

甲状腺乳头状癌超声征象与颈部淋巴结转移的相关性分析

梁冀望, 刘叶秋, 孙嘉怡, 王米雪, 熊佳佳, 常 静, 于 韬

(中国医科大学肿瘤医院, 辽宁省肿瘤医院, 辽宁 沈阳 110042)

摘要: [目的] 分析甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)患者颈部淋巴结转移与超声征象间的关系。[方法] 收集行手术治疗的 968 例 PTC 患者的超声及临床资料, 单因素及多因素分析超声征象与淋巴结转移的关系。综合多个超声征象评估 PTC 患者发生颈部淋巴结转移的可能性, 受试者工作特征曲线(ROC 曲线)评价其应用价值。[结果] 超声术前诊断中央区淋巴结转移 (central lymph node metastasis, CLNM) 的灵敏性、特异性分别为 20.2%、83.2%, 侧颈区淋巴结转移 (lateral lymph node metastasis, LLNM) 的灵敏性、特异性分别为 84.1%、88.7%。男性、 <45 岁、直径 >1.0 cm 和伴钙化是 CLNM 的独立危险因素 (P 均 <0.01); 男性、 <45 岁、结节直径 >1.0 cm、上极结节、钙化及 $A/T \geq 1$ 是 LLNM 的独立危险因素 (P 均 <0.01); 男性、直径 >1.0 cm、上极结节、钙化和 $A/T \geq 1$ 是跳跃性淋巴结转移的独立危险因素 (P 均 <0.01)。ROC 曲线评价预测 PTC 发生颈部淋巴结转移的曲线下面积(AUC)是 0.812 ($P < 0.01$)。[结论] PTC 患者颈部淋巴结转移具有一定的超声特点, 多参数预测转移性淋巴结具有一定临床意义, 为术前评估淋巴结情况及临床诊治提供更多参考价值。

主题词: 甲状腺乳头状癌; 淋巴结转移; 超声征象

中图分类号: R736.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2019)06-0510-09

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2019.06.B005

Correlation between Ultrasonographic Features and Cervical Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Carcinoma

LIANG Ji-wang, LIU Ye-qiu, SUN Jia-yi, WANG Mi-xue, XIONG Jia-jia, CHANG Jing, YU Tao

(Cancer Hospital of China Medical University, Liaoning Cancer Hospital & Institute, Shenyang 110042, China)

Abstract: [Objective] To investigate the correlation between ultrasonographic features and cervical lymph node metastasis in papillary thyroid cancer (PTC). [Methods] The pre-operative ultrasonographic findings and post-operative pathological results of 968 PTC patients were retrospectively reviewed. Univariate and multivariate analyses were used to evaluate the relationship between ultrasonographic characteristics and lymph node metastasis. The receiver operating characteristic curve (ROC) was used to evaluate the efficacy of ultrasonographic features in diagnosis of lymph node metastasis. [Results] The sensitivity and specificity of pre-operative ultrasound diagnosis of PTC central lymph node metastasis (CLNM) were 20.2% and 83.2%, respectively. The sensitivity and specificity of lateral lymph node metastasis (LLNM) were 84.1% and 88.7%, respectively. Multivariate analysis revealed that male sex, age <45 years, tumor size >1.0 cm, and calcification were risk factors of CLNM (all $P < 0.01$); age <45 years, tumor size >1.0 cm, located in upper pole, calcification and $A/T \geq 1$ were risk factors of LLNM (all $P < 0.01$); male sex, tumor size >1.0 cm, located in upper pole, calcification and $A/T \geq 1$ were risk factors for skip metastasis of neck lymph node (all $P < 0.01$). AUC of ROC curve was 0.812 (all $P < 0.01$). [Conclusion] The ultrasonographic features of lymph node metastasis in PTC patients are characteristic, which are of value in improving diagnosis.

Subject words: papillary thyroid cancer; lymph node metastasis; ultrasound

甲状腺癌是内分泌系统最常见的恶性肿瘤, 乳

头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)是最常见的病理类型, 约占甲状腺癌的 75%^[1]。随着超声和穿刺细胞学技术的提高, 越来越多的 PTC 被检出, 发病率逐年升高而受到广泛关注。40%~90% 的 PTC 会发生颈部淋巴结转移, 虽然不会影响患者总体生存

基金项目: 辽宁省自然科学基金指导项目(201602450)

通信作者: 于韬, 副院长, 主任医师, 博士; 中国医科大学肿瘤医院, 辽宁省肿瘤医院医学影像科, 辽宁省沈阳市大东区小河沿路 44 号 (110042); E-mail: 18900917557@189.cn

