



· 论 著 ·

单侧甲状腺乳头状癌对侧淋巴结转移高危因素的临床研究

袁欣越, 姚 瑶, 程 帅, 郑 鑫, 张 园

南京医科大学附属肿瘤医院, 江苏省肿瘤医院, 江苏省肿瘤防治研究所头颈外科, 江苏 南京 210000

[摘要] 背景与目的: 甲状腺乳头状癌 (papillary thyroid carcinoma, PTC) 发生淋巴结转移时会对患者预后产生不良影响, 本研究旨在讨论单侧PTC发生对侧中央区淋巴结转移 (central lymph node metastases, CLNM) 及影像学怀疑同侧颈侧区淋巴结转移 (lateral lymph node metastases, LLNM) 时发生对侧LLNM的相关高危因素。方法: 回顾性分析2011年1月—2021年12月于江苏省肿瘤医院头颈外科同一治疗组行手术治疗的526例初治的行甲状腺全切及双侧中央区±颈侧区淋巴结清扫, 术后病理学检查确诊为单侧PTC的患者的临床资料, 分析发生对侧淋巴结转移的相关高危因素。结果: 526例患者中, 295例为CLNM, 其中272例存在同侧CLNM (含同侧和双侧), 129例存在对侧CLNM (含对侧和双侧); 165例存在LLNM, 其中同侧129例, 对侧和双侧转移均为18例。行预防性中央区淋巴结清扫 (central lymph node dissection, CLND) 的365例中65例 (17.8%) 出现对侧CLNM; 治疗性CLND的161例中68例 (42.2%) 出现对侧CLNM。单因素及多因素回归分析结果显示, 年龄<55岁、肿瘤最大径 ≥ 2 cm、CLNM数量 ≥ 6 枚、多灶、无桥本甲状腺炎及肿瘤外侵与对侧CLNM有关 (P 均 < 0.05); 肿瘤最大径 ≥ 2 cm与对侧LLNM有关 ($P < 0.05$), 而淋巴结外侵及癌灶侧淋巴结转移是发生对侧CLNM与对侧LLNM的独立危险因素 (P 均 < 0.05)。随访显示5年总生存 (overall survival, OS) 率为97.9%, 无病生存 (disease-free survival, DFS) 率为97.5%。结论: 单侧PTC患者存在多灶、无桥本甲状腺炎、肿瘤及淋巴结外侵、癌灶侧CLNM、年龄 < 55 岁、肿瘤最大径 ≥ 2 cm、CLNM数量 ≥ 6 枚等高危因素时更易出现对侧CLNM, 临床上对出现上述高危因素的患者, 应考虑行双侧CLND以降低肿瘤的残留复发。

[关键词] 甲状腺乳头状癌; 中央区淋巴结清扫; 对侧中央区淋巴结转移; 对侧颈侧区淋巴结转移

中图分类号: R736.1 文献标志码: A DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2023.06.010

Clinical study on high-risk factors for contralateral lymph node metastasis in unilateral papillary thyroid carcinoma YUAN Xinyue, YAO Yao, CHENG Shuai, ZHENG Xin, ZHANG Yuan (Head and Neck Surgery Department, Affiliated Cancer Hospital of Nanjing Medical University Jiangsu Cancer Hospital Jiangsu Institute of Cancer Research, Nanjing 210000, Jiangsu Province, China)

Correspondence to: ZHANG Yuan, E-mail: yzhang1963@163.com.

[Abstract] **Background and purpose:** The occurrence of lymph node metastasis in papillary thyroid cancer (PTC) can have adverse effects on the prognosis of patients. This study aimed to investigate risk factors related to the occurrence of contralateral central lymph node metastases (CLNM) and contralateral lateral lymph node metastases (LLNM) when imaging suspected ipsilateral LLNM in unilateral PTC. **Methods:** We retrospectively analyzed the clinical data of 526 patients who received surgical treatment in the same treatment group of Jiangsu Cancer Hospital Head and Neck Surgery Department from January 2011 to December 2021. They were initially treated with total thyroidectomy and bilateral central lymph node dissection (CLND) \pm lateral lymph node dissection, and their postoperative pathology was uni-PTC. This study analyzed the relevant high-risk factors of contralateral lymph node metastasis. **Results:** Among the 526 patients, 295 had CLNM, including 272 ipsilateral CLNM, 129 contralateral CLNM and 106 of both sides CLNM; 165 patients had LLNM including 129 ipsilateral LLNM, 18 contralateral LLNM, and 18 of both ipsilateral and contralateral LLNM. Contralateral CLNM occurred in 65 (17.8%) of 365 patients who underwent preventive CLND,

