· 论著 ·

不同性别分化型甲状腺癌临床特征比较分析

闫慧娴　谷伟军　吕朝晖　杨国庆　巴建明　王先令　欧阳金芝
郭清华　杜锦　金楠　臧丽　窦京涛　母义明

【摘要】 **目的**　比较分析不同性别分化型甲状腺癌(DTC)患者的临床特征。**方法**　回顾性分析 2001 年 10 月至 2011 年 5 月在解放军总医院行甲状腺切除术并且术后经病理证实为 DTC 患者的临床资料,按性别分组对其临床特征进行比较分析。**结果**　(1)共纳入 1 756 例 DTC 患者,以女性患者更多见,男女之比为 1∶2.32;男女 DTC 患者高峰年龄段均出现在 35 ~ 45 岁。男性单结节中 DTC 所占比例显著高于多结节者(36.42% 比 28.90%, $P<0.01$),女性单结节与多结节中 DTC 所占比例差异无统计学意义(33.60% 比 31.77%, $P>0.05$)。(2)超声检查显示,发生微钙化的甲状腺结节中,女性患者 DTC 的比例高于男性患者(69.26% 比 62.62%, $P<0.05$);边界不清晰的甲状腺结节中,女性组 DTC 的比例低于男性组(57.79% 比 72.01%, $P<0.01$)。(3)男性组 DTC 患者肿瘤直径(1.8 ± 1.5)cm 大于女性组(1.6 ± 1.3)cm($P<0.01$),肿瘤分期为Ⅲ/Ⅳ期的比例高于女性组(21.74% 比 14.51%, $P<0.01$),颈部淋巴结转移发生率更高(33.27% 比 23.80%, $P<0.01$),甲状腺外侵袭发生率更高(10.59% 比 7.17%, $P<0.01$)。**结论**　DTC 患者的临床特征存在性别差异。

【关键词】 甲状腺结节;　甲状腺肿瘤;　性别特征

Gender-related clinical characteristics in patients with differentiated thyroid cancers

Yan Huixian, Gu Weijun, Lyu Zhaohui, Yang Guoqing, Ba Jianming, Wang Xianling, Ouyang Jinzhi, Guo Qinghua, Du Jin, Jin Nan, Zang Li, Dou Jingtao, Mu Yiming. Department of Endocrinology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China
Corresponding author: Lyu Zhaohui, Email: metabolism301@126.com

【**Abstract**】 **Objective**　To investigate the clinical characteristics of patients with different gender who diagnosed as differentiated thyroid cancers(DTC). **Methods**　A cohort of patients with DTC underwent surgery in Chinese PLA General Hospital from October 2001 to may 2011 was retrospectively studied. **Results** (1) A total of 1 756 patients with DTC were enrolled in the study and a marked female preponderance was found with the female/male ratio of 2.32∶1. The peak incidence was 35-45 years old in both genders. Higher prevalence of DTC was observed in the male patients with a single nodule than in the males with multinodulars (36.42% vs 28.90%, $P<0.01$), while no statistical difference was found in the female patients(33.60% vs 31.77%, $P>0.05$). (2) Ultrasound examination revealed that, the female DTC patients with microcalcification thyroid nodules were more than the male patients (69.26% vs 62.62%, $P<0.05$), while less in female patients with undefined boundary thyroid nodules(57.79% vs 72.01%, $P<0.01$). The tumor size was shown to be smaller in the women than in the men [(1.6 ± 1.3) cm vs (1.8 ± 1.5) cm, $P<0.01$]. (3) Higher rates of Ⅲ/Ⅳ TNM Stage, lymph node metastasis and extrathyroidal invasion were found in the men than in the women (21.74% vs 14.51%, $P<0.01$, 33.27% vs 23.80%, $P<0.01$ and 10.59% vs 7.17%, $P<0.01$). **Conclusion**　There is significant gender-related difference of clinical characteristics in the patients with DTC.

