

合并桥本病的甲状腺乳头状癌的临床研究及外科治疗

陈征¹ 董汉华¹ 叶真²

[摘要] 目的:通过对桥本病合并甲状腺乳头状癌的相关临床参数的研究分析,探讨桥本病对甲状腺乳头状癌侵袭性的影响及外科治疗。**方法:**回顾性分析 312 例甲状腺乳头状癌患者,其中包括 70 例桥本病合并甲状腺乳头状癌患者(观察组),242 例单纯性甲状腺乳头状癌患者(对照组)。**结果:**观察组与对照组在性别、肿瘤大小、甲状腺抗体水平及中央区淋巴结转移方面差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论:**桥本病是甲状腺乳头状癌的一种保护性因素,合并桥本病的甲状腺乳头状癌病灶直径更小,有更低的淋巴结转移,对合并桥本病的甲状腺乳头状癌患者宜在采取手术原发灶根治的同时行中央区淋巴结清扫,尽量避免预防性颈侧淋巴结清扫。

[关键词] 桥本病;甲状腺肿瘤;外科治疗

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2016.07.006

[中图分类号] R736.1 **[文献标志码]** A

Clinical research and surgical treatment of Hashimoto's disease complicated with papillary thyroid carcinoma

CHEN Zheng¹ DONG Hanhua¹ YE Zhen²

(¹Department of Thyroid-Head and Neck Surgery, Zhengzhou Center Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou, 450007, China; ²Department of Head and Neck Surgery, Henan Cancer Hospital)

Corresponding author: CHEN Zheng, E-mail: csz197813@163.com

Abstract Objective: To analyze the clinical characteristics of Hashimoto's disease complicated with papillary thyroid carcinoma and research surgical treatment and Hashimoto's disease's effect to papillary thyroid carcinoma. **Method:** Three hundred and twelve cases of papillary thyroid carcinoma were retrospectively reviewed. Among 70 cases of papillary thyroid carcinoma associated Hashimoto's disease(the observation group), 242 cases of single papillary thyroid carcinoma(the control group). **Result:** The observation group compared with the control group, there was a significant difference in gender, tumor size, thyroid antibody level and the lymph node metastasis, with statistical significance ($P < 0.05$). **Conclusion:** Hashimoto's disease is a kind of protective factors of thyroid papillary carcinoma, Hashimoto's disease with coexistent papillary thyroid carcinoma is smaller in tumor diameter and have lower lymph node metastasis. Surgery takes the original operation primary radical and central lymph node dissection, try to avoid the preventive side neck lymph node dissection.

Key words Hashimoto's disease; thyroid neoplasms; surgical treatment

桥本病合并甲状腺癌由 Dailey 等(1955)首先提出,近年来桥本病及甲状腺乳头状癌的发病率呈明显上升趋势,关于二者的相关性研究也逐渐增多,有学者提出桥本病对甲状腺乳头状癌是一种保护性因素,合并桥本病的甲状腺乳头状癌有更低的侵袭性及淋巴结转移率,但也有学者持不同的观点。因此,本文就桥本病合并甲状腺乳头状癌的相关因素及外科治疗进行研究分析。

1 资料与方法

1.1 临床资料

2009-01—2014-06 郑州大学附属郑州中心医

院甲状腺头颈外科经手术治疗 312 例甲状腺乳头状癌患者,其中男 82 例,女 230 例,男:女为 1:2.80;年龄 16~75 岁,平均 44.6 岁。

1.2 方法

所有患者术前均进行放射免疫法、甲状腺功能、甲状腺球蛋白抗体(TGAb)、抗甲状腺过氧化物酶抗体(TpoAb)检测及甲状腺彩超检查,并经手术病理证实为甲状腺乳头状癌。桥本病的诊断主要依据手术标本组织病理学,并结合 TGAb、TG-PoAb 水平和彩超影像学表述。将 312 例患者依据诊断分为 2 组,其中将 70 例甲状腺乳头状癌合并桥本病患者设为观察组,242 例单纯甲状腺乳头状癌设为对照组,并对上述 2 组临床病理参数进行比较分析。

¹ 郑州大学附属郑州中心医院甲状腺头颈外科(郑州, 450007)

² 河南省肿瘤医院头颈外科

通信作者:陈征, E-mail: csz197813@163.com

1.3 手术切除范围

所有患者均在行甲状腺原发灶根治性切除的同时行中央区淋巴结清扫。单侧病灶行同侧甲状腺腺叶及峡部切除及同侧中央区淋巴结清扫术,多发病灶或双侧病灶行甲状腺全切及中央区淋巴结清扫术。术前均通过 B 超及 CT 平扫加增强,对颈部淋巴结状态进行评估,颈侧区可触及明显肿大淋巴结或影像学检查提示可疑转移淋巴结者行颈侧区淋巴结清扫术,对于影像学不能判定的则进一步行穿刺细胞学检查明确。

1.4 统计学处理

采用 SPSS13.0 统计学软件进行处理,计数资料采用 χ^2 检验,计量资料采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

