

# 甲状腺乳头状癌淋巴结转移的危险因素研究进展综述

李达标

重庆医科大学附属永川医院乳甲疝血管外科, 重庆

收稿日期: 2026年2月19日; 录用日期: 2026年3月12日; 发布日期: 2026年3月24日

## 摘要

甲状腺乳头状癌是最常见的甲状腺恶性肿瘤, 其淋巴结转移状况是决定患者预后和指导临床治疗策略的核心要素。目前, 尽管诊疗技术不断进步, 但准确预测淋巴结转移风险仍是临床面临的挑战。本文旨在系统综述该领域的研究进展, 重点探讨与淋巴结转移相关的各类危险因素, 包括患者的临床病理特征、新兴的分子生物学标志物以及影像学评估手段的最新发现。通过梳理和整合现有文献, 本文深入分析了这些因素在转移过程中的潜在作用机制及其对风险分层的预测价值, 以期为临床实践中实现更精准的个体化风险评估、优化手术方案制定以及改善术后随访管理提供坚实的理论参考。

## 关键词

甲状腺乳头状癌, 淋巴结转移, 危险因素, 临床病理特征, 分子标志物, 风险评估

# Research Progress on Risk Factors for Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Carcinoma

Dabiao Li

Department of Breast, Thyroid, Hernia and Vascular Surgery, The Affiliated Yongchuan Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: February 19, 2026; accepted: March 12, 2026; published: March 24, 2026

## Abstract

Papillary thyroid carcinoma is the most common malignant tumor of the thyroid, and its lymph node metastasis status is a core element in determining patient prognosis and guiding clinical

treatment strategies. Currently, despite continuous advancements in diagnosis and treatment technologies, accurately predicting the risk of lymph node metastasis remains a challenge faced by clinicians. This article aims to systematically review the research progress in this field, focusing on various risk factors associated with lymph node metastasis, including patients' clinical pathological characteristics, emerging molecular biological markers, and the latest findings in imaging assessment methods. By organizing and integrating existing literature, this article deeply analyzes the potential mechanisms of these factors in the metastatic process and their predictive value for risk stratification, with the aim of providing a solid theoretical reference for achieving more precise individualized risk assessment, optimizing surgical planning, and improving postoperative follow-up management in clinical practice.

## Keywords

Papillary Thyroid Carcinoma, Lymph Node Metastasis, Risk Factors, Clinical Pathological Characteristics, Molecular Markers, Risk Assessment

Copyright © 2026 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. 前言

甲状腺乳头状癌(PTC)是甲状腺癌中最常见的病理类型,虽然其总体预后良好,但淋巴结转移率较高,尤其是中央区淋巴结转移(CLMN) [1]。淋巴结转移状态是影响肿瘤复发、再手术率乃至患者生存的重要因素[2]。明确淋巴结转移的危险因素,对于指导初始治疗策略(如预防性中央区淋巴结清扫的必要性)、评估复发风险以及制定个体化随访方案具有至关重要的意义[1]。近年来,随着对 PTC 生物学行为认识的深入,以及高通量测序、影像组学等技术的发展,对淋巴结转移危险因素的研究已从传统的临床病理参数扩展到分子和影像学层面[3] [4]。

在临床病理因素方面,大量研究揭示了与淋巴结转移密切相关的特征。患者年龄是一个重要因素,年轻患者(如年龄  $\leq 55$  岁)发生 CLNM 的风险更高[5] [6]。性别差异显著,男性是 CLNM 和侧颈淋巴结转移(LLNM)的独立危险因素[5] [6]。肿瘤特征方面,肿瘤大小(如直径  $> 1$  cm 或  $> 2$  cm)、多灶性、甲状腺外侵犯(ETE)以及肿瘤位于甲状腺上极或峡部,均与更高的淋巴结转移风险相关[2] [5] [7] [8]。此外,跳跃性转移(即侧颈淋巴结转移而无中央区转移)也并非罕见,其发生与年龄较大( $> 44.5$  岁)、肿瘤较小(直径  $< 1.05$  cm)及肿瘤位于上极有关[2] [9]。对于儿童 PTC 患者,多灶性、肿瘤直径  $> 10$  mm、甲状腺外侵犯和中央区淋巴结转移是侧颈淋巴结转移的独立危险因素[7]。淋巴结转移的解剖分布也有其规律,例如,肿瘤位于甲状腺下极和存在 IV 区淋巴结转移是胸骨上淋巴结转移的危险因素[10];而肿瘤位于峡部则是双侧气管旁淋巴结转移的独立危险因素[8]。桥本甲状腺炎(HT)与 PTC 共存时,其对淋巴结转移的影响存在争议,一些研究表明 HT 可能对中央区淋巴结转移有微弱的保护作用,但可能增加侧颈淋巴结转移的风险[11]。

