

cN0 期甲状腺微小乳头状癌淋巴结转移模型的构建和验证以及手术方式探讨

杨瑞¹ 张守鹏¹ 黄韬¹ 明洁¹ 杨鹏¹ 朱俊玲¹ 瞿芳¹

[摘要] 目的:构建和验证 cN0 期甲状腺微小乳头状癌Ⅵ区淋巴结转移模型,探讨甲状腺腺叶切除联合预防性Ⅵ区淋巴结清扫在 cN0 期甲状腺微小乳头状癌手术中的意义。方法:收集 cN0 期甲状腺微小乳头状癌并行Ⅵ区淋巴结清扫的患者 670 例。所有患者均行患侧甲状腺腺叶±峡部切除+同侧Ⅵ区淋巴结清扫。将性别、年龄、甲状腺乳头状癌的大小、是否多灶、是否被膜侵犯与中央区淋巴结是否转移构建 Logistic 回归模型,并用列线图展示最终的回归模型。鉴别力和预测准确性用 C 指数,校正曲线和 ROC 曲线评价。采用内部验证组对拟合模型进行测试。根据肿瘤最大直径分层分析淋巴结转移趋势。随访分析再次手术情况,评估初次手术治疗效果。结果:Ⅵ区淋巴结转移率为 36.7%。多元回归分析纳入 3 个变量,肿瘤最大直径($P < 0.001$)、男性($P < 0.001$)及年轻($P < 0.001$)是淋巴结转移的主要独立风险因素。结论:甲状腺腺叶切除联合预防性Ⅵ区淋巴结清扫再次手术率低,该手术方案治疗 cN0 期甲状腺微小乳头状癌安全、可靠,值得推广。

[关键词] 甲状腺肿瘤;淋巴结转移;外科手术;预测;列线图

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2021.02.010

[中图分类号] R736.1 **[文献标志码]** A

Construction and verification of lymph node metastasis model of cN0 stage thyroid micropapillary carcinoma and discussion of surgical methods

YANG Rui ZHANG Shoupeng HUANG Tao MING Jie

YANG Peng ZHU Junling QU Fang

(Breast and Thyroid Surgery, the Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430022, China)

Corresponding author: ZHANG Shoupeng, E-mail: zspzhangshoupeng@126.com

Abstract Objective: To construct and verify a model of lymph node metastasis in cN0 stage thyroid micropapillary carcinoma. To explore the significance of thyroid gland lobectomy combined with prophylactic zone VI lymph node dissection in cN0 stage thyroid micropapillary carcinoma surgery. **Methods:** The clinical data of 670 patients with cN0 stage thyroid micropapillary carcinoma and area VI lymph node dissection were collected. All patients underwent the affected thyroid gland lobe±isthmus resection+ area VI lymphadenectomy on the same side. Logistic regression model was constructed by gender, age, size of thyroid papillary carcinoma, whether it was multifocal, whether it was encroaching on the membrane, and whether the lymph nodes in the central area were metastasized, and displayed by nomogram. Discrimination and prediction accuracy were evaluated by C-index, calibration curve and ROC curve. An internal validation group was used to test the fitted model. Analyze the lymph node metastasis trend according to the largest tumor diameter. Follow-up analysis of the reoperation was conducted to evaluate the effect of initial surgery. **Results:** The rate of lymph node metastasis in area VI was 36.7%. Multiple regression analysis included three variables. The largest tumor diameter($P < 0.001$), male($P < 0.001$) and young($P < 0.001$) were the main independent risk factors for lymph node metastasis. **Conclusion:** The reoperation rate of thyroid gland lobectomy combined with prophylactic zone VI lymph node dissection was low, and this surgical method might be safe and reliable for the treatment of cN0 stage thyroid micropapillary carcinoma, and it is worthy of promotion.

