

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202423216

· 头颈肿瘤专栏 ·

临床淋巴结阴性甲状腺微小乳头状癌患者 中央区淋巴结转移危险因素分析

任婉丽, 李化静, 李宏慧, 邵渊, 白艳霞

(西安交通大学第一附属医院耳鼻咽喉头颈外科, 陕西 西安 710061)

摘要: **目的** 探讨临床淋巴结阴性(cN₀)甲状腺微小乳头状癌(PTMC)患者颈中央区淋巴结转移(CLNM)预测模型。**方法** 本研究纳入2015—2020年在西安交通大学第一附属医院耳鼻咽喉头颈外科手术确诊的cN₀-PTMC患者共1271例,根据手术记录和术后病理结果统计年龄、性别、肿瘤最大径、肿瘤位置、侧别、*BRAF*^{V600E}基因突变、伴结节性甲状腺肿(NG)和桥本氏甲状腺炎(HT)情况、腺外侵犯、被膜侵犯、颈淋巴结转移等临床病理资料,分析CLNM与各临床病理参数的相关性。**结果** 采用年龄45岁作为分类标准进行单因素分析。结果显示男性患者、年龄、肿瘤直径、是否伴HT、是否多灶性均与cN₀-PTMC发生CLNM相关($P < 0.05$)。伴NG、*BRAF*^{V600E}基因突变、肿瘤位置、腺外侵犯、肿瘤侧、被膜侵犯均与cN₀-PTMC发生CLNM无相关性($P > 0.05$)。继续进行非条件Logistic回归分析,结果显示男性患者($OR = 1.929, 95\% CI: 1.465 \sim 2.541$),年龄 ≤ 45 岁($OR = 2.581, 95\% CI: 2.004 \sim 3.324$),多灶性($OR = 1.675, 95\% CI: 1.276 \sim 2.197$)是cN₀-PTMC患者发生CLNM的独立危险因素;直径 ≤ 5 mm($OR = 0.603, 95\% CI: 0.463 \sim 0.785$)和伴HT($OR = 0.642, 95\% CI: 0.452 \sim 0.913$)是cN₀-PTMC患者发生CLNM的保护因素。伴HT是cN₀-PTMC患者*BRAF*^{V600E}基因野生型的危险因素($OR = 3.454, 95\% CI: 1.865 \sim 6.397$)。**结论** 男性患者、年龄 ≤ 45 岁、肿瘤直径 > 5 mm、不伴HT、多灶性是cN₀-PTMC患者发生CLNM的独立危险因素。伴HT是此类患者发生*BRAF*^{V600E}基因突变的保护因素,与其他临床病理特征无相关性。

关键词: 甲状腺微小乳头状癌;临床淋巴结阴性;中央区淋巴结转移;危险因素

中图分类号:R739.91

Analysis of risk factors of central lymph node metastasis in patients with clinical lymph node negative papillary thyroid microcarcinoma

REN Wanli, LI Huajing, LI Honghui, SHAO Yuan, BAI Yanxia

(Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China)

Abstract: **Objective** To explore the prediction model of cervical central lymph node metastasis (CLNM) in patients with clinical lymph node negative (cN₀) papillary thyroid microcarcinoma (PTMC). **Methods** A total of 1 271 cN₀-PTMC patients diagnosed by the Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery of the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University from 2015 to 2020 were enrolled in this study. According to the surgical records and postoperative pathological results, the clinicopathological data such as age, sex, maximum tumor diameter, tumor location, lateral type, concomitant nodular goiter (NG) and hashimoto's thyroiditis (HT), extraglandular invasion, capsule invasion and neck lymph node metastasis were calculated, and the correlations between CLNM and the clinicopathological parameters were analyzed. **Results** The age of 45 years was used as the classification standard for univariate analysis. The results showed that the incidence of CLNM in cN₀-PTMC was associated with male, age, tumor diameter, whether or not concomitant HT and multiple foci ($P < 0.05$). The incidence of CLNM in cN₀-PTMC was not associated with concomitant NG, *BRAF*^{V600E} gene mutation, tumor location, extraglandular invasion, lateral type and capsule invasion ($P > 0.05$). Unconditional Logistic regression analysis showed that male ($OR = 1.929, 95\% CI: 1.465 - 2.541$), ≤ 45 years old (OR

