

갑상선 유두미세암에서 중심 림프절 전이를 예측할 수 있는 인자에 관한 분석

한림대학교 의과대학 외과학교실, 한림대학교성심병원 유방내분비외과

안소은 · 김준호 · 이강울 · 임영아 · 이연옥 · 김해성 · 김이수

Predictive Factors of Central Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Microcarcinoma

So-Eun Ahn, Jun Ho Kim, Kang Yool Lee, Young-Ah Lim, Younok Lee, Hae Sung Kim and Lee Su Kim

Division of Breast and Endocrine Surgery, Hallym University Sacred Heart Hospital, Department of Surgery, Hallym University College of Medicine, Anyang, Korea

Purpose: Despite the excellent overall prognosis for patients with papillary thyroid microcarcinoma (PTMC), the rate of central lymph node (CLN) metastasis has been reported to be as great as 60% and the optimal surgical extent of PTMC has been controversial. The aim of this study is to identify factors for predict CLN metastasis in patients with PTMC. **Methods:** We conducted a retrospective study of 535 patients with PTMC who underwent total thyroidectomy with prophylactic CLN dissection between Jan. 2008 and Aug. 2011. We analyzed the association of CLN metastasis and clinicopathologic characteristics. **Results:** CLN metastasis was found in 181 patients (33.8%). Results of univariate analysis showed an association of younger than 45 years of age, male gender, a tumor size greater than 5 mm, bilaterality, multiplicity, extrathyroidal extension, and positivity of resection margin with CLN metastasis. Of these, results of multivariate analysis showed that age ($P=0.003$), gender ($P=0.004$), tumor size ($P<0.001$), extrathyroidal extension ($P=0.001$), and status of resection margin ($P=0.002$) were independent predictive factors for CLN metastasis. **Conclusion:** A large tumor size (>5 mm), male gender, young age (<45 yr), extrathyroidal extension, and positive resection margin were determined as the predictive factors for CLN metastasis, which occurred in approximately one third of patients with PTMC. Therefore, prophylactic CLN dissections should be considered in patients with PTMC who have these factors through investigation before surgery.

Key Words: Papillary thyroid microcarcinoma, Lymph node metastasis, Central neck node dissection

중심 단어: 갑상선 유두미세암, 림프절 전이, 중심경부 림프절 절제술

서 론

갑상선 유두암은 전체 갑상선암의 90% 이상을 차지하며, 예후가 매우 양호한 것으로 알려져 있다. 갑상선 암의 발생은 수십 년간 급속도로 증가하였고 특히, 전체 갑상선 유두

암의 30~40% 정도를 차지하는 크기가 1 cm 이하인 갑상선 유두미세암(이하, 미세암)의 경우, 점차 그 빈도가 증가하고 있는 추세이다.(1)

일반적으로 미세암은 진행이 느리고 질병 관련 사망률이 1% 이하로 매우 양호한 예후를 보인다고 알려져 있다.(2-5) 그러나 일부 미세암의 경우 국소 또는 영역 재발을 일으키

Correspondence: Lee Su Kim

Division of Breast and Endocrine Surgery, Hallym University Sacred Heart Hospital, 896, Pyeongchon-dong, Dongan-gu, Anyang 431-070, Korea
Tel: +82-31-380-5930, Fax: +82-31-380-0208, E-mail: lskim0503@hallym.ac.kr

Received September 19, 2012, Revised October 15, 2012, Accepted October 15, 2012

This article was presented at the 63rd Annual Congress of the Korean Surgical Society, November, 2011.

Copyright © 2012 Korean Association of Thyroid and Endocrine Surgeons; KATES. 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.

기도 하고 심지어 원격전이를 일으켜 삶의 질을 저하시키며 사망에까지 이르게 하는 공격적 성향을 갖기도 한다.(2,6,7)

갑상선 유두암에서 갑상선 전절제술과 중심경부 림프절 절제술이 일반적인 일차 치료로 정립되어 있지만, 미세암의 적절한 치료범위에 대해서는 보존적인 치료가 가능하다는 의견에서부터 육안적으로 림프절 전이가 의심되지 않아도 예방적(prophylactic) 림프절 절제술까지 시행해야 된다는 의견까지 아직 명확한 치료범위가 정해지지 않아 이에 대해 논란의 여지가 있다.(2,5,8,9) 하지만 미세암에서 64%에 이르는 림프절 전이가 보고된 점을 고려한다면,(10) 림프절 절제 여부는 치료범위를 결정하는데 중요한 요소로 고려할 필요가 있다.