观察组男女发病比例为 11.11%(7/63),对照组为 44.91%(75/167),二者差异有统计学意义($\chi^2 = 12.349, P < 0.05$);观察组肿瘤直径平均为 (1.15 ± 0.82) cm,其中肿瘤直径 ≤ 1.0 cm 者 52 例(74.29%),而对照组肿瘤直径平均为 (1.70 ± 0.68) cm,其中肿瘤直径 ≤ 1.0 cm 者 145 例(59.92%),二者差异有统计学意义($t = 16.43, P < 0.05$);观察组中央区淋巴结转移率为 31.43%(22/70),而对照组为 46.69%(113/242),二者差异有统计学意义($\chi^2 = 5.16, P < 0.05$);观察组与对照组侧颈部淋巴结转移率分别为 15.71%(11/70)和 15.29%(37/242),二者差异无统计学意义;观察组与对照组多发病灶发生率分别为 27.14%(19/70)和 24.79%(60/242),二者差异无统计学意义。

3 讨论

炎症在肿瘤的癌前期及发生发展过程中起着重要的作用,这一观点已被广泛接受,可能与慢性炎症会导致基因的不稳定性、遗传表型的改变以及随后出现错误的基因表达、启动细胞的过度增殖、抗细胞凋亡、侵袭性肿瘤新生血管的形成、突破肿瘤相关基膜和转移有关^[1-2]。桥本病是一种器官特异性自身免疫性疾病,主要表现为甲状腺实质萎缩,大量的淋巴细胞浸润及纤维化,多伴抗体 TGAb 和(或)TPOAb 水平的增高,通过多种可能途径参与了甲状腺癌的发生发展,主要表现在自身免疫应答导致甲状腺癌细胞 PI3K/Akt 路径激活以及调节 PI3K/Akt 路径的肿瘤抑制蛋白 PTEN 的失活导致肿瘤的发生发展^[3],并可通过促进 RET/PTC 重排,导致 RET/PTC1、RET/PTC3 基因突变,还参与了甲状腺癌的发生发展过程^[4]。桥本病长期发展导致甲状腺功能减退及促甲状腺素(TSH)水平的增高,TSH 促进甲状腺滤泡的增生,可能与 TSH-cAMP 路径下游的 FOXE1 基因突变

有关。Haymart 等^[5]研究发现 TSH 水平的增高增加了分化型甲状腺癌的发病风险,并提高了肿瘤分期,故目前临床上甲状腺癌术后采用外源性甲状腺素行 TSH 抑制治疗,可降低肿瘤复发及转移的风险。研究还发现高碘饮食地区桥本甲状腺炎及甲状腺乳头状癌的发病率高于低碘地区,因此推测高碘是桥本甲状腺炎及甲状腺乳头状癌的共同致病因素。对于桥本甲状腺炎并发甲状腺癌的发病率,各家报道差别较大,国外报道 0.5%~38%,国内最高达 58.3%^[6],可能与我国实施食盐碘化有关,食盐碘化后发生甲状腺疾病谱带的变化,包括碘性甲状腺功能亢进症、自身免疫性甲状腺疾病及甲状腺癌中乳头状癌比例增多^[7],本研究中同期甲状腺癌患者中并发桥本甲状腺炎的比例达 33%(70/312)。

尽管桥本病对甲状腺癌的发生发展起到了一定的推动作用,但在本研究中,合并桥本病的甲状腺乳头状癌多发生于女性,肿瘤直径更小,中央区淋巴结转移率仅为 31.4%,而单纯甲状腺乳头状癌组中央区淋巴结转移率为 46.7%,二者差异有统计学意义,提示合并桥本病的甲状腺乳头状癌患者有更早的临床分期及更好的预后,而 2 组患者侧颈部淋巴结转移率差异不明显,考虑与术前在没有影像学转移的情况下未行预防性颈淋巴结清扫有关,因中央区淋巴结转移个数的多少决定了颈侧区淋巴结转移可能性的高低,在中央区淋巴结转移的患者中,行侧颈部淋巴结清扫,侧颈部淋巴结转移所占比例会大大增加。Kim 等^[8]通过临床研究也证实桥本病的存在降低了甲状腺乳头状癌的侵袭性,与单纯甲状腺癌相比有更低的包膜外侵犯及淋巴血管浸润,有更低的淋巴结转移,降低了肿瘤分期,有更好的预后。Lee 等^[9]对 38 个研究报告中 10 648 例甲状腺癌进行汇总分析,合并桥本病的甲状腺癌患者多见于女性,包膜侵犯率、淋巴结转移率均明显低于单纯甲状腺癌组,且有更长的无瘤生存期。这可能与桥本病产生的自身抗体 TGAb 和 TPOAb 有关,自体免疫导致大量的 B 淋巴细胞、细胞毒性 T 淋巴细胞、巨噬细胞在甲状腺内及淋巴结内增殖、聚集,细胞毒性 T 淋巴细胞参与肿瘤细胞的破坏,肿瘤细胞在自身免疫过程中被破坏,且癌旁甲状腺炎淋巴细胞浸润,限制和减少了癌细胞的扩散^[10],因此桥本病产生的自身免疫应答对分化性甲状腺癌预后产生了保护作用,这有待更深入的研究进一步证实。

