

甲状腺微小乳头状癌中央区淋巴结转移的相关因素

王张中¹, 袁育韬¹, 伊丹丹², 桑剑锋²

1. 马鞍山市人民医院甲乳外科, 安徽 马鞍山 243000;

2. 南京大学医学院附属鼓楼医院甲乳外科, 江苏 南京 210000

摘要: **目的** 评估甲状腺微小乳头状癌(PTMC)临床病理特点与中央区淋巴结转移的相关性,以此来筛选出PTMC中央区淋巴结转移的高危因素。**方法** 收集南京鼓楼医院甲状腺外科2014年1月至2016年8月期间收治的308例行预防性中央区淋巴结清扫PTMC患者的临床病理资料,用荧光定量聚合酶链式反应检测308例患者鼠类肉瘤滤过性病毒致癌同源体B1(BRAFV)600E突变情况,回顾性分析其临床病理特点及BRAFV600E突变情况与中央区淋巴结转移的关系。**结果** 单因素分析显示男性、<45岁、肿瘤最大径>0.5 cm、肿瘤多灶性病变、含有砂砾体、有腺叶内播散以及BRAFV600E突变的患者更易发生中央区淋巴结转移($P < 0.05$),而中央区淋巴结转移情况与甲状腺球蛋白水平、是否合并慢性淋巴细胞性甲状腺炎、是否合并结节性甲状腺肿或腺瘤、肿瘤是否有完整包膜、是否侵犯甲状腺被膜、是否出现甲状腺外浸润、出现脉管、神经浸润等无关($P > 0.05$)。Logistic回归分析发现,男性、年龄<45岁、肿瘤最大径>0.5 cm、多灶性、含有砂砾体、有腺叶内播散、有BRAFV600E突变是中央区淋巴结转移的危险因素。**结论** 建议对于有中央区淋巴结转移高危因素的患者(如男性、年龄<45岁、肿瘤最大径>0.5 cm、多灶性及砂砾体、有腺叶内播散、BRAFV600E突变)进行预防性中央区淋巴结清扫。

关键词: 甲状腺微小乳头状癌; 中央区淋巴结转移; 病理特征; 外科治疗

中图分类号: R736.1 文献标识码: B 文章编号: 1674-8182(2021)06-0802-04

Related factors of central lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma

WANG Zhang-zhong*, YUAN Yu-tao, YI Dan-dan, SANG Jian-feng

* Department of Thyroid and Breast Surgery, Maanshan People's Hospital, Maanshan, Anhui 243000, China

Corresponding author: SANG Jian-feng, E-mail: drsangjianfeng@163.com

Abstract: Objective To analyze the associations of the clinical and pathological features with central lymph node metastasis in patients with papillary thyroid microcarcinoma (PTMC) to explore the risk factors of central lymph node metastasis and provide a theoretical basis for the surgical options in PTMC patients. **Methods** A total of 308 PTMC patients receiving prophylactic central lymph node dissection (CLND) in Nanjing Drum Tower Hospital from January 2014 to August 2016 were selected. Realtime fluorescence quantitative polymerase chain reaction (RT-PCR) was used to detect BRAFV600E (v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1) gene mutation, and the associations of clinicopathological features and BRAFV600E mutation with central lymph node metastasis were analyzed retrospectively. **Results** The male patients less than 45 years old with larger tumor size (>5 mm), tumor multifocality, psammoma bodies, intraglandular dissemination and BRAFV600E gene mutation were more likely to have central lymph node metastasis ($P < 0.05$). While the central lymph node metastasis was not significantly associated with thyroglobulin level and whether there were chronic lymphocytic thyroiditis, nodular goiter or adenoma, complete capsule, invasion of thyroid capsule, extrathyroid invasion, vascular invasion and neural invasion ($P > 0.05$). Logistic regression analysis showed that male gender, younger age (<45 years old), larger tumor size (>5 mm), multifocality, psammoma bodies, intraglandular dissemination and BRAFV600E gene mutation were the risk factors of central lymph node metastasis in PTMC patient. **Conclusion** It is suggested that the preventive central lymph node dissection should be performed for the patients with high risk factors of central lymph node

metastasis.

