



· 论 著 ·

甲状腺乳头状癌的超声声像图特征与颈部中央区淋巴结转移的相关性研究

陈雪君¹, 金赟杰², 黄琳津¹, 陆清², 毛枫², 袁海霞², 王文平²

1. 复旦大学附属中山医院厦门医院超声科, 福建 厦门 361015 ;
2. 复旦大学附属中山医院超声科, 上海 200032

[摘要] 目的: 探讨甲状腺乳头状癌(papillary carcinoma of the thyroid, PTC)的超声声像图特征与颈部中央区淋巴结转移(cervical lymph node metastasis, CLNM)的相关性。方法: 回顾并分析166例经手术后病理学检查证实为PTC的患者的超声声像图, 按术后病理学检查有无颈部CLNM分成转移组和非转移组。比较两组间常规超声及超声造影表现, 以分析PTC超声声像图特征与CLNM的相关性。结果: 单因素分析显示病灶最大径 ≥ 10 mm、形态不规则、病灶侵犯包膜(包膜中断)及病灶紧贴包膜(距包膜 < 1 mm)、微钙化及粗大钙化、纵横比 ≥ 1 、血供丰富及超声造影达峰等或高增强的PTC在转移组的构成比明显高于非转移组($\chi^2=25.742$ 、22.154、61.279、6.678、4.070、4.978、22.126, P 均 < 0.05)。多因素logistic回归分析显示病灶形态不规则、病灶与包膜的距离是CLNM的独立危险因素(P 均 < 0.05)。结论: 病灶形态不规则、病灶侵犯包膜(包膜中断)及病灶紧贴包膜(距包膜 < 1 mm)、血流丰富及超声造影达峰高或等增强对PTC的CLNM具有较好的预测价值, 可为制订临床手术方案提供依据。

[关键词] 甲状腺乳头状癌; 超声; 淋巴结转移

DOI: 10.19732/j.cnki.2096-6210.2021.04.011

中图分类号: R736.1; R445.1 文献标志码: A 文章编号: 2096-6210(2021)04-0294-06

Correlation of ultrasonographic characteristics and cervical lymph node metastasis in papillary carcinoma of the thyroid

CHEN Xuejun¹, JIN Yunjie², HUANG Linjin¹, LU Qing², MAO Feng², YUAN Haixia², WANG Wenping²
(1. Department of Ultrasound, Xiamen Branch, Zhongshan Hospital, Fudan University, Xiamen 361015, Fujian Province; 2. Department of Ultrasound, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032)

Correspondence to: WANG Wenping E-mail: puguang61@126.com

[Abstract] **Objective:** To investigate the correlation between ultrasound characteristics of papillary carcinoma of the thyroid (PTC) and cervical lymph node metastasis (CLNM). **Methods:** A cohort study on ultrasound features of PTC was conducted. A total of 166 pathological proven PTC patients were enrolled in this study. According to the presence or absence of CLNM, the PTC nodes were assigned into CLNM-positive group and CLNM-negative group. The differences of baseline ultrasonographic and enhancement features were performed in CLNM-positive and CLNM-negative group to analyze the correlation between PTC ultrasound characteristics and CLNM. **Results:** Univariate analyses showed that tumor maximum diameter ≥ 10 mm, irregular shape, disruption of capsule or distance less than 1 mm away from thyroid capsule, microcalcification and gross calcification, aspect ratio ≥ 1 , hyper- or iso-enhancement were more common in CLNM-positive group than those in CLNM-negative group ($\chi^2=25.742$, 22.154, 61.279, 6.678, 4.070, 4.978, 22.126; all $P < 0.05$). Multivariate analysis showed that irregular shape and distance between tumor and thyroid capsule were independent risk factors of CLNM (both $P < 0.05$). **Conclusion:** Irregular shape, the disruption of capsule or distance less than 1 mm away from thyroid, hyper-vascular and hyper- or iso-enhancement are valuable ultrasonographic characteristics in predicting CLNM for PTC patients which may play a role in clinical decision.

