

- losis [J]. Microbiol Spectr, 2017, 5 (1) DOI: 10.1128/microbiol-spec.TNMI7-0015-2016.
- [2] Abstract -USICON 2018 [J]. Indian Journal of Urology, 2018, 34 (5): 7-72.
- [3] 高春景, 朱述阳. 支气管肺泡灌洗液行Xpert MTB/RIF检测对涂阴肺结核的诊断价值[J]. 临床肺科杂志, 2016, 21(12): 2192-2196.
- [4] 钟剑峰, 童涌, 童照威, 等. 肺泡灌洗液Xpert MTB/RIF检测在涂阴肺结核早期诊断中的应用价值[J]. 浙江医学, 2018, 40(8): 836-838, 847.
- [5] TAHERI M, BAZRAFKAN H, HABIBAGAH M. Determining the latent tuberculosis infection by IFN- γ elispot assay in healthcare workers from university hospitals of shiraz, south west of iran [J]. Iranian Red Crescent Medical Journal, 2013, 15(6): 477-482.
- [6] 宋丽娜, 于歌, 王晶莹, 等. T-SPOT.TB和CLEIA法检测结核感染的临床价值[J]. 中国实验诊断学, 2018, 22(12): 2110-2111.
- [7] 董颖, 陈冬, 胡新凯. 酶联免疫斑点干扰素释放试验在诊断结核病中的临床应用[J]. 安徽医药, 2017, 21(11): 2026-2028.
- [8] GERTZ MA. How to manage primary amyloidosis [J]. Leukemia, 2012, 26(2): 191-198.
- [9] PALLADINI G, MILANI P, FOLI A, et al. Melphalan and dexamethasone with or without bortezomib in newly diagnosed AL amyloidosis: a matched case-control study on 174 patients [J]. Leukemia, 2014, 28(12): 2311-2316.
- [10] WORLD HEALTH ORGANIZATION. Policy Statement: automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB / RIF system for the diagnosis of pulmonary and extra-pulmonary TB in adults and children [S]. Geneva: World Health organization, 2013.
- [11] BAHR NC, TUGUME L, RAJASINGHAM R, et al. Improved diagnostic sensitivity for tuberculous meningitis with Xpert MTB/RIF of centrifuged CSF [J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2015, 19(10): 1209-1215.
- [12] 王桂荣, 黄海荣. 分子检测技术诊断骨关节结核及其耐药性的研究进展[J]. 中国防痨杂志, 2016, 38(8): 674-677.
- [13] 白文静, 胡型忠, 施伎婵, 等. 外周血结核感染T细胞斑点试验在结核病中的应用价值研究[J]. 浙江医学, 2015, 37(14): 1209-1211, 1218.
- [14] 田祺, 谢永红, 徐淑凤, 等. γ -干扰素释放分析(T-SPOT.TB)在结核病诊断中的应用进展[J]. 国际呼吸杂志, 2015, 35(14): 1090-1092.
- [15] 盖林林, 管立学, 李海波, 等. 免疫性疾病患者T-SPOT.TB筛查结果及影响因素[J]. 山东大学学报(医学版), 2016, 54(6): 82-86.
- [16] GAO L, LI X, LIU J, et al. Incidence of active tuberculosis in individuals with latent tuberculosis infection in rural China: follow-up results of a population-based, multicentre, prospective cohort study [J]. Lancet Infect Dis, 2017, 17(10): 1053-1061.
- [17] 魏影. 结核感染T细胞斑点试验对结核组织病患者结核感染的诊断效果[J]. 安徽医药, 2015, 19(7): 1327-1328, 1329.

