甲状腺微小乳头状癌患者颈部中央淋巴结清扫术后假阴性风险概率的评估

刘文,董治中,苏艳军,马云海,张建明,刁畅,钱军,程若川

昆明医科大学第一附属医院甲状腺疾病诊治中心,云南 昆明 650032

[摘要] 目的:通过大样本甲状腺微小乳头状癌(PTMC)队列建立概率模型,量化颈部中央淋巴结(简称中央淋巴结)清扫术后残余转移性淋巴结风险。方法:回顾性分析2007—2020年昆明医科大学第一附属医院甲状腺疾病诊治中心诊断为PTMC、由高手术量医生执行甲状腺切除+中央淋巴结清扫且至少检测1枚淋巴结的病例,进一步描述阳性淋巴结的分布特征并建立评价隐匿性转移性淋巴结风险的数学模型。使用 β -二项分布估计隐匿性转移性中央淋巴结的概率作为淋巴结清扫(检测)数的函数。结果:概率模型共纳入5399例连续病例,观察到转移性中央淋巴结1664例(30.8%)。经过模型校正,真实淋巴结转移率由30.8%升高至38.9%。在清扫(检测)1枚淋巴结时,中央淋巴结假阴性的概率为31.3%,而当清扫(检测)7枚和12枚淋巴结时,假阴性的概率分别降低至10.0%和4.9%。合并桥本甲状腺炎病例的概率模型敏感性分析与主分析显示基本一致的稳健结果。结论:本研究量化了PTMC患者中央淋巴结清扫术后的隐匿性残余转移性淋巴结风险,可以作为评估术后复发/残余风险的补充指标,也为通过回顾性数据资料评估残余转移性淋巴结对肿瘤患者预后的影响提供新的方法。

[关键词] 甲状腺乳头状癌;概率模型;中央淋巴结;清扫数;假阴性

[中图分类号] R736.1 **[文献标志码]** A

Risk probability model for residual metastatic lymph node in patients with papillary thyroid microcarcinoma undergoing cervical central lymph node dissection

LIU Wen, DONG Zhizhong, SU Yanjun, MA Yunhai, ZHANG Jianming, DIAO Chang, QIAN Jun, CHENG Ruochuan (*Thyroid Disease Diagnosis and Treatment Center, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, China*)
Corresponding author: CHENG Ruochuan, E-mail: cruochuan@foxmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8415-2161>

收稿日期:2021-08-06 接受日期:2021-10-21

基金项目:云南省普通外科疾病临床医学中心建设项目(2X2019-03-03);云南省“万人计划”——名医专项(RLCRC20210412)

第一作者:刘文,主治医师,主要从事甲状腺疾病基础与临床研究;E-mail: dr.liuwen@qq.com; <https://orcid.org/0000-0002-8415-2161>

通信作者:程若川,主任医师,主要从事甲状腺疾病基础与临床研究;E-mail: cruochuan@foxmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1292-4780>

org/0000-0003-1292-4780

[**Abstract**] **Objective:** To establish a risk probability model for residual metastatic lymph nodes in patients with papillary thyroid microcarcinoma (PTMC) after cervical central lymph node dissection (CLND). **Methods:** The clinical data of patients with PTMC treated in the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University from 2007 to 2020 were retrospectively reviewed. All patients underwent thyroidectomy with CLND, and at least one lymph node was examined. Based on the distribution characteristics of metastatic lymph nodes from this retrospective cohort, a probabilistic model for the risk of residual metastatic lymph node was established. β -Binomial distribution was used to estimate the probability of residual metastatic lymph node as a function of the number of lymph nodes examined. **Results:** Among 5399 patients included in the probabilistic model, central lymph node metastases were observed in 1664 cases (30.8%). After model correction, the real lymph node metastasis rate increased from 30.8% to 38.9%. The probability of false negative of central lymph node was estimated to be 31.3% for patients with a single node examined, while decreased to 10.0% and 4.9% when 7 and 12 nodes were examined, respectively. In the sensitivity analysis limited to patients with or without Hashimoto thyroiditis, the performance of probability model was also satisfactory. **Conclusions:** The established risk probability model in this study quantifies the risk of residual metastatic lymph nodes after CLND in patients with PTMC, which can be used as complementary indicators for the risk of recurrence/persistence disease at postoperative evaluation. The study also provides a new method to evaluate the impact of residual metastatic lymph nodes on the prognosis of tumor patients through retrospective data.

