

多灶性甲状腺乳头状癌的临床病理分析

郭娜娜¹, 戴敏¹, 朱永云²

[摘要] **目的:**探讨多灶性甲状腺乳头状癌的临床病理特点与侵袭性的关系。**方法:**选取 2013 - 2018 年首次接受甲状腺全切或次全切除手术且术后病理证实为甲状腺乳头状癌的病例共 367 例,将其分为多灶组和单灶组,对 2 组各项临床病理参数进行回顾性分析。**结果:**与单灶组相比,多灶组男性病人比例、含有 ≥ 1 cm 癌灶的非单纯微小癌病例比例、颈部淋巴结转移率、发生腺外组织侵犯的比例较高 ($P < 0.05 \sim P < 0.01$),单纯性微小癌的病例比例较低 ($P < 0.01$), ≥ 45 岁以及有无合并结节性甲状腺肿、桥本氏甲状腺炎的病人比例差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论:**多发病灶是甲状腺乳头状癌的临床特征之一,其较单发病灶者更易发生颈部淋巴结转移和甲状腺外侵犯,更具有侵袭性。

[关键词] 甲状腺肿瘤;乳头状;多灶性**[中图分类号]** R 736.1**[文献标志码]** A**DOI:** 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2019.06.016**Clinicopathologic analysis of multifocal papillary thyroid carcinoma**GUO Na-na¹, DAI Min¹, ZHU Yong-yun²

(1. Department of Pathology, 2. Department of Thyroid and Breast Surgery, The Second People's Hospital of Wuhu, Wuhu Anhui 241000, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the clinicopathologic characteristics of multifocal papillary thyroid carcinoma (MPTC), and its relationship with invasion. **Methods:** A total of 367 papillary thyroid carcinoma (PTC) cases confirmed by pathology treated with total or subtotal thyroidectomy from 2013 to 2018 were divided into the multifocal group and single focal group. The clinical pathological characteristics in two groups were retrospectively analyzed. **Results:** Compared with the single focal group, the proportions of male and non-simple micro cancer cases with tumor lesion ≥ 1 cm, rate of cervical lymph node metastasis, and proportion of cases with extraglandular tissue invasion were higher in multifocal group ($P < 0.05$ to $P < 0.01$). The proportion of cases with simple micro cancer was lower ($P < 0.01$), and the differences of the proportion of cases with ≥ 45 years old complicated with or without nodular goiter and Hashimoto's thyroiditis were not statistically significant ($P > 0.05$). **Conclusions:** The multiple lesion is one of the clinical features of PTC, which is more likely to happen cervical lymph node metastasis and extrathyroid invasion, and more aggressive.

[Key words] thyroid neoplasms; papillary; multifocal

甲状腺乳头状癌 (papillary thyroid carcinoma, PTC) 是内分泌系统肿瘤的常见类型。近年国内外多项研究^[1-4]表明, PTC 的发病率正在迅速上升,且频发多灶性。病灶数目的多少与肿瘤的侵袭性是否相关,目前世界公认的 WHO 并未有阐述,且仅有少数文献报道^[5-8]。本研究收集我院 2013 - 2018 年手术切除并经病理证实的多灶性 PTC (multifocal papillary thyroid carcinoma, MPTC) 的各项临床病理资料,对其进行回顾性分析。现作报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取我院病理科 2013 - 2018 年首次接受甲状腺全切或次全切除手术且术后病理证实为 PTC 的 367 例病人临床资料,对性别、年龄、有无合并常见甲状腺良性疾病、肿瘤大小,有无微小癌、有无颈部淋巴结转移、有无腺外侵袭等临床病理资料进行回顾性分析。其中按癌灶数目分为单发癌灶组 (单灶组) 254 例 (69.21%), 多发 (同时发生 ≥ 2 个) 癌灶组 (多灶组) 113 例 (30.79%)。此外,所有病灶均为微小癌 (≤ 1 cm) 归为单纯性微小癌组。多个病灶中同时有病灶 > 1 cm 和 ≤ 1 cm 归为非单纯性微小癌组。

1.2 诊断方法

[收稿日期] 2019 - 01 - 20 [修回日期] 2019 - 04 - 30

[作者单位] 安徽省芜湖市第二人民医院 1. 病理科, 2. 甲状腺乳腺外科, 241000

[作者简介] 郭娜娜 (1983 -), 女, 硕士, 主治医师。

[9] 薛冀苏, 幸思忠. 2 型糖尿病甲状腺激素与代谢指标的相关性分析 [J]. 医学综述, 2012, 18 (11): 1782.