예방적 림프절 절제술을 지양하는 술자들은 수술 전, 혹은 수술 중 검사로 전이가 확인된 경우에만 치료적으로 중심경부 혹은 측경부 림프절 절제술을 시행해야 하고, 진행성 병변(T3 혹은 T4)인 경우에만 예방적인 중심경부 림프절 절제술을 시행하도록 권고했다.(11-14) 이는 분화 갑상선암 환자 중 저위험군에서 생존율에 영향을 미치지 않는 예방적 중심경부 림프절 절제술은 시행할 필요가 없으며, 불필요한 광범위 수술로 인해 유발될 수 있는 합병증을 최소화할 수 있다는 것이다.

그러나 예방적 중심경부 림프절 절제술의 장점은 수술 후 정확한 병기결정(postoperative staging)을 할 수 있고, 이를 토대로 수술 후 방사성요오드 치료 용량 결정 및 추적관찰이 용이하다는 것이다.(15) 또한 중심경부 림프절 절제술은 부갑상선 기능저하나 되돌이 후두신경 손상 등의 합병증이 발생할 가능성이 증가할 수 있지만, 경험이 많은 외과 의사에 의해 시행된다면 합병증은 거의 없이 안전하다는 것이 입증되었고,(16) 오히려 재발 후 재수술로 인한 합병증 가능성이 높음이 보고되었다.(11)

본 저자들은 갑상선 유두미세암 환자들에게서 중심경부 림프절 전이와 관련된 임상 병리학적 인자들을 분석하여 최적의 치료를 알아보고자 하였다.

방 법

2008년 1월부터 2011년 8월까지 한림대학교 성심병원에서 갑상선암으로 수술을 받은 환자 865명 중 갑상선 유두미세암으로 갑상선 전절제술 및 양측 중심경부 림프절 절제술을 시행 받은 환자 535명을 대상으로 하였다. 이 중 10명(1.9%)의 환자는 수술 전 영상의학적 검사에서 림프절 전이가 의심되어 치료적 림프절 절제술을 시행 받았으며 나머지 525명의 환자는 예방적 림프절 절제술을 시행 받았다. 최종 조직검사상 전형적인 갑상선 유두암 외의 다른 조직학적 아형은 제외하였으며, 전절제술 이하의 수술을 받았거나 중심경부 림프절 절제술을 시행하지 않은 경우도 제

외하였다. 수술 전 세침흡인검사에서 측경부 림프절 전이가 진단되었거나 또는 초음파나 컴퓨터단층촬영에서 측경부 림프절 전이가 의심되는 경우에는 수술 중 동결절 검사를 통한 확진 후 변형근치적 림프절 절제술(modified radical neck dissection)을 시행하였다. 대상군은 중심경부 림프절 전이가 진단된 환자와 림프절 전이가 없는 환자로 분류하여 분석하였으며, 모든 환자에 있어 성별, 나이, 종양의 다발성(multiplicity), 양측성(bilaterality), 갑상선외 침범(extrathyroidal extension) 유무, 종양의 크기, 위치, 측경부 림프절 전이유무와 같은 임상병리학적 특징에 대하여 후향적 연구를 시행하였다.

Table 1. Clinicopathologic characteristics of 535 patients with papillary thyroid microcarcinoma

