

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.16.016  
文章编号: 1005-8982 (2023) 16-0092-05

临床研究·论著

## 全甲状腺切除联合中央区淋巴结清扫术治疗 多灶性甲状腺乳头状癌的疗效分析\*

王健<sup>1</sup>, 孙伟<sup>1</sup>, 胡启鸿<sup>1</sup>, 刘志<sup>2</sup>

(马鞍山市人民医院 1. 甲乳外科, 2. 病理科, 安徽 马鞍山 243000)

**摘要: 目的** 探讨全甲状腺切除联合中央区淋巴结清扫术治疗多灶性甲状腺乳头状癌(PTC)的疗效。**方法** 选取2020年1月—2022年1月在马鞍山市人民医院治疗的多灶性PTC患者90例, 采用信封法将患者分为观察组和对照组, 每组45例。对照组给予全甲状腺切除, 观察组给予全甲状腺切除联合中央区淋巴结清扫术, 观察两组手术时间、术中出血量等, 比较两组手术前后甲状旁腺激素(iPTH)、血钙、甲状腺球蛋白(Tg)、乏氧诱导因子-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ )等指标的差异。**结果** 观察组手术时间、术中出血量高于对照组( $P < 0.05$ )。观察组治疗前后iPTH、血钙、Tg、CEA、HIF-1 $\alpha$ 的差值高于对照组( $P < 0.05$ )。观察组喉返神经短暂性麻痹、甲状旁腺功能减退和低血钙发生率高于对照组( $P < 0.05$ )。观察组术后无复发转移, 优于对照组( $P < 0.05$ )。**结论** 全甲状腺切除联合中央区淋巴结清扫术治疗多灶性PTC有一定效果, 可明显降低患者血清肿瘤标志物水平, 术后复发转移发生率低, 但其存在手术时间长、并发症多等缺点。

**关键词:** 多灶性甲状腺乳头状癌; 全甲状腺切除; 中央区淋巴结清扫术; 临床疗效; 预后

**中图分类号:** R736.1

**文献标识码:** A

## Therapeutic efficacy of total thyroidectomy combined with central lymph node dissection in multifocal PTC\*

Wang Jian<sup>1</sup>, Sun Wei<sup>1</sup>, Hu Qi-hong<sup>1</sup>, Liu Zhi<sup>2</sup>

(1. Department of Thyroid and Breast Surgery, 2. Department of Pathology, Ma'anshan Municipal People's Hospital, Ma'anshan, Anhui 243000, China)

**Abstract: Objective** To investigate the therapeutic efficacy of total thyroidectomy combined with central lymph node dissection in multifocal papillary thyroid carcinoma (PTC). **Methods** Ninety patients with multifocal PTC who were treated in our hospital from January 2020 to January 2022 were selected, and they were divided into the observation group ( $n = 45$ ) and the control group ( $n = 45$ ) by the envelope method. The control group was given total thyroidectomy, and the observation group was given total thyroidectomy combined with central lymph node dissection. The operative duration and intraoperative blood loss of the two groups were observed, and the differences of levels of intact parathyroid hormone (iPTH), blood calcium, thyroid globulin (Tg), and hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) before and after the operation were compared. **Results** The operative duration was longer and intraoperative blood loss was greater in the observation group than in the control group ( $P < 0.05$ ). The differences of levels of iPTH, blood calcium, Tg, carcinoembryonic antigen (CEA) and HIF-1 $\alpha$  before and after the operation in the observation group were higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). The incidence of transient paralysis of recurrent laryngeal nerve, hypoparathyroidism and hypocalcemia in the observation group was higher than that in the

收稿日期: 2023-03-20

\* 基金项目: 安徽省自然科学基金(No:2108085MH278); 马鞍山市科技计划项目(No: YL-2022-8)

[通信作者] 孙伟, E-mail: weisun0401@163.com; Tel: 17755572898

control group ( $P < 0.05$ ). The incidence of postoperative recurrence and metastasis in the observation group was 0.00%, which was lower than that in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** Total thyroidectomy combined with central lymphadenectomy exhibits therapeutic efficacy in multifocal PTC. It significantly reduces the serum levels of tumor markers and lowers the incidence of postoperative recurrence and metastasis. However, it has the disadvantages of long operative duration and multiple complications.

