



Metastaziranje papilarnog karcinoma štitnjače u lateralne regije vrata

Lateral neck metastases in papillary thyroid carcinoma

Ika Gugić Radojković¹, Borna Miličić¹ , Boris Bumber¹, Ratko Prstačić^{1,2}, Drago Prgomet^{1,2}

¹ Klinika za bolesti uha, nosa i grla i kirurgiju glave i vrata, Klinički bolnički centar Zagreb

² Medicinski Fakultet, Sveučilište u Zagrebu

Deskriptori

PAPILARNI KARCINOM ŠTITNJAČE – kirurgija, patologija;
LIMFNI ČVOROVI – kirurgija, patologija;
LIMFNE METASTAZE – patologija;
DISEKCIJA VRATA – metode; TIREOIDEKTOMIJA;
LOKALNI RECIDIV TUMORA – patologija;
PROGNOZA; RIZIČNI ČIMBENICI

Descriptors

THYROID CANCER, PAPILLARY – pathology, surgery;
LYMPH NODES – pathology, surgery;
LYMPHATIC METASTASIS – pathology;
NECK DISSECTION – methods; THYROIDECTOMY;
NEOPLASM RECURRENCE, LOCAL – pathology;
PROGNOSIS; RISK FACTORS

SAŽETAK. Metastaze lateralnih regija vrata papilarnog karcinoma štitnjače pojavljuju se u oko 30–80% bolesnika. Uvriježeno je stajalište kako se njihova prisutnost povezuje s većom mogućnosti pojave lokalnog recidiva, a ne utječe negativno na preživljenje, no njihov značaj još nije do kraja razjašnjen. Cilj je ovog istraživanja analizirati kliničko-patohistološke karakteristike metastaziranja papilarnog karcinoma štitnjače u lateralne regije vrata u bolesnika s papilarnim karcinomom i metastazama u lateralnim regijama vrata te učestalost pojave lokoregionalnih recidiva i udaljenih metastaza redovitim praćenjem bolesnika. *Metode:* Proveli smo prospektivno istraživanje u koje smo uključili 135 bolesnika s papilarnim karcinomom i metastazama u lateralnim regijama vrata, kojima je u razdoblju od 2011. do 2020. učinjena totalna tireoidektomija sa selektivnom disekcijom vrata (regije II–VI). Analizirali smo demografske i kliničke čimbenike u bolesnika te univarijantnim statističkim testovima odredili njihovu povezanost. Bolesnici su praćeni do travnja 2021. putem redovnih kontrolnih pregleda i bolničke dokumentacije. *Rezultati:* Prosječna dob bolesnika bila je 36 godina, a 28% ispitanika bili su muškarci. Najčešće mjesto metastaziranja bila je regija III, a zatim redom regije IV, II i V. Primarni tumori veći od 1 cm te oni s ekstrakapsularnim širenjem imali su veći broj pozitivnih limfnih čvorova u lateralnim regijama vrata. Prosječan period praćenja iznosio je 62 mjeseca. Tijekom perioda praćenja ukupno je 18 (13,3%) bolesnika razvilo lokoregionalni recidiv, a dvoje (1,5%) bolesnika je uz lokoregionalne recidive razvilo i udaljene metastaze. Nijedan bolesnik nije razvio lokalni recidiv bolesti. Prosječno vrijeme pojave recidiva iznosilo je 16,7 mjeseci. *Zaključak:* Učestalost metastaziranja u pojedine regije vrata pratila je standardne obrasce metastaziranja pa je tako najčešće zahvaćena regija III, a potom regija IV. U dvije trećine bolesnika nalazimo metastaze u više lateralnih regija vrata. Ovo istraživanje ukazalo je na povezanost veličine papilarnog karcinoma štitnjače s brojem pozitivnih limfnih čvorova u lateralnim regijama vrata te povezanost broja pozitivnih limfnih čvorova u lateralnim regijama vrata u bolesnika s prisutnim ekstrakapsularnim širenjem. S obzirom na nisku stopu recidiva možemo zaključiti da je selektivna disekcija regija II–VI optimalan način liječenja ovih bolesnika.

