

论著·临床研究

cN0 期多灶性分化型甲状腺癌临床分析*

孙岩峰, 胡 博, 金功圣[△]

(蚌埠医学院第一附属医院肿瘤外科, 安徽 蚌埠 233099)

[摘 要] **目的** 分析临床分期阴性(cN0)期多灶性分化型甲状腺癌(MDTC)的临床特征及中央区淋巴结转移的独立影响因素。**方法** 选择 2020 年 1 月至 2021 年 12 月该院肿瘤外科甲乳病区收治的 228 例 cN0 期分化型甲状腺癌(DTC)患者资料并进行回顾性分析,依据癌灶数量分为 MDTC 组($n=78$)和单灶性分化型甲状腺癌(SDTC)组($n=150$),对比分析两组患者在性别、年龄、癌灶直径、癌灶数量、是否侵犯包膜、中央区淋巴结转移情况、是否伴有桥本甲状腺炎等方面的差异,分析 MDTC 的临床特征。选择 logistic 回归分析中央区淋巴结发生转移的影响因素。**结果** SDTC 组与 MDTC 组在年龄、性别、肿瘤直径方面比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),但 MDTC 组更易侵犯甲状腺被膜,发生中央区淋巴结转移、合并桥本甲状腺炎,两者比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。相对于癌灶数量为 2 灶的患者,癌灶数量为 3 灶及以上的患者更易侵犯甲状腺被膜,发生中央区淋巴结转移,两者比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),而在合并桥本甲状腺炎方面,两者比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。logistic 回归分析显示,侵犯甲状腺被膜与癌灶数量,为颈中央区淋巴结转移的独立影响因素($OR=7.714, 0.140, P=0.033, 0.007$)。**结论** cN0 期 MDTC 患者具有较强的侵袭性,建议行甲状腺全切术。

[关键词] 临床颈淋巴结阴性; 分化型甲状腺癌; 多灶型; 临床特征; 治疗

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.24.010

中图法分类号:R736.1

文章编号:1009-5519(2023)24-4181-05

文献标识码:A

Clinical analysis of cN0 multifocal differentiated thyroid carcinoma*

SUN Yanfeng, HUBO, JIN Gongsheng[△]

(Department of Surgical Oncology, the First Affiliated Hospital of Bengbu

Medical College, Bengbu, Anhui 233099, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the clinical features of multifocal differentiated thyroid carcinoma (MDTC) with negative clinical stage (cN0) and the independent influencing factors of central lymph node metastasis. **Methods** The data of 228 patients with cN0 differentiated thyroid cancer (DTC) admitted to the Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College from January 2020 to December 2021 were retrospectively analyzed. According to the number of cancer foci, they were divided into MDTC group ($n=78$) and single-focal differentiated thyroid cancer (SDTC) group ($n=150$). The clinical features of MDTC were analyzed by comparing the differences in gender, age, diameter of cancer foci, number of cancer foci, capsule invasion, central lymph node metastasis and Hashimoto's thyroiditis between the two groups. Logistic regression was selected to analyze the influencing factors of central lymph node metastasis. **Results** There was significant difference in age, gender and tumor diameter between the SDTC group and the MDTC group ($P<0.05$). However, the MDTC group was more likely to invade the thyroid capsule, develop central lymph node metastasis, and have Hashimoto's thyroiditis. There was no significant difference between the two groups ($P>0.05$). Compared with patients with two lesions, patients with three or more lesions were more likely to invade the thyroid capsule and have central lymph node metastasis, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). However, there was no significant difference in Hashimoto's thyroiditis ($P>0.05$). Logistic

* 基金项目:安徽省重点研究与开发立项项目(202004j07020010)。

作者简介:孙岩峰(1992—),硕士研究生,主要从事甲状腺、乳腺的临床工作。 [△] 通信作者, E-mail: jgs2007@qq.com。

regression analysis showed that the invasion of thyroid capsule and the number of cancer foci were independent influencing factors of cervical central lymph node metastasis($OR=7.714, 0.140, P=0.033, 0.007$). **Conclusion** Patients with cN0 MDTC have stronginvasiveness,and total thyroidectomy is recommended.