=2.581, 95% CI:2.004-3.324), multiple foci ($OR=1.675$, 95% CI:1.276-2.197) were independent risk factors for CLNM in cN₀-PTMC patients. Tumor diameter ≤ 5 mm ($OR=0.603$, 95% CI:0.463~0.785) and concomitant HT ($OR=0.642$, 95% CI:0.452~0.913) were protective factors for CLNM in cN₀-PTMC patients. Concomitant HT was the risk factor for the wild type of $BRAF^{V600E}$ gene in cN₀-PTMC patients ($OR=3.454$, 95% CI:1.865~6.397). **Conclusion**

Male, ≤ 45 years old, tumor diameter > 5 mm, without HT and multiple foci are independent risk factors for CLNM in cN₀-PTMC patients. Concomitant HT is a protective factor for $BRAF^{V600E}$ gene mutation in these patients, and there are no correlations with other clinicopathological features.

Keywords: Papillary thyroid microcarcinoma; Clinical lymph node negative; Central lymph node metastasis; Risk factor

随着超声和超声引导下细针穿刺细胞学的发展,发现了大量的甲状腺微小乳头状癌(papillary thyroid microcarcinoma, PTMC)患者。PTMC中央区淋巴结转移可明显增加术后局部肿瘤复发风险,降低患者生存率。临床上对临床淋巴结阴性(clinical lymph node negative, cN₀)PTMC患者治疗方式选择存在很大分歧。研究发现,PTMC早期便会发生颈部淋巴结转移,初诊时患者颈中央区淋巴结转移(central neck lymph node metastasis, CLNM)发生率在30%左右,临床依赖的术前超声检查对CLNM的准确判断具有一定的主观性和漏诊概率。基于以上原因,本研究对连续6年就诊于西安交通大学第一附属医院耳鼻咽喉头颈外科的cN₀-PTMC患者临床资料进行综合分析,以期建立高风险cN₀-PTMC患者预测模型,为临床决策提供助力。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究纳入2015年1月—2020年12月西安交通大学第一附属医院耳鼻咽喉头颈外科手术确诊的cN₀-PTMC患者共1271例,根据手术记录和术后病理结果统计年龄、性别、肿瘤最大径、肿瘤位置、侧别、伴结节性甲状腺肿(nodular goiter, NG)和桥本氏甲状腺炎(hashimoto's thyroiditis, HT)情况、腺外侵犯、被膜侵犯、鼠类肉瘤病毒致癌基因同源体B(v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B, BRAF)、颈淋巴结转移等临床病理资料。利用医院门诊信息系统及电话访问对所有病例进行追踪随访,随访时间1~6年,截止至2021年12月31日,无1例失访。

1.2 纳入、排除标准

纳入标准:①初次甲状腺手术科室为西安交通大学第一附属医院耳鼻咽喉头颈外科;②术者为耳鼻咽喉头颈外科头颈组专科医生;③术前在本院行甲状腺超声检查并有完整相关资料,且术前甲状腺

超声提示无恶性肿瘤颈部淋巴结转移征象;④术后病理证实为PTMC。

排除标准:①既往外院或本院其他科室甲状腺手术史;②术后病理提示合并其他病理类型甲状腺癌;③未成年人;④怀孕及哺乳期妇女;⑤因自身其他系统免疫性疾病服用免疫抑制剂者;⑥合并全身其他部位恶性肿瘤行放/化疗者。

1.3 统计学方法

本研究对连续6年cN₀-PTMC患者病理资料进行整理,计数资料用率(%)表示,年龄、肿瘤大小等计量资料不符合正态性分布的用中位数联合四分位数描述;组间差异采用Pearson's χ^2 或似然比 χ^2 进行分析,采用二元Logistic回归方程进行多因素分析, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 PTMC患者一般临床资料

如表1所示,研究共包含1271例cN₀-PTMC患者,其中男309例,女962例,比例为1:3.1;年龄20~78岁,中位年龄44岁;肿块直径中位数为7mm。行 $BRAF^{V600E}$ 基因突变检测者494例,共检出突变者432例,突变率为87.4%。行单侧腺叶+峡部+颈部中央区淋巴结清扫术者766例,行全切+颈部中央区淋巴结清扫术者505例。发生CLNM者437例,转移率为34.4%。

