

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.20.014
文章编号: 1005-8982(2020)20-0068-05

甲状腺乳头状癌合并2型糖尿病的临床病理特征分析*

周阳, 吴斐, 乔德辉, 王刚, 杨辉, 周翔宇

(西南医科大学附属医院 甲状腺外科, 四川 泸州 646000)

摘要:目的 探讨并分析甲状腺乳头状癌(PTC)合并2型糖尿病(T2DM)患者的临床病理特征及两者间的相关性。**方法** 选取2015年9月—2019年12月于西南医科大学附属医院甲状腺外科行甲状腺手术,术后经病理确诊为PTC的130例患者。将65例合并T2DM的PTC患者作为研究组,65例未合并T2DM的PTC患者作为对照组。分析两组患者甲状腺功能三项的差异,比较两组在肿瘤大小、多灶性(癌灶数目 ≥ 2 个)、被膜侵袭、腺外侵袭、合并桥本甲状腺炎或良性甲状腺结节、颈部淋巴结转移等病理特征的差异。**结果** 研究组空腹血糖较对照组高($P < 0.05$),游离三碘甲状腺原氨酸(FT_3)较对照组低($P < 0.05$)。研究组多灶性、被膜侵袭、腺外侵袭及颈侧区淋巴结转移例数较对照组多($P < 0.05$)。**结论** 合并T2DM的PTC患者具有更低的 FT_3 水平,同时具有多灶性、更高的被膜和腺外侵袭率及颈侧区淋巴结转移率。

关键词: 甲状腺肿瘤;乳头状癌;糖尿病,2型

中图分类号: R736.1

文献标识码: A

Analysis of clinicopathological features of papillary thyroid carcinoma with type 2 diabetes mellitus*

Yang Zhou, Fei Wu, De-hui Qiao, Gang Wang, Hui Yang, Xiang-yu Zhou

(Department of Thyroid Surgery, The Affiliated Hospital of Southwest Medical University,
Luzhou, Sichuan 646000, China)

Abstract: Objective To analyze the clinicopathological features of papillary thyroid carcinoma (PTC) with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and their clinical relevance. **Methods** A total of 130 patients who underwent thyroidectomy and were confirmed with PTC by histopathologic examination in the Affiliated Hospital of Southwest Medical University from September 2015 to December 2019 were selected in the retrospective analysis, among which 65 PTC patients with T2DM were enrolled as the study group and 65 cases without T2DM were enrolled as the control group. Thyroid function, tumor size, multifocality (≥ 2), capsular invasion, extrathyroidal extension, comorbidity with benign thyroid nodules or Hashimoto's thyroiditis, and cervical lymph node metastasis were compared between the two groups. **Results** Compared to the control group, the patients in the study group showed lower levels of free triiodothyronine ($P < 0.05$), and the lesions were more inclined to present multifocality, capsular invasion, extrathyroidal extension and lateral cervical lymph node metastasis ($P < 0.05$). **Conclusions** The PTC patient with T2DM shows lower level of free triiodothyronine, and the tumor seems more likely to be multifocal, with capsular invasion, extrathyroidal extension and lateral cervical lymph node metastasis, compared to PTC patient without T2DM.

Keywords: papillary thyroid carcinoma; type 2 diabetes mellitus; clinicopathologic features

收稿日期: 2020-04-18

* 基金项目: 中国宋庆龄基金会呼吸疾病临床研究公益基金 (No: 2018MZFT-176)

