

多模态超声预测甲状腺乳头状癌颈部中央区淋巴结转移的价值研究

李思瑶^{1,2*}, 薛杰², 王国运^{1,2}, 陈黄卓楠³, 武志慧⁴, 曹小丽^{2#}

¹青岛大学医学部, 山东 青岛

²烟台毓璜顶医院超声医学科, 山东 烟台

³潍坊医学院医学影像学院, 山东 潍坊

⁴滨州医学院医学影像学院, 山东 烟台

收稿日期: 2023年3月24日; 录用日期: 2023年4月18日; 发布日期: 2023年4月27日

摘要

目的: 探讨多模态超声在预测甲状腺乳头状癌颈部中央区淋巴结转移中的应用价值。方法: 选取在本院就诊且病理证实为甲状腺乳头状癌的患者103例。根据颈部中央区淋巴结病理结果分为转移组和未转移组。采用单因素及多因素逻辑回归分析甲状腺乳头状癌的多模态超声图像特征与CLNM之间的关系, 并绘制ROC曲线评估诊断效能。结果: 单因素及多因素逻辑回归分析显示, 男性、多灶性、微钙化、被膜侵犯及等-高增强是预测CLNM的危险因素($P < 0.05$)。五者联合的诊断模型预测效能优于各因素单独预测($P < 0.05$)。结论: 男性、多灶性、微钙化、被膜侵犯及等-高增强是PTC患者CLNM的危险因素, 五者联合时诊断效能较好, 可为临床制定治疗方案及评估预后提供客观依据。

关键词

甲状腺乳头状癌, 多模态超声, 淋巴结

The Value of Multimodal Ultrasound in Predicting Lymph Node Metastasis in the Central Neck Region of Thyroid Papillary Carcinoma

Siyao Li^{1,2*}, Jie Xue², Guoyun Wang^{1,2}, Huangzhuonan Chen³, Zhihui Wu⁴, Xiaoli Cao^{2#}

¹School of Medicine, Qingdao University, Qingdao Shandong

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 李思瑶, 薛杰, 王国运, 陈黄卓楠, 武志慧, 曹小丽. 多模态超声预测甲状腺乳头状癌颈部中央区淋巴结转移的价值研究[J]. 临床医学进展, 2023, 13(4): 6585-6593. DOI: 10.12677/acm.2023.134923

²Department of Ultrasound, Affiliated Yantai Yuhuangding Hospital, Yantai Shandong³School of Medical Imaging, Weifang Medical University, Weifang Shandong⁴School of Medical Imaging, Binzhou Medical University, Yantai ShandongReceived: Mar. 24th, 2023; accepted: Apr. 18th, 2023; published: Apr. 27th, 2023

Abstract

Objective: To explore the value of multimodal ultrasound in predicting lymph node metastasis in the central region of the neck of thyroid papillary carcinoma. **Methods:** 103 patients with thyroid papillary carcinoma confirmed by pathology were selected. According to the pathological results of lymph nodes in the central region of the neck, they were divided into metastatic group and non-metastatic group. The relationship between the features of multimodal ultrasound images of thyroid papillary carcinoma and CLNM was analyzed by single factor and multiple factor logistic regression, and the ROC curve was drawn to evaluate the diagnostic efficacy. **Results:** Univariate and multivariate logistic regression analysis showed that male, multifocal, microcalcification, capsule invasion and iso-high enhancement were risk factors for predicting CLNM ($P < 0.05$). The predictive efficiency of the diagnostic model combined with the five factors was better than that of each factor alone ($P < 0.05$). **Conclusion:** Male, multifocal, microcalcification, capsule invasion and iso-high enhancement are the risk factors of CLNM in PTC patients. The combination of the five can provide an objective basis for clinical treatment planning and evaluation of prognosis.

