

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 27/01/2024.



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE
MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Ana Flávia Aguiar Ribeiro Coutinho

Fatores de risco para metástase linfonodal cervical em pacientes com microcarcinoma papilífero de tireoide: um estudo caso controle

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestra em Medicina.

Orientadora: Prof^a. Associada Dr^a. Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto

**Botucatu
2022**

Ana Flávia Aguiar Ribeiro Coutinho

**Fatores de risco para metástase linfonodal
cervical em pacientes com microcarcinoma
papilífero de tireoide: um estudo caso
controle**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de
Botucatu, para obtenção do título de
Mestra em Medicina.

Orientadora: Prof.^a Associada Dr.^a Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto

Botucatu

2022

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Coutinho, Ana Flávia Aguiar Ribeiro.

Fatores de risco para metástase linfonodal cervical em
pacientes com microcarcinoma papilífero de tireoide : um
estudo caso controle / Ana Flávia Aguiar Ribeiro Coutinho.
- Botucatu, 2022

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista
"Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de
Botucatu

Orientador: Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto
Capes: 40101061

1. Tireoide - Câncer. 2. Metástase. 3. Fatores de
risco. 4. Câncer papilífero da tireoide.

Palavras-chave: Câncer papilífero da tireoide; Fatores de
risco; Metástase linfática.

ΕΠΙΓΡΑΦΕ

“O futuro pertence àqueles que acreditam na beleza de seus sonhos. ” **(Eleanor Roosevelt)**

DEDICATÓRIA

Dedico esta dissertação a Deus, por iluminar os meus pensamentos e as minhas decisões.

Aos meus pais, Flaviano e Alexandra, pela dedicação ao longo de toda a minha trajetória, pelo amor que nunca deixaram de demonstrar e pelo incentivo incansável nas etapas mais importantes da minha vida.

Às minhas irmãs, Selda Rafaela e Maria Fernanda, por se revelarem minhas melhores amigas, compreendendo minhas ausências e fazendo valer o verdadeiro sentido da nossa família.

Aos meus avós, Alzir (*in memoriam*), Flaviano (*in memoriam*), Selda e Elcy, pelo legado e pelo testemunho do bom combate, em que pude ver seguras as minhas referências.

A Gustavo, pelo apoio sempre carinhoso e renovador.

AGRADECIMENTOS

À Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” - UNESP, que, por meio do Programa de Mestrado Profissional Associado à Residência Médica (**MEPAREM**), concedeu-me a oportunidade da pesquisa científica.

À Dra. Gláucia Mazeto, pelos valiosos ensinamentos transmitidos, em orientação acadêmica, e pela dedicação a mim dispensada, sob uma supervisão científica primorosa para todo o desenvolvimento deste trabalho. Seu exemplo zeloso de profissional, Professora, foi a inspiração que me fez perseverar durante as várias etapas da pesquisa e, sem sombra de dúvida, será o meu modelo indelével de busca pelo conhecimento e de carinho pelo ensino.

À minha grande amiga e colega de residência Larissa de Nardi, sempre tão solícita e generosa, pela colaboração e por ter deixado o nosso trabalho mais leve.

À Ms. Eloísa Paschoalinotte, do Escritório de Apoio à Pesquisa, pela assessoria estatística.

SUMÁRIO

1. RESUMO.....	13
2. ABSTRACT.....	16
3. INTRODUÇÃO.....	19
4. JUSTIFICATIVA.....	24
5. OBJETIVOS.....	26
6. HIPÓTESE.....	28
7. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	30
8. RESULTADOS.....	35
9. DISCUSSÃO.....	44
10. CONCLUSÕES.....	49
11. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	51
12. REFERÊNCIAS.....	53
13. ANEXOS.....	58

LISTA DE ABREVIATURAS

AJCC	American Joint Committee on Cancer
ATA	American Thyroid Association
AntiTg	Antitireoglobulina
AntiTPO	Antitireoperoxidase
CDT	Carcinoma diferenciado da tireóide
cm	Centímetro
DP	Desvio padrão
HC-FMB	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu
MCPT	Microcarcinoma Papilífero de Tireoide
mm	Milímetro
ng/mL	Nanograma por mililitro
PAAF	Punção aspirativa por agulha fina
PCI	Pesquisa de corpo inteiro
PO	Pós-operatório
RIT	Radioiodoterapia
ROC	Receiver Operating Characteristic Curve
TgS	Tireoglobulina estimulada
TSH	Hormônio estimulador da tireoide
TT	Tireoidectomia total
USG	Ultrassonografia
UI/mL	Unidade Internacional por mililitro

