

· 临床研究 ·

单灶性甲状腺乳头状癌中央区淋巴结转移的影响因素及其临床预测价值

樊文文 陈耀东 闫晓慧 刘利平

摘要 **目的** 分析单灶性甲状腺乳头状癌(PTC)发生中央区淋巴结转移(CLMN)的影响因素,探讨其临床预测价值。**方法** 选取我院经手术病理证实的 290 例单灶性 PTC,根据有无 CLNM 分为转移组 114 例和无转移组 176 例,均行常规超声和超声造影检查,比较两组临床资料及超声指标的差异。应用多因素 Logistic 回归分析筛选单灶性 PTC 患者 CLNM 的独立影响因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估各独立影响因素联合应用预测单灶性 PTC 患者 CLNM 的诊断效能。**结果** 转移组与无转移组在性别、年龄、是否合并桥本甲状腺炎(HT)、结节最大径、成分、回声均匀性、纵横比、微钙化、结节周围甲状腺被膜连续性、增强程度、增强均匀性等方面比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,男性、年龄 < 35 岁、结节最大径 ≥ 1.0 cm、微钙化、结节周围甲状腺被膜中断均为单灶性 PTC 患者 CLNM 的独立危险因素,HT 为 CLNM 的独立保护因素(均 $P < 0.05$)。ROC 曲线分析显示,各独立影响因素联合应用预测单灶性 PTC 患者 CLNM 的曲线下面积为 0.864(95% 可信区间:0.823~0.906),灵敏度为 86.0%、特异度为 76.1%。**结论** 男性、年龄 < 35 岁、结节最大径 ≥ 1.0 cm、微钙化、结节周围甲状腺被膜中断、HT 均为单灶性 PTC 患者 CLNM 的独立影响因素,其联合应用具有重要临床预测价值。

关键词 超声检查;甲状腺乳头状癌;淋巴结转移,中央区;影响因素;预测价值

[中图法分类号]R445.1;R736.1

[文献标识码]A

Analysis of influencing factor of central lymph node metastasis in unifocal papillary thyroid carcinoma and its clinical predictive value

FAN Wenwen, CHEN Yaodong, YAN Xiaohui, LIU Liping

Department of Ultrasound, the First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

ABSTRACT **Objective** To analyze the influencing factors of the central lymph node metastasis (CLNM) in unifocal papillary thyroid carcinoma (PTC), and to explore its clinical predictive value. **Methods** A total of 290 cases of unifocal PTC confirmed by surgery and pathology in our hospital were selected. All cases were divided into the metastatic group (114 cases) and non-metastatic group (176 cases) according to the presence or absence of CLNM. Conventional ultrasound and contrast-enhanced ultrasound were performed, the differences of clinical data and ultrasound indexes between the two groups were compared. Multivariate Logistic regression analysis was used to screen for independent influencing factors of CLNM in patients with unifocal PTC. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to assess the efficacy of combined application of independent influencing factors in predicting CLNM in patients with unifocal PTC. **Results** There were significant differences between the metastatic group and the non-metastatic group in terms of gender, age, Hashimoto's thyroiditis (HT), maximum diameter of nodule, composition, echo homogeneity, aspect ratio, microcalcification, perinodular thyroid perineural continuity, enhancement degree and enhancement uniformity (all $P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that male, age < 35 years, maximum diameter of nodule ≥ 1.0 cm, microcalcification, and interruption of the perinodular thyroid peritoneum were independent risk factors for CLNM in patients with unifocal PTC, while HT was an independent protective factor for CLNM (all $P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the combined application of all independent influencing factors for predicting CLNM in patients with unifocal PTC with an area under the curve of 0.864 (95% confidence interval: 0.823~0.906), sensitivity of

基金项目:山西省科技厅社会发展项目(201903D321190)

作者单位:030001 太原市,山西医科大学第一医院超声影像科

通讯作者:刘利平, Email: liuliping1600@sina.com

86.0% and specificity of 76.1%.**Conclusion** Male, age<35 years, maximum diameter of nodule≥1.0 cm, microcalcification, interruption of the perinodular thyroid peritoneum, and HT were all independent influencing factors of CLNM in patients with unifocal PTC, and their combined application has important clinical predictive value.

