

# Tiroid Papiller Kanserli Hastalarda Bilateralitenin Prognostik Önemi

Kinyas Kartal<sup>1</sup>, Evren Besler<sup>1</sup>, Nurcihan Aygün<sup>1</sup>, Ayhan Öz<sup>1</sup>, Emre Bozdağ<sup>1</sup>, Banu Yılmaz Özgüven<sup>2</sup>, Bülent Çıtgez<sup>1</sup>, Gürkan Yetkin<sup>1</sup>, Mehmet Mihmanlı<sup>1</sup>, Mehmet Uludağ<sup>1</sup>

## ÖZET:

Tiroid papiller kanserli hastalarda bilateralitenin prognostik önemi

**Amaç:** Papiller tiroid kanserli (PTK) olgularda bilateral hastalık sık görülmesine karşın, bu durumun hastalığın prognozu üstündeki etkileri hakkındaki bilgiler yetersizdir. Bu çalışmada bilateralitenin prognoz üzerindeki etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** 2011- 2014 yılları arasında hastanemizde total tiroidektomi ile tedavi edilen 113 hasta; Grup 1, tek lobda ve tek odakta tümör saptanan hastalar; Grup 2, tek lobda fakat birden fazla odakta kanser saptanan hastalar; Grup 3, her iki tiroid lobunda birden fazla tümör saptanan hastalar olacak şekilde gruplandırılarak kötü prognostik faktörler açısından incelendi.

**Bulgular:** Bilateral hastalık varlığının lenfovasküler invazyon ( $p=0.001$ ), tümör çapı ( $p=0.028$ ), tiroid dışı yayılım ( $p=0.012$ ), hastalığın T evresi ( $p=0.042$ ) ve lenf nodu metastazı varlığı ( $p=0.001$ ) açısından tek taraflı hastalık ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gösterdiği saptandı.

**Sonuç:** Papiller tiroid kanserli hastalarda bilateral tümör varlığında tümör çapı daha yüksek, tiroid dışı yayılım, ileri T evresi oranı ve lenf bezi metastazı varlığı tek odaklı tümörlere göre daha sık olup, daha agresiv seyirli olabilirler. Bu nedenle bu hastalar ameliyat sonrası dönemde daha yakın ve etkin şekilde takip edilmelidir.

**Anahtar kelimeler:** Bilateralite, multifokalite, papiller tiroid kanseri, prognostik faktör

## ABSTRACT:

The prognostic importance of bilaterality in patients with papillary thyroid cancer

**Objective:** Despite the high frequency of bilateral disease in patients with papillary thyroid cancer (PTC), the importance of bilaterality in the prognosis of the disease is still unclear. In this study, we aimed to figure out the effects of bilaterality in the prognosis of the disease.

**Material and Method:** A total of 113 patients with PTC, who were treated in our clinic with total thyroidectomy between 2011 and 2014, were divided into three groups: Group 1, patients with unilateral disease with single focus; Group 2, patients with unilateral disease with multiple foci; Group 3, patients with bilateral disease with multiple foci.

**Results:** There was a statistically significant difference between the presence of bilateral disease, compared to unilateral disease, in terms of lymphovascular invasion ( $p=0.001$ ), the diameter of the tumor ( $p=0.028$ ), extra- thyroidal disease ( $p=0.012$ ), T stage of the disease ( $p=0.042$ ) and lymph node metastasis ( $p=0.001$ ).

**Conclusion:** Patients with bilateral papillary thyroid cancer are more likely to have larger tumors, higher extra- thyroidal dissemination rates, advanced T stages, lymph node metastasis and more aggressive tumors when compared to unilateral disease. Due to these considerations, the surveillance of the patients with bilateral papillary thyroid disease should be done more carefully and effectively.