[通信作者] 周翔宇, E-mail: xiangyuzhou971@vip.126.com; Tel: 15983048222

甲状腺癌近年来增速明显, 已成为威胁中国女性健康的第 4 大恶性肿瘤^[1]。其中 >85% 甲状腺癌为甲状腺乳头状癌 (papillary thyroid carcinoma, PTC), 其为中国年轻女性 30 岁之前发病率和检出率最高的恶性肿瘤^[2-3]。糖尿病是最常见的内分泌系统疾病, 在世界范围内其发病率逐年升高^[4]。有研究表明, 2019 年全球糖尿病患者为 4.63 亿, 预计到 2045 年将增至 7 亿人, 其中 >90% 为 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM)^[5]。PTC 和 T2DM 同属于增速较快的内分泌系统两大疾患, 两者之间的关系仍具争议^[6-7]。因此, 分析两者之间的内在关系, 尤其是探究两者共存时的特征显得尤为重要。然而, 目前多数研究局限于探索 T2DM 是否为 PTC 发病的危险因素, 而关于 PTC 合并 T2DM 患者的临床病理特征却鲜有报道。笔者通过总结在西南医科大学附属医院甲状腺外科就诊的 PTC 合并 T2DM 患者的临床病理资料, 分析 T2DM 与 PTC 的关系和影响, 以期为更好地治疗该类患者提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2015 年 9 月—2019 年 12 月于西南医科大学附属医院甲状腺外科行甲状腺手术, 术后病理确诊为 PTC 的 130 例患者。其中 65 例被诊断为合并 T2DM 的 PTC 患者作为研究组, 65 例不合并 T2DM 的 PTC 患者作为对照组。纳入标准: ①术后病理组织学明确诊断为 PTC; ②年龄 ≥ 18 岁; ③充足的临床病理资料。排除标准: ① PTC 合并其他类型甲状腺恶

性肿瘤; ②甲状腺既往手术史或疾病史; ③既往有颈部放射接触史; ④家族性甲状腺疾病史; ⑤合并其他恶性肿瘤。T2DM 诊断根据患者既往明确病史或 WHO 关于 T2DM 的诊断标准^[8]。本研究获得西南医科大学附属医院伦理委员会批准。

1.2 观察指标

一般资料包括性别、年龄、甲状腺功能三项及空腹血糖。甲状腺功能三项包括: 促甲状腺激素 (Thyrotropin, TSH) (正常值 0.38 ~ 5.57 mIU/L)、游离甲状腺素 (free thyroxine, FT₄) (正常值 0.78 ~ 1.86 ng/dl) 及游离三碘甲状腺原氨酸 (free triiodothyronine, FT₃) (正常值 1.80 ~ 3.80 pg/ml)。病理特征包括肿瘤直径 (最大直径和总直径)、癌灶数目 (多灶性)、被膜和腺外侵袭、合并桥本甲状腺炎或良性甲状腺结节、颈部淋巴结 (中央区 and 颈侧区) 转移等。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 20.0 统计学软件。计数资料以率 (%) 或构成比表示, 比较用 χ^2 检验; 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料比较

两组性别构成比、年龄、FT₄ 及 TSH 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组空腹血糖、FT₃ 比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 研究组空腹血糖较对照组高, FT₃ 较对照组低。见表 1。

表 1 两组临床资料比较 ($n = 65$)

组别	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	空腹血糖/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	FT ₃ /(pg/ml, $\bar{x} \pm s$)	FT ₄ /(ng/dl, $\bar{x} \pm s$)	TSH/(mIU/L, $\bar{x} \pm s$)
研究组	18/47	55.06 \pm 9.88	8.44 \pm 2.72	2.48 \pm 0.45	1.11 \pm 0.19	3.00 \pm 2.13
对照组	18/47	53.80 \pm 9.46	5.45 \pm 0.99	2.70 \pm 0.40	1.16 \pm 0.24	2.69 \pm 1.66
χ^2/t 值	0.000	0.743	8.333	-3.035	-1.598	0.936
P 值	1.000	0.459	0.000	0.003	0.112	0.351

2.2 两组不同病理资料比较

两组最大肿瘤直径、肿瘤总直径、是否为微小乳头状癌、是否合并桥本甲状腺炎、是否合并良性甲状腺结节、是否颈部区域淋巴结转移及是否中央区淋巴结转移

比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组癌灶数、是否被膜侵袭、是否腺外侵袭及是否颈侧区淋巴结转移比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 研究组多灶性、被膜侵袭、腺外侵袭及颈侧区淋巴结转移例数较对照组多。见表 2。

表 2 两组不同病理资料比较 (n=65)

组别	最大肿瘤直径 / (cm, $\bar{x} \pm s$)	微小乳头状癌例 (%)		肿瘤总直径 / (cm, $\bar{x} \pm s$)	癌灶数例 (%)		被膜侵袭例 (%)	
		是	否		多灶	单灶	侵袭	未侵袭
研究组	1.29 ± 1.04	37 (56.92)	28 (43.08)	1.67 ± 1.47	29 (44.62)	36 (55.38)	31 (47.69)	34 (52.31)
对照组	1.19 ± 1.15	42 (64.62)	23 (35.38)	1.43 ± 1.50	15 (23.08)	50 (76.92)	19 (29.23)	46 (70.77)
t/ χ^2 值	0.578	0.807		0.906	6.734		4.680	
P 值	0.564	0.369		0.366	0.009		0.031	

