



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.07.011

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.07.011

• 论著 •

甲状腺乳头状癌的临床预测风险因素分析

申金付 蒋瑞妹 谢树永 王卓群 程玉芳 武林松 李科

[摘要] **目的** 探讨甲状腺乳头状癌(PTC)患者的甲状腺功能、甲状腺结节超声特点及其诊断价值。**方法** 收集我院收治的 PTC 患者(PTC 组,147 例)和良性甲状腺结节患者(良性结节组,328 例)共 475 例的一般资料、甲状腺功能及甲状腺结节超声检查结果等,并比较分析。**结果** PTC 组的男性患者比例、年龄、促甲状腺激素(TSH)水平及甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)、甲状腺球蛋白抗体(TgAb)阳性患者比例均明显高于良性结节组($P < 0.05$)。PTC 组患者结节质地实性、低回声、边缘不规则、微钙化、纵横比 > 1 、单发灶、TI-RADS 分类 ≥ 4 类比例及结节最大径均明显高于良性结节组($P < 0.05$)。**Logistic** 回归分析结果示,年龄、TSH 水平、结节低回声、边缘不规则、微钙化、最大径、单发灶、TI-RADS 分类为 PTC 的临床预测因素($P < 0.05$)。**结论** 年龄、TSH 水平及甲状腺结节超声特点可能是 PTC 的临床预测风险因素。

[关键词] 甲状腺乳头状癌; 甲状腺结节; 甲状腺超声; 甲状腺功能

[中图分类号] R581

[文献标识码] A

Clinical predictive risk factors for papillary thyroid carcinoma Shen Jinfu*, Jiang Ruimei, Xie Shuyong, Wang Zhuoqun, Chen Yufang, Wu Linsong, Li Ke. * Department of Endocrinology and Metabolism, Fuyang People's Hospital, Anhui Province, Fuyang 236003, China

[Abstract] **Objective** To investigate the thyroid function, the ultrasound characteristics of thyroid nodules of patients with papillary thyroid carcinoma (PTC) and their value of diagnosis of PTC.

Methods The general data, thyroid function and the characteristics of the ultrasound results of the thyroid nodules of 475 patients with PTC (PTC group, $n = 147$) and benign thyroid nodules (benign nodules group, $n = 328$) diagnosed and treated in our hospital were collected and comparative analyzed.

Results The proportion of male patients, age, thyroid stimulating hormone (TSH) level, the proportion of thyroid peroxidase antibodies (TPOAb) and thyroglobulin antibody (TgAb)-positive patients in the PTC group were significantly higher than those in the benign nodules group ($P < 0.05$). The proportion of patients whose nodules were solid texture, hypoechoic, irregular edges, microcalcification, aspect ratio > 1 , single focus, TI-RADS classification ≥ 4 , and the maximum diameter of nodules in the PTC group were significantly higher than those in the benign nodules group ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that age, TSH level, nodular hypoechoic, irregular edges, microcalcification, maximum diameter, single focus, TI-RADS classification were clinical predictors of PTC ($P < 0.05$). **Conclusion** Age, TSH level and ultrasonographic features of thyroid nodules may be clinical predictive risk factors of PTC.

[Key words] Papillary thyroid carcinoma; Thyroid nodule; Thyroid ultrasound; Thyroid function

随着诊断技术的提升及人们健康意识的增强,甲状腺结节的检出率快速增加。甲状腺癌是内分泌系统最常见的恶性肿瘤^[1],甲状腺乳头状癌(PTC)是其最常见类型,占甲状腺癌的 90%^[2]。尽管大部分 PTC 恶性程度低,但研究发现仍有部分患者发生复发和转移^[3],可见 PTC 的早期诊断具有重要意义^[4-5]。目前不同甲状腺结节指南对甲状腺结节诊疗存在分歧^[6-7],但甲状腺结节良恶性鉴别是指南共同关注的重要问

题。甲状腺结节超声诊断和甲状腺功能检查已在基层医院广泛开展。近年来,甲状腺结节穿刺细胞学检查^[8]和甲状腺结节的基因检测^[9]大大提升了甲状腺结节的诊断水平,但其对技术条件要求较高,不少医院未开展。本文回顾性分析 PTC 和良性甲状腺结节患者的一般临床资料、甲状腺功能及甲状腺结节超声特点等,探讨其对 PTC 诊断的预测价值。

对象与方法

作者单位:236003 安徽省阜阳市人民医院内分泌科(申金付、蒋瑞妹、谢树永、王卓群),病理科(程玉芳),超声科(武林松),头颈外科(李科)

