

甲状腺乳头状癌中央区淋巴结转移的相关临床因素分析

方中音, 梅金玉*

安徽医科大学第二附属医院耳鼻咽喉 - 头颈外科, 安徽 合肥

收稿日期: 2024年5月26日; 录用日期: 2024年6月21日; 发布日期: 2024年6月28日

摘要

目的: 分析不同因素对甲状腺乳头状癌患者中央区淋巴结转移的影响, 从而帮助医生们能从多角度分析, 成为术中是否行中央区淋巴结清扫的依据。方法: 收集2022年6月至2024年2月就诊于安徽医科大学第二附属医院的甲状腺乳头状癌患者, 共76例, 收集一般资料, 包括: 性别、年龄; 肿瘤相关特征包括: 肿瘤双侧性、是否多发病灶、肿瘤大小、与被膜距离关系、BRAF基因突变情况; 超声检查结果包括: 肿瘤位置、纵横比、有无血流通过、钙化情况。应用SPSS软件(版本25.0)对收集数据进行统计学分析, 中央区淋巴结转移阳性组和阴性组的组间比较, 分类资料使用卡方检验, 计量资料比较采用t检验, 方差不齐时采用秩和检验。采用多因素Logistic回归分析法进行中央区淋巴结转移相关临床危险因素的分析。结果: 单因素回归分析提示: 在甲状腺乳头状癌中央区淋巴结转移组与未转移组间肿瘤大小、原发肿瘤为单发或多发、是否伴钙化总体分布均存在显著性差异($p < 0.05$), 有统计学意义。而年龄、性别、双侧性、肿瘤与被膜间距离、BRAF基因是否突变、肿瘤位置、有无血流通过两组间无显著性差异($p > 0.05$), 无统计学意义。对因素进行多因素Logistic回归分析, 变量进入方法为逐步进入法, 得出肿瘤大小具有显著性差异($p < 0.05$), 是影响中央区淋巴结转移的独立因素。根据OR值可知, 肿瘤越大的患者出现中央区淋巴结转移的可能性更高。结论: 术前超声检查提示甲状腺乳头状癌直径大、多发、伴有钙化的发生中央区淋巴结转移可能性较大, 对术前超声未提示中央区淋巴结转移患者, 术中是否行预防性颈部淋巴结清扫有着借鉴作用, 从而减小甲状腺乳头状癌患者术后复发可能, 改善部分患者由于复发所致生存质量及生存时间的降低, 对患者术后生活质量提高有着积极意义, 所以, 术前进行良好的颈部淋巴结转移评估有着极其重要的临床意义。

关键词

甲状腺乳头状癌, 中央区淋巴结转移, Logistic回归分析

Analysis of Clinical Factors Related to Central Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Carcinoma

*通讯作者。

文章引用: 方中音, 梅金玉. 甲状腺乳头状癌中央区淋巴结转移的相关临床因素分析[J]. 临床医学进展, 2024, 14(6): 990-999. DOI: 10.12677/acm.2024.1461869

Zhongyin Fang, Jinyu Mei*

Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei Anhui

Received: May 26th, 2024; accepted: Jun. 21st, 2024; published: Jun. 28th, 2024

Abstract

Objective: To analyze the effects of different factors on central lymph node metastasis in patients with papillary thyroid carcinoma, so as to help doctors analyze whether to perform intraoperative central lymph node exploration and dissection from multiple perspectives. **Methods:** A total of 76 patients with thyroid nodules who were admitted to the Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University from June 2022 to February 2024 were selected, and general data, including gender and age, were collected. Tumor-related characteristics, including bilateral tumor, multiple lesions, tumor size, distance from the capsule, BRAF gene mutations; ultrasonography findings, including tumor location, aspect ratio, presence or absence of blood flow, and calcifications. SPSS software (version 25.0) was used for statistical analysis of the collected data, and the group was compared between the positive and negative groups for central lymph node metastasis, and the chi-square test was used for categorical data, the t-test was used for continuous data comparison, and the rank-sum test was used for irregular variance. Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the clinical risk factors related to lymph node metastasis in the central region. **Results:** Univariate regression analysis showed that there were significant differences in tumor size, single or multiple primary tumors, and whether there was calcification between the central lymph node metastasis group and the non-metastasis group of papillary thyroid carcinoma ($p < 0.05$). There were no significant differences in age, gender, bilaterality, distance from the capsule, BRAF gene mutation, tumor location, and blood flow between the two groups ($p > 0.05$) with statistical significance. Multivariate Logistic regression analysis was performed, and the variable entry method was stepwise entry method, and it was concluded that there was a significant difference in tumor size ($p < 0.05$), without statistical significance, which was an independent factor affecting lymph node metastasis in the central region. Based on the OR value, patients with larger ultrasound aspect ratios are more likely to have central lymph node metastases. **Conclusions:** Preoperative ultrasound examination showed that the thyroid tumor was larger, more frequent and with calcification, and the central lymph node metastasis was more likely, which has a positive significance for the improvement of postoperative quality of life for patients with no central lymph node malignancy in preoperative ultrasound, so as to reduce the potential recurrence of papillary thyroid carcinoma patients after surgery, improve the quality of life and the reduction of survival time due to recurrence in some patients, and improve the postoperative quality of life of patients. A good preoperative assessment of cervical lymph node metastases is of great clinical significance.

