

慢性淋巴细胞性甲状腺炎合并甲状腺结节的临床分析

王智强 孔令宇 聂春磊 管强 张杰武[△]

(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院头颈外科甲状腺病区 黑龙江 哈尔滨 150081)

摘要 目的 研究分析中国东北地区慢性淋巴细胞性甲状腺炎 (CLT) 合并甲状腺结节的诊断和治疗方式。方法 回顾性分析 2009 年 9 月--2010 年 12 月收治经病理证实的 CLT 合并甲状腺结节的共 151 病例,依据不同的病理类型分组,就临床特点、诊断和治疗进行比较。结果 CLT 合并甲状腺乳头状癌组共 58 例,女性 51 例,男性 7 例,平均年龄 37.5 ± 4 岁,平均病程 18 个月,28 例为腺体内单发结节,病灶平均直径为 0.9 ± 0.56 cm,36 例病灶直径小于 1.0 cm,42 例见结节内伴钙化。CLT 合并良性结节组 98 例,女性患者 93 例,男性患者 5 例,平均年龄 48.1 ± 9 岁,平均病程 72 个月,34 例为腺体内单发结节,病灶平均直径 1.8 ± 0.42 cm,35 例病灶直径小于 1.0 cm,10 例见结节内伴钙化。两组在发病年龄、病程、结节个数及钙化方面的差异均有统计学意义。结论 CLT 合并甲状腺癌微小癌多见,淋巴结转移率低,彩超提示单发结节或者结节合并钙化的病例,应行手术治疗。

关键词 慢性淋巴细胞性甲状腺炎 自身免疫性疾病 甲状腺结节

中图分类号 R736.1 **文献标识码** A **文章编号** 1673-6273 (2012) 21-4054-04

Clinical Study of Coexistent Chronic Lymphocytic Thyroiditis with Nodules

WANG Zhi-qiang, KONG Ling-yu, NIE Chun-lei, GUAN Qiang, ZHANG Jie-wu[△]

(Department of Head and Neck Surgery, The Third Affiliated Hospital of Harbin Medical University Heilongjiang, Harbin, 150081, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the principles of diagnosis and treatment of the patients who has chronic lymphocytic thyroiditis (CLT) coexistent with nodules in northeast area of China. **Methods:** We retrospectively analysed the 151 cases of CLT concomitant with nodules from September 2009 to December 2010. A comparison of the clinical data including clinicopathologic features, treatment and prognosis was made between these groups by retrospective research. **Results:** The patients of CLT coexistent papillary thyroid carcinoma included 51 women and 7 men, with an average age of 37.5 ± 4 years and symptoms duration of 18 months, and there were 28 cases of solitary nodule. The mean tumor size was 0.9 ± 0.56 cm, and 36 cases foci diameter <1.0 cm, and 42 cases of calcification. The patients with benign nodules included 93 women and 5 men, with average age of 48.1 ± 9 years symptoms duration of 72 months, and 34 cases of solitary nodule. The mean tumor size was 1.8 ± 0.42 cm, and 35 cases foci diameter <1.0 cm, and 10 cases of calcification. Age of onset, symptoms duration, nodule numbers and calcification in nodules had significant difference between these groups. **Conclusion:** The chronic lymphocytic thyroiditis coexist with thyroid carcinoma was mostly papillary thyroid microcarcinoma having a low rate lymph node metastasis. Surgical intervention should be considered with such conditions, including solitary solid nodule and calcification revealed by ultrasonography.