(收稿日期: 2019-03-05, 修回日期: 2019-04-27)

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.01.023

◇临床医学◇

甲状腺乳头状癌 275 例气管前淋巴结转移的危险因素分析

尹晓阳^a, 王建华^a, 江晶晶^a, 徐书杭^b, 季沁^a, 周一帆^a作者单位: 南京中医药大学附属中西医结合医院, ^a普外科, ^b内分泌科, 江苏 南京 210028

通信作者: 王建华, 男, 主任医师, 副教授, 研究生导师, 研究方向为普外科疾病的临床和基础研究, E-mail: jhwang1971@163.com

基金项目: 江苏省“六大人才高峰”项目(2013-WSN-603); 江苏省卫健委课题(BJ18029)

摘要: **目的** 探讨甲状腺乳头状癌气管前淋巴结转移的危险因素及其在手术决策的意义。 **方法** 研究2016年1月至2017年12月南京中医药大学附属中西医结合医院收治的275例甲状腺乳头状癌病人。分别统计其性别、年龄、肿瘤的最大直径、多灶性、侵犯被膜、伴区域淋巴结转移、伴有桥本甲状腺炎、BRAF^{V600E}基因突变等特征, 比较其与气管前淋巴结转移的关系。并制作患侧颈侧区淋巴结转移个数对诊断健侧中央区淋巴结转移的受试者工作特征ROC曲线。 **结果** 共98例(35.6%)有气管前淋巴结转移, 单因素显示病人的年龄($P=0.003$)、肿瘤长径($P<0.001$)、多灶性($P<0.001$)、侵犯被膜($P<0.001$)、伴有桥本甲状腺炎($P<0.001$)及BRAF^{V600E}基因突变($P<0.001$)与气管前淋巴结转移相关($P<0.05$); 多因素logistic回归分析示: 肿瘤长径($P<0.001$)、多发病灶($P=0.018$)、BRAF^{V600E}基因突变($P<0.001$)是气管前淋巴结转移的独立危险因素。患侧颈侧区淋巴结转移个数对诊断健侧中央区淋巴结转移的ROC曲线下面积为0.913($P<0.05$), 临界值为3(个)。 **结论** 临床病理特征对甲状腺乳头状癌气管前淋巴结转移具有一定的预测价值; 同时, 对于快速病理显示气管前淋巴结转移的单侧PTC病人, 若患侧颈侧区淋巴结转移数大于3个, 需行健侧中央区淋巴结清扫。

关键词: 甲状腺肿瘤; 淋巴结转移; 气管; 原癌基因蛋白质B-ras; 颈淋巴结清扫术; 危险因素

Analysis of the risk factors for pretracheal lymph node metastasis in 275 cases with papillary thyroid carcinoma

YIN Xiaoyang^a, WANG Jianhua^a, JIANG Jingjing^a, XU Shuhang^b, JI Qin^a, ZHOU Yifan^a

Author Affiliation: ^aDepartment of General Surgery, ^bDepartment of Endocrinology, Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu 210028, China

Abstract: Objective To investigate the risk factors of anterior tracheal lymph node metastasis in thyroid papillary carcinoma surgery and its value of adjuvant diagnosis. **Methods** The medical records of 275 consecutive patients with papillary thyroid carcinoma (PTC) admitted to the Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine from January 2016 to December 2017 were analyzed retrospectively. Statistics of the gender, age, tumor longest diameter, multifocality, extrathyroidal extension, lymph node metastasis, combining with Hashimoto's thyroiditis, BRAF^{V600E} mutation were investigated for assessment of the correlative factors associated with pretracheal lymph node metastasis. The working characteristic curve of the number of lymph node metastases in the affected side of the neck was made for the diagnosis of lymph node metastasis in the central part of the healthy side. **Results** A total of 98 patients (35.6%) had pretracheal lymph node metastasis, which was correlated with age ($P=0.003$), maximum tumor diameter ($P<0.001$), multifocal ($P<0.001$), invasion of the capsule ($P<0.001$), hashimoto thyroiditis ($P<0.001$) and BRAF^{V600E} gene mutation ($P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that tumor length diameter ($P<0.001$), multiple lesions ($P=0.018$) and BRAF^{V600E} gene mutation ($P<0.001$) were independent risk factors for pretracheal lymph node metastasis. The area under ROC curve of the number of lymph node metastases in the affected cervical region to the diagnosis of lymph node metastases in the central region of the healthy side was 0.913 ($P<0.05$), and the critical value was 3. **Conclusions** Clinical and pathological features have certain predictive value for pretracheal lymph node metastasis. And for unilateral PTC patients with rapid pathologic findings of pretracheal lymph node metastasis, when lymph node metastases in the cervical region of the affected side is more than 3, dissection of the healthy side should be considered.

