

本文引用格式:肖献秋,吴周,姜丽,等.桥本氏甲状腺炎合并甲状腺乳头状癌中央区淋巴结转移的危险因素及预测模型研究[J].安徽医学,2024,45(6):754-757.DOI:10.3969/j.issn.1000-0399.2024.06.017

· 临床医学 ·

桥本氏甲状腺炎合并甲状腺乳头状癌中央区淋巴结转移的危险因素及预测模型研究

肖献秋 吴周 姜丽 黄诗朦 李芳 芮小平

[摘要] 目的 探究桥本氏甲状腺炎(HT)合并甲状腺乳头状癌(PTC)中央区淋巴结转移(CLNM)的危险因素及预测模型。方法 回顾性分析2018年1月至2022年1月中国人民解放军联勤保障部队第九〇四医院甲乳外科收治的480例HT合并PTC患者的临床资料,依据患者是否发生CLNM,分为转移组($n=143$)和未转移组($n=337$)。对比两组患者相关临床指标,采用单因素、多因素分析影响患者发生CLNM的独立危险因素,采用logistic回归建立预测模型,并评估预测价值。结果 单因素分析结果显示,两组患者肿瘤直径、多灶性、腺外侵犯、肌肉侵犯、术前Tpoab抗体情况比较,差异有统计学意义($P<0.05$);二元logistic回归分析结果显示,肿瘤直径5~10 mm、多灶性、腺外侵犯、肌肉侵犯、术前Tpoab抗体为阴性均为影响CLNM的独立危险因素($P<0.05$);受试者工作特征(ROC)曲线分析显示,肿瘤直径、多灶性、腺外侵犯、肌肉侵犯、术前Tpoab抗体诊断CLNM的曲线下面积(AUC)依次为0.674(95%CI:0.621~0.726)、0.657(95%CI:0.603~0.712)、0.572(95%CI:0.514~0.630)、0.554(95%CI:0.496~0.612)和0.603(95%CI:0.547~0.658),灵敏度依次为70.60%、60.80%、24.50%、18.20%和55.20%,特异度依次为64.10%、70.60%、89.90%、92.60%和65.30%。结论 肿瘤直径、多灶性、腺外侵犯、肌肉侵犯、术前Tpoab抗体与HT合并PTC患者发生CLNM显著相关,其中肿瘤直径、多灶性对于预测CLNM的灵敏度相对较高,对HT合并PTC患者发生CLNM具有一定的预测价值。

[关键词] 桥本氏甲状腺炎;甲状腺乳头状微小癌;淋巴结转移;危险因素;预测模型

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2024.06.017

桥本氏甲状腺炎(hashimoto thyroiditis, HT)属于免疫性炎症疾病,是一种慢性病,在女性群体中更为常见,是引起甲状腺功能下降的主要疾病^[1-2]。该类疾病病程漫长,进展缓慢,患者表现为身体乏力,小部分出现咽喉不适,偶见颈部淋巴结肿大,多数确诊时已存在2年以上的病程^[3]。甲状腺癌是一种内分泌失调疾病,是发病率增长较快的实体肿瘤之一,而甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)在甲状腺癌中占据重要比重,该疾病的发生多与激素水平、环境及遗传等因素密切相关,患者早期症状并不明显,随着疾病进展出现吞咽困难、声音嘶哑等现象,进展为晚期后产生吞咽障碍、淋巴结转移等^[4-5]。研究指出,在HT基础上更易并发PTC,且发生率呈现上升趋势^[6]。颈部中央区淋巴结是PTC发生转移的重要区域,转移率较高,故对中央区淋巴结转移(central lymph node metastasis, CLNM)进行把控是治疗PTC的关键^[7]。HT合并PTC患者处于长期的炎症状态中,且中央区域淋巴结数目较多,但关于对其是否发生转移仍缺乏统一的方式为临床提供指导^[8]。基于此,对HT合并PTC患者是否发生CLNM的相关危险因素进行探究十分必要,能够有效对该类患者进行了解并为其尽早诊治提供依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2018年1月至2022年1月中国人民解放军联勤保障部队第九〇四医院甲乳外科收治的480例HT合并PTC患者的临床资料。依据患者是否发生CLNM,分为转移组($n=143$)和未转移组($n=337$)。本研究已经中国人民解放军联勤保障部队第九〇四医院伦理委员会审核批准(20240406)。纳入标准:①经病理确诊为HT合并PTC者;②临床资料完整者;③癌症病灶均为单侧腺叶者;④接受患侧甲状腺腺叶峡部切除及中央区淋巴结清扫者;⑤无既往颈部手术史及放疗史者;⑥无其他恶性肿瘤疾病者;⑦无精神疾病者。排除标准:①妊娠期女性;②其他类型甲状腺癌者;③其他类型甲状腺炎者;④其他类型转移癌者。