SUMMARY. Lateral lymph node metastases occur in 30–80% of papillary thyroid carcinoma patients. It is generally accepted that they do not impact the overall survival but are identified as an independent risk factor for locoregional recurrence. However, their significance is still not clearly understood. The aim of this study is to analyse metastasizing to the lateral neck levels in a cohort of patients with papillary thyroid carcinoma and lateral neck metastases, and also to assess the recurrence rate through regular check-ups. *Methods:* We prospectively analysed the data of 135 patients who underwent total thyroidectomy with selective neck dissection (levels II–VI), from 2011 to 2020. We analysed demographics and clinical characteristics of patients and assessed their correlation. Patients were followed up until April 2021. The median follow-up period was 62 months. Patients were followed up through regular check-ups and hospital records. *Results:* The median age was 36.8 years, 28 percent were men. The most frequently affected neck levels were III, IV, II, and V, respectively. Primary tumours larger than one cm displayed a higher number of positive lymph nodes, while extracapsular spread was revealed to be an independent risk factor for a higher number of positive lymph nodes. During a median follow-up period of 62 months, 18 (13.3%) patients developed regional recurrence of the disease, while two patients (1.2%) developed distant metastases. The mean disease-free period was 16.7 months. *Conclusion:* Lateral neck metastases occur in predictable patterns. The most frequently affected neck level was III, followed by IV. In two-thirds of the patients, metastases were found in multiple lateral neck levels. Tumour size and extracapsular spread show association with a higher number of positive lymph nodes, and with the higher number of positive nodes in patients with extracapsular spreading. Considering the recurrence rate in the follow-up period, we can conclude that selective neck dissection of levels II–VI proved to be an optimal treatment modality for such patients.

✉ Adresa za dopisivanje:

Borna Miličić, dr. med., <https://orcid.org/0000-0002-4221-7334>

Klinika za bolesti uha, nosa, grla i kirurgiju glave i vrata, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb, e-pošta: borna.milicic@gmail.com

Primljeno 1. ožujka 2021., prihvaćeno 28. lipnja 2021.

Papilarni karcinom najčešća je novotvorina štitnjače te čini 80% svih karcinoma štitnjače. Vratne metastaze česte su u ovih tumora te se javljaju u oko 30–80% bolesnika s papilarnim karcinomom.^{1,2} Imaju specifičan tijek širenja: prvo mjesto diseminacije su limfni čvorovi središnje regije vrata (regija VI). Potom se tumorske stanice šire u ipsilateralne čvorove lateralnih regija (II–IV) te konačno u kontralateralne regije vrata.^{2,3} Većina metastaza papilarnog karcinoma nalazi se u centralnoj regiji vrata (regija VI), a oko 15% nalazi se u lateralnim regijama.⁴ U bolesnika starijih od 40 godina pokazale su osjetljivost na terapiju radioaktivnim jodom u oko 53% slučajeva, što ukazuje na važnost kirurškog liječenja u takvih pacijenata.⁵ Utjecaj lateralnih metastaza na ishod liječenja nije do kraja razjašnjen. Iako se većina autora slaže da one ne utječu na samo preživljenje, već na veću vjerojatnost pojave lokoregionalnog recidiva,^{6,7} neke novije studije pokazuju kako te metastaze smanjuju tzv. vrijeme bez bolesti te da ipak mogu povećati smrtnost.^{8–10} Trenutno prevladava konsenzus da selektivnu disekciju vrata (regije II–VI) treba učiniti u bolesnika s papilarnim karcinomom štitnjače i prethodno potvrđenim metastazama na vratu. Ovaj rad ima za cilj prikazati karakteristike metastaziranja papilarnog karcinoma u bolesnika s papilarnim karcinomom štitnjače i metastazama u lateralnim regijama vrata te analizirati povezanost patohistoloških obilježja papilarnog karcinoma štitnjače s brojem metastaza u lateralnim regijama vrata. Osim toga, cilj je bio redovitim praćenjem bolesnika ustanoviti učestalost pojave lokoregionalnih recidiva i udaljenih metastaza.

