

文章编号: 1005-6947(2013)05-0580-05

· 甲状腺与甲状旁腺肿瘤专题研究 ·

桥本甲状腺炎对乳头状甲状腺癌颈淋巴结转移的影响

石臣磊, 石铁锋, 吴佳奇, 孙宇, 秦华东

(哈尔滨医科大学附属第二医院 普外四科, 黑龙江 哈尔滨 150086)

摘要

目的: 研究合并桥本甲状腺炎对乳头状甲状腺癌颈淋巴结转移的影响。

方法: 回顾性分析3年间乳头状甲状腺癌的手术病例资料, 筛选出符合研究要求样本224例。将患者分为观察组(乳头状甲状腺癌并存桥本甲状腺炎, $n=45$)和对照组(单纯乳头状甲状腺癌, $n=179$), 比较两组间患者临床病理特征及颈淋巴结转移情况。

结果: 观察组女性患者比例明显多于对照组, 中央区淋巴结清扫数明显高于对照组(均 $P<0.05$), 两组患者中央区及颈侧区淋巴结转移的平均值无统计学差异(均 $P>0.05$)。多元回归分析显示, 桥本甲状腺炎的存在与中央区及颈侧区淋巴结转移情况无明显关系(均 $P>0.05$)。

结论: 乳头状甲状腺癌合并桥本氏甲状腺炎不是预测颈淋巴结发生转移的独立因素。

关键词

甲状腺肿瘤; 癌, 乳头状; 桥本病; 淋巴转移

中图分类号: R736.1 文献标志码: A



DOI:10.7659/j.issn.1005-6947.2013.05.010
<http://www.zpwz.net/CN/abstract/abstract3492.shtml>

Does Hashimoto's thyroiditis have an influence on lymph node metastasis of papillary thyroid carcinoma?

SHI Chenlei, SHI Tiefeng, WU Jiaqi, SUN Yu, QIN Huadong

(The Fourth Department of General Surgery, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, China)

Corresponding author: QIN Huadong, Email: aitianang83@126.com

ABSTRACT

Objective: To investigate the influence of concomitant Hashimoto's thyroiditis on papillary thyroid carcinoma (PTC) lymphatic metastasis.

Methods: The data of PTC patients undergoing surgical treatment within a period of 3 years were retrospectively analyzed and 224 cases meeting inclusion criteria were selected. Patients were divided into observation group (PTC with Hashimoto's thyroiditis, $n=45$) and control group (PTC only, $n=179$), and the clinicopathologic profiles and status of lymphatic metastasis of the two group were compared.

Results: The proportion of female patients and number of dissected lymph nodes in the central compartment in observation group were significantly higher than those in control group (both $P<0.05$). The differences

基金项目: 黑龙江省自然科学基金资助项目(D201228); 哈尔滨医科大学附属第二医院青年基金资助项目(QN2012-07)。

收稿日期: 2013-02-27; 修订日期: 2013-04-28。

作者简介: 石臣磊, 哈尔滨医科大学附属第二医院主治医师, 主要从事甲状腺癌诊断与治疗方面的研究。

通信作者: 秦华东, Email: aitianang83@126.com

in average numbers of metastatic lymph nodes in the central compartment and lateral neck between the two groups had no statistical significance (both $P>0.05$). Multiple regression analysis showed that concomitant Hashimoto's thyroiditis was not associated with central and lateral neck metastasis in PTC patients (both $P>0.05$).

Conclusion: Concomitant Hashimoto's thyroiditis in PTC patients is not an independent predictive factor for cervical metastasis.

