

분화갑상선암의 N 병기(N Staging)의 최근 동향

서울대학교 의과대학 병리학교실

민혜숙

N Stage: Controversies and Recent Issues

Hye Sook Min

Department of Pathology, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

The current TNM staging including N staging has been suggested as a gold standard for the appropriate therapy in the well differentiated thyroid cancer patients. N staging was established based on histopathologic findings, however, the newly suggested prognostic factors for the revision of N staging include some clinicopathologic factors, such as clinical metastasis (macrometastasis), large node metastasis (≥ 3 cm), extranodal extension and the number of metastatic node. Recently, American Thyroid Association reported the possibility that the low-risk group patients would be overestimated as high-risk group patients that leads to the overtreatment, the following unnecessary complication and the economic cost. The preexisting N1a/N1b classification by anatomical location of metastatic node still remains as a strong prognostic factor; however, many evidences indicated that the clinicopathologic factors described above should be considered in the risk stratification in the near future. Thus, it needs to be stressed that the four factors of micrometastasis, large node metastasis (≥ 3 cm), gross or microscopic extranodal extension and multiple metastatic node (> 5 cm) have been established as negative or positive prognostic factors and should be noted in clinical practice.

Key Words: Well differentiated thyroid carcinoma, TNM staging, N staging, Nodal metastasis

서론

TNM 병기는 암의 크기와 그 범위, 즉 암이 주변으로 얼마나 퍼져있는지 여부를 일목요연하게 정리한 후 각 병기에 따라 위험도를 분류하여 향후 치료의 기준점을 제시하고자 고안된 체계이다. 분화갑상선암에서도 십 수 가지가 넘는 병기체계가 존재하나 그 중에서도 TNM 병기는 임상 적용이 비교적 용이하고 환자의 예후를 잘 반영하는 것으로 평가되어 현재 가장 널리 쓰여지는 최적 표준(gold standard)으로 받아들여지고 있다.^{1,2)} N 병기(N staging)는 TNM 병기에 포함되어 있으며 주변 림프절로 전이된 암의 범위에 대한 기술

체계이다. TNM 병기의 림프절 병기의 일반적 원칙에 따르면 주변 림프절로의 전이가 없는 경우 N0, 주변 림프절로의 전이의 개수 혹은 범위에 따라 N1, N2, N3 등으로 표기하고 주변 림프절로의 전이를 평가할 수 없는 경우는 NX로 표기한다.¹⁾

분화갑상선암의 N 병기는 Table 1과 같으며, 앞서 기술한 림프절 병기의 원칙을 따른다. 전이가 있는 경우 N1이며, 전이암이 있는 경부림프절의 해부학적 위치가 기준이 되어 N1a와 N1b로 이를 나눈다. 알려진 바와 같이 level VI의 경부 중심부 림프절로의 전이는 N1a, 그 외 경부 외측 림프절로의 전이 혹은 인두뒤림프절과 상부 종격동 림프절로의 전이는 N1b로 표시한다. 물론 그 외의 림프절전이가 있는 경우 따로 보고서

Received September 27, 2012 / Revised October 19, 2012 / Accepted October 20, 2012

Correspondence: Hye Sook Min, MD, PhD, Department of Pathology, Seoul National University College of Medicine, 28 Yeongeong-dong, Jongno-gu, Seoul 110-744, Korea.

Tel: 82-2-2072-2828, Fax: 82-2-743-5530, E-mail: lilloa@snuh.org

Copyright © 2012, the Korean Thyroid Association. All rights reserved.

© This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Table 1. N stage in differentiated thyroid cancer (TNM stage)¹⁾

NX	Regional (nearby) lymph nodes cannot be assessed
N0	No spread to nearby lymph nodes
N1	The cancer has spread to nearby lymph nodes
N1a	Spread to level VI LNs around the thyroid in the neck (called pretracheal, paratracheal, and prelaryngeal/Delphian)
N1b	Spread to other LNs in the neck (called cervical; levels I, II, III, IV, V) or LNs behind the throat (retropharyngeal) or LNs in the upper chest (level VII, superior mediastinal)

에 명기해야 한다. 또한, 현 TNM 병기에서는 선택적 경부림프절 절제(selective neck dissection)의 경우 절제된 림프절의 개수를 6개 이상, 근치적 경부림프절 절제(radical neck dissection)의 경우는 절제된 림프절의 개수를 10개 이상 확보할 것을 권고하고 있다. 그러나 위의 개수를 확보하지 못한 경우에도 림프절전이기가 없다면 N0로 표시할 수 있으며,¹⁾ 몇 개 이상의 림프절을 절제했을 때 N 병기를 정확하게 평가할 수 있는지에 대한 구체적인 언급은 없는 실정이다.

