

103例甲状腺微小乳头状癌中央淋巴结转移的预测因素分析

张 淼

乌鲁木齐市中医医院, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年7月21日; 录用日期: 2024年8月13日; 发布日期: 2024年8月26日

摘 要

目的: 回顾性研究甲状腺微小乳头状癌(papillary thyroid microcarcinoma, PTMC)发生中央区淋巴结转移(Central lymph node metastasis, CLNM)的影响因素。方法: 收集2019年12月至2022年12月期间就诊于乌鲁木齐市中医医院并经病理诊断为PTMC的患者103例, 分析其性别、年龄、民族、体重指数、TSH值、肿瘤直径、被膜侵犯、微钙化灶、癌灶数量、有无合并症与CLNM的相关性。结果: PTMC发生CLNM率为39.87% (41/103), 经单因素分析, 性别、年龄、肿瘤直径、微钙化灶及癌灶数量是PTMC发生CLNM的危险因素($P < 0.05$); Logistic回归分析结果显示, 性别、年龄、肿瘤直径、被膜侵犯以及多发癌灶是PTMC发生CLNM的危险因素($P < 0.05$)。结论: 可将性别、年龄、民族、体重指数、TSH值、肿瘤直径、被膜侵犯、微钙化灶、癌灶数量、有无合并症作为量化风险评估PTMC发生CLNM的预测因素, 为进一步选择适合治疗方案提供参考。

关键词

甲状腺微小乳头状癌, 中央区淋巴结转移, 预测因素

Analysis of Predictive Factors for Central Lymph Node Metastasis in 103 Cases of Micropapillary Thyroid Carcinoma

Miao Zhang

Urumqi Hospital of Traditional Chinese Medicine, Urumqi Xinjiang

Received: Jul. 21st, 2024; accepted: Aug. 13th, 2024; published: Aug. 26th, 2024

Abstract

Objective: To retrospectively study the influencing factors of central lymph node metastasis (CLNM) in papillary thyroid microcarcinoma (PTMC). **Methods:** 103 patients who attended Urumqi Hospital of Traditional Chinese Medicine and were diagnosed as PTMC by pathology between December 2019 and December 2022 were collected, and the correlation between gender, age, ethnicity, body mass index, TSH value, tumor diameter, peritumoral invasion, microcalcified foci, the number of cancer foci, the presence of comorbidities and CLNM was analyzed. **Results:** The incidence of CLNM in PTMC was 39.87% (41/103), and by univariate analysis, gender, age, tumor diameter, microcalcified foci, and the number of cancer foci were the risk factors for the occurrence of CLNM in PTMC ($P < 0.05$); logistic regression analysis showed that gender, age, tumor diameter, perineural invasion, and multiple cancer foci were the risk factors for the occurrence of CLNM in PTMC ($P < 0.05$). **Conclusion:** Gender, age, ethnicity, body mass index, TSH value, tumor diameter, peritumoral invasion, microcalcified foci, number of cancer foci, and comorbidities can be used as predictive factors for quantitative risk assessment of the occurrence of CLNM in PTMC, which can provide a reference for further selection of suitable treatment options.

Keywords

Micropapillary Thyroid Carcinoma, Central Lymph Node Metastasis, Predictive Factors

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

甲状腺乳头状癌中最大直径 ≤ 10 mm 的被定义为甲状腺微小乳头状癌(PTMC), 预计到 2030 年 PTMC 将成为第 4 大最常见癌[1]。有相关研究指出, 一些 PTMC 患者在临床检查中未发现淋巴结转移, 但在行病理学诊断时会有 30%至 65%概率出现颈部淋巴结转移[2], PTMC 发生中央区淋巴结转移(CLMN)转移率为 64.1% [3], 可见中央区淋巴结是 PTMC 颈部转移最常见的部位。日本学者研究发现[4] [5], 对于无淋巴结转移、局限于腺内的 PTMC 患者进行动态观察代替立即手术, 进行动态观察作为替代治疗, 若发生淋巴结转移则达到手术指征[6], 但是在手术中是否进行预防性中央区淋巴结清扫术仍有不同意见; 因此淋巴结是否存在转移是影响 PTMC 治疗方式选择的重要因素, 然而, 术前超声对于 CLNM 的灵敏度欠佳(39.87%, 41/103), 导致术前无法准确判断中央区淋巴结是否存在转移, 而影响患者出现 CLNM 的因素目前尚不明确, 因此明确 PTMC 出现 CLNM 的影响因素, 预估 CLNM 风险大小对 PTMC 患者选择适宜的治疗方式具有重要意义。故本文将通过探讨 PTMC 患者的 CLNM 的影响因素, 建立量化风险评估方式来预测 PTMC 发生 CLNM 的风险, 为进一步选择适合的治疗方案提供参考。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

