

编者导读: 为了提高临床医生手术技能,并及时了解和掌握国外新进展,本刊与 AME Publishing Company 合作,建立“国际在线”系列栏目,旨在丰富杂志内容,更好地为临床服务。

甲状腺癌是最常见的内分泌系统恶性肿瘤,近年来其发病率均在世界各地呈明显上升趋势。由于甲状腺癌常伴有颈部淋巴结转移,因此颈淋巴结清扫术是甲状腺癌治疗的重要手段。随着颈淋巴结清扫术从重根治、轻功能到根治和功能并重,再到根治、功能和外观兼顾的不断沿革。但对于预防性颈淋巴结清扫以及清扫范围、清扫时机等国内外仍长期存在争议。本期国际在线栏目推出国外学者探讨预防性中央区淋巴结清扫的利与弊,以及颈淋巴结清扫术对患者生活质量影响的文章,以飨读者。



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2014.05.001
http://www.zpwz.net/CN/abstract/abstract3875.shtml

· 国际在线 · 专题述评 ·

预防性中央区淋巴结清扫治疗甲状腺乳头状癌的利与弊

The pros and cons of prophylactic central neck dissection in papillary thyroid carcinoma

Anthony R. Glover¹, Justin S. Gundara¹, Olov Norlén², James C. Lee¹, Stan B. Sidhu^{1,2}

(1. Kolling Institute of Medical Research, Cancer Genetics Laboratory, Royal North Shore Hospital and University of Sydney, St Leonards, NSW, Australia; 2. University of Sydney Endocrine Surgical Unit, Royal North Shore Hospital, St Leonards, NSW, Australia/ 澳大利亚悉尼大学皇家北岸医院 1. 科林医学研究所, 肿瘤遗传学实验室; 2. 内分泌外科单元)

Corresponding author: Stan B. Sidhu, Email: stansidhu@nebsc.com.au

Translated with permission from the copyright holder © Gland Surgery, 2013, 2(4):196-205.

摘要

对甲状腺乳头状癌(PTC)的患者是否行预防性的中央区淋巴结清扫(pCND)是存在争议的。相比于其他恶性肿瘤而言,PTC患者有较好的整体生存率,但由于淋巴结的转移而导致局部复发也是治疗的一个难点。与颈侧区淋巴结转移不同,中央区淋巴结转移在术前评估中不易被发现,并且第1次术后如中央区的病灶复发或残留可能需再次手术治疗,但是出现手术并发症的风险将增加。由于中央区淋巴结在位置上属于甲状腺切除术的区域内,所以行pCND可以减少复发的风险及再次手术的需要,但也需要衡量患者的风险及获益。笔者将通过长期的治疗效果来讨论pCND的优势及劣势,同时也将对pCND的合理性,单或双侧pCND的指征及常规行pCND和复发再手术的比较进行讨论。分子标志物在高危患者中的应用及患者术后生存质量的研究也有所提及。

[中国普通外科杂志, 2014, 23(5):567-574]

关键词

甲状腺肿瘤; 颈淋巴结清扫术; 肿瘤转移
中图分类号: R736.1

相比于其他恶性肿瘤而言,大多数分化型甲状腺癌的患者有良好的预后,整体5年生存率>90%^[1-2]。但是约有30%的患者在术后20年内出现复发^[3-5]。这些复发的位置最常见于中央区淋巴结区域,且需要手术切除^[6]。预防性中央区淋巴结清扫术(pCND)的目的即为了将中央区不易在术

前发现的隐匿的转移淋巴结清除掉。

pCND通过初次手术清除中央区淋巴结减少了肿瘤的复发率,同时也减少了因再次手术而损伤喉返神经及甲状旁腺的可能。但同时也应注意到pCND过程中仍有损伤喉返神经及甲状旁腺的风险。所以pCND的指征及在甲状腺癌治疗中的角色

仍是一个争议的话题^[7]。本文中心在于探讨 pCND 在甲状腺乳头状癌治疗中的角色。通过长期治疗效

果的分析及生存质量的评价,支持和反对行 pCND 的理由如下表所示(表 1)。

表 1 支持及反对 pCND 的观点
Table 1 Arguments for and against pCND

支持	反对
亚临床的中央区淋巴结转移常见,且在术前及术中的评估不准确; 可能减少 5% 的复发率并提高生存率; 更低的术后甲状腺球蛋白水平使得更有效的监测有无复发; 提供更加精确的肿瘤分期,便于指导放射性碘的治疗; 减少因中央区淋巴结转移而需要再次手术的需要,减少更多风险的发生; 对有经验的外科医师而言,pCND 与单独实施甲状腺全切的风险相当。	大多数的中央区淋巴结亚临床转移为微转移,其对复发的意义尚不明确; 没有一级证据证明这一点; 为了边际效益而增加了手术并发症的发生; 肿瘤的分期提高可能导致放射性碘的过度治疗; 对于有经验的外科医生而言,再次手术并不增加手术风险; 大多数的甲状腺切除术由经验不丰富的医生完成,所以并不适合同时行 pCND。

