

早期分化型甲状腺癌中央区淋巴结转移与颈侧区淋巴结转移的相关性

巩雪¹, 孙园园¹, 万毅², 孟慧敏³, 李松朋³, 李孟轩³, 孔静³, 丁嘉璐³, 王邑迪³, 于铭¹, 王廷³, 樊菁³

摘要 目的 探讨早期分化型甲状腺癌患者中央区淋巴结转移与颈侧区淋巴结转移的相关性。方法 收集我院经病理确诊的早期分化型甲状腺癌患者 65 例, 均行甲状腺全切除术+中央区淋巴结及颈侧区淋巴结清扫术, 收集患者性别、年龄, 以及原发灶大小、数目、是否突破包膜或侵犯周围组织、中央区淋巴结和颈侧区淋巴结转移数目等。绘制拟合曲线分析中央区淋巴结转移比例与颈侧区淋巴结转移比例的相关性; 绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析中央区淋巴结转移比例预测颈侧区淋巴结转移比例的诊断效能; 采用 χ^2 检验分析发生中央区淋巴结转移的影响因素。结果 当中央区淋巴结转移比例为 100% 时, 颈侧区淋巴结转移比例为 0.41 ± 0.28 (95% 可信区间: $0.30 \sim 0.52$); 当中央区淋巴结部分转移时, 颈侧区淋巴结转移比例为 0.23 ± 0.22 (95% 可信区间: $0.16 \sim 0.30$), 二者呈正相关(相关系数=0.481, $P < 0.01$)。年龄与中央区淋巴结转移比例呈负相关(相关系数=-0.324, $P < 0.01$)。ROC 曲线分析显示, 中央区淋巴结转移比例预测颈侧区淋巴结转移比例的曲线下面积为 0.738 (95% 可信区间: $0.621 \sim 0.856$, $P < 0.01$)。女性、原发灶突破被膜或侵犯周围组织时更易出现中央区淋巴结全部转移($\chi^2=4.048, 3.993$, 均 $P < 0.05$)。结论 早期分化型甲状腺癌患者中央区淋巴结转移与颈侧区淋巴结转移密切相关; 女性、原发灶突破包膜或侵犯周围组织均为中央区淋巴结全部转移的影响因素。

关键词 超声检查; 分化型甲状腺癌; 中央区淋巴结转移; 颈侧区淋巴结转移

[中图法分类号] R445.1; R736.1

[文献标识码] A

Correlation between central lymph nodes metastasis and cervical lateral lymph nodes metastasis in early differentiated thyroid cancer

GONG Xue¹, SUN Yuanyuan¹, WAN Yi², MENG Huimin³, LI Songpeng³, LI Mengxuan³, KONG Jing³, DING Jiajun³,
WANG Yidi³, YU Ming¹, WANG Ting³, FAN Jing³

1. Department of Ultrasound Medicine, 2. Department of Thyroid, Breast and Vascular Surgery, the First Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an 710032, China. 3. Department of Health Service, Air Force Medical University, Xi'an 710032, China

ABSTRACT Objective To explore the correlation between the lymph nodes metastasis in central region and lateral cervical region in patients with early differentiated thyroid cancer. **Methods** Totally 65 patients with early differentiated thyroid cancer confirmed by pathology in our hospital were collected. All patients underwent total thyroidectomy plus central lymph node dissection and lateral cervical lymph node dissection. The gender, age, and size, number of primary lesions, whether they broken through the capsule or invaded surrounding tissues, the number of lymph node metastases in the central region and lateral cervical region were collected. A fitting curve was drawn to analyze the correlation between the proportion of lymph node metastasis in the central region and that in the lateral cervical region. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the diagnostic efficacy of the proportion of central lymph node metastasis in predicting in the lateral cervical region. χ^2 test was used to analyze the influencing factors of lymph node metastasis in central region. **Results** When the proportion of lymph nodes metastasis in central region was 100%, the proportion of lymph nodes metastasis in lateral cervical region was $0.41 \pm$

基金项目: 西京医院学科助推计划(XJZT18ML17)

作者单位: 1. 空军军医大学第一附属医院超声医学科, 2. 甲乳血管外科, 陕西 西安 710032; 3. 空军军医大学卫生勤务教研室, 陕西 西安 710032