Metode i ispitanici

Ovo je prospektivno istraživanje u koje smo uključili bolesnike s dijagnosticiranim papilarnim karcinomom štitnjače s lateralnim metastazama vrata u razdoblju od 2011. do 2020. godine. Svim bolesnicima bila je učinjena totalna tiroidektomija sa selektivnom disekcijom vrata (regije II–VI) te su uzorci poslani na patohistološku analizu. Svi su bili operativno liječeni u KBC-u Zagreb, Klinici za bolesti uha, nosa i grla i kirurgiju glave i vrata. Bolesnike smo pratili redovnim kontrolnim pregledima te putem medicinske dokumentacije do travnja 2021. godine. Kriterij za uključivanje bio je dijagnoza papilarnog karcinoma štitnjače s metastazama u lateralnim regijama vrata. Kriteriji za isključivanje bili su papilarni karcinom štitnjače s udaljenim metastazama, prethodni operativni zahvati vrata, radioterapija vrata u anamnezi, pojava metastaza vrata nakon odstranjenja primarnog tumora te bolesnici koji prvobitno nisu imali metastaze u lateralnim regijama vrata.

Svim bolesnicima učinjen je ultrazvuk vrata za procjenu veličine primarnog tumora te postojanje, veliči-

nu i lokalizaciju lateralnih metastaza. Metastaze su potom potvrđene citološkom punkcijom.

Normalnost distribucije numeričkih varijabli provjerena je testom Shapiro–Wilk. Numeričke varijable prikazane su kao medijan s interkvartilnim rasponom ili kao srednja vrijednost sa standardnom devijacijom, ovisno o normalnosti distribucije, te su analizirane Mann-Whitneyevim U-testom i Studentovim t-testom. Kategorijske varijable prikazane su kao omjeri i postotci te je usporedba između skupina napravljena χ^2 -testom ili Fisherovim testom. P-vrijednosti manje od 0,05 uzete su kao statistički značajne.

Statističke analize učinjene su pomoću programa *MedCalc*, verzija 19.4.0 (*MedCalc Software Ltd*, Ostend, Belgija).

Rezultati

U studiju je uključeno 135 pacijenata oboljelih od papilarnog karcinoma štitnjače s metastazama u lateralnim regijama vrata. Demografske i kliničke karakteristike bolesnika prikazane su u **tablici 1**. Sve su varijable imale normalnu distribuciju vrijednosti (prika-

TABLICA 1. DEMOGRAFSKE I KLINIČKE KARAKTERISTIKE BOLESNIKA

TABLE 1. DEMOGRAPHICS AND CLINICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS

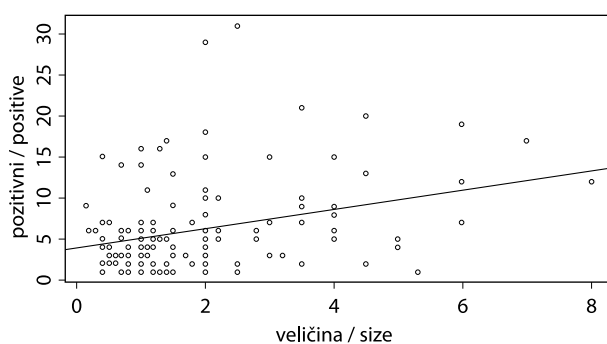
Karakteristike/Characteristics	No. / %
Broj bolesnika/Number of patients	135
Muškarci/Men	38 / 28
Žene/Women	97 / 71,9
Dob/Age	36 (IQR s22.5–50)
<45 godina/years	82 / 60,7
>45 godina/years	53 / 39,3
Veličina tumora/Tumour size	
1. <1 cm	49 / 36,3
2. 1–2 cm	50 / 37
3. 2–4cm	24 / 17,8
4. >4cm	12 / 8,9
Multicentričnost/Multifocality	89 / 65,9
Ekstratiroidno širenje /Extrathyroidal extension	75 / 55,6
Ekstrakapsularno širenje /Extracapsular extension	61 / 45,2
Preskačuće metastaze/Skip metastases	22 / 16,3
Metastaze obostrano na vratu /Bilateral metastases	11 / 10,4
Regije vrata/Neck levels	
1. Regija/Level II	66 / 48,9
2. Regija/Level III	102 / 75,5
3. Regija/Level IV	99 / 73,3
4. Regija/Level V	37 / 27,4
5. Više od jedne regije/Multiple level	99 / 72,8
6. Sve regije/All levels	15 / 11,1

