



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.11.007
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2019.11.007
Chinese Journal of General Surgery, 2019, 28(11):1361-1366.

· 专题研究 ·

cN0 期甲状腺乳头状微小癌大容量中央区淋巴结转移的危险因素

武元元¹, 范向达¹, 王军¹, 张建伟¹, 罗雁²

(甘肃省肿瘤医院 1. 头颈外科 2. 病理科, 甘肃 兰州 730050)

摘要

目的: 探讨 cN0 期甲状腺乳头状微小癌 (PTMC) 中央区淋巴结转移 (CLNM), 尤其是大容量淋巴结转移 (LV-LNM, 转移数目 >5 枚) 的危险因素。

方法: 回顾性分析 512 例行甲状腺全切或腺叶及峡部切除加中央区淋巴结清扫术的 cN0 期 PTMC 患者的临床资料, 并根据 CLNM 转移情况将患者分为 LV-LNM 组和非 LV-LNM 组, 分析 cN0 期 PTMC 患者 CLNM 及 LV-LNM 的危险因素。

结果: 512 例患者中女 415 例 (81.1%), 男 97 例 (18.9%), CLNM 阳性者 178 例 (34.8%), LV-LNM 者 21 例 (4.1%)。单因素分析显示, 性别、年龄、癌灶直径、多灶性肿瘤、腺外侵犯及 BRAF^{V600E} 基因突变与 CLNM 有关 (均 $P < 0.05$); 性别、年龄、多灶性肿瘤及腺外侵犯与 LV-LNM 有关 (均 $P < 0.05$)。多因素分析显示, 男性 ($OR = 1.451$, 95% $CI = 1.030 \sim 2.044$, $P = 0.033$)、年龄 <40 岁 ($OR = 1.720$, 95% $CI = 1.289 \sim 2.295$, $P = 0.000$)、癌灶直径 >0.5 cm ($OR = 1.677$, 95% $CI = 1.218 \sim 2.309$, $P = 0.002$) 和多灶性肿瘤 ($OR = 1.872$, 95% $CI = 1.384 \sim 2.532$, $P = 0.000$) 是 CLNM 的独立危险因素; 男性 ($OR = 2.852$, 95% $CI = 1.773 \sim 4.588$, $P = 0.000$)、年龄 <40 岁 ($OR = 1.913$, 95% $CI = 1.434 \sim 2.552$, $P = 0.000$) 及多灶性肿瘤 ($OR = 1.579$, 95% $CI = 1.161 \sim 2.148$, $P = 0.004$) 是 LV-LNM 的独立危险因素。

结论: 性别、年龄、癌灶直径和多灶性肿瘤是 PTMC 患者发生 CLNM 的高危因素, 而男性、年龄 <40 岁的多灶性 cN0 期 PTMC 患者更容易发生 LV-LNM, 应积极行预防性中央区淋巴结清扫术。

关键词

甲状腺肿瘤; 癌, 乳头状; 淋巴转移; 淋巴结切除术

中图分类号: R736.1

Risk factors for large-volume central neck lymph node metastasis in cN0 papillary thyroid microcarcinoma

WU Yuanyuan¹, FAN Xiangda¹, WANG Jun¹, ZHANG Jianwei¹, LUO Yan²

(1. Department of Head and Neck Surgery 2. Department of Pathology, Gansu Provincial Cancer Hospital, Lanzhou 730050, China)

Abstract

Objective: To investigate the risk factors for central lymph node metastasis (CLNM), especially the large-volume metastasis (LV-LNM, number of metastatic lymph nodes >5) in patients with cN0 papillary thyroid microcarcinoma (PTMC).

Methods: The clinical data of 512 patients with cN0 PTMC undergoing total thyroidectomy or lobectomy plus

基金项目: 甘肃省卫生行业科研计划基金资助项目 (GSWSKY2018-05); 陇原青年创新创业人才基金资助项目 (2019-19)。

收稿日期: 2019-02-22; **修订日期:** 2019-10-12。

作者简介: 武元元, 甘肃省肿瘤医院主治医师, 主要从事甲状腺癌的基础与临床方面的研究。

通信作者: 王军, Email: Jack3376@126.com

isthmusectomy plus prophylactic central neck dissection were retrospectively analyzed, and the patients were divided into LV-LNM group and non-LV-LNM group according to the number of CLNM. The risk factors for CLNM and LV-LNM in patients with cN0 PTMC were identified.

