

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de pós graduação em ciências médicas: Endocrinologia e
Metabologia

**Vigilância ativa de Linfonodos Cervicais Metastáticos em Carcinoma
Diferenciado de Tireoide: um estudo de coorte retrospectivo**

Dissertação de Mestrado

Leonardo Barbi Walter

Porto Alegre-RS, dezembro de 2022

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de pós graduação em ciências médicas: Endocrinologia e
Metabologia

**Vigilância ativa de Linfonodos Cervicais Metastáticos em Carcinoma
Diferenciado de Tireoide: um estudo de coorte retrospectivo**

Leonardo Barbi Walter

Dissertação apresentada ao curso de
Pós-Graduação em Ciências
Médicas: Endocrinologia, UFRGS,
como requisito parcial para obtenção
do grau de Mestre.

Orientadora: Prof.^a Ana Luiza Maia

Dedico este trabalho à minha esposa Laura von Wallwitz Freitas pelo apoio incondicional, aos colegas e mentores da Unidade de Tireoide do Hospital de Clínicas: André Borsatto Zanella, Rafael Selbach Scheffel e José Miguel Dora; e em especial à minha orientadora: Prof.^a Ana Luiza Maia, cujos ensinamentos ultrapassaram as esferas do ensino e da pesquisa.

AGRADECIMENTO

Agradeço primeiramente à minha família, por ter me possibilitado construir uma carreira e seguido meus objetivos, sempre me protegendo das intempéries do tempo. Vocês sempre serão a minha base, e sem os quais tudo isto não seria possível.

Aos pacientes, por nos ensinarem todos os dias a ver a ciência pelo outro lado, e por permitirem a execução da pesquisa que resultou nesta dissertação.

Ao meu preceptor, amigo e mentor, André Borsatto Zanella, por ter me motivado e me engajado a seguir em frente na carreira acadêmica.

Aos colegas e mentores Rafael Selbach Scheffel e José Miguel Dora, por me apontarem a direção em trajetos muitas vezes escuros e pedregosos.

Aos membros da Unidade de Tireoide, incluindo pessoal da enfermagem, secretaria e limpeza, que sempre me receberam de forma cordial.

À minha esposa, Laura von Wallwitz Freitas. Teu apoio e suporte são muito maiores do que eu poderia pedir.

Por fim, à minha orientadora, Professora Ana Luiza Maia, que me transmitiu ensinamentos que transcenderam o meio acadêmico. Ensinou-me, além da arte de ser um pesquisador e professor, a ser uma liderança de excelência e impactar positivamente em seus pares, alunos, orientandos, e pessoas fora do meio acadêmico.

“Se cheguei até aqui, foi porque me apoiei nos ombros de gigantes”
Isaac Newton

Esta dissertação de mestrado segue o formato proposto pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia e Metabologia, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, apresentada na forma de uma breve introdução geral sobre o assunto da dissertação e na sequência o artigo, original, seguido das considerações finais.

Artigo Original: Título

- Artigo original referente ao trabalho de pesquisa: Active Surveillance of Differentiated Thyroid Cancer Metastatic Cervical Lymph Nodes: A Retrospective Cohort Study

Sumário

RESUMO.....	8
ABSTRACT	10
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	11
LISTA DE TABELAS	12
LISTA DE FIGURAS	13
PARTE I – REFERENCIAL TEÓRICO.....	14
Introdução	14
Justificativa	16
PARTE II – ARTIGO ORIGINAL.....	18
CONSIDERAÇÕES FINAIS	19
Referências	20

RESUMO

Linfonodos cervicais são o sítio mais frequente de recorrências em carcinoma diferenciado de tireoide (CDT), geralmente necessitando procedimentos cirúrgicos repetidos, que adicionam morbidade a uma doença geralmente indolente. Dados sobre vigilância ativa (VA) em metástases cervicais linfonodais são escassos, particularmente em ambiente de mundo real. Aqui buscamos avaliar os desfechos de linfonodos cervicais metastáticos em VA e procuramos por fatores associados à progressão de doença.

Paciente com CDT e metástase cervical linfonodal comprovada por biópsia seguidos em uma instituição terciária e universitária foram avaliados neste estudo de coorte retrospectivo. Os critérios de inclusão foram metástases cervicais de ≤ 2.0 cm e pelo menos 6 meses de vigilância ativa. Lesões com histologia agressiva ou proximidade ou invasão a estruturas locais foram excluídos. O desfecho primário foi progressão de doença (aumento de 3 mm em qualquer diâmetro ou novos sítios de metástase cervical).