组别	腺外侵袭例 (%)		桥本甲状腺炎例 (%)		良性甲状腺结节例 (%)	
	侵袭	未侵袭	合并	不合并	合并	不合并
研究组	19 (29.23)	46 (70.77)	11 (16.92)	54 (83.08)	32 (49.23)	33 (50.77)
对照组	8 (12.31)	57 (87.69)	10 (15.38)	55 (84.62)	28 (43.08)	37 (56.92)
t/ χ^2 值	5.656		0.057		0.495	
P 值	0.017		0.812		0.482	

组别	颈部区域淋巴结例 (%)		中央区淋巴结例 (%)		颈侧区淋巴结例 (%)	
	转移	未转移	转移	未转移	转移	未转移
研究组	37 (56.92)	28 (43.08)	37 (56.92)	28 (43.08)	13 (20.00)	52 (80.00)
对照组	27 (41.54)	38 (58.46)	27 (41.54)	38 (58.46)	5 (7.69)	60 (92.31)
t/ χ^2 值	3.078		3.078		4.127	
P 值	0.079		0.079		0.042	

3 讨论

尽管 PTC 的总体发病率逐年升高,但其总体预后却趋于稳定,这主要是由于 PTC 是一类侵袭程度低、进展缓慢且预后良好的惰性恶性肿瘤,经积极治疗后其 10 年无复发生存率约为 90%^[2]。然而一些特殊类型的 PTC 仍然具有更为激进的侵袭性,从而导致较高的肿瘤复发率和较低的无瘤生存率。世界各国 T2DM 的发生率和患病率虽有所差异,但总体患病率均呈上升趋势^[4-5]。T2DM 不仅会导致机体一系列并发症和合并症的发生,其与人体多种恶性肿瘤的发生、发展亦具有密切关系^[9]。既往研究显示 T2DM 与甲状腺癌可能没有联系,两者可能是独立存在于机体的两种疾患^[10]。然而,大多数研究则认为,T2DM 患者中甲状腺癌的发生和病死的风险均显著增加^[7, 11-13]。这表明 T2DM 与 PTC 的发生、发展及预后可能具有一定联系,分析两者共存时的临床病理特征是有必要的。因此,本研究对合并 T2DM 的 PTC 的临床病理特征及其联系进行了初步探讨。

既往研究表明甲状腺功能紊乱是 T2DM 的一种常见合并症,发生率高达 12.4%,最常见的一类是甲

状腺功能减退,表现为低 FT₃、FT₄ 和高 TSH 水平^[14]。笔者的结果也证实研究组 FT₃ 明显降低,其可能的原因是:甲状腺激素的合成与分泌为负反馈调节,高糖环境可能通过影响外周血清中 FT₃、FT₄ 的反应能力从而影响甲状腺激素的合成与分泌。同时,高糖环境导致机体物质代谢紊乱,通过影响甲状腺滤泡上皮的能量利用,降低了甲状腺滤泡上皮对 TSH 的反应活性,从而影响合成与分泌甲状腺激素^[15-16]。本研究显示研究组 TSH 与对照组比较差异无统计学意义,是否与纳入的患者数相对较少亦或是其他原因有待进一步探究。低 FT₃、FT₄ 水平及高 TSH 水平是诱发甲状腺结节的一个原因,尤其是 TSH 的升高是导致甲状腺癌的一个重要因素^[17]。因此,对于合并 T2DM 的 PTC 患者,监测血清中 FT₃、TSH 的水平变化可能是有意义的。

进一步分析肿瘤病理学特点,笔者发现研究组更容易出现肿瘤的多灶性,其发生率接近对照组的 2 倍。同时,笔者亦发现研究组更容易发生被膜侵袭和腺外侵袭。陈雪东^[16] 研究显示合并 T2DM 的 PTC 患者具有更高的被膜侵袭率和腺外侵袭率,这与本研究结果一致。既往研究显示,合并 T2DM 的甲状腺癌患

