

甲状腺乳头状癌侧颈区淋巴结转移临床预测模型构建与验证

贾颖国 何际康 焦大海*

安徽医科大学附属阜阳人民医院 / 阜阳市人民医院甲乳外科 安徽阜阳 236000

摘要: 目的: 探讨甲状腺乳头状癌 (Papillary Thyroid Carcinoma, PTC) 伴侧颈淋巴结转移 (Lateral Lymph Node Metastasis, LLNM) 的危险因素, 并构建预测模型及列线图。方法: 回顾性分析安徽医科大学附属阜阳市人民医院 2022 年 1 月至 2023 年 6 月首次就诊为甲状腺乳头状癌 550 例患者的临床资料, 按 7: 3 的比例随机分为训练组 (385 例) 及验证组 (165 例)。采用单因素及多因素 logistic 回归分析影响 PTC 颈部淋巴结转移的潜在危险因素, 通过 Lasso 回归结合最小 AIC 筛选关键因素, 构建预测模型并评估其预测效能。结果: 单因素分析显示, 性别、多灶性、肿瘤紧贴被膜、腺外侵犯、中央区淋巴结转移数及清扫数、中央区淋巴结转移率、肿瘤直径均为 PTC 侧颈淋巴结转移的潜在影响因素 ($P < 0.05$)。多因素分析显示中央区淋巴结转移数 (≥ 5 个)、肿瘤直径越大及腺外侵犯是 PTC 侧颈淋巴结转移的独立危险因素。预测模型在训练组和验证组的 AUC 分别为 0.90 和 0.86, 表现出良好的区分能力和校准性能。结论: 基于中央区淋巴结阳性数、肿瘤直径及腺外侵犯构建的预测模型对 PTC 伴 LLNM 的风险评估具有高效能, 可为临床决策提供依据。

关键词: 甲状腺乳头状癌; 淋巴结转移; 危险因素; 预测模型

近年来, 甲状腺癌 (Thyroid Carcinoma, TC) 的发病率持续上升, 根据 2022 年国际癌症研究机构数据, 该疾病占全球新发恶性肿瘤的 4.1%, 在中国女性中排名第三^[1]。甲状腺乳头状癌 (Papillary Thyroid Carcinoma, PTC) 是常见的 TC 病理类型, 总体预后相对较好, 5 年生存率可超过 90%^[2]。PTC 颈部淋巴结转移率约为 30%~80%, 其中侧颈区淋巴结转移 (Lateral Lymph Node Metastasis, LLNM) 率约为 40%, 多与局部复发及死亡风险密切相关^[3]。然而, 现有技术在术前评估 LLNM 方面仍存在不足, 研究表明, 约 20% 的 PTC 患者存在隐匿性 LLNM, 可能导致肿瘤进展或增加二次手术风险, 严重影响患者生存^[4]。因此, 探索 PTC 伴 LLNM 的潜在风险因素, 并构建高精度的预测模型, 对优化个体化治疗策略至关重要。目前, 已有研究表明, PTC 伴 LLNM 与患者年龄、性别、肿瘤体积、侵袭性特征及中央区淋巴结转移 (Central Lymph Node Metastasis, CLNM) 等有关^[5]。然而, 其预测效能有限, 难以满足临床精准诊疗的需求。本研究拟探讨 PTC 伴 LLNM 的危险因素, 并构建临床预测模型及验证其预测效能, 旨在为 PTC 患者侧颈淋巴结清扫提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 数据来源与研究对象

本研究为单中心回顾性研究, 收集 2022 年 1 月至 2023 年 6 月期间于安徽医科大学附属阜阳市人民医院首次确诊为 PTC 患者的临床数据。纳入标准如下: (1) 经术后病理学确诊为 PTC; (2) 首次就诊, 未接受过甲状腺相关手术或治疗; (3) 均行中央区淋巴结清扫和 (或) 侧颈区淋巴结清扫且完整记录颈部淋巴结转移情况。排除标准如下: (1) 术前未经影像学检查、细针穿刺抽吸细胞学检查 (FNAC) 和 (或) 术后病理证实明确侧颈淋巴结是否转移者; (2) 既往接受过颈部手术者; (3) 既往存颈部放射或辐射污染史者; (4) 合并其他恶性肿瘤者; (5) 临床资料不完整者; (6) 术后随访 6 个月后发现侧颈区淋巴结异常者。最终纳入 550 例患者, 将所有符合条件的患者按 7:3 的比例随机分为训练组 ($n = 385$) 和验证组 ($n = 165$)。

