

## FACTORES PREDICTIVOS Y DE RIESGO EN EL MICROCARCINOMA PAPILAR TIROIDEO

ALIRIO MIJARES BRIÑEZ, ARIANYS LEÓN, CARMEN MARÍA SUÁREZ, ANDREINA BRACAMONTES

SERVICIO DE CIRUGÍA GENERAL, CLÍNICA DE CABEZA Y CUELLO, CENTRO MÉDICO DOCENTE LA TRINIDAD

### RESUMEN

**OBJETIVO:** El cancer de tiroides es la neoplasia endocrina más frecuente, constituyendo el 1 % de todos los tumores malignos. Una de las variantes del carcinoma papilar es el microcarcinoma papilar de tiroides, el cual puede ser de tipo incidental o no incidental, teniendo en cuenta sus factores de riesgo características importantes para su mortalidad, pronóstico y recurrencia. El tratamiento indicado para este tipo de neoplasias es la cirugía en combinación con la terapia de yodo radiactivo y supresión hormonal. **MÉTODO:** Un caso de microcarcinoma papilar de tiroides es presentado en una paciente de 35 años de edad, que consultó por presentar una adenopatía en región anterior de cuello, la cual presentaba crecimiento progresivo, con antecedente de tiroidectomía por microcarcinoma papilar. Es evaluada en centro asistencial donde le realizan disección cervical. Siendo realizada biopsia la cual reporta carcinoma papilar metastásico. El diagnóstico fue realizado por punción con aguja fina a la adenopatía en región anterior de cuello y posteriormente confirmado por biopsia realizada a la pieza operatoria. **CONCLUSIÓN:** Es importante conocer los factores de riesgo y pronósticos del microcarcinoma papilar para así poder realizar un diagnóstico más adecuado y preciso en base al pronóstico del paciente y brindarle el tratamiento adecuado disminuyendo al máximo la tasa de recaída posible.

**PALABRAS CLAVE:** Microcarcinoma papilar, factores de riesgo, pronóstico, cuello, recaída, metástasis.

### SUMMARY

**OBJECTIVE:** The thyroid cancer is an endocrine neoplasia more frequent in the neck, constitute 1 % of all malignant tumors. One of the variants of the papillary carcinoma is the papillary microcarcinoma of thyroid, which can be incidental or not incidental, taking into account their risk factors the important characteristics for the mortality, the prognosis and the recurrence. The treatment indicated for this type of neoplasms is the surgery in combination with radioactive iodine and using the hormonal suppression therapy. **METHOD:** A case of papillary microcarcinoma of thyroid is presented in a feminine patient's 35-year old who consulted for presenting an adenopathy in the anterior region of the neck, which showed progressive growth, with a history of thyroidectomy by papillary microcarcinoma. It is evaluated in medical center where performed neck dissection. Being performed biopsy which reports metastatic papillary carcinoma. The diagnosis was made by adenopathy fine needle puncture in the anterior region of the neck and subsequently confirmed by a biopsy performed to the operative part. **CONCLUSION:** It is important to know the risk factors and forecasts of the papillary microcarcinoma to a more adequate and accurate based on the prognosis of the patient diagnosis and provide the appropriate treatment, diminishing to the maximum the rate of possible relapse.

**KEY WORDS:** Papillary microcarcinoma, risk factors, prognosis, neck, relapse, metastasis.

---

Recibido: 10/02/2019 Revisado: 18/03/2019

Aceptado para publicación: 14/06/2019

---

Correspondencia: Dr. Alirio Mijares Briñez. Servicio de Cirugía General, Clínica de Cabeza y Cuello, Centro Médico Docente la Trinidad, El Hatillo, Caracas, Venezuela. Tel: +5802129496373.

E-mail: unidadcabezaycuello@gmail.com

---

---

Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International Licens

---

## INTRODUCCIÓN

**L**os carcinomas papilares son las neoplasias diferenciadas de tiroides más frecuentes, representando el 85 % del total de los carcinomas tiroideos. Su aumento en la incidencia se debe al avance en las técnicas diagnósticas, en los últimos 20 años. La edad promedio de presentación de esta patología oscila entre los 25 - 50 años. A pesar de su alta incidencia la mayoría de estas lesiones cursan con buen pronóstico, con una supervivencia mayor de 95 % a los 10 años<sup>(1-3)</sup>.

