

- [5] International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's disease (ITR-ICBD). The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2014, 28(3): 338-347.
- [6] BUTTA N V, FERNÁNDEZ-BELLO I, LÓPEZ-LONGO F J, et al. Endothelial dysfunction and altered coagulation As mediators of thromboembolism in behcet disease[J]. Semin Thromb Hemost, 2015, 41(6): 621-628.
- [7] SAHIN M, ARSLAN C, NAZIROGLU M, et al. Asymmetric dimethylarginine and nitric oxide levels as signs of endothelial dysfunction in Behcet's disease[J]. Ann Clin Lab Sci, 2006, 36(4): 449-454.
- [8] BALTA S, BALTA I, DEMIRKOL S, et al. Endothelial function and Behcet disease[J]. Angiology, 2014, 65(8): 657-659.
- [9] BASSYOUNI I H, SHARAF M, WALI I E, et al. Clinical significance of Angiopoietin-1 in Behcet's disease patients with vascular involvement[J]. Heart Vessels, 2016, 31(6): 918-924.
- [10] KIRAZ S, ERTENLI İ, ÖZTÜRK M A, et al. Pathological haemostasis and 'prothrombotic state' in Behçet's disease[J]. Thromb Res, 2002, 105(2): 125-133.
- [11] 吴亮,刘明.血清免疫球蛋白及补体 C3、C4 水平与高血压性脑出血患者预后的关系[J].临床荟萃,2021,36(2):107-111.
- [12] HEINEKE M H, BALLERIN A V, JAMIN A, et al. New insights in the pathogenesis of immunoglobulin A vasculitis (Henoch-Schönlein purpura)[J]. Autoimmun Rev, 2017, 16(12): 1246-1253.
- [13] ONI L, SAMPATH S. Childhood IgA vasculitis (henoch schonlein Purpura)-advances and knowledge gaps[J]. Front Pediatr, 2019, 7: 257.
- [14] WILHELMSEN L, SVÄRDSUDD K, KORSAN-BENGTSSEN K, et al. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction[J]. N Engl J Med, 1984, 311(8): 501-505.
- [15] LOWE G D. Fibrinogen and cardiovascular disease: Historical introduction[J]. Eur Heart J, 1995, 16(Suppl A): 2-5.

收稿日期:2024-03-01

(本文编辑:孙海儿)

## 甲状腺髓样癌侧颈淋巴结转移的危险因素分析

张铖, 吴贤江

【关键词】 甲状腺髓样癌; N1b 淋巴结转移; 影响因素

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.08.020

【中图分类号】 R736.1 【文献标志码】 A 【文章编号】 1671-0800(2024)08-1056-04

甲状腺髓样癌(MTC)是一种起源于甲状腺滤泡旁细胞(C细胞)的恶性肿瘤,发病率约占所有甲状腺癌的2%<sup>[1]</sup>。MTC恶性程度较高,较分化型甲状腺癌更易发生淋巴结转移和远处转移<sup>[2]</sup>。MTC预后较差,部分原因是未能在早期对淋巴转移风险做出评估干预<sup>[3]</sup>;此外,由于内分泌抑制治疗和碘-131放射治疗等辅助疗法对MTC无效,目前仅可通过手术治愈MTC。因此,手术规范和彻底的淋巴结清扫对降低术后复发、改善预后具有积极的作用。然而,目前国际上尚无统一的手术方案,尤其是针对是否需要预防性清扫侧颈区淋巴结仍未达成共识。本研究对2016年11月至2022年3月宁波市第二医院收治的56例经术后病理确诊为MTC的患者的临床资料进

行回顾性研究,分析影响侧颈淋巴结(N1b)淋巴结转移的危险因素,并探讨血清降钙素和癌胚抗原水平预测N1b淋巴结转移的价值,现报道如下。

### 1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2016年11月至2022年3月宁波市第二医院收治的术后病理诊断为MTC的56例患者的临床病理资料。其中男18例,女38例;年龄18~73岁,中位年龄55岁。中央区淋巴结转移26例。纳入标准:(1)年龄≥18岁,经术后病理明确诊断为MTC;(2)首次行甲状腺切除手术;(3)临床病理资料完整。排除标准:(1)临床病理资料不完整;(2)术前经放射性碘治疗;(3)合并其他恶性肿瘤;(4)既往有甲状腺手术史;(5)患有免疫性疾病、全身感染等。本研究获得宁波市第二医院人体研究伦理委员会批准,豁免签署知情同意书。