Dados de 40 pacientes foram analisados. A maioria era do sexo feminino (77,5%) e tinha carcinoma papilífero da tireoide (97,5%). A idade média foi de 47,0 ($\pm 15,8$) anos. Conforme o estadiamento do TNM8 para CDT, os pacientes eram classificados estágio I em 29 (74,4%), II em 8 (20,5%) e IV em 2 (5,0%). A mediana do diâmetro máximo do linfonodo metastático era de 0,9 (intervalo interquartil, 0,8-1,3) cm, e a mediana de vigilância foi de 27,5 (intervalo interquartil, 16,5-47,3) meses. Progressão de doença ocorreu em 14 (35%): 7 (17,5%) por aumento de 3 mm e 7 (17,5%) por novos sítios de metástase cervical. A sobrevida livre de progressão cervical foi de 51,0 (intervalo de confiança 95%, 47,0-55,0) meses. Nenhum fator foi associado a progressão de doença nas análises univariadas e multivariadas. Dos 14 casos, 8 foram encaminhados à cirurgia. Não foram reportados casos de complicações permanentes. Dentre os 6 pacientes que permaneceram em vigilância ativa à despeito da progressão de doença, 5 não apresentaram progressão no seguimento subsequente (intervalo de 6-40 meses).

Nossos resultados estão de acordo com dados prévios evidenciando que a maioria dos linfonodos cervicais metastáticos permanece estável e são provavelmente bem manejados com VA, apesar da pequena amostra e

seguimento curto, o que limitam seus achados. Novos estudos prospectivos e de longa duração devem ser encorajados.

ABSTRACT

Background: Cervical lymph nodes (LNs) are the most frequent site of recurrence in differentiated thyroid cancer (DTC), often requiring repeated surgical interventions that add morbidity to a generally indolent disease. Data on active surveillance (AS) of small cervical nodal metastasis are still scarce, particularly in real clinical settings. Here, we evaluated the outcomes of AS in cervical metastatic LNs and searched for factors associated with disease progression.

Methods: DTC patients with biopsy-proven metastatic cervical LNs on AS followed in a tertiary, university-based institution were evaluated in this retrospective cohort study. The inclusion criteria were ≤ 2.0 cm cervical metastasis and at least 6 months of follow-up on AS. Lesions with aggressive histology and proximity to or invasion of local structures were excluded. The primary outcome was disease progression (enlargement ≥ 3 mm in any diameter or new cervical metastasis site).

Results: Data from 40 patients were analyzed. Most were female (77.5%) and had papillary thyroid cancer (97.5%). The mean age was 47.0 (± 15.8) years. According to the TNM8 staging for DTC, patients were distributed as stage I in 29 (74.4%), II in 8 (20.5%), and IV in 2 (5.0%). The median maximum LN diameter was 0.9 (IQR, 0.8-1.3) cm, and the median follow-up on AS was 27.5 (interquartile range, 16.5-47.3) months. Disease progression occurred in 14 (35%): 7 (17.5%) due to enlargement ≥ 3 mm, and 7 (17.5%) had new cervical metastasis. The cervical progression-free survival was 51.0 (95% confidence interval, 47.0-55.0) months. No factor was associated with disease progression. Of the 14 cases, 8 were referred for surgery. No permanent surgical complications were reported. Interestingly, of the 6 patients who remained on AS despite disease progression, 5 showed no further progression in subsequent follow-up (range 6-40 months).

Conclusions: Most small metastatic cervical LNs remain stable and can be safely managed with AS. Nevertheless, these observations are limited by the retrospective design, small sample size, and short follow-up. Further prospective and long-term research should be encouraged.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

LN – Linfonodo
CDT – Carcinoma diferenciado de tireoide
CPT – Carcinoma papilífero de tireoide
VA – Vigilância ativa
US – Ultrassonografia
PAAF – Punção aspirativa com agulha fina
LN – *Lymph Node*
DTC – *Differentiated thyroid cancer*
AS – *Active surveillance*
PTC- *Papillary thyroid cancer*
ATA – *American Thyroid Association*
FNAB – *Fine needle aspiration biopsy*
CAAE – Certificado de Apresentação de Apreciação Ética
Tg – *Thyroglobulin*
TgAb - *anti-thyroglobulin antibodies*
US – *Ultrasound*
PFS - *progression-free survival*
IQR - *interquartile range*
CI – *Confidence Interval*
Tg-T4- *Thyroglobulin under levothyroxine suppressive therapy*
SPSS - *Statistical Package for Social Sciences*
OC - *Oncocytic carcinoma*
PDTC - *Poorly differentiated thyroid cancer*
TNM8 - *8th edition of the tumor, node, metastasis stage*
UICC - *Union for International Cancer Control*
RAI – *Radioactive iodine*

