

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202221221

· 论著 ·

甲状腺乳头状癌患者甲状腺肿瘤特征 对颈侧区淋巴结转移的影响

王开银, 林凯, 宋彬, 管云柱, 胡廷辉

(宁德师范学院附属宁德市医院 肿瘤外科, 福建 宁德 352100)

摘要: **目的** 研究甲状腺乳头状癌患者甲状腺肿瘤特征对颈侧区淋巴结转移的预测作用。**方法** 回顾性分析2017年1月—2020年12月手术治疗的甲状腺乳头状癌患者的临床资料509例,男105例,女404例;年龄18~85岁,平均(45.38±14.85)岁。其中临床分期Ⅰ期382例,Ⅱ期127例。采用多因素二元Logistic回归分析甲状腺乳头状癌患者颈侧区淋巴结转移的影响因素。**结果** 根据病理诊断结果是否存在颈侧区淋巴结转移,其中178例患者存在颈侧区淋巴结转移,331例患者不存在颈侧区淋巴结转移。存在颈侧区转移和不存在颈侧区转移的患者临床资料比较发现,存在颈侧区转移的患者中年龄<40岁、肿瘤最大直径>2 cm、转移中央区淋巴数量>5个、多灶性以及鼠类肉瘤滤过性毒菌致癌基因同源体B1(v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1, BRAF)不存在突变的患者比例显著高于存在颈侧区转移的患者($P<0.05$)。采用多因素二元Logistic回顾分析结果发现肿瘤最大直径>2 cm($OR=3.482, 95\% CI: 1.482 \sim 5.642, P=0.000$)、转移中央区淋巴结数量>5个($OR=6.583, 95\% CI: 2.384 \sim 12.373, P=0.000$)、多灶性($OR=3.473, 95\% CI: 1.387 \sim 8.684, P=0.032$)以及BRAF不存在突变($OR=3.952, 95\% CI: 1.489 \sim 9.572, P=0.000$)是甲状腺乳头状癌发生颈侧区淋巴结转移的独立危险因素。**结论** 肿瘤最大直径>2 cm、转移中央区淋巴数量>5个、多灶性以及BRAF不存在突变是甲状腺乳头状癌患者出现颈侧区淋巴结转移的独立危险因素。

关键词: 甲状腺乳头状癌;肿瘤特征;颈侧区淋巴结转移;危险因素

中图分类号:R736.1

Effect of thyroid tumor characteristics on lateral lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma

WANG Kaiyin, LIN Kai, SONG Bin, GUAN Yunzhu, HU Tinghui

(Department of Oncological Surgery, Ningde Hospital Affiliated to Ningde Normal University, Ningde 352100, China)

Abstract: **Objective** To investigate the predictive effect of thyroid tumor characteristics on lateral lymph node metastasis in patients with papillary thyroid carcinoma. **Methods** The clinical data of 509 patients with papillary thyroid carcinoma treated by surgery from Jan 2017 to Dec 2020 were retrospectively analyzed. All the patients included 105 males and 404 females, aged 18–85 years, with an average of (45.38±14.85) years. Among them, 382 cases were in clinical stage I and 127 in stage II. Multivariate binary logistic regression was used to analyze the influencing factors of cervical lateral lymph node metastasis in patients with papillary thyroid carcinoma. **Results** Pathological examination confirmed lateral lymph node metastasis in 178 of all the 509 cases. Comparisons of the data from patients with and without lateral lymph node metastasis revealed that the proportions of age younger than 40 years old, the largest tumor diameter >2 cm, the number of metastatic lymph nodes in the central region >5, multifocality and no BRAF(v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1) mutation in the patients with metastasis were significantly higher than those without metastasis ($P<0.05$). The results of multivariate binary logistic retrospective analysis showed that the maximum tumor diameter >2 cm ($P=0.000, OR=3.482, 95\% CI: 1.482 \sim 5.642$), the number of metastatic lymph nodes in the central region >5

第一作者简介:王开银,男,主治医师。

通信作者:胡廷辉,Email:hcfbil59@163.com

($P=0.000$, $OR=6.583$, $95\% CI: 2.384-12.373$), multifocality ($P=0.032$, $OR=3.473$, $95\% CI: 1.387-8.684$), and the negative of BRAF mutation ($P=0.000$, $OR=3.952$, $95\% CI: 1.489-9.572$) were independent risk factors for lateral lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma. **Conclusion** The maximum tumor diameter >2 cm, the number of metastatic lymph nodes in the central region >5 , multifocality and the negative of BRAF mutation were independent risk factors for cervical lymph node metastasis in patients with papillary thyroid carcinoma.