Keywords

Papillary Thyroid Carcinoma, Multimodal Ultrasound, Lymph Node

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Open Access

1. 引言

甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)是甲状腺中最常见的恶性肿瘤,部分 PTC 患者易发生颈部中央区淋巴结转移(central lymph node metastasis, CLNM),转移率约 50%~64%,而术前超声诊断率低于 30%,为避免临床治疗不完全,目前临床常规行预防性中央区淋巴结清扫术(preventive central lymph node dissection, pCLND) [1] [2]。但 2015 年 ATA 明确指出临床淋巴结阴性(clinical lymph node negative, cN0)患者无需行 pCLND [3]。因此,临床需要更有效的手段于术前精准预测颈部中央区淋巴结病理状态,以期制定个体化治疗方案。基于此,本文旨在探讨 PTC 患者颈部 CLNM 与 PTC 在常规超声、超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)及剪切波弹性成像(shear wave elastography, SWE)的多模态超声特征之间的关系,并基于此建立术前诊断模型以评估 PTC 患者发生颈部 CLNM 的风险,从而辅助临床医生进行术前决策及预后评估。

2. 资料与方法

2.1. 临床资料

选取 2020 年 9 月至 2022 年 12 月在我院就诊且病理证实为 PTC 的 103 例患者,根据颈部中央区淋

巴结病理结果将纳入病例分为转移组及未转移组。纳入标准：1) 术前 1 个月内的多模态超声检查资料均完整；2) 均行甲状腺切除术 + 颈部中央区淋巴结清扫术。排除标准：1) 既往有甲状腺手术史；2) 其他恶性肿瘤病史；3) 妊娠或哺乳期妇女。本研究经烟台毓璜顶医院伦理委员会审核批准。

2.2. 检查方法

采用 Philips EPIQ Elite 超声多普勒超声诊断仪，4~18 MHz 线阵探头。受检者取仰卧位，充分暴露颈部，对甲状腺及颈部淋巴结进行检查。记录常规超声图像资料，包括病灶数目、最大径、纵横比、内部回声、微钙化、被膜侵犯及血流。在二维图像上选取结节的最大切面，切换至 SWE 模式进行图像采集，取样框内包含目标结节及周围正常腺体组织，待取样框中颜色填充稳定后同时启动计时器并留存动态图像，选取成像效果最好的图像进行分析(见图 1)。分析剪切波弹性成像图像资料(避开结节内的钙化及囊性部分，在病灶内重复测量 5 次取其平均值)，包括杨氏模量平均值(Emean)及杨氏模量比值(Eratio, 病灶杨氏模量平均值/正常组织杨氏模量平均值)。再次切换至甲状腺造影模式并双幅显示，向肘静脉内团注造影剂混悬液 2.4 ml 后立即推注 5.0 ml 的 0.9% 氯化钠溶液冲管，同时启动计时器并留存动态图像，连续观察至少 90 s 后结束检查(见图 2)。分析超声造影图像资料，包括病灶增强模式、增强均匀性、增强强度、增强边界、造影后大小(同一切面较二维大小相比)、强化开始时间(较正常组织相比)、峰值强度(PI)、达峰时间(TP)及曲线下面积(AUC)。

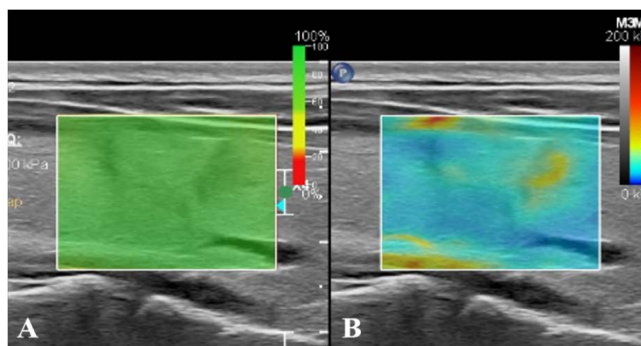


Figure 1. (A) SWE image credibility is 100%; (B) In SWE mode, the hardness of nodules is greater than that of normal glands at the same depth