Results: Of the 512 patients, 415 cases (81.1%) were females and 97 cases (18.9%) were males; CLNM occurred in 178 cases (34.8%) and LV-LNM was found in 21 cases (4.1%). Univariate analysis showed that sex, age, tumor size, multiple lesions, extrathyroidal invasion and BRAF^{V600E} mutation were significantly associated with CLNM (all $P < 0.05$); sex, multiple lesions and extrathyroidal invasion were significantly associated with LV-LNM (all $P < 0.05$). Multivariate analysis identified that males ($OR=1.451$, 95% $CI=1.030-2.044$, $P=0.033$), age < 40 years ($OR=1.720$, 95% $CI=1.289-2.295$, $P=0.000$), tumor size > 0.5 cm ($OR=1.677$, 95% $CI=1.218-2.309$, $P=0.002$), multiple lesions ($OR=1.872$, 95% $CI=1.384-2.532$, $P=0.000$) were risk factors for CLNM; males ($OR=2.852$, 95% $CI=1.773-4.588$, $P=0.000$), age < 40 years ($OR=1.913$, 95% $CI=1.434-2.552$, $P=0.000$) and multiple lesions ($OR=1.579$, 95% $CI=1.161-2.148$, $P=0.004$) were risk factors for LV-LNM.

Conclusion: Sex, age, tumor size and multifocality are risk factors for CLNM in PTMC patients. Prophylactic central neck dissection should be aggressively performed in males and those with age < 40 years or multiple lesions, because these patients may be more prone to LV-LNM.

Key words

Thyroid Neoplasms; Carcinoma, Papillary; Lymphatic Metastasis; Lymph Node Excision

CLC number: R736.1

近年来甲状腺癌发病率上升趋势明显, 2018年全球甲状腺癌已超过56.7万例, 位居癌症发生率第九^[1]。我国最新癌症统计数据也显示甲状腺癌增幅较大, 在女性恶性肿瘤发病谱中位居第四^[2]。WHO公布的第3版《世界癌症报告》中指出甲状腺乳头状微小癌(papillary thyroid microcarcinoma, PTMC)占甲状腺癌新发病例的50%以上^[3]。Meta分析结果^[4]显示, 颈部淋巴结转移与甲状腺乳头状癌复发及不良预后密切相关, Randolph等^[5]也曾在《Thyroid》上发文指出: 甲状腺乳头状癌小容量淋巴结微转移(small-volume node metastasis, SV-LNM)的复发风险明显低于大容量淋巴结转移(large-volume lymph node metastasis, LV-LNM)、临床淋巴结转移(cN1)者, 并且认为SV-LNM对于PTC患者通常无临床意义。

鉴于淋巴结转移数目对PTC复发及预后的重要意义, 2015版美国甲状腺协会(American Thyroid Association, ATA)指南将淋巴结转移数目 > 5 枚新增为PTC复发的中危因素^[6]。2017年韩国Oh等^[7]将PTMC患者淋巴结转移数目 > 5 枚定义为LV-LNM。本研究通过回顾PTMC患者的临床资料, 对患者LV-LNM的危险因素进行分析, 旨在提高对中央区淋巴结转移(central lymph node metastasis, CLNM)风险评估的准确性, 指导临床医师制定合理的治疗方案及手术方式。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集甘肃省肿瘤医院头颈外科2013年1月—2017年12月期间收治的512例cN0期PTMC患者的临床资料。男97例, 女415例, 男女比约为1:4.3; 年龄18~78岁, 平均(54.53 ± 3.21)岁。所有患者均接受手术治疗, 术前均行甲状腺及双颈部淋巴结超声检查。本研究经甘肃省肿瘤医院伦理委员会批准。