Keywords: Papillary thyroid carcinoma; Tumor characteristic; Lateral lymph node metastasis; Risk factor

近年来,甲状腺乳头状癌的发病率逐年快速增长。与其他类型的甲状腺癌相比,乳头状癌更倾向与通过淋巴管进行转移^[1-2]。研究认为,甲状腺乳头状癌中出现淋巴结转移是局部复发和远处转移的重要危险因素,会严重降低患者的生存率^[3]。甲状腺乳头状癌发生颈侧区淋巴结转移的发生率为28.8%~80.6%^[4-5]。既往认为淋巴结转移首先应发生在中央区,在通过淋巴管侵入颈侧区淋巴结,但偶尔也会有患者出现跳跃式转移,即直接转移到了颈侧区淋巴结而并未出现中央区淋巴结的转移^[6]。手术是目前治疗甲状腺乳头状癌的首选方式,淋巴结清扫是其中重要一部分,预防性中央区淋巴结清扫已经被普遍接受,但颈侧区淋巴结清扫往往只用于已知或高度怀疑存在转移的情况^[7]。如何在术前或术中更好的评估甲状腺乳头状癌患者是否出现颈侧区淋巴结转移,将为手术范围的选择提供很好的参考。因此,本研究旨在回答这一问题,探索甲状腺乳头状癌患者出现颈侧区淋巴结转移的预测因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析2017年1月—2020年12月宁德师范学院附属宁德市医院手术治疗的甲状腺乳头状癌患者的临床资料509例,其中男105例,女404例,年龄18~85岁,平均年龄(45.38 ± 14.85)岁。所有患者均经手术病理诊断为甲状腺乳头状癌,根据病理诊断结果是否存在颈侧区淋巴结转移,178例患者存在颈侧区淋巴结转移,331例患者不存在颈侧区淋巴结转移。其中临床分期Ⅰ期382例,Ⅱ期127例。排除标准:①既往有恶性肿瘤史;②本次手术为二次手术者;③病理诊断为非乳头状癌或混合型乳头状癌;④存在远处转移;⑤术前三已发现有上纵隔淋巴结转移者;⑥接受的是非根治性手术;⑦术后6个月未进行随访检查者。所有患者在术前通过超声检查和颈部CT评估原发灶和淋巴结情况。

1.2 手术方式

509例患者均接受甲状腺全切+双侧中央淋巴

结清扫术,若患者术前影像学考虑有颈侧区淋巴结转移或术中探查高度怀疑有颈侧区淋巴结转移者,则进行同侧的颈侧区淋巴结清扫术(Ⅱ-V区清扫)。中央淋巴结定义为甲状软骨以下、无名静脉以上、颈总动脉以内、椎前筋膜以前、颈深筋膜浅层以后的淋巴结。颈侧区淋巴结定义为二腹肌后腹以后、锁骨下静脉以上、斜方肌前缘以内、椎前筋膜以前的淋巴结。对于未接受颈侧区淋巴结清扫的患者,术后密切专科随访,若在术后6个月内经超声检测、细针穿刺或手术确诊存在的颈侧区淋巴结转移者,则认为在初次手术时已经存在颈侧区淋巴结转移;若术后6个月内影像学未发现有颈侧区淋巴结转移者,则认为该类患者不存在颈侧区淋巴结转移。

1.3 观察指标

收集患者的一般临床资料,如性别、年龄等,同时对手术病理数据进行收集。手术标本的病理诊断由至少3名病理科医师确诊,病理诊断需包括组织学亚型、原发肿瘤大小(以最大病灶的最长直径作为标准)、甲状腺外浸润(甲状腺外浸润定义为超过甲状腺纤维的肿瘤性膨胀)、多灶性(2个或2个以上的乳头状癌病灶)、血管浸润、淋巴结转移以及肿瘤是否存在鼠类肉瘤滤过性毒菌致癌基因同源体B1(v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1, BRAF)突变。肿瘤TNM分期根据2018年第8版美国癌症联合委员会发表的癌症分期。

1.4 统计学分析

采用Microsoft Excel进行数据收集,并采用SPSS 22.0软件进行统计分析。连续变量采用 $\bar{x} \pm s$ 形式表示,分类变量以数字表示。采用 χ^2 检验或Fisher's精确检验进行单因素分析;采用二元Logistic回归进行多因素分析。定义 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 影响颈侧区淋巴结转移的单因素分析