RESUMO

Introdução: Os microcarcinomas papilíferos de tireoide (MCPT) podem cursar, com certa frequência, com metástases linfonodais em região cervical. Porém, a exérese linfonodal cervical tem sido recomendada apenas na presença de evidências clínicas ou à ultrassonografia (USG) de metástases ganglionares locais. **Objetivos:** Avaliar fatores de risco relacionados com a presença de metástase linfonodal cervical em pacientes com MCPT submetidos a tireoidectomia total. **Casuística e Métodos:** Este é um estudo tipo caso-controle, com 147 pacientes com MCPT que foram submetidos à tireoidectomia total (TT) até Dezembro de 2019. O desfecho avaliado foi a presença de metástases linfonodais na época da TT e as variáveis de interesse foram: dados clínico-epidemiológicos, laboratoriais, ultrassonográficos, cirúrgicos e cito-histopatológicos. Para verificar a associação entre as variáveis categóricas e o desfecho, foi usado o teste Qui-Quadrado ou o Exato de Fisher. Para as variáveis quantitativas, foi utilizado o teste t de Student ou foi ajustado um Modelo Linear Generalizado com distribuição gama ou com Distribuição de Poisson. Foi considerado como significativo $p < 0,05$. **Resultados:** Vinte (13,6%) pacientes apresentaram metástases linfonodais cervicais. Estas se associaram a menor idade [$42,10 \pm 17,27$ versus (VS) $49,41 \pm 13,04$ anos, $p=0,0306$], presença de linfonodos suspeitos a palpação (66,7% VS 4,55%, $p=0,0004$) e à USG (72,7% VS 9,09%, $p=0,0024$), maiores concentrações de antitireoperoxidase (antiTPO; $240,84 \pm 428,15$ VS $67,89 \pm 174,20$ UI/mL, $p=0,0101$), diagnóstico citológico Bethesda V/VI (72,2% VS 38,1%, $p=0,029$), invasão angiolinfática (26,7% VS 3,23%, $p=0,0006$) e maior diâmetro tumoral ($7,15 \pm 2,15$ VS $5,64 \pm 2,83$ mm, $p=0,0257$). Na análise de regressão logística univariada, confirmou-se a influência da idade [odds ratio (OR)=0,963; intervalo de confiança (IC): 0,930–0,997; $p=0,0343$] e do maior diâmetro tumoral (OR=1,232; 95%IC: 1,020–1,487; $p<0,0300$). Na análise multivariada, linfonodos suspeitos a USG (OR=24,14; 95%IC: 1,849–315,375; $p=0,0152$) e idade (OR=0,948; 95%IC: 0,909–0,988; $p=0,0123$) permaneceram como influenciadores isolados para o desfecho. **Conclusão:** Neste estudo, concluímos que, em pacientes com MCPT, menor idade, maiores concentrações de antiTPO, linfonodos suspeitos a palpação ou à USG, diagnósticos citológicos classes V e VI de Bethesda, invasão angiolinfática e maior diâmetro tumoral se associam a presença de metástases linfonodais,

sendo que menor idade e presença de linfonodos suspeitos à USG se mostraram influenciadores isolados para este desfecho.

Descritores: Câncer Papilífero da Tireoide; Fatores de Risco; Metástase Linfática.

