

cN0 甲状腺微小癌复发因素分析

张伟军, 王震宇, 郭顺利

(杭州市萧山区第一人民医院, 浙江 杭州 311201)

摘要: [目的] 探讨影响 cN0 甲状腺微小癌复发的相关因素。[方法] 回顾性分析 118 例 cN0 甲状腺微小癌患者的临床资料, 单因素和多因素分析影响 cN0 甲状腺微小癌复发的因素。[结果] 10 年无病生存率及总生存率分别 90% 及 100%。单因素分析显示, 年龄、甲状腺上极肿瘤、肿瘤甲状腺外侵犯、中央区淋巴结转移为影响 cN0 甲状腺微小乳头癌复发的因素 ($P < 0.05$)。多因素分析显示肿瘤甲状腺外侵犯、中央区淋巴结转移数 ≥ 3 枚是影响肿瘤复发的独立危险因素 ($P < 0.05$)。[结论] 肿瘤甲状腺外侵犯、中央区淋巴结转移数 ≥ 3 枚是 cN0 甲状腺微小癌复发的主要影响因素。

关键词: 甲状腺肿瘤; 甲状腺微小癌; 复发因素

中图分类号: R736.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2014)06-0496-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2014.06.B013

Analysis of Recurrence Factors of cN0 Thyroid Microcarcinoma

ZHANG Wei-jun, WANG Zheng-yu, GUO Shun-li

(The First People's Hospital of Xiaoshan, Hangzhou 311201, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the recurrence factors of cN0 thyroid microcarcinoma (TMC). [Methods] The clinical data of 118 cN0 TMC patients were retrospectively analyzed. Univariate and multivariate analysis were used. [Results] The 10-year DFS rate was 90%, and the OS rate was 100%. Univariate analysis showed that age, upper pole tumor, extra-capsule invasion, central compartment lymph node metastasis (≥ 3) associated with the recurrence of cN0 TMC ($P < 0.05$). Multivariate analysis showed that the tumor extra-capsule invasion, central compartment lymph node metastasis (≥ 3) were independent recurrence risk factors ($P < 0.05$). [Conclusion] Extra-capsule invasion, central compartment lymph node metastasis (≥ 3) are the recurrence factors of cN0 TMC.

Subject words: thyroid neoplasms; thyroid microcarcinoma; recurrence factor

甲状腺微小癌 (thyroid microcarcinoma, TMC) 的生物恶性度低, 手术疗效佳, 预后良好, 但仍存在一定的复发率, 约 1.7%~6.2%^[1]。一般认为选择规范合理的手术是降低 TMC 复发率的关键。对于 cN+TMC 的手术范围已得到共识, 但对 cN0 甲状腺微小癌是否该行甲状腺全切、选择性颈淋巴清扫的范围及时机一直存在争议。本文通过对 118 例 cN0 TMC 术后复发风险因素的分析, 探讨 cN0 TMC 合理的治疗方案。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2003 年 1 月至 2008 年 1 月萧山区第一人民

通讯作者: 张伟军, 副主任医师, 学士; 杭州市萧山区第一人民医院甲状腺乳腺外科, 浙江省杭州市萧山区市心南路 199 号 (311201); E-mail: zhangwj816@yeah.net

收稿日期: 2014-03-12; **修回日期:** 2014-04-16

医院手术治疗 cN0 甲状腺微小乳头状癌 118 例, 其中男性 22 例, 女性 96 例, 年龄在 19~75 岁, 平均年龄 43 岁, 均以发现颈部肿块或体检发现甲状腺结节就诊。术前超声高度怀疑癌 78 例, 不能除外恶性肿瘤 40 例; 肿瘤位于甲状腺上极 24 例, 中下极 94 例; 多灶癌 5 例 (双侧多发 3 例, 单侧多发 2 例), 术前检查均符合 cN0 标准^[2]。