本研究中,对于合并桥本病的甲状腺乳头状癌患者,虽然有较低的淋巴结转移率,且临床上有淋巴结假阳性表现,主要为淋巴结反应性增生,对临床分期造成误判,但观察组中央区淋巴结转移率仍达 31.4%,中央区淋巴结作为甲状腺乳头状癌最

常转移部位的淋巴结,应常规 I 期行中央区淋巴结清扫,这已成为目前大家普遍接受的手术方式。I 期中央区淋巴结清扫解剖结构清晰,便于保护喉返神经及保留甲状旁腺,术后并发症的发生率很低,而二次手术行中央区淋巴结清扫,由于瘢痕粘连,解剖结构不清,上述并发症的发生率明显增加。对于侧颈部淋巴结,很多学者认为应加强术前评估,对确定有淋巴结转移者行功能性淋巴结清扫术;若无淋巴结转移,多不主张行预防性颈淋巴结清扫术,而对于存在易致淋巴结转移等高危因素的患者可酌情行预防性淋巴结清扫。本研究中,患者术前均通过 CT 及 B 超等影像学判断是否有淋巴结转移,因合并桥本病的部分甲状腺癌患者颈部淋巴结呈反应性增生,出现临床假阳性,有时借助影像学及增强 CT 仍不能确定,可在 B 超引导下对可疑淋巴结行细针穿刺细胞学检查,或术中对可疑肿大淋巴结快速冷冻检查,明确诊断后再行颈侧区淋巴结清扫术。本组 15 例患者行侧颈部淋巴结清扫术,侧颈部淋巴结转移 11 例(15.7%);另 4 例患者因术前误判,清扫侧颈部淋巴结均表现为淋巴结反应性增生,因此侧颈部淋巴结清扫术前评估显得非常重要。尽量避免预防性淋巴结清扫,待复查发现颈淋巴结转移再行颈淋巴结清扫不影响预后,可为患者减少不必要的创伤。

综上所述,桥本病作为一种自身免疫性疾病,长期的慢性炎症反应参与了甲状腺癌的发生发展,但同时又降低了甲状腺癌的侵袭性,对甲状腺癌起到了保护作用,二者有相似的流行病学特征,存在一定的关联性,但其之间的因果关系有待进一步深入研究。因为桥本病的自身免疫应答反应,导致颈淋巴结反应性增生,出现较高的颈淋巴结临床假阳性率,所以术前应通过 B 超、增强 CT 等影像学诊断,甚至穿刺细胞学检查对颈淋巴结转移性进行评估,避免过度治疗。对于中央区淋巴结作为甲状腺乳头状癌最常转移的部位,在原发灶根治的同时应常规行中央区淋巴结清扫,侧颈部淋巴结应做好充分的术前评估,避免行预防性颈淋巴结清扫,对于存在高危因素如局部外侵、中央区淋巴结转移较多的患者可酌情同期行侧颈部淋巴结清扫术。

参考文献

- [1] LIOTTI F, VISCIANO C, MELILLO R M. Inflammation in thyroid oncogenesis[J]. *Am J Cancer Res*, 2012,2:286-297.
- [2] HANAHAN D, WEINBERG R A. Hallmarks of cancer: the next generation [J]. *Cell*, 2011, 144: 646-741.
- [3] LARSON S D, JACKSON L N, RIALI T S, et al. Increased incidence of well-differentiated thyroid cancer associated with Hashimoto thyroiditis and the role of the PI3k/Akt pathway[J]. *J Am Coll Surg*, 2007,204:764-773.
- [4] CUNHA L L, FERREIRA R C, MARCELLO M A, et al. Clinical and pathological implications of concurrent autoimmune thyroid disorders and papillary thyroid cancer [J]. *J Thyroid Res*, 2011, 17: 387062-387062.
- [5] HAYMART M R, REPLINGER D J, LEVERSON G E, et al. Higher 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*, 2008,11:809-814.
- [6] ZHANG L, LI H, JI Q H, et al. The clinical features of papillary thyroid cancer in Hashimoto's thyroiditis patients from an area with a high prevalence of Hashimoto's disease [J]. *BMC Cancer*, 2012,12:610-610.
- [7] 吴恋,于建春,康维明,等. 碘营养状况与甲状腺疾病 [J]. *中国医学科学院学报*, 2013,35(4):363-368.
- [8] KIM Y S, CHOI H J, KIM E S. Papillary thyroid carcinoma with thyroiditis: lymph node metastasis, complications [J]. *J Korean Surg Soc*, 2013, 85: 20-24.
- [9] LEE J H, KIM Y, CHOI J W, et al. The association between papillary thyroid carcinoma and histologically proven Hashimoto's thyroiditis: a meta-analysis [J]. *Eur J Endocrinol*, 2013,168:343-349.
- [10] KIM S S, LEE B J, LEE J C. Coexistence of Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma: the influence of lymph node metastasis [J]. *Head Neck*, 2011,33:1272-1277.

(收稿日期:2015-12-15)