Key words thyroid neoplasms; lymph node metastasis; surgical procedures; prediction; nomograms

甲状腺乳头状癌占甲状腺癌的 85%~90%,预后良好,其进展通常缓慢,但淋巴结转移率高,多数为中央区淋巴结转移,影响患者的生活质量和预后。对于微小乳头状癌仅行腺叶切除,临床诊断为

淋巴结无转移者是否需行Ⅵ区清扫尚存争议^[1-3]。我们收集整理了 670 例 cN0 期甲状腺微小乳头状癌患者的资料,探讨甲状腺腺叶切除是否足够,以及预防性Ⅵ区淋巴结清扫是否必要。

1 资料与方法

1.1 一般资料

查阅我院 2016 年至今的病例资料,将符合研

¹华中科技大学同济医学院附属协和医院乳腺甲状腺外科(武汉,430022)
通信作者:张守鹏,E-mail:zspzhangshoupeng@126.com

究标准的案例纳入本次分析。①在我院行初次甲状腺手术；②病理类型符合甲状腺乳头状癌，且肿瘤最大直径≤10 mm；③术前颈部淋巴结超声未见异常；④术前体检未及颈部淋巴结肿大；⑤行患侧甲状腺叶切除±峡部切除+同侧Ⅵ区淋巴结清扫。对全部案例进行横断面随访调查，包括电话、短信、微信。主要收集信息为患者术后是否出现局部复发及颈部淋巴结转移。

1.2 统计学方法

数据采用 SPSS 26 统计软件分析。多因素 Logistic 回归分析建立Ⅵ区淋巴结转移风险模型。以性别(男=1,女=0),是否多灶(是=1,否=0),是否累及被膜(是=1,否=0)为分类变量,年龄(岁)和肿瘤最大直径(mm)为连续型变量。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。随机以原始数据 60% 设置为训练组,40% 设置为验证组,预测淋巴结转移风险模型用简单实用的列线图显示,模型的评价指标 C 指数、校正曲线和 ROC 曲线由 R 语言完成。

2 结果

共纳入 670 例,其中男 146 例,女 524 例;年龄 12~76 岁,中位年龄 43 岁;肿瘤直径 0.5~10 mm,中位直径 5 mm;淋巴结转移 246 例(36.7%),多中心病灶 133 例,累及被膜 310 例。排除“是否多灶”、“是否累及被膜”这两个没有显著性($P > 0.05$)的因素后,得到拟合方程(表 1):
 $Logit(P) = 0.2357A + 0.9196B - 0.0527C + 0.0665$ (A:肿瘤最大直径 mm,B:性别,C:年龄,P:淋巴结转移概率),阈值为 0.55 时的预测准确性为 68.5%。利用 R 语言的 rms 包和 ROCR 包将结果

进行可视化,制作列线图(图 1)、校正曲线(图 2)、受试者工作曲线(图 3)。训练组和验证组的 C 指数分别为 0.716 和 0.706,95% 置信区间分别为 [0.662,0.770]和[0.643,0.769]。

通过肿瘤最大直径这个最重要的因素分层分析做图(图 4),可以看出当肿瘤最大直径范围在(1, 10)时,淋巴结阳性患者占比逐步上升(18.4%~65.4%),而男性明显比女性严重。肿瘤最大直径≥8 mm 时,淋巴结转移率迅速升高。

随访结果显示再次甲状腺手术 7 例,其中 5 例为残余甲状腺乳头状癌复发或淋巴结转移,2 例病检未见肿瘤;失访 35 例。

表 1 回归模型中的变量及对应参数

参数	系数	标准误差	Wald Z	P
常数	0.0665	0.5598	0.12	0.9055
肿瘤最大直径	0.2357	0.0536	4.40	<0.0001
性别	0.9196	0.2776	3.31	0.0009
年龄	-0.0527	0.0118	-4.47	<0.0001