[Key words] Clinical cervical lymph nodes negative; Differentiated thyroid cancer; Multifocal type; Clinical features; Treatment

目前,甲状腺癌作为头颈部常见恶性实体肿瘤,其发病人数呈现逐年上升趋势^[1-2]。而作为最常见类型的分化型甲状腺癌(DTC),起源于甲状腺滤泡上皮细胞,约占 85% 以上^[3]。多灶性分化型甲状腺癌(MDTC)是指腺叶内存在 2 个及以上 DTC 癌灶,相对于单灶性分化型甲状腺癌(SDTC)侵袭性更强,更易发生颈部淋巴结转移,表现出独特的生物学特性^[4-5]。本文旨在通过回顾性分析 78 例临床分期阴性(cN0)MDTC 患者和 150 例 cN0 期 SDTC 患者的临床资料,以期探寻颈中央区淋巴结发生转移的相关危险因素,从而为外科手术方式的选择提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 资料

1.1.1 一般资料 选择 2020 年 1 月至 2021 年 12 月本院肿瘤外科甲乳病区收治的 228 例 cN0 期分化型甲状腺癌(DTC)患者资料并进行回顾性分析。术者均有丰富的甲状腺手术经验。依据癌灶数量分为 MDTC 组($n=78$)和 SDTC 组($n=150$)。MDTC 组 78 例患者中男 15 例,女 63 例;年龄 24~61 岁,平均(38.78 ± 9.62)岁;癌灶最大平均直径(1.09 ± 0.25)cm,其中 49 例患者癌灶最大径 >1 cm,29 例患者癌灶最大径 ≤ 1 cm;59 例患者中央区淋巴结阳性,19 例患者中央区淋巴结阴性。MDTC 组 78 例患者中 54 例患者为双侧多灶,24 例为单侧多灶;48 例患者癌灶数量为 2 灶,30 例患者癌灶数量为 3 灶及以上。SDTC 组 150 例患者中男 39 例,女 111 例;年龄 21~64 岁,平均(40.12 ± 9.38)岁;癌灶最大平均直径(1.04 ± 0.19)cm,其中 107 例患者癌灶最大径 >1 cm,43 例患者癌灶最大径 ≤ 1 cm;73 例患者中央区淋巴结阳性,77 例患者中央区淋巴结阴性。

1.1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)患者术前经细胞学穿刺考虑为 DTC 或术中冰冻提示为 DTC,且均经术后病理证实。(2)患者术前辅助检查颈部彩色多普勒超声和(或)颈部 CT(平扫+增强)未见异常肿大淋巴结(cN0)。排除标准:(1)患者伴有严重心、肾等功能不全,从而导致无法手术。(2)患者既往有甲状腺手术史。(3)肿瘤位于甲状腺峡部。(4)患者临床病史资料不齐全。

1.2 方法

1.2.1 手术方式 所有患者均行甲状腺手术,局限于单侧 SDTC 且对侧腺叶无结节的患者行单侧腺叶+峡部切除+患侧中央区淋巴结清扫术,MDTC 或单侧 SDTC 伴对侧腺叶结节的患者行甲状腺全切术+患侧中央区淋巴结清扫术。颈中央区淋巴结主要包括喉前淋巴结,气管前淋巴结,(左侧/右侧)气管旁淋巴结以及右侧喉返神经后方淋巴结,术中清扫范围上界为甲状软骨,下界为胸腺,外侧界为颈动脉鞘^[6]。术中均选择使用纳米炭混悬液进行淋巴结示踪。

1.2.2 指标观察 统计 MDTC 组和 SDTC 组患者的性别、年龄、癌灶直径,癌灶数量,是否侵犯包膜,中央区淋巴结转移情况,以及是否合并桥本甲状腺炎并进行对比分析。

1.3 统计学处理 应用 SPSS12.0 统计软件对数据进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。采用 logistic 回归分析颈中央区淋巴结发生转移的危险因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料与病理特征比较 SDTC 组和 MDTC 组在年龄、性别、肿瘤直径方面比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。但 MDTC 组患者较 SDTC 组患者更易侵犯甲状腺被膜,发生中央区淋巴结转移,合并桥本氏甲状腺炎,两者比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 SDTC 与 MDTC 组一般临床资料与病理特征比较(n)

因素	MDTC 组	SDTC 组	χ^2	P
年龄(岁)			0.025	0.874
≥55	31	58		
<55	47	92		
性别			1.301	0.254
男	15	39		
女	63	111		
肿瘤直径(cm)			1.721	0.190
>1	49	107		
≤1	29	43		
侵犯甲状腺被膜			14.203	<0.001

续表 1SDTC 与 MDTC 组一般临床资料与病理特征比较 (n)