第一作者: 袁欣越 (ORCID: 0000-0002-6920-674X), 硕士研究生在读。

通信作者: 张 园 (ORCID: 0000-0002-5776-6205), 主任医师, 副教授, 江苏省肿瘤医院头颈外科主任, E-mail: yzhang1963@163.com.

and contralateral CLNM was found in 68 (42.2%) of 161 patients with therapeutic CLND. Univariate and multivariate regression analyses showed that contralateral CLNM was associated with maximum diameter of tumor ≥ 2 cm, multiple foci, no Hashimoto's thyroiditis, tumor invasion, number of CLNM ≥ 6 and age < 55 years ($P < 0.05$). Maximum diameter of tumor ≥ 2 cm was related to contralateral LLNM ($P < 0.05$), while lymph extracapsular extension and lymph node metastasis at tumor side were independent risk factors for contralateral CLNM and contralateral LLNM ($P < 0.05$). Follow-up showed that 5-year overall survival (OS) rate was 97.9% and 5-year disease-free survival (DFS) rate was 97.5%. **Conclusion:** Contralateral CLNM is more likely to occur in patients with maximum diameter of tumor ≥ 2 cm, multiple foci, no Hashimoto's thyroiditis, number of CLNM ≥ 6 , age < 55 years, tumor and lymph extracapsular extension and lymph node metastasis at the cancer side. In clinical practice, bilateral CLND should be considered for patients with high-risk factors to reduce the residual recurrence of the tumor. Since metastatic rate of contralateral LLNM is relatively low, preventive contralateral lateral lymph node dissection should not be performed routinely when there are no high-risk factors mentioned above.

[**Key words**] Papillary thyroid cancer; Central lymph node dissection; Contralateral central lymph node metastasis; Contralateral lateral lymph node metastasis

甲状腺癌是最常见的头颈部内分泌系统恶性肿瘤, 根据2020年全球癌症统计数据, 约占每年全球新发癌症的3%, 发病率排名第11位, 女性发病约为男性的3倍^[1], 国内约占新发癌症的4.8%, 排名第7位, 女性发病约为男性的3倍^[2]。甲状腺乳头状癌 (papillary thyroid carcinoma, PTC) 是甲状腺癌中的主要分型, 占甲状腺癌的85%~90%^[3]。目前手术治疗已成为PTC的首选治疗方案^[4]。在完整切除肿瘤及转移淋巴结后, PTC患者的预后较好, 10年生存率达95%。颈部淋巴结转移是PTC患者疾病复发的主要危险因素^[5]。通常, 淋巴结首先转移至中央区 (VI区), 之后转移至颈侧区 (II、III、IV和V区)。目前国内指南推荐行患侧中央区淋巴结清扫 (central lymph node dissection, CLND), 但是对于对侧中央区淋巴结, 由于甲状旁腺功能减退、喉返神经损伤等并发症的存在, 是否有必要清扫仍存在争议。有研究^[6]发现, 约有20%的患者出现对侧中央区淋巴结转移 (central lymph node metastases, CLNM), 甚至对侧颈侧区淋巴结转移 (lateral lymph node metastases, LLNM), 术前如何筛选出这部分患者是临床亟待解决的问题。本研究拟对2011年以来在江苏省肿瘤医院就诊的行双侧中央区±颈侧区淋巴结清扫的PTC患者的临床资料进行回顾性分析, 寻找对侧淋巴结转移的高危因素。

1 资料和方法

1.1 一般资料

回顾性分析2 438例2011年1月1日—2021年12月31日于江苏省肿瘤医院头颈外科同一治疗组收治的甲状腺癌手术病例的临床资料。纳入标准: ① 术后病理学检查确诊为PTC; ② 多灶者按病理学检查结果中肿瘤最大径进行分期及统计; ③ 病灶仅位于甲状腺单侧叶; ④ 行甲状腺全部切除术+双侧中央区淋巴结清扫术±颈侧区淋巴结清扫。排除标准: ① 除PTC外其他类型甲状腺肿瘤 (甲状腺滤泡状癌、髓样癌、未分化癌等); ② 双侧或峡部PTC; ③ 有甲状腺手术史、头颈部放射治疗史; ④ 资料不全及失访。根据美国癌症联合会 (American Joint Committee on Cancer, AJCC) 第8版分期标准对患者进行分期^[7]。随访截至2022年6月30日。本研究通过江苏省肿瘤医院伦理委员会审批 (2022科-快013)。