通讯作者: 樊菁, Email: 253314041@qq.com

0.28 (95% confidence interval: 0.30 ~ 0.52). When the proportion of lymph nodes metastasis in central region were partially metastasized, the proportion of lymph nodes metastasis in lateral cervical region was 0.23 ± 0.22 (95% confidence interval: 0.16 ~ 0.30). There was a positive correlation between the two items, with a correlation coefficient of 0.481 ($P < 0.01$). There was a negative correlation between age and proportion of lymph nodes metastasis in central region, with a correlation coefficient of -0.324 ($P < 0.01$). ROC curve analysis showed that the area under the curve of the proportion of lymph nodes metastasis in central region for predicting lateral cervical lymph nodes metastasis proportion was 0.738 (95% confidence interval: 0.621 ~ 0.856, $P < 0.01$). Women and primary lesions were more likely to experience complete lymph nodes metastasis in central region when they break through the capsule or invade tissues ($\chi^2 = 4.048, 3.993$, both $P < 0.05$). **Conclusion** The lymph nodes metastasis in central region is closely related to that in lateral cervical region in patients with early differentiated thyroid cancer. Female gender and the primary tumor breaks through the capsule or invades surrounding tissues are influencing factors for complete central lymph nodes metastasis.

KEY WORDS Ultrasonography; Differentiated thyroid cancer; Metastasis of central lymph nodes; Metastasis of lateral cervical lymph nodes

分化型甲状腺癌是临床最常见的甲状腺癌类型,近年来其发病率迅速升高。我国40岁以下女性中,分化型甲状腺癌尤其是乳头状癌已经成为发病率最高的恶性肿瘤之一^[1]。尽管该病病程进展缓慢,死亡率低,长期预后良好,但颈部淋巴结转移仍是局部复发及远处转移的重要影响因素^[2]。目前分化型甲状腺癌的主要治疗手段为甲状腺切除术及淋巴结清扫术。《甲状腺癌诊疗指南(2022年版)》^[3]指出,当部分中央区淋巴结转移时应清扫患侧中央区淋巴结;术前评估或术中冰冻病理证实为颈侧区淋巴结转移时需清扫颈侧区淋巴结,但并未明确出现中央区淋巴结转移或术前影像学检查提示颈侧区淋巴结转移阴性时,颈侧区淋巴结的处理意见及进行清扫手术的具体时机。本研究通过观察早期分化型甲状腺癌患者中央区淋巴结转移与颈侧区淋巴结转移的相关性,分析可能影响中央区淋巴结转移的影响因素,旨在为临床诊治提供依据。

资料与方法

一、研究对象

收集2021年1月至2023年12月我院甲乳血管外科收治的甲状腺癌患者65例,男23例,女42例;年龄18~74岁,平均(47.86 ± 3.62)岁。纳入标准:①年龄18~80岁;②经穿刺病理确诊或高度可疑分化型甲状腺癌(即至少2次超声检查提示颈侧区淋巴结异常);③经穿刺病理确诊淋巴结转移;④均行甲状腺全切术+中央区淋巴结及颈侧区淋巴结清扫术。排除标准:术后病理提示为良性病变或虽为恶性病变但中央区无淋巴结检出或无转移。本研究经我院医学伦理委员会批准(批准号:KY20241937-C-1号),为回顾性研究故免除患者知情同意。

二、仪器与方法

1. 超声检查:使用 Philips EPIQ7 和迈瑞 Resona R7W 彩色多普勒超声诊断仪, L12-3、L18-5、L14-3 线阵探头, 频率 3 ~ 12 MHz。受检者取平卧位, 充分暴露颈部, 应用二维超声扫查甲状腺及淋巴结引流区域, 观察原发灶大小、数目、是否突破被膜侵犯周围组织, 重点观察中央区及颈侧区淋巴结; 彩色多普勒超声获得淋巴结内部血流分布情况。判断是否存在淋巴结异常, 即出现以下任一超声表现即为异常, 包括淋巴结形态异常(短轴与长轴比值 > 0.5)、淋巴结内囊性改变、钙化、淋巴门消失、团状高回声(回声高于周围正常肌肉组织)、血管分布异常(外周血流或内部及外周混合血流)。