[Key words] Papillary carcinoma of the thyroid; Ultrasound; Lymph node metastasis

基金项目: 上海市临床重点专科项目(shslczdk03501); 福建省卫生健康科研人才项目(2019-ZQNB-39); 厦门市科技计划医疗卫生项目(3502Z20184002)

通信作者: 王文平 E-mail: puguang61@126.com

甲状腺乳头状癌 (papillary carcinoma of the thyroid, PTC) 是头颈部最常见的恶性肿瘤, 大部分PTC患者预后较好^[1]。然而, PTC患者颈部中央区淋巴结转移 (cervical lymph node metastasis, CLNM) 发生率高达37.3%, 是影响肿瘤复发和患者总体生存率的最重要因素^[2-3]。超声是诊断PTC最常用的影像学检查手段, 但对CLNM的检出率相对较低, 文献^[4]报道仅为29%~62%。本研究拟分析PTC的超声声像图特征与CLNM之间的相关性, 以探索通过PTC超声声像图特征预测CLNM的可行性。

1 资料和方法

1.1 研究资料

选取2017年10月—2020年7月复旦大学附属中山医院厦门医院166例PTC患者, 其中男性63例, 女性103例, 年龄23~69岁, 平均年龄(39±8)岁, 平均最大径(12.9±4.4)mm。纳入标准: ①病理学检查证实为单发PTC; ②术中行中央区淋巴结清扫。排除标准: ①多发PTC; ②病理学检查诊断为其他类型肿瘤。根据术后病理学检查有无CLNM分成转移组(94例)和非转移组(72例)。

1.2 仪器与方法

采用日本Toshiba公司的Aplio500、美国GE公司的Logiq E9超声多普勒成像仪, 探头频率5~14 MHz。比较两组PTC常规超声表现: 最大径、病灶位置(包括位于腺体的上、中、下极及峡部)、形态(其中不规则指呈针刺状或锯齿状或呈锐角突出于周围实质)、钙化(无或微钙化<1.0 mm, 粗大钙化>1.0 mm)、病灶与包

膜关系(包膜受侵中断, 紧贴包膜即病灶距包膜<1 mm, 远离包膜即病灶距包膜≥1 mm)、边界(清晰, 不清指不足50%的病灶边缘清晰可见)、纵横比(≥1, <1)、彩色多普勒血流成像(color Doppler flow imaging, CDFI)Adler分级(0级, 肿瘤内无血流信号; 1级, 肿瘤内可见1~2个点状或短棒状血流信号; 2级, 肿瘤内可见3~4个点状血流信号或一条管壁较清晰的血流信号; 3级, 肿瘤内可见多条彩色血流信号, 呈网状或片状, 或2条管壁清晰的血流信号。0~1级为血流较少, 2~3级为血流信号丰富)。同时比较两组PTC超声造影增强强度(与周围甲状腺实质相比呈等增强、高增强、低增强)。

1.3 统计学处理

两组间统计学处理数据应用SPSS 24统计软件进行分析。计数资料组间比较采用 χ^2 检验。多因素相关分析使用二元logistic回归分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 单因素分析结果

单因素分析显示转移组中最大径≥10 mm、形态不规则、病灶侵犯包膜(包膜中断)及病灶紧贴包膜(距包膜<1 mm)、微钙化及粗大钙化、纵横比≥1、CDFI血供丰富、等或高增强明显高于非转移组($\chi^2=25.742$ 、22.154、61.279、6.678、4.070、4.978、22.126, P 均<0.05, 图1~4); 而病灶位置、边界在转移组和非转移组之间差异无统计学意义($\chi^2=3.267$ 、0.435, P 均>0.05, 表1)。

