

甲状腺乳头状癌侧颈区淋巴结转移的相关因素分析

齐子蛟^{1△} 刘良发¹ 成雷² 韩旭² 王涛² 李凤² 路承¹ 张奥博¹

[摘要] 目的:探讨甲状腺乳头状癌侧颈区淋巴结转移的相关因素。方法:对 145 例甲状腺乳头状癌患者的临床资料进行回顾性分析,按照术后病理证实是否有侧颈区淋巴结转移进行分组。对临床特点及肿瘤 B 超声像图特征进行分析,探索预测甲状腺乳头状癌侧颈区淋巴结转移的危险因素。结果:单因素分析显示,侧颈区淋巴结转移与肿瘤直径(原发灶病理最大径) >1.0 cm、多灶、肿瘤位于腺体上极、Ⅵ区淋巴结转移及 B 超显示肿瘤内部和(或)周边可见血流有相关性($P<0.05$),与性别、年龄、是否侵及被膜、形态是否规则、边界是否清晰、有无微钙化无相关性($P>0.05$)。多因素分析显示,肿瘤直径 >1.0 cm、位于腺体上极、Ⅵ区淋巴结转移是侧颈区淋巴结转移的危险因素($OR=6.250, 4.881, 5.222, P<0.05$)。且当上述危险因素至少暴露 2 个时,侧颈区淋巴结转移率明显增加(95%CI 23~53)。结论:肿瘤直径 >1.0 cm、位于腺体上极、Ⅵ区淋巴结转移是预测侧颈区淋巴结转移的危险因素。对存在以上高危因素的甲状腺乳头状癌患者,建议重视术前辅助检查及术中探查,酌情行择区性淋巴结清扫术。

[关键词] 甲状腺乳头状癌;淋巴结转移

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2019.07.007

[中图分类号] R739.6 **[文献标志码]** A

Risk factors analyses for lateral neck lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma

QI Zijiao¹ LIU Liangfa¹ CHENG Lei² HAN Xu² WANG Tao² LI Feng²
LU Cheng¹ ZHANG Aobo¹

(¹Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing, 100050, China; ²Department of Otolaryngology, Daxing Hospital, Capital Medical University)

Corresponding author: LIU Liangfa, E-mail: liuliangfa301@163.com.

Abstract Objective: To study the risk factors for the lateral neck lymph node metastasis(LNM) in patients with papillary thyroid carcinoma(PTC). **Method:** Total 145 cases of papillary thyroid carcinoma patients were reviewed. These patients were divided into the following 2 groups: a lateral LNM-positive group and a lateral LNM-negative group. Clinical factors and tumor ultrasound characteristics were recorded, and the final pathology results were recorded as well. **Result:** Univariate and multivariate analyses indicated that primary tumor size(pathological diameter) >1.0 cm, upper portion location and lymph node metastasis in central neck were the three risk factors for lateral LNM of PTC($OR=6.250, 4.881, 5.222, P<0.05$). The lymph node metastasis in the lateral neck was not correlated obviously with gender, age, capsuleinvasion, multifocality and tumor ultrasonic characteristics (including ill-defined and irregular in shape, calcification, hypervascularized). The probability of lateral LNM was then calculated according to the number of risk factors present in each of the 145 patients, using the three factors. When two or more factors were present, the probability increased up to 38.1 % (95%CI 23–53). **Conclusion:** The present study provides that lateral LNM occurs mainly in patients, with a tumor size(pathological diameter) diameter >1.0 cm, with the primary tumor located in the upper part of the lobe and positive central compartment lymph node metastasis. The risk increased up when at least two of the three factors were present. So it needs to pay attention to the high risk factors seriously which effect lateral neck lymph node metastasis in patients with PTC, combined with ultrasonic characteristics of lateral cervical lymph node or more meticulous evaluations, to establish the lymph node dissection individually.

