

本文引用格式:单云云,叶磊,李婷婷.甲状腺乳头状癌颈部淋巴结转移的影响因素分析[J].安徽医学,2023,44(10):1199-1202.DOI:10.3969/j.issn.1000-0399.2023.10.011

· 临床医学 ·

甲状腺乳头状癌颈部淋巴结转移的影响因素分析

单云云 叶磊 李婷婷

[摘要] 目的 分析甲状腺乳头状癌(PTC)患者病灶的超声表现、BRAF^{V600E}基因结果及临床特征,探讨PTC患者发生颈部淋巴结转移的危险因素。方法 回顾性分析2021年1月至2022年5月就诊于中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)经术后病理证实PTC的278例患者资料,共278个病灶,分为两组:转移组(117个)与未转移组(161个)。分析两组病灶的超声表现、BRAF^{V600E}基因结果及临床特征,应用单因素分析和logistic回归分析病灶发生颈部淋巴结转移的危险因素。结果 实性183个(65.8%),垂直位159个(57.2%),极低回声22个(7.9%),微钙化194个(69.8%),边缘模糊/不规则或甲状腺外侵犯119个(42.8%)。合并桥本氏甲状腺炎83个(29.9%),合并BRAF^{V600E}基因突变244个(87.8%)。多因素logistic回归结果显示:年龄<45岁($OR=2.061, P=0.006, 95\%CI: 1.228\sim 3.458$)、结节最大直径 ≥ 10 mm($OR=1.088, P=0.001, 95\%CI: 1.034\sim 1.146$)、和微钙化($OR=1.882, P=0.033, 95\%CI: 1.052\sim 3.367$)是PTC发生颈部淋巴结转移的危险因素。ROC曲线验证logistic回归模型诊断效能的灵敏度为71.8%,特异度为56.5%,约登指数为0.283,曲线下面积为0.664,95%CI:0.600~0.728。结论 根据患者的临床特征及超声表现可以预测PTC发生颈部淋巴结转移的概率,建议对有以上危险因素的患者进行手术时,可以适当扩大颈区淋巴结清扫范围。

[关键词] 甲状腺乳头状癌; BRAF^{V600E}基因; 颈部淋巴结转移; 超声检查

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2023.10.011

甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)发病率高,尽管恶性程度较低、侵袭较小、病程进展相对较慢,但可早期出现颈部淋巴结转移^[1]。PTC是否合并颈部淋巴结转移对手术方式的确定和预后有着举足轻重的作用^[2]。术前准确地对淋巴结转移情况作出判断能够避免二次手术对患者身体和身心造成进一步伤害。受淋巴结位置分散和图像表现不典型影响,术前超声不一定能诊断出所有的转移淋巴结。目前超声已被公认为甲状腺检查的首选方法,但是国内外超声界对甲状腺结节的分类标准多样,长期未统一。2020年中华医学会颁布了中国甲状腺的TI-RADS分类,又称C-TIRADS(Chinese guidelines for ultrasound malignancy risk stratification of thyroid nodules, C-TIRADS)^[3],规范了我国甲状腺超声检查结果的分类标准。有研究报道,BRAF^{V600E}基因和颈部淋巴结转移有相关性^[4]。本文结合2020版C-TIRADS分类的超声描述词,通过回顾性分析患者PTC病灶的超声表现、BRAF^{V600E}基因突变情况和临床特征,寻找与颈部淋巴结转移有关的危险因素,旨在为术前评估PTC患者颈部淋巴结转移提供参考,辅助临床医师术前制定最优的手术方案。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2021年1月至2022年5月就诊于中国科学技术大学附属第一医院经术后病理证实为PTC的278例患者资料,278例患者术前超声发现且经术后病理证实为PTC的病灶共302个,其中254例患者为单侧叶1枚病灶,24例患者为两侧叶各1枚病灶共2枚病灶,对于两侧叶2枚病灶的选择术前超声测量较大的1枚病灶纳入研究,最后纳入研究的病灶数量共278个。根据最后术后的病理结果中有无颈部淋巴结转移分成转移组(117个)与未转移组(161个),颈部淋巴结转移达42.1%。其中男性71例,女性207例,年龄19~79岁,平均(43.22±10.98)岁,病灶最大径线1.00~40.00 mm,平均(8.19±5.79)mm。本研究经过中国科学技术大学附属第一医院伦理委员会审查通过(编号:2022-RE-463)。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:①所有患者术前均进行甲状腺超声检查,具备完整的超声资料;②术前完成甲状腺病灶细针穿刺BRAF^{V600E}基因检测;③所有研究对象均手术且经术后病理确诊为PTC;④无临床病历资料缺失;⑤均为第一次进行甲状腺手术治疗。排

