

甲状腺疾病

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.001866

甲状腺嗜酸细胞腺瘤与结节性甲状腺肿的临床特点比较

于楠¹,康琦¹,高莹¹,农琳²,张俊清¹,郭晓蕙¹

(北京大学第一医院 1. 内分泌科;2. 病理科,北京 100034)

【摘要】目的:比较甲状腺嗜酸细胞腺瘤(Hürthle cell adenoma,HCA)与结节性甲状腺肿(multinodular goiter,MNG)患者的临床特点,为诊断 HCA 提供临床线索。**方法:**收集 2000 年 1 月至 2017 年 12 月因甲状腺结节在北京大学第一医院就诊行手术切除,并经术后石蜡病理确诊的 HCA 患者 92 例,同时选取年龄、性别、手术年份匹配的 MNG 患者 276 例按 1:3 进行配对,分析比较 2 组患者病程、临床表现、甲状腺功能状态、甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody,TPOAb)、甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody,TgAb)、甲状腺球蛋白(thyroglobulin,Tg)、超声等差异。**结果:**2 组患者家族史、病程、临床表现、术前甲状腺功能状态、TPOAb、TgAb、Tg 阳性率均无明显差异;HCA 组患者甲状腺结节的最大径值明显大于 MNG 组($P<0.05$),其中 HCA 组中 ≥ 2 cm 结节的比例明显大于 MNG 组($P<0.05$);HCA 组单发、实性结节、超声中结节内血流丰富患者的比例明显多于 MNG 组($P<0.05$)。**结论:**HCA 及 MNG 患者仅从病程、症状、甲状腺功能、抗体方面难以区分。较大、单发、实性结节、超声结节内血流丰富提示 HCA 可能。

【关键词】甲状腺;嗜酸细胞腺瘤;结节性甲状腺肿**【中图分类号】**R581.9**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2018-09-21

Comparison of clinical characteristics of Hürthle cell adenoma and multinodular goiter

Yu Nan¹, Kang Qi¹, Gao Ying¹, Nong Lin², Zhang Junqing¹, Guo Xiaohui¹

(1. Department of endocrinology; 2. Department of pathology, Peking University First Hospital)

【Abstract】Objective: To compare the clinical characteristics of patients with Hürthle cell adenoma (HCA) and multinodular goiter (MNG), and to summarize the clues for the diagnosis of HCA. **Methods:** A total of 92 patients, who underwent resection of thyroid nodules in Peking University First Hospital from January 2000 to December 2017 and were confirmed to have HCA according to postoperative histopathological analysis of paraffin-embedded sections, were enrolled. Meanwhile, 276 age-, sex-, and year-of-operation-matched patients with MNG were enrolled and paired with the above patients with HCA at a ratio of 3:1. The two groups of patients were compared for the differences in course of disease, clinical manifestations, thyroid function, thyroid peroxidase antibody (TPOAb), thyroglobulin antibody (TgAb), thyroglobulin (Tg), and ultrasonographic characteristics. **Results:** There were no significant differences between the two groups in patients' family history, course of disease, clinical manifestations, preoperative thyroid function, and positive rates of TPOAb, TgAb, and Tg. The maximum diameter of thyroid nodules in the HCA group was significantly larger than that in the MNG group ($P<0.05$), and the rate of nodules with a diameter of not less than 2 cm was significantly higher in the HCA group than in the MNG group ($P<0.05$). The HCA group had a significantly higher proportion of patients with solitary and solid nodules and abundant intra-nodular blood flow on ultrasonography than the MNG group ($P<0.05$). **Conclusion:** It is difficult to distinguish HCA from MNG just from the course of disease, symptoms, thyroid function, and presence or absence of antibodies. It may indicate the possibility of HCA if relatively large, solitary, and solid nodules with abundant intra-nodular blood flow are found on ultrasonography.

