



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.11.012
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2020.11.012
Chinese Journal of General Surgery, 2020, 29(11):1376-1384.

· 文献综述 ·

cN0 期甲状腺乳头状癌中央组淋巴结预防性清扫的研究进展

师帅, 付言涛

(吉林大学中日联谊医院 甲状腺外科; 吉林省外科转化医学重点实验室; 吉林省甲状腺疾病防治工程实验室, 吉林 长春 130033)

摘要

近年来甲状腺癌已经成为全世界发病率最高的内分泌肿瘤, 其中甲状腺乳头状癌 (PTC) 是最常见的类型, 约占总体甲状腺癌的 90%。尽管 PTC 进展缓慢, 预后良好, 但是 PTC 早期易发生颈部淋巴结转移, 尤其是中央组淋巴结转移 (CLNM), 其转移率为 21.2%~64.1%。对于术前已明确有 CLNM 的患者, 行中央区淋巴结清扫术 (CLND) 已经被国内外学者所认可, 但是目前对于 cN0 期 PTC 是否行预防性 CLND 以及手术清扫的范围尚存在争论, 我国关于分化型甲状腺癌指南建议在有技术保障的前提下, 对 cN0 期 PTC 患者行病灶同侧 CLND, 而美国甲状腺协会最新指南指出预防性 CLND 不能改善患者长期生存率, 还有可能增加并发症的发生率。由此可见, cN0 期 PTC 是否行预防性 CLND 尚存在争议。笔者从 CLNM 相关因素、转移模式、影像学评估以及清扫技术革新等方面进行综述。

关键词

甲状腺肿瘤; 甲状腺癌, 乳头状; 淋巴转移; 颈淋巴结清扫术; 综述
中图分类号: R736.1

Research progress of prophylactic central lymph node dissection in cN0 papillary thyroid cancer

SHI Shuai, FU Yantao

(Department of Thyroid Surgery, China-Japan Union Hospital, Jilin University; Jilin Provincial Key Laboratory of Surgical Translational Medicine; Jilin Provincial Engineering Laboratory of Thyroid Disease Prevention and Control, Changchun 130033, China)

Abstract

In recent years, thyroid cancer has become the most prevalent endocrine cancer in the world, in which papillary thyroid cancer (PTC) is the most common type, accounting for about 90% of all thyroid cancers. Although PTC has a favorable prognosis, some PTC patients will develop early lymph node metastasis, especially the central lymph node metastasis (CLNM), with metastasis rate of 21.2% to 64.1%. For patients with confirmed CLNM, performing central lymph node dissection (CLND) has been becoming widely accepted by domestic and international scholars. However, as for cN0 tumor, there is still controversial about whether or not prophylactic CLND should be performed as well as the surgical scope. China's guideline for differentiated thyroid cancer suggests that ipsilateral CLND should be performed for patients with cN0 PTC on the premise of the effective technical guarantee. However, the latest guideline of the American Thyroid Association points out that prophylactic CLND is ineffective in improving long-term survival, but may increase the incidence of complications. So, whether or not performing a prophylactic CLND for cN0 PTC patients failed to reach a

收稿日期: 2019-09-05; 修订日期: 2020-10-13。

作者简介: 师帅, 吉林大学中日联谊医院硕士研究生, 主要从事甲状腺方面的研究。

通信作者: 付言涛, Email: yantaofu@163.com

agreement. Here, the authors address the issues concerning the related factors, metastasis patterns, imaging evaluation and technical innovation of CLNM.

Key words

Thyroid Neoplasms; Thyroid Cancer, Papillary; Lymphatic Metastasis; Neck Dissection; Review

CLC number: R736.1

甲状腺癌是内分泌系统最常见的恶性肿瘤, 其发病率在世界范围内大幅提升^[1], 在我国, 甲状腺癌发病率以每年20%的速度增长, 已成为发病率增长最快的恶性实体肿瘤。分化型甲状腺癌 (differentiated thyroid carcinoma, DTC) 占有甲状腺癌的95%左右, 其中, 甲状腺乳头状癌 (papillary thyroid carcinoma, PTC) 是最主要的病理类型, 占90%以上^[2], 其分化程度高, 肿瘤生长缓慢, 预后较好, 5年生存率可达98%^[3], 但是PTC早期就可出现淋巴转移, 确诊转移率为15%~50%, 隐匿转移率高达70%~80%^[4]。多数学者^[5-6]认为中央区为甲状腺癌颈部淋巴转移的第一站, 即前哨淋巴结, 其转移率为21.2%~64.1%。对于已经确诊中央组淋巴结转移 (central lymph node metastasis, CLNM) 的采用甲状腺切除+中央组淋巴结清扫 (central lymph node dissection, CLND), 国内外已经达成共识^[7], 然而对于没有淋巴结转移 (即cN0) 的患者是否需要预防性的CLND以及CLND的范围尚未达成一致。本文就有关cN0期PTC CLND的临床研究进展作一综述。

1 CLNM 的相关危险因素

1.1 年龄

年龄是PTC发生CLNM的危险因素之一。以往人们在研究PTC颈部CLNM危险因素时通常直接以45岁或55岁作为研究截点, 然而随着大量临床研究的开展, 许多学者对此截点产生质疑。目前, 李晓京等^[8]研究发现, PTC颈部CLNM发生率随确诊年龄的增加而明显减少, 但明确的年龄截点并不存在, 确诊年龄是PTC发生CLNM的独立危险因素, 但其仅反映了CLNM风险变化趋势, 无确定截点。由于55岁是根据第八版TNM分期疾病生存率及病死率设定的, 虽然大多数研究将45岁作为年龄截点, 但以45岁为截点的年龄分层存在一定缺陷性, 不能全面、准确反应不同年龄对CLNM的