KEY WORDS Ultrasonography; Papillary thyroid carcinoma; Lymph node metastasis, central area; Influencing factor; Predictive value

甲状腺乳头状癌 (papillary thyroid carcinoma, PTC) 是甲状腺癌最常见的病理类型, 其预后多良好, 但淋巴结转移的发生率较高。是否对 PTC 患者行预防性中央区淋巴结清扫临床一直存在争议, 有研究^[1]显示其不仅不能改善预后, 还可能增加神经损伤、甲状旁腺损伤等并发症的发生率, 但预防性中央区淋巴结清扫能减少 PTC 局部复发, 且术后淋巴结病理结果有助于更科学的 TNM 分期, 以指导后续治疗^[2]。中央区淋巴结位置隐匿, 超声准确探查有一定局限。目前关于 PTC 中央区淋巴结转移 (central lymph node metastasis, CLNM) 的研究较多, 但结果不尽相同。本研究仅针对单灶性 PTC, 有效避免了同一患者多发结节对诊断结果的干扰, 且纳入病例均行治疗性或预防性中央区淋巴结清扫, 可以较大程度地提高诊断准确率, 同时纳入临床资料和超声指标, 旨在分析 PTC 患者 CLNM 的影响因素, 探讨其临床预测价值。

资料与方法

一、研究对象

选取 2018 年 1 月至 2023 年 2 月我院经手术病理证实的 PTC 患者 290 例, 男 61 例, 女 229 例, 年龄 18~74 岁, 平均 (44.78±11.74) 岁。根据有无 CLNM 分为转移组 114 例和无转移组 176 例。纳入标准: ①年龄>18 岁; ②均为单灶性 PTC; ③均行常规超声和超声造影检查; ④手术方案包含治疗性或预防性中央区淋巴结清扫; ⑤临床资料完整。排除标准: ①结节伴影响常规超声及超声造影观察的粗大钙化; ②甲状腺二次手术患者。本研究经我院医学伦理委员会批准, 伦审号: [2019] 伦审字 (SK015) 号, 所有患者均知情同意。

二、仪器与方法

1. 仪器与试剂: 使用 GE Logiq E 9 和西门子 Acuson Sequoia 彩色多普勒超声诊断仪, 线阵宽频探头, 频率 4~18 MHz; 配备高保真调幅超声造影功能。造影剂使用 SonoVue (意大利博莱科公司), 使用前注入 5.0 ml 生理盐水振荡摇匀备用。

2. 超声检查: 患者取仰卧位, 充分暴露颈部。先行常规超声检查, 确定目标结节, 于横纵切面观察并记

录结节最大径、成分、回声水平、回声均匀性、边缘、纵横比、微钙化, 同时观察甲状腺腺体回声。选取目标结节最佳显示切面, 包括结节及部分周围甲状腺腺体, 然后行超声造影检查。经肘静脉团注 1.5 ml 造影剂混悬液, 立即用 5.0 ml 生理盐水冲管, 实时连续观察目标结节的增强程度、增强均匀性及结节周围甲状腺被膜连续性, 记录并储存动态图像。由 2 名经验丰富的超声医师在不知手术病理结果情况下进行图像分析, 如出现分歧协商一致。

3. 临床资料收集: 记录患者性别、年龄、是否合并桥本氏甲状腺炎 (Hashimoto's thyroiditis, HT)。

三、统计学处理

应用 SPSS 26.0 统计软件, 计数资料以频数表示, 采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。应用多因素 Logistic 回归分析筛选单灶性 PTC 患者 CLNM 的独立影响因素。绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线评估各独立影响因素联合应用预测单灶性 PTC 患者 CLNM 的诊断效能。P<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

一、两组临床资料比较

转移组与无转移组性别、年龄、是否合并 HT 比较差异均有统计学意义 (均 P<0.05)。见表 1。

表 1 转移组与无转移组临床资料比较 例

组别	男/女	年龄			合并 HT	
		<35 岁	35~55 岁	>55 岁	是	否
转移组 (114)	39/75	40	54	20	19	95
无转移组 (176)	22/154	23	105	48	48	128
χ^2 值	19.633	20.141			4.381	
P 值	<0.001	<0.001			0.036	