基金项目:安徽省卫生健康科研项目(编号:AHWJ2022b011)

作者单位:230001 安徽合肥 中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)超声医学科

通信作者:叶磊,812449265@qq.com

除标准:①术前超声结果与术后手术大体病理结果不符;②超声资料不完整或图像质量差;③病理不能明确是否伴有被膜侵犯和伴有桥本氏甲状腺炎及缺少性别、年龄等信息。

1.3 方法

1.3.1 仪器与检查方法 使用迈瑞 Resona8s 和 Resona8 超声诊断仪器的线阵探头进行检查,探头型号为 L14-5,频率为 4~14 MHz。患者取合适体位躺于检查床上,充分暴露甲状腺检查区域,根据图像质量调试机器,选择合适的深度、调整焦点位置等,对甲状腺先横切扫查,从甲状腺上极至下极,再纵切扫查,连续全面扫查整个甲状腺。检查过程中对目标病灶多个切面记录二维灰阶特征,同时注意观察目标病灶与包膜及周边软组织关系,然后使用彩色多普勒血流显像检测病灶内部及其周边的血流情况,最后扫查颈部 7 个分区淋巴结,观察淋巴结位置、形态、大小及血流情况,对于异常淋巴结记录所在位置分区、大小及数量。

1.3.2 记录病灶超声表现 超声表现指标参照 C-TIRADS 分类^[3]标准的恶性超声指标进行记录,C-TIRADS 恶性超声指标共有 5 个:实性、微钙化、极低回声、垂直位和边缘模糊/不规则或甲状腺外侵犯。

1.3.3 BRAF^{V600E} 基因检测 术前目标病灶穿刺组织送至病理科使用 ARMS-荧光 PCR 法对本标本进行 BRAF^{V600E} 基因突变状态检测,用艾德公司试剂盒,以试剂盒提供的阴性对照、阳性质控品为对照,每例样本设置内参。检测位点为:BRAF^{V600E} 基因第 15 外显子,如检测到送检样本 BRAF^{V600E} 基因第 15 外显子存在 p.V600E 点突变,则结果为突变型,反之为野生型。

1.4 观察指标 收集患者的性别、年龄、根据最后大病理结果确定患者是否合并桥本氏甲状腺炎、肿瘤被膜侵犯情况和淋巴结转移情况。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 25.0 进行分析。计数资料用百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验;多因素分析采用 logistic 回归分析;采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析 logistic 回归模型预测效率,计算曲线下面积(area under the curve, AUC)。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 超声表现 278 个病灶的超声表现为:实性 183 个(65.8%),垂直位 159 个(57.2%),极低回声 22 个(7.9%),微钙化 194 个(69.8%),边缘模糊/不规则或甲状腺外侵犯 119 个(42.8%)。

2.2 BRAF^{V600E} 基因和病理结果 278 个病灶中合并桥本氏甲状腺炎 83 个(29.9%),合并 BRAF^{V600E} 基因突变

244 个(87.8%),发生颈部淋巴结转移 117 个(42.1%)。

2.3 单因素分析 不同组别年龄、结节最大径、是否被膜侵犯、是否垂直位和是否微钙化差异均有统计学意义($P < 0.05$);不同组别性别、结节数量、是否合并桥本氏甲状腺炎、有无 BRAF^{V600E} 基因突变、有无实性、有无极低回声和有无边缘模糊/不规则或甲状腺外侵犯差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.4 影响 PTC 发生颈部淋巴结转移的危险因素的 logistic 回归分析 将单因素分析有统计学意义的变量纳入多因素 logistic 回归模型。对回归方程进行模型似然比检验,结果显示差异有统计学意义($\chi^2 = 23.952, P < 0.001$),Hosmer-Lemeshow 检验 $\chi^2 = 2.120, P = 0.832$,说明所建立回归模型有统计学意义。年龄 < 45 岁、结节最大径 ≥ 10 mm、有微钙化是 PTC 发生颈部淋巴结转移的危险因素。见表 2、3。