Keywords

Papillary Thyroid Carcinoma, Central Lymph Node Metastasis, Logistic Regression Analysis

Copyright © 2024 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

甲状腺癌是最常见的内分泌恶性肿瘤,也是发病率增长最快的癌症,它在女性中更常见,数据显示,

我国城市地区女性甲状腺癌发病率位居女性所有恶性肿瘤的第4位, 并且我国甲状腺癌将以每年20%的速度持续增长[1]。在大多数地理区域和群体中, 男女比例为1:3 [2], 它是女性中第五大最常见的癌症。甲状腺癌影响的人群比大多数癌症更年轻恶性肿瘤, 诊断时的中位年龄为51岁, 43%的发病病例发生在45至64岁的患者中[3], 甲状腺乳头状癌(PTC)约占所有甲状腺癌的90%, 而PTC和滤泡状甲状腺癌(Follicular Thyroid Carcinoma, FTC)合称分化型甲状腺癌(Differentiated Thyroid Carcinoma, DTC)。

PTC常转移至中央区淋巴结。在12%至81%的病例中发现了PTC的淋巴结转移, 这取决于外科医生的淋巴结清扫的完整性和病理学家对淋巴结的仔细检查程度[3]。而对临床上淋巴结阴性的PTC患者的常规预防性CND是有争议的。考虑到在中央区淋巴结转移的概率很高, 一些外科医生通常会行中央区淋巴结清扫术(Central Lymph Node Dissection, CND) [4]。但是, 其他专家指出, 当甲状腺切除术联合CND时, 并发症发生率较高, 但生存率没有明显改善[5]。

甲状腺乳头状癌患者日益增多, 其预后较好, 而颈部淋巴结转移与否是预后的重要影响因素之一, 因此术前评估有无淋巴结转移极其重要, 但是目前检查手段, 无论是超声、穿刺、影像学检查, 都有其弊端, 尤其是对于超声不能发现的中央区淋巴结, 各指南意见并不统一, 所以, 为了提高术前诊断淋巴结转移准确率、改善患者主观舒适度, 本研究拟通过分析不同因素对甲状腺乳头状癌患者中央区淋巴结转移的影响, 从而帮助医生们能从多角度分析是否术中行中央区淋巴结探查和清扫。

2. 资料和方法

2.1. 一般资料

本研究临床相关数据均来自2022年6月至2024年2月期间就诊于安徽医科大学第二附属医院耳鼻喉头颈外科的甲状腺乳头状癌患者, 共76例。

2.1.1. 纳入标准

1) 具有完整的临床资料; 2) 术前均有三甲及以上级别医院的甲状腺超声报告; 3) 均为初次行甲状腺手术且术后病检提示为PTC; 4) 术前或术后均行BRAF基因检测检查; 5) 患者肿瘤原发于甲状腺。

2.1.2. 排除标准

1) 既往有甲状腺疾病病史; 2) 既往有甲状腺手术和颈部照射史; 3) 合并其他部位的恶性肿瘤者; 4) 术中未行中央区淋巴结探查且未行中央区淋巴结清扫术者。

2.2. 数据收集

一般资料: 包括性别、年龄通过查询病例资料收集。其中将年龄分为 ≥ 55 岁和 < 55 岁两组肿瘤相关特征: 包括肿瘤双侧性、是否多发病灶、肿瘤大小、病理类型、BRAF基因突变情况、肿瘤与被膜间的距离关系, 通过查询术后病理报告采集。双侧或多灶性的患者肿瘤大小取癌灶最大直径。

相关检查: 甲状腺超声检查结果, 均为三甲及以上级别医院的甲状腺超声报告。超声检查结果包括: 肿瘤位置、纵横比、有无血流通过、钙化情况。

其中, 肿瘤位置分为上部(峡部记上部, 因甲状腺上份和峡部淋巴引流途径相同)、中部、下部、多区域。当肿瘤占多个不同区域时记为多区域。PTC及CLNM的病理诊断标准及组织学分类标准参考2017版内分泌肿瘤WHO分类。