1. 对象:收集 2017 年 2 月~2018 年 8 月于我院经手术确诊的 PTC 患者(PTC 组,147 例)和良性甲状腺

结节患者(良性结节组,328 例)共 475 例。纳入标准:(1)首次诊断并进行手术的 PTC 患者;(2)良性甲状腺结节患者甲状腺影像报告和数据系统(TI-RADS)分类 ≥ 3 类,且两次细针穿刺细胞学结果一致;(3)临床资料、细胞学或病例资料完整。排除标准:(1)PTC 复发;(2)合并其他肿瘤。475 例患者中,男 84 例,女 371 例,年龄 19~66 岁,平均年龄 (38.27 ± 10.20) 岁。PTC 组患者术前均于我院内分泌科门诊行甲状腺结节穿刺细胞学检查(FNAC),FNAC 结果提示恶性及可疑恶性乳头状癌的 178 例患者均行手术治疗,术后病理结果显示 PTC 147 例,良性结节 31 例。所有患者或家属均知情同意。

2. 方法

(1)一般资料收集:收集患者的年龄、性别和结节发现时间(将发现时间 ≤ 3 个月定义为近期发现)。

(2)甲状腺功能检查:采用德国西门子公司 Certaur 全自动化学发光免疫分析仪行甲状腺功能检测,包括促甲状腺激素(TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT_3)、游离甲状腺素(FT_4)、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)、甲状腺球蛋白抗体(TgAb),TSH 正常值范围为 0.50~4.80 $\mu IU/ml$, FT_3 正常值范围为 2.62~6.49 pmol/L, FT_4 正常值范围为 9.01~19.04 pmol/L,TPOAb 和 TgAb 正常结果为阴性(定性诊断)。

(3)甲状腺超声检查:应用 GE Vivid7 Dimension 彩色多普勒超声诊断仪行甲状腺超声检查,超声检查分别由 2 名医师完成,且结论一致者入组。依据 2016 年 TI-RADS 标准^[10]对结节进行分型,主要包括甲状腺结节的质地、回声、边缘、微钙化、纵横比、大小、单发灶及 TI-RADS 分类。结节的质地分为实性和非实性(包括囊性及部分囊性);回声分低回声和非低回声(包括等回声及高回声);边缘分为规则和不规则;钙化分微钙化和非微钙化(包括粗钙化和无钙);最大径为甲状

腺结节的最长径;纵横比分为 >1 和 ≤ 1 ;TI-RADS 分类为 ≥ 4 类和 <4 类。此外,部分患者有多个甲状腺结节,取良性结节中 TI-RADS 分类最高的结节和 PTC 中最大径大者纳入研究。

(4)甲状腺结节 FNAC 指征及结果评判标准:甲状腺结节 FNAC 指征包括:甲状腺结节 TI-RADS 分类 ≥ 3 类;需病理检查明确或手术治疗。FNAC 结果评判标准:两名病理科细胞学诊断医师分别读片和报告,结论一致者入组。参照美国 Bethesda 甲状腺细针穿刺报告系统的标准^[11],可疑恶性或恶性甲状腺结节患者建议手术治疗。

(5)PTC 病理诊断标准:甲状腺结节术后病理组织切片见到以下 1 项或 2 项:①细胞核有密集、毛玻璃、核沟或假包涵体等变化;②组织结构呈浸润性生长、有砂粒体等。

3. 统计学处理:应用 SPSS 17.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验。计数资料以例和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。PTC 临床预测因素采用 logistic 回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者一般资料及甲状腺功能比较:FNAC 结果提示恶性及可疑恶性 PTC 178 例,准确率为 82.6%(147/178)。本研究纳入患者中,男性比例较低(17.7%)。PTC 组男性患者比例、年龄、TSH 水平及 TPOAb、TgAb 阳性患者比例均明显高于良性结节组($P < 0.05$)。见表 1。

2. 两组患者甲状腺超声检查结果比较:PTC 组患者的结节质地实性、低回声、边缘不规则、微钙化、纵横比 >1 、单发灶、TI-RADS 分类 ≥ 4 类比例及结节最大径均明显高于良性结节组($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 两组患者一般资料及甲状腺功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	男性 [例, (%)]	年龄 (岁)	近期发现 [例, (%)]	TSH ($\mu IU/ml$)	FT_3 (pmol/L)	FT_4 (pmol/L)	TPOAb 阳性 [例, (%)]	TgAb 阳性 [例, (%)]
PTC 组	147	36(24.5)	41.80 \pm 10.80	83(56.5)	3.46 \pm 2.02	3.10 \pm 0.47	1.28 \pm 0.24	40(27.2)	33(22.4)
良性结节组	328	48(14.6)	36.69 \pm 9.52	203(61.9)	2.75 \pm 1.70	3.18 \pm 0.49	1.31 \pm 0.21	43(13.1)	38(11.6)
χ^2/t 值		6.773	5.177	1.248	3.728	-1.604	-1.454	13.997	9.423
P 值		0.009	<0.001	0.264	<0.001	0.109	0.147	<0.001	0.002

