

DOI:10.16781/j.0258-879x.2018.01.0101

· 短篇论著 ·

5 mm 及以下 cN0 甲状腺乳头状微小癌中央区淋巴结转移规律及危险因素分析

于 昊¹, 王 强², 查斯洛², 饶文胜², 张 伟², 仇 明², 单成祥^{2*}

1. 第二军医大学海军医学系学员 1 队, 上海 200433

2. 第二军医大学长征医院普外三科, 上海 200003

[摘要] **目的** 探讨肿瘤最大径 ≤ 5 mm 的临床颈部淋巴结阴性 (cN0) 甲状腺乳头状微小癌 (PTMC) 患者中央区淋巴结转移 (CLNM) 的规律及危险因素。**方法** 纳入 2011 年 1 月至 2015 年 12 月第二军医大学长征医院普外三科收治的 186 例肿瘤最大径 ≤ 5 mm 的 cN0 PTMC 患者, 回顾性分析患者的临床病理资料, 包括性别、年龄、肿瘤部位、是否双侧癌、是否多灶癌、是否腺外侵犯、是否合并桥本甲状腺炎, 以及组织病理免疫组化结果等, 总结肿瘤最大径 ≤ 5 mm 的 PTMC 患者的 CLNM 规律, 并应用 χ^2 检验、多元 logistic 回归分析其危险因素。**结果** 186 例肿瘤最大径 ≤ 5 mm 的 cN0 PTMC 患者中, 发生 CLNM 者 58 例 (31.2%)。预防性中央区淋巴结清扫淋巴结个数为 0~14 个, 平均 (4.92 \pm 6.82) 个, 其中转移个数为 0~5 个, 平均 (0.78 \pm 1.41) 个; 转移淋巴结数目/清扫淋巴结数目百分比为 0%~100%, 平均 (50 \pm 28)%。单因素分析结果显示, 性别、肿瘤多发灶是肿瘤最大径 ≤ 5 mm PTMC 患者 CLNM 发生的影响因素 ($P < 0.05$)。多因素分析结果显示, 男性、肿瘤多发灶均是肿瘤最大径 ≤ 5 mm 的 PTMC 患者发生 CLNM 的独立危险因素 ($P < 0.05$)。**结论** 对男性、肿瘤多发灶的最大径 ≤ 5 mm 的 cN0 PTMC 患者行预防性中央区淋巴结清扫的价值较大。

[关键词] 乳头状甲状腺癌; 甲状腺微小癌; 中央淋巴结; 转移; 危险因素

[中图分类号] R 653; R 736.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2018)01-0101-04

Patterns and risk factors of central lymph node metastasis in cN0 papillary thyroid microcarcinoma with tumor maximum diameter of 5 mm or below

YU Hao¹, WANG Qiang², ZHA Si-luo², RAO Wen-sheng², ZHANG Wei², QIU Ming², SHAN Cheng-xiang^{2*}

1. The First Student Team, Faculty of Naval Medicine, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

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

[Abstract] **Objective** To investigate the patterns and risk factors of central lymph node metastasis (CLNM) in the clinically node-negative neck (cN0) papillary thyroid microcarcinoma (PTMC) patients with tumor maximum diameter ≤ 5 mm. **Methods** A total of 186 patients with cN0 PTMC (tumor maximum diameter ≤ 5 mm) were enrolled from Department of General Surgery (III), Changzheng Hospital, Second Military Medical University from Jan. 2011 to Dec. 2015. The clinicopathological characteristics of the patients were retrospectively analyzed, including gender, age, tumor location, bilateral carcinoma, multiplicity, extrathyroidal invasion, Hashimoto thyroiditis, and immunohistochemical results. χ^2 test and logistic regression were used to evaluate the patterns and risk factors of CLNM in cN0 PTMC patients. **Results** In this study, 58 (31.2%) of 186 patients with cN0 PTMC (tumor maximum diameter ≤ 5 mm) developed CLNM. The average number of lymph nodes in prophylactic lymph node dissection was 4.92 \pm 6.82 (ranged from 0 to 14), with the average number of metastatic lymph nodes being 0.78 \pm 1.41 (ranged from 0 to 5). The average ratio of metastatic lymph nodes number/dissected lymphatic nodes number was (50 \pm 28)% (ranged from 0% to 100%). Univariate analysis showed that gender and multifocal tumor were risk factors of CLNM ($P < 0.05$). Multivariate analysis showed that male and multifocal tumor were independent risk factors of CLNM in PTMC (tumor maximum diameter ≤ 5 mm) patients ($P < 0.05$). **Conclusion** Prophylactic central lymph node dissection may be more valuable for male cN0 PTMC (tumor maximum diameter ≤ 5 mm) patients with multifocal tumors.