ABSTRACT

Introduction: Papillary thyroid microcarcinomas (PTMC) may frequently present lymph node metastases in the cervical region. Despite this, cervical lymph node exeresis has been recommended only in the presence of clinical or ultrasound (US) evidence of local lymph node metastases. **Objectives:** Assess risk factors related to the presence of cervical lymph node metastasis in patients with PTMC undergoing total thyroidectomy. **Casuistry and Methods:** This is a case-control study, with 147 patients with PTMC who underwent total thyroidectomy (TT) until December 2019. The outcome evaluated was the presence of lymph node metastases at the time of TT and the variables of interest were composed of clinical-epidemiological, laboratory, ultrasonographic, surgical and cytohistopathological data. To verify the association of categorical variables and outcome, the Chi-Square test or Fisher's Exact test was used. For quantitative variables, Student's t test was performed or a Generalized Linear Model with gamma distribution or Poisson distribution was adjusted. It was considered as significant $p < 0.05$. **Results:** Twenty (13.6%) patients had cervical lymph node metastases. These were associated with younger age [42.10 ± 17.27 versus (VS) 49.41 ± 13.04 years, $p = 0.0306$], presence of suspected lymph nodes on palpation (66, 7% VS 4.55%, $p = 0.0004$) and on US (72.7% VS 9.09%, $p = 0.0024$), higher concentrations of positive anti-TPO antibody (240.84 ± 428.15 VS $67, 89 \pm 174.20$ UI/mL, $p = 0.0101$), cytological diagnosis Bethesda V/VI (72.2% VS 38.1%, $p = 0.029$), angiolymphatic invasion (26.7% VS 3.23%, $p = 0.0006$) and larger tumor diameter (7.15 ± 2.15 VS 5.64 ± 2.83 mm, $p = 0.0257$). In the univariate logistic regression analysis, the influence of age was confirmed [odds ratio (OR) = 0.963; confidence interval (CI): 0.930–0.997; $p = 0.0343$] and the largest tumor diameter (OR = 1.232; 95%CI: 1.020–1.487; $p < 0.0300$). In the multivariate analysis, suspected lymph nodes at US (OR = 24.14; 95% CI: 1.849–315.375; $p = 0.0152$) and age (OR = 0.948; 95%CI: 0.909–0.988; $p = 0.0123$) remained as isolated influencers for the outcome. **Conclusion:** In this study, we concluded that, in patients with PTCM, younger age, higher concentrations of antiTPO, lymph nodes suspected by palpation or at US, class V and VI Bethesda cytological diagnoses, angiolymphatic invasion and larger tumor diameter are associated with the presence of lymph node metastases, being

that younger age and the presence of suspected lymph nodes at US proved to be isolated influencers for this outcome.

Keywords: Papillary thyroid carcinoma; Risk factors; Lymphatic Metastasis.

INTRODUÇÃO

O câncer de tireoide é uma das neoplasias malignas que mais cresce em incidência no mundo (Zhao; Huang; Li, 2019). Os carcinomas diferenciados de tireoide (CDT) incluem o carcinoma papilífero (CPT), o carcinoma folicular e o carcinoma de células de Hürthle (Couto *et al.* 2020). Dos subtipos citados, o CPT é o mais freqüente (Luo *et al.*, 2018), responsável por cerca de 90% das neoplasias tireoidianas (Liu *et al.*, 2019).

Os CPT com diâmetros inferiores a 1cm são chamados microcarcinomas papilíferos de tireoide (MCPT) e correspondem a até 43 % desses tumores (Luo *et al.*, 2018). Os MCPT têm se mostrado os cânceres da glândula com maior aumento de incidência nos últimos anos, provavelmente devido ao maior acesso da população a exames de propedêutica armada tais como a ultrassonografia (USG) e a punção aspirativa por agulha fina (PAAF) guiada por USG (Zhang *et al.*, 2020). De fato, apesar do observado aumento de incidência nas últimas décadas, não houve aumento expressivo da mortalidade pela doença (Sheng *et al.*, 2019), sugerindo papel do *overdiagnosis*.

A maioria dos MCPT é clinicamente não aparente ou não palpável, sendo esses tumores, em geral, associados a bom prognóstico, com sobrevidas em longo prazo de até 99% (Liu *et al.*, 2019). Porém, apesar do crescimento lento e do comportamento indolente, o MCPT pode apresentar disseminação para linfonodos dos compartimentos cervicais central e lateral, em frequências similares ao CPT usual (24,1% a 64,1% e 3,7% a 44,5%, respectivamente) (Zheng *et al.*, 2019). A presença de metástases tem sido associada à pior evolução: as do compartimento central, por exemplo, têm sido consideradas um importante fator de risco, tanto para recorrência, quanto para metástases à distância e para a diminuição da sobrevida, podendo disseminar-se, através dos compartimentos centrais, aos compartimentos laterais (Liu *et al.*, 2017). No Brasil, a presença de metástase linfonodal foi associada a resposta incompleta, estando relacionada ainda à presença de multifocalidade (Faro *et al.* 2021). Assim, apesar do geralmente relatado bom prognóstico, alguns casos evoluem de forma insatisfatória. De fato, as taxas de recorrência e mortalidade do MCPT não são nulas, sendo de 0,4% e de 0,5 - 7,9%, respectivamente (Zhang *et al.*, 2020).