KEY WORDS Thyroid Neoplasms; Carcinoma, Papillary; Hashimoto Disease; Lymphatic Metastasis

CLC number: R736.1 **Document code:** A

DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2013.05.010

乳头状甲状腺癌 (papillary thyroid carcinoma, PTC) 是甲状腺癌中最常见的病理类型。桥本甲状腺炎是导致甲状腺功能减退最常见的甲状腺炎性疾病。研究^[1-2]表明,近年来两者的发病率均迅速增加。PTC 病例中有 10%~58% 的患者合并有桥本甲状腺炎^[3-4],且桥本甲状腺炎在 PTC 中的发病率明显高于其在甲状腺良性肿瘤中的发病率^[5]。但是,桥本甲状腺炎与 PTC 颈淋巴结转移是否有关仍存在争论,国内、外尚缺乏足够的相关研究。本研究旨在探讨桥本甲状腺炎对 PTC 患者颈淋巴结转移的影响,了解桥本甲状腺炎是否系预测 PTC 患者颈淋巴结转移的独立因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析本院甲状腺外科从 2008 年 12 月—2011 年 12 月收治的 PTC 手术病例的临床资料,并筛选符合研究标准的样本共 224 例。其中男 39 例,女 185 例,男女比 1:4.74。年龄 9~72 岁,平均 (40.79 ± 10.48) 岁 (表 1)。

1.2 检查方法及入组标准

所有患者术前常规行甲状腺彩超检查 (采用仪器为 GE Vivid 7 彩色多谱勒超声诊断仪,探头频率 15 MHz)。所有患者术前均应用放射免疫测定法检测血清游离三碘甲腺原氨酸 (FT₃)、游离甲状腺素 (FT₄)、促甲状腺激素 (TSH)、甲状腺球蛋白抗体 (TGAb) 和抗甲状腺过氧化物酶抗体 (TPOA)。根据术前血清甲状腺自身抗体是否增高和术后病理证实将患者分为桥本甲状腺炎并存 PTC 组 (观察组) 和单纯 PTC 组 (对照组)。其中,并存组符合以下标准: (1) TGAb

和 TPOA 阳性; (2) 术后病理证实桥本甲状腺炎; (3) 无 Grave's 眼病病史及 TRAb 阳性史。对照组符合以下标准: (1) TGAb 和 TPOA 阴性; (2) 无桥本氏甲状腺炎病理支持; (3) 无甲状腺病史及甲状腺相关药物服用史; (4) 无超声下桥本甲状腺炎影像学支持。术前通过高频彩超和 CT 评价是否存在颈淋巴结转移,必要时行可疑颈转移淋巴结针吸细胞学检查。

1.3 手术方式

224 例患者均行患侧甲状腺全切、对侧次全切及中央区颈淋巴结清扫,当患者有明显颈侧区淋巴结转移或超声高度怀疑颈侧区淋巴结转移时行改良甲状腺癌根治术 17 例 (7.6%, 17/224), 10 例 (4.5%, 10/224) 患者术前行颈侧区转移淋巴结针吸细胞学检查。

1.4 统计学处理

采用 SAS9.2 软件进行统计分析。计量资料用平均值 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。计数资料以频数、百分率表示。两个独立样本间的组间比较采用 *t* 检验。计数资料采用 χ^2 检验比较组间的差别。协方差分析比较两组间在调整年龄、性别、肿瘤大小、术前 TSH 值、清扫淋巴结的平均数。应用多元逻辑回归分析法分析中央区和颈侧区转移淋巴结的相关因素。中央区和颈侧区淋巴结的多变量模型在调整年龄、性别、肿瘤大小、多病灶、术前 TSH 水平之后,观察桥本甲状腺炎作为独立变量的影响。

2 结果

2.1 观察组和对照组患者临床及病理特点比较

根据 UICC (国际抗癌联盟) 第 6 版的 TNM

分期标准^[6], 224 例中 120 例为 cN₀ 期 (53.6%), 104 例为 pN+ 期 (46.4%)。两组患者临床病理特征比较, 观察组女性患者比例明显高于对照组 ($P < 0.05$), 其余资料无统计学差异 (均 $P > 0.05$) (表 1)。

表 1 观察组和对照组患者临床病理特征比较 ($x \pm s$)
Table 1 Comparison of the clinicopathologic profiles between observation group and control group ($x \pm s$)

