

甲状腺乳头状癌术前颈淋巴结转移评估技术研究进展

黄煜庆¹, 温庆良², 葛明华³

(1. 浙江中医药大学, 浙江 杭州 310053; 2. 温州医科大学, 浙江 温州 325000;
3. 浙江省肿瘤医院, 浙江 杭州 310022)

摘要: 甲状腺乳头状癌是最常见的头颈部恶性肿瘤, 有较高的颈淋巴结转移率。甲状腺乳头状癌颈淋巴结转移的检出对其治疗与预后具有指导意义。近年来, 超声、细针穿刺、CT、MRI 及 PET/CT 在甲状腺乳头状癌颈淋巴结转移评估的研究中均有不同程度的进展, 且各有利弊。全文主要阐述这些技术的应用现状及研究进展, 为临床甲状腺乳头状癌颈淋巴结转移评估方式的选择提供依据。

关键词: 甲状腺肿瘤; 乳头状癌; 颈淋巴结; 淋巴结转移; 诊断; 超声检查; 细针穿刺活组织检查

中图分类号: R736.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2017)01-0065-06

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2017.01.B013

Advances in Evaluation of Cervical Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Carcinoma

HUANG Yu-qing¹, WEN Qing-liang², GE Ming-hua³

(1. Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China; 2. Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, China; 3. Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China)

Abstract: Papillary thyroid carcinoma is the most common malignant tumor of head and neck, with a high rate of cervical lymph node metastasis. The detection of cervical lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma is of guiding significance for the treatment and prognosis of the patients. Progresses have been made in detection of cervical lymph node metastasis by ultrasonography, CT, MRI, fine-needle aspiration and PET/CT in recent years, each technique has its advantages and disadvantages. This review mainly describes the application status and research progress of these technologies, and provides a basis of the selection for the evaluation methods of cervical lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma.

Subject words: thyroid neoplasms; papillary carcinoma; cervical lymph node; lymph node metastasis; diagnosis; ultrasound; fine-needle aspiration cytology

近年来甲状腺癌特别是甲状腺乳头状癌的发病率呈明显上升趋势, 统计表明其颈淋巴结转移率约 30%~80%^[1], 即使是临床淋巴结阴性(cN₀)的甲状腺乳头状癌, 也存在较高的中央区隐匿淋巴结转移, 约为 37%~64.1%^[2]。同时, 淋巴结转移已被认为是局部复发与特异性死亡的危险因素^[3]。但因预防性颈淋巴结清扫术后并发症较多, 患者生活质量下降, 目前对 cN₀ 甲状腺乳头状癌是否需要做预防性颈淋巴结

清扫争议明显^[1]。因此, 对颈部淋巴结是否存在癌细胞浸润的正确评估对手术方案及术后恢复具有重要意义。本文就超声、细针穿刺、CT、MRI 及 PET/CT 对颈淋巴结转移评估的诊断特点作一阐述, 并分别对此类评估技术的进展情况作综述如下。

1 超声检查

超声检查具有便捷快速、经济无创等优点, 近年来由于高频超声的发展、诊断水平的不断提高, 其对于颈部良恶性淋巴结鉴别的敏感性、特异性、阳性及

通讯作者: 葛明华, 副院长, 主任医师, 教授, 硕士; 浙江省肿瘤医院头颈外科, 浙江省杭州市拱墅区半山东路 1 号(310022); E-mail: gemingh@163.com

收稿日期: 2016-07-24; **修回日期:** 2016-09-08

阴性预测值分别提高达 95%、90%、83% 及 97%^[4], 已被美国甲状腺协会推荐为甲状腺癌颈淋巴结转移的首选检查, 且已被广大学者接受。

1.1 常规超声检查

经过长期的研究及反复的检验, 目前评估颈淋巴结癌转移的公认指标有: ①淋巴结的大小、形态; ②存在不均匀回声; ③存在钙化灶; ④存在囊实性改变; ⑤提示新生血管存在等。近几年来诸多学者又提出并优化了部分新的指标: ①淋巴结的最长径值^[5]; ②异常的边缘皮质增厚^[6]; ③多个可疑淋巴结的存在^[7]; ④淋巴结被膜侵犯倾向^[5]等。但对于各种诊断的截定值仍具有较大争议。