手术方式: 对于所有纳入病例, 依据《甲状腺癌诊疗指南(2022版)》, 决定手术术式, 若为单侧叶切除, 则手术方式为: 患侧腺叶+峡部切除+中央区淋巴结清扫术(注: 若探查未见明显淋巴结, 则行中央区淋巴结探查术, 并依据超声检查选择是否行其它颈区淋巴结清扫), 若为全切, 则行双侧甲状腺叶+峡

部切除 + 中央区淋巴结清扫术(注: 若探查未见明显淋巴结, 则行中央区淋巴结探查术并依据超声检查选择是否行其它颈区淋巴结清扫), 中央区淋巴结清扫的范围包括气管前淋巴结及气管旁淋巴结, 下至胸骨上水平, 上至舌骨水平, 外侧至颈动脉鞘。

根据患者术后病理中央区淋巴结结果, 将纳入的病例分为 CLNM 阳性组和 CLNM 阴性组。

2.3. 统计学方法

应用 SPSS 软件(版本 25.0)对收集数据进行统计学分析。分类变量, 采用频数(百分比)表示, 偏态分布计量资料, 采用 M (IQR)表示, CLNM 阳性组和阴性组的组间比较, 分类资料使用卡方检验, 计量资料比较采用 t 检验, 方差不齐时采用秩和检验。采用多因素 Logistic 回归分析法进行中央区淋巴结转移相关临床危险因素的分析。以 $\alpha = 0.05$ 为水准, $p < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 一般资料分析

在纳入的 76 例 PTC 患者中, 年龄 < 55 岁有 59 例(77.6%), ≥ 55 岁有 27 例(22.4%); 男性 15 例(19.7%), 女性 61 例(80.3%); 肿瘤为单侧有 63 例(82.9%), 双侧 13 例(17.1%); 癌灶为单灶性的有 51 例(67.1%), 多灶性的 25 例(32.9%); BRAF 基因突变(+)有 68 例(89.5%), BRAF 基因突变(-)有 8 例(10.5%); 与被膜距离 < 1 mm 有 58 例(63.2%), 与被膜距离 ≥ 1 mm 有 18 例(36.8%); 肿瘤大小, 数据呈偏态分布中位数为 10 mm, 四分位间距为 11.8 mm; 术前超声检查结果分析, 纵横比 > 1 有 54 例(71.1%), ≤ 1 有 22 例(28.9%); 伴有钙化有 53 例(67.1%), 不伴钙化有 23 例(30.3%); 有血流通过有 62 例(50%)无血流通过有 14 例(50%); 在肿瘤位置分类中, 上部有 32 例(42.1%), 中部有 14 例(18.4%), 下部有 13 例(17.1%), 多区域有 17 例(22.4%) (见图 1~3)。

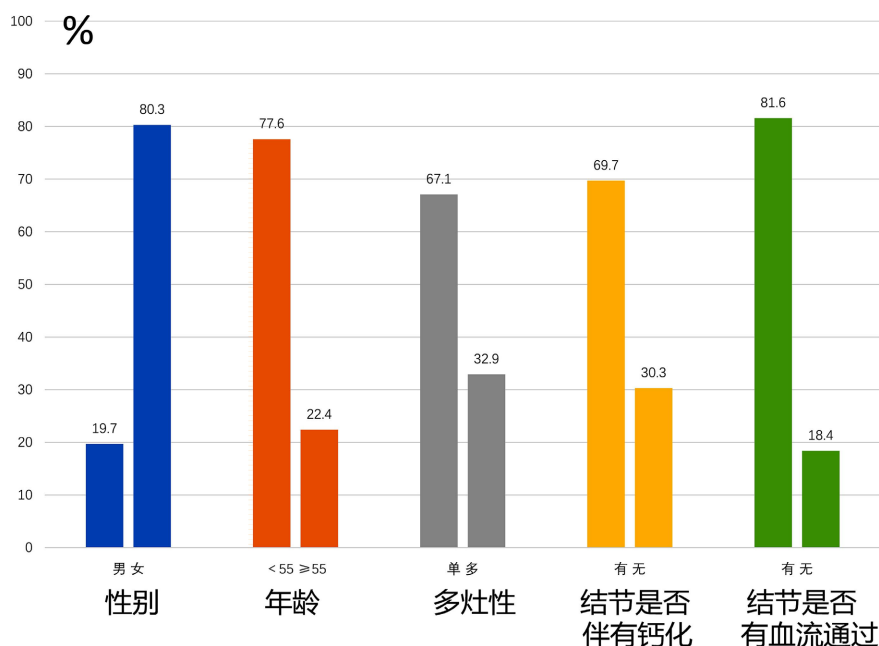


Figure 1. In this study, gender, age, number of lesions, whether there are lesions under ultrasound observation, and whether there is blood flow through the proportions