图 1. (A) SWE 图像可信度为 100%；(B) SWE 模式下显示结节硬度大于同深度正常腺体

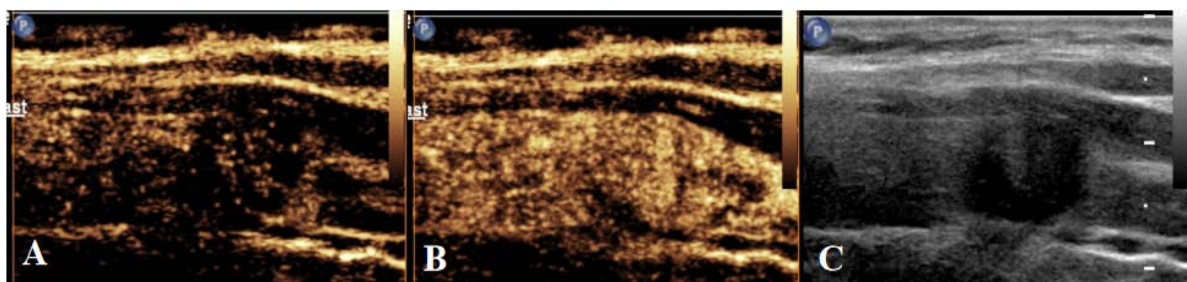


Figure 2. Schematic diagram of centrifugal enhancement of nodules in CEUS mode. (A) When the contrast agent enters 10 s, the center of the nodule intensifies before the surrounding area; (B) When the contrast agent enters 17 s, the nodules show uneven iso-high enhancement; (C) Two-dimensional ultrasound nodule map during CEUS dual imaging

图 2. CEUS 模式下结节呈离心性增强示意图。(A) 造影剂进入 10 s 时，结节中心先于周围强化；(B) 造影剂进入 17 s 时，结节呈不均匀等 - 高增强；(C) CEUS 双幅成像时二维超声结节图

2.3. 统计学分析

采用 SPSS 25.0 软件进行统计学分析。对计量资料分布进行正态检验后, 正态分布的资料使用 $\bar{x} \pm s$, 非正态分布的资料使用 $M(Q1, Q3)$ 表示, 两组间比较采用曼-惠特尼 U 检验, 对计数资料以例(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验。各资料进行单因素 Logistic 回归分析后, 将可能存在相关性的变量进行多因素 Logistic 回归分析, 筛选出独立危险因素并绘制各独立危险因素及联合模型预测 PTC 患者颈部 CLNM 的受试者工作特征(ROC)曲线, 在最佳临界值下计算相应的曲线下面积(AUC)、敏感度和特异性并比较各个指标间的诊断效能。

3. 结果

3.1. 颈部中央区淋巴结转移的单因素 Logistic 回归分析

103 例 PTC 患者, 转移组 46 例, 未转移组 57 例, 约 45.8% 的患者发生 CLNM。研究对象中位数年龄 44 (35, 52) 岁, 范围 22~65 岁。转移组与未转移组比较, 性别、病灶数目、微钙化、被膜侵犯、增强强度及造影后大小的差异具有统计学意义($P < 0.05$, 表 1), 而年龄、最大径、纵横比、内部回声、血流、增强模式、增强均匀性、增强边界、强化开始时间、TP、PI、AUC、Emean 及 Eratio 在两组间的差异无统计学意义($P > 0.05$, 见表 1)。

Table 1. Single factor logistic regression analysis of lymph node metastasis in the central region of the neck

表 1. 颈部中央区淋巴结转移的单因素 Logistic 回归分析

变量	CLNM(-)	CLNM(+)	<i>p</i>
年龄/岁			0.997
≤45	31 (55.4%)	25 (44.6%)	
>45	26 (55.3%)	21 (44.7%)	
性别			0.004
男	6 (27.3%)	16 (72.7%)	
女	51 (63.0%)	30 (37.0%)	
最大径/mm	8 (6, 11)	9 (6, 13)	0.114
病灶数目			0.014
单灶性	41 (65.1%)	22 (34.9%)	
多灶性	16 (40.0%)	24 (60.0%)	
部位			0.420
峡部	1 (25.0%)	3 (75.0%)	
上部	10 (55.6%)	8 (44.4%)	
中部	28 (56.0%)	22 (44.0%)	
下部	18 (58.1%)	13 (41.9%)	