摘自 Wong KP 及 Lang BH^[4]

Adapted from Wong KP and Lang BH^[4]

1 甲状腺乳头状癌(PTC)和淋巴结转移

在分化型甲状腺癌中有 85% 的患者为甲状腺乳头状癌。而 35% 的 PTC 患者存在大量的颈部淋巴结转移,80% 的患者存有不易被发现的颈部淋巴结微转移^[8-10]。大量的淋巴结转移是复发的独立风险因素,而微转移的意义仍处于争论中,可能对预后无明显的影响^[6, 11-12]。由于较高的淋巴结转移率,术前颈部超声并对可疑淋巴结的细针穿刺活检及对明确由颈淋巴结转移的患者行治疗性的颈清术是被推荐的治疗策略^[7, 13]。

尽管超声对检查颈侧区淋巴结转移有一定的特异性及敏感性,但对判定中央区淋巴结是否存在转移仍有困难,原因主要在于中央区淋巴结位于气管前,与甲状腺位置关系紧密,这使得对转移淋巴结的识别造成困难^[14]。术前的超声及 CT 检查对中央区淋巴结的转移均有一定的局限性,超声的敏感性约为 53%~61%,特异性达 80%~93%;而 CT 的敏感性约为 67%,特异性 79%~91%^[14];正电子成像术(PET)则更为局限,据报道^[15-16]敏感性低于 40%。基于以上结论,放射学的检查不能在术前很好地发现中央区淋巴结转移。另一方面中央区淋巴结转移的发生率约在 30%~70% 之间^[10, 17-18],通常在行甲状腺手术时才得以真正评估,并且需要经验丰富的外科医生才能辨别。

中央区淋巴结的清除需要一定的识别力,同时避免喉返神经及甲状旁腺的损伤。神经和旁腺的损伤将降低患者预防性颈清的获益。

2 相关定义与规定

为了便于讨论,将美国甲状腺协会外科学组定义的解剖及术式如下:(1)中央区淋巴结(VI区)上界位于舌骨水平,两侧达颈动脉,下界于右侧位于无名动脉水平,右侧于之相对应的水平,并在颈深筋膜深浅两层之间。位于无名动脉以上的前上纵隔淋巴结(VII区)也属于中央区淋巴结。(2)中央淋巴结清扫术(CND)被定义为全面切除气管前、喉前及至少一边的气管旁淋巴结。(3)CND可以为双侧或单侧。双侧的CND的范围包括气管前、喉前的淋巴结及双侧气管旁淋巴结,而单侧的CND不清扫对侧的气管旁淋巴结。需要说明的是,CND过程中需整块切除淋巴结而不是“摘草莓”式的切除。(4)治疗性的淋巴结清扫术术前发现有淋巴结转移而实施的淋巴结清扫术;如术前未发现淋巴结转移,则为预防性的淋巴结清扫术^[19]。

另一个需要重要说明的是关于微转移及宏观转移的概念;在文献^[10, 12, 20]报道中,宏观转移病灶的定义从直径>2 mm,到>10 mm不等。而微转移的概念比较有争议,一般较为接受的定义是借鉴乳腺癌转移的相关概念即转移灶<2 mm^[11]。目前较为接受的概念是相较于宏观转移而言,微转移有较低的复发风险^[10-12]。

3 PTC 患者淋巴结转移的意义

大多数恶性肿瘤如果出现淋巴结转移通常预

后不良,但从传统上而言甲状腺乳头状癌的淋巴结转移对复发及患者生存的影响很小。许多判断预后的评分系统如 MACIS(转移、年龄、切除的完整性、侵袭性、大小),欧洲癌症治疗研究组织(EOPTC)均未把淋巴结转移作为判断预后的指标。

尽管如此,大规模的 SEER 数据分析显示淋巴结仍为预测生存率的有意义的指标^[21]。在美国癌症联合会(AJCC)的 TMN 分期系统中,这种情况也有反映。如患者年龄 >45 岁,那么淋巴结转移则可以作为判断预后的因素,并可以作为肿瘤分期的要素之一^[22]。然而 TNM 分期系统没有对宏观转移及微转移做出说明,也没有对中央区淋巴结及颈外侧淋巴结做出区分。