1.2 治疗方法

所有患者均经术中冰冻确诊 TMC。单侧癌行患侧甲状腺叶+峡部切除+中央区淋巴结清扫 45 例; 多灶癌、单侧甲状腺癌伴对侧多发结节行甲状腺全切除术+中央区淋巴结清扫 73 例。术后予以服用左旋甲状腺素片进行内分泌抑制治疗, 所有患者均未进行放射性碘治疗。

1.3 随访

术后每 3~6 个月定期监测甲状腺功能、甲状腺

球蛋白、甲状腺球蛋白抗体,甲状腺及颈部淋巴结超声检查。复发包括局部复发及远处转移。局部复发指手术 6 个月以后通过临床或影像学检查发现的甲状腺床或颈淋巴结处的肿瘤,而术后 6 个月内检查的肿瘤被认为是原发肿瘤。采用复诊、随访信、电话等方式随访,终点事件为患者死于其他疾病、失访或到截止随访时间时仍存活。截至 2012 年 12 月 31 日,随访时间为 60~120 个月,术后平均随访时间为 79.2 个月。

1.4 统计学处理

统计学分析使用 SPSS 17.0 软件进行数据处理。采用寿命表法计算生存率;计数资料采用卡方检验;多因素分析采用 Logistic 回归模型,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病理结果

病理诊断为甲状腺乳头状癌 103 例,滤泡癌 15 例。病灶单发病灶 99 例,多发病灶 19 例;甲状腺包膜外侵犯 23 例,无侵犯包膜 95 例;肿瘤位于上极 24 例,中下极 94 例;肿瘤最大直径 $1\sim 10\text{mm}$ ($5.12\pm 0.77\text{mm}$), $\geq 5\text{mm}$ 79 例, $<5\text{mm}$ 39 例。中央区淋巴结清扫数目 2~12 枚,平均 5.2 枚。中央区淋巴结转移情况:0 枚 71 例,1 枚 20 例,2 枚 11 例,3 枚及以上 16 例。

2.2 术后并发症

4 例患者术后出现暂时性低钙血症,术后 1 周左右恢复,未出现喉返神经损伤、术后出血再次手术、切口愈合不佳等情况。

2.3 随访结果

本组患者 10 年无病生存率及总生存率分别 90%、100%。共有 7 例出现复发,2 例为对侧甲状腺复发,4 例为侧颈区淋巴结转移,1 例出现第 5 颈椎转移,均未发现原手术区甲状腺残留及肿瘤复发。所有复发病例均经再次手术及术后碘 131 治疗,继续随访至今,无局部复发及远侧转移。其余患者尚未发现复发或转移病例,目前

仍在随访中。

2.4 影响肿瘤复发转移的因素分析

单因素分析表明年龄、肿瘤位置和甲状腺外侵犯与否、中央区淋巴结转移是影响 TMC 患者术后复发的重要因素($P<0.05$)。而性别、肿瘤大小、癌灶是否多发、病理类型、是否行甲状腺全切等对患者术后复发均无明显影响(Table 1)。将单因素分析证实的对患者术后复发有重要影响的 4 个因素纳入 Logistic 多因素分析显示,甲状腺外侵犯、中央区淋巴结转移数超过 3 枚是影响复发的独立危险因素(Table 2)。

