

甲状腺乳头状微小癌合并桥本病的临床病理研究

尤 捷 王瓯晨 周毅力 张 玮 董 磊

摘 要 **目的** 探讨甲状腺乳头状微小癌(papillary thyroid microcarcinoma, PTMC)与桥本病(Hashimoto's thyroiditis, HT)的临床病理关系和特点。**方法** 采用回顾性对照研究的方法分析 1315 例 PTMC 患者,依据是否合并 HT 分成两组,比较其临床病理特点。**结果** PTMC 合并 HT 患者与未合并 HT 相比:在年龄、性别、术前 TSH 水平、B 超检查肿瘤微小钙化、甲状腺癌多发灶及双侧甲状腺癌方面存在差异($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。*Logistic* 回归分析提示:年龄、性别、肿瘤微小钙化率、术前 TSH 水平、甲状腺癌多发灶都是 PTMC 合并 HT 的独立临床因素($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。**结论** 合并 HT 的 PTMC 患者与发病年龄、性别、术前 TSH 水平和甲状腺癌多发灶显著相关,临床医师更应重视 HT 合并 PTMC 的早期诊断和治疗。

关键词 甲状腺肿瘤 乳头状癌 桥本病

A Study on the Clinicopathology in Papillary Thyroid Microcarcinoma with Hashimoto's Thyroiditis. You Jie, Wang Ouchen, Zhou Yili, Zhang Wei, Dong Lei. Department of Oncological Surgery, The First Affiliated Hospital, Wenzhou Medical College, Zhejiang 325003, China

Abstract **Objective** To analyze the clinicopathologic differences in patients with papillary thyroid microcarcinoma(PTMC) with or without Hashimoto's thyroiditis(HT). **Methods** A total of 1315 PTMC patients who underwent thyroidectomy were reviewed. We compared the clinicopathologic features of PTMC patients with or without HT. **Results** The PTMC patients with HT had the significantly different following features as compared to patients without HT: age, gender, the level of preoperative TSH, microcalcifications detected by ultrasonography, multifocality and bilaterality of tumors($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Moreover, the *Logistic* regression analysis showed that the features of age, gender, the level of preoperative TSH, microcalcifications, multifocality of tumors were independent clinical factors in patients with HT compared to PTMC patients without HT($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion** Compared to PTMC patients without HT, patients with HT have the features of younger age, female predominance, higher level of TSH, higher frequency of microcalcifications and multifocality of tumors. Clinicians should pay more attention to the diagnosis and treatment of PTMC with HT.

Key words Thyroid neoplasm; Papillary carcinoma; Hashimoto's thyroiditis

目前研究认为慢性炎症病变是促进肿瘤转化的一大因素,其中自身免疫性疾病与恶性肿瘤有一定的相关性^[1]。近年来研究发现 0.5% ~ 38% 的甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)患者中会合并桥本病(Hashimoto's thyroiditis, HT),并认为两者存在一定的相关性^[2-4]。其中对 HT 在甲状腺乳头状癌的早期病变研究中提示 HT 可能是在 PTC 的癌前病变因素,但对于 HT 与 PTMC 相关的临床病理分析报道较少^[2,5]。故本研究的目的是通过对笔者医院 PTMC 患者的临床病理分析,来探讨 PTMC 是否合并 HT 会对临床病理特征方面产生影响。

材料与方法

1. 调查对象:所有对象取自于 2009 年 1 月 ~ 2011 年 5 月

作者单位:325000 温州医学院附属第一医院肿瘤外科(尤捷、王瓯晨、周毅力、张玮),病理科(董磊)

通讯作者:王瓯晨,电子信箱:woc099@sina.com

在温州医学院附属第一医院经治患者,经甲状腺切除术后行常规石蜡病理诊断为甲状腺乳头状微小癌(肿瘤直径大小 ≤ 1 cm)患者共 1315 例,其中男性 267 例(20.3%),女性 1048 例(79.7%)。所有患者术前常规行甲状腺 B 超,甲状腺激素水平检测正常,其中 1125 例患者术前检测血清甲状腺自身抗体,包括抗甲状腺球蛋白抗体和抗过氧化酶抗体。合并 HT 需符合术后石蜡病理证实。根据上述标准分成 PTMC 合并 HT 组(A 组)和 PTMC 未合并 HT 组(B 组)。该两组病例的年龄、性别构成等临床资料详见表 1。