En 1992 se incluyó una nueva variante del carcinoma papilar, el microcarcinoma papilar. Definido por la OMS como un carcinoma menor a 10 mm de diámetro. Mayormente suele diagnosticarse incidentalmente, tanto en pruebas diagnósticas de imagen, como en resultados de biopsias de piezas quirúrgicas, por causas distintas al de la lesión<sup>(1-3)</sup>.

La tasa de incidencia del microcarcinoma papilar es tres veces mayor en el sexo femenino que en el masculino, presentando una mayor frecuencia en las mujeres asiáticas. Otros factores de riesgo además del sexo, en este tipo de neoplasias son: la edad, bocio nodular, tiroiditis de Hashimoto, exposición previa a radiación y genética. Autores como Zheng y col., describen la multifocalidad como predictor independiente en esta patología, observándose en 20 % - 40 % de todos los casos, pudiendo presentarse de forma bilateral o unilateral<sup>(4)</sup>.

El microcarcinoma papilar representa alrededor del 35 % - 70 % de todos los casos de carcinoma papilar de tiroides, aumentando su incidencia dramáticamente tanto en hombres como en mujeres en las últimas décadas. Una de las causas de incremento de la detección de nódulo tiroideo es el ultrasonido, estudio diagnóstico de elección para este tipo de patología. Este tipo de lesión se caracteriza por

ser de crecimiento lento, tener buen pronóstico y por presentar recurrencia locorregional en un 30 %- 60 % de los casos<sup>(3-5)</sup>.

En vista de que este tipo de neoplasia suele presentar recurrencia locorregional, se han enfocado los últimos estudios en describir los factores de riesgos predictivos en esta patología, lográndose describir los siguientes: multifocalidad, sexo, tamaño del tumor, extensión extratiroidea. Es importante resaltar que la multifocalidad no solo es considerada un factor de riesgo para recurrencia sino también para la metástasis ganglionar<sup>(4,5)</sup>.

Los estudios diagnósticos de elección para este tipo de neoplasia son el ultrasonido tiroideo y la punción con aguja fina (PAAF). La ATA en el 2015 llegó al consenso de que el tamaño corte para poder realizar la PAAF era mayor o igual a 5 mm. El tratamiento estándar para el microcarcinoma papilar de tiroides es la tiroidectomía total o en casos seleccionados la lobectomía, seguido de forma apropiada, según sea el caso de ablación con yodo y supresión hormonal. Esta terapéutica seguida de forma adecuada disminuye la mortalidad, morbilidad y recurrencia, sin embargo, debemos tomar en cuenta los efectos adversos y complicaciones pertinentes al tratamiento<sup>(5,6)</sup>.

Es por ello que Wang y col., afirman que es importante tener un conocimiento amplio de esta patología para así poder realizar un mejor manejo, tomando en cuenta el tipo y extensión apropiado del tratamiento, maximizando el potencial de beneficio y minimizando las complicaciones y riesgos adversos propios de la terapéutica seleccionada<sup>(5)</sup>.

## CASO CLÍNICO

El caso que describiremos a continuación es una paciente de 35 años de edad, natural y procedente de la localidad, que consultó por presentar múltiples adenopatías cervicales bilaterales de 1 año de evolución, con crecimiento

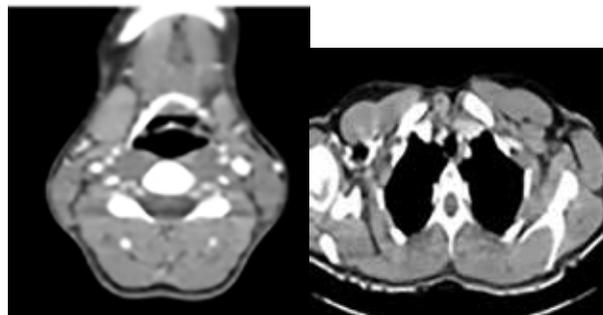
progresivo, motivo por el cual es evaluada por endocrinólogo quien realiza PAAF, la cual reporta positivo para malignidad: carcinoma papilar metastásico. Presenta como antecedentes tonsilectomía en la infancia y tiroidectomía total por microcarcinoma papilar hace 4 años, la biopsia reportó un foco de 0,2 cm en lóbulo derecho de glándula tiroides con un ganglio metastásico cervical derecho. Recibe dosis ablativa de 150 mCi de  $^{131}\text{I}$  y rastreo corporal (Figura 1).



