

갑상선유두상암에서 예방적 중심경부림프절제술은 생략할 수 있는가?

신성찬 · 이병주*

부산대학교 의학전문대학원 이비인후과학교실

Is Prophylactic Central Node Dissection Omissible?

Sung-Chan Shin, MD, PhD, Byung-Joo Lee, MD, PhD*

Department of Otolaryngology - Head and Neck Surgery, Pusan National University School of Medicine, Busan, Korea

= Abstract =

Papillary thyroid carcinoma has a good prognosis, but the frequency of locoregional lymph node metastasis is high and is known to occur stepwise fashion. Prophylactic central node dissection in papillary thyroid carcinoma is widely performed from the past. But, the pros and cons of the prophylactic central node dissection has been ongoing for a long time. In the American Thyroid Association management guideline for thyroid nodules and differentiated thyroid cancer, which is the most widely used, recommendations about prophylactic central node dissection has been changed in past ten years. In recent systematic review and meta-analysis, prophylactic central node dissection increases the rate of transient hypocalcemia and recurrent laryngeal nerve injury, but there is no difference in the frequency of permanent hypocalcemia or recurrent laryngeal nerve injury. Prophylactic central node dissection has not been shown to improve patient survival, but recurrence has been reported to decrease. According to a questionnaire survey of the members of Korean Society of Thyroid-Head and Neck Surgery, Korean doctors tend to perform the prophylactic central node dissection more aggressively than other countries. The reason for this is that Korea has a large number of thyroid surgeries and therefore surgeons are more experienced than other countries.

Key Words : Papillary thyroid carcinoma, Prophylactic central node dissection

서론

갑상선유두상암의 치료에 있어 적절한 수술 범위에 대해서는 오래 전부터 논쟁이 있어왔다. 갑상선암에 대해 수술 범위에 대한 2가지 큰 논란이 있다. 첫째, 갑상선전절제술 (total thyroidectomy)을 할 것인가? 또는 엽절제술 (lobectomy)을 할 것인가?에 대한 논란이다. 두번째 논란은 예방적 중심경부림프절제술(prophylactic central node

dissection)에 대한 부분이다. 갑상선암, 특히 갑상선유두상암은 림프절 전이 빈도가 90%까지 보고되고 있어 매우 림프절 전이 빈도가 높은 것으로 알려져 있다.¹⁻³⁾ 특이 이러한 림프절 전이는 중심경부림프절로 전이된 이후 측경부로 전이가 발생하는 경우가 많다.⁴⁾ 림프절 전이의 빈도가 매우 높지만, 예방적 중심경부림프절제술의 범위와 적용에 대해서는 현재까지도 여러가지 논란이 있는 실정이다.

갑상선유두상암의 적절한 수술 범위에 대한 논란이 계속 지속되는 것은 갑상선유두상암에서 림프절 전이가 매우 많지만, 예후가 매우 좋고, 적절한 수술 범위에 대한 무작위 전향적 연구가 부족하기 때문이라고 생각된다. 본 종설에서는 갑상선유두상암의 치료에 있어 예방적 중심경부림프절제술이 과연 꼭 필요한지, 생략해도 되는 것인지에 대해 알아보고자 한다.

Received : May 3, 2018

Revised : May 14, 2018

Accepted : May 14, 2018

+Corresponding author: 이병주

49241 부산광역시 서구 구덕로 179

부산대학교 의학전문대학원 이비인후과학교실

Tel: 051-240-7675 Fax: 051-240-2162

E-mail: voiceleebj@gmail.com

본론

중심경부림프절의 정의 및 해부학적 경계

중심경부림프절 (central compartment lymph node)은 구역 VI와 VII으로 나뉘며, 구역 VI의 위쪽 경계는 설골 (hyoid bone), 아래쪽 경계는 흉골절흔 (sternal notch), 바깥쪽 경계는 경동맥초의 내측 (medial aspect of carotid sheath), 뒤쪽 경계는 척추앞근막 (prevertebral fascia)으로, 전후두림프절 (prelaryngeal lymph node), 전기관림프절 (pretracheal lymph node), 갑상선주변림프절 (perithyroidal lymph node) 및 기관주위림프절 (paratracheal lymph node) 이 구역 VI에 속하는 림프절이다. 구역 VII는 상중격동림프절 (superior mediastinal lymph node)에 해당하며, 위쪽 경계는 흉골절흔이며, 아래쪽 경계는 우측은 무명동맥 (innominate artery)와 기관이 교차하는 부위와 동일한 선상으로 정의된다.