[**Key words**] Papillary thyroid carcinoma; Probabilistic model; Central lymph node; Lymph node yield; False negative

[**缩略语**] 甲状腺微小乳头状癌(papillary thyroid microcarcinoma, PTMC); 桥本甲状腺炎(Hashimoto thyroiditis, HT); 置信区间(confidence interval, CI); 监测、流行病学和结果(surveillance, epidemiology, and end results, SEER)

目前,甲状腺癌已成为中国女性第四位高发癌症^[1]。直径在1 cm及以下的PTMC是新发甲状腺癌最常见的临床类型,在国内部分临床中心占比可高达70%以上^[1-2]。尽管一些临床实践指南建议对PTMC患者采取积极监测的方案,但目前在中国,手术治疗仍是大多数医生和患者的首选方案^[3-7]。此外,PTMC患者初始手术中是否常规清扫淋巴结也存在争议,包括中国在内的东亚国家通常倾向于选择预防性颈部中央淋巴结(简称中央淋巴结)清扫,而欧美等国家通常不推荐对无临床或影像学转移证据的低危PTMC患者进行预防

性清扫^[4,6,8-9]。中央淋巴结转移是甲状腺乳头状癌的临床特征性表现之一,20.7%~50.5%的低危PTMC患者会发生中央淋巴结转移^[10-13]。有研究显示,中央淋巴结复发和残留病例占有PTMC复发病例的80%,而中央淋巴结的瘢痕残留可能使二次手术风险大幅增加^[14-15]。充分的中央淋巴结清扫可以提供更加充分的临床分期、复发风险评估和指导内分泌抑制治疗强度,也可能有助于减少甲状腺全切除患者术后生化不全反应风险和辅助放射性碘治疗。但激进的手术范围可能增加手术并发症,尤其是增加永久性低钙血症风险,从而

导致患者生活质量下降。因此,精确评价淋巴结清扫与远期预后结局的关联可能是实现PTMC精准治疗的前提^[16]。鉴于PTMC患者的自然病程极长,通过随机对照试验对该人群进行远期预后研究存在极大的困难,而探索新型统计模型可能是现有条件下评价上述临床问题的可行方法^[17]。本研究旨在使用单中心大样本数据,通过统计模型量化中央淋巴结清扫术后残余转移性淋巴结的风险,以期对PTMC患者中央淋巴结清扫后的远期预后研究提供新的方法,并在临床实践中指导患者术后评估。

1 资料与方法

1.1 资料来源

本研究纳入昆明医科大学第一附属医院甲状腺疾病诊治中心甲状腺肿瘤数据库2007年1月至2020年12月所有符合入组标准的病例,用于建立中央淋巴结分布概率的统计模型。入组标准:①经术后病理证实为甲状腺乳头状癌且未合并其他类型甲状腺癌者;②肿瘤最大直径不超过1 cm者;③执行甲状腺切除及中央淋巴结清扫术者;④至少切除和检测1枚淋巴结者。排除伴有头颈部手术或放射史,或远处转移的患者。中央淋巴结清扫范围参考美国《关于甲状腺癌中央颈清扫术术语和分类的共识声明》中的颈部淋巴结分区标准^[18]:上界为舌骨下缘,下界达胸骨上窝,外界为颈动脉鞘内侧,深面以椎前筋膜为界;包括喉前、气管前和气管旁所有淋巴结及脂肪组织。单侧中央淋巴结清扫包括病灶同侧区域及喉前、气管前淋巴结。所有淋巴结及脂肪组织由病理科技人员进行包埋、制片,切片厚度为3 μm,再由病理科诊断医生完成镜下诊断和淋巴结计数,所有报告均由两名有经验的病理科医生共同出具。为了保证充足的淋巴结清扫范围,本研究只纳入由高手术量(年甲状腺切除手术量超过100例)医生完成手术的病例^[19]。本研究聚焦中央淋巴结充足清扫数的推导,侧方淋巴结清扫数未纳入模型。研究通过昆明医科大学第一附属医院伦理委员会临床研究审批[(2017)伦审L第17-1号]。