MDTC 组	SDTC 组	χ^2	<i>P</i>	
是	27	20		
否	51	130		
中央区淋巴结转移			15.317	<0.001
是	59	73		
否	19	77		
合并桥本甲状腺炎			3.955	0.047
是	23	27		
否	55	123		

2.2 MDTC 组中癌灶数量与临床病理间的相关性

MDTC 组中癌灶数量为 3 灶及以上的患者较癌灶数量为 2 灶的患者更易侵犯甲状腺被膜,发生中央区淋巴结转移,两者比较,差异有统计学意义($P<0.05$);而在合并桥本甲状腺炎方面,两者比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2癌灶数量与临床病理间的关系 (n)

项目	癌灶数量		χ^2	<i>P</i>
	2 个 (n=48)	≥3 个 (n=30)		
中央区淋巴结转移			5.455	0.020
是	32	27		
否	16	3		
侵犯甲状腺被膜			5.446	0.020
是	13	16		
否	35	14		
合并桥本氏甲状腺炎			1.209	0.272
是	12	11		
否	36	19		

2.3 中央区淋巴结转移因素的相关分析

表 4MDTC 组中央区淋巴结转移影响因素的 logistic 回归分析

变量	β	<i>SE</i>	<i>Wald</i>	<i>df</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i>
侵犯甲状腺被膜 (是=1,不是=0)	2.001	0.957	4.373	1	7.396	1.134~48.250	0.037
癌灶数量 (≥2 个=1,1 个=0)	-1.846	0.736	6.292	1	0.158	0.037~0.668	0.012
肿瘤直径 (>1 cm=1,≤1 cm=0)	0.387	0.700	0.306	1	1.473	0.374~5.808	0.580

3 讨 论

甲状腺癌作为临床最常见的内分泌肿瘤,在全身恶性肿瘤的比例仅占 1%^[7],而其中绝大多数为起源于甲状腺滤泡上皮细胞 DTC,约占总体的 90%。多灶性为 DTC 的重要特点之一,约占 DTC 的 18%~80%,其与颈淋巴结转移关系紧密,多视为判断预后

2.3.1 中央区淋巴结转移因素的单因素分析 中央淋巴结转移情况进行单因素分析结果显示,侵犯甲状腺被膜、肿瘤直径、癌灶数量差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3MDTC 组中央区淋巴结单因素分析 (n)

危险因素	中央区淋巴结转移		χ^2	<i>P</i>
	阳性	阴性		
年龄 (岁)			0.059	0.809
≥55	23	8		
<55	36	11		
侵犯甲状腺被膜			5.110	0.024
是	25	2		
否	34	17		
肿瘤直径 (cm)			7.258	0.007
>1	42	7		
≤1	17	12		
性别			0.812	0.368
男	10	5		
女	49	14		
癌灶数量 (个)			5.455	0.020
2	32	16		
≥3	27	3		
合并桥本氏甲状腺炎			0.654	0.419
是	16	7		
否	43	12		

2.3.2 中央区淋巴结转移影响因素的 logistic 回归分析 中央淋巴结转移情况进行 logistic 回归分析结果显示,侵犯甲状腺被膜、癌灶数量差异有统计学意义($OR=7.396、0.158,P=0.037、0.012$),为中央区淋巴结转移的独立影响因素。见表 4。

的重要指标^[4,8-9]。对于多灶型的成因目前尚未明确,“单克隆学说”认为多灶型系单灶通过腺体或淋巴结直接播散造成,而“异时独立起源学说”认为多灶系独立起源的,相互间无依附关系^[4,10-11]。本研究结果显示,MDTC 组更易侵犯甲状腺被膜,发生中央区淋巴结转移。同时随着癌灶数量的增加,侵犯甲状腺被膜

