

· 研究论著 ·

经典型甲状腺癌跳跃性转移的危险因素分析

宋牧野 黄健豪 史宏炎 梁锦安 章芷源 吴泽宇

【摘要】 目的 探讨经典型甲状腺乳头状癌 (CPTC) 跳跃性转移的影响因素, 以助外科医师在面对中央区淋巴结阴性的 N1b 期患者时制定正确的治疗策略。**方法** 共纳入 302 例接受双侧中央区淋巴结清扫 + 单侧或双侧改良根治性颈清扫术并被诊断为侧颈区淋巴结转移的 CPTC 患者。收集其临床及病理资料, 并通过单因素和多因素分析探讨它们与跳跃性转移的相关性。**结果** 302 例 CPTC 跳跃性转移的发生率为 10.6%, 年龄 (OR = 5.775, 95% CI 2.482 ~ 13.437, $P < 0.001$)、合并桥本甲状腺炎 (OR = 3.470, 95% CI 1.274 ~ 9.452, $P = 0.015$) 和腺外侵犯 (OR = 2.397, 95% CI 1.060 ~ 5.421, $P = 0.036$) 是 CPTC 跳跃性转移的独立影响因素。**结论** CPTC 跳跃性转移与年龄、合并桥本甲状腺炎及甲状腺肿瘤腺外侵犯相关。

【关键词】 经典型甲状腺乳头状癌; 淋巴转移; 危险因素; 桥本甲状腺炎

Risk factors of skip metastasis in conventional papillary thyroid carcinoma Song Muye, Huang Jianhao, Shi Hongyan, Liang Jinan, Zhang Zhiyuan, Wu Zeyu. School of Medicine, South China University of Technology, Guangzhou 510006, China

Corresponding author, Wu Zeyu, E-mail: wu.zeyu@hotmail.com

【Abstract】 Objective To identify the risk factors of skip metastasis in conventional papillary thyroid carcinoma (CPTC), aiming to assist the surgeons to determine a correct treatment for N1b-stage CPTC patients with negative central lymph nodes. **Method** A total of 302 CPTC patients who underwent bilateral central lymph node dissection + unilateral or bilateral modified radical cervical dissection and were diagnosed with lateral cervical lymph node metastasis were recruited in this study. Clinicopathological data were collected. The correlation between clinicopathological data and skip metastasis was investigated by univariate and multivariate analyses. **Results** The incidence of CPTC skip metastasis was 10.6%. Age (OR = 5.775, 95% CI 2.482 ~ 13.437, $P < 0.001$), complicated with Hashimoto's thyroiditis (OR = 3.470, 95% CI 1.274 ~ 9.452, $P = 0.015$) and extrathyroidal invasion (OR = 2.397, 95% CI 1.060 ~ 5.421, $P = 0.036$) were the independent risk factors of CPTC skip metastasis. **Conclusion** Skip metastasis of CPTC is significantly associated with age, complicated with Hashimoto's thyroiditis and extrathyroidal invasion.

【Key words】 Conventional papillary thyroid carcinoma; Lymphatic metastasis; Risk factor; Hashimoto's thyroiditis

近年来甲状腺癌的全球发病率持续增加, 2020 年全球新增甲状腺癌患者超 58 万例, 占全年新增肿瘤总量的 3%。甲状腺乳头状癌 (PTC) 病例数的不断增加是造成这一状况的主因^[1,2]。根据 WHO 对甲状腺肿瘤的新分类, 直径 ≤ 10 mm 的 PTC 被称为甲状腺微小乳头状癌 (PTMC), 而直径 > 10 mm 的 PTC 则被定义为经典型甲状腺乳头

状癌 (CPTC)^[3]。研究表明, CPTC 的淋巴结转移率显著高于 PTMC, 这说明 CPTC 与 PTMC 可能具有不同的生物学行为, 因此有必要单独研究 CPTC 的淋巴结转移特性^[4,6]。

目前的研究显示 PTC 倾向于通过淋巴管转移, 约 27% ~ 80% 的 PTC 患者被发现存在颈部淋巴结转移, 这种转移是肿瘤局部复发和远处转移的重

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2021.10.008

基金项目: 广东省自然科学基金 (2020A1515010127)