LISTA DE TABELAS

Table 1 – Baseline characteristics of biopsy-proven metastatic cervical lymph nodes in differentiated thyroid cancer patients referred to active surveillance or immediate surgery.....	42
Table 2 – Clinical, radiological, and laboratory features of differentiated thyroid cancer patients who presented cervical disease progression versus stable disease during active surveillance.....	44
Table 3 – Surgical outcomes of nine patients referred for cervical dissection after active surveillance.....	46
Supplementary Table 1 – Clinical, radiological, and laboratory features of DTC patients with nodal metastasis who presented cervical disease progression (enlargement ≥ 3 mm in any diameter or new cervical metastasis site), reduction (shrinkage ≥ 3 mm in any diameter without growth in the other diameters), or stable disease (if not satisfied the first 2 criteria) during AS.....	47
Supplementary Table 2 – Baseline characteristics and clinical outcomes of 3 high-risk patients under active surveillance for lymph node metastasis.....	49

LISTA DE FIGURAS

Figure 1 – Flowchart – Management after biopsy-proven metastatic lymph node detection in 145 differentiated thyroid cancer patients.....**50**

Figure 2 – Kaplan–Meier analysis of cervical progression-free survival (months) in forty patients with cervical metastasis under active surveillance, from metastasis confirmation until disease progression (nodal enlargement ≥ 3 mm in any diameter (compared to the size at metastasis confirmation) or new biopsy-proven cervical metastasis) or last follow.....**51**

PARTE I – REFERENCIAL TEÓRICO

Introdução

O carcinoma diferenciado de tireoide (CDT) é o câncer mais prevalente na endocrinologia, com uma incidência projetada para crescer continuamente ao menos até 2030, à despeito da estabilidade da curva de mortalidade(1,2). O manejo desta patologia evoluiu para uma abordagem mais personalizada e menos agressiva nas últimas décadas. Atualmente, atingir um status livre de doença não é mais considerado um princípio soberano, tendo em vista a natureza predominantemente indolente e prognóstico favorável. Neste contexto, a vigilância ativa (VA) emergiu como uma estratégia interessante de manejo.

As premissas que guiam a VA são evitar morbidade cirúrgica desnecessária e realizar vigilância seriada a fim de identificar possível progressão subclínica quando o tratamento ainda tem intenção curativa e não é mais mórbido que o tratamento que seria realizado no diagnóstico inicial. Dados prévios de carcinoma papilífero de tireoide (CPT) em VA demonstraram baixas taxas de crescimento tumoral e nenhum caso de óbito ou metástase à distância durante a VA (3,4). Recentemente, estudos de mundo-real indicaram que a VA está ganhando aceitação mundial e é, atualmente, a estratégia primária de manejo de microcarcinoma papilífero da tireoide no Japão (5–7).

O seguimento do paciente com CDT envolve a realização de ultrassonografia (US) cervical 6-12 meses após a tireoidectomia, com vistas à rastreio de persistência ou recorrência de doença. Linfonodos (LNs) cervicais são o sítio mais frequente de metástase em CDT, sendo responsáveis por aproximadamente 3 de cada 4 casos de recorrências (8). São características ecográficas sugestivas de malignidade em linfonodos cervicais:

- Localização: cerca de metade dos LNs metastáticos por CPT estão em níveis III e IV e a outra metade no nível VI (9). Metástases cervicais geralmente ocorrem ipsilaterais ao tumor primário, e até 16% dos casos ocorre bilateralmente (10). A localização de LNs cervicais é definida em 7 níveis: Nível I (linfonodos submentonianos e submandibulares); Nível II (LNs laterais acima do nível do osso hioide); Nível III (Linfonodos encontrados do osso hioide até a cartilagem cricoide); Nível IV (LNs

encontrados entre o nível da cartilagem cricoide e a clavícula); Nível V (Linfonodos do triângulo posterior); Nível VI (compartimento central); e Nível VII (mediastino superior) (11).