的概率及发生中央区淋巴结转移的概率也随之增加。这与多数研究报道一致,突显出 MDTC 具有更强的侵袭性^[4,8,12-13]。

甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAB)和甲状腺球蛋白抗体(TGAB)是甲状腺常见的自身抗体,常常作为诊断慢性淋巴细胞性甲状腺炎(即桥本甲状腺炎)的重要实验室指标^[14-15]。通过收集 TPOAB 和 TGAB2 种抗体情况借以判断桥本甲状腺炎和 DTC 之间的关系。目前,针对二者的研究争论较大。一项 meta 分析共纳入 34 488 例患者,结果显示 TGAB 会导致恶性肿瘤的风险增加^[16]。郑涛等^[17]报道甲状腺自身抗体均增高是中央区淋巴结转移的高危因素,会增加中央区淋巴结转移率。然而,王兴等^[18]报道 TPOAB 和 TGAB 增高并不会引起中央区淋巴结转移增加。本研究结果显示,相对于 SDTC 组,MDTC 组患者更多合并桥本甲状腺炎。然而随着癌灶数量的增加,患者合并桥本甲状腺炎的数量却没有显著增加。同时在进行中央区转移因素的相关分析时结果显示桥本甲状腺炎不是中央区淋巴结转移的高危因素。这与相关文献存在部分结果偏差,可能与研究样本量较小有关,需要后续大样本、多中心的临床试验进一步明确。

目前,临床上针对 cN0 期的 DTC 患者进行预防性中央区淋巴结清扫存在争议。一项研究共纳入 11 569 例患者,结果显示局部复发率并不随着预防性中央区淋巴结清扫的进行而降低;相反,预防性中央区淋巴结清扫组发生声带麻痹、甲状旁腺功能减退的概率较未预防性清扫组显著增加^[19]。然而,国内对于预防性中央区淋巴结清扫态度较为积极,特别是甲状腺手术精细化被膜解剖技术的提出及术中纳米炭的应用^[20],极大降低了相关并发症的发生。宋洋等^[21]研究结果显示,中央区淋巴结中隐匿性淋巴结转移率较高,预防性中央区淋巴结清扫有助于避免中央区隐匿性淋巴结转移。郑向欣等^[22]研究结果显示,对于 MDTC 行甲状腺全切和预防性中央区淋巴结清扫并不引起并发症的增加。而在一项针对 MDTC 术后复发风险研究显示除需行预防性中央区淋巴结清扫外,还应行甲状腺全切术,从而有效降低术后复发风险,减少二次手术的发生^[23]。目前,国内的诊疗规范也指出,对于多灶性甲状腺癌可以选择甲状腺全切^[6]。本研究对中央区淋巴结转移影响因素进行 logistic 回归分析,发现侵犯甲状腺被膜、癌灶数量是中央区淋巴结转移的危险因素。因而针对 MDTC 患者,即使处于 cN0 期术中对于中央区淋巴结也应积极行预防性

清扫,同时可以选择甲状腺全切,进而有效降低术后复发风险。

综上所述,cN0 期 MDTC 患者同样具有较强的侵袭性,且随着癌灶数量的增加,侵犯甲状腺被膜的概率及发生中央区淋巴结转移的概率也随之增加。因而对于 cN0 期 MDTC 患者应积极行预防性中央区淋巴结清扫,同时可以选择甲状腺全切术,术中应注意被膜精细化解剖,合理使用纳米炭,预防并发症的发生。

参考文献

[1] 仇化微,梁天孚,黄苗苗,等. 基于年龄-时期-队列模型的中国甲状腺癌发病死亡趋势分析[J]. 环境卫生学杂志,2023,13(4):270-274.

[2] ZHENG R S,ZHANG S W,ZENG H M,et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016 [J]. J Nat Cancer Center,2022,2(1):1-9.

[3] 谢佳. 多灶性与单发性乳头状甲状腺癌的临床病理特征分析[J]. 中国医药指南,2018,16(17): 117-118.

[4] 李嵩,林晖,黄小靖. 多灶甲状腺乳头状癌的临床特点分析[J]. 现代肿瘤医学,2021,29(13): 2258-2260.

[5] CHOI WR,ROH JL,GONG G,et al. Multifocality of papillary thyroid carcinoma as a risk factor for disease recurrence[J]. Oral Oncol, 2019,94:106-110.

[6] 中华医学会内分泌学分会,中华医学会外科学分会甲状腺及代谢外科学组,中国抗癌协会头颈肿瘤专业委员会,等. 甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南(第二版)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2023,39(3):181-226.

[7] YANG ZY,HENG Y,LIN JW,et al. Nomogram for predicting central lymph node metastasis in papillary thyroid cancer: A retrospective cohort study of two clinical centers[J]. Cancer Res Treat,2020,4:1010-1018.

[8] 殷德涛,韩颀,张亚原,等. 多灶性甲状腺乳头状癌的临床病理及颈淋巴结转移特征[J]. 中国普通外科杂志,2017,26(5):556-560.

