



ABORDAGEM CIRÚRGICA DO CÂNCER BEM DIFERENCIADO DA TIREÓIDE

CLÁUDIO EDUARDO DE OLIVEIRA CAVALCANTI¹ E NEUTON DORNELAS GOMES²

RESUMO

O carcinoma bem diferenciado da tireóide é uma condição freqüente e, na maioria das vezes, tem bom prognóstico. O diagnóstico pré-operatório do carcinoma papilar é possível em material de punção aspirativa com agulha fina, mas o diagnóstico de carcinoma folicular necessita da demonstração de invasão capsular ou dos vasos sanguíneos na peça obtida na cirurgia. A maioria dos autores recomenda a tireoidectomia total como tratamento do câncer, mas alguns preconizam a tireoidectomia parcial ou subtotal em pacientes com carcinoma papilar de baixo risco, menores de 2 cm por ter menor risco de complicação como a lesão do nervo laríngeo recorrente e hipoparatiroidismo definitivo. Os pacientes de alto risco devem ser submetidos à iodoterapia pós-operatória para ablação de restos de tecidos tireoidianos ou como tratamento adjuvante. Nesses casos, existe discussão quanto ao esvaziamento cervical profilático do compartimento central (níveis VI e VII). A dosagem de tireoglobulina nos dá parâmetro do tratamento cirúrgico e do prognóstico. A dosagem do anticorpo anti-tireoglobulina sugere recidiva quando se eleva, mesmo com a tireoglobulina indetectável. Neste artigo revisamos essas condutas no acompanhamento do câncer bem diferenciado da tireóide e as controvérsias sobre o seu tratamento cirúrgico.

Palavras-chave. Tireóide; câncer; tratamento; cirurgia.

ABSTRACT

SURGICAL APPROACH OF WELL DIFFERENTIATED THYROID CANCER

The well differentiated thyroid cancer is a common condition and has a good prognosis most of the times. The pre-operative diagnosis of papillary carcinoma might be possible in material from fine-needle aspiration biopsy, but for follicular carcinoma a demonstration of capsular or blood vessel invasion in the surgically extracted sample is required. Most authors recommend total thyroidectomy as a treatment for cancer, but some suggest a partial or subtotal thyroidectomy in patients with low-risk papillary carcinoma, smaller than 2 cm, because this would have a lower rate of complications such as recurrent laryngeal nerve lesions and definite hypoparathyroidism. The high-risk subjects should be treated with radioactive iodine therapy in order to ablate the remnants of thyroidal tissue or as an adjuvant treatment. In such cases there is a debate on the value of prophylactic central compartment cervical lymph node dissection (levels VI and VII). The thyroglobulin measures are a parameter for surgical treatment and prognosis. Higher levels of antithyroglobulin antibody suggest recurrence, even if thyroglobulin is undetectable. In this paper the strategies for well differentiated thyroid cancer support are revised together with their surgical treatment.

Key words. Thyroid; cancer; treatment; surgery.

INTRODUÇÃO

O tratamento do câncer da tireóide é cirúrgico. Quase todos os autores recomendam a tireoidectomia total.¹⁻⁴ Nos tumores papilares menores que um centímetro, únicos, isolados, considerados de baixo risco, alguns autores recomendam a tireoidectomia parcial,^{1,2} ou seja, lobectomia mais istmectomia, cirurgia mínima para qualquer tipo

de cirurgia da tireóide. Os autores do presente trabalho realizam sempre a tireoidectomia total.

Em pacientes considerados com quadro de alto risco e em tumores maiores de dois centímetros, com subtipo histológico agressivo ou não e sem comprometimento de linfonodo, recomenda-se o esvaziamento do compartimento central nível VI ipsilateral profilático.^{4,5}

¹ Membro Titular da Sociedade Brasileira de Cirurgia de Cabeça e Pescoço, médico colaborador do Hospital Universitário da Universidade de Brasília – HuB e do Hospital Brasília. Correspondência: Centro Médico do Hospital Brasília. Endereço: SHIS QI 15 AE bloco O, Lago Sul, CEP: 71635-550, Brasília, DF. Internet: cclaudiocavalcantii@hotmail.com

² Médico, endocrinologista do Corpo de Bombeiros Militar do Distrito Federal, presidente da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia Regional Distrito Federal.

