

DOI:10.16781/j.0258-879x.2016.05.0544

cN0 甲状腺乳头状癌中央区淋巴结转移规律及危险因素分析

顾梓群, 单成祥, 刘佳, 冯云洁, 仇明, 徐昕昀*

第二军医大学长征医院普外三科, 上海 200003

[摘要] **目的** 分析临床颈淋巴结阴性(cN0)单侧甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)患侧及对侧中央区淋巴结转移(central lymph node metastasis, CLNM)的规律及危险因素。**方法** 回顾性分析2014年6月至2015年8月我科收治的46例cN0单侧PTC患者的临床病理资料,包括性别、年龄、癌灶数量、肿瘤直径、腺外浸润情况、是否合并桥本甲状腺炎(Hashimoto thyroiditis, HT)、T分期等,总结cN0单侧PTC患者患侧及对侧CLNM的规律,并应用 χ^2 检验和多元logistic回归模型分析其危险因素。**结果** 患侧及对侧CLNM发生率分别为32.6%(15/46)和21.7%(10/46),在对侧转移的患者中,仅对侧发生CLNM者占70.0%(7/10)。其中T1、T2期患者共发生CLNM 20例(48.8%, 20/41)。单因素分析表明,年龄 <45 岁、肿瘤直径 >1 cm、不合并HT与患侧CLNM有关($P<0.05$),所有临床病理因素均与对侧CLNM无关($P>0.05$)。多因素分析表明,肿瘤直径 >1 cm($OR=4.890, P=0.044$)是患侧CLNM的独立危险因素,而合并HT($OR=0.086, P=0.034$)是患侧CLNM的保护因素;多灶癌($OR=7.60, P=0.038$)是对侧CLNM的独立危险因素。在仅发生患侧CLNM和仅发生对侧CLNM的患者中,合并HT时更易发生对侧CLNM($P<0.05$)。**结论** 在cN0单侧PTC患者中,患侧CLNM最为常见,也可仅发生对侧CLNM;T1、T2期患者CLNM率较高,建议行预防性中央区淋巴结清扫(prophylactic central lymph node dissection, PCND);肿瘤直径 >1 cm时,建议行患侧PCND;肿瘤为多灶癌、合并HT时,行对侧PCND价值更大。

[关键词] 甲状腺肿瘤;乳头状癌;中央区淋巴结转移;危险因素

[中图分类号] R 736.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2016)05-0544-04

Patterns and predictive factors of central lymph node metastasis in cN0 papillary thyroid carcinoma

GU Zi-qun, SHAN Cheng-xiang, LIU Jia, FENG Yun-jie, QIU Ming, XU Xin-yun*

Department of General Surgery (III), Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

[Abstract] **Objective** To evaluate the patterns and predictive factors of ipsilateral and contralateral central lymph node metastasis (CLNM) in the unilateral papillary thyroid carcinoma (PTC) patients with clinically node-negative neck (cN0). **Methods** We retrospectively reviewed the clinicopathological characteristics of 46 patients with cN0 unilateral PTC, including gender, age, multiplicity, tumor size, extrathyroidal extension, Hashimoto thyroiditis (HT), and T stage. Chi-square test and logistic regression were used to evaluate the patterns and predictive factors of ipsilateral and contralateral CLNM in cN0 unilateral PTC patients. **Results** Ipsilateral CLNM and contralateral CLNM were present in 32.6%(15/46) and 21.7% (10/46) of the patients, respectively. In patients with contralateral CLNM, 70.0% (7/10) had isolated contralateral CLNM without ipsilateral CLNM. Twenty patients of the 41 (48.8%) with T1/T2 stage had CLNM. Univariate analysis showed that tumor size >1 cm, age <45 years and absence of HT were associated with ipsilateral CLNM ($P<0.05$). None of the above clinicopathological characteristics was associated with contralateral CLNM. Multivariate analysis showed that tumor size >1 cm ($OR=4.890, P=0.044$) was the independent predictor of ipsilateral CLNM, and HT ($OR=0.086, P=0.034$) was a protective factor of ipsilateral CLNM. Multifocal cancer was an independent predictor of contralateral CLNM ($OR=7.60, P=0.038$). Compared with isolated ipsilateral CLNM, contralateral CLNM occurred more often in patients with HT ($P<0.05$). **Conclusion** Ipsilateral CLNM is the most frequent in cN0 unilateral PTC patients and contralateral CLNM may independently occur without ipsilateral CLNM. CLNM is frequent in patients at T1/T2 stage and prophylactic central lymph node dissection (PCND) is suggested for these patients. Ipsilateral PCND should be considered in patients with a tumor size >1 cm, while contralateral PCND may be more valuable for patients with multifocal cancer or HT.

