

大于 10 mm 甲状腺乳头状癌侧颈区淋巴结转移预测

林雨洋,王蓓,李菲

(山东第一医科大学第一附属医院(山东省千佛山医院)超声医学科,山东 济南 250014)

摘要:目的 预测直径>10 mm(非 T1a 期)甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)患者侧颈区淋巴结转移(lateral lymph node metastasis, LLNM),并分析其转移模式。方法 回顾性分析 166 例行甲状腺切除术合并侧颈区清扫术且病灶直径>10 mm 的 PTC 患者资料;分析其临床病理特征及侧颈部各分区淋巴结转移模式。收集临床病理、超声特征及实验室检查结果等资料,利用单因素、多因素 Logistic 回归分析来评估与 LLNM 相关因素;在此结果上建立列线图模型,采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评估其模型的准确性。结果 LLNM 最常见于 III 区(38.1%),且两个区域转移模式(42.2%)最常见。当病灶位于腺体不同位置时,淋巴结转移模式差异无统计学意义($P>0.05$)。多因素 Logistic 回归结果显示,病灶位置、游离三碘甲腺原氨酸(free triiodothyronine, FT3)、促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)、甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibodies, TPOAB)水平及中央区淋巴结转移(central lymph node metastasis, CLNM)数目均是 LLNM 的独立危险因素。列线图预测模型的曲线下面积为 0.851,提示模型诊断准确度较高。结论 基于临床病理、超声特征及实验室结果(CLN 数目、病灶位置、FT3、TSH 及 TPOAB 水平)的列线图模型对预测直径>10 mm PTC 患者 LLNM 表现良好,可用于临床应用指导。

关键词:甲状腺乳头状癌;侧颈区淋巴结转移;中央区淋巴结转移;促甲状腺激素;甲状腺过氧化物酶抗体;游离三碘甲腺原氨酸

中图分类号:R736.1

文献标志码:A

Prediction of lateral lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma larger than 10 mm

LIN Yuyang, WANG Bei, LI Fei

(Department of Medical Ultrasound, The First Affiliated Hospital of Shandong
First Medical University, Jinan 250014, Shandong, China)

Abstract: Objective To predict the occurrence of lateral lymph node metastasis (LLNM) in papillary thyroid carcinoma (PTC) larger than 10 mm in diameter (non-T1A stage) and analyze the metastatic pattern. **Methods** A retrospective analysis was conducted on 166 PTC patients with the foci diameters larger than 10 mm who underwent thyroidectomy combined with lateral lymph node dissection. Clinicopathological characteristics were evaluated, and the occurrence and pattern of LLNM were analyzed. Univariate and multivariate Logistic regression analyses were used to assess the factors associated with LLNM. A nomogram model was established based on the results, and the receiver operating characteristic (ROC) curve was utilized to evaluate the model's accuracy. **Results** LLNM was most commonly observed in area-III (38.1%), and the two-segment metastasis pattern was the most prevalent (42.2%). There was no significant difference in the pattern of LLNM when the lesions were located in different areas of the gland ($P>0.05$). Multivariate Logistic regression analysis revealed that the location of the lesion, levels of free triiodothyronine (FT3), thyroid-stimulating hormone (TSH), thyroid peroxidase antibodies (TPOAB), and the number of central lymph node metastasis (CLNM) were independent risk factors for LLNM. The area under the curve of the nomogram prediction model is 0.851, indicating a high level of diagnostic accuracy for the established model. **Conclusion** The nomogram model, incorporating clinicopathological and ultrasonic characteristics, and laboratory results (the number of CLNMs, location of the lesion, FT3, TSH, TPOAB levels), proves to be effective in predicting LLNM in PTCs larger than

10 mm and holds promise for clinical application.

Key words: Papillary thyroid carcinoma; Lateral lymph node metastasis; Central lymph node metastasis; Thyroid stimulating hormone; Thyroid peroxidase antibody; Free triiodothyronine

研究表明,过去几十年间甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)发病率不断上升,通常要靠超声检查、细针穿刺细胞学^[1]进行诊断。其病程进展缓慢,对常规治疗(手术、放射性碘治疗、药物抑制治疗)表现为良好预后,2015年版美国甲状腺协会管理指南中已经明确淋巴结转移是造成患者复发的重要因素^[2],20%~90%甲状腺乳头状癌患者在确诊时已经出现了颈部淋巴结转移^[3-4]。PTC常以有序的方式逐步从腺体扩散转移至中央区淋巴结(central lymph node, CLN),随后至侧颈及纵隔淋巴结。当出现侧颈区淋巴结转移(lateral lymph node metastasis, LLNM)时更容易导致疾病的复发及远处转移^[5]。有研究表明,当病灶直径超过10 mm时会增加LLNM风险,大于10 mm(非T1a期)PTC在国内仍首选采用手术切除及预防性CLN清扫,选择性地清扫侧颈区淋巴结以减少术后复发可能性^[6]。没有明显淋巴结转移临床证据时,预防性侧颈区淋巴结清扫无疑会增加手术并发症概率^[2,7]。

淋巴结转移常表现为隐匿型转移,术前影像学检查和细胞学病理是目前评估颈部淋巴结转移的主要手段,而常规超声诊断准确率欠佳^[8],尽管诊断工具如造影^[9]、磁共振等诊断方法已经发展起来,但准确检测LLNM仍较为困难,单一术前检查可能无法为手术决策提供足够的证据。本研究总结了病灶直径>10 mm的PTC患者LLNM模式,并结合临床病理特征和超声表现建立LLNM预测模型,为侧颈区淋巴结清扫方案提供必要的辅助信息。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集山东第一医科大学第一附属医院2021年1月至2022年12月接受甲状腺切除术及颈部淋巴结清扫术共263例PTC患者资料,进行回顾性分析。纳入标准:①年龄>18岁患者;②组织病理学证实为最大直径>10 mm PTC;③行甲状腺切除术及中央区与侧颈区淋巴结清扫术者。排除标准:①既往有甲状腺手术史;②合并其他恶性肿瘤疾病;③合并其他病理类型甲状腺癌,如滤泡癌、髓样癌等;④术前化验、超声等临床资料不全;⑤术前接受