【Key words】thyroid; Hürthle cell adenoma; multinodular nodular goiter

甲状腺结节是常见的甲状腺疾病,一般人群中触诊的检出率为 3%~7%,高分辨超声的检出率可达

20%~76%^[1]。甲状腺结节良恶性的鉴别非常重要^[2]。术前评估甲状腺结节良恶性时,甲状腺细针穿刺活检(fine needle aspiration biopsy, FNAB)是敏感性和特异性最高的方法^[2]。但 FNAB 为有创检查,限制了其广泛应用。因此,无创检查手段对甲状腺结节性质的鉴别亦有重要的临床意义。

作者介绍:于楠,Email:yunanpk@126.com,

研究方向:甲状腺疾病的诊治。

通信作者:高莹,Email:bjgaoying@yahoo.com。

优先出版:http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20181019.1546.004.html

(2018-10-22)

甲状腺嗜酸细胞肿瘤(Hürthle cell tumor, HCT)是甲状腺结节中的少见类型,良性者称为甲状腺嗜酸细胞腺瘤(Hürthle cell adenoma, HCA),恶性者称为甲状腺嗜酸细胞癌(Hürthle cell carcinoma, HCC)^[3-4]。HCT 具有独特的病理特点和生物学行为,其良恶性的界限并未完全阐明,生物学行为难以预测,HCT 的治疗应以手术治疗为主。因此,HCT 的识别、诊断有重要的临床意义,但目前临床上多依靠 FNAB 确诊。结节性甲状腺肿(multinodular goiter, MNG)是甲状腺结节中的常见病因,为良性病变,多数无须特殊干预,随访观察即可,治疗方案及预后均与 HCT 显著不同。目前尚无有效的无创方法区分 HCT 与 MNG。

本研究通过收集术后病理确诊的甲状腺 HCA 及结节性甲状腺肿的病例,比较两者病程、甲状腺功能、超声等及甲状腺相关指标的异同,进一步了解 HCA 的临床特点,为临床诊断 HCA 提供线索,进而希望限定需要积极进行 FNAB 的人群,以避免不必要的有创检查。

1 对象和方法

1.1 对象

采用回顾性分析的方法,收集 2000 年 1 月至 2017 年 12 月因甲状腺结节在北京大学第一医院就诊行手术切除,并经术后石蜡病理确诊的 HCA 患者 92 例,排除病理诊断合并其他甲状腺恶性肿瘤的患者。采集所有研究对象性别、年龄、手术前罹病时间(病程)、首诊时临床表现、既往史、个人史、家族史,术前甲状腺功能、甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody, TPOAb)、甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody, TgAb)、甲状腺球蛋白(thyroglobulin, Tg)的结果,术前甲状腺及颈部淋巴结超声报告等临床资料。

1.2 病例配对

对照组为术后石蜡病理确诊为结节性甲状腺肿的患者,与 HCA 组 1:3 配对,共 276 例,配对要求:性别相同;年龄 ± 3 岁;手术年份相同。排除病理诊断为合并其他甲状腺良性及恶性肿瘤的患者。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计软件处理数据,计数资料用构成比表示,不同组之间率的比较采用卡方检验;检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 一般情况

92 例 HCA 患者中,男性 20 例,女性 72 例,男女比例 1:3.6,诊断时的平均年龄(52 ± 14)岁。276 例 MNG 组患者中,

男女比例同 HCA 组,平均年龄(53 ± 12)岁。HCA 组中位手术前罹病时间为 4(1, 18)个月, MNG 组为 4(1, 24)个月,未见显著差异。所有患者均无头颈部放射线暴露史。HCA 组中 8 例(8.7%)患者有甲状腺疾病家族史,其中有甲状腺癌家族史(具体病理类型不详)者 1 例,余为良性病变; MNG 组中 23 例(8.3%)有甲状腺疾病家族史,其中有甲状腺癌家族史者 4 例,余为良性病变,2 组间未见统计学差异。