1.2 方法 根据N1b淋巴结有无转移分为两组。收集两组年龄、性别、美国癌症联合委员会(AJCC)T分

基金项目: 宁波市医学重点学科(2022-F18)

作者单位: 315211 宁波,宁波大学医学部(张铖);宁波市第二医院(吴贤江)

通信作者: 吴贤江, Email: nbeyjzx@126.com

期、肿瘤是否侵犯包膜、术前影像学是否发现中央区淋巴结转移(CN1)、N1a 淋巴结转移、Ki-67、Galectin-3、病理淋巴结转移数、中性粒淋巴细胞百分比、降钙素及癌胚抗原。

1.3 统计方法 采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析,正态分布的计量资料以均数±标准差表示,采用 *t* 检验;非正态分布的计量资料以中位数(四分位间距)表示,采用非参数检验;计数资料采用 $\chi^2$  检验。采用二元 Logistic 回归分析研究 N1b 淋巴结转移的独立危险因素。诊断效能分析运用受试者工作特征(ROC) 曲线。 $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 N1b 淋巴结转移单因素分析 56 例 MTC 患者中 N1b 淋巴结转移 18 例(32.14%),无 N1b 淋巴结转移患者 38 例(67.86%)。两组间 T3 ~ T4、Ki-69、Galectin-3、CN1、N1a 淋巴结转移、病理淋巴结转移数、降

钙素、癌胚抗原等方面,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$ ),见表 1。

2.2 N1b 淋巴结转移的多因素分析 伴有 CN1、病理淋巴结转移及 Galectin-3 阳性是 N1b 淋巴结转移的独立危险因素(均 $P < 0.05$ ),见表 2。

2.3 伴有 CN1、病理淋巴结转移、Galectin-3 阳性、降钙素及癌胚抗原诊断 MTC N1b 淋巴结转移的 ROC 曲线 伴有 CN1 诊断 MTC 颈部 N1b 淋巴结转移的曲线下面积(AUC)为 0.709(95%CI:0.547 ~ 0.871),病理淋巴结转移数的 AUC 为 0.866(95%CI:0.745 ~ 0.988), Galectin-3 阳性的 AUC 为 0.757(95%CI:0.619 ~ 0.896)。基于既往研究,本研究进一步分析了血清降钙素水平、癌胚抗原水平对 MTC 患者出现颈部 N1b 淋巴结转移的诊断效能。血清降钙素水平诊断 MTC 颈部 N1b 淋巴结转移的 AUC 为 0.827(95%CI: 0.704 ~ 0.951),血清癌胚抗原水平的 AUC 为 0.947(95%CI:0.892 ~ 1.000),见图 1。

表 1 两组临床特征分析

| 指标               | N1b 淋巴结转移( <i>n</i> =18) | 无 N1b 淋巴结转移( <i>n</i> =38) | $\chi^2(Z)$ 值 | <i>P</i> 值 |
|------------------|--------------------------|----------------------------|---------------|------------|
| 年龄[例(%)]         |                          |                            | 0.04          | > 0.05     |
| < 55 岁           | 8(44.4)                  | 18(47.4)                   |               |            |
| ≥55 岁            | 10(55.6)                 | 20(52.6)                   |               |            |
| 性别[例(%)]         |                          |                            | 1.84          | > 0.05     |
| 女                | 10(55.6)                 | 28(73.7)                   |               |            |
| 男                | 8(44.4)                  | 10(26.3)                   |               |            |
| T 分期[例(%)]       |                          |                            | 8.35          | < 0.05     |
| T1 ~ T2          | 10(55.6)                 | 34(89.5)                   |               |            |
| T3 ~ T4          | 8(44.4)                  | 4(10.5)                    |               |            |
| 肿瘤是否侵犯包膜[例(%)]   |                          |                            | 0.30          | > 0.05     |
| 否                | 12(66.7)                 | 28(73.7)                   |               |            |
| 是                | 6(33.3)                  | 10(26.3)                   |               |            |
| CN1[例(%)]        |                          |                            | 15.83         | < 0.05     |
| 否                | 10(55.6)                 | 37(97.4)                   |               |            |
| 是                | 8(44.4)                  | 1(2.6)                     |               |            |
| N1a[例(%)]        |                          |                            | 13.21         | < 0.05     |
| 否                | 4(22.2)                  | 28(73.7)                   |               |            |
| 是                | 14(77.8)                 | 10(26.3)                   |               |            |
| Ki-67[例(%)]      |                          |                            | 4.44          | < 0.05     |
| 阴性               | 5(27.8)                  | 22(57.9)                   |               |            |
| 阳性               | 13(72.2)                 | 16(42.1)                   |               |            |
| Galectin-3[例(%)] |                          |                            | 12.06         | < 0.05     |
| 阳性               | 13(72.2)                 | 9(23.7)                    |               |            |
| 阴性               | 5(27.8)                  | 29(76.3)                   |               |            |
| 病理淋巴结转移数(枚)      | 5.0(1.0, 12.0)           | 0.5(0, 1.0)                | (4.60)        | < 0.05     |
| 中性粒淋巴细胞百分比(%)    | 1.99(1.60, 2.47)         | 1.79(1.50, 2.67)           | (0.36)        | > 0.05     |
| 降钙素(pg/ml)       | 1 631.5(227.0, 2000.0)   | 66.5(7.12, 187.23)         | (3.94)        | < 0.05     |
| 癌胚抗原(ng/ml)      | 40.31(15.31, 98.88)      | 6.34(2.31, 15)             | (5.37)        | < 0.05     |