【**Key words**】 Thyroid nodule;　Thyroid neoplasms;　Gender identity

甲状腺癌是最常见的内分泌恶性肿瘤,其中分化型甲状腺癌(DTC)的比例高达 90% 左右。DTC 起源于甲状腺滤泡上皮细胞,主要包括乳头状甲状腺癌(PTC)和滤泡状甲状腺癌(FTC),少数为 Hürthle 细胞癌或称为嗜酸性细胞癌[1]。近年来对 DTC 的研究越来越多,但通常是将它作为一个整体进行分析和研究,而对于其性别相关特征研究较少,

DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2014.04.009
基金项目:全军医学科技"十二五"科研项目(CWS11J063)
作者单位:100853 北京,解放军总医院内分泌科(第一作者现在北京市海淀医院内分泌科,100080)
通信作者:吕朝晖,Email: metabolism301@126.com

本研究试图从 DTC 发病时的年龄分布、临床特征、肿瘤的侵袭性方面根据性别进行分组分析，观察其差异性，进而为临床医生在对不同性别 DTC 患者进行诊治时提供一定的参考依据。

对象和方法

一、对象

收集 2001 年 10 月至 2011 年 5 月在解放军总医院行甲状腺结节切除术，并有明确术后组织病理学诊断资料的患者。排除标准：既往有甲状腺疾病史、手术史以及头颈部照射史、组织病理学为非分化型甲状腺癌。共纳入 5 440 例结节患者，符合条件的 DTC 患者（经术后组织病理报告证实）共 1 756 例。将研究对象按照男、女分组比较分析。

二、方法

1. 记录患者年龄、性别及其超声报告中甲状腺结节大小、数量、形态、回声、边界是否清晰，形态是否规整以及钙化情况，所有患者均在术前 1 个月内行超声检查或复查。

2. 记录甲状腺癌病理类型，有无淋巴结转移以及淋巴结的数目及位置。肿瘤的分期采用 2010 年美国癌症联合委员会［AJCC（2010）］的 TNM 分期标准[2]。

三、统计学处理

所有数据均采用 SPSS 19.0 统计软件进行，计量资料正态分布数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示，经方差齐性检验及正态性检验后均数的比较选择 t 检验，率的比较采用 χ^2 检验，$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结　　果

一、不同性别 DTC 患者一般特征

1 756 例 DTC 患者中，男性 529 例，女性 1 227 例（男女比为 1∶2.32）；男女 DTC 患者在患病年龄［（44 ± 13）岁比（44 ± 12）岁］、有伴发症状的比例（10.78% 比 12.47%）差异无统计学意义（$P>0.05$）；男女患者均以多结节常见，但是男性单结节中 DTC 所占比例显著高于多结节中 DTC 所占比例（36.42% 比 28.90%，$P<0.01$），女性单结节与多结节中 DTC 所占比例差异无统计学意义（33.60% 比 31.77%，$P>0.05$）；男性患者肿瘤平均直径大于女性者；男女 DTC 患者均以直径大于 1 cm 肿瘤为主，但是男性组直径≤1 cm 的肿瘤所占比例低于女性组（30.81% 比 35.86%，$P<0.05$，表 1）。

二、不同性别 DTC 患者年龄分布情况

男女 DTC 患者的好发年龄均出现在 35 ~ 55 岁，高峰出现在 35 ~ 45 岁，此年龄段 DTC 总数为 556 例，其中男性 163 例，占男性 DTC 总数的 30.81%，女性 393 例，占女性 DTC 总数的 32.03%，55 岁以后男女 DTC 患者所占比例均随年龄的增加而逐渐降低（图 1）。

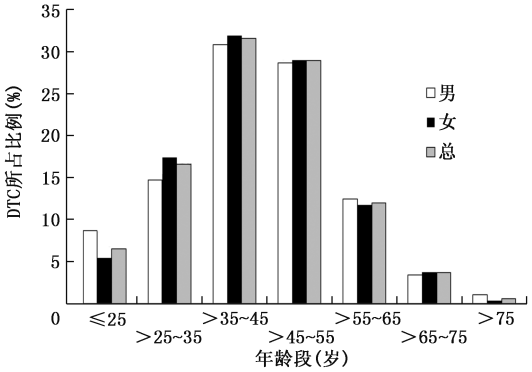

图 1　各年龄段不同性别甲状腺结节患者中分化型甲状腺癌（DTC）比例

三、不同性别 DTC 患者超声检查特点

超声检查显示微钙化的甲状腺结节患者中男性 DTC 发生率低于女性（62.62% 比 69.26%，$P<0.05$）；超声检查显示边界不清晰的甲状腺结节患者中男性 DTC 发生率高于女性（72.01% 比 57.79%，$P<0.01$）；超声检查显示结节形态不规整的患者中男女 DTC 比例分别为 72.43% 与 69.27%，差异无统计学意义（$P>0.05$）；超声检查显示低回声结节中男女患者 DTC 的发生率均大于 50%，男女间差异无统计学意义（$P>0.05$）。

