

文章编号 1006-8147(2015)02-0154-04

论著

甲状腺乳头状癌滤泡亚型声像图及临床病理特征分析

索晓鹏,何小玲,何向辉,张杰

(天津医科大学总医院普通外科,天津 300052)

摘要 目的:分析甲状腺乳头状癌滤泡亚型临床病理特征、声像图特征。方法:回顾性分析74例甲状腺乳头状癌滤泡亚型患者(排除小于1cm的微小癌)的临床病理和超声声像图资料。以同期甲状腺乳头状癌经典型295例、甲状腺滤泡状癌患者21例作为对照纳入本研究。结果:甲状腺乳头状癌滤泡亚型共74例,根据超声声像图不同滤泡亚型分为类经典型亚组55例(74.3%),类腺瘤样亚组19例(25.7%)。甲状腺乳头状癌滤泡亚型的淋巴结转移率较甲状腺滤泡状癌常见,但较甲状腺乳头状癌经典型少见($P<0.05$)。甲状腺乳头状癌经典型、甲状腺乳头状癌滤泡亚型和甲状腺滤泡状癌的远处转移率分别为1.4%、2.7%和4.8%。两亚组肿瘤大小、多灶癌的概率、甲状腺外侵犯、淋巴结转移率及TNM分期差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:拥有超声恶性征象甲状腺乳头状癌滤泡亚型比无恶性征象的更具侵袭性,超声可以帮助预测其临床生物学表现。

关键词 甲状腺乳头状癌;滤泡亚型;超声声像图;临床病理特征

中图分类号 R653+R445.1

文献标志码 A

Analysis of ultrasonography and clinical pathological characteristics of follicular variant of papillary thyroid carcinoma

SUO Xiao-peng, HE Xiao-ling, HE Xiang-hui, ZHANG Jie

(Department of General Surgery, General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China)

Abstract Objective: To analyze the clinical pathological and ultrasonographic (US) features of follicular variant of papillary thyroid carcinoma(FV-PTC). **Methods:** Clinical pathological and ultrasonographic data of 74 FV-PTC patients (microcarcinoma less than 1 cm were excluded) were retrospectively analyzed. Two hundreds and ninty five patients with classical papillary thyroid carcinoma (C-PTCs) and 21 patients with follicular thyroid carcinoma (FTCs) were included as controls meanwhile. **Results:** Seventy four FV-PTC surgical cases were identified. Of the 74 FV-PTCs, 55(74.3%) were PTC-featured and 19 (25.7%) were FN-featured. Lymph-node metastases were more frequent in FV-PTC than in FTC, but significantly less common than in C-PTC ($P<0.05$). Distant metastasis rates were 2.7% for patients with FV-PTC, 1.4% for patients with C-PTC, and 4.8% for pateints FTC. Significant differences were found between PTC-featured and FN featured groups in tumor size, multifocality rate, extrathyroidal extension, lymph node metastasis and TNM staging ($P<0.05$). **Conclusion:** FV-PTC with malignant US features seems to behave in a more aggressive fashion than FV-PTC without malignant US features. US can help predict the behavior of FV-PTC.

Key words papillary thyroid carcinoma; follicular variant; ultrasonography; clinical pathological characteristics

甲状腺癌中约90%为分化型甲状腺癌,包括甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)和甲状腺滤泡状癌(follicular thyroid carcinoma, FTC)^[1]。其中PTC包括多种组织学变异亚型,甲状腺乳头状癌滤泡亚型(follicular variant of papillary thyroid carcinoma, FV-PTC)是PTC中除经典型甲状腺乳头状癌(classical papillary thyroid carcinoma, C-PTC)最为常见的亚型,约占甲状腺乳头状癌的9%~22.5%^[2-4]。尽管发生率较高,国内有关FV-PTC的临床研究目前尚不多。本研究旨在加强对该类疾病的认识。

