

甲状腺乳头状微小癌中央区淋巴结转移的预测因素*

武元元¹ 王军^{1△} 刘勤江¹

[关键词] 甲状腺乳头状微小癌;淋巴结转移;危险因素

doi:10.13201/j.issn.2096-7993.2020.10.022

[中图分类号] R736.1 [文献标志码] A

Predictors for central lymph node metastases in papillary thyroid microcarcinoma

Summary In recent years, with the wide application of ultrasound in health examination, the incidence of papillary thyroid microcarcinoma (PTMC) is increasing rapidly. There is more controversy about whether prophylactic central lymph node dissection (PCND) should be performed in PTMC patients with clinical lymph node negative (cN0). Some clinical and pathological factors were associated with central lymph node metastasis in patients with PTMC. This paper review the risk factors for predicting central lymph node metastasis so as to screen high-risk PTMC patients who need to receive PCND, and guide clinicians to choose reasonable individualized surgery.

Key words papillary thyroid microcarcinoma; lymph node metastasis; risk factors

近年来,甲状腺乳头状微小癌(papillary thyroid microcarcinoma, PTMC)在全球呈现出“爆发式”增长趋势。2014年世界癌症报告指出甲状腺癌新发病例中超过50%为PTMC。手术是PTMC最主要的治疗方法,但是否应该常规行预防性中央区淋巴结清扫术(PCND)争议很大,不同指南的推荐意见也有差异^[1]。2015版ATA指南不推荐对cN0的T1期甲状腺乳头状癌(包括PTMC)行PCND^[2],以减少对喉返神经和甲状旁腺的损伤。我国PTMC诊断及治疗专家共识则建议在有技术保障(熟练掌握喉返神经和甲状旁腺显露及保留技巧)的条件下对cN0期PTMC患者行PCND^[3]。产生争议的根本原因是术前缺乏对中央区淋巴结转移的准确预测,本文就PTMC颈部中央区淋巴结转移的预测因素作一综述。

1 临床因素

1.1 性别

多数研究发现男性患者的中央区淋巴结转移率明显高于女性患者,认为男性是cN0期PTMC颈部中央区淋巴结转移的危险因素^[4-7]。然而,少数研究得出了相反结论^[8-9],仔细分析发现这些研究均存在样本量少或男性患者比例低的问题。一项Meta分析共纳入1928例行甲状腺(近)全切加PCND的PTMC患者,结果显示中央区淋巴结转移与性别无关^[10]。Qu等^[11]对8345例行甲状腺切除加预防性或治疗性中央区淋巴结清扫术的PTMC患者的临床病理特征进行Meta分析,发现男

性患者发生中央区淋巴结转移的风险显著增加。这两项荟萃分析的结果之所以截然相反,可能与研究的纳入标准、手术方式及样本量大小的差异有关。近期笔者团队对行甲状腺切除加PCND的11619例cN0期PTMC患者中央区淋巴结转移的危险因素进行Meta分析,表明男性是中央区淋巴结转移的独立危险因素^[12]。因此,男性可作为cN0期PTMC患者中央区淋巴结转移的预测因素。

1.2 年龄

目前普遍认为年龄<45岁是PTMC患者中央区淋巴结转移的危险因素^[13-14]。Li等^[15]将338例cN0期PTMC患者按年龄分成3组(<45岁,45~59岁,≥60岁)进行回顾性分析,发现年龄越小中央区淋巴结转移的发生率越高,45岁以下患者中央区淋巴结转移的发生率明显高于60岁以上患者。一项前瞻性研究将1235例PTMC患者分成3个年龄组(<40岁,40~59岁,≥60岁)进行分析得出了相似的研究结果^[16]。Oh等^[4]将2329例cN0期PTMC患者按年龄<40岁、40~55岁、≥55岁分成3组,各组患者中央区淋巴结转移的发生率分别为86.9%,46.6%和66.5%,认为年龄<40岁是大量(>5个)淋巴结转移的危险因素。上述研究表明,低龄是预测cN0期PTMC患者中央区淋巴结转移的独立危险因素,但目前尚无标准、确定的年龄截点,仍需在具体的年龄分组上进行细化、深入的研究;同时应将年龄作为连续型变量,进一步评估其对PTMC患者中央区淋巴结转移的预测价值。