Key words: Thyroid neoplasms; Lymphatic metastasis; Trachea; Proto-oncogene proteins B-raf; Neck dissection; Risk factors

甲状腺癌是内分泌肿瘤最常见的一类,我国新发恶性肿瘤病例中,女性甲状腺癌发病率在所有恶性肿瘤发病率中居第3位,男性甲状腺癌发病率居第8位^[1-2]。甲状腺乳头状癌(Papillary Thyroid Carcinoma, PTC)的比例约占总体的85%以上^[3]。且疾病的发生率正在加速增加^[4-6],尤其是女性中发病率上升明显^[7-8],PTC总体预后虽好,10年生存率可达93%^[9-10],但有高达60%的病人会出现淋巴结转移,中央区淋巴结常是甲状腺癌转移的首站区域,术前超声及CT判断中央区是否转移的准确性仍有争议^[11]。是否清扫单侧PTC病人健侧(对侧)中央区淋巴结的意见还存在不一致。健侧颈侧区淋巴结转移常通过气管前淋巴管转移途径,然而对影响气管前淋巴结转移的相关因素目前却少有报道。本研究对术后甲状腺乳头状癌病人病人的临床和病理信息进行回顾性研究,发掘气管前淋巴结转移的危险因素以及临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 共收集首次手术病人275例,其中证实141例(51.2%)伴颈部淋巴结转移,98例(35.6%)伴气管前淋巴结转移,70例(25.4%)伴喉前

淋巴结转移,125例(45.4%)伴气管旁淋巴结转移,70例(25.4%)伴患侧颈侧区淋巴结转移,健侧中央区转移36例(13.1%),121例(44%)伴有桥本甲状腺炎,见表1。

1.2 病例筛选标准 回顾性分析2016年1月至2017年12月南京中医药大学附属中西医结合医院手术的甲状腺乳头状癌的病例资料。病人或其近亲属知情同意,本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。纳入标准为:(1)首次手术病人;(2)术后病理是甲状腺乳头状癌;(3)已将气管前淋巴结分组送病理,病例资料完整。排除标准为:(1)复发癌;(2)伴发其他病理学类型;(3)远处转移至甲状腺的继发恶性肿瘤。

1.3 统计学方法 应用SPSS 22.0软件,计数资料以例(%)表示,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 。假设检验计数资料使用交叉表 χ^2 检验,比较组间差异;计量资料采用两独立样本 t 检验。差异有统计学意义($P<0.05$)的单因素变量将进一步入选后续的多因素分析。采用二元logistic回归进行多因素分析,其中,logistic回归变量筛选方法:多因素回归分析采用Enter法(即进入法),统计各变量的 β 值、SE、Wald

值、 P 值、 OR 值及95% CI (置信区间)以及常数项。多因素回归变量筛选标准: P 值均取双侧, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。运用SPSS 22.0制作ROC曲线判断气管前淋巴结阳性病人的患侧颈侧区淋巴结转移个数在术中的诊断价值。

2 结果

2.1 甲状腺乳头状癌气管前淋巴结转移的单因素 结果:年龄 < 55 岁,肿瘤长径 > 1.0 cm,病灶 ≥ 2 灶,伴有腺外侵犯,伴有桥本甲状腺炎及基因突变与PTC相关($P < 0.05$)。见表1。

表1 甲状腺乳头状癌275例的气管前淋巴结转移单因素结果/例(%)