TSH或其他药物抑制治疗。

共263例行甲状腺切除及中央区、侧颈区淋巴结清扫术的PTC患者,其中68例患者为微小乳头状癌,1例小于18岁,26例术前资料不完整,2例有甲状腺手术史。最终排除不符合标准患者后共166例>10 mm PTC患者纳入研究,并且具有完整的临床病理、化验与影像学数据。其中男57例,女109例,20~77岁,有LLNM 123例,无LLNM 43例。本研究已通过山东第一医科大学第一附属医院医学伦理委员会审核[XMSBLL2024(171)]。

1.2 方法

1.2.1 手术治疗

根据术前超声及其他影像学检查结果,对甲状腺影像报告和数据库(thyroid imaging reporting and data system, TI-RADS)IV~VI类患者进行手术治疗,通过颈部触诊和颈部超声、CT、核磁共振等影像学检查评估甲状腺癌患者颈侧区淋巴结状况。采用2015年美国甲状腺协会管理指南^[2]及国内专家共识^[10],治疗决定淋巴结清扫术区范围,常规进行双侧颈部中央区淋巴结清扫(central lymph nodes dissection, CLND),CLND是在甲状腺切除后进行,并选择性进行侧颈区(包括II、III、IV和V区)淋巴结清扫以达到治疗目的。淋巴结清扫后由术者现场将标本分为每个分区。病理科医师根据手术室中先前划分水平检查淋巴结转移性质。

1.2.2 变量及定义

两名以上高年资超声科医师对图像进行评价,利用术前超声图像评估肿瘤大小、病灶回声(高、中等回声与低、极低回声)、钙化(无钙化、粗大钙化和微钙化)以及肿瘤是否临近气管或腺体被膜(当病灶距离气管或腺体被膜小于2 mm时定义为临近气管或腺体被膜),是否存在可疑淋巴结转移。肿瘤位置分为上部、中部、下部、峡部、充满5个类型,由于没有明确解剖划分,甲状腺在超声纵切面上分为三,当结节被占据两个或两个以上部分时,根据结节的大部分或中心来确定位置。难以评估超声位置的大体积肿瘤则评定为充满型。纳入患者术前甲状腺功能检查包括促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)、甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibodies, TPOAB)、游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT3)、游离甲状腺素

(free thyroxine, FT4)水平,并收集术后病理学特征资料,多灶或单灶,单侧叶或双侧叶,显微镜下腺体包膜浸润,BRAF^{V600E}基因突变,病理类型,中央区、侧颈区淋巴结清扫数量及阳性数量,桥本甲状腺炎背景特征。其中病理类型根据病理亚型分为低危组

(经典型、滤泡亚型、包裹型、透明细胞型、嗜酸细胞型、Warthin瘤样变型)及高危组(高细胞变型、弥漫硬化型、实体型、靴钉细胞型)。

本研究流程如图1所示。

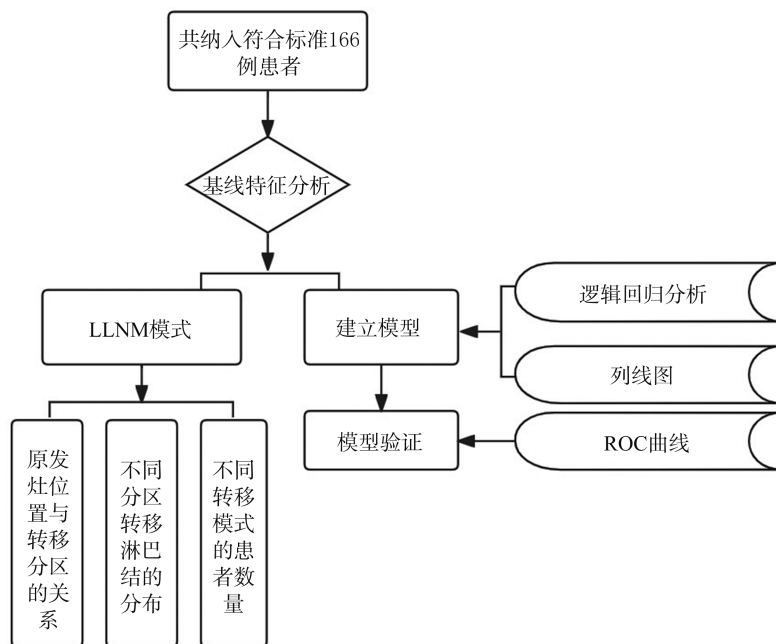


图1 研究设计流程图

Figure 1 Flow diagram of the study design

1.3 统计学处理

采用 SPSS 26.0 及 R Studio(R.4.2.2) 软件。服从正态分布的连续变量以 $\bar{x} \pm s$ 表示,不符合正态分布的连续变量采用中位数或四分位间距 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,分类变量以 $n(\%)$ 表示,比较采用 χ^2 检验,连续变量采用独立 t 检验或 Mann-Whitney U 检验。利用 Logistic 回归分析确定研究患者 LLNM 的独立危险因素,为便于临床应用,将多变量分析中 $P < 0.05$ 的变量用于建立预测列线图模型并分析校准曲线,采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC) 曲线验证列线图预测能力,构建决策曲线分析法(decision curve analysis, DCA) 曲线计算不同阈值概率下净收益评估列线图临床有效性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者临床资料分析

入选的 166 例直径 > 10 mm PTC 患者中有 123 例患者(74.1%)经病理结果证实出现侧颈区淋巴结转移,43 例患者(25.9%)没有出现转移。如表 1 所示,全部患者年龄中位数 44 岁(20~77 岁),其中女

性 109 例。肿瘤大小的中位数为 16.5 mm;多灶病灶(56.6%)比孤立病灶更多见,病灶在超声中更常表现为微小钙化、低回声及极低回声等特征,原发性肿瘤最常出现在腺体上极($n = 55$)。病理结果显示 91.0% 肿瘤病理类型属于低危亚型,侧颈区淋巴结转移数量的中位数为 4 个。

表1 直径 > 10 mm PTC 患者的临床病理基线特征

Table 1 Clinicopathological baseline characteristics of PTC patients with the foci diameters larger than 10 mm

指标	数值($n = 166$)
年龄/岁	44(34,54)
性别	
女	109(65.7)
男	57(34.3)
肿瘤大小/mm	16.5(12,25)
肿瘤数量	
单灶	72(43.4)
多灶	94(56.6)
单/双侧叶	
单侧叶	87(52.4)
双侧叶	79(47.6)
钙化	
无	17(10.2)
大钙化	36(21.7)
微钙化	113(68.1)