2. 调查方法:本研究采用回顾性资料分析方法,比较组 A 和组 B 在年龄、性别、术前超声检查、实验室检查、术后临床病理相关因素方面的差别。

3. 统计学方法:使用 SPSS 17.0 统计学软件处理研究数据,计量数据的统计学分析使用 *t* 检验,计数数据用 χ^2 检验,多个样本均数的比较采用单因素方差分析,数据以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。应用二元逻辑回归方法(binary logistic regression)对基于单因素分析有显著统计学意义的样本变量纳入多变量分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

1. 研究对象的基本资料:本研究中共有 1315 例(267 例男性和 1048 例女性)患者行甲状腺切除手术,术后石蜡病理均证实为甲状腺乳头状微小癌。其中组 A 有 328 例患者,女性 304 例(92.7%),男性 24 例(7.3%),患者平均年龄 45.85 ± 11.39 岁。该行全/近全甲状腺切除 205 例(62.5%),行颈部中央

区淋巴结清扫 199 例(60.7%),行颈部侧方淋巴结清扫 62 例(18.9%)。组 B 有 987 例患者,平均年龄 48.28 ± 11.03 岁,女性 744 例(75.4%),男性 243 例(24.6%),该行全/近全甲状腺切除 554 例(56.1%),行颈部中央区淋巴结清扫 463 例(46.9%),行颈部侧方淋巴结清扫 130 例(13.2%,表 1)。

表 1 PTMC 合并 HT 组(A 组)和 PTMC 未合并 HT(B 组)的临床病理特点比较

变量	A 组($n=328$)	B 组($n=987$)	t/χ^2	P
年龄(岁)	45.85 ± 10.39	48.28 ± 11.03	-3.499	<0.001
性别[$n(\%)$]			45.55	<0.001
女性	304(92.7)	744(75.4)		
男性	24(7.3)	243(24.6)		
肿瘤平均大小(cm)	0.58 ± 0.26	0.57 ± 0.26	0.238	0.81
术前 B 超微小钙化例[$n(\%)$]	206(62.8)	519(52.6)	10.398	0.001
术前 TSH(mIU/L)	2.02 ± 3.70	1.37 ± 1.88	3.952	0.003
术前 Tg(ng/L)	13.53 ± 20.4	8.44 ± 29.7	1.966	0.05
甲状腺癌多发灶例数[$n(\%)$]	77(24.5)	161(16.3)	8.523	0.004
双侧甲状腺癌例数[$n(\%)$]	49(14.9)	103(10.4)	4.884	0.027
颈部淋巴结转移				
中央区淋巴结转移例数[$n(\%)$]	88(44.2)	223(48.2)	0.869	0.351
颈部侧方淋巴结转移[$n(\%)$]	26(41.9)	73(56.2)	3.398	0.065
甲状腺包膜侵犯[$n(\%)$]	19(5.8)	74(7.5)	1.089	0.297
甲状腺腺外侵犯[$n(\%)$]	6(1.8)	29(2.9)	1.169	0.280

PTMC. 甲状腺乳头状微小癌;HT. 桥本病;TSH. 促甲状腺激素;Tg. 甲状腺球蛋白

2. 两组之间单变量分析结果:在发病年龄和性别方面,组 A 比组 B 发病年龄更低($P < 0.01$),女性患者比例更高($P < 0.01$)。术前 B 超提示肿瘤微小钙化中,组 A 检出率显著高于组 B(62.8% vs 52.6%, $P < 0.01$)。术前 TSH 检测发现组 A 的 TSH 表达水平显著高于组 B($P < 0.01$)。组 A 在肿瘤多发灶和双侧甲状腺癌方面显著高于组 B($P < 0.01$ 和 $P < 0.05$),而在肿瘤大小,颈部中央区淋巴结转移和颈侧方淋巴结转移、甲状腺包膜侵犯、甲状腺腺外侵犯方面,两者之间均无显著统计学差异(均 $P > 0.05$,表