2.5 通过 logistic 回归模型得到的联合预测因子进行 ROC 曲线分析 参考以往文献^[5]的统计学方法,绘制 ROC 曲线评价回归模型的诊断效能,灵敏度为 71.8%,特异度为 56.5%,约登指数为 0.283, AUC 为 0.664, 95%CI:0.600~0.728, $P < 0.001$ 。见图 1。

3 讨论

PTC 占甲状腺恶性肿瘤中的第一位,高达 90% 以上^[6]。研究显示 PTC 颈部淋巴结转移率为 40%~70%^[7]。本研究纳入的 278 例患者的 278 个 PTC 病灶中有 117 个病灶合并了淋巴结转移,转移率达到 42.1%,与上述研究结果一致。超声作为甲状腺术前的首选检查方式,由于颈部解剖结构的复杂性,颈部淋巴结分布广泛,且淋巴结转移图像不典型,术前的超声检查诊断出淋巴结转移的敏感度较低,因此如何提高术前判断 PTC 患者是否发生颈部淋巴结转移成为热点。已有学者研究利用超声造影和超声联合增强 CT 来提高术前诊断甲状腺癌发生淋巴结转移的准确率^[8-9]。近年来 PTC 的生物学分子领域也是研究学者们重点关注的对象,其中对 BRAF^{V600E} 基因的研究最多^[10]。BRAF^{V600E} 基因突变能够提高 PTC 诊断的准确率,因其在甲状腺癌的乳头状类型中有较高的突变率,研究表明约 40%~50% 的 PTC 患者可出现该基因的突变^[11]。有学者认为 BRAF^{V600E} 基因突变可显著提高 PTC 患者颈部淋巴结转移发生的概率^[4]。但也有研究认为 BRAF^{V600E} 基因突变与颈部淋巴结转移之间的相关性有待考证^[12]。本研究中 87.8% (244/278) 的病灶出现 BRAF^{V600E} 基因突变,与王国涛等^[13]和曹燕珍等^[14]的研究结果接近。本研究中颈部淋巴结转移组中 BRAF^{V600E}

表 1 PTC 颈部淋巴结转移单因素分析

变量	转移组 (n=117)	未转移组 (n=161)	χ^2 值	P值
性别(男/女,例)	35/82	36/125	2.034	0.155
年龄			8.829	0.003
<45 岁	76	76		
≥45 岁	41	85		
结节数量			0.198	0.657
多发	43	55		
单发	74	106		
结节最大径			8.918	0.003
≥10 mm	40	30		
<10 mm	77	131		
桥本氏甲状腺炎(伴有/不伴有,例)	38/79	45/116	0.660	0.417
BRAF ^{V600E} 基因突变(有/无,例)	100/17	144/17	0.992	0.320
被膜侵犯(有/无,例)	37/80	31/130	5.685	0.018
实性(有/无,例)	70/47	113/48	3.246	0.073
垂直位(有/无,例)	58/59	101/60	4.842	0.029
极低回声(有/无,例)	11/106	11/150	0.611	0.435
微钙化(有/无,例)	94/23	100/61	11.026	0.001
边缘模糊/不规则或甲状腺外侵犯(有/无,例)	51/66	68/93	0.050	0.823

注:PTC为甲状腺乳头状癌;BRAF^{V600E}基因突变为BRAF^{V600E}基因第15外显子存在p.V600E点突变。

表 2 变量赋值情况

因素	赋值说明
年龄	<45岁=1;≥45岁=0
结节最大直径	≥10mm=1;<10mm=0
被膜侵犯	有=1;无=0
垂直位	有=1;无=0
微钙化	有=1;无=0
颈部淋巴结转移	有=1;无=0