表 2 两组患者甲状腺超声检查结果比较[例, (%)]

组别	例数	质地实性	低回声	边缘不规则	微钙化	纵横比 >1	最大径(cm, $\bar{x} \pm s$)	单发灶	TI-RADS 分类 ≥ 4 类
PTC 组	147	112(76.2)	137(93.2)	96(65.3)	90(61.2)	50(34.0)	2.59 \pm 1.15	39(26.5)	106(72.1)
良性结节组	328	203(61.9)	247(75.3)	69(21.0)	67(20.4)	69(21.0)	2.09 \pm 0.63	126(38.4)	88(26.8)
χ^2/t 值		9.293	20.982	87.750	76.353	9.104	4.879	6.324	89.717
P 值		0.002	<0.001	<0.001	<0.001	0.003	<0.001	0.012	<0.001

表 3 PTC 的临床预测因素分析结果

变量	β 值	S. E.	Wald χ^2 值	P 值	OR 值(95% CI)
常量	-6.289	0.820	58.897	<0.001	0.002
年龄	0.043	0.013	10.390	0.001	1.044(1.017~1.072)
TSH	0.173	0.070	6.056	0.014	1.188(1.036~1.364)
低回声	0.995	0.444	5.028	0.025	2.705(1.134~6.456)
边缘不规则	1.377	0.276	24.985	<0.001	3.964(2.310~6.802)
微钙化	1.055	0.278	14.427	<0.001	2.872(1.666~4.949)
最大径	0.551	0.159	12.017	0.001	1.735(1.271~2.369)
单发灶	-0.865	0.286	9.155	0.002	0.421(0.240~0.737)
TI-RADS 分类	0.811	0.303	7.152	0.007	2.250(1.242~4.076)

3. PTC 的临床预测因素分析:以性别、年龄、TSH、TPOAb、TgAb、结节质地、回声、边缘、微钙化、纵横比>1、最大径、单发灶与及 TI-RADS 分类为自变量,以是否为 PTC 为因变量行 *logistic* 二元回归分析,结果显示,年龄、TSH 水平、结节低回声、边缘不规则、微钙化、最大径、单发灶、TI-RADS 分类为 PTC 的临床预测因素($P<0.05$)。见表 3。

讨 论

本研究发现,PTC 组男性患者比例、年龄、TSH 水平及 TPOAb、TgAb 阳性患者比例均明显高于良性结节患者。PTC 好发于 30~39 岁女性,但男性 PTC 患者也不少见,研究发现男性和年龄 ≥ 45 岁是 PTC 的独立危险因素^[12]。TSH 是促进甲状腺组织细胞分化增殖、参与甲状腺发育和调节甲状腺激素合成分泌的生长因子之一,TSH 参与甲状腺癌细胞 DNA 的合成,影响细胞生长、分化等^[13]。张建等^[14]报道甲状腺癌患者的 TSH 水平明显高于甲状腺良性结节患者和健康人群。TPOAb 和 TgAb 阳性是桥本甲状腺炎的特异性诊断指标,而桥本甲状腺炎合并 PTC 的发病率较高,为 23.0%~40.1%^[15];也有研究发现,PTC 患者合并桥本甲状腺炎的患病率是其他良性甲状腺疾病患者的 2.8 倍^[16],原因可能是两者在免疫学、内分泌及遗传学等方面有一些共同之处,但其发病机制尚不明确^[17]。

随着超声诊断技术的不断发展,其已成为目前甲状腺结节诊断的主要手段,可探测甲状腺结节的形态、位置、数目、大小、性质、钙化、包膜、边缘及血流等。本研究中甲状腺结节超声检查结果显示,PTC 组患者的质地实性、低回声、边缘不规则、微钙化、纵横比>1、单发灶与及 TI-RADS 分类 ≥ 4 类患者的比例明显多于良性结节组,结节最大径也高于良性结节组,与既往研究结果相一致。韩国 Na 等^[18]对 2 000 例甲状腺结节患者的超声特征与病理检查结果进行对照,结果发现,对于实性或低回声结节,微钙化、纵横比>1、边缘不规则等可疑超声特征均为结节恶性的独立预测因子,微钙化