1)。

3. Logistic 回归分析结果:对基于单因素分析有显著统计学意义的样本变量分析显示:发病年龄低($P = 0.004$,OR = 1.019),女性发病率高($P < 0.001$,OR = 4.010),甲状腺癌微小钙化率高($P = 0.002$,OR = 0.646),双侧甲状腺癌发生率高($P = 0.033$,OR = 0.698),术前 TSH 水平高($P = 0.006$,OR = 0.916)均与组 A 相关,且有显著统计学意义。然而,在双侧甲状腺癌发病率方面,两组之间并未有显著的统计学差异($P = 0.269$ 、0.947,表 2)。

表 2 PTMC 合并 HT 组(A 组)和 PTMC 未合并 HT(B 组)的多因素分析结果

变量	回归系数	标准误	P	Wald 值	OR
年龄	0.018	0.006	0.004	8.793	1.019
性别	1.389	0.229	0.000	36.909	4.010
肿瘤微小钙化	-0.438	0.141	0.002	9.629	0.646
甲状腺癌多发灶	-0.359	0.168	0.033	4.565	0.698
术前 TSH 水平	-0.087	0.032	0.006	7.550	0.916
一致性	0.439	0.329	0.182	1.782	1.552

PTMC. 甲状腺乳头状微小癌;HT. 桥本病;TSH. 促甲状腺激素

讨 论

目前报道认为 PTC 与 HT 之间存在一定相关性,但尚未明确证实。对于 HT 是否间接导致甲状腺肿瘤形成以及 HT 是否会促使患者形成甲状腺癌仍存在争议。流行病学研究发现甲状腺乳头状癌患者中桥本病的发生率是受其他良性甲状腺疾病影响的发生率的 2.77 倍,而且桥本病与甲状腺乳头状癌的相关性比其他类型甲状腺癌的 1.99 倍^[6]。Kim 等^[7]也认为 HT 的存在增加 PTC 的危险度为 2.96 倍。Dailey 等^[2]最早观察到桥本病病理改变区域与甲状腺癌之间存在上皮细胞过度增生的区域。王家耀等^[5]发现 HT 病变区域部分的甲状腺上皮细胞有非典型增生和微小癌灶移行区的现象。这些研究结果提示患 HT 的人群可能有强烈形成的甲状腺乳头状癌的趋势。但也有作者认为 HT 对肿瘤的形成影响甚少,而且不会改变 PTC 的侵袭特点^[4]。

在当前研究中,我们基于是否合并 HT 来探讨其在 PTMC 中临床病理方面特点,进而评估 HT 在 PTMC 中的生物学行为。基于单变量分析发现,合并 HT 的 PTMC 患者与未合并 HT 患者相比,与发病年龄轻,女性多见,术前 TSH 水平高,术前 B 超提示肿瘤微小钙化率高以及甲状腺癌多发灶和双侧甲状腺癌有显著相关性。而且基于多变量分析进一步证实,除了与双侧甲状腺癌无相关性外,其余上述指标仍是 PTMC 合并 HT 的独立临床因素。其中年龄和性别方面的结论与既往相关研究一致^[3,8]。本研究对 B 超检测肿瘤微小钙化显著高于未合并 HT 患者。而 Ohmori 等^[9]的相关研究报道中却发现合并 HT 的 PTC 患者的粗大钙化率更高,微小钙化率更低。Gal 等^[10]的研究也未证实 HT 会影响 PTC 患者甲状腺恶性肿瘤超声特点。这可能与其研究的人选例数少和临床病理特点的差异有关。由于 HT 在疾病发展过程中有甲状腺滤泡的破坏,甲状腺激素分泌减少反馈性引起 TSH 增高,TSH 不断刺激滤泡上皮细胞增生导致癌变,而且 HT 通常会累及双侧甲状腺腺叶,这也符合了术前 TSH 水平高,甲状腺癌多发灶及双侧甲状腺癌的发生率显著高于未合并 HT 的 PTMC 患者的临床特点^[7,11]。

在有关颈淋巴结转移方面,本研究未发现上述两组在颈部中央区淋巴结和颈部侧方淋巴结转移方面有显著统计学差异。而韩国学者发现合并 HT 的 PTMC 患者有更高概率转移至颈部侧方淋巴结^[11]。Kim 等^[12]研究认为合并 HT 的 PTC 患者中,中央区