1.2 纳入排除标准

纳入标准: (1) 符合cN0诊断标准, 即术前甲状腺及双侧颈部超声无以下征象: 淋巴结横长径之比 > 0.5 , 皮髓质分界不清或髓质结构消失, 与原发灶相似的砂砾样钙化或囊性变, 皮质内高回声团块, 皮质周围血流丰富或有不规则血流^[8]。(2) 初次手术且术后病理为PTMC; (3) 行腺叶及峡部切除或甲状腺全切加患侧中央区淋巴结清扫术。(4) 具有完整的术前超声图像资料。排除标准: (1) 术前体查或超声发现可疑淋巴结(cN1); (2) 非初治患者; (3) 术后病理为非PTC或合并直径 > 1 cm的PTC; (4) 年龄 < 18 岁; (5) 术前超声资料不完整的患者。

1.3 手术方法

术中冷冻病理切片证实为PTMC者, 均行预防

性中央区淋巴结清扫术 (prophylactic central neck dissection, PCND)。患侧单发PTMC且对侧甲状腺无病变,同时无甲状腺被膜侵犯和远处转移的患者行腺叶及峡部切除加患侧中央区淋巴结清扫术;双侧及峡部PTMC行甲状腺全切加双侧中央区淋巴结清扫术;其余PTMC患者行甲状腺全切加患(单)侧中央区淋巴结清扫术。中央区淋巴结清扫范围:上界为舌骨水平,外侧为颈总动脉,下至胸骨切迹或无名动脉以上水平。

1.4 BRAF^{V600E}检测

采用蝎形探针扩增阻滞突变系统 (ARMS) - PCR法对PTC术后石蜡切片进行BRAF^{V600E}检测,通过提取基因组DNA后进行PCR扩增,经电泳检测后将质量较高的PCR扩增产物进行DNA测序,所得结果分别与BRAF基因序列进行对比,以判断是否发生突变。

1.5 统计学处理

采用SPSS 17.0软件进行统计学分析,单因素分析应用 χ^2 检验或Fisher精确概率法检验,多因素分析应用Logistic回归模型进行分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特点

癌灶平均直径为(0.57 ± 1.62) cm,癌灶直径>0.5 cm者331例(64.6%),≤0.5 cm者181例(35.4%)。单侧癌灶435例(85.0%),双侧癌灶77例(15.0%)。单发病灶369例(72.1%),多发病灶143例(27.9%)。腺外侵犯87例(17.0%),BRAF^{V600E}突变阳性322例(62.9%),阴性190例(37.1%)。147例患者行腺叶及峡部切除加患侧中央区淋巴结清扫术,79例行甲状腺全切加双侧中央区淋巴结清扫术,286例行甲状腺全切加患(单)侧中央区淋巴结清扫术。CLNM者178例(34.8%),LV-LNM者21例(4.1%)。

2.2 cN0期PTMC患者CLNM及LV-LNM危险因素的单变量分析

单因素分析显示,与CLNM有关的因素为男性($P=0.000$)、年龄<40岁($P=0.001$)、癌灶直径>0.5 cm($P=0.007$)、腺外侵犯($P=0.008$)、多灶性肿瘤($P=0.020$)、BRAF^{V600E}突变($P=0.012$),双侧肿瘤和合并桥本甲状腺炎与CLNM无关($P>0.05$);男性、年龄<40岁、癌灶直

径>0.5 cm、多灶性肿瘤、腺外侵犯及BRAF^{V600E}突变是cN0期PTMC发生CLNM的危险因素(表1)。与LV-LNM有关的因素为男性($P=0.004$)、年龄<40岁($P=0.001$)、多灶性肿瘤($P=0.011$)及腺外侵犯($P=0.009$),癌灶直径及BRAF^{V600E}突变与LV-LNM无关($P>0.05$)(表2);男性、年龄<40岁、多灶性肿瘤及腺外侵犯是cN0期PTMC发生LV-LNM的危险因素。

2.3 cN0期PTMC患者CLNM和LV-LNM危险因素的多变量分析

多因素分析显示:男性($OR=1.451$, 95% $CI=1.030\sim 2.044$)、年龄<40岁($OR=1.720$, 95% $CI=1.289\sim 2.295$)、癌灶直径>0.5 cm($OR=1.677$, 95% $CI=1.218\sim 2.309$)和多灶性肿瘤($OR=1.872$, 95% $CI=1.384\sim 2.532$)是CLNM的独立危险因素;而男性($OR=2.852$, 95% $CI=1.773\sim 4.588$)、年龄<40岁($OR=1.913$, 95% $CI=1.434\sim 2.552$)及多灶性肿瘤($OR=1.579$, 95% $CI=1.161\sim 2.148$)是LV-LNM的独立危险因素(表3)。