2.2 临床表现

HCA 与 MNG 组组间比较, HCA 组中,无症状者 48 例(52.2%),有症状者 44 例(47.8%),其中 32 例(34.8%)患者因无痛性颈部肿物就诊,3 例(3.3%)有心悸、怕热等高代谢症状,9 例(9.8%)有压迫症状。 MNG 组中,无症状者 151 例(54.7%),有症状者 125 例(45.3%),其中 76 例(27.5%)患者因无痛性颈部肿物就诊,13 例(4.7%)有高热代谢症状,36 例(13.0%)有压迫症状。 HCA 组中,82 例(89.1%)甲状腺功能正常,7 例(7.6%)为临床或亚临床甲状腺功能减退,3 例(3.3%)为临床或亚临床甲状腺功能亢进。 MNG 组中,243 例(88.0%)甲状腺功能正常,19 例(6.9%)为临床或亚临床甲状腺功能减退,14 例(5.1%)为临床或亚临床甲状腺功能亢进。2 组患者首诊时临床症状、术前甲状腺功能状态均无统计学差异(表 1)。

HCA 组 92 例患者中,3 例病理诊断合并桥本甲状腺炎(Hashimoto's thyroiditis, HT),2 例合并 Graves 病(Graves disease, GD)。除外自身免疫性甲状腺疾病后,87 例患者中,42 例(48.3%)检测了 TPOAb 及 TgAb,其中 37 例(88.1%)两者均阴性,1 例(2.4%)两者均阳性,2 例(4.8%)TPOAb 阳性而 TgAb 阴性,2 例(4.8%)TPOAb 阴性而 TgAb 阳性。 MNG 组中,15 例合并 HT,9 例合并 GD,其余 252 例患者中,121 例(48.0%)检测了 TPOAb 及 TgAb,其中 107 例(88.4%)两者均阴性,2 例(1.7%)两者均阳性,5 例(4.1%)TPOAb 阳性, TgAb 阴性,7 例(5.8%)TPOAb 阴性, TgAb 阳性。2 组间 TPOAb 和 TgAb 的阳性率未见统计学差异($\chi^2 = 0.178, P = 0.981$)。详见表 1。

除外 HT 和 GD 患者后, HCA 组中,30 例(34.5%)进行了 Tg 检测,其中 12 例升高(40.0%)。 MNG 组中,62 例(24.6%)进行了 Tg 检测,其中 22 例升高(35.5%)。2 组间检测的 Tg 阳性率未见统计学差异($\chi^2 = 0.177, P = 0.674$),见表 1。

2.3 超声结果分析

2 组患者术前均行甲状腺超声检查,分析其超声特点(表 2)。 HCA 组中 64 例(69.6%)为实性结节,28 例(30.4%)为囊实性,实性结节比例明显高于 MNG 组(28.3%)($P = 0.000$)。 HCA 组中 39 例(42.4%)为多发结节,53 例(57.6%)为单发结节,单发结节比例明显高于 MNG 组(25.7%)($P = 0.000$)。 HCA 组结节最大径均值为(3.3 ± 1.5) cm,其中 75 例(81.5%)结节 ≥ 2 cm, MNG 组结节最大径均值为(2.9 ± 1.3) cm,其中 190 例(68.8%)结节 ≥ 2 cm。 HCA 组结节的最大径值明显大于 MNG 组($P = 0.015$), HCA 组中结节 ≥ 2 cm 的患者比例明显多于 MNG 组($P = 0.020$)。 HCA 组结节内血流丰富患者的比例高于 MNG 组,其他超声表现,包括结节钙化、颈部淋巴结,在 2 组间均未见统计学差异(表 2)。

表 1 HCA 及 MNG 组患者临床表现及甲状腺相关指标的比较
(n, %)

