

## 结节性甲状腺肿合并甲状腺微小癌 146 例临床分析

杨洁, 李晓江, 任艳鑫, 唐一吟

(昆明医学院第三附属医院头颈外科, 云南省头颈肿瘤研究中心, 云南昆明 650118)

**[摘要]** **目的** 分析结节性甲状腺肿合并甲状腺微小癌临床的诊断治疗和预后. **方法** 回顾性分析自 1995 年 1 月至 2004 年 1 月期间手术治疗的 146 例结节性甲状腺肿合并甲状腺微小癌的临床资料. **结果** 均行癌侧叶全切除加峡部切除, 对侧叶部分或次全切除, 行中央区淋巴结清扫 76 例, 术后经病理证实 7 例发现有颈淋巴结转移 (占 9.21%); 146 例甲状腺乳头状微小癌患者 10 a 生存率为 93.9%, 单因素分析提示首诊时年龄  $\geq 40$  岁显著影响甲状腺乳头状微小癌患者的预后 ( $P < 0.05$ ). **结论** 结节性甲状腺肿合并甲状腺微小癌临床常见, 术前诊断困难, 预后较好, 但年龄  $\geq 40$  岁预后较差.

**[关键词]** 甲状腺微小癌; 结节性甲状腺肿; 手术; 预后

**[中图分类号]** R739.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003 - 4706 (2012) 01 - 0107 - 04

## Clinical Research of Nodular Goiter with Thyroid Microcarcinoma

YANG Jie, LI Xiao - jiang, REN Yan - xin, TANG Yi - yin

(Dept. of Head and Neck Surgery, The Third Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Head and Neck Tumor Research Center of Yunnan Province, Kunming Yunnan 650118, China)

**[Abstract]** **Objective** To study the diagnosis, treatment and prognosis of nodular goiter with thyroid microcarcinoma (TMC). **Method** We retrospectively analyzed the clinical data of 146 cases of nodular goiter with thyroid microcarcinoma in our department between January 1995 and January 2004. **Results** All patients underwent monolateral thyroid lobectomy and isthmus resection. 76 patients underwent central lymph node dissection, with 7 cases of positive lymph node, the metastasis rate was 9.21. The overall 10 year survival rate of all 146 patients with papillary thyroid microcarcinoma was 93.9%. Single factor analysis showed that patients over 40 years at the first diagnosis had poor prognosis. **Conclusion** Nodular goiter with thyroid microcarcinoma is common in clinic, but the diagnosis is difficult, the prognosis is better except for patients over 40 years.

**[Key words]** Thyroid microcarcinoma; Nodular goiter; Operation; Prognosis

TMC 是指肿块  $< 1$  cm 的甲状腺癌. TMC 发病隐匿, 除少数患者因颈淋巴结或远处转移被发现外, 多数患者都是由于体检或因其他甲状腺疾病手术时偶然发现. 结节性甲状腺肿手术中意外发现 TMC 临床上常有发生. 这类病例术前诊断困难, 术中快速冷冻切片也常会漏诊. 故现将昆明医学院第三附属医院头颈外科自 1995 年 1 月至 2004 年 1 月期间手术治疗的 2 760 例结节性甲状腺肿患者, 其中合并甲状腺微小癌 146 例 (3.70%), 对该 146

例病人临床资料进行回顾性研究, 现报告如下.

### 1 材料与方法

#### 1.1 一般资料

146 例经手术发现的甲状腺微小癌患者, 男性 48 例, 女性 98 例; 年龄  $< 40$  岁 50 例, 年龄  $\geq 40$  岁 96 例, 平均年龄 43 岁.

#### 1.2 临床表现与检查

**[作者简介]** 杨洁 (1975 ~), 女, 云南昆明市人, 医学硕士, 主治医师, 主要从事头颈肿瘤研究工作.

**[通讯作者]** 李晓江. E-mail: xiaojiangle@yahoo.com.cn

临床表现主因甲状腺肿大或颈部肿块就诊，实验室检查包括血常规、甲状腺功能等。所有病例术前均经 B 超检查，其中有钙化结节 19 例，甲状腺单叶多发结节 39 例 (26.71%)，双叶多发结节 107 例 (73.29%)。91 例术前行甲状腺 <sup>99m</sup>Tc-MIBI 扫描，发现甲状腺冷结节 26 例，凉结节 52 例，温结节 13 例。