1.2 建立PTMC隐匿性残余转移性中央淋巴结风险的概率模型

本研究改编和简化了Gönen等^[20]用于评估结肠癌淋巴结清扫数的模型,用以建立估算PTMC

隐匿性残余转移性中央淋巴结的概率模型。假设石蜡病理学检查中无假阳性存在,淋巴结状态可划分为真阳性、假阴性和真阴性三种类型。真实淋巴结转移率为真阳性(TP)和假阴性(FN)病例在所有病例中的占比(公式1)。第一步,在至少检测2枚淋巴结的患者中构建观察到的阳性病例中阳性淋巴结百分比分布。在病理检查少于2枚的阳性病例中,阳性淋巴结的概率分布为100%,可能在模型推导中过高估计淋巴结假阴性风险。第二步,采用 β -二项分布计算隐匿性阳性淋巴结的比例作为淋巴结清扫数的函数,即在阴性病例中漏诊1枚阳性淋巴结的概率。采用最大似然法从个体患者数据中估算参数 α 和 β 。以 m 代表中央淋巴结的清扫数。该算法基于一个假设,即 β -二项分布中患者所有淋巴结具有相同的阳性概率,如淋巴结转移数/清扫数为1/5,则每一枚淋巴结的阳性概率均为20%。因此,当推导每个中央淋巴结可能的清扫数 m 假阴性的概率 $P(FNm)$ 时,可以计算所有患者的平均概率(公式2)。第三步,根据淋巴结假阴性的概率 $P(FNm)$,计算得出 FNm (公式3)。最后,基于推导出的假阴性患者数,对所有的 m 值求和,得到校正淋巴结转移率(公式4)。

$$\text{真实淋巴结转移率} = P(TP) + P(FN) = \frac{TP + FN}{TP + FN + TN} \quad (1)$$

$$P(FNm) = \frac{\text{Beta}(\alpha, \beta + m)}{\text{Beta}(\alpha + \beta)} \quad (2)$$

$$FNm = \frac{P(FNm) \times TPm}{P(TPm)} = \frac{P(FNm) \times TPm}{1 - P(FNm)} \quad (3)$$

$$\text{校正淋巴结转移率} = \frac{\sum m(TP + FN)}{\sum m(TP + FN + TN)} \quad (4)$$

1.3 在合并或未合并HT病例中进行概率模型验证

HT为炎性反应,患者常出现不同程度的颈部淋巴结增生和体积增大,因此手术中遗漏微小淋巴结的可能性更小,获得的淋巴结清扫数更多。为了评估概率模型在不同研究对象中的有效性,进一步在合并或未合并HT的病例中进行概率模型的验证。

1.4 统计学方法

采用R语言3.6.3进行统计分析。计量资料用中位数(上下四分位数) $[M(Q_1, Q_3)]$ 表示,计数

资料以例数(百分比)[$n(\%)$]表示。由两名研究人员独立推导和交叉验证以保证模型推导的准确性。采用最大似然法在VGAM软件包中拟合 β -二项分布中的 α 和 β 参数。采用拟合优度检验评价模型分布,以 $P>0.05$ 为服从 β -二项分布。采用自助法(Bootstrap)估算95%CI。

2 结 果

2.1 建模队列的筛选及其临床特征

5399例PTMC患者被纳入概率模型(图1)。其中男性1095例,女性4304例,男女比约为1:4;年龄为43(36,51)岁。执行全中央淋巴结和病灶同侧中央淋巴结清扫患者分别为59.3%和40.7%,中位淋巴结清扫数为7(4,11)枚。其中1664例(30.8%)观察到至少1枚中央淋巴结转移。患者年龄、性别、淋巴结清扫数、术前cN0分期状态、腺外浸润、甲状腺切除范围和淋巴结清扫范围均与中央淋巴结转移相关(表1)。