Keywords: Papillary thyroid microcarcinoma; Central lymph node metastasis; Pathological features; Surgical treatment

Fund program: Nanjing Medical Science and Technology Development Project (YKK17097)

甲状腺微小乳头状癌(papillary thyroid microcarcinoma, PTMC)为肿瘤直径≤1.0 cm的甲状腺乳头状癌(papillary thyroid cancer, PTC),是PTC最常见的类型。PTMC患者极易发生颈部淋巴结转移(lymph node metastases, LNM)^[1],转移率可达69.5%,中央区淋巴结转移率高达64.1%。研究发现,极少患者会出现跳跃性淋巴结转移,即中央区淋巴结无转移而颈侧区淋巴结出现转移^[2]。本研究通过回顾行预防性中央区淋巴结清扫的PTMC患者的临床及病理特点、鼠类肉瘤滤过性病毒致癌同源体B1(BRAF)V600E突变情况以及中央区淋巴结转移情况,分析临床及病理特点、BRAFV600E突变与中央区淋巴结转移之间的关系,筛选出易发生中央区淋巴结转移的高危人群,以期PTMC患者的诊断、手术方式的选择、术后治疗提供有意义的参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集整理南京鼓楼医院甲状腺外科2014年1月1日至2016年8月31日间行预防性中央区淋巴结清扫的PTMC患者308例的临床资料。

1.2 观察指标 收集患者的临床资料,并探讨中央区淋巴结转移与临床资料如患者性别、年龄、甲状腺球蛋白(TG)水平,以及病理特点(肿瘤最大径、是否多灶性、有无腺叶内播散、肿瘤有无完整包膜、有无侵犯甲状腺被膜、有无甲状腺外浸润、有无脉管神经浸润、是否合并慢性淋巴细胞性甲状腺炎、是否合并结节性甲状腺肿、是否合并腺瘤以及BRAFV600E突变情况等)之间的关系。

1.3 检测方法 用苏木素-伊红(hematoxylin and eosin, HE)染色法观察PTMC患者肿瘤的病理特征和中央区淋巴结转移情况,用荧光定量PCR法检测肿瘤组织有无BRAFV600E突变,所有病理结果的判读均由两名高年资病理科专科医师独立进行。

1.4 统计学方法 数据均采用SPSS 22.0统计软件进行分析。定性资料以例(%)表示,中央区淋巴结转移影响因素的单因素分析采用 χ^2 检验,多因素分析采用Logistic回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 本研究入组308例PTMC患者,均

行预防性中央区淋巴结清扫术,中央区淋巴结清扫的范围包括喉前、气管前和至少1个气管旁淋巴结^[3]。其中有132例出现中央区淋巴结转移,中央区淋巴结转移率为42.9%。

2.2 中央区淋巴结转移与临床特征之间的关系 中央区淋巴结转移率在不同性别、不同年龄、肿瘤最大径、是否多灶性、有无砂砾体、有无腺叶内播散之间差异有统计学意义($P < 0.05$),而在不同TG水平、是否被膜侵犯、是否脉管侵犯、是否神经侵犯、是否腺外浸润、包膜是否完整、是否合并甲状腺良性疾病(桥本甲状腺炎、结节性甲状腺肿、腺瘤)之间差异无统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 中央区淋巴结转移与临床特征之间的关系 [例(%)]