- Hilo: Hilo normal se apresenta com hiperecogenicidade central. A presença de um hilo normal indica alta probabilidade de benignidade, e o mesmo pode ser identificado em 28,6-87% dos LNs benignos (9). A ausência do hilo sugere metástase em 62-100% dos casos (12).
- Dimensões: LNs com mais de 1 centímetro no maior diâmetro apresentaram sensibilidade de 68% e especificidade de 75% para malignidade em estudo prévio (9). LNs cujo menor eixo é maior que 8 mm no nível II, e 5 mm nos níveis II, IV e VI aumentam a suspeita para malignidade (13).
- Hiperecogenicidade: LNs benignos tendem a ser hipoecogênicos. A hiperecogenicidade está presente em 58-86% dos LNs com malignidade (13).
- Microcalcificações: estão presentes em 3-49,5% dos LNs com malignidade (13).
- Componentes císticos: Presentes em 13,2-70,0% dos LNs com malignidade (13).
- Hipervascularização periférica: Pode ser visto em até 18% dos LNs benignos, e 47-47,6% dos LNs com malignidade (13).
- Formato: LNs benignos tendem a ter formato fusiforme, enquanto LNs malignos estão associados a formato arredondado (14). O Índice Solbiati (relação entre o maior diâmetro e o menor diâmetro menor que 2) é considerado suspeito para malignidade com sensibilidade de 46% e especificidade de 64% (15).

A após identificado o LN suspeito à US, indica-se a punção aspirativa com agulha fina (PAAF) para avaliação citopatológica e dosagem de tireoglobulina (16), que poderão fornecer o diagnóstico de metástase de CDT. Os últimos guidelines da *American Thyroid Association* (ATA) sobre manejo de CDT, na seção sobre o tratamento direcionado de pacientes com suspeita de recorrência estrutural cervical, recomendam que “a dissecação linfonodal cervical central e/ou lateral em um compartimento previamente operado, poupando estruturas vitais não envolvidas, deve ser realizada para pacientes com doença persistente ou

recorrente comprovada por biópsia em LNs de 8 mm na cadeia central, e 10 mm em cadeia lateral (menores dimensões), que possam ser localizadas em imagens anatômicas” (17). Contudo, a maioria dos LNs metastáticos não aumenta de tamanho, e alguns podem ter resolução espontânea, tornando a VA uma abordagem alternativa atrativa (18,19). Além disso, cerca de 28-38% dos pacientes apresentam recorrência após uma linfadenectomia terapêutica (18,20,21), frequentemente necessitando cirurgias cervicais repetidas, potencialmente associadas a complicações como hipoparatiroidismo, lesão de ducto torácico, hematoma cervical, distúrbios da voz, em 1,4 a até 17,1% dos casos (22).

Uma das principais preocupações em implementar VA em metástases cervicais é a possibilidade de progressão de doença cervical. Em um trabalho prévio, de Tomoda *et al.*, avaliando desfechos de 83 pacientes com metástase cervical de CPT em VA (18), aumento ≥ 3 mm e novos sítios de metástase cervical foram relatados em 20,5% e 10,9%, respectivamente. Não houve fator preditor de aumento ≥ 3 mm na análise multivariada. De forma similar, Robenshtok *et al.* reportaram taxa de 20,0% de aumento linfonodal ≥ 3 mm em LNs cervicais suspeitos ao US identificados após tireoidectomia em 166 pacientes com CPT, em um seguimento com mediana de 3,5 anos (23). Neste estudo, também não houve fator preditor associado a aumento linfonodal. Contudo, nem todos os linfonodos foram submetidos à PAAF para avaliação citopatológica. Em estudo recente de Jerkovich *et al.* avaliando 50 pacientes com CPT e metástases cervicais sob VA, foi reportado uma taxa de 24% de aumento ≥ 3 mm nos linfonodos metastáticos durante a vigilância. Os autores encontraram na análise multivariada o resultado de que um aumento na tireoglobulina sérica ≥ 0.5 ng/mL durante o seguimento foi o único preditor de aumento da metástase cervical (odds ratio 16.2, 95% intervalo de confiança 1.5-120.2).(24)

Justificativa

Com o presente estudo, buscamos relatar a experiência de centro único em vigilância ativa de metástases linfonodais cervicais em pacientes com carcinoma diferenciado de tireoide e persistência ou recorrência de doença cervical após tireoidectomia total. Adicionalmente, buscamos explorar preditores

de progressão de doença cervical e definir as características que constituem o perfil ideal de paciente para vigilância ativa. Os resultados e desfechos relatados poderão instigar novos estudos sobre vigilância ativa em CDT, desmistificar a vigilância ativa como opção de manejo, e promover debates e atualizações nos *guidelines* de manejo de CDT.