2.2 概率模型估算结果

在至少检测2枚淋巴结的患者($n=5169$)中,1639例中央淋巴结转移病例阳性淋巴结的百分比分布(不同淋巴结清扫数时阳性淋巴结的分布趋势)被用于拟合一个 β -二项分布。采用最大似然法,估算的模型参数值为 $\alpha=2.50$ (95%CI:2.17~2.94)和 $\beta=6.21$ (95%CI:5.26~7.59)。拟合优度检验结果显示服从 β -二项分布($\chi^2=17.811$, $P=0.850$)。采用上述参数进行估算,清扫淋巴结数及其对应的中央淋巴结假阴性的概率见图2和表2。

经过模型校正,所有患者($n=5399$)的中央淋巴结转移率为38.9%,高于临床检测到的淋巴结转移率30.8%(1664/5399)。

2.3 概率模型在合并或未合并HT病例中的验证结果

排除合并HT情况缺失病例,至少检测两枚淋巴结的5150例患者按照是否合并HT分层进行概

图1 建模队列入组流程图
Figure 1 Flow chart of the modeling patient cohort

表1 基于淋巴结转移情况的建模队列患者特征
Table 1 Characteristics of the patients used to generate the model according to lymph node status

[$M(Q_1, Q_3)$ 或 $n(\%)$]						
淋巴结转移情况	n	年 龄	女 性	淋巴结清扫数(枚)	术前cN0状态	腺外浸润
阳性	1664	40(33,48)	1193(71.7)	9(6,13)	1312(78.8)	125(7.5)
阴性	3735	45(38,52)*	3111(83.3)*	6(4,10)*	3469(92.9)*	77(2.1)*
合计	5399	43(36,51)	4304(79.7)	7(4,11)	4781(88.6)	202(3.7)
淋巴结转移情况	n	甲状腺切除范围 [#]		中央淋巴结清扫范围		合并HT
		全 切	腺叶切除	全中央淋巴结	单侧中央淋巴结	
阳性	1664	1078(64.8)	586(35.2)	1138(68.4)	526(31.6)	451(27.1)
阴性	3735	2075(55.6)*	1660(44.4)*	2062(55.2)*	1673(44.8)*	1064(28.5)
合计	5399	3153(58.4)	2246(41.6)	3200(59.3)	2199(40.7)	1515(28.2)

与淋巴结阳性患者比较,* $P<0.01$ 。[#]全切除包括甲状腺全/近全切除(3149例)和甲状腺次全切除(4例),腺叶切除包括单侧腺叶+峡部切除(2067例)、对侧腺叶切除(171例)、仅峡部切除(8例);其中24例(0.4%)合并HT情况缺失。HT:桥本甲状腺炎。

率模型的验证。1497例合并HT病例重新拟合的参数为 $\alpha=2.20$ (95%CI:1.87~2.74)和 $\beta=6.95$ (95%CI:5.37~9.05);3653例未合并HT病例重新拟合的参数为 $\alpha=2.42$ (95%CI:2.16~2.80)和 $\beta=5.40$ (95%CI:4.61~6.44)。采用上述参数进行估算,合并与未合并HT病例的淋巴结清扫数及其对应的中央淋巴结假阴性的概率见图2和表2。验证结果与上述主分析结果一致。

HT:桥本甲状腺炎。

图2 根据中央淋巴结清扫数估算中央淋巴结假阴性的概率

Figure 2 Probability of estimated false negative lymph nodes according to the number of lymph nodes cleaned in the central region

