



ARTIGO DE REVISÃO

Prophylactic central neck dissection and local recurrence in papillary thyroid microcarcinoma: a meta-analysis[☆]



Hui Su e Yujie Li*

Ningbo No. 2 Hospital, Department of Surgical Oncology, Ningbo, China

Recebido em 10 de abril de 2018; aceito em 19 de maio de 2018

Disponível na Internet em 8 de fevereiro de 2019

KEYWORDS

Central neck dissection;
Local recurrence;
Papillary thyroid microcarcinoma;
Meta-analysis

Abstract

Introduction: For papillary thyroid microcarcinoma patients, the reported incidence of lymph node metastasis is as high as 40%, and these occur mainly in the central compartment of the neck. Because these metastases are difficult to detect using ultrasonography preoperatively, some authors advocate routine central neck dissection in papillary thyroid microcarcinoma patients at the time of initial thyroidectomy.

Objective: To evaluate whether prophylactic central neck dissection can decrease the local recurrence rate of papillary thyroid microcarcinoma after thyroidectomy.

Methods: The publicly available literature published from January 1990 to December 2017 concerning thyroidectomy plus prophylactic central neck dissection versus thyroidectomy for papillary thyroid microcarcinoma was retrieved by searching the national and international online databases. A meta-analysis was performed after the data extraction process.

Results: Four studies were finally included with a total of 727 patients, of whom, 366 cases underwent thyroidectomy plus prophylactic central neck dissection and 361 cases received thyroidectomy only. As shown by the meta-analysis results, the recurrence rates in cases of thyroidectomy plus prophylactic central neck dissection were approximately 1.91% and were significantly lower than those with thyroidectomy only (OR = 0.24, 95% CI [0.10, 0.56], $p = 0.0009$).

Conclusion: For patients with papillary thyroid microcarcinoma, thyroidectomy plus prophylactic central neck dissection is a safe and efficient procedure and it results in lower recurrence rate. Since the evidences are of low quality (non-randomized studies), further randomized trials are needed.

© 2018 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

DOI se refere ao artigo: <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2018.05.004>

[☆] Como citar este artigo: Su H, Li Y. Prophylactic central neck dissection and local recurrence in papillary thyroid microcarcinoma: a meta-analysis. Braz J Otorhinolaryngol. 2019;85:237–43.

* Autor para correspondência.

E-mail: liyujie24@gmail.com (Y. Li).

A revisão por pares é da responsabilidade da Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial.

PALAVRAS-CHAVE

Esvaziamento cervical central;
Recidiva local;
Microcarcinoma papilífero de tireoide;
Metanálise

Esvaziamento cervical central profilático e recidiva local de microcarcinoma papilífero de tireoide: uma metanálise**Resumo**

Introdução: A incidência relatada de metástases linfonodais chega a 40% em pacientes com microcarcinoma papilífero de tireoide e essas ocorrem principalmente no compartimento cervical central. Como essas metástases são difíceis de ser detectadas com o uso de ultrassonografia no pré-operatório, alguns autores defendem o esvaziamento cervical central de rotina em pacientes portadores de microcarcinoma papilífero de tireoide no momento da tireoidectomia inicial.

Objetivo: Avaliar se o esvaziamento cervical central profilático pode diminuir a taxa de recorrência local de microcarcinoma papilífero de tireoide após a tireoidectomia.

Método: A literatura disponível, publicada de janeiro de 1990 a dezembro de 2017, sobre tireoidectomia com esvaziamento cervical central profilático *versus* tireoidectomia somente para microcarcinoma papilífero de tireoide foi obtida através de busca nas bases de dados online nacionais e internacionais. A metanálise foi feita após o processo de extração de dados.