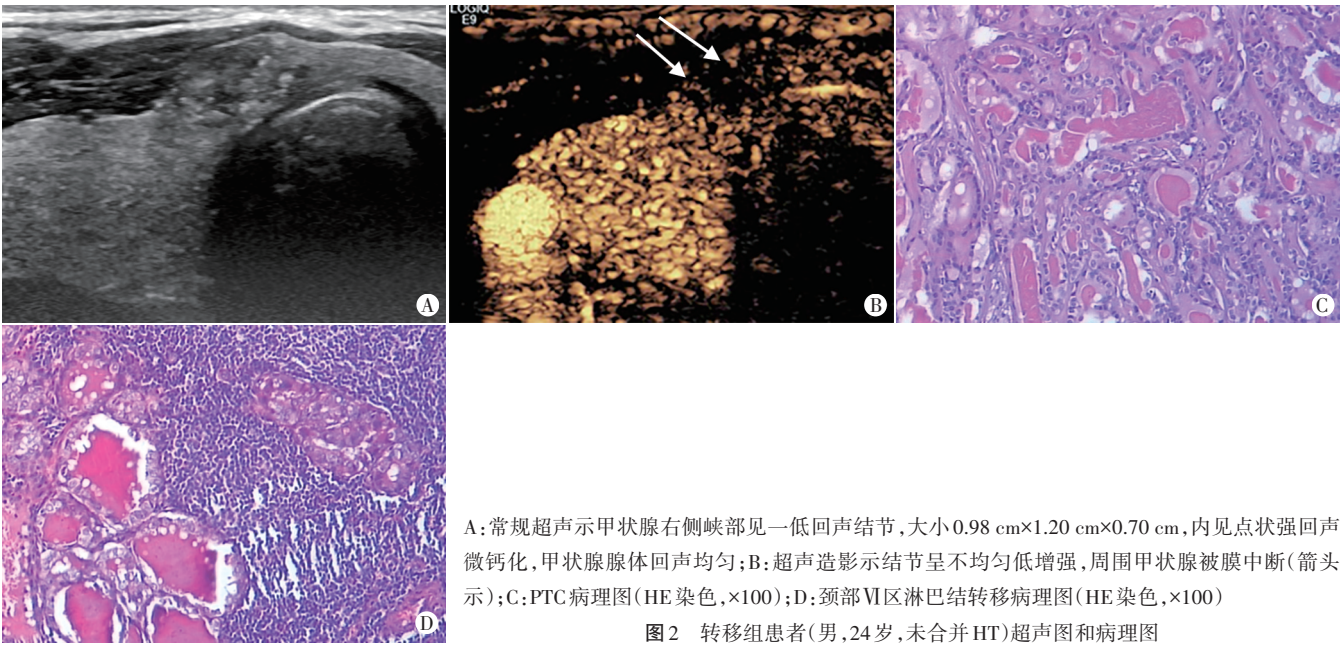
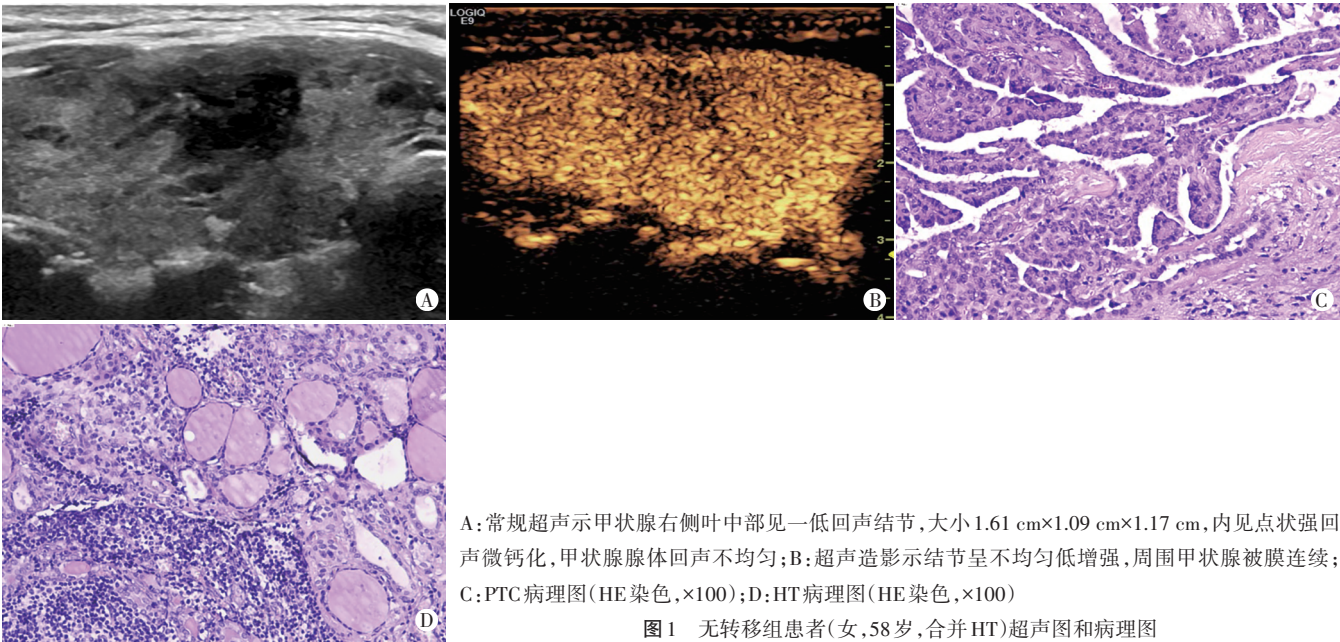
HT: 桥本氏甲状腺炎