**Keywords:** Bilaterality, multifocality, papillary thyroid cancer, prognostic factor

Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni 2017;51(2):91-5



<sup>1</sup>Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul - Türkiye  
<sup>2</sup>Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul - Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:  
Kinyas Kartal,  
Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul - Türkiye

E-posta / E-mail:  
drkinyaskartal@gmail.com

Geliş tarihi / Date of receipt:  
5 Haziran 2017 / June 5, 2017

Kabul tarihi / Date of acceptance:  
8 Haziran 2017 / June 8, 2017

## GİRİŞ

Tiroid kanseri, tüm kanserlerin %1'ini oluşturmalarına karşın, endokrin kanserlerin %90'ını oluşturur ve en sık görülen endokrin kanser olma özelliğini taşır (1). Amerikan Kanser Derneği verilerine göre Amerika'da 2017 yılında 42.470'i kadın 14.400'ü erkek olmak üzere toplam 56.870 yeni hastanın tiroid kanseri tanısı alacağı öngörülmektedir. 2017 yılı için tiroid kanseri sebebiyle beklenen ölüm sayısı 1090'ı kadın 920'si erkek olmak üzere 2010 olarak tahmin edilmektedir (2). Tiroid kanserleri içerisinde en sık görülen alt tip ise papiller tiroid kanseridir (PTK) (3).

Papiller tiroid kanseri yavaş seyirli kanserler arasındadır ve total tiroidektomi sonrası radyoaktif iyot ablasyon tedavisi uygulanmasından bağımsız olarak beklenen 30 yıllık yaşam süresi %90'nın üzerindedir (4). Buna rağmen, bazı PTK vakalarında en etkin tedavi yöntemlerinin tercih edilip uygulanmasına karşın agresif bir klinik seyir gözlenmektedir (5,6). Bu nedenle prognoz üzerinde etkisi olduğu düşünülen tümör özelliklerinin hastaların tedavi ve takip süreçlerinde önemli etkileri olduğu düşünülmektedir.

Papiller tiroid kanserleri soliter ya da çok odaklı (multifokal veya multisentrik) olabilirler. Genel tanım olarak multifokalite; tiroitte tek bir odaktan başlayan tümörün, organ içi lenfatik yollarla yayılması sonucu birden fazla odak oluşturmaları, multisentrite; tiroit içinde bulunan her tümör odağının diğerinden bağımsız olarak kendi başına başlayıp gelişmesi olarak tanımlanabilir (7).

Papiller tiroid kanseri sıklıkla multifokal/ multisentrik olarak görülür (8). Bu tümörün doğal davranış biçiminden kaynaklandığı gibi bundan bağımsız olarak gland içi metastaz olarak da değerlendirilebilir (9). Bilateral multifokal PTK'nın karakteristik özellikleri ve prognoz üzerindeki etkileri halen tartışmalıdır (10,11). Bu retrospektif çalışmada multifokal PTK'nın karakteristik özellikleri ve bilateral multifokal hastalık varlığı ile tümörün histopatolojik özellikleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Hastanemizde 2011- 2014 yılları arasında PTK tanısı ile total tiroidektomi yapılan 113 hastanın bil-

gileri elektronik veri tabanı olan Panates (Panates Bilişim ve Teknoloji San. Tic. Ltd. Şti. Türkiye, ver.3.7.24.2010) retrospektik olarak taranarak değerlendirildi. Hastalar üç gruba ayrılarak incelendi. Birinci gruba (G1) tek lobda ve tek odakta tümör saptanan hastalar; ikinci gruba (G2) tek lobda fakat birden fazla odakta kanser saptanan hastalar; üçüncü gruba (G3) ise her iki tiroid lobunda birden fazla tümör saptanan hastalar dahil edildi. Bu gruplarda papiller mikro kanser görülme oranı, lenfovasküler invazyon, tümör çapı, tiroid dışı yayılım, T evresi, lenf nodu metastazı varlığı, metastatik lenf nodu sayısı ve lenf bezi kapsül tutulum varlığı araştırıldı. Tümör çapı 1 cm'den küçük olan tümörler mikropapiller kanser olarak tanımlandı (7).