[Key words] papillary thyroid carcinoma; thyroid microcarcinoma; central lymph node; metastasis; risk factor

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2018, 39(1): 101-104]

[收稿日期] 2017-06-03

[接受日期] 2017-10-25

[作者简介] 于 昊, 第二军医大学海军临床医学专业 2012 级学员. E-mail: yuhao30@163.com

*通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-81885805, E-mail: chengxiangshan@hotmail.com

近年来,肿瘤最大径 ≤ 1 cm 的甲状腺乳头状微小癌 (papillary thyroid microcarcinoma, PTMC) 在甲状腺恶性肿瘤中的比例有所提升,中央区淋巴结转移 (central lymph node metastasis, CLNM) 是甲状腺癌最常见的转移途径,但对于肿瘤直径 ≤ 1 cm 的 PTMC 是否需行预防性中央区淋巴结清扫术 (prophylactic central lymph node dissection, PCND) 争议仍较大^[1]。最大径 ≤ 5 mm 和最大径 > 5 mm 且 ≤ 1 cm 的甲状腺癌虽然都属 PTMC, 但有研究表明二者的 CLNM 发生率不同^[2]。本研究对 186 例肿瘤最大径 ≤ 5 mm 的临床颈部淋巴结阴性 (cN0) PTMC 患者的临床病理资料进行回顾性分析, 探讨 CLNM 的规律及危险因素, 期望为临床工作提供一定指导。

1 资料和方法

1.1 病例纳入与排除标准 纳入标准: (1) 组织病理证实为甲状腺乳头状癌。(2) 肿瘤最大直径 ≤ 5 mm。(3) 行 PCND。(4) cN0 需满足以下 2 个标准, 即临床未触及肿大淋巴结, 或肿大淋巴结最大直径 < 2 cm, 且质地柔软; 术前超声检查未见肿大淋巴结, 或肿大淋巴结最大径 < 1 cm, 或为 $1 \sim 2$ cm 且纵横比 > 2 , 肿瘤外形规则, 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^[3-4]。(5) 桥本甲状腺炎 (Hashimoto thyroiditis, HT) 需满足超声提示 HT、甲状腺过氧化物酶抗体 (TPO-Ab) 阳性、病理结果提示符合 HT 的任意一个标准^[5]。排除标准: (1) 临床、病理资料不全; (2) 甲状腺癌合并远处转移。

1.2 临床病理资料 2011 年 1 月 1 日至 2015 年 12 月 31 日第二军医大学长征医院普外三科共收治甲状腺恶性肿瘤患者 2 207 例, 满足纳入排除标准的 cN0 PTMC 患者共 186 例, 其中男性 50 例、女性 136 例, 男女比为 1:2.72。中位年龄 43 (22~77) 岁, ≤ 45 岁者 94 例 (50.5%, 94/186)、 > 45 岁者 92 例 (49.5%, 92/186)。右侧 PTMC 85 例, 左侧 PTMC 81 例, 峡部 PTMC 2 例, 双侧 PTMC 18 例; 单灶 PTMC 147 例 (79.0%, 147/186), 多灶 PTMC 39 例 (21.0%, 39/186); 16 例 (8.6%, 16/186) PTMC 患者存在包膜侵犯; 32 例 (17.2%, 32/186) 合并 HT。单侧 PTMC 患者行单侧腺叶+单侧 PCND, 双侧及峡

部 PTMC 患者行全甲状腺切除+双侧 PCND。根据送检的中央区组织病理结果, 记录发生 CLNM 的患者例数、阳性淋巴结清扫数量、总淋巴结清扫数量, 统计患者 CLNM 的发生率。186 例患者肿瘤标本中共有 108 例检测细胞角蛋白 19 (CK19), 其中 107 例阳性; 75 例检测 CD56, 其中 15 例阳性; 111 例检测甲状腺过氧化物酶 (TPO), 16 例阳性; 84 例检测半乳糖凝集素 3 (galectin-3), 82 例阳性; 91 例检测人骨髓内皮细胞 1 (HBME-1), 57 例阳性; 91 例检测甲状腺转录因子 1 (TTF-1), 88 例阳性; 71 例检测 Ki-67, 其中 9 例 $< 5\%$ 。