Resultados: Quatro estudos foram finalmente incluídos na metanálise, com 727 pacientes, dos quais 366 foram submetidos à tireoidectomia com esvaziamento cervical central profilático e 361 só receberam tireoidectomia. Como mostrado pelos resultados da metanálise, as taxas de recorrência com tireoidectomia com esvaziamento cervical central profilático foram de 1,91% e foram significativamente menores do que aquelas em pacientes submetidos somente à tireoidectomia (OR=0,24, IC95% [0,10-0,56], $p=0,0009$).

Conclusão: Para pacientes com microcarcinoma papilífero de tireoide, o esvaziamento cervical central profilático é um procedimento seguro e eficiente e resulta em menor taxa de recorrência. Como as evidências são de baixa qualidade (estudos não randomizados), mais estudos randomizados são necessários.

© 2018 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

O microcarcinoma papilífero de tireoide (MCPT) é definido como um carcinoma papilífero da tireoide que é igual ou inferior a 1,0 cm em sua maior dimensão, de acordo com o sistema de classificação da Organização Mundial da Saúde para tumores da tireoide.¹ A maioria dos MCPTs não é palpável e é clinicamente não aparente.² A incidência relatada de metástases linfonodais em pacientes com MCPT chega a 40% e essas ocorrem principalmente no compartimento cervical central.³⁻⁵ Como essas metástases são difíceis de ser detectadas com o uso de ultrassonografia no pré-operatório, alguns autores defendem o esvaziamento cervical central (ECC) de rotina em pacientes com MCPT no momento da tireoidectomia inicial.⁶⁻⁹ O objetivo deste estudo foi avaliar a influência do ECC nas complicações pós-operatórias e na recorrência de pacientes com MCPT.

Material e método**Estratégia de busca**

As bases de dados PubMed, Web of Knowledge e Ovid foram pesquisadas de janeiro de 1990 a dezembro de 2017 no idioma inglês. Os termos de busca usados foram *thyroidectomy*, *central neck dissection*, *local recurrence* e *papillary thyroid microcarcinoma*. As listas de referências

de artigos relevantes foram verificadas manualmente para localizar quaisquer estudos faltantes.

Seleção dos estudos

Os estudos identificados foram avaliados em relação à elegibilidade para inclusão na revisão, analisaram-se os títulos, resumos e as palavras-chave de cada artigo recuperado.

Os estudos foram restritos àqueles publicados em inglês. Estudos clínicos relativos a comparações de quaisquer aspectos entre o grupo CND+ e o grupo CND- para MCPT também foram incluídos.

Extração de dados

Dois coautores (LY e SH) avaliaram independentemente a qualidade metodológica de cada estudo, usaram os critérios do índice metodológico para ensaios clínicos não randomizados (MINORS).¹⁰ As seguintes variáveis foram registradas: autores, periódico e ano de publicação, número de pacientes, idade, paralisia transitória do nervo laríngeo recorrente (NLR), paralisia permanente do NLR, hipoparatiroidismo transitório, hipoparatiroidismo permanente e recorrência. Se necessário, os autores correspondentes dos estudos foram contatados para a obtenção de informações suplementares.

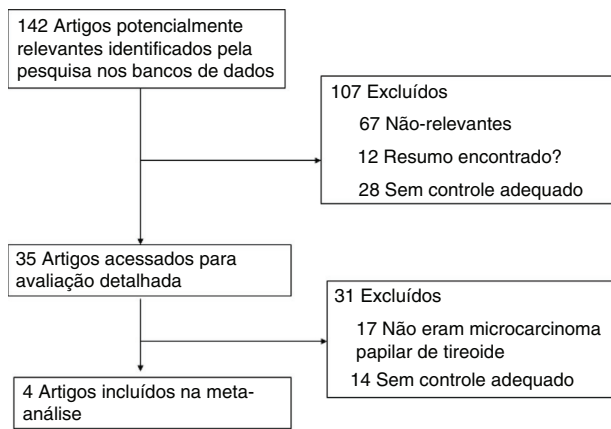


Figura 1 Fluxograma dos resultados da pesquisa bibliográfica.

