

慢性淋巴细胞性甲状腺炎与甲状腺恶性肿瘤的临床相关性

张 懿 邓福生 刘政溶 韦后清 王锡宏 马小鹏 陈 浩

摘要 目的 探讨慢性淋巴细胞性甲状腺炎 (CLT) 与甲状腺恶性肿瘤之间的临床相关性。方法 回顾性分析 647 例进行手术的甲状腺患者,研究 CLT 与甲状腺恶性肿瘤的关系,分析 44 例合并有 CLT 的甲状腺恶性肿瘤患者的临床资料。结果 CLT 患者中甲状腺恶性肿瘤发病率为 40.7%,非 CLT 患者中发病率为 18.7%,两者比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。甲状腺恶性肿瘤中 CLT 和非 CLT 患者 TNM 分期无明显差异。结论 CLT 合并甲状腺癌的比例较高,当 B 超提示甲状腺肿块有微小钙化、边界不清或颈部淋巴结肿大时,应积极诊治并谨慎评估恶性的可能性。CLT 对甲状腺恶性肿瘤分期无影响。

关键词 甲状腺炎;甲状腺恶性肿瘤;相关性

2014-04-18 接收

基金项目:安徽省卫生厅科研基金资助项目(编号:13ZC007)

作者单位:安徽医科大学附属省立医院普通外科,合肥 230001

作者简介:张 懿,男,硕士研究生,主治医师;

邓福生,男,主任医师,责任作者,E-mail: dengfusheng2010

@163.com

中图分类号 R 581.4;R 736.1

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2014)08-1145-03

慢性淋巴细胞性甲状腺炎 (chronic lymphocytic thyroiditis, CLT) 是一种甲状腺自身免疫性疾病,近年来发病率明显增高,且临床上许多甲状腺恶性肿瘤常合并 CLT。Pearce et al^[1] 发现 CLT 与许多甲状腺其他自身免疫性疾病以及甲状腺恶性肿瘤共存,CLT 可增加原发性甲状腺淋巴瘤的发病概率^[2],CLT 是否有转化为其他甲状腺恶性肿瘤的倾向目前尚有争议。该研究将调查 CLT 和甲状腺恶性肿瘤之间的关系,并评估 CLT 对甲状腺恶性肿瘤的影响。

1 材料与方法

1.1 病例资料 回顾性分析 2012 年在安徽医科大学附属省立医院甲乳外科进行手术的 647 例甲状腺

Expression and relationship of Syk, PI3K and Akt in peripheral T-cell lymphoma

Dai Qun^{1,2}, Zhan Heqin^{1,2}, Cao Liyu^{1,2}, et al

(¹Dept of Pathology, Anhui Medical University, Hefei 230032; ²Dept of Pathology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

Abstract Objective To investigate the expression of spleen tyrosine kinase (Syk), phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) and protein kinase B (Akt) in patients with peripheral T-cell lymphoma (PTCL) and their clinical significance. **Methods** Immunohistochemical staining for Syk, PI3K and Akt protein was used in 84 PTCL and 30 reactive lymphoid hyperplasia (RLH). **Results** The positive rates of Syk, PI3K and Akt were 73.81%, 41.67%, 36.90% in 84 PTCL, and 13.33%, 33.33%, 2.33% in 30 RLH. The expression of Syk protein in PTCL was significantly higher than that in RLH ($P < 0.05$). The expression of PI3K and Akt had no significant difference in PTCL and RLH ($P > 0.05$). Syk expression was correlated with serum lactic dehydrogenase level (LDH) and clinic stage. PI3K and Akt expression showed no significant correlation with sex, age, bulky disease, B symptom, performance status (PS) score, clinic stage, serum LDH level, and international prognostic index (IPI) score. Syk protein was positively correlated with the expression of PI3K protein in PTCL. **Conclusion** The Syk protein plays an important role in the carcinogenesis of PTCL. It may be associated with PI3K signaling pathway, but not directly related to the expression of Akt.

Key words peripheral T-cell lymphoma; Syk; PI3K; Akt; immunohistochemistry

患者,探讨 108 例 CLT 患者与甲状腺恶性肿瘤的关系,其中 44 例合并有 CLT 的甲状腺恶性肿瘤被纳入研究。依据年龄、性别、抗甲状腺抗体、抗甲状腺球蛋白抗体、术前甲状腺 B 超检查、手术方式,对患者进行评价。CLT 诊断须符合严格的形态学标准,如弥漫性淋巴细胞浸润、多发淋巴滤泡、小叶状增生、小叶间纤维化及嗜酸细胞化生。排除伴局灶淋巴细胞浸润的甲状腺炎患者。

1.2 统计学处理 使用 SPSS 11.5 统计软件进行分析,计量数据的统计学分析使用 *t* 检验,计数数据使用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 甲状腺恶性肿瘤在组间的分布及一般特点