2.2 cN₀-PTMC发生CLNM危险单因素分析

按照2016版中国《甲状腺微小乳头状癌诊断与治疗专家共识》,对于无其他高危因素的肿瘤直径 ≤ 5 mm的PTMC可建议密切观察,故本文收集术后病理中肿瘤最大径进行统计,选用5mm作为肿瘤直径分界值进行分析更能对临床实践提供数据支持。对比第八版甲状腺癌AJCC TNM分期系统中将患者年龄分界值提高到了55岁,但本中心数据分析,患者年龄中位数更接近于第七版45岁分界点,故仍选用45岁作为分割点进行分析。

采用年龄 45 岁作为分类标准进行单因素分析。结果显示患者性别($\chi^2 = 27.020, P < 0.001$)、年龄($\chi^2 = 52.438, P < 0.001$)、肿瘤直径($\chi^2 = 14.146, P < 0.001$)、是否伴 HT($\chi^2 = 6.797, P < 0.05$)、是否多灶性($\chi^2 = 9.049, P < 0.05$)均与 cN₀-PTMC 发生 CLNM 相关。

伴 NG($\chi^2 = 0.593, P > 0.05$)、*BRAF*^{V600E} 基因突变($\chi^2 = 0.722, P > 0.05$)、肿瘤位置($\chi^2 = 3.471, P > 0.05$)、腺外侵犯($\chi^2 = 0.436, P > 0.05$)、肿瘤侧别($\chi^2 = 6.044, P > 0.05$)、被膜侵犯($\chi^2 = 3.745, P > 0.05$)均与 cN₀-PTMC 发生 CLNM 无相关性,如表 1 所示。

2.3 cN₀-PTMC 发生 CLNM 危险因素多因素分析

将单因素分析结果中 $P < 0.05$ 的类别纳入到非条件 Logistic 回归方程中,结果显示 cN₀-PTMC 男性患者发生 CLNM 的风险是女性的 1.929 倍($OR = 1.929, 95\% CI: 1.465 \sim 2.541$); ≤ 45 岁者较 > 45 岁者发生 CLNM 的风险提高 2.581 倍($OR = 2.581, 95\% CI: 2.004 \sim 3.324$); 多灶较单灶患者发生 CLNM 的风险提高 1.675 倍($OR = 1.675, 95\% CI: 1.276 \sim 2.197$); 肿瘤直径 ≤ 5 mm ($OR = 0.603, 95\% CI: 0.463 \sim 0.785$)和伴 HT 者发生 CLNM 的风险降低($OR = 0.642, 95\% CI: 0.452 \sim 0.913$),见表 2。

表 1 cN₀-PTMC 发生 CLNM 危险因素分析 [例(%)]

类别	CLNM		χ^2	P
	阳性	阴性		
性别				
男	144(46.6)	165(53.4)	27.020	<0.001
女	293(30.5)	669(69.5)		
年龄(岁)				
≤ 45	300(43.2)	395(56.8)	52.438	<0.001
> 45	137(23.8)	439(76.2)		
肿瘤直径(mm)				
≤ 5	120(27.5)	317(72.5)	14.146	<0.001
> 5	317(38.0)	517(62.0)		
伴 NG				
是	102(32.6)	211(67.4)	0.593	>0.05
否	335(35.0)	623(65.0)		
伴 HT				
是	53(26.4)	148(73.6)	6.797	<0.05
否	384(35.9)	686(64.1)		
<i>BRAF</i> ^{V600E} 基因突变				
突变	149(34.5)	283(65.5)	0.722	>0.05
野生	18(29.0)	44(71.0)		