续表

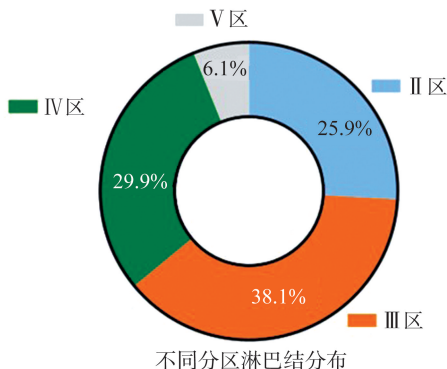
指标	数值(n=166)
回声	
高/中等回声	17(10.2)
低/极低回声	149(89.8)
病灶位置	
下	34(20.5)
中	47(28.3)
上	55(33.1)
峡部	20(12.1)
充满	10(6.0)
临近气管或腺体被膜	
否	7(4.2)
是	159(95.8)
腺体外侵犯范围	
无	3(1.8)
被膜浸润	112(67.5)
腺体外侵犯	51(30.7)
BRAF ^{V600E} 基因突变	
否	14(8.4)
是	152(91.6)
病理桥本甲状腺炎	
否	120(72.3)
是	46(27.7)
病理类型	
低危	151(91.0)
高危	15(9.0)
FT3/(pmol/L)	5.2(4.7,5.9)
FT4/(pmol/L)	18.6(16.3,20.0)
TSH/(μ IU/mL)	2.2(1.3,3.0)
TPOAB/(IU/mL)	15.0(11.4,23.3)
CLN 清扫数量/个	11(6,15)
CLNM 数量/个	6(2,8)
侧颈区淋巴结清扫数量/个	20(8,29)
侧颈区淋巴结转移数量/个	4(0,9)

* FT3、FT4、TSH、TPOAB 水平及 CLN 清扫数量、CLNM 数量、侧颈区淋巴结清扫数量、侧颈区淋巴结清扫数量均利用中位数表示。

表2 LLNM 分区与原发肿瘤位置的关系/n(%)

Table 2 Relationship between the area of LLNM and primary tumor location/n(%)

受累侧颈区域	下	中	上	峡部	充满	P
II 区	13(54.2)	18(58.1)	26(56.5)	7(53.8)	8(88.9)	0.168
III 区	22(91.7)	26(83.9)	40(87.0)	9(69.2)	9(100.0)	0.735
IV 区	17(70.8)	22(71.0)	31(67.4)	7(53.8)	6(66.7)	0.545
V 区	3(12.5)	3(9.7)	8(17.4)	1(7.7)	2(22.2)	0.619

图2 不同分区转移淋巴结的分布
Figure 2 Distribution of LLNM in different areas

2.2 直径>10 mm PTC 患者 LLNM 的转移模式

肿瘤直径>10 mm 患者的侧颈部淋巴结转移模式,肿瘤部位分为下部($n=24$)、中部($n=31$)、上部($n=46$)、峡部($n=13$)、充满($n=9$)5个部位;当病灶位于腺体不同位置时,均为III区淋巴结最常受累(表2),表2显示了根据原发肿瘤位置和颈颈部外侧区域淋巴结转移模式。最终根据原发肿瘤位置,淋巴结受累模式差异无统计学意义(P 均>0.05)。

II、III、IV、V区淋巴结转移总发生率如图2所示,在123例发生LLNM患者中,III区转移最为常见(38.1%),其次是IV区、II区和V区。根据图3中不同转移模式,共有26例患者(21.2%)发生单个区域转移,97例患者(78.8%)发生多个区域转移,最常见模式是两个区域转移(42.2%)。而两个区域转移中III+IV区(24.4%)最常联合受累(图3),单个区域转移时III区最常受累,3个区域转移时II+III+IV区(23.6%)联合转移最常受累,由图2~3可见,直径>10 mm PTC 最易转移至III及IV区淋巴结。

2.3 影响直径>10 mm PTC 患者 LLNM 的特征筛选

在有 LLNM 患者中,FT3 水平($P=0.006$)及 CLNM 数量($P<0.001$)差异有统计学意义(表3)。有 LLNM 患者原发病灶大小为17 mm(中位数),与无 LLNM 病灶相比差异无统计学意义($P=0.115$)。此外年龄、性别、邻近气管或腺体被膜、腺外侵犯程度、病理桥本甲状腺炎及 FT4 水平在有、无 LLNM 间差异无统计学意义($P>0.2$)。

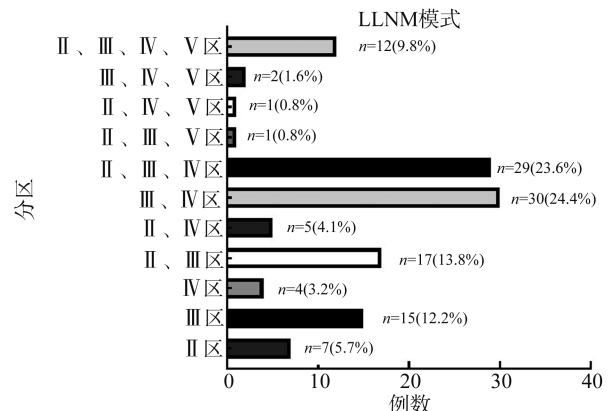
图3 LLNM 模式条形图
Figure 3 Bar chart of the pattern of LLNM

表3 有无 LLNM 患者的临床特征比较
Table 3 Comparison of the clinical features of patients with or without LLNM

变量	无 LLNM (n=43)	有 LLNM (n=123)	P
年龄/例			0.245
≥45 岁	24	56	
<45 岁	19	67	
性别/例			0.510
女	30	79	
男	13	44	
肿瘤大小/mm	15	17	0.115
病灶数量/例			0.056
0	24	48	
2~5	17	54	
>5	2	21	
单/双侧叶/例			0.113
单侧叶	27	60	
双侧叶	16	63	
钙化/例			0.191
无	7	10	
大钙化	11	25	
微钙化	25	88	
回声/例			0.160
高/中等回声	2	15	
低/极低回声	41	108	
病灶位置/例			0.157
下	10	24	
中	16	31	
上	9	46	
峡部	7	13	
充满	1	9	
临近气管或腺体被膜/例			0.869
否	2	5	
是	41	118	
超声提示 LLNM/例			0.104
否	11	18	
是	32	105	
腺体外侵犯范围/例			0.460
无	1	2	
被膜浸润	32	80	
腺体外侵犯	10	41	
BRAF ^{V600E} 基因突变/例			0.094
否	1	13	
是	42	110	