647 例甲状腺患者中,女 509 例,男 138 例,女/男比例为 3.70。甲状腺恶性肿瘤患者共 144 例,年龄 20~82(46.9±13.9)岁,女/男比例为 2.82。108 例被诊断为 CLT,女 101 例,男 7 例,女/男比例为 14.43。44 例同时患有 CLT 和甲状腺恶性肿瘤,女 41 例,男 3 例,年龄 15~71(43.3±13.2)岁。44 例当中乳头状癌 41 例(93.2%),髓样癌 2 例(4.4%),淋巴瘤 1 例(2.3%)。

2.2 CLT 和非 CLT 患者中甲状腺恶性肿瘤的发病率 CLT 患者中甲状腺恶性肿瘤发病率为 40.7%,而非 CLT 患者中发病率为 18.6%,差异有统计学意义($\chi^2 = 25.599, P = 0.000$)。见表 1。

表 1 CLT 及非 CLT 患者中甲状腺恶性肿瘤的百分比[n(%)]

项目	甲状腺恶性 肿瘤 (+)	甲状腺恶性 肿瘤 (-)	合计
CLT (+)	44 (40.7)	64 (59.3)	108 (16.9)
CLT (-)	100 (18.6)	439 (81.4)	539 (83.1)
合计	144 (22.4)	503 (77.6)	647 (100.0)

2.3 CLT 和非 CLT 患者中甲状腺恶性肿瘤 TNM 分期 在 CLT (+) 和 CLT (-) 的甲状腺恶性肿瘤中,主要为 I 期和 II 期患者,肿瘤分期差异无统计学意义($\chi^2 = 0.365, P > 0.05$)。见表 2。

2.4 44 例甲状腺恶性肿瘤合并 CLT 患者的辅助检查结果及手术方式 37 例患者行血清学检查,其中甲状腺过氧化酶抗体升高 23 例(62.2%),甲状腺球蛋白抗体升高 32 例(86.5%)。44 例患者术前超声检查均发现结节样增生,单发结节 15 例(34.1%),多发结节 29 例(65.9%)。25 例伴有点状钙化(56.8%),18 例边界欠清不规则(40.9%)。23

表 2 甲状腺 CLT (+) 和 CLT (-) 的恶性肿瘤的 TNM 分期[n(%)]

TNM 分期	甲状腺恶性 肿瘤 (+) CLT(44)	甲状腺恶性 肿瘤 (-) CLT(100)	P 值
I 期	26 (31.3)	57 (68.7)	0.947
II 期	11 (32.4)	23 (67.6)	
III 期	4 (26.7)	11 (73.3)	
IV A 期	3 (25.0)	9 (75.0)	

例伴颈部淋巴结肿大(52.3%)。44 例同时患 CLT 的甲状腺恶性肿瘤患者中,行单侧腺叶切除及中央区淋巴结清扫 13 例,单侧腺叶、对侧腺叶次全切除、中央区淋巴结清扫 10 例,双侧全切及中央区淋巴结清扫 4 例,单侧腺叶切除及单侧颈部淋巴结清扫 3 例,单侧腺叶、对侧次全切除、单侧颈部淋巴结清扫 6 例,双侧腺叶切除及单侧颈部淋巴结清扫 4 例,双侧全切及双侧颈部淋巴结清扫 4 例。术后 8 例接受碘 131 治疗,所有患者术后口服左旋甲状腺素钠片行内分泌治疗,并定期复查。随访 10~22 个月,平均 15 个月,无复发及死亡病例。

3 讨论

CLT 和甲状腺恶性肿瘤的关系在 1955 年由 Dailey et al^[3] 首次提出,不同研究^[4] 表明,CLT 患者甲状腺恶性肿瘤发病率为 0.5%~23.0%,Pezzolla et al^[5] 报道 CLT 患者中甲状腺癌患病率明显高于无合并甲状腺炎患者。Repplinger et al^[6] 发现 CLT 患者中甲状腺乳头状癌患病率显著升高。本研究显示 CLT 患者中甲状腺恶性肿瘤发病率为 40.7%,而非 CLT 患者中发病率为 18.6%,差异有统计学意义。这提示当有甲状腺结节怀疑合并 CLT 时,合并甲状腺恶性肿瘤的可能性明显增加。至于甲状腺炎是甲状腺恶性肿瘤的原因或是结果目前尚不明确,可能原因为 CLT 通过慢性淋巴细胞浸润和甲状腺激素刺激,致使细胞坏死、有丝分裂加强和滤泡上皮增生,或伴有自身抗肿瘤免疫监督机制紊乱,致使向恶性肿瘤转化。而有报道^[7] 认为 CLT 不是一种癌前病变,淋巴细胞浸润是一种良好征象,是针对甲状腺肿瘤启动的自身免疫机制。而本组中 CLT 患者甲状腺恶性肿瘤发病率为 40.7%,高于文献^[4] 报道,其原因可能为我科手术指征把握较严格,主要是术前有甲状腺结节并怀疑为恶性患者。