Continued

形态			0.201
规则	10 (71.4%)	4 (28.6%)	
不规则	47 (52.8%)	42 (47.2%)	
边界			0.693
清晰	6 (50.0%)	6 (50.0%)	
不清晰	51 (56.0%)	40 (44.0%)	
纵横比			0.688
<1	32 (57.1%)	24 (42.9%)	
≥1	25 (53.2%)	22 (46.8%)	
内部回声			0.852
低回声	45 (54.9%)	37 (45.1%)	
极低回声	12 (57.1%)	9 (42.9%)	
微钙化			0.001
无	37 (71.2%)	16 (28.8%)	
有	20 (39.2%)	31 (60.8%)	
被膜侵犯			0.002
无	50 (64.1%)	28 (35.9%)	
有	7 (28.0%)	18 (72.0%)	
血流			0.562
无	33 (57.9%)	24 (42.1%)	
有	24 (52.2%)	46 (44.7%)	
增强模式			0.692
向心	55 (55.0%)	45 (45.0%)	
离心	2 (66.7%)	1 (33.3%)	
增强均匀性			0.560
均匀	7 (63.6%)	4 (36.4%)	
不均匀	50 (54.3%)	42 (45.7%)	
增强强度			0.011
无 - 低增强	38 (66.7%)	19 (33.3%)	
等 - 高增强	19 (41.3%)	27 (58.7%)	

Continued

增强边界			0.246
清晰	11 (68.8%)	31.3 (3.8%)	
不清晰	46 (52.9%)	41 (47.1%)	
增强大小变化			0.180
无增大	26 (63.4%)	15 (36.6%)	
增大	31 (50.0%)	31 (50.0%)	
强化开始时间			0.465
早	9 (64.3%)	5 (35.7%)	
同时	15 (46.9%)	17 (53.1%)	
晚	33 (57.9%)	24 (42.1%)	
TP/s	16.3 (14.0, 22.5)	18.8 (15.0, 21.3)	0.850
PI/dB	11.3 (6.1, 14.4)	9.3 (4.4, 13.1)	0.836
AUC/dB*s	302.8 (177.5, 539.0)	279.9 (110.8, 537.7)	0.976
PI/dB	11.3 (6.1, 14.4)	9.3 (4.4, 13.1)	0.030
AUC/dB*s	302.8 (177.5, 539.0)	279.9 (110.8, 537.7)	0.830
Emean/kPa	46.3 (34.6, 57.1)	40.9 (33.9, 56.7)	0.524
Eratio	1.5 (1.0, 1.8)	1.6 (1.2, 2.1)	0.093

3.2. 颈部中央区淋巴结转移的多因素 Logistic 回归分析

多因素 Logistic 回归模型分析结果显示男性(OR = 6.721, $P = 0.005$), 多灶性(OR = 4.288, $P = 0.011$)、微钙化(OR = 4.090, $P = 0.007$)、被膜侵犯(OR = 6.197, $P = 0.003$)及等 - 高增强(OR = 6.547, $P = 0.001$)是 PTC 患者颈部 CLNM 的独立危险因素($P < 0.05$, 见表 2)。

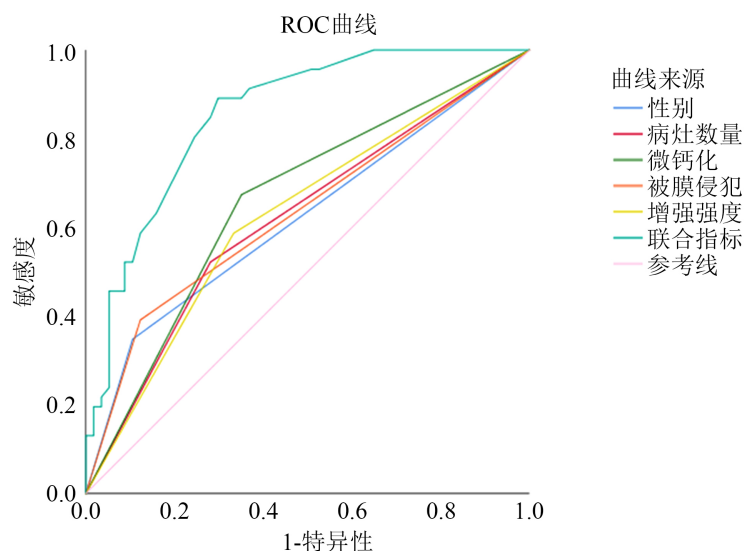
Table 2. Multivariate logistic regression analysis of related factors of cervical CLNM in patients with PTC