临床特征	中央区淋巴结		χ^2 值	P 值	
	无转移 (n=176)	有转移 (n=132)			
性别	女性	152(86.36)	94(71.21)	10.770	0.001
	男性	24(13.64)	38(28.79)		
年龄	<45岁	82(46.59)	84(63.64)	8.820	0.003
	≥45岁	94(53.41)	48(36.36)		
TG水平 ^a	低于正常值	23(21.50)	12(15.38)	2.454	0.293
	正常范围	74(69.16)	61(79.22)		
	高于正常值	10(9.35)	4(5.19)		
肿瘤最大径	>0.5 cm	112(63.64)	103(78.03)	7.414	0.006
	≤0.5 cm	64(36.36)	29(21.97)		
多灶性	否	127(72.16)	80(60.61)	4.568	0.033
	是	49(27.84)	52(39.39)		
被膜侵犯	否	71(40.34)	50(37.88)	0.192	0.662
	是	105(59.66)	82(62.12)		
腺外浸润	否	115(65.34)	78(59.09)	1.259	0.262
	是	61(34.66)	54(40.91)		
脉管侵犯	否	175(99.43)	129(97.73)	1.710	0.191
	是	1(0.57)	3(2.27)		
神经侵犯	否	164(93.18)	118(89.39)	1.400	0.237
	是	12(6.82)	14(10.61)		
BRAFV600E 突变	否	46(26.14)	13(9.85)	12.922	<0.001
	是	130(73.86)	119(90.15)		
完整包膜	否	169(96.02)	128(96.97)	0.196	0.658
	是	7(3.98)	4(3.03)		
砂砾体	无	152(86.36)	95(71.97)	9.839	0.002
	有	24(13.64)	37(28.03)		
腺叶内播散	无	173(98.30)	122(92.42)	6.432	0.011
	有	3(1.70)	10(7.58)		
合并桥本氏甲状腺炎	否	113(64.20)	95(71.97)	2.074	0.150
	是	63(35.80)	37(28.03)		
合并结节性甲状腺肿	否	105(59.66)	88(66.67)	1.583	0.208
	是	71(40.34)	44(33.33)		
合并腺瘤	否	153(86.93)	121(91.67)	1.722	0.189
	是	23(13.07)	11(8.33)		

注:^a表示无转移患者中仅有107例行TG检测,有转移患者中仅有77例行TG检测。

2.3 中央区淋巴结转移与 BRAFV600E 突变 采用荧光定量 PCR 法检测 BRAFV600E, 未突变者可见扩增曲线与阴性对照重叠, BRAFV600E 突变者可见明显扩增曲线。未突变者与突变者的中央区淋巴结转移率分别为 22.0% (13/59) 与 47.8% (119/249), BRAFV600E 突变者中央区淋巴结转移率高于未突变者, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 12.922, P < 0.01$)。见表 1。

表 2 影响中央区淋巴结转移因素的 Logistic 回归分析

影响因素	系数值	标准误	χ^2 值	P 值	OR 值	95% CI	
						下限	上限
性别(男 vs 女)	0.981	0.316	9.663	0.002	2.667	1.437	4.951
年龄(≥ 45 岁 vs < 45 岁)	-0.672	0.259	6.739	0.009	0.511	0.307	0.848
肿瘤最大径(> 5 cm vs < 5 cm)	0.634	0.289	4.83	0.028	1.885	1.071	3.319
多灶性(是 vs 否)	0.685	0.277	6.107	0.013	1.985	1.152	3.418
含有砂砾体(是 vs 否)	0.715	0.327	4.775	0.029	2.043	1.076	3.879
是否有腺叶内播散(是 vs 否)	1.628	0.746	4.756	0.029	5.092	1.179	21.984
是否合并 BRAFV600E 突变(是 vs 否)	1.313	0.375	12.285	< 0.001	3.718	1.784	7.749
常量	-2.167	0.438	24.454	< 0.001	0.114		

3 讨论

PTMC 作为 PTC 最常见的类型, 其发生率逐年递增。虽然 PTMC 的发生率较高, 但 PTMC 患者有良好的预后, 研究表明, 其 15 年的生存率可高达 90%^[4], 但有些 PTMC 患者肿瘤仍可表现出侵袭性的特点, 有 2% ~ 6% 的局部复发率和 1% ~ 2% 的远处复发率^[5-6]。研究发现, 淋巴结转移尤其是中央区淋巴结转移是影响复发的重要因素^[7]。而 PTMC 患者易发生颈部淋巴结转移, 尤其是中央区淋巴结转移, 可达 64.1%^[2], 故为了降低转移复发风险, 减少患者二次手术的可能, 对 PTMC 患者选择合适的治疗方案尤为重要。