1.2 方法

1.2.1 手术方法 患者均采取开放手术,颈部淋巴结清扫与甲状腺切除术同期进行,且手术由同一医疗组医师完成。具体为:患者取沙滩位,垫肩,头后仰,充分暴露颈前部,常规消毒铺无菌巾,采用气管插管全麻,麻醉成功后开始手术。胸骨切迹上一横指低颈状切

口,切开颈阔肌,甲乳刀潜行游离皮瓣,上至甲状软骨,下抵胸骨切迹,分离甲状腺与颈前肌群粘连,暴露甲状腺,超声刀断甲状腺下静脉,并保护下甲状旁腺,在甲状腺中部超声刀断甲状腺中静脉,显露甲状腺上极,离断悬韧带,近甲状腺包膜超声刀离断甲状腺上动静脉,脱帽法显露并保护上甲状旁腺。全程显露并保护患侧喉返神经,甲状腺后包膜精细化解剖并断甲状腺下动脉的分支,将患侧甲状腺完全切除。清扫中央区淋巴结(central lymph node, CLN)。术毕,冲洗术腔,术腔置负压引流管,逐层缝合皮下组织及皮肤。术中快速病理报告为 PTC,术后常规病理证实为 HT 合并 PTC。CLN 分区范围参照国际颈部六区分区法,肿瘤术后分期系统参照美国癌症联合委员会(AJCC)第八版 TNM 甲状腺癌分期系统^[9]相关标准。术中清扫患侧 CLN (包括气管前淋巴结、气管旁淋巴结及喉前淋巴结等)。CLN 的具体解剖上界为甲状软骨,侧界为患侧颈总动脉鞘内侧缘和气管平面,下界为胸腺平面。手术中均使用甲乳刀以及甲乳专用超声刀等完成精细化被膜解剖下的淋巴结清扫,以达到彻底清扫淋巴结和减少喉返神经及甲状旁腺的损伤。

1.2.2 一般资料收集 收集所有患者一般资料,包括年龄、性别、肿瘤直径、多灶性、腺外侵犯、肌肉侵犯、TNM 分期、术前 Tpoab 抗体情况等。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析,正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间均数比较采用独立样本 *t* 检验。计数资料以频数或率表示,采用 χ^2 检验;采用二元 logistic 回归模型分析影响 HT 合并 PTC 患者发生 CLNM 的影响因素,采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析各指标对 HT 合并 PTC 患者发生 CLNM 的诊断价值,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HT 合并 PTC 发生 CLNM 的单因素分析 两组患者肿瘤直径、多灶性、腺外侵犯、肌肉侵犯、术前 Tpoab 抗体情况比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 HT 合并 PTC 发生 CLNM 的单因素分析

指标	转移组(n=143)	未转移组(n=337)	<i>t</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值
年龄(岁)	49.43±14.66	50.25±14.80	0.556	0.579
性别[例(%)]			0.001	0.980
男性	29(20.28)	68(20.18)		
女性	114(79.72)	269(79.82)		
肿瘤直径[例(%)]			48.697	<0.001
<5 mm	42(29.37)	216(64.09)		
5~10 mm	101(70.63)	121(35.91)		
多灶性[例(%)]			41.872	<0.001
是	87(60.84)	99(29.38)		
否	56(39.16)	238(70.62)		
侵犯包膜[例(%)]			0.040	0.842
是	30(20.98)	68(20.18)		
否	113(79.02)	269(79.82)		
腺外侵犯[例(%)]			16.882	<0.001
是	35(24.48)	34(10.09)		
否	108(75.52)	303(89.91)		
肌肉侵犯[例(%)]			12.248	<0.001
是	26(18.18)	25(7.42)		
否	117(81.82)	312(92.58)		
TNM 分期[例(%)]			0.055	0.815
I~II 期	140(97.90)	331(98.22)		
III~IV 期	3(2.10)	6(1.78)		
术前 Tpoab 抗体			17.509	<0.001
阴性	79(55.24)	117(34.72)		
阳性	64(44.76)	220(65.28)		