表 2. 多因素 Logistic 回归分析 PTC 患者颈部 CLNM 的相关因素

变量	B	SE	Wald	p	OR	95%CL
性别	1.905	0.675	7.979	0.005	6.721	(1.792, 25.212)
病灶数目	1.456	0.570	6.514	0.011	4.288	(1.402, 13.113)
微钙化	1.409	0.518	7.404	0.007	4.090	(1.483, 11.282)
被膜侵犯	1.824	0.619	8.679	0.003	6.197	(1.841, 20.857)
增强强度	1.879	0.578	10.561	0.001	6.547	(2.108, 20.331)
常量	-3.224	0.697	21.418	0.000	0.040	—

3.3. 单独指标及联合指标对中央区淋巴结转移的诊断效能分析

ROC 曲线分析结果显示联合指标预测 PTC 患者颈部 CLNM 的 AUC 为 0.855, 灵敏度为 89.1%, 特异度为 70.2%。联合指标诊断效能优于男性、多灶性、微钙化、被膜侵犯及等 - 高增强单独预测的诊断效能(见图 3)。联合指标与男性, 多灶性、微钙化、被膜侵犯及等 - 高增强之间的诊断效能差异性具有统计学意义($P < 0.001$), 但各单独指标之间的诊断效能差异无统计学意义($P > 0.05$) (见表 3, 图 1)。



注: $\text{Logit}(P) = -3.224 + 1.905 \times \text{性别} + 1.456 \times \text{病灶数目} + 1.409 \times \text{微钙化} + 1.824 \times \text{被膜侵犯} + 1.879 \times \text{增强强度}$ 。

Figure 3. ROC curve for evaluating CLNM risk using single and combined indicators

图 3. 单指标及联合指标评估 CLNM 风险的 ROC 曲线

Table 3. Analysis of predictive value of risk factors alone and combined indicators for lymph node metastasis in the central region of the neck

表 3. 危险因素单独及联合指标对颈部中央区淋巴结转移的预测价值分析

变量	灵敏度(%)	特异度(%)	<i>p</i>	AUC	95%CL
性别	34.8	89.5	0.035	0.621	(0.510, 0.732)
数目	52.2	71.9	0.036	0.621	(0.511, 0.730)
微钙化	67.4	64.9	0.005	0.662	(0.555, 0.768)
被膜侵犯	39.1	87.7	0.020	0.634	(0.524, 0.744)
增强强度	58.7	66.7	0.027	0.627	(0.518, 0.736)
联合指标	89.1	70.2	0.000	0.855	(0.783, 0.926)

4. 讨论

近年来,随着甲状腺超声检查及细针穿刺活检技术的普遍开展,甲状腺乳头状癌检出率逐年上升[4]。随着微波、射频及激光等越来越多的微创技术应用于颈部淋巴结阴性 PTC 患者的治疗,全球学者对低风险 PTC 的管理更加趋向于保守治疗或主动检测[5]。在本研究中术后病理证实约 55.3%的 PTC 患者未发生

CLNM, 这表明 pCLND 将会导致近半数患者过度治疗。因此, 术前准确评估颈部中央区淋巴结状态对 PTC 患者至关重要, 有助于临床制定治疗方案和评估预后。