糖代谢的临床相关性分析 [J]. 标记免疫分析与临床, 2017, 24 (5): 550.

[10] 刘彬, 刘海英, 沈先俊. 甲状腺激素与糖尿病患者的血脂、血

(本文编辑 卢玉清)

1.2.1 术前高频彩色超声检查 了解病变大小、位置、数目、形态、回声状态、血管、T-RADS 分级、颈部淋巴结情况等。

1.2.2 病理检查 (1) 术中快速冰冻切片检查: 初步确定病变性质、数目、大小等, 为临床选择合适的手术方式提供依据。(2) 常规 10% 中性甲醛液固定, 病理制片, 苏木精-伊红染色, 必要时加做免疫组织化学染色。所有标本均由两位资深病理医师共同阅片, 严格筛选。诊断标准参照 2017 年版 WHO《内分泌器官肿瘤病理与遗传学》。发现 2 个或 2 个以上癌灶的归为 MPTC 组。

1.3 手术方式 367 例病人均行手术治疗, 其中行双侧甲状腺全切术 153 例, 行腺叶切除术(切除患侧甲状腺及峡部) 125 例, 行次全切术(切除患侧甲状腺及峡部及部分对侧甲状腺组织) 89 例, 行中央区淋巴结清扫 290 例, 行侧颈区淋巴结清扫 30 例。

1.4 统计学方法 采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 PTC 及 MPTC 年收治数量 2013 年收治的 PTC 病人 20 例, 2014 年 43 例, 2015 年 47 例, 2016 年 62 例, 2017 年 85 例, 2018 年 110 例。每年收治的 PTC 病人都在上升, 5 年时间增长了 4.50 倍。2012 年收治的 MPTC 病人 7 例, 2013 年 12 例, 2014 年 16 例, 2015 年 22 例, 2016 年 26 例, 2017 年 30 例。每年收治的 MPTC 病人也在上升, 5 年时间增长了 3.29 倍。

2.2 病理结果 113 例 MPTC 病例中病灶位于双侧者 74 例(65.49%), 单侧者 39 例(34.51%)。男 34 例(30.09%), 女 79 例(69.91%)。≥45 岁 54 例(47.79%), <45 岁 59 例(52.21%)。合并结节性甲状腺肿 23 例(20.35%), 合并桥本氏甲状腺炎 38 例(33.63%)。单纯性微小癌(直径 <1 cm) 病例 33 例(29.20%), 同时含有 ≥1 cm 癌灶的非单纯微小癌病例的 96 例(84.96%)。有颈部淋巴结转移的 68 例(60.18%)。有腺外组织侵犯的 15 例(13.27%)。

2.3 多灶组与单灶组临床病理参数的比较 多灶组男性病人比例、含有 ≥1 cm 癌灶的非单纯微小癌病例比例、颈部淋巴结转移率、发生腺外组织侵犯的比例均高于单灶组($P < 0.01 \sim P < 0.05$), 多灶组所有病灶均为单纯性微小癌的病例比例低于单灶组($P < 0.01$); 多灶组年龄 ≥45 岁的病人比例、有无合并结节性甲状腺肿和桥本氏甲状腺炎的比例与与单灶组差异均无统计学意义($P > 0.05$) (见表 1)。

表 1 PTC 临床病理参数在多灶组与单灶组中的比较 [n ; 百分率(%)]