2. 临床资料收集:于电子病历信息系统中提取患者性别、年龄、甲状腺功能、手术记录及术后原发灶病理结果(TNM分期、原发灶是否多发及淋巴结转移情况)等。其中甲状腺功能根据实际检查结果分为甲状腺功能正常、甲状腺功能减低、桥本氏甲状腺炎及二者皆有(同时存在甲状腺功能减低和桥本氏甲状腺炎)。手术记录重点回顾术中原发灶情况,包括是否突破甲状腺被膜、是否侵犯神经或甲状旁腺等,并根据实际情况分为原发灶突破被膜或侵犯周围组织、原发灶无突破无侵犯。淋巴结转移按中央区 and 颈侧区(Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ区)分类,不分左右侧,分别计算淋巴结转移比例,公式为:淋巴结转移比例=阳性淋巴结数目/淋巴结切除数目。

三、统计学处理

应用 SPSS 22.0 统计软件,绘制拟合曲线分析分化型甲状腺癌患者中央区淋巴结转移比例与颈侧区淋巴结转移比例的相关性;绘制受试者工作特征

(ROC)曲线分析中央区淋巴结转移比例预测颈侧区淋巴结转移比例的诊断效能;采用 χ^2 检验分析发生中央区淋巴结转移的影响因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

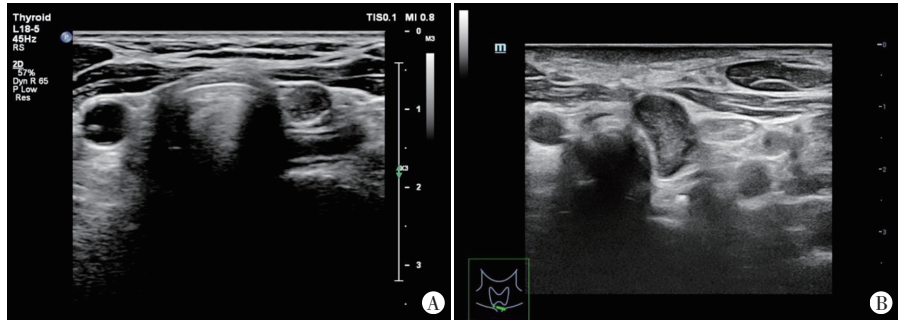
结 果

一、纳入患者临床资料

纳入的65例甲状腺癌患者TNM分期:T1a期9例,T1b期35例,T2期15例,T3期6例;N1a期4例,N1b期61例。其中原发灶突破被膜或侵犯周围组织49例,无突破、无侵犯16例;甲状腺功能正常35例,桥本氏甲状腺炎14例,甲状腺功能减低12例,二者皆有4例;单发46例,多发19例;经病理证实均发生中央区淋巴结转移,颈侧区淋巴结转移61例,未转移4例。

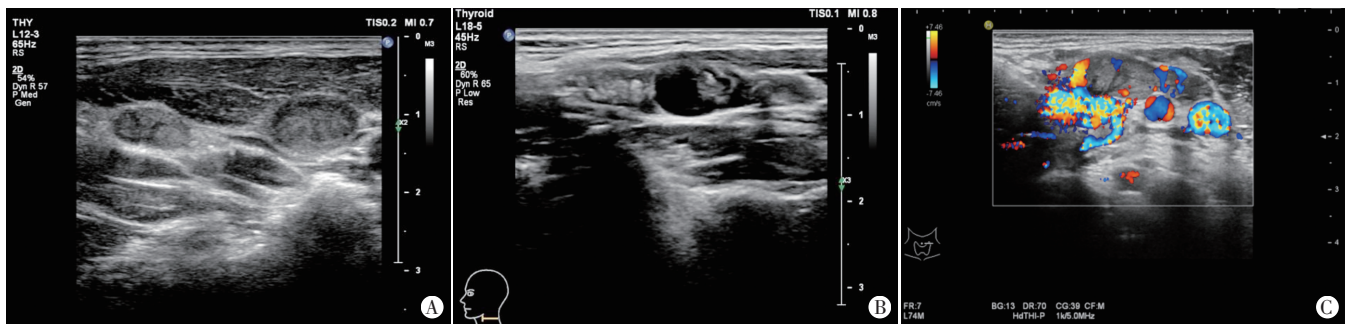
二、中央区淋巴结及颈侧区淋巴结转移的超声图像特征

二维超声显示,转移淋巴结形态接近球形,部分可相互融合,淋巴结内部回声不均匀,淋巴门结构消失,可出现微钙化、液化、回声高于周围肌层的团状高回声,多于淋巴结周边或内部探及血流信号,或于其周边探及混合血流信号。见图1,2。