与过去单一的评判标准不同, 目前的超声检查更为谨慎, Gao 等^[8]学者提出, 对于超声下难以评估淋巴结是否具有癌转移的患者, 当原发肿瘤具备以下情况时仍需高度怀疑颈淋巴结转移: ①原发肿瘤 > 7mm; ②原发肿瘤存在微小钙化; ③原发病灶边界不清。

综上所述, 虽然对于颈淋巴结癌转移判断的标准尚未统一, 但广大学者对大部分指标已达到共识, 即: 淋巴结大小、形态不规则, 淋巴结内部存在不均匀回声、囊实性改变、钙化灶或新生血管杂乱, 淋巴结边缘皮质异常增厚及被膜侵犯, 甲状腺原发肿瘤 > 7mm, 原发灶存在微小钙化及病灶边界不清等。

1.2 超声造影检查

超声造影检查 (CEUS) 是指在注射造影剂的前提下进行常规超声检查以通过增强血流信号来提高疾病诊断的特异性与敏感性。近年来研发的纳米造影剂能使显像效果改善并延长显像时间, 对图像采集及穿刺指导均有帮助^[9]。CEUS 近期在甲状腺癌的诊断中有较大进展, 但对甲状腺癌颈淋巴结转移的应用与研究仍处于起步阶段。

Xiang 等^[10]学者近期提出 CEUS 中存在异构增强, 向心增强, 或混合增强常提示颈部恶性淋巴结的存在。也有学者提出恶性淋巴结造影常表现为周边高灌注, 结内不均匀高或低灌注表现, 与良性淋巴结造影中淋巴门显著增强的显影容易鉴别^[11]。

值得一提的是目前使用的造影剂由于直径较大, 一般只显像于前哨淋巴结, 大大减小了诊断的假阳性率, 但也常因淋巴管已被肿瘤细胞浸润, 造影剂难以进入淋巴结而使淋巴结无法显影^[12]。所以超声

造影技术的发展仍有较大的提升空间。

1.3 弹性成像技术

弹性成像技术是利用辐射压力使组织发生形变及位移, 从而通过组织弹性特征判断其良恶性的一门技术。一般使用“弹性评分”及“弹性应变率 (SR)”来评估颈部淋巴结是否恶性, 但近期有学者提出: 弹性评分无法作为判断有无中央组淋巴结转移的指标, 而 SR 对于术前评估中央组淋巴结转移有一定的参考意义^[12], 但诊断值尚未统一。

声触诊组织量化成像技术 (VTIQ) 是目前最先进的第三代超声弹性成像技术, 它通过探头产生脉冲波自动对组织施压, 改善了手动施压的不可重复性, 提高了可靠性, 并在第二代声触诊组织量化技术 (VTQ) 的基础上进行改良, 使模式图定性、定量二合一, 用不同颜色表示硬度的高低 (红色表示质地硬, 蓝色表示质地软, 中间红蓝过渡根据比例表示软硬的级差), 可直观显示病灶内部不同硬度的区域, 从而评估组织良恶性。

近期, Xu 等^[7]学者在声触诊组织成像 (VTI) 及声触诊组织量化技术 (VTQ) 的基础上提出了虚拟触摸组织成像面积比 (VAR) 的概念, 并认为当 VAR > 1 时考虑探测的淋巴结为恶性。