Recebido em 25-8-2008. Aceito em 30-8-2008



Atualmente, o único marcador fidedigno para o seguimento de recidiva no câncer da tireóide é a dosagem de tireoglobulina no sangue.¹⁻⁴ Então, por esse motivo, acreditam os autores que todo o tecido tireoidiano deva ser removido cirurgicamente^{4,5} e o tratamento complementado por ablação do leito tireoidiano com iodo 131 (I^{131}).

Os autores defendem sempre a totalização da tireoidectomia, com a retirada do lobo remanescente, quando o diagnóstico definitivo de câncer for estabelecido, independentemente do tamanho do tumor, inclusive nas neoplasias menores do que um centímetro ou se o paciente for de baixo risco. Essa conduta é explicada por obter índice de tireoglobulina mínimo, como também devido à multicentricidade⁶ do carcinoma papilar da tireóide, que pode variar de 30% a 50%. Na reoperação por recidiva, as complicações são mais elevadas e aumentam a morbidade.

No carcinoma papilar, o diagnóstico poderá ser no período pré-operatório por punção aspirativa por agulha fina (PAAF),^{1,2,7} e o cirurgião está autorizado a realizar a operação proposta para câncer, não necessitando de exame de congelação,^{1,7} pois o índice de falso-positivo por esse método é de aproximadamente 2%.¹ O exame por congelação deve ser realizado no tempo intraoperatório, quando a punção aspirativa não indicar diagnóstico de carcinoma papilar antes da operação.^{1,7}

No carcinoma folicular, a punção poderá dar o diagnóstico de padrão folicular. O diagnóstico definitivo sempre será na fase pós-operatória com o exame histopatológico da peça cirúrgica.^{1,3} Assim, a neoplasia maligna somente é confirmada quando se verifica a invasão capsular ou dos vasos sanguíneos.¹⁻³ Apesar disso, nesses tumores, em algumas situações, pode-se tomar a decisão da tireoidectomia total ainda no período pré-operatório, mesmo sem a significação de serem malignos ou benignos.

A primeira situação é quando a tireóide é acometida por tireoidite de Hashimoto, diagnosticada no tempo pré-operatório, por um ou mais dos seguintes critérios: por anticorpos antiperoxidase positivos, parênquima heterogêneo ao ultrassom,

TSH elevado e T4 livre baixo, ou punção aspirativa por agulha fina com o diagnóstico de tireoidite. A idéia é que se trata de um tecido glandular doente e que, se o indivíduo não está fazendo a reposição hormonal do hipotireoidismo subclínico com levotiroxina, em algum momento poderá necessitar dela.

A segunda situação é na presença de um nódulo ou de múltiplos nódulos no outro lobo da tireóide que motivarão constantes investigações. Quando se indica a cirurgia nesses casos, mesmo o outro lado tendo diagnóstico de neoplasia benigna feito por punção aspirativa, deve-se retirar toda a glândula. Os autores acreditam que a conduta de retirar o lobo mais acometido e parcialmente o contralateral – tireoidectomia parcial bilateral – não deva ser realizada, pois há possibilidade de o paciente desenvolver novos nódulos no lobo contralateral, na tireóide doente, como nos casos de tireoidite ou de bócio multinodular. Nesses casos, há risco de novas intervenções, naturalmente dificultadas pela anatomia já totalmente alterada. Os riscos são maiores de lesão do nervo laríngeo recorrente e hipoparatiroidismo definitivo.

O terceiro fator é o achado dos aspectos microscópicos da punção aspirativa com padrão folicular. Pode ser observada a presença de cromatina fina ou espessa, núcleos grandes, nucléolos, inclusões ou sulcos nucleares e aspecto de vidro fosco, que são sinais sugestivos de malignidade.^{8,9} No diagnóstico de padrão folicular, feito por punção, com as características acima, o diagnóstico definitivo terá grande possibilidade de ser tumor maligno e de o paciente ter que ser submetido a nova intervenção cirúrgica para a totalização da tireoidectomia. Então, nos tumores de padrão folicular com sinais sugestivos de malignidade ou não, com as características acima mencionadas, os autores optam pela totalização no primeiro tempo cirúrgico.