2.2 影响 HT 合并 PTC 患者发生 CLNM 的多元 logistic 回归分析 以是否发生 CLNM 为因变量(赋值:0=是,1=否),以单因素分析中 $P < 0.05$ 的指标,即肿瘤直径(赋值:0=<5 mm,1=5~10 mm)、多灶性(赋值:0=是,1=否)、腺外侵犯(赋值:0=是,1=否)、肌肉侵犯(赋值:0=是,1=否)、术前 Tpoab 抗体(赋值:0=阴性,1=阳性)为自变量,采用 Enter 法进行多元 logistic 回归分析。结果显示,肿瘤直径、多灶性、肌肉侵犯、脉管侵犯、术前 Tpoab 抗体均为影响 CLNM 的独立性危险因素($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 影响 HT 合并 PTC 患者发生 CLNM 的多元 logistic 回归分析

变量	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	<i>P</i> 值	OR 值	95% CI
肿瘤直径	1.577	0.244	41.850	<0.001	4.838	3.001~7.800
多灶性	1.244	0.232	28.778	<0.001	3.471	2.203~5.469
腺外侵犯	0.982	0.304	10.424	0.001	2.670	1.471~4.848
肌肉侵犯	0.694	0.346	4.038	0.044	2.002	1.017~3.942
术前 Tpoab 抗体	1.120	0.239	22.011	<0.001	3.066	1.920~4.895
常量	-2.607	0.456	32.698	<0.001	0.074	-

2.3 各指标对HT合并PTC患者发生CLNM的诊断价值 以发生CLNM为状态变量,以肿瘤直径、多灶性、腺外侵犯、肌肉侵犯、术前Tpoab抗体为检验变量,绘制ROC曲线。结果表明,肿瘤直径、多灶性、腺外侵犯、肌肉侵犯、术前Tpoab抗体诊断CLNM的曲线下面积(area under the curve, AUC)依次为0.674(95%CI:

0.621~0.726)、0.657(95%CI:0.603~0.712)、0.572(95%CI:0.514~0.630)、0.554(95%CI:0.496~0.612)和0.603(95%CI:0.547~0.658),灵敏度依次为70.60%、60.80%、24.50%、18.20%和55.20%,特异度依次为64.10%、70.60%、89.90%、92.60%和65.30%。见表3、图1。

表3 各指标对HT合并PTC患者发生CLNM的诊断价值

变量	AUC	标准误	P值	95%CI	截断值	约登指数	灵敏度(%)	特异度(%)
肿瘤直径	0.674	0.027	<0.001	0.621~0.726	1.5	0.347	70.60	64.10
多灶性	0.657	0.028	<0.001	0.603~0.712	1.5	0.314	60.80	70.60
腺外侵犯	0.572	0.030	0.013	0.514~0.630	1.5	0.144	24.50	89.90
肌肉侵犯	0.554	0.030	0.062	0.496~0.612	1.5	0.108	18.20	92.60
术前Tpoab抗体	0.603	0.028	<0.001	0.547~0.658	1.5	0.205	55.20	65.30

注:AUC为曲线下面积。

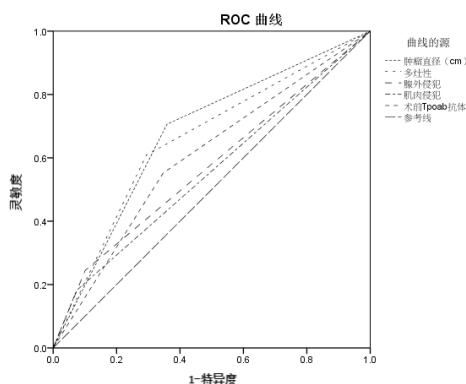


图1 各指标诊断HT合并PTC患者发生CLNM的ROC曲线图

3 讨论

PTC是甲状腺癌中常见类型,且随着年龄的增长其发生率上升,目前多通过颈部超声或活检技术进行诊断^[10-11]。HT是慢性炎症疾病,当其合并发生时,病情进展严重,造成治疗困难^[12-13]。相较于单纯PTC患者而言,合并HT患者预后反而更佳,HT合并PTC患者淋巴结转移率明显较低^[14]。为此,本研究选取HT合并PTC患者480例,旨在探究影响患者CLNM的危险因素,为抑制其疾病进展提供科学依据。