淋巴结转移是一项负性独立预测因素,而与颈部侧方淋巴结转移无显著相关性。在甲状腺癌包膜侵犯和腺外侵犯方面,两组没有显著差异,这与目前多数相关研究的结论一致^[3,8,11]。

由于那些合并 HT 的 PTC 患者表现发病年龄轻,女性为主等预后良好因素,以及可能与甲状腺组织内大量浸润的淋巴细胞抑制肿瘤的生长和转移等特点有关,多数相关研究也表现出合并 HT 的 PTC 的临床预后更佳。一项平均随访 9 年的研究发现合并 HT 的 PTC 患者的复发率显著低于未合并 HT 的患者(4.7% vs 14%, $P=0.015$)。Kashima 等^[13]报道 PTC 合并 HT 患者与未合并 HT 患者相比疾病进展危险率和死亡风险更低^[3,13]。

HT 作为一种自身免疫性疾病,其特点是有大量淋巴细胞浸润,纤维化和甲状腺实质部分的萎缩。在 PTC 合并 HT 患者中,这种对甲状腺特异性抗原的自身免疫反应可能与在 PTC 中表达甲状腺特异性抗原的肿瘤细胞的破坏有关。而对 HT 在 PTC 的免疫相关研究发现,Fas 介导的凋亡途径在有 HT 患者中表达于滤泡上皮细胞,这可能与并发 HT 患者的甲状腺癌肿瘤细胞的破坏有关^[14]。Kimura 等^[15]证实甲状腺周围浸润淋巴细胞分泌的白介素-1 能抑制甲状腺癌细胞的生长。此外,在恶性肿瘤中表达上调的 CD98,在 PTC 合并 HT 的患者中的表达下调。因此,通过体液和细胞毒样 T 细胞介导的免疫机制破坏肿瘤细胞可能与其预后良好有关。另外具有 PTC 遗传学特异性的 RET/PTC1、3 融合基因重排在 HT 并发 PTC 中的表达更加显著。最近研究报道 BRAF^{V600E} 突变率在合并 HT 的背景下发生率更低,为 72.9%,而未合并 HT 的患者高达 95.3% ($P=0.01$)。这种低突变率也部分解释了合并 HT 的 PTC 患者有更好的预后。

总之,合并 HT 的 PTMC 患者的发病年龄轻,女性多见,甲状腺癌多发灶和双侧甲状腺癌的概率高,术前 B 超微小钙化率和术前 TSH 水平高。这使得临床医师更应重视 HT 合并 PTMC 的早期诊断和治疗方式的选择(如更倾向于全甲状腺切除)。另外受本研究随访时间所限,有关 HT 对 PTMC 的复发和生存方面资料分析还需进一步行长期随访评估。

参考文献

- 1 Guarino V, Castellone MD, Avilla E, *et al.* Thyroid cancer and inflammation[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2010, 321(1):94-102
- 2 Dailey ME, Lindsay S, Skahen R. Relation of thyroid neoplasms to Hashimoto disease of the thyroid gland[J]. *AMA Arch Surg*, 1955,