图 1. 本研究病例中, 性别、年龄、病灶数目、超声观察下是否伴有病灶、是否有血流通过的构成比例

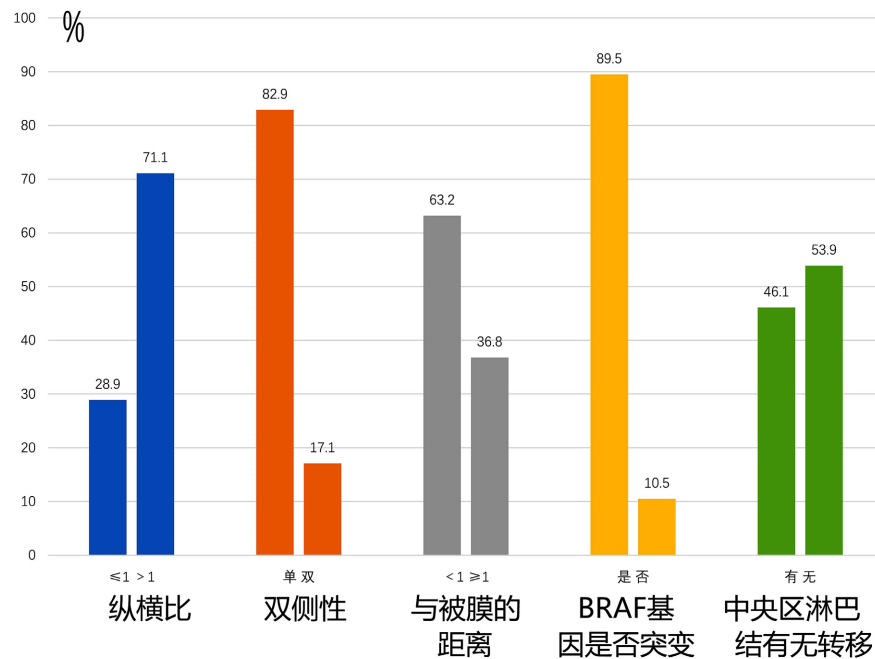


Figure 2. In this study, the incidence was unilateral or bilateral, the distance between the tumor and the capsule, the mutation of BRAF gene, the metastasis of lymph nodes in the central area, and the proportion of tumor aspect ratio under ultrasound observation

图 2. 本研究病例中, 发病为单侧还是双侧、肿瘤距离被膜距离、BRAF 基因突变情况、中央区淋巴结转移情况、超声观察下肿瘤纵横比情况的构成比例。

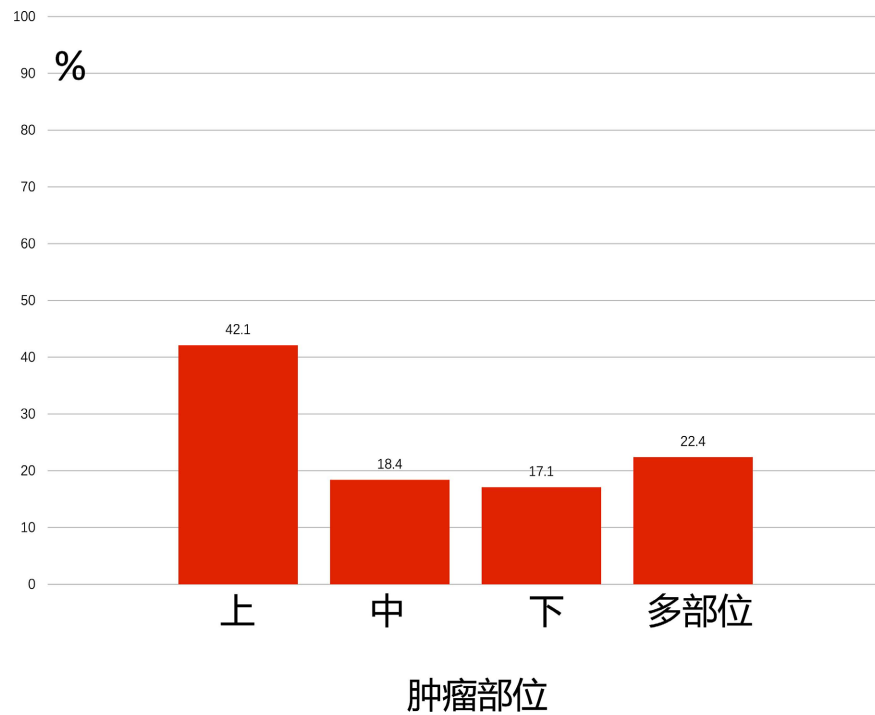


Figure 3. Proportion of tumor site composition (if the disease occurs at more than one site, it is considered to be multi-site)

图 3. 肿瘤部位的构成比例(超过一个部位发病的属于多部位)

3.2. 单因素分析

计量资料(肿瘤大小)单因素分析见表 1:

Table 1. Analysis of the effect of tumor size on CLNM
表 1. 分析肿瘤大小对 CLNM 的影响

	CLNM阴性	CLNM阳性	Z值	p值
肿瘤大小(mm)	8 (5.5)	15 (12.0)	-3.569	<0.001

计数资料(年龄、性别、双侧性、与被膜间距离、BRAF 基因是否突变、肿瘤位置、有无血流通过、结节有无钙化、多灶性)单因素分析见表 2:

Table 2. Univariate analysis of influencing factors of CLNM
表 2. 单因素分析 CLNM 影响因素

指标	CLNM阴性	CLNM阳性	χ^2 值	p值
性别			1.463	0.259
男	6 (14.6%)	9 (25.7%)	1.463	0.259
女	35 (85.4%)	26 (74.3%)		
年龄			0.210	0.647
>55 岁	31 (75.6%)	28 (80.0%)		
≥55 岁	10 (24.4%)	17 (20.0%)		
多灶性			4.830	0.028
单	32 (78.0%)	19 (54.3%)		
多	9 (22.0%)	16 (45.7%)		
是否伴有钙化			7.848	0.005
是	23 (56.1%)	30 (85.7%)		
否	18 (43.9%)	5 (14.3%)		
是否有血流通过			2.111	0.146
是	31 (75.6%)	31 (88.6%)		
否	10 (24.4%)	4 (11.4%)		
纵横比			2.525	0.134
≤1	15 (36.6%)	7 (20.0%)		
>1	26 (63.4%)	28 (80.0%)		
双侧性			3.391	0.066
单	37 (90.2%)	26 (74.3%)		
双	4 (9.8%)	9 (25.7%)		
与被膜距离			0.817	0.475
<1 mm	24 (58.5%)	24 (68.6%)		
≥1 mm	17 (41.5%)	11 (31.4%)		

续表

BRAF是否突变				
是	37 (90.2%)	31 (88.6%)	0.056	0.813
否	4 (9.8%)	4 (11.4%)		
肿瘤位置				
上	17 (41.5%)	15 (42.9%)	5.209	0.157
中	8 (19.5%)	6 (17.1%)		
下	10 (24.4%)	3 (8.6%)		
多部位	6 (14.6%)	11 (31.4%)		

单因素回归分析提示:在 PTC 中央区淋巴结转移组与未转移组间肿瘤大小、原发肿瘤为单发或多发、是否伴钙化总体分布均存在显著性差异($p < 0.05$),有统计学意义。而年龄、性别、双侧性、与被膜间距离、BRAF 基因是否突变、肿瘤位置、有无血流通过在两组间无显著性差异($p > 0.05$),无统计学意义。

3.3. 多因素分析

将单因素分析中有统计学意义的 3 个变量引入二分类变量 Logistic 回归分析,以 0.05 为入选变量的显著性水准,0.1 为剔除变量的显著性水准。本模型建立卡方值为:5.815, p 值为:0.562,大于 0.05,模型建立良好(见表 3)。

Table 3. Multivariate analysis of influencing factors of CLNM

表 3. 多因素分析 CLNM 影响因素

变量	回归系数	p值	OR值	95% CI (下限~上限)
肿瘤大小	0.106	0.010	1.112	1.026~1.205
多灶性	-0.688	0.061	0.502	0.160~1.582
钙化情况	-1.211	0.240	0.298	0.084~1.205

多因素 Logistic 回归分析提示:将单因素回归分析筛选出的具有统计学意义的因素进行多因素 Logistic 回归分析,得出肿瘤大小具有显著性差异($p < 0.05$),是影响 CLNM 的独立因素。根据 OR 值可知,肿瘤越大的患者出现 CLNM 的可能性更高。

4. 讨论

甲状腺癌是最常见的内分泌肿瘤,约占有内分泌肿瘤的 90%和所有恶性肿瘤的 4% [6]。目前,甲状腺癌的发病率为每年每 100,000 名居民中 5~10 例新发病例,在过去 30 年中,这一发病率增加了约 300%,从而成为全球增长最快的癌症,女性/男性比例为 3~4/1 [7]。在不同的组织型中,乳头状癌(PTC)属于分化型甲状腺癌(DTC)亚类,占有甲状腺肿瘤的 80%~85%。由于甲状腺颈部淋巴引流充足,PTC 中颈部淋巴结转移(CLNM)的发生率非常高,约占有病例的 60%~70% [7]。

因此,CLNM 的完全识别对于颈部手术的范围至关重要,而 CLNM 的持续存在是甲状腺癌复发和患者死亡的重要危险因素[8]。根据美国甲状腺协会(American Thyroid Association, ATA)的现行指南,超声被认为是评估 CLNM 存在的金标准方法。高频彩色多普勒超声对 PTMC 的诊断准确率高达 87.64%。然