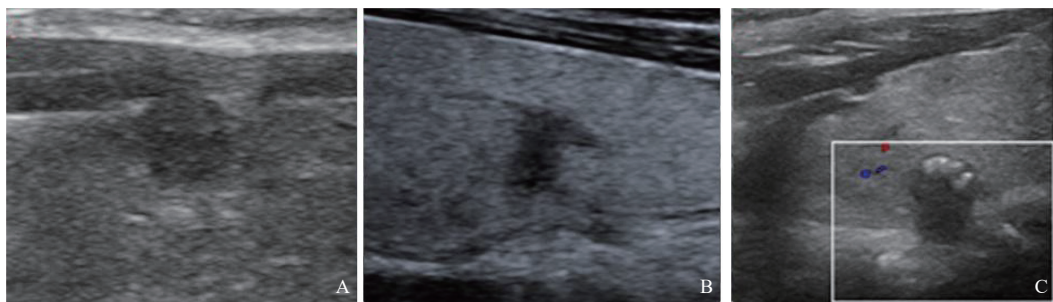


图1 非转移组PTC常规超声声像图

A: PTC形态规则; B: PTC距包膜>1 mm; C: PTC内部及周边未见明显血流信号。

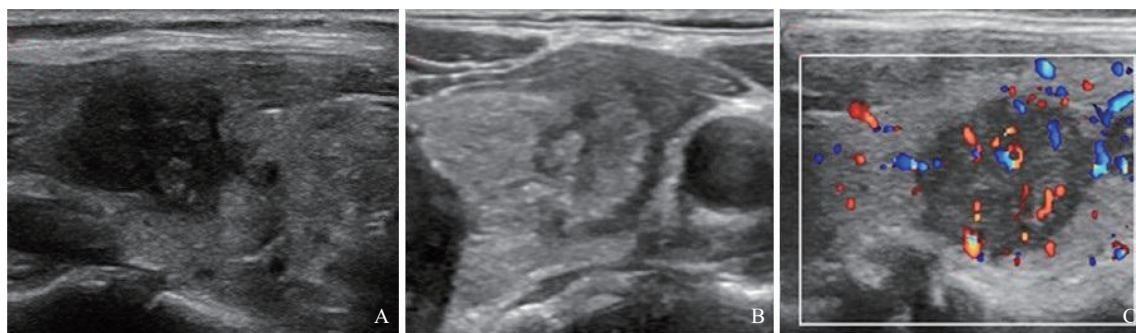


图2 转移组PTC常规超声声像图

A: PTC形态不规则且侵犯包膜; B: PTC侵犯包膜, 包膜连续性中断; C: PTC内部见丰富血流信号。

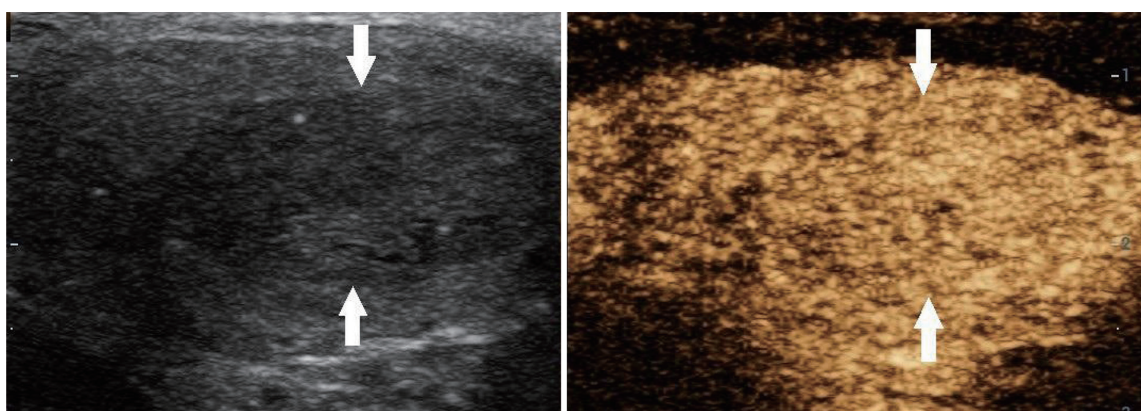


图3 非转移组PTC病灶超声造影图像

超声造影示19 s达峰时, 病灶呈均匀等增强(箭头所示)。

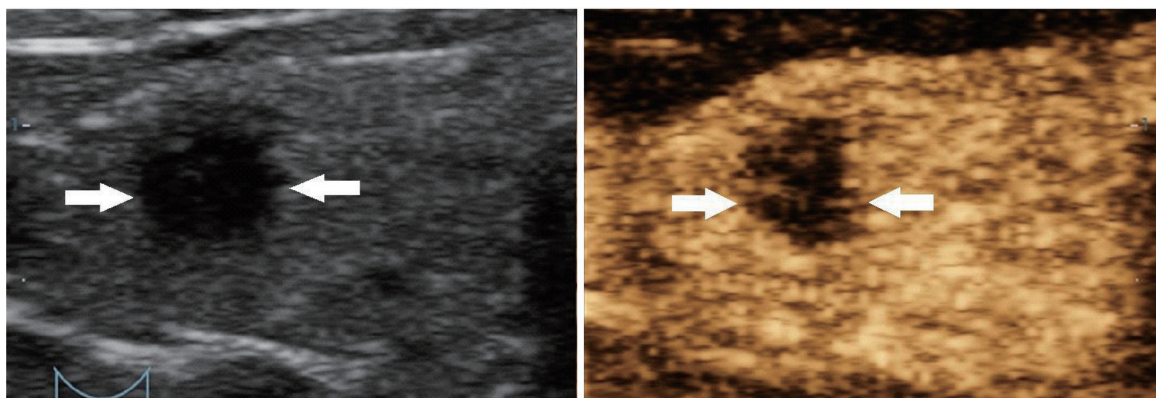


图4 转移组PTC病灶超声造影图像

超声造影示23 s达峰时, 病灶呈不均匀低增强(箭头所示)。

2.3 多因素logistic回归分析结果

将最大径、形态、钙化、与被膜的距离、纵横比、CDFI及造影增强强度7个自变量纳入模

型, 病灶形态、紧贴包膜及包膜中断是CLNM的独立危险因素(P 均 <0.05 , OR=3.890、12.778、31.919, 表2)。

表1 PTC患者CLNM的单因素分析

因素	非转移组	转移组	χ^2 值	P值	因素	非转移组	转移组	χ^2 值	P值
最大径/mm			25.742	<0.001	粗大钙化	22	22		
<10	50	28			无	14	8		
≥ 10	22	66			与被膜的距离			61.279	<0.001
位置			3.267	0.442	远离	42	4		
上	14	16			紧贴	22	52		
中	44	48			中断	8	38		
下	14	30			纵横比			4.070	0.044
形态			22.154	0.001	<1	24	46		
规则	28	8			≥ 1	48	48		
不规则	44	86			血供			4.978	0.026
边界			0.435	0.509	较少	52	42		
清	24	36			丰富	20	42		
不清	48	58			增强强度			22.126	<0.001
钙化			6.678	0.035	低增强	54	36		
微钙化	36	64			高/等增强	18	58		

表2 PTC患者CLNM的多因素logistic回归分析

指标	β	S.E.	Wald	P值	OR	95% CI
最大径	0.521	0.530	0.963	0.326	1.683	0.595~4.759
形态	1.359	0.580	5.481	0.019	3.890	1.248~12.132