Parameter	Total (n=535)	CLNM- (n=354)	CLNM+ (n=181)	P value
Age (yr)	48.5±10.5	49.6±10.0	46.3±11.0	<0.001
<45	204 (38.1%)	119 (33.6%)	85 (47.0%)	0.003
≥45	331 (61.9%)	235 (66.4%)	96 (53.0%)	
Gender				
Male	77 (14.4%)	40 (11.3%)	37 (20.4%)	0.004
Female	458 (85.6%)	314 (88.7%)	144 (79.6%)	
Size (mm)	6.3±2.2	6.1±2.2	6.9±2.3	<0.001
≤5	206 (38.5%)	155 (43.8%)	51 (28.2%)	<0.001
>5	329 (61.5%)	199 (56.2%)	130 (71.8%)	
Bilaterality				
Negative	462 (86.4%)	317 (89.5%)	145 (80.1%)	0.003
Positive	73 (13.6%)	37 (10.5%)	36 (19.9%)	
Multiplicity				
Negative	410 (76.8%)	287 (81.1%)	123 (68.0%)	0.001
Positive	125 (23.4%)	67 (18.9%)	58 (32.0%)	
Retrieved LN	7.0±4.9	6.6±4.7	8.0±5.3	0.001
Extrathyroidal extension				
Negative	273 (51.2%)	199 (56.4%)	74 (41.1%)	0.001
Positive	260 (48.8%)	154 (43.6%)	106 (58.9%)	
Resection margin				
Negative	496 (94.3%)	336 (96.6%)	160 (89.9%)	0.002
Positive	30 (5.7%)	12 (3.4%)	18 (10.1%)	
p53				
Negative	119 (23.2%)	83 (24.6%)	36 (20.6%)	0.311
Positive	394 (76.8%)	255 (75.4%)	139 (79.4%)	
Ki-67 index				
Low	498 (96.7%)	330 (97.1%)	168 (96.0%)	0.524
High	17 (3.3%)	10 (2.9%)	7 (4.0%)	
BRAF mutation				
Negative	115 (50.2%)	81 (52.9%)	34 (44.7%)	0.242
Positive	114 (49.8%)	72 (47.1%)	42 (55.3%)	
Lateral LN metastasis				
Negative	508 (95.0%)	348 (98.3%)	160 (88.4%)	<0.001
Positive	27 (5.0%)	6 (1.7%)	21 (11.6%)	

CLNM = central lymph node metastasis.

통계학적 분석은 SPSS version 17.0 (SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA)을 사용하였으며 양 군 간의 임상병리학적 특성에 대한 비교분석은 Chi-square test를 통하여 단변량 분석을 시행하였고, 이를 바탕으로 로지스틱 회귀 분석(logistic regression analysis)을 통해 다변량 분석을 시행하여 림프절 전이와 연관된 인자를 찾고자 하였다. $P < 0.05$ 인 경우를 통계학적으로 의미 있는 것으로 해석하였다.

결 과

갑상선 유두미세암 환자 535명 중 여자는 458명(85.6%), 남자는 77명(14.4%)이었고 평균 나이는 48.5 ± 10.5 세(범위 22~77)였다. 종양의 평균 개수는 1.3개였으며 평균 크기는 6.3 ± 2.2 mm이었다. 종양의 다발성은 125명(23.4%)에서 있었고, 양측성은 73명(13.6%)에서 관찰되었다. 중심경부 림프절 전이가 있는 환자는 181명(33.8%)이었으며, 평균 전이 림프절 개수는 3.9 ± 2.5 개(범위 1~10)였다. 측경부 림프절 전이가 진단되어 변형근치적 림프절 절제술을 시행한 환자는 총 27명(5%)이었다. 갑상선의 침범 소견을 보인 환자는 모두 260명(48.8%)이었으며 30명의 환자에서는 절제연 양성 소견을 보였다. BRAF 돌연변이 분석이 가능 했던 299명의 환자 중 BRAF 돌연변이 양성은 114명으로 약 49.8%를 차지하였다(Table 1).

갑상선 유두 미세암의 중심경부 림프절 전이의 위험인자에 대한 단변량 분석에서 나이가 45세 미만 환자의 경우 41.7%에서 림프절 전이를 보인 반면, 45세 이상에서는 29%만이 림프절 전이를 보였다($P=0.003$). 남성의 경우 여성에 비해 림프절 전이율이 높았으며(48.1% vs. 31.4%, $P=0.004$), 종양의 크기가 5 mm를 초과한 군에서 역시 림프절 전이율이 높았다(24.8% vs. 39.5%, $P < 0.001$). 또한 양측성($P=0.003$) 및 다발성 병변($P=0.001$), 종양의 갑상선의 침범($P=0.001$), 절제연 양성($P=0.002$) 등이 림프절 전이와 연관이 있었다(Table 2). p53 발현, Ki-67 labeling index, BRAF 변이는 두 군간에 큰 차이를 보이지는 않았다.