1.2 手术及淋巴结清扫

本研究共纳入 550 例患者, 其中 432 例接受了甲状腺腺叶及峡部切除术, 118 例接受了甲状腺全切或近全切术。所有患者均按照最新分化型甲状腺癌指南行预防性中央区淋巴结清扫, 清扫范围包括喉前、气管前及气管旁淋巴结。对于术前影像学检查显示异常侧颈淋巴结, 且 / 或病理结果证

实侧颈区淋巴结转移的患者，进行侧颈区淋巴结清扫术。

1.3 数据收集与变量定义

本研究收集了患者的临床与病理学数据，包括年龄、性别、身体质量指数 (BMI)、病理类型、颈部淋巴结转移情况、肿瘤大小、病灶数量、腺外侵犯、肿瘤位置、与被膜的关系及术前影像学资料、细针穿刺抽吸细胞学检查结果和术后 6 个月的随访数据。LLNM 的诊断以术后病理学结果作为金标准。研究引入了新变量 CLNM 率，定义为中央区淋巴结转移数与清扫数之比。通过 ROC 曲线分析确定最佳截点值后，患者的中央区淋巴结清扫数分为 ≥ 10 和 <10 组，CLNM 率分为 ≥ 0.34 组和 <0.34 组，患者年龄分为 ≥ 43 岁组和 <43 岁组。此外，根据国际 BMI 标准，患者被分为肥胖组和非肥胖组。

1.4 统计学方法

本研究使用 RStudio (4.4.1) 软件进行统计分析，本研究所有变量均为分类变量，用例数 (%) 表示，组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。在训练集中，采用单因素和多因素 logistic 回归分析探讨 PTC 伴 LLNM 的影响因素。通过 Lasso 回归结合交叉验证对单因素 logistic 回归具有统计学意义的变量进行筛选，选取 lambda_1se 作为正则化参数筛选关键变量，并构建预测模型并绘制诺莫图。使用绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线及曲线下面积 (AUC) 评估模型的区分性能、校准曲线及 Hosmer-Lemeshow 检验评估模型的校准性能、决策曲线分析 (DCA) 评估列线图在不同风险阈值下的临床效能。以 $P < 0.05$ 具有统计学显著性意义。

2 结果

2.1 患者临床资料

本研究共纳入 550 例 PTC 患者，其中男性 120 例，女性 430 例；年龄在 14 至 79 岁之间，平均年龄 44.9 岁；167 例患者伴 CLNM，56 例患者伴 LLNM。训练集和验证集中患者基线特征无统计学差异 ($P > 0.05$)。

2.2 单因素及多因素回归分析结果

单因素 logistic 回归分析显示：性别、多灶性、肿瘤紧贴被膜、腺外侵犯、CLNM 数、中央区淋巴结清扫数、CLNM 率、肿瘤直径均为 PTC 伴 LLNM 的潜在影响因素；多因素 logistic 回归分析显示：多因素 logistic 回归分析进一步确认了以下独立危险因素：腺外侵犯程度、CLNM 数越多、肿瘤直径越大均为 PTC 伴 LLNM 的危险因素 (表 1)。

2.3 建立预测模型

Lasso 回归对单因素分析具有统计学意义的变量进一步筛选，结果表 CLNM 数、CLNM 率、肿瘤直径、腺外侵犯是 PTC 伴 LLNM 的关键变量 (图 1)。基于最小 AIC 多因素 logistic 回归 (175.14) 最终纳入 CLNM 数、腺外侵犯、肿瘤直径构建回归模型，并绘制森林图及诺莫图 (图 2)。

2.4 模型评价

ROC 曲线分析显示，该预测模型在训练集和验证集中均具有良好的区分能力，AUC 分别为 0.90 (95% CI: 0.85–0.94) 和 0.86 (95% CI: 0.76–0.96) (图 3)。Hosmer-Lemeshow 检验结果表明模型具有良好的拟合度 ($P > 0.05$)，预测值与观察值之间无统计学差异。校准曲线进一步验证了模型的校准能力，预测概率与实际发生率显示出高度一致性 (图 4)。此外，DCA 曲线表明，该模型在不同风险阈值下具有较高的净收益，尤其在风险阈值范围为 0.1–0.8 时临床效能最佳 (图 5)。