影响^[9], 要注重年龄的连续性, 并结合其他危险因素综合判定。此外, Oh等^[10]研究发现, 在年轻患者中普遍存在大量中央组淋巴结转移 (淋巴结转移数>5), 尤其是年龄<40岁的患者 (OR=2.69, 95% CI=1.64~4.32, P<0.001)。总之, 年龄越小的患者其CLNM发生率越高并且转移数量越多, 因此对于年轻PTC患者应该常规进行预防性CLND。

1.2 性别

在PTC中, 男性患病率低于女性^[11], 然而男性CLNM发生率却明显高于女性^[9], 这可能与雌激素减少肿瘤抑制蛋白的表达, 间接增加淋巴转移有关^[12]。此外, Oh等^[10]发现男性患者更容易出现大量CLNM。但是有研究^[13]认为, 性别与CLNM无关, 得出此结论可能由于研究中男性比例较少。本中心研究资料证实, 男性是PTC颈部CLNM的独立危险因素。患者为男性时应结合临床实际情况, 需警惕淋巴结转移的可能, 常规行预防性CLND。

1.3 肿瘤直径

2015版ATA指南要求对肿瘤直径>4 cm或伴有甲状腺外浸润的局部晚期患者进行预防性CLND。然而多数研究认为, 肿瘤直径>1 cm是CLNM的危险因素。近期刘文等^[14]发现T1b期、T2期和肿瘤直径>4 cm的患者, 其CLNM发生率分别为58.4%、71.2%和93.8%。数据表明肿瘤直径>1 cm的PTC患者其CLNM发生率较高, 肿瘤直径 (OR=2.514, 95% CI=2.220~2.846) 可作为PTC颈部CLNM的独立预测因素, 与本中心研究结论相同。目前我们认为在不增加患者术后并发症的前提下, 应积极性CLND。

1.4 位置

目前甲状腺的淋巴引流机制尚不明确, 肿瘤位置与CLNM的关系尚有争议。研究^[15]表明通过术前超声以及术中肉眼观察按肿瘤所占甲状腺区域的不同可分为: 单区域分为上部 (腺体上1/3部位), 中部 (腺体中1/3部位), 下部 (腺体

下1/3部位)和峡部,其转移率分别为28.1%、34.8%、41.6%和29.8%;多区域分为单侧多区域、双侧多区域,双侧多区域转移率远高于单侧多区域(71.1% vs. 28.9%)。多数研究发现肿瘤位置越低其中央区转移率越高。然而有文献指出当肿瘤位于中部时,中央区转移率高。差异可能由于甲状腺形态特征,导致中部体积大于上、下部,从而使中部肿瘤多于上、下部肿瘤。还有小部分PTC癌灶位于甲状腺峡部称为峡部甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinomas in the isthmus, PTCI)由于其发病率较低,仅占同期PTC的1.0%~9.4%^[16],以至于美国以及欧洲甲状腺协会也未撰写相关手术范围^[17]。黄煜庆等^[18]研究数据显示PTCI的CLNM发生率为45.83%,与其他研究一致(30%~80%)^[19],宋韞韬等^[20]研究发现PTCI的CLNM发生率为90.9%,通过以上研究可发现PTCI更容易发生喉前、气管前以及对侧CLNM,这可能与峡部解剖位置有关。除此之外Yoon等^[21-22]研究发现极少数癌灶位于锥状叶处,由于锥状叶较小,癌灶早期易突破腺体发生双侧CLNM,转移率可达50%。虽然目前癌灶位置与CLNM关系没有完全明确,但对于位置处于下极、峡部、锥状叶的病灶,术前需对同侧及对侧中央区进行充分的评估来确定手术范围,建议行预防性CLND避免遗漏。

1.5 多灶性

Wu等^[23-24]认为PTC的多灶性与CLNM有关(OR=1.424, 95% CI=1.176~1.724, P<0.001),与当前多数研究结果相一致。Tam等^[25]认为癌灶数量越多,发生CLNM的几率越高。此外有研究^[26]指出双叶多灶患者的CLNM发生率高于单叶多灶,前者是后者的2.583倍。然而少数学者研究认为多灶PTC并未增加其转移率,结论差异可能与样本数量较小或手术范围较小所致。不过当前对多灶PTC建议行CLND,以减少肿瘤复发的风险。

1.6 腺体侵犯

甲状腺腺体外侵犯或侵及被膜是CLNM的危险因素。病灶突破腺体被膜后,可侵及周围带状肌、血管、淋巴管等表现出较高的侵袭性。其机制可能是相关基因激活,细胞外基质失去对肿瘤细胞的限制作用从而导致肿瘤转移。腺外侵犯的CLNM发生率为83.3%^[15]。并有文献报道,对伴有腺外侵犯的PTC患者常规行预防性CLND可减少其

复发。然而近期有文献^[27]报道,对已行甲状腺全切+CLND的PTC患者随访后发现,侵及被膜或腺外侵犯并未增加其术后复发率,这可能与随访时间较短或PTC的惰性特性有关。

1.7 基因突变型

自从2003年霍普金斯大学医学院Xing等^[28]首次在PTC中报道了BRAF^{V600E}突变,以及发现BRAF基因突变与甲状腺颈部淋巴结转移有着密切的关系以来^[29],越来越多研究发现BRAF基因突变可作为PTC颈部CLNM的危险因素。BRAF^{V600E}突变是一种体细胞突变,使缬氨酸变成谷氨酸,MAPK通路持续活化,致使肿瘤生成,发生突变的肿瘤细胞更具有侵袭性并且参与CLNM过程。以往研究认为TERT基因突变可增加CLNM发生率,然而近期研究发现只有当BRAF^{V600E}与TERT基因同时突变时才与CLNM有关^[30],出现差异考虑与TERT突变率低以及患者的地域和种族差异有关。除此之外,CLNM也与VEGF,RET/PTC和NTRK融合有关,VEGF可刺激癌灶周围的淋巴管及小血管生长,增加肿瘤细胞与淋巴管接触面积,增加转移的可能^[31]。CLNM与基因的关系有待进一步研究。

