

预防性中央区淋巴结清扫对甲状腺微小乳头状癌患者预后影响的 Meta 分析

安祥¹ 余丹¹ 李兵¹

【摘要】 目的:系统评估预防性中央颈淋巴结清扫术(pCND)在甲状腺微小乳头状癌(PTMC)中的疗效与安全性。**方法:**计算机检索 PubMed、EMbase、Web of Knowledge、CBM、万方和 CNKI 数据库,搜集在 PTMC 手术中行 pCND 的对照试验和队列研究,检索时限均为从建库至 2018 年 9 月。对符合入选标准的 4 篇文献进行 Meta 分析,计算相对危险度。**结果:**本研究共纳入 4 项回顾性队列研究共 1 169 例患者,行 pCND 降低了局部复发的风险,未增加喉返神经的损伤以及永久性低钙血症的发生率。术后暂时性低钙血症在行 pCND 后更为常见。**结论:**与单独行甲状腺及肿瘤切除术相比,pCND 可以减少局部复发率且不会增加永久并发症。

【关键词】 淋巴结清扫术;甲状腺肿瘤;复发;并发症

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2019.02.011

[中图分类号] R736.1 [文献标志码] A

Meta-analysis of the influence of prophylactic central lymph node dissection on the prognosis of patients with thyroid micropapillary carcinoma

AN Xiang YU Dan LI Bing

(Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, China)

Corresponding author: LI Bing, E-mail: 1390658110@qq.com

Abstract Objective: To evaluate the efficacy and safety of prophylactic central neck dissection (pCND) in papillary thyroid microcarcinoma (PTMC). **Method:** The PubMed, EMbase, Web of Knowledge, CBM, Wanfang, and CNKI databases were searched, and controlled trials and cohort studies of central lymph node dissection for cervical cancer in PTMC surgery were collected. The search time was from the establishment of the library to September 2018. Meta-analysis was performed on 4 articles that met the inclusion criteria to calculate the relative risk. **Result:** A total of 1 169 cases were included in 4 retrospective cohort studies. In addition to conventional thyroidectomy, pCND reduced the risk of local recurrence and did not increase the recurrent laryngeal nerve (RLN) injury (temporary or permanent), the incidence of permanent hypocalcemia. Postoperative temporary hypocalcemia is more common after surgery with pCND. **Conclusion:** Prophylactic central lymph node dissection reduces local recurrence rates without increasing long-term complications compared with thyroid and tumor resection alone.

Key words lymph node dissection; thyroid neoplasms; recurrence; surgical complications

甲状腺乳头状癌(PTC)是甲状腺恶性肿瘤中最常见的病理类型,根据世界卫生组织的分类,甲状腺微小乳头状癌(papillary thyroid microcarcinoma, PTMC)是指病灶直径 ≤ 10 mm 的肿瘤,占有 PTC 患者的 30%~40%^[1]。随着人们健康意识的逐步提高、超声的发展及广泛应用,PTMC 的发病率逐年增高^[2]。在我国,PTMC 占 PTC 新发病例的 38.2%^[3]。PTMC 通常具有良好的预后。据报道,PTMC 的 10 年和 15 年总存活率分别可达 95% 和 91%,10 年疾病特异性存活率约为 99.5%,但是仍有约 0.5% 的患者可能死于 PTMC^[4]。许

多研究已经在不同方面证实了淋巴结转移与肿瘤复发和特异性生存率之间的相关性^[5-9]。有研究报告,有 36%~48% 的 PTMC 患者有中央区淋巴结转移而未行淋巴结清扫^[10-12]。预防性中央颈淋巴结清扫术(prophylactic central lymph node dissection, pCND)是针对切除术前无影像学证据和查体无转移证据的淋巴结,与治疗性颈部淋巴结清扫相比,目前预防性 pCND 对于治疗 PTC 的疗效和安全性尚存在较大的争议。本研究旨在分析 cN0 的 PTMC 患者行 pCND 的疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 研究对象

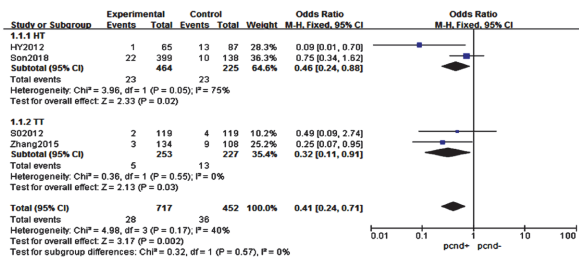
采取随机对照试验、非随机的对照试验和队列研究。纳入标准:①采用 WHO 临床分期为 PT-

¹重庆医科大学附属第一医院耳鼻咽喉头颈外科
(重庆,400016)