분화갑상선암은 림프절전이의 빈도가 매우 높다고 할 수 있는데, 문헌에 따르면 일반적인 분화갑상선암에서는 약 80%, 미세암의 경우 약 65%에 이르기까지 림프절전이가 보고되어 있다.³⁻⁵⁾ 반면 전체적인 생존율에 있어 그 예후인자로서의 의미는 매우 축소되어, 현재 림프절전이는 생존율의 예측인자라기보다는 국소재발의 독립적인 위험인자로 간주되고 있다.⁵⁻⁹⁾ 그러나 분화갑상선암의 국소재발은 기관, 대혈관, 되돌이후두신경 등 주요 구조물이 위치한 경부에서 빈번히 일어나므로 이는 전체적인 생존율과 환자의 삶의 질에 실제적인 영향을 미친다고 할 수 있으며, 따라서 국소재발률은 분화갑상선암 치료의 효과를 검증할 수 있는 훌륭한 지표 중 하나이다.^{6,8)} 이러한 의미에서 분화갑상선암의 림프절전이 및 그 병기 결정은 여전히 중요한 예후인자라고 할 수 있을 것이다.

림프절전이의 해부학적 분포를 보면, 림프액의 경로를 비추어 볼 때 갑상선 중하부 혹은 협부에 주 종괴가 위치한 경우 전이는 중심부 림프절에서 발견될 가능성이 높고 갑상선 상부 쪽에 주 종괴가 위치할 경우 동측 외측 경부림프절로 전이할 가능성이 높다는 추측이 있다. 그러나 실제 보고된 결과를 종합하여 보면 분화갑상선암의 전이 경로는 예측이 불가능하다고 할 수 있다.⁸⁾ 또한 전체적으로 동측 중심부 림프절의 전이가 가장 흔하고 턱끝밑 림프절의 전이는 매우 드문 것으로 알려져 있다. 중심부 림프절과 외측 림프절의 전이, 즉 N1a와 N1b의 비율은 거의 비슷한 빈도로 보고되고 있

으며, 특히 외측 경부림프절의 전이가 있는 경우 대부분(∼90%)은 중심부 림프절의 전이가 함께 발견되나, 중심부 림프절의 전이 소견이 없이 외측 림프절로의 전이만 단독으로 발견되는 ‘도약전이(skip metastasis)’의 경우도 20%에 이른다. 동측 뿐 아니라 반대측 림프절로 함께 전이하는 경우의 빈도도 30%까지 보고된 바 있다.⁸⁾

이러한 N 병기는 45세 이상의 환자군의 경우 전체적인 TNM 병기의 결정에 매우 큰 영향을 미친다. T1 암종의 경우 그 극단적인 예라 할 수 있는데, T1이면서 N0이면 전체적인 병기는 I에 속하나 중심부 림프절에 전이가 하나라도 있으면(N1a) 병기 III로 상향된다. 또한, 외측 림프절에 전이가 하나라도 있으면(N1b) 바로 병기 IVa로 상향되어, T4a의 종괴가 외측 림프절에 전이가 있는 경우와 같은 병기에 해당하게 된다. 이는 해부학적 지표에 의해 나뉜 림프절 병기가 암종의 크기와 범위를 기술하는 T 병기를 압도하는 예후 지표로 제시된 것이며, 임상적 적용에 있어 많은 논란점을 시사하고 있다.

최근에 발표된 연구들, 특히 TNM 병기를 적용하지 않는 국외 기관들의 결과를 살펴보면 TNM 병기의 림프절 병기에 대한 많은 개선점을 시사하고 있으며 최근 미국갑상선학회(American Thyroid Association, ATA)에서도 개정의 필요성을 기술한 바 있다.¹⁰⁾ 분화갑상선암의 N1 병기의 개정 및 세분화의 목적은 실제보다 과도한 병기 산정을 예방하고자 하는 것이다. 즉, 저위험도의 환자군을 고위험군에 포함시킴으로써 불필요한 치료를 받게 하여 발생하는 비용과 치료의 부작용 등을 감소시키고자 하는 것이다. 최근 보고들에 따르면 현 N 병기의 세분화를 위해 추가적으로 반영될 수 있는 인자들로는 미세전이(micrometastasis), 크기가 큰 림프절전이(large node metastasis), 림프절 주변조직 침습(extranodal extension), 림프절전이의 개수(number of metastatic node) 등을 들 수 있다.