1.2 手术方式

手术由同一治疗组完成, 均为颈前横弧形切口的开放手术。术前行甲状腺、颈部淋巴结超声、颈胸部薄层计算机体层成像 (computed tomography, CT) 平扫+颈部增强及甲状腺功能检查。本研究526例患者均行甲状腺双叶全切+双中央区淋巴结清扫+双喉返神经探查术。根据术前影像学检查结果, 对怀疑LLNM的患者行探

查清扫术。中央区淋巴结清扫范围为上至舌骨水平，下至无名动脉上缘，后至椎前，两侧至颈总动脉内侧缘，喉前、气管食管沟淋巴结及气管前淋巴结也包括在内^[4]；颈侧区淋巴结范围根据美国耳鼻咽喉头颈外科及肿瘤委员会标准分为Ⅱ~Ⅴ区^[8]。

1.3 临床及病理学特征

本研究根据AJCC第8版分期标准进行分期，纳入性别、年龄（<55岁和≥55岁）、肿瘤最大径（<1 mm、1~2 mm、2~4 mm、>4 mm）、肿瘤位置（上极、中极、下极）、肿瘤数量（单灶：甲状腺中仅有一个病灶、多灶：甲状腺中包含两个或以上病灶）、患侧CLNM、桥本甲状腺炎（术后病理学检查结果或术前抗甲状腺过氧化物酶抗体阳性和抗甲状腺球蛋白抗体阳性）、肥胖（BMI≥28 kg/m²）^[9]、血型（A、B、AB、O型）、肿瘤外侵及淋巴结外侵（外侵肌肉、神经、气管、食管、喉、椎前筋膜、血管、纵隔等）、*BRAF*基因突变等临床及病理学特征。临床淋巴结阴性（clinical lymph node negative, cN₀）定义为未见淋巴结转移，临床淋巴结阳性（clinical lymph node positive, cN₁）定义为发生淋巴结转移，其中cN_{1a}为气管前、喉前和气管旁淋巴结转移，cN_{1b}为淋巴结转移至单侧、对侧或双颈侧区部或上纵隔。

1.4 统计学处理

连续变量表示为 $\bar{x} \pm s$ ，计数资料以例数 n 和占比%表示。将单因素分析中差异有统计学意义的变量纳入多因素logistic分析，使用 F 检验进行显著性检验，估计研究因素的比值比（odds ratio, OR）及其95%可信区间（confidence interval, CI）， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。使用SPSS 26.0进行统计学分析。生存分析采用Kaplan-Meier法。总生存时间（overall survival, OS）定义为初次手术后至任何原因引起死亡的时间间隔，无疾病生存期（disease-free survival, DFS）定义为初次手术后至首次发现肿瘤复发或转移的时间间隔。

2 结 果

2.1 患者的临床特征

共526例患者符合条件进入本研究，其中男性153例，女性373例，年龄18~76（44.9±12.9）岁，295例（56.1%）为CLNM，其中272例（92.2%）存在同侧CLNM（含同侧和双侧），129例（43.7%）存在对侧CLNM（含对侧和双侧），106例（35.9%）为双侧CLNM。在行预防性CLND的365例患者中，168例（46.0%）出现CLNM，其中158例（43.3%）出现同侧CLNM，65例（17.8%）出现对侧CLNM。在治疗性CLND的161例患者中，68例（42.2%）出现对侧CLNM。术者根据影像及术中探查行颈侧区淋巴结清扫（central lymph node dissection, LLND）的175例患者中，165例（94.3%）发生LLNM，其中同侧147例（89.1%），对侧及双侧转移均18例（10.9%）。微小癌（肿瘤<1 cm）200例（38.0%），其中38例（16.0%）为对侧CLNM；江苏省肿瘤医院头颈外科自2018年9月起行基因检测，纳入本研究的患者中有258例（其中本院202例，外院56例）接受基因检测，*BRAF*突变200例（77.5%），*BRAF*合并*TERT*突变1例，*BRAF*合并*AKT1*突变1例（表1）。