淋巴结转移的出现也是复发的独立风险要素之一^[23]。为了预测肿瘤的复发,需考虑许多相关的因素。目前复发率约在 4%~34% 之间,主要取决于原发肿瘤的特征、患者的年龄及转移灶^[12, 24]。淋巴结转移的具体程度也被考虑为复发的因素,如宏观转移(≥ 2 mm)时复发率为 32%,而微转移是仅为 5%^[11]。通过多因素分析显示,高的淋巴结比率(转移淋巴结比总的切除淋巴结 >40%)也是复发的独立影响因素^[20]。基于中央区淋巴结清扫的淋巴结比率也有助于之后的管理^[25]。但是淋巴结比率的应用有一个缺点在于中央区淋巴结清扫的程度。如仅仅将异常的淋巴结切除或没有按指南的建议清扫,可能会提高淋巴结比率,从而限制其在判断预后方面的作用。

对于单侧的 PTC,中央区淋巴结转移主要集中在病灶的同侧,转移至对侧的几率 <10%^[26-27]。而多中心或峡部的 PTC,双侧淋巴结可能均会出现转移。

4 肿瘤的局部控制与 pCND

实施 pCND 的主要目的在于减少复发率及再次手术的可能,但这个观点一直存有争议。直到最近,也没有研究显示 pCND 后可以明显减少中央区淋巴结的复发率^[28]。许多回顾性 Meta 分析也没有显示相比于单纯的甲状腺全切, pCND 后减少了复发率^[29-30]。

然而, Barczyński 等^[31]经过一系列的研究及随访显示 pCND 后可以显著降低患者的局部复发

率。这个研究的随访期为 120 个月,与未行 pCND 的患者相比,复发率有 6.9% 的差别,并有统计学意义。Popadich 等^[32]的研究也支持这一结论,对比于单纯甲状腺全切者,行 pCND 的患者中央区淋巴结的复发率减少 4.6%。一系列的 Meta 分析(包括最近的研究)显示对 >1 cm 的 PTC 患者行标准的预防性清扫可以降低复发率^[33]。

关于 pCND 在效果方面的优势还在争论中,就目前行 pCND 及单纯甲状腺全切术后的效果的细小差别而言,通过权威的分析及经济学的观点,随机的控制实验并不可行^[34]。

另一方面,由于 PTC 的良好预后,从生存率方面寻找 pCND 的优势也比较困难。尽管如此, Barczyński 等还是做了相关的研究,研究结果显示:行双侧 pCND 的患者较行甲状腺全切者 10 年生存率从 92.8% 提高至 98%;这个有意义的结论可能与 pCND 后明确了疾病的分期从而指导了放射性碘治疗有关。虽然可能存在混杂的数据,但是没有这种额外的预后信息,可能改进的数据就无法获得,并且需进一步强调预防性而不是 pCND 的单纯治疗的优势。

5 PTC 的分期与 RAI 消融治疗

如上所述, pCND 的一个优势即可以提供肿瘤的分期信息,从而指导 RAI 的治疗。许多患者在 pCND 治疗后,肿瘤的分期提高,使其有 RAI 消融治疗的指征^[35]。这种情况在 Hughes 等^[17]的研究中得到进一步的证实;发现年龄 >45 岁的患者中,约有 1/3 的患者由于接受 pCND 后发现淋巴结转移,从而使肿瘤的分期提高,并适合行 RAI。从 pCND 中获得的肿瘤分期信息还可以指导 RAI 的个体化治疗。Lang 等^[36]发现中央区淋巴结转移的大小可以预测 RAI 的效果。在该研究中,术后 9 个月时有宏观淋巴结(≥ 2 mm)转移的患者可以发现高于可检测到的甲状腺球蛋白 6 倍;从而作者建议根据转移淋巴结的大小选择 RAI 适当的剂量。

如果患者的原发灶在 1~2 cm 之间,那么从 pCND 中获得的肿瘤分期信息可能作为是否行 RAI 的依据^[13],并使 30% 的患者可以选择更加合理的治疗方法^[37]。同样的,如果中央区淋巴结为阴性,那么可以降低 RAI 的剂量或不必要行 RAI 治疗^[37]。

这种方法也可以增加全身扫描阴性者的数量,从而减少 RAI 治疗的人数^[7]。

反过来而言,患者由于肿瘤分期的提高而存在 RAI 治疗过量的可能。所以在决定是否行 RAI 时,也要将肿瘤复发的危险因素如是否为宏观转移加以考虑分析^[28]。毕竟 RAI 治疗也可以产生如泪腺、唾液腺功能障碍、吞咽困难等并发症,还有可能造成其他恶性肿瘤的发生,所以更应慎重考虑^[28]。

