doi:10.11659/jjssx.12E018041

·临床研究·

甲状腺微小乳头状癌与颈部淋巴结转移的相关性探讨

孙 颖,赵彦广,吴 剑,张玉莲,周 莲,辇伟奇,林昌海,周晓红 (重庆大学附属肿瘤医院,重庆市肿瘤研究所,重庆市肿瘤医院,肿瘤转移与个体化诊治转化研究重庆市重点实验室,重庆 400030)

[摘 要] **目的** 探讨甲状腺微小乳头状癌(PTMC)与颈部淋巴结转移的关系。**方法** 回顾性分析2015年6月至2018年6月首次就诊于重庆市肿瘤医院405例PTMC患者的临床资料,应用χ^2检验和多因素Logistic回归模型分析颈部中央区、颈侧区淋巴结转移的危险因素。**结果** 405例PTMC患者中央区淋巴结转移有94例(22.21%),颈侧区转移有18例(4.44%),单因素分析证明,多灶性、被膜侵犯与中央区淋巴结转移有关($P<0.05$),神经侵犯与颈侧区淋巴结转移有关($P<0.05$)。多因素分析证明,多灶性是PTMC中央区淋巴结转移的独立危险因素($P<0.01$)。**结论** 对于多灶性、被膜侵犯等特征的PTMC患者建议预防性行中央区淋巴结清扫,有神经侵犯的PTMC患者一定要注意是否有颈侧淋巴结转移,根据体征、影像学检查结果行选择性颈侧区淋巴结清扫。

[关键词] 甲状腺微小乳头状癌;中央区淋巴结;颈侧区淋巴结;转移;危险因素;甲状腺全切术

[中图分类号] R653;R739.91 [文献标识码] A [收稿日期] 2018-12-13

Correlation between papillary thyroid microcarcinoma and cervical lymph node metastasis

SUN Ying, ZHAO Yan-guang, WU Jian, ZHANG Yu-lian, ZHOU Lian, NIAN Wei-qi, LIN Chang-hai, ZHOU Xiao-hong (Chongqing Key Laboratory of Translational Research for Cancer Metastasis and Individualized Treatment, Chongqing University Cancer Hospital, Chongqing Cancer Institute, Chongqing Cancer Hospital, Chongqing 400030, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship between papillary thyroid microcarcinoma (PTMC) and cervical lymph node metastasis. **Methods** The clinical data of 405 patients with PTMC in Chongqing cancer hospital from June 2015 to June 2018 were retrospectively analyzed. The risk factors of lymph node metastasis in central and lateral cervical regions were analyzed by chi-square test and multivariate logistic regression model. **Results** There were 94 cases (22.21%) with central lymph node metastasis and 18 cases (4.44%) with lateral cervical lymph node metastasis in 405 patients with PTMC. Univariate analysis showed that mulifocality and capsular invasion were

[基金项目] 重庆市科委科研院所绩效激励引导专项项目(cstc2017jxjl130026);重庆市科卫联合医学科研项目中青年医学高端人才项目(2018GDRC007);重庆市社会民生科技创新专项项目(cstc2016shmszx130056)

[通信作者] 周晓红,E-mail:996294274@qq.com

[18] Ling M, Wu X, Chang Y, et al. Staged total knee arthroplasty for bilateral complex knee deformities from Kashin-Beck disease and skeletal dysplasia[J]. The Knee, 2017, 24(3): 692-698. doi: 10.1016/j.knee.2016.11.011.

[19] Tang X, Zhou ZK, Shen B, et al. Total knee arthroplasty in elderly patients with severe Kashin-Beck disease of the knee[J]. Int Orthop, 2014, 38(4):753-759. doi: 10.1007/s00264-013-2171-3.

[20] 杨雷刚,高大龙,涂忠民,等.后稳定型全膝关节置换术治疗成人膝大骨节病混合畸形[J].中国骨与关节外科,2012,5(3):212-215. doi:1674-1439(2012)06-0212-05.

[21] Dash SK, Palo N, Arora G, et al. Effects of preoperative walking ability and patient's surgical education on quality of life and functional outcomes after total knee arthroplasty[J]. Rev Bras Ortop, 2016, 52(4):435-441. doi: 10.1016/j.rboe.2016.12.011.

[22] Arirachakaran A, Choowit P, Putananon C, et al. Is unicompartmental knee arthroplasty (UKA) superior to total knee arthroplasty (TKA)? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trial[J]. Eur J Orthop Surg Traumatol, 2015, 25(5):799-806. doi: 10.1007/s00590-015-1610-9.