*IQR – interkvartilni raspon / interquartile range

TABLICA 2. ANALIZA RIZIČNIH ČIMBENIKA POVEZANIH S BROJEM METASTAZA (T-TEST I MANN-WHITNEYEV U-TEST)

TABLE 2. ANALYSIS OF RISK FACTORS RELATED TO THE NUMBER OF METASTASES (T-TEST AND MANN-WHITNEY U TEST)

Varijable/Variables	p-vrijednost /p value	Statistička značajnost /Statistical significance
Multicentričnost i broj metastaza /Multifocality and Number of metastases	0,097	5%
Ekstratiroidno širenje i broj metastaza /Extrathyroidal extension and Number of metastases	0,249	5%
Veličina tumora i broj metastaza /Tumour size and Number of metastases	0,0041	5%
Ekstrakapsularno širenje i broj metastaza /Extracapsular extension and Number of metastases	0,0037	5%



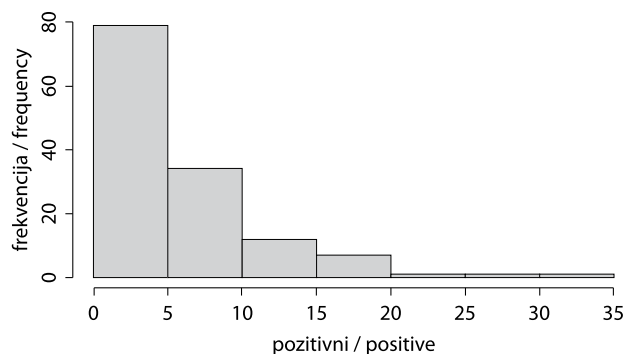
SLIKA 1. PRIKAZ BROJA POZITIVNIH LIMFNIH ČVOROVA OVISNO O VELIČINI KARCINOMA (P=0,0041). GRANIČNE VRIJEDNOSTI VELIČINE TUMORA SU OD 0,15 CM DO 8 CM.

FIGURE 1. CORRELATION BETWEEN TUMOUR SIZE AND NUMBER OF METASTASES (P=0.0041). BORDER VALUES OF THE TUMOUR SIZE ARE FROM 0.15 CM TO 8 CM.

zane standardnom devijacijom), osim dobi (prikazano medijanom i interkvartilnim rasponom). Prosječna veličina tumora bila je 1,92 cm (\pm 1,51 cm), prosječan broj metastaza u disektatu bio je 36,3 (\pm 17,6), a prosječan broj pozitivnih čvorova bio je 6,19 (\pm 5,14). Učestalost metastaziranja u pojedine regije vrata pokazuje da je najčešće zahvaćena regija III (u 102 bolesnika, 75%), a slijedi regija IV (u 99 bolesnika, 73,3%). U dvije trećine bolesnika (72,8%) nalazimo metastaze u više lateralnih regija vrata. Metastaze u svim lateralnim regijama vrata nalazimo u 15 bolesnika (11,1%) (tablica 1).

Analizom prikupljenih podataka na nivou značajnosti od 5% možemo zaključiti da u prosjeku bolesnici s papilarnim karcinomom većim od 1 cm imaju veći broj metastaza u lateralnim regijama vrata (slika 1). Isto tako, u prosjeku bolesnici u kojih nalazimo ekstrakapsularno širenje imaju veći broj metastaza u lateralnim regijama vrata (tablica 2).

U našem uzorku nekoliko bolesnika imalo je značajno veći broj metastaza u lateralnim regijama vrata u odnosu na preostali uzorak (slika 2). Radi vjerodostoj-



SLIKA 2. RASPODJELA BROJA METASTAZA (HISTOGRAM)

FIGURE 2. METASTASES DISTRIBUTION (HISTOGRAM)

nosti prikaza srednjih vrijednosti prikazali smo tzv. stršeće vrijednosti.

Bolesnike smo pratili do travnja 2021. godine. Prosječno razdoblje praćenja iznosilo je 62 mjeseca. Tijekom razdoblja praćenja, ukupno 18 (13,3%) bolesnika razvilo je lokoregionalni recidiv bolesti, od toga 14 (10,4%) u centralnim regijama vrata te 8 (5,9%) u lateralnim. Od posljednje skupine, njih 4 (3%) imalo je i centralne metastaze, a samo 1 (0,74%) bolesnik je metastazu razvio u području vrata prethodno obuhvaćenom disekcijom. Dvoje (1,5%) bolesnika je uz lokoregionalne recidive razvilo i udaljene metastaze. Prosječno vrijeme pojave recidiva bolesti iznosilo je 16,7 mjeseci.