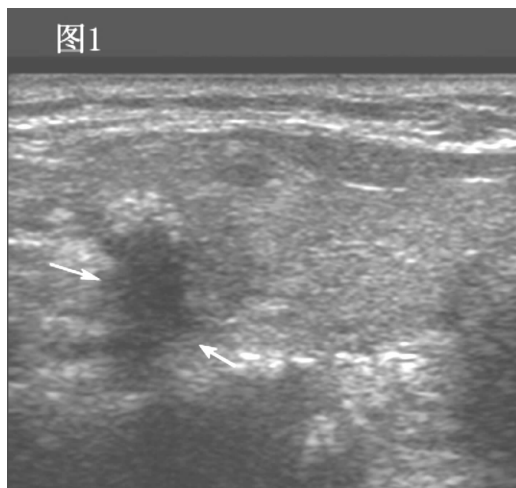
1 资料和方法

1.1 一般资料

2010年6月-2014年6月于天津医科大学总医院行甲状腺手术患者3171例,102例(15.6%)病理诊断为FV-PTC,排除直径小于1cm的微小癌28例,总共74例被纳入本次研究。以同期295例C-PTC、21例FTC患者作为对照纳入研究。所有结节里选择最大径纳入本研究,术后核放射学检查来判断是否复发转移。所有患者术前详细问诊,颈部超声检查及甲状腺功能检查,术前超声检查发现颈部可疑淋巴结或经穿刺病理证实后行颈部淋巴结清扫。对于术前影像检查没有明显淋巴结肿大,甲状腺原发灶达到T3或者T4水平的病例,行预防性的中央区淋巴结清扫。FV-PTC, C-PTC和FTC均经病理确诊并排除合并其他类型甲状腺癌或甲状腺乳头状癌其他亚型。

1.2 分组标准 全部患者分为FV-PTC组74例、

C-PTC 组 295 例和 FTC 组 21 例(均排除小于 1 cm 的微小癌,因微小癌是 PTC 的独立的亚型,有其独特的生物学特性)。根据结节是否具有超声恶性征象(纵横比失常,边缘浸润,极低回声,钙化^[5]),FV-PTC 分为:类经典型亚组(PTC-like 亚组,图 1)和腺瘤样型亚组(FN-like 亚组,图 2)。具有一项及以上恶性征象归为 PTC-like 亚组,无上述恶性征象表现椭圆形实性中等回声肿物归类为 FN-like 亚组。超声检查设备为 HDI 5000 (Philips Medical Systems),探头频率为 3~10 Mhz。



结节声像图包含恶性征象(纵横比失常,边缘浸润,极低回声)

图 1 PTC-like 超声图像

Fig 1 PTC-featured ultrasound images



结节声像图无任何一项恶性征象

图 2 FN-like 超声图像

Fig 2 FN- featured ultrasound images

1.3 统计学分析 采用 SPSS 19.0 软件包进行统计学处理。正态分布计量资料的两组间比较应用独立样本 t 检验,非正态分布等级资料的比较应用非参数秩和检验,计数资料的比较应用 χ^2 检验或 Fisher

精确概率法。应用多因素回归分析危险因素和因变量的相关性。 $P<0.05$ 定义为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 C-PTC 组、FV-PTC 组和 FTC 组之间的比较

3 组间平均年龄 C-PTC 组为(45.4±14.3)岁、FV-PTC 组为(47.3±13.6)岁、FTC 组为(47.2±15.7)岁;性别构成比 C-PTC 组女性 230(78.0%)、FV-PTC 组女性 59(79.7%)、FTC 组女性 16(76.2%),差异均无统计学意义。肿瘤的最大径:C-PTC 组为(1.45±0.72)cm、FV-PTC 组为(1.55±0.55)cm、FTC 组为(2.88±0.76)cm,3 组之间差异均有统计学意义($P<0.05$)。甲状腺外侵犯发生率 C-PTC 组为 25.1%、FV-PTC 组为 45.9%、FTC 组为 4.8%,3 组之间差异均有统计学意义($P<0.05$)。行淋巴结清扫的手术病人的淋巴结转移率 C-PTC 组为 50.8%、FV-PTC 组为 32.4%、FTC 组为 4.8%、差异均有统计学意义($P<0.05$)。C-PTC 组、FV-PTC 组和 FTC 组远处转移率分别为 1.4%(4/295)、2.7%(2/74)和 4.8%(1/21),C-PTC 组与 FTC 组差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 PTC-like 亚组和 FN-like 亚组之间的比较

