

· 综述 ·

颈部淋巴结转移与甲状腺乳头状癌的治疗及预后

党红转 徐书杭 王建华 刘超

【摘要】 颈部淋巴结转移在甲状腺乳头状癌中较为普遍。尽管颈部淋巴结转移可独立预测甲状腺乳头状癌的复发,但其对于肿瘤预后的影响仍有争议。预防性中央区淋巴结对甲状腺乳头状癌患者的价值尚不清楚,尤其是术前无颈部淋巴结转移的临床或影像学证据时。对于存在危险因素的患者,如男性、年龄大于 45 岁、肿瘤直径 > 4 cm、多灶性和甲状腺外侵犯以及 BRAF 基因突变阳性等,术前应认真评估颈部淋巴结,必要时可行预防性中央区淋巴结清扫。

【关键词】 甲状腺乳头状癌;淋巴结;转移;预后

Treatment and prognosis of papillary thyroid cancer with cervical lymph node metastasis Dang Hongzhuan*, Xu Shuhang, Wang Jianhua, Liu Chao. * Department of Endocrinology, Hongze Hospital of Traditional Chinese Medicine, Huai'an 223100, China

Corresponding author: Xu Shuhang, Email: shuhangxu@163.com

【Abstract】 Lymph nodes metastasis in the neck is common in papillary thyroid cancer. Although the presence of lymph nodes metastasis is an independent predictor for recurrence, its significance is controversial and may have little prognostic significance. The role of prophylactic central neck dissection (pCND) for patients with papillary thyroid cancer is unclear, particularly when there are no clinical or radiological evidence of cervical lymph node metastasis. In patients who are deemed high risk including male sex, age > 45 years, tumour diameter greater than 4 cm, extracapsular, extrathyroidal disease, or positive BRAF mutation, a comprehensive evaluation of cervical lymph node should be considered, and pCND may be performed if necessary.

【Key words】 Papillary thyroid cancer; Lymph node; Metastasis; Prognosis

甲状腺乳头状癌(PTC)是最常见的甲状腺恶性肿瘤,其分化程度高,生长缓慢,预后好,5 年生存率超过 90%。尽管预后良好,但手术证实 PTC 患者淋巴结转移的现象较为普遍。研究表明,颈部尤其是中央区出现淋巴结转移,可能与肿瘤的复发与疾病特异死亡率相关。故不少指南推荐,若术前临床或影像学检查明确存在颈部淋巴结转移,需行颈部淋巴结清扫术。但对术前未发现颈部淋巴结转移的 PTC 患者是否应行预防性中央区淋巴结清扫术(pCND),一直存有较多争议。因此,认真评估颈部淋巴结转移对 PTC 预后的影响,有助于更合理制定应对的临床策略。

1 PTC 存在颈部淋巴结转移的风险

所有 PTC 患者都面临颈部淋巴结转移的风险。

临床评估可早期发现 5%~10% 的 PTC 患者在术前即已有淋巴结转移,而颈部超声检查敏感性更高,可发现约 30% 存在淋巴结转移。报道显示,35% 的 PTC 患者存在颈部淋巴结转移,其中 80% 为隐匿转移,即术前无法通过超声等检查发现^[1]。局限于单侧甲状腺内的 PTC,淋巴结转移大多在颈部同侧中央区,出现对侧中央区淋巴结转移者不到 10%,而多灶性及累及峡部的 PTC,多数存在双侧颈中央区淋巴结转移。Smith 等^[2]对 11 453 例 PTC 患者进行调查,结果发现,40.1% 的淋巴结转移患者中颈部中央区、侧区淋巴结转移为 56.6%、34.1%,另有 9.3% 为纵隔淋巴结转移。最近一项纳入 19 个研究的荟萃分析发现,男性、年龄小于 45 岁、肿瘤直径 > 5 mm、多灶性和甲状腺外侵犯是中央区淋巴结转移的危险因素^[3]。因此,术前对淋巴结转移高危 PTC 患者颈部淋巴结进行认真详细的评估十分重要。