**Figura 1.** Paciente y rastreo corporal 2014.

Es evaluada por nuestro centro, donde se realiza anamnesis y posteriormente el examen físico, exhaustivo incluyendo nasofibrolaringoscopia no evidenciando lesión neoplásica, cuerdas vocales sin lesiones, mucosa laríngea dentro de límites normales. Se palpan múltiples adenopatías entre 0,5 cm- 1,5 cm en cadena yugular superior y media derecha, yugular media izquierda y nivel VI, móviles no dolorosas a la palpación. Se realiza los siguientes laboratorios: anticuerpos antitiroglobulina: negativo; tiroglobulina: 5 ng/mL. El eco de cuello reporta nivel VI derecho con imagen redondeada que mide 1,3 mm x 1,3 mm de características eco-mixtas con escasas microcalcificaciones. Se observa estudio de tomografía computarizada de cuello con

contraste intravenoso, con cortes axiales previa a intervención, mostrando múltiples adenopatías en niveles II, III derecho, III izquierdo y nivel VI. No se observan lesiones en el resto del estudio (Figura 2).



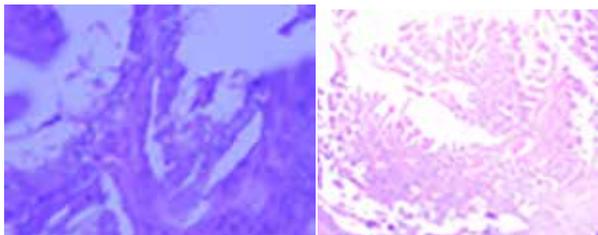
**Figura 2.** TAC de cuello.

Se decide llevar a mesa operatoria y se le realiza disección cervical de niveles II, III y IV derecho y nivel VI derecho (Figura 3).



**Figura 3.** Cirugía, pieza quirúrgica.

La biopsia reportó carcinoma papilar metastásico en 4 de 16 ganglios metastásicos, con aspecto morfológico compatible con primario tiroideo (Figura 4).



**Figura 4.** Láminas de la pieza quirúrgica.

## DISCUSIÓN

En la actualidad el 50 % de los carcinomas papilares diagnosticados se tratan de microcarcinomas. La mayoría de estas lesiones que no son sospechadas clínicamente nunca progresan a una enfermedad clínicamente evidenciable, y en vista de que su tamaño suele ser menor a 10 mm, no presentan alteración hormonal de hipotiroidismo o hipertiroidismo. Aproximadamente el 23 % de esta patología, desarrollan otro foco tumoral en el lóbulo contrario, cuantos más focos tumorales haya dentro del mismo lóbulo, habrá más riesgo de presentar afectación bilateral, otro factor de riesgo importante para la afectación bilateral es la hiperplasia nodular. En presencia de mutación del gen BRAF podemos evidenciar un aumento en la incidencia de invasión extra-tiroidea, multicentricidad y metástasis cervical local <sup>(2,3)</sup>.

En el 75 % de los pacientes con enfermedad recurrente, la extensión de la enfermedad afecta los ganglios linfáticos del cuello. La recurrencia de la enfermedad se ha planteado que pudiera tener relación con la mutación del gen BRAF, sin embargo, Makay y col., demuestran que solo el 1 % - 6 % de los pacientes con mutación del gen BRAF presentan recurrencia de la enfermedad. El microcarcinoma papilar es considerado de bajo riesgo cuando no se evidencian en su histología multifocalidad, invasión extratiroidea y metástasis cervical central <sup>(3,7,8)</sup>.

Las características pronósticas de metástasis cervical de gran volumen establecidos para el ultrasonido de cuello en esta patología son los siguientes: multifocalidad, tamaño del tumor, ecogenicidad, calcificación, invasión capsular y vascularidad. El tamaño del tumor se definió con un diámetro  $> 7$  mm o  $\leq 7$  mm, la ecogenicidad se relacionó con tumores hipoecóicos o anecoicos, es decir, ecogenicidad disminuida en comparación con el tejido tiroideo, las calcificaciones comprenden tanto a las microcalcificaciones ( $< 1$  mm de diámetro), macrocalcificaciones las cuales se categorizaban dentro de estas si dejaban sombra acústica posterior y las calcificaciones mixtas, la pérdida de la cápsula ecogénica se definió como invasión capsular, al no ser ecográficamente detectable. Los criterios pronósticos ecográficos en ganglios cervicales fueron: aumento del tamaño, forma regular, pérdida del hilio, bordes irregulares, calcificaciones y cambios en la vascularidad, diversos estudios señalan que el alto grado de flujo sanguíneo en nódulos tiroideos se asocia con mal pronóstico, cabe mencionar que en los nódulos pequeños este patrón cambia porque su flujo sanguíneo disminuye. Existiendo una marcada diferencia de vascularización entre ambos tipos de nódulos <sup>(6,12)</sup>.