和边缘不规则是等回声或高回声结节的独立预测因子,而甲状腺结节大小不是 PTC 的独立预测因子,结节大可能提示生长快或趋向 PTC 以外的其他类型恶性结节(滤泡癌、Hurthle 或其他类型癌)^[19]。既往对甲状腺癌单发灶的发生争论较大。本研究 PTC 组单发灶发生率多于良性结节组,与黄辉等^[20]发现 50 岁以上男性的单发甲状腺结节恶性比例较高的研究结果一致。超声作为甲状腺结节的首选检查方式,但因超声成像特征判断及描述定义不一等原因,影响超声诊断的准确性,2015 年美国甲状腺学会初步规范甲状腺影像报告和数据库系统,并制定 TI-RADS 标准,使甲状腺结节超声诊断有了定性和定量的评判,大大提升了甲状腺结节超声诊断的准确性^[21]。

本研究行 *logistic* 回归分析结果显示,年龄、TSH 水平、结节低回声、边缘不规则、微钙化、最大径、单发灶、TI-RADS 分类均是 PTC 的临床预测因素,与既往研究^[4,18]结果基本一致。尽管这些预测影响因素不能确定甲状腺结节的良恶性,但可能为判断甲状腺结节性质提供临床初筛,以及为 FNAC 检查提供参考。

甲状腺结节 FNAC 是 PTC 诊断的金标准^[8],本研究纳入的 PTC 患者术前门诊 FNAC 结果示恶性及可疑恶性乳头状癌者 178 例,准确率为 82.6%(147/178)。目前认为 FNAC 联合 BRAF V600E 基因检查可提高 PTC 诊断准确性^[9],但由于基因检查在大多医院未开展(包括我院),因此未深入研究。本研究存在以下不足:(1)由于甲状腺结节多无症状,发现结节时间不能反映甲状腺结节的真实病程,因此未发现两组患者结节发现时间具有差异;(2)甲状腺球蛋白虽能反映 PTC 的病情及复发等,但受 TgAb 影响大,因此未纳入本研究;(3)超声很难确诊淋巴结转移或淋巴结转移由 PTC 所致,因此未对淋巴结转移情况进一步分析。

总之,PTC 的诊断方法较多,其各具临床价值和特点,本研究结果可能为甲状腺结节鉴别诊断提供帮助。PTC 的诊治涉及多学科如内分泌科、甲状腺外科、超声科、病理科等,尚需多学科、大样本的研究进一步探索。



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.07.012

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.07.012

· 论著 ·

心脏移植后并发弥漫大 B 细胞淋巴瘤 6 例临床分析

商臻 明茜 吴佳颖 袁宏艳 肖毅

【摘要】 目的 分析心脏移植后并发弥漫大 B 淋巴瘤 (DLBCL) 的发病因素、临床和病理特征及其防治措施。**方法** 详细报告本院的 2 例心脏移植并发 DLBCL 患者的临床资料,同时以“心脏移植”、“DLBCL”、“移植后淋巴组织增殖性疾病”为检索词,检索 PubMed、万方数据库、中国知网数据库、维普数据库,依据纳入及排除标准对文献资料进行统计与分析。**结果** 共纳入 3 篇文献中的 4 例及本中心病例 2 例共 6 例患者,均为男性,确诊年龄为 38~66 岁。从心脏移植到 DLBCL 发生的时间为 1.5~12.0 年,发生于甲状腺、胃肠道各 1 例,发生于颈部淋巴结、中枢神经系统各 2 例,治疗方法为更换或减停免疫抑制剂、放疗及含 CD20 单抗方案的化疗,生存期为 2 个月~10 年。**结论** 心脏移植术后并发 DLBCL 较为罕见,早期症状、疾病进展情况及 EB 病毒是否阳性可能与患者预后有一定关系;病理诊断相同,但疾病异质性较大,治疗及预后差异最大。早期监测 EB 病毒 DNA 和利妥昔单抗的使用可预防移植后淋巴组织增殖性疾病。

【关键词】 心脏移植; 移植后淋巴组织增殖性疾病; 弥漫大 B 细胞淋巴瘤; EB 病毒; 利妥昔单抗

【中图分类号】 R733;R654

【文献标识码】 A

基金项目:国家自然科学基金面上项目(82070213);国家自然科学基金青年项目(81700152);湖北省科技厅重点研发计划(2020BCB021);湖北省卫生健康委员会面上项目(WJ2019M126)