미세전이(micrometastasis)의 임상적 의미

미세전이는 림프절 내 전이 병소의 최대직경이 2 mm보다 작은 크기인 경우로 정의된다.¹¹⁾ 분화갑상선암의 미세전이는 매우 흔하게 관찰되는 전이 병소이나 여러 제한점으로 인해 객관적인 비교 분석적 보고가 거의 없다고 할 수 있다. 가장 큰 제한점은 일단 병소의 크기를 측정할 수 있는 기준이 없다는 것이다. 분화갑상선암은 양성변화를 종종 동반하며 유두상 혹은 여포상 성장을 흔히 보이므로 최대 직경이 2 mm 미만임을 증명하기 위한 기술적인 측면의 기준이 필요하다. 또한, 매우 작은 미세 병소를 모두 발견하기 위한 면역조직화학검사의 시행 여부와, 외측 경부림프절 절제 시 1-1.5%의 빈도로 발견되는 갑상선조직의 양성봉입(benign inclusion)과의 감별기준¹²⁾ 등 미세전이의 발견을 위한 일관화된 프로토콜이 필요하다. 최근 보고에 따르면 미세전이를 보이는 환자군에서 2 mm 이상의 전이 병소를 가진 환자군과 비교하였을 때 유의하게 낮은 국소재발률을 보였다는 결과가 있으나(5% vs. 32%)¹¹⁾ 미세전이를 가진 환자군이 추가적인 방사성요오드 치료를 받을 필요가 없는지에 대해서는 결론을 내리지 못하고 있으며, 그 이유는 이 연구에서 미세전이를 보이는 환자군과 나머지 전이 환자군에서 모두 수술 후 방사성요오드 치료를 시행하였기 때문이다. 이 논점에 대한 전향적인 연구의 부재에도 불구하고, 최근 문헌들은 미세전이가 있는 증례들은 크기가 2 mm 이상인 증례들에 비해 아마도 추가적인 수술적 치료는 필요하지 않으며 오랜 추적 기간 후에도 임상적으로 문제가 되는 경우는 매우 드물다고 기술하고 있다.^{11,13)} 미세전이를 가진 환자군에서 과연 추가적인 방사성요오드 치료를 받을 필요가 없는지, 미세전이가 시간이 흐르면 2 mm 이상으로 자라나게 되는지, 갑상선유두암의 매우 높은 림프절전이 빈도에 비해 국소재발의 빈도가 60% 미만으로 보고되는 이유를 미세전이 현상이 설명해 줄 수 있는지 여부 등은 향후 연구결과와 축적이 필요한 부분이라고 할 수 있다.¹³⁾

림프절전이 병소의 크기 (large node metastasis)

림프절전이 병소의 크기가 환자의 무병생존율(disease free survival) 및 요인 특이적 생존율(cause specific

survival)에 영향을 미친다는 결과는 주로 최근 일본 연구팀이 보고한 바 있으며, 이 결과에 따라 일본 Kuma 병원의 갑상선암 위험등급 권고안은 림프절전이의 유무보다는 림프절전이의 크기(3 cm 기준)에 따라 고위험군과 저위험군으로 나누고 있다.¹⁴⁾ Ito 등^{15,16)}에 의하면 크기가 3 cm를 초과하는 전이성 병소가 있는 환자군은 전체 환자군의 약 3%였으며 이들은 통계적으로 유의하게 높은 국소재발률과 낮은 생존율을 보였고 Sugitani 등¹⁷⁾도 전체 환자군의 약 10%에서 3 cm 이상의 큰 전이성 병소를 발견하였고 역시 유의하게 낮은 생존율을 보고하였다. 이 외에 1 cm 이상의 전이 병소가 유의하게 낮은 전체 생존율을 보인다는 보고가 있었다.¹⁸⁾ 이러한 크기 인자는 앞서 기술한 미세전이와 마찬가지로 크기 측정의 객관적인 기준점의 확립이 가장 어려운 부분이다. 일본 연구팀의 보고들은 대부분 수술 전 초음파로 측정한 병소의 크기를 기준으로 하였으며 양성 병소와 고형성 성장을 보이는 병소를 통합하여 분석하였다.¹⁶⁾ 따라서 수술 시야에서의 전이 병소의 육안적 크기와 이후의 병리적 측정 수치는 미세하나 차이가 발생하며, 양성 병변과 고형성 병변은 병리적으로 종양세포의 밀도에 큰 차이를 보이므로 나누어 분석할 필요가 있다.