기관주위림프절은 좌측과 우측이 다르다 (Fig. 1). 우측은 반회후두신경이 좌측에 비해 외측에서 사선으로 상행하여 후두로 진입하는 형태로, 우측 반회후두신경을 기준으로 표층부와 심층부로 구분할 수 있고, 우측 반회후두신경보다 심층부에 위치한 림프절을 특별히 우측 상부 식도주변림프절(right upper para-esophageal lymph nodes)로 명명하기도 한다.⁵⁾ 중심경부림프절 절제술이란 전후두림프절, 전기관림프절 및 하나이상의 기관주위림프절을 절제하는 것을 의미하며, 일측만 시행하는 경우와 양측 모두 동시에 시행하는 경우로 구분할 수 있다.

갑상선유두상암의 림프절 전이 빈도 및 형태

일반적으로 갑상선유두상암의 림프절 전이 형태는 단계

적인 패턴을 보인다. 처음에는 갑상선암의 동측(ipsilateral) 중심경부림프절로 전이가 발생하고, 이후 측경부림프절 (lateral compartment lymph node) 또는 반대측(contralateral) 중심경부림프절로 전이되는 형태이다.⁴⁾ 갑상선유두상암의 중심경부림프절 전이율은 20 ~ 90%까지 다양하게 보고된다.¹⁻³⁾ 이처럼 갑상선유두상암은 림프절 전이율이 비교적 높고, 단계적인 패턴으로 발생하므로, 가장 먼저 전이가 발생하는 곳인 동측의 중심경부림프절에 대해 수술 전 컴퓨터 단층촬영이나 초음파 검사에서 림프절 전이가 뚜렷하지 않더라도 잠복전이 제거를 위한 목적으로 예방적 중심경부림프절제술이 시행되기도 한다.

예방적 중심경부림프절제술에 대한 찬반 논란 - 찬성하는 의견

예방적 중심경부림프절제술에 대해 찬성하는 쪽의 의견을 요약하면 다음과 같다.

- i) 갑상선유두상암은 20 ~ 90%의 높은 비율로 중심경부림프절전이가 일어나며, 이를 수술전에 초음파나 전산화단층촬영으로 정확히 진단하기가 어렵다.

중심경부림프절전이에 대한 일차 검사방법으로 여겨지는 초음파는 특이도 (92%)와 양성예측도 (81%)는 높으나, 민감도 (51%)와 음성예측도 (76%)는 낮은 것으로 보고되었다.⁶⁾ 1 cm 미만의 미세갑상선유두암에서 수술 전 영상검사에서 임상적으로 중심경부림프절전이가 확인된 경우는 10%였으나, 수술 후 병리검사 결과에서는 64%에서 림프절 전이가 발견되었다는 보고도 있다.⁷⁾ 따라서 중심경부림프절 전이는 수술 전에 진단을 내리는 것이 어렵고, 수술 후 조직검사에서 미세전이가 발견되