3 讨论

PTC 是 TC 最常见的病理亚型且预后较好，但其早期易出现颈部淋巴结转移。研究表明，LLNM 是影响 PTC 患者癌症特异性生存期及无复发生存期的独立危险因素^[6]。然而，临床实践中仍缺乏有效识别侧颈淋巴结转移的方法，尤其是对隐匿性转移的诊断。2015 年美国甲状腺协会 (ATA) 指南及 2023 年中国分化型甲状腺癌诊疗指南均不建议对术前未发现侧颈淋巴结转移的患者实施预防性侧颈淋巴结清扫^[7–8]，这可能增加患者二次手术风险并影响预后，因此精确识别侧颈淋巴结转移尤为重要。既往荟萃分析显示，CLNM、年龄 <45 岁、男性、肿瘤直径 ≥ 1 cm、多灶性、腺外侵犯及肿瘤上极位置是 PTMC 伴 LLNM 的危险因素^[9]。

本研究通过对 550 例 PTC 患者的回顾性分析发现，CLNM 数 ≥ 5 个、肿瘤直径及腺外侵犯程度是 PTC 伴 LLNM 的独立危险因素，与既往研究结果一致。基于上述因素构建的预测模型展现出良好的区分能力和校准度，可为术中预防性侧颈淋巴结清扫的决策提供依据。

CLNM 是 LLNM 的关键决定因素。研究表明，LLNM 与中央区淋巴结转移数和转移位置密切相关，其可能源于颈部淋巴系统的解剖特征、淋巴液流动路径及肿瘤细胞的侵袭特性^[10–11]。Ma 等^[12] 人研究表 CLNM 数 ≥ 3 是 LLNM 的独立危险因素。Xu 等^[13] 通过对 824 例 pN1a 期 PTC 患者进

行 5-10 年随访研究发现, 约 10%-15% 的患者出现侧颈区复发, 该研究结果表明, CLNM 程度结合原发灶大小与 PTC 术后侧颈区复发显著相关, 其中, CLNM 数 ≥ 5 个、CLNM 率 $\geq 30\%$ 以及肿瘤直径 $>2\text{cm}$ 是术后侧颈区复发的独立危险因素。此外, 一项回顾性研究表明, PTC 患者的 CLNM 数及 CLNM 率与 LLNM 的发生率呈正相关, 当 CLNM 数 ≥ 4 个或 CLNM 率 $\geq 20\%$ 时, LLNM 发生率明显升高^[14]。本研究以 CLNM 数 ≥ 5 为预测临界值, 结果显示相较于中央区淋巴结无转移或转移 1~4 的 PTC 患者, CLNM 数 ≥ 5 时 LLNM 发生率风险显著升高。通过 ROC 曲线, 确定 CLNM 率最佳截点值为 34%。单因素回归分析结果显示, 中央区淋巴结转移率 $\geq 34\%$, LLNM 发生率显著升高, 其与既往研究结果一致。

PTC 肿瘤直径及腺外侵犯与 LLNM 密切相关^[9], Feng 等人^[15]通过对 1106 例 PTC 患者的回顾性研究表明, 肿瘤

直径 $>1\text{cm}$ 患者的 LLNM 发生率显著高于 $\leq 1\text{cm}$ 患者。一项回顾性研究表明, PTC 腺外侵犯是跳跃性 LLNM 的独立危险因素^[16]。本研究发现肿瘤直径及腺外侵犯程度是 LLNM 的独立危险因素, 与既往研究一致。

本研究存在若干局限性。首先, 单中心回顾性研究可能存在选择偏倚; 其次, 随访时间相对较短, 部分隐匿性 LLNM 患者可能被误分类为无 LLNM 组, 导致分类偏倚; 此外, 本研究未纳入分子标志物、基因表达、肿瘤解剖学位置及术前超声影像学特征等潜在预测因素。未来需要开展多中心研究进行外部验证, 并探索构建整合影像组学特征和分子标志物的多维预测模型。

综上所述, 本研究构建了一个基于 CLNM 数、肿瘤直径及腺外侵犯程度的 PTC 伴 LLNM 预测模型。该模型具有良好的预测效能, 可为临床实践提供参考。未来需要更多前瞻性研究来验证和完善这一预测模型。