弹性成像技术虽然拥有众多评估方式, 但对于淋巴结良恶性的判断仍缺乏较为权威的标准, 需广大学者进行进一步的探讨及统一。

1.4 超声检查的不足

相对众多优点, 超声检查同样存在急需改进的地方, 如: ①与甲状腺结节的 TI-RADS 评分标准不同, 对于颈淋巴结的良恶性评估目前缺乏一个统一的认识, 对于淋巴结最长径值、形态等指标的截定值也没有得到统一。②对中央区淋巴结的侦查作用较小, 敏感性仅为 30%, 远低于侧颈部的 93.8%^[13], 常需借助其他检查方法 (如 CT) 以帮助诊断。③易受到甲状腺组织、气管及周围组织的影响, 难以探及深部的淋巴结情况。因此, 近几年来常将超声检查与其他检查相结合 (如超声引导下细针穿刺), 以提高诊断的准确性。

2 细针穿刺检查

目前, 超声引导下细针穿刺 (US-FNA) 也是甲状

腺癌及其颈淋巴结转移诊断技术的重要组成部分,当超声诊断困难时,常建议进行穿刺检查^[14],因其简单、经济、精确等优点而被推广。

2.1 细针穿刺细胞学检查(FNCA)

有学者提出 FNCA 对淋巴结转移癌诊断总准确率已达到 90%~96%^[15],同时,FNCA 可在术前提示恶性淋巴结的病理类型,为治疗方案的选择提供依据,因此 FNCA 对于颈淋巴结的术前评估具有重要意义。目前认为,穿刺所得的细胞标本显示丰富的细胞结构以及出现典型的癌细胞,则考虑诊断为甲状腺癌^[16],一般细胞标本常见核沟,毛玻璃样改变,核内包涵体,砂砾样钙化等特征可作为诊断恶性淋巴结的指标^[17-19]。

2.2 细针穿刺洗脱液中甲状腺球蛋白(FNA-Tg)测定

因单纯穿刺细胞学检查假阴性率较高,约 13%~28.7%^[20],故常对所得标本穿刺洗脱液中甲状腺球蛋白(Tg)等指标进行评估,可将诊断敏感性、特异性及准确性分别由 67.5%~85.5%,87.8%~98%及 71.6%~79.7%提升至 87.0%~97.1%,96.3%~100%及 92.2%~95.7%^[21-23],此类方案已被美国及欧洲的指南所推荐。

目前 FNA-Tg 对甲状腺癌的诊断截断值尚未得到统一,Pak 等^[24]通过 Meta 分析建议将其定为 32.04ng/ml。但因甲状腺残叶、血清 Tg 以及血清促甲状腺激素(TSH)的存在对 FNA-Tg 的影响较大^[25],Jeon 等^[23]学者提出将 FNA-Tg 与血清 Tg 相结合的诊断方法,并通过统计学研究,提出了较为规范的诊断方案:①当血清 Tg<1μg/L 时,将 FNA-Tg>1μg/L 作为其截定值,②当血清 Tg≥1μg/L 时,则将 FNA-Tg 与血清 Tg 的比值作为截定值,当比率≥0.5 时考虑所取组织为甲状腺癌。

2.3 穿刺结合遗传相关因子检查

近几年对于甲状腺癌遗传相关小分子的研究取得了较大的进展。研究发现 BRAFV600E 基因突变^[26,27]、Runx2^[28]及 S100A4 基因^[29]高表达、Runx3 基因甲基化^[30]等与甲状腺癌的发生发展及侵袭关系十分密切。同时,miR-146-5P,miR-221-3P,miR-222-3P^[31],miR-146-3P^[32]等 miRNA 的存在也可提示可能存在甲状腺癌的转移。因此,FNA 所得的组织还可以通过基因检测来评估甲状腺癌颈淋巴结转移的可能性。

值得一提的是,近期研究发现 LOC100507661^[33]、

GAS8-AS1、LPAR4^[34]及 NONHSAT037832^[35]等 lncRNA 与甲状腺癌的发生发展具有密切关系,但与甲状腺癌的淋巴结转移是否具有关联仍需进一步验证。