[收稿日期] 2015-11-04 **[接受日期]** 2016-01-27

[作者简介] 顾梓群, 硕士生. E-mail: 18321787028@163.com

* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-81885806, E-mail: 13801983169@163.com

[Key words] thyroid neoplasms; papillary carcinoma; central lymph node metastasis; risk factors

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2016, 37(5): 544-547]

甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)是最常见的分化型甲状腺癌,较易发生颈部淋巴结转移^[1],其中中央区淋巴结转移(central lymph node metastasis, CLNM)最常见。然而,对临床颈部淋巴结阴性(cN0)的 PTC 患者而言,是否需要进行预防性中央区淋巴结清扫(prophylactic central lymph node dissection, PCND),尤其是对侧 PCND 争议较大^[2-3]。本研究对 46 例 cN0 单侧 PTC 患者的临床病理资料进行回顾性分析,探讨患侧及对侧 CLNM 的规律及危险因素,期望为 PCND 范围提供一定的临床参考依据。

1 资料和方法

1.1 患者纳入与排除标准 纳入标准:(1)经病理证实为单侧 PTC;(2)淋巴清扫范围为双侧 PCND;(3)cN0 期患者,需满足以下 2 个标准:临床检查未触及肿大淋巴结,或肿大淋巴结最大直径 <2 cm,且质地柔软;术前甲状腺及颈部淋巴结 B 超检查未见肿大淋巴结,或肿大淋巴结最大径 <1 cm,或 $1\sim 2$ cm 但纵横比 >2 ,外形规则,无周边强化、中心性液化坏死、淋巴结旁脂肪间隙消失等表现^[4]。

排除标准:(1)病理证实为双侧甲状腺癌、峡部癌、其他类型甲状腺恶性肿瘤;(2)患有颈部其他肿瘤;(3)既往颈部放射线照射史;(4)二次手术。

1.2 临床病理资料 根据纳入和排除标准选取第二军医大学长征医院普外科同一治疗组 2014 年 6 月至 2015 年 8 月间收治的 PTC 患者,共 46 例纳入本次回顾性分析。女性 40 例,男性 6 例;年龄 $22\sim 78$ 岁,平均 (46.20 ± 11.56) 岁;肿瘤直径 $0.3\sim 2.8$ cm,平均 (1.01 ± 0.59) cm;单灶癌 37 例,多灶癌(2 个及以上癌灶)9 例;合并桥本甲状腺炎(Hashimoto thyroiditis, HT)者 14 例;伴有腺外浸润者 3 例;T1 期 40 例(T1a 期 24 例, T1b 期 16 例),T2 期 1 例,T3 期 3 例,资料缺失 2 例。所有患者术前均行甲状腺及颈部淋巴结 B 超检查,术中均行双侧 PCND,其中 28 例患者行患侧腺叶+峡部切除+双侧 PCND,18 例患者行甲状腺全切+双侧 PCND。

1.3 PCND 范围界定 舌骨以下、无名动脉以上、颈总动脉内侧、区域间的所有淋巴脂肪组织,包括喉

前、气管前及气管旁淋巴结。患侧中央区淋巴结定义为患侧气管旁和气管前淋巴结、对侧中央区淋巴结定义为对侧气管旁淋巴结^[5]。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 12.1 软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,计数资料以百分率表示。分类资料的组间比较采用 χ^2 检验,多因素分析使用 logistic 回归分析。检验水准(α)为 0.05。