2.2 治疗结果

526例患者中，术后发生永久喉返神经损伤9例（1.7%），均因肿瘤侵犯或包裹神经，导致无法保留，暂时性喉返神经损伤37例（7.0%），均在术后6个月之内恢复，永久性甲状旁腺功能减退8例（1.5%），术后病理学检查均未见甲状旁腺。根据术后第2日检查结果发现一过性甲状旁腺功能减退320例（60.8%），超过95%的患者在术后1.5个月第1次复查时甲状旁腺功能恢复正常，最长恢复时间6个月。63例（12.0%）根据病理学检查结果及复查指标经核医学科就诊后行¹³¹I治疗，6例（1.2%）经放疗科会诊行术后局部小野放疗（其中4例经术后行¹³¹I治疗，放疗部位1例腋窝转移灶，其余均为颈部），2例（0.4%）术

表1 526例患者的临床特征

Tab. 1 Clinical and pathological characteristics of 526 patients

Characteristics	Case <i>n</i> (%)	Characteristics	Case <i>n</i> (%)
Age/year		Esophagus	10 (1.9)
<55	405 (76.7)	Larynx	3 (0.1)
≥55	121 (23.0)	Nerve	12 (2.3)
Gender		Muscle	97 (18.4)
Male	113 (29.1)	No	389 (73.9)
Female	373 (70.9)	Lymph ECE	
Position		Yes	38 (7.2)
Upper	141 (26.8)	No	488 (92.7)
Middle	286 (54.3)	Obesity (BMI ≥ 28 kg/m ²)	
Lower	99 (18.8)	Yes	67 (12.7)
Maximum diameter of tumor <i>D</i> /cm		No	459 (87.3)
<1	200 (38.0)	Blood type	
1-2	194 (36.8)	A	195 (37.0)
2-4	88 (16.7)	B	150 (28.4)
>4	44 (8.3)	AB	35 (6.7)
Multifocal		O	146 (27.7)
No	157 (29.8)	CN ₀	161 (30.6)
Yes	369 (70.1)	CN ₁	365 (69.4)
Tumor side metastasis and contralateral metastasis		CN _{1a}	200 (38.0)
Yes	98 (18.6)	CN _{1b}	165 (31.4)
No	215 (40.8)	<i>BRAF</i> mutation	
Tumor side no metastasis	213 (40.4)	Yes	200 (77.5)
HT		No	58 (22.4)
Yes	173 (32.8)	Distant metastasis	
No	353 (67.1)	Yes	9 (1.7)
Tumor invasion		No	517 (98.3)
Trachea	15 (2.9)		

HT: Hashimoto thyroiditis; ECE: Extracapsular extension.

后服用靶向治疗药（1例术前即有远处转移灶，1例术后随访中发现多处转移）。随访过程中9例（1.7%）出现同侧颈侧区淋巴结复发（其中1例同时出现肺转移），未发现对侧颈侧区淋巴结复发，12例（2.3%）患者死亡（1例死于白血病，2例自然死亡，9例死于疾病进展），随访

时间6~120个月，平均随访时间47.3个月，中位随访时间40.6个月，5、8年OS率分别为97.9%和97.7%；5、8年DFS率均为97.5%。影像学检查结果怀疑LLNM的175例患者中，术后病理学检查结果证实共165例发生至少一侧LLNM，18例同时出现对侧LLNM，准确率为94.3%（表2）。

表2 526例患者的治疗结果

Tab. 2 Treatment results of 526 patients

Treatment results	Case <i>n</i> (%)
Injury of recurrent laryngeal nerve	
Permanent	9 (1.7)
Temporary	37 (7.0)
Injury of parathyroid	
Permanent	8 (1.5)
Temporary	320 (0.8)
¹³¹ I treatment	
Yes	63 (12.0)
No	463 (88.0)
Local radiotherapy	
Yes	6 (1.2)
No	520 (98.9)
Target therapy	
Yes	2 (0.4)
No	524 (99.6)
Recurrence of ipsilateral LLNM after treatment	
Yes	9 (1.7)
No	517 (98.3)

2.3 con-CLNM单因素和多因素回归分析结果

将年龄、性别、肿瘤最大径、肿瘤位置、病灶数目、癌侧CLNM、桥本甲状腺炎、肿瘤外侵、淋巴结外侵、肥胖、血型、CLNM数、*BRAF*基因突变等纳入单因素分析，结果显示，年龄（<55岁）、肿瘤最大径（≥2 cm）、癌侧CLNM、淋巴结外侵及CLNM数量（≥6枚）与对侧CLNM有关（ $P<0.05$ ）。多因素分析发现，多灶、无桥本甲状腺炎、癌侧CLNM、肿瘤及淋巴结外侵与对侧CLNM有关（ $P<0.05$ ），其中淋巴结外侵和癌侧CLNM为对侧CLNM的独立影响因素（表3、4）。