이를 토대로 다변량 분석을 시행하였으며 남성(비교위험도, 2.300; $P=0.002$), 45세 미만의 나이(비교위험도, 1.654; $P=0.011$), 5 mm 이상의 종양크기(비교위험도, 1.75; $P=0.007$), 갑상선의 침범(비교위험도, 1.585; $P=0.022$) 및 절제연 양성(비교위험도, 2.573; $P=0.023$) 등이 중심경부 림프절 전이의 독립적인 위험인자로 나타났다(Table 2).

고 찰

갑상선 유두미세암은 비교적 좋은 예후에도 불구하고 약 8%에서 재발을 일으키는 것으로 알려져 있다.(17) 일반적으로 예방적 중심경부 림프절 절제술이 갑상선 유두암의 예후에 미치는 영향은 거의 없는 것으로 알려져 있으나 일부 보고에서는 경부 림프절 전이 여부가 국소 또는 영역 재발 및 전신 전이와 관련된 중요한 위험 인자라고 하였다.(17,18)

미세암에서 중심경부 림프절 및 측경부 림프절 전이율은 각각 20~60%와 3~30% 정도로 보고되며,(10,19) 본 연구에서도 이와 유사한 림프절 전이율을 확인할 수가 있었다. 또한 측경부 림프절 전이를 보인 27명의 환자 중 6명의 환자는(22.2%) 중심경부 림프절 전이 없이 바로 측경부 림프절 전이를 보인 도약 림프절 전이(skip metastasis)를 보였다.

미세암에서 예방적인 중심경부 림프절 절제술 시행 여부에 대해서는 많은 논란이 있다. 일반적으로 예방적 중심경부 림프절 절제술이 예후에 미치는 영향이 미비하고 림프절 절제술에 따른 합병증의 증가 등을 이유로 임상적으로 림프절 전이가 확인된 경우에서만 치료적 림프절 절제술을 권고하고 있다.(10,20) 그러나 많은 수의 미세암 환자에서 수술 전 검사를 통해 림프절 전이를 확인하는 것이 어렵고,(20,21) 이렇게 임상적으로 림프절 전이가 없는 환자의 30~50%가 수술 후 최종 조직검사서에서 림프절 전이가 진단되는 것으로 보고되고 있다.(10,22,23) 본 저자들의 경우에서도 수술 전 초음파 검사상 중심경부 림프절 전이가 의심되었던 환자는 단지 10명(1.9%)에 불과하였다. 또한 예방적

Table 2. Univariate and multivariate logistic regression for central CLN metastasis

Independent variable	Univariate		Multivariate	
	OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value
Age (≥ 45 vs. < 45 yr)	1.749 (1.213~2.521)	0.003	1.654 (1.121~2.441)	0.011
Gender (female vs. male)	2.017 (1.237~3.288)	0.004	2.300 (1.375~3.846)	0.002
Size (≤ 5 vs. > 5 mm)	1.985 (1.350~2.921)	< 0.001	1.752 (1.163~2.640)	0.007
Bilaterality (negative vs. positive)	2.127 (1.291~3.504)	0.003	1.415 (0.698~2.871)	0.336
Multiplicity (negative vs. positive)	2.020 (1.340~3.044)	0.001	1.638 (0.912~2.941)	0.099
ETE (negative vs. positive)	1.851 (1.286~2.633)	0.001	1.585 (1.067~2.353)	0.022
RM (negative vs. positive)	3.150 (1.482~6.697)	0.002	2.573 (1.141~5.802)	0.023

ETE = extrathyroidal extension; RM = resection margin.

중심경부 림프절 절제술의 장점은 수술 후 정확한 병기결정(postoperative staging)을 할 수 있고, 이를 토대로 수술 후 방사성요오드 치료 용량 결정 등에 도움이 된다는 것이다.(15) 특히 경험이 많은 외과의에 의해 시행된다면 예방적 중심경부 림프절 절제술로 인한 합병증은 거의 없으며, 안전하다는 것이 보고되었다.(16) 따라서 미세암에서 중심경부 림프절 전이를 예측할 수 있는 임상병리학적 특징들에 대한 분석이 수술의 범위를 결정하는데 있어서 도움이 될 것으로 생각된다.