根据病理诊断结果是否存在颈侧区淋巴结转移,共有178例患者存在颈侧区淋巴结转移,发生率

为 34.97%,另外 331 例患者不存在颈侧区淋巴结转移。比较存在颈侧区转移和不存在颈侧区转移的患者资料发现,存在颈侧区转移的患者中位年龄 < 40 岁、肿瘤最大直径 > 2 cm、转移中央区淋巴结数量 > 5 个、多灶性以及 BRAF 不存在突变的患者比例显著高于不存在颈侧区淋巴结转移的患者 ($P < 0.05$)。而性别、有无脉管侵犯、有无甲状腺外浸润、原发灶部位以及是否存在自身免疫性甲状腺炎等特征的患者中未见明显差异 ($P > 0.05$)。具体数据见表 1。

表 1 影响颈侧区淋巴结转移的单因素分析 (例)

变量	有转移	无转移	χ^2	P
例数	178	331		
性别			0.004	0.950
男	37	68		
女	141	263		
年龄(岁)			4.551	0.033
<40	101	155		
≥40	77	176		
肿瘤最大直径(cm)			27.143	0.000
≤2	98	256		
>2	80	75		
脉管侵犯			0.120	0.729
有	14	29		
无	164	302		
甲状腺外浸润			0.496	0.481
有	49	101		
无	129	230		
原发灶部位			1.195	0.274
上极*	33	49		
中下极	145	282		
转移中央区淋巴结数量(个)			76.333	0.000
≤5	45	218		
>5	133	113		
自身免疫性甲状腺炎			0.094	0.759
有	23	46		
无	155	285		
多灶性			7.464	0.006
有	77	103		
无	101	228		
BRAF 有突变			22.200	0.000
有	117	278		
无	61	53		

注: * 甲状腺上极定义为甲状腺峡部上缘以上的部位。

2.2 甲状腺乳头状癌患者存在颈侧区淋巴结转移的多因素 Logistic 回归分析

采用多因素二元 Logistic 回顾分析结果发现肿瘤最大直径 > 2 cm、转移中央区淋巴结数量 > 5 个、多灶性以及 BRAF 不存在突变是甲状腺乳头状癌发生颈侧区淋巴结转移的独立危险因素。具体数据见

表 2。

表 2 存在颈侧区淋巴结转移的多因素 Logistic 回归分析

影响因素	OR	95% CI	P
年龄 < 40 岁	1.181	0.467 ~ 1.892	0.062
肿瘤直径 > 2 cm	3.482	1.482 ~ 5.642	0.000
转移中央区淋巴结 > 5 个	6.583	2.384 ~ 12.373	0.000
多灶性	3.473	1.387 ~ 8.684	0.032
BRAF 不存在突变	3.952	1.489 ~ 9.572	0.000

3 讨论

本次研究对 509 例经病理诊断为甲状腺乳头状癌的患者进行分析,发现颈侧区淋巴结转移的发生率为 34.97% (178/509),与既往的研究报道相似^[8-9]。研究发现,中央区淋巴结转移数量超过 5 个是颈侧区淋巴结出现转移的独立危险因素 ($OR = 6.583, 95\% CI: 2.384 \sim 12.373, P = 0.000$),这与其他研究者的研究结果相似,且有研究发现当中央区转移淋巴结的数目超过 6 个后其生存时间明显缩短^[10]。

本次研究发现肿瘤多灶性也是甲状腺乳头状癌患者出现颈侧区淋巴结转移的独立危险因素 ($OR = 3.473, 95\% CI: 1.387 \sim 8.684, P = 0.032$),这与既往的研究结果一致^[11]。目前对于该现象存在两种解释。部分学者认为多灶性克隆起源是由单个原发肿瘤在甲状腺内播散引起的,因此该类肿瘤细胞具有更强的侵袭性^[12]。但也有学者认为多灶性的肿瘤可能是不同起源的肿瘤,具有不同的分子生物学特征^[13]。有研究发现,至少 30% 的多灶性甲状腺乳头状癌是通过不同的分子改变发生的^[14]。这些研究结果提示与原发肿瘤的侵袭性相比,肿瘤数量的增加可能是导致淋巴结转移的机制之一。

研究发现甲状腺乳头状癌发生颈侧区淋巴结转移的比例明显高于甲状腺乳头状微小癌。因此本次研究将直径 2 cm 作为分界点,结果发现肿瘤直径 > 2 cm 也是的颈侧区淋巴结转移的独立危险因子 ($OR = 3.482, 95\% CI: 1.482 \sim 5.642, P = 0.000$)。而我们也发现 BRAF 不突变的患者颈侧区淋巴结转移的风险显著高于 BRAF 突变的患者 ($OR = 3.952, 95\% CI: 1.489 \sim 9.572, P = 0.000$),这与既往认为的 BRAF 突变会增强甲状腺乳头状癌侵袭性的认知相悖^[15]。这一结果和其背后潜在的分子机制还有待进一步挖掘证实。