2 淋巴结转移在 PTC 中的意义

传统观点认为,淋巴结转移对 PTC 的复发及生存率影响不大。不少分化型甲状腺癌风险分级评估

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2016.04.16

作者单位:223100 淮安,洪泽县中医院内分泌科(党红转);
210028 南京中医药大学附属中西医结合医院(江苏省中医药研究院),内分泌科(徐书杭,刘超),普外科(王建华)

通信作者:徐书杭,Email:shuhangxu@163.com

模式并没有把淋巴结转移作为评估其预后的指标。但早在 2005 年 SEER (The Surveillance, Epidemiology, and End Results) 的数据分析就已显示,淋巴结转移、年龄大于 45 岁、远处转移、肿瘤体积大等风险因素与 PTC 肿瘤预后差显著相关^[4]。随访 14 年时,无淋巴结转移的 PTC 患者生存率为 82%,而淋巴结转移者为 79%。3 年后,再次对 3 万多例 PTC 患者进行分析研究,结果表明,淋巴结转移并不影响 45 岁以下 PTC 患者的生存率,而大于 45 岁的患者出现淋巴结转移时死亡率可增加 46%^[5]。2012 年,SEER 的后续分析结果显示,相较于中央区淋巴结转移患者,年龄大于 45 岁、同时合并颈侧区/纵隔区淋巴结转移的患者疾病特异生存率更差,但对于 45 岁以下的患者,淋巴结转移的部位亦并不影响疾病特异生存率^[2]。基于此,美国癌症联合委员会的 TNM 分期中,把淋巴结转移作为年龄大于 45 岁 PTC 患者术后分期的因素及预测因子,并且贯穿 1 期到 3 期。

在 TNM 分期中,未区分淋巴结转移是微转移还是大转移,也未细分是颈中央区还是颈侧区淋巴结转移。事实上,转移淋巴结的大小、部位和比例与术后复发率有一定的关联。相对于微小淋巴结转移,较大淋巴结的转移(大于 2 mm)显著增加了 PTC 术后复发率^[6]。最新的研究显示,颈侧区淋巴结转移与无复发生存率相关,而中央区淋巴结转移却并无相关性,但进一步分析发现,中央区淋巴结转移数量(不少于 3 个)仍可能与之相关^[7]。2013 年,德国学者对 1980—2011 年 2 011 例分化型甲状腺癌患者的资料进行回顾性研究,除部分孤立性微小 PTC 患者外,绝大部分患者均行甲状腺全切除术并术后辅以¹³¹I 治疗,结果发现,除诊断时年龄不小于 45 岁并同时伴有甲状腺周围侵犯、颈侧区淋巴结转移或远处转移患者外,其余 86% 的患者并未出现显著降低的生存率^[8]。转移淋巴结比例亦可能影响术后复发的危险度。多变量的分析研究发现,转移淋巴结比例超过 40% 是术后复发的独立预测因素^[9]。同年,有研究者对 SEER 的数据库中 10 955 例 PTC 患者平均 25 个月的随访结果进行分析,结果显示,转移淋巴结比例 ≥ 0.42 者其疾病特异死亡率显著高于 < 0.42 者 (1.72% vs. 0.65%),且与所有淋巴结转移患者相比,该死亡率增加了 77%^[10]。

3 pCND 是否必要

2012 年,由中华医学会内分泌学会等共同推出的《甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南》中推荐,对 PTC 患者,可选择性应用全/近全甲状腺切除术或甲状腺腺叶+峡部切除术,并在有效保留甲状旁腺和喉返神经情况下,行病灶同侧中央区淋巴结清扫术^[11]。其主要依据是 PTC 患者大部分淋巴结转移都出现于中央区,而且其中约 1/3 的患者在术前并未发现淋巴结转移。但对术前临床或影像学未发现颈部淋巴结转移的 PTC 患者而言,这一指导意见存在较多争议。