2.4 穿刺检查存在的争议

目前不少学者提出穿刺检查作为一有创检查,可引起出血、癌细胞转移等情况,对于是否手术并无明确决定的患者并不适用。Keval 等^[36]学者对 FNA 导致的肿瘤播散情况进行了系统回顾,提出只要控制好穿刺次数,使用合适的穿刺针,能将肿瘤播散率由 0.003%~0.009%降至 0.00012%,因此不建议将穿刺中肿瘤播散的可能性作为是否进行穿刺检查的决定性因素。当然,目前仍需要操作者不断提高操作水平,广大学者探究更佳检查方法以解决上述问题。

3 CT

与常见的头颈部肿瘤不同,CT 的运用在甲状腺乳头状癌上是相对局限的,目前也并没有被广泛接受的 CT 诊断标准,但有部分研究认为 CT 相对于超声检查具有独特的优势^[37],如探查胸骨后的淋巴结转移情况。目前认为①淋巴结直径≥10mm^[38],②淋巴结出现囊性改变、钙化、坏死等情况^[38,39],③淋巴结出现低于甲状腺的强回声信号^[2],④淋巴结外侵犯^[40]等均提示该淋巴结可能有癌变转移的倾向。

在研究早期,研究者使用淋巴结最大横径(max-AD)或最小横径(min-AD)来评估淋巴结的良恶性,但对于径值并无统一认识。Liu 等^[2]统计了 303 例患者情况,提出淋巴结在 CT 切面上的面积对淋巴结转移与否具有提示作用,并提出 30mm²的分切点最具有诊断价值,同时,他们将可疑淋巴结的 CT 表现按风险评估方式评分,将得分分为 5 组,分别为≤20,20~40,41~60,61~80 以及≥80,提出评分越高的淋巴结为转移性病变的可能性就越大,并通过统计学分析验证,这一观点为 CT 鉴别颈部良恶性淋巴结提供了新的思路。

Liu 等^[40]学者认为,双能量 CT 定量参数谱检查比传统 CT 具有更高的精确度,且在其碘显影中,恶性淋巴结相对于良性淋巴结具有更高的显影,这一点在动脉相和静脉相中均已被证明,与其他癌症的淋巴结转移(如胃癌)相同,这与肿瘤组织的血管丰富密切相关^[41]。

4 MRI

MRI 在甲状腺癌颈淋巴结转移的术前检查中应用较少,相关研究也相对落后。Liu 等^[42]学者提出,在 MRI 成像中,长径 $\geq 10\text{mm}$,具有融合倾向,具有坏死或囊性变倾向的淋巴结均提示恶性可能。在 MRI 特有的增强表现中,颈淋巴结良恶性评估的阳性预测值为 80.95%,阴性预测值为 36.84%。然而, MRI 对于侧颈部颈淋巴结转移检测的特异性仅为 25%,远远低于对中央区淋巴结转移检测的特异性,因此在临床中对于侧颈部淋巴结转移的评估需结合其他检查方式以提高特异性。

当然, MRI 对于甲状腺癌颈淋巴结的转移的评估也具有独特优势, MRI 能够高分辨率确定软组织,具有较高的敏感性以及阳性预测值,常用于甲状腺癌二次手术患者的术前评估。据报道,因首次甲状腺癌术后破坏了原有的解剖结构,在甲状腺癌二次手术时难以区分局部结构,手术并发永久性甲状旁腺功能衰退的比例达 0~9%,单侧喉返神经损伤的比例达 1~12%,远高于首次手术的发生率^[43-45],因此,在甲状腺癌二次手术前依靠 MRI 评估淋巴结的位置、良恶性以及与周围组织关系对于甲状腺癌二次手术的预后至关重要。

5 PET/CT

PET/CT 目前已用于胃癌等各种肿瘤的检测与分期^[46]。根据学者统计, PET/CT 对甲状腺癌颈部淋巴结转移检测的敏感性、特异性、诊断准确性已分别达到 30.4%、96.2%、86.9%^[47]。目前认为在 PET/CT 中具备以下 4 点时需高度怀疑甲状腺癌颈淋巴结转移: ①原发肿瘤灶 $>5\text{mm}$ ^[48]; ②原发肿瘤灶高度嗜 FDG^[49]; ③病灶最大标准化摄取值(SUV_{max}) >2.0 ^[47]; ④淋巴结中央区域呈透明显像^[47]。

