

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.06.006

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.06.006>

## 分化型甲状腺癌伴与不伴慢性淋巴细胞性甲状腺炎的临床对比

李浩, 李华玉, 唐金涛, 方大正, 沈丰, 胡洪生

(湖北医药学院附属东风医院甲状腺诊疗中心, 湖北 十堰 442000)

**[摘要]** 目的: 回顾性分析伴有慢性淋巴细胞性甲状腺炎(chronic lymphocytic thyroiditis, CLT)的分化型甲状腺癌(differentiated thyroid carcinoma, DTC)与不伴CLT的DTC患者的转移性差异, 探讨CLT对DTC生物学行为的影响。方法: 收集2010年1月至2017年1月湖北医药学院附属东风医院甲状腺诊疗中心收治的362例DTC患者, 根据是否伴有CLT分为两组, 132例诊断为DTC伴CLT为实验组, 230例DTC不伴CLT患者为对照组。统计两组患者年龄、性别、肿瘤数量、肿瘤直径、肿瘤是否侵犯包膜、患侧中央区淋巴结转移数量的差异并进行对比分析。结果: 与对照组相比, 实验组DTC伴CLT患者的年龄较小( $P=0.017$ ,  $OR=0.983$ ), 女性占优势( $P<0.001$ ,  $OR=0.810$ )。肿瘤侵犯甲状腺包膜概率和中央区淋巴结转移的概率显著低于不伴有CLT的DTC, 差异均有统计学意义( $P=0.036$ ,  $OR=0.552$ ;  $P=0.005$ ,  $OR=0.478$ )。结论: CLT在DTC转移方面可能起抑制作用, CLT的存在可能将肿瘤限制在原发部位。

**[关键词]** 慢性淋巴细胞性甲状腺炎; 桥本氏甲状腺炎; 分化型甲状腺癌; 炎症; 癌症

## Clinical comparison of differentiated thyroid carcinoma coexistent with or without chronic lymphocytic thyroiditis

LI Hao, LI Huayu, TANG Jintao, FANG Dazheng, SHEN Feng, HU Hongsheng

(Thyroid Center, Dongfeng Hospital Affiliated to Hubei University of Medicine, Shiyan Hubei 442000, China)

**Abstract** **Objective:** To investigate the effect of chronic lymphocytic thyroiditis (CLT) on the metastasis of differentiated thyroid cancer (DTC), the metastasis difference of differentiated thyroid carcinoma coexistent with or without chronic lymphocytic thyroiditis were analyzed retrospectively. **Methods:** From Jan 2010 to Jan 2017, 362 DTC patients were divided into two groups by DTC coexistent with or without CLT; 132 patients of DTC coexistent with CLT were the experimental group, 230 patients of DTC coexistent without CLT were the control group. The difference of age, gender, tumor number, tumor diameter, tumor invasion envelope and number of lymph node metastasis in the central area of the affected side between the two groups were statistically analyzed and compared. **Results:** Compared to the control group, patients of DTC coexistent with CLT were much younger ( $P=0.017$ ,  $OR=0.983$ ), and female have numerical superiority ( $P<0.001$ ,  $OR=0.810$ ). The probability of tumor invading thyroid capsule and central lymph node metastasis was significantly lower ( $P=0.036$ ,  $OR=0.552$ ;  $P=0.005$ ,

收稿日期 (Date of reception): 2019-06-16

通信作者 (Corresponding author): 胡洪生, Email: [huhongsheng2000@163.com](mailto:huhongsheng2000@163.com)

OR =0.478). **Conclusion:** CTL may play an inhibitory role in the metastasis of DTC, perhaps limits in the primary site of the tumor.