支持对未发现颈部淋巴结转移的 PTC 患者行 pCND 的原因主要有 4 个。首先,PTC 患者出现中央区淋巴结转移较为常见,即使术前临床和超声并未发现淋巴结转移。其次,循证医学依据表明,如对未发现淋巴结转移的 PTC 患者不行 pCND,可增加肿瘤复发及相关死亡率。有学者总结了比较甲状腺切除术或不伴 pCND 的一类临床研究,结果 pCND 可显著降低局部复发率^[12]。2010 年,一项荟萃分析显示,无论双侧或单侧 pCND,都较非 pCND 组显著降低复发率^[13]。另外,在术后随访中,pCND 患者刺激后血清甲状腺球蛋白的水平更低,提示肿瘤复发率较低。第三,如前所述,常规的灰阶超声对中央区淋巴结转移的识别相对困难,故易遗漏。事实上,超声检查对中央区淋巴结转移的诊断较困难。因为颈中央区淋巴结位于气管前,紧贴甲状腺组织,这增加了识别淋巴结转移的难度,降低了超声与 CT 的灵敏度^[14]。故此,美国甲状腺学会在 2014 年甲状腺癌术前影像学评估的声明中强调,要通过超声识别出患者中央区所有异常的淋巴结似乎并非首选,但只要发现一个异常淋巴结,就足以行中央区淋巴结清扫^[15]。最后,pCND 可有效减少再次手术率,因为相比联合 pCND 的首次手术,未行 pCND 而再次手术时出现并发症的风险明显更高。

不支持对此类患者行 pCND 的原因主要包括以下几个方面。最常见的反对原因是 pCND 有可能导致甲状旁腺的损伤和功能减退,以及喉返神经损伤。pCND 可显著增加一过性甲状旁腺功能减退症发生率,但似乎并不增加永久性甲状旁腺功能减退症的可能^[12]。另外,大部分研究中 pCND 并不增加喉返神经损伤几率。其次,不少中央区转移的淋巴结体积较小,目前的研究尚未证实,此类微小或“亚临床”

转移淋巴结能增加肿瘤复发几率,故行pCND的获益有限。第三,pCND可改善肿瘤特异性生存率的证据较少。部分样本量有限的研究显示,与单独的甲状腺全切相比,甲状腺全切联合pCND并没有很大程度上降低其术后复发的几率^[16]。最后,pCND可发现部分术前未发现的淋巴结转移,可提高肿瘤的TNM分期,故术后行同位素治疗时pCND患者放射剂量更大,但这并未改善复发率。因此,不少学者认为对低风险的PTC患者并不必要行常规的pCND。

因此,2014 年英国甲状腺学会的新指南不推荐对尚无淋巴结转移临床或影像学证据的PTC患者进行常规的中央区淋巴结清扫,但必须全部满足病理类型为经典型、小于45岁、单病灶、≤4 cm、超声未发现甲状腺外侵犯这几个条件^[17]。遗憾的是,迄今为止,仍缺乏设计良好、样本量较大、随访时间足够长的临床随机对照研究来证实pCND对改善最终结局的影响。

PTC 患者也可出现侧颈部(Ⅱ-V区)和前纵隔(Ⅶ区)淋巴结转移,Ⅰ区淋巴结转移较为少见。一旦出现淋巴结转移,手术切除可降低肿瘤的复发率和死亡率,按分区清扫效果更佳。但对于术前未发现侧区淋巴结转移的患者而言,是否应进行侧区淋巴结预防性清扫,更多取决于对于中央区是否存在淋巴结转移。如并未发现中央区淋巴结转移,不需行预防性侧区淋巴结清扫。而已证实中央区淋巴结转移时,预防性侧区淋巴结清扫是否有足够获益,仍无定论^[17]。有研究显示,对于45岁以下PTC患者,不同颈区淋巴结转移似乎不影响疾病特异生存率^[2]。

4 分子诊断是否可指导淋巴结转移的诊治

相对于淋巴结转移的数量、大小等因素,肿瘤特异性的生物学行为可能对预后的影响更具有决定因素。目前,已有多种分子标志物(如BRAF和RAS点突变以及RET/PTC基因重排等)与PTC相关,针对其开展的分子诊断技术,为甲状腺癌的早期诊断、合理治疗及预后评估提供了有力帮助。

早在 2005 年,就有学者发现,BRAF突变与甲状腺外侵犯、淋巴结转移和肿瘤 TNM 分期更高有显著相关性,即BRAF突变阳性者更易出现淋巴结转移等肿瘤进展的表现^[18]。2013 年,在一项对 7 个国家 13 个中心进行的多中心研究中,研究者们对 1 849 例PTC患者进行了平均33个月的随访观察后发现,