目前手术治疗仍是 PTMC 治疗的重要手段, 然而 PTMC 患者是否需行预防性中央区淋巴结清扫一直存在争议^[8-9]。本研究就是为了寻找 PTMC 患者临床病理特点与中央区淋巴结转移的关系, 从而筛选出 PTMC 患者中央区淋巴结转移的高危因素, 差异性地为 PTMC 患者提供不同手术方式, 既能减少 PTMC 患者复发风险、降低二次手术的可能, 又能减轻其痛苦和减少住院花费, 节约医疗资源。因而笔者赞同大多数学者的观点, 认为应对 PTMC 患者选择性进行预防性中央区淋巴结清扫。

目前研究者探索了一些影响中央区淋巴结转移的因素, 如性别、年龄、肿瘤大小、甲状腺外浸润、BRAFV600E 突变, 但各研究结果之间存在争议。大多数学者认为肿瘤 ≥ 0.5 cm、多灶性、BRAFV600E 突

变的患者更易发生中央区淋巴结转移^[10-11]。BRAF 基因的变异多是因为 7 号染色体的 15 号外显子的第 1799 位的核苷酸 T 突变为 A (T1799A), 从而导致其编码的谷氨酸由缬氨酸取代 (V600E), 故称作 BRAFV600E 突变^[12]。这个癌基因在 PTC 发病机制上起了关键作用, 它能诱导甲状腺肿和侵袭性 PTC 向低分化癌发展^[13]。BRAF 作为 RAF 家族的成员, 它主要是通过 RAF-丝裂原活化蛋白激酶 (MEK) - 胞外信号调控蛋白激酶 (ERK) 途径发挥作用。活化的 RAF 磷酸化并激活 MEK1/2, 作用于 ERK, 活化的 ERK 可以移位至细胞核, 直接调节转录因子的活性, 参与肿瘤的形成、分化、生长和转移^[14]。目前关于 BRAFV600E 突变对中央区淋巴结转移的影响, 研究者几乎达成共识认为 BRAFV600E 突变的患者更易发生中央区淋巴结转移^[15]。Li 等^[15]对囊括了 3437 例患者的 19 个研究的 Meta 分析还发现 BRAFV600E 突变与肿瘤多灶性、甲状腺外浸润以及临床分期有关。BRAFV600E 表现的这些病理特点与其作用机制密切相关。

2.4 中央区淋巴结转移影响因素的 Logistic 回归分析 表 1 中影响中央区淋巴结转移的因素有性别、年龄、肿瘤最大径、是否多灶性、是否含有砂砾体、是否有腺叶内播散以及 BRAFV600E 突变, 将其列入 Logistic 回归分析, 男性、年龄 < 45 岁、肿瘤最大径 > 0.5 cm、多灶性、含有砂砾体、有腺叶内播散、有 BRAFV600E 突变是中央区淋巴结转移的危险因素。见表 2。

研究发现, 男性、 < 45 岁、肿瘤最大径 > 0.5 cm、多灶性病变、含有砂砾体、有腺叶内播散是 PTMC 中央区淋巴结转移的危险因素, 而中央区淋巴结转移与有无侵犯甲状腺被膜、有无甲状腺外浸润、有无脉管神经浸润、TG 水平、是否合并慢性淋巴细胞性甲状腺炎、是否合并结节性甲状腺肿、是否合并甲状腺腺瘤、肿瘤有无完整包膜等因素无关。综上所述, 笔者建议对于 < 45 岁的患者尤其是男性, 有 BRAFV600E 突