收稿日期: 2018-12-16; **修回日期:** 2019-02-19

率,但淋巴结转移与复发率、高危人群的病死率呈正相关^[2-4],现已成为影响预后的重要因素^[5]。目前超声是 PTC 术前检查的首选,但其对颈部淋巴结转移的诊断敏感性低^[6,7]。因此,本文旨在研究 PTC 超声图像特征,探讨其与颈部淋巴结转移的相关性,以期为提高 PTC 术前颈部淋巴结转移的检出率及临床诊治提供一定的参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2008 年 1 月至 2016 年 12 月我院收治的 968 例经术后病理证实为 PTC 患者临床病理资料。纳入标准:(1)首次手术治疗;(2)术后病理为 PTC;(3)无碘 131 治疗病史;(4)术前对甲状腺行常规超声检查,对结节进行术前的形态学描述;(5)患者均具有完整的临床病理资料。

1.2 仪器与方法

采用西门子 S2000 型超声仪,探头频率为 8MHz。检查时取仰卧位,充分暴露颈部。收集甲状腺结节大小、数目、位置、形态、边缘、内部回声、内部结构、钙化、纵横比(A/T)、内部血流情况等指标。超声征象定义^[8,9]:(1)肿瘤大小分为是否为最大直径大于 1.0cm;(2)数目包括单灶和多灶(>1 个);(3)在甲状腺横切面上画两条与气管外缘相切的垂线,垂线之间的实质区域为峡部,气管正中为界分为峡部左右侧半,以外的区域为侧叶,当多发结节存在于一侧叶与峡部同侧半时为单侧病变,累及两侧叶或峡部对侧半则为双侧病变;(4)形态包括规则(圆形、椭圆形及类圆形)和不规则(分叶状、毛刺状及锯齿状);(5)结节边缘分为是否清晰,不清晰指>50%病变边缘与周围正常腺体分界不明确;(6)内部回声包括极低回声(低于颈前肌群回声)、低回声(低于周围正常腺体高于颈前肌群回声)、等回声和高回声;(7)内部结构包括实性、囊性及囊实性;(8)A/T 分为<1 和≥1(结节前后径/左右径或上下径);(9)血流情况包括无血流、少许血流及丰富血流。超声检查均由高年资主治医师及以上医师进行操作。颈部淋巴结分区根据 AJCC 第 8 版 TNM 分期标准将颈部淋巴结

分为中央区及侧颈区^[10]。

1.3 统计学处理

应用 SPSS 16.0 对数据资料进行统计学分析,单因素分析采用 χ^2 检验,多因素分析采用 Logistic 回归分析进一步确定颈部淋巴结转移的独立相关因素。受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析 Logistic 方程预测颈部淋巴结转移的应用价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

968 例患者中男性 214 例(22.1%),女性 754 例(77.9%),平均年龄 44.45 岁(10~82 岁);754 例患者行中央区淋巴结清扫,451 例发生中央区淋巴结转移(central lymph node metastasis,CLNM):单侧转移 406 例(90%),双侧转移 45 例(10%)。282 例患者行侧颈区淋巴结清扫,271 例发生侧颈区淋巴结转移(lateral lymph node metastasis,LLNM):单侧转移 267 例(98.5%),双侧转移 4 例(1.5%)。177 例患者同时存在 CLNM 和 LLNM。94 例患者发生颈部淋巴结跳跃性转移(跳跃性转移是指 LLNM 为阳性,而 CLNM 为阴性)。术前超声对 CLNM 的灵敏性、特异性分别为 20.2%(91/451)、83.2%(430/517),见 Table 1;对 LLNM 的灵敏性、特异性分别为 84.1%(228/271)、88.7%(618/697),见 Table 2。

2.2 PTC 患者颈部淋巴结转移危险因素分析

单因素分析结果显示:男性、<45 岁、直径>

Table 1 Ultrasonographic and pathologic results for CLNM in papillary thyroid cancer patients

Ultrasonography	Pathologic diagnosis		Total
	Positive nodes	Negative nodes	
Positive nodes	91	87	178
Negative nodes	360	430	790
Total	451	517	968

Table 2 Ultrasonographic and pathologic results for LLNM in papillary thyroid cancer patients

Ultrasonography	Pathologic diagnosis		Total
	Positive nodes	Negative nodes	
Positive nodes	228	79	307
Negative nodes	43	618	661
Total	271	697	968

1.0cm、多灶、弥漫性分布、双叶发病、形态不规则、边缘不清晰、极低回声、实性结节、钙化、 $A/T \geq 1$ 与颈部发生淋巴结转移有关, 差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)。多因素分析结果显示, 男性、 < 45 岁、直径 $> 1.0\text{cm}$ 、极低回声和伴钙化是颈部淋巴结转移的独立危险因素 (P 均 < 0.01), 见 Table 3。中央区淋巴结有无转移两组相比较, 男性、 < 45 岁、直径 $> 1.0\text{cm}$ 、多灶、下极结节、双叶发病、形态不规则、边缘不清晰、极低回声、钙化和 $A/T \geq 1$ 组间差异有统计学意义 (P 均 < 0.01); 多因素分析显示男性、 < 45 岁、直径 $> 1.0\text{cm}$ 和伴钙化是 CLNM 的独立危险因素 (P 均 < 0.01), 见 Table 4。单因素分析显示男性、 < 45 岁、结节直径 $> 1.0\text{cm}$ 、多灶、上极结节、双叶发病、形态不规则、边缘不清晰、极低回声、伴钙化、 $A/T \geq 1$ 与 LLNM 相关 (P 均 < 0.05); 多因素分析显示男性、 < 45 岁、结节直径 $> 1.0\text{cm}$ 、上极结节、钙化及 $A/T \geq 1$ 是 LLNM 的独立危险因素 (P 均 < 0.01), 见 Table 5。