Key words papillary thyroid carcinoma; lymph node metastasis

甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)是甲状腺最常见的恶性肿瘤,占甲状腺

所有肿瘤的 75%~80%。PTC 易发生颈部淋巴结转移,多数学者认为颈部淋巴结转移是 PTC 患者术后局部复发的重要因素之一,清扫转移的颈部淋巴结可以明显降低患者的复发率。目前临床上 PTC 患者的颈部淋巴结处理主要遵循 2 个原则:预防性

¹首都医科大学附属北京友谊医院耳鼻咽喉头颈外科(北京,100050)

²首都医科大学大兴教学医院耳鼻咽喉科

△现在首都医科大学大兴教学医院耳鼻咽喉科(北京,102600)

通信作者:刘良发, E-mail: liuliangfa301@163.com

清扫中央区淋巴结,治疗性或诊断性清扫侧颈区淋巴结。由于 PTC 患者颈部淋巴结转移情况可决定手术方式并影响预后,因此,探讨淋巴结转移的危险因素非常重要。本研究主要针对侧颈区淋巴结转移的危险因素进行分析。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性分析首都医科大学附属北京友谊医院耳鼻咽喉头颈外科 2014-02—2018-02 期间初次手术的 PTC 患者,术前所有患者将接受常规甲状腺及颈部触诊、甲状腺及颈部淋巴结超声检查、颈部增强 CT 及其他辅助检查,部分患者行超声引导下可疑甲状腺结节及颈部可疑淋巴结细针穿刺活检(fine-needle aspiration cytology, FNAC)。术中均行择区性淋巴结清扫术,最终诊断依据术后病理检查结果。入组患者共有 145 例,其中男 37 例,女 108 例。

1.2 手术方法

根据国内甲状腺癌指南选择手术方式,手术方式包括腺叶加峡部切除及甲状腺次全(全)切除术,常规行预防性Ⅵ区淋巴结清扫术,对于 B 超或 CT 等辅助检查提示或怀疑有侧颈区淋巴结转移者,加做该侧侧颈区淋巴结清扫术。具体情况如下:①单侧腺叶及峡部切除加单侧Ⅵ区淋巴结清扫术,共计 62 例;②单侧腺叶及峡部切除加同侧Ⅵ区淋巴结清扫加同侧侧颈区淋巴结清扫术,共计 2 例;③甲状腺次全(全)切除加单侧Ⅵ区淋巴结清扫术,共计 6 例;④甲状腺次全(全)切除加双侧Ⅵ区淋巴结清扫术,共计 55 例;⑤甲状腺次全(全)切除加双侧Ⅵ区淋巴结清扫加单侧侧颈区淋巴结清扫术,共计 16 例;⑥甲状腺次全(全)切除加双侧Ⅵ区淋巴结清扫加双侧侧颈区淋巴结清扫,共计 4 例。

1.3 术后治疗

所有患者术后均给予内分泌抑制治疗,术后 3 d、1 周及 1 个月进行血清甲状腺素及血钙检查,术后出现声音改变者行喉镜检查。术后按美国甲状腺协会(American Thyroid Association, ATA)指南有选择地对 PTC 患者进行¹³¹I 治疗,单独病灶、肿瘤直径<1.0 cm 且没有其他高危因素的 PTC 患者不做¹³¹I 治疗。所有患者在术后 1、3、6~9 个月时进行甲状腺功能、甲状腺球蛋白及颈部彩超检查,检查结果存在异常者每 3~6 个月复查一次,对颈部可疑结节行 FNAC 明确诊断,检查结果正常的患者则每 6~12 个月复查一次。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计软件包,对影响侧颈区淋巴结转移的危险因素进行分析,单因素分析采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法,多因素分析采用 Logistic 回归分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 颈淋巴结转移情况

术后病理检查证实颈淋巴结转移 72 例(49.7%, 72/145),其中侧颈区(Ⅱ~Ⅴ区)淋巴结转移 19 例(13.1%, 19/145);19 例侧颈区淋巴结转移同时合并Ⅵ区淋巴结转移 15 例(10.3%, 15/145),仅侧颈区转移而Ⅵ区无转移 4 例(2.8%, 4/145)。

