

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.17.040

血清甲状腺过氧化物酶抗体对合并桥本甲状腺炎甲状腺微小癌淋巴结转移影响*

董 鸿 晏昱婧 刘谨文 易继林 沈文状[△]

(华中科技大学同济医学院附属同济医院 湖北 武汉 430030)

摘要 目的:探讨合并桥本甲状腺炎的甲状腺微小乳头状癌淋巴结转移的特点,分析血清甲状腺过氧化物酶抗体(Thyroid peroxidase-antibody, TPO-Ab)滴度对该组病例淋巴结转移的影响。**方法:**回顾性分析武汉同济医院甲状腺乳腺外科 2012 年 1 月至 2014 年 5 月收治的甲状腺微小癌伴桥本甲状腺炎的病例,运用卡方检验、阈值效应分析、多因素 logistic 回归方法分析该组病例血清 TPO-Ab 滴度对淋巴结转移的影响。**结果:**共收集 75 例合并桥本甲状腺炎的微小乳头状癌病例,血清 TPO-Ab 滴度与淋巴结转移相关;抗体滴度对淋巴结转移的影响存在分段特征,有阈值效应,该组病例以 212 IU/mL 为阈值;多因素 logistic 回归显示,随着血清 TPO-Ab 水平升高,淋巴结转移率下降(OR=0.993, 95% CL=0.987, 0.999, P=0.018)。**结论:**合并桥本甲状腺炎的甲状腺微小乳头状癌病例,血清 TPO-Ab 滴度对淋巴结转移的影响可能存在阈值效应,值得深入分析;且高血清 TPO-Ab 滴度可能是淋巴结转移的保护因素,但两者的相互关系尚需进一步探讨。

关键词:甲状腺微小乳头状癌;桥本甲状腺炎;血清 TPO-Ab 滴度;淋巴结转移

中图分类号:R736.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2015)17-3345-04

Effect of Serum TPO-Ab on Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Microcarcinoma Combined with Hashimoto's Thyroiditis Patients*

DONG Hong, YAN Yu-jing, LIU Jin-wen, YI Ji-lin, SHEN Wen-zhuang[△]

(Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei, 430030, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of serum Thyroid peroxidase-antibody (TPO-Ab) on cervical lymph node metastasis (CLNM) in papillary thyroid microcarcinoma (PTMC) combined with Hashimoto's Thyroiditis (HT). **Methods:** A retrospective analysis was performed with patients who were diagnosed as papillary thyroid microcarcinoma combined with Hashimoto's thyroiditis from January 2012 to May 2014 in Wuhan Tongji Hospital. Chi-square test, threshold effect, multivariate Logistic Regression analysis was performed with serum TPO-Ab titer and CLNM. **Results:** 75 cases were collected in our analysis. The preoperative serum TPO-Ab titer was associated with CLNM. Logistic Regression analysis revealed that high TPO-Ab titer correlated with low CLNM rate in these cases (OR=0.993, 95% CL=0.987, 0.999, P=0.018). **Conclusions:** The correlation between serum TPO-Ab and CLNM in PTMC combined with HT may have threshold effect, and high titer may lead to low CLNM rate. But the detail study need to undertake in the future.

Key words: Papillary thyroid microcarcinoma; Hashimoto's thyroiditis; Serum TPO-Ab titer; Lymph node metastasis

Chinese Library Classification(CLC): R736.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)17-3345-04

前言

甲状腺微小乳头状癌是指肿瘤直径不超过 1 cm 的甲状腺乳头状癌,与传统甲状腺乳头状癌相比,大多淋巴结转移率低,预后良好。桥本甲状腺炎是一种常见的甲状腺自身免疫性疾病,常合并甲状腺乳头状癌存在^[1,2],且两者发病率具有上升趋势^[3]。对于合并桥本甲状腺炎的微小乳头状癌,其淋巴结转移特点的研究相对较少,且结论不一^[3,4]。本文拟探讨合并桥本甲状腺炎的微小癌病例,分析术前血清甲状腺过氧化物酶抗体(Thyroid peroxidase-antibody, TPO-Ab)滴度对该组淋巴结转移