1.3 统计学处理 应用 Excel 2016 软件行数据收集, SPSS 19.0 软件行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 计数资料以百分比表示。单因素分析采用 χ^2 检验, 多因素分析采用 logistic 回归分析。所有检验均采用双侧检验。检验水准 (α) 为 0.05。

2 结果

2.1 CLNM 发生情况 58 例 (31.2%, 58/186) 患者发生 CLNM, 其中肿瘤最大径为 1 mm 2 例、2 mm 6 例、3 mm 16 例、4 mm 6 例、5 mm 28 例。PCND 淋巴结个数为 0~14 个, 平均 (4.92 \pm 6.82) 个, 其中转移个数为 0~5 个, 平均 (0.78 \pm 1.41) 个; 转移淋巴结数目/清扫淋巴结数目百分比为 0%~100%, 平均 (50 \pm 28)%。

2.2 CLNM 的危险因素分析结果 男性患者中发生 CLNM 者 26 例 (52.0%, 26/50), 女性患者中 32 例 (23.5%, 32/136) 出现转移; 年龄 ≤ 45 岁患者中发生 CLNM 者 31 例 (33.0%, 31/94), > 45 岁患者中 27 例 (29.3%, 27/92) 出现转移; 双侧 PTMC 患者中发生 CLNM 8 例 (44.4%, 8/18), 单侧及峡部患者中 50 例 (29.8%, 50/168) 出现转移; 多灶 PTMC 患者中 20 例 (51.3%, 20/39) 发生 CLNM, 单灶患者中 38 例 (25.9%, 38/147) 出现转移; 包膜侵犯和无包膜侵犯患者中分别有 5 例 (31.2%, 5/16) 和 53 例 (31.2%, 53/170) 发生 CLNM; 合并 HT 患者中发生 CLNM 10 例 (31.2%, 10/32), 不合并 HT 的患者中 48 例 (31.2%, 48/154) 出现转移。男性、年龄 ≤ 45 岁、双侧病灶、多发灶的 PTMC 患者的 CLNM 发生率较高, 而女性、年龄 > 45 岁、单侧病灶、单发灶患者的 CLNM 发生率较低。有无包膜侵犯和是

否合并 HT 并不增加 PTMC 患者的 CLNM 发生率 ($P>0.05$)；肿瘤最大径为 1 mm 患者的 CLNM 发生率 (67.0%, 2/3) 最高。CK19 阳性、TPO 阴性、galectin-3 阴性患者的 CLNM 发生率分别高于 CK19 阴性、TPO 阳性、galectin-3 阳性的患者 [38.3% (41/107) vs 0 (0/1)、38.9% (37/95) vs 25.0% (4/16)、50.0% (1/2) vs 39.0% (32/82)], 但差异无统计学意义 ($P>0.05$)。CD56 阳性或阴性 [26.7% (4/15) vs 26.7% (16/60)]、HBME-1 阳性或阴性 [31.6% (18/57) vs 35.3% (12/34)]、TTF-1 阳性或阴性 [37.5% (33/88) vs 33.3% (1/3)]、Ki-67 值 $<5\%$ 或 $5\% \sim 10\%$ [55.6% (5/9) vs 37.1% (23/62)] PTMC 患者的 CLNM 发生率差异也均无统计学意义 ($P>0.05$)。

单因素分析结果显示, 性别、是否为多发灶是肿瘤最大径 ≤ 5 mm 的 cN0 PTMC 患者发生 CLNM 的影响因素 ($P<0.05$), 见表 1。将性别、肿瘤是否多发这两项危险因素纳入多元 logistic 回归模型分析, 结果显示男性与肿瘤多发灶均为肿瘤最大径 ≤ 5 mm 的 cN0 PTMC 患者发生 CLNM 的独立危险因素 ($P<0.05$), 见表 2。

3 讨论

近年来, 随着超声诊断准确性的提升及超声引导下细针穿刺的广泛应用, PTMC 的检出率逐年上升^[6]。与甲状腺乳头状癌一致, CLNM 也是影响 PTMC 患者肿瘤复发、转移和远期生存的重要危险因素^[7-8]。但是由于 PTMC 病程进展缓慢、预后良好, 所以对 PTMC 患者是否行 PCND 一直存在争议^[1], 而对于肿瘤最大径更小如 ≤ 5 mm 的 PTMC, 国内外报道更为少见。