二、两组常规超声和超声造影检查结果比较

常规超声检查显示, 转移组与无转移组结节最大径、成分、回声均匀性、纵横比、微钙化比较差异均有统计学意义 (均 P<0.05); 两组回声水平、边缘比较差异均无统计学意义。超声造影检查显示, 转移组与无转移组结节周围甲状腺被膜连续性、增强程度、增强均匀性比较差异均有统计学意义 (均 P<0.05)。见表 2 和图 1, 2。

表2 转移组与无转移组常规超声和超声造影检查结果比较											例
组别	结节最大径			成分		回声水平		回声均匀性		边缘	
	<1.0 cm	1.0~2.0 cm	>2.0 cm	囊实性	实性	等或高回声	低回声	不均匀	均匀	不规则	规则
转移组(114)	38	49	27	15	99	7	107	67	47	113	1
无转移组(176)	134	34	8	6	170	4	172	53	123	172	4
χ^2 值	55.907			9.789		-		23.425		-	
P 值	<0.001			0.002		0.092		<0.001		0.652	
组别	纵横比		微钙化		结节周围甲状腺被膜连续性		增强程度		增强均匀性		
	<1	≥1	有	无	中断	连续	高增强	等增强	低增强	不均匀	均匀
转移组(114)	68	46	110	4	39	75	22	23	69	62	52
无转移组(176)	58	118	110	66	18	158	11	44	121	54	122
χ^2 值	20.065		43.654		25.200		11.763		16.198		
P 值	<0.001		<0.001		<0.001		0.003		<0.001		

-采用 Fisher 精确检验



三、多因素 Logistic 回归分析

将两组比较差异有统计学意义的临床资料和超声指标纳入多因素 Logistic 回归分析,结果显示男性、年

龄<35 岁、结节最大径≥1.0 cm、微钙化、结节周围甲状腺被膜中断均为单灶性 PTC 患者 CLNM 的独立危险因素, HT 为 CLNM 的独立保护因素(均 $P<0.05$)。见表 3。

表 3 单灶性 PTC 患者 CLNM 的多因素 Logistic 回归分析

变量	β 值	S.E. 值	Wald χ^2 值	P 值	OR 值(95% 可信区间)
男性	1.851	0.417	19.719	<0.001	6.368(2.813~14.416)
年龄<35 岁	1.878	0.482	15.195	<0.001	6.542(2.544~16.820)
HT	-1.166	0.406	8.242	0.004	0.312(0.141~0.691)
结节最大径 1.0~2.0 cm	1.333	0.362	13.562	<0.001	3.794(1.866~7.715)
结节最大径>2.0 cm	1.626	0.528	9.467	0.002	5.084(1.804~14.323)
微钙化	2.295	0.581	15.590	<0.001	9.923(3.176~31.001)
结节周围甲状腺被膜中断	1.176	0.408	8.295	0.004	3.241(1.456~7.216)
常数项	-4.155	0.665	39.037	<0.001	0.016(-)

四、ROC 曲线分析

基于多因素 Logistic 回归对各独立影响因素进行联合应用,ROC 曲线分析显示,其预测单灶性 PTC 患者 CLNM 的曲线下面积为 0.864 (95% 可信区间: 0.823~0.906), 灵敏度为 86.0%、特异度为 76.1%。见图 3。