Análise estatística

Uma metanálise formal foi feita para todos os estudos incluídos, comparou os resultados de ECC+e ECC- para MCPT. Os desfechos em nosso estudo foram paralisia transitória do NLR, paralisia permanente do NLR, hipoparatiroidismo transitório, hipoparatiroidismo permanente e recorrência. Um modelo de efeitos fixos foi usado para calcular uma *odds ratio* (OR) agrupada com seu intervalo de confiança (IC) de 95%. A heterogeneidade foi explorada com a estatística I^2 , uma medida de quanto a variação entre os estudos, em vez do acaso, pode ser atribuída às diferenças entre os estudos. $I^2 > 50\%$ foi considerado como indicativo de forte heterogeneidade. O *software Cochrane Collaboration's Review Manager* (RevMan versão 5.0) foi usado para a análise de dados.

Resultados

Seleção dos estudos

Foram identificados 142 artigos potencialmente relevantes (fig. 1). Após a exclusão de referências duplicadas, literatura não relevante e aquelas que não satisfizeram os critérios de inclusão, 35 artigos foram considerados para a metanálise. Após cuidadosa revisão do texto completo desses artigos, foram incluídos quatro estudos. As características dos estudos foram resumidas na tabela 1.

Os dados demográficos dos pacientes nos quatro estudos são apresentados na tabela 1. Todos os artigos eram ensaios clínicos retrospectivos. As datas de publicação variaram de janeiro de 1990 a dezembro de 2017. As amostras dos estudos variaram de 101 a 242 pacientes. As avaliações dos estudos não randomizados são mostradas na tabela 2. A mediana do escore de qualidade foi de 12,5.

Medidas de desfecho

Foram analisados 366 pacientes submetidos a ECC+e 361 pacientes submetidos a ECC-. Os critérios para hipocalcemia temporária/permanente, paralisia transitória do nervo laríngeo recorrente e recorrências são resumidos na tabela 3.

A paralisia transitória do nervo laríngeo recorrente foi observada em três estudos, o grupo ECC- mostrou menores taxas de paralisia transitória, embora uma diferença significativa não tenha sido encontrada (OR = 1,28; IC95% [0,42-3,92], $p = 0,66$) (fig. 2). A prevalência de paralisia permanente de NLR foi de 0,79% no grupo ECC+ vs. 1,36% no grupo ECC-, sem diferença significativa (OR = 0,59, IC95% [0,10-3,57], $p = 0,56$) (fig. 2). Três estudos avaliaram pacientes em relação à hipocalcemia transitória. A prevalência de hipocalcemia transitória foi de 32,23% no grupo ECC+e 19,71% no grupo ECC- e essa diferença não foi significativa (OR = 2,09, IC95% [0,98-4,45], $p = 0,06$) (fig. 3). A prevalência de hipocalcemia permanente foi de 2,99% no grupo ECC+ versus 1,09% no grupo ECC-, não foi observada diferença significativa (OR = 2,43, IC95% [0,74-7,91], $p = 0,14$) (fig. 2).

A recorrência foi avaliada nos quatro estudos. As taxas de recorrência no grupo ECC+ foram de 1,91% e foram significativamente menores do que no grupo ECC- (OR = 0,24, IC95% [0,10, 0,56], $p = 0,0009$) (fig. 4).

Discussão

Taxas mais altas de complicações, como hipocalcemia temporária, hipocalcemia permanente e paralisia do NLR, são frequentemente citadas em argumentos contra o ECC profilático no tratamento do MCPT.^{15,16} A hipocalcemia temporária tem sido relatada em 20% a 50% dos casos.¹⁷⁻¹⁹ Em nossa metanálise, a incidência de hipocalcemia temporária e permanente não apresentou diferença entre os