1.3 肿瘤大小

虽然大多数研究习惯将0.5cm作为分界值并且发现肿瘤直径>0.5cm时PTMC患者中央区淋巴结转移的发生率更高,但这一分界标准缺乏明确有力的依据。Zheng等^[17]研究认为依据肿瘤直径

*基金项目:甘肃省卫生行业科研计划项目(No:GSWSKY2018-05);陇原青年创新创业人才项目[甘组通字(2019)39号]

¹甘肃省肿瘤医院头颈外科 甘肃省头颈肿瘤外科临床医学中心(兰州,730050)

[△]审校者

通信作者:王军, E-mail: Jack3376@126.com

评估 PTMC 颈部中央区淋巴结转移的最佳临界值为 0.6 cm, 肿瘤直径 >0.6 cm 时与中央区淋巴结转移显著相关。Lee 等^[18]进一步研究发现 PTMC 颈部中央区淋巴结转移的发生率增加主要取决于肿瘤直径 >0.7 cm 的这部分患者, 将 0.7 cm 作为分界值更恰当。目前越来越多的研究倾向于将 0.7 cm 作为分界值并且证实肿瘤直径 >0.7 cm 时 PTMC 患者的中央区淋巴结转移发生率显著增加^[19-21], 但要确定预测 cN0 期 PTMC 患者中央区淋巴结转移的肿瘤大小最佳分界标准尚需进行前瞻性、大样本的研究。

1.4 多灶性

Meta 分析结果表明多灶性是 PTMC 发生中央区淋巴结转移的危险因素^[10-12]。笔者认为多灶癌可能是 PTMC 腺体内播散/转移的表现形式, 而这种易播散性也可能体现在腺外转移, 推测这可能是多灶性 PTMC 患者更易出现中央区淋巴结转移的发生机制。当然, 对于 PTMC 多灶性起源是腺体内播散转移还是独立发生目前尚无定论。此外, 腺体内转移可能是通过连接腺叶及峡叶之间丰富的淋巴系统发生的, 因此双侧癌可能是多灶癌的一种特殊体现。

1.5 肿瘤位置

甲状腺中下份的淋巴管主要向中央区淋巴结引流, 有研究表明 PTMC 患者癌灶位于腺体上 1/3 或下 1/3 时更容易出现中央区淋巴结转移^[22]。但是相关研究较少, 且结果尚有争议。

2 病理因素

2.1 腺外侵犯

几乎在所有关于 PTMC 颈部中央区淋巴结转移危险因素的研究中, 腺外侵犯均是其危险因素。尽管有研究表明不同亚型的腺外侵犯对 PTMC 患者中央区淋巴结转移的预测价值相似^[6,11], 但是微小腺外侵犯通常无法通过术中冷冻切片确定, 因此对 PTMC 颈部中央区淋巴结转移的预测价值有限。由于甲状腺包膜受侵是腺外侵犯的早期阶段, 有学者通过超声评估癌灶边缘与甲状腺包膜的关系来判断有无腺外侵犯进而预测中央区淋巴结转移^[23-24]。但是, 究竟二者关系达到何种程度(如接触 >25% 或包膜连续性中断)时判定为腺外侵犯更为恰当尚需深入研究。

2.2 病理亚型

尽管病理亚型被认为是影响局部复发和淋巴结转移的危险因素, 但研究表明 PTMC 病理亚型与其颈部中央区淋巴结转移无关^[25]。而且侵袭性病理亚型(如高细胞型、柱状细胞型、弥漫硬化型等)通过细针穿刺和术中冷冻切片不易确定, 对预测中央区淋巴结转移和指导 PCND 术式选择价值不大。