而,当其用于 CLNM 的诊断时,彩色超声的灵敏度仅为 31.3%,远低于颈侧淋巴结转移的诊断(高达 93.8%)。这可能与 CLN 的独特解剖位置(毗邻甲状腺和含空气的气管)或其他技术因素有关[9]。

CLNM 的特异性超声特征包括高回声斑点、囊性坏死、圆润、钙化和无高回声肺门[10]。然而,超声手术的结果可能受到操作员培训和技能的高度影响。此外,在甲状腺切除术之前,这种技术不允许以与外侧隔室相同的精度准确评估颈部中央隔室。事实上,最近关于超声对颈部 PTC 转移性 LN 的诊断能力的 meta 分析显示,中央隔室的合并敏感性和特异性分别为 0.33 和 0.93,外侧隔室的合并敏感性和特异性分别为 0.70 和 0.84 [11]。

至于其它检查方法,如细胞学检查(FNAC),FNAC 的诊断敏感性约为 75%~85%,假阴性率为 6%~8%,但诊断样本不足的发生率接近 20%,总体准确率从 73%到 94%不等。

此外,PTC 有一定的复发率,且如果出现复发转移的患者生存率要比未出现复发患者显著降低,更严重的是,远处转移的患者 5 年生存率仅不到 53.3% [12]。若复发后行再次行手术,无论是手术难度,还是手术并发症发生可能性,都要远高于第一次,且有研究表明复发跟第一次手术未彻底清除潜在的病灶有关,尤其是对于 PTC 患者[13],综上考虑,临床上应更全面评估 PTC 患者是否发生颈部淋巴结转移。

既往研究者针对该问题,做过不少探索,根据中国肿瘤结转移(TNM)分期指南(2012 年版)和国外研究, ≥ 45 岁被认为是甲状腺癌的高危因素[14],这不难理解,因为时间越长,肿瘤发生转移的可能性也就越大,这与该研究结论是一致的,并且也符合甲状腺癌的表现,比如年纪越大,肿瘤分期也越高。值得注意的是,Ito 等人[15]报道,年龄越小,转移率越高,在 20 岁以下的 TC 患者中高达 50%。我们可以分析原因,可能是由于年轻人的甲状腺细胞活动更旺,或者发生癌变越早的细胞,恶性程度也越大,这些都是支持该研究结论的推测。

在 NCCN 肿瘤学临床实践指南中,肿瘤直径小于 1 cm 被认为是颈部淋巴结转移的高危因素[16]。肿瘤直径大于或小于 2 厘米的 PTC 患者相比,肿瘤直径大于 2 cm 的 PTC 患者具有更高的 CLNM 和颈侧淋巴结转移(LCLNM)率。在一项初步研究[17]中,有人提出,在 PTMC 中,肿瘤直径小于或大于 0.7 cm 在预测 CLNM 方面具有统计学意义。在这几项研究基础上,再结合本次研究,我们更认为肿瘤越大患者,发生颈部淋巴结转移可能性越高,而这也并不与 NCCN 肿瘤学临床实践指南相冲突,可能是由于不同分型的肿瘤特点所致,这也是本研究加上 BRAF 基因突变情况这一影响因素的原因,虽然由于条件限制,可测基因种类有限,并未发现 BRAF 基因与 PTC 患者 CLNM 的直接关系,但是相信,随着医疗发展,更多肿瘤相关基因会被研究,而在此基础上会有针对基因层次的治疗手段被开发出来。

Radowsky 等人[18]认为肿瘤细胞包膜浸润是 PTC 患者预后的关键危险因素。当包膜浸润发生时,PTC 细胞的侵袭性增加,这与甲状腺细胞外基质(ECM)对 PTC 淋巴结转移的抑制作用降低以及 PTC 细胞侵袭甲状腺致密淋巴网状系统有关[19]。这也是本研究纳入“肿瘤与被膜位置关系”这一影响因素进来所考虑到的地方,但是结果并不明确,可能与以下几点有关:本研究所测量肿瘤至被膜距离为肉眼所见,未在显微镜下精准测量,这可能导致所得结果并不能观察到两者间的明显关系;个体甲状腺结果并不一致,除被膜外,甲状腺附件血管、淋巴结与肿瘤的关系可能同样重要,但是在现今检查水平上,并不能精准到这一水平;每个病例由不同手术医生、病理医生协同完成,在测量肿瘤与被膜距离时,不同医生所得结果可能会有误差,尤其是在肉眼下观察数毫米的距离,尤为明显。

Kuo 等[20]报道,与单灶性 PTMC 相比,多灶性 PTMC 的转移率显著增加,经过本研究验证,得出的结论与其一致,故而可以总结经验,在临床工作中,若术前超声、CT 等发现患者甲状腺多灶肿瘤,建议行预防性中央区淋巴结清扫术。

