

甲状腺乳头状癌合并桥本甲状腺炎中央区阴性淋巴结清扫的临床分析

李 晨, 田 文, 夏绍友, 杜晓辉, 陈 凇

(解放军总医院, 北京 100853)

摘 要: [目的] 探讨甲状腺乳头状癌(PTC)合并桥本甲状腺炎(HT)患者中央区阴性淋巴结清扫的理论依据及应用策略。[方法] 回顾性分析 294 例 PTC 初治患者术中阴性淋巴结清扫情况,按照有无合并 HT 分为合并组(A组)和单纯组(B组)。比较两组病理特征对术中阴性淋巴结清扫的影响。[结果] 中央区淋巴结转移发生率 A 组低于 B 组 (43.8% vs 62.4%, $P=0.040$), 淋巴结清扫总数 A 组多于 B 组 (9.14 ± 2.37 vs 6.75 ± 0.97 , $P<0.001$), 阴性淋巴结清扫数 A 组多于 B 组 (6.56 ± 0.41 vs 2.83 ± 0.47 , $P=0.002$)。颈淋巴结术后病理阳性率 A 组低于 B 组 (53.39% vs 63.11% , $P=0.012$)。手术时间 A 组高于 B 组 (82.22 min vs 70.32 min), 手术出血量 A 组多于 B 组 (37.53 ± 2.47 ml vs 22.46 ± 1.31 ml, $P=0.040$)。[结论] 认识 PTC 合并 HT 患者中央区淋巴结转移特点,合理控制中央区阴性淋巴结清扫数目及范围,可有效降低术后并发症。
主题词: 甲状腺乳头状癌;桥本甲状腺炎;阴性淋巴结清扫数目
中图分类号: R736.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2017)04-0282-04
doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2017.04.B006

Dissection of Negative Lymph Nodes in Central Cervical Zone for Papillary Thyroid Carcinoma Complicated with Hashimoto's Thyroiditis

LI Chen, TIAN Wen, XIA Shao-you, et al.

(General Hospital of Chinese People's Liberation Army, Beijing 100853, China)

Abstract: [Objective] To analyze the features of dissected central cervical zone negative lymph nodes in patients of papillary thyroid carcinoma (PTC) complicated with Hashimoto's thyroiditis (HT). [Method] Two hundred and ninety four PTC patients, including 57 cases (group A) complicated with HT and 237 cases (group B) without HT were analyzed retrospectively. The pathological features of intraoperatively dissected negative lymph nodes were compared between two groups. [Results] In group A, the metastasis rate of central lymph nodes was lower than that in group B (43.8% vs 62.4% , $P=0.040$), the average number of lymph nodes dissected was higher than that in group B (9.14 ± 2.37 vs 6.75 ± 0.97 , $P<0.001$), and the average number of negative lymph nodes dissected was higher than that in group B (6.56 ± 0.41 vs 2.83 ± 0.47 , $P=0.002$). The pathological positive rate in group A (53.39%) was lower than that in group B (63.11%) ($P=0.012$). Group A had longer operation time (82.22 min vs 70.32 min) and more intraoperative blood loss (37.53 ± 2.47 ml vs 22.46 ± 1.31 ml, $P=0.040$). [Conclusion] Based on characteristics of central cervical lymph node metastasis, the restriction of dissection number and range can effectively reduce postoperative complications in PTC with HT patients.

Subject words: papillary thyroid carcinoma; Hashimoto's thyroiditis; number of negative lymph nodes dissection

甲状腺乳头状癌 (papillary thyroid carcinoma, PTC) 和桥本甲状腺炎 (hashimoto's thyroiditis, HT) 在世界各国发病率急剧上升^[1]。有研究显示 4.8%~

28.7% 的 PTC 可合并 HT^[2,3]。目前对 PTC 合并 HT 常规行中央区淋巴结清扫已达成共识,但对中央区淋巴结转移的意义仍有争论。本文通过分析阴性淋巴结在 PTC 合并 HT 患者中央区淋巴结转移过程中的作用,评价阴性淋巴结清扫数目对淋巴结分期及术后并发症的影响,为术中中央区阴性淋巴结清扫提供理论依据及应用策略。

基金项目: 科技创新苗圃基金(301 医院), NLR 与 miRNA 基因检测在甲状腺乳头状癌诊治中的临床研究(15KMM37)

通讯作者: 田 文, 副主任, 主任医师, 硕士; 解放军总医院外科临床部普通外科, 北京市海淀区复兴路 28 号(100853); E-mail: tianwen301_cta01@163.com