[23] 郭团茂,曹伟宁,行艳丽,等.踝关节融合术与非手术治疗大骨节病距骨坏死的效果比较[J].中国骨与关节损伤杂志,2018,33(6):91-93. doi:10.7531/j.issn.1672-9935.2018.06.036.

[24] 白跃宏.人工全膝关节置换术一体化治疗及重要性[J].中国矫形外科杂志,2013,21(2):181-183. doi:1005-8478(2013)02-0181-03.

[25] An VVG, Scholes CJ, Fritsch BA. Factors affecting the incidence and management of fixed flexion deformity in total kneearthroplasty: a systematic review[J]. Knee, 2018, 25(3):352-359. doi: 10.1016/j.knee.2018.03.008.

[26] Lin CC, Lu TW, Lu HL, et al. Effects of soft tissue artifacts on differentiating kinematic differences between natural and replaced knee joints during functional activity[J]. Gait Posture, 2016, 46:154-160. doi: 10.1016/j.gaitpost.2016.03.006.

(编辑:杨 颖)

related to central lymph node metastasis($P<0.05$), and nerve invasion was related to cervical lymph node metastasis($P<0.05$). Multivariate analysis showed that multifocal lymph node metastasis was an independent risk factor for PTMC central lymph node metastasis($P<0.01$). **Conclusion** Preventive central lymph node dissection is recommended for PTMC patients with multiple lesions and envelope invasion. Selective cervical lymph node dissection is performed for patients of nerve invasion with lateral cervical lymph node metastasis according to the signs and imaging findings.

Keywords: papillary thyroid microcarcinoma; central lymph node; cervical lymph nodes; metastasis; risk factors; total thyroidectomy

甲状腺微小乳头状癌(papillary thyroid microcarcinoma,PTMC)是指直径小于等于 1 cm 的甲状腺乳头状癌。近 20 年来发病率越来越高,新增甲状腺癌患者大部分为微小乳头状癌[1]。PTMC 的概念是针对其体积而言,“微而非不危”,有些医生,尤其是非甲状腺专科医生对于甲状腺乳头状癌的认知里有一个误区,认为甲状腺乳头状癌是一种惰性癌,危害程度低,从而不够重视。随着彩超、CT 及细针穿刺等技术的发展,PTMC 的检出率递增,据资料显示中央区淋巴结转移率可达 24% ~64%,PTMC 颈侧区淋巴结转移率为 5%,远处转移率为 2.5%,颈部淋巴结转移是复发和远处转移的危险因素[2-4]。因此,甲状腺微小乳头状癌临床治疗还是以外科手术为主。对于什么样的 PTMC 患者应该进行淋巴结清扫,清扫的范围如何选择,我们需要一个客观的数据和指标来提供依据。目前国内很多文献报道了 PTMC 与颈部中央区淋巴结转移的相关因素,但较少有颈侧区淋巴结转移的相关因素分析,本研究收集 405 例 PTMC 患者资料,探讨中央区、颈侧区淋巴结转移的相关因素并总结报告如下,希望通过本研究为临床治疗 PTMC 选择手术方案提供参考。

1 材料与方法

1.1 临床资料

选取 2015 年 6 月至 2018 年 6 月首次就诊于重庆市肿瘤医院的 PTMC 患者为研究对象。纳入标准:初次治疗且经术后病理确诊为 PTMC。排除标准:合并其他类型甲状腺癌,甲状腺转移癌,多灶 PTMC 中存在大于 1 cm 的结节。经筛选共有 405 例符合要求,其中 43 例行单侧腺叶及峡部切除,112 例行单侧腺叶及峡部切除 + 中央区淋巴结清扫术,43 例行全甲状腺切除,174 例行全甲状腺切除 + 中央区淋巴结清扫术,33 例行全甲状腺切除 + 颈侧淋巴结清扫术。