通信作者:李兵, E-mail: 1390658110@qq.com

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 复发率 4 项研究包括 1 169 例患者^[13-17]。固定效应模型 Meta 分析结果显示,2 组术后复发率差异有统计学意义($RR = 0.41, 95\% CI 0.24 \sim 0.71, P = 0.002$),同时对不同切除范围进行亚组分析,结果显示 2 组复发率差异也有统计学意义,分别为($RR = 0.46, 95\% CI 0.24 \sim 0.88, P = 0.02$)、($RR = 0.32, 95\% CI 0.11 \sim 0.91, P = 0.03$)。结果提示不论是 TT 还是 HT,行 pCND 组复发率均低于未行 pCND 组(图 1)。



Experimental; PCND 组; Control; 未行 PCND 组。

图 1 2 种不同手术方式对术后复发率的 Meta 分析森林图

2.2.2 术后 1、3、5 年无复发生存率 2 项研究报道了 2 种方式术后 1 年无复发生存率,3 项研究报道了术后 3 年无复发生存率,2 项研究报道了术后 5 年无复发生存率^[14-16]。Meta 分析结果分别为 $OR = 0.46, 95\% CI 0.06 \sim 3.54$ 、 $OR = 3.94, 95\% CI 1.45 \sim 10.76$ 、 $OR = 4.98, 95\% CI 1.63 \sim 15.22$ 。即 2 组术后 1 年无复发生存率的差异无统计学意义($P = 0.46$),但术后 3、5 年行 pCND 组术后无复发生存率高于未行 pCND 组($P = 0.007, P = 0.005$, 图 2)。

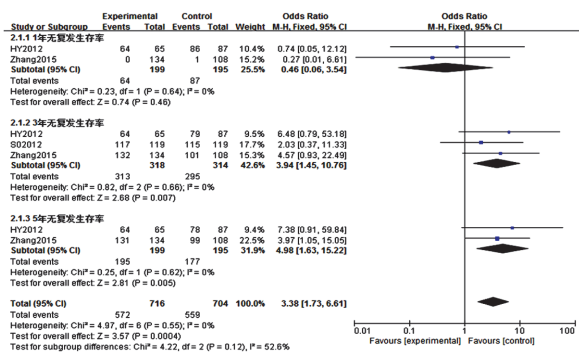


图 2 2 组患者术后 1、3、5 年无复发生存率的 Meta 分析森林图

2.2.3 手术并发症 低钙血症包括暂时性和永久性。3 项研究包括 1 011 例患者。随机效应模型 Meta 分析结果显示,2 组术后暂时性低钙血症差异有统计学意义($RR = 12.44, 95\% CI 1.34 \sim 115.64$,

$P = 0.03$),见图 3。随机效应模型 Meta 分析结果显示,2 组术后永久性低钙血症发生率差异无统计学意义($RR = 3.59, 95\% CI 0.88 \sim 14.75, P = 0.08$),见图 4。声带麻痹包括暂时性和永久性。随机效应模型 Meta 分析结果显示,2 组术后暂时性声带麻痹发生率差异无统计学意义($RR = 0.66, 95\% CI 0.27 \sim 1.65, P = 0.38$),见图 5。随机效应模型 Meta 分析结果显示,2 组术后永久性声带麻痹发生率差异无统计学意义($RR = 0.27, 95\% CI 0.07 \sim 1.09, P = 0.07$),见图 6。

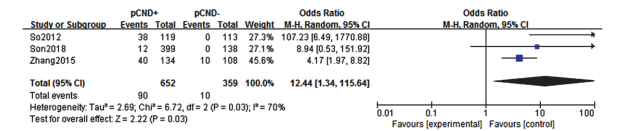


图 3 2 种不同手术方式术后暂时性低钙血症的 Meta 分析森林图

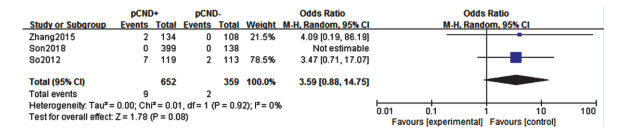


图 4 2 种不同手术方式术后永久性低钙血症的 Meta 分析森林图

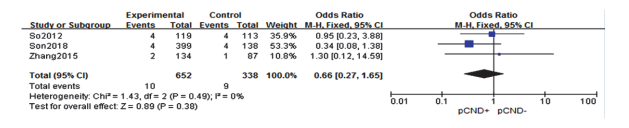


图 5 2 种不同手术方式术后暂时性声带麻痹的 Meta 分析森林图

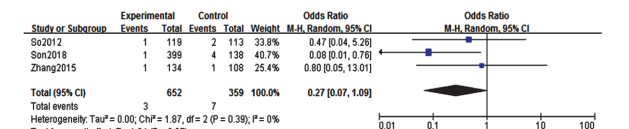


图 6 2 种不同手术方式术后永久性声带麻痹的 Meta 分析森林图

2.3 敏感性分析

逐一剔除单个研究进行 Meta 分析,结果显示合并结果并未发生明显改变,提示本 Meta 分析的结果稳定性较好。

3 讨论

PTMC 发病率逐年增长,已成为目前国内外研究的热点之一,而伴随其发生的中央区颈部淋巴结转移,更是存在着很多争议。而当患者出现无临床颈部淋巴结转移(cN0)时,目前的影像学检查如颈部超声和增强 CT 及 MRI 很难检测到中央淋巴结的状态^[17-18]。pCND 对于治疗 PTC 的疗效和安全性