分子生物学因素的探索为理解 PTC 的侵袭性提供了新视角。BRAF V600E 突变是 PTC 中最常见的遗传学改变,其在甲状腺微小癌(PTMC)中与淋巴结转移风险增加相关,尤其是在年龄  $< 55$  岁的患者中 [12]。TERT 启动子突变与更差的预后相关,并且是侧颈淋巴结转移的独立预测因子[13]。基因表达谱分析鉴定出 14 个与 PTC 转移风险相关的差异表达基因,其中 DIO1、HGD、SLC26A4 和 TPO 被认为是核心风险基因,可能通过碘代谢影响 PTC 的发生发展[3]。此外,一些蛋白如 Lin28、缺氧诱导因子-1 $\alpha$  (HIF-

1 $\alpha$ )和富 AU 元件结合因子 1 (AUF1)的表达上调也与淋巴结转移相关[14] [15]。

术前精准评估淋巴结状态对于制定手术方案至关重要,但传统的超声检查对于检测中央区微转移的敏感性有限[16]。因此,基于临床、超声特征乃至影像组学构建预测模型成为研究热点。多项研究整合了性别、年龄、肿瘤大小、多灶性、甲状腺外侵犯、超声特征(如微钙化、边界不清、包膜接触)以及 BRAF V600E 突变状态等变量,成功构建了预测 CLNM 或 LLNM 风险的列线图(Nomogram)模型[17]-[19]。这些模型显示出良好的区分度(AUC 值可达 0.8 以上)和校准度,有助于在术前识别高风险患者,从而更精准地决定淋巴结清扫范围[17] [20]。例如,一项研究基于性别、年龄、肿瘤大小、位置、多灶性、甲状腺外侵犯及超声特征建立了一个 24 分的风险评分模型,建议对评分  $\geq 14$  分的 cN0 PTC 患者进行预防性中央区淋巴结清扫[19]。影像组学技术通过从 CT 或超声图像中提取高通量特征,进一步提高了预测的准确性。一项研究利用 CT 影像组学特征构建的模型,能够有效预测 cN0 PTC 患者的 CLNM 状态[4]。此外,机器学习算法也被应用于整合多模态数据(如超声影像组学和细针穿刺细胞学的病理组学),以预测大体积淋巴结转移,显示出优于单一模型的性能[21]。

## 2. 临床病理危险因素

### 2.1. 患者基本特征与肿瘤宏观特征

患者年龄是影响甲状腺乳头状癌淋巴结转移风险的关键因素。多项研究证实,年轻患者,尤其是年龄小于 55 岁的群体,其淋巴结转移风险显著增高[5]。一项针对肿瘤直径大于 1 厘米的 PTC 患者的大型回顾性研究明确指出,年龄  $\leq 55$  岁是中央区淋巴结转移的独立危险因素[5]。在儿童 PTC 患者中,年龄同样被证实是侧颈淋巴结转移的风险因素[7]。此外,年龄因素在特定转移模式中也扮演重要角色,例如跳跃性转移(即侧颈淋巴结转移而无中央区转移)更常见于年龄大于 44.5 岁的患者[2],而年龄  $\geq 55$  岁则是发生无中央区转移的侧颈淋巴结转移的独立危险因素[9]。性别方面,男性被广泛认为是淋巴结转移的独立危险因素。研究显示,男性是中央区淋巴结转移的显著预测因子[1] [5]。在预测对侧中央区淋巴结转移时,男性性别也被确定为独立危险因素[22]。

肿瘤大小是另一个公认的淋巴结转移高危因素。肿瘤最大径  $> 1$  厘米与淋巴结转移风险增加显著相关[5] [18]。在儿童 PTC 患者中,肿瘤大小超过 10 毫米是侧颈淋巴结转移的风险因素[7]。值得注意的是,肿瘤大小与转移模式存在复杂关联,较小的肿瘤(如直径  $\leq 5$  毫米或  $< 1.05$  厘米)反而与跳跃性侧颈淋巴结转移风险增加相关[2] [23]。多灶性,尤其是双侧叶癌,显著增加同侧及对侧淋巴结转移的风险。多灶性是中央区淋巴结转移的独立危险因素[1],在儿童 PTC 患者中,多灶性也被证实是侧颈淋巴结转移的独立危险因素[7]。双侧叶肿瘤是中央区及侧颈淋巴结转移的独立危险因素[5]。

甲状腺外侵犯是淋巴结转移的强预测指标。肿瘤突破甲状腺包膜,侵犯周围组织,其淋巴结转移率和转移负荷均显著升高[7]。在儿童 PTC 患者中,甲状腺外侵犯是侧颈淋巴结转移的独立危险因素[7]。包膜侵犯也被多项研究确定为中央区淋巴结转移的独立预测因子[17] [18]。