지금까지 미세암에 있어서 중심경부 림프절 전이를 예측할 수 있는 인자들에 대한 많은 연구들이 있어왔지만, 연구자에 따라 조금씩 다른 결과들을 보여주고 있다. 본 연구의 경우 타 연구에 비해 비교적 많은 수의 환자수를 포함하고 있으며 모든 환자에서 갑상선 전절제술 및 양측 중심경부 림프절 절제술을 시행했기에 보다 정확한 림프절 전이율 및 관련인자에 대한 분석이 가능하였다. 2008년부터 2011년까지 갑상선 암으로 수술 받은 총 865명의 환자 중 미세암은 535명으로 61.4%를 차지하였다. 이는 기존의 다른 보고들 보다는 다소 높은 빈도로서 저자들의 경우 타 논문들에 비해 비교적 최근의 자료를 가지고 연구한 결과로 생각되며 최근 갑상선 유두 미세암의 발생이 증가하고 있는 경향을 확인할 수 있는 결과이다.(24,25)

본 연구에서는 45세 미만의 젊은 환자, 남성, 5 mm 초과 종양크기, 갑상선의 침범 및 절제연 양성은 미세암에서 중심경부 림프절 전이의 독립적인 예측인자임을 확인할 수 있었다. 종양의 다발성과 양측성, BRAF 돌연변이를 포함한 여러 면역화학염색결과들은 중심경부 림프절 전이를 예측할 수 있는 인자는 아니었다.

환자의 나이는 갑상선 유두암에서 이미 잘 알려진 예후인자이지만, 미세암에서의 예후인자적 가치는 확실하지 않다.(10,18,19,26) So 등(26)은 45세 미만의 미세암 환자에서 45세 이상의 환자보다 다소 높은 림프절 전이율을 보였지만 통계학적인 의의는 없다고 보고하였다. 그러나 본 연구에서는 다변량 분석결과 45세 미만에서는 41.7%가 림프절 전이를 보인 반면 45세 이상에서는 29%만이 림프절 전이를 보였다($P=0.001$). Zhang 등(24)도 1,066명의 미세암 환자를 분석한 결과 45세 미만의 젊은 나이가 경부 림프절 전이의 예측인자임을 확인하였다. 본 연구에서는 남성의 경우 높은 림프절 전이율을 보인 반면, Roh 등(23)은 성별과 림프절 전이와 관계가 없다고 보고하기도 하였다. 하지만 기존의 많은 연구에서 성별에 따른 림프절 전이의 차이를 보고하고 있다.(24,26)

일반적으로 갑상선 유두암에서 경부 림프절 전이는 종양의 크기에 따라 증가하는 것으로 알려져 있다. Lim 등(22)은 종양의 크기가 5 mm를 초과하는 경우 림프절 전이율이 증가한다고 보고하였고 본 연구에서도 같은 결과를 보여주었다. 많은 미세암에 대한 연구에서 5 mm를 기준으로 림프절

전이율에 대한 분석을 시도하였으나, Zhang 등(24)은 다변량 분석결과 6 mm를 기준으로 하였을 때 보다 정확한 림프절 전이율의 차이를 발견할 수 있다고 보고하기도 하였다.

다발성 병변은 갑상선 유두암에서 중심경부 림프절 전이의 위험인자로 알려져 있다.(2,24) 특히 Chow 등(2)은 다발성 병변이 경부 림프절 전이와 관련되어 있을 뿐 아니라 다발성 병변이 존재할 경우 경부 림프절의 재발이 5.6배 증가한다고 하였다. 그러나 본 연구에서는 535명의 환자 중 다발성 병변을 보인 환자는 125명(23.4%)이었으며, 중심경부 림프절 전이의 독립적인 예측인자는 아니었고, 또한 종양의 양측성 여부도 마찬가지로 결과를 보였다. 갑상선의 침범은 갑상선 유두암에서 중요한 예후인자이다. 본 연구에서는 총 260명(48.8%)의 환자에서 갑상선의 침범소견을 보였으며 이 환자에서 높은 림프절 전이율을 보였다.