作者单位: 510006 广州, 华南理工大学医学院 (宋牧野, 吴泽宇); 510080 广州, 广东省人民医院 广东省医学科学院甲状腺瘤外科 (黄健豪, 史宏炎, 梁锦安, 章芷源, 吴泽宇)

通信作者, 吴泽宇, E-mail: wu.zeyu@hotmail.com

要危险因素^[79]。基于淋巴管解剖关系,中央区淋巴结常被视为最早出现转移的部位,而侧颈区淋巴结转移多为疾病进展后受累^[10]。然而,跳跃性转移,即无中央区淋巴结转移(CLMN)的侧颈区淋巴结转移时有发生^[11]。既往的研究显示,PTC的跳跃性转移发生率为6.8%~37.5%,PTMC的跳跃性转移发生率为7.5%~25.2%^[4, 11-13]。作为淋巴结转移率较高的CPTC,其跳跃性转移的临床危险因素尚未能确定,本研究就此问题进行了探讨。

对象与方法

一、研究对象

回顾性收集广东省人民医院甲状腺外科病区2018年6月至2020年6月收治的接受手术的302例CPTC患者的临床资料。纳入标准:①术前超声提示出现侧颈区淋巴结转移,并行双侧甲状腺全切除+双侧中央区淋巴结清扫+单侧或双侧改良根治性颈清扫术(至少包括Ⅱ、Ⅲ和Ⅳ区);②术后石蜡病理诊断为CPTC伴侧颈区淋巴结转移。排除标准:①既往有甲状腺手术史;②经病理证实除PTC外合并其他病理类型的甲状腺癌;③合并远处转移,如脑、肺和乳腺等;④临床资料缺失。本研究获广东省人民医院医学伦理委员会批准。

二、手术范围

所有患者均接受双侧甲状腺全切除+双侧中央区淋巴结清扫+单侧或双侧改良根治性颈清扫术(至少包括Ⅱ、Ⅲ和Ⅳ区),本科室中央区淋巴结清扫的范围为上缘至甲状软骨,下缘至无名静脉,外缘至颈动脉鞘,后缘至椎前筋膜。同时,气管前淋巴结及喉前淋巴结也被认为是中央区淋巴结。侧颈区淋巴结转移的清扫范围为上至二腹肌,下至锁骨下静脉,外至斜方肌前沿,后至椎前筋膜。

三、研究方法

以是否存在中央区淋巴结转移为标准,将所有患者分为跳跃性转移组(32例)和非跳跃性转移组(270例),比较2组的临床资料。

四、统计学处理

使用Microsoft Excel进行数据收集。采用SPSS 25.0进行统计分析。通过 χ^2 检验或Fisher确切概率法进行单因素分析以探讨CPTC临床与病理特征之间的关系。将单因素分析中 $P < 0.05$ 的因素纳入logistic逐步回归分析中进行多因素分析。 $P < 0.05$

为差异具有统计学意义。

结 果

一、CPTC侧颈淋巴结转移患者临床及病理特征

302例中男110例、女192例,年龄(38.2 ± 13.4)岁,其中32例被诊断为跳跃性转移,302例的临床及病理特征见表1。

表1 302例CPTC患者临床及病理特征

项 目	例 (%)
性别	
男	110 (36.4)
女	192 (63.6)
年龄	
< 55 岁	260 (86.1)
≥ 55 岁	42 (13.9)
桥本甲状腺炎	
合并	34 (11.3)
不合并	268 (88.7)
肿瘤多灶性	
单灶	172 (57.0)
多灶	130 (43.0)
肿瘤双侧性	
单侧	177 (58.6)
双侧	125 (41.4)
脉管癌栓	
是	15 (5.0)
否	287 (95.0)
腺外侵犯	
是	69 (22.8)
否	233 (77.2)
复发危险度分层	
低危	51 (16.9)
中高危	251 (83.1)
跳跃性转移	
是	32 (10.6)
否	270 (89.4)