Tabela 1 Visão geral dos estudos revisados

Autor, ano	País	Nº de pacientes	Sexo (masculino/feminino)	Origem do paciente	Média da idade	Desenho do estudo
Hyun et al. 2012 ¹¹	Coreia	152	CND + : 9/56 CND-: 20/67	University of Ulsan	CND + : 46 CND-: 48	Retrospectivo
Choi et al., 2008 ¹²	Coreia	101	CND + : 6/42 CND-: 11/42	University of Ulsan	CND + : 52 CND-: 48	Retrospectivo
Zhang et al., 2015 ¹³	China	242	CND + : 26/108 CND-: 27/81	Peking Union Medical College Hospital,	CND + : 48 CND-: 45	Retrospectivo
So et al., 2012 ¹⁴	Coreia	232	CND + : 98/21 CND-: 97/16	Sungkyunkwan University School of Medicine,	CND + : 49.18 CND-: 49.75	Retrospectivo

CND-, tireoidectomia total (TT) isolada/hemitireoidectomia isolada; CND+, TT/hemitireoidectomia + dissecação de linfonodos centrais.

Tabela 2 Avaliação da qualidade dos estudos com o índice metodológico para ensaios clínicos não randomizados (MINORS)

Autor, ano	Objetivo claramente definido	Inclusão de pacientes consecutivos	Coleta prospectiva de dados	Desfechos apropriados ao objetivo do estudo	Ausência de viés de aferição para o desfecho do estudo	Período de seguimento apropriado para o objetivo do estudo	Perda de seguimento < 5%	Cálculo prospectivo Do tamanho da amostra	Score
Hyun et al., 2012	2	2	2	2	2	1	2	0	13
Choi et al., 2008	2	2	2	1	1	1	2	0	11
Zhang et al., 2015	2	2	2	2	1	2	2	0	13
So et al., 2012	2	2	2	2	2	1	2	0	13

(0) representa o fato de que o item não foi relatado no artigo; (1) representa o fato de que o item foi relatado, mas de forma deficiente e (2) representa o fato de que o item foi relatado de forma completa e adequada.

Tabela 3 Critérios para complicações e recorrências

Autor, ano	Critérios usados para hipocalcemia temporária	Critérios usados para hipocalcemia permanente	Critérios usados para paralisia temporária do NLR	Critérios usados para paralisia permanente do NLR	Critérios usados para as recidivas
Hyun et al., 2012	-	-	-	-	-
Choi et al., 2008	Necessidade de reposição exógena de cálcio para manter uma variação normal de cálcio sérico total ($8 \pm 10,4$ mg/dL) ou para eliminar os sinais e sintomas clínicos de hipocalcemia	A reposição de cálcio foi necessária por mais de 12 meses	-	-	Confirmado por citologia aspirativa por agulha fina guiada por ultrassonografia
Zhang et al., 2015	Cálcio sérico < 8 mg/dL a qualquer momento durante o período inicial de 6 meses de seguimento	Necessidade de cálcio que continuou além de 6 meses após a cirurgia com cálcio sérico persistente < 8 mg/dL	Por laringoscopia de fibra óptica entre 0 e 6 meses após a operação	Confirmado por laringoscopia de fibra óptica depois de 6 meses após a operação	Detectado por ultrassonografias cervicais seriadas ou cintilografia da tireoide
So et al., 2012	Pelo menos 1 evento de sintomas hipocalcêmicos (dormência perioral, parestesias das mãos e pés, sinal de Chvostek e sinal de Trousseau) ou pelo menos um evento de hipocalcemia bioquímica (nível de Ca ionizado $< 1,0$ mmol/L)	Sintomas persistentes ou hipocalcemia bioquímica persistente com duração maior do que 6 meses.	Verificado com um laringoscópio flexível de fibra óptica ou um laringoscópio telescópico rígido.	-	-

dois grupos, sugeriu que o esvaziamento do compartimento cervical central não aumentou o dano às glândulas paratireoides. Da mesma forma, as taxas de lesão temporária e permanente do NLR não aumentaram com o ECC profilático.