钙化	-0.361	0.317	1.294	0.255	0.697	0.374~1.298
与被膜的距离			20.731	<0.001		
紧贴包膜	2.548	0.643	15.703	<0.001	12.778	3.624~45.051
包膜中断	3.463	0.789	19.251	<0.001	31.919	6.795~149.936
纵横比	0.032	0.485	0.004	0.947	1.033	0.399~2.674
血供	-0.483	0.538	0.806	0.369	0.617	0.215~1.772
增强强度	0.491	0.532	0.854	0.355	1.635	0.576~4.635
常数	-3.116	0.756	16.996	0	0.044	

3 讨 论

尽管PTC的预后较好,但其较易发生CLNM。颈部中央区淋巴结是PTC的前哨淋巴结,其潜在的转移率为20%~90%^[5]。CLNM是2015年美国甲状腺协会(American Thyroid Association, ATA)危险分层的重要评价指标,关系到PTC的局部复发和远处转移^[6]。目

前,国内外对PTC术中是否常规行颈部淋巴结清扫仍存在不少争议。ATA和欧洲甲状腺协会(European Thyroid Association, ETA)的指南均推荐对高危甲状腺癌患者进行中央区淋巴结清扫(central compartment neck dissection, CCND)治疗,在低危患者中,预防性CCND也被推荐为指导后续治疗和随访的有效策略,主要是由于CLNM发生率较高,而术前检出率较低^[7-8]。因此,部分学者^[9-10]认为,如果术前或术中评估存

在局部复发的危险因素, 则强调行系统性淋巴结清扫, 既能减少复发风险, 又可降低再次手术的难度和可能造成的风险。然而另一部分的临床医师^[11]则认为, 淋巴结清扫增加了破坏邻近甲状旁腺和喉返神经的风险, 且对患者长期的整体生存率并无明显益处。因此, 术前准确识别CLNM高风险的患者, 一方面能避免高风险患者的局部复发和再次手术, 另一方面让低风险患者避免淋巴结清扫带来的并发症。由于超声直接识别诊断CLNM受位置较深、锁骨遮挡, 且部分早期转移淋巴结的体积甚小、表现不典型等因素的影响^[12], 因此, 本研究试图通过PTC的超声声像图特征来间接预测PTC患者发生CLNM的风险。

既往研究^[13-14]已证实多灶性PTC是CLNM的独立危险因素。此外, 多个病灶的不同声像图特征对结果的分析可能产生一定的干扰, 因此, 本研究所纳入的166个PTC结节均为单发病灶。