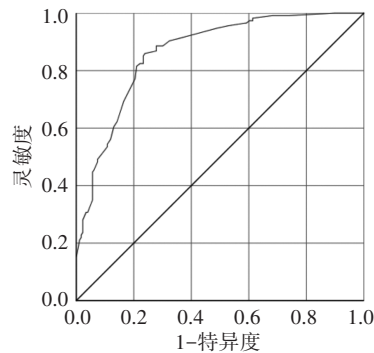


图 3 各独立影响因素联合应用预测单灶性 PTC 患者 CLNM 的 ROC 曲线图

讨 论

PTC 是临床最常见的甲状腺癌,预后多良好,但淋巴结转移的发生率较高,其局部复发与淋巴结转移密切相关^[3]。既往研究^[1-2]对 PTC 患者是否行预防性中央区淋巴结清扫存在争议,但对于高度怀疑有淋巴结转移的 PTC 患者应根据初始风险评估进行科学合理的淋巴结清扫。由于中央区淋巴结位置隐匿,超声对其探查受限,因此,术前准确评估 PTC 患者有无 CLNM 至关重要。目前,关于 PTC 发生 CLNM 的研究较多,但集中于分析常规超声指标,且多未区分单灶、多灶。本研究仅针对单灶性 PTC,同时纳入临床资料及常规超声、超声造影指标,多角度分析单灶性 PTC 患者 CLNM 的影响因素,探讨其临床预测价值。

美国癌症联合委员会第 8 版关于甲状腺癌 TNM 分期系统中将年龄分界调整为 55 岁^[4],既往研究^[5-8]关于 CLNM 年龄截点的报道不一,但均认为年轻患者更容易发生 CLNM。因此本研究另外加入 35 岁这一截点,将年龄以 35 岁、55 岁为界分为 3 组,结果显示年龄<35 岁为单灶性 PTC 患者 CLNM 的独立危险因素 ($OR=6.542, P<0.001$),分析原因可能与年轻患者肿瘤进展较快且易被忽视有关。本研究还发现男性是单灶性 PTC 患者 CLNM 的独立危险因素($OR=6.368, P<0.001$),与既往研究^[5-8]结果一致,分析原因可能为男性的基础代谢率较高,更容易导致甲状腺癌快速进展并转移^[7]。提示当临床遇到年龄<35 岁、男性 PTC 患者时,即使超声未检出 CLNM,临床也应给予高度警惕。HT 是甲状腺最常见的自身免疫性疾病,HT 背景下 PTC 发生率高,但合并 HT 的 PTC 淋巴结转移风险目前研究^[9-11]仍有争议。此外,HT 患者颈部中央区通常可见多发肿大淋巴结,导致超声难以准确评估 HT 背景下 PTC 患者中央区淋巴结是否转移。本研究结果显示,HT 为 PTC 患者 CLNM 的独立保护因素($OR=0.312, P=0.004$),分析原因可能为 HT 患者甲状腺局部浸润的巨噬细胞、B 细胞、T 细胞产生的抗体在损伤正常甲状腺细胞的同时也抑制肿瘤细胞的生长,阻止其扩散^[9]。

既往研究^[8]认为结节最大径>1.0 cm 时应行预防性中央区淋巴结清扫。另有研究^[7]认为 PTC 结节最大径>0.5 cm 易发生 CLNM,这可能与各研究中纳入结节大小有关。本研究结果显示,PTC 结节最大径<1.0 cm、1.0~2.0 cm、≥2.0 cm 淋巴结转移率逐渐升高(分别为 22.1%、59.0%、77.1%),提示 PTC 结节越大,侵袭性越强,越容易发生淋巴结转移。本研究结果还发现,结节最大径≥1.0 cm 是单灶性 PTC 患者 CLNM 的独立危

险因素,与上述研究^[7-8]结论一致。另外,本研究转移组与无转移组结节纵横比 <1 、回声不均匀比较差异均有统计学意义(均 $P<0.001$),分析原因可能为随着 PTC 结节增大,纵横比 <1 、回声不均匀占比越高,而结节越大越容易发生淋巴结转移。本研究认为微钙化是 PTC 患者 CLNM 的独立危险因素($OR=9.923, P<0.001$),与既往研究^[8]结果相似,提示微钙化对预测 PTC 患者 CLNM 具有一定价值。但本研究仅观察了有无微钙化,未进一步根据其数目及分布情况细化研究。甲状腺被膜受侵是 PTC 侵袭性表现之一,但常规超声观察甲状腺被膜连续性的准确性不高,研究^[12]认为超声造影观察甲状腺被膜受侵的价值明显优于常规超声。本研究结果显示,结节周围甲状腺被膜中断为 PTC 患者 CLNM 的独立危险因素($OR=3.241, P=0.004$),分析原因可能为甲状腺被膜存在丰富的淋巴管网和血管网^[13],被膜中断提示结节可能已经向外浸润生长,易累及周围淋巴管,增加了淋巴结转移的风险。另外,本研究结果显示,转移组与无转移组 PTC 结节增强程度和增强均匀性比较差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。与杨克丰等^[14]研究结论一致。分析原因可能为 PTC 多为乏血供肿瘤,但 PTC 发生转移主要依赖于新生血管提供营养,此时病灶中新生血管内皮细胞不断增殖,血管网形成增加,且走行不规则。但上述两因素是否为 PTC 患者 CLNM 的独立影响因素尚待今后进一步探讨。