1.8 其他相关因素

1.8.1 桥本甲状腺炎 桥本是最常见的自身免疫性甲状腺疾病,被认为与甲状腺功能障碍和甲状腺结节的发展有关,然而桥本伴PTC与CLNM的关系尚有争议,多数研究认为桥本合并PTC的患者发病年龄早,早期即可出现CLNM。本中心研究发现PTC合并桥本的患者CLNM发生率较高(45.05%)与陈诚等^[32]报道相一致。然而有研究^[33]发现合并桥本的PTC患者预后较好,考虑可能是炎症自身免疫反应限制了肿瘤生长以及淋巴转移。目前关于桥本甲状腺炎与CLNM的争论较大,多数认为这与患者甲状腺自身的炎症反应有关。慢性炎症反应中的炎症因子可引起基质细胞损伤引起上皮细胞恶化,促进肿瘤发展,引起转移^[34]。由于桥本本身可导致中央区淋巴结肿大,在术前超声及术中经常发现桥本患者中央区存在肿大淋巴结,质地韧,聚集成团。故对PTC合并桥本患者常规行CLND有一定意义。

1.8.2 TSH TSH增高导致甲状腺滤泡上皮细胞异常增生,是促进甲状腺癌发生的原因,此观点已经得到实验证实被广泛接受^[35]。但是TSH升高与

PTC 颈部 CLNM 发生率是否相关目前研究较少且存在争议,一些研究^[36]认为伴有 CLNM 的 PTC 患者其平均 TSH 浓度为 $(5.04 \pm 1.45) \mu\text{IU/mL}$ 明显高于无 CLNM 的 PTC 患者 $(2.69 \pm 1.55) \mu\text{IU/mL}$, 两者差异具有统计学意义 ($t=9.145, P=0.000$)。也有研究认为 TSH 不是 CLNM 的危险因素。目前关于此方面报道较少,有待多中心大样本的研究。

1.8.3 电离辐射 1986年乌克兰切尔诺贝利核泄漏以及2011年福岛核泄漏事件发生后,生活在当地的儿童 PTC 患病率明显升高,关于 CLNM 的发病率前者有明显增加^[37],后者目前尚未报道还需长期随访。除此以外,一些职业电离辐射如 X 线,CT 可增加 PTC 发病率,但未提及 CLNM 是否与之相关^[38]。总之电离辐射是 PTC 的明确危险因素,但是否会增加 CLNM 有待研究。

1.8.4 高碘摄入 研究表明在一般人群和甲状腺结节患者中,超过足量 (UIC: 200.0~299.9 $\mu\text{g/L}$) 和过量 (UIC $\geq 300.0 \mu\text{g/L}$) 的碘摄入与 PTC 的 CLNM 发病率无关^[39],高碘摄入量仅仅可能是女性 PTC 进展的推动因素,此观点还需进一步验证。

2 CLNM 转移模式

目前公认的 PTC 淋巴结转移模式主要是分段式转移,首先是中央组淋巴结,接着是同侧颈侧区淋巴结,然后是对侧颈侧区淋巴结以及纵膈淋巴结。有文献报道将单侧癌灶 PTC 的中央组细分为4个亚区其中同侧气管旁淋巴结转移最多 (37.5%),其次是气管前淋巴结 (11.1%)、上纵膈淋巴结 (5.6%),最后为对侧气管旁淋巴结 (1.7%)^[40]。Qu 等^[41]研究发现 CLNM 数目对于颈侧区淋巴结转移的预测敏感度为 65.93%,阳性预测值为 66.67%,结果表明,颈部 CLNM 对颈侧区淋巴结转移有明显的预测作用,并且 CLNM 数量与颈侧区淋巴结转移率呈明显的正相关关系,与其他临床研究的结果较为相近^[42]。近年来国内对于 CLND 越来越常规,其中有关单侧 PTC 对侧 CLNM 的研究也越来越多。Chen 等^[43]进一步研究发现虽然单侧 PTC 对侧 CLNM 不常见,但它与同侧气管旁,喉前和气管旁淋巴结转移有关,此外同侧气管旁、喉前、气管前淋巴结转移数可能是对侧 CLNM 的独立预测因素。除此之外男性、年龄

<45岁、肿瘤侵犯淋巴管、侵犯甲状腺外也可能是对侧 CLNM 的危险因素,与 Koo 等^[44]的研究结论相符。

3 中央区淋巴结评估

3.1 超声检查

2015年ATA指南指出术前超声是诊断甲状腺结节及区域淋巴结性质的首选方法,尽管超声存在操作者主观性的缺点,但是其操作性、实时性等优点使其对于淋巴结的评估有较高的诊断效能。研究^[45]发现超声对于侧颈转移淋巴结检出率较高其敏感度为 85.71%,特异度为 72.41%,准确率为 80.77%。超声对于中央组转移淋巴结检出敏感度为 38%,特异度为 90%,准确率为 66%,因此超声对于中央组转移淋巴结诊断的准确性小于侧颈淋巴结。主要因为中央组淋巴结较小,位置较深,受周围腺体及气管和食管内气体的影响。超声检查对于中央组转移淋巴结的鉴别具有较高特异性,但敏感度较低,因此预防 CLND 可减少遗漏,降低复发的风险。近期研究^[46]发现 PTC 癌结节超声弹性成像及超声造影与 CLNM 有一定关系,一些学者认为癌结节评分越高 CLNM 发生的可能性越高,然而少数学者提出质疑。总之,此技术对预测 CLNM 有一定辅助作用但仍需扩充样本量进一步研究。