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro- Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında One- way Anova testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

## BULGULAR

Bu araştırma projesine 2011-2014 yılları arasında, yaşları 18 ile 80 arasında değişmekte olan, 82'si (%72.6) kadın ve 31'i (%27.4) erkek olmak üzere toplam 113 olgu dahil edilmiştir. Hastaların ortalama yaşı  $48.36 \pm 13.14$  yıldır. 113 hastanın 64'ünde (%56.6) tek lobda ve tek odaklı tümör (G1), 21'inde (%18.6) tek lobda fakat çok odaklı tümör (G2) ve 28'inde (%24.8) her iki lobu da etkileyen çok odaklı (G3) tümör saptanmıştır (Tablo-1).

Hasta gruplarında yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (sırası ile  $p=0.549$ ,  $p=0.195$ ).

**Tablo-1: Hastaların gruplara göre demografik özellikleri**

	Grup I n (%)	Grup II n (%)	Grup III n (%)	P
<b>Yaş Ort±SS</b>	47.86±12.24	46.86±13.5	50.64±14.95	0.549
<b>Cinsiyet</b>				
<b>Kadın</b>	44 (%68.8)	14 (%66.7)	24 (%85.7)	0.195
<b>Erkek</b>	20 (%31.3)	7 (%33.3)	4 (%14.3)	
<b>Kanser tipi</b>				
<b>Papiller mikro kanser</b>	40 (%62.5)	8 (%38.1)	8 (%28.6)	0.006
<b>&gt;1 cm Papiller kanser</b>	24 (%37.5)	13 (%61.9)	20 (%71.4)	
<b>Lenfovasküler invazyon</b>	13 (%20.3)	7 (%33.3)	18 (%64.3)	0.001
<b>Tümör çapı (mm) Ort±SS (Medyan)</b>	10.95±10.93 (8)	12.57±7.79 (11)	14.68±12.95 (12)	0.028
<b>Tiroid dışı yayılım</b>	18 (%28.1)	8 (%38.1)	17 (%60.7)	0.012
<b>T evresi</b>				
<b>T1</b>	42 (%65.6)	11 (%52.4)	11 (%39.3)	0.042
<b>T2</b>	2 (%3.1)	2 (%9.5)	0 (%0)	
<b>T3</b>	20 (%31.3)	8 (%38.1)	17 (%60.7)	
<b>Lenf nodu metastazı</b>	4 (%6.3)	7 (%35)	12 (%42.9)	0.001

Hasta gruplarında, 1 cm'den büyük papiller kanser ve papillermikro kanser dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p=0.006$ ). Farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını saptamak amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; G3'te 1 cm'den büyük papiller kanser görülme oranı (%71.4), G1'den (%37.5) istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulunmuştur ( $p=0.006$ ). G1 ve G2 ile G2 ve G3 arasında kanser tipleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (sırasıyla  $p=0.088$ ,  $p=0.692$ ).

Gruplar arasında lenfovasküler invazyon görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0.001$ ). G3'te lenfovasküler invazyon görülme oranı %64.3 iken aynı oran G2'de %30.3, G1'de ise %20.3 olarak saptanmıştır. Gruplar arası ikili karşılaştırmalar sonucunda ise lenfovasküler invazyon oranı G3'te G1'e göre anlamlı olarak yüksek olup ( $p<0.001$ ), G1 ve G2 ile G2 ve G3 arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (sırasıyla  $p=0.245$ ,  $p=0.063$ ).

Gruplar tümör çapları açısından incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0.028$ ). Farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını saptamak amacıyla yapılan testler sonucunda; G3'ün tümör çapı ( $14.68\pm 12.95$  mm) G1'den ( $10.95\pm 10.93$  mm) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p=0.013$ ). G1 ve G2 ile G2 ve G3'ün tümör çapları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (sırasıyla  $p=0.103$ ,  $p=0.693$ ).