1.3 手术方法及术后处理

癌侧叶全切除加峡部切除，对侧叶部分或次全切除，如有颈淋巴结转移，则行改良式颈淋巴结清扫术。患者术后均辅以优甲乐 100 μg (或甲状腺素片 60 mg)，1 次/d，并根据复查甲状腺功能结果进行调整。

1.4 术后随访

术后前 2 a 每隔 3 个月随访 1 次，然后每隔半年随访 1 次，随访内容包括局部甲状腺体检，血 T3、T4、TSH、TG、TgAb 测定，甲状腺及双颈部淋巴结 B 超。术后随访 2~10 a，平均 7.8 a。

1.5 统计学方法

统计学分析使用 SPSS 软件，采用 Kaplan-Meier 法生存分析，P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病理结果

146 例患者术后石蜡病理证实乳头状微小癌 111 例，滤泡状微小癌 29 例，髓样癌 3 例，未分化癌 3 例。显微镜下见癌灶结节包膜 101 例完整，45 例突破包膜，包膜外毛细血管可见丰富微癌栓。

2.2 颈部淋巴结清扫结果

76 例患者行中央区淋巴结清扫，术后经病理证实 7 例发现有颈淋巴结转移，其中 4 例有 1 枚淋巴结转移，2 例有 2 枚转移，1 例有 3 枚转移。

2.3 术后并发症

146 例患者术后有 5 例出现一过性低钙反应，对症治疗后好转。3 例患者出现甲状腺功能低下，予补充甲状腺素治疗后症状消失。所有患者均在手术后 7 d 拆线，未出现切口感染、愈合不佳等不良反应。

2.4 随访结果及生存分析

随访至今，随访至今死亡 9 例 (8 例死于远处转移，1 例死于局部进展)；12 例患者失访。146 例患者 10 a 生存率为 93.9%。首次治疗时年龄 ≥ 40 岁者生存期明显缩短 (P<0.05)，其生存曲线

比较见图 1。

患者性别，原发灶大小，肿瘤是否突破包膜，是否偶然发现及病理类型对生存的影响差异无统计学意义，见表 1。

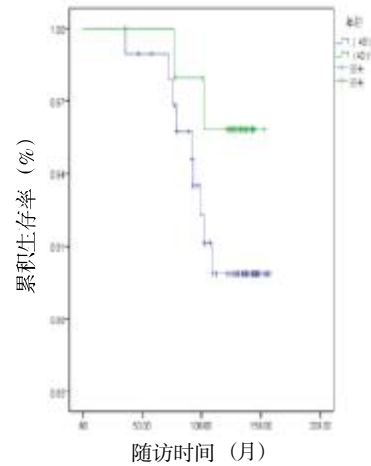


图 1 患者 10 a 生存率

Fig. 1 The 10 a survival rate of patients

表 1 不同因素对 146 例 TMC 的生存率影响的比较

Tab. 1 Comparison of the effects on the survive rate of 146 patients with TMC among different factors

项 目	n	总死亡数	10 a 生存率 (%)
性别			
男	48	4	92.0
女	98	5	96.8
年龄 (岁)			
≤40	50	2	96.0
>40	96	9	90.6*
突破包膜			
有	45	3	95.4
无	101	6	93.9
病理类型			
乳头状	111	8	92.1
滤泡状	29	1	96.2
原发灶大小			
≥0.5 cm	49	3	95.5
<0.5 cm	97	6	94.6
是否偶然发现			
是	66	4	95.7
否	80	5	96.8

与 ≤40 岁比较，\*P<0.05.

### 3 讨论

#### 3.1 甲状腺结节甲肿并发甲状腺癌的发病机制

甲状腺微小癌是 WHO 在 1998 年确定的直径 10 mm 的隐匿性甲状腺癌, 甲状腺微小癌占甲状腺癌的 6%~35%<sup>[1]</sup>. 甲状腺良性疾病合并甲状腺癌在临床上并不罕见, 文献报道其发生率为 4%~17%, 其中大多为甲状腺微小癌<sup>[2]</sup>. 甲状腺良性疾病合并甲状腺微小癌的病例中, 不同的甲状腺良性疾病甲状腺微小癌的并存率各不相同. 一般研究认为结节性甲状腺肿及甲亢甲状腺微小癌的并存率显著高于甲状腺炎和甲状腺瘤, 而甲状腺炎又高于甲状腺瘤. 研究发现结节性甲状腺肿增生结节中存在 RET/PTC 重排和 RAS 突变<sup>[3]</sup>. 国内也报道在一组病例研究中组织形态观察, 光镜观察结节性甲状腺肿瘤变可见到结节性甲状腺肿→不典型增生→甲状腺癌的移行过程, 当结节性甲状腺肿瘤变一段时间后甲状腺癌独立快速生长, 不典型增生区域消失, 成为光镜下观察到的结节性甲状腺肿合并甲状腺癌<sup>[4]</sup>. 结节性甲状腺肿如何向恶性转化目前机制尚不明确, Maria Letizia Motti 等<sup>[5]</sup>研究发现 P13K/AKT 信号通路失调是甲状腺癌发生的重要因素, 该通路的失调导致 p27 表达的缺失可促使甲状腺癌发生, 结节性甲状腺向恶性转化是否也与 P13K/AKT 信号通路的失调导致 p27 表达的缺失有关仍需进一步研究.