3.2 增强 CT 扫描

颈部 CT 具有较高的空间分辨率高及软组织分辨率,可清晰显示颈部淋巴结,而且增强 CT 的完整性和连续性能排除气体及胸骨的干扰,更加清晰的展示淋巴结与周围结构的关系。对于超声检查如气管后方及 VI/VII 区交界处等困难区域的中央组淋巴结,增强 CT 可作为一个很好的补充。研究^[47]表明 CT 诊断 CLNM 敏感度可达 74.13%,特异度为 77.54%,准确率为 75.52%。由于目前的手术方式决定中央组淋巴结的病理与影像学资料不能一一匹配,从而限制了增强 CT 的进一步发展,针对这一问题有研究^[48]术前使用增强 CT 三维定位标记中央组淋巴结,术中对应取材和标记淋巴结,术后得到病理结果回顾性对 CT 图形进行研究分析发现短长径比值 ≥ 0.5 对于发现 CLNM 有一定作用。此方法仍有一些不足,但是在鉴别诊断 PTC 中央组淋巴结转移有一定价值,为术前判断 CLNM 开拓了新思路。

4 CLNM 的现状

目前国内外分歧主要集中于无侵犯、病灶小的cN0期PTC是否行CLND。在《2012中国甲状腺癌诊治指南》以及《2016甲状腺微小癌中国专家共识》中提出应该结合术前及术中的危险评估,在有技术保障的情况下,原发灶手术同时行预防性CLND,要求手术医师熟练掌握喉返神经及甲状旁腺的显露及保留技巧,这是减少中央区淋巴结清扫术后并发症的关键,同时建议在行CLND时注意左右侧解剖结构的区别,右侧喉返神经深面的区域清扫时不应遗漏,而且术中反对行采摘式的单个淋巴结清扫,应当将所有的脂肪及结缔组织同淋巴结一起剔除。然而2015版ATA指南规定对于较小(T1、T2)、非侵袭性、cN0的PTC患者可只行甲状腺切除术而不行预防性CLND。国内学者一直坚持积极的治疗方案,减少中央区淋巴结遗漏,降低复发。

目前多数学者认为预防性CLND有以下优点:

(1) 目前影像学评估中央区淋巴结敏感度较低,中央区淋巴结发生隐匿性转移的概率相对较高,行预防性CLND不仅可以切除已经发生转移的淋巴结,还可以根本上清除隐匿性转移的淋巴结^[49]。(2) 预防性CLND可减少肿瘤细胞通过中央区向侧颈淋巴结转移的可能^[50]。(3) 明确临床分期,精确划分术后需要¹³¹I治疗人群,对术后的治疗有重要的指导意义。(4) 降低术后复发率,避免再次手术风险。初次手术时常规清扫中央区减少了再次手术时,因气管食管沟瘢痕粘连或组织解剖不清造成甲状旁腺和喉返神经的损伤概率。但是有文献报道提示颈部淋巴结转移对DTC患者的病死率无影响,并且CLND后,患者长期预后并没有明显的改善,反而有术中损伤甲状旁腺和RLN的可能,增加术后出现淋巴漏的可能^[51]。随着神经监测、精细化背膜解剖以及淋巴示踪剂的等新技术的应用,越来越多有经验的专科医生可进行CLND且无并发症增加。

5 CLND 的进展

5.1 清扫适应症

2012年中国指南中提出在术中有效保留甲

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,我国对于中央区采取积极的治疗方案。将2015年版ATA与2009年版ATA对比我们可以发现,有关颈部淋巴结清扫的意见两个指南大部分相同,唯一区别在于2015年版指南更加肯定了预防性中央区淋巴结(VI区)清扫的合理性^[52]。2015年指南认为当原发灶为T3或T4、即使临床颈部淋巴结无转移(cN0,这与2009年版指南相同),或者当需要中央区淋巴结结果来指导下一步治疗方案时行预防性中央区清扫。这实际上是更加肯定或扩大了预防性中央区淋巴结清扫的临床意义和应用价值。除此之外日本(JSTS/JAES)也常规推荐预防性清扫。

5.2 清扫范围

虽然国内指南并未提出中央区淋巴结清扫的明确指征,但是在手术中必须根据肿瘤所在部位行相应的中央区淋巴结清扫,清扫中央区淋巴结范围侧界包括颈动脉鞘至气管,上界至舌骨,下界为无名动脉;颈中央区淋巴结清扫即清扫气管前、喉前、食管旁即胸骨柄后方无名动脉上方的所有淋巴结脂肪组织。清扫时要注意左右侧解剖结构的区别,右侧喉返神经深面的区域清扫时不应遗漏。目前研究^[53]发现男性、年龄<45岁、淋巴管浸润、甲状腺外浸润、同侧中央区淋巴结转移是cN0期单侧PTC对侧中央区淋巴结转移的危险因素,对于此类患者我们要认真评估中央区淋巴结,必要时需清扫对侧中央区。

5.3 清扫方式

目前颈部开口进行CLND仍是主要手术方式。然而随着腔镜甲状腺手术的发展,腔镜下行CLND也在临床上逐渐被认可,术式也从胸乳入路发展到口腔前庭入路。在术中通过比较清扫数量,可发现经口入路腔镜组>经胸入路腔镜组>开放手术组。经口入路与经胸入路比较,两者对于气管食管旁沟淋巴结数目及气管前喉前淋巴结数目无差别($P>0.05$),经口在清扫低位中央区淋巴结时,尤其是胸骨与锁骨后方的淋巴结更具明显的优势($P<0.01$)^[54],因此两种入路腔镜下中央区淋巴结清扫手术一样安全,经口入路清扫淋巴结数目更多用时更短,具有更佳的美容效果。关于使用达芬奇机器人进行甲状腺手术的报道也越来越多,贺青卿等^[55]分别使用机器人手术和开放手