文献报道肿瘤最大径是影响甲状腺乳头状癌发生 CLNM 的独立危险因素, 但对于 ≤ 1 cm 的 PTMC 而言, 虽然最大径 ≤ 5 mm 和最大径 > 5 mm 且 ≤ 1 cm 都属于其范畴, 但学者认为二者的生物学特性可能不同^[2]。本研究表明 186 例最大径 ≤ 5 mm 的 PTMC 患者中有 58 例 (31.2%) 发生 CLNM, 这与国内外报道范围 (24.1%~64.1%)^[4,6] 一致。此外, 按肿瘤直径划分, 本研究中最大径分别为 1、2、3、4、5 mm 的 PTMC 患者的 CLNM 发生率分别为 67.0%、27.3%、35.6%、17.1%、34.6%, 转移率约 17.1%~67.0%, 与文献报道^[4,6] 范围一致。因此, 我们认为即使对于肿瘤最大径 ≤ 5 mm 的 cN0 PTMC 患者, 仍有施行 PCND 的临床价值。

表 1 186 例肿瘤最大径 ≤ 5 mm cN0 PTMC 患者发生 CLNM 的单因素分析结果

参数	发生 CLNM N=58	未发生 CLNM N=128	χ^2 值	P 值
性别			13.809	0.000
男	26 (44.8)	24 (18.8)		
女	32 (55.2)	104 (81.2)		
年龄			0.286	0.637
≤ 45 岁	31 (53.4)	63 (49.2)		
> 45 岁	27 (46.6)	65 (50.8)		
肿瘤部位			2.487	0.478
左侧	24 (41.4)	57 (44.5)		
右侧	26 (44.8)	59 (46.1)		
峡部	0 (0.0)	2 (1.6)		
双侧	8 (13.8)	10 (7.8)		
肿瘤最大径			5.966	0.202
1 mm	2 (3.4)	1 (0.8)		
2 mm	6 (10.3)	16 (12.5)		
3 mm	16 (27.6)	29 (22.7)		
4 mm	6 (10.3)	29 (22.7)		
5 mm	28 (48.3)	53 (41.4)		
多发灶			9.290	0.003
是	20 (34.5)	19 (14.8)		
否	38 (65.5)	109 (85.2)		
包膜侵犯			0.000	1.000
是	5 (8.6)	11 (8.6)		
否	53 (91.4)	117 (91.4)		
合并 HT			0.000	1.000
是	10 (17.2)	22 (17.2)		
否	48 (82.8)	106 (82.8)		
CK19 ^a			0.618	1.000
阳性	41 (70.7)	66 (51.6)		
阴性	0 (0.0)	1 (0.8)		
CD56 ^a			0.000	1.000
阳性	4 (6.9)	11 (8.6)		
阴性	16 (27.6)	44 (34.4)		
TPO ^a			1.144	0.403
阳性	4 (6.9)	12 (9.4)		
阴性	37 (63.8)	58 (45.3)		
Galectin-3 ^a			0.099	1.000
阳性	32 (55.2)	50 (39.1)		
阴性	1 (1.7)	1 (0.8)		
HBME-1 ^a			0.133	0.819
阳性	18 (31.0)	39 (30.5)		
阴性	12 (20.7)	22 (17.2)		
TTF-1 ^a			0.022	1.000
阳性	33 (56.9)	55 (43.0)		
阴性	1 (1.7)	2 (1.6)		
Ki-67 ^a			1.121	0.242
$< 5\%$	5 (8.6)	4 (3.2)		
$5\% \sim 10\%$	23 (39.7)	39 (30.5)		

^a: 部分患者未行相关检查. cN0: 临床颈部淋巴结阴性; PTMC: 甲状腺乳头状微小癌; CLNM: 中央区淋巴结转移; HT: 桥本甲状腺炎; CK19: 细胞角蛋白 19; TPO: 甲状腺过氧化物酶; Galectin-3: 半乳糖凝集素 3; HBME-1: 人骨髓内皮细胞 1; TTF-1: 甲状腺转录因子 1