续表

变量	无 LLNM (n=43)	有 LLNM (n=123)	P
病理桥本甲状腺炎/例			0.717
否	32	88	
是	11	35	
TSH/(μ IU/mL)	1.73	2.28	0.107
FT4/(pmol/L)	17.42	18.13	0.313
FT3/(pmol/L)			0.006
<4.90	24	31	
4.90~5.69	10	45	
≥5.70	6	50	
TPOAB/(IU/mL)			0.120
<34	35	108	
34~170	3	11	
170~340	2	3	
≥340	3	1	
CLNM 数量/例			<0.001
0 个	11	9	
1~5/个	26	52	
6~10 个	4	35	
>10	2	27	

2.4 预测直径>10 mm PTC 患者 LLNM 相关因素

共选取 12 个特征进行单因素分析,与 LLNM 均有一定相关性($P<0.2$)。多变量分析进一步分析以上因素与 LLNM 间相关性(表 4),结果显示高水平 TPOAB($OR=0.03$)存在一定保护作用,而病灶位于腺体上极,FT3、TSH、CLNM 数目(>5 个)是 LLNM 独立危险因素(P 均<0.05),CLNM 数目超过 10 个时发生 LLNM 风险是无 CLNM 的 15 倍。

2.5 建立预测直径>10 mm PTC 患者 LLNM 的列线图模型

将 Logistic 回归结果中有统计学意义的因素(CLNM 数目、病灶位置、FT3、TSH 及 TPOAB 水平)纳入并进行评分构建列线图(图 4)。基于回归系数,在 0~100 量表上按比例给每个变量分配。根据患者不同特点选择相应变量及程度,最终相加计算出总分数,对应到量表中淋巴结转移风险概率。

表4 影响直径>10 mm PTC 患者 LLNM 的单因素及多因素分析

Table 4 Univariate and multivariate Logistic analysis for LLNM in PTC patients with the foci diameters larger than 10 mm

变量	单因素分析		多因素分析	
	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P
肿瘤大小	1.04(1.00~1.09)	0.079	1.70(0.99~1.15)	0.071
病灶数量				
0				
2~5	1.59(0.76~3.31)	0.216	—	—
>5	5.25(1.14~24.27)	0.034	—	—
单/双侧叶				
单侧叶				
双侧叶	1.77(0.87~3.61)	0.115	—	—
钙化				
无				
大钙化	1.59(0.48~5.27)	0.448	—	—
微钙化	2.46(0.85~7.13)	0.096	—	—
回声				
高/中等回声				
低/极低回声	1.35(0.78~1.60)	0.177	—	—
病灶位置				
下				
中	0.81(0.31~2.10)	0.660	1.76(0.54~5.79)	0.350
上	2.13(0.76~5.95)	0.149	4.45(1.17~16.86)	0.028
峡部	0.77(0.24~2.51)	0.670	0.59(0.13~2.56)	0.477
充满	3.75(0.42~33.63)	0.238	1.64(0.09~30.00)	0.740
超声提示 LLNM				
否				
是	2.00(0.86~4.68)	0.108	2.83(0.95~8.47)	0.062
BRAF ^{V600E} 基因突变				
否				
是	1.55(0.03~2.59)	0.130	—	—
TSH/(μ IU/L)	1.32(0.99~1.79)	0.070	1.65(1.09~2.48)	0.017
FT3/(pmol/L)				
<4.90				
4.90~5.69	2.91(1.30~6.54)	0.010	5.00(1.75~14.28)	0.003
\geq 5.70	3.64(1.26~10.56)	0.017	3.50(0.97~12.63)	0.055
TPOAB/(IU/mL)				
<34				
34~170	1.19(0.31~4.50)	0.800	0.97(0.17~5.47)	0.976
170~340	0.49(0.08~3.03)	0.440	0.33(0.03~4.13)	0.389
\geq 340	0.11(0.01~1.07)	0.057	0.03(0.00~0.58)	0.020
CLNM 数量				
0				
1~5	2.44(0.90~6.64)	0.079	2.92(0.96~8.87)	0.059
5~10	10.69(2.75~41.62)	0.001	8.09(1.88~34.80)	0.005
>10	16.50(3.06~88.97)	0.001	15.10(2.54~89.86)	0.003

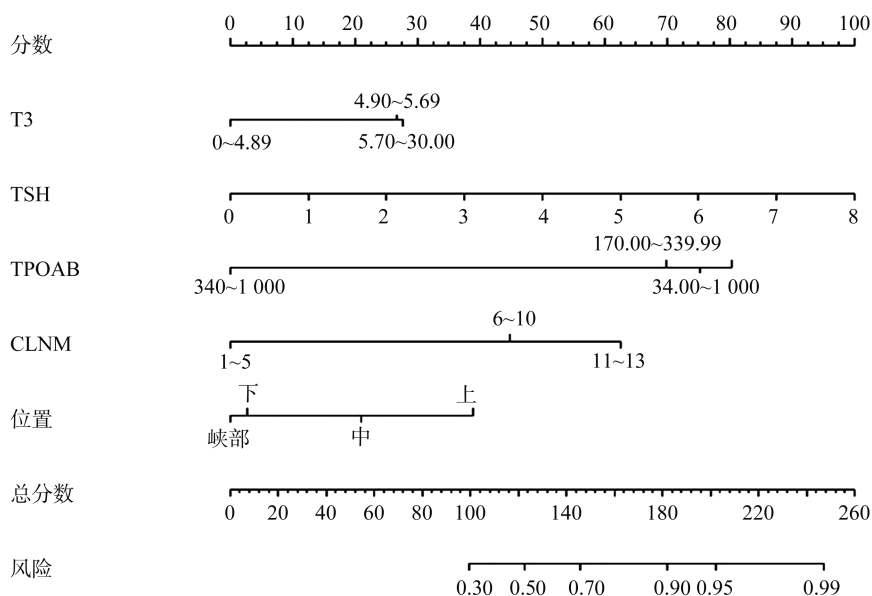


图4 预测直径 >10 mm PTC患者LLNM的列线图

Figure 4 Nomogram for predicting LLNM in PTC patients with the foci diameters larger than 10 mm