림프절전이 병소의 림프절 주변조직 침습(extranodal extension)

분화갑상선암의 림프절전이 병소는 때때로 림프절의 피막을 넘어 주변 연부조직으로 침습한다. 실제 전이 병소의 육안적 혹은 현미경적인 림프절 주변 연부조직으로의 침습 여부는 두경부암의 수술 후 방사선 치료 여부를 결정하는 주요 인자 중 하나이고 국소재발률의 예측인자이기도 하다.¹⁹⁾ 림프절전이 병소의 림프절 주변조직 침습은 크게 세 가지 경우로 나누어진다. 첫 번째는 현미경 수준에서 확인 가능한 미세한 크기의 림프절 주변조직 침습, 두 번째는 육안으로 확인 가능한 비교적 크기가 큰 림프절 주변조직 침습, 그리고 세 번째는 연부조직 병변으로서 전이 병소가 림프절을 완전히 대체하여 림프절의 구조가 남아있지 않거나 실제로 림프절과는 관계 없는 연부조직으로의 전이성 병변인 경우이다. 이 중 세 번째를 제외한 첫 번째와 두 번째 경우, 특히 두 번째에 해당하는 육안적으로 확인 가능한 림프절 주변조직 침습의 경우 통계적으로 유의한 높은 국소재발률과 낮은 생존율을 보이는 것으로 보고된 바 있다. 최근 일본연구팀은 수술 시야에서

림프절전이 병소의 주변조직 침습 여부가 확인 가능하였던 증례를 분석하였다.^{15,16,20)} 단, 이 연구들에서의 림프절 주위조직 침습의 기준은 매우 엄격하여서, 주변조직 침습의 결과로 주변 구조물과 유착되어 박리가 가능한 경우를 Ex1, 박리가 불가능하여 림프절과 함께 절제해야 했던 경우를 Ex2로 분류하고 이 중 Ex2로 제한했을 경우 높은 국소재발률과 낮은 생존율을 보이는 결과를 반복적으로 얻을 수 있었다. 수술적으로 박리가 가능 혹은 불가능한 경우로 한정할 경우, 육안적인 림프절 주변조직 침습이라는 인자에 수술적 절제 가능성이라는 부가적인 임상적 의미가 더해진 것으로 해석할 수 있으며, 이는 같은 증례라도 기관에 따라 다른 결과를 얻을 수 있는 다소 주관적인 측면이 있을 수 있다. 또 다른 보고에서는 육안적인 림프절 주변조직 침습뿐 아니라 현미경적인 림프절 주변조직 침습의 경우에도 전체 생존율이 낮았으며¹⁸⁾ 이러한 림프절의 개수가 3개 이상일 때 수술 후에도 환부의 요오드섭취가 지속적으로 관찰되는 persistent disease 현상이 유의하게 증가한다는 결과를 보였다.²¹⁾

전이 림프절의 수 (number of metastatic node)

위암, 대장암 등 다른 고형암의 경우 전이된 림프절의 개수에 따라 림프절 병기가 결정되나 분화갑상선암은 전이된 림프절의 개수가 병기에 도입되지 않고 있다. 최근 보고에 의하면 분화갑상선암에서 3개 이상¹⁸⁾ 혹은 5개 이상¹⁶⁾ 다발성으로 림프절전이를 보이는 경우 유의하게 낮은 무병생존율을 보였다. 또한, Lebouilleux 등²¹⁾은 전이 림프절의 개수가 5개 이하, 6-10개, 10개 초과와 삼 등급 체계가 persistent disease를 예측하는데 통계적으로 유의하며 특히 전이 개수가 10개 초과 시 높은 재발률과 연관되어 있음을 보고하였다. 즉, 기존의 연구 결과에서는 다발성 림프절전이가 있는 경우 높은 국소 재발과 연관되어 있음을 시사하나, 기준점이 되는 전이

림프절의 개수 및 개수에 따른 등급 체계는 향후 정립이 필요하다.