肿瘤的膨胀性生长, 使病灶体积不断增大、不断侵犯邻近甲状腺包膜, 直至其完整性受到破坏。甲状腺包膜的屏障作用受损后, 肿瘤细胞通过血管及淋巴管转移等途径而侵犯和蔓延至邻近颈部淋巴结及其他周围组织脏器, 甚至转移至远处脏器^[15]。因此, 病灶和包膜的关系与CLNM的发生风险密切相关。宋创业等^[16]的研究证实PTC侵犯甲状腺包膜是发生CLNM的独立危险因素。既往研究^[17]中关于PTC与包膜的关系, 大多分为病灶侵犯接触包膜及不接触包膜两组, 并只对侵犯包膜的程度根据其接触面积进行分级。而我们的研究除了侵犯包膜这一分组外, 首次提出根据病灶与包膜间的距离将不接触包膜组进一步细分为相对远离包膜(距包膜 ≥ 1 mm)和紧贴包膜(距包膜 < 1 mm)两组。单因素分析显示侵犯包膜和紧贴包膜的PTC在转移组的构成比明显高于非转移组($\chi^2=61.279$, $P<0.001$)。且多因素分析也提示病灶紧贴包膜及包膜中断是CLNM的独立危险因素。因此, 我们推测PTC贴近包膜(距包膜 < 1 mm)时, 虽然超声上显示包膜仍然完整, 但肿瘤细胞可能已通过微血管等途径穿透被膜而发生早期转移, 这还需要在今后的研究与病理学检查相结合来进行

验证。因此, PTC和包膜的距离与CLNM密切相关, 可以预测CLNM的发生风险。

本研究结果显示肿瘤形态不规则是PTC发生CLNM的另一个独立危险因素。肿瘤的侵袭性越高, 其病灶各个径向的生长速度往往无序不一, 超声常表现为病灶形态不规则, 即呈针刺状、分叶状或呈锐角突出于周围实质。Oh等^[18]的研究也认为, 形态不规则与PTC的CLNM密切相关。国内学者的研究^[19]显示, 具有毛刺征的PTC患者的CLNM率高于不具有毛刺征的PTC患者。

肿瘤的大小往往反映肿瘤的生长活性和侵袭性。国内外的大部分研究认为, PTC直径越大, 其发生CLNM的可能性越大。Lukas等^[20]的研究发现, > 1.0 cm分化型PTC的血管侵袭性、CLNM、周围组织浸润侵犯、肿瘤复发和远处转移的发生率明显高于 < 1.0 cm分化型甲状腺微小癌。本研究单因素分析也显示病灶最大径 ≥ 10 mm的PTC在转移组的构成比明显高于非转移组, 差异有统计学意义。而多因素logistic回归分析显示, PTC直径大小与CLNM发生风险的增加无显著相关性, 这与Park等^[21]的研究结果不相一致。这可能与结节大小分层方法不一有关, 目前关于具有预测价值的结节直径的最佳标准尚无定论, 本研究采用10 mm, 文献^[22-23]报道还有5 mm和7 mm两种, 因而可能导致研究结果的偏差。

此外, PTC的血供特点与肿瘤侵袭性等生物学行为相关, 尤其是肿瘤新生血管^[24]。本研究单因素分析显示, 血流丰富及高增强或等增强的PTC在转移组的构成比明显高于非转移组($\chi^2=4.978$ 、 22.126 , P 均 < 0.05)。这与既往报道^[25]一致。相比CDFI, 超声造影对病灶内微循环状况的评估更准确, 特别是PTC病灶内多数为直径 < 1 mm的微血管。但是多因素分析显示CDFI及造影增强强度均不是独立危险因素, 考虑可能是因为本研究纳入的患者中, > 10 mm的病灶数量偏多, 存在一定偏倚, 且也未按病灶大小进行分组。今后应扩大样本量, 同时根据病灶大小进一步合理分层分组, 并开展更多的前瞻性研究以进一步探讨PTC血供特点与CLNM的

相关性。

综上, 超声声像图显示病灶形态不规则、病灶处包膜中断及病灶紧贴包膜、血流丰富及造影呈现为高或等增强者, 应高度怀疑CLNM的可能性。超声声像图特征对预测PTC患者发生CLNM的风险具有临床应用价值, 可为临床上淋巴结清扫方案的制订提供重要的参考依据。

[参 考 文 献]