**Keywords** chronic lymphocytic thyroiditis; Hashimoto's thyroiditis; differentiated thyroid carcinoma; inflammation; cancer

分化型甲状腺癌(differentiated thyroid carcinoma, DTC)由甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)和滤泡状甲状腺癌(follicular thyroid carcinoma, FTC)及其亚型构成。在世界范围内, DTC患者数量持续增加<sup>[1]</sup>, 在过去的30年中其发病率增加了10倍<sup>[2]</sup>。

慢性淋巴细胞性甲状腺炎(chronic lymphocytic thyroiditis, CLT)表现为渐进性破坏甲状腺实质和甲状腺功能减退。目前世界范围内CLT的发病率为(0.3~1.5)/1 000人, 是最常见的内分泌疾病之一<sup>[3-4]</sup>。CLT是DTC患者最常见的合并症<sup>[5]</sup>, 而且在PTC组患者中, 合并CLT的发生率比合并良性甲状腺疾病患者发生率高2.8倍<sup>[6]</sup>, 表明CLT患者可能有向DTC发展的倾向<sup>[7]</sup>。目前相关的医学文献对CLT和DTC的共存是否影响后者的预后等问题有争议<sup>[8]</sup>。因此, 本研究进行相关的临床对照试验, 旨在评估CLT的存在是否对DTC的生物学行为产生影响。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

回顾性分析2010年1月至2017年1月湖北医药学院附属东风医院甲状腺诊疗中心手术治疗的362例DTC患者的临床资料, 患者经手术后的病理报告均符合DTC诊断标准。

纳入标准: 1) 病例资料完整; 2) 均为初发患者; 3) 术前未进行化疗、放疗及<sup>131</sup>I消融治疗者; 4) 术中均根据冰冻病理结果诊断为DTC后行病灶侧中央区淋巴结清扫术, 并送常规淋巴结病理检查。

排除标准: 1) 术前或者术中证实侧颈区淋巴结转移者及远处转移者(为了资料对比的一致性); 2) 合并结节性甲状腺肿; 3) 合并亚急性甲状腺炎等其他甲状腺自身免疫性疾病; 4) 合并其他器官恶性肿瘤; 5) 存在精神或智力障碍; 6) 易失访者; 7) 生存期预计在6个月内; 8) 不符合全甲状腺切除或者近全切除术+病灶侧中央区淋巴结清扫术。

### 1.2 方法

在362例患者中, 男38例, 女324例(DTC发生率性别差异), 年龄为45±6.45(18~84)岁, 均为汉族; 334例诊断为PTC或其变异, 28例被诊断为FTC或其变异。DTC伴CLT患者共132例, 为实验组; DTC不伴CLT患者共230例, 为对照组。

#### 1.2.1 手术方式

手术由湖北医药学院附属东风医院甲状腺诊疗中心2位副主任医师完成。2009年以前, 对术前高度怀疑甲状腺的患者术中采用近全甲状腺切除+病灶侧中央区淋巴结清扫术。2009年以后, 依据2009年版ATA指南<sup>[8]</sup>, 患者均进行术中快速冰冻病理切片证实为DTC, 术式选择均采用全甲状腺切除+病灶侧中央区淋巴结清扫术。中央区淋巴结清扫范围为: 上至舌骨下缘, 侧颈部颈总动脉外缘, 中间至气管中线, 下缘至胸腺上缘, 深度达到第3层。术中喉返神经显露采用上入路或者下入路方式, 全程显露。

#### 1.2.2 观察指标

分别记录并分析对照组及实验组性别、诊断年龄、患者术后病理组织学类型(表1)、最大肿瘤直径、肿瘤个数、甲状腺癌是否侵犯包膜、病灶侧中央区淋巴结转移情况。分别记录对照组及实验组肿瘤病灶个数分布及患侧中央区淋巴结转移个数分布范围, 分析CLT对DTC转移的影响。