Wang 等[21]发现甲状腺中下极的肿瘤更容易诱发 CLNM。研究得出,当病灶存在于上、中、下两极和峡部时,CLNM 率分别为 35.1%、48.8%、55.9%和 42.1%。本研究并未明确肿瘤部位与 CLNM 的关系,

可能需要以后扩大样本量等手段, 进一步明确两者关系。

此外, 除上述影响因素外, 国内外还有不少研究各种实验室指标与中央区淋巴结转移的关系, 如甲状腺球蛋白抗体水平、碘摄入水平等, 但是大多数关于这些的研究都未得出明确结论, 本研究未将这些因素纳入进来, 主要是考虑到, 由于甲状腺乳头状癌患者, 除超声、病理等检查由异常外, 其余检查很少有异常, 若想研究上述因素对淋巴结转移的影响, 则需纳入大量样本, 仔细排除其它干扰因素, 考虑到这些, 就不适合纳入上述因素了。

本研究所纳入的分析因素, 是整合他人研究结果所得, 但是并非一模一样, 而是在他人研究基础上予以改善、调整, 比如, 患者年龄, 有些研究是以 45 岁为分界线, 而本研究结合甲状腺癌指南, 以 55 岁为分界线, 如此, 得出的结果则更方便以后医生用来评估不同分期患者颈部淋巴结转移概率的大小, 从而更方便制定治疗方案; 而选择将超声检查结果、肿瘤空间位置纳入研究, 更是本研究的一个创新点, 虽然目前仅仅发现肿瘤大小与淋巴结转移关系密切, 其余因素与淋巴结转移的关系尚不明确, 但是可能随着样本量增多、检查技术进步, 肿瘤位置与淋巴结转移的关系可能就会逐渐浮出水面, 这为以后工作起到提示作用。

本研究结合前人基础, 针对肿瘤大小、是否浸润被膜、多灶性、位置、年龄等因素, 设计实验, 以探究不同因素对 PTC 患者颈部淋巴结转移的影响, 此外, 在此基础上, 增加甲状腺超声检查结果, 进行分析, 单因素分析中, 我们发现, 肿瘤大小、有无钙化、原发病灶数量, 对淋巴结转移影响巨大, 故而进一步通过多因素 Logistic 分析, 想要更进一步探究它们的关系, 可是这次原发病灶数量、钙化情况却被排除, 最后我们分析原因, 可能是以下几条: 样本量较少, 由于样本量不足, 导致分析结果不够清晰, 后期还需进一步扩大样本量, 需要进行大型多中心研究以更好的探索规律; 纳入指标准确性、一致性不足, 虽然超声检查结果均由三甲医院及以上单位提供, 但仍存在不同超声医生经验、习惯不同, 以至结果不能满足分析需要。

本研究尚存在一些局限, 第一, 该研究为单中心研究, 样本量较少, 在以后的研究中, 需进行大样本量、多中心的研究; 第二, 本研究术前检查、术中操作、术后病理检查等, 由于操作医生不同, 误差较大, 可进一步改良, 减小误差。

参考文献

- [1] 甲状腺癌诊疗指南(2022 年版) [J]. 中国实用外科杂志, 2022, 42(12): 1343-1357+1363. <https://doi.org/10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2022.12.02>
- [2] Haugen, B.R., Alexander, E.K., Bible, K.C., Doherty, G.M., Mandel, S.J., Nikiforov, Y.E., *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>
- [3] Randolph, G.W., Duh, Q., Heller, K.S., LiVolsi, V.A., Mandel, S.J., Steward, D.L., *et al.* (2012) 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. *Thyroid*, **22**, 1144-1152. <https://doi.org/10.1089/thy.2012.0043>
- [4] Machens, A., Hinze, R., Thomusch, O. and Dralle, H. (2001) Pattern of Nodal Metastasis for Primary and Reoperative Thyroid Cancer. *World Journal of Surgery*, **26**, 22-28. <https://doi.org/10.1007/s00268-001-0176-3>
- [5] Carling, T., Carty, S.E., Ciarleglio, M.M., Cooper, D.S., Doherty, G.M., Kim, L.T., *et al.* (2012) American Thyroid Association Design and Feasibility of a Prospective Randomized Controlled Trial of Prophylactic Central Lymph Node Dissection for Papillary Thyroid Carcinoma. *Thyroid*, **22**, 237-244. <https://doi.org/10.1089/thy.2011.0317>
- [6] Seib, C.D. and Sosa, J.A. (2019) Evolving Understanding of the Epidemiology of Thyroid Cancer. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, **48**, 23-35. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2018.10.002>
- [7] Shin, J.H., Baek, J.H., Chung, J., Ha, E.J., Kim, J., Lee, Y.H., *et al.* (2016) Ultrasonography Diagnosis and Imaging-Based Management of Thyroid Nodules: Revised Korean Society of Thyroid Radiology Consensus Statement and Recommendations. *Korean Journal of Radiology*, **17**, 370-395. <https://doi.org/10.3348/kjr.2016.17.3.370>