Existe tendência de alguns membros da Sociedade Brasileira de Cirurgia de Cabeça e Pescoço de realizar tireoidectomia total de imediato, dispensar o exame de congelação quando o diagnóstico pela punção for carcinoma papilar ou tumor de padrão

folicular com as características acima mencionadas. Dados ainda não publicados.

A época para a totalização da tireoidectomia no segundo tempo, que deve ser considerado tireoidectomia total do ponto de vista técnico, é o tempo necessário para ter o resultado histopatológico definitivo e preparar o doente, do ponto de vista físico e psíquico, para a nova intervenção. Com aparelhos de ultrassom altamente resolutivos, com estudo de todo o parênquima dos lobos tireoidianos, se pode saber, no período pré-operatório, com maior precisão do que o “dedo do cirurgião” durante a cirurgia, se o lobo contralateral ao tumor tem nódulo ou está com sua estrutura alterada. Assim, dispensa-se a “passagem do dedo do cirurgião” para verificar se há nódulo ou “doença” no lado oposto. Essa manobra, outrora muito realizada, só irá destruir a anatomia normal da região envolvida no processo. A conduta tem pouca sensibilidade e especificidade quando comparada ao ultrassom para verificar as alterações do parênquima da glândula, como também pequenos nódulos profundos. Assim, essa conduta não deve destruir leito anatômico glandular. Dessa maneira, estando a anatomia do sítio anatômico intacta, o paciente pode ser reoperado, em qualquer época, com baixa morbidade.

Recentemente, alguns autores^{1,2,7} preconizaram a tireoidectomia parcial em indivíduos com carcinoma papilar de baixo risco menores de um centímetro.^{1,2} Outros adotam essa conduta, com tumores de até dois centímetros.^{6,7} São considerados de baixo risco os casos em pacientes femininos menores de 45 anos com tumores únicos, menores que dois centímetros, longe da cápsula da tireóide e sem invasão capsular, e ausência de metástase regional.³ Os argumentos a favor da tireoidectomia parcial nesses casos são de que os índices de complicações, como a lesão do nervo laríngeo recorrente e o hipoparatiroidismo definitivos, seriam menores,^{6,7} e a presença de carcinomas ocultos da tireóide encontrados em autópsias varia de 4% a 35%.⁶ A tireoidectomia subtotal também é defendida por diversos autores^{1,2,6} pelos mesmos motivos.

Na prática médica de cirurgia de cabeça e pescoço, não se observam diferenças nesses índices, quando se realiza tireoidectomia parcial, subtotal ou total nos casos em que a cirurgia é realizada por profissional especialista capacitado.

ESVAZIAMENTO CERVICAL REGIONAL

A metástase de linfonodos é achado comum em câncer de tireóide e tende a ocorrer precocemente.⁴ A incidência de metástase para os gânglios linfáticos é relatada de 40% (palpáveis) a 90% (subclínicos).^{10,11} Pacientes com tireoidectomia total poderão desenvolver recorrência linfática palpável em 10% a 15% nos próximos dez anos.¹²

A recidiva locorregional corresponde a 75% em metástase dos linfonodos cervicais,⁴ ou seja, em linfonodos no leito tireoidiano do nível VI, VII e cervicais, e acima de 50% dessas recidivas levarão os doentes ao óbito.¹³

O esvaziamento das cadeias jugulares alta, média e baixa (II, III, IV respectivamente) e Vb (supraclavicular) só está indicado caso haja tumor metastático diagnosticado em um ou mais linfonodos de uma dessas cadeias.¹⁴ Esse esvaziamento não é de princípio (profilático), mas de necessidade (tratamento).

A controvérsia existe quanto ao esvaziamento cervical do compartimento central (níveis VI e VII).¹⁵ Nesses níveis, o ultrassom é pouco sensível, pois detecta 10% dos linfonodos presentes.¹⁶ Os linfonodos do compartimento central, independentemente do tamanho do tumor, são acometidos por micrometástases em até 90%.^{10,11}

O nível VI contém os linfonodos pré-laríngeos, pré-traqueais, do sulco traqueoesofágico (linfonodos em torno do nervo laríngeo recorrente). Os limites desse nível são: fúrcula da cartilagem tireóide (superior); nível da fúrcula esternal (inferior); artéria carótida comum (lateral); traquéia (medial). O nível VII inicia-se na altura da fúrcula esternal superiormente até a artéria inonimada inferiormente, no mediastino superior anterior. Os limites laterais são as carótidas primitivas.