1.2 方法

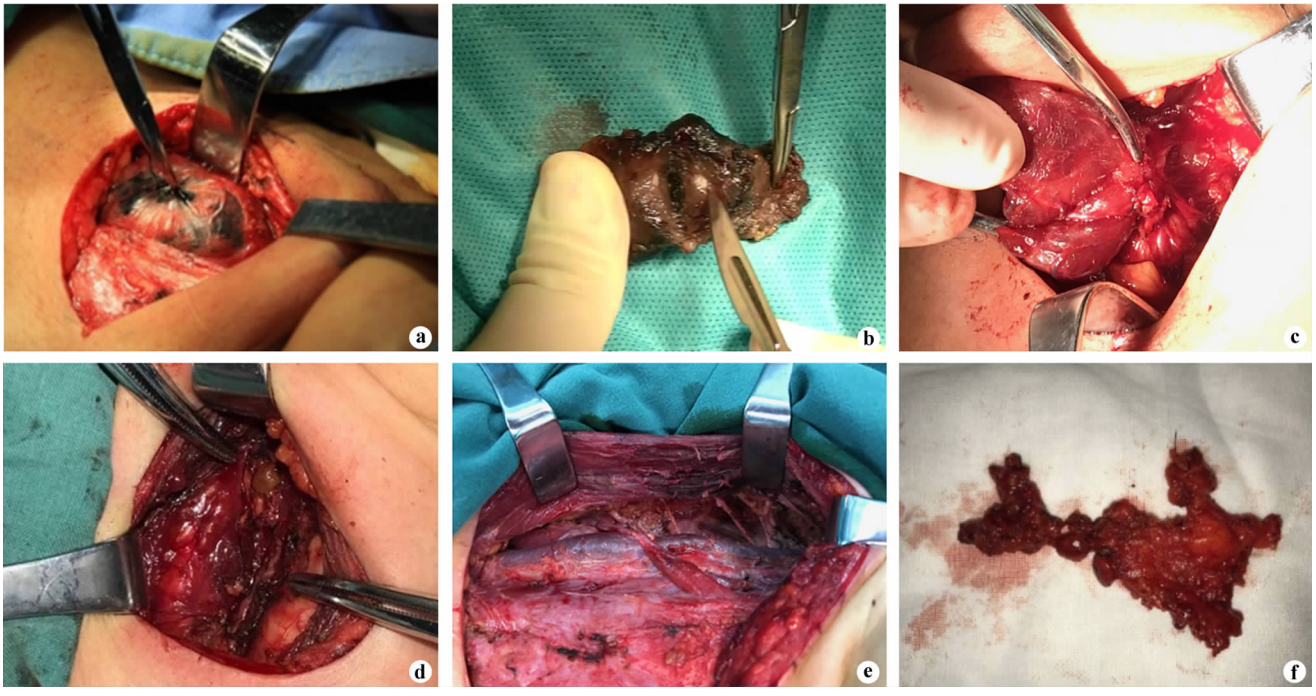
1.2.1 甲状腺单侧腺叶及峡部切除 常规麻醉处理,确认麻醉效果后消毒铺巾,逐层切开皮肤组织,于胸骨柄切记上方 2 ~3 cm 处顺皮纹做弧形切口,长度约为 5 cm,依次切开皮肤、皮下组织和颈阔肌。在颈阔肌深面用电刀分离皮瓣,上至甲状软骨切迹,下至胸骨切迹,两侧越过胸锁乳突肌前缘。切开颈白线直达甲状腺固有被膜,然后上下切开,显露甲状腺峡部,纳米碳注入甲状腺正常腺体组织后待甲状旁腺负显影(图 1a)。分离颈前肌群,游离甲状腺病变侧腺叶上极,离断甲状腺中静脉,于甲状腺中下部寻找甲状腺下动脉,于下动脉深面解剖并保护喉返神经,结扎下动脉三级血管,保留甲状旁腺的血供,解剖并保留甲状旁腺,游离甲状腺腺叶至气管前方,切断侧叶峡部。完整切除甲状腺腺叶、峡部及锥叶,切开甲状腺标本见白色结节为微小癌(图 1b)。微小癌病灶虽小,却可能突破甲状腺被膜,侵犯喉返神经(图 1c)。对于神经被完全侵犯的情况可切除受累段送冰冻确认切缘阴性后予以端端缝合,或移植颈丛神经吻合喉返神经。温生理盐水冲洗手术野,彻底止血,术区放入负压引流管,逐层缝合切口。

1.2.2 甲状腺全切术 手术步骤同前,但同时切除另一侧腺体叶。

1.2.3 颈清扫术 颈部淋巴结分区采用美国耳鼻咽喉头颈外科学会美国耳鼻咽喉头颈外科学会的颈部淋巴结分区法,中央区包括Ⅵ区、Ⅶ区。中央区清扫无需延长切口;侧颈包括Ⅱ ~ Ⅴ区,颈侧区清扫向患侧延长为领式切口 12 ~15 cm,范围取决于术前彩超及影像学检查提示侧颈淋巴结可疑转移范围,进行选择性颈淋巴结清扫术(图 1d)。术中注意保护副神经、颈丛神经、胸导管、淋巴管等结构,达到功能性颈清的目的(图 1e、f)。