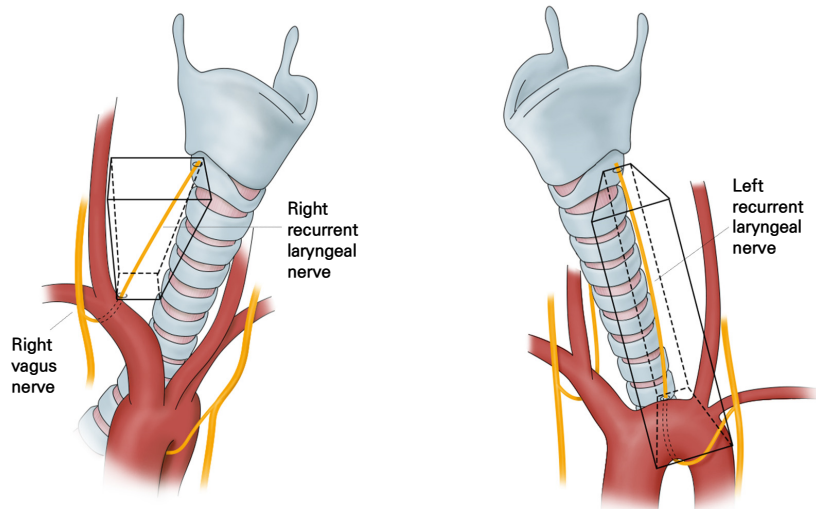


Fig. 1. 우측과 좌측 기관주위림프절의 해부학적 차이

는 경우가 많으므로, 갑상선절제술시 중심경부림프절제술을 시행하지 않으면 중심경부림프절의 재발가능성이 높아지게 되며, 이러한 사실은 예방적 중심경부림프절제술을 시행하자는 주장의 근거가 된다.

- ii) 중심경부림프절 전이는 높은 국소재발율 및 사망률과 연관되며, 중심경부림프절 재발로 수술하는 경우 합병증 이환율이 더 높다.

갑상선유두상암 1,355명 환자를 대상으로 30년 추적 관찰을 한 연구에서, 중심경부림프절 전이가 있었던 경우 질병관련사망율이 높았으며,⁸⁾ 19,918명의 환자를 대상으로한 SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) 데이터베이스 연구에서도 림프절 전이가 있는 환자는 14년 생존율이 79%, 전이가 없는 환자군은 82%로 차이를 나타내었다 ($P < 0.05$).⁹⁾ 최근 메타분석에서는 예방적 중심경부림프절제술을 시행한 경우 국소재발율이 중심경부림프절제술을 시행하지 않은 경우보다 유의하게 낮았다고 보고하였다 (4.6% vs. 6.9%, $P = 0.008$).¹⁰⁾ 측경부림프절 재수술의 경우 예방적 중심경부림프절제술을 시행한 경우와 시행하지 않은 경우 차이가 없었으나 (3.3% vs. 3.2%), 중심경부림프절 재발의 경우는 예방적 중심경부림프절제술을 한 그룹에서 유의하게 재발율이 낮은 결과를 보였다 (1.1% vs. 3.4%, $P = 0.002$).¹⁰⁾ Onknedi 등¹¹⁾은 재술인 경우 저칼슘혈증 및 신경손상 같은 합병증이 17%까지 증가한다고 보고하였으며, 수술이 여러 차례 거듭된 경우 합병증의 비율은 더 높아졌다고 보고하였다.

- iii) 중심경부림프절제술 후 무싸이로글로불린혈증 (athyroglobulinemia)인 경우가 많다.

예방적 중심경부림프절제술을 시행한 경우 시행하지 않은 경우보다 수술 후 thyroglobuline 수치가 유의하게 낮음이 여러 연구를 통해 보고되었다.¹²⁻¹⁴⁾ 이는 예방적 중심경부림프절제술이 잠재 전이된 림프절을 제거함으로써 이뤄진 결과로 생각된다.

- iv) 정확한 병기 설정을 가능하게 하여, 수술 후 방사선 동위원소치료의 시행여부와 용량을 정하는데 도움을 준다.

Wang 등¹⁵⁾이 갑상선절제술과 예방적 중심경부림프절제술을 시행한 40명의 환자를 분석한 결과에서, 중심경부림프절의 잠재전이가 발견된 것이 20명 (41%)으로, 이들 중 14명에서 방사선동위원소치료 계획이 수정되었다고 하였다. 또 다른 연구에서도 예방적 중심경부림프절

제술을 시행 받은 82명의 환자 중 17.1%가 병기 I/II에서 병기 III으로 상승되어 방사선동위원소 치료 계획이 변경되었다고 하였다.¹³⁾ 이처럼 중심경부림프절제술을 통한 정확한 병기 설정을 통해 수술 후 위험도 분석 (risk stratification)을 정확히 하여 방사선동위원소치료 시행여부를 결정하는데 중요한 정보를 제공해 줄 수 있다.

예방적 중심경부림프절제술에 대한 찬반 논란 - 반대하는 의견

- i) 중심경부림프절 절제술과 관련된 수술 후 합병증의 발생이 높다.

