

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.04.010  
文章编号: 1005-8982(2020)04-0056-05

## 甲状腺乳头状癌中央区淋巴结转移的危险因素分析

柴东奇, 柴芳, 曲路, 王宏志, 王俊, 刘克毅

(锦州医科大学附属第一医院 甲状腺外科, 辽宁 锦州 121001)

**摘要: 目的** 探讨甲状腺乳头状癌(PTC)中央区淋巴结转移(CLN)的危险因素。**方法** 选取2016年8月—2018年12月在锦州医科大学附属第一医院行手术治疗的303例PTC患者临床资料,回顾性分析患者性别、年龄、体重指数(BMI)、肿瘤最大直径、肿瘤数量、肿瘤位置、被膜侵犯情况、甲状腺球蛋白抗体(TgAb)及促甲状腺激素(TSH)等因素对CLNM的影响。**结果** 303例患者中,116例发生CLNM,总转移率为39.27%。单因素分析结果显示,性别、年龄、BMI、肿瘤最大直径、肿瘤数量、是否被膜侵犯及CLNM率比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。多因素Logistic回归分析显示,性别[OR=0.454(95%CI: 0.224, 0.921)]、年龄[OR=0.957(95%CI: 0.936, 0.978)]、肿瘤最大直径[OR=1.438(95%CI: 1.117, 1.852)]及被膜侵犯[OR=0.399(95%CI: 0.230, 0.691)]是PTC患者发生CLNM的危险因素。受试者工作特征曲线显示,年龄为45.5岁、肿瘤最大直径为0.75cm时约登指数最大,对应的曲线下面积分别为0.643和0.691,敏感性分别为0.620(95%CI: 0.580, 0.706)和0.695(95%CI: 0.632, 0.750),特异性分别为0.682(95%CI: 0.580, 0.706)和0.720(95%CI: 0.632, 0.750)。**结论** PTC发生CLNM与多个因素有关,当患者为男性、年龄<45.5岁、肿瘤最大直径 $\geq 0.75$ cm及存在被膜侵犯时,CLNM发生可能性大,建议行中央区淋巴结清扫。

**关键词:** 甲状腺肿瘤;癌,乳头状;淋巴转移;危险因素

**中图分类号:** R736.1

**文献标识码:** A

## Risk factors for central neck lymph node metastases of papillary thyroid carcinoma

Dong-qi Chai, Fang Chai, Lu Qu, Hong-zhi Wang, Jun Wang, Ke-yi Liu

(Department of Thyroid Surgery, The First Affiliated Hospital of Jinzhou Medical University, Jinzhou, Liaoning 121001, China)

**Abstract: Objective** To investigate the risk factors of central lymph node metastasis (CLNM) in papillary thyroid carcinoma (PTC). **Methods** The clinical data of 303 patients with PTC who underwent surgical treatment in our hospital from August 2016 to December 2018 were collected. The influence of sex, age, body mass index (BMI), tumor maximum diameter, tumor number, tumor location, membrane infiltration, thyroglobulin antibody (TgAb) and thyroid stimulating hormone (TSH) on CLNM in PTC were retrospectively analyzed. **Results** The total metastatic rate of CLNM was 39.27% in 116 out of 303 patients. Univariate results showed that sex, age, BMI, tumor maximum diameter, number of tumors and membranous infiltration were associated with CLNM. The differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). Multivariate Logistic regression analysis showed that sex [OR = 0.454, (95% CI: 0.224, 0.921)], age [OR = 0.957, (95% CI: 0.936, 0.978)], tumor maximum diameter [OR = 1.438, (95% CI: 1.117, 1.852)] and the membrane infiltration [OR = 0.399, (95% CI: 0.230, 0.691)] were risk factors for CLNM in patients with PTC. Subject operating characteristic curve (ROC) analysis showed that the Yoden index was the largest

when the age was 45.5 years old and the maximum diameter of the tumor was 0.75cm. The area under the curve were 0.643 and 0.691; sensitivity was 0.526 (95% CI: 0.580, 0.706) and 0.845 (95% CI: 0.632, 0.750); specificity was 0.711 (95%CI: 0.580, 0.706) and 0.471 (95% CI: 0.632, 0.750), respectively. **Conclusions** The occurrence of CLNM in PTC is related to several factors. When the patient is male, age < 45.5, tumor maximum diameter  $\geq$  0.75 cm and membranous infiltration, CLNM is more likely to occur and it is recommended that the central lymph node dissection (CLND) should be performed.