临床病理特征	观察组 (n=45)	对照组 (n=179)	统计量	P
年龄 (岁)	41.69 ± 11.79	40.56 ± 10.14	t=-0.64	0.5210
性别 (男/女)	3/42	36/143	$\chi^2=4.5207$	0.0335
TSH ($\mu\text{U/mL}$)	2.29 ± 1.76	2.20 ± 2.90	t=-0.26	0.7958
肿瘤直径 (cm)	1.21 ± 0.85	1.11 ± 0.57	t=-0.73	0.4660
腺外侵及 (%)	4 (8.89)	14 (0.72)	$\chi^2=0.2253$	0.7640
淋巴管侵及 (%)	0 (0.00)	1 (0.56)	$\chi^2=0.7991$	1.0000
多发病灶 (%)	22 (48.89)	61 (34.08)	$\chi^2=3.3819$	0.0659
淋巴结转移 (%)				
中央区	15 (33.33)	72 (40.22)	$\chi^2=0.7187$	0.3966
中央区 + 颈侧区	2 (4.44)	9 (5.03)	$\chi^2=0.3017$	1.0000
颈侧区	0 (0.00)	6 (3.35)	$\chi^2=0.2560$	0.6028
甲状腺腺损伤 (%)	7 (15.56)	37 (20.67)	$\chi^2=0.5960$	0.4401
肿瘤分期 (pN+cN ₀) (%)	17/28 (37.78)	87/92 (48.60)	$\chi^2=1.6943$	0.1930

2.2 观察组和对照组淋巴结转移的特点

与对照组相比, 观察组全部淋巴结的转移/清扫淋巴结比值差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组中央区及颈侧区清扫淋巴结平均值差异均有统计学意义 ($P < 0.01$, $P < 0.05$)。但两组中央区及颈侧区转移/清扫淋巴结比值差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。在考虑病理分级的前提下, 未调整时两组间转移淋巴结的平均数差异无统计学意义 ($P > 0.05$) (表 2)。

在调整年龄、性别、肿瘤大小、术前 TSH、清扫淋巴结的平均值数据后, 两组间全部、中央区及颈侧区转移淋巴结的平均值差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$) (表 3)。

2.3 并存桥本甲状腺炎与淋巴结转移的关系

应用多元回归分析调整年龄、性别、肿瘤大小、术前 TSH 水平、多发病灶的数据, 并存桥本甲状腺炎与中央区淋巴结转移间不相关 ($OR=0.760$, $95\%CI=0.376-1.537$, $P=0.4456$)。而且, 多元分析显示并存桥本氏甲状腺炎与颈侧区淋巴结转移无明显相关 ($OR=0.113$, $95\%CI=0.005-2.701$, $P=0.1784$) (表 4)。

表 2 观察组和对照组淋巴结转移特点比较 ($x \pm s$)

淋巴结转移特点	观察组	对照组	统计量	P
全部淋巴结 (n)	45	179		
清扫淋巴结平均值	7.09 ± 5.58	5.69 ± 6.58	t=-1.31	0.1901
转移淋巴结平均值	1.62 ± 3.11	1.88 ± 3.58	t=0.45	0.6554
转移/清扫淋巴结 (%)	19.44 ± 31.83	32.48 ± 37.88	t=2.05	0.0412
中央区淋巴结 (n)	45	179		
清扫淋巴结平均值	6.51 ± 4.97	4.16 ± 3.71	t=-2.98	0.0043
转移淋巴结平均值	1.47 ± 2.87	1.32 ± 2.23	t=-0.31	0.7568
转移/清扫淋巴结 (%)	19.51 ± 32.67	32.07 ± 38.90	t=1.93	0.0556
颈侧区淋巴结 (n)	6	22		
清扫淋巴结平均值	4.33 ± 5.01	12.45 ± 7.56	t=2.47	0.0204
转移淋巴结平均值	1.17 ± 1.83	4.55 ± 4.30	t=1.86	0.0742
转移/清扫淋巴结 (%)	24.29 ± 43.33	37.81 ± 33.24	t=0.78	0.4434

表 3 观察组和对照组转移淋巴结平均值的协方差分析 ($x \pm s$)