2.6 临床预测模型评估与验证

对较大体积 PTC(直径 >10 mm)患者 LLNM 预测模型进行了 ROC 分析(图 5)。多因素联合列线图模型曲线下面积(area under curve, AUC)为 0.851,可见联合因素预测模型曲线均高于其他独立因素曲线,证明模型诊断准确度较高。选取两个直径 >10 mm PTC 患者,根据本研究的预测模型,对他们进行个体化因素分析并分别计算 LLNM 的风险程度,如图 6、7。图 6 为 1 例 57 岁的 PTC 女性患者,超声图像提示病灶约 14 mm \times 11 mm,位于甲状腺右侧叶上极,其术前化验结果,FT3:

5.87 pmol/L, TSH:2.01 μ IU/mL, TPOAB: 19.78 IU/mL;根据列线图计算得到其发生 LLNM 风险评分为 230 分,为高风险(95%~99%),而最终术后病理证实患者出现 LLNM, II、III、IV 区均有转移。图 7 为 38 岁中年男性 PTC 患者,病灶约 12 mm \times 12 mm,位于甲状腺左侧叶中部,术前化验结果,FT3: 5.32 pmol/L, TSH: 2.23 μ IU/mL, TPOAB: 225 IU/mL,且术中未清扫出 CLNM。根据列线图计算(图 7B)其 LLNM 风险评分为 105 分,为较低风险(接近 30%),最终术后病理证实该患者无 LLNM。

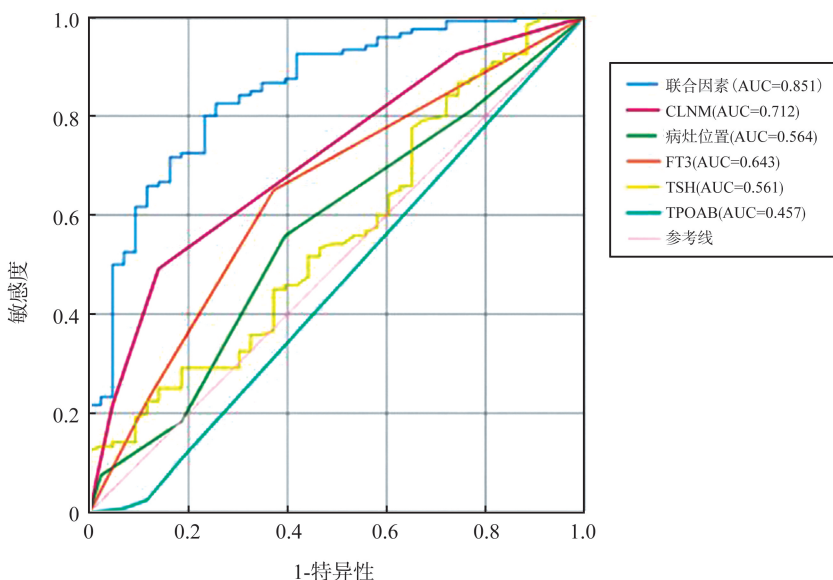


图5 直径 >10 mm PTC 患者 LLNM 的 ROC 曲线

Figure 5 ROC curve of the LLNM in PTCs with the foci diameters larger than 10 mm

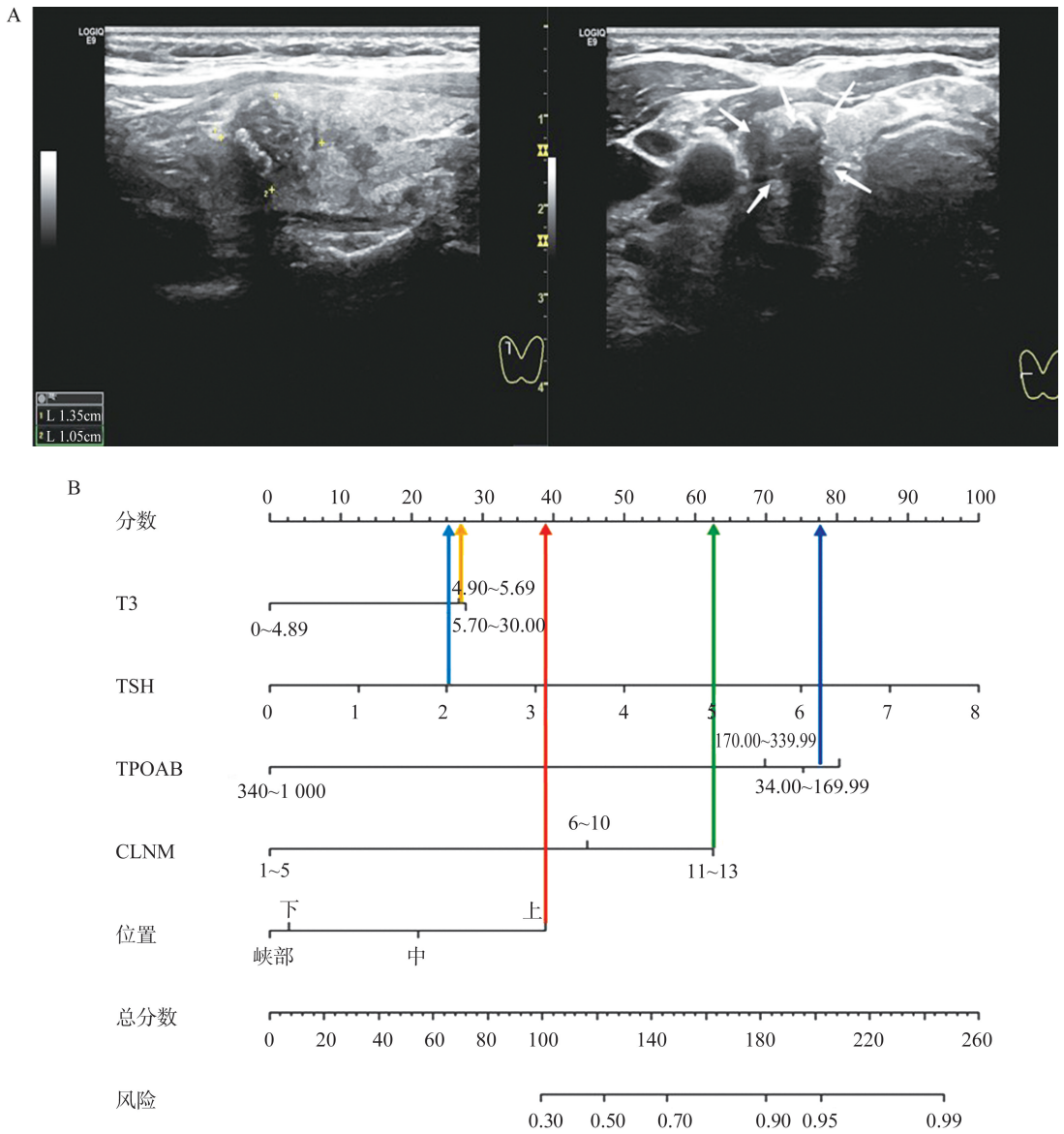
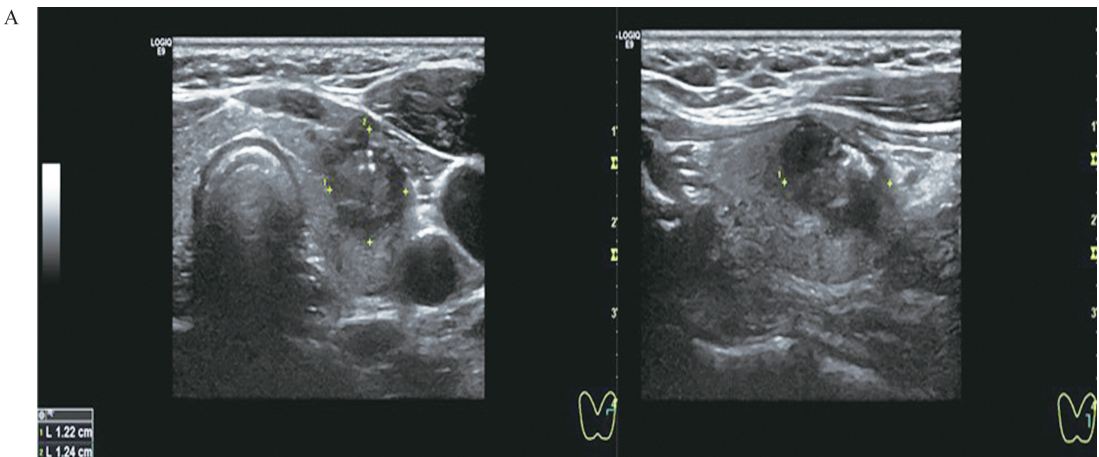


