

老年甲状腺微小乳头状癌颈部淋巴结转移规律研究进展*

李奇 黄灿 邹红蕊 辛精卫**

吉林大学中日联谊医院甲状腺外科, 长春 130033

[摘要] 随着世界人口老龄化日益严重, 老年人在甲状腺微小乳头状癌 (PTMC) 中的比例逐渐增加。PTMC 治疗方案的选择可直接影响预后与生活质量, 而术前准确评估是否存在淋巴结转移是影响治疗决策及预后的关键因素。目前临床主要应用超声评估淋巴结状态, 其准确性较低, 故对老年 PTMC 淋巴结转移规律进行研究尤为重要。本文对 PTMC 患者淋巴结转移的相关风险因素作一综述, 以期对老年 PTMC 患者的治疗提供临床依据。

[关键词] 老年; 甲状腺微小乳头状癌; 淋巴结转移

doi: 10.3969/j.issn.1674-7593.2024.03.020

Emerging Insights into Cervical Lymph Node Metastasis for Elderly with Papillary Thyroid Microcarcinoma

Li Qi, Huang Can, Zou Hongrui, Xin Jingwei**

¹Department of Thyroid Surgery, China-Japan Union Hospital of Jilin University, Changchun 130033

** Corresponding author: Xin Jingwei, email: xinjw@jlu.edu.cn

[Abstract] As the global population ages, the number of elderly people with papillary thyroid microcarcinoma (PTMC) is steadily rising. The selection of a treatment plan has a direct impact on the prognosis and quality of life. A correct evaluation of lymph node metastasis before surgery is the crucial aspect that influences treatment decisions and prognosis. Currently, ultrasonography is mostly used for assessing the health of lymph nodes in clinical settings, however, its precision is limited. Hence, it is crucial to examine the lymph node metastatic pattern in older individuals with PTMC. This article examines the characteristics that increase the likelihood of lymph node metastasis in individuals with PTMC. The goal is to provide a clinical foundation for treating older people with PTMC.

[Key words] Elderly; Papillary thyroid microcarcinoma; Lymph node metastasis

甲状腺乳头状癌 (Papillary thyroid carcinoma, PTC) 是最常见的甲状腺恶性肿瘤, 约占所有甲状腺癌的 90%^[1]。甲状腺微小乳头状癌 (Papillary thyroid microcarcinoma, PTMC) 是指直径 ≤ 10 mm 的 PTC^[2]。随着超声检查和活检技术的发展, PTMC 的诊断率提高, 约占所有甲状腺肿瘤的 50%^[3]。大多数 PTMC 通常表现为惰性, 预后良好, 但部分患者的预后较差, 其中一个影响预后的重要因素是颈部淋巴结转移 (Lymph node metastasis, LNM)^[4]。PTMC 的 LNM 是遵循引流途径逐步发生的, 从腺叶扩散, 首先涉及中央淋巴结, 然后到达同侧的侧颈淋巴结, 最后到达对侧侧颈和纵隔室的淋巴结。然而, 并非所有 PTMC 都遵循引流途径发生淋巴结转移。一些患者在没有中央淋巴结受

累的情况下发展为侧颈淋巴结转移, 称为“跳跃转移”^[5]。鉴于复杂的转移模式, 预防性淋巴结清扫及清扫的程度和范围不可避免地产生很多争议。

年龄是影响肿瘤进展和预后的重要因素。老年 (≥65 岁) PTMC 患者的年增长率是成年人 (<65 岁) 的 1.4 倍^[6]。且老年 PTMC 患者 LNM 发生率高达 24.5%^[7]。老年人身体机能下降, 免疫力降低, 恢复速度慢, 合并症较多, 围术期风险较大, 故精准制定治疗方案尤为重要, 而是否存在 LNM 是决定治疗方案的关键因素。

目前, 最常见的术前评估淋巴结状态的方法是超声, 但灵敏度不高, 仅为 17.35% ~ 40.3%^[7-8]。因此, 本文从性别、超声特征以及基因突变三方面阐述老年 PTMC 颈部 LNM 的相关风险因素, 同时,