续表 1

类别	CLNM		χ^2	P
	阳性	阴性		
肿瘤位置				
上极	55(26.8)	150(73.2)	3.471	>0.05
中极	92(31.2)	203(68.8)		
下极	108(34.3)	207(65.7)		
峡部	7(26.9)	19(73.1)		
多灶性				
是	142(40.9)	205(59.1)	9.049	<0.05
否	295(31.9)	629(68.1)		
腺外侵犯				
是	23(38.3)	37(61.7)	0.436	>0.05
否	414(34.2)	797(65.8)		
侧别				
单侧	338(33.3)	677(66.7)	6.044	>0.05
双侧	87(39.2)	135(60.8)		
峡部	7(26.9)	19(73.1)		
一叶+峡部	5(62.5)	3(37.5)		
侵犯被膜				
是	306(36.2)	539(63.8)	3.745	>0.05
否	131(30.8)	295(69.2)		

注: PTMC(甲状腺微小乳头状癌); cN₀(临床淋巴结阴性); CLNM(颈部中央区淋巴结转移); NG(结节性甲状腺肿); HT(桥本氏甲状腺炎)。下同。

表 2 cN₀-PTMC 发生 CLNM 危险因素多因素 Logistic 回归分析

类别	B	OR	95% CI	P
性别	0.657	1.929	1.465 ~ 2.541	0.000
年龄	0.947	2.581	2.004 ~ 3.324	0.000
肿瘤直径	-0.506	0.603	0.463 ~ 0.785	0.000
伴 HT	-0.443	0.642	0.452 ~ 0.913	0.014
多灶性	0.516	1.675	1.276 ~ 2.197	0.000
常量	-1.284	0.277		0.000

2.4 *BRAF*^{V600E} 基因突变与 cN₀-PTMC 临床病理特征的相关性分析

本研究共有 494 例 cN₀-PTMC 患者进行 *BRAF*^{V600E} 基因突变检测,单因素分析显示 *BRAF*^{V600E} 基因突变与伴 HT($\chi^2 = 17.018, P < 0.001$)相关;与性别($\chi^2 = 0.000, P > 0.05$)、肿瘤直径($\chi^2 = 0.151, P > 0.05$)、年龄($\chi^2 = 0.194, P > 0.05$)、肿瘤多灶性($\chi^2 = 3.078, P > 0.05$)、被膜侵犯($\chi^2 = 0.143, P > 0.05$)、腺外侵犯($\chi^2 = 0.000, P > 0.05$)、伴 NG($\chi^2 = 0.022, P > 0.05$)无相关性,见表 3。

表3 $BRAF^{V600E}$ 基因突变与 cN_0 -PTMC 临床病理特点的关系 [例(%)]

类别	$BRAF^{V600E}$ 基因		χ^2	P
	突变	野生		
性别				
男	104 (87.4)	15 (12.6)	0.000	>0.05
女	328 (87.5)	47 (12.5)		
肿瘤直径 (mm)				
≤5	170 (86.7)	26 (13.3)	0.151	>0.05
>5	262 (87.9)	36 (12.1)		
年龄 (岁)				
≤45	231 (86.8)	35 (13.2)	0.194	>0.05
>45	201 (88.2)	27 (11.8)		
多灶性				
是	138 (91.4)	13 (8.6)	3.078	>0.05
否	294 (85.7)	49 (14.3)		
被膜侵犯				
是	296 (87.8)	41 (12.2)	0.143	>0.05
否	136 (86.6)	21 (13.4)		
腺外侵犯				
是	17 (89.5)	2 (7.7)	0.074	>0.05
否	415 (87.4)	60 (12.6)		
伴 HT				
是	49 (72.1)	19 (27.9)	17.018	<0.001
否	383 (89.9)	43 (10.1)		
伴 NG				
是	80 (87.9)	11 (12.1)	0.022	>0.05
否	352 (87.3)	51 (12.7)		

将单因素分析结果中 $P < 0.05$ 的类别纳入到非条件 Logistic 回归方程中,结果显示伴 HT 是 cN_0 -PTMC 患者 $BRAF^{V600E}$ 基因野生型的危险因素 ($OR = 3.454, 95\% CI: 1.865 \sim 6.397$); 如表 4 所示。