纳入 2019 年 12 月~2022 年 12 月期间诊治于我院的 103 例 PTMC 患者作为研究对象, 其中男性 35 例、女性 68 例, 年龄 20~78 岁, 平均(44.5 ± 5.3)岁, 其中年龄 < 45 岁 46 例(44.7%), ≥ 45 岁 57 例(55.3%);

平均肿瘤大小(0.77 ± 0.28) cm; 单发甲状腺微小乳头状癌 65 例(63.1%), 多发甲状腺微小乳头状癌 38 例(36.9%); 被膜侵犯 54 例(52.4%), 被膜无侵犯 49 例(47.6%); 有微钙化灶 60 例(58.2%), 无微钙化灶 43 例(41.8%); 见表 1。纳入标准: ① 患者病理切片结果为甲状腺微小乳头状癌, 微小乳头状癌根据世界卫生组织定义为: 最大肿瘤直径 ≤ 1.0 cm 的甲状腺乳头状癌结节; ② 具备甲状腺及颈部淋巴结彩超检查; ③ 基本资料信息完整。排除标准: ① 合并其他肿瘤病史; ② 合并远处转移者; ③ 既往有颈部手术、外伤病史; ④ 临床资料不完整者; ⑤ 未签署知情同意的病例。本研究经本院伦理委员会审核批准。

Table 1. Univariate analysis of risk factors for CLNM in PTMC patients
表 1. PTMC 患者发生 CLNM 危险因素的单因素分析

因素		对照组	病例组	X^2/z	P
		62 (60.2%)	41 (39.8%)		
性别	男	14 (22.6%)	21 (51.2%)	7.661	0.006
	女	48 (77.4%)	20 (48.8%)		
年龄	<45	22 (35.5%)	24 (58.5%)	5.307	0.021
	≥ 45	40 (64.5%)	17 (41.5%)		
民族	汉族	40 (64.5%)	25 (61.0%)	0.511	0.775
	维族	13 (21.0%)	11 (26.8%)		
	其他	9 (14.5%)	5 (12.2%)		
体重指数	正常	43 (69.4%)	30 (73.2%)	0.177	0.915
	超重	14 (22.6%)	8 (22%)		
	肥胖	5 (8.1%)	3 (8%)		
TSH 值		0.71 ± 0.28	0.83 ± 0.29	2.183	0.031
肿瘤最大直径	≤ 0.5	24 (38.7%)	9 (22.0%)	3.183	0.044
	>0.5	38 (61.3%)	32 (78.0%)		
桥本	有	18 (29.0%)	11 (26.8%)	0.059	0.808
	无	44 (71.0%)	30 (73.2%)		
结甲	有	24 (38.7%)	17 (41.5%)	0.078	0.780
	无	38 (61.3%)	24 (58.5%)		
无合并症	有	21 (33.9%)	13 (31.7%)	0.052	0.819
	无	41 (66.1%)	28 (68.3%)		
被膜侵犯	有	26 (41.9%)	28 (68.3%)	6.874	0.009
	无	36 (58.1%)	13 (31.7%)		
微钙化	有	29 (46.8%)	31 (75.6%)	8.438	0.004
	无	33 (53.2%)	10 (24.4%)		
癌灶	单发	47 (75.8%)	18 (43.9%)	4.403	0.036
	多发	15 (24.2%)	23 (56.1%)		