表2 MTC N1b 淋巴结转移的多因素二元 logistic 回归分析

| 变量         | $\beta$ 值 | $SE$ 值 | Wald $\chi^2$ 值 | $OR$ 值(95% $CI$ )    | $P$ 值  |
|------------|-----------|--------|-----------------|----------------------|--------|
| T 分期       | -0.627    | 2.311  | 0.09            | 0.534(0.115 ~ 1.514) | > 0.05 |
| CN1        | 0.477     | 2.696  | 5.75            | 1.612(1.214 ~ 3.845) | < 0.05 |
| 病理淋巴结转移    | 0.106     | 0.257  | 4.25            | 1.112(1.059 ~ 3.401) | < 0.05 |
| N1a 转移     | -0.483    | 1.234  | 0.07            | 0.617(0.204 ~ 1.854) | > 0.05 |
| Ki-67      | -0.063    | 1.247  | 1.09            | 0.547(0.128 ~ 1.617) | > 0.05 |
| Galectin-3 | 0.112     | 1.682  | 4.03            | 1.119(1.036 ~ 3.427) | < 0.05 |
| 降钙素        | 0.001     | 0.001  | 0.02            | 1.001(0.999 ~ 1.002) | > 0.05 |
| 癌胚抗原       | 0.067     | 0.021  | 1.15            | 1.069(1.026 ~ 1.115) | > 0.05 |

3 讨论

MTC 恶性程度较高,侵袭性强,预后较差,虽发病率低,但因其死亡的患者数量占有甲状腺癌死亡患者数量的 13.4%<sup>[4]</sup>。MTC 患者易发生颈部淋巴结转移,为术后复发和死亡的重要原因。Torresan 等<sup>[5]</sup>认为颈部淋巴结转移是影响生存的独立危险因素;赵炎斌等<sup>[6]</sup>研究证实有无侧颈淋巴结转移的 MTC 患者无进展生存率存在统计学差异( $P < 0.05$ )。因此,规范彻底的侧颈淋巴结清扫术意义重大。

据文献报道,目前对于 MTC 患者,仅能通过手术治疗达成临床治愈<sup>[7]</sup>。虽国内外对治疗性侧颈淋巴结清扫已达成一致,然而是否行预防性侧颈区淋巴结清扫仍存在争议。2015 年美国甲状腺协会(ATA)指南<sup>[8]</sup>建议,MTC 的推荐手术方式为甲状腺全部切除术加行中央区淋巴结清扫术。CSCO 2022 年指南<sup>[9]</sup>指出针对预防性清扫侧颈淋巴结时机和手术指征仍需进一步研究;ESMO 2019 年指南<sup>[10]</sup>建议,若术前超声检查提示 cN0,根据降钙素水平决定进一步外科干预。