表1 cN0期PTMC患者CLNM危险因素的单变量分析 [n (%)]

因素	n	淋巴结转移		χ^2	P
		有 ($n=178$)	无 ($n=334$)		
性别					
男	97	50 (51.5)	47 (48.5)	14.859	0.000
女	415	128 (30.8)	287 (69.2)		
年龄(岁)					
<40	82	40 (48.8)	42 (51.2)	14.913	0.001
40~55	274	100 (36.5)	174 (63.5)		
>55	156	38 (24.4)	118 (75.6)		
癌灶直径(cm)					
≤0.5	181	49 (27.1)	132 (72.9)	7.308	0.007
>0.5	331	129 (39.0)	202 (61.0)		
腺外侵犯					
是	87	41 (47.1)	46 (52.9)	7.061	0.008
否	425	137 (32.2)	288 (67.8)		
多灶性					
是	143	61 (42.7)	82 (57.3)	5.449	0.020
否	369	117 (31.7)	252 (68.3)		
双侧肿瘤					
是	77	28 (36.4)	49 (63.6)	0.102	0.749
否	435	150 (34.5)	285 (65.5)		
合并桥本甲状腺炎					
是	114	46 (40.4)	68 (59.6)	2.017	0.156
否	398	132 (33.2)	266 (66.8)		
BRAF ^{V600E} 突变					
是	322	125 (38.8)	197 (61.2)	6.289	0.012
否	190	53 (27.9)	137 (72.1)		

表2 cN0期PTMC患者LV-LNM危险因素的单变量分析
[n(%)]

Table 2 Univariate analysis of risk factors for LV-LNM in patients with cN0 PTMC[n(%)]

因素	n	淋巴结转移		χ^2	P
		LV-LNM (n=21)	非LV-LNM (n=491)		
性别					
男	97	9 (9.3)	88 (90.7)	8.154	0.004
女	415	12 (2.9)	403 (97.1)		
年龄(岁)					
<40	82	9 (11.0)	73 (89.0)	14.606	0.001
40~55	274	11 (4.0)	263 (96.0)		
>55	156	1 (0.6)	155 (99.4)		
癌灶直径(cm)					
≤0.5	181	4 (2.2)	177 (97.8)	2.547	0.111
>0.5	331	17 (5.1)	314 (94.9)		
腺外侵犯					
是	87	8 (9.2)	79 (90.8)	6.914	0.009
否	425	13 (3.1)	412 (96.9)		
多灶性					
是	143	11 (7.7)	132 (92.3)	6.504	0.011
否	369	10 (2.7)	359 (97.3)		
BRAF ^{V600E} 突变					
是	322	12 (3.7)	310 (96.3)	0.310	0.578
否	190	9 (4.7)	181 (95.3)		

表3 cN0期PTMC患者CLNM和LV-LNM危险因素的多变量分析

Table 3 Multivariate analyses of risk factors for CLNM and LV-LNM in patients with cN0 PTMC

因素	OR	95% CI	P
CLNM			
男性	1.451	1.030~2.044	0.033
年龄<40岁	1.720	1.289~2.295	0.000
癌灶直径>0.5cm	1.677	1.218~2.309	0.002
多灶	1.872	1.384~2.532	0.000
腺外侵犯	1.561	0.981~2.484	0.060
BRAF ^{V600E} 突变	1.331	0.924~1.917	0.125
LV-LNM			
男性	2.852	1.773~4.588	0.000
年龄<40岁	1.913	1.434~2.552	0.000
癌灶直径>0.5cm	1.798	0.990~3.266	0.054
多灶	1.579	1.161~2.148	0.004
腺外侵犯	2.162	0.973~4.804	0.058

3 讨论

PTMC经治疗后整体预后较好,癌症相关病死率仅为0.34%^[9],但局部复发率却为0~15%^[10]。由于淋巴结转移(lymph node metastasis, LNM)与癌症复发及预后密切相关,美国癌症联合委员

会(AJCC)分期系统将LNM作为评估患者预后的一项重要因素。研究显示LNM与PTMC复发显著相关^[11],可增加其复发风险^[12],是预测复发唯一的独立危险因素^[13]。Meta分析结果显示CLNM阳性的PTMC患者的复发风险明显高于CLNM阴性患者,行PCND可明显降低其复发风险^[14]。