A drenagem linfática da metástase da tireóide segue a sequência:⁴ inicialmente para o nível VI ipsilateral, depois para o VII e jugular lateral do mesmo lado do tumor, em seguida para o lado jugular contralateral à neoplasia. O nível VI ipsilateral é o mais acometido por metástase no carcinoma papilar de tireóide.^{17,18} Esse nível (VI) está acometido em 69% e é o único envolvido em 26% dos casos. A parte lateral do pescoço (níveis jugular de II a Vb) do mesmo lado do câncer da tireóide é acometida em 37% a 54% dos casos, e o lado contralateral (jugular) em 10% a 20%.^{10,19} A metástase dos linfonodos desses níveis está associada a frequência maior de recorrência do tumor (10% a 15%), em que mais de 50% desses enfermos irão morrer da doença. Os doentes restantes terão qualidade de vida muito adversa.⁴ Segundo Godski e colaboradores,⁴ atualmente o foco do tratamento do tumor papilífero deve modificar o paradigma de sobrevida com doença ou não na sobrevida livre de doença.

Devido aos altos índices de micrometástases,⁴ nos casos maiores que dois centímetros e de alto risco, os autores asiáticos advogam o esvaziamento de princípio de rotina nos níveis VI bilateral e VII, sem realizar a iodoterapia de princípio.²⁰ A maioria dos autores orienta retirar os linfonodos comprometidos quando são observados clinicamente ou ao exame por ultrassom, com a comprovação intraoperatória por congelação de metástase. O esvaziamento de necessidade segue a presença de linfonodo metastático clinicamente suspeito no tempo intraoperatório e comprovado por congelação. Caso não haja comprovação, o esvaziamento profilático não é realizado por aqueles autores.²⁰ Esses dois extremos vêm ocorrendo há algum tempo na literatura. A maioria dos cirurgiões no Brasil e no mundo ocidental adota a conduta conservadora de observação. Alegam que a iodoterapia destrói essas micrometástases ocultas nos linfonodos do compartimento central. Iniciaram-se, porém, as discussões no nosso meio com ênfase ao esvaziamento profilático ipsilateral do nível VI.

Desde 2006, apareceu na literatura de língua inglesa o que chamamos de terceira via ou

via intermediária, estabelecida pelos cirurgiões endócrinos australianos, atitude capitaneada pela Universidade de Sidney na Austrália.⁵ Essa é uma via intermediária entre o esvaziamento profilático central bilateral e a tireoidectomia total sem esvaziamento central quando clinicamente os linfonodos não estão acometidos.⁴ Nessa universidade, no Serviço de Cirurgia Endócrina, realiza-se de rotina o esvaziamento central de princípio (profilático) ipsilateral do nível VI (pré-laríngeo, pré-traqueal e traqueoesofágico, recorrential, do lado do tumor), nos pacientes com tumores maiores de dois centímetros e de alto risco. Todos são submetidos à iodoterapia pós-operatória. Em um trabalho,⁵ esses autores diagnosticaram índices de micrometástases de 38% no nível VI ipsilateral. O grupo A, que realizou a retirada linfática profilática, apresentou maior número de pacientes com tireoglobulina indetectada após seis meses da operação, quando comparado com grupo B, que realizou a tireoidectomia total sem o esvaziamento ganglionar. Em dez anos de seguimento, não houve recidiva locorregional no grupo A. No grupo B, ocorreu em 1,8%.

Os cirurgiões endócrinos da Austrália⁵ alegam que os índices de morbidade são semelhantes à tireoidectomia total quando se referem à paralisia permanente do nervo laríngeo recorrente (0,4%) e do hipoparatiroidismo definitivo (0,7%), que são as complicações mais temíveis e os motivos de muitas discussões quanto à extensão da cirurgia.

Um levantamento recente realizado entre os cirurgiões endócrinos da Austrália⁴ evidenciou que 74% dos entrevistados realizam o esvaziamento central do nível VI. Destes, 43% realizam bilateral e 31% ipsilateral, mesmo quando esse compartimento está negativo clinicamente ao ultrassom ou durante a inspeção e a palpação no tempo intraoperatório para a pesquisa de metástase de tireóide.