PARTE II – ARTIGO ORIGINAL

O artigo criado a partir da pesquisa realizada para esta dissertação de mestrado está atualmente submetido para publicação no periódico *Thyroid* (a versão abaixo é a versão integral do artigo, com referências no formato exigido pelo periódico - *Mary Ann Lieberty - Vancouver*).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

No presente estudo foram analisados os resultados de 40 pacientes com CDT em vigilância ativa de metástases cervicais. A maioria era do sexo feminino (77,5%) e tinha carcinoma papilífero da tireoide (97,5%). A idade média foi de 47,0 ($\pm 15,8$) anos. Conforme o estadiamento do TNM8 para CDT, os pacientes eram classificados estágio I em 29 (74,4%), II em 8 (20,5%) e IV em 2 (5,0%). A mediana do diâmetro máximo do linfonodo metastático era de 0,9 (intervalo interquartil, 0,8-1,3) cm, e a mediana de vigilância foi de 27,5 (intervalo interquartil, 16,5-47,3) meses. Progressão de doença ocorreu em 14 (35%): 7 (17,5%) por aumento de 3 mm e 7 (17,5%) por novos sítios de metástase cervical. A sobrevida livre de progressão cervical foi de 51,0 (intervalo de confiança 95%, 47,0-55,0) meses. Nenhum fator foi associado a progressão de doença nas análises univariadas e multivariadas. Dos 14 casos, 8 foram encaminhados à cirurgia. Não foram reportados casos de complicações cirúrgicas permanentes. Dentre os 6 pacientes que permaneceram em vigilância ativa à despeito da progressão de doença, 5 não apresentaram progressão no seguimento subsequente (intervalo de 6-40 meses).

Nossos resultados confirmam dados prévios mostrando que a maioria dos casos de linfonodos metastáticos cervicais permanece estável, apesar da pequena amostra e tempo de seguimento curto. Novos estudos prospectivos, multicêntricos e de longa duração, devem ser realizados.

Por fim, os resultados do presente estudo foram apresentados na forma de resumo (apresentação oral) durante o XX Encontro Brasileiro de Tireoide (EBT), realizado em Goiânia em 2022. Os autores foram os vencedores do prêmio Jovem Cientista (categoria clínico) no congresso supracitado pela apresentação dos resultados desta pesquisa.

Referências

1. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, Rosenzweig AB, Fleshman JM, Matrisian LM. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: The unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the united states. Vol. 74, Cancer Research. American Association for Cancer Research Inc.; 2014. p. 2913–21.
2. Kim J, Gosnell JE, Roman SA. Geographic influences in the global rise of thyroid cancer. Vol. 16, Nature Reviews Endocrinology. Nature Research; 2020. p. 17–29.
3. Chou R, Dana T, Haymart M, Leung AM, Tufano RP, Sosa JA, et al. Active Surveillance Versus Thyroid Surgery for Differentiated Thyroid Cancer: A Systematic Review. *Thyroid*. 2022 Apr 1;32(4):351–67.
4. Oda H, Miyauchi A, Ito Y, Yoshioka K, Nakayama A, Sasai H, et al. Incidences of Unfavorable Events in the Management of Low-Risk Papillary Microcarcinoma of the Thyroid by Active Surveillance Versus Immediate Surgery. *Thyroid*. 2016 Jan 1;26(1):150–5.
5. Sugitani I, Ito Y, Miyauchi A, Imai T, Suzuki S. Active Surveillance Versus Immediate Surgery: Questionnaire Survey on the Current Treatment Strategy for Adult Patients with Low-Risk Papillary Thyroid Microcarcinoma in Japan. *Thyroid*. 2019 Nov 1;29(11):1563–71.
6. 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 1;31(2):183–92.
7. Smulever A, Pitoia F. Active surveillance in papillary thyroid carcinoma: Not easily accepted but possible in Latin America. *Arch Endocrinol Metab*. 2019 Sep 1;63(5):462–9.
8. Medas F, Canu GL, Boi F, Lai ML, Erdas E, Calò PG. Predictive factors of recurrence in patients with differentiated thyroid carcinoma: A retrospective analysis on 579 patients. *Cancers (Basel)*. 2019 Sep 1;11(9).
9. Leenhardt L, Erdogan MF, Hegedus L, Mandel SJ, Paschke R, Rago T, et al. 2013 European Thyroid Association Guidelines for Cervical Ultrasound

Scan and Ultrasound-Guided Techniques in the Postoperative Management of Patients with Thyroid Cancer. *Eur Thyroid J.* 2013 Sep 25;2(3):147–59.