2.3 桥本甲状腺炎

有研究表明合并桥本甲状腺炎的 PTMC 患者

中央区淋巴结转移的发生率较低^[4], 但大多数研究及荟萃分析的结果表明桥本甲状腺炎与中央区淋巴结转移不相关^[5,6,8,12]。

3 分子标记物

3.1 BRAF^{V600E}

目前针对 BRAF^{V600E} 突变与 PTMC 颈部中央区淋巴结转移的研究较少。虽然有研究表明两者之间存在相关性^[26], 但多数研究认为 BRAF^{V600E} 突变不是 PTMC 颈部中央区淋巴结转移的危险因素^[5,8,25]。一项 Meta 分析结果表明 BRAF^{V600E} 突变是 PTMC 颈部中央区淋巴结转移的独立危险因素^[27], 但因仅纳入 5 项研究共 559 例患者, 且均为回顾性研究, 结论难以令人信服。因此将 BRAF^{V600E} 突变作为术前预测 PTMC 颈部中央区淋巴结转移的指标尚缺乏足够的循证医学证据。

3.2 促甲状腺激素及促甲状腺激素受体

Gao 等(2015)研究表明术前高促甲状腺激素水平(≥ 2.5 mU/L)是 PTMC 发生中央区淋巴结转移的独立预测因素。Zhou 等(2019)发现 PTMC 癌组织中促甲状腺激素受体低表达与中央区淋巴结转移明显相关。由于相关研究较少, 促甲状腺激素及促甲状腺激素受体与 PTMC 患者中央区淋巴结转移的关系尚需进一步研究。

4 小结与展望

尽管大多数 PTMC 预后较好, 但微小癌不等于低危癌。即使对于 cN0 期 PTMC, 其隐匿性中央区淋巴结转移的比例也高达 1/3, 因此必须重视术前 PTMC 患者中央区淋巴结转移的评估, 以便制定合理的处理策略。对于具备男性、低龄、癌灶 >0.7 cm、多灶、包膜受侵这些危险因素的 cN0 期 PTMC 患者应积极行 PCND, 避免因治疗不足出现淋巴结转移进行再次手术而带来严重并发症, 甚至出现远处转移导致死亡; 对于不具备这些危险因素的低风险中央区淋巴结转移的 PTMC 患者, 可不行 PCND 以减少对喉返神经及甲状旁腺功能的损伤。

然而 PTMC 患者中央区淋巴结转移的危险因素并非单一存在, 而是相互作用、相互影响的。因此, 应积极探索应用统计学方法分析各危险因素的权重大小, 将各危险因素综合量化后构建临床预测模型, 从而提高术前预测 cN0 期 PTMC 患者中央区淋巴结转移的准确性, 真正达到个体化、合理化、精准化的治疗。

参考文献

- [1] Wu X, Li BL, Zheng CJ, et al. Predictive factors for central lymph node metastases in papillary thyroid microcarcinoma[J]. World J Clin Cases, 2020, 8(8): 1350-1360.
- [2] Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differ-