2.2 侧颈区淋巴结转移危险因素分析

在单因素分析中,肿瘤直径>1.0 cm、多发灶、位于腺体上极以及Ⅵ区淋巴结转移与侧颈区淋巴结转移相关($P<0.05$),性别、年龄、是否侵犯被膜与侧颈区淋巴结转移无相关性($P>0.05$),见表 1。肿瘤 B 超声像图特征中,只有肿瘤内部和(或)周边可见血流与侧颈区淋巴结转移相关($P<0.05$),肿瘤形态是否规则、边界是否清晰、有无微钙化均与侧颈区淋巴结转移无相关性($P>0.05$),见表 2。多因素分析显示,肿瘤直径>1.0 cm、位于腺体上极以及Ⅵ区淋巴结转移是侧颈区淋巴结转移的危险因素($OR=6.250、4.881、5.222, P<0.05$),见表 3。进一步对上述危险因素进行分析,当患者无暴露或只暴露 1 个危险因素时,侧颈区淋巴结转移率较低,暴露 2 个或 2 个以上危险因素时,侧颈区淋巴结转移率明显增高,本研究为 38.1%,见表 4。

表 1 侧颈区淋巴结转移与临床特征的关系 例

影响因素	侧颈区(+)	侧颈区(-)	P
性别			
男	8	29	0.071
女	11	97	
年龄/岁			
>45	10	68	0.931
≤45	9	58	
肿瘤直径/cm			
≤1.0	5	100	0.000
>1.0	14	26	
多发灶			
否	7	79	0.032
是	12	47	
被膜侵犯			
是	9	35	0.083
否	10	91	
肿瘤位置			
上极	12	40	0.008
中/下极	7	86	
Ⅵ区淋巴结			
阳性	15	42	0.000
阴性	4	84	

表 2 侧颈区淋巴结转移与肿瘤 B 超声像图特征的关系例

影响因素	侧颈区(+)	侧颈区(-)	P
形态			
规则	5	24	0.320
不规则	14	102	
边界			
清晰	7	40	0.658
不清晰	12	86	
微钙化			
有	17	95	0.140
无	2	31	
血流			
有	16	74	0.033
无	3	52	

表 3 PTC 患者侧颈区淋巴结转移危险因素多因素分析

影响因素	OR	95% CI	P
肿瘤直径>1.0 cm	6.250	1.787~21.854	0.004
肿瘤位于上极	4.881	1.447~16.467	0.011
Ⅵ区淋巴结转移	5.222	1.378~19.788	0.015

表 4 PTC 患者侧颈区淋巴结转移风险与危险因素数目的关系

危险因素数目*	侧颈区(-)	侧颈区(+)	侧颈区淋巴结转移率(95% CI)
0	46	1	2.1%(0~12)
1	54	2	3.6%(1~11)
≥2	26	16	38.1%(23~53)

注: * 为多因素分析得出的危险因素。

3 讨论

一般认为 PTC 生物学行为良好,属低度恶性肿瘤,许多患者能长期带瘤生存。但甲状腺癌的生物学行为个体差异大,大量研究资料显示颈部淋巴结转移是术后复发的危险因素。目前对于术前怀疑或诊断为颈部淋巴结转移的 PTC 患者行治疗性颈淋巴清扫术已无异议。然而,对临床淋巴结阴性(cN0)的 PTC 患者侧颈区淋巴结清扫的指征仍存在争议。近年来,cN0 期 PTC 患者侧颈区隐匿性淋巴转移率文献报道为 18.6%~64.2%^[1-3]。由于该病预后好,10 年生存率达 90%,目前没有大量有力证据证实淋巴结转移会影响生存率。但有研究^[4]对分化型甲状腺癌的预后随访 20 年,发现侧颈区淋巴结阳性组比单纯中央区淋巴结阳性组疾病复发率明显增高,并且无病生存时间及复发时间明显缩短。因此探寻侧颈区淋巴结转移的危险因素并制定合理的治疗方案尤为重要。

较多文献报道甲状腺乳头状癌侧颈区淋巴结转移与肿瘤直径密切相关^[3,5-6]。有作者提出当肿

瘤直径>1.0 cm 时,侧颈区淋巴结转移率明显增加^[5]。本研究中肿瘤直径≤1.0 cm 与>1.0 cm 组侧颈区淋巴结转移率分别为 4.8%、35.0%($P<0.05$),并且多因素分析同样显示肿瘤直径>1.0 cm 是侧颈区淋巴结转移的危险因素($OR=6.250, P<0.05$),与文献观点一致。PTC 的 TNM 分期也将肿瘤大小作为 T 分级的重要参考标准,说明肿瘤大小与其侵袭性存在相关性。可能在肿瘤不断生长增殖过程中,某些侵袭机制会发生改变,更容易侵袭至侧颈区淋巴结。