10. Moreno MA, Edeiken-Monroe BS, Siegel ER, Sherman SI, Clayman GL. In papillary thyroid cancer, preoperative central neck ultrasound detects only macroscopic surgical disease, but negative findings predict excellent long-term regional control and survival. *Vol. 22, Thyroid.* 2012. p. 347–55.
11. Imaging-Based Nodal Classification for Evaluation of Neck Metastatic Adenopathy [Internet]. Available from: www.ajronline.org
12. Sohn YM, Kwak JY, Kim EK, Moon HJ, Kim SJ, Kim MJ. Diagnostic approach for evaluation of lymph node metastasis from thyroid cancer using ultrasound and fine-needle aspiration biopsy. *American Journal of Roentgenology.* 2010 Jan;194(1):38–43.
13. Roh JL, Park JY, Park C il. Total thyroidectomy plus neck dissection in differentiated papillary thyroid carcinoma patients: Pattern of nodal metastasis, morbidity, recurrence, and postoperative levels of serum parathyroid hormone. *Ann Surg.* 2007 Apr;245(4):604–10.
14. Yeh MW, Bauer AJ, Bernet VA, Ferris RL, Loevner LA, Mandel SJ, et al. American thyroid association statement on preoperative imaging for thyroid cancer surgery. *Thyroid.* 2015 Jan 1;25(1):3–14.
15. Leboulleux S, Girard E, Rose M, Travagli JP, Sabbah N, Caillou B, et al. Ultrasound criteria of malignancy for cervical lymph nodes in patients followed up for differentiated thyroid cancer. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2007;92(9):3590–4.
16. Duval MA da S, Zanella AB, Cristo AP, Faccin CS, Graudenz MS, Maia AL. Impact of Serum TSH and Anti-Thyroglobulin Antibody Levels on Lymph Node Fine-Needle Aspiration Thyroglobulin Measurements in Differentiated Thyroid Cancer Patients. *Eur Thyroid J.* 2017;6(6):292–7.
17. 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: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016 Jan 1;26(1):1–133.

18. Tomoda C, Sugino K, Matsuzu K, Uruno T, Ohkuwa K, Kitagawa W, et al. Cervical Lymph Node Metastases after Thyroidectomy for Papillary Thyroid Carcinoma Usually Remain Stable for Years. *Thyroid*. 2016 Dec 1;26(12):1706–11.
19. Liu Y, Wang Y, Zhao K, Li D, Chen Z, Jiang R, et al. Lymph node metastasis in young and middle-aged papillary thyroid carcinoma patients: A SEER-based cohort study. *BMC Cancer*. 2020 Mar 4;20(1).
20. Uruno T, Miyauchi A, Shimizu K, Nakano K, Takamura Y, Ito Y, et al. Prognosis after reoperation for local recurrence of papillary thyroid carcinoma. Vol. 34, *Surgery Today*. 2004. p. 891–5.
21. Shen WT, Ogawa L, Ruan D, Suh I, Kebebew E, Duh QY, et al. Central Neck Lymph Node Dissection for Papillary Thyroid Cancer Comparison of Complication and Recurrence Rates in 295 Initial Dissections and Reoperations. *Arch Surg*. 2010 Mar;145(3):272-5
22. Rivera-Robledo CG, Velázquez-Fernández D, Pantoja JP, Sierra M, Pérez-Enriquez B, Rivera-Moscoso R, et al. Recurrent Papillary Thyroid Carcinoma to the Cervical Lymph Nodes: Outcomes of Compartment-Oriented Lymph Node Resection. *World J Surg*. 2019 Nov 1;43(11):2842–9.
23. Robenshtok E, Fish S, Bach A, Domínguez JM, Shaha A, Tuttle RM. Suspicious cervical lymph nodes detected after thyroidectomy for papillary thyroid cancer usually remain stable over years in properly selected patients. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2012 Aug;97(8):2706–13.
24. Jerkovich F, Abelleira E, Bueno F, Guerrero L, Pitoia F. Active surveillance of small metastatic lymph nodes as an alternative to surgery in selected patients with low risk papillary thyroid cancer: A retrospective cohort study. *Thyroid [Internet]*. 2022 Jul 25 [cited 2022 Jul 28]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35876426/>