除了可以指导 RAI 治疗外,从 pCND 获得的肿瘤分期信息也有助于下一步的治疗,如患者存在中央区的淋巴结转移,则可以被认为是复发的高危因素,需要更加密切的随访^[38]。

6 有关于甲状腺球蛋白的正常水平

PTC 的一个治疗目标即是便于复发的长期监测,而甲状腺球蛋白水平便可以作为监测残留或复发的一个标志物。pCND 的支持者认为移除亚临床的转移灶,可以使得术后甲状腺球蛋白的水平更低并有助于达到无甲状腺球蛋白的目标。这种说法理论上是可以的,而且在 2 个比较 pCND 和未实施 pCND 的研究中得到证实^[31, 39]。然而在其他的研究中并没有得出相同的结论^[17]。pCND 后能否增加无甲状腺球蛋白的比率及术后长期管理的意义需进一步研究。

7 CND 后的再次手术

反对 pCND 的一个理由是如因淋巴结转移而复发,那么由经验丰富的外科医师所行的再次手术并不增加并发症的发生率^[40-42]。这种陈述是有争议的,但是有研究^[43]显示再次手术有较高的旁腺功能低下及声带麻痹的发生率,这可能与肿瘤的复发及局部侵犯有关。

复发的诊断及再次手术对患者及医生而言都是不愿意接受的。而如果在初次手术时便将中央区淋巴结清除就可以避免这种巨大的忧虑^[7]。进一步而言,经历了再次手术的患者可能还需要下一次的手术,并且许多的患者需要多次手术^[44-45]。再次手术很少可以达到生物学上的根治并且仅有 27% 的患者可以在术后达到无甲状腺球蛋白的水平^[46-47]。Evans^[7]通过这些发现证实自己的观点:“最好的方式就是在初次手术移除一切可能的病灶”。

8 pCND 的并发症

除了 pCND 的优势以外,其相关的并发症也是值得注意的重要问题。pCND 的风险与甲状腺全切除术的风险类似,如喉返神经损伤,甲状旁腺功能低下及术后颈部血肿。对于有经验的外科医生而言,甲状腺全切的术后出现永久性甲状旁腺功能低下及神经损伤的概率在 1%~2% 以下^[48]。

许多研究^[28, 32, 49]显示,pCND 后将增加暂时性甲状旁腺功能低下的风险,原因可能与手术分离过程中影响了旁腺的血供有关。同时,由专家团队所实施的手术可以降低永久性并发症的发生率,使之同单独甲状腺全切的并发症发生率相似,但多个研究显示行 pCND 将增加永久性并发症的发生机率^[28]。

另一方面,实施双侧的 pCND 较单侧而言将增加并发症的发生率。Giordano 等^[50]通过对 1 087 例患者的回顾性分析得出结论:行单侧 pCND 的患者较双侧者有较低永久性甲状旁腺功能低下的发生率(7% vs. 16.2%, $P < 0.001$)。

喉返神经损伤对声带的影响及对生命的威胁已被人所熟知,不需要再次的讨论^[51]。永久性甲状旁腺功能低下是较为严重的问题,长期需钙剂的补充又缺乏调节易造成低血钙、肾钙质沉着症及肾衰竭。这样的患者慢性肾病的发生率较同年龄的人群高 2~17 倍^[52]。甲状旁腺的自体移植及术后大剂量的钙剂和维生素 D 的补充被认为是预防甲状旁腺功能低下的重要策略^[31, 39, 53]。

一般来说,细致的手术操作将降低并发症的发生率。在实施中央区淋巴结清扫的过程中,清晰的暴露喉返神经是重要的步骤。在靠近神经时,应采用锐性分离,避免因电刀而造成热传导导致神经损伤的可能^[39]。

由于 pCND 的手术并发症较为严重,有经验的外科团队实施该类手术是关键^[49]。这样的团队可以不增加 pCND 永久性并发症的发生率^[32]。

9 甲状腺癌中生存质量的研究

长期的生存率、初次手术的治疗类型、随后的 RAI 治疗以及长期治疗的调整都会影响患者的健康相关的生存质量^[54]。由于缺乏明确的甲状腺癌模型,PTC 患者的生存质量研究受到了限制^[55]。

然而, 随着甲状腺癌相关的生存质量调查表 (THYCA-QoL) 的出现, 有可能为甲状腺癌的治疗提供进一步的证据^[56]。在这张调查表中有 24 个问题, 其中有许多与 pCND 相关, 如: 甲状旁腺功能低下的症状, 声带麻痹及复发。其中发现甲状腺癌术后的患者与甲状旁腺功能减退相关的症状明显增加^[57]。这些发现将有助于临床医生决定何种情况下应行 pCND。