2.4 同侧LLNM时对侧LLNM单因素与多因素分析结果

将年龄、性别、肿瘤最大径、肿瘤位置、病灶数目、癌侧淋巴结转移、桥本甲状腺炎、肿瘤外侵、淋巴结外侵、肥胖、血型、CLNM数、*BRAF*基因突变情况等纳入单因素分析，结果显示，同侧LLNM时，肿瘤最大径、癌侧淋巴结转移、淋巴结外侵与对侧LLNM有关（ $P<0.05$ ）。多因素分析发现淋巴结外侵与癌侧淋巴结转移为对侧LLNM的独立影响因素（表5、6）。

表3 对侧CLNM单因素分析

Tab. 3 Univariable analysis of contralateral CLNM

Clinical feature	Contralateral CLNM (<i>n</i> =129)	Contralateral non-CLNM (<i>n</i> =166)	<i>F</i> value	<i>P</i> value
Age/year			3.263	0.032
<55	116 (89.9)	137 (82.5)		
≥55	13 (10.0)	29 (17.5)		
Gender			0.532	0.466
Male	52 (40.3)	60 (36.1)		
Female	77 (59.6)	106 (63.9)		
Maximum diameter of tumor <i>D</i> /cm			3.994	0.047
<1	32 (24.8)	53 (31.9)		
1-2	48 (37.2)	67 (40.4)		
2-4	34 (26.4)	34 (20.5)		
>4	15 (11.6)	12 (7.2)		

表3 (续)

Clinical feature	Contralateral CLNM (<i>n</i> =129)	Contralateral non-CLNM (<i>n</i> =166)	<i>F</i> value	<i>P</i> value
Position			0.546	0.460
Upper	33 (25.5)	40 (24.1)		
Middle	64 (49.6)	97 (58.4)		
Lower	32 (24.8)	29 (17.5)		
Multifocal			0.297	0.586
No	53 (41.0)	63 (38.0)		
Yes	76 (58.9)	103 (62.0)		
Tumor side CLNM			479.635	0.000
Yes	96 (74.4)	166 (100.0)		
No	33 (25.5)	0 (0.0)		
HT			1.018	0.314
Yes	32 (24.8)	50 (30.1)		
No	97 (75.1)	116 (69.9)		
Tumor invasion			0.726	0.395
Yes	39 (30.3)	58 (34.9)		
No	90 (69.7)	108 (65.1)		
Lymph ECE			7.697	0.006
Yes	17 (13.2)	15 (9.0)		
No	112 (86.8)	151 (91.0)		
Obesity (BMI \geq 28 kg/m ²)			0.046	0.830
Yes	16 (12.4)	22 (13.3)		
No	113 (87.5)	144 (86.7)		
Blood type			1.656	0.177
A	53 (41.1)	55 (33.1)		
B	35 (27.1)	51 (30.7)		
AB	5 (3.8)	14 (8.4)		
O	36 (27.8)	46 (27.7)		
Number of CLNM			7.065	0.008
<6	27 (20.9)	58 (34.9)		
\geq 6	102 (79.0)	108 (65.0)		
<i>BRAF</i> mutation (<i>n</i> =75)			0.042	0.839
Yes	22 (88.0)	46 (92.0)		
No	3 (12.0)	4 (8.0)		

HT: Hashimoto thyroiditis; ECE: Extracapsular extension.

表4 对侧CLNM多因素分析

Tab. 4 Multivariable logistic regression analysis of contralateral CLNM

Clinical feature	OR	95% CI	P value
Multifocal	0.346	0.126-0.954	0.029
HT	0.251	0.077-0.821	0.012
Tumor side CLNM	-	-	0.000
Tumor invasion	0.162	0.043-0.605	0.002
Lymph ECE	5.287	1.325-21.090	0.021
Maximum diameter of tumor	1.269	0.422-3.817	0.668
Position	0.803	0.264-2.441	0.425
Age	1.427	0.476-4.277	0.519
Number of CLNM	0.567	0.225-1.431	0.219

HT: Hashimoto thyroiditis; ECE: Extracapsular extension.