As causas para um pior prognóstico permanecem a ser esclarecidas. É sabido que mutações nos genes *BRAF*, *RAS*, assim como rearranjos *RET/PTC*

podem ser frequentes no CPT e que a combinação de mutações BRAF e TERT foi associada a mau prognóstico nesses tumores. Entretanto, no caso dos MCPT, ainda faltam marcadores moleculares confiáveis (Sugitani *et al.*, 2021), apesar de alguns estudos mostrarem que as mutações TERT + BRAF V600 não estão associadas a quadro clínico-patológico desfavorável, incluindo metástase linfonodal (Lee *et al.* 2021). De fato, mais estudos são necessários para esclarecer esse assunto (Sezer *et al.* 2020).

A tireoidectomia é considerada a principal forma de tratamento para o MCPT, embora, mais recentemente, tenham surgido estudos sugerindo que o acompanhamento, sem abordagem cirúrgica (vigilância ativa), seria uma opção para esses casos. Resultados obtidos principalmente no Japão sugeriram que, mesmo naqueles pacientes com fatores de risco para progressão da doença, a monitorização ativa seria preferencial, quando comparada com a conduta cirúrgica (GU *et al.*, 2019; Yoshida; Horiuchi; Okamoto, 2020).

Quando a tireoidectomia é indicada, é consenso a realização da dissecação linfonodal cervical, caso seja encontrado acometimento ganglionar. Entretanto, ainda persistem dúvidas de como detectá-lo. As metástases do compartimento central, embora sejam mais comuns (Zhang *et al.*, 2020) - pois, no CPT, a metástase geralmente acomete primeiro os linfonodos centrais, e, em seguida os linfonodos do compartimento lateral - (Zhao; Huang; Li, 2019), apresentam menores índices de detecção pré-operatória quando comparadas com as do compartimento lateral. Isso porque a sensibilidade da USG nesses casos pode ser baixa, tornando o exame limitado para tal finalidade (Zhang *et al.*, 2020). Assim, muitos linfonodos cervicais metastáticos só são detectados durante análise histológica no pós-operatório. Apesar disso, a *American Thyroid Association* (ATA) recomenda a dissecação de linfonodos do compartimento central apenas quando há evidência clínica ou à USG de metástase linfonodal (Haugen *et al.*, 2016). Razões para tal conduta incluiriam a incapacidade do esvaziamento cervical profilático em melhorar significativamente a sobrevida em longo prazo de pacientes com MCPT sem metástase linfonodal, além do maior risco de hipoparatiroidismo ou lesão iatrogênica do nervo laríngeo recorrente (QU *et al.*, 2015; Haugen *et al.*, 2016). Por outro lado, alguns autores têm discutido a realização da dissecação em pacientes com linfonodos clinicamente negativos (GU *et al.*, 2019). Razões

para essa opção incluiriam os riscos de recorrência e de metástases à distância - cujos sítios mais comuns são pulmão e ossos - , bem como a diminuição da sobrevida na presença de comprometimento linfonodal (Liu *et al.*,2017; Couto *et al.*,2020). Além disso, a dificuldade cirúrgica em caso de recorrência, com maiores chances de danos, tais como lesão do nervo laríngeo-recorrente e ocorrência de hipoparatiroidismo, estimulariam essa conduta (Zhang *et al.*, 2020). Assim, a realização ou não do esvaziamento linfonodal preventivo ainda é alvo de controvérsia entre os diferentes autores (Yin *et al.*, 2021).

Considerando-se a dificuldade em detectar, pré-operatoriamente, linfonodos cervicais acometidos, alguns autores têm procurado detectar fatores de risco que selecionassem os pacientes a serem submetidos à abordagem linfonodal. De acordo com Gu *et al.*(2019), homens mais jovens e com MCPT com diâmetro acima de 5 mm ao exame de USG deveriam ser submetidos a ressecção linfonodal profilática (Gu *et al.*, 2019). Corroborando este pensamento, Cheng *et al.* (2019) observaram que, de fato, tamanho tumoral acima de 5mm e idade inferior a 55 anos seriam fatores de risco independentes para metástases cervicais em geral, e, particularmente para metástases cervicais em compartimento central. Também foram fatores de risco independentes o sexo masculino e a presença de lesões bilaterais e extensão extratireoidiana, sendo que aqueles autores postularam que, nesses casos, deveria ser considerado o esvaziamento cervical central profilático. Tumores acima de 5 mm, extensão extratireoideana e lesões multifocais foram ainda fatores de risco independentes para metástases cervicais laterais (Cheng *et al.*, 2019). Outro fator que vem sendo associado a metástases linfonodais, embora de forma controversa, é a tireoidite de Hashimoto (TH). Enquanto alguns autores afirmem que a TH relaciona-se a ocorrência dessas metástases, outros acreditam não haver relação (Yin *et al.*,2021). Outros, ainda, acreditam que esta poderia ser considerada um fator de proteção (Liu *et al.*, 2019). Aparentemente, a combinação de diferentes características clínico-patológicas poderia aumentar o risco cumulativo de mau prognóstico para os MCPT (Yin *et al.*, 2021).