DTC侵犯甲状腺包膜标准及依据: 根据WHO分类, 甲状腺包膜侵犯是指穿透肿瘤包膜并与先前FNAB的位置无相关性。主要依据术后病理检查, 在甲状腺包膜有明显的受肿瘤破坏或者瘤体完全穿透包膜的现象时方视为侵犯。包膜破坏的组织学依据为甲状腺肿瘤组织侵入包膜并将胶原纤维切断和向外推开。合并CLT的DTC判断标准为: 癌细胞排列成乳头状或滤泡状, 乳头轴心可见淋巴细胞浸润, 癌组织与CLT病变混合存在, 癌细胞主要呈小灶状似“播种样”散布于CLT病变中或纤维组织中, 在CLT与癌组织之间存在移行区现象, 表现为滤泡上皮细胞非典型增生移行为乳头状增生及乳头状癌细胞(图1~3)。

表1 两组患者相关特征的比较

Table 1 Comparison of relevant characteristics between the 2 groups

组别	性别(女/男)/[例(%)]	年龄/岁	多灶性(肿瘤个数≥3个)/[例(%)]	包膜外侵犯/[例(%)]
对照组	196/34 (85.2%/14.8%)	45.5 (19~72)	58 (25.217)	66 (28.696)
实验组	128/4 (96.97%/3.03%)	37.5 (19~72)	47 (35.606)	24 (18.182)
<i>P</i>	<0.001	0.017	0.048	0.036
OR (95%CI)	0.810 (0.062~0.520)	0.983 (0.969~0.998)	1.640 (1.031~2.608)	0.552 (0.326~0.935)
组别	中央区淋巴结转移/[例(%)]	肿瘤平均直径/cm	乳头状癌/[例(%)]	滤泡状癌/[例(%)]
对照组	73 (31.739)	1.80 (0.16~4.4)	182 (79.130)	40 (17.391)
实验组	24 (18.182)	1.475 (0.060~3.980)	101 (76.515)	27 (20.455)
<i>P</i>	0.005	0.01	0.562	0.47
OR (95%CI)	0.478 (0.284~0.806)	0.652 (0.499~0.851)	0.859 (0.514~1.435)	1.221 (0.709~2.103)

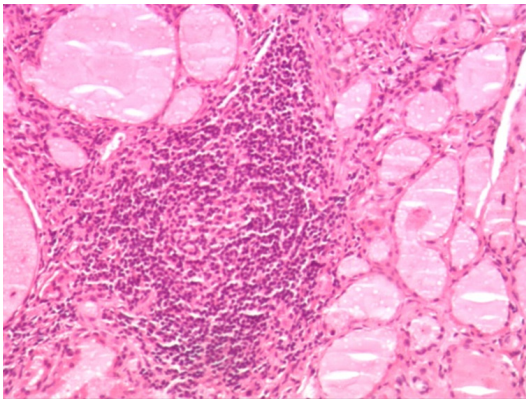


图1 淋巴细胞性甲状腺炎(HE, ×10)

Figure 1 Lymphocytic thyroiditis (HE, ×10)

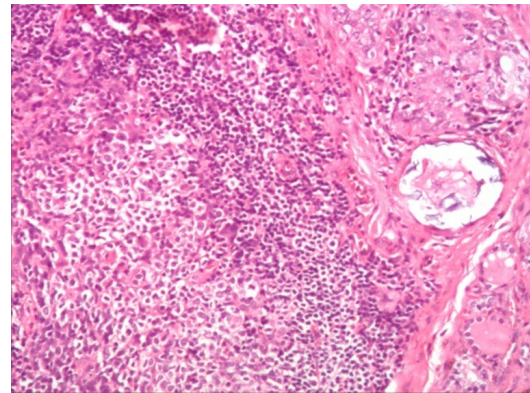


图3 淋巴细胞性甲状腺炎伴甲状腺乳头状癌(HE, ×10)

Figure 3 Lymphocytic thyroiditis with thyroid papillary carcinoma (HE, ×10)

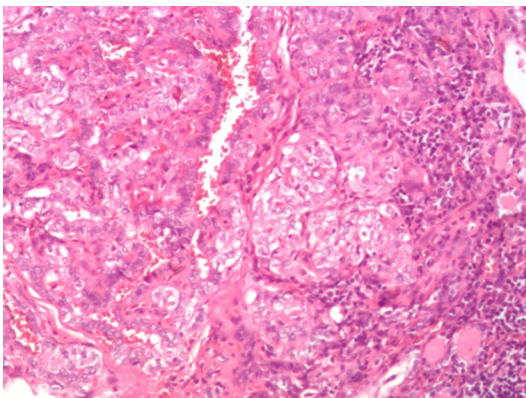


图2 甲状腺乳头状癌(HE, ×10)