림프절전이의 해부학적 위치

현재 N 병기는 전이된 림프절의 해부학적 위치에 따라 N1a와 N1b로 나누고 있으며 최근 11,000예 이상을 분석한 미국 갑상선암등록 데이터의 연구결과²²⁾는 이를 지지하고 있다. 즉, 중심부 림프절로의 전이에 비해 외측 림프절로의 전이를 보이는 경우가 유의하게 낮은 질병 특이 생존율(disease specific survival)을 보인다는 결과는 여전히 유효하다는 것이다. 이에 비해 임상적 기준점을 중시하는 일본 연구자들의 견해는, 위에서 기술한 바 있는 3 cm 이상의 림프절전이 병소 크기와 육안적으로 확인되는 림프절 외 주변조직으로의 전이 병소 침습 등 위험인자들의 예후예측 능력(prognostic power)이 N1a와 N1b의 해부학적 위치에서 기인하는 예후예측 능력을 상회한다는 것이다.^{14,16)}

결론

현 TNM 병기 및 그 림프절 병기는 조직병리적 관찰을 근거로 정립되었으나 현재 제시되고 있는 N 병기의 세분화를 위한 인자들은 임상적 지표들이 많이 포함되어 있어 다소 혼란스럽다. 그럼에도 불구하고, 최근 미국 갑상선학회에서는 미세전이 등의 이유로 N1의 고위험 환자군으로 분류되나 실제 저위험군일 가능성이 매우 높은 환자군의 경우, 재발률 및 무병생존율의 위험도가 과대평가되고 있다는 점을 상기시키면서 향후 개정될 N 병기에 임상적 지표들이 다소 포함될 가능성이 있다고 기술하고 있다(Table 2).¹⁰⁾ 여기에 포함되는 지표들로는 임상적으로 분명한 전이소견(clinical metastasis), 전이 림프절 5개 이상의 다발성 전이, 3 cm 이상 크기가 큰 림프절전이 병소를 들 수 있다. 기존의 N1a, N1b의 분류를 유지하면서 추가될 것인지, 기존의 분류와 관계없는 새

Table 2. Risk of recurrence based on the characteristics of the lymph node metastasis¹⁰⁾

Pathology	Specific characteristic	Median	Range	Source
Pathologist N1	Clinical N0	2%	0-9%	Wada 2008, Bardet 2008, Yamashita 2009, Cranshaw 2008
	<5 metastatic nodes	4%	3-8%	Lebouilleux 2005, Bardet 2008, Sugitani 2004
	>5 metastatic nodes	19%	7-21%	Lebouilleux 2005, Sugitani 2004
	Clinical N1	22%	10-42%	Ito 2004, Cranshaw 2008, Ito 2009, Wada 2003, Bardet 2008, Ito 2006, Ito 2005, Wada 2008, Moreno 2011, Wada 2008
	Clinical N1 with extranodal extension	24%	15-32%	Lebouilleux 2005, Yamashita 2009

로운 병기가 될 것인지는 정립되지 않았다. 그러나 상기 기술한 네 가지 지표, 즉 미세전이, 크기가 큰 림프절전이(≥ 3 cm), 림프절 주변조직 침습(육안적 혹은 현미경적), 림프절전이의 개수 등은 향후 N 병기에 바로 반영되지 못하더라도 통계적으로 유의한 예후인자로서 검증된 바 있으므로 임상적 적용에 주의를 요한다고 할 것이다.

중심 단어: 분화갑상선암, TNM 병기, N 병기, 림프절전이.