Sin embargo, Huang y col., concluyen en su trabajo que los factores estadísticamente significativos como predictores ecográficos en la metástasis cervical de gran volumen del carcinoma papilar son el género masculino, edad menor a 45 años, tamaño tumoral, microcalcificaciones e invasión capsular, siendo este último un factor predictivo independiente <sup>(6,12)</sup>.

Uno de los tratamientos estándar contemplados para los cáncer diferenciados de tiroides es el yodo por esta razón, se ha estudiado el impacto de la sobrevida libre de recurrencias posterior a su aplicación, lográndose comprobar por medio de un estudio multicéntrico realizado en 2012 que la aplicación del tratamiento

ablative no tuvo efecto sobre la sobrevida libre de enfermedad. Sin embargo, Muller y col., demuestran que este tipo de neoplasia luego de ser resecada adecuadamente y complementando su tratamiento con terapia de  $^{131}\text{I}$  su tasa de recidiva es baja, presentando recurrencia local en un tiempo promedio de 69 meses posterior al tratamiento. En pacientes con enfermedad remanente estructural y bioquímicamente se plantea terapia complementaria de  $^{131}\text{I}$  para mejorar la sobrevida y disminuir el riesgo de recaída a largo plazo <sup>(3,9-18)</sup>.

Los factores pronósticos independientes significativos para las recurrencias en el microcarcinoma papilar son: el género femenino el cual es un factor de riesgo no solo de recurrencia sino para enfermedad multifocal, tamaño del tumor > 5 mm con mayor incidencia en recurrencia de la enfermedad y metástasis cervical, extensión extra-tiroidea, metástasis ganglionar y multifocalidad. Diversos investigadores demuestran la significativa asociación entre la multifocalidad del tumor y la incidencia con recurrencia locorregional, concluyendo que la lesión multifocal tiende a ser más agresiva y por esta causa representa un mayor riesgo de recaída y peor pronóstico. Las metástasis ganglionares se han concluido como predictores independientes en estudios multivariados, relacionándolas con enfermedad mayormente agresiva de la enfermedad, peor pronóstico y mayor índice de recurrencia. Sin embargo, Chow y col., demuestran que la recurrencia locorregional fue 6,2 veces más frecuente si la metástasis cervical y la multifocalidad fueron descritas al momento del diagnóstico. A pesar de que existe una alta tasa de recurrencia de la enfermedad, este tipo de neoplasia presenta una mortalidad muy baja siendo de 0,3 % <sup>(4-6,10,11)</sup>.

El seguimiento de los pacientes con microcarcinoma papilar debe ser estricto en vista de la alta tasa de recurrencia locorregional que presenta esta neoplasia, el control debe

ser acompañado de ultrasonido de cuello con seguimiento de valores de TSH manteniendo un rango promedio de 0,5 -1  $\mu\text{u/L}$ , tiroglobulina menor 1  $\text{ng/mL}$ , anticuerpos tiroglobulina y gammagrafía. Es por ello la importancia del manejo multidisciplinario de esta patología, como son el cirujano, endocrinólogo y médico nuclear. El control debe ser semestral el primer año dependiendo de los factores de riesgo y pronósticos de cada paciente <sup>(13-15)</sup>.

El microcarcinoma papilar estructural persistente del cuello, se define como aquella adenopatía sospechosa visualizada en el ultrasonido, acompañado de histo-citología o tiroglobulina positiva en el ganglio que demuestre la presencia de carcinoma papilar. El microcarcinoma papilar bioquímico recurrente se plantea al evidenciar una tiroglobulina >1,9  $\text{ng/mL}$  o tiroglobulina estimulada  $\geq 2,0 \text{ ng/mL}$  sin evidencia de enfermedad estructural. Los pacientes con recurrencia estructural de la enfermedad el tratamiento de elección propuesto es la cirugía para reseca la lesión y posteriormente culminar con una nueva administración de iodo ablative, los pacientes con recurrencia bioquímica de la lesión sin enfermedad estructural se plantea vigilancia activa. Dominguez y col., plantean que el impacto de las metástasis ganglionares de la enfermedad sobre la recurrencia depende del número y el tamaño de las metástasis y la extensión extratiroidea, en su estudio publicado en el año 2018 describen que la extensión extratiroidea mínima no tiene impacto sobre la recurrencia, a pesar de que en el ATA 2015 se cataloga la extensión extra-tiroidea mínima como riesgo intermedio para recurrencia de la enfermedad. Asimismo, la *AJCC* no plantea que la extensión extratiroidea sea un predictor de alto riesgo de mortalidad y estudios más recientes revelan una discrepancia entre patólogos expertos en definir su presencia <sup>(15,16)</sup>.