本研究 ROC 曲线分析显示,联合各独立影响因素预测单灶性 PTC 患者 CLNM 的曲线下面积为 0.864,提示整体效能较高,可尝试用于临床。本研究的局限性:①为回顾性研究,病例选择可能存在偏倚;②未对结节微钙化进一步细化研究。今后需收集更多病例,进行前瞻性研究。

综上所述,男性、年龄 <35 岁、结节最大径 ≥ 1.0 cm、微钙化、结节周围甲状腺被膜中断、HT 均为单灶性 PTC 患者 CLNM 的独立影响因素,其联合应用具有重要临床预测价值。

参考文献

- [1] Kim SK, Woo JW, Lee JH, et al. Prophylactic central neck dissection might not be necessary in papillary thyroid carcinoma: analysis of 11,569 cases from a single institution[J]. J Am Coll Surg, 2016, 222(5):853-864.
- [2] 赫捷,李进,程颖,等.中国临床肿瘤学会(CSCO)分化型甲状腺癌诊疗指南 2021[J].肿瘤预防与治疗,2021,34(12):1164-1201.
- [3] Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: the American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer[J]. Thyroid, 2016, 26(1):1-133.
- [4] Tuttle RM, Haugen B, Perrier ND. Updated American Joint Committee on Cancer/Tumor-Node-Metastasis Staging System for Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancer (Eighth Edition): What Changed and Why?[J]. Thyroid, 2017, 27(6):751-756.
- [5] Tan L, Ji J, Sharen G, et al. Related factor analysis for predicting large-volume central cervical lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 15(13):9355-9359.
- [6] Shen Y, Pu W, Zhou H, et al. Risk factors for central lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma—a retrospective study of 1433 cases from a single center[J]. Pol J Pathol, 2022, 73(3):191-197.
- [7] Zhou SL, Guo YP, Zhang L, et al. Predicting factors of central lymph node metastasis and BRAF^{V600E} mutation in Chinese population with papillary thyroid carcinoma[J]. World J Surg Oncol, 2021, 19(1):211.
- [8] Liu C, Xiao C, Chen J, et al. Risk factor analysis for predicting cervical lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: a study of 966 patients[J]. BMC Cancer, 2019, 19(1):622.
- [9] 田志刚,陈立,柳子钰,等.甲状腺乳头状癌伴桥本氏甲状腺炎临床病理分析[J].中华内分泌外科杂志,2023,17(1):24-28.
- [10] Wang Y, Zheng J, Hu X, et al. A retrospective study of papillary thyroid carcinoma: Hashimoto's thyroiditis as a protective biomarker for lymph node metastasis[J]. Eur J Surg Oncol, 2023, 49(3):560-567.
- [11] 郭为衡,高璐滢,李小毅,等. cN0 单侧叶甲状腺乳头状癌对侧中央区淋巴结转移的相关危险因素分析[J]. 中华医学超声杂志(电子版), 2020, 17(11):1131-1136.
- [12] 丁珂,崔秋丽,严昆,等.常规超声与超声造影判断甲状腺乳头状癌被膜侵犯的应用价值[J].中华超声影像学杂志,2017,26(3):243-248.
- [13] 王茜,李俨育,寿金朵,等.甲状腺结节超声要素化观测对甲状腺乳头状癌术前颈淋巴结转移风险的预测研究[J].中华超声影像学杂志,2019,28(12):1050-1055.
- [14] 杨克丰,陈开良,赖积能,等.超声造影联合 Lemur-酪氨酸激酶 3 水平诊断甲状腺乳头状癌及预测其颈部淋巴结转移的价值[J].临床超声医学杂志,2023,25(3):177-182.

(收稿日期:2023-07-03)