* 吉林省直卫生专项项目 (Sczsy201605)

** 通讯作者: 辛精卫, 电子邮箱 xinjw@jlu.edu.cn

也阐述了其目前的治疗策略进展, 以期为老年 PTMC 患者的临床决策提供依据。

1 老年 PTMC 发生颈部 LNM 的相关风险因素

1.1 性别

有研究发现, 在老年组 (≥ 65 岁), 虽然大多数 PTMC 患者是女性, 但男性患者发生颈部 LNM 的百分比更高^[6]。且更具侵袭性, 更易发生中央组淋巴结转移 (Central lymph node metastasis, CLNM) 及侧颈部淋巴结转移 (Lateral lymph node metastasis, LLNM)^[7-10]。大多数处于 PTMC 晚期的老年男性更容易发生 LNM 和远处转移, 可能是由性激素水平和不健康行为 (如吸烟和饮酒) 引起的^[11]。老年男性 PTMC 患者的 10 年特异性生存期明显低于老年女性, 男性是影响老年患者 PTMC 预后的独立因素^[6]。因此, 在术前, 男性患者应加强对颈部淋巴结状态的体格检查和影像学筛查, 采取相对积极的治疗方案。

1.2 超声特征

影响老年 PTMC 发生颈部 LNM 的超声特征包括癌灶大小、癌灶数量、癌灶钙化及是否发生甲状腺腺外侵犯。

肿瘤直径越大, LNM 的风险就越高, 但没有明确的临界值^[8]。一些研究认为, 在老年群体中 0.5 cm 是 LNM 风险高低的阈值, 而有研究则认为肿瘤直径 > 0.6 cm 或 0.7 cm 与 LNM 显著相关^[6,8,12]。与大肿瘤相比, 老年患者的微癌表现出更稳定的生物学行为, 即侵袭性和进展性更小^[7]。但在 1 cm 范围内, 老年患者的 PTMC 还是表现为肿瘤越大侵袭性越高的规律, 即更易出现颈部 LNM, 导致患者预后不良。

根据癌灶数量, 将 PTMC 分为单灶和多灶。多灶是独立预测老年 PTMC 患者 CLNM 的危险因素, 也是 PTMC 患者 LLNM 的独立危险因素^[10,13]。多灶性可能起源于单个原发肿瘤的腺内扩散, 与肿瘤复发独立相关^[10]。术后病理显示, 19.2% 的 PTMC 患者存在多发病灶, 伴有 CLNM 的多灶性病例明显高于无 CLNM 的多灶病例^[9]。因此, 多灶的老年患者应仔细评估颈部淋巴结的状态。

癌灶钙化是由血管和纤维增生引起的钙盐沉积, 而癌灶内部钙化会影响糖蛋白等因子表达, 促进肿瘤生长, 从而容易发生 LNM。癌灶钙化根据程度分为微钙化、粗钙化、弧形钙化和无钙化, 其中微钙化的发生率较高, 在 PTMC 患者中, 与 LNM 尤其是 CLNM 有较高相关性^[12]。CLNM 在伴有钙化的老年群体中频率更高^[14]。老年患者如发现结节内存在多发的微钙化, 应综合考量此因素作为 CLNM 的危险信号。

甲状腺腺外侵犯 (Extrathyroidal extension,

ETE) 是老年患者颈部 LNM 相关性非常强的一个危险因素^[7]。它不仅增加了 PTMC 患者 CLNM 的风险, 也使 PTMC 患者发生 LLNM 的概率更大^[8]。因为一旦肿瘤细胞侵入甲状腺包膜和甲状腺外组织, 很容易沿着甲状腺周围丰富的淋巴组织转移到周围的淋巴结^[10]。由于超声的诊断灵敏度差, 甲状腺的解剖学复杂, PTMC 病例术前超声很难检测到局部肿瘤浸润。但一定程度上 ETE 与甲状腺包膜侵犯密切相关, 造成超声下包膜不连续, 有研究结果表明, 包膜不连续是 CLNM 的独立危险因素^[9]。此外, ETE 也是 PTMC 患者预后较差的一个因素, 并且与颈部 LNM 的存在和较低的无病生存率有关^[13]。所以伴有 ETE 的老年患者更倾向于进行淋巴结清扫的手术治疗。