收稿日期: 2016-10-30; **修回日期:** 2017-02-03

1 资料与方法

1.1 研究对象

我院普通外科 2012 年 6 月至 2015 年 6 月收治的临床病理资料完整的 PTC 初治患者共 294 例,其中男性 62 例(21.09%),女性 232 例(78.91%)。所有患者术前常规行甲状腺 B 超检查和甲状腺功能检测。本组 PTC 合并 HT 57 例, 占有 PTC 病例的 19.38%。HT 诊断标准以中华医学会内分泌学分会发布的《中国甲状腺疾病诊治指南-甲状腺炎》为依据, 分成 PTC 合并 HT 组 (A 组) 和单纯 PTC 组(B 组)。两组临床资料见 Table 1。

Table 1 Comparison of clinical pathology features and cervical lymph node metastasis between the two groups

Factors	A group (n=57)	B group (n=237)	t/χ^2	P
Average age	44.47±8.60	46.60±6.64	3.961	0.011
Gender			6.446	0.011
Female	52	180		
Male	5	57		
Average tumor size(cm)	0.9±0.2	1.0±0.1	0.785	0.433
Multifocal carcinoma(n)	18	58	1.211	0.271
Bilateral thyroid carcinoma(n)	2	35	5.295	0.021
Lymph node metastasis(n)	9.14±2.37	6.75±0.97	17.417	<0.001
Positive lymph nodes(n)	2.18±0.37	2.32±1.83	0.007	0.934
Negative lymph nodes(n)	6.56±0.41	2.83±0.47	9.915	0.002
Preoperative microcalcification	46	121	16.459	<0.001
Preoperative TSH(mIU/L)	1.65±0.35	2.01±0.84	0.011	0.915
Preoperative Tg(ng/L)	12.64±3.90	9.43±2.69	1.226	0.269

1.2 手术方式

294 例患者均于同一主诊组接受治疗。所有患者均行全甲状腺切除术。根据《2012 年中国甲状腺结节及分化型甲状腺癌诊治指南》^[4],对包括术前临床检查或活检未发现淋巴结转移(cN₀)PTC 在内的所有 PTC 患者常规行中央区淋巴结清扫术(central lymph node dissection, CLND)。

1.3 淋巴结收集

淋巴结获取大部分由手术医师在术后迅速用剪刀和镊子从整块切除的标本中检取; 少部分为病理医师从福尔马林浸泡的标本中检取。所有淋巴结行石蜡切片和 HE 染色,并由病理医师诊断。按照淋巴结转移数目及区域进行分类。统计中央区淋巴结清扫总数及阴性、阳性淋巴结数目,计算淋巴结转移率。

1.4 观察指标

术后并发症、颈淋巴结转移情况、术中淋巴结清扫数目。

1.5 统计学处理

应用 SPSS17.0 软件进行统计学分析。分类变量采用 χ^2 检验,连续变量采用 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 中央区淋巴结转移与临床病理特征

中央区淋巴结转移率 A、B 组分别为:43.8%±25.5% vs 62.4%±27.4%, 差异有统计学意义($P=0.040$)。颈淋巴结术后病理阳性率 A、B 组分别为:53.39% vs 63.11%, 差异有统计学意义($P=0.004$)。两组年龄、性别双侧甲状腺癌例数、术前 B 超检测肿瘤微小钙化检出率差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。甲状腺多发灶例数、术前促甲状腺素、甲状腺球蛋白水平及肿瘤大小两组之间差异均无统计学意义。详见 Table 1。

2.2 淋巴结清扫情况

两组共清扫淋巴结总数 2385 枚,其中 A 组 627 枚,B 组 1758 枚。A、B 组每例平均切除个数:9.14±2.37 vs 6.75±0.97 ($P<0.001$), 其中患者获淋巴结最多的 27 枚,最少的 0 枚。两组阴性淋巴结清扫总

数 1023 枚,其中 A 组 373 枚,B 组 650 枚,A、B 组每例阴性淋巴结平均切除个数:6.56±0.41 vs 2.83±0.47, 两组比较差异有统计学意义 ($P<0.002$)。见 Table 1。

2.3 中央区阴性淋巴结清扫数目与术后并发症发生率

两组患者均无围手术期死亡,无喉返神经(recurrent laryngeal nerve, RLN)损伤。术后出现伴有口周或肢体麻木等症状的暂时性低钙血症者,A 组 8 例,B 组 6 例,均口服钙片 2 周内症状消失,术后 3 个月内恢复正常功能,无永久性甲状旁腺功能低下者。两组手术时间比较,A 组(82.22±17.23 min)高于 B 组(70.32±10.73 min); 手术出血量,A 组(37.53±6.45 ml)多于 B 组(26.15±5.18 ml)($P=0.040$)。A 组 2 例患者发生后出血,经紧急处理,患者恢复良好。