2 结果

2.1 中央区淋巴结转移情况 46 例患者中,CLNM 者(包括患侧和对侧)共 22 例(47.8%),其中 T1、T2 期患者共发生 CLNM 20 例(48.8%,20/41)。发生患侧 CLNM 者 15 例(32.6%),发生对侧 CLNM 者 10 例(21.7%);在对侧 CLNM 中,仅对侧发生 CLNM 者占 70.0%(7/10)。患侧 PCND 清扫淋巴结个数为 $0\sim 14$ 个,平均 (4.61 ± 3.14) 个,其中转移个数为 $0\sim 5$ 个,平均 (0.78 ± 1.41) 个;对侧 PCND 清扫淋巴结个数 $0\sim 12$ 个,平均 (3.61 ± 2.87) 个,其中转移个数为 $0\sim 3$ 个,平均 (0.33 ± 0.73) 个。

2.2 患侧中央区淋巴结转移的危险因素分析 单因素分析表明,年龄 <45 岁、肿瘤直径 >1 cm、不合并 HT 与患侧 CLNM 有关($P<0.05$)。详见表 1。多因素分析表明,肿瘤直径 >1 cm(OR=4.890, 95%CI: 1.040~22.980, $P=0.044$)是 cN0 单侧 PTC 患侧 CLNM 的独立危险因素,合并 HT(OR=0.086, 95%CI: 0.009~0.832, $P=0.034$)是患侧 CLNM 的保护因素。

2.3 对侧中央区淋巴结转移的危险因素分析 单因素分析表明,对侧 CLNM 与性别、年龄、肿瘤直径、是否存在腺外浸润、是否合并 HT、是否有患侧 CLNM 均无关($P>0.05$)。详见表 1。多因素分析表明,多灶癌是 cN0 单侧 PTC 对侧 CLNM 的独立危险因素(OR=7.609, 95%CI: 1.118~51.785, $P=0.038$)。

2.4 仅患侧发生 CLNM 和仅对侧发生 CLNM 患者的临床病理因素比较 将 12 例仅患侧发生 CLNM 患者和 7 例仅对侧发生 CLNM 患者的临床病理因素进行比较,结果显示,合并 HT 者对侧 CLNM 率更高($P<0.05$),而其他因素在两组之间差异无统计学意义($P>0.05$)。详见表 2。

表1 患侧和对侧 CLNM 相关临床病理因素单因素分析

Tab 1 Univariate analysis of clinicopathological factors related to ipsilateral and contralateral CLNM

Clinicopathological factor	N	Ipsilateral CLNM		Contralateral CLNM	
		n(%)	P	n(%)	P
Sex			0.056		0.460
Female	40	11(27.5)		8(20.0)	
Male	6	4(66.7)		2(33.3)	
Age (year)			0.047		0.685
≥45	25	5(20.0)		6(24.0)	
<45	21	10(47.6)		4(19.0)	
Tumor size ^a d/cm			0.012		0.947
≤1	26	5(19.2)		6(23.1)	
>1	18	10(55.6)		4(22.2)	
Multiplicity			0.398		0.066
Solitary	37	11(29.7)		6(16.2)	
Multiple	9	4(44.4)		4(44.4)	
Hashimoto thyroiditis			0.015		0.129
Present	14	1(7.1)		5(35.7)	
Absent	32	14(43.8)		5(15.6)	
Extrathyroidal extension			0.978		0.615
Positive	3	1(33.3)		1(33.3)	
Negative	43	14(32.6)		9(20.9)	
Ipsilateral CLNM					0.842
Positive	15			3(20.0)	
Negative	31			7(22.6)	

a: Missing data. CLNM: Central lymph node metastasis

表2 仅患侧和仅对侧 CLNM 临床病理因素比较
Tab 2 Clinicopathological factors in isolated ipsilateral CLNM and isolated contralateral CLNM