表2 肿瘤最大径 ≤ 5 mm cN0 PTMC 患者发生 CLNM 的 logistic 回归分析结果

参数	B	SE	Wald	df	P 值	Exp (B)
男性	1.182	0.356	11.037	1	0.001	3.261
多发灶	-0.999	0.386	6.703	1	0.010	0.368
常数	-0.391	0.357	1.203	1	0.273	0.676

cN0: 临床颈部淋巴结阴性; PTMC: 甲状腺乳头状微小癌; SE: 标准误差; CLNM: 中央区淋巴结转移

本研究从 PTMC 发生 CLNM 的临床规律出发, 对患者性别、年龄、肿瘤部位、是否多灶癌、是否腺外侵犯、是否合并 HT, 以及组织病理的免疫组化结果等常见危险因素行单因素分析, 结果提示性别和是否多灶癌为肿瘤最大径 ≤ 5 mm PTMC 发生 CLNM 的影响因素, 进一步行多因素回归分析发现, 男性和多灶癌均为发生 CLNM 的独立危险因素。肿瘤最大径 ≤ 5 mm 的 PTMC 患者的 CLNM 发生率存在明显的性别差异, 男性 PTMC 患者的 CLNM 发生率明显高于女性患者 (52.0% vs 23.5%), 虽然目前国内外相关指南均未将性别列为甲状腺癌复发转移的危险因素, 但已有文献证据支持男性是甲状腺癌淋巴结转移的危险因素^[9]。多灶癌是肿瘤最大径 ≤ 5 mm 的 PTMC 患者发生 CLNM 的独立危险因素, 其往往具有较为激进的生物学特性, 容易侵及淋巴结, 因此, 对于多灶癌患者手术范围应该彻底, 施行全甲状腺切除加双侧 PCND。本研究发现, 是否侵犯包膜、是否合并 HT 对 CLNM 发生无明显影响, 这两项指标与甲状腺乳头状癌发生及转移的关系一直存有争议^[10]。多数研究认为此两项与 CLNM 均不相关^[11-12], 有研究还推测 HT 中浸润的淋巴细胞对癌细胞的 CLNM 具有一定限制作用^[4]。本研究对 PTMC 组织样本的各项免疫组化指标进行了分析, 发现无一项指标与 CLNM 有关, 即使是代表肿瘤恶性程度的 Ki-67 也未得出阳性结果, 表明对于总体预后良好的 PTMC, 临床参数与肿瘤参数可能比分子免疫指标对 CLNM 的预测更可靠。

综上, 对于肿瘤最大径 ≤ 5 mm 的 PTMC 患者, 尤其当患者为男性或肿瘤为多发灶时, 施行 PCND 的临床价值较大。由于本研究仅分析了单中心的临床资料, 样本量较少, 且为回顾性分析, 因此仍需多中心、大样本、前瞻性的随机对照研究进一步证明。

[参 考 文 献]

- [1] 李茵, 杨中元, 李秋梨, 王曦, 张詮, 郭朱明. 分化型甲状腺癌区域淋巴结清扫策略及争议[J]. 中国实用外科杂志, 2015, 35: 642-646.
- [2] ZHANG L, WEI W J, JI Q H, ZHU Y X, WANG Z Y, WANG Y, 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.
- [3] 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: 946-954.
- [4] 顾梓群, 单成祥, 刘佳, 冯云洁, 仇明, 徐昕昀. 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[J]. 第二军医大学学报, 2016, 37: 544-547.
- [5] GU Z Q, SHAN C X, LIU J, FENG Y J, QIU M, XU X Y. Patterns and predictive factors of central lymph node metastasis in cN0 papillary thyroid carcinoma[J]. Acad J Sec Mil Med Univ, 2016, 37: 544-547.
- [6] 郑蓉, 张丹. 桥本甲状腺炎的诊断进展[J/CD]. 中华临床医师杂志(电子版), 2013, 7: 1687-1689.
- [7] LEBoulleux S, Tuttle R M, Pacini F, Schlumberger M. Papillary thyroid microcarcinoma: time to shift from surgery to active surveillance?[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2016, 4: 933-942.
- [8] 张浩. 甲状腺微小乳头状癌外科治疗争议与共识[J]. 中国实用外科杂志, 2016, 36: 504-508.
- [9] 中华医学会内分泌学会, 中华医学会外科学分会, 中国抗癌协会头颈部肿瘤专业委员会, 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.
- [10] 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.
- [11] 田文. 甲状腺微小乳头状癌诊治的若干热点和探讨[J]. 外科理论与实践, 2016, 21: 282-287.
- [12] 陈征, 董汉华, 叶真. 合并桥本病的甲状腺乳头状癌的临床研究及外科治疗[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2016, 30: 532-534.
- [13] KIM S S, LEE B J, LEE J C, KIM S J, JEON Y K, KIM M R, et al. Coexistence of Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma: the influence of lymph node metastasis [J]. Head Neck, 2011, 33: 1272-1277.

[本文编辑] 曾奇峰