Alguns estudos relataram que o papel do ECC no MCPT permanece incerto, já que nenhuma evidência demonstrou que o ECC melhora o controle locorregional ou a sobrevida no MCPT.^{20,21} Wada et al.² compararam a taxa de recorrência de 235 pacientes com MCPT submetidos a esvaziamento cervical profilático com a de 155 pacientes com MCPT incidental que não foram submetidos ao esvaziamento cervical. Após um seguimento de 60 meses, a taxa de recorrência foi de 0,43% para o grupo de esvaziamento e de 0,65% para o grupo de não esvaziamento. Não houve significância estatística. Além disso, Appetecchia et al.²² não acreditam que o ECC seja necessário, porque as taxas de mortalidade relatadas do MCPT variam de 0% a 1% e o ECC não oferece benefícios de sobrevida. No entanto, as taxas de recorrência em ECC + foram significativamente menores do que aquelas em ECC- em nossa metanálise. Shen et al. mostraram uma tendência similar à diminuição da recorrência em pacientes submetidos ao ECC profilático.²³

Por outro lado, a incidência de metástases linfonodais centrais (MLCs) é relativamente comum em pacientes com MCPT. A dissecação linfonodal é geralmente indicada quando há linfadenopatia cervical detectada no período pré ou intraoperatório.

Nesse caso, a dissecação central dos linfonodos deve ser feita no momento da cirurgia da tireoide, uma vez que a cirurgia subsequente para metástases linfonodais cervicais pode ser tecnicamente difícil. No entanto, o efeito do esvaziamento linfonodal profilático em pacientes sem linfadenopatia pré-operatória ou intraoperatória tem sido contestado.²⁴ Atualmente, o desempenho diagnóstico da ultrassonografia (US) para determinar a presença de MLCs em pacientes com MCPT não é totalmente confiável. A variação da sensibilidade da US na previsão de MLCs para pacientes com MCPT foi relatada entre 21,6% e 38,0%.^{6,25,26} Vários estudos demonstraram que MLCs são observados em 31% a 64,1% dos pacientes com MCPT.^{22,27,28} Simpson et al.²⁹ relataram dois casos de MCPT que mediam menos de 1,5 mm com metástase linfonodal regional e com características histológicas de regressão. Em nossos estudos incluídos na metanálise, a incidência de MLCs em pacientes com MCPT variou de 29,2% a 40%.¹¹⁻¹³ Recomendamos o esvaziamento profilático do compartimento central no momento da tireoidectomia. Essa recomendação está de acordo com um estudo anterior.³⁰

Em resumo, nossa metanálise demonstrou que não houve aumento da morbidade no grupo ECC +. Em comparação com a tireoidectomia isolada, o ECC profilático combinado pode diminuir a taxa de recorrência local. No entanto, o presente estudo tem algumas limitações. Primeiro, o viés de seleção é o domínio que poderia levar a uma estimativa com viés dos efeitos de procedimentos nessa análise. Em segundo lugar,