对于首次就诊的患者,虽然 PET/CT 敏感性较低,对癌转移淋巴结的发现作用较小,但特异性较高,有利于阴性病灶的排除,同时, PET/CT 在发现远处转移病变方面(特别是肺、骨转移性病灶)也具有其他影像手段所无法比拟的优势,对于甲状腺癌的分期以及术前评估,都具有十分重要的临床意义,可为制定治疗计划提供较为可靠的指导意见。

而对于已接受甲状腺切除术、术后 ^{131}I 扫描结果阴性但血清 Tg 水平异常的患者, PET/CT 对肿瘤复发及颈淋巴结转移的检出率很高,敏感性约为 66%^[50],远高于首次疾病的诊断敏感性(30.4%)。近期, Xu 等^[51]学者也报道 PET/CT 对于弥漫性硬化性甲状腺乳头状癌的淋巴结转移诊断也具有特殊效果。

虽然 PET/CT 在甲状腺癌颈淋巴结转移的评估领域具有较高特异性,但如果能够改善其敏感性,将大大提升其临床应用价值,在这一方面,有学者提出将 PET/CT 与超声检查相结合能在不影响其特异性的同时提高其敏感性^[52],相信经过不断的改善与研究, PET/CT 这一技术在甲状腺乳头状癌颈淋巴结转移的诊断领域能够发挥更大的作用。

6 小结与展望

超声检查、FNA、CT、MRI、PET/CT 等评估手段在甲状腺乳头状癌颈淋巴结转移的术前评估中均具有一定的特点和作用。超声检查是目前公认的首选检查; FNA 及其各项延伸技术的准确性相对较高; CT 对 B 超难以发现的淋巴结检测更有意义; MRI 对二次手术之前的颈淋巴结评估具有优势; PET/CT 特异性高,有助于阴性病灶的排除,同时,评估颈部以外的组织转移情况也是其一大优势。综上所述,合理地选择上述检查技术将有助于指导手术等治疗方案的制定。

但不可否认,各项评估技术均存在需要改进的地方。各项超声检查对颈淋巴结转移与否的诊断标准有待于统一。在 FNA 检查方面,与遗传相关分子相结合的研究还不完善,仍需进一步探索与验证。而 CT、MRI 及 PET/CT 等检查因各种原因,在甲状腺癌检查的临床应用上少,如能进一步发掘它们各自的特点,弱化其存在的不足,同时探索以其为核心的全新检查方法,并较好地应用于临床,甲状腺乳头状癌颈淋巴结转移的术前评估技术水平将得到进一步的提升。

参考文献:

- [1] Dimov RS. The effect of neck dissection on quality of life in patients with differentiated thyroid cancer [J]. *Gland Surg*, 2013, 2(4): 219-226.
- [2] Liu T, Su X, Chen W, et al. A mathematical model using