**Keywords:** thyroid neoplasms; thyroid cancer, papillary; lymph node metastasis; risk factors

近年来,甲状腺癌发病率快速上升,罹患率在<30岁女性癌症中排第1位<sup>[1]</sup>。甲状腺乳头状癌(papillary carcinoma of thyroid, PTC)占有甲状腺癌的74%~85%<sup>[2]</sup>,且PTC易发生中央区淋巴结转移(central lymph node metastasis, CLNM)<sup>[3]</sup>。有研究发现,淋巴结转移的PTC患者复发率和癌症病死率更高<sup>[4]</sup>。虽然彩色超声是常用的检查手段,但在评估淋巴结转移时效果欠佳,其敏感性和特异性仅为21.7%和89.2%<sup>[5]</sup>。本文旨在找出CLNM的危险因素,为临床淋巴结转移阴性(cN0)PTC患者的手术方式及术后治疗提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2016年8月—2018年12月在锦州医科大学附属第一医院行手术治疗的303例PTC患者临床资料。根据肿瘤是否发生转移分为转移组116例和未转移组187例,包括性别、年龄、体重指数(BMI)、肿瘤最大直径和数量、肿瘤位置、被膜侵犯情况、甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody, TgAb)及促甲状腺激素(thyroid-stimulating hormone, TSH)浓度等。纳入标准:①具有完整的临床病理资料;②手术方式包含甲状腺腺叶切除/全切加中央区淋巴结清扫(central lymph node dissection, CLND)术;③首次行PTC手术;④术后组织病理诊断为PTC。排除标准:①合并其他类型的甲状腺癌;②同时伴有其他

恶性肿瘤;③有甲状腺癌家族史;④既往有放射治疗史。

### 1.2 方法

手术均由同一外科团队完成,手术方式为甲状腺腺叶+峡部切除+中央区淋巴结清除术或全甲状腺切除+双侧中央区淋巴结清除术。中央区淋巴结指的是上界为舌骨下缘,下界达胸骨上窝,外界为颈动脉鞘内侧,包括气管旁、气管前及喉前淋巴结;若术前B超、超声引导下穿刺或术中探查发现有侧颈区淋巴结转移,则术中清扫侧颈区淋巴结。

### 1.3 统计学方法

数据分析采用SPSS 16.0统计软件。计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,比较用 $t$ 检验;计数资料以率(%)表示,比较用 $\chi^2$ 检验;绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线;影响因素的分析用多因素Logistic回归模型, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 影响颈部CLNM的单因素分析

根据术后病理报告结果,将303例PTC患者分为颈部中央区淋巴结转移组与无转移组进行单因素分析,结果显示男性、年龄、BMI $\geq 28$  kg/m<sup>2</sup>、肿瘤最大直径、多发肿瘤及存在被膜侵犯是CLNM的危险因素( $P<0.05$ ),而肿瘤位置、TSH及TgAb与CLNM无关( $P>0.05$ )。见表1。

表1 转移组与未转移组PTC患者相关因素比较

组别	n	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x}\pm s$ )	BMI/(kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x}\pm s$ )		肿瘤最大直径/ (cm, $\bar{x}\pm s$ )	肿瘤数量/例	
				<28	$\geq 28$		单发	多发
转移组	116	29/87	43.63 $\pm$ 12.05	89	27	1.65 $\pm$ 1.16	80	36
未转移组	187	23/164	49.69 $\pm$ 11.67	164	23	1.09 $\pm$ 0.97	148	39
$\chi^2/t$ 值		8.123	4.340		6.260	4.372		3.982
P值		0.004	0.000		0.012	0.000		0.046

续表 1

组别	n	单发肿瘤位置 / 例				被膜侵犯 / 例		TSH / ( $\mu$ IU/L, $\bar{x} \pm s$ )	TgAb / ( IU/ml, $\bar{x} \pm s$ )
		上极	中极	下极	峡部	未侵犯	侵犯		
转移组	116	16	25	24	15	39	77	2.59 $\pm$ 3.41	27.08 $\pm$ 128.70
未转移组	187	27	68	42	11	112	75	2.26 $\pm$ 3.19	16.38 $\pm$ 71.40
$\chi^2$ 值			4.598			19.766		0.669	0.763
P 值			0.204			0.000		0.505	0.446

### 2.2 影响颈部 CLNM 的多因素分析

将单因素分析中差异有统计学意义的指标 ( 性别、年龄、BMI、肿瘤最大直径、肿瘤数量、被膜侵犯 )