여러 연구들에서 예방적 중심경부림프절제술은 일시적 부갑상선기능저하증과 반회후두신경 마비의 가능성을 높이는 것으로 보고되었다.^{16,17)} 하지만 영구적 부갑상선기능저하증과 반회후두신경 마비의 빈도는 예방적 중심경부림프절 시행하더라도 유의한 증가가 없는 것으로 보고되었다.^{16,17)}

- ii) 국소재발율의 비율은 일부 낮추지만 생존율 개선의 증거는 없다.

예방적 중심경부림프절제술을 반대하는 사람들은 예방적 중심경부림프절을 시행했을 경우, 국소재발율의 감소는 미미하거나 없으며, 생존율의 감소는 차이가 없다고 주장한다. Costa 등¹⁸⁾은 예방적 중심경부림프절제술을 시행한 경우 중심경부림프절 재발율이 갑상선절제술만 시행한 경우 보다 낮았으나(6.35% vs 7.7%) 통계적 유의성은 관찰되지 않았고, 더욱이 생존율의 이득은 없었다고 보고하였다.

- iii) 병기 상승으로 인한 불필요한 방사선동위원소 치료가 증가한다.

예방적 중심경부림프절 절제술을 통해 미세전이가 발견될 경우, 병기 I/II에서 병기 III로 상승되며, 이로 인해 고용량의 방사선 동위원소 치료를 받게 된다는 것이다. Huges 등¹⁸⁾은 예방적 중심경부림프절제술을 시행 받은 그룹에서 보다 고용량의 방사선동위원소치료를 받았다고 보고하였고, 고용량의 방사선동위원소 치료를 받았음에도 중심경부림프절 재발율에는 두 그룹간의 유의한 차이가 없었다고 하였다.

예방적 중심경부림프절제술에 대한 찬반 논란 - 최근의 메타분석

갑상선유두상암의 예방적 중심경부림프절제술에 관한 최근의 메타분석 결과를 살펴보면 다음과 같다. 예방

적 중심경부림프절제술을 시행한 경우 수술 후 방사선동위원소 치료를 받는 경우가 유의하게 증가한다.¹⁹⁾ 예방적 중심경부림프절제술을 시행하는 경우 국소 재발율이 낮다는 분석과 재발율에서 차이가 없다는 분석이 있다.^{9,10,18)} 수술 관련 합병증 측면에서는 일시적인 저칼슘혈증의 빈도는 예방적 중심경부림프절제술을 시행한 경우에서 높았지만, 영구적 저칼슘혈증과 반회후두신경 마비의 빈도는 차이가 없다고 하였다.¹⁷⁾

예방적 중심경부림프절제술에 대한 권고안의 변화

중심경부림프절제술에 관한 미국 갑상선학회의 권고안(ATA guideline)도 시간이 흐름에 따라 변하는 경향을 보였다. 2006년 ATA 가이드라인에는 모든 갑상선암에서 중심경부림프절제술을 반드시 고려해야 한다고 권고하였으나(권고수준: 중등도),²⁰⁾ 2009년 ATA 가이드라인에서는 예방적 중심경부림프절제술은 T3/T4 갑상선암에서 시행할 수 있다고 권고하였으며, T1/T2 및 임상적으로 림프절 전이가 없거나, 여포성암일 경우 예방적 중심경부림프절제술은 시행하지 않는 것이 적절할지 모른다고 권고하였다(권고 수준: 낮음).²¹⁾ 2015년 ATA 가이드라인에서는 예방적 중심경부림프절제술은 중심경부림프절에 임상적으로 전이가 의심되지 않더라도, T3/T4 이거나 측경부림프절전이가 있을 때 또는 다른 정보가 필요할 때 시행해야 한다고 권고하였다(권고함, 근거의 질: 낮음). 또한 T1/T2이거나 침습적이지 않고, 임상적으로 전이가 의심되지 않는 경우에는 예방적 중심경부림프절제술을 시행하지 않는 것이 적절하다고 권고하였다(강력히 권고함, 근거의 질: 중등도)(Table 1).²²⁾ 2017년도에 발표된 갑상선암 중심경부림프절 절제술에 관한 AHNS 권고안(American Head and Neck Society Consensus Statement)에 따르면, 예방적 중심경부림프절제술의 시