Key words: Chronic lymphocytic thyroiditis (CLT); Autoimmune disease; Thyroid nodule

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

Article ID: 1673-6273(2012)21-4054-04

前言

慢性淋巴细胞性甲状腺炎 (chronic lymphocytic thyroiditis, CLT) 又称桥本甲状腺炎 (Hashimoto thyroiditis, HT), 是一种自身免疫性疾病, 是甲状腺腺体最常见的炎症性疾病, 以广泛的淋巴细胞浸润、淋巴滤泡形成成为主要的病理特点。随着甲状腺抗体检测、彩超等检查手段的增多、普及及进步, 临床诊断的慢性淋巴细胞性甲状腺炎的病例日趋增多。在诊断的 CLT 的病例中伴有甲状腺结节, 尤其是当怀疑为恶性肿瘤时, 需要外科医生作出判断是否行外科手术治疗。本文通过 2009 年 9 月--2010 年 12 月收治经病理证实的 CLT 合并甲状腺结节的病

例, 依据不同的病理类型分组, 比较临床特点、诊断和治疗等方面的差异。探讨分析慢性淋巴细胞性甲状腺炎合并甲状腺结节的临床特点、诊断和治疗方式, 以希望对临床诊治慢性淋巴细胞性甲状腺炎合并甲状腺结节的病例有所帮助。

1 对象和方法

1.1 对象

所有对象取自 2009 年 9 月--2010 年 12 月收治明确存在甲状腺结节, 并且经术后病理证实明确诊断为慢性淋巴细胞性甲状腺炎的病例, 共 151 例病例, 其中 CLT 合并甲状腺乳头状癌 58 例 CLT 合并结节性甲状腺肿 65 例 CLT 合并甲状腺腺瘤 28 例。各组病例的一般情况见表 1。

1.2 方法

本分析采用回顾性对照研究的方法, 比较各组患者之间的一般情况、临床表现、超声影像检查、实验室检查及治疗情况等

作者简介 王智强, (1980), 男, 硕士研究生, 主要从事头颈部肿瘤的临床研究。电话: 15104565428, E-mail: hnh123456@tom.com
[△]通讯作者 张杰武, E-mail: jiewuzhang@yahoo.com.cn
(收稿日期 2012-03-07 接受日期 2012-03-31)

方面的差别。

1.3 统计学处理

使用 SPSS 17.0 统计软件处理研究数据, 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, $P < 0.05$ 作为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料及临床特点

CLT 合并甲状腺结节的患者多以发现颈前肿物作为首发症状就诊, 还可吞咽不畅感及局部憋压感等症状。所有患者术前均行彩超检查, 结节情况和钙化情况均得到证实。所有患者术前均行甲状腺功能检查, 均伴有甲状腺球蛋白抗体 (TGAb) 和 / 或甲状腺微粒体抗体 (TMAb) 水平不同程度的升高。不同分组的临床特点见表 1。

表 1 各组患者的一般资料及临床特点

Table 1 The data of general and clinical manifestation of each group

组别	数量	男	女	年龄	症状 S			彩 超 U			TGAb 或
Group	Number	M(n)	F(n)	Age(y)	(例)			(例)			TMAb 升
					术前病程	吞咽不畅	憋压感	单发结节	钙化斑	点状钙化	TGAb or
					COD(m)	SI(n)	BHF(n)	SS(n)	CP(n)	PC(n)	TMAb(n)
CLTand Thyriod carcinoma	58	7	51	37.5± 4 (21~67)	20± 7.5 (0.75~125)	2	7	28 (48.3%)	4 (9.5%)	38 (90.4%)	28 (37.8%)
CLTand Nodular goiter	65	13	52	49± 3 (22~73)	75± 84 (0.25~360)	5	8	11 (16.9%)	8 (80%)	1 (10%)	24 (32.4%)
CLTand Thyriod adenoma	28	7	21	48± 5 (20~65)	45± 75 (1.0~280)	4	3	23 (82.1%)	1 (10%)	0	22 (29.7%)
P 值				0.141*	<0.001 [△]	0.001 [△]	0.242*	0.362*	0.586*	<0.001*	0.052*