Figure 2 Papillary thyroid carcinoma (HE, ×10)

### 1.3 统计学处理

采用SPSS 23.0统计软件进行数据分析。不符合正态分布的计量资料以中位数、最大值及最小值表示, 两组间比较采用Mann-Whitney *U*检验; 定性资料采用卡方检验或Fisher精确检验; 采用单因素logistic回归计算各组的OR值和95%CI。P<0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

与对照组相比, 实验组中患有DTC伴CLT的患者在性别分布和年龄方面差异有统计学意

义(表1)。实验组的诊断年龄较小(年龄中位数: 45.5岁 vs 37.5岁,  $P=0.017$ ,  $OR=0.983$ ), 女性较男性比例更高( $P<0.001$ ,  $OR=32.561$ )。与实验组相比, 对照组患者包膜侵犯明显更多( $P=0.036$ ,  $OR=0.552$ )。对照组及实验组肿瘤病灶个数分布(表2, 图4)表明: 实验组比对照组在甲状腺内更易形成多灶性病变( $P=0.048$ ,  $OR=1.640$ )。对照组及实验组患侧中央区淋巴结转移个数分布(表3, 图5)表明: 对照组患侧中央区淋巴结更容易转移( $P=0.005$ ,  $OR=0.478$ )。

表2 两组患者甲状腺内病灶个数分布比较

Table 2 Comparison of the number and distribution of thyroid lesions between the 2 groups

组别	肿瘤病灶个数				合计
	1	2	3	4	
实验组	49	36	27	20	132
对照组	111	61	41	17	230

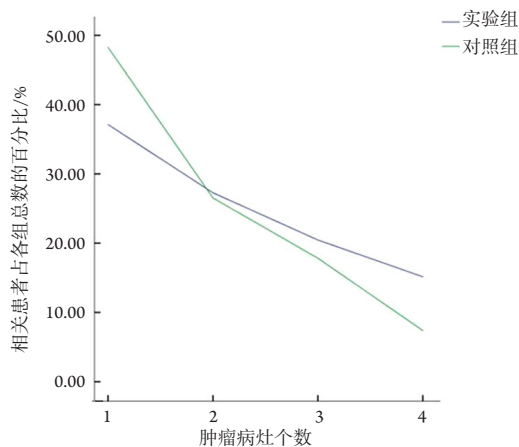


图4 两组患者甲状腺内病灶个数分布趋势图

Figure 4 Distribution trend of the number of thyroid lesions of the 2 groups

表3 两组患者患侧中央区淋巴结转移个数分布比较

Table 3 Comparison of the number of lymph node metastasis in the central area of the affected side between the 2 groups

组别	患侧中央区淋巴结转移个数							合计
	1	2	3	4	5	6	≥7	
实验组	9	5	4	2	2	1	1	24
对照组	15	11	9	11	11	9	7	73

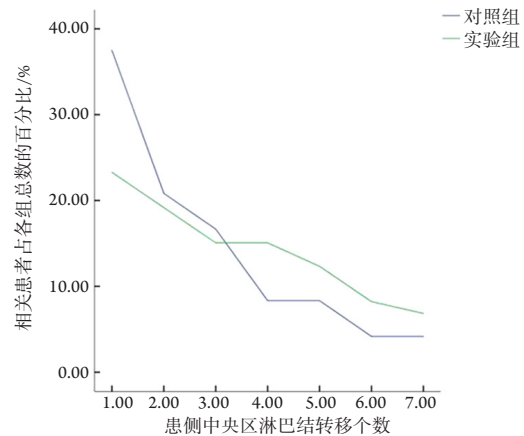


图5 两组患者患侧中央区淋巴结转移个数分布趋势图

Figure 5 Distribution trend diagram of the number of lymph node metastases in the central area of the affected side of the 2 groups