행여부에 관한 다학제적 접근을 권고하고 있다.²³⁾ 즉, 환자, 외과의, 내분비내과의사가 모두 참여하여 예방적 중심경부림프절제술의 시행여부에 따른 득실을 잘 따져서 선별적으로 시행할 것을 권고하였다. 예방적 중심경부림프절제술은 재발의 가능성이 높은 경우 고려할 수 있으며 그 적응증은 다음과 같다. i) 재발의 가능성이 높다고 판단되는 경우(나이가 어리거나 많은 경우, T3/T4, 피막침범, 다발성병변, 측경부전이가 있을때), ii) 수술 후 방사선동위원소치료에 관한 정보가 필요하다고 판단되는 경우, iii) 수술 전에 동측 측경부의 전이가 임상적으로 분명할 경우이다.²³⁾

갑상선암에서 예방적 중심경부림프절제술에 대한 적응증과 갑상선암 치료 가이드라인이 2005년, 2009년, 2015년, 그리고 2017년에도 일부 수정되었다.²⁰⁻²³⁾ 이렇게 한 질환의 치료 방법이 짧은 시간에 많이 변경되는 것은 매우 드문 경우로 생각된다. 향후 또한 이러한 가이드라인의 변경과 수술 적응증의 변경이 있을 가능성이 많다고 생각된다.

미세갑상선유두상암의 치료 경향에 관한 설문조사 자료

2017년 이 등²⁴⁾은 1cm 미만의 미세갑상선유두상암의 치료 경향에 관하여, 60명의 대한갑상선두경부외과학회 회원을 대상으로 설문조사 결과를 발표하였다. 피막침범 없이 갑상선 실질 내에 위치한 미세갑상선유두상암의 경우 52%에서 엽절제술과 예방적 중심경부림프절 절제술을 같이 시행하는 것으로 보고하였다. 또한 BRAF 유전자 변이가 있는 경우에는 예방적 중심경부림프절제술의 비율이 61%로 증가하였다. 전방 갑상선 피막침범이 의심스러운 미세갑상선암에서 50%에서 갑상선전절제술을 한다고 하였다. 후방 갑상선피막침범이 의심스러

Table 1. 2006년, 2009년, 2015년 미국갑상선학회의 중심경부림프절제술의 권고안의 변화²⁰⁻²²⁾

2006년	2009년	2015년
갑상선유두상암과 허들세포암종 환자에서는 중심경부림프절제술이 반드시 고려되어야 한다. (권고수준: 중등도)	임상적으로 중심경부 또는 측경부림프절의 전이가 의심되는 경우, 갑상선전절제술과 치료적 중심경부림프절제술이 동시에 반드시 시행되어야 한다. (권고수준: 중등도)	임상적으로 중심경부림프절 또는 측경부림프절의 전이가 의심되는 경우, 갑상선전절제술 과 치료적 중심경부림프절제술이 동시에 반드시 시행되어야 한다. (강력히 권고함, 근거의 질: 중등도)
여포성암이나 수술후 방사선동위원소 치료가 계획된 갑상선유두상암 또는 허들세포암종에서는 예방적 중심경부림프절제술 없이 갑상선 근전절제술 또는 전절제술이 적절할 수 있다. (권고수준: 중등도)	T3/T4의 진행된 갑상선유두상암의 경우, 임상적으로 중심경부림프절 전이가 없더라도 예방적 중심경부림프절제술을 시행할 수 있다. (권고수준: 낮음)	T3/T4의 진행된 원발암의 경우, 측경부림프절전이가 의심되는 경우 또는 술후 추가 치료를 위한 정보가 필요한 경우 임상적으로 중심경부림프절 전이가 없더라도 예방적 중심경부림프절제술 (동측 또는 양측)을 반드시 고려하여야 한다. (권고함, 근거의 질: 낮음)
	T1/T2, 비침습적, 임상적으로 전이가 없는 갑상선유두상암과 대부분의 여포암의 경우, 예방적 중심경부림프절제술 없이 근전절제술 또는 전절제술이 적절할 수 있다. (권고수준: 낮음)	T1/T2, 비침습적, 임상적으로 전이가 없는 갑상선유두상암과 대부분의 여포암의 경우, 예방적 중심경부림프절제술 없이 근전절제술 또는 전절제술이 적절하다. (강력히 권고함, 근거의 질: 중등도)