表 3 PTC 发生颈部淋巴结转移影响因素的 logistic 回归分析

变量	回归系数	Wald χ^2 值	P值	OR值	95%CI
年龄	0.723	7.500	0.006	2.061	1.228~3.458
结节最大直径	0.085	10.309	0.001	1.088	1.034~1.146
微钙化	0.632	4.534	0.033	1.882	1.052~3.367
常量	-1.874	29.872	<0.001	0.154	

注:PTC为甲状腺乳头状癌。

基因突变者占 85.5%(100/117),淋巴结无转移组占 89.4%(144/161),差异无统计学意义。

PTC 肿瘤的最大直径与颈部淋巴结转移密切相关,以往研究认为肿瘤远处转移的能力和肿瘤大小之间存在相关性,肿瘤越大者侵袭性越强^[15-16],本研究显

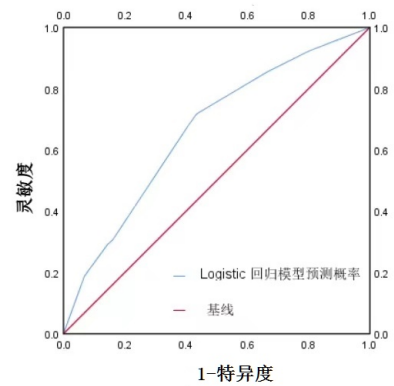


图 1 logistic 回归模型的预测概率值 ROC 曲线

示病灶最大径≥10 mm 的病灶更容易发生颈部淋巴结转移,与上述结果相似。以往认为肿瘤的被膜侵犯是侵袭性的表现,有报道认为 PTC 病灶合并甲状腺被膜外侵犯容易发生淋巴结转移^[17-18],本研究中单因素分析时结果显示合并被膜侵犯是有统计学意义的,但 logistic 回归分析无统计学意义,可能和本研究的患者数量偏少有关系。有研究表示年龄越小的患者越容易发生颈部淋巴结的转移^[15]。本研究显示年龄<45 岁是 PTC 发生颈部淋巴结转移的独立危险因素,与以往研究^[15,18-19]结果相一致。微钙化是肿瘤细胞内的沙砾体,当出现在恶性肿瘤内时与肿瘤生长迅速有关,在细胞

过度增生和凋亡坏死时会出现钙盐沉积,因此在超声上表现为微钙化。随着肿瘤细胞的不断增生,瘤体不断增大,出现沙砾体概率就越大,有研究认为沙砾体可以通过血管和淋巴管扩散,因此被认为沙砾体与远处淋巴结转移有关^[20-21],与本研究结果相符,因此我们认为 PTC 病灶的微钙化是颈部淋巴结发生转移的独立危险因素。最后本研究所建立的 logistic 回归模型诊断效能的灵敏度达 71.8%,对于恶性肿瘤的诊断而言,较高的敏感度有着积极的临床意义,有利于患者早发现早治疗。

综上所述,PTC 患者合并颈部淋巴结转移的独立危险因素共有 3 个,如下:年龄<45 岁、病灶最大径≥10 mm、伴有微钙化,当甲状腺病灶出现以上特征时均提示该患者发生淋巴结转移概率较高。因此患者年龄、病灶大小及其超声特征可为临床制定合理的手术方案提供参考。