因素	无气管前淋巴结转移($n = 177$)	有气管前淋巴结转移($n = 98$)	χ^2 值	P 值
性别			2.273	0.132
男	30(16.9)	24(24.5)		
女	147(83.1)	74(75.5)		
年龄			9.123	0.003
≥ 55 岁	40(22.6)	8(8.2)		
< 55 岁	137(77.4)	90(91.8)		
肿瘤长径			53.879	< 0.001
≤ 1.0 cm	143(80.8)	36(36.7)		
> 1.0 cm	34(19.2)	62(63.3)		
腺外侵犯			22.231	< 0.001
有	50(28.2)	56(57.1)		
无	127(71.8)	42(42.9)		
多灶性			13.033	< 0.001
单发	119(67.2)	44(44.9)		
多发	58(32.8)	54(55.1)		
桥本甲状腺炎			9.081	< 0.001
有	66(37.3)	55(56.1)		
无	111(62.7)	43(43.9)		
BRAF ^{V600E} 基因突变			22.404	< 0.001
有	53(29.9)	58(59.2)		
无	124(70.1)	40(40.8)		
双侧病变			0.126	0.722
有	40(22.6)	24(24.5)		
无	137(77.4)	74(75.5)		

2.2 多因素二元 logistic 回归分析显示 肿瘤长径 > 1 cm ($P < 0.001$, $OR = 0.005$, 95% CI : 0.001 ~ 0.045), 多发病灶 ($P = 0.018$, $OR = 0.294$, 95% CI : 0.106 ~ 0.813), BRAF^{V600E}基因突变($P < 0.001$, $OR = 0.060$, 95% CI : 0.019 ~ 0.192)是气管前淋巴结转移的独立危险因素,见表2。

2.3 肿瘤部位 本研究同时将局限于单个区域的PTC病人,按病灶所在腺叶位置分为甲状腺上极、中极、下极和峡部,单个肿瘤占据甲状腺多个区域时

不纳入分析。在所有275例病人中,共有252例符合,按照肿瘤所在位置不同,各区域气管前淋巴结转移的发生率分别为:中极(48.1%)、峡部(38.9%)、下极(29.2%)、上极(28.6%),各极气管前淋巴结转移差异有统计学意义($P = 0.039$)。说明气管前淋巴结有无转移两组间的肿瘤部位构成不同,见表3。

表2 甲状腺乳头状癌275例的气管前淋巴结转移多因素 logistic 回归分析结果

因素	β 值	SE 值	Wald值	P 值	OR (95% CI)值
年龄 < 55 岁	0.342	0.797	0.185	0.066	1.408(0.296~6.709)
肿瘤长径	-5.395	1.17	21.276	< 0.001	0.005(0.001~0.045)
腺外侵犯	-0.464	0.577	0.648	0.421	0.629(0.203~1.947)
多灶性	-1.224	0.519	5.56	0.018	0.294(0.106~0.813)
桥本甲状腺炎	-0.866	0.579	2.241	0.134	0.420(0.135~1.307)
BRAF ^{V600E} 基因突变	-2.816	0.594	22.445	< 0.001	0.060(0.019~0.192)
常量	4.336	0.801	29.272	0.001	76.407

表3 甲状腺乳头状癌252例的肿瘤位置与气管前淋巴结转移关系/例(%)

类别	例数	病灶所在腺叶位置			
		上极	中极	下极	峡部
气管前淋巴结无转移	162	30(18.5)	41(25.3)	80(49.4)	11(6.8)
气管前淋巴结有转移	90	12(13.3)	38(42.2)	33(36.7)	7(7.8)
χ^2 值				8.378	
P 值				0.039	

2.4 单侧 PTC 病人气管前淋巴结转移对健侧中央区淋巴结转移术中诊断意义 在275病例中,研究进一步选取气管前淋巴结转移阳性,选取68例同时行双侧中央区淋巴结清扫的单侧PTC病人,进行气管前淋巴结转移与健侧中央区淋巴结转移的危险因素研究,结果表明:单侧PTC病人当气管前淋巴结阳性时,健侧中央区淋巴结发生转移率为35.29%。健侧中央区淋巴结是否转移与肿瘤 ≥ 1 cm、患侧颈侧区淋巴结转移等因素有相关性($P < 0.05$);与其它各临床因素没有相关性($P > 0.05$),见表4。

采用 logistic 回归分析方法,进一步选取表4中有统计学意义的临床特征即肿瘤 ≥ 1 cm和患侧颈侧区淋巴结转移两个因素分析。提示当发现阳性的患侧颈侧区淋巴结,健侧中央区淋巴结可能是阳性($P < 0.05$),如表5所示。