本研究结果显示,肿瘤直径、多灶性、腺外侵犯、肌肉侵犯与术前Tpoab抗体均为CLNM发生的独立危险因素,与丁金旺等^[15]研究结论部分相符,其研究表明,患者年龄大、患侧多发病灶、患侧病灶最大径超过5mm及患侧侧颈淋巴结转移是PTC合并HT患者CLNM的影响因素。究其原因:肿瘤直径是指原发病灶的大小情况,是肿瘤负荷的主要考察标准,研究也表明,肿瘤病灶大小是PTC淋巴结转移及患者预后情况联系紧密的因素之一^[16]。HT合并PTC患者结节较

小,若为多病灶患者,表明患者或许长期处于慢性炎症刺激状态下,导致肿瘤侵袭性提升,其通过淋巴系统扩散到周围淋巴结的风险也就更高。特别是中央区淋巴结,由于其位置邻近甲状腺,更易受到侵犯^[17]。腺外侵犯表明肿瘤已突破包膜侵犯到甲状腺周围的正常组织,意味着肿瘤具有较高的侵袭性和转移能力。一旦肿瘤侵犯到腺外组织,其通过淋巴管进入淋巴系统,进而扩散到中央区淋巴结的危险性就高。肌肉侵犯则表明肿瘤已浸润到周围的肌肉组织中。这同样是一个强烈的转移信号,由于肌肉组织中含有丰富的淋巴管和血管,为肿瘤细胞的扩散提供了便利的通道。当肿瘤侵犯到肌肉组织时,其可以通过淋巴管转移到中央区淋巴结,导致淋巴结转移的发生。Tpoab抗体即甲状腺过氧化物酶抗体,以往研究指出,Tpoab抗体阴性是出现CLNM的危险因素^[18-19]。当Tpoab抗体阴性时,机体的免疫监视功能可能受到损害,使得肿瘤细胞更容易逃脱免疫系统的攻击,进而增加了淋巴结转移的风险。另外,陶钰等^[20]研究表明年龄亦是影响HT合并PTC患者CLNM的危险指标,可能是因为年纪大的患者经常忽视甲状腺相关检查,导致最佳诊断及治疗的时机延误,致使疾病进展恶劣,进而发生CLNM的风险上升。但本研究中,年龄并非是影响患者CLNM的主要因素,可能是由于本研究纳入的患者恰好在年龄比较上不存在差异,且样本量不够庞大,故与上述研究结论不一致。本研究ROC曲线结果显示,除肿瘤直径外,其余指标均呈现较低的诊断灵敏度,这可能是由于单一指标诊断灵敏度较低,提示今后临床可以联合多项指标进行预测,这也是本研究需要改进的地方。

综上所述,肿瘤直径5~10mm、多灶性、腺外侵犯、肌肉侵犯、术前Tpoab抗体为阴性均是HT合并PTC患者CLNM的独立危险因素,其中肿瘤直径、多灶

性对于预测 CLNM 的灵敏度相对较高,其他指标的灵敏度整体处于低水平,临床可依据患者实际情况进行联合诊断。但本研究还存在一些不足,如样本量较少且未将一众指标进行联合诊断,在今后的研究中将会针对性改进,使研究结果更使人信服。