1.3 基因突变

目前发现, 与老年 PTMC 发生颈部 LNM 相关的基因突变包括: BRAF V600E 突变、RET 重排、TERT 启动子突变以及多基因突变。

BRAF V600E 突变是 PTMC 进展中最常见和最关键的遗传事件, 是 PTMC 颈部 LNM 的危险因素^[15-16]。该基因与高龄有关, 阳性比例在老年群体中更高, 是 PTMC 中 CLNM 的独立危险因素^[17-18]。与 BRAF 阴性相比, BRAF 阳性更具侵袭性, 表现为高细胞变异、ETE、LNM 和较晚分期的频率更高, 老年患者复发概率更高^[19]。对老年 PTMC 患者穿刺活检的同时进行 BRAF 基因检测, 这对优化老年 PTMC 的初始治疗、监测和管理方面具有有益影响。

RET 重排是 PTMC 中第二常见的遗传改变, 但仅发生于 2% 的人群, 尤其是高龄群体, 与侵袭性临床特征有关^[20]。此外, 与 BRAF 突变相比, 虽然 BRAF 突变的淋巴结数比 RET 突变多, 但 RET 突变的阳性淋巴结数更多^[21]。但也有研究表明, 存在 RET 重排的 PTMC 与颈部 LNM 等侵袭性临床特征无显著相关性^[22]。

TERT 启动子突变与老年患者之间存在显著关联, TERT 启动子突变患者的平均年龄为 59.2 岁, 而无 TERT 启动子突变患者的平均年龄为 44.9 岁^[23-24]。说明 TERT 启动子突变更易出现在年龄较大的老年群体。此外, 这一突变主要见于晚期、LNM、ETE 及肿瘤较大的老年患者^[17,24]。因该突变主要是 PTC 发育过程中的晚期遗传事件, 故与 PTC > 1 cm 相比, PTMC 中 TERT 启动子突变的发生率较低。一项多中心研究发现, 仅 4.7% 的 PTMC 病例存在 TERT 启动子突变, 但该突变与颈部 LNM 无关^[24]。

前面描述的基因突变, 除 BRAF V600E 基因突变外, 在其他单基因突变的 PTMC 老年患者群体

中, 均因该突变的发生率较低, 而与 LNM 等侵袭性临床特征的相关性不显著。当这些基因突变共存时, 或许展现了侵袭性发展中的强大协同作用。BRAF V600E 与 TERT 启动子突变共存在老年群体更为常见, 与几乎所有高危特征相关, 包括 LNM、较晚分期, 复发率也最高^[25]。伴随 BRAF V600E 突变的 PTMC 患者约 3.43% 存在 TERT 启动子突变, 并且与 LNM 呈正相关^[24]。BRAF V600E 突变与 RET 重排共存也均比单一基因突变的 LNM 发生率更高, 两种突变共存的情况下尤其具有侵袭性^[23]。不同的基因突变即使具有不同的临床特征, 但当多基因突变共存时, 似乎都倾向于以更具侵袭性的方式表现为甲状腺外软组织浸润或 LNM^[26]。

2 老年 PTMC 相关治疗策略

目前, 老年 PTMC 的治疗方案主要包括开放手术、主动监测以及超声下射频消融术, 后两者不适用临床淋巴结阳性的老年 PTMC 患者。对于临床淋巴结阴性 (cN0 期) 患者具体开展哪种治疗方式, 不仅要评估淋巴结状态进行确切评估, 还要结合相关风险因素, 评估 LNM 风险性的高低。