- computed tomography for the diagnosis of metastatic central compartment lymph nodes in papillary thyroid carcinoma[J]. *Eur Radiol*, 2014, 24(11):2827-2834.
- [3] Smith VA, Sessions RB, Lentsch EJ. Cervical lymph node metastasis and papillary thyroid carcinoma: does the compartment involved affect survival? Experience from the SEER database[J]. *J Surg Oncol*, 2012, 106(4):357-362.
- [4] 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.
- [5] Qu N, Shi RL, Ma B, et al. The Prediction of sonographic features and BRAF mutation for central lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma; reply [J]. *World J Surg*, 2016, 40(3):761-763.
- [6] Yoo YH, Kim JA, Son EJ, et al. Sonographic findings predictive of central lymph node metastasis in patients with papillary thyroid carcinoma; influence of associated chronic lymphocytic thyroiditis on the diagnostic performance of sonography [J]. *J Ultrasound Med*, 2013, 32 (12):2145-2151.
- [7] Xu JM, Xu HX, Li XL, et al. A risk model for predicting central lymph node metastasis of papillary thyroid microcarcinoma including conventional ultrasound and acoustic radiation force impulse elastography [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(3):e2558.
- [8] Gao Y, Qu N, Zhang L, et al. Preoperative ultrasonography and serum thyroid-stimulating hormone on predicting central lymph node metastasis in thyroid nodules as or suspicious for papillary thyroid microcarcinoma[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(6):7453-7459.
- [9] Li L, Zhao Y, Liu JH, et al. Rabbit VX2 tumor draining lymph nodes by percutaneous ultrasound[J]. *Chinese Medical Imaging Technology*, 2010, 26(11):2015-2018. [李露, 赵洋, 柳建华, 等. 经皮超声造影显示兔 VX2 肿瘤引流淋巴结[J]. *中国医学影像技术*, 2010, 26(11):2015-2018.]
- [10] Xiang D, Hong Y, Zhang B, et al. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) facilitated US in detecting lateral neck lymph node metastasis of thyroid cancer patients; diagnosis value and enhancement patterns of malignant lymph nodes[J]. *Eur Radiol*, 2014, 24(10):2513-2519.
- [11] Li C, Wang H, Li YB. Diagnostic value of color Doppler ultrasound and contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of cervical lymph node metastasis in thyroid carcinoma[J]. *Chinese Journal of Ultrasound Imaging*, 2014, 23(10):918-919. [栗晨, 王辉, 栗玉彬. 彩色多普勒超声及超声造影对甲状腺癌颈部淋巴结转移的诊断价值 [J]. *中华超声影像学杂志*, 2014, 23(10):918-919.]
- [12] Li Y, Wang Y. Ultrasonic diagnosis of sentinel lymph node metastasis in thyroid carcinoma [J]. *Medical Recapitulate*, 2013, 19(22):4078-4080. [李艺, 王燕. 甲状腺癌前哨淋巴结转移的超声诊断进展 [J]. *医学综述*, 2013, 19(22):4078-4080.]
- [13] Hwang HS, Orloff LA. Efficacy of preoperative neck ultrasound in the detection of cervical lymph node metastasis from thyroid cancer[J]. *Laryngoscope*, 2011, 121(3):487-491.