- [1] HOWLADER N, NOONE A, KRAPCHO M, et al. SEER cancer statistics review, 1975–2009 (vintage 2009 populations) [R] . Bethesda (Maryland): National Cancer Institute, 2012.
- [2] LIU Z, WANG L, YI P, et al. Risk factors for central lymph node metastasis of patients with papillary thyroid microcarcinoma: a meta-analysis [J] . Int J Clin Exp Pathol, 2014, 7(3): 932–937.
- [3] LIU L S, LIANG J, LI J H, et al. The incidence and risk factors for central lymph node metastasis in cN₀ papillary thyroid microcarcinoma: a meta-analysis [J] . Eur Arch Otorhinolaryngol, 2017, 274(3): 1327–1338.
- [4] ZHAO H Q, LI H H. Meta-analysis of ultrasound for cervical lymph nodes in papillary thyroid cancer: diagnosis of central and lateral compartment nodal metastases [J] . Eur J Radiol, 2019, 112: 14–21.
- [5] KIM E S, LEE Y, SEO H, et al. Clinical features of recently diagnosed papillary thyroid carcinoma in elderly patients aged 65 and older based on 10 years of sonographic experience at a single institution in Korea [J] . Ultrasonography, 2017, 36(4): 355–362.
- [6] HAUGEN B R, ALEXANDER E K, BIBLE K C, 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] COOPER D S, DOHERTY G M, HAUGEN B R, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer [J] . Thyroid, 2009, 19(11): 1167–1214.
- [8] PACINI F, SCHLUMBERGER M, DRALLE H, et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium [J] . Eur J Endocrinol, 2006, 154(6): 787–803.
- [9] WANG Q, CHU B, ZHU J, et al. Clinical analysis of prophylactic central neck dissection for papillary thyroid carcinoma [J] . Clin Transl Oncol, 2014, 16(1): 44–48.
- [10] 孙永亮, 杨志英, 谭海东, 等. 甲状腺微小乳头状癌的诊治: 附47例报告 [J] . 中国普通外科杂志, 2017, 26(5): 561–566.
- [11] QU H, SUN G R, LIU Y, et al. Clinical risk factors for central lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis [J] . Clin Endocrinol (Oxf), 2015, 83(1): 124–132.
- [12] 张晓晓, 詹维伟, 周 伟, 等. 术前超声检查评估甲状腺微小乳头状癌颈部淋巴结转移的临床价值 [J] . 中华医学超声杂志 (电子版), 2014, 11(11): 919–924.
- [13] GUI C Y, QIU S L, PENG Z H, et al. Clinical and pathologic predictors of central lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: a retrospective cohort study [J] . J Endocrinol Invest, 2018, 41(4): 403–409.
- [14] YUAN J R, LI J H, CHEN X Y, et al. Identification of risk factors of central lymph node metastasis and evaluation of the effect of prophylactic central neck dissection on migration of staging and risk stratification in patients with clinically node-negative papillary thyroid microcarcinoma [J] . Bull Cancer, 2017, 104(6): 516–523.
- [15] LI M, ZHU X Y, LV J, et al. Risk factors for predicting central lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma (CN₀): a study of 273 resections [J] . Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(17): 3801–3807.
- [16] 宋创业, 严 丽, 孟艳林, 等. BRAF^{V600E}突变在cN₀期PTMC中央区淋巴结转移中的预测价值 [J] . 中华普外科手术学杂志 (电子版), 2020, 14(6): 631–634.
- [17] KWAK J Y, KIM E K, YOUK J H, et al. Extrathyroid extension of well-differentiated papillary thyroid microcarcinoma on US [J] . Thyroid, 2008, 18(6): 609–614.
- [18] OH H S, KWON H, SONG E, et al. Preoperative clinical and sonographic predictors for lateral cervical lymph node metastases in sporadic medullary thyroid carcinoma [J] . Thyroid, 2018, 28(3): 362–368.
- [19] 付 超, 崔可飞, 秦石成, 等. 甲状腺乳头状癌超声征象与颈部淋巴结转移关系的logistic回归分析 [J] . 中国医学影像技术, 2012, 28(2): 261–264.
- [20] LUKAS J, HITNAUSOVA B, JISKRA J, et al. Tumor aggressiveness risk factors in the differentiated thyroid carcinoma [J] . Bratisl Lek Listy, 2016, 117(2): 91–93.
- [21] PARK K N, KANG K Y, HONG H S, et al. Predictive value of estimated tumor volume measured by ultrasonography for occult central lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma [J] . Ultrasound Med Biol, 2015, 41(11): 2849–2854.
- [22] KIM J Y, JUNG E J, 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(1): 88.

(收稿日期: 2021-03-08 修回日期: 2021-06-02)