术进行中央组淋巴结清扫, 术后发现机器人组清扫与开放组差异无统计学意义[(6.7 ± 1.9) 枚 vs. (6.9 ± 2.0) 枚, $P > 0.05$]。尽管目前机器人还存在着学习周期长、对术者要求高、治疗费用高等缺点, 但是随着技术的进步、器械的改进及术者经验的累积, 机器人在甲状腺外科的应用范围将不断扩展, 成为甲状腺手术中的一个不可缺少的手术方式。

总之, PTC 患者自然生存期长, 长期随访难度大, 难以明确何种术式对于 cN0 期 PTC 治疗效果最好, 需要加强术后患者的相关随访。对于外科医生而言, 如何保证中央区彻底清扫, 又保护甲状旁腺和 RLN 的形态、功能的完整性, 一直是一个挑战。然而随着神经监测和淋巴示踪剂的使用并发症的风险大幅度降低。PTC 患者中央组淋巴结转移率高, 术前影像学检查诊断其转移敏感度低, 其中对于对侧中央区转移危险因素和规律研究尚不明确, 仍需大量前瞻性研究予以证实。逐渐形成完整的评估体系, 明确危险因素, 选择合理的术式进行治疗, 既能达到清扫彻底, 又能避免过度治疗。

参考文献

- [1] Kim H, Kim TH, Choe JH, et al. Patterns of Initial Recurrence in Completely Resected Papillary Thyroid Carcinoma[J]. *Thyroid*, 2017, 27(7):908–914. doi: 10.1089/thy.2016.0648.
- [2] 卢秀波. 甲状腺乳头状癌中央区及颈侧区淋巴结转移相关因素探讨[J]. *中国实用外科杂志*, 2017, 37(9):952–955. doi:10.19538/j.cjps.issn1005–2208.2017.09.05.
Lu XB. Correlative factors of lymph node metastasis in central region and cervical region of papillary thyroid carcinoma[J]. *Chinese Journal of Practical Surgery*, 2017, 37(9):952–955. doi:10.19538/j.cjps.issn1005–2208.2017.09.05.
- [3] Choi KY, Kim JH, Park IS, et al. Predictive gene signatures of nodal metastasis in papillary thyroid carcinoma[J]. *Cancer Biomark*, 2018, 22(1):35–42. doi: 10.3233/CBM-170784.
- [4] Liscia DS, Detoma P, Zanchetta M, et al. The Use of CYFRA 21–1 for the Detection of Breast Cancer Axillary Lymph Node Metastases in Needle Washouts of Fine-Needle Aspiration Biopsies[J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2017, 25(3):190–195. doi: 10.1097/PAI.0000000000000287.
- [5] 管小青, 李辉, 沈毅, 等. cN0 分化型甲状腺癌颈部中央区淋巴结术中快速病理对颈侧区淋巴结清扫的指导意义[J]. *中国肿瘤外科杂志*, 2020, 12(5):412–416. doi:10.3969/j.issn.1674–4136.2020.05.007.
- [6] Guan XQ, Li H, Shen Y, et al. The guiding significance of rapid pathology in the central lymph node for the lateral cervical lymph node dissection in cN0 differentiated thyroid carcinoma[J]. *Chinese Journal of Surgical Oncology*, 2020, 12(5):412–416. doi:10.3969/j.issn.1674–4136.2020.05.007.
- [6] 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.
- [7] Haugen BR, Alexander EK, Bible 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. doi: 10.1089/thy.2015.0020.
- [8] 李晓京, 杨乐, 马斌林. 确诊年龄与甲状腺微小乳头状癌颈部中央区淋巴结转移相关性研究[J]. *中国实用外科杂志*, 2017, 37(9):1016–1023. doi:10.19538/j.cjps.issn1005–2208.2017.09.19.
Li XJ, Yang L, Ma BL. A study on the correlation between the age of diagnosis and the neck central lymph node metastases in papillary thyroid microcarcinomas[J]. *Chinese Journal of Practical Surgery*, 2017, 37(9):1016–1023. doi:10.19538/j.cjps.issn1005–2208.2017.09.19.
- [9] 武元元, 范向达, 王军, 等. cN0 期甲状腺乳头状微小癌大容量中央区淋巴结转移的危险因素[J]. *中国普通外科杂志*, 2019, 28(11):1361–1366. doi:10.7659/j.issn.1005–6947.2019.11.007.
Wu YY, Fan XD, Wang J, et al. Risk factors for large-volume central neck lymph node metastasis in cN0 papillary thyroid microcarcinoma[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2019, 28(11):1361–1366. doi:10.7659/j.issn.1005–6947.2019.11.007.
- [10] Oh HS, 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. doi: 10.1089/thy.2017.0250.
- [11] 陈志丹, 陈德杰, 程瑾. 甲状腺癌相关危险因素分析[J]. *中国肿瘤*, 2016, 25(6):433–437. doi:10.11735/j.issn.1004–0242.2016.06.A007.
Chen ZD, Chen DJ, Cheng J. Risk Factors Associated with Thyroid Carcinoma[J]. *China Cancer*, 2016, 25(6):433–437. doi:10.11735/j.issn.1004–0242.2016.06.A007.
- [12] Song Y, Fu LJ, Li HT, et al. Evaluation of MEDAG gene expression in papillary thyroid microcarcinoma: associations with histological features, regional lymph node metastasis and prognosis[J]. *Sci Rep*,