### 2.2. 肿瘤组织学亚型与病理特征

甲状腺乳头状癌的组织学亚型与其侵袭性和淋巴结转移潜能密切相关。高侵袭性亚型,如高细胞型,与更高的淋巴结转移风险相关。一项研究指出,高细胞亚型是单灶性 PTC 伴中央区淋巴结转移患者发生侧颈淋巴结转移的独立危险因素[24]。这些具有高细胞学异型性的亚型,相较于经典亚型,通常表现出更早的转移倾向和更差的预后。

脉管侵犯,特别是淋巴管侵犯,是淋巴结转移的直接病理证据,其存在强烈预示区域淋巴结转移。淋巴血管侵犯被确定为中央区淋巴结转移的独立危险因素[1]。血管侵犯则与更高的侧颈淋巴结转移风险

相关,例如在预测 II 区淋巴结转移时,血管侵犯被确定为独立危险因素[25]。虽然血管侵犯传统上与远处转移风险更相关,但其存在也是评估淋巴结转移风险的重要参考因素。

肿瘤的生长方式和边缘特征也与转移风险相关。浸润性生长方式相较于膨胀性生长,与更高的淋巴结转移风险相关。虽然提供的参考文献摘要未直接描述“星芒状浸润”等术语,但多项研究涉及的“甲状腺外侵犯”、“包膜侵犯”等特征本质上反映了肿瘤的浸润性行为。例如,肿瘤侵犯甲状腺包膜是预测淋巴结转移的关键超声特征和病理指标[17][18]。这些特征共同提示肿瘤具有更强的局部侵袭能力,从而增加了经淋巴途径播散的可能性。

### 3. 分子生物学危险因素

#### 3.1. 关键基因突变与重排

BRAF V600E 突变是甲状腺乳头状癌中最常见的遗传学事件,其与肿瘤的侵袭性表型密切相关。研究表明,携带 BRAF V600E 突变的 PTC 患者发生中央区及侧颈区淋巴结转移的风险显著增高[18]。这种突变通过激活 MAPK 信号通路,调控细胞增殖、侵袭和淋巴管生成,从而促进肿瘤的转移潜能[26]。此外,BRAF V600E 突变常与 TERT 启动子突变共存,这种共存模式被认为是预测高侵袭性行为的最强分子标志物组合之一,与更高的淋巴结转移率、复发率和疾病特异性死亡率显著相关[26]。在甲状腺微小乳头状癌中,BRAF V600E 突变是淋巴结转移的独立危险因素,尤其是在年龄小于 55 岁的患者中[12]。RET/PTC 重排则在辐射相关及部分散发性 PTC 中常见,同样与淋巴结转移风险增高相关[26]。除了点突变,激酶基因重排(如 RET、NTRK、ALK、ROS1 等融合)在 PTC,尤其是侵袭性亚型中扮演重要角色,这些融合基因是靶向治疗的重要靶点[27][28]。表观遗传学调控,如 DNA 甲基化异常(例如 NDRG4 高甲基化,FOXO3、ZEB2、CDK6 低甲基化)也被发现与甲状腺乳头状癌淋巴结转移相关[29]。长链非编码 RNA (lncRNA)如 HOTAIR、NEAT1、MALAT1 等的异常表达,通过调控下游信号通路(如 PI3K/Akt/mTOR 通路)影响肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭能力,从而参与淋巴结转移过程[30][31]。例如,研究发现 Lin28 蛋白的表达与 PTC 淋巴结转移风险增加显著相关,可作为预测淋巴结转移的潜在预后标志物和治疗靶点[14]。此外,肿瘤微环境中的免疫细胞、癌症相关成纤维细胞等基质细胞通过激活 PI3K/Akt 等信号通路,增强癌症干细胞样细胞的自我更新和侵袭能力,从而促进甲状腺癌的进展和转移[14]。新近的单细胞及空间转录组学分析进一步揭示了转移性克隆如何通过下调抗原呈递机制实现免疫逃逸,并鉴定出 FN1 等关键基因在调控 PTC 细胞迁移和定植中的核心作用相比之下,RAS 突变多见于滤泡亚型 PTC,其淋巴结转移风险相对较低,但并非无风险[32]。这些关键基因的异常为评估 PTC 的淋巴结转移风险提供了重要的分子依据。

#### 3.2. 其他分子标志物与信号通路

除了关键基因突变,其他分子标志物与信号通路在 PTC 淋巴结转移中也扮演着重要角色。特定 microRNA 的表达失调与淋巴结转移密切相关,例如 miR-146b、miR-221/222 家族的高表达以及 let-7 家族的低表达,可作为潜在的预测生物标志物[3]。上皮-间质转化过程在肿瘤侵袭和转移中至关重要,E-cadherin 表达下调,而 N-cadherin、Vimentin 等表达上调,提示 EMT 激活,与肿瘤细胞的淋巴结转移能力增强直接相关[3]。淋巴管生成是淋巴结转移的关键步骤,血管内皮生长因子-C 和-D 是重要的淋巴管生成诱导因子。研究证实,SARG 基因通过上调 VEGF-C/VEGFR-3 轴促进 PTC 的淋巴管生成和淋巴结转移[33]。此外,缺氧诱导因子-1 $\alpha$  与丙酮酸激酶 M2 构成的代谢轴也被发现与 PTC 的包膜侵犯和淋巴结转移显著相关[34]。Lin28A 蛋白的表达上调与淋巴结转移、神经侵犯和甲状腺外扩展显著相关,提示其作为不良预后的分子标志物潜力[35]。这些分子标志物和信号通路的深入研究,有助于更全面地理解 PTC