Clinicopathological factor	N	Ipsilateral CLNM only	Contralateral CLNM only	P
Sex				
Female	15	9(60.0)	6(40.0)	0.581
Male	4	3(75.0)	1(25.0)	
Age (year)				
≥45	9	4(44.4)	5(55.6)	0.109
<45	10	8(80.0)	2(20.0)	
Tumor size d/cm				
≤1	9	4(44.4)	5(55.6)	0.109
>1	10	8(80.0)	2(20.0)	
Multiplicity				
Solitary	15	10(66.7)	5(33.3)	0.539
Multiple	4	2(50.0)	2(50.0)	
Hashimoto thyroiditis				
Present	4	0(0.0)	4(100.0)	0.003
Absent	15	12(80.0)	3(20.0)	
Extrathyroidal extension				
Positive	2	1(50.0)	1(50.0)	0.683
Negative	17	11(64.7)	6(35.3)	

CLNM: Central lymph node metastasis

PCND,一直存在争议^[2-3]。美国 ATA 指南建议仅对 T3、T4 期患者行 PCND^[5],而本研究中 T1、T2 期患者占有较大比例(89.1%,41/46),且 CLNM 率高达 48.8%(20/41),该结果与国内报道(CLNM 率为 43.63%)^[7]相似,因此,我们认为 T1、T2 期 PTC 患者也有行 PCND 的临床价值。

cN0 期 PTC 的 CLNM 率为 47.8%(22/46),患侧 CLNM 率为 32.6%(15/46),对侧 CLNM 率为 21.7%(10/46),该结果表明 cN0 期 PTC 常见 CLNM,且最常见于患侧,这与前人的研究结果^[8-9]相符,因此常规行患侧 PCND 有重要价值。此外,10 例对侧 CLNM 的患者中有 7 例(占对侧转移 70.0%)不伴患侧 CLNM,而仅发生对侧 CLNM;这与 Ahn 等^[10]的研究结果(27 例对侧 CLNM 中有 6 例仅发生对侧 CLNM)相似;因此我们认为选择性地行对侧 PCND 亦有较大价值。

既往研究表明肿瘤直径>1 cm 更易发生患侧 CLNM^[9],本研究中肿瘤直径>1 cm 是患侧 CLNM 的独立危险因素,因此肿瘤直径越大,cN0 期 PTC 行 PCND 的价值越大。本研究中年龄<45 岁是患侧转移的危险因素,虽然这一结果与 AJCC 并不相符,但也有既往研究^[11]支持本研究的结果。Lee 等^[9]指出男性是患侧 CLNM 的独立危险因素,而本

3 讨论

CLNM 是影响 PTC 患者复发及远期生存率的危险因素^[1,6],然而关于 cN0 期 PTC 是否应行

研究中性别与 CLNM 无关,这与大部分研究^[8,11]中的结论相符。

HT 与 PTC 转移的关系一直存有争议^[12-13]。Liang 等^[12]研究表明合并 HT 与 CLNM 不相关,而 Konturek 等^[13]认为合并 HT 的多灶 PTC 和淋巴结转移密切相关。本研究中,合并 HT 是患侧 CLNM 的保护性因素,可能是由于 HT 中浸润的淋巴细胞对癌细胞在患侧转移起到一定的限制作用。此外,我们发现合并 HT 者更易发生对侧 CLNM,这可能是由于 HT 对局部淋巴循环影响较大,导致异常淋巴通路开放,从而引发对侧 CLNM。

腺外浸润通常被认为是 PTC 淋巴结转移的危险因素,且是临床和病理转归的独立危险因素^[13],然而也有研究表明,不论是患侧 CLNM 还是对侧 CLNM,腺外浸润均不是其独立危险因素^[8-9]。本研究也得到了类似结果,但本研究中发生腺外浸润的患者所占比例较少,不排除因此造成的统计学误差。