Hasta gruplarına göre tiroid dışı yayılım görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p=0.012$ ). İkili grup karşılaştırmalarında; G3'te tiroid dışı yayılım görülme oranı (%60.7), G1'den (%28.1) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p=0.001$ ). G1 ve G2 ile G2 ve G3 arasında tiroid dışı yayılım görülme açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (sırasıyla  $p=0.557$ ,  $p=0.201$ ).

Hasta gruplarına göre T evreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p=0.042$ ). İkili grup karşılaştırmalarında; G3'te T3 evresi görülme oranı (%60.7), G1'den (%31.1) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ( $p=0.024$ ). G1 ve G2 ile G2 ve G3'ün evre dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (sırasıyla  $p=0.360$ ,  $p=0.115$ ).

Hasta gruplarına göre lenf nodu metastazı görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p=0.001$ ). Farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını saptamak amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; G1'de lenf nodu metastazı görülme oranı (%6.3), G2 (%35) ve G3'ten (%42.9) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (sırasıyla  $p=0.003$ ,  $p=0.001$ ). G2 ve G3'te lenf nodu metastazı görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p=0.803$ ).

Lenf nodu metastazı görülen hastalarda hasta gruplarına göre metastatik lenf nodu sayıları ve lenf

**Tablo-2:** Lenf nodu metastazı görülen hastalarda hasta gruplarına göre parametrelerin değerlendirilmesi

	Grup I n (%)	Grup II n (%)	Grup III n (%)	P
<b>Metastatik lenf nodu sayısı</b>				
5'ten az	2 (%50)	3 (%42.9)	6 (%54.6)	0.682
6-10 arası	0 (%0)	2 (%28.6)	1 (%9.1)	
10'dan fazla	2 (%50)	2 (%28.6)	4 (%36.4)	
<b>Lenf bezi kapsül tutulumu</b>	0 (%0)	4 (%57.1)	3 (%30)	0.147

bezi kapsül tutulumunun görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ) (Tablo-2).

## TARTIŞMA

Bilateral multifokal PTK, nadir görülen bir durum olmamasına karşın, histopatolojik karakteristiği ve biyolojik davranışı halen netleşmiş değildir (12). Bilateral multifokal kanser patogenezi incelendiğinde ise hastalığın aynı gland içerisinde yayılımdan mı (intraglandüler metastaz) yoksa farklı bir odaktan gelişen ikincil bir primer lezyondan mı kaynaklandığı açıklığa kavuşmuş değildir. Wang ve arkadaşlarının (13) yaptığı klonal bir analiz sonucunda bilateral multifokal kanserlerin çoğunun aynı biyolojik yapıya sahip olduğunun gösterilmiş olması, bilateralitenin daha çok gland içi metastaz yoluyla geliştiği görüşünü destekler niteliktedir. Sugg ve arkadaşları (14) ise multifokal PTK'lı 17 hastada yaptıkları çalışmada sadece 2 olguda farklı odaklarda aynı ret/PTK yeniden düzenlenmesi saptarken, diğer 15 olguda ise farklı odaklarda farklı ret/PTK düzenlenmesi saptamışlardır. Bu da çevresel ve genetik etkenlere bağlı olarak farklı odakların "de nova" olarak ayrı ayrı geliştiğini düşündürmektedir.

Papiller tiroid kanseri prognozunun lenfovasküler invazyon, tümör çapı, tiroid dokusu dışına yayılım, tümörün T evresi ve lenf nodu metastazı varlığı gibi faktörlerle ilişkili olduğu bir çok çalışma ile gösterilmiştir (15-17). Bizim çalışmamızda bilateralitenin bu faktörlerle birlikte değerlendirildiğinde tek taraflı kanseri olan olgulara göre daha kötü bir klinik seyir gösterdiği görülmüştür. Wang ve arkadaşlarının (18) yaptığı çalışmada bilateral tümörlerin daha ileri evre

tümörler ve daha kısa hastaliksız sağ kalım süreleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu bulgu mevcut çalışmamızı destekler niteliktedir.