比较项目	HCA组 (n=92)	MNG组 (n=276)	χ^2 值	P 值
首诊时临床表现			0.179	0.672
无症状	48(52.2)	151(54.7)		
有症状	44(47.8)	125(45.3)		
无痛性颈部肿物	32(34.8)	76(27.5)		
高代谢症状	3(3.3)	13(4.7)		
压迫症状	9(9.8)	36(13.0)		
术前甲状腺功能			0.551	0.759
甲状腺功能正常	82(89.1)	243(88.0)		
甲状腺功能减退/亚临床	7(7.6)	19(6.9)		
甲状腺功能减退				
术前有甲状腺自身抗体结果者	42(48.3)	121(48.0)	0.178	0.981
TPOAb、TgAb 均阴性	37(88.1)	107(88.4)		
TPOAb、TgAb 均阳性	1(2.4)	2(1.7)		
TPOAb 阳性、TgAb 阴性	2(4.8)	5(4.1)		
TPOAb 阴性、TgAb 阳性	2(4.8)	7(5.8)		
术前有 Tg 测定结果者	30(34.5)	62(24.6)	0.177	0.674
Tg 升高	12(40.0)	22(35.5)		

表 2 HCA 及 MNG 组患者超声表现比较 (n, %)

比较项目	HCA组 (n=92)	MNG组 (n=276)	χ^2 值	P 值
结节 ≥ 2 cm	75 (81.5)	190 (68.8)	5.505	0.020 ^a
结节性质			48.553	0.000 ^a
实性	64 (69.6)	78 (28.3)		
囊实性	28 (30.4)	198 (71.7)		
结节个数			30.317	0.000 ^a
多发	39 (42.4)	205 (74.3)		
单发	53 (57.6)	71 (25.7)		
结节内血流			6.126	0.047 ^a
丰富	38 (41.3)	82 (29.7)		
少量	36 (39.1)	108 (39.1)		
未见异常	18 (19.6)	86 (31.2)		
结节内钙化			0.333	0.564
有钙化	8 (8.7)	19 (6.9)		
无钙化	84 (91.3)	257 (93.1)		
颈部淋巴结			0.385	0.535
肿大	14 (15.2)	35 (12.7)		
无肿大	78 (84.8)	241 (87.3)		

注: a, $P < 0.05$

3 讨 论

甲状腺结节是常见的甲状腺疾病,其中恶性肿瘤仅占 7%~15%^[2],不同性质结节的临床处理不同,

对患者生存质量的影响和涉及的医疗花费也有显著差异,临床工作的重点是将恶性及有恶性倾向的肿瘤从高发的甲状腺结节中甄别出来。目前其诊断主要依赖 FNAB 的结果,我国《甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南》^[2]认为,凡直径大于 1 cm 的甲状腺结节,均可考虑 FANB 检查。而甲状腺结节患者众多,即使按照指南大于 1 cm 的结节行 FNAB,也会大大增加医疗花费,且 FNAB 为有创操作,限制了其广泛应用。

HCT 是甲状腺肿瘤少见类型,占甲状腺肿瘤的 3%~10%,目前采用的是世界卫生组织甲状腺肿瘤组织学分类(2004)提出的病理诊断标准^[5]:完全或主要(>75%)由甲状腺嗜酸细胞(Hürthle 细胞)构成的有完整包膜的甲状腺肿瘤,若 HCT 组织病理学上肿瘤侵犯包膜和(或)血管,侵犯周围甲状腺组织或浸润至甲状腺外组织则诊断为 HCC,否则诊断为 HCA。国外较大规模研究显示^[7],病理确诊的 HCA 患者,手术后仍有部分患者出现复发,提示 HCA 虽为良性病变,但其肿瘤细胞也有一定侵袭性。Zophel 等^[6]认为在除外桥本甲状腺炎后,只要细针穿刺中出现甲状腺嗜酸细胞即为手术治疗的指征,其他的一些研究也认为,细针穿刺病理中甲状腺嗜酸细胞所占比例超过 50%时,建议行手术治疗^[7-8]。而结节性甲状腺肿的患者除有局部压迫症状、合并甲亢、胸骨后或纵隔内甲状腺肿、结节进行性增大、有恶性倾向等情况考虑手术外,大部分患者每 6~12 个月随访观察 1 次^[2]即可。因此,两者的鉴别有重要的临床意义。目前尚无有效的术前无创性检查手段区分 HCA 及 MNG,确诊仍依靠 FNAB,本研究期望通过与临床中甲状腺结节最常见的病因 MNG 对比,总结 HCA 的疾病特征,寻找诊断 HCA 的临床线索,为限定甲状腺结节 FNAB 的适宜人群提供依据。