参考文献

- [1] HU Y,FENG W,CHEN H,et al.Effect of selenium on thyroid autoimmunity and regulatory T cells in patients with Hashimoto's thyroiditis:a prospective randomized-controlled trial[J]. Clin Transl Sci,2021,14(4):1390-1402.
- [2] KLUBO-GWIEZDZINSKA J,WARTOFSKY L.Hashimoto thyroiditis: an evidence-based guide to etiology, diagnosis and treatment[J]. Pol Arch Intern Med,2022,132(3):16222.
- [3] 栾晶,王鹏鹏,商静,等.超声和CT在早期桥本氏甲状腺炎诊断中的应用观察[J].中国CT和MRI杂志,2021,19(2):20-22.
- [4] SUGITANI I,ITO Y,TAKEUCHI D,et al.Indications and strategy for active surveillance of adult low-risk papillary thyroid microcarcinoma:consensus statements from the japan association of endocrine surgery task force on management for papillary thyroid microcarcinoma[J].Thyroid,2021,31(2):183-192.
- [5] LIN R X,YANG S L,JIA Y,et al.Epigenetic regulation of papillary thyroid carcinoma by long non-coding RNAs[J]. Semin Cancer Biol,2022,83:253-260.
- [6] 栗敦涛,欧阳辉,李新营.桥本氏甲状腺炎与甲状腺乳头状癌相关性研究进展[J].中国普通外科杂志,2021,30(5):606-612.
- [7] 李婷婷,吕国荣,沈浩霖,等.基于ACR TI-RADS评分系统构建甲状腺乳头状癌中央区淋巴结转移风险模型[J].中国医学影像学杂志,2022,30(3):215-219.
- [8] 陈立权,庞士勇,丁士海,等.甲状腺微小乳头状癌淋巴结转移危险因素分析及外科处理策略[J].安徽医药,2020,24(5):985-988.
- [9] AMIN M B,GREENE F L,EDGE S B,et al.The eighth edition AJCC cancer staging manua:continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging[J].CA Cancer J Clin,2017,67(2):93-99.
- [10] 王燕,唐宁,余春晖,等.原发性胆汁性胆管炎合并甲状腺疾病患者临床特征分析[J].中华风湿病学杂志,2020,24(2):79-84.
- [11] 王刚,谢丽娟,张明菊.超声引导下颈淋巴结穿刺联合血清TSH、SIL-2R水平检测与甲状腺癌患者颈部淋巴结转移及疾病严重程度的关系[J].河北医科大学学报,2020,41(4):436-439.
- [12] 谭志巍,陈仕高.桥本氏甲状腺炎合并甲状腺乳头状微小癌患者的超声特点与临床参数的相关性分析[J].影像科学与光化学,2020,38(3):470-475.
- [13] 周余,程若川,李想.合并桥本氏甲状腺炎对甲状腺乳头状癌临床侵袭性影响的回顾性分析[J].中华内分泌外科杂志,2022,16(1):41-44.
- [14] 王欢,柴芳,林本瑞,等.合并桥本甲状腺炎的甲状腺乳头状癌中央区淋巴结转移的危险因素[J].中国老年学杂志,2021,41(7):1396-1399.
- [15] 丁金旺,潘钢,项洋锋,等.甲状腺乳头状癌合并桥本甲状腺炎患侧中央区淋巴结转移的临床危险因素分析[J].浙江医学,2021,43(15):1643-1646,1651.
- [16] 张寅,姚永忠,许丹丹.基于人工智能的合并慢性淋巴细胞性甲状腺炎的甲状腺乳头状癌中央区淋巴结转移的早期预测系统构建[J].中国耳鼻咽喉头颈外科,2021,28(11):664-668.
- [17] 倪雅琼,王涛,王兴越,等.多灶性甲状腺乳头状癌患者临床特征及发生颈部转移性淋巴结的危险因素[J].浙江大学学报:医学版,2022,51(2):225-232.
- [18] 刘丽华,吴斯淳,李晓静.桥本甲状腺炎患者血清甲状腺过氧化物酶抗体和甲状腺球蛋白抗体表达水平及诊断意义[J].实用医院临床杂志,2020,17(6):175-178.
- [19] 李想,黄韬,刁畅,等.甲状腺球蛋白抗体和甲状腺过氧化物酶抗体状态对分化型甲状腺癌患者中央区淋巴结影响的多中心临床研究[J].中国普外基础与临床杂志,2020,27(11):1392-1396.
- [20] 陶钰.甲状腺微小乳头状癌合并桥本甲状腺炎的淋巴结转移危险因素分析[J].中国医学文摘(耳鼻咽喉科学),2021,36(4):58-59,62.

(2023-11-17收稿)

(本文编校:周雪春,张迪)