注 * 使用 χ^2 检验 ;[△]使用 t 检验 ;Note: *used χ^2 -test; [△]used t -test。

Note CLT -Chronic lymphocytic thyroiditis 慢性淋巴细胞性甲状腺炎 ;Thyriod carcinoma 甲状腺癌 ;Nodular goiter 结节性甲状腺肿 ;Thyriod adenoma 甲状腺腺瘤 ;COD-Course of disease 病程 ;S-Symptom 症状 ;U-Ultrasonography 彩超 ;SI-Swallowing impeded 吞咽不畅 ;BHF-Breath-holding feeling 呼吸不畅感 ;SS- Solitary solid 单发结节 ;CP-Calcified plaque 钙化斑 ;PC-Punctate calcification 点状钙化 ;TGAb-Thyroglobulin Antibody 甲状腺球蛋白抗体 ;TMAb-Thyriod microsomal autoantibody 甲状腺微粒体抗体。

2.2 CLT 合并甲状腺乳头状癌的临床特点

本分析中 CLT 合并甲状腺乳头状癌的病例为 58 例, 临床特点 : 女性多发, 患者平均年龄 37.5± 4 岁, 平均病程 18 个月, 28 例 (48.3%) 为腺体内单发结节, 36 例 (62.1%) 病灶直径小于 1.0 cm, 38 例 (90.4%) 见结节内伴点状钙化, 5 例 (8.6%) 患者伴有中央区淋巴结转移, 3 例 (5.2%) 伴有侧颈转移。

2.3 治疗

本研究中 151 例均采取手术治疗, 手术方式取决于术中快速冰冻切片检查结果, 术后再行石蜡切片镜检。癌灶在一侧叶内 69 例, 双侧叶内 82 例。151 例术中及术后病例切片检查均证实为慢性淋巴细胞性甲状腺炎, 其中 CLT 伴甲状腺乳头状癌 58 例, CLT 伴良性结节 93 例 (其中 65 例为 CLT 合并结节性甲状腺肿, 28 例合并甲状腺腺瘤)。其中 69 例行患侧叶全切加峡部切除, 66 例行患侧叶全切、峡部切除加对侧叶次全切除, 16 例行双侧叶全切。其中 13 例对可触及的可疑中央区肿大淋巴结行中央区淋巴结清扫术, 其中 5 例证实为淋巴结转移。3 例行患侧选择性侧颈淋巴结清扫术。

2.4 随访

CLT 合并甲状腺乳头状癌组有 58 例患者中有 48 例参与随访, 10 例失访。随诊期为 18-30 个月, 所随访的 48 例患者均

存活, 无术后出现局部复发及颈部伴有肿物病例, 每三个月检查甲状腺功能, 根据检查结果及时调整服用优甲乐药量。

CLT 合并良性结节组 98 例患者中有 86 例参与随访, 12 例失访。随诊期为 19-30 个月, 无死亡病例, 无术后出现局部复发, 例行每三个月检查甲状腺功能, 根据检查结果及时调整服用优甲乐药量。

3 讨论

慢性淋巴细胞性甲状腺炎 (chronic lymphocytic thyroiditis, CLT) 又称桥本甲状腺炎 (Hashimoto thyroiditis, HT), 由旅居德国的日本科学家桥本于 1912 年首次报导^[1], 是一种自身免疫性疾病, 是甲状腺腺体最常见的炎症性疾病, 以广泛的淋巴细胞浸润为病理特点。慢性淋巴细胞性甲状腺炎临床治疗原则以非手术治疗为主, 在病变发展为肿大腺体产生压迫症状是主要的手术指征。目前 CLT 合并甲状腺结节的病例在临床中十分常见, 当临床怀疑甲状腺恶性肿瘤、结节有压迫症状等颈部不适以及影响美观时, 大多采取手术治疗。

CLT 合并的甲状腺恶性肿瘤主要是甲状腺癌, 其中主要是合并甲状腺乳头状癌 (PTC)。CLT 合并甲状腺乳头状癌首先由 Lindsay 等^[2]在 20 世纪 50 年代初提出。文献报道的 CLT 合并