表5 同侧LLNM时对侧LLNM单因素分析

Tab. 5 Univariable analysis of contralateral LLNM when ipsilateral LLNM

Clinical features	Contralateral LLNM (n=18)	Contralateral non-LLNM (n=147)	F value	P value
Age/year			0.192	0.662
<55	15 (83.3)	128 (87.1)		
≥55	3 (16.6)	19 (12.9)		
Gender			0.044	0.883
Male	7 (38.8)	61 (41.5)		
Female	11 (61.1)	86 (58.5)		
Maximum diameter of tumor D/cm			1.663	0.045
<1	2 (11.1)	37 (25.2)		
1-2	4 (22.2)	52 (35.4)		
2-4	8 (44.4)	39 (26.5)		
>4	4 (22.2)	19 (12.9)		
Position			0.438	0.646
Upper	3 (16.6)	35 (23.8)		
Middle	12 (66.6)	81 (55.1)		
Lower	3 (16.6)	31 (21.1)		
Multifocal			0.513	0.475
No	9 (50.0)	62 (42.2)		
Yes	9 (50.0)	85 (57.8)		
Tumor side CLNM			463.273	0.000
Yes	17 (94.4)	147 (100.0)		
No	1 (5.6)	0 (0.0)		
Tumor side LLNM			479.635	0.000
Yes	18 (100.0)	147 (100.0)		
No	0 (0.0)	0 (0.0)		

表5 (续)

Clinical features	Contralateral LLNM (n=18)	Contralateral non-LLNM (n=147)	F value	P value
HT			0.174	0.677
Yes	6 (33.3)	42 (28.6)		
No	12 (66.6)	105 (71.4)		
Tumor invasion			0.480	0.489
Yes	8 (44.5)	53 (36.1)		
No	10 (55.5)	94 (63.9)		
Lymph ECE			12.058	0.001
Yes	8 (44.5)	24 (16.3)		
No	10 (55.5)	123 (83.7)		
Obesity (BMI \geq 28 kg/m ²)			2.617	0.104
Yes	4 (22.2)	14 (9.5)		
No	14 (77.7)	133 (90.5)		
Number of CLNM			1.156	0.097
<6	5 (27.8)	42 (28.6)		
\geq 6	13 (72.2)	105 (71.4)		
BRAF mutation (n=32)			0.139	0.712
Yes	1 (100.0)	27 (87.1)		
No	0 (0.0)	4 (12.9)		

HT: Hashimoto thyroiditis; ECE: Extracapsular extension.

表6 同侧LLNM时对侧LLNM多因素分析

Tab. 6 Multivariable logistic regression analysis of contralateral LLNM when ipsilateral LLNM

Clinical features	OR	95% CI	P value
Tumor side CLNM	-	-	0.000
Tumor side LLNM	-	-	0.000
Lymph ECE	2.052	3.756-10 754.909	0.023
Maximum diameter of tumor	3.769	0.744-19.091	0.109
Obesity (BMI \geq 28 kg/m ²)	1.369	0.358-5.241	0.647
Age	0.991	0.096-17.505	0.995
Position	0.431	0.037-5.039	0.503
Multifocal	2.365	0.118-47.297	0.573
Tumor invasion	1.223	0.340-4.392	0.758

ECE: Extracapsular extension.

3 讨 论

根据国内外指南, 年龄 $<$ 55岁、肿瘤及淋巴结外侵、多灶均为CLNM转移的高危因素, 建议至少需行患侧CLND。本研究中86.0%的同

侧CLNM患者年龄 $<$ 55岁, 14.0%的患者 \geq 55岁, 89.9%的对侧CLNM患者 $<$ 55岁, 10.0%的患者 \geq 55岁, 差异有统计学意义($P=0.032$)。癌侧多灶时对侧CLNM与无转移相比为58.9%和41.0%, 差异有统计学意义($P=0.029$)。此外, 当肿瘤及淋巴结突破包膜向外侵犯时对侧CLNM

转移与无转移相比为69.7%和30.3%，差异有统计学意义（ $P=0.002$ ）。另据以往研究^[10]报道DTC伴桥本甲状腺炎者淋巴结转移率较低，这与本研究中合并者转移率低为37.7%，未合并者转移率高为43.4%的对侧CLNM转移率一致，差异有统计学意义（ $P=0.012$ ）。原因可能是桥本甲状腺炎可使甲状腺内产生大量淋巴细胞，通过免疫反应破坏了肿瘤细胞，降低了淋巴结转移率。