1.3 统计学分析

比较不同年龄、性别、肿瘤直径、多灶性、肿瘤位置及被膜侵犯情况等 PTMC 患者淋巴结转移情况,通过统计学方法研究患者上述因素与淋巴结转移情况是否相关,并分别找出中央区、颈侧区淋巴结转移的独立危险因素。采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析。单因素分析采用 χ^2 检验,多因素分析采用非条件 Logistic 回归分析。$P<0.05$ 为差异具有统计学意义,$P<0.01$ 为差异具有极显著性统计学意义。



a:注入纳米碳负显影;b:PTMC 原发灶;c:微小癌突破被膜侵喉返神经(血管钳所示);d:中央区清扫术后喉返神经、甲状旁腺保护良好;e:侧颈清后颈丛、副神经功能保留;f:颈清后淋巴结标本

图 1 PIMC 手术过程

2 结果

2.1 患者基本情况

405 例 PTMC 患者中男 81 例(20.00%)、女 324 例(80.00%),男女比例为 1∶4;年龄 17 ~ 82 岁,平均 44 岁。2018 年实施的 AJCC 第 8 版甲状腺癌分期指南中指出:早、中晚期的年龄分界从 45 岁增加至 55 岁[5],所以本研究分别统计了两个年龄分层的数据,其中年龄小于 45 岁 149 例(36.79%),大于等于 45 岁 256 例(63.21%);年龄小于 55 岁 318 例(78.52%),大于等于 55 岁 87 例(21.48%)。405 例患者中,多灶性、被膜侵犯、神经侵犯、合并桥本甲状腺炎患者所占比例分别为42 例(10.37%)、19 例(4.69%)、4 例(0.99%)、43 例(10.62%)。所有病例中,中央区淋巴结转移为 94 例(23.21%),颈侧区转移为 18 例(4.44%),均无远处转移。本研究中侵及甲状腺被膜、合并桥本甲状腺炎的病例均经病理证实。

2.2 中央区淋巴结转移危险因素

405 例 PTMC 患者中央区淋巴结转移与性别、年龄、肿瘤直径、肿瘤位置、多灶性、被膜侵犯等相关,单因素分析显示:多灶性、被膜侵犯是中央区淋巴结转移的危险因素,差异具有统计学意义($P<0.05$)。关于桥本甲状腺炎与淋巴结转移的关系,本研究发现当合并桥本甲状腺炎时,中央区淋巴结转移率并未增高,且结果无统计学意义($P=0.994$),这可能与本组病例合并桥本甲状腺炎者数量较少有关(表 1)。

为进一步验证这些影响因素的可靠性,将性别、年龄、肿瘤直径、肿瘤位置、多灶性、被膜侵犯等因素纳入 Logistic 回归模型分析,结果显示多灶性是中央区淋巴结转移的独立危险因素,相对危险度(OR)为2.918,差异具有极显著性统计学意义($P=0.004$),而性别、肿瘤直径、肿瘤位置、被膜侵犯等差异无统计学意义(表 2)。

2.3 颈侧区淋巴结转移危险因素

统计 405 例 PTMC 患者性别、年龄、肿瘤直径、肿瘤位置、多灶性、被膜侵犯等相关因素数据进行单因素分析,结果显示:神经侵犯是颈侧区淋巴结转移的危险因素,差异具有统计学意义($P<0.05$);其余无统计学意义,考虑与本组病例中颈侧区淋巴结转移数量较少有关(表 2)。Logistic 回归模型分析结果证实神经侵犯是颈侧区淋巴结转移的危险因素,相对危险度(OR)为 7.529,但非独立危险因素(表 2)。

表 1 PTMC 中央区、颈侧区淋巴结转移的单因素方差分析[例(%)]