临床病理参数	多灶组 ($n=113$)	单灶组 ($n=254$)	χ^2	P
性别				
男	34(30.09)	52(20.47)	4.03	<0.05
女	79(69.91)	202(79.53)		
年龄/岁				
≥45	54(47.79)	147(57.87)	3.21	>0.05
<45	59(52.21)	107(42.13)		
伴有结节性甲状腺肿				
有	23(20.35)	59(23.23)	0.37	>0.05
无	90(79.65)	195(76.76)		
伴有桥本氏甲状腺炎				
有	38(33.63)	80(31.50)	0.16	>0.05
无	75(66.37)	174(69.50)		
肿瘤最大径/cm				
≤1	33(29.20)	102(40.16)	4.04	<0.05
>1	80(71.80)	152(59.84)		
微小癌				
有	96(84.96)	102(40.16)	63.18	<0.01
无	17(15.04)	152(59.84)		
颈部淋巴结转移				
有	68(60.18)	76(29.92)	30.03	<0.01
无	45(39.82)	178(69.08)		
腺体外侵犯				
有	15(13.27)	16(6.30)	4.92	<0.05
无	98(86.73)	238(93.70)		

3 讨论

近年, 甲状腺癌的发病率在全世界范围内均有所增加^[1-4]。据文献^[9]报道, 德国 2003 年到 2008 年甲状腺癌的发病率指数男性从 2.7 增加到了 3.4, 女性从 6.5 增加到了 8.9。美国自 1975 年以来甲状腺癌的发病率几乎增加了 2 倍^[3], 国内也有相关报道^[1-2]。本研究 2013-2018 年收治 PTC, 6 年间病人从 20 例增长到了 110 例, 增长了 4.5 倍。而且临床工作中常见多发病灶。据国外^[10]报道, 其发生率为 11.6%~87.0%, 而且该比例在 PTC 病人中仍呈不断上升的趋势^[11]。本研究结果显示, MPTC 占同期 PTC 的 30.79%, 在文献报道范围内。PTC 的多灶性生长是否更具有侵袭性, 是否影响预后, 一直存在争论。目前世界公认的 WHO《内分泌器官肿瘤病理学和遗传学》并未对此进行阐述, 美国甲状腺学会制定的甲状腺癌复发风险分级系统也未提及。但有不少文献支持多灶性增加了其复发风险^[5-8, 11-12]。

本研究结果显示, 367 例 PTC 病例中, 30.79%

的病例(113 例)为多发病灶。多发病灶是 PTC 的临床特征之一。多灶组病例男性病人比例高于单灶组,说明男性病人更易发生多中心性病变,对此类病人更要注意全面检查,避免遗漏病灶。病人的发病年龄也是与 PTC 预后相关的重要的临床特征之一。在分化型 PTC 中,年轻病人(<45 岁)无论肿块大小以及淋巴结有无转移,全部归为 I 期。在本次研究中,以 45 岁为标准进行分组,多灶组与单灶组在年龄方面并无统计学差异,未有显示发病年龄与癌灶个数相关,说明年龄不是影响多灶性发病的主要因素。而多灶组单纯微小癌的病例比例低于单灶组,即多灶组病灶最大径 ≥ 1 cm 的病例比例高于单灶组。有学者推测,部分多灶病例可能是由单个病灶发展的结果,即多发病灶很可能是由腺内转移而来,亦可能是多克隆起源的结果^[5]。关于多发病灶的起源一直是学者争论的焦点,有待更多研究者的进一步探讨。

结节性甲状腺肿是最常见的甲状腺良性疾病。部分学者认为结节性甲状腺肿瘤可能是一种癌前病变^[13],但目前甲状腺癌的发生与结节性甲状腺肿的关系尚不十分清楚。桥本氏甲状腺炎又称慢性淋巴细胞性甲状腺炎,是较为常见的甲状腺自身免疫性疾病。本研究显示,MPTC 的发生和单灶性 PTC 的发生在是否伴有良性病变(结节性甲状腺肿和桥本氏甲状腺炎)方面并无显著性差异,提示此两种良性病变的病因机制可能不参与多灶性病变的发生。

多发病灶具有更高的恶性生物学行为。本研究显示,MPTC 与单灶性 PTC 相比,多灶组颈部淋巴结转移的比例较单灶组的更高;多灶组甲状腺外侵犯的比例较单灶组的更高。由此可见 MPTC 的恶性程度更高。虽然 PTC 的进展过程比较缓慢而且预后较好,然而近年来甲状腺癌发病率逐年增加,越来越多的多灶性病变在临床工作中被发现,且容易发生淋巴结转移和腺外浸润,甚至远处转移。因病理取材的限制,病理技术的局限以及工作量等原因,对整个标本进行显微镜下检查是不现实的,难免会遗漏一些微小病灶。多灶性病变中淋巴结转移阳性的比例将比目前报道的更多。对于此类病例若切除不彻底,残余的甲状腺组织内和淋巴结内术后还可复发。