二、CPTC发生跳跃性转移与临床及病理特征的单因素分析

单因素分析显示在CPTC患者中,跳跃性转移的发生与年龄($P < 0.001$)、是否合并桥本甲状腺炎($P = 0.044$)以及肿瘤的腺外侵犯($P = 0.011$)相关,见表2。其中年龄因素是根据美国癌症联合委员会(AJCC)甲状腺分期系统(第8版)的更新内容,采用55岁作为评估的临界点。

三、CPTC发生跳跃性转移与临床及病理特征的logistic逐步回归分析

将年龄、合并桥本甲状腺炎和腺外侵犯纳入到logistic逐步回归分析中(设定方法为向前:有

表 2 CPTC 跳跃性转移与临床及病理特征单因素分析

单位: 例

项 目	跳跃性转移组	非跳跃性转移组	χ^2 值	P 值
性别			0.018	0.894
男	12	98		
女	20	172		
年龄			21.339	< 0.001
< 55 岁	19	241		
≥ 55 岁	13	29		
桥本甲状腺炎			4.038	0.044
合并	7	27		
不合并	25	243		
肿瘤多灶性			0.045	0.900
单灶	18	155		
多灶	14	115		
肿瘤双侧性			1.517	0.218
单侧	22	155		
双侧	10	115		
脉管癌栓			1.473	0.225
是	3	12		
否	29	258		
腺外侵犯			6.417	0.011
是	13	56		
否	19	214		
复发危险度分层			0.287	0.827
低危	5	46		
中高危	27	224		

条件, $\alpha_{\text{进入}} = 0.05$, $\alpha_{\text{除去}} = 0.10$)。结果显示三者均为 CPTC 患者跳跃性转移的独立影响因素, 属于危险因素, 见表 3。

表 3 CPTC 跳跃性转移与临床及病理特征的 logistic 回归分析

项 目	B	SE	Wald χ^2	P 值	OR	95%CI
年龄 (≥ 55 岁 / < 55 岁)	1.753	0.431	16.561	< 0.001	5.775	2.482 ~ 13.437
合并桥本甲状腺炎	1.244	0.511	5.925	0.015	3.470	1.274 ~ 9.452
腺外侵犯	0.874	0.416	4.406	0.036	2.397	1.060 ~ 5.421

研究者初步探讨了桥本甲状腺炎对肿瘤侵袭抑制作用的机制, 结果提示, 自身免疫性炎症反应和循环抗体会显著抑制甲状腺肿瘤的发展以及 PTC 患者的淋巴结转移, 同时桥本甲状腺炎通过增加肿瘤内部和周围 CD8⁺ T 淋巴细胞的数量来影响肿瘤免疫微环境, 从而对抗肿瘤免疫起促进作用^[19,20]。另一项研究显示, 桥本甲状腺炎对中央区淋巴结转移具有一定的保护抑制作用, 尤其是在女性中, 然而对于侵袭程度较高的侧颈区淋巴结转移则缺乏这种保护作用^[21]。综上所述, 尽管具体机制尚未清晰, 但桥本甲状腺炎对于甲状腺癌淋巴结转移具有一定的拮抗作用, 且这种拮抗作用在中央区

讨 论

传统的观点认为甲状腺肿瘤的淋巴结转移通常以中央区为起点, 随后才逐渐侵入到侧颈区^[4]。因此当患者未被诊断出现中央区淋巴结转移时, 医师往往放松对其他区域淋巴结转移的警惕, 低估侧颈区淋巴结转移的风险。然而, 甲状腺颈部的淋巴引流是复杂而多样的, 存在跳跃性转移的情况。根据报道, 约 6.8% ~ 37.5% 的 PTC 侧颈区淋巴结转移患者存在跳跃性转移, 这在临床诊治过程中不可忽视^[4, 9-12]。本研究 CPTC 患者的跳跃性转移发生率为 10.6%。在手术中遗漏了侧颈区跳跃性转移的淋巴结, 则很可能导致远处转移和肿瘤复发等不良后果。尽管目前尚未完全了解 CPTC 跳跃性转移的意义与后果, 但在胃癌、非小细胞肺癌等恶性肿瘤中跳跃性转移对患者的预后具有明确负面影响^[14-15]。因此, 寻找 CPTC 跳跃性转移的危险因素具有重要的临床意义。