进一步地将单侧PTC健侧中央区有无转移与患侧颈侧区转移淋巴结个数进行统计,运用SPSS 22.0制作患侧颈侧区淋巴结转移个数对诊断健侧中

表4 甲状腺乳头状癌68例的单侧伴有气管前淋巴结转移时健侧中央区有无转移的相关因素分析

因素	健侧中央区有转移 (n=24)	健侧中央区无转移 (n=44)	$\chi^2(t)$ 值	P值
年龄<55岁/例(%)	22(91.67)	44(100)	3.658	0.058
性别/例(%)				
女	20(83.33)	38(86.36)	0.413	0.789
男	4(16.67)	6(13.64)		
肿瘤长径 ≥ 1 cm/例(%)	20(83.33)	14(31.82)	9.054	0.004
腺外侵犯/例(%)	6(25.00)	18(40.91)	1.209	0.291
甲状腺炎/例(%)	8(33.33)	10(22.73)	0.497	0.417
BRAF ^{V600E} 基因突变/例(%)	18(75.00)	25(56.82)	2.505	0.137
患侧颈侧区转移/例(%)	16(66.67)	10(22.73)	8.894	0.005
患侧颈侧区淋巴结转移数/(枚, $\bar{x} \pm s$)	4.88 $\pm$ 4.64	1.60 $\pm$ 1.20	(1.992)	0.052
患侧颈侧区淋巴结清扫数/(枚, $\bar{x} \pm s$)	16.14 $\pm$ 7.73	13.17 $\pm$ 7.31	(1.026)	0.340
气管前淋巴结转移数/(枚, $\bar{x} \pm s$)	1.94 $\pm$ 1.11	1.91 $\pm$ 1.12	(0.312)	0.919
气管前淋巴结清扫数/(枚, $\bar{x} \pm s$)	3.82 $\pm$ 2.05	3.90 $\pm$ 2.07	(0.357)	0.875
患侧气管旁淋巴结转移数/(枚, $\bar{x} \pm s$)	2.94 $\pm$ 2.31	3.07 $\pm$ 2.38	(0.411)	0.831
患侧气管旁淋巴结清扫数/(枚, $\bar{x} \pm s$)	5.97 $\pm$ 3.23	6.17 $\pm$ 3.31	(0.467)	0.815

表5 甲状腺乳头状癌68例的健侧中央区淋巴结转移多因素 logistic 回归分析

因素	β 值	SE值	Wald值	P值	OR(95% CI)
肿瘤长径 ≥ 1 cm	-0.859	0.396	4.709	0.182	3.464 (1.475~36.975)
患侧颈侧区淋巴结转移	-1.153	0.361	10.203	0.015	7.385 (0.559~21.480)
常量	3.530	0.627	31.694	0.003	34.136

中央区淋巴结有无转移的ROC曲线,ROC曲线各参数依次曲线下面积为0.913,标准误为0.055,P值为0.001,95%CI为0.805~1.000。

患侧颈侧区淋巴结个数对诊断健侧中央区淋巴结有无转移的ROC曲线下面积为0.913($P < 0.05$),临界值为3。那么我们可以认为单侧PTC当患侧颈侧区淋巴结转移数大于3个时,健侧中央区发生淋巴结转移的可能性较高,应当行预防性清扫。

3 讨论

中央区淋巴结是否阳性以及其数量具有重要参考价值,直接影响手术方式、范围以及病人的长期预后^[12]。目前文献中对中央区各亚组淋巴结临床意义的研究集中于喉前淋巴结及气管旁淋巴结^[13]。其中对喉前淋巴结(Delphian淋巴结)的转移规律的研究较多^[14]。而少有研究气管前淋巴结的意义,气

管前淋巴结阳性的病人颈侧区淋巴结转移的风险是气管前淋巴结阴性病人的3倍^[15]。这一初步研究提示了气管前淋巴结在预后中的重要性。而各指南对健侧中央区淋巴结的预防性清扫仍无明确指导意见,本研究根据气管前淋巴结阳性病人相关危险因素分析,探讨了颈侧区淋巴结转移情况对健侧中央区淋巴结转移的预测诊断价值。