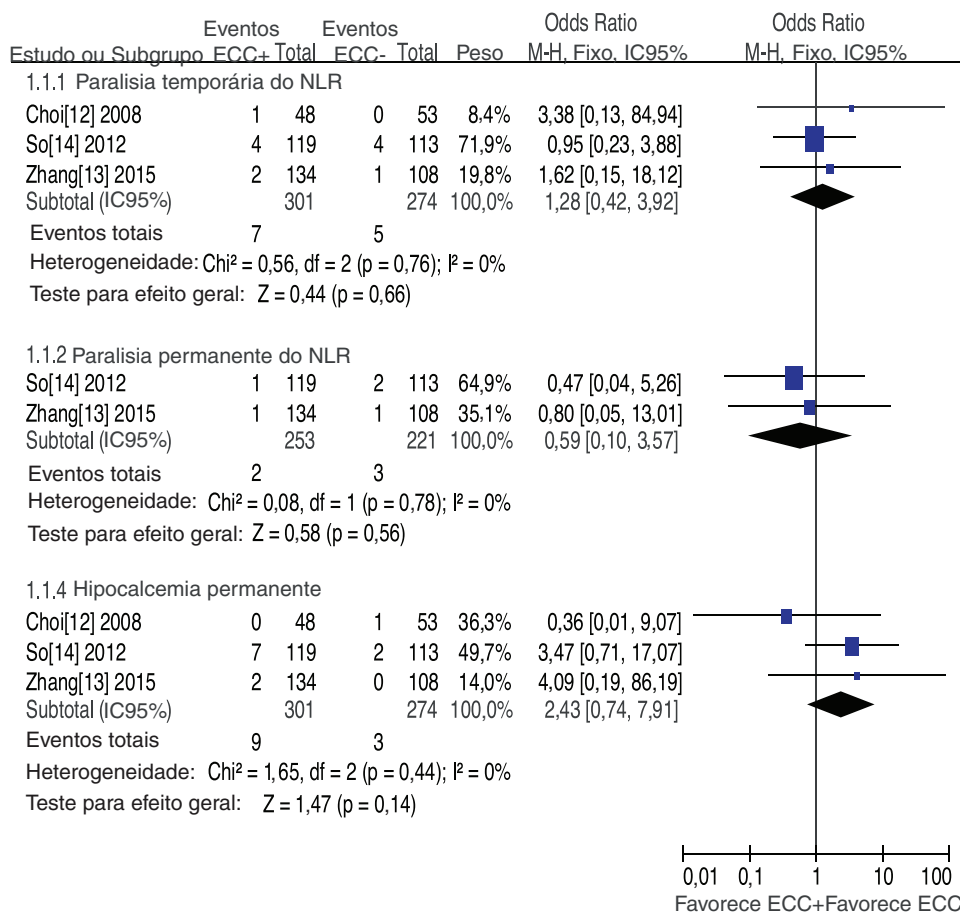


Figura 2 Gráfico Forest plot da comparação de paralisia temporária do NLR e hipocalcemia permanente para ECC + vs. ECC-.

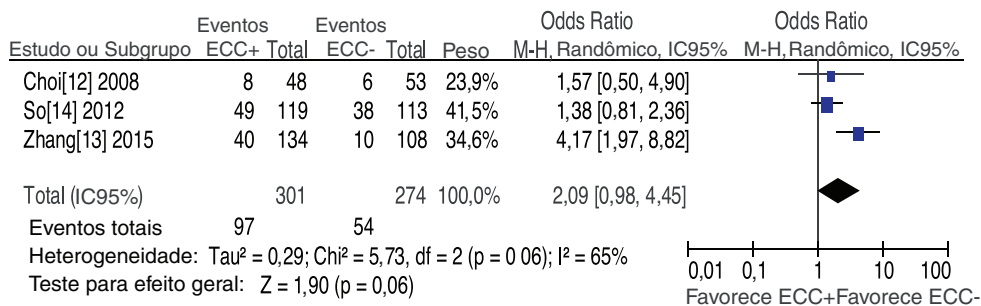


Figura 3 Gráfico Forest plot da comparação de hipocalcemia temporária para ECC + vs. ECC-.

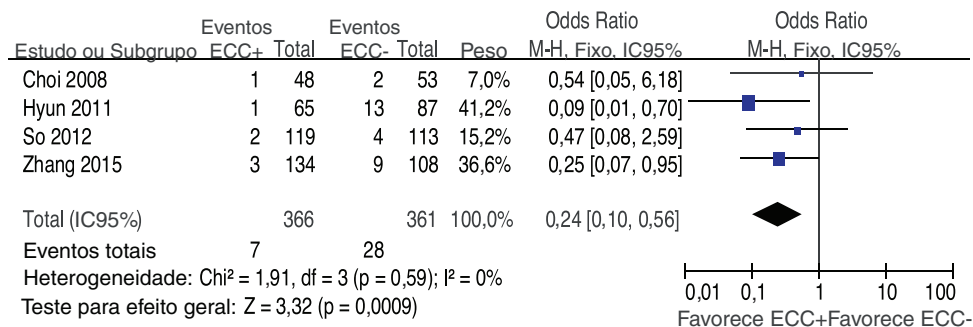


Figura 4 Gráfico Forest plot da comparação de recorrência para ECC + vs. ECC-.