影响因素		中央区转移		χ^2	P	颈侧区转移		χ^2	P
		有	无			有	无		
性别	男	23(28.40)	58(71.60)	1.527	0.217	5(6.17)	76(93.83)	0.712	0.399
	女	71(21.91)	253(78.09)			13(4.01)	311(95.99)		
年龄	<45 岁	39(26.17)	110(73.83)	1.162	0.281	10(6.71)	139(93.29)	2.852	0.091
	≥45 岁	55(21.48)	201(78.52)			8(3.13)	248(96.88)		
	<55 岁	78(24.53)	240(75.47)	1.444	0.230	15(4.72)	303(95.28)	0.259	0.611
	≥55 岁	16(18.39)	71(81.61)			3(3.45)	84(96.55)		
多灶性	是	15(44.11)	19(55.88)	9.103	0.003	3(8.82)	31(91.18)	1.676	0.195
	否	79(21.29)	292(78.71)			15(4.04)	356(95.96)		
被膜侵犯	是	8(42.10)	11(57.89)	3.994	0.046	1(5.26)	18(94.74)	0.031	0.859
	否	86(22.28)	300(77.72)			17(4.40)	369(95.60)		
神经侵犯	是	1(25.00)	3(75.00)	0.007	0.932	1(25.00)	3(75.00)	4.019	0.045
	否	93(23.19)	308(76.81)			17(4.24)	384(95.76)		
合并桥本	是	10(23.26)	33(76.74)	0	0.994	0(0.00)	0(0.00)	-	-
	否	84(23.20)	278(76.80)			18(4.44)	387(95.56)		
位置	上	19(22.10)	67(77.91)	2.532	0.470	7(8.14)	79(91.86)	6.765	0.080
	中	44(26.34)	123(73.65)			6(3.59)	161(96.41)		
	下	26(19.26)	109(80.74)			3(2.22)	132(97.78)		
	峡部	5(29.41)	12(70.59)			2(11.76)	15(88.24)		
直径	>0.5 cm	46(23.59)	149(76.41)	0.030	0.861	10(5.13)	187(95.90)	0.360	0.548
	≤0.5 cm	48(22.86)	162(77.14)			8(3.81)	200(95.24)		

表 2 PTMC 中央区、颈侧区淋巴结转移的多因素 Logistic 回归分析

影响因素	*B*	*Wald*	*P*	Exp(B)	95%	*CI*
多灶	1.071	8.471	0.004	2.918	1.419	6.002
神经侵犯	2.019	2.922	0.087	7.529	0.744	76.213

3 讨论

近年来,随着超声技术的进步,尤其是高分辨率超声及超声引导下细针穿刺技术的应用,PTMC 检出率逐年升高[1]。目前甲状腺癌发病率上升幅度已居所有癌症发病率之首,彩超对 PTMC 诊断的符合率可达 78.1%[6]。2015 年版 ATA 指南推荐超声和细针抽吸活检作为 PTMC 的术前主要检查手段[7]。目前我国并非所有医院均能开展术前细针活检及分子诊断技术,尤其是基层医院条件有限,因为超声医生技术差异导致检出率参差不齐,且因为中央区淋巴结位置较为隐匿,大多淋巴结直径小,甲状腺、胸腺等结构会影响超声检查的准确性,更容易造成误诊、漏诊[8]。临床病理特征结果在治疗过程中是最直观的观察指标,通过分析这些结果预判手术范围更具有实际操作指导性。正如前文所述,甲状腺乳头状癌作为“惰性癌”,生长速度慢,恶性程度较其他类型低,预后情况稍优于其他恶性肿瘤,但易转移到颈部淋巴结,有部分 PTMC 患者还未察觉时就已发生了转移,因此进行手术时应高度重视对颈部淋巴结的处理,尽可能减少术后淋巴结转移率[9]。所以通过本研究我们总结出客观的临床病理学依据来指导手术方式的选择。

2016 年中国抗癌协会甲状腺癌专业委员会《甲状腺微小乳头状癌诊断和治疗中国专家共识》指出,大多数的 PTMC 仍然需要外科手术治疗[10]。对于原发灶手术切除范围的选择,争议主要在于腺叶切除或者全切。美国 2015 版 ATA 新版《成人甲状腺结节与分化型甲状腺癌诊治指南》指出:对癌灶小于 1 cm、无腺外侵犯、cN0 的病例,除非有明确的对侧切除指征,否则行手术治疗应采取腺叶切除[7]。对于 cN0 的 PTMC 患者是否需行预防性中央区淋巴结清扫,临床也存在争议[11]。Mizrachi 等[12]不推荐对 PTMC 行预防性中央区淋巴结清扫,他们认为预防性清扫不能改善患者生存率,还会增加术后并发症,导致喉返神经损伤及甲状旁腺功能低下[13]。ATA《指南》不建议对 cN0 的 PTMC 患者进行预防性清扫,而我国专家共识及日本指南建议行预防性清扫,且有研究认为预防性中央区淋巴结清扫可降低 PMTC 复发率并提高生存率[14-15]。

本研究统计结果显示中央区转移率为 23.21%,低于王猛等[16]的统计结果,其原因为本研究预防性中央区清扫开展例数较少。随着 PTMC 发病率越来越高,我们发现单纯原发灶切除术后再发淋巴结转移病例并不鲜见;同时,首次术前检查提示中央区淋巴结可