PTC 的发病率差异较大,国外为 10%-58%^[3-5],国内报道为 12%-15%^[6],其主要原因可能是将慢性淋巴细胞性甲状腺炎中微小癌、隐匿癌的漏诊,或者是误将癌周围局灶性淋巴反应诊断为慢性淋巴细胞性甲状腺炎合并甲状腺癌^[7]。近年来临床所见,CLT 合并 PTC 的病例日益增多。两种疾病之间的关系一直是争论的焦点,Pasquale^[8]和 Bhuvanesh^[9]等人认为 PTC 是由 CLT 演变而来,二者的关系密切。本文通过对 2009 年 9 月至 2010 年 12 月共收治的 58 例慢性淋巴细胞性甲状腺炎合并甲状腺乳头状癌的临床资料,此期间共收治各类甲状腺癌患者 258 例,CLT 合并 PTC 病例数占总数 22.5%。高于以往国内报道。这可能与入选病例范围有关,本组为手术病例,均有术后的病理诊断结果,另一方面本组病例均有同一名医生诊治,本组病例手术指征把握较好,标准统一。

对于 CLT 合并甲状腺结节的患者在接诊过程中除了需要做细致的体格检查外,还应选择进行必要的辅助检查。因为甲状腺属于浅表器官,彩超检查为有效的无创高效的检查手段,对甲状腺疾病的诊断率较高,对于提示甲状腺弥漫性肿大伴有腺体内有钙化特别是微小钙化应高度重视,怀疑为慢性淋巴细胞性甲状腺炎合并甲状腺癌的可能^[10]。本研究中 CLT 合并 PTC 组患者术前彩超检查伴有钙化的为 52 例,其中 CLT 合并甲状腺癌组 42 例,CLT 合并良性结节组 10 例。除了必要的辅助检查外,还应对这类患者常规进行甲状腺功能及甲状腺球蛋白抗体(TG-Ab)及甲状腺微粒体抗体(TM-Ab)检查(对于可疑 CLT 合并 PTC 的患者后两项检查尤为重要),以判定甲状腺功能和及时作出慢性淋巴细胞性甲状腺炎的诊断^[11]。本组研究中 151 例患者均伴有 TG-Ab 和 / 或 TM-Ab 升高。

术前行细针穿刺活检对于疾病的诊断具有重要意义,有助于对患者术前鉴别是否存在甲状腺癌,因此对可疑病例建议进行这项检查,指导治疗^[12,13]。由于 CLT 合并甲状腺癌时以微小癌灶多见,在标本采集及病理诊断方面要求医师具备良好的认知和判断力。尽管超声引导下甲状腺结节的细针穿刺活检在国际上有很多先例,但国内目前大规模开展甲状腺术前穿刺的报道不多。国内有文献报道为 16.1%^[14]。本分析中有 6 例患者术前行结节穿刺,6 例均明确诊断为甲状腺乳头状癌。

除了出现自觉症状外,有以下情况亦应考虑行外科手术治疗:(1) 彩超检查提示单发结节,且伴有钙化特别是点状钙化者;(2) 活检病理结果呈恶性或可疑恶性者;(3) 甲状腺腺体或结节在短期内迅速增大,特别是在外源性甲状腺激素抑制治疗同时仍然出现结节增大,且患者年龄轻、病程短者。Wortsman 等^[15]提出针对慢性淋巴细胞性甲状腺炎的手术探查指征:(1) 甲状腺扫描有“冷结节”;(2) 颈部淋巴结肿大并粘连;(3) 甲状腺腺体肿大伴有疼痛;(4) 治疗过程中仍有腺体增大;(5) 喉返神经受累出现声音嘶哑;(6) 经内科治疗后结节不缩小。

有文献报导认为^[16],CLT 合并甲状腺乳头状癌患者以微小乳头状癌多见,局部及侵袭性低,预后较好。在 CLT 合并 PTC 时,癌灶旁的炎症细胞浸润以及血浆中淋巴细胞渗出,限制和减少了癌细胞的远处转移,所以愈后较未合并有 CLT 的甲状腺癌要好。本研究中癌灶平均直径为 $0.9 \pm 0.56\text{cm}$ 其中 36 (62.1%) 例微小乳头状癌(癌灶直径 $<10\text{mm}$),另 11 例包膜完