Segundo os argumentos contrários de alguns autores¹⁵ a esse procedimento profilático é que, quando se realiza o esvaziamento cervical bilateral do compartimento central, o número de recidivas locais diminui, mas aumenta a taxa de morbidade, não justificando esse procedimento de

rotina profilaticamente. Ainda contra o esvaziamento de princípio é que diminui a quantidade de recidivas locais, mas não a taxa de mortalidade,⁴ e o acometimento dos linfonodos centrais não estão nos principais índices de fatores prognósticos adotados na literatura.⁴

A favor do processo, diversos autores evidenciaram que a maioria das recorrências está associada à metástase linfática.²¹ Foram evidenciadas, em análise de 5.123 pacientes seguidos por trinta anos, a piora do prognóstico e a taxa de mortalidade muito elevada, devidas a metástase linfática locorregional.²¹

Achamos que essa via intermediária australiana⁵ é excelente opção, pois se retira maior quantidade de tecido tireoidiano do leito da tireóide e as prováveis micrometástases presentes na primeira estação de drenagem do lobo acometido (nível VI ipsilateral), em que se pode ter índices^{4,21} de 20% a 90% de comprometimento linfático, com a mesma morbidade da tireoidectomia total sem esvaziamento de princípio.

Há dois anos, adotamos essa conduta e, desde então, temos observado a dosagem indetectada de tireoglobulina em vários pacientes após seis meses de cirurgia, como também algumas pesquisas de corpo inteiro sem captação cervical pré-traqueal. Observamos também a mudança do estadiamento patológico em pacientes maiores de 45 anos, quando há metástase microscópica nos níveis VI ou VII e não são percebidos durante a cirurgia com a palpação. Isso tem lógica bem clara. Mesmo nos casos em que se palpa um linfonodo suspeito e este é encaminhado para o estudo de congelação intra-operatório, esse pode ser negativo, sem metástases. Quando se retira porém, um grupo de linfonodos, com número de 8 a 21 (total do nível VI e VII), algum gânglio pode conter doença e não necessariamente o que o observador percebe clinicamente, sobretudo quando houver tireoidite associada. Não temos observado complicações mais sérias em relação a quando realizamos a tireoidectomia total isoladamente. Nossos resultados preliminares obtidos, ainda não publicados, foram semelhantes aos achados australianos.

IODOTERAPIA E PESQUISA DE CORPO INTEIRO

Após quatro a seis semanas pós-operatórias sem supressão do TSH, devem ser dosados a tireoglobulina, os anticorpos antitireoglobulina, o TSH e o T4 livre.

A dosagem de tireoglobulina dá parâmetro do tratamento cirúrgico e do prognóstico, considerando-se o ponto de corte 2.¹⁻³ A quantidade de anticorpo antitireoglobulina deverá começar a diminuir após seis meses da cirurgia.¹ A sua dosagem sugere recidiva quando seu número se eleva, mesmo com a tireoglobulina indetectável.

Na ausência de reposição de tiroxina, a dosagem o TSH deve estar acima de 30 mU/L (nível de estímulo para uma captação do I¹³¹) e o T4 livre, baixo. Todos os casos de alto risco devem ser submetidos a iodoterapia¹ pós-operatória para ablação de restos de tecidos tireoidianos ou como tratamento adjuvante, visando-se à erradicação da detecção da tireoglobulina para o seguimento. Em seguida, deve-se realizar pesquisa de corpo inteiro pós-dose. Nesses enfermos, a pesquisa de corpo inteiro pré-dose não está indicada,¹ uma vez que se fará a iodoterapia e haverá captação em casos que poderão ser negativos na pré-dose.

RADIOTERAPIA EXTERNA

A radioterapia externa está indicada nos casos de tumores avançados quando não se retira o tumor completamente e deixam-se seus restos macroscópicos.⁶

CONCLUSÃO

A cirurgia em câncer da tireóide deve ser a tireoidectomia total com o diagnóstico prévio pela PAAF ou por exame de “congelação” intra-operatório. A PAAF com “padrão folicular”, associada às características sugestivas de malignidade, bem como estado patológico da tireóide que possam levar o paciente a nova intervenção cirúrgica no futuro, devem pesar favoravelmente para a totalização da glândula, independente do histopatológico definitivo.

O esvaziamento cervical profilático do nível VI, deve ser considerado como uma ampliação da



cirurgia nos pacientes de alto risco e maiores que 45 anos, sem aumentar a morbidade operatória.