本研究显示 ≥ 55 岁是 CPTC 跳跃性转移的独立影响因素。另一方面, 我们也发现合并桥本甲状腺炎的患者更易发生跳跃性转移, 其同样是 CPTC 患者跳跃性转移的独立影响因素。桥本甲状腺炎与 PTC 之间生物学行为的关联一直是研究者感兴趣的话题, 主流的观点认为桥本甲状腺炎淋巴细胞浸润可能是一种具有拮抗肿瘤侵袭作用的免疫反应, 有助于 PTC 患者获得较好的预后^[16-18]。有

转移中较为明显, 这可能是合并桥本甲状腺炎的 CPTC 患者更易出现跳跃性转移的原因之一。

甲状腺肿瘤的腺外侵犯常被认为是侧颈淋巴结转移的危险因素, 对判断患者的预后具有重要意义^[12]。在本研究中, 腺外侵犯也是 CPTC 跳跃性转移的独立影响因素, 这可能是由于出现腺外侵犯的患者肿瘤侵袭性更强, 易造成侧颈转移。然而腺外侵犯的 CPTC 患者为何中央区淋巴结转移较少, 则需要进一步的研究来解释。

本研究旨在确定 CPTC 跳跃性转移的影响因素, 帮助外科医师在面对无中央区淋巴结转移的 N1b 期患者时制定治疗策略。本研究存在一定不足,

需要进一步探索如桥本甲状腺炎对中央区淋巴结转移拮抗作用的具体分子机制等。此外, 由于各国指南均不推荐预防性侧颈区淋巴结切除, 因此选择偏倚不可避免。最后, 本研究属单中心回顾性分析, 结论尚需多中心前瞻性研究进一步验证。

综上所述, 年龄 ≥ 55 岁、合并桥本甲状腺炎和出现甲状腺腺外侵犯是 CPTC 出现跳跃性转移的独立影响因素, 对于该类患者, 应谨慎评估其侧颈淋巴结转移的风险, 以助发现更多隐匿的淋巴结转移, 改善患者预后。