3 讨论

据2020年国际癌症研究机构估算,中国甲状腺癌5年新患病人数超过73万^[1]。PTMC是新发甲状腺癌中占比最高,也是诊疗方案争议最大的

临床病理类型^[21]。长期以来,由于缺乏PTMC淋巴结清扫数、转移灶残余风险和远期预后的循证医学高级别证据研究报道,不同指南和学者评价现有证据的视角不同,导致PTMC患者预防性淋巴结清扫的必要性一直存在争议。对当前指南的差异性评价主要源于几项间接证据,这些证据的一个共同特点是来自于淋巴结已清扫的回顾性研究数据,并未对患者体内残余的微转移灶预后风险进行客观评价^[12,15,22-23],而患者体内残余的淋巴结转移灶的威胁远超过已切除的转移性淋巴结。中国《甲状腺癌诊疗规范(2018年版)》和PTMC管理专家共识推荐,在确保安全的前提下进行常规预防性清扫中央淋巴结^[6,24]。不止在中国,即使无任何临床或影像学转移证据,一些外科医生依然会在初次手术中进行预防性中央淋巴结清扫以避免残余转移性淋巴结的威胁。2009年《美国甲状腺协会甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊疗指南修订版》已不再推荐对PTMC患者进行常规的预防性淋巴结清扫,但SEER数据显示美国仍有近40%直径不超过1 cm的甲状腺癌患者接受了淋巴结清扫术^[11-12,25-26]。淋巴结转移状态是甲状腺乳头状癌患者初始治疗后结构性疾病复发风险评估的一项重要指标。2015版美国甲状腺协会指南复发风险分层系统推荐转移性淋巴结数超过5枚或任何转移性淋巴结直径不小于2 mm应归类于中度风险^[4,22-23]。但由于临床上淋巴结清扫数并无统一标准,仅凭现有病理报告中的淋巴结转

表2 甲状腺微小乳头状癌患者中央淋巴结清扫数对应的转移性淋巴结假阴性概率

Table 2 Probability of false negative of lymph node metastasis by the number of lymph nodes examined in patients with papillary thyroid microcarcinoma

				(%)			
淋巴结清扫数	总人群 (n=5150)	未合并HT (n=3653)	合并HT (n=1497)	淋巴结清扫数	总人群 (n=5150)	未合并HT (n=3653)	合并HT (n=1497)
1	31.3	31.1	29.5	11	5.6	5.1	7.1
2	25.3	24.7	24.7	12	4.9	4.4	6.3
3	20.6	19.8	20.9	13	4.3	3.9	5.7
4	16.9	16.1	17.7	14	3.9	3.5	5.2
5	14.1	13.3	15.2	15	3.5	3.1	4.7
6	11.8	11.0	13.2	16	3.1	2.8	4.3
7	10.0	9.3	11.5	17	2.8	2.5	3.9
8	8.6	7.9	10.1	18	2.5	2.3	3.6
9	7.4	6.7	8.9	19	2.3	2.1	3.3
10	6.4	5.8	7.9	20	2.1	1.9	3.1

总人群数为仅统计至少检测2枚淋巴结的病例;合并HT情况缺失24例。HT:桥本甲状腺炎。

移状态进行残余和复发风险评估可能并不精准,忽视淋巴结清扫数的复发风险分层系统可能仍具有改良空间。随机对照试验是获得循证医学高级别证据的最佳方案,但由于PTMC具有极长的自然病程,采用这种方法评价PTMC患者的远期生存和复发结局可能无法实现^[17]。通过探索新型统计模型量化PTMC淋巴结转移假阴性风险,评价隐匿性残余转移性淋巴结对PTMC患者远期生存结局的影响,可能是现有条件下解决上述临床问题的可行方法。

传统肿瘤学研究通常采用预测模型评价不同临床变量与结局的潜在数量关系,从而揭示研究结局与研究变量的内在规律。然而,肿瘤与多种流行病学和临床特征相关,且其相互作用关系并未明确,在临床研究中通常也无法覆盖所有潜在影响因素。因此,传统预测模型常存在混杂因素,临床变量对预测准确度影响极大。在理论数学中,概率被认为是客观存在且不存在混杂因素的。将数理统计方法用于临床医学研究中,可以基于现有回顾性数据获得传统统计模型难以评价的临床资料。在本研究中,假设淋巴结阳性为随机事件(A),其在不同淋巴结清扫数中发生的次数可以观察获得。随研究样本量增加,该随机事件在每个淋巴结清扫数中的发生频率(P)区间越来越小,当纳入充足的样本量时,其发生频率逐渐趋于稳定,并被认为是发生随机事件的概率 $P(A)=p$ 。当前的概率模型基于两项重要的假设:首先,假设病理检查中没有假阳性的出现。鉴于当前组织病理学鉴别阳性淋巴结技术要求并不高,且本研究纳入病例均由两名病理科医师共同完成诊断,可以认为研究病例不存在假阳性。其次,研究假设某个特定患者中所有淋巴结具有相同的阳性概率,虽然这一假设并不符合生物学特征,但此模型的核心在于整体概率的计算,无须精准定位某一枚特定淋巴结的状态,且这一假设在评价淋巴结清扫数和预后关系的研究中一直作为一项标准的假设^[27-30]。因此,上述假设可能不会对模型的准确性造成干扰。