**Keywords:** multifocal papillary thyroid carcinoma; total thyroidectomy; central lymph node dissection; clinical efficacy; prognosis

甲状腺乳头状癌 (papillary thyroid carcinoma, PTC) 易发生淋巴结转移、甲状腺外侵犯和肿瘤复发, 具有较高的发病率<sup>[1-2]</sup>。多灶性 PTC 病灶中常含微小癌灶, 既难以鉴别, 且转移率较高<sup>[3]</sup>。临床对多灶性 PTC 行全甲状腺切除术治疗已达成共识, 全甲状腺切除术可以很大程度地清除腺体内的病灶, 但术后仍有可能复发, 部分患者需要实施二次手术, 严重影响患者预后<sup>[4-5]</sup>。因此有学者提出在全甲状腺切除术的基础上实施中央区淋巴结清扫术, 以降低术后复发风险, 改善疗效<sup>[6]</sup>。然而部分学者对该方案提出了一系列疑问: 扩大了手术范围会不会引发更多并发症, 是否显著降低癌症转移风险, 是否会造成甲状旁腺的永久性功能低下及喉返神经的永久损伤等<sup>[7-8]</sup>。为进一步明确全甲状腺切除联合中央区淋巴结清扫术治疗多灶性 PTC 患者的效果,

本研究从围手术期指标、甲状腺功能、肿瘤标志物、术后并发症及复发率等方面探究该方案的可行性, 以期为临床治疗提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2020 年 1 月—2022 年 1 月在马鞍山市人民医院治疗的多灶性 PTC 患者 90 例, 采用信封法将患者分为观察组和对照组, 每组 45 例。两组患者性别构成、年龄、体质量指数 (body mass index, BMI)、肿瘤最大直径、临床分期构成的比较, 差异均无统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 具有可比性 (见表 1)。本研究经医院医学伦理委员会批准, 所有患者及家属签署知情同意书。

表 1 观察组与对照组临床一般资料比较 ( $n=45$ )

组别	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/(mm, $\bar{x} \pm s$ )	临床分期 例(%)	
					I 期	II 期
观察组	11/34	32.21 ± 9.22	22.15 ± 2.11	32.23 ± 9.92	26(57.78)	19(42.22)
对照组	9/36	31.17 ± 9.03	22.04 ± 2.06	31.01 ± 9.40	29(64.44)	16(35.56)
$\chi^2/t$ 值	0.257	0.541	0.250	0.599	0.421	
$P$ 值	0.612	0.590	0.803	0.551	0.517	

### 1.2 纳入与排除标准

**1.2.1 纳入标准** ①经 CT、MRI 及病理诊断确诊为多灶性 PTC; ②接受甲状腺全切除; ③无其他部位转移; ④依从性高, 能配合治疗随访。

**1.2.2 排除标准** ①非初治患者; ②有其他恶性肿瘤; ③合并有肝肾等重要脏器疾病; ④术前有放疗等治疗史。

### 1.3 方法

对照组行全甲状腺切除术治疗: 患者仰卧, 全身麻醉。在胸骨上窝上颈横纹部位作一长约 6 cm 的切口, 游离皮瓣, 解剖颈白线, 暴露甲状腺。游离并

结扎上级血管, 将气管前间隙分离出来。如遇甲状旁腺血供不良、解剖位置复杂等情况难以原位保留, 可将甲状旁腺切除, 将其放在盐水纱布上进行切碎, 自体移植到胸锁乳突肌内。观察组在对照组基础上实施中央区淋巴结清扫: 清扫上界为舌骨水平, 下界为胸骨切迹以上, 外界是颈总动脉内侧, 内界为喉返神经旁软组织、淋巴脂肪组织, 根据探查一并摘除气管旁及喉前淋巴脂肪组织。整个过程需要暴露喉返神经, 并保护其完整性。所有患者术后常规安置负压引流管, 留置 1~2 d 后拔除。