转移淋巴结的分析项目	观察组	对照组	t	P
全部转移淋巴结的平均值				
患者例数 (n)	45	179		
协变量调整	1.27 ± 2.64	1.97 ± 2.61	1.58	0.1153
中央区转移淋巴结的平均值				
患者例数 (n)	45	179		
协变量调整	1.01 ± 2.12	1.44 ± 2.07	1.19	0.2346
颈侧区转移淋巴结的平均值				
患者例数 (n)	6	22		
协变量调整	2.72 ± 4.52	4.12 ± 3.95	0.65	0.5238

表 4 影响 PTC 患者淋巴结转移的相关因素分析

Table 4 Analysis of the factors affecting lymph node metastasis in PTC patients

变量	OR	95% CI	P	
中央区淋巴结转移的多元分析				
年龄 (岁)	≥ 45/<45	0.398	0.221-0.718	0.0022
性别	女/男	0.984	0.477-2.041	0.9664
肿瘤大小 (cm)	>1/≤ 1	1.421	0.814-2.480	0.2168
TSH ($\mu\text{U/mL}$)	连续	1.001	0.906-1.105	0.9844
多发病灶	存在/不存在	1.464	0.828-2.589	0.1900
桥本氏甲状腺炎	存在/不存在	0.760	0.376-1.537	0.4456
颈侧区淋巴结转移的多元分析				
年龄 (岁)	≥ 45/<45	8.310	0.289-238.622	0.2164
性别	女/男	0.520	0.008-35.649	0.7616
肿瘤大小 (cm)	>1/≤ 1	26.508	1.003-700.442	0.0498
TSH ($\mu\text{U/mL}$)	连续	1.879	0.678-5.210	0.2252
多发病灶	存在/不存在	10.088	0.147-690.483	0.2837
桥本氏甲状腺炎	存在/不存在	0.113	0.005-2.701	0.1784

3 讨论

本研究结果显示, 肿瘤大小、多发病灶和术前 TSH 水平不能作为桥本甲状腺炎并存 PTC 患

者的中央组淋巴结转移的预测因素。Kebebew等^[4]的研究结果显示,具有多病灶的年轻女性PTC患者的中央区淋巴结转移与合并桥本病可能具有较高的相关性。本研究中,两组患者年龄无统计差异。但观察组中女性和多病灶肿瘤占比例略大,这可能与桥本甲状腺炎的发病机制有关。

Loh等^[7]报道PTC合并淋巴细胞性甲状腺炎患者有着较好的预后,由于自身免疫系统可以破坏癌细胞,甲状腺特异性抗原也破坏癌细胞^[8],故其甲状腺腺外浸润、淋巴结转移以及远处转移的发生率都很低。本研究发现,合并桥本病引起的甲状腺腺外浸润与对照组无差异,但颈部淋巴结转移率有所提高。此外还发现观察组患者中央区淋巴结的清扫数较对照组明显增加($P<0.01$)。这可能与桥本甲状腺炎长期存在并引起颈部淋巴结反应性增生有关。然而,通过调整年龄、性别、肿瘤大小、术前TSH水平和清扫的淋巴结平均数量来看,两组间患者的中央区淋巴结转移数目无统计学差异($P>0.05$)。这证明桥本甲状腺炎的存在与中央区及颈侧区淋巴结转移情况无明显相关。此结果与张广等^[9]的研究结果相悖。

桥本甲状腺炎是甲状腺功能减退最常见原因。虽然本资料观察组术前TSH水较对照组略高,但两者无统计学差异($P>0.05$)。Haymart等^[10]报道,术前TSH高水平与甲状腺癌及晚期疾病频率增加有关。但本资料中并未将TSH值分界研究其与桥本甲状腺炎和淋巴结转移的关系。因为根据两组术前TSH看,淋巴结转移率无统计学差别。而且,多因素分析术前TSH水平在中央区 and 侧区淋巴结转移率无多大影响。目前学者们对于PTC领域的研究焦点主要集中在B型有丝分裂原激活的蛋白激酶依赖性激酶的激酶(BRAF)基因突变上,因为29%~83%PTC患者发生BRAFV600E基因突变^[11-17]。Kim等^[18]的研究显示,如果患者合并桥本甲状腺炎,BRAFV600E突变频率明显降低。然而,研究并未发现淋巴结转移在桥本病存在时有明显差异,而且,也没有细分到中央区淋巴结和颈侧区淋巴结转移上。不过,Kim等^[18]认为在所有桥本甲状腺炎的患者中,BRAFV600E突变和淋巴结转移存在显著相关性。因此,本课题组需要进一步研究以确定淋巴结转移与BRAFV600E突变的关系。