3 讨论

临床发现, PTC 合并 HT 时, 由于慢性淋巴细胞浸润的病理特征, 导致术中阴性淋巴结清扫数目增加, 并发症发生几率加大, 为术中淋巴结清扫及预后判断带来困难, 因此, 对阴性淋巴结的处理引起人们关注。

PTC 合并 HT 术前颈部淋巴结转移诊断困难, 文献报告^[5]误诊率达 75% 以上。PTC 合并 HT 诊断困难, 判断中央区淋巴结转移难度更大。临床触诊是最基础判断方法, 但颈部淋巴结引流丰富, 全身 800 余枚淋巴结约 300 枚位于颈部, 加之颈部转移性淋巴结多位于颈静脉链内, 致临床触诊困难^[6]。文献报道^[7] PTC 合并 HT 由于甲状腺结节可出现类似恶性结节的表现, 术前超声诊断准确率仅为 51.8%。目前超声与病理细针穿刺细胞学检查两者结合诊断准确率可达 90% 以上^[8], 但 PTC 合并 HT 多为微小癌, 临床难于发现。本资料 PTC 合并 HT 微小癌发生率 66.7% (38/57), 术前诊断正确率仅为 45.5%。

有报道^[5]单纯 PTC 时, 临床颈淋巴结病理阳性 (pN+) 率与临床阳性 (cN+) 率相一致, 但 PTC 合并 HT 时, pN+ 率低于单纯 PTC。本组资料与文献报道一致, 术后颈淋巴结假阳性率增加, 直接影响淋巴结分期, 术后假阳性率导致的淋巴结分期偏倚, 提示某些患者承受了相对扩大的淋巴结清扫和不必要的创伤与风险。淋巴结清扫范围不足或过度, 都会导致不良预后或手术并发症增加, 严重影响手术疗效。因此, 精确清扫淋巴结数目和范围, 是预防手术并发症的关键。

PTC 合并 HT 中央区淋巴结转移特点与单纯 PTC 不同。慢性淋巴细胞浸润在 PTC 合并 HT 过程中发挥重要作用, 病理可见癌组织中及癌组织旁大量淋巴细胞浸润且密集成团, 或呈灶性浸润于癌实质内^[9], 尤以中央区淋巴结肿大常见, 且双侧存在, 数目多。重者可见淋巴结相互融合成团并包绕 RLN, 或与气管及甲状腺粘连^[10], 但肿大的淋巴结多是由长期甲状腺炎症所致而非肿瘤转移。孙永亮等^[11]报道 HT 组患者中央区淋巴结总数高于对照组, 而淋巴结转移率低于对照组。孙文文等^[12]报道 PTC 合并 HT 患者 CLNM 发生率较低。本文结果与国内文献报道一致。但 Konturek 等^[13]研究表明 PTC 合并 HT 的发生率是单纯 PTC 的 3 倍, 且前者颈中央区淋巴结转移的发生率是后者 4 倍。由于慢性甲状腺淋

巴细胞浸润影响 PTC 患者中央区淋巴结转移的分子机制尚未阐明, 故对于如何评价 PTC 合并 HT 患者中央区淋巴结转移的意义仍有争论。目前多数意见倾向于 PTC 合并 HT 中央区淋巴结转移是一项负性独立预测因素^[14]。

分析 PTC 合并 HT 术中阴性淋巴结清扫数目增加的原因, 可能与术中大量炎性淋巴细胞与癌性细胞甄别困难有关。朱有志等^[7]报道 103 例 PTC 合并 HT 中央区淋巴结平均切除个数为 8.5, 单纯 PTC 为 3.5。刘振^[15]报道 PTC 合并 HT 与单纯组平均淋巴结清扫数目为 7.20 vs 2.94, 阳性淋巴结切除数目为 2.93 vs 2.69。本组资料显示: 中央区淋巴结平均切除个数 A、B 组为 9.14 vs 6.75, 阴性淋巴结切除个数 A、B 组为 6.56 vs 2.83; 进一步比较中央区淋巴结平均转移个数, A、B 组为 2.18 vs 2.32, 提示两组切除转移阳性淋巴结数目相近, 但淋巴结清扫总数、阴性淋巴结清扫数目 A 组均多于 B 组。本研究 A 组获得淋巴结最多为 27 枚, 最少的 0 枚; 其中 1 例淋巴结清扫总数与阳性淋巴结比例为 0/17, 提示术中肿大淋巴结仅凭肉眼观察定性困难。