率的影响。

1 资料与方法

1.1 入选及排除标准

收集武汉同济医院甲状腺乳腺外科 2012 年 1 月至 2014 年 5 月间收治的甲状腺肿块首诊病例,以最终病理报告确诊为甲状腺微小乳头状癌为纳入标准,排除合并原发性甲状腺功能亢进或其他类型甲状腺炎患者。记录患者的年龄、性别、术前血清甲状腺过氧化物酶抗体(TPO-Ab)滴度水平。纳入手术方式为“甲状腺腺体全切+”中央组“淋巴结清扫±侧方淋巴结清扫

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81372204)

作者简介:董鸿(1987),男,硕士研究生,主要研究领域为甲状腺乳腺肿瘤,电话:1347629226, E-mail: donghong616@163.com

△ 通讯作者:沈文状,电话:027-83665217, E-mail: shenwenzhuang@gmail.com

(收稿日期:2014-08-07 接受日期:2014-08-30)

"病例,排除未做淋巴结清扫病例。同时记录术后病理检查资料,包括淋巴结是否有转移,肿瘤是否具有多灶性和多中心性。排除资料不全病例。

1.2 诊断标准

桥本甲状腺炎的诊断以最终病理报告为标准,纳入病理诊断为桥本甲状腺炎和灶性淋巴细胞性甲状腺炎的病例。淋巴结转移的判定以最终病理检查为准,病理报告"中央组"和(或)侧方组淋巴结阳性病例划为淋巴结转移组,病理报告淋巴结阴性且清扫淋巴结个数在5~6枚以上病例划为淋巴结无转移组。

1.3 研究方法

按照最终病理报告将纳入甲状腺微小乳头状癌伴桥本甲状腺炎的病例,研究该组颈部淋巴结转移的特点。分析血清TPO-Ab滴度水平高低对淋巴结转移的影响。

1.4 统计学方法

采用Empower Stats和R软件进行统计分析。计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料用百分数表示,分类变量两组间比较采用Pearson卡方检验或Fisher确切概率法。阈值效应分析血清TPO-Ab抗体滴度界值,多元Logistic回归分析血

清TPO-Ab抗体滴度高低与淋巴结转移的相关性,以P值小于0.05认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 病例收集和病理结果

共收集病理确诊为甲状腺微小乳头状癌伴合并桥本甲状腺炎病例75例,其中男性4例,女性71例;年龄不超过45岁患者46例,高于45岁患者29例;术前血清TPO-Ab抗体滴度为 270.53 ± 241.82 IU/mL。颈淋巴结转移21例,无转移54例;单病灶甲状腺微小乳头状癌47例,多病灶28例;单侧微小癌46例,双侧19例。

2.2 研究资料的一般特征

在75例甲状腺微小乳头状癌合并桥本甲状腺炎病例中,术前血清TPO-Ab抗体滴度与年龄、性别、多灶性、多中心性及淋巴结转移的关系(表1),将抗体滴度从低到高分4组,可以看到不同的抗体滴度在性别、多灶性、多中心性及淋巴结转移方面没有明显差异,但在年龄上有不同($P=0.015$)。

表1 桥本甲状腺炎组资料的一般特征

Table 1 The descriptive statistics of data in the hashimoto's thyroiditis group

		G1	G2	G3	G4	P value
TPO-Ab		19.24 (5.00-36.00)1	72.9 (37.25-204.00)1	379.00 (212-553.30)1	600.00 (600.00-600.00)1	< 0.001
Age	$\leq 45y$	12(63.2%)	14(77.8%)	6(31.6%)	14(73.7%)	0.015
	$> 45y$	7 (36.8%)	4 (22.2%)	13 (68.4%)	5 (26.3%)	
Gender	Male	2 (10.5%)	2 (11.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0.226
	Female	17 (89.5%)	16 (88.9%)	19 (100.0%)	19 (100.0%)	
Multifocal	No	12 (63.2%)	12 (66.7%)	13 (68.4)	10 (52.6%)	0.750
	Yes	7 (36.8%)	6 (33.3%)	6 (31.6%)	9 (47.4%)	
Ipsilateral/ Bilateral	Ipsilateral	13 (68.4%)	16 (88.9%)	15 (78.9%)	12 (63.2%)	0.280
	Bilateral	6 (31.6%)	2 (11.1%)	4 (21.1%)	7 (36.8%)	
CLNM	No	14 (73.7%)	12 (66.7%)	12(63.2%)	16 (84.2%)	0.489
	Yes	5 (26.3%)	6 (33.3%)	7 (26.3%)	3 (15.8%)	

Note: 1 median(minimum value- maximum value).