2.2. 方法

纳入的 103 例 PTMC 患者均行规范化手术治疗, 手术方式包括: ① 甲状腺患侧腺叶、峡部切除联合患侧中央区淋巴结清除术; ② 全甲状腺切除联合中央区淋巴结清除术。收集整理所有纳入患者的基本及临床资料, 针对患者的性别、年龄、民族、体重指数、TSH 值、肿瘤直径、被膜侵犯、微钙化灶、癌灶数量、有无合并症等相关基本情况和病理特征进行单因素、多因素 Logistic 回归分析, 最终得出结果。

2.3. 统计学分析

以上数据均采用 IBM SPSS Statistics 22.0 统计软件进行分析。定量资料进行正太分布检测、方差齐性检验。对于正太分布的定量资料集中趋势与离散趋势均采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm S$)表示, 组间比较采用 t 检验; 对于不满足正太分布的定量资料集中趋势和离散趋势描述采用中位数和四分位间距表示, 组间比较采用秩和检验等非参数检验。定性资料采用 χ^2 检验。单因素进行多因素 Logistic 回归分析。选取 $\alpha = 0.05$ 为检验水准(双侧), $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. PTMC 患者发生 CLNM 的单因素分析

103 例 PTMC 患者中, 发生 CLNM 的患者 41 例, 转移率为 39.8%, 其中男性占 21 例(51.2%), 年龄 < 45 岁(58.5%)转移率明显大于 ≥ 45 岁(41.5%), 肿瘤最大直径 > 0.5 cm (78.0%)的转移率高于 ≤ 0.5 cm (22.0%), 出现被膜侵犯的患者 28 例(68.3%)明显高于无被膜侵犯患者 13 例(31.7%); 发现微钙化患者 31 例(75.6%)大于无微钙化患者 10 例(24.4%); 单发癌灶患者 18 (43.9%), 明显低于多发癌灶患者 23 例(56.1%)。差异均有统计学意义($P < 0.05$), 不同民族、体重指数、有无合并桥本、结甲以及其他合并症的转移率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3.2. PTMC 患者发生 CLNM 的多因素分析

将性别、年龄、TSH 值、肿瘤直径、被膜侵犯、微钙化灶、多发癌灶等因素纳入 Logistic 回归模型分析, 显示男性、年龄 < 45 岁、肿瘤直径 > 0.5 cm、被膜外、多发癌灶是影响 CLNM 的独立危险因素($P < 0.05$, 图 1), 而 TSH 值、微钙化灶差异无统计学意义($P > 0.05$, 表 2)。

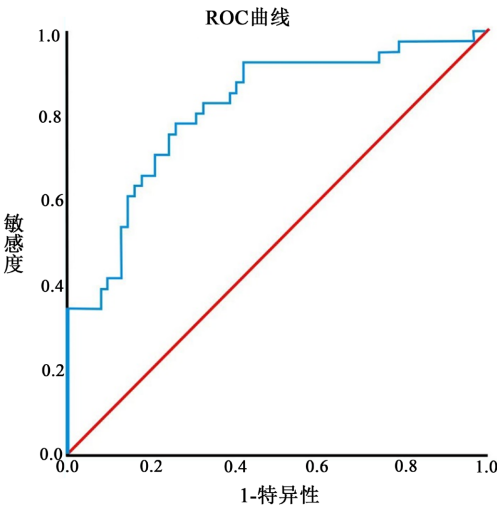


Figure 1. ROC curve analysis of risk factors for lymph node metastasis in patients with PTMC
图 1. PTMC 患者淋巴结转移危险因素 ROC 曲线分析

Table 2. Multivariate analysis of risk factors for CLNM in PTMC patients
表 2. PTMC 患者发生 CLNM 危险因素的多因素分析

危险因素	B	S.E	Wald	P 值	Exp (B)	95% CI for Exp (B)	
						Lower	Upper
性别	0.325	0.106	9.337	0.002	1.384	1.124	1.704
年龄	0.321	0.107	9.401	0.027	1.725	1.268	1.906
TSH 值	-0.391	0.579	0.401	0.500	0.677	0.217	2.107
肿瘤直径	0.353	0.549	5.307	0.029	1.095	1.005	0.908
被膜侵犯	-3.922	1.661	5.574	0.018	0.02	0.001	0.514
微钙化	0.957	0.882	1.355	0.244	2.604	0.52	13.053
多发癌灶	-3.562	1.485	5.342	0.027	0.07	0.02	0.675