BRAF V600E突变阳性组的死亡率显著高于阴性组(5.3% vs. 1.1%),而在出现淋巴结转移的患者中,BRAF V600E突变阳性组预后更差^[19]。另外,BRAF突变与PTC的再次手术率相关,因为再次手术的PTC患者中BRAF突变率更高(可达到78%~95%),通常多见于中央区淋巴结转移的患者。

因此,是否对 BRAF 阳性的 PTC 患者进行 pCND,值得思考。基于BRAF突变可能与肿瘤复发、淋巴结转移及预后较差相关,行pCND以预防BRAF突变阳性的PTC患者复发似乎较为合理。另外,即使对于体积较小的微小乳头状癌,BRAF突变亦可预测淋巴结转移、甲状腺外侵犯和肿瘤进展相关。有研究显示,术前甲状腺细针穿刺细胞学检查获取标本后行BRAF突变检测,该基因突变对术前中央区淋巴结转移的阳性预测值和阴性预测值分别达到47%和91%,提示BRAF突变阳性可独立预测中央区淋巴结转移^[20]。故此,尽管目前尚无足够证据支持对于<5 mm、单病灶而无其他危险因素的低风险PTC应常规行pCND,但毫无疑问,对于传统意义上定义为低至中危的PTC而言,BRAF突变是另一个考虑是否可行pCND的重要因素。由于BRAF突变对于传统低风险PTC复发的阴性预测值较高,如术前BRAF突变检测为阴性,此类患者似乎行腺叶切除后不需另行pCND,且亦可能适用于无其他高危因素、直径在1.0~2.0 cm的PTC^[21]。

5 总结

颈部淋巴结转移是临床处理 PTC 时必须考虑和面对的问题。尽管不同的研究中,颈部淋巴结转移对PTC复发和疾病特异生存率的影响存在差异,但毫无疑问,对于存在危险因素的PTC患者,如男性、年龄大于45岁、肿瘤直径>4 cm、多灶性和甲状腺外侵犯以及BRAF基因突变阳性等,应考虑术前认真评估颈部淋巴结转移的可能,尤其是中央区。考虑术前超声对发现中央区淋巴结转移的灵敏度相对较低,应充分权衡患者病情的程度,考虑手术的范围和淋巴结清扫的范围。总体而言,对大部分存在危险因素的PTC患者仍应考虑是否需要行pCND,以防止肿瘤复发及再次手术,继而影响患者生活质量和预期寿命。