不足之处有:①本研究中患者手术方式不完全相同,对结果具有一定的影响;②本研究为单中心回顾性研究,样本量有限,后期希望开展多中心、大样本研究,进一步验证并完善。

参考文献

- [1] 李小毅,张波,林岩松.成人甲状腺结节与分化型甲状腺癌诊治指南(2015年美国甲状腺协会)解读[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2017,52(4):309-315.
- [2] LI X, ZHANG H, ZHOU Y, et al. Risk factors for central lymph node metastasis in the cervical region in papillary thyroid carcinoma: a retrospective study[J]. World J Surg Oncol, 2021,19(1):138.
- [3] ZHOU J, YIN L, WEI X, et al. 2020 Chinese guidelines for ultrasound malignancy risk stratification of thyroid nodules: the C-TIRADS[J]. Endocrine,2020,70(2):256-279.
- [4] XING M, ALZHRANI A S, CARSON K A, et al. Association between BRAFV600E mutation and recurrence of papillary thyroid cancer[J]. J Clin Oncol,2015,33(1):42-50.
- [5] 孙铃,毛丽鹏,邹艾霖,等.急性心肌梗死患者住院期间恶性室性心律失常风险临床预测模型的构建与验证[J].中华危重病急救医学,2021,33(4):438-442.
- [6] VACCARELLA S, FRANCESCHI S, BRAY F, et al. World-wide thyroid-cancer epidemic? The increasing impact of over-diagnosis[J]. N Engl J Med,2016,375(7):614-617.
- [7] HALL C M, SNYDER S K, LAIMORE T C. Central lymph node dissection improves lymph node clearance in papillary thyroid cancer patients with lateral neck metastases, even after prior total thyroidectomy[J]. Am Surg,2018,84(4):531-536.
- [8] 陆健斐,章然,李卓原,等.超声造影定性和定量分析在甲状腺乳头状癌侧颈区淋巴结转移术前诊断中的价值[J].中国超声医学杂志,2022,38(5):497-501.
- [9] 李慧敏,李娟,王俊杰.高分辨率超声联合增强 CT 对甲状腺癌颈部淋巴结转移的诊断价值[J].中国 CT 和 MRI 杂志,2021,19(9):27-30.
- [10] CHOI E K, CHONG A, HA J M, et al. Clinicopathological characteristics including BRAF V600E mutation status and PET/CT findings in papillary thyroid carcinoma[J]. Clin Endocrinol (Oxf),2017,87(1):73-79.
- [11] SSCHEFFEL R S, DE CRISTO A P, ROMITTI M, et al. The BRAFV600E mutation analysis and risk stratification in papillary thyroid carcinoma[J]. Arch Endocrinol Metab,2021,64(6):751-757.
- [12] CHEN P, PAN L, HUNG W, et al. BRAF V600E and lymph node metastases in papillary thyroid cancer[J]. Endocr Connect,2020,9(10):999-1008.
- [13] 王国涛,黎燕,梁瑾瑜,等.甲状腺乳头状癌 BRAF V600E 基因突变与临床及超声特征的相关性研究[J].中国超声医学杂志,2021,37(4):376-379.
- [14] 曹燕珍,张楠,吴洁,等.甲状腺乳头状癌患者的促甲状腺激素水平、鼠类肉瘤滤过性毒菌致瘤同源体 B1 基因突变与临床病理特征及淋巴转移的关系[J].中华实验外科杂志,2021,38(7):1315-1319.
- [15] GU J H, ZHAO Y N, XIE R L, et al. Analysis of risk factors for cervical lymph node metastasis of papillary thyroid microcarcinoma: a study of 268 patients[J]. BMC Endocr Disord, 2019,19(1):124.
- [16] 章美武,吕淑懿,范晓翔,等.甲状腺微小乳头状癌颈部淋巴结转移的相关危险因素[J].中华医学超声杂志(电子版),2021,18(6):570-577.
- [17] 汤靖岚,侯春杰,范小明.甲状腺微小乳头状癌中央区淋巴结转移的术前超声预测模型建立[J].中华医学超声杂志(电子版),2019,16(4):257-263.
- [18] LIU C, XIAO C, CHEN J, et al. Risk factor analysis for predicting cervical lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: a study of 966 patients[J]. BMC Cancer,2019,19(1):622.
- [19] 徐上妍,贾晓红,倪晓枫,等.术前临床及超声特征预测临床淋巴结阴性甲状腺乳头状癌中央区淋巴结转移的价值[J].中华超声影像学杂志,2019,28(8):675-679.
- [20] PYO J S, KANG G, KIM D H, et al. The prognostic relevance of psammoma bodies and ultrasonographic intratumoral calcifications in papillary thyroid carcinoma[J]. World J Surg,2013,37(10):2330-2335.
- [21] 王文涵,詹维伟,徐上妍,等.甲状腺微小乳头状癌的超声特征与颈部淋巴结转移的关系[J].中华超声影像学杂志,2014,23(3):231-234.

(2022-12-15 收稿)

(本文编校:朱岚,张迪)