本研究基于Gönen等^[20]用于评估结肠癌淋巴结清扫数的数学模型,通过大样本数据对PTMC患者的隐匿性转移性淋巴结风险进行了量化评估,发现清扫1枚淋巴结时隐匿性转移性淋巴结风险高达31.3%,而清扫7枚和12枚淋巴结时风险

分别降低至10.0%和4.9%。即使本队列中所有淋巴结清扫范围规范统一且均为高手术量医生完成,但经概率模型校正假阴性后,真实淋巴结转移率仍明显增高,证实中央淋巴结假阴性风险客观存在于PTMC不同淋巴结清扫数之间。此外,模型估算结果显示,合并HT患者隐匿性转移性淋巴结风险高于未合并HT的患者,符合临床实际。因为合并HT的患者常见不同程度的淋巴结反应性增生和体积增大,但转移性淋巴结数少于未合并HT者,清扫可获得的良性淋巴结数增加^[31-33]。这也从侧面证实了本研究中概率模型估算的准确性。

概率模型的构建使得现有条件下评估残余体内微转移灶的远期预后影响成为可能,有助于指导患者术后的复发风险评估和管理决策。临床医师可以将淋巴结清扫数作为复发风险分层初始评估的补充信息,从而更精准地了解患者术后结构性疾病残余或复发风险,以便指导后续的放射性碘治疗、内分泌抑制治疗的强度和个体化的随访监测策略。如对于甲状腺全切除后伴有术后生化不全反应的患者,可结合淋巴结清扫数评价残余转移灶风险,进而辅助鉴别残余功能性淋巴结灶或甲状腺床残余正常组织。需要注意的是,本文资料并非提示临床应采用激进的广泛淋巴结清扫,因为过度淋巴结清扫虽然可以在一定程度上减少残余隐匿性转移性淋巴结的风险,但不可避免地会增加并发症的风险,因此PTMC患者中央淋巴结清扫仍应遵循“全或无”的按区域清扫原则,而非为了达到某个风险阈值进行“摘草莓式”清扫。

综上,本研究基于单中心大样本数据模型,对PTMC充足的中央淋巴结清扫数和残余转移性淋巴结风险进行客观评估。此方法同样适用于在其他系统肿瘤中建立基于淋巴结清扫数的评价模型。本研究可在临床实践中作为PTMC中央淋巴结清扫术后评估淋巴结状态和复发/残余风险的补充指标,也为临床研究中通过回顾性数据资料评估残余转移性淋巴结对肿瘤患者复发和生存影响提供了新的可能,对于推动PTMC精准医疗具有一定价值。但本研究还存在一定的局限性。首先,本研究建模队列来自于至少检测2枚中央淋巴结的病例,可能略微高估了残余转移性淋巴结的风险;其次,根据中国《甲状腺癌诊疗规范》和PTMC管理专家共识,一些低危PTMC病例仅清扫