纳入到 Logistic 回归模型, 多因素分析显示, 性别、年龄、肿瘤最大直径及存在被膜侵犯是 PTC 患者发生 CLNM 的危险因素 (  $P < 0.05$  )。见表 2。

表 2 PTC 患者 CLNM 危险因素的多因素 Logistic 回归分析参数

自变量	b	S <sub>b</sub>	Wald $\chi^2$	$\hat{OR}$	95% CI		P 值
					下限	上限	
常量	3.019	0.752	16.105	20.469			0.000
性别	0.789	0.361	4.788	0.454	0.224	0.921	0.029
年龄	0.044	0.011	15.222	0.957	0.936	0.978	0.000
BMI	0.624	0.362	2.970	0.536	0.263	1.089	0.085
肿瘤最大直径	0.363	0.129	7.940	1.438	1.117	1.852	0.005
肿瘤数量	0.451	0.302	2.228	0.637	0.352	1.152	0.136
被膜侵犯	0.920	0.280	10.760	0.399	0.230	0.691	0.001

### 2.3 ROC 曲线确定诊断截点

ROC 曲线分析显示, 年龄为 45.5 岁、肿瘤最大直径为 0.75 cm 时约登指数最大, 对应的曲线下面积分别为 0.643 和 0.691, 敏感性分别为 0.620 ( 95% CI : 0.580, 0.706 ) 和 0.695 ( 95% CI : 0.632, 0.750 ), 特异性分别为 0.682 ( 95% CI : 0.580, 0.706 ) 和 0.720 ( 95% CI : 0.632, 0.750 )。见图 1、2。

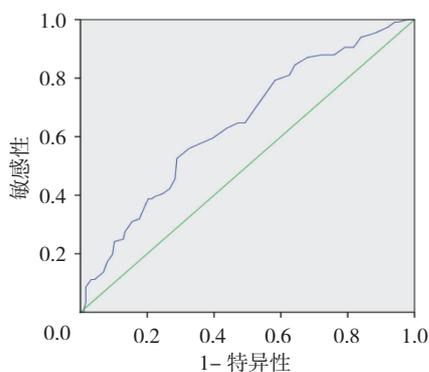


图 1 年龄判断中央区淋巴结转移的 ROC 曲线

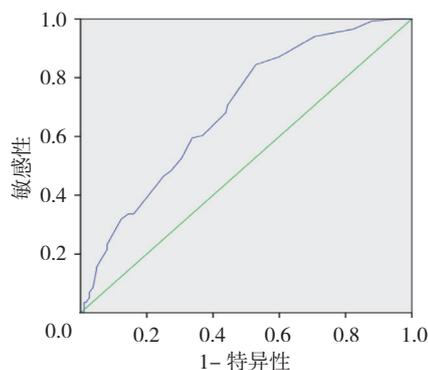


图 2 肿瘤最大直径判断中央区淋巴结转移的 ROC 曲线

## 3 讨论

CLND 术会增加患者永久性并发症的风险, 但手术过于保守会影响 PTC 患者的预后。因此, 对 cN0 PTC 是否行预防性 CLND 尚存在争议。随着 PTC 患者日益增加, 甲状腺外科医生应努力追求 PTC 诊治的规范化、精准化。本研究旨在找出 PTC 患者发生 CLNM 的危险因素, 为 cN0 PTC 患者的手术方式及术后治疗

提供依据。笔者共纳入 303 例病例,其中发生 CLNM 为 116 例 (39.27%),与相关报道相近<sup>[6-7]</sup>。

PTC 患者有性别差异,虽然女性发病率高于男性,但许多专家学者认为,男性是 PTC 患者发生 CLNM 的独立危险因素<sup>[8-9]</sup>,本研究结果证明男性是 CLNM 的独立危险因素。在研究年龄对 CLNM 的影响时,多数学者认为,年龄 $\leq 45$ 岁是 PTC 患者发生 CLNM 的独立危险因素<sup>[10-11]</sup>。也有学者认为,年龄 $\leq 35$ 岁时,发生 CLNM 的风险增加<sup>[12]</sup>。笔者研究后也发现,年龄是 CLNM 的独立危险因素,通过 ROC 曲线确定诊断截点为 45.5 岁,认为年龄 $\leq 45.5$ 岁时会增加 PTC 患者发生 CLNM 的风险。