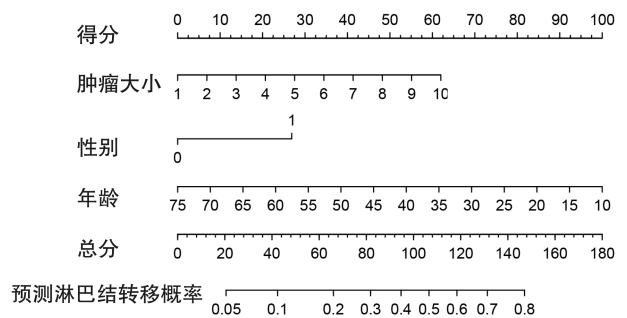
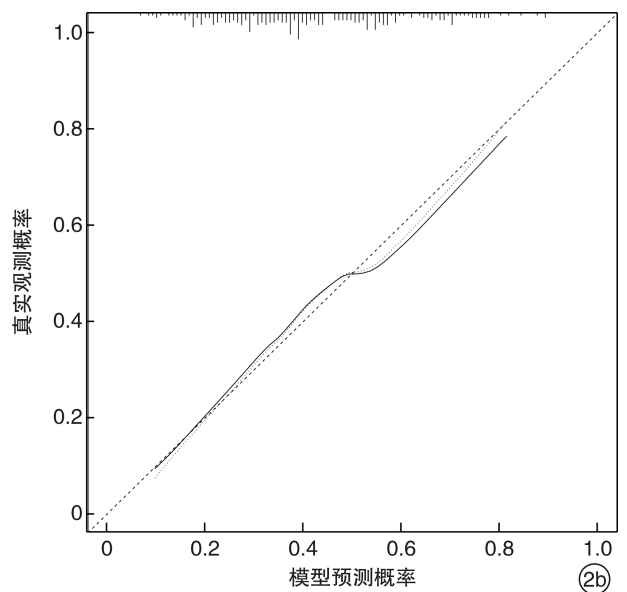
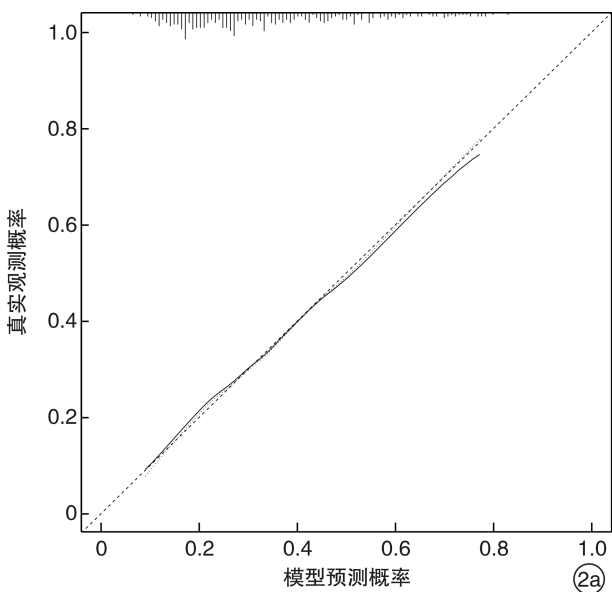
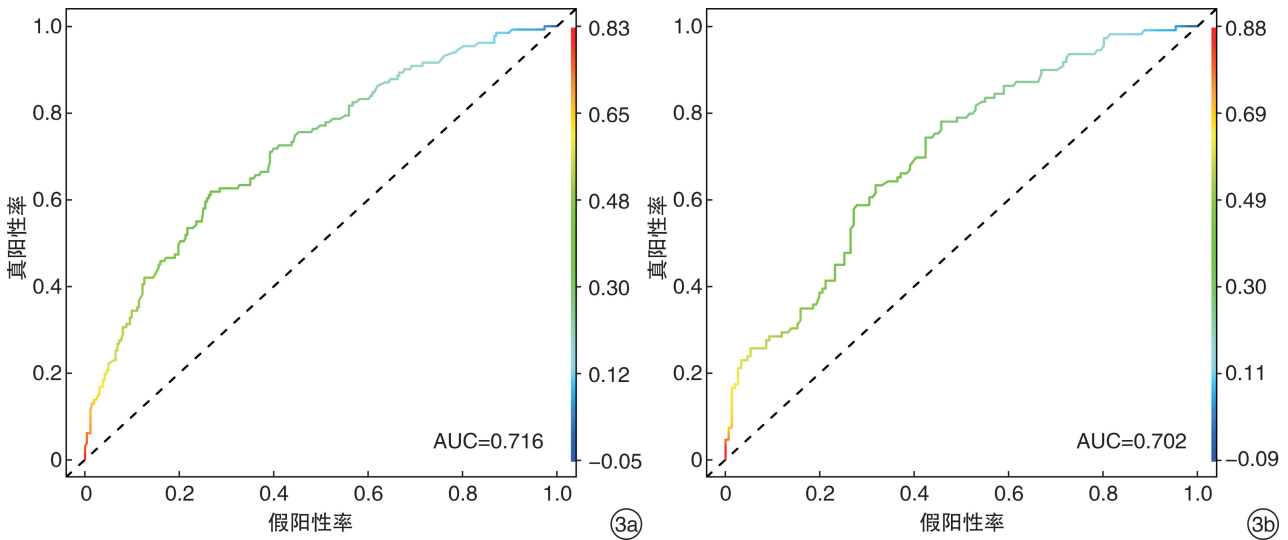