整,未外侵。另外,CLT 合并甲状腺乳头状癌时淋巴结转移较少,Kim 等人^[17]通过分析 146 例慢性淋巴细胞性甲状腺炎合并甲状腺乳头状癌患者颈部淋巴结转移情况,其中中央区淋巴结转移率为 35.5%,侧颈部淋巴结转移率为 1.70%。本分析中 58 例患者中有 5 例 (8.6%) 患者伴有中央区淋巴结转移,3 例 (5.2%) 伴有侧颈转移。

另外,Duck^[18]和 Roach^[19]等人认为术中的冰冻病理诊断对于 CLT 合并甲状腺结节的手术方式的选择有很大帮助,甚至可以说术中病理检查对于手术治疗方案的选择起决定性作用,本组中 151 例术中快速冰冻诊断为慢性淋巴细胞性甲状腺炎,其中明确诊断为 CLT 合并甲状腺乳头状癌有 46 例 (79.3%),CLT 合并良性结节组中均无错报为恶性病变的病例。

多数学者认为对于可疑 CLT 合并 PTC 的病人应积极行手术治疗^[20-22],术中切除的病变部分甲状腺组织或孤立结节行快速冰冻病理检查,在冰冻切片尚无结果时不应随意扩大手术范围,要待石蜡切片确诊为癌后再行二期手术。本组 58 例均采取手术治疗,手术方式取决于术中快速冰冻切片检查结果,术后再行石蜡切片镜检。151 例术中及术后病例切片检查均证实为慢性淋巴细胞性甲状腺炎,癌灶在一侧叶内 69 例,双侧叶内 82 例。其中 CLT 伴甲状腺乳头状癌 58 例,CLT 伴良性结节 93 例 (其中 65 例为 CLT 合并结节性甲状腺肿,28 例合并甲状腺腺瘤)。其中 69 例行患侧叶全切加峡部切除,66 例行患侧叶全切、峡部切除加对侧叶次全切除,16 例行双侧叶全切。其中 13 例对可触及的可疑中央区肿大淋巴结行中央区淋巴结清扫术,其中 5 例证实为淋巴结转移,8 例确诊为炎性淋巴结肿大。3 例确诊为侧颈淋巴结转移,行患侧选择性侧颈淋巴结清扫术。术后无声音嘶哑,手足及面部麻木及抽搐等并发症。术后长期服用优甲乐片(起始剂量为 100 微克/天,三个月后复查甲状腺功能调整药物剂量)。

综上所述,CLT 合并甲状腺结节病例中,甲状腺癌的比例较高。因此在诊治这些患者时,应当高度警惕恶性病变的可能,积极诊治,已明确结节的性质。特别是行彩超检查时发现结节伴有点状钙化时,以及结节在短期内迅速增大时,应行手术治疗。另外,CLT 合并结节性甲状腺肿及甲状腺腺瘤也颇为常见。临床医生应对这两种情况提高认识,给予合理的治疗。

参考文献(References)

- [1] Hashimoto H. Zur Kenntiss der lymphomatosen veränderung der Schilddrüse struma lymphomatosa [J]. Arch Klein Chir, 1912,97: 218-248
- [2] Lindsay S, Dailey ME, Eridlander J, et al. Chronic thyroiditis: a clinical and pathologic study of 354 patients [J]. Clin Endocrinol, 1952,12(4): 1578-1600
- [3] Tamimi DM. The association between chronic lymphocytic thyroiditis and thyroid tumors [J]. Int J Surg Pathol, 2002,10:141-146
- [4] Kebebew E, Treseler PA, Ituarte PH, Clark OH. Coexisting chronic lymphocytic thyroiditis and papillary thyroid cancer revisited [J]. World J Surg, 2001,25:632-637
- [5] Schaffler A, Palitzsch KD, Seiffarth C, et al. Coexistent thyroiditis is associated with lower tumor stage in thyroid carcinoma [J]. Eur J Clin Invest, 1998,28:828-844