3 讨论

从本组单因素及多因素分析看中央区淋巴结转移数(≥ 3 枚)、甲状腺外侵犯是影响 TMC 术后复发

Table 1 Univariate analysis of cN0 TMC recurrence

Factors	N	No. of recurrence	Recurrence rate(%)	χ^2	P
Age(years)					
≥ 45	45	6	13.33	7.140	0.008
<45	73	1	1.37		
Gender					
Male	22	2	9.09	0.483	0.487
Female	96	5	5.21		
Multifocality					
No	93	4	4.30	2.093	0.148
Yes	25	3	12.00		
Extra-capsule invasion					
Yes	23	4	17.39	6.722	0.010
No	95	3	3.16		
Tumor diameter(mm)					
≥ 5	79	5	6.33	0.067	0.795
<5	39	2	5.13		
Tumor position					
Upper pole	24	4	16.67	6.221	0.013
Middle lower pole	94	3	3.19		
Total thyroidectomy					
No	45	3	6.67	0.070	0.791
Yes	73	4	5.48		
Lymph node metastasis					
0	71	2	2.82	13.117	0.004
1	20	0	0.00		
2	11	1	9.09		
≥ 3	16	4	25.00		
Pathological type					
Papillary	103	6	5.83	0.017	0.897
Follicular	15	1	6.67		

Table 2 Multivariate analysis of cN0 TMC recurrence

Factors	β	SE	Walds	df	P	OR	95%CI
Extra-capsule invasion	2.091	0.991	4.449	1	0.035	8.097	1.160~56.528
Tumor position	-1.192	0.960	1.542	1	0.214	0.304	0.046~1.992
Lymph node metastasis	0.797	0.401	3.939	1	0.047	2.218	1.010~4.870
Age	2.133	1.214	3.090	1	0.079	8.443	0.783~91.102

的重要因素。TMC 颈部淋巴结转移率高达 33.3%~40.3%, 淋巴结转移区域在 VI、III、IV 区, 93.5% 位于 VI 区, 与甲状腺乳头状癌区域淋巴结转移发生率无差异^[3,4]。大多数学者认为颈部淋巴结转移增加了局部复发及远处转移的风险, 是独立的术后复发及预后指标^[5,6]。分化型甲状腺癌转移的途径为原发灶→中央区淋巴结→侧颈区淋巴结→远处转移模式已经得到许多研究的证实。范西红等^[7]对 117 例 TMC 患者颈部淋巴结清扫发现 VI 区有 1 枚淋巴结转移时, 侧颈淋巴结转移发生率为 16.7%; >1 枚时, 转移发生率即超过 50.0%, 且随 VI 区淋巴结转移数目增多侧颈淋巴结转移递增。从本组资料看中央区淋巴结阴性的病例复发率明显低于中央区淋巴结转移者, 当中央区淋巴结转移数目增多, 侧颈淋巴结转移几率增加, 增加术后复发率, 影响患者的预后。甲状腺外侵犯是影响复发的重要因素, 腺外侵程度不同, 预后情况不一, 部分患者肿瘤侵犯气管、神经甚至可能影响手术切除完整程度故预后较差。NCCN 指南将甲状腺外侵犯作为分化型甲状腺癌高危及低危组分组的独立因素, 将甲状腺全切+碘 131 治疗作为分化型甲状腺癌甲状腺外侵犯的首选指南。张强等^[8]对 160 例功能性颈淋巴结清扫术研究中发现, 原发灶侵出腺叶时患者 II~IV 区淋巴结转移是腺内型 II~IV 区淋巴结转移风险的 2.48 倍。从本组患者看, 无肿瘤侵犯气管、神经等病例, 均为完整切除, 无甲状腺床的复发, 甲状腺外侵犯除了影响肿瘤切除的完整性外, 可能增加侧颈淋巴结转移及远处的转移有关。

一般来说年龄是影响预后的最重要的预后因素之一, 老年甲状腺癌病变特点以甲状腺腺外侵袭为主, 预后差^[9]。本组单因素分析显示年龄超过 45 岁的复发率明显超过小于 45 岁, 但多因素分析中未提示年龄是影响肿瘤复发的独立因素, 可能与甲状腺外侵犯因素的影响较大有关。甲状腺上极肿瘤在单因素分析上与复发相关, 甲状腺上下极的淋巴引流可能存在不同方向及路径, 一些甲状腺上极肿瘤可