表 1 训练集中单因素及多因素 logistic 回归分析结果

变量	单因素		多因素	
	OR (95%CI)	P	OR (95%CI)	P
年龄				
<43	1.00 (Reference)			
≥ 43	1.57 (0.78 ~ 3.15)	.208		
性别				
女	1.00 (Reference)		1.00 (Reference)	
男	3.22 (1.62 ~ 6.39)	<.001	1.82(0.71 ~ 4.67)	.215
桥本甲状腺炎				
否	1.00 (Reference)			
是	1.05 (0.50 ~ 2.20)	.890		
峡部甲状腺瘤				
否	1.00 (Reference)			
是	0.76 (0.22 ~ 2.62)	.669		
多灶性				
否	1.00 (Reference)		1.00 (Reference)	
是	2.78 (1.42 ~ 5.44)	.003	2.78 (0.73 ~ 4.14)	.208
紧贴被膜				
否	1.00 (Reference)		1.00 (Reference)	
是	4.02 (1.73 ~ 9.37)	.001	0.47 (0.13 ~ 1.77)	.266
腺外侵犯				
无	1.00 (Reference)		1.00 (Reference)	
仅侵犯被膜	2.71 (1.16 ~ 6.30)	.021	4.02 (1.17 ~ 12.88)	.027
被膜外侵犯	14.49 (6.02 ~ 34.88)	<.001	5.62 (1.48 ~ 18.38)	.010
CLNM 数				
无	1.00 (Reference)		1.00 (Reference)	
1~4	2.96 (0.99 ~ 8.87)	.052	1.68 (0.46 ~ 6.15)	.432
≥ 5	29.11 (10.33 ~ 82.00)	<.001	6.79(1.08 ~ 42.57)	.041
中央区淋巴结检出个数				
<10	1.00 (Reference)		1.00 (Reference)	
≥ 10	2.38 (1.22 ~ 4.64)	.011	2.05 (0.78 ~ 5.41)	.146
CLNM 率				
<0.34	1.00 (Reference)		1.00 (Reference)	
≥ 0.34	11.66 (5.51 ~ 24.67)	<.001	2.34 (0.55 ~ 9.96)	.249
BMI				
<28	1.00 (Reference)			
≥ 28	1.74 (0.78 ~ 3.87)	.178		

肿瘤直径				
>0 且 ≤ 1	1.00 (Reference)		1.00 (Reference)	
>1 且 ≤ 2	8.96 (3.68 ~ 21.85)	<.001	4.83 (1.75 ~ 13.30)	.002
>2	20.26 (7.05 ~ 58.27)	<.001	7.70 (2.13 ~ 27.91)	.002

注: OR: 比之比, 95%CI: 95% 置信区间, Reference: 参照, CLNM: 中央区淋巴结转移

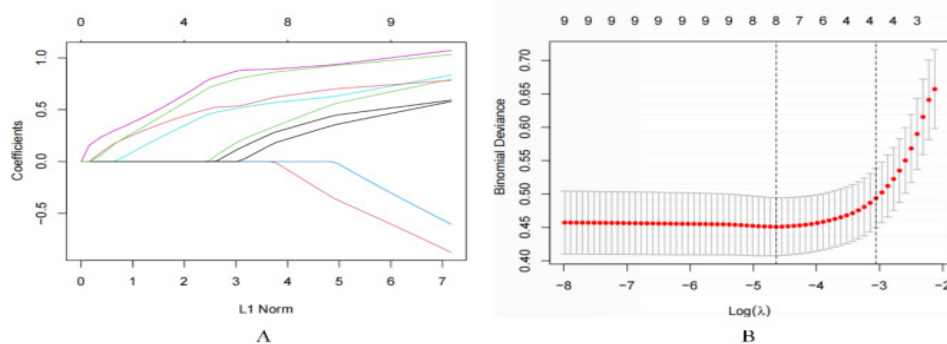


图1 训练集 Lasso 回归路径 (A) 与交叉验证图 (B)