淋巴结转移的分子机制，并为开发新的治疗靶点提供方向。

## 4. 术前评估与综合预测模型

### 4.1. 影像学评估技术的价值与局限

高分辨率超声是术前评估颈部淋巴结转移的一线影像学方法，其价值与局限性并存。超声通过识别可疑淋巴结的特征，如微钙化、囊性变、高回声、圆形(纵横比  $< 1.5$ )、边缘不规则或淋巴门结构消失，为淋巴结转移的初步判断提供依据[36]。然而，超声对中央区淋巴结，尤其是 VI 区淋巴结的评估敏感性有限，这主要受甲状腺组织和气管的遮挡影响[16]。一项真实世界多中心研究显示，超声评估中央区淋巴结转移的敏感性仅为 23.18%，而隐匿性转移率高达 40.8%，凸显了其局限性[16]。对于侧颈区淋巴结、巨大甲状腺肿瘤或胸骨后延伸肿瘤的淋巴结转移评估，计算机断层扫描(CT)和磁共振成像(MRI)展现出优势。它们能更清晰地显示淋巴结与周围血管、器官的解剖关系，常用于复杂病例的术前规划[31]。例如，对于咽后淋巴结转移，CT、MRI 及  $^{131}\text{I}$ -SPECT/CT 均表现出较高的检测敏感性[37]。新兴的影像技术，如超声弹性成像、超声造影及 PET/CT 等功能影像学方法，在鉴别淋巴结良恶性、评估转移负荷方面展现出潜力。超声弹性成像的最大弹性模量值(E<sub>max</sub>)已被证实是预测中央区淋巴结转移的独立预测因子[32]。超声造影评估结节与甲状腺被膜接触程度  $\geq 25\%$  与中央区淋巴结转移高风险相关[30]。尽管如此，这些新兴技术的常规临床应用价值仍需更多前瞻性研究证据支持。

### 4.2. 风险分层与预测模型的构建及应用

基于临床病理特征的风险分层与预测模型是术前评估淋巴结转移风险的重要工具。传统的 AMES、MACIS、TNM 分期系统主要用于预后评估，对术前淋巴结转移的预测特异性不足[38]。因此，研究者们正致力于构建包含多变量的列线图或评分模型以提高术前预测的准确性。这些模型整合了年龄、性别、肿瘤大小、超声特征(如微钙化、边界不清、被膜侵犯)等变量[17][39]。例如，一项研究构建的包含年龄、性别、甲状腺被膜侵犯和淋巴结微钙化的预测模型，其 ROC 曲线下面积(AUC)达到 0.800，显示出良好的区分度[40]。整合分子标志物，特别是 BRAF V600E 和 TERT 启动子突变，可显著提升预测模型对淋巴结转移(尤其是隐匿性转移)的预测效能[13][26]。BRAF V600E 突变与甲状腺微小癌的淋巴结转移风险独立相关[12]，而 TERT 启动子突变是侧颈淋巴结转移的独立预测因子[13]。将分子检测结果纳入模型，有助于识别出需要更积极手术干预(如预防性中央区清扫)的高危患者。人工智能与影像组学是当前研究的前沿热点。基于超声或 CT 图像的影像组学分析，通过高通量提取定量图像特征并构建机器学习模型，为无创预测淋巴结转移提供了新途径[4][21]。一项研究利用 CT 影像组学特征构建的模型，在预测临床淋巴结阴性(cN0) PTC 患者中央区淋巴结转移状态方面，训练集和验证集的 AUC 分别达到 0.79 和 0.77 [4]。另一项结合超声影像组学和细针穿刺细胞学(FNAC)图像病理组学的多模态模型，在预测 cN0 PTC 患者大数目淋巴结转移方面表现出色，AUC 高达 0.921 [21]。这些技术有望在未来实现更精准的个体化术前风险评估。

## 5. 东西方诊疗模式的指南差异：日本模式 vs. 西方模式

### 5.1. 日本指南模式：基于解剖与预防的积极清扫策略

日本甲状腺外科协会(JATS)等指南所代表的日本模式，其核心理念根植于对甲状腺乳头状癌(PTC)淋巴引流解剖学的深刻理解，认为中央区是淋巴转移的“第一站”[41]。因此，系统性清扫被视为标准根治性手术不可或缺的组成部分，其首要目标是实现彻底的局部控制，预防未来复发。在指南推荐层面，日本传统上对肿瘤直径大于 1 厘米的临床淋巴结阴性(cN0) PTC 常规推荐预防性中央区淋巴结清扫(pCLND)