疑转移者越来越多,后因我中心对于颈部解剖及手术操作技巧的熟练掌握,后期开展的中央区清扫比例逐渐增大。本研究显示颈侧区转移率为4.44%,与Lee等[17]研究指出的转移率10% ~30%相比明显偏低。其原因可能是Lee的PTMC样本量为52例,相比本研究的样本量来说太少,所以其数据不能代表PTMC颈侧区转移的发病率。

本研究发现多灶性、被膜侵犯是PTMC中央区淋巴结转移的危险因素,这个结果也与Zhou、Yang等[18-19]的统计结果一致。因此我们建议对多灶性、被膜侵犯等特征的PTMC患者要预防性行中央区淋巴结清扫,尤其是多灶性作为独立危险因素,更应对该类患者行中央区淋巴结清扫。神经侵犯与颈侧区淋巴结转移有相关性,但不能作为独立危险因素,这可能与本研究样本量不够有关,或者是否有其他因素决定或影响PTMC的侵袭性,临床病理学特征是最直观的表现形式。而表型与基因有关,所以对于PTMC颈侧区淋巴结转移的分子影响因素(如BRAF、RAS、TERT基因等)的相关性我们正在研究中,在后续的报道会作详细说明[20-22]。

本研究显示,男性和女性中央区淋巴结转移率分别为46.9%和29.3%;临床中,我们发现当男性患者罹患甲状腺结节时,恶性比例高于女性。本研究中,PTMC男女性患者间中央区转移率、颈侧区转移率差异无统计学意义,这个结果可能与本研究中前两年预防性颈清较少有关。有研究表明男性中央区转移率明显比女性升高[16,23]。本研究显示,小于45岁的中央区转移率为26.17%,与王猛等[16]的33.1%差距不大。根据最新2018 AJCC第8版的分期指南年龄节点,我们统计发现小于55岁者中央区转移率更高,颈侧区转移差异无统计学意义。我院接收的未成年PTMC患者较少,所以本文未说明未成年人的淋巴结转移情况。Adam等[24]的研究发现未成年人与成年人发生中央区淋巴结转移率分别为64%和40%。王猛等[16]的研究说明年龄小于45岁是PTMC中央区转移的独立危险因素。

本研究发现中央区、颈侧区淋巴结转移与肿瘤位置无相关性,这可能与总样本量有关,或者肿瘤位置本身与其侵袭性或转移无关,而是因为当肿瘤生长靠近被膜时更容易侵犯被膜从而导致结果有偏差。Hunt等[25]研究发现结节位于甲状腺上极的病例较易出现颈侧区淋巴结转移;Xiang等[26]发现当肿瘤位于甲状腺中部时,其中央区及颈侧区淋巴结转移率均增高;王猛等[16]研究发现当肿瘤位于甲状腺下极时,中央区淋巴结转移率较高;Luo等[27]研究发现当病灶位于甲状腺腺体下极时容易发生中央区淋巴结转移,位于腺体上极时容易发生颈侧区淋巴结转移。

我们的研究显示,肿瘤直径大小对于中央区、颈侧区淋巴结转移来说也非独立危险因素。是否有更适合的直径能作为节点目前尚无定论,有研究显示肿瘤直径大于等于7 mm的PTMC较小于7 mm的中央区淋巴结转移率明显升高[1]。也有研究提出甲状腺乳头状癌与微小乳头状癌颈侧区淋巴结转移率无统计学差异,即甲状腺乳头状癌直径大小并非颈侧区转移的危险因素[17]。

近年来,有文献报道桥本合并PTMC的比例逐年增高[28]。国内文献报道为14.9% ~62.9%,国外文献报道为0.5% ~58.0%[29-31]。有人认为桥本或许是甲状腺癌的癌前病变,甲状腺癌分子水平的研究在桥本中检测出甲状腺癌发生过程中特异性的基因改变,如RET/PTC重排、BRAF基因突变等[32]。另一种观点认为由于自身免疫应答反应可抑制或杀死癌细胞,从而使甲状腺癌不易出现转移或复发[33]。本研究显示该因素对于PTMC颈部淋巴结转移的影响无统计学意义。但根据临床经验,甲状腺肿瘤合并桥本者甲状腺腺体增大、手术易出血、颈部淋巴结反应性增生常见,易造成手术困难,增加术后并发症发生风险。