以先出现侧颈淋巴结转移^[7,10]。但多因素分析中未提示甲状腺上极肿瘤是影响肿瘤复发的独立因素, 甲状腺上极因素更多变现在淋巴结转移因素上。

大多数研究发现肿瘤直径 ($\geq 5\text{mm}$) 是 TMC 中央区淋巴结转移的高危因素^[11,12], 从本组治疗单因素及多因素分析看均不是影响预后的独立因素, 因为肿瘤包膜外侵犯者有时在肿瘤直径 $< 5\text{mm}$ 中无法体现。文献报道男性甲状腺癌恶性程度较高, 术后复发率高^[13], 但单因素及多因素分析其均不是影响预后的独立因素, 病例数及研究的病理亚型不同可能是得出不同结论的原因之一。

病变多中心分布是分化型甲状腺癌的最大特点之一, 手术术式选择直接影响分化型甲状腺癌复发及预后。对于甲状腺原发灶的切除范围一直存在争议。国外学者倾向对所有的甲状腺癌行甲状腺全切术能明显降低局部复发率及死亡率^[14,15]。吴毅等^[16]主张对一侧的分化型甲状腺癌行腺叶+峡部切除手术, 其 10 年生存率与甲状腺全切相似, 长期生存质量较甲状腺全切手术高。在对术式的选择除了考虑并发症及术后放射性碘治疗的情况下, 关键对于预后是否有统计学意义。本组对手术术式选择根据术前 B 超及术中冰冻切片, 确诊单侧多灶癌、双侧多灶癌及单灶癌伴对侧多发性结节均行甲状腺全切手术 (73 例)。对于单灶 TMC 对侧甲状腺正常者行患侧甲状腺+峡部切除术 (45 例), 随访中仅 2 例出现对侧甲状腺叶复发, 对侧甲状腺复发率为 4.44%, 与文献报道的 3.0%~4.6% 相似^[16]。单因素及多因素分析提示病灶是否为多灶癌、是否甲状腺全切术均不是影响复发的独立因素, 说明是否多灶癌对选择正确的规范手术方式提供了帮助。

从分化型甲状腺癌病理类型看甲状腺滤泡癌主要发生血行转移, 淋巴结转移率低, 较甲状腺乳头状癌预后差。但 Liu 等^[17]在一项关于乳头状癌和滤泡状癌的多中心回顾性预后研究数据显示无明显差异。本组治疗也表明病理类型不是影响复发的独立因素。

综上所述,对于cN0患者进行复发因素的分析表明,中央区淋巴结转移数(≥ 3 枚)、甲状腺外侵犯是影响复发的重要因素。对于肿瘤甲状腺外侵犯、中央区淋巴结转移数超过3枚因行甲状腺全切及中央区淋巴结清扫外,同时增加侧颈区选择性淋巴结清扫(Ⅱa、Ⅲ、Ⅳ区)。术后除了内分泌抑制治疗外,需增加碘131治疗,放射性碘治疗是减少甲状腺癌复发的一个重要因素^[18]。

参考文献:

- [1] Appetecchia M, Scarcollo G, Pucci E, et al. Outcome after treatment of papillary thyroid microcarcinoma[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2002, 21(2): 159-164.
- [2] Kowalski LP, Bagietto R, Lara JR, et al. Prognostic significance of the distribution of neck node metastasis from oral carcinoma[J]. Head Neck, 2000, 22(3): 207-214.
- [3] Palermo S, Di Matteo FM, Savino G, et al. Micromedullary thyroid carcinoma: school experience [J]. G Chir, 2010, 31(6-7): 299-302.
- [4] Lombardi CP, Bellantone R, Decrea C, et al. Papillary thyroid microcarcinoma: extrathyroidal extension, lymph node metastases, and risk factors for recurrence in a high prevalence of goiter area [J]. World J Surg, 2010, 34(6): 1214-1221.
- [5] Mercante G, Frasoldati A, Pedroni C, et al. Prognostic factors affecting neck lymph node recurrence and distant metastasis in papillary microcarcinoma of the thyroid: results of a study in 445 patients [J]. Thyroid, 2009, 19(7): 707-716.
- [6] Beasley NJ, Lee J, Eski S, et al. Impact of nodal metastases on prognosis in patients with well-differentiated thyroid cancer[J]. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2002, 128(7): 825-828.
- [7] Fan XH, He QQ, Zhuang DY, et al. Metastatic rules and clinical significance of lymph nodes in thyroid minimal cancer [J]. Chinese Journal of Practical Surgery, 2012, 32(5): 382-385. [范西红, 贺青卿, 庄大勇, 等. 甲状腺微小癌淋巴结转移规律研究 [J]. 中国实用外科杂志, 2012, 32(5): 382-385.]
- [8] Zhang Q, Zhang L, Song FF, et al. Characteristics of cervical lymph node metastasis of papillary thyroid carcinoma [J]. Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, 2010, 17(12): 639-642. [张强, 张仑, 宋方方, 等. 甲状腺乳头状癌颈部淋巴结转移规律临床分析 [J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2010, 17(12): 639-642.]
- [9] Dong HL, Li ZD, Li SC. Clinical features and treatment of thyroid carcinoma in elderly people [J]. Journal of Modern Oncology, 2012, 20(6): 1169-1172. [董慧蕾, 李振东, 李树春. 老年甲状腺癌的临床特点及预后分析 [J]. 现代肿瘤学杂志, 2012, 20(6): 1169-1172.]
- [10] Shi L, Huang T. A study on the cervical lymph node metastasis of papillary thyroid carcinoma [J]. Chinese Journal of General Surgery, 2007, 22(7): 524-526. [石岚, 黄韬. 甲状腺乳头状癌淋巴结转移规律的研究 [J]. 中华普通外科杂志, 2007, 22(7): 524-526.]
- [11] Wang WD, Wang KJ, Shang JB. Central compartment lymph node metastasis in cN0 papillary thyroid carcinoma [J]. Chinese Journal of General Surgery, 2012, 27(12): 289-291. [王文栋, 王可敬, 赏金标. cN0 甲状腺乳头状癌中央区淋巴结转移的相关因素分析 [J]. 中华普通外科杂志, 2012, 27(12): 289-291.]
- [12] Li X, Qiu WS, Guo WP, et al. Diagnosis and treatment of thyroid microcarcinoma in 82 cases [J]. Chongqing Medical Journal, 2012, 41(11): 1073-1075. [李玺, 邱万寿, 郭卫平, 等. 82 例甲状腺微小癌的诊治分析 [J]. 重庆医学, 2012, 41(11): 1073-1075.]
- [13] Ageev IS, Chizhikov NV, Paniushov SP, et al. Thyroid cancer in male patients [J]. Vopr Onkol, 2005, 51(6): 717-718.
- [14] Duren M, Yavuz N, Bukey Y, et al. Impact of initial surgical treatment on survival of patients with differentiated thyroid cancer: experience of an endocrine surgery center in an iodine-deficient region [J]. World J Surg, 2000, 24(11): 1290-1294.
- [15] Bilimoriak Y, Bentren DJ, Koc Y, et al. Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer [J]. Ann Surg, 2007, 246(3): 375-381.
- [16] Wu Y. Related problems about surgical treatment of differentiated thyroid neoplasms [J]. Chinese Journal of Practical Surgery, 2004, 24(10): 577-578. [吴毅. 分化性甲状腺癌外科治疗的有关问题 [J]. 中国实用外科杂志, 2004, 24(10): 577-578.]
- [17] Liu J, Singh B, Tallini G, et al. Follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a clinicopathologic study of a problematic entity [J]. Cancer, 2006, 107(6): 1255-1264.
- [18] Wang RF. Progress in Iodine 131 for the treatment of differentiated thyroid cancer [J]. Journal of Chinese Oncology, 2012, 18(10): 742-744. [王荣福. 碘 131 对分化型甲状腺癌的治疗应用进展 [J]. 肿瘤学杂志, 2012, 18(10): 742-744.]