变、肿瘤 >0.5 cm、多灶性或含有砂砾体结构、含有腺叶内播散的 PTMC 患者,应进行预防性中央区淋巴结清扫。

虽然本研究结果得到既往文献的支持,但也存在不同的研究意见。正如之前讨论所提到的,这些研究结果的不同主要与研究准入条件的不同、样本量大小有关,同时也可能与病理科医生读片的经验和标准不同,可见对于中央区淋巴结转移的影响因素的探讨仍需更严格控制入选条件,需要更大样本研究的支持,同时病理切片的阅读也需要更客观、更具体、统一的标准。

参考文献

- [1] Xu D, Lv X, Wang S, et al. Risk factors for predicting central lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(9): 6199 - 6205.
- [2] Wada N, Duh QY, Sugino K, et al. Lymph node metastasis from 259 papillary thyroid microcarcinomas: frequency, pattern of occurrence and recurrence, and optimal strategy for neck dissection [J]. *Ann Surg*, 2003, 237(3): 399 - 407.
- [3] American Thyroid Association Surgery Working Group, American Association of Endocrine Surgeons, American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, et al. Consensus statement on the terminology and classification of central neck dissection for thyroid cancer [J]. *Thyroid*, 2009, 19(11): 1153 - 1158.
- [4] Yu XM, Wan Y, Sippel RS, et al. Should all papillary thyroid microcarcinomas be aggressively treated? An analysis of 18 445 cases [J]. *Ann Surg*, 2011, 254(4): 653 - 660.
- [5] Ardito G, Avenia N, Giustozzi E, et al. Papillary thyroid microcarcinoma: proposal of treatment based on histological prognostic factors evaluation [J]. *Ann Ital Chir*, 2014, 85(1): 1 - 5.
- [6] Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American thyroid association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer; the american thyroid association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer [J]. *Thyroid*, 2016, 26(1): 1 - 133.
- [7] Lee J, Song Y, Soh EY. Central lymph node metastasis is an important prognostic factor in patients with papillary thyroid microcarcinoma [J]. *J Korean Med Sci*, 2014, 29(1): 48 - 52.
- [8] 孙家和, 刘元, 李志祥, 等. 术前中性粒细胞/淋巴细胞比值对 cN0 期甲状腺微小乳头状癌中央区淋巴结转移的预测价值 [J]. *中华全科医学*, 2020, 18(12): 2006 - 2009.
- [9] Zhang LY, Liu ZW, Liu YW, et al. The clinical prognosis of patients with cN0 papillary thyroid microcarcinoma by central neck dissection [J]. *World J Surg Oncol*, 2015, 13: 138.
- [10] Park JP, Roh JL, Lee JH, et al. Risk factors for central neck lymph node metastasis of clinically noninvasive, node-negative papillary thyroid microcarcinoma [J]. *Am J Surg*, 2014, 208(3): 412 - 418.
- [11] 钟李长, 谷丽萍, 马方, 等. 甲状腺微小乳头状癌颈部淋巴结转移的原发灶超声与 BRAFV600E 基因突变特征 [J]. *中国医药导报*, 2020, 17(32): 92 - 95.
- [12] 刘斌, 匡安仁. MAPK/ERK 和 PI3K/Akt 信号通道的基因变异与甲状腺癌的发生发展及诊治 [J]. *生物医学工程学杂志*, 2012, 29(6): 1221 - 1225.
- [13] Knauf JA, Ma XL, Smith EP, et al. Targeted expression of BRAFV600E in thyroid cells of transgenic mice results in papillary thyroid cancers that undergo dedifferentiation [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(10): 4238 - 4245.
- [14] Lito P, Pratilas CA, Joseph EW, et al. Relief of profound feedback inhibition of mitogenic signaling by RAF inhibitors attenuates their activity in BRAFV600E melanomas [J]. *Cancer Cell*, 2012, 22(5): 668 - 682.
- [15] Li F, Chen G, Sheng C, et al. BRAFV600E mutation in papillary thyroid microcarcinoma: a meta-analysis [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2015, 22(2): 159 - 168.

收稿日期: 2021-01-06 编辑: 王国品