Não foram encontrados estudos brasileiros avaliando, especificamente, fatores de risco associados à presença de metástases linfonodais no MCPT. A

determinação dos mesmos poderia auxiliar, em uma perspectiva nacional, na seleção dos pacientes a serem submetidos à abordagem linfonodal durante a tireoidectomia, o que poderia ser particularmente útil na ausência das indicações contempladas pela ATA.

JUSTIFICATIVA

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste estudo, avaliando pacientes com MCPT quanto a fatores para a presença de metástases linfonodais cervicais, observamos que alguns parâmetros pré-operatórios, tais como menor idade, maiores concentrações de antiTPO, presença de linfonodos suspeitos a palpação ou à USG e diagnósticos citológicos classes V e VI de Bethesda no pré-operatório, se associaram ao desfecho. Dessa forma, pacientes que apresentem essas características deverão ser selecionados para uma avaliação pré-operatória - por meio de exames como tomografia computadorizada e ressonância magnética cervicais, além de PAAF de lesões suspeitas – e intra-operatória mais profundas.

REFERÊNCIAS

- Cheng F, Chen Y, Zhu L, Zhou B, Xu Y, Chen Y, et al. Risk factors for cervical lymph node metastasis of papillary thyroid microcarcinoma: a single-center retrospective study. *Int J Endocrinol*. 2019 Jan.
- Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*. 2017 Nov; 27(11):1341-1346.
- Couto JS, Almeida MFO, Trindade VCG, Marone MMS, Scalissi NM, Cury AN, et al. A cutoff thyroglobulin value suggestive of distant metastases in differentiated thyroid cancer patients. *Braz J Med Biol Res*. 2020 Oct.
- Faro FN, Simões VRF, Ricardo GP, Cabral CP, de Cássia Braga Ribeiro K, Scalissi NM, Cury AN, Marone MM, do Prado Padovani R, Ferraz C. Prognostic factors for incomplete response in thyroid microcarcinoma: an analysis of initial response to therapy in 517 patients. *Arch Endocrinol Metab*. 2021 Oct 29;65(5):579-587.
- Feng JW, Pan H, Wang L, Ye J, Jiang Y, Qu Z. Determine the Optimal Extent of Thyroidectomy and Lymphadenectomy for Patients With Papillary Thyroid Microcarcinoma. *Front Endocrinol*. 2019. 363 p.
- Gao W, Liang J, Li XY, Zhao T, Wang C, Lin YS. Relationship Between Lymph Node Metastasis Rate and Distant Metastasis in Papillary Thyroid Carcinoma. *China Oncol* .2017.
- Gu JH, Zhao YN, Xie RL, Xu WJ, You DL, Zhao ZF, Wang F, Fei J. Analysis of risk factors for cervical lymph node metastasis of papillary thyroid microcarcinoma: a study of 268 patients. *BMC Endocr Disord*. 2019 Nov; 19(1):124
- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adults Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiates Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016; 26(1):1-133.
- Lee J, Ha EJ, Roh J, Kim HK. Presence of TERT ± BRAF V600E mutation is not a risk factor for the clinical management of patients with papillary thyroid microcarcinoma. *Surgery*. 2021 Sep;170(3):743-747