10 常规与选择性 pCND 的对比及专业化外科操作的重要性

表 2 列出了在 PTC 患者中行 pCND 优势的摘要。pCND 被越来越多的人推荐仅在存在有高危复发因素的患者中实施^[63]。然而, 一些复发的高危因素如侵袭性的变异及甲状腺外侵犯在术前无法评估与判断, 从而是否行 pCND 也比较难以决定。

表 2 关于 pCND 的指南摘要
Table 2 Summary of guidelines for pCND

指南	建议
美国甲状腺协会 ^[13] , 2009 美国癌症综合网络中心 ^[58] , 2013	单侧或双侧的 pCND 可以被应用, 尤其对于晚期的肿瘤 (T ₃ 或 T ₄ 期) 如有下述情况可考虑行 pCND: 年龄 >45 岁或 <15 岁, 放射接触史, T ₃ 或 T ₄ 期肿瘤, 侵袭性改变 (大细胞变异、柱状细胞或低分化特征), 双侧结界, 甲状腺外侵犯及远处转移
英国甲状腺协会 ^[59] , 2007 欧洲甲状腺协会 ^[60] , 2006 欧洲肿瘤学协会指南 ^[61] , 2009	可以在高风险的患者中应用: 如男性, 年龄 >45 岁, 肿瘤 >4 cm, 囊外或甲状腺外侵犯 没有推荐
日本甲状腺外科医师协会及内分泌外科医师协会 ^[62] , 2011	常规实施

人群研究显示那些获得最大收益的患者并没有像低危组那样常规的 pCND, 且足够的手术通过是否存在广泛大量的淋巴结复发而评判^[64-65]。一些机构认为可以在术中利用快速冷冻切片来判断分析淋巴结情况, 从而决定是否行 pCND 治疗^[66]。作者的研究机构 (悉尼大学内分泌外科) 对于 1 cm 以上的病灶常规行同侧 pCND, 同样应用全程直视下操作, 喉返神经的保护及同侧下旁腺的自体移植, 并且这样可以得到同单独甲状腺全切相同的效果^[67]。

无论是选择性或常规性行 pCND, 都应该由经验丰富的手术团队完成。原因在于甲状腺手术的并发症, 尤其是喉返神经损伤及甲状旁腺损伤在手术量较少的机构更容易发生^[63, 68]。同样的在 pCND 时如出现上述并发症, 将降低实施该手术的收益。所以不推荐在手术量少的机构行 pCND, 最好是有每年至少完成该手术 50 例的专家完成^[63]。

11 未来的治疗策略

随着 PTC 分子层面发病机制的研究与深入, 可能为患者提供新的工具来帮助判断患者是否从 pCND 中获得最大的收益^[69]。BRAF^{V600E} 变异将引

起肿瘤侵袭性的改变, 并在疾病复发治疗中使得 RAI 的亲合力降低。这意味着如患者在术前如发现该变异, 那么患者可能从 pCND 中获得收益^[69]。Alzahran 等^[70] 研究中显示: BRAF^{V600E} 突变可能同 PTC 的高风险特征有关, 如甲状腺外侵犯等, 而这可以当作实施 pCND 的指征。另外, Howell 等^[71] 也认为 BRAF^{V600E} 变异也可以作为中央区淋巴结转移的独立的预测指标。虽然这些分子标志物有很大的应用空间, 但这些治疗策略仍需临床进一步确认。

前哨淋巴结活检的作用也在调查之中, 并且现在在某些治疗机构已经开始应用, 但由于 PTC 的淋巴结转移率很高, 所以其可能不会为是否行 pCND 提供有效的手术策略^[72]。

12 结 论

PTC 的成功治疗需要患者及医生对手术风险及收益的仔细衡量。由于 PTC 有较高的整体生存率、复发较常见等特点, 所以如果可以降低手术风险, 那么 pCND 将在 PTC 的管理中起到重要的作用。pCND 的并发症主要与外科医生的手术经验有关, 并且该手术前需仔细评估。分子标志物的应用可能