基于目前结果,本研究还有一定的局限性。尽管在观察组中央区淋巴结受累的比率低,但肿瘤复发和预后因素的整体影响尚未确定。虽然本研究表明桥本甲状腺炎对于在中央区 and 侧区淋巴结是否有转移并无明显影响,但它的存在确实提高了观察组患者中央区淋巴结的清扫数和颈部淋巴结的转移率,同样需要引起重视。由于样本中颈侧区淋巴结转移例数的制约,导致结果中对照组颈侧区淋巴结清扫数较高,结合多变量分析,当原发病灶直径 >1 cm时颈侧区淋巴结转移危险系数明显增高($P<0.05$)。

综上所述,本研究结果表明,PTC合并桥本甲状腺炎并不能防止中央区淋巴结转移,也不是预测PTC患者颈淋巴结转移的独立因素。

参考文献

- [1] 李允山,文字,徐峰. 甲状腺炎与甲状腺癌并存的诊断与治疗(附16例临床分析)[J]. 中国普通外科杂志, 2000, 9(6):492-494.
- [2] Cheng V, Brainard J, Nasr C. Co-occurrence of papillary thyroid carcinoma and primary lymphoma of the thyroid in a patient with long-standing Hashimoto's thyroiditis[J]. *Thyroid*, 2012, 22(6):647-650.
- [3] Tamimi DM. The association between chronic lymphocytic thyroiditis and thyroid tumors[J]. *Int J Surg Pathol*, 2002, 10(2):141-146.
- [4] Kebebew E, Treseler PA, Ituarte PH, et al. Coexisting chronic lymphocytic thyroiditis and papillary thyroid cancer revisited[J]. *World J Surg*, 2001, 25(5):632-637.
- [5] Fiore E, Rago T, Latrofa F, et al. Hashimoto's thyroiditis is associated with papillary thyroid carcinoma: role of TSH and of treatment with L-thyroxine[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2011, 18(4):429-437.
- [6] Sobin LH, Wittekind Ch. TNM classification of malignant tumors[M]. 6th ed. New York: Wiley-Liss, 2002:52-56.
- [7] Loh KC, Greenspan FS, Dong F, et al. Influence of lymphocytic thyroiditis on the prognostic outcome of patients with papillary thyroid carcinoma[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84(2):458-463.
- [8] Xu WC, Chen SR, Huang JX, et al. Expression and distribution of S-100 protein, CD83 and apoptosis-related proteins (Fas, FasL and Bcl-2) in thyroid tissues of autoimmune thyroid diseases[J]. *Eur J Histochem*, 2007, 51(4):291-300.
- [9] 张广,张纯海,付言涛,等. 甲状腺炎合并甲状腺癌颈淋巴结转移情况及相关因素探讨[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2011, 18(6):625-628.