o presente estudo pode ter sido limitado pelo seu desenho retrospectivo não randomizado. Terceiro, a decisão de fazer o ECC pode ter sido influenciada pela preferência do cirurgião.

Conclusão

Em comparação com o grupo ECC-, o ECC profilático combinado com a tireoidectomia é um procedimento seguro e eficiente. Ele não apenas extirpa as metástases de linfonodos centrais ocultos, mas também resulta em menor taxa de recorrência local de microcarcinoma papilífero de tireóide. Como as evidências são de baixa qualidade (estudos não randomizados), mais estudos randomizados são necessários.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

- Hedinger C, Williams ED, Sobin LH. The WHO histological classification of thyroid tumors: a commentary on the second edition. *Cancer*. 1989;63:908-11.
- Wada N, Duh QY, Sugino K, Iwasaki H, Kameyama K, Mimura T, et al. Lymph node metastasis from 259 papillary thyroid microcarcinomas: frequency, pattern of occurrence and recurrence, and optimal strategy for neck dissection. *Ann Surg*. 2003;237:399-407.
- Harach HR, Franssila KO, Wasenius VM. Occult papillary carcinoma of the thyroid. A "normal" finding in Finland. A systematic autopsy study. *Cancer*. 1985;56:531-8.
- Yamamoto Y, Maeda T, Izumi K, Otsuka H. Occult papillary carcinoma of the thyroid. A study of 408 autopsy cases. *Cancer*. 1990;65:1173-9.
- Rodriguez JM, Moreno A, Parrilla P, Sola J, Soria T, Tebar FJ, et al. Papillary thyroid microcarcinoma: clinical study and prognosis. *Eur J Surg*. 1997;163:255-9.
- Kim E, Park JS, Son KR, Kim JH, Jeon SJ, Na DG. Preoperative diagnosis of cervical metastatic lymph nodes in papillary thyroid carcinoma: comparison of ultrasound, computed tomography, and combined ultrasound with computed tomography. *Thyroid*. 2008;18:411-8.
- Ito Y, Tomoda C, Uruno T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, et al. Clinical significance of metastasis to the central compartment from papillary microcarcinoma of the thyroid. *World J Surg*. 2006;30:91-9.
- Alvarado R, Sywak MS, Delbridge L, Sidhu SB. Central lymph node dissection as a secondary procedure for papillary thyroid cancer: is there added morbidity? *Surgery*. 2009;145:514-8.
- Chisholm EJ, Kulinskaya E, Tolley NS. Systematic review and meta-analysis of the adverse effects of thyroidectomy combined with central neck dissection as compared with thyroidectomy alone. *Laryngoscope*. 2009;119:1135-9.
- Slim K, Nini E, Forestier D, Kwiatkowski F, Panis Y, Chipponi J. Methodological index for non-randomized studies (MINORS): development and validation of a new instrument. *ANZ J Surg*. 2003;73:712-6.
- Hyun SM, Song HY, Kim SY, Nam SY, Roh JL, Han MW, et al. Impact of combined prophylactic unilateral central neck dissection and hemithyroidectomy in patients with papillary thyroid microcarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2012;19:591-6.
- Choi SJ, Kim TY, Lee JC, Shong YK, Cho KJ, Ryu JS, et al. Is routine central neck dissection necessary for the treatment of papillary thyroid microcarcinoma? *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2008;1:41-5.
- Zhang L, Liu Z, Liu Y, Gao W, Zheng C. The clinical prognosis of patients with cN0 papillary thyroid microcarcinoma by central neck dissection. *World J Surg Oncol*. 2015;13:138.