综上,我们建议对多灶性、被膜侵犯等特征的PTMC患者要预防性行中央区淋巴结清扫,若排除上述危险因素,是否进行常规预防性清扫中央区淋巴结,我们建议若团队手术技术娴熟的情况下可行预防性中央区颈清,这样可避免因术后复发行再次手术时因气管食管沟瘢痕粘连等增加损伤喉返神经、甲状旁腺的概率。PTMC患者是否行颈侧区淋巴结清扫,我们不建议行预防性手术,若患者体征、彩超、影响学检查提示有可疑颈侧区淋巴结转移,有条件的医院建议行彩超引导下穿刺,证实为转移者选择性行颈侧区淋巴结清扫;若无术前细胞学结果,但术中发现有神经浸润,也可考虑行颈侧区淋巴结清扫。

[参考文献]

[1] 于 洋,高 明. 甲状腺微小乳头状癌外科治疗进展[J]. 中国肿瘤临床,2015,42(9):487 - 490. doi:10.3969/j.issn.1000 - 8179.20141633.

[2] Cho SY, Lee TH, Ku YH, et al. Central lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma can be stratified according to the number, the size of metastatic foci, and the presence of desmoplasia[J]. Surgery, 2015, 157(1):111. doi:10.1016/j.surg.2014.05.023.

[3] Zhao Q, Ming J, Liu C, et al. Multifocality and total tumor diameter predict central neck lymph node metastases in papillary thyroid microcarcinoma[J]. Ann Surg Oncol, 2013, 20(3):746 - 752. doi:10.1245/s10434 - 012 - 2654 - 2.

[4] 严 丽,冀 宏,李清怀,等. 甲状腺微小乳头状癌中央区淋巴结转

移的临床因素分析[J]. 中华实验外科杂志,2016,33(3):765 - 767. doi:10.3760/cma. j. issn. 1001 - 9030. 2016. 03. 065.

[5] Amin MB,Edge S,et al. AJCC Cáncer Staging Manual 8,h Edition[J/OL]. https://cancerstaging. org. 2016,10.

[6] 曹 勇,路建刚,温 亮. 甲状腺癌 CT、B 超诊断与病理诊断对比分析[J]. 影像研究与医学应用,2018,2(10):71 - 72. doi:10.3969/j. issn. 2096 - 3807. 2018. 10. 041.

[7] Haugen BR, Alexander EK, et al. 2015 American thyroid association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer[J]. Thyroid,2016,26(1):1 - 133.

[8] Mercante G, Frasoldati A, Pedroni C, et al. Prognostic factors affecting neck lymph node recurrence and distant metastasis in papillary microcarcinoma of the thyroid: results of a study in 445 patients[J]. Thyroid, 2009, 19(7):707 - 716.

[9] 黄 辉,徐震纲,王晓雷,等. 淋巴结临床阴性甲状腺乳头状癌中央区淋巴结清扫后颈部复发模式分析[J]. 中华肿瘤杂志,2015,37(10):771 - 775. doi:10.3760/cma. j. issn. 0253 - 3766. 2015. 10. 012.

[10] 中国抗癌协会甲状腺癌专业委员会(CATO). 甲状腺微小乳头状癌诊断和治疗中国专家共识 2016 版[J]. 中国临床肿瘤,2016,43(10):405 - 411. doi:10.3969/j. issn. 1000 - 8179. 2016. 10. 001.

[11] Lee J,Song Y,Soh EY. Central lymph node metastasis is an important prognostic factor in patients with papillary thyroid microcarcinoma[J]. Korean Med Sci, 2014, 29(1):48 - 52. doi:10.3346/jkms. 2014. 29. 1. 48.

[12] Mizrachi A,Feinmesser R,Bachar G,et al. Value of ultrasound in detecting central compartment lymph node metastases in differentiated thyroid carcinoma[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2014,271(5):1215 - 1218. doi:10.1007/s00405 - 013 - 2636 - 4.

[13] Giugliano G,Proh M,Gibelli B,et al. Central neck dissection in differentiated thyroid cancer: technical notes[J]. Acta Otorhinolaryngol Ital, 2014, 34(1):9 - 14.

[14] Takami H, Ito Y, Noguchi H, et al. Treatment of thyroid tumor:Japanese clinical guidelines[M]. Tokyo:Springer, 2013:111 - 113.

[15] Wang Wt,Gu J,Shang J,et al. Correlation analysis on central lymph node metastasis in 276 patients with c N0 papillary thyroid carcinoma[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2013, 6(3):510 - 515.