病灶同侧+气管前的中央淋巴结,而本研究中40.7%(2199/5399)的病例为同侧中央淋巴结清扫,可能会在一定程度上低估隐匿性转移性淋巴结的风险^[6,24];最后,本研究所得概率模型基于单中心连续性病例数据,可能存在选择偏倚。因此,笔者期待与其他团队联合开展多中心研究,进一步验证和拓展此概率模型的临床应用价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] International Agency for Research on Cancer. Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2020, all cancers, both sexes, all ages[DB/OL]. [2021-11-20]. <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map>.
- [2] 刘文,程若川,苏艳军,等. 甲状腺乳头状癌中央区淋巴结转移危险因素研究(附3273例回顾性分析)[J]. *中国实用外科杂志*, 2018, 38(3): 75-80.
LIU Wen, CHENG Ruochuan, SU Yanjun, et al. Risk factors of central lymph node metastasis of papillary thyroid carcinoma: a single-center retrospective analysis of 3273 cases[J]. *Chinese Journal of Practical Surgery*, 2018, 38(3): 75-80. (in Chinese)
- [3] 刘文,程若川,苏艳军,等. 2015版美国甲状腺协会指南cN0甲状腺乳头状癌手术方案合理性分析[J]. *中国实用外科杂志*, 2017, 37(5): 568-571, 576.
LIU Wen, CHENG Ruochuan, SU Yanjun, et al. Surgical planning and rational analysis of cN0 papillary thyroid carcinoma for 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer[J]. *Chinese Journal of Practical Surgery*, 2017, 37(5): 568-571, 576. (in Chinese)
- [4] 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.
- [5] SUGITANI I, ITO Y, TAKEUCHI D, et al. Indications and strategy for active surveillance of adult low-risk papillary thyroid microcarcinoma: consensus statements from the Japan Association of Endocrine Surgery Task Force on management for papillary thyroid microcarcinoma[J]. *Thyroid*, 2021, 31(2): 183-192.
- [6] 中国抗癌协会甲状腺癌专业委员会. 甲状腺微小乳头状癌诊断与治疗中国专家共识(2016版)[J]. *中国肿瘤临床*, 2016, 43(10): 405-411.
Chinese Association of Thyroid Oncology. 2016 Chinese expert consensus and guidelines for the diagnosis and treatment of papillary thyroid microcarcinoma[J]. *Chinese Journal of Clinical Oncology*, 2016, 43(10): 405-411. (in Chinese)
- [7] LIU W, YAN X, CHENG R. The active surveillance management approach for patients with low risk papillary thyroid microcarcinomas: is China ready?[J]. *Cancer Biol Med*, 2021, online.
- [8] FILETTI S, DURANTE C, HARTL D, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(12): 1856-1883.
- [9] TAKAMI H, ITO Y, OKAMOTO T, et al. Revisiting the guidelines issued by the Japanese Society of Thyroid Surgeons and Japan Association of Endocrine Surgeons: a gradual move towards consensus between Japanese and western practice in the management of thyroid carcinoma[J]. *World J Surg*, 2014, 38(8): 2002-2010.
- [10] CHOI J B, LEE W K, LEE S G, et al. Long-term oncologic outcomes of papillary thyroid microcarcinoma according to the presence of clinically apparent lymph node metastasis: a large retrospective analysis of 5,348 patients[J]. *Cancer Manag Res*, 2018, 10: 2883-2891.
- [11] WANG Y, GUAN Q, XIANG J. Nomogram for predicting central lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: a retrospective cohort study of 8668 patients[J]. *Int J Surg*, 2018, 55: 98-102.
- [12] OH H S, PARK S, KIM M, et al. Young age and male sex are predictors of large-volume central neck lymph node metastasis in clinical N0 papillary thyroid microcarcinomas[J]. *Thyroid*, 2017, 27(10): 1285-1290.
- [13] ITO Y, URUNO T, NAKANO K, et al. An observation trial without surgical treatment in patients with papillary microcarcinoma of the thyroid[J]. *Thyroid*, 2003, 13(4): 381-387.
- [14] MEHANNA H, AL-MAQBILI T, CARTER B, et al. Differences in the recurrence and mortality outcomes rates of incidental and nonincidental papillary thyroid microcarcinoma: a systematic review and meta-analysis of 21 329 person-years of follow-up[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(8): 2834-2843.
- [15] 刘文,闫雪晶,程若川,等. 术前临床及超声检查特征对甲状腺乳头状癌中央区淋巴结转移预测价值研究[J]. *中国实用外科杂志*, 2020, 40(10): 1197-1201.
LIU Wen, YAN Xuejing, CHENG Ruochuan, et al. Predictive central lymph node metastasis on the basis of preoperative features of clinic and ultrasonography in patients with papillary thyroid carcinoma[J]. *Chinese Journal of Practical Surgery*, 2020, 40(10): 1197-1201. (in Chinese)
- [16] 程若川, 刘文. 中国甲状腺癌术后随访和临床研究现状反思[J]. *中国普通外科杂志*, 2017, 26(11):