[42]。即使对于 1 厘米以下的微小癌,若存在如肿瘤位于上极、背侧被膜附近等高危解剖位置因素,也倾向于进行清扫[41]。这种决策逻辑更侧重于“解剖学风险”而非单纯依赖术前的影像学评估。在实践特点上,日本模式的手术范围标准化程度较高,中央区清扫常被视为甲状腺全切术的常规组成部分[43]。相较于术中冰冻病理检查,日本外科医生更信赖系统性清扫所带来的预防价值,认为这能更彻底地清除潜在的微转移灶,从而降低局部复发风险[41]。

## 5.2. 欧美(西方)指南模式:基于风险分层的选择性清扫策略

以美国甲状腺协会(ATA)和欧洲甲状腺协会(ETA)指南为代表的西方模式,其核心理念强调个体化治疗,主张治疗强度应与肿瘤的复发风险精确匹配,核心原则是避免对低危患者进行过度治疗[44]。这一模式高度依赖术前风险评估,旨在平衡肿瘤学获益与手术并发症风险。在指南推荐上,ATA 指南(2015 版及后续更新)强烈反对对低危、cN0 的甲状腺乳头状微小癌(PTMC)常规行 pCLND [43]。清扫仅被推荐在特定情况下考虑,例如:T3 或 T4 期的原发性肿瘤、临床发现侧颈淋巴结转移(cN1b)、或基于术前高分辨率影像学检查及术中探查发现中央区淋巴结异常[43] [44]。ETA 指南同样持谨慎态度,并特别强调了术前超声评估的关键作用[45]。在实践特点上,西方模式高度依赖高分辨率术前超声对中央区淋巴结的细致评估[45]。术中探查和可疑淋巴结的冰冻病理检查在决策流程中扮演着至关重要的角色,其决策本质是“选择性”的,即先通过多种手段进行评估,后决定是否进行清扫[46]。多项研究支持这一策略,例如长期随访数据显示,对于 cN0 的小型/非侵袭性 PTC, pCLND 虽然能检测出更多淋巴结转移,但并未影响最终的复发率[47]。另一项超过 10 年的随访研究也得出结论,对于 cN0 的 PTMC 患者,常规 pCLND 并无必要,因为其术后并发症显著,而获益尚不明确[20]。

## 6. 结论

甲状腺乳头状癌淋巴结转移的评估与管理已从依赖单一临床病理指标,发展为整合多维度信息的精准医学实践。从专家视角审视,这一演变的核心在于认识到转移风险是患者个体特征、肿瘤生物学行为及诊断技术能力三者动态交互的结果。当前,以 BRAF V600E 和 TERT 启动子共突变为代表的分子标志物研究,不仅深化了对肿瘤侵袭本质的理解,更将风险评估从宏观形态推进至微观基因层面。然而,任何单一因素的解释力均有限,例如, BRAF V600E 突变虽常见,但其预测价值在不同人群和肿瘤背景下存在异质性。因此,平衡不同研究观点的关键在于采用系统性的整合策略,即不夸大某一标志物的绝对作用,而是将其置于包含临床特征、详尽的超声评估(如特定影像学表现)在内的综合框架中予以考量。

未来的发展将更加侧重于转化与应用。首先,在基础研究层面,需超越已知突变,致力于发现和验证如非编码 RNA、甲基化谱等新的高预测价值分子标志物,以弥补现有体系的不足。其次,在技术层面,优化多模态影像(如超声弹性成像、核医学显像)的融合,并推动人工智能辅助诊断系统的稳健临床验证,有望大幅提升术前评估的客观性与可重复性。最终,所有这些进展必须通过精心设计的前瞻性临床研究来汇聚和验证。目标是构建并不断完善动态的、个体化的综合预测模型。这将使临床决策摆脱“一刀切”的困境,实现基于精准风险分层的治疗:对高危患者实施更彻底的手术与辅助治疗,同时对低危患者避免不必要的颈部清扫及相关并发症,从而在根治疾病与保障生活质量之间找到最佳平衡点,引领甲状腺癌诊疗进入真正的精准时代。

## 参考文献

- [1] Aydın, O.U. and Özbaş, S. (2025) Risk Factors for Central Lymph Metastasis in Node-Negative Papillary Thyroid Carcinoma. *Nigerian Journal of Clinical Practice*, 28, 1337-1341. [https://doi.org/10.4103/njcp.njcp\\_551\\_24](https://doi.org/10.4103/njcp.njcp_551_24)
- [2] Hou, J., Zhang, Y., Fan, Y. and Wu, B. (2020) Risk Factors of Skip Lateral Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid

- Carcinoma. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, **278**, 493-498. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-06176-4>
- [3] 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>
- [4] Peng, Y., Zhang, Z., Wang, T., Wang, Y., Li, C., Zuo, M., *et al.* (2023) Prediction of Central Lymph Node Metastasis in cN0 Papillary Thyroid Carcinoma by CT Radiomics. *Academic Radiology*, **30**, 1400-1407. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2022.09.002>
- [5] Gong, J., Zhu, B., Liu, W., Shi, C., Xia, C., Zeng, L., *et al.* (2023) Risk Factors for Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Carcinoma: A Retrospective Study. *Hormone and Metabolic Research*, **55**, 315-322. <https://doi.org/10.1055/a-2057-8358>
- [6] Sun, H. and Liu, M. (2023) Risk Factors Associated with Lymph Node Metastasis in Patients with Small Papillary Thyroid Carcinomas. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, **16**, 86-93. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37293137/>
- [7] Ngo, D.Q., Le, D.T., Ngo, Q.X. and Van Le, Q. (2022) Risk Factors for Lateral Lymph Node Metastasis of Papillary Thyroid Carcinoma in Children. *Journal of Pediatric Surgery*, **57**, 421-424. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2022.01.017>
- [8] Zhou, L., Gao, C., Li, H., Liang, W., Zeng, Q. and Chen, B. (2020) Isthmic Papillary Thyroid Carcinoma Presents a Unique Pattern of Central Lymph Node Metastasis. *Cancer Management and Research*, **12**, 3643-3650. <https://doi.org/10.2147/cmar.s252692>
- [9] Shao, L., Wang, Z., Dong, W., Sun, W. and Zhang, H. (2023) Risk Factors Associated with Preferential Lateral Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Carcinoma. *Cancer Medicine*, **12**, 20670-20676. <https://doi.org/10.1002/cam4.6567>
- [10] Kwon, H., Cheon, Y., Shin, S., Sung, E., Lee, J., Kim, I.J., *et al.* (2021) Risk Factors of Suprasternal Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Carcinoma with Clinical Lateral Cervical Lymph Node Metastasis. *Gland Surgery*, **10**, 512-520. <https://doi.org/10.21037/gs-20-368>
- [11] Zhou, L., Chen, G., Sheng, L., Liu, N., Zhang, B., Zeng, Q., *et al.* (2021) Influence Factors for Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Carcinoma: Hashimoto's Thyroiditis Has a Weak Effect on Central or Lateral Lymph Node Metastasis. *Cancer Management and Research*, **13**, 3953-3961. <https://doi.org/10.2147/cmar.s310773>
- [12] Lai, Y., Gu, Y., Yu, M. and Deng, J. (2023) Younger than 55 Years Old and BRAF V600E Mutation Are Risk Factors for Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Carcinomas  $\leq 1.0$  cm but Not in  $> 1.0$  cm. *International Journal of General Medicine*, **16**, 1403-1414. <https://doi.org/10.2147/ijgm.s408588>
- [13] Nguyen, V.P.T., Kurohama, H., Akazawa, Y., Nguyen, T.N.A., Matsuda, K., Matsuoka, Y., *et al.* (2025) Associations of Clinicopathologic Features and Mutation Status with Lateral Lymph Node Metastasis as a Predictor of Disease-Free Survival in Papillary Thyroid Carcinoma. *Pathology—Research and Practice*, **269**, Article ID: 155951. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2025.155951>
- [14] Jin, S., Xu, C., Wang, L., Wei, J. and Wang, S. (2020) Impact of Lin28 on Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Carcinoma. *Oncology Letters*, **21**, Article No. 97. <https://doi.org/10.3892/ol.2020.12358>
- [15] Zhang, H., Li, X., Li, Y., Li, S., Yan, G. and Chang, W. (2025) Expression and Clinical Significance of AUF1 and HIF-1 $\alpha$  in Papillary Thyroid Carcinoma. *World Journal of Surgical Oncology*, **23**, Article No. 252. <https://doi.org/10.1186/s12957-025-03904-0>
- [16] Yao, F., Yang, Z., Li, Y., Chen, W., Wu, T., Peng, J., *et al.* (2022) Real-World Evidence on the Sensitivity of Preoperative Ultrasound in Evaluating Central Lymph Node Metastasis of Papillary Thyroid Carcinoma. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, **13**, Article ID: 865911. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.865911>
- [17] Lu, J., Liao, J., Chen, Y., Li, J., Huang, X., Zhang, H., *et al.* (2023) Risk Factor Analysis and Prediction Model for Papillary Thyroid Carcinoma with Lymph Node Metastasis. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, **14**, Article ID: 1287593. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1287593>
- [18] Tian, D., Li, X. and Jia, Z. (2024) Analysis of Risk Factors and Risk Prediction for Cervical Lymph Node Metastasis in Thyroid Papillary Carcinoma. *Cancer Management and Research*, **16**, 1571-1585. <https://doi.org/10.2147/cmar.s485708>
- [19] Zhong, X., Lu, Y., Yin, X., Wang, Q., Wang, F. and He, Z. (2022) Prophylactic Central Lymph Node Dissection Performed Selectively with cN0 Papillary Thyroid Carcinoma According to a Risk-Scoring Model. *Gland Surgery*, **11**, 378-388. <https://doi.org/10.21037/gs-21-906>
- [20] Luo, X., Wang, J., Xu, M., Zou, X., Lin, Q., Zheng, W., *et al.* (2020) Risk Model and Risk Stratification to Preoperatively Predict Central Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Carcinoma. *Gland Surgery*, **9**, 300-310. <https://doi.org/10.21037/gs.2020.03.02>
- [21] Xiao, W., Zhou, W., Yuan, H., Liu, X., He, F., Hu, X., *et al.* (2025) A Radiopathomics Model for Predicting Large-