学术界对于 MPTC 手术切除范围的选择也一直存在争议。国内学者多主张次全切除术(即单侧病灶切除患侧甲状腺及峡部,双侧病灶切除双侧甲状腺及峡部),而国外学者多主张无论为单侧还是双侧均行甲状腺全部切除手术。国外有文献^[14]报道单侧甲状腺切除后发现的多灶性癌半年内行甲状腺

全切术,对侧腺叶微小癌发生概率与一侧单发病灶的发生概率比为 69.1%:26.9%,差异具有统计学意义。国内也有相关报道^[15]。因此更主张对 MPTC 病人行甲状腺全切术。对存在淋巴结转移者采取颈淋巴结清扫无可争议,而对于术前检查无淋巴结转移者是否行颈淋巴结清扫学术界也有分歧。我们推荐对 PTC 病人均应常规行中央区颈部淋巴结清扫,仅在外侧区出现淋巴结肿大时行侧方清扫,这样可减少淋巴结复发率,也可间接避免喉返神经的损伤概率。

[参 考 文 献]

- [1] 杨金华. 浙江省嘉善县 1987~2016 年甲状腺癌的发病趋势及病理分析[J]. 中国肿瘤, 2017, 26(10):769.
- [2] 王晓岚. 2012-2015 年辽宁省甲状腺癌的发病趋势与特征分析[J]. 预防医学情报杂志, 2017, 33(3):240.
- [3] DAVIES L, WELCH HG. Current thyroid cancer trends in the United States[J]. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, 2014, 140(4):317.
- [4] FIGGE JJ. Epidemiology of Thyroid Cancer [M]. New York: Springer New York, 2016:77.
- [5] IACOBONE M, JANSSON S, BARCZYŃKI M, et al. Multifocal papillary thyroid carcinoma--a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES) [J]. Langenbecks Arch Surg, 2014, 399(2):141.
- [6] HUANG G, TIAN X, LI Y, et al. Clinical characteristics and surgical resection of multifocal papillary thyroid carcinoma: 168 cases[J]. Int J Clin Exp Med, 2014, 7(12):5802.
- [7] KIM KJ, KIM SM, LEE YS, et al. Prognostic significance of tumor multifocality in papillary thyroid carcinoma and its relationship with primary tumor size: a retrospective study of 2,309 consecutive patients[J]. Annals Surg Oncol, 2015, 22(1):125.
- [8] 蒋尧瀛. 癌灶数目及总直径与甲状腺乳头状癌临床病理特征关系分析[D]. 长春: 吉林大学, 2017.
- [9] RADESPIELTRÖGER M, BATZLER WU, HOLLECZEK B, et al. Rising incidence of papillary thyroid carcinoma in Germany[J]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2014, 57(1):84.
- [10] SHATTUCK TM, WESTRA WH, LADENSON PW, et al. Independent clonal origins of distinct tumor foci in multifocal papillary thyroid carcinoma [J]. New Engl J Med, 2005, 352(23):2406.
- [11] 单志东. 多灶性甲状腺乳头状癌的构成比变化及临床分析[D]. 大连: 大连医科大学, 2012.
- [12] 殷德涛, 韩飏, 张亚原, 等. 多灶性甲状腺乳头状癌的临床病理及颈淋巴结转移特征[J]. 中国普通外科杂志, 2017, 26(5):556.
- [13] 汪胜利. 结节性甲状腺肿与甲状腺癌的关系以及甲状腺切除术后复发的原因[J]. 实用癌症杂志, 2017, 32(9):1475.
- [14] KIM ES, KIM TY, KOH JM, et al. Completion thyroidectomy in patients with thyroid cancer who initially underwent unilateral operation[J]. Clin Endocrinol, 2004, 61(1):145.
- [15] 刘文, 程若川, 张建明, 等. 云南省单中心 279 例甲状腺乳头状癌再手术原因分析[J]. 中国普通外科杂志, 2017, 26(11):1383.