尚存有较大的争议。2012年中国发布的甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南^[19]、2016版甲状腺微小乳头状癌诊断与治疗中国专家共识^[20]中推荐,对于评估cN0的微小甲状腺乳头状癌患者在有技术保障的条件下行pCND。而2015版ATA指南^[21]对于T1或T2期、不伴有外侵且临床未发现淋巴结转移(cN0)的甲状腺乳头状癌患者无需行pCND。2017年美国国家综合癌症网络(NCCN)指南建议,对于高分化乳头状癌,在无危险因素的情况下,不推荐行pCND。

pCND的优势在于:①在不延长切口的情况下,清除了可能转移的中央区淋巴结,cN0的PTMC患者术后标本中,中央区淋巴结阳性的发病率可达15.3%~49.2%^[22],pCND能更准确地判断疾病分期和进行复发危险度分层,从而准确地指导临床促甲状腺激素(TSH)抑制治疗的水平以及是否需行术后放射性碘治疗^[23],可以改善cN0患者的预后。②中央区的复发手术难度更大,提高了神经损伤和永久性甲状旁腺功能减退的风险^[24]。③对于有经验的专科医生来说,pCND既不增加手术并发症,又不需要延长手术切口,也不会增加术中出血,更不会延长手术及住院时间^[25]。所以在首次手术时行pCND似乎是一个合理的治疗选择。然而也有研究表明:①对于PTMC患者,中央区淋巴结转移并未影响总体生存率^[26];②手术范围越大,术后出现低钙血症及喉返神经损伤等并发症的概率越高^[27]。

本Meta分析评估了pCND对cN0 PTMC患者的影响,提示局部复发率的降低。同时也对pCND的安全性进行了评价,并未增加永久性手术并发症的发生。pCND主要的手术并发症是甲状腺和喉返神经损伤,表现为低钙血症和声带麻痹。与单行甲状腺切除术相比,同时进行pCND仅增加了临时性低钙血症的发生率,并未增加永久性手术并发症的风险,但通过术后血钙的监测和有效的补钙和维生素D,暂时性的低钙血症是可以控制的。如果能由有经验的外科医生进行则是一个安全的手术。尽管本Meta分析可能支持pCND安全而且有效,但我们仍需在结论中保持谨慎,主要有下列原因:①本文纳入的4项临床研究都是来自甲状腺手术量很大的单位进行的手术。对于没有足够的甲状腺外科经验和对颈部解剖结构不够熟悉的外科医师,可能会增加并发症的发生率。②目前尚无关于2种术式比较的随机对照试验,仅有回顾性队列研究,导致选择性偏倚、实施偏倚及测量偏倚不可避免。③研究中手术的程度不同。pCND的范围不尽相同,部分患者行了患侧的中央区淋巴结清扫,部分行了双侧的预防性清扫。④仅纳入了中英文文献,可能导致语种偏倚。为了进一步确定pC-

ND在cN0 PTMC管理中的作用,仍需大型多中心研究和更好的方法学设计以及更长的随访时间。

目前,我国甲状腺癌的诊断与治疗仍存在很多问题,部分患者依从性差,随访率低,而且很难完全接受短期内再次手术及带瘤生存。因此,在手术风险可控的条件下,在cN0患者中常规行pCND,可能是对于部分患者合理的治疗方案。