以往对 HCT 的研究认为,在甲状腺嗜酸细胞肿瘤患者主要以女性为主,男女患病比例为 1:(2~10)^[9-11],患者肿瘤体积不等,且无典型或明显的临床症状存在,患者多在体检时发现肿物或无痛性颈部肿物就诊^[12-13]。本研究中 HCA 患者的性别分布、初诊时的症状均与以往的研究类似,且临床表现、甲状腺功能状态在 HCA 组及 MNG 组间未见统计学差异,提示从病程、性别、年龄分布,临床表现、甲状腺功能检查上难以区分两者。

既往文献中缺乏对 HCA 患者 TPOAb 及 TgAb、Tg 结果的总结分析。目前认为,HCA 及 MNG 均非自身免疫性疾病。本研究中,检测了 TPOAb 及 TgAb

患者中,抗体阳性率类似于文献报道中普通人群的 TPOAb 阳性率(9.81%)及 TgAb 阳性率(9.09%)^[14]。2 组中均有部分患者 Tg 升高,但 2 组间未见统计学差异,故不能以此作为鉴别点。本研究中行 TPOAb、TgAb、Tg 检测的人数有限,且年代跨度大,受检测方法、试剂盒等不同的影响,TPOAb、TgAb、Tg 水平对 HCA 诊断的提示意义仍需更多研究进一步评价。

美国国立综合癌症网(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)2017 年甲状腺肿瘤指南指出,所有甲状腺结节患者无论结节大小,均应行甲状腺及全颈部超声检查^[15]。HCA 的超声表现多样,以实性结节、边界清晰、结节内及周边血流丰富多见^[5,16]。超声上关于结节大小方面的报道较少,其中崔志英等^[13]报道 10 例 HCT 患者,共 13 个病灶(其中 HCA 病灶有 11 个),其最大径线范围为 0.6~5.2 cm,平均 3.12 cm。Lee 等^[16]报道,27 例 HCA,其最大径线范围为 1.2~6.3 cm,平均 3.3 cm。本研究中 HCA 组结节平均最大径线(3.3 ± 1.5) cm,与文献报道类似,提示 HCA 往往结节较大。但 MNG 患者,因结节囊性变等,亦可出现较大结节。本研究结果显示, HCA 以实性、单发结节多见,而 MNG 以囊实性、多发结节多见。然而 2 组间无明确界限,结节回声性质、多发或单发间均有一定的重叠,因此单个结节的患者并不能除外 MNG,多个结节中可能也存在 HCA。HCA 组中,结节内血流丰富病例的比例高于 MNG 组,且结节较大,而其他超声表现,如明显钙化、颈部淋巴结肿大等,在 2 组间未见统计学差异。提示 HCA 患者超声常表现为较大、实性结节,边界清晰,结节内血流丰富,一般无颈部淋巴结肿大,但尚无一项超声特征为 HCA 所独有。

本研究尚存在较多局限性:①本研究为回顾性研究,数据收集方面可能存在偏差;②研究仅纳入了 HCA 患者,缺乏对 HCC 患者的总结分析;③因年代跨度较大,甲状腺功能、抗体及超声检查存在不同检测方法、不同仪器、不同医师间检测的差异,可能对结果分析产生一定影响。