[9] 王振栋,冯培,黄九平,等. 分化型甲状腺癌远处转移的相关危险因素分析[J]. 中国现代医生, 2021,59(36):41-48

[10] 李卫, LINWAH YIP, 周剑宇, 等. 多灶性甲状腺乳头状癌克隆起源分析[J]. 中国实用外科杂志, 2017, 37(9): 1024-1027.

[11] UTIGER, ROBERT D. The Multiplicity of thyroid nodules and carcinomas[J]. New England J Med, 2005, 352(23): 2376-2378.

[12] 倪雅琼, 王涛, 王兴越, 等. 多灶性甲状腺乳头状癌患者临床特征及发生颈部转移性淋巴结的危险因素[J]. 浙江大学学报(医学版), 2022, 51(2): 225-232.

[13] 韩靓, 蒋斌, 徐新江, 等. 多灶性甲状腺癌的危险因素评估和治疗策略[J]. 中国眼耳鼻喉科杂志, 2016, 16(5): 322-325.

[14] 吴丙琳, 杜伟平, 袁宇宁, 等. 甲状腺抗体在常见甲状腺疾病中的诊断价值[J]. 延安大学学报(医学科学版), 2019, 17(4): 74-77.

[15] 胡永莲, 李霄, 方海生, 等. 甲状腺相关抗体及高分辨超声对甲状腺功能正常桥本甲状腺炎诊断效能的对比[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(32): 2537-2543.

[16] MORRIS L G T, MYSSIOREK D. Improved detection does not fully explain the rising incidence of well-differentiated thyroid cancer: A population-based analysis[J]. Am J Surg, 2010, 200(4): 454-461.

[17] 郑涛, 王蓓, 袁杰, 等. 甲状腺自身抗体水平与分化型甲状腺癌中央区淋巴结转移的相关性[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(19): 3488-3493.

[18] 王兴, 李伟文, 邵明涛, 等. 分化型甲状腺癌中央区淋巴结转移患者临床病理特征及转移危险因素分析[J]. 肿瘤研究与临床, 2020, 32(7): 493-497.

[19] KIM S K, WOO J W, LEE J H, 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: 853-864.

[20] 孙志强, 宋智明, 孙福良, 等. 纳米炭结合精细被膜解剖法对甲状腺癌术中喉返神经及甲状旁腺保护作用观察[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2021, 55(1): 55-58.

[21] 宋洋, 彭友, 吴岳光, 等. 预防性同侧中央区颈淋巴结清扫术对临床淋巴结阴性甲状腺微小乳头状癌临床疗效的影响[J]. 浙江临床医学, 2022, 24(10): 1458-1460.

[22] 郑向欣, 吴骥, 顾书成, 等. 甲状腺全切+预防性双侧Ⅵ淋巴结清扫术治疗单侧多灶性甲状腺乳头状微小癌疗效分析[J]. 中国现代普通外科进展, 2021, 24(4): 286-288.

[23] IACOBONE M, JANSSON S, BARCZYŃSKI M, et al. Multifocal papillary thyroid carcinoma: A consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES)[J]. Langenbecks Arch Surg, 2014, 399(2): 141-154.

(收稿日期: 2023-07-31 修回日期: 2023-10-18)

(上接第 4180 页)

实践, 2017, 30(22): 3358-3360.

[10] 李小贾, 刘攀, 赵丽娜, 等. 艾灸治疗膝骨性关节炎的 Meta 分析[J]. 海南医学院学报, 2019, 25(22): 1723-1730.

[11] 刘静, 周君. 针灸治疗骨关节炎的研究进展[J]. 针灸临床杂志, 2019, 35(10): 95-98.

[12] 丁明明, 陈文莉, 戴益辉, 等. 简述中药热奄包的临床应用近况[J]. 江西中医药, 2019, 50(8): 72-74.

[13] 郭凤红, 范鹏, 张逊, 等. 蜡疗临床应用新进展[J]. 中华全科医学, 2018, 16(3): 465-469.

[14] 杨燕. 蜡疗综合治疗膝关节骨性关节炎护理探讨[J]. 中国保健营养, 2020, 30(19): 181-182.

[15] 李天舒, 孙永波, 许丽莹, 等. 探讨中药热奄包联合中药蜡疗治疗膝关节骨性关节炎的临床护理体会[J]. 糖尿病天地, 2019, 16(6): 31.

(收稿日期: 2023-02-21 修回日期: 2023-10-12)