- 2019, 9(1):5800. doi: 10.1038/s41598-019-41701-4.
- [13] 高庆军, 王南鹏, 赵代伟. cN0期甲状腺乳头状微癌中央区淋巴结隐性转移危险因素[J]. 中国普通外科杂志, 2015, 24(11):1504-1510. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.11.002.
- Gao QJ, Wang NP, Zhao DW. Risk factors for occult central lymph node metastasis in cN 0 papillary thyroid microcarcinoma[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2015, 24(11):1504-1510. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.11.002
- [14] Liu W, Cheng R, Su Y, et al. Risk factors of central lymph node metastasis of papillary thyroid carcinoma: A single-center retrospective analysis of 3273 cases[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(43):e8365. doi: 10.1097/MD.00000000000008365.
- [15] 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):316-321. doi:10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2018.03.18.
- Liu W, Cheng RC, Su YJ, 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):316-321. doi:10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2018.03.18.
- [16] 周彬, 田文, 臧宇. 甲状腺微小乳头状癌肿瘤部位与颈部淋巴结转移的关系[J]. 解放军医学院学报, 2016, 37(6):570-572. doi:10.3969/j.issn.2095-5227.2016.06.012.
- Zhou B, Tian W, Zang Y. Relationship between location of papillary thyroid microcarcinoma and cervical lymph node metastasis[J]. Academic Journal of Chinese PLA Medical School, 2016, 37(6):570-572. doi:10.3969/j.issn.2095-5227.2016.06.012.
- [17] Lee YS, Jeong JJ, Nam KH, et al. Papillary carcinoma located in the thyroid isthmus[J]. World J Surg, 2010, 34(1):36-39. doi: 10.1007/s00268-009-0298-6.
- [18] 黄煜庆, 温庆良, 曹君, 等. 峡部甲状腺乳头状癌120例临床病理学特征分析[J]. 肿瘤学杂志, 2018, 24(4):308-312. doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2018.04.B004.
- Huang YQ, Wen QL, Cao J. Clinicopathological Features of 120 Cases with Papillary Thyroid Carcinoma in Isthmus[J]. Journal of Chinese Oncology, 2018, 24(4):308-312. doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2018.04.B004.
- [19] Dimov RS. The effect of neck dissection on quality of life in patients with differentiated thyroid cancer[J]. Gland Surg, 2013, 2(4):219-226. doi: 10.3978/j.issn.2227-684X.2013.10.06.
- [20] 宋韞韬, 于文斌, 魏炜, 等. 甲状腺乳头状癌腺外侵犯相关因素分析[J]. 中国实用外科杂志, 2017, 37(11):1272-1275. doi:10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2017.11.21.
- Song YT, Yu WB, Wei W, et al. Analysis of correlative factors for extrathyroidal extension in papillary thyroid carcinoma[J]. Chinese Journal of Practical Surgery, 2017, 37(11):1272-1275. doi:10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2017.11.21.
- [21] Yoon SG, Yi JW, Seong CY. Clinical characteristics of papillary thyroid carcinoma arising from the pyramidal lobe[J]. Ann Surg Treat Res, 2017, 92(3):123-128. doi: 10.4174/ast.2017.92.3.123.
- [22] 倪仲馨, 王文涵, 董屹婕, 等. 甲状腺锥状叶乳头状癌一例报告[J]. 诊断学理论与实践, 2017, 16(1):118-119. doi:10.16150/j.1671-2870.2017.01.023.
- Ni ZX, Wang WH, Dong YJ, et al. Papillary carcinoma of thyroid pyramidal lobe: a report of one case[J]. Journal of Diagnostics Concepts & Practice, 2017, 16(1):118-119. doi:10.16150/j.1671-2870.2017.01.023.
- [23] Wu X, Li B, Zheng C, et al. Risk factors for central lymph node metastases in patients with papillary thyroid microcarcinoma[J]. Endocr Pract, 2018, 24(12):1057-1062. doi: 10.4158/EP-2018-0305.
- [24] 王岩岩, 李莉, 彭德峰, 等. 甲状腺微小乳头状癌中央区淋巴结转移的相关因素分析[J]. 中华全科医学, 2018, 16(8):1268-1270. doi:10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.000348.
- Wang YY, Li L, Peng DF, et al. Risk factors of central lymph node metastasis in patients with papillary thyroid microcarcinoma[J]. Chinese Journal of General Practice, 2018, 16(8):1268-1270. doi:10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.000348.
- [25] Tam AA, Özdemir D, Çuhacı N, et al. Association of multifocality, tumor number, and total tumor diameter with clinicopathological features in papillary thyroid cancer[J]. Endocrine, 2016, 53(3):774-783. doi:10.1007/s12020-016-0955-0.
- [26] Qu N, Zhang L, Wu WL, et al. Bilaterality weighs more than unilateral multifocality in predicting prognosis in papillary thyroid cancer[J]. Tumour Biol, 2016, 37(7):8783-8789. doi: 10.1007/s13277-015-4533-5.
- [27] Xue S, Zhang L, Wang P, et al. Predictive Factors of Recurrence for Multifocal Papillary Thyroid Microcarcinoma With BRAFV600E Mutation: A Single Center Study of 1,207 Chinese Patients [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2019, 10:407. doi:10.3389/fendo.2019.00407.
- [28] 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.
- [29] Cohen Y, Xing M, Mambo E, et al. BRAF mutation in papillary thyroid carcinoma[J]. J Natl Cancer Inst, 2003, 95(8):625-627. doi: 10.1093/jnci/95.8.625.
- [30] 茹晓婷, 刘勤江, 周海红, 等. 分化型甲状腺癌BRAF V600E和TERT启动子突变及其临床意义[J]. 肿瘤, 2016, 36(12):1362-