- 1375-1382.
CHENG Ruochuan, LIU Wen. Reflections on current problems in postoperative follow-up and clinical study of thyroid carcinoma in China[J]. **Chinese Journal of General Surgery**, 2017, 26(11): 1375-1382. (in Chinese)
- [17] CARLING T, CARTY S E, CIARLEGLIO M M, et al. American Thyroid Association design and feasibility of a prospective randomized controlled trial of prophylactic central lymph node dissection for papillary thyroid carcinoma[J]. **Thyroid**, 2012, 22(3): 237-244.
- [18] CARTY S E, COOPER D S, DOHERTY G M, et al. Consensus statement on the terminology and classification of central neck dissection for thyroid cancer[J]. **Thyroid**, 2009, 19(11): 1153-1158.
- [19] KANDIL E, NOURELDINE S I, ABBAS A, et al. The impact of surgical volume on patient outcomes following thyroid surgery[J]. **Surgery**, 2013, 154(6): 1346-1353.
- [20] GÖNEN M, SCHRAG D, WEISER M R. Nodal staging score: a tool to assess adequate staging of node-negative colon cancer[J]. **J Clin Oncol**, 2009, 27(36): 6166-6171.
- [21] LIM H, DEVESA S S, SOSA J A, et al. Trends in thyroid cancer incidence and mortality in the United States, 1974-2013[J]. **JAMA**, 2017, 317(13): 1338.
- [22] RANDOLPH G W, DUH Q Y, HELLER K S, et al. 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[J]. **Thyroid**, 2012, 22(11): 1144-1152.
- [23] LEE J, SONG Y, SOH E Y. Prognostic significance of the number of metastatic lymph nodes to stratify the risk of recurrence[J]. **World J Surg**, 2014, 38(4): 858-862.
- [24] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 甲状腺癌诊疗规范(2018年版)[J/CD]. 中华普通外科学文献(电子版), 2019, 13(1): 1-15.
National Health Commission of the People's Republic of China. Guidelines for diagnosis and treatment of thyroid cancer (2018 edition) [J/CD]. **Chinese Archives of General Surgery (Electronic Edition)**, 2019, 13(1): 1-15. (in Chinese)
- [25] LEE D H, KIM Y K, YU H W, et al. Computed tomography for detecting cervical lymph node metastasis in patients who have papillary thyroid microcarcinoma with tumor characteristics appropriate for active surveillance[J]. **Thyroid**, 2019, 29(11): 1653-1659.
- [26] COOPER D S, DOHERTY G M, HAUGEN B R, et al. Revised american thyroid association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer[J]. **Thyroid**, 2009, 19(11): 1167-1214.
- [27] NOEL J E, ORLOFF L A. Recognizing persistent disease in well-differentiated thyroid cancer and association with lymph node yield and ratio[J]. **Otolaryngol Head Neck Surg**, 2020, 162(1): 50-55.
- [28] VAS NUNES J H, CLARK J R, GAO K, et al. Prognostic implications of lymph node yield and lymph node ratio in papillary thyroid carcinoma[J]. **Thyroid**, 2013, 23(7): 811-816.
- [29] BEAL S H, CHEN S L, SCHNEIDER P D, et al. An evaluation of lymph node yield and lymph node ratio in well-differentiated thyroid carcinoma[J]. **Am Surgeon**, 2010, 76(1): 28-32.
- [30] ROBINSON T J, THOMAS S, DINAN M A, et al. How many lymph nodes are enough? Assessing the adequacy of lymph node yield for papillary thyroid cancer[J]. **J Clin Oncol**, 2016, 34(28): 3434-3439.
- [31] DONANGELO I, WALT S A E, BRESEE C, et al. Lymphocytic thyroiditis is associated with increased number of benign cervical nodes and fewer central neck compartment metastatic lymph nodes in patients with differentiated thyroid cancer[J]. **Endocrine Pract**, 2016, 22(10): 1192-1198.
- [32] LAI V, YEN T W F, ROSE B T, et al. The effect of thyroiditis on the yield of central compartment lymph nodes in patients with papillary thyroid cancer[J]. **Ann Surg Oncol**, 2015, 22(13): 4181-4186.
- [33] HU J Q, WEN D, MA B, et al. The extent of lymph node yield in central neck dissection can be affected by preoperative and intraoperative assessment and alter the prognosis of papillary thyroid carcinoma[J]. **Cancer Med**, 2020, 9(3): 1017-1024.

[本文编辑 余 方 刘丽娜]