References

- 1) Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A 3rd. *AJCC cancer staging manual*. 7th ed. Chicago: American Joint Committee on Cancer; 2010.
- 2) Lang BH, Lo CY, Chan WF, Lam KY, Wan KY. Staging systems for papillary thyroid carcinoma: a review and comparison. *Ann Surg* 2007;245(3):366-78.
- 3) Clark OH. Thyroid cancer and lymph node metastases. *J Surg Oncol* 2011;103(6):615-8.
- 4) 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(3):399-407.
- 5) Baloch ZW, LiVolsi VA. Prognostic factors in well-differentiated follicular-derived carcinoma and medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2001;11(7):637-45.
- 6) Sakorafas GH, Giotakis J, Stafyla V. Papillary thyroid microcarcinoma: a surgical perspective. *Cancer Treat Rev* 2005;31(6):423-38.
- 7) Zaydfudim V, Feurer ID, Griffin MR, Phay JE. The impact of lymph node involvement on survival in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma. *Surgery* 2008;144(6):1070-7; discussion 7-8.
- 8) Sakorafas GH, Sampanis D, Safioleas M. Cervical lymph node dissection in papillary thyroid cancer: current trends, persisting controversies, and unclarified uncertainties. *Surg Oncol* 2010;19(2):e57-70.
- 9) Toniato A, Boschin I, Casara D, Mazzarotto R, Rubello D, Pelizzo M. Papillary thyroid carcinoma: factors influencing recurrence and survival. *Ann Surg Oncol* 2008;15(5):1518-22.
- 10) Randolph G, Duh QY, Heller KS, Livolsi VA, Mandel SJ, Steward D, et al. The prognostic significance of nodal metastases from papillary thyroid carcinoma can be stratified based on the size and number of metastatic lymph nodes, as well as the presence of extranodal extension ATA Surgical Affairs Committee's taskforce on thyroid cancer nodal surgery. *Thyroid* 2012. [Epub ahead of print]
- 11) Cranshaw IM, Carnaille B. Micrometastases in thyroid cancer. An important finding? *Surg Oncol* 2008;17(3):253-8.
- 12) Leon X, Sancho FJ, Garcia J, Sanudo JR, Orus C, Quer M. Incidence and significance of clinically unsuspected thyroid tissue in lymph nodes found during neck dissection in head and neck carcinoma patients. *Laryngoscope* 2005;115(3):470-4.
- 13) Qubain SW, Nakano S, Baba M, Takao S, Aikou T. Distribution of lymph node micrometastasis in pN0 well-differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 2002;131(3):249-56.
- 14) Ito Y, Miyauchi A. Prognostic factors of papillary and follicular carcinomas in Japan based on data of kuma hospital. *J Thyroid Res* 2012;2012:973497.
- 15) Ito Y, Kudo T, Kobayashi K, Miya A, Ichihara K, Miyauchi A. Prognostic factors for recurrence of papillary thyroid carcinoma in the lymph nodes, lung, and bone: analysis of 5,768 patients with average 10-year follow-up. *World J Surg* 2012;36(6):1274-8.
- 16) Ito Y, Fukushima M, Tomoda C, Inoue H, Kihara M, Higashiyama T, et al. Prognosis of patients with papillary thyroid carcinoma having clinically apparent metastasis to the lateral compartment. *Endocr J* 2009;56(6):759-66.
- 17) Sugitani I, Kasai N, Fujimoto Y, Yanagisawa A. A novel classification system for patients with PTC: addition of the new variables of large (3 cm or greater) nodal metastases and reclassification during the follow-up period. *Surgery* 2004;135(2):139-48.
- 18) Ricarte-Filho J, Ganly I, Rivera M, Katabi N, Fu W, Shaha A, et al. Papillary thyroid carcinomas with cervical lymph node metastases can be stratified into clinically relevant prognostic categories using oncogenic BRAF, the number of nodal metastases, and extra-nodal extension. *Thyroid* 2012;22(6):575-84.
- 19) Ferlito A, Rinaldo A, Devaney KO, MacLennan K, Myers JN, Petruzzelli GJ, et al. Prognostic significance of microscopic and macroscopic extracapsular spread from metastatic tumor in the cervical lymph nodes. *Oral Oncol* 2002;38(8):747-51.
- 20) Ito Y, Hirokawa M, Jikuzono T, Higashiyama T, Takamura Y, Miya A, et al. Extranodal tumor extension to adjacent organs predicts a worse cause-specific survival in patients with papillary thyroid carcinoma. *World J Surg* 2007;31(6):1194-201.
- 21) Lebourneux S, Rubino C, Baudin E, Caillou B, Hartl DM, Bidart JM, et al. Prognostic factors for persistent or recurrent disease of papillary thyroid carcinoma with neck lymph node metastases and/or tumor extension beyond the thyroid capsule at initial diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(10):5723-9.
- 22) Smith VA, Sessions RB, Lentsch EJ. Cervical lymph node metastasis and papillary thyroid carcinoma: does the compartment involved affect survival? Experience from the SEER database. *J Surg Oncol* 2012;106(4):357-62.