1368. doi:10.3781/j.issn.1000-7431.2016.33.574.
- Ru XT, Liu QJ, Zhou HH, et al. BRAF V600E and TERT promoter mutation in differentiated thyroid carcinoma and its clinical significance[J]. *Tumor*, 2016, 36(12):1362-1368. doi:10.3781/j.issn.1000-7431.2016.33.574.
- [31] 孔桂莲, 孙永敏, 张振华, 等. 血清血管内皮生长因子诊断乳头状甲状腺癌的价值[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2020, 34(7):693-695. doi:10.13507/j.issn.1674-3474.2020.07.012.
- Kong GL, Sun YM, Zhang ZH, et al. Value of serum vascular endothelial growth factor level to the diagnosis of papillary thyroid carcinoma[J]. *Journal of Chinese Practical Diagnosis and Therapy*, 2020, 34(7):693-695. doi:10.13507/j.issn.1674-3474.2020.07.012.
- [32] 陈诚, 余宁康, 龚进发, 等. 桥本甲状腺炎合并甲状腺乳头状癌的临床特点及外科治疗[J]. *中华普通外科杂志*, 2013, 28(7):511-514. doi:10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2013.07.008.
- Chen C, Yu NK, Gong JF, et al. Thyroid papillary carcinoma in Hashimoto thyroiditis: clinicopathological features and surgical treatment[J]. *Zhong Hua Pu Tong Wai Ke Za Zhi*, 2013, 28(7):511-514. doi:10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2013.07.008.
- [33] 朱敏, 赛力克·马高维亚. 慢性淋巴细胞性甲状腺炎与甲状腺乳头状癌的相关性研究进展[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2017, 24(10):1289-1294. doi:10.7507/1007-9424.201612109.
- Zhu M, Sailike·MGWY. Research progression of correlation of chronic lymphocytic thyroiditis and papillary thyroid carcinoma[J]. *Chinese Journal of Current Advances in General Surgery*, 2017, 24(10):1289-1294. doi:10.7507/1007-9424.201612109.
- [34] 魏玉心. 甲状腺乳头状癌颈侧区淋巴结转移的相关危险因素研究[J]. *中国现代普通外科进展*, 2020, 23(10):786-788. doi:10.3969/j.issn.1009-9905.2020.10.007.
- Wei YX. Risk factors associated with cervical lymph node metastasis in papillary thyroid cancer[J]. *Chinese Journal of Current Advances in General Surgery*, 2020, 23(10):786-788. doi:10.3969/j.issn.1009-9905.2020.10.007.
- [35] 李杰, 张博, 白杨, 等. 血清甲状腺球蛋白及促甲状腺素在分化型甲状腺癌预后判断中的意义[J]. *临床外科杂志*, 2016, 24(3):193-196. doi:10.3969/j.issn.1005-6483.2016.03.011.
- Li J, Zhang B, Bai Y, et al. The predictive value of serum thyroglobulin and thyrotropin in the prognosis of differentiated thyroid cancer[J]. *Journal of Clinical Surgery*, 2016, 24(3):193-196. doi:10.3969/j.issn.1005-6483.2016.03.011.
- [36] 姚礼, 王勇, 严轶群, 等. 血清中TSH浓度和分化型甲状腺癌患者颈淋巴结转移的关系[J]. *海南医学院学报*, 2014, 20(9):1257-1259. doi:10.13210/j.cnki.jhmu.20140430.018.
- Yao L, Wang Y, Yan YQ, et al. Relationship between serum TSH concentrations and neck lymph node metastasis of differentiated thyroid cancer[J]. *Journal of Hainan Medical University*, 2014, 20(9):1257-1259. doi:10.13210/j.cnki.jhmu.20140430.018.
- [37] Fridman M, Krasko O, Lam AK. Optimizing treatment for children and adolescents with papillary thyroid carcinoma in post-Chernobyl exposed region: The roles of lymph node dissections in the central and lateral neck compartments[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2018, 44(6):733-743. doi: 10.1016/j.ejso.2017.12.004.
- [38] 敖小凤, 高志红. 甲状腺癌流行现状研究进展[J]. *中国慢性病预防与控制*, 2008, 16(2):217-219. doi:10.3969/j.issn.1004-6194.2008.02.043.
- Ao XF, Gao ZH. Research progress of epidemic status of thyroid cancer[J]. *Chinese Journal Of Prevention And Control Of Chronic Non-Communicable Diseases*, 2008, 16(2):217-219. doi:10.3969/j.issn.1004-6194.2008.02.043.
- [39] Zhao H, Li H, Huang T. High iodine intake and central lymph node metastasis risk of papillary thyroid cancer[J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2019, 53:16-21. doi: 10.1016/j.jtemb.2019.01.015.
- [40] Roh JL, Kim JM, Park CI. Central cervical nodal metastasis from papillary thyroid microcarcinoma: pattern and factors predictive of nodal metastasis[J]. *Ann Surg Oncol*, 2008, 15(9):2482-2486. doi: 10.1245/s10434-008-0044-6.
- [41] Qu H, Sun GR, Liu Y, et al. Clinical risk factors for central lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2015, 83(1):124-132. doi: 10.1111/cen.12583.
- [42] Rajoria S, Suriano R, Shanmugam A, et al. Metastatic phenotype is regulated by estrogen in thyroid cells[J]. *Thyroid*, 2010, 20(1):33-41. doi: 10.1089/thy.2009.0296.
- [43] Chen Q, Wei T, Wang XL, et al. The total number of prelaryngeal and pretracheal lymph node metastases: is it a reliable predictor of contralateral central lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma? [J]. *J Surg Res*, 2017, 214:162-167. doi: 10.1016/j.jss.2015.02.056.
- [44] Koo BS, Choi EC, Yoon YH, et al. Predictive factors for ipsilateral or contralateral central lymph node metastasis in unilateral papillary thyroid carcinoma[J]. *Ann Surg*, 2009, 249(5):840-844. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181a40919.
- [45] Khokhar MT, Day KM, Sangal RB, et al. Preoperative High-Resolution Ultrasound for the Assessment of Malignant Central Compartment Lymph Nodes in Papillary Thyroid Cancer[J]. *Thyroid*, 2015, 25(12):1351-1354. doi:10.1089/thy.2015.0176.
- [46] 樊金芳, 余小情, 陶玲玲, 等. 超声弹性成像及超声造影预测甲状腺乳头状癌淋巴结转移的价值探讨[J]. *中国医学计算机成像杂志*, 2019, 25(1):67-71. doi:10.3969/j.issn.1006-5741.2019.01.015.
- Fan JF, Yu XQ, Tao LL, et al. Value of Ultrasound