PTMC患者淋巴结转移以颈部中央区最为常见,且多为隐匿性转移,目前尚无有效方法增加术前CLNM的检出率^[15]。临床淋巴结阴性(cN0)的PTMC患者术后CLNM的发生率高达25.9%~50.6%^[16],但术前超声诊断CLNM的敏感性仅为10.9%~38%^[17-18],这意味着存在大量cN0的PTMC患者实际上属于pN1a。本研究结果显示性别、年龄、肿瘤大小、多灶性肿瘤、腺外侵犯及BRAF^{V600E}突变是CLNM的危险因素,这与既往的研究结果相似^[19-20]。本研究中PTMC患者的CLNM发生率高达34.8%,且发生CLNM的患者多具有上述危险因素。因此,对于有淋巴结转移危险因素尤其是具备多项CLNM危险因素的cN0期PTMC患者,常规行PCND是非常必要的。根据危险因素评估患者CLNM状况,对高风险CLNM患者进行中央区淋巴结清扫,从而使更多患者接受的PCND转变为治疗性中央区淋巴结清扫术,减少真正意义上的PCND,即术前cN0患者术后证实为pN0,因为这样的中央区淋巴清扫术并不能使患者得到任何获益,反而增加喉返神经和甲状旁腺损伤的风险。

虽然多数研究认为CLNM与PTMC患者的复发显著相关,但也有研究认为仅当CLNM数目>3枚、转移灶≥0.2cm时才与无复发生存期相关^[21]。Lee等^[22]通过亚组分析发现:CLNM数目是非N1b PTMC患者唯一有显著意义的预后因素。综合相关文献分析发现:PTC患者大容量淋巴结转移的复发风险约为小容量淋巴结转移的5倍^[5],并且与远处转移明显相关^[23]。另有文献^[24]显示,PTC患者预后与淋巴结转移个数密切相关,LNM≤1枚、LNM 2~5枚、LNM>5枚的10年无复发生存率分别为95.3%、87.1%、72.6%,差异有显著统计学意义。本研究中cN0期PTMC患者中发生LV-LNM的比例为4.1%,而日本学者通过前瞻性研究发现1519例接受观察的低危cN0期PTMC患者在观察过程中进展为cN1的比例约为4.0%^[25],两者极其相近,推测LV-LNM的cN0期PTMC患者更容易出现病情进展或临床淋巴结转移。与大容量淋巴结

转移相比,小容量淋巴结转移病情进展缓慢,对PTMC患者的复发和预后影响有限。况且大部分PTMC患者属于低危癌,如果一概行PCND,这种“一刀切”的手术方式必然造成过度治疗,增加术后并发症。

本研究显示:男性、年龄<40岁、多灶性是CLNM和LV-LNM的独立危险因素。Meta分析和多数临床研究结果已证实男性是PTMC发生CLNM的危险因素^[16,26]。虽然大多数研究将45岁作为年龄截点,但以45岁为截点的年龄分层存在一定缺陷性,不能全面、准确反应不同年龄对CLNM的影响。参照Ito等^[27]关于PTMC年龄分层(<40岁,40~59岁,≥60岁)和AJCC(第8版)年龄分层的调整(将55岁作为截点)^[28],本研究中选择(<40岁,40~55岁,>55岁)年龄段作为年龄风险分层,这样有助于区分不同风险的患者。PTMC可呈多灶癌已被广泛认可,目前已发表的4项Meta分析结果均表明多灶性肿瘤是PTMC发生CLNM的危险因素^[16,26,29-30],进一步支持本文的研究结果。其机制可能为:多灶肿瘤可能是PTMC腺内播散/转移的表现形式,而这种易播散性也可能体现在腺外转移,即容易发生淋巴结转移。

由于小容量、微转移淋巴结对于PTMC患者预后影响有限,而LV-LNM显著影响预后,因此在临床中应重点关注和诊治此类患者。对于40岁以下的男性多灶PTMC患者,由于LV-LNM及复发风险明显升高,应常规行甲状腺全切+PCND,必要时可行侧颈淋巴结清扫及术后¹³¹I治疗,以减少局部复发和再次手术带来的风险。而对于低风险(如40岁以上的单灶女性)PTMC患者可选择患侧腺叶切除,不行预防性中央区淋巴清扫术。由于本研究为回顾性研究,且样本量小,研究结果尚需大样本的多中心研究进一步证实。