2.3 颈部淋巴结跳跃性转移危险因素分析

单因素分析显示男性、直径 $> 1.0\text{cm}$ 、多灶、上极结节、双叶发病、形态不规则、边缘不清晰、极低回声、钙化和 $A/T \geq 1$ 与 PTC 患者发生淋巴结跳跃性转移有关 (P 均 < 0.05), 多因素分析表明男性、直径 $> 1.0\text{cm}$ 、上极结节、钙化和 $A/T \geq 1$ 是发生淋巴结跳跃性转移的独立危险因素 (P 均 < 0.01), 见 Table 6。

2.4 颈部淋巴结转移的 ROC 曲线分析

利用 ROC 曲线分析比较颈部淋巴结转移的独立风险因素联合模

Table 3 Univariate and multivariate analysis for lymph node metastasis with statistically significant variables

Variables	Univariate analysis			Multivariate analysis	
	LN(+)	LN(-)	<i>P</i>	OR(95%CI)	<i>P</i>
Gender			< 0.001	0.422(0.287~0.620)	< 0.001
Male	155	59			
Female	390	364			
Age (years)			< 0.001	1.993(1.462~2.716)	< 0.001
< 45	317	167			
≥ 45	228	256			
Tumor size(cm)			< 0.001	5.377(3.864~7.481)	< 0.001
≤ 1.0	110	233			
> 1.0	435	190			
Multifocality			< 0.001	1.649(0.794~3.424)	0.180
Absent	352	347			
Present	193	76			
Location			0.021	1.364(0.884~1.210)	0.675
Upper third	137	87			
Mid third	140	149			
Lower third	203	145			
Multicentric	54	32			
Isthmus	11	10			
Bilaterality			< 0.001	1.208(0.547~2.669)	0.640
Present	161	62			
Absent	384	361			
Shape			< 0.001	0.565(0.282~1.131)	0.107
Regular	132	162			
Irregular	413	261			
Margin			< 0.001	1.312(0.670~2.568)	0.428
Smooth	136	163			
Ill-defined	409	260			
Echogenicity			< 0.001	1.720(1.150~2.572)	0.008
Markedly hypoechoic	90	32			
Hypoechoic	415	328			
Isoechoic/Hypoechoic	40	63			
Internal structure			0.007	0.988(0.547~1.786)	0.969
Solid	505	366			
Cystic	1	2			
Mixed	39	55			
Calcification			< 0.001	3.941(2.837~5.475)	< 0.001
Present	347	114			
Absent	198	309			
A/T			< 0.001	1.187(0.829~1.700)	0.350
< 1	233	257			
≥ 1	312	166			
Blood flow			0.394	—	—
No	109	75			
Little	301	252			
Rich	135	96			

Table 4 Univariate and multivariate analysis for CLNM with statistically significant variables

Variables	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	CLNM(+) CLNM(-)	P	OR(95% CI)	P
Gender		<0.001	0.573(0.407~0.806)	0.001
Male	125 89			
Female	326 428			
Age(years)		<0.001	2.317(1.742~3.081)	<0.001
<45	274 210			
≥45	177 307			
Tumor size(cm)		<0.001	3.985(2.918~5.443)	<0.001
≤1.0	91 252			
>1.0	360 265			
Multifocality		<0.001	1.964(0.996~3.873)	0.051
Absent	298 401			
Present	153 116			
Location		0.004	0.910(0.787~1.053)	0.207
Upper third	97 127			
Mid third	113 176			
Lower third	186 162			
Multicentric	45 41			
Isthmus	10 11			
Bilaterality		0.001	0.821(0.397~1.694)	0.593
Present	125 98			
Absent	326 419			
Shape		<0.001	0.555(0.285~1.084)	0.085
Regular	105 189			
Irregular	346 328			
Margin		<0.001	1.251(0.649~2.411)	0.503
Smooth	107 192			
Ill-defined	344 325			
Echogenicity		<0.001	0.872(0.640~1.189)	0.388
Markedly hypoechoic	72 50			
Hypoechoic	346 397			
Isoechoic/Hypoechoic	33 70			
Internal structure		0.056	—	—
Solid	417 454			
Cystic	1 2			
Mixed	33 61			
Calcification		<0.001	0.444(0.328~0.601)	<0.001
Present	288 173			
Absent	163 344			
A/T		<0.001	1.087(0.772~1.531)	0.631
<1	183 307			
≥1	268 210			
Blood flow		0.527	—	—
No	89 95			
Little	249 304			
Rich	113 118			