- Elastography and Contrast Ultrasound in Predicting Lymph Node Metastasis of Thyroid Papillary Carcinoma[J]. Chinese Computed Medical Imaging, 2019, 25(1):67-71. doi:10.3969/j.issn.1006-5741.2019.01.015.
- [47] 刘隆忠, 刘颖, 黎升, 等. 术前超声联合增强CT对甲状腺乳头状癌中央区淋巴结转移的诊断价值[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2018, 25(8):411-414. doi:10.16066/j.1672-7002.2018.08.003.
- Liu LZ, Liu Y, Li S, et al. Diagnostic value of preoperative Ultrasound combined with contrast-enhanced CT in central compartment lymph node metastasis of papillary thyroid carcinoma[J]. Chinese Archives of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, 2018, 25(8):411-414. doi:10.16066/j.1672-7002.2018.08.003.
- [48] 金弋人, 韩丹, 蒋悦, 等. 双能量CT增强碘浓度结合形态学在诊断甲状腺乳头状癌中央组淋巴结转移的价值[J]. 临床放射学杂志, 2018, 37(3):391-395.
- Jin YR, Han D, Jiang Y. Iodine Concentration on Dual-energy Contrast Enhanced CT in Differential Diagnosis of the Metastatic Central Lymph Nodes in Patients with Papillary Thyroid Cancer[J]. Journal of Clinical Radiology, 2018, 37(3):391-395.
- [49] Xiang Y, Lin K, Dong S, et al. Prediction of central lymph node metastasis in 392 patients with cervical lymph node-negative papillary thyroid carcinoma in Eastern China[J]. Oncol Lett, 2015, 10(4):2559-2564. doi: 10.3892/ol.2015.3544.
- [50] 刘青, 张海军, 秦树光. 甲状腺乳头状癌颈部中央区淋巴结转移数目对颈侧区淋巴结转移的预测价值[J]. 临床和实验医学杂志, 2018, 17(20):2214-2217. doi:10.3969/j.issn.1671-4695.2018.20.026.
- Liu Q, Zhang HJ, Qin SG. The predictive value of number of central cervical lymph nodes with metastasis for prediction of metastasis in lateral cervical region lymph nodes of patients with thyroid papillary carcinoma[J]. Journal of Clinical and Experimental Medicine, 2018, 17(20):2214-2217. doi:10.3969/j.issn.1671-4695.2018.20.026.
- [51] Moreno MA, Edeiken-Monroe BS, Siegel ER, et al. In papillary thyroid cancer, preoperative central neck ultrasound detects only macroscopic surgical disease, but negative findings predict excellent long-term regional control and survival[J]. Thyroid, 2012, 22(4):347-355. doi: 10.1089/thy.2011.0121.
- [52] 程若川. 2015年版较2009年版ATA指南对甲状腺乳头状癌的手术治疗变化及解读[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2016, 23(10):1166-1168. doi:10.7507/1007-9424.20160299.
- Cheng RC. Modifications of surgery for papillary thyroid carcinoma in 2015 edition versus 2009 edition ATA guidelines and the interpretation[J]. Chinese Journal of Bases and Clinics in General Surgery, 2016, 23(10):1166-1168. doi:10.7507/1007-9424.20160299.
- [53] Yan B, Hou Y, Chen D, et al. Risk factors for contralateral central lymph node metastasis in unilateral cN0 papillary thyroid carcinoma: A meta-analysis[J]. Int J Surg, 2018, 59:90-98. doi: 10.1016/j.ijsu.2018.09.004.
- [54] 许志亮, 史曼曼, 廖仕翀, 等. 两种常用腔镜技术在甲状腺微小乳头状癌中央组淋巴结清扫中的运用[J]. 武汉大学学报:医学版, 2019, 40(4):613-616. doi:10.14188/j.1671-8852.2019.0087.
- Xu ZL, Shi MM, Liao SC, et al. A comparison between two common endoscopic techniques in central lymph node dissection of thyroid micropapillary carcinoma[J]. Medical Journal of Wuhan University, 2019, 40(4):613-616. doi:10.14188/j.1671-8852.2019.0087.
- [55] 贺青卿, 朱见, 范子义, 等. 达芬奇机器人腋乳径路与传统开放手术治疗甲状腺微小癌的对照研究[J]. 中华外科杂志, 2016, 54(1):51-55. doi:10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2016.01.013.
- He QQ, Zhu J, Fan ZY, et al. Robotic thyroidectomy with central neck dissection using axillo-bilateral-breast approach: a comparison to open conventional approach[J]. Chinese Journal of Surgery, 2016, 54(1):51-55. doi:10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2016.01.013.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 师帅, 付言涛. cN0期甲状腺乳头状癌中央组淋巴结预防性清扫的研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2020, 29(11):1376-1384. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.11.012

Cite this article as: Shi S, Fu YT. Research progress of prophylactic central lymph node dissection in cN0 papillary thyroid cancer[J]. Chin J Gen Surg, 2020, 29(11):1376-1384. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.11.012