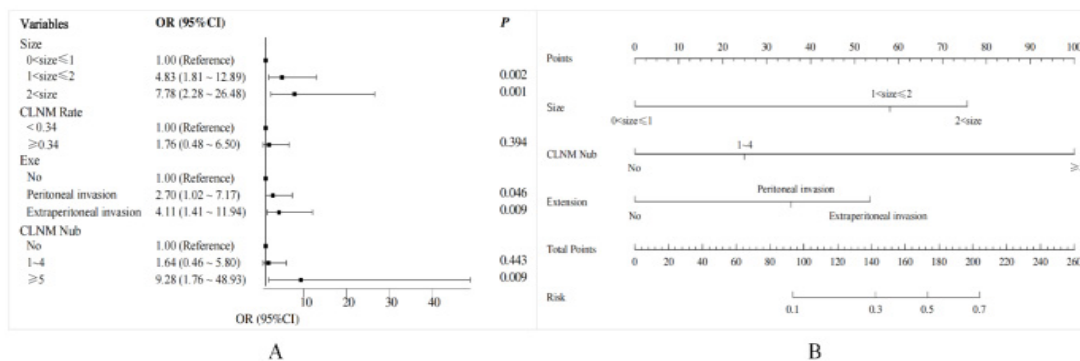


图2 特征变量森林图 (A) 及预测模型诺莫图 (B)

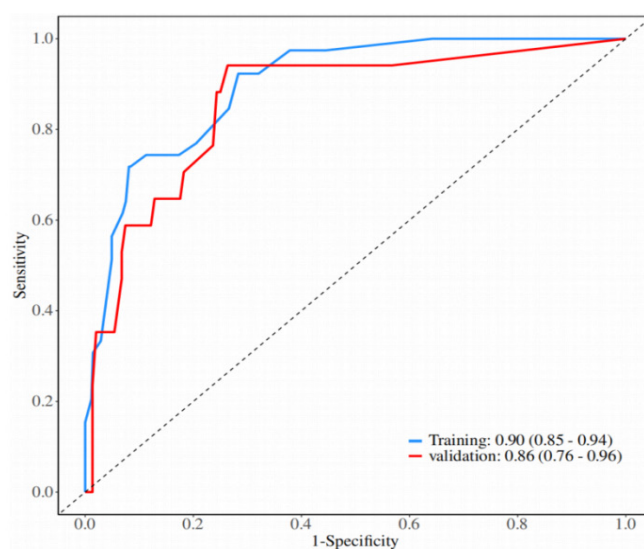


图3 训练集及验证集模型 ROC 曲线集曲线下面积 (AUC)

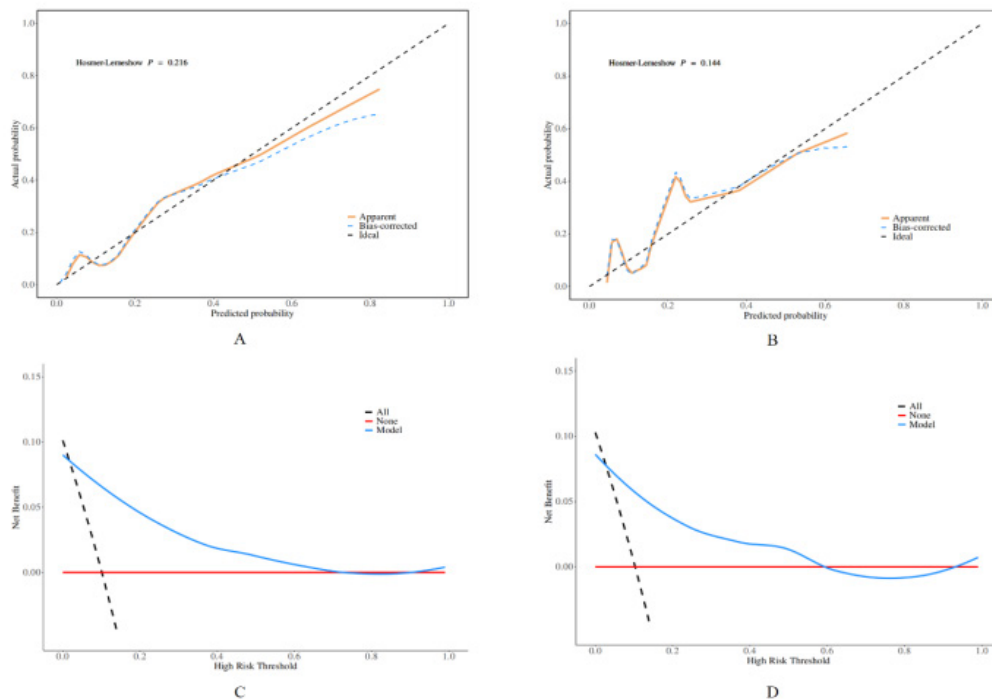


图 4 预测模型在训练集和验证集的校准曲线 (A,B) 及决策曲线 (C,D)