尽管PTC患者大多预后较好，但是据报道CLNM和术后肿瘤复发会使患者的DFS率及OS率下降，行二次手术会增加并发症出现的风险，因此在初次手术中行双侧CLND可降低淋巴结复发概率，使TNM分期更加准确，有助于后续治疗方案的选择，如是否行¹³¹I治疗更精准，从而提高DFS率及OS率^[11]。本研究发现单侧PTC发生CLNM的患者中接近一半出现对侧CLNM（43.7%），发生率偏高，行双侧CLND有一定的临床意义。有研究^[12]发现行双甲全切+双侧CLND的患者中有3.6%~60.0%的患者出现暂时性低钙血症，0.0%~25.0%的患者出现暂时性声音嘶哑，0.0%~14.4%的患者出现永久性低钙血症，0.0%~15.0%的患者出现永久性声带麻痹，且发生率随着手术次数的增加提高。相比之下本组研究并发症出现率低且患者术后恢复较快，超过95%的患者在术后一个半月首次复查时两项功能基本恢复正常。永久性损伤的发生均由于肿瘤侵犯所致。有研究^[13]报道PTC患者5年DFS率为94%，本研究中患者5和8年OS率分别为97.9%和97.7%；5和8年DFS率均为97.5%，高于文献报道，这也说明本组PTC患者由经验丰富的医师行甲状腺全部切除+双侧中央区淋巴结清扫不会增加并发症的发生率，且患者DFS及OS较好。

本研究结果显示，单侧PTC约24.5%的患者出现对侧CLNM，较国内外文献报道中对侧CLNM约20%的结论高出近25%^[14]，且随访中未发现中央区淋巴结复发的患者。这可能是由于本中心在行淋巴结清扫中清扫的较彻底，淋巴结清扫的数目较多，一些隐匿的转移灶被清除，提高了转移淋巴结的检出率，符合本研究发现的CLNM数目增加与对侧淋巴结转移正相

关。另有研究发现，对于T₁、T₂及T₃期的患者，分别至少需清扫6、9及18枚淋巴结才能清除残留转移灶^[15]。本研究发现，CLNM≥6枚时对侧CLNM发生率较<6枚时差异有统计学意义（ $P=0.008$ ）。同时单因素及多因素分析结果显示，癌侧淋巴结转移会促进对侧CLNM和对侧LLNM，此时对侧CLNM从15.4%增至88.5%；对侧LLNM从2.6%增至100.0%。有研究^[16]认为可能由于甲状腺区淋巴引流通路较复杂，各淋巴引流通路之间互相交错，存在多个淋巴转移通道，因此当同侧淋巴结转移数量较多时可通过淋巴引流途径转移至对侧。这也可以解释本研究18例无CLNM、而同侧颈侧区出现跳跃转移及8例单侧CLNM（同侧3例对侧5例）时双侧LLNM跳跃转移的情况。在肿瘤最大径方面本研究发现≥2 cm的分组中发生对侧CLNM与对侧LLNM与<2 cm组相比差异有统计学意义（ $P<0.05$ ），与报道^[17]中肿瘤最大径>1 cm时更易出现外侵等导致CLNM与LLNM的概率较最大径<1 cm时显著增加一致。

本研究通过单因素及多因素分析均未发现肥胖与患者对侧CLNM和对侧LLNM有关，与以往研究^[18]相比，肥胖患者的淋巴结转移率与体重正常的患者相比并无明显差异的结论一致。尽管有文献^[19]报道B型血患者更易出现肿瘤外侵等导致淋巴结转移的高危因素，但是本研究中单因素及多因素分析均未发现血型与对侧CLNM或对侧LLNM存在相关性。虽然本研究对侧CLNM与对侧LLNM患者肿瘤位于中极的比例高于上极和下极，但差异无统计学意义。*BRAF*基因突变在PTC中最为常见，占18%~87%，目前多认为*BRAF*突变是CLNM的独立影响因素。本研究后期患者行*BRAF*基因检测的突变率为77.5%，但在对侧CLNM及对侧LLNM中，*BRAF*突变与否差异无统计学意义。

综上所述，单侧PTC患者存在肿瘤侧CLNM、肿瘤及淋巴结外侵、年龄<55岁、肿瘤最大径≥2 cm、CLNM数量≥6枚、多灶、无桥本甲状腺炎等高危因素时需常规行双侧CLND以减少因淋巴结的残留复发行二次手术的概率。单