参 考 文 献

- [1] Glover AR, Gundara JS, Norlén O, et al. The pros and cons of

- prophylactic central neck dissection in papillary thyroid carcinoma [J]. *Gland Surg*, 2013, 2(4):196-205. DOI: 10.3978/j.issn.2227-684X.2013.10.05.
- [2] Smith VA, Sessions RB, Lentsch EJ. Cervical lymph node metastasis and papillary thyroid carcinoma: does the compartment involved affect survival Experience from the SEER database[J]. *J Surg Oncol*, 2012, 106(4):357-362. DOI: 10.1002/jso.23090.
- [3] Qu N, Zhang L, Ji QH, et al. Risk factors for central compartment lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: A meta-analysis[J]. *World J Surg*, 2015, 39(10):2459-2470. DOI: 10.1007/s00268-015-3108-3.
- [4] Podnos YD, Smith D, Wagman LD, et al. The implication of lymph node metastasis on survival in patients with well-differentiated thyroid cancer[J]. *Am Surg*, 2005, 71(9):731-734.
- [5] Zaydfudim V, Feurer ID, Griffin MR, et al. The impact of lymph node involvement on survival in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma[J]. *Surgery*, 2008, 144(6):1070-1077; discussion 1077-1078. DOI 10.1016/j.surg.2008.08.034.
- [6] Cranshaw IM, Carnaille B. Micrometastases in thyroid cancer. An important finding? [J]. *Surg Oncol*, 2008, 17(3):253-258. DOI 10.1016/j.suronc.2008.04.005.
- [7] Cho SY, Lee TH, Ku YH, et al. Central lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma can be stratified according to the number, the size of metastatic foci, and the presence of desmoplasia[J]. *Surgery*, 2015, 157(1):111-118. DOI: 10.1016/j.surg.2014.05.023.
- [8] Verburg FA, Mäder U, Tanase K, et al. 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 [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(1):172-180. DOI: 10.1210/jc.2012-2458.
- [9] Jeon MJ, Yoon JH, Han JM, et al. The prognostic value of the metastatic lymph node ratio and maximal metastatic tumor size in pathological N1a papillary thyroid carcinoma[J]. *Eur J Endocrinol*, 2013, 168(2):219-225. DOI: 10.1530/EJE-12-0744.
- [10] Schneider DF, Chen H, Sippel RS. Impact of lymph node ratio on survival in papillary thyroid cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(6):1906-1911. DOI: 10.1245/s10434-012-2802-8.
- [11] 中华医学会内分泌学分会, 中华医学会外科学分会内分泌学组, 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[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2012, 28(10):779-797.
- [12] Chan AC, Lang BH, Wong KP. The pros and cons of routine central compartment neck dissection for clinically nodal negative (cN0) papillary thyroid cancer[J]. *Gland Surg*, 2013, 2(4):186-195. DOI: 10.3978/j.issn.2227-684X.2013.10.10.
- [13] Zetoune T, Keutgen X, Buitrago D, et al. Prophylactic central neck dissection and local recurrence in papillary thyroid cancer: a meta-analysis[J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(12):3287-3293. DOI: 10.1245/s10434-010-1137-6.
- [14] Mulla M, Schulte KM. Central cervical lymph node metastases in papillary thyroid cancer: a systematic review of imaging-guided and prophylactic removal of the central compartment[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2012, 76(1):131-136. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2011.04162.x.
- [15] Yeh MW, Bauer AJ, Bernet VA, et al. American Thyroid Association statement on preoperative imaging for thyroid cancer surgery[J]. *Thyroid*, 2015, 25(1):3-14. DOI: 10.1089/thy.2014.0096.
- [16] McLeod DS, Sawka AM, Cooper DS. Controversies in primary treatment of low-risk papillary thyroid cancer[J]. *Lancet*, 2013, 381(9871):1046-1057. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)62205-3.
- [17] Perros P, Boelaert K, Colley S, et al. Guidelines for the management of thyroid cancer[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2014, 81(Suppl 1):1-122. DOI: 10.1111/cen.12515.
- [18] Xing M, Westra WH, Tufano RP, et al. BRAF mutation predicts a poorer clinical prognosis for papillary thyroid cancer[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(12):6373-6379.
- [19] Xing M, Alzahrani AS, Carson KA, et al. Association between BRAF V600E mutation and mortality in patients with papillary thyroid cancer[J]. *JAMA*, 2013, 309(14):1493-1501. DOI: 10.1001/jama.2013.3190.
- [20] Howell GM, Nikiforova MN, Carty SE, et al. BRAF V600E mutation independently predicts central compartment lymph node metastasis in patients with papillary thyroid cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(1):47-52. DOI: 10.1245/s10434-012-2611-0.
- [21] Xing M, Haugen BR, Schlumberger M. Progress in molecular-based management of differentiated thyroid cancer[J]. *Lancet*, 2013, 381(9871):1058-1069. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60109-9.

(收稿日期:2015-07-20)

· 消息 ·

2016 年第 5 期部分文题介绍

1. Exendin-4 通过抑制 NF- κ B 介导的炎症反应调节高糖培养肾小球系膜细胞的细胞外基质分泌 2. 2 型糖尿病合并阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者颈动脉内中膜厚度变化 3. 2 型糖尿病患者铁代谢与血栓弹力图相关性研究 4. 系统性红斑狼疮合并多囊卵巢综合征一例 5. 肌肉因子与代谢性疾病 6. 脂肪组织慢性炎症反应和肥胖机制研究进展 7. SGLT2 抑制剂治疗 2 型糖尿病的临床研究 8. 白细胞介素 6 与甲状腺疾病 9. 狄诺塞麦治疗代谢性骨病的研究进展 10. Sudoscan⁺ 对糖尿病周围神经病变的诊断价值 11. 胰岛 β 细胞自噬在 2 型糖尿病中的作用

本刊编辑部