表4 $BRAF^{V600E}$ 基因突变危险因素多因素 Logistic 回归分析

类别	B	OR	95% CI	P
伴 HT	1.239	3.454	1.865 ~ 6.397	<0.001
常量	-2.187	0.112		0.000

3 讨论

本研究对 1 271 例 cN_0 -PTMC 患者颈淋巴结转移危险因素进行分析显示:患者性别、年龄、肿瘤直径、是否伴 HT、是否多灶性均与其具有相关性;多因素分析显示男性患者、年龄 ≤45 岁、>5 mm、不伴 HT、多灶性是 cN_0 -PTMC 患者发生 CLNM 的独立危险因素。我们还单独分析了 $BRAF^{V600E}$ 基因突变与 cN_0 -PTMC 临床病理特征的关系,发现伴 HT 时此类患者发生 $BRAF^{V600E}$ 基因突变的概率降低,而与其他各临床特征均无相关性。

研究发现女性患者 cN_0 -PTMC 的发生率远高于男性患者,但淋巴结转移率低于男性患者^[1]。分析认为女性患者的孕激素和雌激素水平高于男性患者,会影响垂体促性腺激素释放水平,从而引起这种女性患病率高于男性的现象;而男性患者为何颈部淋巴结区域性转移率高于女性患者,目前没有相应的机制研究。本研究也证实 PTMC 和 cN_0 -PTMC 男性患者发生 CLNM 的风险较女性而言明显升高,是其独立危险因素。Zhang 等^[2]对 1 304 例患者进行了回顾性分析,发现男性患者是 cN_0 -PTMC 患者 CLNM 的独立预测因子。Jiang 等^[3]发现在 cN_0 -PTMC 患者中,CLNM 与性别无关,不能作为其独立危险因素。性别对 PTMC 患病风险及其淋巴结转移的预测作用仍然存在争议。

由于 PTMC 的早期发现是甲状腺癌发病率迅速上升的主要原因,研究人员希望对 PTMC 的大小进行更详细的分层。普遍认为肿瘤直径在一定程度上代表了 PTMC 肿瘤细胞的淋巴结转移能力,肿瘤越大,越有可能突破被膜限制造成肿瘤播散。Jin 等^[4]对 673 例 PTMC 患者发生 CLNM 影响因素进行研究,提示肿瘤最大径 >5 mm 是 CLNM 的独立预测因子。此外,Yu 等^[5]回顾性分析 917 例 PTMC 患者的临床病理数据,得到与之相同的结论。大多数已发表的研究都接受和推荐将 5 mm 作为分界值^[2,6,9]。本研究也采用 5 mm 作为直径分界线,得出肿瘤直径 >5 mm 是 cN_0 -PTMC 发生 CLNM 的独立预测因子。

与肿瘤直径类似,年龄也是人类实体肿瘤临床分期系统中的一个重要参考因素。Yin 等^[10]认为年龄 <45 岁的 PTMC 患者 CLNM 风险显著高于 45 岁以上者。Wang 等^[8]对 8 668 例 PTMC 患者进行了研究,发现将年龄截点值定为 55 岁,年龄 >55 岁者较小于该年龄的患者 CLNM 发生率明显降低。我们之前发表的一篇相关文章也证实年龄 <55 岁是 CLNM 的独立危险因素^[11]。本研究采用 45 岁作为分界值,得出与上述研究相同的结论。

$BRAF^{V600E}$ 突变作为甲状腺乳头状癌中最常见的基因突变,有研究报道,在韩国、美国、意大利和中国,PTMC 患者 $BRAF^{V600E}$ 突变率分别为 69%、64%、44% 和 40%^[12],这种突变率的异质性可能与不同国家颈部超声检查应用的普遍性及不同人种对疾病易感性不同有关。 $BRAF^{V600E}$ 突变在 PTMC 患者风险分层中的作用仍存在争议。Zhou 等^[13]通过检测甲状腺组织中 $BRAF^{V600E}$ 基因突变频率,发现 $BRAF^{V600E}$

基因突变与 PTMC 淋巴结转移相关。来自俄罗斯和日本的两个 PTMC 系列研究未能证明 *BRAF*^{V600E} 基因突变与临床病理特征有任何关联^[14]。本研究也得出与之相似的结论,另外还发现伴 HT 是 PTMC 患者 *BRAF*^{V600E} 基因突变的保护因素,其预后价值还需继续研究。