型,结果显示 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.812(95%CI:0.786~0.839, $P<0.001$),敏感度为 97.2%,特异性为 73.0%,见 Figure 1。

3 讨论

PTC 恶性程度低且预后好,10 年生存率达 90%左右^[11],但极易发生颈部淋巴结转移,虽然其对整体预后影响不大,但进行淋巴结清扫术却能降低局部复发率、延长生存时间^[12,13]。通过超声术前判断甲状腺结节的性质及有无淋巴结转移,很大程度上可减少手术的盲目性,对选择治疗方案和评估预后具有重要意义^[14]。值得注意的是,术前超声诊断 CLNM 的灵敏性低,文献报道约为 10.9%~30.0%^[15-17]。其效果不理想的主要原因可能是中央区淋巴结所在位置较深,位于舌骨和胸骨上窝之间、双侧颈动脉内侧,容易受到周围组织结构的影响;此外该区域淋巴结与炎性淋巴结经常难以区分,只有在癌细胞累积一定程度时超声才会发现其改变。而侧颈部淋巴结主要沿颈内静脉走行,位置浅表而易发现,因此超声对 CLNM 的评估敏感性要远低于 LLNM。本研究结果表明 PTC 患者 CLNM 诊断灵敏性和特异性分别为 20.2%和 83.2%,LLNM 则分别为 84.1%和 88.7%,与以往文献相近。

PTC 颈部淋巴引流是复杂且多向的,普遍观点认为转移第一站是中央区淋巴结(前哨淋巴结),随后至侧颈部淋巴结^[18],即为 CLNM 较高的病理基础。本研究表明 PTC 发生 CLNM 和 LLNM 的比例分别为 46.6%(451/968)和 28.0%(271/

Table 5 Univariate and multivariate analysis for LLNM with statistically significant variables

Variables	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	LLNM(+) LLNM(-)	P	OR(95% CI)	P
Gender		<0.001	0.380(0.262~0.551)	<0.001
Male	86 128			
Female	185 569			
Age(years)		0.026	1.664(1.197~2.313)	0.002
<45	151 333			
≥45	120 364			
Tumor size(cm)		<0.001	4.036(2.739~5.949)	<0.001
≤1.0	45 298			
>1.0	226 399			
Multifocality		<0.001	1.833(0.887~3.788)	0.102
Absent	147 552			
Present	124 145			
Location		<0.001	1.332(1.135~1.563)	<0.001
Upper third	97 127			
Mid third	64 225			
Lower third	71 277			
Multicentric	36 50			
Isthmus	3 18			
Bilaterality		<0.001	1.877(0.871~4.045)	0.108
Present	108 115			
Absent	163 582			
Shape		0.001	0.532(0.243~1.164)	0.114
Regular	60 234			
Irregular	211 463			
Margin		0.001	1.967(0.908~4.260)	0.086
Smooth	63 236			
Ill-defined	208 461			
Echogenicity		<0.001	1.414(0.993~2.013)	0.054
Markedly hypoechoic	59 63			
Hypoechoic	191 552			
Isoechoic/Hypoechoic	21 82			
Internal structure		0.168	—	—
Solid	251 620			
Cystic	0 3			
Mixed	20 74			
Calcification		<0.001	3.046(2.136~4.345)	<0.001
Present	187 274			
Absent	84 423			
A/T		<0.001	1.876(1.272~2.767)	0.001
<1	103 387			
≥1	168 310			
Blood flow		0.094	—	—
No	63 121			
Little	150 403			
Rich	58 173			

968), 出现CLNM 组发生 LLNM 的比例 (18.3%) 明显高于未出现 CLNM 组发生 LLNM 的比例 (9.8%), 这与前述观点一致。然而, 在实际临床病例中, 并非全部 PTC 都沿淋巴管引流途径循序发生转移, 跳跃性淋巴结转移就是一种不稳定的淋巴结转移现象, 即术后病理 CLNM 为阴性, 而 LLNM 提示阳性, 属于少见的转移方式^[19], 目前文献报道差异性较大 (3.0%~21.8%)^[20]。有人提出早期癌或侵袭性弱的微小癌更容易会发生跳跃性转移^[21], 战欣等^[22]推测 PTC 形成前中央区及侧颈部淋巴结均有肿瘤细胞, 位于上极的微小癌, 侧颈部相比中央区更易感知其基因突变产物和发出的信号, 从而更易触发肿瘤细胞的增殖。由于残留跳跃性转移的淋巴结会导致局部复发和远处转移, 影响肿瘤分期和复发风险分层的评估, 虽然尚无证据证明影响患者预后, 但临床仍应予以重视。国内外研究认为患者年龄>45 岁、甲状腺上极的单发微小癌更易发生跳跃性转移^[21-23]。本文提示男性、>1.0cm 的上极结节、伴钙化和 A/T≥1 是其预测因素, 与过去报道不全一致。由于跳跃性淋巴结转移患者数量较少, 本文结论需进一步验证。