2.3 血清 TPO-Ab 抗体阈值效应分析

血清TPO-Ab抗体滴度是连续性变量,需要进一步分析其对淋巴结转移是否有阈值效应。由软件计算得出血清TPO-Ab抗体滴度在 ≤ 212 IU/mL时,淋巴结转移的OR=1.01,95%CL=1.00、1.02, $P=0.069$ 。在 > 212 IU/mL时,淋巴结转移的OR=0.994,95%CL=0.99、1.00, $P=0.020$ 。两段的OR值差别的Wald检验 $P=0.031$,说明血清TPO-Ab对本组病例淋巴结转移的影响存在分段效应。进而分析如果用一条直线拟合数据,得出OR=0.999,95%CL=0.997、1.00, $P=0.277$ (表2,Model1),两模型的对数似然比LR检验,结果为 $P=0.029$,显然分段模型(表2,Model2)代表了抗体滴度与淋巴结转移的关系,需要分段讨论。

2.4 血清 TPO-Ab 与淋巴结转移的 Logistic 回归分析

将血清TPO-Ab滴度水平按照212 IU/mL分组后,分别计算两组的Logistic回归系数,如表3,模型1所示,抗体滴度 $<$

212 IU/mL时,两者无明显相关性,当抗体滴度 ≥ 212 IU/mL时,随着抗体滴度的升高,淋巴结转移的比例降低(OR=0.994,95%CL=0.988、1.00, $P=0.029$)。表3,模型2为调整了年龄、性别、多灶性、多中心性各因素后得出,结果显示抗体滴度在 ≥ 212 IU/mL时,未明显影响两者的相关性(OR=0.993,95%CL=0.987、1.00, $P=0.039$)。在综合两段数据,并调整各因素同样得出以上结果(OR=0.993,95%CL=0.987、0.999, $P=0.018$)。

3 讨论

甲状腺微小乳头状癌颈部淋巴结清扫指征和清扫范围一直存有争议,寻找合适的术前评估指标以及分析淋巴结转移的影响因素是甲状腺外科研究的热点。现有研究显示,甲状腺乳头状癌颈部淋巴结转移与年龄、性别、肿瘤直径、包膜侵犯等具有相关性^[5,6],微小乳头状癌可能具有相似的结论。桥本甲状腺炎是一种常见的自身免疫性疾病,其患者血清中存有特异性的

自身抗体: TPO-Ab, 该抗体攻击固定于甲状腺滤泡上皮细胞上的 TPO 靶点^[7], 造成滤泡上皮细胞破坏, 最终造成甲状腺功能下降^[7]。该自身免疫性疾病是否是甲状腺癌发生的危险因素, 尚不得而知^[8,9]。有研究者认为, 桥本甲状腺炎患者甲状腺乳头状

癌的发病率较不合并桥本者偏高^[10], 可能是由于长期的炎症反应, 刺激甲状腺滤泡上皮不典型增生有关^[11,12]。中重度的淋巴细胞浸润, 可能诱导滤泡上皮细胞凋亡增加, 进而增生活跃, 易于癌变^[2]。

表 2 血清 TPO-Ab 与淋巴结转移关系的阈值效应分析
Table 2 The threshold effect between serum TPO-Ab titer and CLNM

TPO-Ab	CLNM		
	OR	95% CL	P value
Model 1			
One straight line fitting	0.999	(0.997, 1.00)	0.277
Model 2			
K	212		
< K OR1	1.01	(1.00, 1.02)	0.069
> K OR2	0.994	(0.99, 1.00)	0.020
OR 2/ OR1	0.986	(0.974, 0.999)	0.031
LRT1		P=0.029	
Y predict value on K		0.6095(0.3, 0.8504)	

Note: ILRT: Logarithmic likelihood ratio test.

表 3 血清 TPO-Ab 与淋巴结转移的 Logistic 回归分析
Table 3 The Logistic analysis of serum TPO-Ab and CLNM

	Model 1※		Model 2※	
	OR, 95%CL	P value	OR, 95%CL	P value
TPO-Ab				
< 212IU/mL	1.01(0.991, 1.02)	0.396	1.00(0.986, 1.02)	0.725
≥ 212IU/mL	0.994(0.988, 1.00)	0.029	0.993(0.987, 1.00)	0.039
Total	0.995(0.99, 1.00)	0.064	0.993(0.987, 0.999)	0.018

Note: ※ Model 1: non-adjusted variable; model 2: An adjusted analysis of age, gender, motifocal, ipsi- or bilateral.