本研究显示男性、多灶性、微钙化均是 CLNM 的危险因素。在本研究中男性患者中央区淋巴结的转移率高达 70.6%, 是女性患者转移率的 3 倍, 男性 PTC 患者更易发生 CLNM。可能是由于在男性患者中, 雌激素通过促进 PTC 病灶的上皮细胞-间质转化和血管生成获取较高的迁移性与侵袭性, 由此导致男性患者复发、转移及死亡率高于女性[6]。我们发现多灶性也是 PTC 患者颈部中央区淋巴结转移的危险因素之一。目前观点认为多灶性 PTC 可能由单个恶性克隆的癌细胞腺内转移或多个独立原发肿瘤组成, 二者之间的区别主要在于生物学行为方面, 腺内转移可能预示着拥有较强的侵袭性行为[7]。微钙化常发生于弥漫硬化型和实性型 PTC 中[8], 这说明存在微钙化的 PTC 发生 CLNM 也可能与肿瘤病理分型相关。因此, 考虑微钙化是否能够作为预测 PTC 淋巴结转移的危险因素之一时, 可以依据 PTC 病理亚分型分组进行讨论。当侵袭性较强的甲状腺恶性结节靠近被膜时易发生被膜侵犯。Chen 等研究[9]发现侵犯被膜的 PTC 患者更易发生颈部 CLNM, 在本研究中, 侵犯被膜者的 CLNM 率为 72.2% (26/36), 未侵犯者转移率为 34.2% (27/79), 与本研究结果一致, 即侵犯被膜是 CLNM 的危险因素之一。考虑可能是由于甲状腺被膜由薄纤维组织构成, 包含骨骼肌、血管和纤维组织及丰富的淋巴管, 侵犯被膜者易侵犯淋巴管向周围组织延伸, 进而导致腺外侵犯[1]。

除常规超声征象外, 一些研究表明 CEUS 可以评估甲状腺结节的生物学行为[10] [11] [12]。在本研究中, 呈等或高增强的 PTC 患者发生 CLNM 的患病率显著高于无或低增强 PTC 患者, 多因素分析显示 PTC 呈等或高增强是颈部 CLNM 的独立预测因子, 其他研究也指出转移组早期增强强度明显高于未转移组[13]。造影呈等或高增强时说明肿瘤生长较快, 其内部血供丰富、新生血管多且管壁较薄、渗透性较高, 因此癌细胞更易侵入微血管导致转移发生。但 Zhang 等认为 PTC 呈不均匀性低增强是预测 CLNM 最有价值的参数[14], 造成这种差异的原因可能是其纳入的 PTC 直径较大, 肿瘤较大内部易出现液化坏死, 此区域造影呈灌注缺陷, 常被观察到异质性低灌注。因此, 利用 CEUS 定性指标评估 CLNM 转移风险时, 应将肿瘤大小纳入考虑范围。在甲状腺结节的临床评估中, 结节硬度的增加与恶性风险的增高密切相关。Li 等指出 CLNM 组 PTC 病灶硬度大于非 CLNM 组[15], 但本研究中发现 Emean 及 Eratio 不是 CLNM 的危险因素, 可能是因为癌结节生长过程中成分变化复杂多样, 影响其硬度值的混杂因素较多, SWE 不能反映病灶细胞及纤维胶原成分含量所呈现的真实硬度, 因此利用 SWE 预测 CLNM 的有效性有待深入探究。

本研究存在一定局限性, 我们仅对 CLNM 与否进行观察, 并未对其转移数量进行关注, 后续研究可根据转移数量进行分组讨论。

5. 结论

男性、多灶性、微钙化、被膜侵犯及等-高增强是 PTC 患者 CLNM 的独立危险因素, 五者联合指标构建的多模态超声预测模型诊断效能优于单独指标预测模型, 且有较高的敏感度和特异度, 可为临床制定治疗方案及评估预后提供客观依据。

参考文献

- [1] Kim, S.K., Chai, Y.J., Park, I., *et al.* (2017) Nomogram for Predicting Central Node Metastasis in Papillary Thyroid Carcinoma. *Journal of Surgical Oncology*, **115**, 266-272. <https://doi.org/10.1002/jso.24512>
- [2] Solorzano, C.C., Carneiro, D.M., Ramirez, M., Lee, T.M. and Irvin, G.L. (2004) Surgeon-Performed Ultrasound in the Management of Thyroid Malignancy. *The American Surgeon*, **70**, 576-580. <https://doi.org/10.1177/000313480407000703>