- [14] Yoon JH, Kim EK, Kwak JY, et al. Sonographic features and ultrasonography-guided fine-needle aspiration of metastases to the thyroid gland[J]. *Ultrasonography*, 2014, 33(1):40-48.
- [15] Zhang YW. Clinical application of needle aspiration cytology in cervical lymph node [J]. *China Medicine*, 2011, 6(7):814-815. [张玉文. 颈部淋巴结细针吸细胞学的临床应用分析[J]. *中国医药*, 2011, 6 (7):814-815.]
- [16] Rosai J, Kuhn E, Carcangiu ML. Pitfalls in thyroid tumour pathology[J]. *Histopathology*, 2006, 49(2):107-120.
- [17] Shi BY, Zhao Y. Fine needle aspiration cytology of thyroid gland and its clinical application [J]. *Chinese Journal of Endocrine and Metabolism*, 2004, 20 (2):180-181. [施秉银, 赵媛. 甲状腺细针穿刺细胞学检查及临床应用评价[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2004, 20(2):180-181.]
- [18] Zhou GY, Liu HQ, Zhang QH. Pathological diagnosis of tumor[M]. Jinan: Shandong Science and Technology Press, 2001.599-648. [周庚寅, 刘洪琪, 张庆慧. 肿瘤病理组织诊断[M]. 济南: 山东科学技术出版社, 2001.599-648.]
- [19] Zhang H, Zhang XD, Cheng LP, et al. Comparative study of FNAB-TG and FNAB cytology in lymph node metastasis of thyroid carcinoma [J]. *Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment*, 2010, 17(8):613-614. [张浩, 张学东, 程丽萍, 等. 甲状腺癌淋巴结转移组织中 FNAB-TG 测定与 FNAB 细胞学检查的对比研究 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2010, 17(8):613-614.]
- [20] Chung AY, Tran TB, Brumund KT, et al. Metastases to the thyroid; a review of the literature from the last decade[J]. *Thyroid*, 2012, 22(3):258-268.
- [21] Li Q, Zhao BW, Lyu JG, et al. The value of thyroglobulin measurement in fine-needle aspiration for diagnosis of suspicious lymph nodes in patients with thyroid carcinoma after thyroidectomy[J]. *Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, 2016, 51(5):378-382. [李强, 赵博文, 吕江红, 等. FNA-Tg 测定在细针穿刺诊断甲状腺癌术后侧颈部可疑肿大淋巴结中的应用价值[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2016, 51(5):378-382.]
- [22] Li J, Zhang K, Liu X, et al. Cervical lymph node thyroglobulin measurement in washout of fine-needle aspirates for diagnosis of papillary thyroid cancer metastases [J]. *Br J Biomed Sci*, 2016, 73(2):79-83.
- [23] Jeon MJ, Kim WG, Jang EK, et al. Thyroglobulin level in fine-needle aspirates for preoperative diagnosis of cervical lymph node metastasis in patients with papillary thyroid carcinoma; two different cutoff values according to serum thyroglobulin level[J]. *Thyroid*, 2015, 25(4):410-416.
- [24] Pak K, Suh S, Hong H, et al. Diagnostic values of thyroglobulin measurement in fine-needle aspiration of lymph nodes in patients with thyroid cancer [J]. *Endocrine*, 2015, 49(1):70-77.
- [25] Kim MJ, Kim EK, Kim BM, et al. Thyroglobulin measurement in fine-needle aspirate washouts; the criteria for neck node dissection for patients with thyroid cancer[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2009, 70(1):145-151.