## 1.4 观察指标

**1.4.1 围手术期指标** 记录手术时间、术中出血量、住院时间。

**1.4.2 并发症** 记录术后甲状腺功能低下、喉返神经短暂性麻痹及低血钙等并发症的发生情况。

**1.4.3 血清学指标** 术前及术后 1 d 采集患者 3 mL 静脉血, 2 500 r/min 离心 10 min, 留取上清液待测。采用瑞士罗氏公司 E601 型电化学发光仪检测血清甲状旁腺激素 (intact parathormone, iPTH) 水平; 瑞士罗氏 COBASE601 全自动免疫分析仪检测血清甲状腺球蛋白 (Thyroglobulin, Tg)、癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA) 水平; 日本日立株式会社 7600 全自动生化分析仪测定血清钙水平; 荧光免疫法检测乏氧诱导因子-1 $\alpha$  (hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ ) 水平。

**1.4.4 术后复发情况** 术后通过电话、微信及返院复诊等进行随访, 截至 2023 年 1 月, 观察患者的复发情况。喉返神经短暂性麻痹: 患者出现声嘶, 随即恢复, 除在剧烈运动时可出现气促外, 常无呼吸困难; 甲状旁腺功能减退: 患者常有反复发作手足搐搦, Chvostek 征和 Trousseau 征阳性, 实验室检查示甲状旁腺激素低。血清钙  $\leq 2.13$  mmol/L 可以诊断低钙血症。

## 1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 22.0 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; 计数资料以构成比或率 (%) 表示, 比较用  $\chi^2$  检验。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组围手术期指标比较

观察组与对照组手术时间、术中出血量比较, 经  $t$  检验, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 观察组手术时间、术中出血量高于对照组 ( $P < 0.05$ )。观察组与对照组住院时间比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 2。

### 2.2 两组治疗前后 iPTH、血钙水平的变化

观察组与对照组治疗前后 iPTH、血钙的差值比较, 经  $t$  检验, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 观察组治疗前后 iPTH 和血钙的差值高于对照组。

表 2 两组围手术期指标比较 ( $n=45, \bar{x} \pm s$ )

组别	手术时间/min	术中出血量/mL	住院时间/d
观察组	128.93 $\pm$ 11.32	28.39 $\pm$ 4.11	7.95 $\pm$ 1.02
对照组	76.65 $\pm$ 10.43	23.10 $\pm$ 4.60	7.83 $\pm$ 1.12
$t$ 值	22.784	5.753	0.531
$P$ 值	0.000	0.000	0.596

见表 3。

表 3 两组治疗前后 iPTH、血钙的差值比较 ( $n=45, \bar{x} \pm s$ )

组别	iPTH 差值/(pg/mL)	血钙差值/(mmol/L)
观察组	24.73 $\pm$ 4.45	0.44 $\pm$ 0.18
对照组	15.67 $\pm$ 3.84	0.25 $\pm$ 0.10
$t$ 值	10.340	6.190
$P$ 值	0.000	0.000

### 2.3 两组治疗前后肿瘤标志物水平的变化

观察组与对照组治疗前后 Tg、CEA、HIF-1 $\alpha$  的差值比较, 经  $t$  检验, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 观察组治疗前后 Tg、CEA、HIF-1 $\alpha$  的差值高于对照组。见表 4。

表 4 两组治疗前后 Tg、CEA、HIF-1 $\alpha$  的差值比较 ( $n=45, \bar{x} \pm s$ )

组别	Tg 差值/(ng/mL)	CEA 差值/(u/mL)	HIF-1 $\alpha$ 差值/(mol/L)
观察组	39.60 $\pm$ 5.56	4.25 $\pm$ 0.81	0.57 $\pm$ 0.19
对照组	32.87 $\pm$ 6.11	3.40 $\pm$ 0.73	0.43 $\pm$ 0.16
$t$ 值	5.465	5.229	3.781
$P$ 值	0.000	0.000	0.000

### 2.4 两组并发症发生率比较

观察组与对照组喉返神经短暂性麻痹、甲状旁腺功能减退和低血钙发生率比较, 经  $\chi^2$  检验, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 观察组高于对照组。见表 5。

表 5 两组并发症发生率比较 [ $n=45$ , 例(%)]

组别	喉返神经短暂性麻痹	甲状旁腺功能减退	低血钙
观察组	11(24.44)	9(20.00)	10(22.22)
对照组	3(6.67)	2(4.44)	2(4.44)
$\chi^2$ 值	5.414	5.075	6.154
$P$ 值	0.020	0.024	0.013