저자들은 림프절 전이와 BRAF 돌연변이, p53 발현 등과의 관계에 대해서 연구하였다. 기존의 보고에 따르면 갑상선 유두암 환자의 약 45%에서 BRAF 돌연변이가 발견되고 이는 나쁜 예후인자로 알려져 있다.(27) 미세암에서도 BRAF 돌연변이는 갑상선의 침범, 경부 림프절 전이, 높은 TNM 병기와 관련되어 있다는 보고가 있다.(28) 하지만 본 연구에서는 BRAF 돌연변이에 대한 분석이 가능했던 229명의 환자 중 BRAF 돌연변이를 보였던 경우는 114명(49.8%)이었으며, BRAF 음성인 환자에 비해 다소 높은 림프절 전이율을 보였으나 통계학적인 의의는 발견하지 못하였다(36.8% vs. 29.6%, $P=0.242$). 또한 일부 연구에서는 p53 발현이 갑상선 유두암에서 림프절 전이와 관련이 있다는 보고가 있었으나,(29) 저자들의 경우 p53 발현을 보인 394명(76.8%)의 환자에서 경부 림프절 전이와의 관련성을 발견할 수는 없었다.

본 연구에서는 수술 후 추적기간이 길지 않아 갑상선 유두 미세암의 림프절 전이와 예후와의 관계에 대해서는 알 수 없었으나, 임상적으로 중심경부 림프절 전이가 없었던 환자의 많은 수에서 수술 후 림프절 전이를 확인할 수가 있었고, 기존에 잘 알려져 있었던 갑상선 유두암의 예후인자들과 림프절 전이는 밀접한 관련이 있음을 확인하였다. 따라서 보다 많은 수의 환자와 장기간의 추적관찰을 통해 갑상선 유두미세암에서 중심경부 림프절 전이가 가지는 의의에 대해 정확한 정보를 얻을 수 있을 것으로 생각한다. 비록 저자들은 양측 중심경부 림프절 절제술에 따른 합병증에 대한 분석을 하지는 못하였지만 갑상선 유두미세암의 치료에 있어서 45세 미만, 남성, 종양의 크기가 5 mm 이상, 갑상선의 침범 등의 소견이 보이는 경우 임상적으로 림프절 전이 소견이 없다 하더라도 적극적인 중심경부 림프절 절제술을 고려해야 된다고 생각한다.

결론

갑상선 유두미세암에서 예방적 중심경부 림프절 절제술에 대해서는 논란이 많다. 저자들은 양측 중심경부 림프절 절제술을 시행한 비교적 많은 수의 미세암 환자들에게서 수술 전 검사에서는 발견하지 못했던 림프절 전이를 확인할 수 가 있었고, 특히 45세 미만의 젊은 나이, 남성, 0.5 cm 이상의 종양크기, 종양의 갑상선외 침범 등의 소견이 보일 경우 높은 중심경부 림프절 전이율을 확인 할 수가 있었다. 따라서 미세암의 중심경부 림프절 절제술의 결정에 있어서 이러한 임상병리학적 소견들을 고려할 것을 권고하는 바이다.