#### 3.2 诊断

结节性甲状腺肿的诊断较为容易, 而其中合并的 TMC 却因结节性甲状腺肿的掩盖而很难在术前作出明确诊断. 多数学者认为高频彩超是术前诊断 TMC 最有参考价值的辅助检查. TMC 多表现为低回声实质性结节、后方回声衰减、边界不清、内有沙粒样钙化、结节内部或周围血流丰富等. 术前彩超必须仔细, 必要时可反复检查, 这样有助于发现病变而避免遗漏. 临床诊断多依赖于病理检查. 术中快速冷冻切片检查可在短时间内获得诊断结果, 为手术方式的选择提供指导.

#### 3.3 治疗

外科手术是甲状腺良性疾病合并甲状腺微小癌治疗的唯一正确的选择, 虽然切除范围一直存在争议, 笔者认为对于 TMC 治疗原则也应该和传统的甲状腺癌的治疗一样, 一旦组织学检查确定为恶性结节, 都应该施行甲状腺肿瘤根治性切除. 建议患者宜行患侧叶或次全加峡部切除术, 如病变较大累及对侧腺叶, 则加对侧腺叶大部或

全切术, 对颈淋巴结转移的患者行分区性颈清扫术. 术前或术中未能确诊, 但术后病理确诊的 TMC, 未合并颈部淋巴结转移者已行患侧腺叶次全切或大部分切除术者, 则不必再行根治性手术. Cooper 等<sup>[6]</sup>认为, 中央区淋巴结清扫能导致更多的手术并发症, 如喉返神经损伤及甲状旁腺功能减退, 却并不能减少复发; 如行双侧中央区淋巴结清扫, 能导致更多的甲状旁腺功能减退, 却并不能使术后血清 Tg 值处于低位或不能测出的患者比率得以提高. 本组研究发现 76 例患者行中央区淋巴结清扫, 术后经病理证实 7 例有颈淋巴结转移 (占 9.21%), 其中 4 例有 1 枚淋巴结转移, 2 例有 2 枚转移, 1 例有 3 枚转移. 通过对本组 102 例患者病理资料的分析, 发现结节甲肿合并 TMC 的病理特点主要有: (1) 大部分病理类型是分化良好的乳头状癌; (2) 少数可见癌细胞浸润或浸透包膜; (3) 大部分为单发结节; (4) 预后良好; (5) 淋巴结转移率低. 故笔者认为预防性的淋巴结廓清术对无淋巴结肿大的患者是无益处的, 与其他临床研究结果一致<sup>[7]</sup>.

#### 3.4 预后

本研究发现年龄 ( $P=0.045$ ) 可能显著影响预后, 与多数临床研究结果一致<sup>[8-10]</sup>. 年龄 $\geq 40$  岁显著影响预后, 50 例  $<40$  岁患者的 10 a 生存率为 96.0%, 高于 96 例  $\geq 40$  岁患者的 90.6% ( $P<0.01$ ); 并且年龄 $\geq 40$  岁是影响 TMC 预后的独立因素.

研究表明, 虽然 TMC 预后较好, 但通过长期随访仍有一定的复发率和病死率, 而且关于其治疗模式国内外均未达成共识, 尤其是在手术范围、复发影响因素等方面均有待深入研究和探讨.