肥胖目前成为影响人类健康的一大问题。周悦等<sup>[13]</sup>认为,肥胖可以通过多种信号通路诱发甲状腺癌,是甲状腺癌的独立危险因素。为分析肥胖与 PTC 患者发生 CLNM 的关系,笔者把 BMI 纳入分析指标,将 PTC 患者分为 BMI $<28$  kg/m<sup>2</sup> 和 BMI $\geq 28$  kg/m<sup>2</sup> 两组,分析 BMI 与 CLNM 的关系,经多因素 Logistic 回归分析发现,BMI 并不是 PTC 发生的危险因素。

目前多数学者认为,肿瘤最大直径是发生 CLNM 的独立危险因素,但具体肿瘤大小各研究报道并不一致<sup>[3,6,14]</sup>。本研究分析结果显示,肿瘤最大直径为 CLNM 的独立危险因素,与相关研究一致,并通过 ROC 曲线笔者确定其诊断截点为 0.75 cm。

TANG 等<sup>[15]</sup>在研究中发现,多发肿瘤要比单发肿瘤的 CLNM 率要高。多因素分析也证实,多发肿瘤与 PTC 患者的 CLNM 有关。ZHENG 等<sup>[16]</sup>也认为,多灶性会增加 CLNM 的概率,并且当肿瘤 $\geq 3$ 个时,为 CLNM 的独立预测因素。但在本研究中,多因素 Logistic 分析结果显示,多灶性尚不能作为 CLNM 的独立预测因子,与相关文献报道结果不符,可能是因为多灶患者少,样本数量偏小存在误差等因素有关。

JIANG 等<sup>[12]</sup>按肿瘤位置将 PTC 患者分为上、中、下和全叶 4 组,当肿瘤占据全叶以及位于上叶、中叶时,是 CLNM 的危险因素。LIANG 等<sup>[14]</sup>发现,肿瘤位于甲状腺的中叶和下叶时是 CLNM 的独立危险因素。也有学者认为,肿瘤位于甲状腺下叶时,可以看作是 CLNM 的预测因素<sup>[7]</sup>。目前,学者们对于肿瘤位置与 CLNM 的关系意见不一。在笔者的研究中,经单因素分析并没有发现 PTC 患者肿瘤位置与 CLNM 具有相关性,但比较无差异。因此,笔者暂不认为肿瘤位置与 CLNM 有关。在本研究中,笔者还发现被膜侵犯是

PTC 患者发生 CLNM 的独立危险因素,这与相关研究结论一致<sup>[17-18]</sup>。

TgAb 阳性多存在于甲状腺自身免疫性疾病患者体内,这类患者往往伴有淋巴结反应性增大。血清 TgAb 水平对甲状腺疾病的诊断具有重要价值,TgAb 可能与甲状腺恶性肿瘤存在相关性<sup>[19]</sup>,可能是与甲状腺癌相关的预测因子,并提示淋巴结转移可能<sup>[20]</sup>。本研究中,中央区淋巴结转移组 TgAb 浓度比未转移组要高,但比较无差异,可能与抽样误差有关,关于 TgAb 与 CLNM 的关系需以后的大样本量来证实。

TSH 不仅可以促进正常甲状腺滤泡上皮的增生,对恶变的甲状腺细胞同样具有刺激增值作用。有研究发现,甲状腺癌患者的 TSH 水平要比良性结节高,并且 TSH 水平与肿瘤大小相关<sup>[21-22]</sup>。至于血清 TSH 水平与 PTC 发生 CLNM 的关系目前尚无定论。本文单因素分析研究表明,TSH 水平与 CLNM 无关,这与 LIANG<sup>[14]</sup>等的结论一致。

综上所述,本研究发现男性、年龄 $<45.5$ 岁、肿瘤最大径 $\geq 0.75$  cm、及存在被膜侵犯为 PTC 发生 CLNM 的高危因素,这为 cN0 PTC 患者的手术方式及术后治疗方案提供依据。由于本研究仅分析本院 PTC 患者资料,可能存在抽样误差。笔者期待以后的多中心研究能证实上述观点,从而促进 PTC 的诊疗更加精准、规范。