- [6] 王家耀,廖松林,程秀英等.桥本甲状腺炎合并甲状腺乳头状癌[J].中华病理学杂志,1997,26(2):171-173
Wang Jia-yao, Liao Song-lin, Cheng Xiu-ying, et al. Coexistence of Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma [J]. Chinese Journal of Pathology, 1997,26(2):171-173
- [7] 徐少明,王平,李祖栋.桥本氏病并发甲状腺癌[J].中华外科杂志,1996,34(8) 425
Xu Shao-ming, Wang Ping, Li Zu-dong. Hashimoto's coexisting with thyroid cancer[J]. Chinese Journal of Surgery, 1996,34(8):425
- [8] Pasquale M, Rothstein JL, Palazzo JP. Pathologic features of Hashimoto's associated papillary thyroid carcinomas [J]. Hum Pathol, 2001,32(1):24-30
- [9] Bhuvanesh Singh, Ashok R Shaha, Hemali Trivedi, et al. Coexistent Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma: Impact on presentation, management, and outcome. [J] Surgery, 1999,126 (6): 1070-1077
- [10] Sonographic analysis of benign and malignant nodules in patients with diffuse Hashimoto thyroiditis[J]. AJR, 2010,195:216-222
- [11] Ott RA, McCall AR, McHenry C, et al. The incidence of thyroid carcinoma in Hashimoto's thyroiditis[J]. Am Surg, 1987,53:442-445
- [12] Lewis CM, Chang KP, Pitman M, Faquin WC, Randolph GW. Thyroid fine-needle aspiration biopsy: variability in reporting[J]. Thyroid, 2009,19(3):717-723
- [13] Lee MJ, Hong SW, Chung WY. Cytological results of ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology for thyroid nodules: emphasis on correlation with sonographic findings [J]. Yonsei Med J, 2011,52: 838-844
- [14] 高莉娜,张斌,吴平,等.桥本氏病合并甲状腺癌 12 例治疗观察[J].基层医学论坛,2006,10(6) 495-496
Gao Li-na, Zhang Bin, Wu Ping, et al. Hashimoto's disease coexisting with thyroid cancer, a clinical study of 12 cases[J]. Public Medical Forum Magazine, 2006,10(6):495-496
- [15] Wortsman J, Hill JE, Schultz GF. Treatment of Hashimoto's disease [J]. Arch Surg, 1981,116(4):386-388
- [16] Cipolla C, Sandonato L, Graceffa G, et al. Hashimoto thyroiditis co-existent with papillary thyroid carcinoma [J]. AM Surg, 2005,71: 874-878
- [17] Kim SS, Lee BJ, Lee JC, Kim SJ, et al. Coexistence of Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma: the influence of lymph node metastasis[J]. Head Neck, 2011,33(9):1272-1277
- [18] Duek SD, Goldenberg D, Linn S, et al. The role of fine-needle aspiration and intraoperative frozen section in the surgical management of solitary thyroid nodules[J]. Surg Today, 2002,32(10):857-861
- [19] Roach JC, Heller KS, Dubner S, et al. The value of frozen section examinations in determining the extent of thyroid surgery in patients with indeterminate fine-needle aspiration cytology[J]. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2002,128(3):263-267
- [20] Ott RA, McHenry C, Jarosz H, et al. The incidence of thyroid carcinoma in Hashimoto's thyroiditis[J]. Am Surgeon, 1987,53(8):442-446
- [21] 王深明,陈国锐,黄雪玲.淋巴细胞性甲状腺炎合并甲状腺癌[J].中国实用外科杂志,1996,16(11) 654-657
Wang Shen-ming, Chen Guo-rui, Huang Xue-ling. Lymphocytic thyroiditis coexisting with thyroid carcinoma[J]. Chinese Journal of Practical Surgery, 1996,16(11):654-657
- [22] Clark OH, Greenspan FS, Dunphy JE. Hashimoto's thyroiditis and thyroid cancer: indications for operation [J]. Am J Surg, 1980,140(1): 651-653