4. 结论

近年来 PTMC 的发病率呈明显上升趋势，而淋巴结转移是死亡率上升的高危因素，由此可见颈部淋巴结转移是威胁 PTMC 患者预后的危险因素，而 CLNM 是 PTMC 颈部转移最常见的部位[7]。PTMC 目前主要治疗方式为手术治疗[8]，但在行腺叶切除时是否需要同期行颈部中央区淋巴结清扫术仍有较多争议，常规预防性中央淋巴结清扫术可能导致部分无淋巴结转移患者甲状旁腺功能减退和喉返神经损伤，而单纯甲状腺切除术可能会在高危患者中留下转移淋巴结。故为了选择性地对高危患者进行预防性淋巴结清扫，确定 PTMC 患者淋巴结转移的预测因素很重要。故本研究将通过探讨 PTMC 患者的 CLNM 的影响因素，建立量化风险评估方式来预测 PTMC 发生 CLNM 的风险，有助于临床筛选高危的患者。

对本研究中 103 例患者进行单因素分析后提示，PTMC 发生 CLNM 的患者与性别(男性)、年龄(<45 岁)、肿瘤最大直径 > 0.5 cm、被膜侵犯、多发癌灶、微钙化灶、TSH 值存在相关性($P < 0.05$)，而患者的民族、体重指数以及合并症与发生 CLNM 无显著关联($P > 0.05$)。在单因素分析的基础上进行 Logistic 回归分析，结果提示男性、年龄 < 45 岁、肿瘤直径 > 0.5 cm、被膜外侵、多发癌灶是影响 CLNM 的独立危险因素($P < 0.05$)，而 TSH 值、微钙化灶差异无统计学意义($P > 0.05$)。其中男性、年龄(<45 岁)以及被膜侵犯与相关报道结果[9]-[11]一致，被视为 PTMC 患者发生 CLNM 的危险因素。研究指出，在男性中，雌激素结合受体会产生上皮间质转化和促血管生成作用，使甲状腺癌向高度侵袭方向进展；而在女性中，通过细胞周期时相的激活，会产生促进肿瘤细胞凋亡的作用，所以男性较女性高危[12]；相关报道指出，45 岁以下的 PTMC 患者发生 CLNM 的几率高于大于 45 岁的患者[13]，但有学者认为年龄 < 55 岁是 CLNM 的危险因素[14]，目前针对年龄的分界无统一标准，就本研究结果提示年龄小于 45 岁其发生 CLNM 的风险更高。有学者将肿瘤直径作为了 PTMC 的独立危险因素，指出随着瘤体的增长，肿瘤新生血管及淋巴管相应增加，导致肿瘤侵袭性增强，所以易发生腺外侵犯，引起淋巴结局部及远处转移；但目前肿瘤最大直径的分界随着研究的深入也有不同的标准，有学者们分别列出了肿瘤直径大于 0.5 cm、0.6 cm 和 0.7 cm 可作为其危险因素[15]，笔者认为出现不同标准可能是因为研究对象的选择较为局限，后期可进行多中心研究以减少偏移。被膜侵犯已经被认可为 PTMC 患者发生 CLNM 的危险因素[16]，与本研究结果一致，但侵犯程度并未做出明确的标准。本研究结果提示多灶性比单灶性的转移率高，同时其他学者研究也发现，病灶的多少与甲状腺肿瘤转移率呈正相关，由此提出甲状腺肿瘤淋巴结转移的诱导因素为病灶数量的多少[17]。

综上所述, 男性、年龄 < 45 岁、肿瘤直径 > 0.5 cm、被膜外侵、多发癌灶是 PTMC 患者 CLNM 的独立危险因素, 临床上可参考本研究结果来制定量化风险评估表, 有利于指导进一步诊疗。