图 1 列线图



2a: 训练组;2b: 验证组。

图 2 校正曲线



3a: 训练组; 3b: 验证组。

图 3 受试者工作曲线

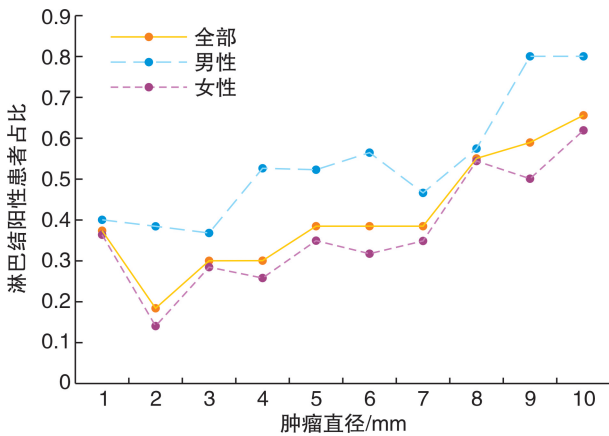


图 4 VI 区淋巴结转移风险随肿瘤直径变化趋势图

3 讨论

目前对于甲状腺乳头状癌仅行腺叶切除是否安全存在争议,而临床判断为无淋巴结转移征象(cN0)的情况是否应预防性行VI区淋巴结清扫?因气管和锁骨遮蔽,术前超声影像评估^[4]和体检评估中央区淋巴结状态的漏诊率高(中央区敏感度仅为10.9%~31.4%)^[5-6],无法准确判断,而CT和MRI虽然能提高诊断准确率,却不适合作为临床常规检查手段^[7-8]。从我们的资料分析结果来看,肿瘤最大直径为8mm时,淋巴结转移率显著升高,55%出现转移,这与先前的研究结果一致。Ito等^[9]发现甲状腺微小乳头状癌肿瘤直径超过7mm,颈侧区淋巴结转移的风险明显升高。Wang等^[10]的单中心报告显示21.3%的甲状腺癌出现颈侧区淋巴结转移。Sywak等^[11]分析了447例临床淋巴结阴性的甲状腺癌(>1cm),在甲状腺全切的基础上加常规同侧VI区淋巴结清扫优于仅做甲状腺全切,能降低术后Tg水平。鉴于整体的淋巴结

转移率高,而临床层面不能找到令人十分满意的淋巴结转移预测模型,我们认为只要外科医生操作精细,做好喉返神经和甲状旁腺的保护,无论肿瘤大小,都应该积极地将预防性同侧VI区淋巴结清扫作为常规。Ito等^[6]的研究表明单侧甲状腺微小乳头状癌对侧VI区淋巴结不做清扫对无病生存没有影响。而我们的随访结果表明,cN0期甲状腺微小乳头状癌行腺叶切除是可行、安全的。其优势在于缩小手术范围,减少并发症风险,同时保留一定的甲状腺功能,减少激素替代性药物的依赖及潜在副作用,患者满意度更佳;缺点是失去了甲状腺球蛋白Tg作为监测肿瘤复发这一有力武器^[12],极少数患者可能因为淋巴结转移过多需要核医学的加强治疗而遭受再次手术。最重要的3个临床影响因素为患者的肿瘤最大直径、年龄和性别。多灶性和被膜侵犯是非显著性的影响因素,这和之前的很多报道不一致^[13-14],可能与样本数量、研究纳入的对象不同有关。而是否合并有桥本病(淋巴细胞性甲状腺炎)亦不在本研究范围内,因其多被认为是混杂因素,无统计学差异^[15]。

本研究结果采用nomogram进行图形化的输出。近年来nomogram被广泛应用于良恶性疾病鉴别、淋巴结转移预测、肿瘤复发风险预测、3年/5年生存率预测等^[8,10,16-21]。其使用方法简单,根据术前易获得的信息(肿瘤大小/年龄/性别),分别比对第一行的评分值,得出总分后比对最后一行的概率值,大于阈值0.55则预测为可能出现中央区淋巴结转移,小于阈值0.55则预测为可能不出现中央区淋巴结转移。