[16] 王 猛,魏 玺,郑向前,等. 甲状腺微小乳头状癌临床病理特征与中央区淋巴结转移的相关性探讨[J]. 天津医科大学学报,2018,24(2):138 - 141.

[17] Lee JH, Chun YS, Chung YS. Extent of lateral neck dissection for papillary thyroid microcarcinomas[J]. Head Neck,2018:1 - 5. doi:10.1002/hed. 25570.

[18] Zhou YL, Gao EL, Zhang W, et al. Factors predictive of papillary thyroid micro-carcinoma with bilateral involvement and central lymph node metastasis:a retrospective study[J]. World J Surg Oncol,2012,10:67. doi:10.1186/1477 - 7819 - 10 - 67.

[19] Yang Y, Chen C, Chen Z, et al. Prediction of central compartment lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma[J]. Clin Endocrinol,2014, 81(2):282 - 288. doi:10.1111/cen. 12417.

[20] Liu X, Bishop J, Shan Y, et al. Highly prevalent TERT promoter mutations in aggressive thyroid cancers[J]. Endocrine Related Cancer, 2013, 20(4):603 - 610. doi:10.1530/ERC - 13 - 0210.

[21] Landa I, Ganly I, Chan TA, et al. Frequent somatic TERT promoter mutations in thyroid cancer:higher prevalence in advanced forms of the disease[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(9):1562 - 1566. doi:10.1210/jc. 2013 - 2383.

[22] Kim TH, Kim YE, Ahn S, et al. TERT promoter mutations and long-term survival in patients with thyroid cancer[J]. Endocr Relat Cancer, 2016, 23(10):813 - 823. doi:10.1530/ERC - 16 - 0219.

[23] Park JP, Roh JL, Lee JH, et al. Risk factors for central neck lymph node metastasis of clinically noninvasive, node-negative papillary thyroid microcarcinoma[J]. Am J Surg, 2014,208(3):412 - 418. doi:10.1016/j. amjsurg. 2013. 10. 032.

[24] Adam MA, Pura J, Goffredo P, et al. Presence and number of lymph node metastases are associated with compromised survival for patients younger than age 45 years with papillary thyroid cancer[J]. J Clin Oncol,2015,33(21):2370 - 2375. doi:10.1200/JCO. 2014. 59. 8391.

[25] Hunt JP,Buchmann LO,Wang L,et al. An analysis of factors predicting lateral cervical nodal metastases in papillary carcinoma of the thyroid[J]. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2011,137(11):1141. doi:10.1001/archoto. 2011. 174.

[26] Xiang D, Xie L, Xu Y, et al. Papillary thyroid microcarcinomas located at the middle part of third if the thyroid gland correlates with the presence of neck metastasis[J]. Surgery, 2015,157(3):526 - 533.

[27] Luo Y, Zhao Y, Chen K, et al. Clinical analysis of cervical lymph node metastasis risk factors in patients with papillary thyroid microcarcinoma[J]. J Endocrinol Invest, 2018,6(6):1 - 10. doi:10.1007/s40618 - 018 - 0908 - y.

[28] Oh CM,Park S,Lee JY,et al. Increased prevalence of chronic lymphocytic thyroiditis in Korean patients with papillary thyroid cancer[J]. PLoS One, 2014, 9(6): e99054. doi: 10.1371/journal. pone. 0099054.

[29] 邹秀和,孙映荷,朱信心,等. 2000 ~ 2012 年期间华西医院甲状腺疾病构成的变化分析[J]. 中国普外基础与临床杂志,2013,20(9):987 - 991.

[30] 张 广,边学海,李世杰,等. 甲状腺炎合并甲状腺癌 210 例诊治分析[J]. 中国实用外科杂志,2011,31(6):525 - 526.

[31] Konturek A,Barczyński M,Nowak W,et al. Risk of lymph node metastases in multifocal papillary thyroid cancer associated with Hashimoto's thyroiditis[J]. Langenbecks Arch Surg,2014,399(2):229 - 236. doi:10.1007/s00423 - 013 - 1158 - 2.

[32] Anand A,Singh KR,Kushwaha JK,et al. Papillary thyroid cancer and Hashimoto's thyroiditis: an association less understood[J]. Indian J Surg Oncol,2014,5(3):199 - 204. doi:10.1007/s13193 - 014 - 0325 - 4.

[33] Ehlers M,Schott M. Hashimoto´thyroiditis and papillary thyroid cancer:are they immunologically linked? [J]. Trends Endocrinol Metab, 2014,25(12):656 - 664. doi:10.1016/j. tem. 2014. 09. 001.

(编辑:左艳芳)