Rasprava

Papilarni karcinom štitnjače ima vrlo visoku stopu desetogodišnjeg preživljenja, iznad 90%.¹¹ Ipak, velik broj autora slaže se kako metastaze u lateralne regije vrata nose povećan rizik od lokoregionalnog recidiva, premda značaj tih metastaza na preživljenje još uvijek nije do kraja razjašnjen.^{6–8} Za bolesnike s visokim rizikom za recidiv, njegova stopa može iznositi i do 60% te može zahtijevati ponavljajuće operativne zahvate.^{12,13} U oko 10% bolesnika s recidivirajućim papilarnim karcinomom štitnjače to će biti i uzrok smrti.¹² Prema

dosadašnjim radovima o ovoj problematici, regije najčešćeg metastaziranja papilarnog karcinoma štitnjače jesu II, III, IV i V, stoga se one uglavnom uključuju u disekciju.^{14–16} Prema preporuci Američkog društva za štitnjaču (*American Thyroid Association, ATA*),¹⁷ regije bi trebale biti disecirane *en bloc*, premda u smjernicama nije definirano točno koje bi regije trebale biti uklonjene. Prema recentnim radovima, od ranije navedenih regija, regije III i IV su najzahvaćenije metastazama.^{18,19} Naši rezultati uklapaju se u tu statistiku, s postotkom pozitivnih čvorova 75,5% u regiji III i 73,3% u regiji IV. Regija II sadrži pozitivne limfne čvorove u visokom postotku slučajeva (48,9%), dok regija V znatno manje. Prema recentnoj studiji Gongga i sur. regija II imala je pozitivne čvorove u 45,9% pacijenata, a regija V u 11,8%.¹⁸ U ovom istraživanju nismo dijelili regije II i V na IIa/b i Va/b. Regija IIb iznimno je rijetko zahvaćena metastazama papilarnog karcinoma,²⁰ a za regiju V nismo pronašli da je razdjeljivana ni u jednom od relevantnih istraživanja.

Prediktivni čimbenici koji su najčešće analizirani kod papilarnog karcinoma štitnjače s metastazama u lateralnim vratnim regijama jesu dob bolesnika, veličina primarnog tumora, multicentričnost, ekstratiroidno širenje, ekstrakapsularno širenje.^{16,21} Primarni tumori manji od 1 cm, tj. mikrokarcinomi, u našoj su studiji imali značajno manji prosječni broj metastatskih čvorova ($p = 0,004$, *tablica 2*), što je i prema literaturi u skladu s općenito boljom prognozom takvih tumora. Ipak, kod njih treba imati na umu veću vjerojatnost pojave tzv. preskačućih (engl. *skip*) metastaza koje u svojem tijeku širenja preskaču centralni odjeljak (regija VI) limfnih čvorova vrata.²² U našoj je studiji 16,3% bolesnika imalo *skip* metastaze, što prema dosadašnjim studijama spada u uobičajeni raspon (1,4–25%).^{21,23,24} Ito i sur. iznose stajalište kako se papilarni karcinom širi i *per continuitatem* u lateralne regije, negirajući stajališta drugih autora o klasičnim putovima metastaziranja.²⁵ U tom istraživanju masivno ekstratiroidno širenje bilo je povezano s većom incidencijom lateralnih metastaza te je negativno utjecalo na preživljenje.^{25,26} Multicentričnost primarnog tumora kod nas također nije pokazala značajnu povezanost s brojem pozitivnih limfnih čvorova u lateralnim regijama vrata. Lin i sur. zaključili su kako je bitno razlikovati tumore koji se pojavljuju kao više neovisnih primarnih tumora u štitnjači od onih koji „metastaziraju intratiroidno“. Ovi potonji pokazali su veću sklonost za diseminaciju u lateralne regije vrata.²⁷