- [3] Haugen, B.R., Alexander, E.K., Bible, K.C., *et al.* (2016) 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. *Thyroid*, **26**, 1-133. <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>
- [4] Chen, W., Zheng, R., Baade, P.D., *et al.* (2016) Cancer Statistics in China, 2015. *CA*, **66**, 115-132. <https://doi.org/10.3322/caac.21338>
- [5] Jeong, S.Y., Baek, J.H., Choi, Y.J., Chung, S.R., Sung, T.Y., Kim, W.G., Kim, T.Y. and Lee, J.H. (2018) Radiofrequency Ablation of Primary Thyroid Carcinoma: Efficacy According to the Types of Thyroid Carcinoma. *International Journal of Hyperthermia*, **34**, 611-616. <https://doi.org/10.1080/02656736.2018.1427288>
- [6] Zane, M., Parello, C., Pennelli, G., *et al.* (2017) Estrogen and Thyroid Cancer Is a Stem Affair: A Preliminary Study. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **85**, 399-411. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.11.043>
- [7] Lu, Z., Sheng, J., Zhang, Y., *et al.* (2016) Clonality Analysis of Multifocal Papillary Thyroid Carcinoma by Using Genetic Profiles. *The Journal of Pathology*, **239**, 72-83. <https://doi.org/10.1002/path.4696>
- [8] Luster, M., Aktulun, C., Amendoeira, I., *et al.* (2019) European Perspective on 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: Proceedings of an Interactive International Symposium. *Thyroid*, **29**, 7-26. <https://doi.org/10.1089/thy.2017.0129>
- [9] Chen, J., Li, X.L., Zhao, C.-K., Wang, D., Wang, Q., Li, M.-X., Wei, Q., Ji, G. and Xu, H.-X. (2018) Conventional Ultrasound, Immunohistochemical Factors and BRAF^{V600E} Mutation in Predicting Central Cervical Lymph Node Metastasis of Papillary Thyroid Carcinoma. *Ultrasound in Medicine & Biology*, **44**, 2296-2306. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2018.06.020>
- [10] Wei, X., Li, Y., Zhang, S. and Gao, M. (2014) Prediction of Thyroid Extracapsular Extension with Cervical Lymph Node Metastases (ECE-LN) by CEUS and BRAF Expression in Papillary Thyroid Carcinoma. *Tumour Biology*, **35**, 8559-8564. <https://doi.org/10.1007/s13277-014-2119-2>
- [11] Zhan, J., Zhang, L.H., Yu, Q., *et al.* (2020) Prediction of Cervical Lymph Node Metastasis with Contrast-Enhanced Ultrasound and Association between Presence of BRAF^{V600E} and Extrathyroidal Extension in Papillary Thyroid Carcinoma. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, **12**. <https://doi.org/10.1177/1758835920942367>
- [12] Zhan, J., Diao, X., Chen, Y., Wang, W. and Ding, H. (2019) Predicting Cervical Lymph Node Metastasis in Patients with Papillary Thyroid Cancer (PTC)—Why Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) Was Performed before Thyroidectomy. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, **72**, 61-73. <https://doi.org/10.3233/CH-180454>
- [13] Liu, Y., Zhou, H., Yang, P., Zhou, Y., Wu, J., Chen, C.Y., Ye, M. and Luo, J. (2017) Contrast-Enhanced Ultrasonography Features of Papillary Thyroid Carcinoma for Predicting Cervical Lymph Node Metastasis. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **14**, 4321-4327. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.5087>
- [14] Zhang, Y., Luo, Y.K., Zhang, M.B., Li, J., Li, C., Tang, J. and Li, J.-L. (2017) Values of Ultrasound Features and MMP-9 of Papillary Thyroid Carcinoma in Predicting Cervical Lymph Node Metastases. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 6670. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-07118-7>
- [15] Li, T., Li, H., Xue, J., Miao, J. and Kang, C. (2021) Shear Wave Elastography Combined with Gray-Scale Ultrasound for Predicting Central Lymph Node Metastasis of Papillary Thyroid Carcinoma. *Surgical Oncology*, **36**, 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2020.11.004>