### 3 讨论

在DTC组患者中, 伴有CTL的病例占有非常大的比例, 合并CLT的发生率比合并其他良性甲状腺疾病患者发生率高2.8倍<sup>[6]</sup>。既往研究<sup>[7]</sup>认为CTL更易发生DTC, CTL具有促进DTC生长及进展的作用。但目前相关的医学文献对CLT和DTC的共存是否影响后者的预后等问题尚有争议。

本研究结果显示: 对照组肿瘤平均直径、包膜外侵犯、患侧中央区淋巴结转移均显著高于实验组( $P<0.05$ ); 与实验组相比, 对照组患者包膜侵犯明显更多( $P=0.036$ ,  $OR=0.552$ ), 考虑DTC伴CLT更不容易侵犯甲状腺包膜, 而甲状腺包膜侵犯为甲状腺远处转移的重要基础。对照组及实验组患侧中央区淋巴结转移个数分布表明对照组更容易患侧中央区淋巴结转移( $P=0.005$ ,  $OR=0.478$ ), 提示DTC伴CLT其中央区淋巴结转移概率小于对照组, 而中央区淋巴结转移常常为甲状腺癌转移的首发部位, 表明CTL在DTC发生过程中可能并不促进肿瘤进展, 相反, 可能起到抑制肿瘤扩散的作用, 限制肿瘤生长在其原发部位。DTC合并CLT患者与单纯DTC的患者相比, 其临床过程及远处转移可能更低, 总生存率可能更高。Ahn等<sup>[9]</sup>研究表明淋巴细胞性甲状腺炎对甲状腺癌临床进展和预后起保护作用, 与本研究结果一致。

Bagnasco等<sup>[10]</sup>研究显示: 具有自然杀伤样活性或淋巴因子相关杀伤活性的细胞毒性淋巴细胞在PTC患者中的比例较高。因此, 经细胞免

疫及体液免疫介导的免疫机制的激活对肿瘤细胞的破坏可能产生了有利效果。Cunha等<sup>[11]</sup>研究表明:与不伴有CTL的DTC患者相比,CTL患者体内可以检测到更高水平的CD4<sup>+</sup>,CD8<sup>+</sup>,CD201<sup>+</sup>,TH17和调节性T细胞(Treg),这些免疫调节因子可能对DTC的扩散起抑制作用。另一方面CLT在DTC中的保护性现象也可能源于CLT患者甲状腺免疫性的组织破坏。Kimura等<sup>[12]</sup>曾报道:CLT中浸润淋巴细胞分泌的IL-1可能在癌细胞分化和复制中发挥了抗肿瘤的作用,但其具体详细机制还有待进一步研究。

此外,甲状腺球蛋白抗体(TGAb)和甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)对甲状腺组织的破坏经负反馈机制引起腺垂体TSH分泌增加,而TSH水平与甲状腺恶性肿瘤的发生及手术后复发均有密切关系<sup>[13]</sup>。Paparodis等<sup>[14]</sup>研究发现:CLT患者长期口服甲状腺素片,低水平的左旋甲状腺素片(LT4, <0.90 μg/kg)会刺激CLT向甲状腺癌的进展,而高水平TPOAb(滴度>1:1 000)对这种进展则是一种保护因素。

与DTC不伴CLT患者相比,DTC伴CLT的患者在性别和年龄分布上也存在显著差异。DTC伴CLT患者女性多于男性(超过2倍),且发生年龄年轻得多(约8年)。由于甲状腺疾病的发生率性别差异,女性远多于男性,故女性CTL患者的比例也高于男性,因此伴有CTL的女性发生DTC的比例高于男性。与不伴CTL的DTC相比,伴有CTL发生DTC的时间更早,这与CTL发病年龄较早有关。Singh等<sup>[15]</sup>和Ahn等<sup>[9]</sup>的研究也证实了这点:CLT伴DTC患者比不伴CLT的患者年轻2~5岁。女性在CLT过程中更容易被诊断为DTC<sup>[9,16]</sup>,其原因可能为在甲状腺自身免疫性疾病中,女性患者较为多见<sup>[17]</sup>。