Multifokal tiroid kanseri, yapılan çalışmalarda %23 ile %40 oranları arasında saptanmış olup, yapılan bir çok çalışmada agresif tümör davranışı ile ilişkilendirilmiştir (19-21). Kim ve arkadaşları (22) yaptıkları çalışmada multifokalitenin, bilateraliteden daha belirleyici bir prognostik faktör olduğunu gözlemlemişlerdir. Kim ve arkadaşları, hem bilateralitenin hem de multifokalitenin agresif patolojik özellikler göstermesine karşın sadece multifokalitenin tümör rekkürsünde etkili olduğunu savunmuşlardır. Suh ve arkadaşları (23) ise yaptıkları çalışmada bilateralitenin lokal rekkürs gelişiminde bağımsız bir faktör olduğu kanısına varmışlardır.

Qu ve arkadaşları (24) 2014 yılında yaptıkları 496 hastalık çalışmada tümör fokus sayısı arttıkça hastalığın daha kötü prognozlu seyrettiğini savunmuş 2016 yılında yayınladıkları çalışmada ise (25) bilateral hastalığın, multifokal hastalığa oranla prognozu daha kötü etkilediğini açıklamışlardır.

Çalışmamızın limitasyonları arasında retrospektif olmasının yanı sıra sadece histopatolojik agresiflik özelliklerinin değerlendirilmesi, uzun dönem hasta takip sonuçları olmadığı için lokal nüks, hastaliksız sağ kalım ve PTK ilişkili mortalite verilerini değerlendirememiş olmamız sayılabilir.

Sonuç olarak, bilateral hastalığın papiller tiroid kanserli hastalarda yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak kötü prognostik faktör olarak kabul edilmesi gerektiğini ve bu vakaların ameliyat sonrası dönemde daha yakından takip edilip tedavilerinin de bu bilgi ışığında planlanması gerektiğine inanmaktayız.