- [8] Liu, X., Zhu, L., Wang, Z., Cui, D., Chen, H., Duan, Y., *et al.* (2016) Evolutionary Features of Thyroid Cancer in Patients with Thyroidectomies from 2008 to 2013 in China. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 28414. <https://doi.org/10.1038/srep28414>
- [9] Lee, D.W., Ji, Y.B., Sung, E.S., Park, J.S., Lee, Y.J., Park, D.W., *et al.* (2013) Roles of Ultrasonography and Computed Tomography in the Surgical Management of Cervical Lymph Node Metastases in Papillary Thyroid Carcinoma. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, **39**, 191-196. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2012.07.119>
- [10] Hong, Y., Luo, Z., Mo, G., Wang, P., Ye, Q. and Huang, P. (2017) Role of Contrast-Enhanced Ultrasound in the Pre-Operative Diagnosis of Cervical Lymph Node Metastasis in Patients with Papillary Thyroid Carcinoma. *Ultrasound in Medicine & Biology*, **43**, 2567-2575. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2017.07.010>
- [11] Zhao, H. and Li, H. (2019) Meta-Analysis of Ultrasound for Cervical Lymph Nodes in Papillary Thyroid Cancer: Diagnosis of Central and Lateral Compartment Nodal Metastases. *European Journal of Radiology*, **112**, 14-21. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2019.01.006>
- [12] Papaleontiou, M., Chen, D.W., Banerjee, M., Reyes-Gastelum, D., Hamilton, A.S., Ward, K.C., *et al.* (2021) Thyrotropin Suppression for Papillary Thyroid Cancer: A Physician Survey Study. *Thyroid*, **31**, 1383-1390. <https://doi.org/10.1089/thy.2021.0033>
- [13] Zhang, Q., Li, J., Shen, H., Bai, X., Zhang, T. and Liu, P. (2022) Screening and Validation of Lymph Node Metastasis Risk-Factor Genes in Papillary Thyroid Carcinoma. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article ID: 991906. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.991906>
- [14] Verburg, F.A., Mäder, U., Tanase, K., Thies, E., Diessl, S., Buck, A.K., *et al.* (2013) Life Expectancy Is Reduced in Differentiated Thyroid Cancer Patients ≥ 45 Years Old with Extensive Local Tumor Invasion, Lateral Lymph Node, or Distant Metastases at Diagnosis and Normal in All Other DTC Patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **98**, 172-180. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2458>
- [15] Ito, Y., Miyauchi, A., Kihara, M., Takamura, Y., Kobayashi, K. and Miya, A. (2012) Relationship between Prognosis of Papillary Thyroid Carcinoma Patient and Age: A Retrospective Single-Institution Study. *Endocrine Journal*, **59**, 399-405. <https://doi.org/10.1507/endocrj.ej12-0044>
- [16] Haddad, R.I., Nasr, C., Bischoff, L., Busaidy, N.L., Byrd, D., Callender, G., *et al.* (2018) NCCN Guidelines Insights: Thyroid Carcinoma, Version 2.2018. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, **16**, 1429-1440. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2018.0089>
- [17] Shao, Y., Cai, X.J., Gao, L., Li, H. and Xie, L. (2009) Clinical Factors Related to Central Compartment Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Microcarcinoma: Clinical Analysis of 117 Cases. *National Medical Journal of China*, **89**, 403-405.
- [18] Radowsky, J.S., Howard, R.S., Burch, H.B. and Stojadinovic, A. (2014) Impact of Degree of Extrathyroidal Extension of Disease on Papillary Thyroid Cancer Outcome. *Thyroid*, **24**, 241-244. <https://doi.org/10.1089/thy.2012.0567>
- [19] Park, J.S., Chang, J.W., Liu, L., Jung, S. and Koo, B.S. (2017) Clinical Implications of Microscopic Extrathyroidal Extension in Patients with Papillary Thyroid Carcinoma. *Oral Oncology*, **72**, 183-187. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2017.02.008>
- [20] Kuo, S., Lin, S., Chao, T., Hsueh, C., Lin, K. and Lin, J. (2013) Prognosis of Multifocal Papillary Thyroid Carcinoma. *International Journal of Endocrinology*, **2013**, Article ID: 809382. <https://doi.org/10.1155/2013/809382>
- [21] Wang, W., Gu, J., Shang, J. and Wang, K. (2013) Correlation Analysis on Central Lymph Node Metastasis in 276 Patients with cN0 Papillary Thyroid Carcinoma. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, **6**, 510-515.