超声图像认为低回声、边缘模糊、形态不规则、A/T≥1 是 PTC 患者淋巴结转移的共同特征, 本文单因素分析显示上述特征均与 CLNM 及 LLNM 有关, 但多因素分析中 A/T≥1 仅是 LLNM 的独立影响因素, 说明这些征象某种程度上只能提示恶性特征, 但并不是用来预测淋巴结是否转移。有文献报道颈部淋巴结转移率与原发病灶大小呈正比关系, 即淋巴结转移率

Table 6 Univariate and multivariate analysis for skip LLNM with statistically significant variables

Variables	Univariate analysis			Multivariate analysis	
	Skip LLNM(+)	Skip LLNM(-)	P	OR(95%CI)	P
Gender			0.016	0.452(0.275~0.745)	0.002
Male	30	184			
Female	64	690			
Age(years)			0.385	—	—
<45	43	441			
≥45	51	433			
Tumor size(cm)			0.001	2.201(1.275~3.798)	0.005
≤1.0	19	324			
>1.0	75	550			
Multifocality			0.001	0.954(0.314~2.901)	0.934
Absent	54	645			
Present	40	229			
Location			<0.001	1.510(1.214~1.878)	<0.001
Upper third	40	184			
Mid third	27	262			
Lower third	17	331			
Multicentric	9	77			
Isthmus	1	20			
Bilaterality			<0.001	2.182(0.693~6.870)	0.182
Present	36	187			
Absent	58	687			
Shape			0.013	0.565(0.177~1.803)	0.335
Regular	18	276			
Irregular	76	598			
Margin			0.010	1.583(0.510~4.914)	0.427
Smooth	18	281			
Ill-defined	76	593			
Echogenicity			0.010	1.045(0.650~1.681)	0.855
Markedly hypoechoic	21	101			
Hypoechoic	63	680			
Isoechoic/Hypoechoic	10	93			
Internal structure			0.849	—	—
Solid	85	786			
Cystic	0	3			
Mixed	9	85			
Calcification			<0.001	3.020(1.780~5.124)	<0.001
Present	69	392			
Absent	25	482			
A/T			<0.001	2.013(1.146~3.536)	0.015
<1	29	461			
≥1	65	413			
Blood flow			0.08	—	—
No	26	158			
Little	48	505			
Rich	20	211			

随结节直径增加而增大^[24,25],原因可能是较大结节与被膜的接触范围广,甚至突破被膜生长而侵犯周围组织,故增加了肿瘤与淋巴管接触的机会。本研究也证实结节直径是 CLNM 和 LLNM 的独立危险因素。本研究结果表明位于上极的 PTC 更易发生 LLNM(43.3%),下极更易发生 CLNM(53.4%),差异有统计学意义,与其他研究一致^[26,27]。但多因素分析进一步证明结节部位是 LLNM 而非 CLNM 的独立危险因素。我们认为甲状腺内淋巴引流途径复杂,上下极淋巴回流方向和途径可能存在差异,肿瘤位于上 1/3 时淋巴结向上转移,而位于下 1/3 或峡部时则向下转移,但具体发病机制及病理学基础有待进一步研究^[28,29]。

不同于以往观点提出的多癌灶是由原发病灶在腺体内的转移所形成,目前“多源性假说”则认为多灶性是由不同基因突变、各个独立病灶共同演变而成^[30]。Lim 等^[31]认为单发癌灶淋巴结发生转移为 28.6%,而多灶癌为 55.6%,多灶癌可以增加颈部淋巴结转移的风险。本文提示多灶癌尽管不是一个独立危险因素,但在淋巴结转移中具有统计学差异,与淋巴结转移密切相关。甲状腺是血供丰富的内分泌器官,癌灶生长和转移依赖其内新生血管的形成,新生血管因子促进肿瘤细胞不断增殖、侵袭和转移。研究认为 PTC 伴颈部淋巴结转移的 Adler 血流分级以 2~3 级为主,PTC 血供越丰富,颈部淋巴结转移可能性越高^[32]。本文提示有无血流与颈部淋巴结转移与否无相关性,这可能与本研究没有将血流信号进行详细分层有关。是否钙化在鉴别良恶性结节中具有很高的特异