为 PTC 患者的复发风险进行分层, 并有助于对患者是否行 pCND 提供个体化的治疗策略。

参考文献

- [1] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012[J]. *CA Cancer J Clin*, 2012, 62(1):10–29.
- [2] Enewold L, Zhu K, Ron E, et al. Rising thyroid cancer incidence in the United States by demographic and tumor characteristics, 1980–2005[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2009, 18(3):784–791.
- [3] Hay ID, Thompson GB, Grant CS, et al. Papillary thyroid carcinoma managed at the Mayo Clinic during six decades (1940–1999): temporal trends in initial therapy and long-term outcome in 2444 consecutively treated patients[J]. *World J Surg*, 2002, 26(8):879–885.
- [4] Wong KP, Lang BH. The role of prophylactic central neck dissection in differentiated thyroid carcinoma: issues and controversies[J]. *J Oncol*, 2011:127929. doi: 10.1155/2011/127929.
- [5] Sippel RS, Chen H. Controversies in the surgical management of newly diagnosed and recurrent/residual thyroid cancer[J]. *Thyroid*, 2009, 19(12):1373–1380.
- [6] Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer[J]. *Am J Med*, 1994, 97(5):418–428.
- [7] Evans DB. Papillary carcinoma of the thyroid: balancing principles of oncology with emerging technology[J]. *Surgery*, 2011, 150(6):1015–1022.
- [8] Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, et al. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985–1995 [see comments] [J]. *Cancer*, 1998, 83(12):2638–2648.
- [9] Kouvaraki MA, Shapiro SE, Fornage BD, et al. Role of preoperative ultrasonography in the surgical management of patients with thyroid cancer[J]. *Surgery*, 2003, 134(6):946–954.
- [10] Clark OH. Thyroid cancer and lymph node metastases[J]. *J Surg Oncol*, 2011, 103(6):615–618.
- [11] Cranshaw IM, Carnaille B. Micrometastases in thyroid cancer. An important finding?[J]. *Surg Oncol*, 2008, 17(3):253–258.
- [12] Randolph GW, Duh QY, Heller KS, et al. The prognostic significance of nodal metastases from papillary thyroid carcinoma can be stratified based on the size and number of metastatic lymph nodes, as well as the presence of extranodal extension[J]. *Thyroid*, 2012, 22(11):1144–1152.
- [13] American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer[J]. *Thyroid*, 2009, 19(11):1167–1214.
- [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.
- [15] Kim BS, Ryu HS, Kang KH. The value of preoperative PET-CT in papillary thyroid cancer[J]. *J Int Med Res*, 2013, 41(2):445–456.
- [16] Jeong HS, Baek CH, Son YI, et al. Integrated 18F-FDG PET/CT for the initial evaluation of cervical node level of patients with papillary thyroid carcinoma: comparison with ultrasound and contrast-enhanced CT[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2006, 65(3):402–407.
- [17] Hughes DT, White ML, Miller BS, et al. Influence of prophylactic central lymph node dissection on postoperative thyroglobulin levels and radioiodine treatment in papillary thyroid cancer[J]. *Surgery*, 2010, 148(6):1100–1106.
- [18] Takada H, Kikumori T, Imai T, et al. Patterns of lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma: results from consecutive bilateral cervical lymph node dissection[J]. *World J Surg*, 2011, 35(7):1560–1566.
- [19] American Thyroid Association Surgery Working Group, American Association of Endocrine Surgeons, American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, et al. Consensus statement on the terminology and classification of central neck dissection for thyroid cancer[J]. *Thyroid*, 2009, 19(11):1153–1158.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] Cancer AJCO. AJCC Cancer Staging Manual[M]. 7 ed. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. eds. Springer, 2010.
- [23] Mazzaferri EL, Young RL. Papillary thyroid carcinoma: a 10 year follow-up report of the impact of therapy in 576 patients[J]. *Am J Med*, 1981, 70(3):511–518.
- [24] Ducoudray R, Tré sallet C, Godiris-Petit G, et al. Prophylactic lymph node dissection in papillary thyroid carcinoma: is there a place for lateral neck dissection?[J]. *World J Surg*, 2013, 37(7):1584–1591.
- [25] 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.
- [26] Roh JL, Kim JM, Park CI. Central lymph node metastasis of unilateral papillary thyroid carcinoma: patterns and factors predictive of nodal metastasis, morbidity, and recurrence[J]. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18(8):2245–2250.
- [27] Nam IC, Park JO, Joo YH, et al. Pattern and predictive factors of regional lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: a prospective study[J]. *Head Neck*, 2013, 35(1):40–45.
- [28] Gyorki DE, Untch B, Tuttle RM, et al. Prophylactic central neck dissection in differentiated thyroid cancer: an assessment of the