美国甲状腺协会指南 (2015 年版) 对 cN0 期的低风险 PTMC 患者主张腺叶切除术, 但不推荐预防性中央区淋巴结清扫 (Preventive central lymph node dissection, p-CLND)^[27]。在中国, 鉴于亚洲 PTMC 患者的 LNM 发病率较高, 并且术前超声检查在中央区 (尤其是 VII 区) 方面的局限性, 如颈部中央区解剖结构复杂性、与炎性淋巴结难以区分、超声探头不能很好地贴合颈部皮肤、肥胖患者颈部较短较粗, 不易探及全中央区范围等, 根治性甲状腺切除术及 p-CLND 仍然是 PTMC 的主要治疗手段^[27]。2016 年版《中国甲状腺微小乳头状癌诊疗专家共识和指南》也表明 p-CLND 在技术支持下是可行的^[28]。

日本内分泌外科学会认为没有 LNM 证据的低风险 PTMC 患者, 进展率较低, 主动监测是一种安全的管理策略, 能够以低成本保持生活质量^[29]。

微创射频消融技术也可应用于 PTMC 的治疗。韩国于 2017 年发布的《射频消融术指南》建议, 将热消融作为拒绝或无法接受手术高风险的原发性甲状腺癌患者的替代方法^[30]。

3 小结

老年 PTMC 患者的治疗策略比成人的治疗策略复杂得多, 这可能是由于与年龄相关的生理变化, 有限的社会支持和合并症较多。而准确评估 LNM 的风险, 是做出治疗决策和影响患者预后的关键一步。对于 cN0 期老年 PTMC 患者, 若存在 LNM 高风险因素, 应仔细评估淋巴结状态, 或进一步行 CT 检查、淋巴结穿刺活检及基因诊断等, 在全身

状况良好的前提下, 应考虑积极治疗, 包括甲状腺全切除术、适当的淋巴结清扫; 而对于 LNM 低风险的老年患者根据实际情况采取主动监测或射频消融术, 最大限度地减少因过度治疗而造成老年患者的潜在危险。

参考文献

- [1] Health Commission of The People's Republic of China N. National guidelines for diagnosis and treatment of thyroid cancer 2022 in China (English version) [J]. *Chin J Cancer Res*, 2022, 34 (3): 131-150.
- [2] 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.
- [3] Shafique K, LiVolsi VA, Montone K, et al. Papillary thyroid microcarcinoma: reclassification to non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP): a retrospective clinicopathologic study [J]. *Endocr Pathol*, 2018, 29 (4): 339-345.
- [4] Carvalho AY, Kohler HF, Gomes CC, et al. Predictive factors of recurrence of papillary thyroid microcarcinomas: analysis of 2, 538 patients [J]. *Int Arch Otorhinolaryngol*, 2021, 25 (4): e585-e593.
- [5] Kim YS. Patterns and predictive factors of lateral lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2012, 147 (1): 15-19.
- [6] Tang J, Liu HB, Yu L, et al. Clinical-pathological characteristics and prognostic factors for papillary thyroid microcarcinoma in the elderly [J]. *J Cancer*, 2018, 9 (2): 256-262.
- [7] Zhang L, Yang J, Sun Q, et al. Risk factors for lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: older patients with fewer lymph node metastases [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2016, 42 (10): 1478-1482.
- [8] Sun J, Jiang Q, Wang X, et al. Nomogram for preoperative estimation of cervical lymph node metastasis risk in papillary thyroid microcarcinoma [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 613974.
- [9] Wang D, Zhu J, Deng C, et al. Preoperative and pathological predictive factors of central lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma [J]. *Auris Nasus Larynx*, 2022, 49 (4): 690-696.
- [10] Xue S, Han Z, Lu Q, et al. Clinical and ultrasonic risk factors for lateral lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: a systematic review and meta-analysis [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 436.