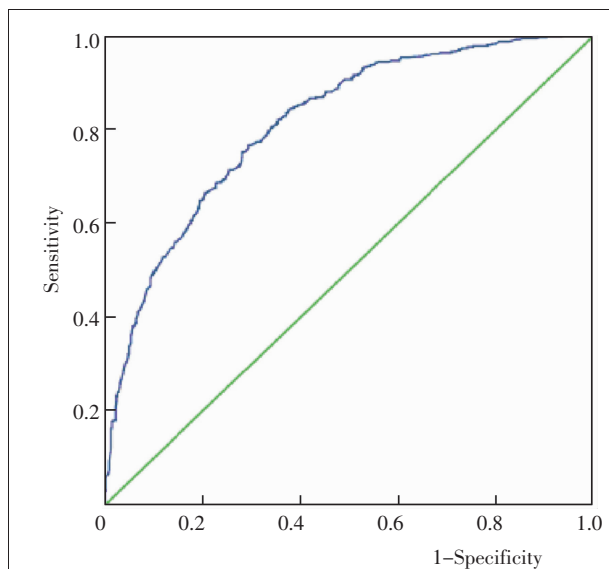


Figure 1 Receiver-operating characteristic curve for the predictive of preoperative ultrasonographic features for lymph node metastasis

性,现已成为诊断甲状腺癌最为可靠的征象之一。钙化一般分为粗钙化和微钙化,前者表现为结节内相对粗大的强回声,后方伴有明显的声影,后者为结节内可见散在的多发点状强回声,后方不伴有声影。尽管粗钙化对恶性预测意义不及微钙化,但诊断特异性也达到 96.1%^[33]。粗、微钙化与淋巴结转移之间的关系是否存在差异,结节钙化数量与淋巴结转移率是否呈正相关,都有待进一步研究。本文结果表明伴钙化与颈部淋巴结转移密切相关,是 CLNM 和 LLNM 独立危险因素之一。

关于甲状腺癌伴发颈部淋巴结转移的治疗 NCCN 和 ATA 指南仍主张甲状腺全切或患侧侧切+对侧近全切及中央区淋巴结清扫,部分影像学提示侧颈区阳性的需行淋巴结清扫,值得注意的是 PTC 患者进行中央区预防性淋巴结清扫仍存在一定争议^[12]。预防性清扫会造成喉返神经损伤、甲状旁腺功能低下等并发症,故术前将超声与淋巴结转移相关危险因素结合进行参考,对于提高术前评估转移性淋巴结的准确性、选择最佳手术方案、降低复发率是必要的。对无法确定 LLNM 的患者进行预防性侧颈部淋巴结清扫术,有研究报道术后只有 15%~30% 为阳性,即相当一部分患者进行了不必要的手术^[34]。由于清扫侧颈部淋巴结术后存在颈肩部并发症,也影响了一部分患者的生活质量。因此术前可以结合超声及细针穿刺细胞学检查、洗脱液甲状腺球蛋白或

BRAF 基因检测等,对可疑淋巴结进行进一步的诊断,确定淋巴结清扫范围。在评估淋巴结状态时,对于中央区无肿大淋巴结的患者,要警惕跳跃性淋巴结转移的可能,因为 LLNM 是 PTC 局部复发和转移的危险因素,初治手术时彻底清扫淋巴结对患者是有益的。

PTC 好发于女性,男性患者则更易出现 CLNM,我们的结果与其相符,前者可能与女性月经周期和孕期激素波动有关,而男性相对更高的基础代谢率会造成肿瘤细胞的过度活跃及增殖,导致区域淋巴结的转移。在既往的研究中年龄<45 岁是淋巴结转移的相关因素,Kim 等^[35]认为年龄与 CLNM 之间存在负相关,Zhang 等^[36]提出≥60 岁的患者淋巴结转移的风险明显降低。我们的结果表明<45 岁是 CLNM 和 LLNM 危险因素,可以认为<45 岁是淋巴结转移的高危人群。2016 年 NCCN 指南就提出过对于超声下可疑直径>1.0cm 的实性结节,或无合并可疑恶性征象但直径>2.0cm 的海绵状结节,均应积极采取超声引导下细针穿刺细胞学检查进一步诊断。本文结果表明直径>1.0cm 均是 CLNM、LLNM 和跳跃性转移的危险因素,我们认为对于<45 岁的男性患者,直径>1.0cm 和伴钙化与恶性肿瘤的转移具有强关联性,应提高警惕和重视,而随着患者年龄增加,若肿瘤处于微小癌状态,很可能处于低侵袭性状态而不易出现增大和淋巴结转移等可能,可能更适合观察治疗。同时临床也应将一些其他指标作为补充指标,本研究中我们将发生淋巴结转移可能性作为因变量,性别、年龄、结节直径、内部回声及伴钙化共同作为自变量构建方程,综合多个指标来评估转移的可能。结果表明 ROC 曲线在预测 PTC 颈部淋巴结转移中具有统计学意义,证明临床诊断中不能仅凭一种或两种超声征象,除了密切结合病史外,更应综合多项危险因素进行评估,提高检出率,减少手术盲目和不必要性。