A:淋巴结位于气管旁,淋巴门结构消失,淋巴结内可见钙化;B:淋巴结形态异常,短轴与长轴比值>0.5,其内呈团状高回声

图1 中央区异常淋巴结超声图



A:淋巴结形态异常,短轴与长轴比值>0.5,淋巴门结构消失,其内呈团状高回声;B:淋巴结囊性改变及钙化;C:淋巴结血流分布异常

图2 颈侧区异常淋巴结超声图

三、中央区淋巴结转移比例与颈侧区淋巴结转移比例的相关性

当中央区淋巴结转移比例为100%时,颈侧区淋巴结转移比例为 0.41 ± 0.28 (95%可信区间:0.30~0.52);当中央区淋巴结部分转移时,颈侧区淋巴结转移比例为 0.23 ± 0.22 (95%可信区间:0.16~0.30)。中央区淋巴结转移比例与颈侧区淋巴结转移比例呈正相关(相关系数=0.481, $P<0.01$);年龄与中央区淋巴结转移比例呈负相关(相关系数=-0.324, $P<0.01$)。以中央区淋巴结转移比例为横坐标,颈侧区淋巴结转移比例为纵坐标,绘制相关性分析散点图,选择线性、三次方和四次方方程分别对散点图进行曲线拟合,结果显示随着中央区淋巴结转移比例升高,颈侧区淋巴结转移比例亦升高($R^2=0.210$, $P<0.01$)。见图3。

四、中央区淋巴结转移比例预测颈侧区淋巴结转移比例的诊断效能

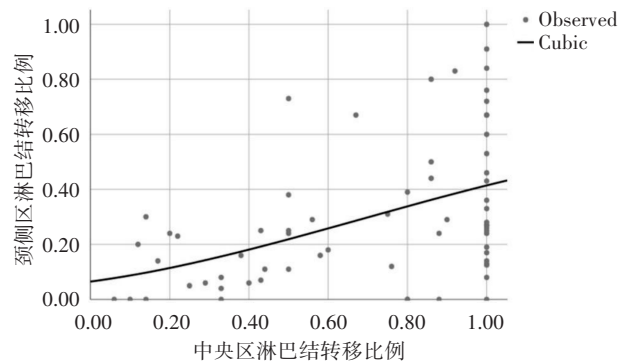


图3 中央区淋巴结转移比例与颈侧区淋巴结转移比例的相关性分析散点图和拟合曲线图

ROC曲线分析显示,中央区淋巴结转移比例预测颈侧区淋巴结转移比例的曲线下面积为0.738(95%可信区间:0.621~0.856, $P<0.01$),截断值为0.30,对应的灵敏度和特异度均为0.65。见图4。二次方回归方程为: $Y=0.310X+0.054X^2+0.052$,其中Y为颈侧区淋巴结

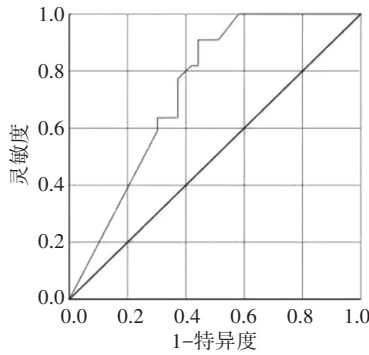


图4 中央区淋巴结转移比例预测颈侧区淋巴结转移比例的ROC曲线图

表1 全部转移组与部分转移组临床资料、超声检查结果比较

组别	性别		T分期			原发灶突破被膜或侵犯周围组织		甲状腺功能				原发灶多发	
	男	女	T1	T2	T3	是	否	甲状腺功能正常	桥本氏甲状腺炎	甲状腺功能减低	二者皆有	是	否
全部转移组(39)	10	29	27	8	4	26	13	10	19	7	3	12	27
部分转移组(26)	13	13	17	7	2	23	3	4	16	5	1	7	19
χ^2 值	4.048		0.423			3.993		1.627				0.112	
P值	0.044		0.809			0.046		0.653				0.738	