作者单位:430030 武汉,华中科技大学同济医学院附属同济医院血液科

通讯作者:肖毅, E-mail: yixiao@tjh.tjmu.edu.cn

参 考 文 献

- [1] Vigneri R, Malandrino P, Vigneri P. The changing epidemiology of thyroid cancer: why is incidence increasing? [J]. Curr Opin Oncol, 2015, 27(1):1-7.
- [2] Kitahara CM, Sosa JA. The changing incidence of thyroid cancer[J]. Nat Rev Endocrinol, 2016, 12(11):646-653.
- [3] Ahn SH, Kim WS. The Effect of Prophylactic Central Neck Dissection During Hemithyroidectomy on Locoregional Recurrence in Patients With Papillary Thyroid Carcinoma: A Meta-Analysis[J]. Clin Exp Otorhinolaryngol, 2020, 13(2):194-202.
- [4] Koshkina A, Fazelzad R, Sugitani I, et al. Association of Patient Age With Progression of Low-Risk Papillary Thyroid Carcinoma Under Active Surveillance: A Systematic Review and Meta-analysis [J]. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, 2020, 146(6):552-560.
- [5] Vuong HG, Altibi AMA, Duong UNP, et al. Prognostic implication of BRAF and TERT promoter mutation combination in papillary thyroid carcinoma—A meta-analysis[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2017, 87(5):411-417.
- [6] Twining CL, Lupo MA, Tuttle RM. Implementing Key Changes in the American Thyroid Association 2015 Thyroid Nodules/Differentiated Thyroid Cancer Guidelines Across Practice Types [J]. Endocr Pract, 2018, 24(9):833-840.
- [7] 王之吻, 乐岭. 甲状腺结节的规范化诊疗[J]. 临床内科杂志, 2019, 36(8):514-516.
- [8] 陈曦. 分化型甲状腺癌术前影像及穿刺病理诊断评估[J]. 中华普外科学杂志(电子版), 2016, 10(5):368-372.
- [9] Moulana FI, Priyani AAH, De Silva MVC, et al. BRAF-Oncogene-Induced Senescence and the Role of Thyroid-Stimulating Hormone Signaling in the Progression of Papillary Thyroid Carcinoma [J]. Horm Cancer, 2018, 9(1):1-11.
- [10] Grant EG, Tessler FN, Hoang JK, et al. Thyroid Ultrasound Reporting Lexicon: White Paper of the ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TIRADS) Committee [J]. J Am Coll Radiol, 2015, 12(12 Pt A):1272-1279.
- [11] Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology [J]. Thyroid, 2017, 27(11):1341-1346.
- [12] Xu J, Zhang Y, Liu J, et al. A population-based study of the three major variants of papillary thyroid carcinoma [J]. J Int Med Res, 2021, 49(2):0300060520984618.
- [13] Li J, Teng L, Jiang H. Relationship between preoperative serum TSH levels and expression of VEGF in papillary thyroid carcinoma [J]. Asia Pac J Clin Oncol, 2014, 10(2):149-152.
- [14] 张建, 梁娟, 赵春生. 甲状腺癌患者血清甲状腺球蛋白抗体、白细胞介素 35 及促甲状腺激素的水平及意义 [J]. 检验医学与临床, 2020, 17(21):3148-3150.
- [15] Moon S, Chung HS, Yu JM, et al. Associations between Hashimoto Thyroiditis and Clinical Outcomes of Papillary Thyroid Cancer: A Meta-Analysis of Observational Studies [J]. Endocrinol Metab, 2018, 33(4):473-484.
- [16] 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.
- [17] 李如茵, 李晓斌. 桥本甲状腺炎与甲状腺乳头状癌发生机制的研究进展 [J]. 国际外科学杂志, 2021, 48(2):128-132.
- [18] Na DG, Baek JH, Sung JY, et al. Thyroid Imaging Reporting and Data System Risk Stratification of Thyroid Nodules: Categorization Based on Solidity and Echogenicity [J]. Thyroid, 2016, 26(4):562-572.
- [19] Kamran SC, Marqusee E, Kim MI, et al. Thyroid nodule size and prediction of cancer [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(2):564-570.
- [20] 黄辉, 嵇庆海. 902 例甲状腺单发结节临床分析 [J]. 中国癌症杂志, 2002, 12(5):425-427.
- [21] Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer [J]. Cancer, 2017, 123(3):372-381.

(收稿日期:2020-03-23)

(本文编辑:张一冰)