- evidence[J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(7):2285–2289.
- [29] 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.
- [30] Shan CX, Zhang W, Jiang DZ, et al. Routine central neck dissection in differentiated thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *Laryngoscope*, 2012, 122(4):797–804.
- [31] Barczyński M, Konturek A, Stopa M, et al. Prophylactic central neck dissection for papillary thyroid cancer[J]. *Br J Surg*, 2013, 100:410–418.
- [32] Popadich A, Levin O, Lee JC, et al. A multicenter cohort study of total thyroidectomy and routine central lymph node dissection for cN0 papillary thyroid cancer[J]. *Surgery*, 2011, 150(6):1048–1057.
- [33] Wang TS, Cheung K, Farrokhyar F, et al. A meta-analysis of the effect of prophylactic central compartment neck dissection on locoregional recurrence rates in patients with papillary thyroid cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(11):3477–3483.
- [34] Carling T, Carty SE, Ciarleglio MM, et al. American Thyroid Association design and feasibility of a prospective randomized controlled trial of prophylactic central lymph node dissection for papillary thyroid carcinoma[J]. *Thyroid*, 2012, 22(3):237–244.
- [35] Shindo M, Wu JC, Park EE, et al. The importance of central compartment elective lymph node excision in the staging and treatment of papillary thyroid cancer[J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2006, 132(6):650–654.
- [36] Lang BH, Tang AH, Wong KP, et al. Significance of size of lymph node metastasis on postsurgical stimulated thyroglobulin levels after prophylactic unilateral central neck dissection in papillary thyroid carcinoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19(11):3472–3478.
- [37] Bonnet S, Hartl D, Leboulleux S, et al. Prophylactic lymph node dissection for papillary thyroid cancer less than 2 cm: implications for radioiodine treatment[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(4):1162–1167.
- [38] Hartl DM, Leboulleux S, Al Ghuzlan A, et al. Optimization of staging of the neck with prophylactic central and lateral neck dissection for papillary thyroid carcinoma[J]. *Ann Surg*, 2012, 255(4):777–783.
- [39] Sywak M, Cornford L, Roach P, et al. Routine ipsilateral level VI lymphadenectomy reduces postoperative thyroglobulin levels in papillary thyroid cancer[J]. *Surgery*, 2006, 140(6):1000–1005.
- [40] Shen WT, Ogawa L, Ruan D, et al. Central neck lymph node dissection for papillary thyroid cancer: comparison of complication and recurrence rates in 295 initial dissections and reoperations[J]. *Arch Surg*, 2010, 145(3):272–275.
- [41] Alvarado R, Sywak MS, Delbridge L, et al. Central lymph node dissection as a secondary procedure for papillary thyroid cancer: Is there added morbidity? [J]. *Surgery*, 2009, 145(5):514–518.
- [42] Schuff KG, Weber SM, Givi B, et al. Efficacy of nodal dissection for treatment of persistent/recurrent papillary thyroid cancer[J]. *Laryngoscope*, 2008, 118(5):768–775.
- [43] Roh JL, Kim JM, Park CI. Central compartment reoperation for recurrent/persistent differentiated thyroid cancer: patterns of recurrence, morbidity, and prediction of postoperative hypocalcemia[J]. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18(5):1312–1318.
- [44] Clayman GL, Agarwal G, Edeiken BS, et al. Long-term outcome of comprehensive central compartment dissection in patients with recurrent/persistent papillary thyroid carcinoma[J]. *Thyroid*, 2011, 21(12):1309–1316.
- [45] Marshall CL, Lee JE, Xing Y, et al. Routine pre-operative ultrasonography for papillary thyroid cancer: effects on cervical recurrence[J]. *Surgery*, 2009, 146(6):1063–1072.
- [46] Steward DL. Update in utility of secondary node dissection for papillary thyroid cancer[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(10):3393–3398.
- [47] Al-Saif O, Farrar WB, Bloomston M, et al. Long-term efficacy of lymph node reoperation for persistent papillary thyroid cancer[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(5):2187–2194.
- [48] Mazzaferri EL, Doherty GM, Steward DL. The pros and cons of prophylactic central compartment lymph node dissection for papillary thyroid carcinoma[J]. *Thyroid*, 2009, 19(7):683–689.
- [49] Chisholm EJ, Kulinskaya E, Tolley NS. Systematic review and meta-analysis of the adverse effects of thyroidectomy combined with central neck dissection as compared with thyroidectomy alone[J]. *Laryngoscope*, 2009, 119(6):1135–1139.
- [50] Giordano D, Valcavi R, Thompson GB, et al. Complications of central neck dissection in patients with papillary thyroid carcinoma: results of a study on 1087 patients and review of the literature[J]. *Thyroid*, 2012, 22(9):911–917.
- [51] Kaplan EL, Salti GI, Roncella M, et al. History of the recurrent laryngeal nerve: from Galen to Lahey[J]. *World J Surg*, 2009, 33(3):386–393.
- [52] Mitchell DM, Regan S, Cooley MR, et al. Long-term follow-up of patients with hypoparathyroidism[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(12):4507–4514.
- [53] Sitges-Serra A, Ruiz S, Girvent M, et al. Outcome of protracted hypoparathyroidism after total thyroidectomy[J]. *Br J Surg*, 2010, 97(11):1687–1695.
- [54] Singer S, Lincke T, Gamper E, et al. Quality of life in patients with thyroid cancer compared with the general population[J]. *Thyroid*, 2012, 22(2):117–124.
- [55] Lee JI, Kim SH, Tan AH, et al. Decreased health-related quality of life in disease-free survivors of differentiated thyroid cancer in Korea[J]. *Health Qual Life Outcomes*, 2010, 8:101. doi: 10.1186/1477-7525-8-101.
- [56] Husson O, Haak HR, Mols F, et al. Development of a disease-specific health-related quality of life questionnaire (THYCA-QoL) for thyroid cancer survivors[J]. *Acta Oncol*, 2013, 52(2):447–454.