气管前淋巴结转移的多因素二元 logistic 回归分析表明:肿瘤长径、多发病灶、BRAF^{V600E}基因突变是气管前淋巴结转移的独立危险因素。肿瘤直径常被认为是颈部淋巴结转移的重要影响因素,与颈部淋巴结转移发生率相关,同时会导致T分期增高^[16]。本研究单因素变量分析表明,PTC病人的肿瘤长径($P < 0.001$)和腺外侵犯($P < 0.001$)均与气管前淋巴结转移密切相关,多因素分析显示肿瘤长径($P < 0.001$)可视为气管前淋巴结转移的独立危险因素。据研究显示,多灶癌占PTC的20.3%~33.5%^[17-18],可作为预测颈淋巴结转移的独立危险因素^[19]。本研究在有气管前淋巴结转移的单因素分析中,多灶癌54例占55.1%具有统计学价值($P < 0.001$)。进一步的多因素分析表明:多灶是气管前淋巴结转移的独立危险因素($P = 0.01$),与文献报道结果相一致。BRAF^{V600E}基因突变是甲状腺癌中最常见的遗传学事件^[20]。Mathur等^[21]在一个长达15年的研究样本中发现BRAF^{V600E}基因突变率可高达88%,并指出BRAF^{V600E}基因的高突变率能够增加甲状腺癌的患病率。本研究中有气管前淋巴结转移的单因素分析中BRAF^{V600E}基因突变58例占59.2%,差异有统计学意义($P < 0.001$)。

此外,研究表明当肿瘤位于甲状腺中极时,气管前淋巴结转移的发生率较高(48.1%),而肿瘤位于上极时,气管前淋巴结转移的发生率最低(28.6%)($P = 0.039$)。因此,我们认为甲状腺中极出现癌灶时与气管前淋巴结转移可能有一定的相关性。Xiang等^[22]认为肿瘤位于甲状腺中极时中央区淋巴结转移风险增大,有一定的参考意义。

我们进一步研究发现,对于单侧PTC病人,当气管前淋巴结阳性时,健侧中央区淋巴结发生转移率为35.29%。健侧中央区淋巴结是否转移与癌灶长径 ≥ 1 cm、患侧颈侧区淋巴结阳性相关($P < 0.05$)。因此在手术当中,术中快速病理示气管前淋巴结转移阳性,同时有3枚以上颈侧区淋巴结转移的单侧PTC病人,术中需行健侧中央区淋巴结清扫。通过个性化手术方案,有利于减少淋巴结复发概率、二次手术的风险。

综上,年龄、多灶性、肿瘤长径、伴有桥本甲状腺炎、伴有腺外侵犯以及BRAF^{V600E}基因突变和气管前淋巴结转移具有相关性,进一步通过多因素分析表明肿瘤长径、多发病灶、BRAF^{V600E}基因突变是气管前淋巴结转移的独立危险因素。术中快速病理示气管前淋巴结转移同时颈侧区转移较多(大于3枚)的单侧PTC病人,术中需行健侧中央区淋巴结清扫。可为治疗方案的制定提供一定参考。

本研究纳入研究病例数量不多,尚未取得远期复发等资料,因此对气管前淋巴结转移规律及意义还需进一步探讨研究。另外,有研究显示:全腔镜下甲状腺癌根治手术临床疗效与传统甲状腺癌根治术相当,并且全腔镜下甲状腺癌根治手术对病人创伤小,并发症少^[23]。后续研究中,研究还将进一步对传统开放手术与全腔镜下甲状腺癌根治手术中清扫气管前淋巴结有效率的比较,为甲状腺癌的临床实践提供一定的参考价值。