综上所述,HCA 及 MNG 患者仅从病程、症状、化验检查方面难以区分,较大、单发、实性结节、超声结节内血流丰富可能提示 HCA 诊断,需要积极行 FNAB 检查。目前仍无有效的鉴别 HCA 及 MNG 的无创检查手段,基于 HCA 的肿瘤生物学行为难以预测,两者首选的干预措施不同,今后建立 HCA 的诊断预测模型,以确定需要 FNAB 的患者,将对临床实践有一定的指导作用。

参 考 文 献

- [1] Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer; The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer[J]. *Thyroid*, 2016, 26(1): 1-133.
- [2] 中华医学会内分泌学分会, 中华医学会外科学分会, 中国抗癌协会头颈肿瘤专业委员会, 等. 甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南[J]. *中国肿瘤临床*, 2012, 39(17): 1249-1272.
- [3] DeLellis RA, Lloyd R H P editors. WHO classification of tumors, pathology and genetics—tumors of endocrine organ[J]. IARC Press, Lyon, 2004.
- [4] Carcangiu ML, Bianchi S, Savino D, et al. Follicular Hurthle cell tumors of the thyroid gland[J]. *Cancer*, 1991, 68(9): 1944-1953.
- [5] 张韵华, 刘利民, 夏罕生, 等. 甲状腺嗜酸性腺瘤的超声表现[J]. *中国临床医学*, 2009, 16(5): 775-777.
- [6] Zophel K, Wunderlich G, Smith BR. Serum thyroglobulin measurements with a high sensitivity enzyme-linked immunosorbent assay: is there a clinical benefit in patients with differentiated thyroid carcinoma? [J]. *Thyroid*, 2003, 13(9): 861-865.
- [7] Hudak K, Mazeh H, Sippel RS, et al. Hurthle cell metaplasia on fine-needle aspiration biopsy is not by itself an indication for thyroid surgery[J]. *Am J Surg*, 2012, 203(3): 287-291.
- [8] Kauffmann PR, Dejax C, de Latour M, et al. The meaning and predictivity of Hurthle cells in fine needle aspiration cytology for thyroid nodular disease[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2004, 30(7): 786-789.
- [9] Paunovic I, Krgovic K, Tatic S, et al. Surgery for thyroid Hurthle cell tumours—a single institution experience[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2006, 32(4): 458-461.
- [10] Guerrero MA, Suh I, Menno R, et al. Age and tumor size predicts lymph node involvement in hurthle cell carcinoma[J]. *J Cancer*, 2010, 1: 23-26.
- [11] Strazisar B, Petric R, Sesek M, et al. Predictive factors of carcinoma in 279 patients with Hurthle cell neoplasm of the thyroid gland[J]. *J Surg Oncol*, 2010, 101(7): 582-586.
- [12] 崔志英, 张桦, 严梦寒. 甲状腺嗜酸性细胞肿瘤超声表现[J]. *中国实用医刊*, 2015, 42(18): 23-25.
- [13] 刘明言, 张殿龙, 吴晓飞. 甲状腺嗜酸性细胞肿瘤的临床分析[J]. *中国医药指南*, 2015, 13(4): 19-20.
- [14] 李玉姝, 单忠艳, 关海霞, 等. 甲状腺过氧化物酶抗体和甲状腺球蛋白抗体阳性临界值的确定及其临床意义 [J]. *中华检验医学杂志*, 2006, 29(9): 780-783.
- [15] Nikiforov YE, Seethala RR, Tallini G, et al. Nomenclature revision for encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma a paradigm shift to reduce overtreatment of indolent tumors[J]. *JAMA Oncol*, 2016, 2(8): 1023-1029.
- [16] Lee SK, Rho BH, Woo SK. Hurthle cell neoplasm: correlation of gray-scale and power doppler sonographic findings with gross pathology [J]. *J Clin Ultrasound*, 2010, 38(4): 169-176.

(责任编辑:唐秋姗)