本研究未发现肿瘤位置与 cN₀-PTMC 患者 CLNM 之间存在关联,可能与病历资料中肿瘤位置记录有缺失导致数据不全有关。但 Xu 等^[15]发现在 PTMC 单一癌灶患者中,病灶位于下极与发生 CLNM 的高风险显著相关。Luo 等^[7]发现癌灶位于下极与 CLNM 高风险有关。不同的淋巴流动途径可能是造成这种现象的一种合理解释。

虽然大多数肿瘤分期系统不包括多灶性,但多灶性被普遍认为是 PTMC 患者 CLNM 的独立危险因素。本研究证实多灶较单灶患者发生 CLNM 的风险提高 1.675 倍。我们此前的一项研究也证实多灶性是 PTMC 中央区和颈侧区淋巴结转移的独立预测因子^[11]。相反,Zhou 等^[16]通过多因素分析得出多灶性与 CLNM 无显著相关性。对于多灶性和 CLNM 之间的关系尚缺乏共识。

cN₀-PTMC 患者肿瘤扩展至被膜或突破被膜侵犯邻近或远处重要神经、肌肉等组织更容易发生 CLNM。Liu 等^[17]研究证实与局限于被膜内的 cN₀-PTMC 相比,延伸至被膜或邻近组织的肿瘤发生 CLNM 的可能性更高。Gülben 等^[18]和 Wang 等^[19]均报道肿瘤组织浸润甲状腺被膜可明显增加淋巴结转移概率,是淋巴结转移的重要危险因素之一。Zhao 等^[20]研究发现被膜侵犯与 PTMC 颈淋巴结转移之间无统计学意义。本研究发现被膜侵犯和腺外侵犯与 cN₀-PTMC CLNM 无相关性。未来我们需要在临床表现和分子机制方面研究明显腺外侵犯和轻度扩张如被膜侵犯对 cN₀-PTMC 淋巴结转移的影响。

目前认为甲状腺乳头状癌伴 HT 患者的主要特点是女性人群高发,但预后较单纯甲状腺乳头状癌患者要更好。本研究发现同时伴 HT 的 cN₀-PTMC 患者其 CLNM 发生率低于不伴 HT 患者,伴 HT 是 cN₀-PTMC 颈部 CLNM 的保护因素。但 Zhao 等^[20]发现 PTMC 伴 HT 的患者 CLNM 的发生率与不伴 HT 患者之间无统计学差异。一项病例对照研究发现 HT 可明显增加年轻人患 PTMC 的风险^[21]。因此我们认为自身免疫性甲状腺疾病与甲状腺癌之间的关联仍需进行深入的机制研究。NG 作为一种甲状

腺良性疾病,最近研究表明,多发 NG 的隐匿性恶性肿瘤风险约为 18%^[22]。本研究发现虽然 1/5 以上的 PTMC 患者同时伴 NG,但未发现其与 PTMC 颈淋巴结转移之间存在相关性。

综上所述,当 cN₀-PTMC 患者为男性、年龄 ≤45 岁、肿瘤直径 >5 mm、不伴 HT、多灶性等特征时,我们建议临床上实施预防性颈部中央区淋巴结清扫术,以降低此类患者术后复发风险,关于伴 HT 与 *BRAF*^{V600E} 基因突变之间的内在关系还需进一步探索。

参考文献:

- [1] Ito Y, Tomoda C, Uruno 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.
- [2] Zhang Q, Wang Z, Meng X, et al. Predictors for central lymph node metastases in cN₀ papillary thyroid microcarcinoma (mPTC): A retrospective analysis of 1 304 cases[J]. *Asian J Surg*, 2019, 42 (4): 571-576.
- [3] Jiang LH, Chen C, Tan Z, et al. Clinical characteristics related to central lymph node metastasis in cN₀ papillary thyroid carcinoma: A retrospective study of 916 patients[J]. *Int J Endocrinol*, 2014, 2014: 385787.
- [4] Jin WX, Ye DR, Sun YH, et al. Prediction of central lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma according to clinicopathologic factors and thyroid nodule sonographic features: a case-control study[J]. *Cancer Manag Res*, 2018, 10: 3237-3243.
- [5] Yu X, Song X, Sun W, et al. Independent risk factors predicting central lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma[J]. *Horm Metab Res*, 2017, 49 (3): 201-207.
- [6] Feng JW, Pan H, Wang L, et al. Determine the optimal extent of thyroidectomy and lymphadenectomy for patients with papillary thyroid microcarcinoma[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10: 363.
- [7] Luo Y, Zhao Y, Chen K, et al. Clinical analysis of cervical lymph node metastasis risk factors in patients with papillary thyroid microcarcinoma[J]. *J Endocrinol Invest*, 2019, 42 (2): 227-236.
- [8] Wang Y, Guan Q, Xiang J. Nomogram for predicting central lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: A retrospective cohort study of 8 668 patients[J]. *Int J Surg*, 2018, 55: 98-102.
- [9] Cheng F, Chen Y, Zhu L, et al. Risk factors for cervical lymph node metastasis of papillary thyroid microcarcinoma: A single-center retrospective study [J]. *Int J Endocrinol*, 2019, 2019: 8579828.
- [10] Yin X, Liu C, Guo Y, et al. Influence of tumor extent on central lymph node metastasis in solitary papillary thyroid microcarcinomas: a retrospective study of 1 092 patients[J]. *World J Surg*

- Oncol, 2017, 15 (1): 133.
- [11] 任婉丽,戴皓,杨郝,等. 甲状腺微小乳头状癌颈部淋巴结转移危险因素分析[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2021, 27 (1): 6-11.
- [12] Rodrigues AC, Penna G, Rodrigues E, et al. The genetics of papillary microcarcinomas of the thyroid; Diagnostic and prognostic implications[J]. Curr Genomics, 2017, 18 (3): 244-254.
- [13] Zhou C, Li J, Wang Y, et al. Association of BRAF gene and TSHR with cervical lymph node metastasis of papillary thyroid microcarcinoma[J]. Oncol Lett, 2019, 17 (1): 183-194.
- [14] Sedliarou I, Saenko V, Lantsov D, et al. The BRAFT1796A transversion is a prevalent mutational event in human thyroid microcarcinoma[J]. Int J Oncol, 2004, 25 (6): 1729-1735.
- [15] Xu D, Lv X, Wang S, et al. Risk factors for predicting central lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014, 7 (9): 6199-6205.
- [16] Zhou YL, Gao EL, Zhang W, et al. Factors predictive of papillary thyroid micro-carcinoma with bilateral involvement and central lymph node metastasis: a retrospective study[J]. World J Surg Oncol, 2012, 10: 67.
- [17] Liu W, Wang S, Xia X. Risk factor analysis for central lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma[J]. Int J Gen Med, 2021, 14: 9923-9929.
- [18] Gülben K, Berberoğlu U, Celen O, et al. Incidental papillary microcarcinoma of the thyroid-factors affecting lymph node metastasis [J]. Langenbecks Arch Surg, 2008, 393 (1): 25-29.
- [19] Wang W, Gu J, Shang J, et al. Correlation analysis on central lymph node metastasis in 276 patients with cN₀ papillary thyroid carcinoma[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2013, 6 (3): 510-515.
- [20] Zhao L, Sun X, Luo Y, et al. Clinical and pathologic predictors of lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinomas[J]. Ann Diagn Pathol, 2020, 49: 151647.
- [21] Liu Y, Li C, Zhao W, et al. Hashimoto's thyroiditis is an important risk factor of papillary thyroid microcarcinoma in younger adults[J]. Horm Metab Res, 2017, 49 (10): 732-738.
- [22] Karalus M, Tamatea JA, Conaglen HM, et al. Rates of unsuspected thyroid cancer in multinodular thyroid disease[J]. N Z Med J, 2018, 131 (1468): 69-74.

(收稿日期:2023-07-10)

本文引用格式:任婉丽,李化静,李宏慧,等. 临床淋巴结阴性甲状腺微小乳头状癌患者中央区淋巴结转移危险因素分析[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2024, 30(3): 34-39. DOI: 10.11798/j.issn.1007-1520.202423216

Cite this article as:REN Wanli, LI Huajing, LI Honghui, et al. Analysis of risk factors of central lymph node metastasis in patients with clinical lymph node negative papillary thyroid microcarcinoma [J]. Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg, 2024, 30(3): 34-39. DOI: 10.11798/j.issn.1007-1520.202423216