Todos os pacientes de alto risco devem ser submetidos à iodoterapia para ablação de remanescentes tireoideanos, ou como parte do tratamento adjuvante.

A radioterapia externa é indicada como exceção.

REFERÊNCIAS

- Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol*. 2006;154:787-803.
- Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Sherman SI, Tuttle RM; The American Thyroid Association Guidelines Taskforce. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2006;16:109-42.
- Maia AL, Ward LS, Carvalho GA, Graf H, Maciel RMB, Maciel LMZ, Rosário PW, Vaisman M. Nódulos de tireóide e câncer bem diferenciado de tireóide: consenso brasileiro. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2007;51:867-93.
- Grodski S, Cornford L, Sywak M, Sidhu S, Delbridge L. Routine level VI lymph node dissection for papillary thyroid cancer: surgical technique. *ANZ J Surg*. 2007;77:203-8.
- Sywak M, Cornford L, Roach P, Stalberg P, Sidhu S, Delbridge L. Routine ipsilateral level six lymphadenectomy reduces postoperative thyroglobulin levels in papillary thyroid cancer. *Surgery*. 2006;140:1000-7.
- Shah JP, Kowaski LP. Glândulas tireóide e paratireóide. *In: Cirurgia de Cabeça e Pescoço*. Rio de Janeiro: Revinter; 2000. p.393-429.
- Clark JR, Freeman JL. Interspecialty and intraspecialty differences in the management of thyroid nodular disease and cancer. *Head Neck*. 2005;27:513-23.
- Chammas MC, Gerhard R, de Oliveira IR, Widman A, de Barros N, Durazzo M, Ferraz A, Cerri GG. Thyroid nodules: evaluation with power Doppler and duplex Doppler ultrasound. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;132:874-82.
- Camargo RYA, Tomimori EK. Uso da ultra-sonografia no diagnóstico e seguimento do carcinoma bem diferenciado da tireóide. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2007;51:783-92.
- Roh JL, Park JY, Rha KS, Park CI. Is central neck dissection necessary for the treatment of lateral cervical nodal recurrence of papillary thyroid carcinoma? *Head Neck*. 2007;29:901-6.
- Grebe SK, Hay ID. Thyroid cancer nodal metastases: biologic significance and therapeutic considerations. *Surg Oncol Clin N Am*. 1996;5:43-63.
- Mazzaferri EL, Kloos RT. Clinical review 128: current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:1447-63.
- Caron NR, Clark OH. Well differentiated thyroid cancer. *Scand J Surg*. 2004; 93:261-71.
- Palazzo FF, Gosnell J, Savio R, Reeve TS, Sidhu SB, Sywak MS, Robinson B, Delbridge LW. Lymphadenectomy for papillary thyroid cancer: changes in practice over four decades. *Eur J Surg Oncol*. 2006;32:340-44.
- Pereira JA, Jimeno J, Miquel J, Iglesias M, Munné A, Sancho JJ, Sitges-Serra A. Nodal yield, morbidity, and recurrence after central neck dissection for papillary thyroid carcinoma. *Surgery*. 2005;138:1095-100.
- Ito Y, Tomoda C, Uruno T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, Matsuzuka F, Kuma K, Miyauchi A. Clinical significance of metastasis to the central compartment from papillary microcarcinoma of thyroid. *World J Surg*. 2006;30:91-9.
- Machens A, Holzhausen HJ, Dralle H. Skip metastases in thyroid cancer leaping the central lymph node compartment. *Arch Surg*. 2004;139:43-5.
- Qubain SW, Nakano S, Baba M, Takao S, Aikou T. Distribution of lymph node micrometastasis in pN0 well-differentiated thyroid carcinoma. *Surgery*. 2002;131:249-56.
- Gimm O, Rath FW, Dralle H. Pattern of lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma. *Br J Surg*. 1998;85:252-4.
- Noguchi S, Murakami N. The value of lymph-node dissection in patients with differentiated thyroid cancer. *Surg Clin North Am*. 1987;67:251-61.
- Lundgren CI, Hall P, Dickman PW, Zedenius J. Clinically significant prognostic factors for differentiated thyroid carcinoma: a population-based, nested case-control study. *Cancer*. 2006;106:524-31.