## KAYNAKLAR

1. Kartal K, Onder S, Kosemehmetoglu K, Kilickap S, Tezel YG, Kaynaroglu V. Methylation status of TSHr in well-differentiated thyroid cancer by using cytologic material. *BMC Cancer* 2015; 15: 824. [\[CrossRef\]](#)
2. [www.cancer.org/cancer/thyroid-cancer/about/key-statistics.html](http://www.cancer.org/cancer/thyroid-cancer/about/key-statistics.html)
3. Londero SC, Krogdahl A, Bastholt L, Overgaard J, Pedersen HB, Frisch T, et al. Papillary thyroid carcinoma in Denmark 1996–2008: an investigation of changes in incidence. *Cancer Epidemiol* 2013; 37: 1-6. [\[CrossRef\]](#)
4. Markovina S, Grigsby PW, Schwarz JK, DeWees T, Moley JF, Siegel BA, et al. Treatment approach, surveillance, and outcome of well-differentiated thyroid cancer in childhood and adolescence. *Thyroid* 2014; 24: 1121-6. [\[CrossRef\]](#)
5. Kim SJ, Park SY, Lee YJ, Lee EK, Kim SK, Kim TH, et al. Risk factors for recurrence after therapeutic lateral neck dissection for primary papillary thyroid cancer. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 1884-90. [\[CrossRef\]](#)
6. Ibrahimipasic T, Ghossein R, Carlson DL, Nixon I, Palmer FL, Shaha AR, et al. Outcomes in patients with poorly differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 1245-52. [\[CrossRef\]](#)
7. Uludağ M, Emre AU, Koçak S, İşgör A. Papiller tiroid karsinomu. İşgör A, Uludağ M (editör). *Tiroit*. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 2013; 423-50.
8. Katoh R, Sasaki J, Kurihara H, Suzuki K, Iida Y, Kawaoi A. Multiple thyroid involvement (intraglandular metastasis) in papillary thyroid carcinoma. *Cancer* 1992; 70: 1585-90. [\[CrossRef\]](#)
9. Jovanovic L, Delahunt B, Mclver B, Eberhardt NL, Bhattacharya A, Lea R, et al. Distinct genetic changes characterise multifocality and diverse histological subtypes in papillary thyroid carcinoma. *Pathology* 2010; 42: 524-33. [\[CrossRef\]](#)
10. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994; 97: 418-28. [\[CrossRef\]](#)
11. Chow SM, Law SC, Chan JK, Au SK, Yau S, Lau WH. Papillary microcarcinoma of the thyroid—prognostic significance of lymph node metastasis and multifocality. *Cancer* 2003; 98: 31-40. [\[CrossRef\]](#)
12. Elisei R, Molinaro E, Agate L, Bottici V, Masserini L, Ceccarelli C, et al. Are the clinical and pathological features of differentiated thyroid carcinoma really changed over the last 35 years? Study on 4187 patients from a single Italian institution to answer this question. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 1516-27. [\[CrossRef\]](#)
13. Wang W, Wang H, Teng X, Wang H, Mao C, Teng R, et al. Clonal analysis of bilateral, recurrent, and metastatic papillary thyroid carcinomas. *Hum Pathol*. 2010;41:1299-309. [\[CrossRef\]](#)
14. Sugg SL, Ezzat S, Rosen IB, Freeman JL, Asa SL. Distinct multiple RET/PTC gene rearrangements in multifocal papillary thyroid neoplasia 1. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 4116-22. [\[CrossRef\]](#)
15. Silver CE, Owen RP, Rodrigo JP, Rinaldo A, Devaney KO, Ferlito A. Aggressive variants of papillary thyroid carcinoma. *Head Neck*. 2011; 33: 1052-9. [\[CrossRef\]](#)
16. Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, Kobayashi K, Miya A. Prognostic values of clinical lymph node metastasis and macroscopic extrathyroid extension in papillary thyroid carcinoma. *Endocr J*. 2014; 61: 745-50. [\[CrossRef\]](#)
17. Pelizzo MR, Merante BI, Toniato A, Pagetta C, Casal IE, Mian C, et al. Diagnosis, treatment, prognostic factors and long-term outcome in papillary thyroid carcinoma. *Minerva Endocrinol* 2008; 33: 359-79.
18. Wang W, Zhao W, Wang H, Teng X, Wang H, Chen X, et al. Poorer prognosis and higher prevalence of BRAFV600E mutation in synchronous bilateral papillary thyroid carcinoma. *World J Surg* 2013; 37: 376-84.
19. Koo BS, Lim HS, Lim YC, Yoon YH, Kim YM, Park YH, et al. Occult contralateral carcinoma in patients with unilateral papillary thyroid microcarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 1101-5. [\[CrossRef\]](#)
20. Lee YS, Lim YS, Lee JC, Wang SG, Kim IJ, Lee BJ. Clinical implication of the number of central lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: preliminary report. *World J Surg* 2010; 34: 2558-63. [\[CrossRef\]](#)
21. Degroot LJ, Kaplan EL, MCCORMICK M, Straus FH. Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 414-24. [\[CrossRef\]](#)
22. Kim HJ, Sohn SY, Jang HW, Kim SW, Chung JH. Multifocality, but not bilaterality, is a predictor of disease recurrence/persistence of papillary thyroid carcinoma. *World J Surg* 2013; 37: 376-84. [\[CrossRef\]](#)
23. Suh YJ, Kwon H, Kim SJ, Choi JY, Lee KE, Park YJ, et al. Factors affecting the locoregional recurrence of conventional papillary thyroid carcinoma after surgery: a retrospective analysis of 3381 patients. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 3543-9. [\[CrossRef\]](#)
24. Qu N, Zhang L, Ji QH, Zhu YX, Wang ZY, Shen Q, et al. Number of tumor foci predicts prognosis in papillary thyroid cancer. *BMC Cancer* 2014; 14: 914. [\[CrossRef\]](#)
25. Qu N, Zhang L, Wu WL, Ji QH, Lu ZW, Zhu YX, et al. Bilaterality weighs more than unilateral multifocality in predicting prognosis in papillary thyroid cancer. *Tumour Biol*. 2016; 37: 8783-9. [\[CrossRef\]](#)