- [10] Haymart MR, Repplinger DJ, Levenson GE, et al. High serum thyroid stimulating hormone level in thyroid nodule patients is associated with greater risks of differentiated thyroid cancer and advanced tumor stage[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93(3):809-814.
- [11] Li X, Abdel-Mageed AB, Kandil E. BRAF mutation in papillary thyroid carcinoma[J]. Int J Clin Exp Med, 2012, 5(4):310-315.
- [12] Romei C, Fugazzola L, Puxeddu E, et al. Modifications in the papillary thyroid cancer gene profile over the last 15 years[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(9):1758-1765.
- [13] Tang KT, Lee CH. BRAF mutation in papillary thyroid carcinoma: pathogenic role and clinical implications[J]. J Chin Med Assoc, 2010, 73(3):113-128.
- [14] Koczyńska E, Junik R, Tyrakowski T. BRAF gene mutation in thyroid cancer[J]. Pol Merkur Lekarski, 2006, 20(116):210-213.
- [15] 刘剑鸣, 王志明, 李新营. 甲状腺癌分子生物学的研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2010, 19(5):564-568.
- [16] 黄伟, 吴高松. 甲状腺癌相关 BRAF 基因研究的新进展[J]. 中国普通外科杂志, 2010, 19(5):559-563.
- [17] Chakraborty A, Narkar A, Mukhopadhyaya R, et al. BRAF V600E mutation in papillary thyroid carcinoma: significant association with node metastases and extra thyroidal invasion[J]. Endocr Pathol, 2012, 23(2):83-93.
- [18] Kim SK, Song KH, Lim SD, et al. Clinical and pathological features and the BRAF(V600E) mutation in patients with papillary thyroid carcinoma with and without concurrent Hashimoto thyroiditis[J]. Thyroid, 2009, 19(2):137-141.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 石臣磊, 石铁锋, 吴佳奇, 等. 桥本甲状腺炎对乳头状甲状腺癌淋巴结转移的影响[J]. 中国普通外科杂志, 2013, 22(5):580-584. DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2013.05.010
 Cite this article as: SHI CL, SHI TF, WU JQ, et al. Does Hashimoto's thyroiditis have an influence on lymph node metastasis of papillary thyroid carcinoma?[J]. Chin J Gen Surg, 2013, 22(5):580-584. DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2013.05.010

本刊远程稿件处理系统投稿步骤

1. 选择“作者投稿”一栏, 进入“作者投稿”界面。

如果是第一次投稿, 需要先注册本系统: 点“注册”进入注册流程, 按照系统提示进行注册, 请注意, “*”选项为用户必填项。

2. 点“作者投稿”, 选择左边的“我要投稿”一栏, 按照投稿向导的提示进行。

(1) 输入稿件中文文题和英文文题。

(2) 输入作者。若所投稿件为多人撰写, 在作者信息下添加该文的合作作者, 合作作者可以只添加姓名即可。此处需注意, 如该文为 n 位作者撰写, 需在填写完 n 位作者后, 再点一下“继续添加作者”后方可点“下一步”, 否则最后一个作者本系统将不会显示。

(3) 第三步“学科类型”、“专业类型”、“创作类型”、“投稿栏目”、“文章分类号/PACS 码”可以不选。

如果该文有基金支持, 请在“基金类型”下的长条框中输入(包括基金号); 如果有多个, 请用分号分开。输完以后点“下一步”。

(4) 输入关键词。请注意各词之间一定要用分号隔开。然后点击“添加”。再点“下一步”。

(5) 输入中英文摘要后再单击“下一步”。

(6) 根据系统提示在相应的栏目中输入你要回避或推荐的专家, 也可以不写。单击“下一步”, 检查稿件的基本信息, 如有需要修改的地方, 点击“修改”; 再确认无误后, 单击“下一步”进入稿件上传步骤。

(7) 在“稿件上传操作区”点“浏览”, 选中要上传的稿件后, 点击右边的“上传稿件”。待弹出“稿件上传完毕, 请继续下一步”的对话框时, 点“确定”, 再点“下一步”继续投稿。请注意, 这一步可能因您的网速和稿件的大小, 所需时间略有不同, 请耐心等待, 如果长时间仍没有弹出“稿件上传完毕, 请继续下一步”的对话框, 可重新尝试, 确保稿件上传方可进行下一步。

(8) 核对完所投稿件的信息后请点“下一步”。如果您对编辑部有什么特别的要求或说明, 请在“给编辑部留言”框中留下您的意见, 点“立即提交”, 系统会提示“***同志: 非常感谢您对本刊物的支持! 您的来稿《**》我们已经收到, 请等待编辑部通知。查询请登录编辑部网站 <http://www.zpwz.net> 或咨询编辑部邮箱: pw4327400@126.com”。

中国普通外科杂志编辑部