- Li F, Wu Y, Chen L, Hu L, Liu X. Evaluation of clinical risk factors for predicting insidious right central and posterior right recurrent laryngeal nerve lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma patients (cN0): experience of a single center. *Ann Transl Med.* 2019;7(1):8
- Lima AR, Medeiros KM, Parente CM, Caldas AS, Faria MD, Magalhães M, Sobral CS. Does the Bethesda category predict aggressive features in differentiated thyroid cancer? *Arch Endocrinol Metab.* 2019 Feb;63(1):12-15
- Liu C, Liu Y, Zhang L, Dong Y, Hu S, Xia Y, et al. Risk factors for high-volume lymph node metastases in cN0 papillary thyroid microcarcinoma. *Gland Surg.* 2019 Oct;8(5):550-556.
- Liu LS, Liang J, Li JH, Liu X, Jiang L, Long JX, et al. The incidence and risk factors for central lymph node metastasis in cN0 papillary thyroid microcarcinoma: a meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017 Mar; 274(3):1327-1338
- Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J. World Health Organization Classification of Tumours. 4th ed. International Agency for Research on Cancer, editor. Lyon; 2017.
- Luo Y, Zhao Y, Chen K, Shen J, Shi J, Lu S, et al. Clinical analysis of cervical lymph node metastasis risk factors in patients with papillary thyroid microcarcinoma. *J Endocrinol Invest.* 2018;42(2):227-236
- Qu N, Zhang L, Ji QH, Chen JY, Zhu YX, Cao YM, Shen Q. Risk factors for central compartment lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: a meta-analysis. *World J Surg* 2015; 39(10):2459–2470
- Rosário PW, Ward LS, Carvalho GA, Graf H, Maciel RM, Maciel LM, et al. Thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: update on the Brazilian consensus. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2013 Jun;57(4):240-64.
- Ruiz PJ, Ríos A, Rodríguez JM, Paredes M, Soriano V, Oviedo MI, et al. Risk Factors of Metastatic Lymph Nodes in Papillary Thyroid Microcarcinoma. *Cir Esp.* 2020 Apr; 98(4):219-225.
- Sezer H, Uren N, Yazici D. Association between BRAFV600E mutation and the clinicopathological features in

incidental papillary thyroid microcarcinoma: A single-center study in Turkish patients. *North Clin Istanbul*. 2020 May;7(4):321-328.

- Sheng L, Shi J, Han B, Lv B, Li L, Chen B, et al. Predicting factors for central or lateral lymph node metastasis in conventional papillary thyroid microcarcinoma. *Am J Surg*; 2019. p. 334-340.
- Song J, Yan T, Qiu W, Fan Y, Yang Z. Clinical Analysis of Risk Factors for Cervical Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Microcarcinoma: A Retrospective Study of 3686 Patients. *Cancer Manag Res*. 2020 Apr 9;12:2523-2530
- Sugitani I, Ito Y, Takeuchi D, Nakayama H, Masaki C, Shindo H, et al. Indications and Strategy for Active Surveillance of Adult Low-Risk Papillary Thyroid Microcarcinoma: Consensus Statements from the Japan Association of Endocrine Surgery Task Force on Management for Papillary Thyroid Microcarcinoma. *Thyroid*. 2021 Feb;31(2):183-192.
- Tao Y, Wang C, Li L, Xing H, Bai Y, Han B, et al. Clinicopathological features for predicting central and lateral lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: analysis of 66 cases that underwent central and lateral lymph node dissection. *Mol Clin Oncol* 2017 Jan;6(1):49-55
- Von Elm E., Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke, JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *The Lancet*. 2007; 370 (9596): 1453-1457.
- Yin Y, Xu X, Shen L, Zhao W, Diao H, Li C. Influencing Factors and Cumulative Risk Analysis of Cervical Lymph Node Metastasis of Papillary Thyroid Microcarcinoma. *Front Oncol*. 2021 Sep.
- Yoshida Y, Horiuchi K, Okamoto T. Patients' view on the management of papillary thyroid microcarcinoma: active surveillance or surgery. **Thyroid**. 2020 May;30(5):681-687.
- Zhang C, Li BJ, Liu Z, Wang LL, Cheng W. Predicting the factors associated with central lymph node metastasis in clinical node-negative (cN0) papillary thyroid microcarcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020 Apr;277(4):1191-1198.
- 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 Apr;97(4):1250-1257.

- Zhao H, Huang T, Li H. Risk factors for skip metastasis and lateral lymph node metastasis of papillary thyroid cancer. *Surgery*. 2019 Jul;166(1):55-60.
- Zheng X, Peng C, Gao M, Zhi J, Hou X, Zhau J, et al. Risk factors for cervical lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: a study of 1,587 patients. *Cancer Biol Med*. 2019;16(1):121–130.