Starija dob se prema mnogim istraživanjima pokazala kao negativan prediktivni čimbenik za pojavu lateralnih metastaza kod papilarnog karcinoma.²⁸ Prema istraživanju Nie i sur., bolesnici mlađi od 25 godina imali su incidenciju lateralnih metastaza čak 93,3%.²² S druge strane, dob od 45 i više godina pove-

zana je s lošijim preživljenjem kod papilarnog karcinoma.¹⁷ Uzrok takvim kontradiktornim rezultatima nije još razjašnjen, a neke recentne metaanalize ponovo pokazuju suprotan trend, gdje starija dob povišuje rizik za pojavu lateralnih metastaza.²⁹ U našem istraživanju prosječna dob bila je 36,8 godina, a 39,3% bolesnika bilo je starije od 45 godina, što su nešto niže vrijednosti nego u drugim sličnim studijama, no uklapa se u činjenicu da su metastaze u lateralne regije vrata vjerojatnije u mlađe populacije. Osim toga, uzevši u obzir da se u našoj ustanovi operira i velik broj djece s papilarnim karcinomom štitnjače koji su uključeni u ovo istraživanje, tada je rezultat očekivan. Analizom razdoblja praćenja koje je trajalo u prosjeku 62 mjeseca, 13,3% bolesnika razvilo je lokoregionalni recidiv te 1,5% udaljene metastaze. Od onih koji su imali metastaze u lateralnim regijama vrata samo je jedan bolesnik imao metastazu u području regija koje su obuhvaćene disekcijom. S obzirom na te podatke, selektivna disekcija vrata regija II–VI nameće se kao optimalan način kirurškog liječenja ovih bolesnika.

Zaključak

Učestalost metastaziranja u pojedine regije vrata pratila je standardne obrasce metastaziranja pa je tako najčešće zahvaćena regija III, a potom regija IV. U dvije trećine bolesnika nalazimo metastaze u više lateralnih regija vrata. Ovo istraživanje ukazalo je na povezanost veličine papilarnog karcinoma štitnjače s brojem pozitivnih limfnih čvorova u lateralnim regijama vrata te povezanost broja pozitivnih limfnih čvorova u lateralnim regijama vrata u bolesnika s prisutnim ekstrakapsularnim širenjem. Osim toga, analizom pojavnosti lokoregionalnih recidiva za vrijeme razdoblja praćenja možemo zaključiti kako je selektivna disekcija vrata regija II–VI optimalan način liječenja ovih bolesnika.

LITERATURA

1. Shaha AR, Shah JP, Loree TR. Patterns of nodal and distant metastasis based on histologic varieties in differentiated carcinoma of the thyroid. *Am J Surg.* 1996;172(6):692–4.
2. Sivanandan R, Soo KC. Pattern of cervical lymph node metastases from papillary carcinoma of the thyroid. *Br J Surg.* 2001;88(9):1241–4.
3. Machens A, Hinze R, Thomusch O, Dralle H. Pattern of nodal metastasis for primary and reoperative thyroid cancer. *World J Surg.* 2002;26(1):22–8.
4. Stulak JM, Grant CS, Farley DR, Thompson GB, van Heerden JA, Hay ID i sur. Value of preoperative ultrasonography in the surgical management of initial and reoperative papillary thyroid cancer. *Arch Surg.* 2006;141(5):489–94; discussion 494–496.
5. Schlumberger M, Challeton C, De Vathaire, Travaglini JP, Gardet P, Lumbroso JD i sur. Radioactive iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastases from thyroid