- Number Cervical Lymph Node Metastasis in Clinical N0 Papillary Thyroid Carcinoma. *European Radiology*, **35**, 4587-4598. <https://doi.org/10.1007/s00330-025-11377-8>
- [22] Wang, J.H., Wang, Z.H., Chen, Y.B. and Sun, Y.X. (2025) Risk Factors for Contralateral Central Lymph Node Metastasis in Unilateral Papillary Thyroid Carcinoma. *Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, **60**, 505-510.
- [23] Gao, J., Xin, Y., Yang, L., Liu, Y., Tian, Z. and Shang, X. (2022) Risk Factors of Skip Lateral Cervical Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Carcinoma. *Journal of Clinical Otorhinolaryngology, Head, and Neck Surgery*, **36**, 528-532, 539.
- [24] Li, Y., Ma, Y., Zheng, L. and He, Q. (2024) A Lasso-Based Model to Predict Lateral Lymph Node Metastasis in Unifocal Papillary Thyroid Carcinoma with Central Lymph Node Metastasis. *Endocrine*, **88**, 185-193. <https://doi.org/10.1007/s12020-024-04132-4>
- [25] Huang, C., Hu, D., Zhuang, Y. and Su, X. (2022) Risk Factors and Prediction Model of Level II Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Carcinoma. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article ID: 984038. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.984038>
- [26] Zhao, L., Wang, L., Jia, X., Hu, X., Pang, P., Zhao, S., *et al.* (2020) The Coexistence of Genetic Mutations in Thyroid Carcinoma Predicts Histopathological Factors Associated with a Poor Prognosis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Frontiers in Oncology*, **10**, Article ID: 540238. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.540238>
- [27] Chu, Y., Wirth, L.J., Farahani, A.A., Nosé, V., Faquin, W.C., Dias-Santagata, D., *et al.* (2020) Clinicopathologic Features of Kinase Fusion-Related Thyroid Carcinomas: An Integrative Analysis with Molecular Characterization. *Modern Pathology*, **33**, 2458-2472. <https://doi.org/10.1038/s41379-020-0638-5>
- [28] Yoo, J., Kim, M., Kim, H.K., Shin, D.Y., Jeon, M.J., Kim, B.H., *et al.* (2025) Next-Generation Sequencing of Targetable Gene Fusions in Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer: A Multicenter Study. *Endocrine-Related Cancer*, **32**, e250089. <https://doi.org/10.1530/erc-25-0089>
- [29] Zhao, F., Zhu, S., Fang, J., Dong, H. and Zhu, C. (2023) Correlation of DNA Methylation and Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Carcinoma. *Head & Neck*, **45**, 1654-1662. <https://doi.org/10.1002/hed.27377>
- [30] He, S., Arikin, A., Chen, J., Huang, T., Wu, Z., Wang, L., *et al.* (2021) Transcriptome Analysis Identified 2 New lncRNAs Associated with the Metastasis of Papillary Thyroid Carcinoma. *ORL*, **84**, 247-254. <https://doi.org/10.1159/000518085>
- [31] Islam, F., Zhou, Y. and Lam, A.K. (2022) Long Non-Coding RNAs Profiling Using Microarray in Papillary Thyroid Carcinoma. In: Lam, A.K., Ed., *Papillary Thyroid Carcinoma*, Springer, 135-148. [https://doi.org/10.1007/978-1-0716-2505-7\\_10](https://doi.org/10.1007/978-1-0716-2505-7_10)
- [32] Xu, S., Jin, B., Zhao, W., Chen, X., Tong, Y., Ding, X., *et al.* (2022) The Specifically Androgen-Regulated Gene (SARG) Promotes Papillary Thyroid Carcinoma (PTC) Lymphatic Metastasis through Vascular Endothelial Growth Factor C (VEGF-C) and VEGF Receptor 3 (VEGFR-3) Axis. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article ID: 817660. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.817660>
- [33] Hao, Z., Wang, Y., Li, J., Liu, W., Zhao, W. and Wang, J. (2023) Expression of HIF-1 $\alpha$ /PKM2 Axis Correlates to Biological and Clinical Significance in Papillary Thyroid Carcinoma. *Medicine (Baltimore)*, **102**, e33232. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000003232>
- [34] Tekin, E., Oflas, D., Badak, B., Kebapçı, N., Akalin, A. and Dündar, E. (2025) Prognostic Significance of Lin28A Protein Expression in Papillary Thyroid Carcinoma. *Indian Journal of Pathology and Microbiology*, **68**, 486-491. [https://doi.org/10.4103/ijpm.ijpm\\_358\\_24](https://doi.org/10.4103/ijpm.ijpm_358_24)
- [35] Guang, Y., He, W., Zhang, W., Zhang, H., Zhang, Y. and Wan, F. (2021) Clinical Study of Ultrasonographic Risk Factors for Central Lymph Node Metastasis of Papillary Thyroid Carcinoma. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, **12**, Article ID: 791970. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.791970>
- [36] Zhao, J., Zheng, W., Zhong, M., Daming, L. and Guo, L. (2024) Risk Factors and Prognosis of Retropharyngeal Lymph Node Metastasis from Papillary Thyroid Carcinoma. *Alternative Therapies in Health and Medicine*, **30**, 474-479. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39110049/>
- [37] Guo, J., Song, L., Yu, P., Yu, S., Deng, S., Mao, X., *et al.* (2020) Ultrasound Elastic Parameters Predict Central Lymph Node Metastasis of Papillary Thyroid Carcinoma. *Journal of Surgical Research*, **253**, 69-78. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2020.03.042>
- [38] Lo, C.Y. (2022) Lymph Node Dissection for Papillary Thyroid Carcinoma. In: Lam, A.K., Ed., *Papillary Thyroid Carcinoma*, Springer US, 57-78. [https://doi.org/10.1007/978-1-0716-2505-7\\_5](https://doi.org/10.1007/978-1-0716-2505-7_5)
- [39] Hu, Q., Zhang, W., Liang, L., Li, L., Yin, W., Su, Q., *et al.* (2022) Establishing a Predictive Nomogram for Cervical Lymph Node Metastasis in Patients with Papillary Thyroid Carcinoma. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article ID: 766650. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.766650>
- [40] Mirshahidi, S., Yuan, I.J., Simental, A., Lee, S.C., Peterson, N.R., Andrade Filho, P.A., *et al.* (2023) Targeting Tumor