参考文献

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA cancer J Clin, 2018, 68(6):394-424. doi:10.3322/caac.21492.
- 郑荣寿,孙可欣,张思维,等. 2015年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(1):19-28. doi:10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2019.01.008.
- Zheng RS, Sun KX, Zhang SW, et al. Report of cancer epidemiology in China,2015[J]. Chinese Journal of Oncology, 2019, 41(1):19-28. doi:10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2019.01.008.
- Gao M, Ge M, Ji Q, et al. 2016 Chinese expert consensus and guidelines for the diagnosis and treatment of papillary thyroid microcarcinoma[J]. Cancer Biol Med, 2017, 14(3):203-211. doi:10.20892/j.issn.2095-3941.2017.0051.
- Guo K, Wang Z. Risk factors influencing the recurrence of papillary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014, 7(9):5393-5403.
- Randolph GW, Duh QY, Heller KS, 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[J]. Thyroid, 2012, 22(11):1144-1152. doi:10.1089/thy.2012.0043.
- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, 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[J]. Thyroid, 2016, 26(1):1-133. doi:10.1089/thy.2015.0020.
- Oh HS, Park S, Kim M, et al. Young Age and Male Sex Are Predictors of Large-Volume Central Neck Lymph Node Metastasis in Clinical N0 Papillary Thyroid Microcarcinomas[J].Thyroid, 2017, 27(10):1285-1290. doi:10.1089/thy.2017.0250.
- Podnos YD, Smith D, Wagman LD, et al. The implication of lymph node metastasis on survival in patients with well-differentiated thyroid cancer[J]. Am Surg, 2005, 71(9):731-734. doi:10.3171/2014.7.PEDS13318.
- Roti E, degli Uberti EC, Bondanelli M, et al. Thyroid papillary microcarcinoma: a descriptive and meta-analysis study[J]. Eur J Endocrinol, 2008, 159(6):659-673. doi:10.1530/EJE-07-0896.
- Yi D, Song P, Huang T, et al. A meta-analysis on the effect of operation modes on the recurrence of papillary thyroid microcarcinoma[J]. Oncotarget, 2017, 8(4):7148-7156. doi:10.18632/oncotarget.12698.
- Zheng X, Wei S, Han Y, et al. Papillary microcarcinoma of the thyroid: clinical characteristics and BRAF(V600E) mutational status of 977 cases[J]. Ann Surg Oncol, 2013, 20(7):2266-2273. doi:10.1245/s10434-012-2851-z.
- Siddiqui S, White MG, Antic T, et al. Clinical and Pathologic Predictors of Lymph Node Metastasis and Recurrence in Papillary Thyroid Microcarcinoma[J]. Thyroid, 2016, 26(6):807-815. doi:10.1089/thy.2015.0429.
- Usluogullari CA, Onal ED, Ozdemir E, et al. A retrospective analysis of prognostic factors predictive of lymph-node metastasis