本研究从临床实用角度出发建立的cN0期甲状腺微小乳头状癌的中央区淋巴结转移预测模型,在内部验证中已证明具有良好的预测准确率,对临

床工作具有一定的指导意义,外部验证尚需要更大样本量的多中心的前瞻性研究来证实。

参考文献

- [1] Haugen BR, Alexander EK, Bibie KC, 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.
- [2] 高明. 甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南[J]. *中国肿瘤临床*, 2012, 39(17):1249-1272.
- [3] 中国抗癌协会甲状腺癌专业委员会(CATO). 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.
- [4] 赵志宏. 探讨超声诊断甲状腺癌颈部淋巴结转移的临床效果[J]. *影像研究与医学应用*, 2020, 4(5):150-151.
- [5] 朱乔丹, 欧笛, 杨菁, 等. 甲状腺乳头状癌颈部淋巴结转移风险评估的研究现状[J]. *中华医学超声杂志(电子版)*, 2019, 16(11):880-884.
- [6] 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.
- [7] 项昆, 王建, 张杰, 等. CT、MRI 对甲状腺癌转移淋巴结的诊断价值[J]. *现代中西医结合杂志*, 2019, 28(6):663-666.
- [8] Lu W, Zhong L, Dong D, et al. Radiomic analysis for preoperative prediction of cervical lymph node metastasis in patients with papillary thyroid carcinoma[J]. *Eur J Radiol*, 2019, 118:231-238.
- [9] Ito Y, Tomoda C, Uruno T, et al. Papillary microcarcinoma of the thyroid; how should it be treated? [J]. *World J Surg*, 2004, 28(11):1115-1121.
- [10] Wang Y, Guan Q, Xiang J. Nomogram for predicting level V lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma with clinically lateral lymph node metastases: A large retrospective cohort study of 1037 patients from FDUSCC [J]. *J Cancer*, 2019, 10(3):772-778.
- [11] Sywak M, Cornford L, Roach P, et al. Routine ipsilateral level VI lymphadenectomy reduces postoperative thyroglobulin levels in papillary thyroid cancer[J]. *Surgery*, 2006, 140(6):1000-1007.
- [12] 刘春萍, 李治, 黄韬. 抗甲状腺球蛋白抗体对分化型甲状腺癌患者术后血甲状腺球蛋白监测的影响[J]. *实用癌症杂志*, 2006, 21(4):369-370.
- [13] 邱帅, 司延芳, 房学东, 等. 乳头状甲状腺癌颈部淋巴结转移相关因素的 logistic 分析[J]. *中国实验诊断学*, 2017, 21(11):1961-1962.
- [14] 郑克思, 曾勇, 陈聪, 等. 基于监测、流行病学和最终结果数据库甲状腺乳头状微癌颈部淋巴结转移的危险因素[J]. *中国医学科学院学报*, 2018, 40(6):736-743.
- [15] 石臣磊, 石铁锋, 吴佳奇, 等. 桥本甲状腺炎对乳头状甲状腺癌颈部淋巴结转移的影响[J]. *中国普通外科杂志*, 2013, 22(5):580-584.
- [16] Chen L, Zhang J, Meng L, et al. A new ultrasound nomogram for differentiating benign and malignant thyroid nodules[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2019, 90(2):351-359.
- [17] Ding Y, Mao Z, Ruan J, et al. Nomogram-Based New Recurrence Predicting System in Early-Stage Papillary Thyroid Cancer [J]. *Int J Endocrinol*, 2019, 2019:1029092.
- [18] Guo BL, Ouyang FS, Ouyang LZ, et al. Development and validation of an ultrasound-based nomogram to improve the diagnostic accuracy for malignant thyroid nodules[J]. *Eur Radiol*, 2019, 29(3):1518-1526.
- [19] Hei H, Song Y, Qin J. Individual prediction of lateral neck metastasis risk in patients with unifocal papillary thyroid carcinoma[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2019, 45(6):1039-1045.
- [20] Liang L, Xie J, Li S, et al. Nomogram for the diagnosis of suspected papillary thyroid carcinomas based on sonographic patterns: a retrospective study[J]. *Gland Surg*, 2019, 8(4):362-369.
- [21] Wen Q, Yu Y, Yang J, et al. Development and Validation of a Nomogram for Predicting Survival in Patients with Thyroid Cancer[J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25:5561-5571.

(收稿日期:2020-05-16)