图 6 57 岁女性 PTC 患者的 LLNM 风险概率

A: 病灶的横切及纵切面超声图像 (白色箭头所指即病灶位置); B: 该患者为 LLNM 高风险 (95%~99%)。

Figure 6 LLNM risk probability in a 57-year-old female patient with PTC

A: Longitudinal and transverse sections of the ultrasound image of the lesion (white arrow indicates lesion location); B: LLNM of the patient was high risk (95%-99%).



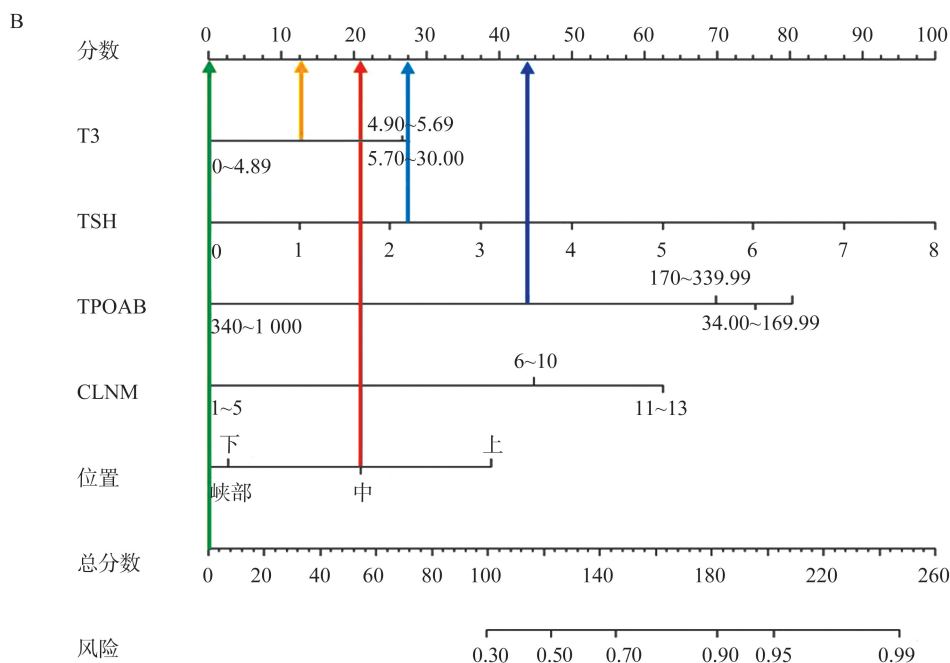


图7 38岁男性PTC患者的LLNM风险概率

A: PTC病灶的纵切面及横切面超声图像(白色箭头所指即病灶位置); B: 该患者LLNM为较低风险(接近30%)。

Figure 7 LLNM risk probability in a 38-year-old male patient with PTC

A: Longitudinal and transverse sections of the ultrasound image of the PTC lesion (white arrow indicates lesion location); B: LLNM of the patient was a low risk (approximately 30%).