- [26] Xing M, Westra WH, Tufano RP, et al. BRAF mutation predicts a poorer clinical prognosis for papillary thyroid cancer [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90 (12): 6373–6379.
- [27] Kim SK, Lee JH, Woo JW, et al. BRAF V600E mutation: Differential impact on central lymph node metastasis by tumor size in papillary thyroid carcinoma [J]. *Head Neck*, 2016, 38(Suppl 1): E1203–E1209.
- [28] Carr FE, Tai PW, Barnum MS, et al. Thyroid hormone receptor β (TR β) mediates Runt-related transcription factor 2 (Runx2) expression in thyroid cancer cells: a novel signaling pathway in thyroid cancer [J]. *Endocrinology*, 2016, 2: en20152046.
- [29] Medapati MR, Dahlmann M, Ghavami S, et al. RAGE Mediates the pro-migratory response of extracellular S100A4 in human thyroid cancer cells [J]. *Thyroid*, 2015, 25(5): 514–527.
- [30] Wang D, Cui W, Wu X, et al. RUNX3 site-specific hypermethylation predicts papillary thyroid cancer recurrence [J]. *Am J Cancer Res*, 2014, 4(6): 725–737.
- [31] Saiselet M, Gacquer D, Spinette A, et al. New global analysis of the microRNA transcriptome of primary tumors and lymph node metastases of papillary thyroid cancer [J]. *BMC Genomics*, 2015, 16: 828.
- [32] Aragon Han P, Kim HS, Cho S, et al. Association of BRAF (V600E) mutation and microRNA expression with central lymph node metastases in papillary thyroid cancer: a prospective study from four endocrine surgery centers [J]. *Thyroid*, 2016, 26(4): 532–542.
- [33] Kim D, Lee WK, Jeong S, et al. Upregulation of long non-coding RNA LOC100507661 promotes tumor aggressiveness in thyroid cancer [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2016, 431: 36–45.
- [34] Pan W, Zhou L, Ge M, et al. Whole exome sequencing identifies lncRNA GAS8-AS1 and LPAR4 as novel papillary thyroid carcinoma driver alterations [J]. *Hum Mol Genet*, 2016, 25(9): 1875–1884.
- [35] Lan X, Sun W, Zhang P, et al. Downregulation of long noncoding RNA NONHSAT037832 in papillary thyroid carcinoma and its clinical significance [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(5): 6117–6123.
- [36] Shah KS, Ethunandan M. Tumour seeding after fine-needle aspiration and core biopsy of the head and neck—a systematic review [J]. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 2016, 54(3): 260–265.
- [37] Ahn JE, Lee JH, Yi JS, et al. Diagnostic accuracy of CT and ultrasonography for evaluating metastatic cervical lymph nodes in patients with thyroid cancer [J]. *World J Surg*, 2008, 32(7): 1552–1558.
- [38] Kim E, Park JS, Son KR, et al. Preoperative diagnosis of cervical metastatic lymph nodes in papillary thyroid carcinoma: comparison of ultrasound, computed tomography, and combined ultrasound with computed tomography [J]. *Thyroid*, 2008, 18(4): 411–418.
- [39] 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.
- [40] Liu X, Ouyang D, Li H, et al. Papillary thyroid cancer: dual-energy spectral CT quantitative parameters for preoperative diagnosis of metastasis to the cervical lymph nodes [J]. *Radiology*, 2015, 275(1): 167–176.
- [41] Pan Z, Pang L, Ding B, et al. Gastric cancer staging with dual energy spectral CT imaging [J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e53651.
- [42] Liu Z, Xun X, Wang Y, et al. MRI and ultrasonography detection of cervical lymph node metastases in differentiated thyroid carcinoma before reoperation [J]. *Am J Transl Res*, 2014, 6(2): 147–154.
- [43] Mihailovic J, Stefanovic L, Malesevic M, et al. The importance of age over radioiodine avidity as a prognostic factor in differentiated thyroid carcinoma with distant metastases [J]. *Thyroid*, 2009, 19(3): 227–232.
- [44] Lee J, Soh EY. Differentiated thyroid carcinoma presenting with distant metastasis at initial diagnosis: clinical outcomes and prognostic factors [J]. *Ann Surg*, 2010, 251(1): 114–119.
- [45] Todd WU 4th, Wenig BM. Thyroid follicular epithelial cell-derived carcinomas: an overview of the pathology of primary and recurrent disease [J]. *Otolaryngol Clin North Am*, 2008, 41(6): 1079–1094.
- [46] Lee JW, Min HS, Lee SM, et al. Relations between pathological markers and radioiodine scan and (18)F-FDG PET/CT findings in papillary thyroid cancer patients with recurrent cervical nodal metastases [J]. *Nucl Med Mol Imaging*, 2015, 49(2): 127–134.
- [47] Jeong HS, Baek CH, Son YI, et al. Integrated 18F-FDG PET/CT for the initial evaluation of cervical node level of patients with papillary thyroid carcinoma: comparison with ultrasound and contrast-enhanced CT [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2006, 65(3): 402–407.
- [48] Lee SH, Lee SS, Jin SM, et al. Predictive factors for central compartment lymph node metastasis in thyroid papillary microcarcinoma [J]. *Laryngoscope*, 2008, 118(4): 659–662.
- [49] Jung JH, Kim CY, Son SH, et al. Preoperative prediction of cervical lymph node metastasis using primary tumor SUVmax on 18F-FDG PET/CT in patients with papillary thyroid carcinoma [J]. *PLoS One*, 2015, 10(12): e0144152.
- [50] Nahas Z, Goldenberg D, Fakhry C, et al. The role of positron emission tomography/computed tomography in the management of recurrent papillary thyroid carcinoma [J]. *Laryngoscope*, 2005, 115(2): 237–243.
- [51] Xu YH, Song HJ, Qiu ZL, et al. Extensive lymph node metastases found by (18)F-FDG-PET/CT in a patient with diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma [J]. *Hell J Nucl Med*, 2011, 14(2): 188–189.
- [52] Byun BH, Jeong UG, Hong SP, et al. Prediction of central lymph node metastasis from papillary thyroid microcarcinoma by 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT and ultrasonography [J]. *Ann Nucl Med*, 2012, 26(6): 471–417.