肿瘤在甲状腺内的位置可预测颈部淋巴结转移情况。陈锐等(2012)对 cN0 期 PTC 患者行预防性侧颈区淋巴结清扫,结果发现 89.8%的Ⅲ、Ⅳ区淋巴结转移发生于原发灶位于(或包含)甲状腺中下极的患者,77.8%的Ⅱ区淋巴结转移发生于原发灶位于(或包含)甲状腺上极的患者。其他文献报道,对于肿瘤侵及甲状腺上极的病例容易发生侧颈区淋巴结转移^[6-8]。Zhang 等^[9]的回顾性研究指出位于甲状腺上 1/3 的肿瘤,更倾向于出现侧颈区转移而不易出现中央区淋巴结转移。可能位于甲状腺上极的肿瘤细胞更容易通过甲状腺上动脉伴行的淋巴系统转移到侧颈区淋巴结。本研究由于侧颈区淋巴结转移病例少,未对侧颈区淋巴结进行各区的区分,发现肿瘤位于上极时侧颈区淋巴结转移率明显增高,是肿瘤位于中/下极的 3.08 倍。多因素分析同样支持肿瘤位于腺体上极是侧颈区淋巴结转移的危险因素($OR=4.881, P<0.05$)。因此,对于肿瘤位于甲状腺上极的患者应提高警惕,仔细评估侧颈区淋巴结转移情况。随着病例数量的积累,我们将进一步对侧颈部各区的淋巴结转移进行单独研究,得出更为详细的结论。

多数文献支持Ⅵ区淋巴结转移可以作为预测侧颈区淋巴结转移的指征,随着Ⅵ区淋巴结转移数量的增多,侧颈区淋巴结转移率逐渐增高^[3,5,10-13]。Xiao 等(2010)报道当Ⅵ区转移淋巴结为 1 枚时,侧颈区淋巴结转移率为 47.4%,而Ⅵ区转移淋巴结≥2 枚时,侧颈区淋巴结转移率达 70.0%~93.3%。也有作者认为Ⅵ区淋巴结转移≥3 枚时,侧颈区淋巴结转移率明显增高^[5,12]。本研究认为,Ⅵ区淋巴结转移为侧颈区淋巴结转移的危险因素($OR=5.222, P<0.05$),Ⅵ区淋巴结阳性组侧颈区淋巴结转移率为 26.3%,明显高于Ⅵ区淋巴结阴性组 4.5%($P<0.05$)。本研究Ⅵ区淋巴结阳性组侧颈区淋巴结转移率较 Xiao 等^[10]报道略低,可能与手术方式选择有关。本研究未对所有Ⅵ区淋巴结阳性患者行预防性侧颈区淋巴结清扫术。也正因为此,未对Ⅵ区淋巴结阳性数目与侧颈区淋巴结转移的关系进行分析,以免造成偏倚。本研究资料还出现跳跃性转移(Ⅵ区无淋巴结转移,而侧颈

区淋巴结转移)的现象,共 4 例。Machens 等(2004)较早地总结了 PTC 跳跃性转移患者的资料,提出跳跃性转移是甲状腺癌一种不稳定的淋巴结转移现象,属于偶发、少见的转移方式,并非缘于手术切除范围不足,是 PTC 局部复发的低危因素。我们推测,这种跳跃性转移可能由甲状腺复杂的淋巴引流所致。Balasubramanian 等^[14]所做的 Meta 分析结果显示,有 22.5% 的患者前哨淋巴结位于侧颈部,在这其中又有 14.8% 的患者前哨淋巴结仅存在于侧颈部,Ⅵ区无前哨淋巴结。这从解剖学层面解释了跳跃性转移的基础,并进一步证明这是一种不稳定的、偶发的转移方式。