参考文献

- [1] CHEN W, ZHENG R, BAADE PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] 孙嘉伟, 许晓君, 蔡秋茂等. 中国甲状腺癌发病趋势分析[J]. 中国肿瘤, 2013, 22(9): 690-693.
- [3] LIANG K, HE L, DONG W, et al. Risk factors of central lymph node metastasis in cN0 papillary thyroid carcinoma: a study of 529 patients[J]. Med Sci Monit, 2014, 20: 807-811.
- [4] JUNG CK, LITTLE MP, LUBIN JH, et al. The increase in thyroid cancer incidence during the last four decades is accompanied by a high frequency of BRAF mutations and a sharp increase in RAS mutations[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(2): e276-285. DOI: 10.1210/jc.2013-2503.
- [5] ASCHEBROOK-KILFOY B, SCHECHTER RB, SHIH YC, et al. The clinical and economic burden of a sustained increase in thyroid cancer incidence [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2013, 22(7): 1252-1259.
- [6] JUNG KW, WON YJ, OH CM, et al. Prediction of cancer incidence and mortality in Korea, 2017 [J]. Cancer Res Treat, 2017, 49(2): 306-312.
- [7] OH CM, WON YJ, JUNG KW, et al. Cancer Statistics in Korea: Incidence, Mortality, Survival and Prevalence in 2013 [J]. Cancer Res Treat, 2016, 48(2): 436-450.
- [8] SIEGEL RL, MILLER KD, JEMAL A. Cancer Statistics, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(1): 5-29.
- [9] AMACHER AM, GOYAL B, LEWIS JS, JR, et al. Prevalence of a hobnail pattern in papillary, poorly differentiated, and anaplastic thyroid carcinoma; a possible manifestation of high-grade transformation [J]. The American Journal of Surgical Pathology, 2015, 39(2): 260-265.
- [10] CLARK OH. Thyroid cancer and lymph node metastases [J]. Journal of Surgical Oncology, 2011, 103(6): 615-618.
- [11] LIU FH, KUO SF, HSUEH C, et al. Postoperative recurrence of papillary thyroid carcinoma with lymph node metastasis [J]. J Surg Oncol, 2015, 112(2): 149-154.
- [12] 高明. 甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南 [J]. 中国肿瘤临床, 2012, (17): 1249-1272.
- [13] 鄢丹桂. 甲状腺乳头状癌前哨淋巴结研究 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2011: 14-19.
- [14] TAN Z, GE MH, ZHENG CM, et al. The significance of delphian lymph node in papillary thyroid cancer [J]. Asia Pac J Clin Oncol, 2017, 13(5): e389-e393. DOI: 10.1111/ajco.12480.
- [15] ISAACS JD, MCMULLEN TP, SIDHU SB, et al. Predictive value of the delphian and level VI nodes in papillary thyroid cancer [J]. ANZ J Surg, 2010, 80(11): 834-838.
- [16] AMIN MB, GREENE FL, EDGE SB, et al. The eighth edition AJCC cancer staging manual: continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging [J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(2): 93-99.
- [17] MALANDRINO P, PELLEGRITI G, ATTARD M, et al. Papillary thyroid microcarcinomas: a comparative study of the characteristics and risk factors at presentation in two cancer registries [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(4): 1427-1434.
- [18] 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.
- [19] KIM HJ, PARK HK, BYUN DW, et al. Number of tumor foci as predictor of lateral lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma [J]. Head Neck, 2015, 37(5): 650-654.
- [20] CHAKRABORTY A, NARKAR A, MUKHOPADHYAYA R, et al. BRAF V600E mutation in papillary thyroid carcinoma: significant association with node metastases and extra thyroidal invasion [J]. Endocr Pathol, 2012, 23(2): 83-93.
- [21] MATHUR A, MOSES W, RAHBARI R, et al. Higher rate of BRAF mutation in papillary thyroid cancer over time: a single-institution study [J]. Cancer, 2011, 117(19): 4390-4395.
- [22] XIANG D, XIE L, XU Y, et al. Papillary thyroid microcarcinomas located at the middle part of the middle third of the thyroid gland correlates with the presence of neck metastasis [J]. Surgery, 2015, 157(3): 526-533.
- [23] 张振华, 苏自杰, 阚云珍等. 全腔镜下甲状腺癌根治术对甲状腺癌疗效及术后并发症的影响 [J]. 安徽医药, 2017, 21(11): 2009-2012.

(收稿日期: 2019-01-16, 修回日期: 2019-02-15)