综上所述,在DTC的病理进程中,CLT起减少淋巴结转移和包膜侵犯的作用,从而降低DTC发展至中晚期阶段的概率。未来仍有待从免疫学、遗传学等方面进一步研究。

## 参考文献

- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, 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.
- Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012[J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49(6): 1374-1403.
- Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002[J]. *JAMA*, 2006, 295(18): 2164-2167.
- Golden SH, Robinson KA, Saldanha I, et al. Clinical review: prevalence and incidence of endocrine and metabolic disorders in the United States: a comprehensive review[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(6): 1853-878.
- Caturegli P, De Remigis A, Chuang K, et al. Hashimoto's thyroiditis: celebrating the centennial through the lens of the Johns Hopkins hospital surgical pathology records[J]. *Thyroid*, 2013, 23(2): 142-150.
- Lee JH, Kim Y, Choi JW, et al. The association between papillary thyroid carcinoma and histologically proven Hashimoto's thyroiditis: a meta-analysis[J]. *Eur J Endocrinol*, 2013, 168(3): 343-349.
- Iliadou PK, Effraimidis G, Konstantinos M, et al. Chronic lymphocytic thyroiditis is associated with invasive characteristics of differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents[J]. *Eur J Endocrinol*, 2015, 173(6): 827-833.
- Sedov VM, Khmelevskaia VA. Prognosis and long-term results of treatment of patients with differentiated thyroid carcinoma[J]. *Vestn Khir Im II Grek*, 2011, 170(4): 64-67.
- Ahn D, Heo SJ, Park JH, et al. Clinical relationship between Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid cancer[J]. *Acta Oncol*, 2011, 50(8): 1228-1234.
- Bagnasco M, Venuti D, Paolieri F, et al. Phenotypic and functional analysis at the clonal level of infiltrating T lymphocytes in papillary carcinoma of the thyroid: prevalence of cytolytic T cells with natural killer-like or lymphokine-activated killer activity[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1989, 69(4): 832.
- Cunha LL, Morari EC, Guihen AC, et al. Infiltration of a mixture of immune cells may be related to good prognosis in patients with differentiated thyroid carcinoma[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2012, 77(6): 918-925.
- 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.
- Kim HK, Yoon JH, Kim SJ, et al. Higher TSH level is a risk factor for differentiated thyroid cancer[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2013, 78(3): 472-477.
- Paparodis R, Imam S, Todorova-Koteva K, et al. Hashimoto's thyroiditis pathology and risk for thyroid cancer[J]. *Thyroid*, 2014, 24(7): 1107-1114.
- 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.
16. Repplinger D, Bargren A, Zhang YW, et al. Is Hashimoto's thyroiditis a risk factor for papillary thyroid cancer?[J]. *J Surg Res*, 2008, 150(1): 49-52.
17. Quintero OL, Amador-Patarroyo MJ, Montoya-Ortiz G, et al. Autoimmune disease and gender: plausible mechanisms for the female predominance of autoimmunity[J]. *J Autoimmun*, 2012, 38(2/3): J109-J119.

**本文引用:** 李浩, 李华玉, 唐金涛, 方大正, 沈丰, 胡洪生. 分化型甲状腺癌伴与不伴慢性淋巴细胞性甲状腺炎的临床对比[J]. *临床与病理杂志*, 2020, 40(6): 1376-1381. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.06.006

**Cite this article as:** LI Hao, LI Huayu, TANG Jintao, FANG Dazheng, SHEN Feng, HU Hongsheng. Clinical comparison of differentiated thyroid carcinoma coexistent with or without chronic lymphocytic thyroiditis[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2020, 40(6): 1376-1381. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.06.006