关于术中阴性淋巴结处理原则。目前《指南》^[4]没有对合并 HT 这一特殊类型 PTC 甲状腺手术范围做出特殊建议, 尤其对预防性中央区淋巴结清扫程度和必要性缺乏统一标准。陈森林等^[16]认为, PTC 合并 HT 时应常规行甲状腺全切加颈中央区淋巴结清扫; 张健新等^[17]建议对 PTC 合并 HT 采取积极的全甲状腺切除并中央区淋巴结清扫是安全有效的方法。本文结果提示, 术中加强对肿大淋巴结识别是基础, 不能仅根据淋巴结是否肿大决定淋巴结廓清范围和清扫数量; 阴性淋巴结清扫数目不宜过多, 3~4 个即可; 清扫范围不宜过大, 以中央区淋巴结为主。肿大淋巴结常包绕 RLN 导致 RLN 发生病理变异, 淋巴结清扫易造成 RLN 损伤, 本组患者均在神经监测下行 RLN 全程暴露。术中神经监测有益于在淋巴结清扫过程中避开 RLN 及营养血管, 预防 RLN 损伤。由于炎症腺体与周围组织粘连, 术中甲状旁腺受伤的危险性加大。通常 CLND 不可避免会接触到甲状旁腺, 尤其位于甲状腺下极的甲状旁腺, 基本处于淋巴结区域之内, 做好甲状旁腺原位保护尤为重要。合并 HT 时甲状腺腺体呈弥漫性病变, 充血明显、质地偏脆, 易并发出血。有报道^[18] PTC 合并 HT

时在手术时间及出血量上均大于单纯组,本资料结果与报道一致。为预防出血,术中结扎应彻底,尽量避免过度牵拉;关闭切口前应确定无活动性出血;负压引流压力不宜过大。

总之,在 PTC 合并 HT 影响患者预后的独立因素中,只有淋巴结清扫总数和阴性淋巴结数目可通过外科医师手术操作改善,严格掌握颈中央区淋巴结清扫范围和阴性淋巴结清扫数目,可显著提高手术安全性。

参考文献:

- [1] Teng X, Shan Z, Chen Y, et al. More than adequate iodine intake may increase subclinical hypothyroidism and autoimmune thyroiditis; a cross-sectional study based on two Chinese communities with different iodine intake levels[J]. *Eur J Endocrinol*, 2011, 164: 943-950.
- [2] Yoon YH, Kim HJ, Lee JW, et al. The clinicopathologic differences in papillary thyroid carcinoma with or without co-existing chronic lymphocytic thyroiditis [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2012, 269: 1013-1017.
- [3] Huang BY, Hseuh C, Chao TC, et al. Well-differentiated thyroid carcinoma with concomitant Hashimoto's thyroiditis present with less aggressive clinical stage and low recurrence[J]. *Endocrine Pathology*, 2011, 22: 144-149.
- [4] Li XY. The interpretation of 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: surgery part [J]. *China Oncology*, 2016, (1): 13-18. [李小毅. 2015 年美国甲状腺学会《成人甲状腺结节与分化型甲状腺癌诊治指南》解读: 外科部分[J]. *中国癌症杂志*, 2016, (1): 13-18.]
- [5] Xu SM, Yu ZG, Wang P. Diagnosis and surgical treatment of Hashimoto disease[J]. *Chinese Journal Of Practical Surgery*, 2000, 20(2): 92-93. [徐少明, 虞志刚, 王平. 桥本病的诊断与外科治疗[J]. *中国实用外科杂志*, 2000, (2): 28-29.]
- [6] Xiao YF, Yan GL, He Y, et al. CT appearances of papillary carcinoma of thyroid with lymph node metastasis[J]. *Journal of Medical Imaging*, 2008, 18(10): 1106-1108. [肖云峰, 颜广林, 何银, 等. 甲状腺乳头状癌及淋巴结转移的 CT 表现[J]. *医学影像学杂志*, 2008, 18(10): 1106-1108.]
- [7] Zhu YZ, Chen XJ, Zhang ZZ, et al. Clinical and pathological analysis of thyroid carcinoma coexistent with Hashimoto's thyroiditis[J]. *Chinese Journal of Clinical Oncology*, 2012, 39(4): 217-220. [朱有志, 陈祥锦, 张真真, 等. 甲状腺癌并存桥本甲状腺炎的临床和病理分析 [J]. *中国肿瘤临床*, 2012, 39(4): 217-220.]
- [8] Wu LY, Xu SM, Wang P, et al. Surgical treatment for Hashimoto diseases: an analysis of 183 cases [J]. *Chinese Journal of Practical Surgery*, 2010, 30 (2): 127-129. [吴玲燕, 徐少明, 王平, 等. 桥本甲状腺炎 183 例外科治疗分析[J]. *中国实用外科杂志*, 2010, 30(2): 127-129.]
- [9] Ye YL, Xiang YY, Zheng HM, et al. Ultrasound features and clinicopathological characteristics of papillary thyroid carcinoma with Hashimoto's thyroiditis [J]. *Journal of Wenzhou Medical College*, 2013, 43 (12): 771-774. [叶均亮, 项颖颖, 郑华敏, 等. 甲状腺乳头状癌合并桥本病的超声及临床病理特征 [J]. *温州医学院学报*, 2013, (12): 771-774.]
- [10] Chen C, Yu NK, Gong JF, et al. Thyroid papillary carcinoma in Hashimoto thyroiditis: clinicopathological features and surgical treatment [J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2013, 28(7): 511-514. [陈诚, 余宁康, 龚进发, 等. 桥本甲状腺炎合并甲状腺乳头状癌的临床特点及外科治疗[J]. *中华普通外科杂志*, 2013, 28(7): 511-514.]
- [11] Sun YL, Wang MY, Yuan HW, et al. Regulation for distribution of metastatic cervical lymph nodes of papillary thyroid carcinoma complicated with Hashimoto's thyroiditis [J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2015, 30 (12): 1004-1005. [孙永亮, 王梦一, 袁宏伟, 等. 伴有桥本甲状腺炎的甲状腺乳头状癌患者颈淋巴结转移规律的研究 [J]. *中华普通外科杂志*, 2015, 30(12): 1004-1005.]
- [12] Sun WW, Li YY, Zhong S, et al. The relationship between chronic lymphocytic thyroiditis and central neck lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma [J]. *Chin J Endocrinol Metab*, 2016, 32(11): 906-909. [孙文文, 李秧秧, 钟申, 等. 甲状腺乳头状癌中桥本甲状腺炎与颈部中央区淋巴结转移的关系 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2016, 32(11): 906-909.]
- [13] Konturek A, Barczynski M, Wierchowski W, et al. Coexistence of papillary thyroid cancer with Hashimoto thyroiditis[J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2013, 398: 389-394.
- [14] Kim SS, Lee BJ, Lee JC, et al. Coexistence of Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma: the influence of lymph node metastasis[J]. *Head Neck*, 2011, 33: 1272-1277.
- [15] Liu Z. The impact on central lymph node metastasis in patients suffered from papillary thyroid carcinoma concomitant with Hashimoto's thyroiditis [D]. Jinan: Shandong University, 2012. [刘振. 甲状腺乳头状癌合并桥本甲状腺炎对中央区淋巴结转移的影响[D]. 济南: 山东大学, 2012.]
- [16] Chen SL, Liu S, Wu XG, et al. Clinical-pathological features and prognosis analysis of papillary thyroid carcinoma with coexistent Hashimoto's thyroiditis [J]. *J Clin Surg*, 2014, 22(6): 414-416. [陈森林, 刘胜, 吴星刚, 等. 甲状腺乳头状癌合并桥本甲状腺炎的临床病理预后分析[J]. *临床外科杂志*, 2014, 22(6): 414-416.]
- [17] Zhang JX, Zhang Y, Qi LY, et al. A significance of lateral neck dissection on CNO patients in the papillary thyroid cancer with high risk factor [J]. *Chinese Journal of Otorhinolaryngology In Integrative Medicine*, 2012, 20 (2): 105-106, 111. [张建新, 张宇, 戚琳玉, 等. 颈淋巴结清扫对临床颈淋巴结阴性伴高危因素甲状腺乳头状癌治疗的意义 [J]. *中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志*, 2012, 20 (2): 105-106, 111.]
- [18] Hua C, Fu YQ, Zhou J. A case control study of papillary thyroid carcinoma coexistent with Hashimoto's thyroiditis [J]. *Zhejiang Clinical Medicine*, 2014, 16(2): 217-218. [华晨, 傅永清, 周剑. 甲状腺乳头状癌合并桥本病的病例对照分析[J]. *浙江临床医学*, 2014, 16(2): 217-218.]