参 考 文 献

- [1] Miranda-Filho A, Lortet-Tieulent J, Bray F, Cao B, Franceschi S, Vaccarella S, Dal Maso L. Thyroid cancer incidence trends by histology in 25 countries: a population-based study. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021, 9 (4): 225-234.
- [2] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71 (3): 209-249.
- [3] Kakudo K, Bychkov A, Bai Y, Li Y, Liu Z, Jung C K. The new 4th edition World Health Organization classification for thyroid tumors, Asian perspectives. *Pathol Int*, 2018, 68 (12): 641-664.
- [4] Zhao H, Huang T, Li H. Risk factors for skip metastasis and lateral lymph node metastasis of papillary thyroid cancer. *Surgery*, 2019, 166 (1): 55-60.
- [5] Liu X, Zhu L, Wang Z, Cui D, Chen H, Duan Y, Shen M, Lu H, Zhang Z, Chen J, Alexander E K, Yang T, Wang X. Evolutionary features of thyroid cancer in patients with thyroidectomies from 2008 to 2013 in China. *Sci Rep*, 2016, 6: 28414-28414.
- [6] So Y K, Kim M J, Kim S, Son Y I. Lateral lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis for prevalence, risk factors, and location. *Int J Surg*, 2018, 50: 94-103.
- [7] 方芳, 陈晓林, 陈剑平, 汪向明, 殷照才, 吴正清, 于昌盛, 梅振宇. 甲状腺乳头状癌颈侧区淋巴结转移危险因素分析. *中山大学学报 (医学版)*, 2019, 40 (4): 571-577.
- [8] Adam M A, Pura J, Goffredo P, Dinan M A, Reed S D, Scheri R P, Hyslop T, Roman S A, Sosa J A. Presence and number of lymph node metastases are associated with compromised survival for patients younger than age 45 years with papillary thyroid cancer. *J Clin Oncol*, 2015, 33 (21): 2370-2375.
- [9] Liang J, Li Z, Fang F, Yu T, Li S. Is prophylactic central neck dissection necessary for cN0 differentiated thyroid cancer patients at initial treatment? A meta-analysis of the literature. *Acta Otorhinolaryngol Ital*, 2017, 37 (1): 1-8.
- [10] Likhterov I, Reis L L, Urken M L. Central compartment management in patients with papillary thyroid cancer presenting with metastatic disease to the lateral neck: anatomic pathways of lymphatic spread. *Head Neck*, 2017, 39 (5): 853-859.
- [11] Attard A, Paladino N C, Lo Monte I, Falco N, Melfa G, Rotolo G, Rizzuto S, Gulotta E, Salamone G, Bonventre S, Scerrino G, Cocorullo G. Skip metastases to lateral cervical lymph nodes in differentiated thyroid cancer: a systematic review. *BMC surgery*, 2019, 18 (Suppl 1): 112.
- [12] Wei X, Wang M, Wang X, Zheng X, Li Y, Pan Y, Li Y, Mu J, Yu Y, Li D, Gao M, Zhang S. Prediction of cervical lymph node metastases in papillary thyroid microcarcinoma by sonographic features of the primary site. *Cancer Biol Med*, 2019, 16 (3): 587-594.
- [13] 王晓庆, 魏玺, 徐勇, 王海玲, 忻晓洁, 张晟. 甲状腺微小乳头状癌超声特征与颈部淋巴结跳跃性转移的相关性研究. *中华肿瘤杂志*, 2019, 41 (5): 373-377.
- [14] Choi Y Y, An J Y, Guner A, Kang D R, Cho I, Kwon I G, Shin H B, Hyung J, Noh S H. Skip lymph node metastasis in gastric cancer: is it skipping or skipped? *Gastric Cancer*, 2016, 19 (1): 206-215.
- [15] Prenzel K L, Mönig P, Sinning J M, Baldus S E, Gutschow C A, Grass G, Schneider P M, Hölscher A H. Role of skip metastasis to mediastinal lymph nodes in non-small cell lung cancer. *Clin Lung Cancer*, 2003, 82 (4): 256-260.
- [16] Paparodis R D, Karvounis E, Bantouna D, Chourpiliadis C, Chourpiliadi H, Livadas S, Imam S, Jaume J C. Incidentally discovered papillary thyroid microcarcinomas are more frequently found in patients with chronic lymphocytic thyroiditis than with multinodular goiter or graves' disease. *Thyroid*, 2020, 30 (4): 531-535.
- [17] Moon S, Chung H S, Yu J M, Yoo H J, Park J H, Kim D S, Park Y J. Associations between hashimoto thyroiditis and clinical outcomes of papillary thyroid cancer: a meta-analysis of observational studies. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2018, 33(4): 473-484.
- [18] Liang J, Zeng W, Fang F, Yu T, Zhao Y, Fan X, Guo N, Gao X. Clinical analysis of Hashimoto thyroiditis coexistent with papillary thyroid cancer in 1392 patients. *Acta Otorhinolaryngol Ital*, 2017, 37 (5): 393-400.
- [19] Sulaieva O, Chernenko O, Selesnov O, Nechay O, Maievskyi O, Falalyeyeva T, Kobylak N, Tsyryuk O, Penchuk Y, Shapochka D. Mechanisms of the impact of hashimoto thyroiditis on papillary thyroid carcinoma progression: relationship with the tumor immune microenvironment. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2020, 35 (2): 443-455.
- [20] Ryu Y J, Yoon J H. Chronic lymphocytic thyroiditis protects against recurrence in patients with cN0 papillary thyroid cancer. *Surg Oncol*, 2020, 34: 67-73.
- [21] Zhou L, Chen G, Sheng L, Liu N, Zhang B, Zeng Q, Chen B. Influence factors for lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: Hashimoto's thyroiditis has a weak effect on central or lateral lymph node metastasis. *Cancer Manag Res*, 2021, 13: 3953-3961.

(收稿日期: 2021-07-19)

(本文编辑: 洪悦民)