淋巴结清扫术可降低局部复发率并延长高危患者生存期。关于颈淋巴结清扫的术式有很多种,包括经典性颈清扫术、改良性颈清扫术、择区性颈清扫术等。Spriano 等(2009)的报道指出,侧颈部阳性淋巴结摘除术简单易行,但是伴随较高的复发率,择区淋巴结清扫术或改良根治性颈部淋巴结清扫术是唯一能达到根治目的,同时又能多功能保留颈部重要功能结构的术式。侧颈部淋巴转移多数为多分区转移,其中最常转移的部位是Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ区,Ⅴ区较少见,Ⅰ区则很少转移,且Ⅴ区转移一般都伴随其他分区同时转移,只有当Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ区同时有淋巴结转移时才应考虑Ⅴ区淋巴清扫术。此外,单独的Ⅱ区淋巴结转移少见,Ⅱ区淋巴结转移大多伴随有Ⅲ区淋巴结转移。因此,预防性清扫重点应按照颈部淋巴结转移规律,酌情行择区性淋巴结清扫术。

综上所述,肿瘤直径>1.0 cm、位于腺体上极、Ⅵ区淋巴结转移是预测侧颈部淋巴结转移的危险因素。当上述危险因素至少暴露 2 个时,侧颈部淋巴结转移率明显增加。对存在高危因素的 PTC 患者,建议重视术前辅助检查及术中探查,酌情行择区性淋巴结清扫术。此外,需要设计更大样本、多中心、前瞻性研究以获得更准确的结论。

参考文献

- [1] PATRON V, HITIER M, BEDFERT C, et al. Occult lymph node metastases increase ocoregional recurrence in differentiated thyroid carcinoma[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2012, 121: 283—290.
- [2] PATRON V, BEDFERT C, LE CLECH G, et al. Pattern of lateral neck metastases in NO papillary thyroid carcinoma[J]. *BMC Cancer*, 2011, 11: 8—9.
- [3] 张梦萍, 张诤, 郭朱明, 等. 乳头状甲状腺癌侧颈淋巴结隐匿性转移相关因素分析[J]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2012, 6(13): 3584—3587.
- [4] DE MEER S G A, DAUWAN M, DE KEIZER B, et al. Not the number but the location of lymph nodes matters for recurrence rate and disease-free survival in patients with differentiated thyroid cancer[J]. *World J Surg*, 2012, 36: 1262—1267.
- [5] 庞润明, 张纯海, 胡章, 等. 甲状腺乳头状癌颈淋巴结转移影响因素分析[J]. *中国实验诊断学*, 2015, 19(5): 820—822.
- [6] NIE X, TAN Z, GE M, et al. Risk factors analyses for lateral lymph node metastases in papillary thyroid carcinomas: a retrospective study of 356 patients[J]. *Arch Endocrinol Metab*, 2016, 60: 492—499.
- [7] HUNT J P, BUCHMANN L O, WANG L B, et al. An analysis of factors predicting lateral cervical nodal metastases in papillary carcinoma of the thyroid[J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2011, 137: 1141—1145.
- [8] LIU Z, LEI J, LIU Y, et al. Preoperative predictors of lateral neck lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96: e6240.
- [9] ZHANG L, WEI W J, JI Q H, et al. Risk factors for neck nodal metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: a study of 1 066 patients[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97: 1250—1257.
- [10] XIAO G Z, GAO L. Central lymph node metastasis: is it a reliable indicator of lateral node involvement in papillary thyroid carcinoma[J]? *World J Surg*, 2010, 34: 237—241.
- [11] KIM S K, PARK I, HUR N, et al. Patterns, predictive factors, and prognostic impact of contralateral lateral lymph node metastasis in N1b papillary thyroid carcinoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2017, 24: 1943—1950.
- [12] LEE Y S, LIM Y S, LEE J C, et al. Clinical implication of the number of central lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: preliminary report[J]. *World J Surg*, 2010, 34: 2558—2563.
- [13] 张建新, 张宇, 戚琳玉, 等. 颈淋巴结阴性伴高危因素甲状腺乳头状癌颈淋巴结转移规律的临床研究[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2011, 25(15): 701—702.
- [14] BALASUBRAMANIAN S P, HARRISON B J. Systematic review and meta-analysis of sentinel node biopsy in thyroid cancer[J]. *Br J Surg*, 2011, 98: 334—344.