桥本甲状腺炎可合并甲状腺癌存在, 病理类型大多是乳头状癌^[16-18]。目前对于合并桥本氏病的甲状腺微小癌淋巴结转移特点的研究尚少, 结论尚不清楚。有研究显示^[13-15], 合并有桥本甲状腺炎的甲状腺乳头状癌病例, 淋巴结转移率低, 预后好^[13]。这可能与大量淋巴细胞浸润, 抑制肿瘤生长、转移有关。甲状腺乳头状癌属于高分化癌, 桥本患者自身抗体可能同样会作用于肿瘤细胞, 从而使甲状腺癌合并桥本病的患者整体预后偏好, 淋巴结转移率低。但也有研究认为, 是否合并桥本甲状腺炎与乳头状癌的淋巴结转移无相关性, 更不能做为淋巴结转移的预测因素^[3,19]。

本文回顾性分析了 75 例病理确诊为甲状腺微小乳头状癌且伴有桥本甲状腺炎的病例, 着重分析该组术前血清 TPO-Ab 抗体滴度对淋巴结转移的影响。在将抗体水平进行阈值效应分析后, 我们发现该组病例的血清 TPO-Ab 抗体水平对淋巴结转移的作用呈分段特征 (表 2), 并计算出 212 IU/mL 是分段的折点(K)。因此我们继续将所得数据进行分段分析, 采用多因素 Logistic 回归分析并调整了其他可能混杂的因素后, 得出该组血清 TPO-Ab 滴度与淋巴结转移存在负相关, 即随着抗体水平的升高, 淋巴结转移的比例减少(表 3)。提示血清高 TPO-Ab 水平可能是合并桥本甲状腺炎的微小癌病例淋巴结转移的保护

因素。

本研究是对合并有桥本甲状腺炎的甲状腺微小乳头状癌淋巴结转移特征的初步临床探讨, 着重分析该组病例术前血清 TPO-Ab 抗体滴度对淋巴结转移的影响。该组病例的结果尚无法代表所有合并桥本甲状腺炎的微小癌病例, 微小癌的淋巴结转移与众多因素有关, 如 BRAF 基因突变等^[5,6,20]; 桥本甲状腺炎自身抗体是否以及如何对癌细胞发挥作用尚缺乏广泛特别是更基础的研究。在整个甲状腺微小乳头状癌人群中, 合并桥本甲状腺炎的病例是否具有本组病例相似的结论尚不得而知, 需进一步探讨^[21,22]。

参考文献 (References)

- [1] Kebebew E, Treseler P A, Ituarte P H, et al. Coexisting chronic lymphocytic thyroiditis and papillary thyroid cancer revisited [J]. World J Surg, 2001, 25(5): 632-637
- [2] Tamimi D M. The association between chronic lymphocytic thyroiditis and thyroid tumors[J]. Int J Surg Pathol, 2002, 10(2):141-146
- [3] 石臣磊, 石铁锋, 吴佳奇, 等. 桥本甲状腺炎对乳头状甲状腺癌淋巴结转移的影响[J]. 中国普通外科杂志, 2013, 22(05): 580-584
Shi Chen-lei, Shi Tie-feng, Wu Jia-qi, et al. Does Hashimoto's thyroiditis have an influence on lymph node metastasis of papillary thyroid carcinoma [J]. Chinese Journal of General Surgery, 2013, 22