- carcinoma. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* 1996;37(4):598–605.
6. Scheumann GF, Gimm O, Wegener G, Hundeshagen H, Dralle H. Prognostic significance and surgical management of locoregional lymph node metastases in papillary thyroid cancer. *World J Surg.* 1994;18(4):559–67; discussion 567–568.
 7. Mercante G, Frasoldati A, Pedroni C, Formisano D, Renna L, Piana S *i sur.* Prognostic factors affecting neck lymph node recurrence and distant metastasis in papillary microcarcinoma of the thyroid: results of a study in 445 patients. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* 2009;19(7):707–16.
 8. Beasley NJP, Lee J, Eski S, Walfish P, Witterick I, Freeman JL. Impact of nodal metastases on prognosis in patients with well-differentiated thyroid cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;128(7):825–8.
 9. Grogan RH, Kaplan SP, Cao H, Weiss RE, Degroot LJ, Simon CA, *i sur.* A study of recurrence and death from papillary thyroid cancer with 27 years of median follow-up. *Surgery.* 2013;154(6):1436–46; discussion 1446–1447.
 10. 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(3):524–31.
 11. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973–2002. *JAMA.* 2006;295(18):2164–7.
 12. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med.* 1994;97(5):418–28.
 13. McConahey WM, Hay ID, Woolner LB, van Heerden JA, Taylor WF. Papillary thyroid cancer treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970: initial manifestations, pathologic findings, therapy, and outcome. *Mayo Clin Proc.* 1986;61(12):978–96.
 14. Keum HS, Ji YB, Kim JM, Jeong JH, Choi WH, Ahn YH, *i sur.* Optimal surgical extent of lateral and central neck dissection for papillary thyroid carcinoma located in one lobe with clinical lateral lymph node metastasis. *World J Surg Oncol.* 2012;10:221.
 15. Merdad M, Eskander A, Kroeker T, Freeman JL. Metastatic papillary thyroid cancer with lateral neck disease: pattern of spread by level. *Head Neck.* 2013;35(10):1439–42.
 16. Nam IC, Park JO, Joo YH, Cho KJ, Kim MS. Pattern and predictive factors of regional lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: a prospective study. *Head Neck.* 2013;35(1):40–5.
 17. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Hauger BR, Kloos RT *i sur.* Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* 2009;19(11):1167–214.
 18. Gong Y, Yang J, Yan S, Su A, Liu F, Gong R *i sur.* Pattern of and clinicopathologic risk factors for lateral lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma patients with lateral cervical lymphadenopathy. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(36):e12263.
 19. Kusić Z, Prgomet D. Tumori štitnjače i doštitne žlijezde. U: Prgomet D *i sur.* Tumori glave i vrata. Zagreb: Medicinska naklada; 2019, str. 262–73.
 20. Prstačić R, Bumber B, Kavanagh MM, Jurlina M, Ivković I, Prgomet D. Metastasis predictors for neck sublevel IIb in papillary thyroid carcinoma. *Clin Otolaryngol.* 2020;45(5):710–7.
 21. Machens A, Holzhausen H-J, Dralle H. Skip metastases in thyroid cancer leaping the central lymph node compartment. *Arch Surg Chic Ill 1960.* 2004;139(1):43–5.
 22. Nie X, Tan Z, Ge M, Jiang L, Wang J, Zheng C. Risk factors analyses for lateral lymph node metastases in papillary thyroid carcinomas: a retrospective study of 356 patients. *Arch Endocrinol Metab.* 2016;60(5):492–9.
 23. Miličić B, Prstačić R, Prgomet D. Skip Metastases in Papillary Thyroid Carcinoma – Prevalence, Predictive and Clinicopathological Factors. *Acta Clin Croat.* 2020;59.(Supplement 1):122–7.
 24. Hou J, Zhang Y, Fan Y, Wu B. Risk factors of skip lateral lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2021;278(2):493–8.
 25. Ito Y, Tomoda C, Uruno T, Fukushima M, Tomoda C, Inoue H *i sur.* Prognostic significance of extrathyroid extension of papillary thyroid carcinoma: massive but not minimal extension affects the relapse-free survival. *World J Surg.* 2006;30(5):780–6.
 26. Ito Y, Kudo T, Takamura Y, Kobayashi K, Miya A, Miyauchi A. Prognostic significance of carcinoma extension from primary lesions and metastatic nodes in papillary thyroid carcinoma: appropriateness of three subdivisions of extension. *Endocr J.* 2011;58(11):961–7.
 27. Lin X, Finkelstein SD, Zhu B, Silverman JF. Molecular analysis of multifocal papillary thyroid carcinoma. *J Mol Endocrinol.* 2008;41(4):195–203.
 28. Hunt JP, Buchmann LO, Wang L, Abraham D. An analysis of factors predicting lateral cervical nodal metastases in papillary carcinoma of the thyroid. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;137(11):1141–5.
 29. Attard A, Paladino NC, Lo Monte AI, Falco N, Melfa G, Rotolo G *i sur.* Skip metastases to lateral cervical lymph nodes in differentiated thyroid cancer: a systematic review. *BMC Surg.* 2019;18(1):112.