70(2):291-297

- 3 Huang BY, Hseuh C, Chao TC, *et al.* Well-differentiated thyroid carcinoma with concomitant Hashimoto's thyroiditis present with less aggressive clinical stage and low recurrence [J]. *Endocr Pathol*, 2011, 22(3):144-149
- 4 Del Rio P, Cataldo S, Sommaruga L, *et al.* The association between papillary carcinoma and chronic lymphocytic thyroiditis: does it modify the prognosis of cancer? [J]. *Minerva Endocrinol*, 2008, 33(1):1-5
- 5 王家耀, 廖松林, 程秀英, 等. 乔本甲状腺炎合并甲状腺乳头状癌 [J]. *中华病理学杂志*, 1997, 26:171
- 6 Singh B, Shaha AR, Trivedi H, *et al.* Coexistent Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma: impact on presentation, management, and outcome [J]. *Surgery*, 1999, 126(6):1070-1076
- 7 Kim KW, Park YJ, Kim EH, *et al.* Elevated risk of papillary thyroid cancer in Korean patients with Hashimoto's thyroiditis [J]. *Head Neck*, 2011, 33(5):691-695
- 8 Yoon YH, Kim HJ, Lee JW, *et al.* The clinicopathologic differences in papillary thyroid carcinoma with or without co-existing chronic lymphocytic thyroiditis [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2012, 269(3):1013-1017
- 9 Ohmori N, Miyakawa M, Ohmori K, *et al.* Ultrasonographic findings of papillary thyroid carcinoma with Hashimoto's thyroiditis [J]. *Intern Med*, 2007, 46(9):547-550
- 10 Gul K, Dirikoc A, Kiyak G, *et al.* The association between thyroid carcinoma and Hashimoto's thyroiditis: the ultrasonographic and histopathologic characteristics of malignant nodules [J]. *Thyroid*, 2010, 20(8):873-878
- 11 Kim HS, Choi YJ, Yun JS. Features of papillary thyroid microcarcinoma in the presence and absence of lymphocytic thyroiditis [J]. *Endocr Pathol*, 2010, 21(3):149-153
- 12 Kim SS, Lee BJ, Lee JC, *et al.* Coexistence of Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma: the influence of lymph node metastasis [J]. *Head Neck*, 2011, 33(9):1272-1277
- 13 Kashima K, Yokoyama S, Noguchi S, *et al.* Chronic thyroiditis as a favorable prognostic factor in papillary thyroid carcinoma [J]. *Thyroid*, 1998, 8(3):197-202
- 14 Giordano C, Stassi G, De Maria R, *et al.* Potential involvement of Fas and its ligand in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis [J]. *Science*, 1997, 275(5302):960-963
- 15 Kimura H, Yamashita S, Namba H, *et al.* Interleukin-1 inhibits human thyroid carcinoma cell growth [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1992, 75(2):596-602 (收稿日期:2012-04-20)
- (修回日期:2012-06-07)

ZEB-1 因子在大鼠肝纤维化体内外 TGF- β 通路中的研究

沈宇娟 陈永平 刘真真

摘 要 目的 探讨 ZEB1 在大鼠肝纤维化模型和肝星状细胞中的动态变化和意义。方法 健康雄性 SD 大鼠 30 只,分为健康对照组和模型组,模型组按造模后不同时间点分为 2、4、6、8 周 4 个亚组,每组 6 只。模型组腹腔注射二甲基亚硝胺(DMN)诱导形成大鼠肝纤维化模型,测定不同时间点 ALT、AST 的变化,肝组织经 HE、Masson 染色,光学显微镜下观察;采用 RT-PCR 检测不同时间点肝脏 ZEB-1 mRNA 的表达。大鼠 HSCT-6 细胞用不同浓度 TGF- β 1 因子刺激 48h 后提取 RNA,检测不同 TGF- β 1 浓度下 ZEB-1 mRNA 的表达。各组间均数比较采用单因素分析。结果 DMN 腹腔注射成功诱导大鼠肝纤维化,4、6 周纤维化明显。模型组血清 ALT、AST 在 2 周开始升高,4 周达到最高峰,并明显高于健康对照组。ZEB-1 mRNA 在正常肝组织中少量表达,模型组表达逐渐升高,4 周表达最高,随后又逐渐降低,相关性分析显示与 TGF- β 1 呈正相关。HSC-T6 细胞中,不同浓度 TGF- β 1 刺激后,ZEB-1 mRNA 呈浓度梯度变化,随着 TGF- β 1 浓度的升高,ZEB-1 表达量增加。结论 ZEB-1 可能参与肝纤维化的发生,并与肝纤维化的发展密切相关。

关键词 肝纤维化 ZEB-1 转化生长因子 β 1 SD 大鼠 HSC-T6

Research of ZEB-1 Factor in TGF- β Pathway in Rat Liver Fibrosis in Vivo and in Vitro. Shen Yujuan, Chen Yongping, Liu Zhenzhen. Department of Infectious Diseases, The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical College, Zhejiang 325000, China

Abstract Objective To explore the dynamic expression of ZEB-1 in rat model of hepatic fibrosis and hepatic stellate cells induced by TGF- β 1. **Methods** A total of 30 healthy male SD rats were randomly divided into normal control group and model group, and the model group was further divided into four subgroups according to different time points: subgroups of 2, 4, 6 and 8 weeks with six rats in