- entiated Thyroid Cancer; The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer[J]. *Thyroid*, 2016, 26(1):1-133.
- [3] Gao M, Ge M, Ji Q, et al. 2016 Chinese expert consensus and guidelines for the diagnosis and treatment of papillary thyroid microcarcinoma [J]. *Cancer Biol Med*, 2017, 14(3):203-211.
- [4] Oh HS, Park S, Kim M, et al. Young age and male sex can are predictors of large-volume central neck lymph node metastasis in clinical N0 papillary thyroid microcarcinomas[J]. *Thyroid*, 2017, 27(10):1285-1290.
- [5] Zhang Q, Wang Z, Meng X, et al. Predictors for central lymph node metastases in CN0 papillary thyroid microcarcinoma (mPTC): A retrospect analysis of 1304 cases[J]. *Asian J Surg*, 2019, 42(4):571-576.
- [6] Gui CY, Qiu SL, Peng ZH, et al. Clinical and pathologic predictors of central lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: a retrospective cohort study [J]. *J Endocrinol Invest*, 2018, 41 (4): 403-409.
- [7] 沈文亮, 黑虎, 龚文博, 等. 甲状腺微小乳头状癌中央区淋巴结转移相关因素分析[J]. *中华内分泌外科杂志*, 2018, 12(1):30-33.
- [8] Li M, Zhu XY, Lv J, et al. Risk factors for predicting central lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma(CN0): a study of 273 resections[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(17):3801-3807.
- [9] Yuan J, Li J, Chen X, et al. Identification of risk factors of central lymph node metastasis and evaluation of the effect of prophylactic central neck dissection on migration of staging and risk stratification in patients with clinically node-negative papillary thyroid microcarcinoma[J]. *Bull Cancer*, 2017, 104(6):516-523.
- [10] Liu Z, Wang L, Yi P, et al. Risk factors for central lymph node metastasis of patients with papillary thyroid microcarcinoma: a meta-analysis [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(3):932-937.
- [11] 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.
- [12] 武元元, 刘锐锋, 范向达, 等. cN0 期甲状腺乳头状微小癌中央区淋巴结转移危险因素的 Meta 分析[J]. *中国医学文摘耳鼻咽喉科学*, 2020, 35(1):4-9.
- [13] Xu Y, Xu L, Wang J, et al. Clinical predictors of lymph node metastasis and survival rate in papillary thyroid microcarcinoma: analysis of 3607 patients at a single institution[J]. *J Surg Res*, 2018, 221:128-134.
- [14] 李晓京, 杨乐, 马斌林. 1988 例甲状腺微小乳头状癌颈部中央区淋巴结转移危险因素分析[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2017, 31(1):52-57.
- [15] Li F, Wu Y, Chen L, et al. Evaluation of clinical risk factors for predicting insidious right central and posterior right recurrent laryngeal nerve lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma patients (cN0): experience of a single center [J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7(1):8.
- [16] Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, et al. Patient age is significantly related to the progression of papillary microcarcinoma of the thyroid under observation [J]. *Thyroid*, 2014, 24(1):27-34.
- [17] Zheng XQ, Peng C, Gao M, et al. Risk factors for cervical lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: a study of 1587 patients [J]. *Cancer Biol Med*, 2019, 16(1):121-130.
- [18] Lee KJ, Cho YJ, Kim SJ, et al. Analysis of the clinicopathologic features of papillary thyroid microcarcinoma based on 7-mm tumor size [J]. *World J Surg*, 2011, 35(2):318-323.
- [19] 徐雅男, 王家东. 甲状腺乳头状微小癌淋巴结转移相关因素分析[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2007, 21(15):679-682.
- [20] 王朝晖, 张悦嘉, 伏桂明, 等. 甲状腺微小乳头状癌中央区淋巴结转移的危险因素分析[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2019, 54(1):12-17.
- [21] Ozden S, Er S, Saylam B, et al. A comparison of logistic regression and artificial neural networks in predicting central lymph node metastases in papillary thyroid microcarcinoma [J]. *Ann Ital Chir*, 2018, 89: 193-198.
- [22] Zhang C, Li BJ, Liu Z, et al. Predicting the factors associated with central lymph node metastasis in clinical node-negative(cN0) papillary thyroid microcarcinoma [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2020, 277 (4): 1191-1198.
- [23] Zhao C, Jiang W, Gao Y, et al. Risk factors for lymph node metastasis(LNM) in patients with papillary thyroid microcarcinoma(PTMC): role of preoperative ultrasound [J]. *J Int Med Res*, 2017, 45 (3): 1221-1230.
- [24] Jin WX, Ye DR, Sun YH, et al. Prediction of central lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma according to clinicopathologic factors and thyroid nodule sonographic features: a case-control study [J]. *Cancer Manag Res*, 2018, 10:3237-3243.
- [25] Tao Y, Wang CJ, Li LY, et al. Clinicopathological features for predicting central and lateral lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: Analysis of 66 cases that underwent central and lateral lymph node dissection [J]. *Mol Clin Oncol*, 2017, 6 (1):49-55.
- [26] Ren HY, Shen YF, Hu DX, et al. Co-existence of BRAF^{V600E} and TERT promoter mutations in papillary thyroid carcinoma is associated with tumor aggressiveness, but not with lymph node metastasis [J]. *Cancer Manag Res*, 2018, 10:1005-1013.
- [27] Song JY, Sun SR, Dong F, et al. Predictive Value of BRAF^{V600E} Mutation for Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Cancer: A Meta-analysis [J]. *Curr Med Sci*, 2018, 38(5):785-797.