- 
- Microenvironment Akt Signaling Represents a Potential Therapeutic Strategy for Aggressive Thyroid Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article No. 5471. <https://doi.org/10.3390/ijms24065471>
- [41] Luo, S., Lai, F., Liang, R., Li, B., He, Y., Chen, W., *et al.* (2024) Clinical Prediction Models for Cervical Lymph Node Metastasis of Papillary Thyroid Carcinoma. *Endocrine*, **84**, 646-655. <https://doi.org/10.1007/s12020-023-03632-z>
- [42] Su, Y.J. and Cheng, R.C. (2025) Current Status and Controversies Surrounding Prophylactic Central Neck Lymph Node Dissection in Clinically Lymph Node-Negative Papillary Thyroid Carcinoma. *Chinese Journal of Medical History*, **105**, 4338-4344.
- [43] Pavlidis, E.T. and Pavlidis, T.E. (2023) Role of Prophylactic Central Neck Lymph Node Dissection for Papillary Thyroid Carcinoma in the Era of De-escalation. *World Journal of Clinical Oncology*, **14**, 247-258. <https://doi.org/10.5306/wjco.v14.i7.247>
- [44] Harries, V., McGill, M., Wang, L.Y., Tuttle, R.M., Wong, R.J., Shaha, A.R., *et al.* (2020) Is a Prophylactic Central Compartment Neck Dissection Required in Papillary Thyroid Carcinoma Patients with Clinically Involved Lateral Compartment Lymph Nodes? *Annals of Surgical Oncology*, **28**, 512-518. <https://doi.org/10.1245/s10434-020-08861-4>
- [45] Canu, G.L., Medas, F., Conzo, G., *et al.* (2020) Is Prophylactic Central Neck Dissection Justified in Patients with cN0 Differentiated Thyroid Carcinoma? An Overview of the Most Recent Literature and Latest Guidelines. *Annali Italiani di Chirurgia*, **91**, 451-457. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33295306/>
- [46] Raffaelli, M., Sessa, L., De Crea, C., Fadda, G., Princi, P., Rossi, E.D., *et al.* (2021) Is It Possible to Intraoperatively Modulate the Extent of Thyroidectomy in Small Papillary Thyroid Carcinoma? *Surgery*, **169**, 77-81. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2020.04.043>
- [47] Ahn, J., Kwak, J.H., Yoon, S.G., Yi, J.W., Yu, H.W., Kwon, H., *et al.* (2022) A Prospective Randomized Controlled Trial to Assess the Efficacy and Safety of Prophylactic Central Compartment Lymph Node Dissection in Papillary Thyroid Carcinoma. *Surgery*, **171**, 182-189. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2021.03.071>