二者皆有指同时存在甲状腺功能减低和桥本氏甲状腺炎

讨 论

手术治疗是分化型甲状腺癌尤其是乳头状癌最主要的治疗方式之一。甲状腺全切术+中央区淋巴结预防性清扫术是卫生健康委员会诊疗规范和临床指南推荐的治疗分化型甲状腺癌的术式^[3]。由于颈侧区淋巴结分布在Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ区,诊疗规范和临床指南不推荐进行预防性清扫术,仅推荐在颈侧区淋巴结转移阳性时进行对应分区的清扫术。目前临床评估颈侧区淋巴结转移情况主要依赖于超声、CT检查等,当影像学检查评估可疑时,可行细针抽吸细胞学病理检查确诊。但该方法有一定局限:①超声或增强CT等影像学评估手段和细胞学病理检查结果存在假阴性^[4-5];②细针抽吸细胞学病理检查对超声医师和病理医师的技术要求较高^[6],推广普及难度大。亦有学者^[7]指出,对于部分中央区淋巴结转移的患者,应行个体化、合理化的择区预防性颈淋巴结清扫术。但如何个体化、合理化处理目前尚无明确的数据支持。本研究旨在分析早期分化型甲状腺癌患者中央区淋巴结转移与颈侧区淋巴结转移的相关性,以期指导手术方式的选择。

本研究纳入了65例行甲状腺全部切除术+中央区淋巴结及颈侧区淋巴结清扫术的早期分化型甲状腺癌患者,通过相关性分析发现,年龄与中央区淋巴结转移比例呈负相关(相关系数=-0.324, $P<0.01$),与既

往研究^[8]结果类似,表明年龄越小中央区淋巴结转移比例越高,分析可能与分化型甲状腺癌在青年女性中发病率较高有关。此外,本研究还发现中央区淋巴结转移比例与颈侧区淋巴结转移比例呈正相关(相关系数=0.481, $P<0.01$);拟合曲线结果显示3种拟合方法均证实二者具有明显的相关性($R^2=0.210$, $P<0.01$)。表明大多数分化型甲状腺癌患者淋巴结转移的第一站是中央区淋巴结,随着中央区淋巴结转移比例的升高,颈侧区淋巴结转移比例随之升高,与既往研究^[9-10]结果一致。

五、中央区淋巴结全部转移的影响因素分析

将纳入的中央区淋巴结转移患者分为全部转移组(39例)和部分转移组(26例),比较两组性别、T分期、原发灶是否突破被膜或侵犯周围组织、甲状腺功能、原发灶的差异。结果显示,两组性别、原发灶突破被膜或侵犯周围组织情况比较差异均有统计学意义(均 $P<0.05$);其他变量比较差异均无统计学意义。表明女性、原发灶突破被膜或侵犯周围组织时更易出现中央区淋巴结全部转移。见表1。

分化型甲状腺癌的生物性质较温和,病情进展缓慢,为了在手术所带来的生存获益和并发症间取得平衡,相关诊疗规范和临床指南均不推荐进行预防性颈侧区淋巴结清扫术。本研究ROC曲线分析显示,中央区淋巴结转移比例预测颈侧区淋巴结转移比例的曲线下面积为0.738(95%可信区间:0.621~0.856, $P<0.01$),具有一定的临床诊断效能,以中央区淋巴结转移比例0.30为阳性界值,灵敏度和特异度均为0.65,提示当中央区淋巴结转移比例约为30%时,应同时进行中央区及颈侧区淋巴结清扫术。进一步建立二次方回归方程分析,结果显示该方程能在获得中央区淋巴结转移比例后,初步推测颈侧区淋巴结的转移情况,如当中央区淋巴结全部转移时,颈侧区淋巴结的转移比例接近40%。应用该方程可为临床专科医师的术中决策提供一定参考。