本文也存在一定的局限性。首先本文是回顾性研究,且超声检查是由多人在不同时期完成,存在一定的个体差异,影响结果的准确性。其次本研究未将所有的超声图像特征纳入分析,对血流、钙化类型等分层不够细致,未能全面探讨其预测能力。最后本组资料为单中心研究,样本量仍然偏少,可能存在偏倚,结论需大样本量、多中心及结合超声新技术的研究进一步验证。

综上所述,男性、<45岁、结节直径>1.0cm和伴钙化是预测CLNM的危险因素,男性、<45岁、结节直径>1.0cm、上极结节、钙化及A/T $\geq$ 1是预测LLNM的重要因素,而男性、直径>1.0cm、上极结节、钙化和A/T $\geq$ 1是预测跳跃性淋巴结转移的危险因素。随着对PTC颈部淋巴结转移规律的不断深入探索,临床将越来越重视术前对于淋巴结状态的评估。临床医生除了进行全面详细的检查,更应根据超声高危征象对颈部淋巴结进行评估及预测,以指导临床决策,提高患者的预后。

参考文献:

- [1] Liang J, Zeng W, Fang F, et al. Clinical analysis of Hashimoto thyroiditis coexistent with papillary thyroid cancer in 1392 patients[J]. *Acta Otorhinolaryngol Ital*, 2017, 37(5): 393-400.
- [2] Kruijff S, Petersen JF, Chen P, et al. Patterns of structural recurrence in papillary thyroid cancer [J]. *World J Surg*, 2014, 38(3): 653-659.
- [3] Schneider DF, Mazeh H, Chen H, et al. Lymph node ratio predicts recurrence in papillary thyroid cancer [J]. *Oncologist*, 2013, 18(2): 157-162.
- [4] Ahn BH, Kim JR, Jeong HC, et al. Predictive factors of central lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma[J]. *Ann Surg Treat Res*, 2015, 88(2): 63-68.
- [5] Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, et al. Patient age is significantly related to progression of papillary microcarcinoma of the thyroid under observation [J]. *Thyroid*, 2014, 24(1): 27-34.
- [6] Mulla M, Schulte KM. Terminology inaccuracies in the interpretation of imaging results in detection of cervical lymph node metastases in papillary thyroid cancer [J]. *Endocr Connect*, 2012, 1(2): 78-86.
- [7] Choi YJ, Yun JS, Kook SH, et al. Clinical and imaging assessment of cervical lymph node metastasis in papillary thyroid carcinomas [J]. *World J Surg*, 2010, 34(7): 1494-1499.
- [8] Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, et al. ACR thyroid imaging, reporting and data system (TI-RADS): white paper of the ACR TI-RADS committee [J]. *J Am Coll Radiol*, 2017, 14(5): 587-595.
- [9] Grant EG, Tessler FN, Hoang JK, et al. Thyroid ultrasound reporting lexicon: white paper of the ACR thyroid imaging, reporting and data system (TIRADS) committee [J]. *J Am Coll Radiol*, 2015, 12(12 Pt A): 1272-1279.
- [10] Amin MB, Byrd DR, Greene FL, et al. *AJCC cancer staging manual* [M]. 8th ed. New York: Springer, 2017.
- [11] Ahn BH, Kim JR, Jeong HC, et al. Predictive factors of central lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma [J]. *Ann Surg Treat Res*, 2015, 88(2): 63-68.
- [12] Liang J, Li Z, Fang F, et al. Is prophylactic central neck dissection necessary for cN0 differentiated thyroid cancer patients at initial treatment a meta-analysis of the literature [J]. *Acta Otorhinolaryngol Ital*, 2017, 37(1): 1-8.
- [13] So YK, Kim MJ, Kim S, et al. Lateral lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis for prevalence, risk factors, and location [J]. *Int J Surg*, 2018, 50: 94-103.
- [14] Carneiro-Pla D. Ultrasound elastography in the evaluation of thyroid nodules for thyroid cancer [J]. *Curr Opin Oncol*, 2013, 25(1): 1-5.
- [15] Ito Y, Tomoda C, Urano T, et al. Clinical significance of metastasis to the central compartment from papillary microcarcinoma of the thyroid [J]. *World J Surg*, 2006, 30(1): 91-99.
- [16] Solorzano CC, Carneiro DM, Ramirez M, et al. Surgeon-performed ultrasound in the management of thyroid malignancy [J]. *Am Surg*, 2004, 70(7): 576-580.
- [17] Hwang HS, Orloff LA. Efficacy of preoperative neck ultrasound in the detection of cervical lymph node metastasis from thyroid cancer [J]. *Laryngoscope*, 2011, 121(3): 487-491.
- [18] Likhterov I, Reis LL, Urken ML. Central compartment management in patients with papillary thyroid cancer presenting with metastatic disease to the lateral neck: anatomic pathways of lymphatic spread [J]. *Head Neck*, 2017, 39(5): 853-859.
- [19] Machens A, Holzhausen HJ, Dralle H. Skip metastases in thyroid cancer leaping the central lymph node compartment [J]. *Arch Surg*, 2004, 139(1): 43-45.
- [20] Hu DX, Zhou J, Su XL, et al. Predictive factors of skip metastasis to lateral with leaping central lymph node in papillary thyroid carcinoma [J]. *Chinese Journal of Clinical Oncology*, 2017, 44(22): 1141-1145. [胡代星, 周静, 苏新良, 等. 甲状腺乳头状癌颈侧区淋巴结跳跃转移危险因素分析 [J]. *中国肿瘤临床*, 2017, 44 (22): 1141-1145.]
- [21] Park JH, Less YS, Kim BW, et al. Skip lateral neck node metastases in papillary thyroid carcinoma [J]. *World J Surg*, 2012, 36(4): 743-747.
- [22] Zhan X, Xue S, Yin Y, et al. Related factors on skip metastasis of neck lymph node in papillary thyroid carcinoma [J]. *World J Surg*, 2018, 42(1): 1-8.