在乳腺和肾脏恶性肿瘤中,淋巴细胞浸润被认为肿瘤具有更大的侵袭性的标志,但在肝癌和恶性黑色素瘤中,伴淋巴细胞浸润却被认为具有较好的预后。甲状腺恶性肿瘤,特别是甲状腺乳头状

癌 经常会伴有淋巴细胞浸润。Jeong et al^[8] 发现淋巴细胞浸润不是一个影响预后的独立因素,并不能降低肿瘤复发和远处转移的机率。本研究结果显示 CLT (+) 和 CLT (-) 组中甲状腺恶性肿瘤 TNM 分期差异无统计学意义,提示 CLT 可能对甲状腺恶性肿瘤分期无影响。CLT 对甲状腺预后的影响尚需大样本的前瞻性对照研究。

研究^[9]表明并发 CLT 的甲状腺恶性肿瘤主要为甲状腺乳头状癌。44 例患者中有 41 例为甲状腺乳头状癌,2 例为髓样癌,1 例为淋巴瘤。144 例甲状腺恶性肿瘤患者中,另 2 例髓样癌未合并 CLT,共有 2 例甲状腺滤泡癌及 3 例未分化癌均不伴有 CLT。本组研究中,CLT 及 CLT 合并甲状腺恶性肿瘤患者中女性发病率均远高于男性。40 ~ 50 岁患者发病率升高,与文献^[10] 结果一致。B 超可探及大于 3 mm 的甲状腺肿块,可判断肿块是囊性或实性,帮助颈部淋巴结定位及辅助甲状腺穿刺,并广泛运用于甲状腺疾病随访中。当 B 超表现甲状腺肿块有微小钙化、边界不清或颈部淋巴结肿大时,均提示肿块恶性可能。

参考文献

- [1] Pearce E N, Farwell A P, Braverman L E. Thyroiditis [J]. N Engl J Med 2003, 348(26): 2646 - 55.
- [2] Kato I, Tajima K, Suchi T, et al. Chronic thyroiditis as a risk factor of B-cell lymphoma in the thyroid gland [J]. Jpn J Cancer Res, 1985, 76(11): 1085 - 90.
- [3] Dailey M, Lindsay S, Skahan R. Relation of thyroid neoplasms to Hashimoto disease of the thyroid gland [J]. AMA Arch Surg, 1955, 70(2): 291 - 7.
- [4] Matesa-Anic D, Matesa N, Dabelic N, et al. Coexistence of papillary carcinoma and Hashimoto's thyroiditis [J]. Acta Clin Croat, 2009, 48(1): 9 - 12.
- [5] Pezzolla A, Lattarulo S, Milella M, et al. The association between differentiated thyroid carcinoma and chronic lymphocytic thyroiditis [J]. Am Surg 2012, 78(12): 1408 - 11.
- [6] Repplinger D, Bargren A, Zhang Y W, et al. Is Hashimoto's thyroiditis a risk factor for papillary thyroid cancer? [J]. J Surg Res, 2008, 150(1): 49 - 52.
- [7] Chui M H, Cassol C A, Asa S L, et al. Follicular epithelial dysplasia of the thyroid: morphological and immunohistochemical characterization of a putative preneoplastic lesion to papillary thyroid carcinoma in chronic lymphocytic thyroiditis [J]. Virchows Arch, 2013, 462(5): 557 - 63.
- [8] Jeong J S, Kim H K, Lee C R, et al. Coexistence of chronic lymphocytic thyroiditis with papillary thyroid carcinoma: clinical manifestation and prognostic outcome [J]. J Korean Med Sci, 2012, 27(8): 883 - 9.
- [9] Jara S M, Carson K A, Pai S I, et al. The relationship between chronic lymphocytic thyroiditis and central neck lymph node metastasis in North American patients with papillary thyroid carcinoma [J]. Surgery 2013, 154(6): 1272 - 80.
- [10] Yoon Y H, Kim H J, Lee J W, 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 - 7.

Clinical correlational research between CLT and malignant tumours of the thyroid

Zhang Yi, Deng Fusheng, Liu Zhengrong, et al

(Dept of General Surgery, The Affiliated Provincial Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230001)

Abstract Objective To discuss the clinical correlation between CLT and malignant tumours of the thyroid. **Methods** In this study patients operated on for thyroid diseases in Anhui Provincial Hospital in 2012 were investigated retrospectively. Patients diagnosed as having CLT were investigated for any concurrent malignant neoplasm. 44 patients in whom CLT and thyroid malignancy were coexisting were recruited in the study. **Results** In our study, the rate of malignancy against the background of CLT was 40.7%, while the rate in the groups without CLT was 18.7%, with a statistically significant difference between the groups ($P < 0.05$). There was no statistical difference in TNM classification between the groups with and without CLT. **Conclusion** The rate of thyroiditis coexistent with thyroid carcinoma is higher. The patients with microcalcifications, irregular border or cervical lymphadenectasis in preoperative sonogram should be evaluated more carefully in terms of malignancy. CLT has no effect on clinical TNM classification of malignant tumours of thyroid.

Key words thyroiditis; malignant neoplasm of thyroid gland; correlation