本研究还对影响中央区淋巴结转移的影响因素进行了多变量分析,结果显示女性、原发灶突破被膜或侵犯周围组织时更易出现中央区淋巴结全部转移($\chi^2=4.048, 3.993$, 均 $P<0.05$)。前者也可能与分化型甲状腺癌在青年女性中的发病率较高有关。尽管按照临床指南^[3],甲状腺癌突破被膜或侵犯周围组织仍属于T3期,但这一征象的出现可能代表原发灶进展时间较长或恶性程度较高,更易出现淋巴结转移。本研究通过回顾分析发现,超声提示原发灶突破被膜数量(41例)少于手术记录(49例),分析原因可能是部分病灶位置复杂,超声检查分辨率有限或检查医师经验不足,导致少数患者在术前检查时并未发现原发灶突破被膜或侵犯周围组织。提示临床可能存在部分术前影像学评估显示病情较轻、临床分期较早,虽然术后病理分期未改变,但实际已处于晚期的患者^[11]。当术中发现原发灶突破被膜或侵犯周围组织时,手术医师应予以重视,该类患者发生中央区淋巴结转移风险可能较高。

综合本研究结果,笔者建议当临床工作中影像学检查提示原发灶病理分期为T1~T3期,但术中发现原发灶突破被膜或侵犯周围组织(如喉返神经、环甲肌及气管等)时,应进行中央区淋巴结清扫术及术中冰冻病理检查,若提示中央区淋巴结转移时,应该考虑行颈侧区淋巴结活检及清扫术。本研究也存在一定的局限性:①纳入样本量较小,导致研究设计时无法区分左、右侧中央区淋巴结和颈侧区淋巴结,也未能按分区统计颈侧区淋巴结转移情况,影响了对结果的进一步解释;②纳入病例由不同的手术医师进行操作,其手术水平和技巧存在差异,可能影响研究结果;③研究^[12]报道 BRAF^{V600E} 等基因突变可能与分化型甲状腺癌的病理分期和淋巴结转移有关,但本研究纳入患者基因检测数据不全,未能进行研究分析。

综上所述,早期分化型甲状腺癌患者中央区淋巴结转移与颈侧区淋巴结转移密切相关;女性、原发灶

突破被膜或侵犯周围组织均为中央区淋巴结完全转移的影响因素。

参考文献

- [1] 王少明,郑荣寿,韩冰峰,等.2022年中国人群恶性肿瘤发病与死亡年龄特征分析[J].中国肿瘤,2024,33(3):165-174.
- [2] Chen J, Li X, Zhao C, et al. Conventional ultrasound, immunohistochemical factors and BRAF^{V600E} mutation in predicting central cervical lymph node metastasis of papillary thyroid carcinoma[J].Ultrasound Med Biol,2018,44(11):2296-2306.
- [3] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局.甲状腺癌诊疗指南(2022年版)[J].中国实用外科杂志,2022,42(12):1343-1357,1363.
- [4] 王天笑,宋温韬,徐国辉,等.细针穿刺技术在甲状腺乳头状癌侧颈淋巴结转移中的预测价值[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2019,54(1):23-27.
- [5] 陈曦.分化型甲状腺癌术前影像及穿刺病理诊断评估[J].中华普外科手术学杂志(电子版),2016,10(5):368-372.
- [6] 苏艳军,程若川.重视分化型甲状腺癌的初始外科规范化治疗[J].中国普外基础与临床杂志,2024,31(11):1289-1294.
- [7] 高明,赵敬柱.甲状腺癌颈淋巴结清除术的“平衡”与思考[J].现代肿瘤医学,2020,28(1):1-3.
- [8] Xu JM, Xu XH, Xu HX, et al. Prediction of cervical lymph node metastasis in patients with papillary thyroid cancer using combined conventional ultrasound, strain elastography, and acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography [J]. Eur Radiol, 2016, 26 (8) : 2611-2622.
- [9] 盛建,孙弟,薛迎春,等.常规中央区淋巴结清扫在cN0期分化型甲状腺癌根治术中的应用[J].江苏大学学报(医学版),2017,27(2):150-153.
- [10] 刘松平,赵铭,王连臣,等.甲状腺癌颈部中央区淋巴结转移对侧区的影响[J].中国现代医学杂志,2016,26(7):108-111.
- [11] 武元元,范向达,王军,等.cN0期甲状腺乳头状微小癌大容量中央区淋巴结转移的危险因素[J].中国普通外科杂志,2019,28(11):1361-1366.
- [12] 王亦璜,陈永安,郑炜,等.分化型甲状腺癌 BRAF V600E 突变及超声造影与颈部淋巴结转移的相关性研究[J].医学理论与实践,2024,37(9):1551-1554.

(收稿日期:2024-04-13)