Table 2. 갑상선미세유두암에 대한 예방적중심경부림프절제술에 대한 수술 적응증²⁴⁾

적응증	No.(%)
초음파 검사상 피막외침범이 의심되는 경우	44 (73.3)
종양의 위치가 기관, 식도, 반회후두신경 근처인 경우	28 (46.7)
종양 크기 (≥5 mm)	17 (28.3)
BRAF 유전자변이	17 (28.3)
종양이 협부(isthmus)에 위치하는 경우	13 (21.7)
환자 나이 (≥45세)	12 (20.0)
초음파상 결절이 악성을 시사하는 소견이 보이는 경우	11 (18.3)
갑상선암 가족력	11 (18.3)
반대측 엽에 양성 결절이 있는 경우	8 (13.3)
성별	7 (11.7)
수술 중 동측의 부갑상선 기능을 보존 상태	5 (8.3)
그레이브씨병(Graves disease) 동반된 경우	4 (6.7)
하시모토 갑상선염(Hashimoto thyroiditis)가 동반된 경우	1 (1.7)

운 경우에는 62%에서 갑상선전절제술을 시행한다고 하였다. 종양의 위치가 기도, 식도 및 반회후두신경 같이 주요 구조물 근처에 위치할 경우 46.7%에서 예방적 중심경부림프절제술이 필요하다고 답변하였다. 설문에 응한 60명의 답변자들이 생각하는 예방적 중심경부림프절제술을 시행할 때 고려하는 인자에 대해 설문조사에서 보면 초음파 검사에서 피막외침범이 있거나 기관, 식도, 반회후두신경에 인접한 경우에 시행하는 하는 경우가 많았다 (Table 2).

한국의 갑상선두경부외과 의사는 미국이나 한국의 갑상선 결절 치료의 가이드라인에 비해 갑상선전절제술과 예방적 중심경부림프절제술의 비율이 높았다.²⁴⁾ 이러한 원인으로 생각되는 것은 미국의 갑상선 수술은 주로 경험이 많지 않은 외과의사에 의해 행하여 지는 수술이 전체 갑상선 수술의 약 80%를 차지한다.²⁵⁾ 그러나 한국의 갑상선 수술은 주로 경험이 많은 외과의사에 의해 행하여 지기 때문에 이러한 적극적이고 공격적인 치료를 하는 것으로 생각된다.

합병증을 줄이기 위한 기술의 발전

중심경부림프절제술과 관련된 중요 합병증은 부갑상선 손상에 의한 저칼슘혈증과 반회후두신경의 손상이다. 여러 보고에 따르면 숙련된 의사일 경우 상기 합병증 없이 안전하게 중심경부림프절제술을 시행할 수 있다고 하였다.^{26,27)} 특히 Shen 등²⁸⁾은 숙련된 의사의 경우 중심경부림프절의 재수술 (reoperation)도 첫 수술 (first operation)만큼 합병증 없이 안전하게 시행할 수 있다고 보고 하였다. 더불어 최근에는 부갑상선 기능 보전이나 신경을

보전하기 위한 여러 가지 방법이 고안되었다. Indocyanine green같은 형광표식자를 이용해 부갑상선을 수술 중 확인하여 보존하는 방법과 더불어 최근에는 형광물질 없이 근적외선을 이용하여 수술 중에 부갑상선을 실시간으로 확인할 수 있는 방법도 발표되었다.^{29,30)} 또한 반회후두신경 손상을 줄이기 위해 신경모니터링 장비의 새로운 개발과 적용이 활발하게 되고 있으며, 수술 중 신경모니터링장치는 반회후두신경을 확인하고 보전하는데 있어 좋은 보조수단으로 인정받고 있다.^{31,32)} 이러한 최신 기술들로 인해 중심경부림프절제술과 관련된 합병증의 비율은 점차 줄일 수 있다고 생각된다. 중심경부림프절제술과 관련된 합병증의 유의한 증가가 없다면 비록 생존율에 큰 차이가 없어도 병의 정확한 병기를 알아 방사성 요오드 치료를 시행할 수 있고, 잔존암의 가능성이 낮아 재수술의 빈도를 줄일 수 있는 예방적 중심경부림프절제술을 시행하는 것이 더 좋다고 생각한다.