3 讨论

研究表明,虽然外侧颈部是PTC淋巴结转移第二常见区域^[11],但大多数临床指南不推荐预防性侧颈区淋巴结清扫^[12],包括美国甲状腺协会指南、日本内分泌外科医师协会和日本甲状腺外科医师协会^[13]等。此外,由于侧颈区转移率低以及术后并发症发生率高,不必要的清扫会增加各类手术并发症风险,诸如乳糜漏、交感神经损伤、副神经损伤、颈丛神经性疼痛^[14-15],而且预防性侧颈区淋巴结清扫治疗与否在术后复发率方面没有显著差异^[7]。大多数医疗机构仅对临床侧颈区淋巴阳性患者进行侧颈区清扫,手术区域也越来越倾向于更加个体化。根据2015年版美国甲状腺协会(American Thyroid Association, ATA)指南^[2],在甲状腺微小乳头状癌中,如果没有淋巴结转移证据或腺体外侵犯也可行腺叶切除。此外相当多的外科医生建议即使肿瘤直径为1~4 cm时,没有LLNM和腺体外侵犯也可以只进行腺叶切除术。对于术前没有明显淋巴结转移的PTC患者,淋巴结清扫范围仍存在争议。

手术范围在很大程度上取决于术前淋巴结评估,这会关系到患者预后和复发状态,因此需要对淋巴结进行更精准预判。基于此,本研究旨在对直径

>10 mm PTC患者预测LLNM风险,从而帮助决策手术范围。

本研究中统计侧颈不同分区淋巴结转移,结果表明Ⅲ区淋巴结转移频率最高,其次为Ⅳ区及Ⅱ区,Ⅴ区转移率最低。表3可见在全部转移模式中,两个区域转移模式最常见,与Kim等^[16]的研究相同,而且直径>10 mm PTC最易发生的转移途径是Ⅲ区、Ⅳ区合并转移与Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ区合并转移。本研究结果表明,原发灶位置与淋巴结转移区域没有显著联系($P>0.05$)。本研究中LLNM发生率为74.1%,与既往研究结果^[17-18]不同,当患者不再是甲状腺微小癌,肿瘤直径扩大后,侧颈区淋巴结转移率有升高趋势。

最终多因素Logistic回归分析结果显示,病灶位置、FT3、TSH及TPOAB水平、CLNM数目是LLNM相关因素。在以上因素中,CLNM数目(>5个)是LLNM危险因素,当阳性数目超过10个时作用最为显著。随着CLNM数目增加,LLNM风险也会升高,这一结果与以往研究结果基本一致^[19-21],也有研究证实CLNM导致患者局部复发及预后^[22-23]。超声检测LLNM灵敏度较低^[8],在多因素结果中表现并不显著,但结果显示与So等^[19]研究结果一致,病灶位于腺体上极时与LLNM相关,在一定程度上可以弥补超声检测作用($P=0.028$)。Dou等^[24]也

得到位于上极的甲状腺微小乳头状癌会增加 LLNM 的风险。

本研究结果表明,FT3 是 LLNM 独立危险因素。甲状腺激素可以灵敏地反映甲状腺功能状况,而 T3 对甲状腺功能疾病诊断和治疗后复发的监测较灵敏,活性较显著。有研究表明甲状腺激素过多释放会导致丝裂原活化蛋激酶和下游信号转导系统激活,增强肿瘤细胞增殖,加重疾病恶化^[25]。因此 FT3 水平升高可能导致甲状腺癌淋巴结转移。TSH 会刺激甲状腺激素分泌,是甲状腺细胞主要生长因子,在临床上可以刺激甲状腺癌生长、侵袭和血管生成^[26-28]。本研究结果表明,TSH 是 PTC 患者淋巴结转移预测因素,促进甲状腺癌发展。有关荟萃分析也显示较高血清 TSH 水平与甲状腺癌病灶尺寸、恶性程度和淋巴结转移显著相关^[26]。

TPOAB 是甲状腺自身免疫抗体,有研究表明高水平 TPOAB 会阻碍 PTC 疾病进展^[29-30]。本研究结果显示,当 TPOAB ≥ 340 IU/mL 时,LLNM 风险降低。目前,BRAF^{V600E} 基因突变与淋巴结转移的关系仍存在争议,更多研究支持 BRAF^{V600E} 突变与淋巴结转移呈正相关性^[31],但本研究中两者之间关系并不显著,这与其他几项研究获得的结果一致^[32-33]。本研究病理结果显示,91.0% 患者都属于低危型 PTC,因此没有将低高危病理分型纳入研究。这项研究虽作两个中心回顾性研究但仍然存在样本量较少的局限性,结局存在偏倚,未来需要更大样本量且多中心前瞻性研究,整合更多影响因素以进一步提高预测能力。

综上所述,本研究表明 CLNM 数目、病灶位置、FT3、TSH 及 TPOAB 水平是预测直径 >10 mm PTC 患者 LLNM 重要因素。本研究列线图预测模型可以用于评估 LLNM 的风险程度,以辅助临床医师制定治疗方案。

参考文献:

- [1] 刘燕,曹广磊,陈丽.超声引导下细针穿刺和 BRAF^{V600E} 分子检测在甲状腺癌诊断中的价值[J].山东大学学报(医学版),2022,60(10):57-61.
LIU Yan, CAO Guanglei, CHEN Li. Ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy and BRAF^{V600E} molecular detection in the diagnosis of thyroid cancer[J]. Journal of Shandong University (Health Sciences), 2022, 60(10): 57-61.
- [2] 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.
- [3] Heng Y, Feng S, Yang Z, et al. Features of lymph node metastasis and structural recurrence in papillary thyroid carcinoma located in the upper portion of the thyroid: a retrospective cohort study [J]. *Front Endocrinol*, 2022, 12: 793997. doi:10.3389/fendo.2021.793997.
- [4] Feng JW, Ye J, Hong LZ, et al. Nomograms for the prediction of lateral lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: Stratification by size [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 944414. doi:10.3389/fonc.2022.944414.
- [5] Gao L, Li X, Xia Y, et al. Large-volume lateral lymph node metastasis predicts worse prognosis in papillary thyroid carcinoma patients with N1b [J]. *Front Endocrinol*, 2022, 12: 815207. doi:10.3389/fendo.2021.815207.
- [6] 张宏,钱林学.甲状腺乳头状癌超声特征预测侧颈区淋巴结转移的研究[J].中国医药生物技术,2023,18(4):344-349.
ZHANG Hong, QIAN Linxue. Predictive value of ultrasonographic features of papillary thyroid carcinoma nodules for lateral cervical lymph node metastasis [J]. *Chinese Medicinal Biotechnology*, 2023, 18(4): 344-349.
- [7] Song WJ, Um IC, Kwon SR, et al. Predictive factors of lymph node metastasis in papillary thyroid cancer [J]. *PLoS One*, 2023, 18(11): e0294594. doi:10.1371/journal.pone.0294594.
- [8] 邵长秀,贺青卿,庄晓璇,等.934 例甲状腺微小乳头状癌颈淋巴结部位转移及危险因素[J].山东大学学报(医学版),2023,61(2):57-64.
SHAO Changxiu, HE Qingqing, ZHUANG Xiaoxuan. Patterns and risk factors of cervical lymph node metastasis in 934 cases of papillary thyroid microcarcinoma [J]. *Journal of Shandong University (Health Sciences)*, 2023, 61(2): 57-64.
- [9] Liu JJ, Liu LP, Zhang YJ, et al. Analysis of characteristics microvessel density of thyroid malignant and benign nodules on contrast-enhanced ultrasonography [J]. *AUTD*, 2018, 2(3): 167-172.
- [10] 徐震纲,刘绍严.分化型甲状腺癌颈侧区淋巴结清扫专家共识(2017 版)[J].中国实用外科杂志,2017,37(9):985-991.
- [11] Caliskan O, Unlu MT, Yanar C, et al. Predictive factors affecting the development of lateral lymph node metastasis in papillary thyroid cancer [J]. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul*, 2023, 57(3): 312-319.
- [12] White C, Weinstein MC, Fingeret AL, et al. Is less more? a microsimulation model comparing cost-effectiveness of the revised American Thyroid Association's 2015