- So YK, Seo MY, Son YI. Prophylactic central lymph node dissection for clinically node-negative papillary thyroid microcarcinoma: influence on serum thyroglobulin level, recurrence rate, and postoperative complications. *Surgery*. 2012;151:192-8.
- Rosenbaum MA, McHenry CR. Central neck dissection for papillary thyroid cancer. *Arch Otolaryngology Head Neck Surg*. 2009;135:1092-7.
- Roh JL, Park JY, Park CY. Total thyroidectomy plus neck dissection in differentiated papillary thyroid carcinoma patients: pattern of nodal metastases, morbidity, recurrence and postoperative levels of serum parathyroid hormone. *Ann Surg*. 2007;245:604-10.
- Moo TA, McGill J, Allendorf J, Lee J, Fahey T III, Zarnegar R. Impact of prophylactic central neck lymph node dissection on early recurrence in papillary thyroid carcinoma. *World J Surg*. 2010;34:1187-91.
- Moo TA, Umunna B, Kato M, Butriago D, Kundel A, Lee JA, et al. Ipsilateral versus bilateral central neck lymph node dissection in papillary thyroid carcinoma. *Ann Surg*. 2009;250:403-8.
- Lee YS, Kim SW, Kim SK, Kang HS, Lee ES, Chung KW, et al. Extent of routine central lymph node dissection with small papillary thyroid carcinoma. *World J Surg*. 2007;31:1954-9.
- Ito Y, Uruno T, Nakano K, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, et al. An observational trial without surgical treatment in patients with papillary microcarcinoma of the thyroid. *Thyroid*. 2003;13:381-7.
- British Thyroid Association and Royal College of Physicians. Guidelines for the management of thyroid cancer. 2nd ed; 2007. <http://www.british-thyroid-association.org/Guidelines/> [acesso 28.04.14].
- Appetecchia M, Scarcello G, Pucci E, Procaccini A. Outcome after treatment of papillary thyroid microcarcinoma. *J Exp Clin Cancer Res*. 2002;21:159-64.
- Shen WT, Ogawa L, Ruan D, Suh I, Duh QY, Clark OH. Central neck lymph node dissection for papillary thyroid cancer: the reliability of surgeon judgement in predicting which patients will benefit. *Surgery*. 2010;148:398-403.
- Ito Y, Higashiyama T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, Matsuzuka F, et al. Prognosis of patients with benign thyroid diseases accompanied by incidental papillary carcinoma undetectable on preoperative imaging tests. *World J Surg*. 2007;31:1672-6.
- Ito Y, Jikuzono T, Higashiyama T, Asahi S, Tomoda C, Takamura Y, et al. Clinical significance of lymph node metastasis of thyroid papillary carcinoma located in one lobe. *World J Surg*. 2006;30:1821-8.
- Hwang HS, Orloff LA. Efficacy of preoperative neck ultrasound in the detection of cervical lymph node metastasis from thyroid cancer. *Laryngoscope*. 2011;121:487-91.
- Lim YC, Choi EC, Yoon YH, Kim EH, Koo BS. Central lymph node metastases in unilateral papillary thyroid microcarcinoma. *Br J Surg*. 2009;96:253-7.
- Roh JL, Kim JM, Park CI. Central cervical nodal metastasis from papillary thyroid microcarcinoma: pattern and factors predictive of nodal metastasis. *Ann Surg Oncol*. 2008;15:2482-6.
- Simpson KW, Albores-Saavedra J. Unusual findings in papillary thyroid microcarcinoma suggesting partial regression: a study of two cases. *Ann Diagn Pathol*. 2007;11:97-102.
- So YK, Son YI, Hong SD, Seo MY, Baek CH, Jeong HS, et al. Subclinical lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: a study of 551 resections. *Surgery*. 2010;148:526-31.