- [11] Hsieh SH, Chen ST, Hsueh C, et al. Gender-specific variation in the prognosis of papillary thyroid cancer TNM stages II to IV [J]. *Int J Endocrinol*, 2012, 2012: 379097.
- [12] Luo Y, Zhao Y, Chen K, et al. Clinical analysis of cervical lymph node metastasis risk factors in patients with papillary thyroid microcarcinoma [J]. *J Endocrinol Invest*, 2019, 42 (2): 227-236.
- [13] Ruiz Pardo J, Ríos Zambudio A, Rodríguez González J M, et al. Papillary thyroid microcarcinoma with minimal extrathyroidal extension. Is its course so indolent that it requires a less aggressive treatment? [J]. *Rev Clin Esp*, 2021, 221 (3): 131-138.
- [14] 解琪, 辛运超, 李栋, 等. 老年甲状腺乳头状癌患者中央区及颈侧区淋巴结转移的影响因素分析 [J]. *老年医学与保健*, 2022, 28 (2): 343-348.
Xie Q, Xin YC, Li D, et al. Influencing factors of lymph node metastasis in central and lateral cervical regions in elderly patients with papillary thyroid carcinoma [J]. *Geriatr Health Care*, 2022, 28 (2): 343-348.
- [15] 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.
- [16] Lai YQ, Gu YH, Yu M, et al. Younger than 55 years old and BRAF V600E mutation are risk factors for lymph node metastasis in papillary thyroid carcinomas ≤ 1.0 cm but not in > 1.0 cm [J]. *Int J Gen Med*, 2023, 16: 1403-1414.
- [17] Ren H, Shen Y, Hu D, 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.
- [18] Sung MW, Park B, An SY, et al. Increasing thyroid cancer rate and the extent of thyroid surgery in Korea [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (12): e113464.
- [19] Howell GM, Carty SE, Armstrong MJ, et al. Both BRAF V600E mutation and older age (≥ 65 years) are associated with recurrent papillary thyroid cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18 (13): 3566-3571.
- [20] Samà MT, Grosso E, Mele C, et al. Molecular characterization and clinical correlation of papillary thyroid microcarcinoma [J]. *Endocrine*, 2021, 71 (1): 149-157.
- [21] Ullmann TM, Thiesmeyer JW, Lee YJ, et al. RET fusion-positive papillary thyroid cancers are associated with a more aggressive phenotype [J]. *Ann Surg Oncol*, 2022. doi: 10.1245/s10434-022-11418-2.
- [22] Corvi R, Martinez-Alfaro M, Harach HR, et al. Frequent RET rearrangements in thyroid papillary microcarcinoma detected by interphase fluorescence in situ hybridization [J]. *Lab Invest*, 2001, 81 (12): 1639-1645.
- [23] Zhao L, Wang L, Jia X, et al. The Coexistence of genetic mutations in thyroid carcinoma predicts histopathological factors associated with a poor prognosis: a systematic review and network Meta-analysis [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 540238.
- [24] de Biase D, Gandolfi G, Ragazzi M, et al. TERT promoter mutations in papillary thyroid microcarcinomas [J]. *Thyroid*, 2015, 25 (9): 1013-1019.
- [25] Sun J, Zhang J, Lu J, et al. BRAF V600E and TERT promoter mutations in papillary thyroid carcinoma in Chinese patients [J]. *PLoS One*, 2016, 11 (4): e0153319.
- [26] Insilla AC, Proietti A, Borrelli N, et al. TERT promoter mutations and their correlation with BRAF and RAS mutations in a consecutive cohort of 145 thyroid cancer cases [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15 (3): 2763-2770.
- [27] Ahn D, Lee GJ, Sohn JH. Recurrence following hemithyroidectomy in patients with low- and intermediate-risk papillary thyroid carcinoma [J]. *Br J Surg*, 2020, 107 (6): 687-694.
- [28] 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.
- [29] Sugitani I, Ito Y, Takeuchi D, et al. Indications and strategy for active surveillance of adult low-risk papillary thyroid microcarcinoma: consensus statements from the Japan Association of Endocrine Surgery Task Force on Management for Papillary Thyroid Microcarcinoma [J]. *Thyroid*, 2021, 31 (2): 183-192.
- [30] Kim JH, Baek JH, Lim HK, et al. 2017 Thyroid radiofrequency ablation guideline: Korean society of thyroid radiology [J]. *Korean J Radiol*, 2018, 19 (4): 632-655.