- [57] Husson O, Haak HR, Buffart LM, et al. Health-related quality of life and disease specific symptoms in long-term thyroid cancer survivors: a study from the population-based PROFILES registry[J]. *Acta Oncol*, 2013, 52(2):249–258.
- [58] Thyroid Carcinoma. 2nd ed. NCCN Guidelines; 2010:1–104. Available online: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf, accessed 25/8/2013
- [59] Association BT. Guidelines for the Management of Thyroid Cancer-British Thyroid Association-Google Books. 2007.
- [60] Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium[J]. *Eur J Endocrinol*, 2006, 154(6):787–803.
- [61] Pacini F, Castagna MG, Brilli L, et al. Differentiated thyroid cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2009, 20(Suppl 4):143–146.
- [62] Takami H, Ito Y, Okamoto T, et al. Therapeutic strategy for differentiated thyroid carcinoma in Japan based on a newly established guideline managed by Japanese Society of Thyroid Surgeons and Japanese Association of Endocrine Surgeons[J]. *World J Surg*, 2011, 35(1):111–121.
- [63] Stavrakis AI, Ituarte PH, Ko CY, et al. Surgeon volume as a predictor of outcomes in inpatient and outpatient endocrine surgery[J]. *Surgery*, 2007, 142(6):887–899.
- [64] Enyioha C, Roman SA, Sosa JA. Central lymph node dissection in patients with papillary thyroid cancer: a population level analysis of 14,257 cases[J]. *Am J Surg*, 2013, 205(6):655–661.
- [65] Lang BH, Yih PC, Shek TW, et al. Factors affecting the adequacy of lymph node yield in prophylactic unilateral central neck dissection for papillary thyroid carcinoma[J]. *J Surg Oncol*, 2012, 106(8):966–971.
- [66] Shaha AR. Controversies about the central compartment in thyroid cancer. Editorial regarding the article “Clinical impact of cervical lymph node involvement and central neck dissection in patients with papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of 368 cases” by Alexandre Bozec et al[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2011, 268(8):1097–1099.
- [67] Grodski S, Cornford L, Sywak M, et al. Routine level VI lymph node dissection for papillary thyroid cancer: surgical technique[J]. *ANZ J Surg*, 2007, 77(4):203–208.
- [68] Sosa JA, Bowman HM, Tielsch JM, et al. The importance of surgeon experience for clinical and economic outcomes from thyroidectomy[J]. *Ann Surg*, 1998, 228(3):320–330.
- [69] Xing M, Haugen BR, Schlumberger M. Progress in molecular-based management of differentiated thyroid cancer[J]. *Lancet*, 2013, 381(9871):1058–1069.
- [70] Alzaharani AS, Xing M. Impact of lymph node metastases identified on central neck dissection (CND) on the recurrence of papillary thyroid cancer: potential role of BRAFV600E mutation in defining CND[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2013, 20(1):13–22.
- [71] 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.
- [72] Cunningham DK, Yao KA, Turner RR, et al. Sentinel lymph node biopsy for papillary thyroid cancer: 12 years of experience at a single institution[J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(11):2970–2975.

(本文编译 冯铁成, 李新营)

本文引用格式: Glover AR, Gundara JS, Norlén O, 等. 预防性中央区淋巴结清扫治疗甲状腺乳头状癌的利与弊[J]. 中国普通外科杂志, 2014, 23(5):567–574. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.05.001

Cite this article as: Glover AR, Gundara JS, Norlén O, et al. The pros and cons of prophylactic central neck dissection in papillary thyroid carcinoma[J]. *Chin J Gen Surg*, 2014, 23(5):567-574. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.05.001