参考文献

- [1] MAZE H, CHEN H. Advances in surgical therapy for thyroid cancer [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2011, 7: 581-588.
- [2] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66: 115-132.
- [3] YU X M, WAN Y, SIPPEL R S, et al. Should all papillary thyroid microcarcinomas be aggressively treated? An analysis of 18,445 cases [J]. *Ann Surg*, 2011, 254: 653-660.
- [4] 朱精强, 苏安平. 理性思辨: 甲状腺微小乳头状癌的诊治策略 [J]. *中国普通外科杂志*, 2017, 26(5): 547-550.
- [5] WADA N, DUH Q Y, SUGINO K, et al. Lymph node metastasis from 259 papillary thyroid microcarcinomas: frequency, pattern of occurrence and recurrence, and optimal strategy for neck dissection [J]. *Ann Surg*, 2003, 237: 399-407.
- [6] MERCANTE G, FRASOLDATI A, PEDRONI C, et al. Prognostic factors affecting neck lymph node recurrence and distant metastasis in papillary microcarcinoma of the thyroid: results of a study in 445 patients [J]. *Thyroid*, 2009, 19: 707-716.
- [7] BESIC N, ZGAJNAR J, HOCEVAR M, et al. Extent of thyroidectomy and lymphadenectomy in 254 patients with papillary thyroid microcarcinoma: a single-institution experience [J]. *Ann Surg Oncol*, 2009, 16: 920-928.
- [8] LOMBARDI C P, BELLANTONE R, DE CREA C, et al. Papillary thyroid microcarcinoma: extrathyroidal extension, lymph node metastases, and risk factors for recurrence in a high prevalence of goiter area [J]. *World J Surg*, 2010, 34: 1214-1221.
- [9] SELLERS M, BEENKEN S, BLANKENSHIP A, et al. Prognostic significance of cervical lymph node metastases in differentiated thyroid cancer [J]. *Am J Surg*, 1992, 164: 578-581.
- [10] SHI L, CHEN J H, WANG S T, et al. Treatment for papillary thyroid microcarcinoma [J]. *Contemp Oncol (Pozn)*, 2013, 17: 20-23.
- [11] CHOI S J, KIM T Y, LEE J C, et al. Is routine central neck dissection necessary for the treatment of papillary thyroid microcarcinoma [J]? *Clin Exp Otorhinolaryngol*, 2008, 1: 41-45.
- [12] ITO Y, TOMODA C, URUNO T, et al. Papillary mi-

- crocarcinoma of the thyroid; how should it be treated [J]? *World J Surg*, 2004, 28: 1115-1121.
- [13] SON H J, KIM J K, JUNG Y D, et al. Comparison of outcomes between hemithyroidectomy alone and hemithyroidectomy with elective unilateral central neck dissection in patients with papillary thyroid microcarcinoma [J]. *Head Neck*, 2018, 40: 2449-2454.
- [14] HYUN S M, SONG H Y, KIM S Y, et al. Impact of combined prophylactic unilateral central neck dissection and hemithyroidectomy in patients with papillary thyroid microcarcinoma [J]. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19: 591-596.
- [15] SO Y K, SEO M Y, SON Y I, et al. Prophylactic central lymph node dissection for clinically node-negative papillary thyroid microcarcinoma; influence on serum thyroglobulin level, recurrence rate, and postoperative complications [J]. *Surgery*, 2012, 151: 192-198.
- [16] ZHANG L, LIU Z, LIU Y, et al. The clinical prognosis of patients with cN0 papillary thyroid microcarcinoma by central neck dissection [J]. *World J Surg Oncol*, 2015, 13: 138-138.
- [17] CHOI J S, KIM J, KWAK J Y, et al. Preoperative staging of papillary thyroid carcinoma; comparison of ultrasound imaging and CT [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2009, 193: 871-878.
- [18] ROH J L, PARK J Y, KIM J M, et al. Use of preoperative ultrasonography as guidance for neck dissection in patients with papillary thyroid carcinoma [J]. *J Surg Oncol*, 2009, 99: 28-31.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] 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: 1-133.
- [22] LIU L S, LIANG J, LI J H, et al. The incidence and risk factors for central lymph node metastasis in cN0 papillary thyroid microcarcinoma; a meta-analysis [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2017, 274: 1327-1338.
- [23] VIOLA D, MATERAZZI G, VALERIO L, et al. Prophylactic central compartment lymph node dissection in papillary thyroid carcinoma; clinical implications derived from the first prospective randomized controlled single institution study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100: 1316-1324.
- [24] PODNOS Y D, SMITH D, WAGMAN L D, et al. The implication of lymph node metastasis on survival in patients with well-differentiated thyroid cancer [J]. *Am Surg*, 2005, 71: 731-734.
- [25] 郭欣, 吴志宇, 陈春悠. 临床颈淋巴结阴性甲状腺乳头状癌不同手术方式的疗效比较 [J]. *中国肿瘤临床*, 2016, 43(9): 366-370.
- [26] SATO N, OYAMATSU M, KOYAMA Y, et al. Do the level of nodal disease according to the TNM classification and the number of involved cervical nodes reflect prognosis in patients with differentiated carcinoma of the thyroid gland [J]? *J Surg Oncol*, 1998, 69: 151-155.
- [27] 陈征, 吕晶. 甲状腺微小癌颈淋巴结转移危险因素分析及手术范围的探讨 [J]. *中国普通外科杂志*, 2016, 25(5): 659-664.

(收稿日期: 2018-11-19)