参考文献

- [1] Rahib, L., Smith, B.D., Aizenberg, R., Rosenzweig, A.B., Fleshman, J.M. and Matrisian, L.M. (2014) Projecting Cancer Incidence and Deaths to 2030: The Unexpected Burden of Thyroid, Liver, and Pancreas Cancers in the United States. *Cancer Research*, **74**, 2913-2921. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-14-0155>
- [2] Roh, J., Kim, J. and Park, C.I. (2008) Central Cervical Nodal Metastasis from Papillary Thyroid Microcarcinoma: Pattern and Factors Predictive of Nodal Metastasis. *Annals of Surgical Oncology*, **15**, 2482-2486. <https://doi.org/10.1245/s10434-008-0044-6>
- [3] Zhang, Q., Wang, Z., Meng, X., Duh, Q. and Chen, G. (2019) Predictors for Central Lymph Node Metastases in CNO Papillary Thyroid Microcarcinoma (mptc): A Retrospective Analysis of 1304 Cases. *Asian Journal of Surgery*, **42**, 571-576. <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2018.08.013>
- [4] Miyauchi, A. (2016) Clinical Trials of Active Surveillance of Papillary Microcarcinoma of the Thyroid. *World Journal of Surgery*, **40**, 516-522. <https://doi.org/10.1007/s00268-015-3392-y>
- [5] Miyauchi, A., Kudo, T., Ito, Y., Oda, H., Sasai, H., Higashiyama, T., et al. (2018) Estimation of the Lifetime Probability of Disease Progression of Papillary Microcarcinoma of the Thyroid during Active Surveillance. *Surgery*, **163**, 48-52. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2017.03.028>
- [6] CATO 中国抗癌协会甲状腺癌专业委员会. 甲状腺微小乳头状癌诊断与治疗中国专家共识(2016 版) [J]. 中国肿瘤临床, 2016, 43(10): 405-411.
- [7] 廖帅举, 刘晓丽, 倪卫惠, 陈晨, 王全胜. 94 例甲状腺微小乳头状癌颈部淋巴结转移的影响因素分析[J]. 东南大学学报, 2022, 41(1): 132-137.
- [8] So, Y.K., Kim, M., Kim, S. and Son, Y. (2018) Lateral Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis for Prevalence, Risk Factors, and Location. *International Journal of Surgery*, **50**, 94-103. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2017.12.029>
- [9] 沈文亮, 吕晶, 黑虎, 等. cN0 期甲状腺微小乳头状癌侧颈淋巴结转移危险因素分析[J]. 中国普通外科杂志, 2019, 28(5): 551-557.
- [10] 曾书娥, 于姣姣, 耿霞飞. 甲状腺微小乳头状癌的超声特征与中央区淋巴结转移的危险因素分析[J]. 中国中西医结合影像学杂志, 2019, 17(5): 497-499.
- [11] 王朝晖, 张悦嘉, 伏桂明, 等. 甲状腺微小乳头状癌中央区淋巴结转移的危险因素分析[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2019, 54(1): 12-17.
- [12] Zane, M., Parello, C., Pennelli, G., Townsend, D.M., Merigliano, S., Boscaro, M., et al. (2017) Estrogen and Thyroid Cancer Is a Stem Affair: A Preliminary Study. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **85**, 399-411. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.11.043>
- [13] 任婉丽, 李化静, 李宏慧, 等. 临床淋巴结阴性甲状腺微小乳头状癌患者中央区淋巴结转移危险因素分析[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2024, 30(3): 34-39.
- [14] Cheng, F., Chen, Y., Zhu, L., Zhou, B., Xu, Y., Chen, Y., et al. (2019) Risk Factors for Cervical Lymph Node Metastasis of Papillary Thyroid Microcarcinoma: A Single-Center Retrospective Study. *International Journal of Endocrinology*, **2019**, Article ID: 8579828. <https://doi.org/10.1155/2019/8579828>
- [15] 张成雷. 可手术乳腺癌患者的循环肿瘤细胞与凝血功能及病理特征的关系研究[J]. 中国医学创新, 2019, 16(19): 62-65.
- [16] 陈立权, 庞士勇, 丁士海, 等. 甲状腺微小乳头状癌颈淋巴结转移危险因素分析及外科处理策略[J]. 安徽医药, 2020, 24(5): 144-147.
- [17] 杨乐, 马斌林. 1988 例甲状腺微小乳头状癌颈中央区淋巴结转移危险因素分析[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2017, 31(1): 52-57.