临床上由于侧颈区解剖结构复杂,二次手术风险高、难度大,局部区域容易遭到损伤,极大影响患者的生活质量。既往 meta 分析结果显示男性患者、T 分期超过 T1a、肿瘤多灶性生长、被膜受累、N1a、超声检查示肿瘤边界不清、术前血清降钙素高水平表达是 MTC 患者发生 N1b 淋巴结转移的危险因素<sup>[11]</sup>。本研究共纳入 56 例 MTC 患者,其中 18 例患者有 N1b 淋巴结转移,转移率为 32.14%。单因素分析显示两组 T3 ~ T4、CN1、N1a 淋巴结转移、病理淋巴结转移数、Ki-67、Galectin-3、降钙素及癌胚抗原差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析显示伴有 CN1、病理淋巴结转移及 Galectin-3 阳性是 N1b 淋巴结转移的独立危险因素(均  $P < 0.05$ )。尽管 Logistic 回归分析显示 N1a 淋巴结转移

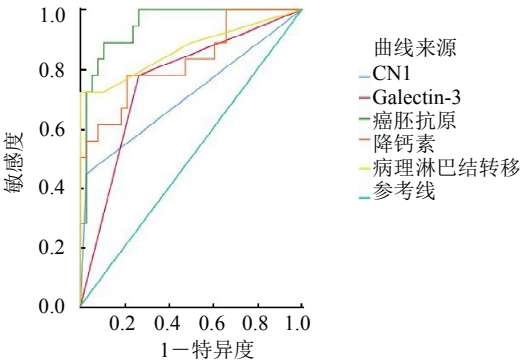


图1 各项临床指标诊断 MTC N1b 淋巴结转移的 ROC 曲线分析

不是 N1b 淋巴结转移的独立危险因素,但结合 CN1、病理淋巴结转移数的结果,启示术前发现 CN1,或术中行中央区淋巴结快速冰冻病理提示存在转移的情况下,应更倾向于行预防性侧颈区淋巴结清扫术。

既往研究证实,血清降钙素和癌胚抗原对 MTC 具有诊断价值<sup>[12-14]</sup>,MTC 患者血清降钙素和癌胚抗原水平与患者病情进展及预后密切相关,是诊断、评估和治疗 MTC 的重要指标<sup>[15-16]</sup>。近年来,越来越多国内外文献报道其对 MTC 患者 N1b 淋巴结转移的诊断价值。

MTC 可特征性分泌降钙素,其水平可反映肿瘤负荷量,大小、淋巴结是否转移及转移数等<sup>[17]</sup>。针对 MTC 患者,术前基础降钙素测量已用于预测疾病程度和计划手术<sup>[18]</sup>。李树岭等<sup>[19]</sup>的一项研究发现,术前血清降钙素水平  $> 319 \text{ ng/L}$  是 MTC N1b 淋巴结转移的危险因素。Machens 的一项研究指出,随着降钙素水平的上升,MTC 患者同侧颈部、对侧颈部和上纵隔淋巴结区相继受累。当降钙素高于  $500 \text{ pg/ml}$  时,发现远处转移<sup>[20]</sup>。最近一项对 1 026 例 MTC 患者的术后随访研究<sup>[21]</sup>表明,当降钙素水平为  $500 \text{ pg/ml}$  时,只有 50% 的患者达到生化治愈,所有远处转移均见于基础降钙素水平在该水平或更高的患者。术前降钙素水平  $> 10\,000 \text{ pg/ml}$  时,无患者治愈;CEA 是一种常用于检测胃肠道肿瘤的临床较常用的肿瘤标志

物, MTC 可分泌 CEA, 既往研究证明 MTC 中 CEA 水平与肿瘤负荷存在相关性<sup>[22]</sup>。研究发现当 CEA > 30 ng/ml 时, 同侧淋巴结可能存在转移; 当 CEA > 100 ng/ml 提示对侧淋巴结或远处存在转移<sup>[23]</sup>。一项荟萃研究发现, CEA 倍增时间比降钙素倍增时间对 MTC 的预后具有更高的预测价值<sup>[24]</sup>。本研究结果显示降钙素及 CEA 不是 N1b 淋巴结转移的独立危险因素, 考虑可能与本研究实验数据样本量偏小, 为单中心、回顾性研究有关。但 ROC 曲线分析发现血清降钙素和 CEA 对 MTC 患者颈部 N1b 淋巴结转移具有良好的诊断效能, 证实上述两种指标对诊断 MTC 患者 N1b 淋巴结转移存在一定帮助, 对临床上指导 MTC 患者手术方式具有重要的积极作用。