- and recurrence in thyroid papillary microcarcinoma[J]. *Minerva Endocrinol*, 2015, 40(1):15–22.
- [14] Su H, Li Y. Prophylactic central neck dissection and local recurrence in papillary thyroid microcarcinoma: a meta-analysis[J]. *Braz J Otorhinolaryngol*, 2018, 85(2):237–243. doi: 10.1016/j.bjorl.2018.05.004.
- [15] Choi JS, Kim J, Kwak JY, et al. Preoperative staging of papillary thyroid carcinoma: comparison of ultrasound imaging and CT[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2009, 193(3):871–878. doi:10.2214/AJR.09.2386.
- [16] Liu LS, Liang J, Li JH, et al. The incidence and risk factors for central lymph node metastasis in cN0 papillary thyroid microcarcinoma: a meta-analysis[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2017, 274(3):1327–1338. doi:10.1007/s00405-016-4302-0.
- [17] Khokhar MT, Day KM, Sangal RB, et al. Preoperative High-Resolution Ultrasound for the Assessment of Malignant Central Compartment Lymph Nodes in Papillary Thyroid Cancer[J]. *Thyroid*, 2015, 25(12):1351–1354. doi:10.1089/thy.2015.0176.
- [18] Ito Y, Tomoda C, Urano T, et al. Clinical significance of metastasis to the central compartment from papillary microcarcinoma of the thyroid[J]. *World J Surg*, 2006, 30(1):91–99. doi:10.1007/s00268-005-0113-y.
- [19] 高庆军, 王南鹏, 赵代伟. cN0期甲状腺乳头状微小癌中央区淋巴结隐性转移危险因素[J]. *中国普通外科杂志*, 2015, 24(11):1504–1510. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.11.002.
- Gao QJ, Wang NP, Zhao DW. Risk factors for occult central lymph node metastasis in cN0 papillary thyroid microcarcinoma[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2015, 24(11):1504–1510. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.11.002.
- [20] 翟宝伟, 高庆军, 赵代伟. 甲状腺微小乳头状癌颈部淋巴结转移的危险因素分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2016, 25(11):1573–1579. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.11.009.
- Zhai BW, Gao QJ, Zhao DW. Analysis of risk factors for cervical lymph node metastases in papillary thyroid microcarcinoma[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2016, 25(11):1573–1579. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.11.009.
- [21] 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):111–118. doi:10.1016/j.surg.2014.05.023.
- [22] Lee J, Song Y, Soh EY. Central lymph node metastasis is an important prognostic factor in patients with papillary thyroid microcarcinoma[J]. *J Korean Med Sci*, 2014, 29(1):48–52. doi:10.3346/jkms.2014.29.1.48.
- [23] Machens A, Dralle H. Correlation between the number of lymph node metastases and lung metastasis in papillary thyroid cancer[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(12):4375–4382. doi:10.1210/jc.2012-1257.
- [24] Lee J, Song Y, Soh EY. Prognostic significance of the number of metastatic lymph nodes to stratify the risk of recurrence[J]. *World J Surg*, 2014, 38(4):858–862. doi:10.1007/s00268-013-2345-6.
- [25] 关海霞. 甲状腺微小乳头状癌的观察——慎思之,明辨之,笃行之[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2017, 33(4):359–362. doi:10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2017.04.018.
- Guan HX. Active surveillance for papillary thyroid microcarcinoma: considerations before making a decision[J]. *Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism*, 2017, 33(4):359–362. doi:10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2017.04.018.
- [26] Qu N, Zhang L, Ji QH, et al. Risk factors for central compartment lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: a meta-analysis[J]. *World J Surg*, 2015, 39(10):2459–2470. doi:10.1007/s00268-015-3108-3.
- [27] Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, et al. Patient age is significantly related to the progression of papillary microcarcinoma of the thyroid under observation[J]. *Thyroid*, 2014, 24(1):27–34. doi:10.1089/thy.2013.0367.
- [28] 孙威, 贺亮, 张浩. 美国癌症联合委员会甲状腺癌分期系统(第8版)更新解读[J]. *中国实用外科杂志*, 2017, 37(3):255–258. doi:10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2017.03.11.
- Sun W, He L, Zhang H. Interpretations on the updates of American Joint Committee on cancer staging system (8th edition) for thyroid cancer[J]. *Chinese Journal of Practical Surgery*, 2017, 37(3):255–258. doi:10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2017.03.11.
- [29] Liu Z, Wang L, Yi P, et al. Risk factors for central lymph node metastasis of patients with papillary thyroid microcarcinoma: a meta-analysis[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(3):932–937.
- [30] Feng J, Gan X, Shen F, et al. The role of two tumor foci for predicting central lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: a meta-analysis[J]. *Int J Surg*, 2018, 52:166–170. doi:10.1016/j.ijsu.2018.02.029.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 武元元, 范向达, 王军, 等. cN0期甲状腺乳头状微小癌大容量中央区淋巴结转移的危险因素[J]. *中国普通外科杂志*, 2019, 28(11):1361–1366. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.11.007

Cite this article as: Wu YY, Fan XD, Wang J, et al. Risk factors for large-volume central neck lymph node metastasis in cN0 papillary thyroid microcarcinoma[J]. *Chin J Gen Surg*, 2019, 28(11):1361–1366. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.11.007