결론

갑상선암에서 예방적 중심경부림프절제술에 대한 미국 갑상선학회의 갑상선 결절 치료 가이드라인에서 예방적 중심경부림프절제술은 10년 사이에 많은 변화가 있었다. 현재의 여러 연구결과를 종합하면 예방적 중심경부림프절 절제술은 일시적인 혈중 저칼슘혈증의 비율은 증가시키지만, 영구적인 저칼슘혈증이나 반회후두신경 손상의 빈도는 차이가 없었다. 또한 예방적 중심경부림프절 절제술은 생존률의 향상에는 도움이 되지 않지만, 재발율은 감소에는 도움이 되는 것으로 보고되고 있다. 한국의 갑상선두경부외과의사는 미국의 갑상선 결절 치료 가이드라인에 비해 보다 적극적이고 공격적으로 예방적 중심경부림프절제술을 시행하는 것으로 생각되며, 이러한 것은 경험이 많은 외과의사에 의해 갑상선 수술이 시행되기 때문으로 생각된다.

References

- 1) Cranshaw IM, Carnaille B. *Micrometastases in thyroid cancer. An important finding?* *Surg Oncol.* 2008;17:253-258.
- 2) Randolph GW, Duh QY, Heller KS, LiVolsi 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 extranodal extension.* *Thyroid.* 2012;22:1144-1152.
- 3) Liu LS, Liang J, Li JH, Liu X, Jiang L, Long JX, et al. *The incidence and risk factors for central lymph node metastasis in cN0*