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] MOHAMMADI M, HEDAYATI M. A brief review on the molecular basis of medullary thyroid carcinoma[J]. Cell J, 2017, 18(4): 485-492.
- [2] SCOLLO C, BAUDIN E, TRAVAGLI J P, et al. Rationale for central and bilateral lymph node dissection in sporadic and hereditary medullary thyroid cancer[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2003, 88(5): 2070-2075.
- [3] GILD M L, CLIFTON-BLIGH R J, WIRTH L J, et al. Medullary thyroid cancer: Updates and challenges[J]. Endocr Rev, 2023, 44(5): 934-946.
- [4] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2018[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(1): 7-30.
- [5] TORRESAN F, CAVEDON E, MIAN C, et al. Long-term outcome after surgery for medullary thyroid carcinoma: A single-center experience[J]. World J Surg, 2018, 42(2): 367-375.
- [6] 赵炎斌, 刘方舟, 陈伟, 等. 血清降钙素与甲状腺髓样癌同侧淋巴结转移规律及预后的相关性研究[J]. 中国肿瘤外科杂志, 2021, 13(5): 449-453.
- [7] 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.
- [8] WELLS S A JR, ASA S L, DRALLE H, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma[J]. Thyroid, 2015, 25(6): 567-610.
- [9] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 甲状腺髓样癌诊疗指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2022.
- [10] FILETTI S, DURANTE C, HARTL D, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2019, 30(12): 1856-1883.
- [11] 吴凡, 周天晗, 陆凯宁, 等. 甲状腺髓样癌患者颈侧淋巴结转移危险因素分析[J]. 浙江大学学报(医学版), 2021, 50(6): 730-740.
- [12] 张灵羽, 付利军, 孙宁, 等. 血清 proGRP、降钙素、CEA 在甲状腺髓样癌鉴别诊断和预测颈侧淋巴结转移中的价值[J]. 郑州大学学报(医学版), 2022, 57(2): 271-275.
- [13] 金明月, 关海霞. 分子诊断在甲状腺髓样癌术前诊断中的应用[J]. 临床外科杂志, 2022, 30(3): 204-206.
- [14] 逯翹楚, 付利军, 李利文, 等. 甲状腺髓样癌临床特征及颈部淋巴结转移风险因素讨论[J]. 中华内分泌外科杂志, 2019, 13(2): 139-143.
- [15] PENA I, CLAYMAN G L, GRUBBS E G, et al. Management of the lateral neck compartment in patients with sporadic medullary thyroid cancer[J]. Head Neck, 2018, 40(1): 79-85.
- [16] LAURE GIRAUDET A, AL GHULZAN A, AUPERIN A, et al. Progression of medullary thyroid carcinoma: Assessment with calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling times[J]. Eur J Endocrinol, 2008, 158(2): 239-246.
- [17] 丁金旺, 郑伟慧, 赵佳正, 等. 术前血清降钙素检测在评估甲状腺髓样癌不同区域淋巴结转移中的临床价值[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2021, 28(1): 1-4.
- [18] BARTZ-KURYCKI M A, OLUWO O E, MORRIS-WISEMAN L F. Medullary thyroid carcinoma: Recent advances in identification, treatment, and prognosis[J]. Ther Adv Endocrinol Metab, 2021, 12: 20420188211049611.
- [19] 李树岭, 侯秀坤, 董居来, 等. 术前临床及原发肿瘤超声影像学特征对散发性甲状腺髓样癌侧颈淋巴结转移预测分析[J]. 中国肿瘤临床, 2019, 46(20): 1031-1035.
- [20] MACHENS A, DRALLE H. Biomarker-based risk stratification for previously untreated medullary thyroid cancer[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(6): 2655-2663.
- [21] MACHENS A, LORENZ K, DRALLE H. Prediction of biochemical cure in patients with medullary thyroid cancer[J]. Br J Surg, 2020, 107(6): 695-704.
- [22] 张传灼, 任明, 孟达理, 等. 甲状腺髓样癌颈侧淋巴结转移的危险因素分析[J]. 临床外科杂志, 2022, 30(3): 230-233.
- [23] MCHENRY C R. Abnormal carcinoembryonic antigen levels and medullary thyroid cancer progression-Invited critique[J]. Arch Surg, 2007, 142(3): 294.
- [24] MEIJER J A, LE CESSIE S, VAN DEN HOUT W B, et al. Calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling times as prognostic factors in medullary thyroid carcinoma: A structured meta-analysis[J]. Clin Endocrinol, 2010, 72(4): 534-542.

收稿日期: 2024-03-07

(本文编辑: 吴迪汉)