见表 1。74 例 FV-PTC 中 PTC-like 亚组为 55 例(74.3%),FN-like 亚组为 19 例(25.7%)。PTC-like 亚组和 FN-like 亚组平均年龄相似,两者之间无统计学意义($P=0.149$)。PTC-like 亚组与 FN-like 亚组患者年龄构成比相似,差异无统计学意义($P=0.579$)。

PTC-like 亚组肿瘤大小明显小于 FN-like 亚组,差异有统计学意义($F=4.668, P=0.024$)。PTC-like 亚组多灶癌比例较大,差异有统计学意义($P=0.029$)。甲状腺外侵犯中 PTC-like 亚组较 FN-like 亚组更为常见,两者之间的差异有统计学意义($P=0.003$)。PTC-like 亚组的颈部淋巴结转移较 FN-like 亚组更为多见,两者之间的差异有统计学意义($P=0.023$)。两亚组共 42 例行颈部淋巴结清扫,PTC-like 亚组 66.7%(22/33)与 FN-like 亚组 22.2%(2/9)发生颈部淋巴结转移,差异有统计学意义($P=0.017$)。PTC-like 亚组的 TNM 分期高于 FN-like 亚组($P=0.025$)。本研究病例临床随访时间为 1~48 个月,中位随访时间为 25 个月,术后核放射学诊断剂量检测证实 FN-like 亚组和 PTC-like 亚组均有 1 例患者肺转移。

2.3 超声恶性征象的发生率以及与肿瘤甲状腺外侵犯及颈部淋巴结转移的相关性 见表 2。所有恶性征象中边缘浸润和极低回声与甲状腺外侵犯明显相关(比值比分别为 3.973 和 6.603)。另外,边缘浸润和淋巴结转移明显相关(比值比为 4.366)。

表 1 不同声像图表现的甲状腺滤泡亚型的临床病理特征[n(%)]

Tab 1 Clinicopathologic characteristics of follicular variants of papillary thyroid carcinoma by ultrasound features[n(%)]

FV-PTC	n	性别		年龄/岁 ($\bar{x}\pm s$)	肿瘤大小/ cm($\bar{x}\pm s$)	手术方式		多灶癌	淋巴结清扫			甲状腺 外侵犯	淋巴结 转移	TNM 分期				远处 转移
		男	女			全切	近全切		无	中央区	中央区 和侧颈 区			I	II	III	IV	
PTC-like	55	11(20.0)	44(80.0)	48.6±13.0	1.45±0.48	48(87.3)	7(12.7)	13(23.6)	22(40.0)	22(40.0)	11(20.0)	31(56.4)	22(40.0)	24(43.6)	3(5.5)	21(38.2)	7(12.7)	1
FN-like	19	4(21.1)	15(78.9)	43.4±14.9	1.84±0.65	14(73.7)	5(26.3)	0	10(52.6)	9(47.4)	0	3(15.8)	2(10.5)	14(73.7)	1(5.3)	3(15.8)	1(5.3)	1
总数	74	15(20.3)	59(79.7)	47.3±13.6	1.55±0.55	62(83.8)	12(16.2)	13(17.6)	32(43.2)	31(41.9)	11(14.9)	34(11.5)	24(32.4)	38(51.4)	4(5.4)	24(32.4)	8(10.8)	2
P		0.579		0.149	0.024	0.276		0.029	0.119			0.003	0.023	0.025				

表 2 PTC-featured 组中恶性征象的组成及超声恶性征象和颈部淋巴结转移相关性分析

Tab 2 Incidence of each malignant ultrasound finding in 55 and correlations with each ultrasound finding, extrathyroidal extension, and lymph node metastasis

超声征象	PTC-like FVPTCs (55 例)	甲状腺外侵犯(31 例)				淋巴结转移(22 例)			
		例数	P	比值比	置信区间	例数	P	比值比	置信区间
纵横比失常	16	8	0.210	2.554	0.590-11.050	5	0.243	2.334	0.562-9.690
边缘浸润	23	9	0.036	3.973	1.091-14.462	5	0.029	4.366	1.161-16.413
极低回声	38	17	0.014	6.603	1.454-29.989	12	0.136	2.685	0.733-9.835
钙化	33	17	0.225	2.214	0.614-7.990	11	0.205	2.236	0.643-7.774