- to 2009 guidelines for the management of patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer [J]. *Ann Surg*, 2020, 271(4): 765-773.
- [13] Takami H, Ito Y, Okamoto T, et al. Therapeutic strategy for differentiated thyroid carcinoma in Japan based on a newly established guideline managed by Japanese Society of Thyroid Surgeons and Japanese Association of Endocrine Surgeons[J]. *World J Surg*, 2011, 35(1): 111-121.
- [14] Lai SW, Fan YL, Zhu YH, et al. Machine learning-based dynamic prediction of lateral lymph node metastasis in patients with papillary thyroid cancer [J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 1019037. doi: 10.3389/fendo.2022.1019037.
- [15] Arishi AA, Abualhana F, Sferra J. Horner's syndrome following thyroid surgery [J]. *Cureus*, 2023, 15(9): e45825. doi:10.7759/cureus.45825.
- [16] Kim SK, Park I, Hur N, et al. Patterns, predictive factors and prognostic impact of multilevel metastasis in N1b papillary thyroid carcinoma [J]. *Br J Surg*, 2017, 104(7): 857-867.
- [17] Feng Y, Min Y, Chen H, et al. Construction and validation of a nomogram for predicting cervical lymph node metastasis in classic papillary thyroid carcinoma [J]. *J Endocrinol Invest*, 2021, 44(10): 2203-2211.
- [18] Feng JW, Hong LZ, Wang F, et al. A nomogram based on clinical and ultrasound characteristics to predict central lymph node metastasis of papillary thyroid carcinoma [J]. *Front Endocrinol*, 2021, 12: 666315. doi:10.3389/fendo.2021.666315.
- [19] So YK, Kim MJ, Kim S, et al. Lateral lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis for prevalence, risk factors, and location [J]. *Int J Surg*, 2018, 50: 94-103. doi: 10.1016/j.ijssu.2017.12.029.
- [20] Liu XN, Duan YS, Yue K, et al. The optimal extent of lymph node dissection in N1b papillary thyroid microcarcinoma based on clinicopathological factors and preoperative ultrasonography [J]. *Gland Surg*, 2022, 11(6): 1047-1056.
- [21] Gong J, Zhu B, Liu W, et al. Risk factors for lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: a retrospective study [J]. *Horm Metab Res*, 2023, 55(5): 315-322.
- [22] Wang Y, Deng C, Shu X, et al. Risk factors and a prediction model of lateral lymph node metastasis in cN0 papillary thyroid carcinoma patients with 1-2 central lymph node metastases [J]. *Front Endocrinol*, 2021, 12: 716728. doi: 10.3389/fendo.2021.716728.
- [23] Dolidze DD, Shabunin AV, Mumladze RB, et al. A narrative review of preventive central lymph node dissection in patients with papillary thyroid cancer- A necessity or an excess [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 906695. doi: 10.3389/fonc.2022.906695.
- [24] Dou Y, Hu D, Chen Y, et al. PTC located in the upper pole is more prone to lateral lymph node metastasis and skip metastasis [J]. *World J Surg Oncol*, 2020, 18(1): 188. doi:10.1186/s12957-020-01965-x.
- [25] 何小景, 刘洋, 刘华朋, 等. 血清甲状腺激素及抗体水平与分化型甲状腺癌风险等级的关系 [J]. *临床医学*, 2024, 44(1): 36-38.
- [26] Xu B, Gu SY, Zhou NM, et al. Association between thyroid stimulating hormone levels and papillary thyroid cancer risk: a meta-analysis [J]. *Open Life Sci*, 2023, 18(1): 20220671. doi: 10.1515/biol-2022-0671.
- [27] Mao A, An N, Wang J, et al. Association between preoperative serum TSH and tumor status in patients with papillary thyroid microcarcinoma [J]. *Endocrine*, 2021, 73(3): 617-624.
- [27] Xiang Y, Xu Y, Bhandari A, et al. Serum TSH levels are associated with postoperative recurrence and lymph node metastasis of papillary thyroid carcinoma [J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(6): 6108-6116.
- [29] Huang D, Zhi J, Zhang J, et al. Relationship between thyroid autoantibodies and recurrence of papillary thyroid carcinoma in children and adolescents [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 883591. doi: 10.3389/fonc.2022.883591.
- [30] Yang Y, Liu J, Shi X, et al. Clinical and pathological characteristics of patients with papillary thyroid carcinoma coexisting with Hashimoto's Thyroiditis: a retrospective cohort study [J]. *Cancer Control*, 2023, 30: 1073274 8231199647. doi:10.1177/10732748231199647.
- [31] Huang K, Gao N, Bian D, et al. Associations of BRAF^{V600E}, clinical pathology and imaging factors with the recurrence rate of papillary thyroid microcarcinoma [J]. *Exp Ther Med*, 2020, 20(6): 243. doi: 10.3892/etm.2020.9373.
- [32] Chang Q, Zhang J, Wang Y, et al. Nomogram model based on preoperative serum thyroglobulin and clinical characteristics of papillary thyroid carcinoma to predict cervical lymph node metastasis [J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 937049. doi: 10.3389/fendo.2022.937049.
- [33] Liu S, Liu C, Zhao L, et al. A prediction model incorporating the BRAFV600E protein status for determining the risk of cervical lateral lymph node metastasis in papillary thyroid cancer patients with central lymph node metastasis [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2021, 47(11): 2774-2780.