## 2.5 两组术后复发转移情况比较

截至2023年1月,观察组、对照组术后复发转移发生率分别为0.00%(0/45)和13.33%(6/45),经 $\chi^2$ 检验,差异有统计学意义( $\chi^2=4.64, P=0.035$ );观察组优于对照组。

## 3 讨论

近年来,PTC发病率有逐渐升高的趋势,随着疾病进展,可能发生淋巴结转移,严重影响患者生活质量。因此,清除癌灶、减少术后复发是延长生存期及提高生活质量的关键<sup>[9]</sup>。有研究指出,单纯使用全甲状腺切除术治疗的PTC患者术后2年复发率达7%左右<sup>[10]</sup>。有研究结果显示,全甲状腺切除术联合中央区淋巴结清扫可有效降低癌细胞远端转移率,但是术后并发症发生率有所增加<sup>[11]</sup>。多发病灶患者较单发病灶更易出现中央区淋巴结转移,多灶性PTC患者常含有微小癌灶,往往在早期就发生转移<sup>[12]</sup>。

本研究结果显示,观察组手术时间长于对照组,且术后出血量也较多,分析与全切术联合中央区淋巴结清扫解剖范围变大有关。尽管联合中央区淋巴结清扫增加了手术时间及术中出血量,但是并没有增加住院时间。中央区淋巴结被归为内脏淋巴结范围,而多灶性PTC是通过下列顺序进行转移:原发灶-中央区淋巴结-颈区淋巴结、远处转移,因此越来越多的学者注重中央区淋巴结的清扫<sup>[13]</sup>。观察组方案注重对中央区淋巴结进行清扫,一定程度上避免了癌细胞向颈侧区淋巴结转移,该操作对于改善患者预后具有重要意义。但由于中央区淋巴结直径小,所处位置较深,且中央区淋巴结清扫较全甲状腺清扫的手术范围大,有可能增加甲状腺损伤,增加术后并发症,因此也有部分学者对于中央区淋巴结清扫存在顾虑<sup>[14]</sup>。

Tg可以评估甲状腺组织受损程度<sup>[15]</sup>。已有文献显示,HIF-1 $\alpha$ 、CEA与多种肿瘤的发生、发展及转归相关<sup>[16]</sup>。本研究结果表明,观察组抑制肿瘤细胞增殖的效果较显著,能够有效抑制新生血管生成。血清PTH和钙水平变化可以反映术后甲状旁腺功能的变化。在进行甲状腺切除术时,甲状旁腺有可能因为手术探查及分离而受损<sup>[17]</sup>。如何避免甲状旁腺损伤是临床医师一直努力的方向。本研究结果

显示,观察组治疗前后iPTH和血钙的差值高于对照组。考虑观察组中央区淋巴结清扫术的实施扩大了手术范围,使得甲状旁腺功能更易受损。由于主刀医师已经熟知甲状腺及甲状旁腺的解剖结构,在进行全甲状腺切除术时尽最大可能不损伤甲状旁腺组织,且涉及到的器械较少。而中央区淋巴结清扫步骤较繁琐,对甲状旁腺组织的影响较大。

本研究中两组患者主要并发症均以低血钙、甲状旁腺损伤为主。低血钙的发生与术中甲状旁腺受损有关,因此术中需要注重精细操作,仔细辨认甲状旁腺,确保甲状腺包膜完整性<sup>[18]</sup>。此外,观察组中术后喉返神经短暂性麻痹、低血钙发生比例稍有上升,但复发转移发生率较对照组显著降低。分析原因是中央区淋巴结清扫将病灶消除较彻底,降低了手术复发率;但是由于清扫范围扩大,引发的并发症相应较多。

多灶性PTC早期中央区淋巴结转移率高<sup>[19-20]</sup>,本组手术均由熟练的甲状腺专科医师施行,取得了一定成果。本研究不足之处在于样本量纳入较少,随访时间较短,后续会扩大样本量,延长随访时间,进一步深入研究多灶性PTC患者的手术方案。

综上所述,全甲状腺切除联合中央区淋巴结清扫术治疗多灶性PTC有一定效果,可明显降低患者血清肿瘤标志物水平,术后复发转移发生率低,但其存在手术时间长、并发症多等缺点。