3 讨论

FV-PTC 由 Crile 和 Hazard 于 1953 年首先报道^[6]。组织学特点为肿块主要由滤泡结构组成,细胞则具有乳头状癌的细胞核特征^[7]。作为甲状腺乳头状癌的一种常见的组织变异类型,近年来临床上 FV-PTC 越来越多见,然而国内以往对其研究相对较少且主要集中在 FV-PTC 与 C-PTC 的临床生物学特性的鉴别。FV-PTC 兼具 C-PTC 和 FTC 的病理学特点^[8],本研究通过比较 FV-PTC 与 C-PTC、FTC 的临床病理特征来进一步阐明 FV-PTC 的生物学特性,同时,回顾了 FV-PTC 的超声表现,部分 FV-PTC 病例表现出类似于腺瘤样的相对良性表现(无任何一项超声恶性征象),部分具备类经典型的一项或一项以上相对恶性表现。

据文献报道 FV-PTC 占 PTC 比例为 9%~22.5%^[2-4],为获得较为明确的 FV-PTC 的临床病理特点,本研究排除微小癌以避免隐匿性癌对研究结果的影响。既往研究表明,PTC 常表现为多灶性,包膜不完整,淋巴结转移;FTC 常表现为单灶,包膜完整,远处转移的特征及淋巴结转移较少^[9]。本研究发现 FV-PTC 具有介于 C-PTC 和 FTC 之间的独特的临床特征。即临床发现的 FV-PTC 的肿瘤平均直径稍大于 C-PTC,而小于 FTC;FV-PTC 的淋巴结转移率不及 C-PTC,而较 FTC 较多见;甲状腺外侵犯 FV-PTC 组高于 C-PTC 组和 FTC 组,差异有统计学意义。同时

FV-PTC 的远处转移率介于 C-PTC 和 FTC 之间。Santarpia 等^[10]也证实了 FV-PTC 是介于 PTC 和 FTC 之间的一个独特类型。然而对 FV-PTC 的侵袭特性仍存在争议,有研究^[11]发现 C-PTC 较 FV-PTC 易发生淋巴结和远处转移;也有学者^[12]发现 FV-PTC 更易发生广泛的甲状腺外局部侵犯、双侧病灶和血管浸润。针对 FV-PTC 侵袭性不同的争议除了各中心病例不同,也可能与不同 FV-PTC 亚组的组成结构不同相关。

Liu 等^[13]根据病理将 FV-PTC 分为包膜型和非包膜型,包膜型的临床生物学表现较好,侵袭性较低。Rivera 等^[14]发现包膜型 FV-PTC 的 RAS 基因突变率较 BRAF 基因高,而非包膜型有较高的 BRAF 基因突变率而 RAS 基因突变率较低。Howitt 等^[15]建议将 FV-PTC 分为包膜部分完整或者包膜完整等病理表现,侵袭性较弱的类型与边缘侵犯侵袭性较强的两种类型。本研究根据超声表现,将 FV-PTC 分为侵袭性较弱的腺瘤样组(拥有相对良性超声表现,无任何 1 项恶性特征, FN-like 亚组),侵袭性较强的类经典型亚组(具备 1 项或更多超声恶性表现, PTC-like 亚组)。超声影像资料在术前可方便得到,可对手术策略及范围的选择给予指导并对疾病的临床生物学表现做出初步的预测。

本研究通过比较两种 FV-PTC 亚组的超声表现、肿瘤的大小、淋巴结转移、甲状腺外侵犯和远处

转移等特征来进一步解释 FV-PTC 的侵袭性,同时为超声影像判断 FV-PTC 预后情况提供理论依据。结果显示,超声表现的恶性征象与 FV-PTC 不良预后相关。相对于 FN-like 亚组,PTC-like 亚组呈现出肿瘤直径相对较小、多灶癌、甲状腺外侵犯和较易出现淋巴结转移等特征。同时 PTC-like 亚组多因素回归分析表明其呈现较高的 TNM 分期。超声恶性征象中边缘浸润和极低回声与甲状腺外侵犯明显相关,边缘浸润和颈部淋巴结转移明显相关。此结果表明 FV-PTC 不同病理结构会影响肿瘤侵袭性。同时根据 FV-PTC 不同超声影像可进一步评估 FV-PTC 的预后情况。