Todos estos predictores descritos son necesarios estratificarlos al momento del

diagnóstico de la enfermedad para así poder manejar de forma adecuada el pronóstico del paciente y poder brindar un tratamiento oportuno e individualizado según sea su caso. Es por ello que la evaluación por ultrasonido preoperatoria completa en pacientes con sospecha de carcinoma de tiroides sea cual fuere su histología es el *gold estándar* y debe formar parte de la evaluación en pacientes con enfermedad tiroidea <sup>(15)</sup>.

Es importante señalar que existe un grupo de pacientes que los podemos clasificar como respuesta indeterminada en vista de que pueden presentar estudios de imagen negativos con tiroglobulinas estables entre 0,3 ng/mL-0,9 ng/mL, estos pacientes presentan un pronóstico menor del 1 % de mortalidad y un riesgo de recurrencia estructural del 15 % <sup>(15,18)</sup>.

En la actualidad los pacientes estratificados de bajo riesgo según ATA incluyen no solo el tamaño tumoral sino también muchas otras características tumorales que permiten una estratificación de riesgo precisa. Los pacientes con enfermedad benigna tiroidea con hallazgo incidental de microcarcinoma papilar sin signos clínicos preoperatorios de dicha neoplasia serán catalogados como microcarcinoma papilar oculto. El riesgo de recurrencia estructural en enfermedad unifocal es de 1 % - 2 % elevándose a 4 % - 6 % en enfermedad multifocal. Diversos estudios demuestran que dicha neoplasia en un 50 % es de comportamiento agresivo es por ello su alta tasa de recurrencia <sup>(17)</sup>.

Los pacientes con diagnóstico de carcinoma de tiroides que posterior a tratamiento quirúrgico presentan rastreo de yodo corporal total negativo pero con tiroglobulina mayor a 10ng/mL, se sugiere realizar CT-PET, planteando descartar enfermedad oculta o metastásica. No se recomienda su uso preoperatorio de forma rutinaria en la evaluación de adenopatías cervicales. Randolph y col., plantean que la presencia de adenopatías clínicamente evidentes, presentan un riesgo de recurrencia

de 22 % en comparación con las adenopatías no sospechosas que presentan un 2 % de recurrencia de enfermedad sea cual fuere la extensión y el tipo de cirugía <sup>(18)</sup>.

En el caso de estudio nuestra paciente inicia enfermedad actual a los 31 años, presentando un factor de riesgo y pronóstico importante como lo es el sexo, siendo descrito anteriormente como factor predictivo importante en este tipo de neoplasias. Al momento del diagnóstico se le realiza tiroidectomía total y le es resecado un ganglio cervical derecho, la biopsia reportó un microcarcinoma papilar con foco único de 0,2 cm y el ganglio resecado positivo para carcinoma papilar metastásico, otro factor pronóstico importante es la diseminación linfática diagnosticada por biopsia definitiva y evidente al momento del diagnóstico. Teniendo en cuenta que el segundo factor predictivo descrito aumenta su riesgo de recurrencia en un 22 %, recibe tratamiento ablativo con <sup>131</sup>I, cuatro años (48 meses) posterior a culminar tratamiento presenta recurrencia locorregional de la enfermedad. Por medio de este caso podemos evidenciar que los factores pronósticos como sexo, metástasis cervical son indicadores importantes que nos permiten plantear un tratamiento oportuno pensando en el pronóstico y la agresión de la enfermedad y reduciendo al máximo la incidencia de una recaída en un futuro.

Es importante conocer los factores de riesgo y pronósticos del microcarcinoma papilar para así poder realizar un diagnóstico más adecuado y preciso y en base al pronóstico del paciente y brindarle el tratamiento adecuado disminuyendo al máximo la menor tasa de recaída posible.