## 参 考 文 献 :

- [1] WANG Q, ZHAO N, ZHANG J. Gene mutation analysis in papillary thyroid carcinoma using a multi-gene panel in China[J]. *Int J Gen Med*, 2021, 14: 5139-5148.
- [2] YAN X Q, ZHANG Z Z, YU W J, et al. Prophylactic central neck dissection for cN1b papillary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Oncol*, 2022, 11: 803986.
- [3] HOU J Z, ZHANG Y C, FAN Y B, et al. Risk factors of skip lateral lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2021, 278(2): 493-498.
- [4] SHUAI Y J, YUE K, DUAN Y S, et al. Surgical extent of central lymph node dissection for papillary thyroid carcinoma located in the isthmus: a propensity scoring matched study[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 620147.
- [5] LI J C, SUN P, HUANG T, et al. Preoperative prediction of central lymph node metastasis in cN0T1/T2 papillary thyroid carcinoma: a nomogram based on clinical and ultrasound characteristics[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2022, 48(6): 1272-1279.

- [6] 程鸣鸣, 柴芳, 张晓明. 甲状腺乳头状癌右侧喉返神经深层(VIb区)淋巴结转移的风险分析[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(1): 85-90.
- [7] ZHANG S T, ZHANG R F, WANG C, et al. Unnecessity of routine dissection of right central lymph nodes in cN0 papillary thyroid carcinoma located at the left thyroid lobe[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 685708.
- [8] STRUYS M, CEELLEN W. Incidence of lymph node recurrence after primary surgery for non-metastatic colon cancer: a systematic review[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2022, 48(8): 1679-1684.
- [9] 梁振威, 邵玉红, 陈蕾, 等. 多灶性甲状腺微小乳头状癌中央区淋巴结转移影响因素的研究[J]. 中国超声医学杂志, 2021, 37(9): 971-973.
- [10] ALBINSAAD L S, KIM W W, LEE Y M, et al. The appropriateness of thyroid lobectomy as an initial surgery for preoperatively detected unilateral multifocal papillary carcinoma[J]. *Asian J Surg*, 2021, 44(8): 1050-1055.
- [11] WOO J, KWON H. Optimal surgical extent in patients with unilateral multifocal papillary thyroid carcinoma[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(2): 432.
- [12] ZHOU B, QIN J W. High-risk factors for lymph node metastasis in contralateral central compartment in unilateral papillary thyroid carcinoma (cT1N0)[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2021, 47(4): 882-887.
- [13] GUANG Y, HE W, ZHANG W, et al. Clinical study of ultrasonographic risk factors for central lymph node metastasis of papillary thyroid carcinoma[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 791970.
- [14] CAO X J, WANG S R, CHE Y, et al. Efficacy and safety of thermal ablation for treatment of solitary T1N0M0 papillary thyroid carcinoma: a multicenter retrospective study[J]. *Radiology*, 2021, 300(1): 209-216.
- [15] FANG H S, SI Y, WANG C, et al. Diffuse intrathyroidal dissemination of papillary thyroid carcinoma with no stromal fibrosis at presentation: a pattern of aggressive differentiated thyroid carcinoma[J]. *Pathol Res Pract*, 2021, 224: 153510.
- [16] KIM J M. The clinical importance of multifocality on tumor recurrence in papillary thyroid carcinoma[J]. *Gland Surg*, 2021, 10(1): 273-278.
- [17] 杨瑞, 张守鹏, 黄韬, 等. cN0期甲状腺微小乳头状癌淋巴结转移模型的构建和验证以及手术方式探讨[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2021, 35(2): 137-140.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] 张磊, 汤铜, 史加宁, 等. 甲状腺乳头状癌中央区淋巴结解剖性清扫技术的临床应用[J]. 安徽医药, 2021, 25(4): 690-693.

(童颖丹 编辑)

**本文引用格式:** 王健, 孙伟, 胡启鸿, 等. 全甲状腺切除联合中央区淋巴结清扫术治疗多灶性甲状腺乳头状癌的疗效分析[J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(16): 92-96.

**Cite this article as:** WANG J, SUN W, HU Q H, et al. Therapeutic efficacy of total thyroidectomy combined with central lymph node dissection in multifocal PTC[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2023, 33(16): 92-96.