- (05): 580-584
- [4] 张玮, 高尔立, 叶文蔚, 等. 桥本甲状腺炎对甲状腺微小乳头状癌颈淋巴结转移的影响及相关因素分析[J]. 中华普通外科杂志, 2012, 27(11): 943-944
Zhang Wei, Gao Er-li, Ye Wen-wei, et al. The effect of Hashimoto's Thyroiditis on Lymph Node Metastasis of Papillary Microcarcinoma [J]. Clin J Gen Surg, 2012, 27(11): 943-944
- [5] Xing M, Clark D, Guan H, et al. BRAF mutation testing of thyroid fine-needle aspiration biopsy specimens for preoperative risk stratification in papillary thyroid cancer [J]. J Clin Oncol, 2009, 27(18): 2977-2982
- [6] Choi S Y, Park H, Kang M K, et al. The relationship between the BRAF (V600E) mutation in papillary thyroid microcarcinoma and clinicopathologic factors[J]. World J Surg Oncol, 2013, 11: 291
- [7] Medici M, Porcu E, Pistis G, et al. Identification of novel genetic Loci associated with thyroid peroxidase antibodies and clinical thyroid disease[J]. PLoS Genet, 2014, 10(2): e1004123
- [8] 张昶, 郑立农. 桥本甲状腺炎合并甲状腺癌的诊断和临床意义[J]. 中华病理学杂志, 1999, 28(2): 118
Zhang Chang, Zheng Li-nong. The diagnose and clinical significance of Thyroid Cancer combined with Hashimoto's Thyroiditis [J]. Chinese Journal of Pathology, 1999, 28(2): 118
- [9] 王家耀. 桥本甲状腺炎与甲状腺癌的关系 [J]. 诊断病理学杂志, 1997, 4(2): 106-107
Wang Jia-yao. The relationship of Hashimoto's Thyroiditis and Thyroid Cancer [J]. Chinese Journal of Diagnostic and Pathology, 1997, 4(2): 106-107
- [10] Fiore E, Rago T, Latrofa F, et al. Hashimoto's thyroiditis is associated with papillary thyroid carcinoma: role of TSH and of treatment with L-thyroxine[J]. Endocr Relat Cancer, 2011, 18(4): 429-437
- [11] Liu L H, Bakhos R, Wojcik E M. Concomitant papillary thyroid carcinoma and Hashimoto's thyroiditis[J]. Semin Diagn Pathol, 2001, 18(2): 99-103
- [12] 杨践, 何永刚, 蔡伟耀, 等. 桥本甲状腺炎合并甲状腺癌的临床病理研究[J]. 诊断学理论与实践, 2005, 4(1): 12-16
Yang Jian, He Yong-gang, Cai Wei-yao, et al. A clinicopathological study on the Hashimoto's thyroiditis in combination with papillary thyroid carcinoma [J]. Journal of Diagnostics Concepts & Practice, 2005, 4(1): 12-16
- [13] Clark O H. Predictors of thyroid tumor aggressiveness [J]. West J Med, 1996, 165(3): 131-138
- [14] Gomez S J. Chronic autoimmune thyroiditis and thyroid cancer[J]. Endocrinol Nutr, 2014, 61(6): 299-301
- [15] Konturek A, Barczynski M, Wierzbowski W, et al. Coexistence of papillary thyroid cancer with Hashimoto thyroiditis [J]. Langenbecks Arch Surg, 2013, 398(3): 389-394
- [16] 李卫国. 甲状腺癌并存桥本甲状腺炎的临床和病理分析 [J]. 中国医疗前沿, 2013, 8(22): 82
Li Wei-guo. The clinical and pathology analysis of thyroid carcinoma in combination with Hashimoto's Thyroiditis [J]. China Healthcare Innovation, 2013, 8(22): 82
- [17] 杨树林, 吕芳. 桥本甲状腺炎合并甲状腺癌临床病理特征探讨[J]. 中国社区医师: 医学专业, 2012, 14(3): 219-220
Yang Shu-lin, Lv Fang. The discussion of clinical and pathology features on thyroid carcinoma combined with Hashimoto's Thyroiditis [J]. Chinese Community Doctors, 2012, 14(3): 219-220
- [18] 李玺, 郭卫平, 邱万寿, 等. 桥本甲状腺炎合并甲状腺癌的临床特点[J]. 中华普通外科学文献(电子版), 2011, 5(5): 30-33
Li Xi, Guo Wei-ping, Qiu Wan-shou, et al. Clinical features of Hashimoto's thyroiditis complicated with thyroidcarcinoma [J]. Chinese Archives of General Surgery(Electronic Version), 2011, 5(5): 30-33
- [19] Konturek A, Barczynski M, Wierzbowski W, et al. Coexistence of papillary thyroid cancer with Hashimoto thyroiditis [J]. Langenbecks Arch Surg, 2013, 398(3): 389-394
- [20] Kim S K, Song K H, Lim S D, et al. Clinical and pathological features and the BRAF (V600E) mutation in patients with papillary thyroid carcinoma with and without concurrent Hashimoto thyroiditis [J]. Thyroid, 2009, 19(2): 137-141
- [21] Jankovic B, Le KT, Hershman J M. Clinical Review: Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma: is there a correlation?[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(2): 474-482
- [22] 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(3): 343-349