- noma [J]. Chinese Journal of Surgery, 2017, 55 (8): 599–602. [战欣, 薛帅, 殷悦, 等. 乳头状甲状腺癌颈部淋巴结跳跃性转移的因素分析 [J]. 中华外科杂志, 2017, 55(8): 599–602.]
- [23] Lei J, Zhong J, Jiang K, et al. Skip lateral lymph node metastasis leaping over the central neck compartment in papillary thyroid carcinoma [J]. Oncotarget, 2017, 8(16): 27022–27033.
- [24] Machens A, Holzhausen HJ, Dralle H. The prognostic value of primary tumor size in papillary and follicular thyroid carcinoma [J]. Cancer, 2005, 103(11): 2269–2273.
- [25] Qu N, Zhang L, Ji QH, et al. Number of tumor foci predicts prognosis in papillary thyroid cancer [J]. BMC Cancer, 2014, 14: 914.
- [26] Xiang D, Xie L, Xu Y, et al. Papillary thyroid microcarcinomas located at middle part of the middle third of the thyroid gland correlates with the presence of neck metastasis [J]. Surgery, 2015, 157(3): 526–533.
- [27] Tan Z, Nie XL, Zheng CM, et al. Risk factors of lateral cervical metastasis in papillary thyroid microcarcinoma [J]. Zhejiang Medical Journal, 2016, 38(11): 787–790. [谭卓, 聂喜林, 郑传铭, 等. 甲状腺微小乳头状癌侧颈部淋巴结转移相关危险因素分析 [J]. 浙江医学, 2016, 38(11): 787–790.]
- [28] Peng C, Wei SF, Zheng XQ, et al. Clinicopathological features and risk factors for central compartment nodal metastasis in papillary thyroid microcarcinoma study of 1401 patients [J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2016, 43(3): 95–99. [彭琛, 魏松峰, 郑向前, 等. 1401 例甲状腺微小乳头状癌临床病理特征及中央区淋巴结转移危险因素分析 [J]. 中国肿瘤临床, 2016, 43(3): 95–99.]
- [29] Qubain SW, Nakano S, Baba M, et al. Distribution of lymph node micrometastasis in pN0 well-differentiated thyroid carcinoma [J]. Surgery, 2002, 131(3): 249–256.
- [30] So YK, Kim MW, Son YI. Multifocality and bilaterality of papillary thyroid microcarcinoma [J]. Clin Exp Otorhinolaryngol, 2015, 8(2): 174–178.
- [31] Lim YC, Choi EC, Yoon YH, et al. Central lymph node metastases in unilateral papillary thyroid microcarcinoma [J]. Br J Surg, 2009, 96(3): 253–257.
- [32] Dong YL, Xing P, Chen Q, et al. Analysis in sonographic features of papillary thyroid carcinoma with cervical lymph nodes metastasis [J]. Chinese Journal of Medical Ultrasound (Electronic Edition), 2014, 11(2): 172–176. [董永玲, 邢萍, 陈琪, 等. 甲状腺乳头状癌伴颈部淋巴结转移相关超声征象分析 [J]. 中华医学超声杂志 (电子版), 2014, 11(2): 172–176.]
- [33] Moon WJ, Jung SL, Lee JH, et al. Benign and malignant thyroid nodules; US differentiation-multicenter retrospective study [J]. Radiology, 2008, 247(3): 762–770.
- [34] Gharib H, Papini E, Paschke R, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules: Executive Summary of recommendations [J]. J Endocrinol Invest, 2010, 33(5): 287–291.
- [35] Kim JY, Jung EJ, Park T, et al. Impact of tumor size on subclinical central lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma depends on age [J]. World J Surg Oncol, 2015, 13: 88.
- [36] Zhang L, Yang J, Sun Q, et al. Risk factors for lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: older patients with fewer lymph node metastases [J]. Eur J Surg Oncol, 2016, 42(10): 1478–1482.