REFERENCES

- 1) Jemal A, Tiwari RC, Murray T, Ghafoor A, Samuels A, Ward E, et al; American Cancer Society. Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004;54:8-29.
- 2) Chow SM, Law SC, Chan JK, Au SK, Yau S, Lau WH. Papillary microcarcinoma of the thyroid-Prognostic significance of lymph node metastasis and multifocality. *Cancer* 2003;98:31-40.
- 3) Bramley MD, Harrison BJ. Papillary microcarcinoma of the thyroid gland. *Br J Surg* 1996;83:1674-83.
- 4) Franssila KO, Harach HR. Occult papillary carcinoma of the thyroid in children and young adults. A systemic autopsy study in Finland. *Cancer* 1986;58:715-9.
- 5) Orsenigo E, Beretta E, Fiacco E, Scaltrini F, Veronesi P, Invernizzi L, et al. Management of papillary microcarcinoma of the thyroid gland. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:1104-6.
- 6) Cappelli C, Castellano M, Braga M, Gandossi E, Pirola I, De Martino E, et al. Aggressiveness and outcome of papillary thyroid carcinoma (PTC) versus microcarcinoma (PMC): a mono-institutional experience. *J Surg Oncol* 2007;95:555-60.
- 7) Liou MJ, Lin JD, Chung MH, Liao CT, Hsueh C. Renal metastasis from papillary thyroid microcarcinoma. *Acta Otolaryngol* 2005;125:438-42.
- 8) Arora N, Turbendian HK, Kato MA, Moo TA, Zarnegar R, Fahey TJ 3rd. Papillary thyroid carcinoma and microcarcinoma: is there a need to distinguish the two? *Thyroid* 2009;19:473-7.
- 9) Mercante G, Frasoldati A, Pedroni C, Formisano D, Renna L, Piana S, et al. Prognostic factors affecting neck lymph node recurrence and distant metastasis in papillary microcarcinoma of the thyroid: results of a study in 445 patients. *Thyroid* 2009;19:707-16.
- 10) 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.
- 11) White ML, Gauger PG, Doherty GM. Central lymph node dissection in differentiated thyroid cancer. *World J Surg* 2007;31:895-904.
- 12) Wang TS, Dubner S, Szynter LA, Heller KS. Incidence of metastatic well-differentiated thyroid cancer in cervical lymph nodes. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:110-3.
- 13) Ito Y, Tomoda C, Urano T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, et al. Preoperative ultrasonographic examination for lymph node metastasis: usefulness when designing lymph node dissection for papillary microcarcinoma of the thyroid. *World J Surg* 2004;28:498-501.
- 14) Kupferman ME, Patterson M, Mandel SJ, LiVolsi V, Weber RS. Patterns of lateral neck metastasis in papillary thyroid carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:857-60.
- 15) Mazzaferri EL, Doherty GM, Steward DL. The pros and cons of prophylactic central compartment lymph node dissection for papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2009;19:683-9.
- 16) Sosa JA, Bowman HM, Tielsch JM, Powe NR, Gordon TA, Udelsman R. The importance of surgeon experience for clinical and economic outcomes from thyroidectomy. *Ann Surg* 1998;228:320-30.
- 17) Hay ID, Hutchinson ME, Gonzalez-Losada T, McIver B, Reinalda ME, Grant CS, et al. Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 900 cases observed in a 60-year period. *Surgery* 2008;144:980-7.
- 18) Pisanu A, Reccia I, Nardello O, Uccheddu A. Risk factors for nodal metastasis and recurrence among patients with papillary thyroid microcarcinoma: differences in clinical relevance between nonincidental and incidental tumors. *World J Surg* 2009;33:460-8.
- 19) Kwak JY, Kim EK, Kim MJ, Son EJ, Chung WY, Park CS, et al. Papillary microcarcinoma of the thyroid: predicting factors of lateral neck node metastasis. *Ann Surg Oncol* 2009;16:1348-55.
- 20) Ito Y, Tomoda C, Urano 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.
- 21) Kouvaraki MA, Shapiro SE, Fornage BD, Edeiken-Monro BS, Sherman SI, Vassilopoulou-Sellin R, et al. Role of preoperative ultrasonography in the surgical management of patients with thyroid cancer. *Surgery* 2003;134:946-54.
- 22) 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.
- 23) 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.
- 24) Zhang L, Wei WJ, Ji QH, Zhu YX, Wang ZY, Wang Y, et

- al. Risk factors for neck nodal metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: a study of 1066 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1250-7.
- 25) Cho JK, Kim JY, Jeong CY, Jung EJ, Park ST, Jeong SH, et al. Clinical features and prognostic factors in papillary thyroid microcarcinoma depends on age. *J Korean Surg Soc* 2012;82:281-7.
- 26) 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.
- 27) Xing M. Prognostic utility of BRAF mutation in papillary thyroid cancer. *Mol Cell Endocrinol* 2010;321:86-93.
- 28) Lee X, Gao M, Ji Y, Yu Y, Feng Y, Li Y, et al. Analysis of differential BRAF(V600E) mutational status in high aggressive papillary thyroid microcarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2009;16:240-5.
- 29) Morita N, Ikeda Y, Takami H. Clinical significance of p53 protein expression in papillary thyroid carcinoma. *World J Surg* 2008;32:2617-22.