本次研究旨在探索甲状腺乳头状癌患者出现颈

侧区淋巴结转移的预测因素,以期为临床在直接超过1 cm的肿瘤的手术方案的制定提供参考。但本次研究为单中心的回顾性研究,且目前国际指南并不推荐进行的预防性的颈侧区清扫,因此在研究对象的选择时可能会出现偏差。本研究结果的结论还有待多中心前瞻性研究进行进一步探索。

综上,甲状腺乳头状癌出现颈侧区淋巴结转移与年龄、肿瘤最大直径>2 cm、转移中央区淋巴数量>5个、多灶性以及BRAF不存在突变有明显相关性。而肿瘤最大直径>2 cm、转移中央区淋巴数量>5个、多灶性以及BRAF不存在突变是甲状腺乳头状癌患者出现颈侧区淋巴结转移的独立危险因素。

参考文献:

- [1] Ntelis S, Linos D. Efficacy and safety of radiofrequency ablation in the treatment of low-risk papillary thyroid carcinoma: a review [J]. *Hormones (Athens)*, 2021, 20(2):269-277.
- [2] Luo M, Huang Y, Li Y, et al. Metastatic rectal cancer to papillary thyroid carcinoma: a case report and review of literature [J]. *BMC Gastroenterol*, 2020, 20(1):136.
- [3] Lira RB, Chulam TC, Kowalski LP. Variations and results of retroauricular robotic thyroid surgery associated or not with neck dissection [J]. *Gland Surg*, 2018, 7(Suppl 1):S42-S52.
- [4] Zhao H, Huang T, Li H. Risk factors for skip metastasis and lateral lymph node metastasis of papillary thyroid cancer [J]. *Surgery*, 2019, 166(1):55-60.
- [5] Liu Z, Chen S, Huang Y, et al. Synergic effects of histology subtype, tumor size, and lymph node metastasis on distant metastasis in differentiated thyroid cancer [J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7(20):533.
- [6] Attard A, Paladino NC, Lo Monte AI, et al. Skip metastases to lateral cervical lymph nodes in differentiated thyroid cancer: a systematic review [J]. *BMC Surg*, 2019, 18(Suppl 1):112.
- [7] Zhou L, Chen G, Sheng L, et al. Influence factors for lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: Hashimoto's thyroiditis has a weak effect on central or lateral lymph node metastasis [J]. *Cancer Manag Res*, 2021, 13:3953-3961.
- [8] Aljohani AO, Merdad RH, Alserif AI, et al. The impact of thyroid tumor features on lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma patients in head and neck department at KAMC: A retrospective cross-sectional study [J]. *Ann Med Surg (Lond)*, 2021, 64:102217.
- [9] Kwon HK, Cheon YI, Shin SC, et al. Risk factors of suprasternal lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma with clinical lateral cervical lymph node metastasis [J]. *Gland Surg*, 2021, 10(2):512-520.
- [10] Liang W, Sheng L, Zhou L, et al. Risk factors and prediction model for lateral lymph node metastasis of papillary thyroid carcinoma in children and adolescents [J]. *Cancer Manag Res*, 2021, 13:1551-1558.
- [11] Zou Y, Zhang H, Li W, et al. Prediction of ipsilateral lateral cervical lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: a combined dual-energy CT and thyroid function indicators study [J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1):221.
- [12] Ramia de Cap M. Multifocal papillary thyroid carcinoma [J]. *Am J Clin Pathol*, 2021, 155(6):913.
- [13] Muzza M. The clonal origin of multifocal papillary thyroid cancer: intrathyroidal spread or independent tumors? [J]. *Minerva Endocrinol (Torino)*, 2021, 46(1):35-44.
- [14] Bansal M, Gandhi M, Ferris LR, et al. Molecular and histopathologic characteristics of multifocal papillary thyroid carcinoma [J]. *Am J Surg Pathol*, 2013, 37(10):1586-1591.
- [15] Campenni A, Ruggeri RM, Giuffrè G, et al. BRAFV600E mutation is associated with increased prevalence of contralateral lymph node metastases in low and low-to-intermediate risk papillary thyroid cancer [J]. *Nucl Med Commun*, 2021, 42(6):611-618.

(收稿日期:2021-06-18)

本文引用格式:王开银, 林凯, 宋彬, 等. 甲状腺乳头状癌患者甲状腺肿瘤特征对颈侧区淋巴结转移的影响 [J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2022, 28(3):73-76. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202221221

Cite this article as: WANG Kaiyin, LIN Kai, SONG Bin, et al. Effect of thyroid tumor characteristics on lateral lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma [J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg*, 2022, 28(3):73-76. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202221221