者往往在诊断时已进入晚期肿瘤淋巴结转移阶段^[18]。JIANG 等^[13] 在一项纳入 455 例甲状腺癌的研究中显示, 合并 T2DM 的甲状腺癌患者其颈部淋巴结转移率明显高于未合并 T2DM 的 PTC 患者。国内其他学者也得出了同样结论^[19]。本研究中研究组中央区淋巴结转移率高于对照组, 为临界统计学差异, 尽管差异无统计学意义, 但其是否与纳入的患者数相对较少值得进一步探讨。有趣的是, 研究组颈侧区淋巴结转移率接近对照组的 3 倍, 这可能与本研究队列具有更高的肿瘤侵袭性特征(多灶性、被膜与腺外侵袭以及中央区淋巴结转移)有一定关系。合并 T2DM 的 PTC 患者出现这些侵袭性特征可能与 T2DM 本身相关, 机体高血糖水平及胰岛素抵抗可能起到了重要作用^[20-21]。首先, 机体内环境葡萄糖的增加可能通过直接增加癌细胞的能量代谢从而促进 PTC 的增殖与转移^[21]。此外, 叶丽姿^[22] 的基础研究表明, 高糖状态可能通过 PI3K/Akt/Nrf2 促进 PTC 的发生、发展。这表明长期高糖状态可能会促进机体的生物信号通路激活而参与 PTC 肿瘤的增殖和转移。同时, 高糖状态可能间接刺激机体产生氧化应激而促进 PTC 肿瘤的增殖和转移^[23]。国外 SANTOS 等^[24] 在啮齿动物中的研究亦表明, 高葡萄糖水平会增强甲状腺氧化应激酶的表达, 而这种酶与细胞增殖速率升高显著相关。除了高血糖状态外, 机体胰岛素抵抗可能是另一个重要因素。近来研究表明, 分化型甲状腺癌中胰岛素抵抗的发生率明显升高, 表明胰岛素抵抗可能与 PTC 的发生、发展具有一定联系^[20]。早在 1992 年 SANTISTEBAN 等^[25] 的实验已经表明, 胰岛素 IGF-1 信号通路可调节甲状腺基因的表达, 可能是甲状腺细胞增殖和分化的主要因素。近年来 YAN 等^[26] 的研究也表明, 合并 T2DM 的 PTC 患者体内高胰岛素样生长因子 1 受体水平可能影响了 PTC 的发生、发展。具体来讲, 胰岛素抵抗状态下可通过激活有丝分裂原活化蛋白激酶途径而直接促进 PTC 的增殖, 抑制其凋亡, 从而加速肿瘤进程; 同时, 胰岛素样生长因子系统可能通过胰岛素的作用而间接促进 PTC 的发生、发展^[26-27]。有研究指出, 抗糖尿病药物如磺酰类或胰岛素类药物的使用可能会促进甲状腺癌的发生、发展^[6]。然而本研究未能完整收集 T2DM 患者的具体用药资料, 使得笔者不能得出客观的结论。结合本研究结果表明, 研究组可能有更具侵袭性的特征, 可能与机体高糖状态和胰岛素抵抗有关, 然而其具体机制及作用仍需进一步探讨。

综上所述, 肿瘤的高侵袭性特征会显著影响肿瘤的复发及患者的预后。因此, 合并 T2DM 的 PTC 患者应仔细术前评估并选择恰当的手术方式, 尽可能减少因手术选择不合理而造成的肿瘤复发和进一步的转移。

参 考 文 献:

- [1] 曹毛毛, 陈万青. 中国恶性肿瘤流行情况及防控现状[J]. 中国肿瘤临床, 2019, 46(3): 145-149.
- [2] FAGIN J A, WELLS S J. Biologic and clinical perspectives on thyroid cancer[J]. N Engl J Med, 2016, 375(23): 1054-1067.
- [3] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [4] NCD-RisC. Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants[J]. Lancet, 2016, 387(10027): 1513-1530.
- [5] SAEEDI P, PETERSOHN I, SALPEA P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the international diabetes federation diabetes atlas, 9(th) edition[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2019, 157: DOI: 10.1016/j.diabres.2019.107843.
- [6] SEO Y G, CHOI H C, AN A R, et al. The association between type 2 diabetes mellitus and thyroid cancer[J]. J Diabetes Res, 2017, 2017: 5850879.
- [7] LI H T, QIAN J. Association of diabetes mellitus with thyroid cancer risk: a meta-analysis of cohort studies[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(47): e8230.
- [8] ALBERTI K G, ZIMMET P Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation[J]. Diabet Med, 1998, 15(7): 539-553.
- [9] SUH S, KIM K W. Diabetes and cancer: cancer should be screened in routine diabetes assessment[J]. Diabetes Metab J, 2019, 43(6): 733-743.
- [10] KITAHARA C M, PLATZ E A, BEANE F L, et al. Physical activity, diabetes, and thyroid cancer risk: a pooled analysis of five prospective studies[J]. Cancer Causes Control, 2012, 23(3): 463-471.
- [11] TSENG C H. Diabetes and thyroid cancer mortality: a 12-year prospective follow-up of Taiwanese[J]. Eur J Clin Invest, 2013, 43(6): 595-601.
- [12] CHEN Y, WU F, SAITO E, et al. Association between type 2 diabetes and risk of cancer mortality: a pooled analysis of over 771,000 individuals in the asia cohort consortium[J]. Diabetologia, 2017, 60(6): 1022-1032.
- [13] JIANG T, QIAO G L, ZHENG X, et al. Type 2 diabetes mellitus is more prevalent among patients with thyroid carcinoma and influences overall survival: a propensity score matching analysis[J]. Oncotarget, 2017, 8(57): 97528-97536.
- [14] EZEANI I U, OGBONNA S U. Burden of thyroid dysfunction

- among type 2 diabetes mellitus patients with emphasis on its prevalence and pattern of presentation: a case controlled study[J]. *Curr Diabetes Rev*, 2020, 16: DOI: 10.2174/1573399816666200206113203.
- [15] 裴薇, 刘赫. 2 型糖尿病与甲状腺疾病 [J]. *实用糖尿病杂志*, 2016, 12(6): 6-7.
- [16] 陈雪东. 伴有 2 型糖尿病的甲状腺乳头状癌的临床病理特征 [D]. 吉林: 吉林大学, 2018: 20-21.
- [17] MCLEOD D S, WATTERS K F, CARPENTER A D, et al. Thyrotropin and thyroid cancer diagnosis: a systematic review and dose-response meta-analysis[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(8): 2682-2692.
- [18] TSENG C H. Metformin reduces thyroid cancer risk in Taiwanese patients with type 2 diabetes[J]. *PLoS One*, 2014, 9(10): e109852.
- [19] 王世平. 2 型糖尿病对甲状腺乳头状癌颈部淋巴结转移的影响 [D]. 大连: 大连医科大学, 2018: 10-12.
- [20] REZZONICO J N, REZZONICO M, PUSIOL E, et al. Increased prevalence of insulin resistance in patients with differentiated thyroid carcinoma[J]. *Metab Syndr Relat Disord*, 2009, 7(4): 375-380.
- [21] 倪静, 乐岭. 糖尿病与甲状腺乳头状癌的关系 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2017, 25(7): 670-672.
- [22] 叶丽姿. 糖代谢异常对甲状腺乳头状癌的影响及机制 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2019: 14.
- [23] SHIH S R, CHIU W Y, CHANG T C, et al. Diabetes and thyroid cancer risk: literature review[J]. *Exp Diabetes Res*, 2012, 2012: 578285.
- [24] SANTOS M C, LOUZADA R A, SOUZA E C, et al. Diabetes mellitus increases reactive oxygen species production in the thyroid of male rats[J]. *Endocrinology*, 2013, 154(3): 1361-1372.
- [25] SANTISTEBAN P, ACEBRON A, POLYCARPOU-SCHWARZ M, et al. Insulin and insulin-like growth factor I regulate a thyroid-specific nuclear protein that binds to the thyroglobulin promoter[J]. *Mol Endocrinol*, 1992, 6(8): 1310-1317.
- [26] YAN Y R, HU F Q, WU W L, et al. Expression characteristics of proteins of IGF-1R, p-Akt, and survivin in papillary thyroid carcinoma patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(12): e6393.
- [27] GODSLAND I F. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in the development and progression of cancer[J]. *Clin Sci(Lond)*, 2009, 118(5): 315-332.

(李科 编辑)

本文引用格式: 周阳, 吴斐, 乔德辉, 等. 甲状腺乳头状癌合并 2 型糖尿病的临床病理特征分析 [J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(20): 68-72.