侧PTC患者如无肿瘤侧CLNM、无淋巴结外侵和无肿瘤最大径 ≥ 2 cm等高危因素且影像学不怀疑有转移, 不建议常规行预防性对侧颈侧区淋巴清扫术。

利益冲突声明: 所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209–249.
- [2] CAO W, CHEN H D, YU Y W, et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020 [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2021, 134(7): 783–791.
- [3] HIGASHINO M, AYANI Y, TERADA T, et al. Clinical features of poorly differentiated thyroid papillary carcinoma [J]. *Auris Nasus Larynx*, 2019, 46(3): 437–442.
- [4] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)分化型甲状腺癌诊疗指南2021 [J]. *肿瘤预防与治疗*, 2021, 34(12): 1164–1201.
Guidelines Working Committee of the Chinese Clinical Oncology Society. Chinese society of clinical oncology (CSCO) guidelines for diagnosis and treatment of differentiated thyroid cancer 2021 [J]. *J Cancer Control Treat*, 2021, 34(12): 1164–1201.
- [5] ZHOU L, LI Q Q, CHEN S C, et al. Synergic effects of histology subtype, lymph node metastasis, and distant metastasis on prognosis in differentiated thyroid carcinoma using the SEER database [J]. *Gland Surg*, 2020, 9(4): 907–918.
- [6] KIM D H, KIM G J, KIM S W, et al. Predictive value of ipsilateral central lymph node metastasis for contralateral central lymph node metastasis in patients with thyroid cancer: systematic review and meta-analysis [J]. *Head Neck*, 2021, 43(10): 3177–3184.
- [7] AMIN M B, GREENE F L, EDGE S B, et al. The eighth edition AJCC cancer staging manual: 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.
- [8] 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.
- [9] 中国医疗保健国际交流促进会营养与代谢管理分会中国营养学会临床营养分会中华医学会糖尿病学分会, 等. 中国超重/肥胖医学营养治疗指南(2021) [J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2021, 13(11): 1–55.
Nutrition and Metabolism Management Branch of China Health Care International Exchange Promotion Association Clinical Nutrition Branch of China Nutrition Society Diabetes Branch of Chinese Medical Association, et al. Guidelines for medical nutrition treatment of overweight/obesity in China (2021) [J]. *Chin J Med Frontiers (Electronic Edition)*, 2021, 13(11): 1–55.
- [10] MIN Y, HUANG Y Z, WEI M J, et al. Preoperatively predicting the central lymph node metastasis for papillary thyroid cancer patients with Hashimoto’s thyroiditis [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 713475.
- [11] MEDAS F, CANU G L, CAPPELLACCI F, et al. Prophylactic central lymph node dissection improves disease-free survival in patients with intermediate and high risk differentiated thyroid carcinoma: a retrospective analysis on 399 patients [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(6): 1658.
- [12] GRŠIĆ K, BUMBER B, CURIĆ RADIVOJEVIĆ R, et al. Prophylactic central neck dissection in well-differentiated thyroid cancer [J]. *Acta Clin Croat*, 2020, 59(Suppl 1): 87–95.
- [13] CABANILLAS M E, MCFADDEN D G, DURANTE C. Thyroid cancer [J]. *Lancet*, 2016, 388(10061): 2783–2795.
- [14] TAN H L, HUANG B Q, LI G Y, et al. A prediction model for contralateral central neck lymph node metastases in unilateral papillary thyroid cancer [J]. *Int J Endocrinol*, 2021, 2021: 6621067.
- [15] ROBINSON T J, THOMAS S, DINAN M A, et al. How many lymph nodes are enough? Assessing the adequacy of lymph node yield for papillary thyroid cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(28): 3434–3439.
- [16] YANG Z Y, HENG Y, ZHAO Q W, et al. A specific predicting model for screening skip metastasis from patients with negative central lymph nodes metastasis in papillary thyroid cancer [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 743900.
- [17] SHI R L, QU N, YANG S W, et al. Tumor size interpretation for predicting cervical lymph node metastasis using a differentiated thyroid cancer risk model [J]. *Onco Targets Ther*, 2016, 9: 5015–5022.
- [18] CUI N, SUN Q, CHEN L. A meta-analysis of the influence of body mass index on the clinicopathologic progression of papillary thyroid carcinoma [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(32): e26882.
- [19] TAM A A, ÖZDEMİR D, FAKI S, et al. ABO blood groups, Rh factor, and thyroid cancer risk: to ‘B’ or not to ‘B’ [J]. *Endocr Res*, 2020, 45(2): 137–146.

(收稿日期: 2022-12-13 修回日期: 2023-05-16)