- papillary thyroid microcarcinoma: a meta-analysis. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2017;274:1327-1338.*
- 4) Machens A, Hinze R, Thomusch O, Dralle H. *Pattern of nodal metastasis for primary and reoperative thyroid cancer. World J Surg. 2002;26:22-28.*
 - 5) Lee BJ, Lee JC, Wang SG, Kim YK, Kim IJ, Son SM. *Metastasis of right upper para-esophageal lymph nodes in central compartment lymph node dissection of papillary thyroid cancer. World J Surg. 2009;33:2094-2098.*
 - 6) Kim E, Park JS, Son KR, Kim JH, Jeon SJ, Na DG. *Preoperative diagnosis of cervical metastatic lymph nodes in papillary thyroid carcinoma: comparison of ultrasound, computed tomography, and combined ultrasound with computed tomography. Thyroid. 2008;18:411-418.*
 - 7) Wada N, Duh QY, Sugino K, Iwasaki H, Kameyama K, Mimura T, et al. *Lymph node metastasis from 259 papillary thyroid microcarcinomas: frequency, pattern of occurrence and recurrence, and optimal strategy for neck dissection. Ann Surg. 2003;237:399-407.*
 - 8) Mazzaferri EL, Jhiang SM. *Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. Am J Med. 1994;97:418-428.*
 - 9) Podnos YD, Smith D, Wagman LD, Ellenhorn JD. *The implication of lymph node metastasis on survival in patients with well-differentiated thyroid cancer. Am Surg. 2005;71:731-734.*
 - 10) Zhao W, You L, Hou X, Chen S, Ren X, Chen G, et al. *The Effect of Prophylactic Central Neck Dissection on Locoregional Recurrence in Papillary Thyroid Cancer After Total Thyroidectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis : pCND for the Locoregional Recurrence of Papillary Thyroid Cancer. Ann Surg Oncol. 2017;24:2189-2198.*
 - 11) Onkendi EO, McKenzie TJ, Richards ML, Farley DR, Thompson GB, Kasperbauer JL, et al. *Reoperative experience with papillary thyroid cancer. World J Surg. 2014;38:645-652.*
 - 12) Korkmaz MH, Ocal B, Saylam G, Cakal E, Bayir O, Tural E, et al. *The need of prophylactic central lymph node dissection is controversial in terms of postoperative thyroglobulin follow-up of patients with cN0 papillary thyroid cancer. Langenbecks Arch Surg. 2017;402:235-242.*
 - 13) Lang BH, Wong KP, Wan KY, Lo CY. *Impact of routine unilateral central neck dissection on preablative and postablative stimulated thyroglobulin levels after total thyroidectomy in papillary thyroid carcinoma. Ann Surg Oncol. 2012;19:60-67.*
 - 14) So YK, Seo MY, Son YI. *Prophylactic central lymph node dissection for clinically node-negative papillary thyroid microcarcinoma: influence on serum thyroglobulin level, recurrence rate, and postoperative complications. Surgery. 2012;151:192-198.*
 - 15) Wang TS, Evans DB, Fareau GG, Carroll T, Yen TW. *Effect of prophylactic central compartment neck dissection on serum thyroglobulin and recommendations for adjuvant radioactive iodine in patients with differentiated thyroid cancer. Ann Surg Oncol. 2012;19:4217-4222.*
 - 16) Chisholm EJ, Kulinskaya E, Tolley NS. *Systematic review and meta-analysis of the adverse effects of thyroidectomy combined with central neck dissection as compared with thyroidectomy alone. Laryngoscope. 2009;119:1135-1139.*
 - 17) Lang BH, Ng SH, Lau LL, Cowling BJ, Wong KP, Wan KY. *A systematic review and meta-analysis of prophylactic central neck dissection on short-term locoregional recurrence in papillary thyroid carcinoma after total thyroidectomy. Thyroid. 2013;23:1087-1098.*
 - 18) Costa S, Giugliano G, Santoro L, Ywata De Carvalho A, Massaro MA, Gibelli B, et al. *Role of prophylactic central neck dissection in cN0 papillary thyroid cancer. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2009;29:61-69.*
 - 19) Hughes DT, White ML, Miller BS, Gauger PG, Burney RE, Doherty GM. *Influence of prophylactic central lymph node dissection on postoperative thyroglobulin levels and radioiodine treatment in papillary thyroid cancer. Surgery. 2010;148:1100-1106; discussion 1006-1107.*
 - 20) Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. *Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid. 2006;16:109-142.*
 - 21) Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. *Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid. 2009;19:1167-1214.*
 - 22) 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;26:1-133.*
 - 23) Agrawal N, Evasovich MR, Kandil E, Noureldine SI, Felger EA, Tufano RP, et al. *Indications and extent of central neck dissection for papillary thyroid cancer: An American Head and Neck Society Consensus Statement. Head Neck. 2017;39:1269-1279.*
 - 24) Lee YS, Lee BJ, Hong HJ, Lee KD. *Current trends of practical issues concerning micropapillary thyroid carcinoma: The Korean Society of Thyroid-Head and Neck Surgery. Medicine (Baltimore). 2017;96:e8596.*
 - 25) Al-Qurayshi Z, Robins R, Hauch A, Randolph GW, Kandil E. *Association of Surgeon Volume With Outcomes and Cost Savings Following Thyroidectomy: A National Forecast. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2016;142:32-39.*
 - 26) Kandil E, Noureldine SI, Abbas A, Tufano RP. *The impact of surgical volume on patient outcomes following thyroid surgery. Surgery. 2013;154:1346-1352; discussion 1352-1343.*
 - 27) Leff DR, Yongue G, Vlaev I, Orihuela-Espina F, James D, Taylor MJ, et al. *"Contemplating the Next Maneuver": Functional Neuroimaging Reveals Intraoperative Decision-making Strategies. Ann Surg. 2017;265:320-330.*
 - 28) 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;145:272-275.*

- 29) Kim SW, Lee HS, Lee KD. *Intraoperative real-time localization of parathyroid gland with near infrared fluorescence imaging. Gland Surg.* 2017;6:516-524.
- 30) Lang BH, Wong CK, Hung HT, Wong KP, Mak KL, Au KB. *Indocyanine green fluorescence angiography for quantitative evaluation of in situ parathyroid gland perfusion and function after total thyroidectomy. Surgery.* 2017;161:87-95.
- 31) Randolph GW, Dralle H, International Intraoperative Monitoring Study G, Abdullah H, Barczynski M, Bellantone R, et al. *Electrophysiologic recurrent laryngeal nerve monitoring during thyroid and parathyroid surgery: international standards guideline statement. Laryngoscope.* 2011;121 Suppl 1:S1-16.
- 32) Sung ES, Lee JC, Shin SC, Choi SW, Jung DW, Lee BJ. *Development of a Novel Detachable Magnetic Nerve Stimulator for Intraoperative Neuromonitoring. World J Surg.* 2018;42:137-142.