参考文献:

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA: a cancer journal for clinicians, 2024, 74(3): 229–263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>.
- [2] 高婧雅, 于杨, 谢炎, 等. 利用生物信息学分析甲状腺髓样癌和乳头状癌的差异表达 miRNA[J]. 中国地方病防治杂志, 2020,35(2):105–108.
- [3] 朱冬冬, 唐丽娜, 刘娜香, 等. 甲状腺乳头状癌 C-TIRADS 超声特征与颈部淋巴结转移的相关性分析 [J]. 中国超声医学杂志, 2024,40(11):1201–1204.
- [4] 冯云, 钟志明, 陈国庆. 纳米碳在甲状腺乳头状癌隐匿性侧颈转移淋巴结清扫术中的临床应用价值 [J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2020,34(03):101–106. doi: 10.6040/j.issn.1673–3770.1.2020.024.
- [5] Chen W, Yu J, Lei K, et al. Analysis of risk factors for lymph node metastasis in 241 patients with thyroid carcinoma and establishment of a prediction model[J]. American Journal of Cancer Research, 2024, 14(6): 3104. doi: 10.62347/HDNA2969.
- [6] KIM M, KIM H K, KIM H I, et al. Modification of the eight-edition tumor–node–metastasis staging system with N1b for papillary thyroid carcinoma: a multi-institutional cohort study[J]. Oral Oncology, 2018, 86: 48–52.doi: 10.1016/j.oraloncology.2018.09.008.
- [7] HAUGEN B R, ALEXANDER E K, BIBLE K C, 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.doi: 10.1089/thy.2015.0020.
- [8] 中华医学会内分泌学分会, 中华医学会外科学分会甲状腺及代谢外科学组, 中国抗癌协会头颈肿瘤专业委员会, 等. 甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南 (第二版). 中华内分泌代谢杂志, 2023, 39(03):181–226.doi:10.3760/cma.j.cn311282–20221023–00589.
- [9] So YK, Kim MJ, Kim S, Son YI. Lateral lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: A systematic review and meta-analysis for prevalence, risk factors, and location. Int J Surg. 2018;50:94–103. doi:10.1016/j.ijsu.2017.12.029.

- [10]Fei Y, Wang B, Yao X, Wu J. Factors associated with occult lateral lymph node metastases in patients with clinically lymph node negative papillary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1353923.doi:10.3389/fendo.2024.1353923.
- [11]Huang C, Zhou J, Zhuang Y, Xu T, Su X. The clinical value of Delphian and pre-tracheal lymph nodes in predicting lateral lymph nodes metastasis of papillary thyroid carcinoma. *Ann Med*. 2025;57(1):2444551. doi:10.1080/07853890.2024.2444551.
- [12]Ma Y, Li Y, Zheng L, He Q. Prospective application of a prediction model for lateral lymph node metastasis in papillary thyroid cancer patients with central lymph node metastasis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;14:1283409. doi:10.3389/fendo.2023.1283409.
- [13]Xu S, Huang H, Huang Y, et al. Risk stratification of lateral neck recurrence for patients with pN1a papillary thyroid cancer. *BMC Cancer*. 2022;22(1):1246. doi:10.1186/s12885-022-10326-8.
- [14]乌云图, 金山, 刘友胜, 等. 中央区淋巴结转移强度对甲状腺乳头状癌颈侧区淋巴结转移的临床意义. *中华内分泌外科杂志*, 2021, 15(01):41-46. DOI:10.3760/cma.j.cn.115807-20200317-00083.
- [15]Feng JW, Ye J, Hong LZ, et al. Nomograms for the prediction of lateral lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: Stratification by size. *Front Oncol*. 2022;12:944414. doi:10.3389/fonc.2022.944414.
- [16]Zhu S, Wang Q, Zheng D, et al. A Novel and Effective Model to Predict Skip Metastasis in Papillary Thyroid Carcinoma Based on a Support Vector Machine. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:916121. doi:10.3389/fendo.2022.916121.

作者简介:

贾颖国(1999—), 男, 汉族, 安徽阜阳, 研究生在读, 安徽医科大学附属阜阳市人民医院, 住院医师, 甲状腺乳腺外科。