## REFERENCIAS

1. Fernández VL. Caracterización clínico- molecular de los carcinomas de tiroides. 2016. Universidad de Oviedo. Disponible en :URL: <http://digibuo.uniovi.es/dspace/bitstream/10651/39121/3/Fernandez%20>

- Va%C3%B1es.pdf
2. Galindo CH. Microcarcinoma papilar de tiroides. Junio 2016. Universidad de Cantabria. Disponible en: URL: <https://repositorio.unican.es/xmlui/bitstream/handle/10902/8774/HierroGalindoC.pdf?sequence=4>
  3. Makay Ö, Özdemir M, Şenyürek YG, Tunca F, Düren M, Uludağ M, et al. Surgical approaches for papillary microcarcinomas: Turkey's perspective. *Turk J Surg*. 2018;34:89-93.
  4. Zheng W, Wang K, Wu J, Wang W, Shang J. Multifocality is associated with central neck lymph node metastases in papillary thyroid microcarcinoma. *Cancer Manag Res*. 2018;10:1527-1533.
  5. Wang F, Yu X, Shen X, Zhu G, Huang Y, Liu R, et al. The prognostic value of tumor multifocality in clinical outcomes of papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(9):3241-3250.
  6. Xia S, Dong Y, Kang H, Zhan W. Ultrasonography is valuable in evaluation of papillary thyroid microcarcinoma based on 5 mm tumor size. *J Cancer Res Ther*. 2018;14(Suppl):S319-323.
  7. Cacho-Díaz B, Spínola-Marroño H, Granados-García M, Reyes-Soto G, Cuevas-Ramos D, Herrera-Gómez A, et al. Metástasis cerebrales en pacientes con cáncer de tiroides. *Med Int Méx*. 2017;33(4):452-458.
  8. Yuan J, Li J, Chen X, Lin X, Du J, Zhao G, et al. Identification of risk factors of central lymph node metastasis and evaluation of the effect of prophylactic central neck dissection on migration of staging and risk stratification in patients with clinically node-negative papillary thyroid microcarcinoma. *Bull Cancer*. 2017;104: 516-523.
  9. Schwartz C, Bonnetain F, Dabakuyo S, Gauthier M, Cue A, Fie S, et al. Impact on overall survival of radioactive iodine in low-risk differentiated thyroid cancer patients *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:1526-1535.
  10. 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(1):31-40.
  11. Trapanese E, De Bartolomeis C, Angrisani B, Tarro G. Papillary thyroid microcarcinoma. *Oncotarget*. 2018;9(49):29275-29283.
  12. Huang XP, Ye TT, Zhang L, Liu RF, Lai XJ, Wang L, et al. Sonographic features of papillary thyroid microcarcinoma predicting high-volume central neck lymph node metastasis. *Surg Oncol*. 2018;27:172-176.
  13. Moon JH, Kim JH, Lee EK, Lee KE, Kong SH, Kim YK, et al. Study protocol of multicenter prospective cohort study of active surveillance on papillary thyroid microcarcinoma (MAeSTro). *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2018;33:278-286.
  14. Gong Y, Li G, Lei J, You J, Jiang KA, Zhihui Li, et al. A favorable tumor size to define papillary thyroid microcarcinoma: An analysis of 1 176 consecutive cases. *Cancer Manag Res*. 2018;10: 899-906.
  15. Domínguez JM, Nilo F, Martínez MT, Massardo JM, Muñoz S, Contreras T, et al. Papillary thyroid microcarcinoma: Characteristics at presentation, and evaluation of clinical and histological features associated with a worse prognosis in a Latin American cohort. *Arch Endocrinol Metab*. 2018;62(1):6-13.
  16. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American thyroid association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1-133.
  17. Slijepcevic N, Zivaljevic V, Diklic A, Jovanovic M, Oluic B, Paunovic I. Risk factors associated with intra-thyroid extension of thyroid microcarcinomas. *Langenbeck's Arch Surg*. 2018;403(5):615-622.
  18. Muller S, Senne M, Kirschniak A, Königsrainer A, Bares R, Falch C. Impact of surgical resection extension on outcome for primary well-differentiated thyroid cancer-a retrospective analysis. *World J Surg Oncol*. 2017;15(1):190.
  19. Randolph GW, Duh QY, Heller KS, Li Volsi VA, Mandel SJ, Steward DL, 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 extra nodal extension. *Thyroid*. 2012;22(11):1144-1152.