#### 参 考 文 献:

- [1] CHEN W Q, ZHENG R S, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *Ca Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] SHIRLEY L A, JONES N B, PHAY J E. The role of central neck lymph node dissection in the management of papillary thyroid cancer[J]. *Frontiers in Oncology*, 2017, 7: 122.
- [3] AHN B H, KIM J R, JEONG H C, et al. Predictive factors of central lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma[J]. *Annals of Surgical Treatment & Research*, 2015, 88(2): 63-68.
- [4] LIU F H, KUO S F, HSUEH C, et al. Postoperative recurrence of papillary thyroid carcinoma with lymph node metastasis[J]. *Journal of Surgical Oncology*, 2015, 112(2): 149-154.
- [5] CHO S Y, LEE T H, KU Y H, et al. Central lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma can be stratified according to the number, the size of metastatic foci, and the presence of desmoplasia[J]. *Surgery*, 2015, 157(1): 111-118.
- [6] YAN H H, ZHOU X Q, JIN H, et al. A study on central lymph node metastasis in 543 cN0 papillary thyroid carcinoma patients[J]. *International Journal of Endocrinology*, 2016, 2016(9): 1-5.
- [7] LIU W, CHENG R C, SU Y J, et al. Risk factors of central lymph node metastasis of papillary thyroid carcinoma: a single-center

- retrospective analysis of 3273 cases[J]. *Medicine*, 2017, DOI: 10.1097/MD.00000000000008365.
- [8] SUN W, LAN X B, ZHANG H, et al. Risk factors for central lymph node metastasis in cN0 papillary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2015, DOI: 10.1371/journal.pone.0139021.
- [9] KIM S K, CHAI Y J, PARK I, et al. Nomogram for predicting central node metastasis in papillary thyroid carcinoma[J]. *Journal of Surgical Oncology*, 2017, 115(3): 266-272.
- [10] YUAN J R, ZHAO G, DU J L, et al. To identify predictors of central lymph node metastasis in patients with clinically node-negative conventional papillary thyroid carcinoma[J]. *International Journal of Endocrinology*, 2016, 2016: 1-6.
- [11] SUMAN P, WANG C H, ABADIN S S, et al. Risk factors for central lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: A National Cancer Data Base (NCDB) study[J]. *Surgery*, 2015, 159(1): 31-39.
- [12] JIANG L H, CHEN C, TAN Z, et al. Clinical characteristics related to central lymph node metastasis in cN0 papillary thyroid carcinoma: a retrospective study of 916 patients.[J]. *International Journal of Endocrinology*, 2014, 2014(6): 385787.
- [13] 周悦, 闫爽. 肥胖与甲状腺癌的关系 [J]. *医学综述*, 2017, 23(8): 1520-1523.
- [14] LIANG K K, HE L, DONG W, et al. Risk factors of central lymph node metastasis in cN0 papillary thyroid carcinoma: a study of 529 patients[J]. *Medical Science Monitor*, 2014, 20: 807-811.
- [15] TANG T, LI J, HAN W, et al. Risk factors of central lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: a retrospective cohort study[J]. *International Journal of Surgery*, 2018, 54: 129-132.
- [16] ZHENG W H, WANG K J, WU J Z, et al. Multifocality is associated with central neck lymph node metastases in papillary thyroid microcarcinoma[J]. *Cancer Management and Research*, 2018, 10: 1527-1533.
- [17] QU H, SUN G R, LIU Y, et al. Clinical risk factors for central lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clinical Endocrinology*, 2015, 83(1): 124-132.
- [18] MA B, WANG Y, YANG S W, et al. Predictive factors for central lymph node metastasis in patients with cN0 papillary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *International Journal of Surgery*, 2016, 28: 153-161.
- [19] 平龙玉, 杜立树, 张曼俐. 甲状腺疾病诊治中血清 TpoAb、TGAb 的变化及其价值 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2016, 13(13): 1278-1281.
- [20] 李玺, 邱万寿, 郭卫平, 等. 甲状腺癌与甲状腺自身抗体的关系 [J]. *中华实验外科杂志*, 2011, 28(11): 1986-1987.
- [21] HE L Z, ZENG T S, PU L, et al. Thyroid hormones, autoantibodies, ultrasonography, and clinical parameters for predicting thyroid cancer[J]. *International Journal of Endocrinology*, 2016, 2016: 1-11.
- [22] LI C, YU W B, FAN J C, et al. Thyroid functional parameters and correlative autoantibodies as prognostic factors for differentiated thyroid cancers:[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(31): 49930-49938.

(唐勇 编辑)

本文引用格式: 柴东奇, 柴芳, 曲路, 等. 甲状腺乳头状癌中央区淋巴结转移的危险因素分析 [J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(4): 56-60.