较多研究表明患侧 CLNM 是对侧 CLNM 的独立危险因素^[8-9,11],因此,可以根据患侧中央区淋巴结冰冻病理的结果决定是否行对侧 PCND^[14]。此外,本研究中亦证实多灶癌是对侧 CLNM 的独立危险因素,且同时发生双侧 CLNM 者主要为多灶癌。因此,对于多灶癌患者,我们也建议行双侧 PCND。

综上所述,在 cN0 单侧 PTC 患者中,患侧 CLNM 最为常见,也可仅发生对侧 CLNM。T1、T2 期患者 CLNM 率较高,建议行预防性 PCND;肿瘤直径>1 cm,建议行患侧 PCND;肿瘤为多灶癌、合并 HT 时,行对侧 PCND 价值更大。由于本研究样本量较少,且为回顾性分析,因此结果会存在一定偏倚,后续仍需进行多中心、大样本、前瞻性的研究来进一步验证这些结论。

[参考文献]

[1] 中华医学会内分泌学会,中华医学会外科学分会,中国抗癌协会头颈肿瘤专业委员会,中华医学会核医学分会. 甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南[J]. 中国肿瘤临床,2012,39:1249-1272.

[2] Giordano D, Valcavi R, Thompson G B, Pedroni C, Renna L, Gradoni P, et al. Complications of central neck dissection in patients with papillary thyroid carcinoma: results of a study on 1 087 patients and review of the literature [J]. *Thyroid*, 2012, 22: 911-917.

[3] Glover A R, Gundara J S, Norlén O, Lee J C, Sidhu S B. The pros and cons of prophylactic central neck dissection in papillary thyroid carcinoma [J]. *Gland Surg*, 2013, 2: 196-205.

[4] Kouvaraki M A, Shapiro S E, Fornage B D, Edeiken-Monro B S, Sherman S I, Vassilopoulou-Sellin R, et al. Role of preoperative ultrasonography in the surgical management of patients with thyroid cancer [J]. *Surgery*, 2003, 134: 946-955.

[5] American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer1; Cooper D S, Doherty G M, Haugen B R, Kloos R T, Lee S L, Mandel S J, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer[J]. *Thyroid*, 2009, 19: 1167-1214.

[6] Lundgren C I, Hall P, Dickman P W, Zedenius J. Clinically significant prognostic factors for differentiated thyroid carcinoma: a population-based, nested case-control study[J]. *Cancer*, 2006, 106: 524-531.

[7] 向俊,吴毅. 甲状腺癌临床诊治新特点(附 572 例临床分析)[J]. *中国实用外科杂志*, 2008, 28: 365-367.

[8] Eun Y G, Lee Y C, Kwon K H. Predictive factors of contralateral paratracheal lymph node metastasis in papillary thyroid cancer: prospective multicenter study[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2014, 150: 210-215.

[9] Lee K E, Chung I Y, Kang E, Koo do H, Kim K H, Kim S W, et al. Ipsilateral and contralateral central lymph node metastasis in papillary thyroid cancer: patterns and predictive factors of nodal metastasis[J]. *Head Neck*, 2013, 35: 672-676.

[10] Ahn B H, Kim J R, Jeong H C, Lee J S, Chang E S, Kim Y H. Predictive factors of central lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma[J]. *Ann Surg Treat Res*, 2015, 88: 63-68.

[11] Roh J L, Kim J M, Park C L. 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: 2245-2250.

[12] Liang K, He L, Dong W, Zhang H. Risk factors of central lymph node metastasis in cN0 papillary thyroid carcinoma: a study of 529 patients[J]. *Med Sci Monit*, 2014, 20: 807-811.

[13] Konturek A, Barczyński M, Nowak W, Wierchowski W. Risk of lymph node metastases in multifocal papillary thyroid cancer associated with Hashimoto's thyroiditis[J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2014, 399: 229-236.

[14] Raffaelli M, De Crea C, Sessa L, Giustacchini P, Bellantone R, Lombardi C P. Can intraoperative frozen section influence the extension of central neck dissection in cN0 papillary thyroid carcinoma? [J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2013, 398: 383-388.