#### [参考文献]

- [1] 回允中主译. 诊断外科病理学(上册)[M]. 第3版. 北京: 北京大学医学出版社, 2001, 530-539.
- [2] 周素梅, 张筱骅. 甲状腺多发结节伴甲状腺癌的诊治分析[J]. 临床肿瘤学杂志, 2005, 10(2): 186.
- [3] NIMMI ARORA, THERESA SCOGAMIGLIO, BAIXIN ZHU, et al. Do benign thyroid nodules have malignant potential, an evidence-based review [J]. World J Surg, 2008, 32(7): 1237-1246.
- [4] 吕英志, 柳剑英, 廖松林. 结节性甲状腺肿与甲状腺癌关系的探讨 [J]. 中华普通外科杂志, 2004, 19(5): 298-300.
- [5] MARIA LETIZIA MOTTI, DANIELA CALIFANO, GIAN-

学、内科学的教学过程更连贯,更科学,真正培养出既有坚实基础理论知识,又有科学的临床思维能力和娴熟、精湛临床工作技能的临床医学专业人<sup>[3]</sup>,以适应医学发展。基于此,本研究以曲靖医学高等专科学校临床专业学生为样本,研究了生理学教学“血液循环”中使用追溯法的效果。

## 1 方法

### 1.1 实验设计

以降压药物的分类为自变量,以生理学、药理学学习成绩为操作变量,即实验班老师运用追溯法将降压药物的分类穿插在生理学的教学中,学生以回答降压药物的分类为学习策略;对照班的老师和学生则以传统方法为教与学的策略。用学生的生理学、药理学学习成绩进行实验后测。在实验中尽量控制无关变量对实验的干扰。

### 1.2 抽样

经随机抽样,曲靖医学高等专科学校2009级三年制临床医学专业一班(112人)作为实验班,二班作为对照班(109人),总人数为221人。

### 1.3 方法

(1)学生预习教材,找出与血压相关联的知识点。(2)教师组织教学材料和课堂教学。(3)组织学生通过课堂讨论的方式用追溯法将降压药物分类推断出来。由于生理学课本上没直接的信息,可避免学生直接抄录课文,必须将血液循环这章的内容整理清晰。(4)曲靖医学高等专科学校3a制临床医学专业生理学在第一学年第二学期开课,药理学在第二学年第一学期开课。生理学“血液循环”授课结束后对学生进行测试;药理学“作用于心血管系统药”授课结束后对学生进行单元测试。在整个实验中,笔者采取一定措施来控制无关变量。如测试及评卷由不知情教师完成。

### 1.4 统计学处理

采用SPSS统计软件对所有成绩数据进行统计学分析,计数资料采用独立样本 $t$ 检验法进行差异显著性分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 实验班和对照班第一学期文化课、医学基础课期末平均成绩比较(见表1)

实验班和对照班学生均为全国高等学校统一招生考试入学的普通专科学学生,且随机分班。两班第一学期文化基础课(英语、物理)及医学基础课

(解剖、医用化学)平均成绩经统计学检验差异无显著性( $P > 0.05$ ),即具有可比性。

### 2.2 实验班和对照班生理学单元测试成绩比较(见表2)

使用追溯法把降压药物穿插于生理学教学中,在生理学“血液循环”学习结束后,对实验班和对照班同时进行测试,实验班生理学单元测试成绩明显优于对照班。

### 2.3 实验班和对照班药理学单元测试成绩比较(见表3)

第二学年药理学“作用于心血管系统药”授课结束后实验班和对照班同时进行测试,实验班药理学单元测试成绩明显优于对照班。

表1 实验班和对照班第一学期期末平均成绩比较( $\bar{x} \pm s$ )  
Tab. 1 Comparison of the average results in the first term between experiment class and control class ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	平均成绩
实验班	112	76.1 ± 6.1
对照班	109	78.3 ± 6.5

表2 实验班和对照班生理学单元测试成绩比较( $\bar{x} \pm s$ )  
Tab. 2 Comparison of the unit test results of physiology between experiment class and control class ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	最高分	最低分	平均成绩
实验班	112	95	56	86.5 ± 5.15**
对照班	109	91	42	77.22 ± 5.49

与对照班平均成绩比较,\*\* $P < 0.01$ 。

表3 实验班和对照班药理学单元测试成绩比较( $\bar{x} \pm s$ )  
Tab. 3 Comparison of the unit test results of pharmacology between experiment class and control class ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	最高分	最低分	平均成绩
实验班	112	97	53	82.2 ± 5.21**
对照班	109	92	45	75.1 ± 5.52

与对照班平均成绩比较,\*\* $P < 0.01$ 。

## 3 讨论

追溯法是充分运用事物发生发展的逻辑规律,以逻辑贯穿始终的一种研究或学习方法。其主要特点是对事物的认知具有思路清晰、逻辑性强;其次,因为是追查式学习,可以使学习过程充满挑战性、趣味性和猎奇性,容易增强学习的主动