为达到更加合理的个体化治疗,最佳的治疗获益,Liu 等^[13]对 FV-PTC 随访研究后建议,对于弱侵袭性的 FV-PTC 患者,可以只行腺叶切除。我们同样认为对于 FV-PTC 中 FN-like 亚组患者,因其侵袭性较低,可行单纯腺叶切除治疗;对于 FV-PTC 中 PTC-like 亚组的患者,由于其侵袭性较高,建议行包括全甲状腺切除、淋巴结清扫、内分泌治疗以及术后 ¹³¹I 治疗在内的积极治疗。

总之,FV-PTC 是一种较为常见的 PTC 变异亚型,是介于 C-PTC 和 FTC 之间的独特的临床类型。同时,FV-PTC 有两种不同的超声影像学特征,存在恶性征象的 PTC-like 亚组比无恶性超声征象的 FN-like 亚组更具侵袭性。超声可推断 FV-PTC 的临床生物学表现。本研究还存在着一些不足,如单中心研究的偏倚,4 年的随访时间较短,缺乏稳定的预后判断,长期预后有待进一步随访研究。

参考文献:

- [1] Jossart G H, Clark O H. Well-differentiated thyroid cancer[J]. *Curr Probl Surg*,1994,31(12):933
- [2] Jogai S, Adesina A O, Temmim L, et al. Follicular variant of papillary thyroid carcinoma—a cytological study[J]. *Cytopathology*,2004,15(4):212
- [3] Lin H W, Bhattacharyya N. Clinical behavior of follicular variant of papillary thyroid carcinoma: presentation and survival[J]. *Laryngoscope*, 2010,120(4):712
- [4] Yoon J H, Kim E K, Hong S W, et al. Sonographic features of the follicular variant of papillary thyroid carcinoma[J]. *J Ultrasound Med*, 2008,27(10):1431
- [5] Moon W J, Baek J H, Jung S L, et al. Ultrasonography and the ultrasound-based management of thyroid nodules: consensus statement and recommendations[J]. *Korean J Radiol*, 2011,12(1):1
- [6] Singhal S, Sippel R S, Chen H, et al. Distinguishing classical papillary thyroid microcancers from follicular-variant microcancers[J]. *J Surg Res*, 2014,190 (1): 151
- [7] D M, T M K, Khan D M, et al. Follicular variant of papillary thyroid carcinoma: cytological indicators of diagnostic value[J]. *J Clin Diagn Res*, 2014,8(3):46
- [8] Livolsi V A, Asa S L. The demise of follicular carcinoma of the thyroid gland[J]. *Thyroid*,1994,4(2):233
- [9] Liu J, Singh B, Tallini G, et al. Follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a clinicopathologic study of a problematic entity[J]. *Cancer*, 2006,107(6):1255
- [10] Santarpia L, Myers J N, Sherman S I, et al. Genetic alterations in the RAS/RAF/mitogen-activated protein kinase and phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling pathways in the follicular variant of papillary thyroid carcinoma[J]. *Cancer*, 2010,116(12):2974
- [11] Passler C, Prager G, Scheuba C, et al. Follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a long-term follow-up[J]. *Arch Surg*, 2003,138(12):1362
- [12] Hagag P, Hod N, Kummer E, et al. Follicular variant of papillary thyroid carcinoma: clinical-pathological characterization and long-term follow-up[J]. *Cancer J*, 2006,12(4):275
- [13] Liu J, Singh B, Tallini G, et al. Follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a clinicopathologic study of a problematic entity[J]. *Cancer*, 2006,107(6):1255
- [14] Rivera M, Ricarte-Filho J, Knauf J, et al. Molecular genotyping of papillary thyroid carcinoma follicular variant according to its histological subtypes (encapsulated vs infiltrative) reveals distinct BRAF and RAS mutation patterns[J]. *Mod Pathol*, 2010,23(9):1191
- [15] Howitt B E, Jia Y, Sholl L M, et al. Molecular alterations in partially-encapsulated or well-circumscribed follicular variant of papillary thyroid carcinoma [J]. *Thyroid*, 2013,23(10):1256

(2014-10-01 收稿)