表 1　不同性别分化型甲状腺癌（DTC）临床特征分析

性别	例数	年龄（岁，$\bar{x} \pm s$）	有伴发症状［例（%）］	DTC 的比例［%，（DTC 例数/结节例数）］		肿瘤直径（cm，$\bar{x} \pm s$）	不同直径肿瘤构成比［%（例）］	
				单结节	多结节		≤1 cm	>1 cm
男	529	44 ± 13	57（10.78）	36.42（244/670）	28.90（285/986）[a]	1.8 ± 1.5	30.81（163）	69.19（366）
女	1 227	44 ± 12	153（12.47）	33.60（457/1 360）	31.77（770/2 424）	1.6 ± 1.3	35.86（440）	64.14（787）
P 值		0.835	0.307	0.209	0.097	0.003	0.041	

注：伴发症状指：伴发疼痛、吞咽困难、声嘶等；与单结节 DTC 的比例比较，$P<0.01$

表 2　不同性别 DTC 患者 TNM 分期、淋巴结转移、甲状腺外侵袭发生率比较[例(%)]

性别	例数	TNM 分期		淋巴结转移		甲状腺外侵袭	
		Ⅰ/Ⅱ	Ⅲ/Ⅳ	有	无	有	无
男	529	414(78.26)	115(21.74)	176(33.27)	353(66.73)	56(10.59)	473(89.41)
女	1 227	1 049(85.49)	178(14.51)	292(23.80)	935(76.20)	88(7.17)	1 139(92.83)
P 值		<0.001		<0.001		0.017	

注:DTC:分化型甲状腺癌

四、不同性别 DTC 肿瘤分期、淋巴结转移、甲状腺外侵袭情况分析

与女性组相比,男性Ⅲ/Ⅳ期 DTC 患者比例更高,男性 DTC 患者淋巴结转移发生率更高,男性 DTC 患者发生甲状腺外侵袭比例更高($P < 0.05$,表 2)。

讨　论

甲状腺癌是最常见的内分泌系统癌症,在美国每年新诊断的癌症中,甲状腺癌占 1.0% ~ 1.5%[3]。甲状腺癌在女性中比在男性中更常见,最新的研究数据显示,甲状腺癌在女性最常见的癌症中位列第五,男性最常见的 15 种癌症中无甲状腺癌[4],虽然女性患者甲状腺癌患病率显著高于男性,但男性甲状腺癌患者预后却更差[5]。李拓等研究结果显示,性别为甲状腺恶性结节的独立预测因子,男性患者甲状腺结节为恶性的风险比女性增加了 0.78 倍[6]。本研究显示男性肿瘤直径比女性更大,晚期肿瘤的比例更高,更容易发生淋巴结转移,甲状腺外侵袭发生率更高,进一步证实男性甲状腺癌患者预后可能更差。

本研究数据显示,男性与女性 DTC 患者好发年龄一致,且 DTC 诊断时男性与女性的年龄差异无统计学意义。本组 DTC 患者中,就诊时伴发疼痛、声嘶、吞咽困难等症状者占同性别患者的比例为 10% 左右,高于其他研究的数据[6],但男女间差异无统计学意义,提示病史和临床表现在良恶性甲状腺结节的鉴别诊断中仅仅起到参考作用,其敏感性和特异性均低,确诊需要参考其他辅助检查指标,包括结节的数目、结节大小、超声检查特点、甲状腺细针穿刺检查等。

荟萃分析结果显示,多结节性甲状腺肿患者发生甲状腺癌的风险低于单结节性甲状腺肿患者[7],甲状腺结节与 DTC 治疗指南建议对于直径大于 1 cm的单结节行甲状腺细针穿刺检查,而多结节性甲状腺肿患者如果有临床症状或甲状腺超声检查提示为恶性肿瘤可能时建议行甲状腺细针穿刺检查[1,6,8]。本研究单结节患者中 DTC 的比例高于多结节患者,与文献报道结果一致。我们进一步对研究对象按照性别分组分析后发现,男性单结节患者中 DTC 的比例显著高于多结节患者中 DTC 的比例,而女性患者单结节与多结节中 DTC 的比例差异无统计学意义,进一步提示男性、单结节可能是甲状腺恶性结节的独立危险因素,临床医师对于这样患者处理应更谨慎。

有研究显示肿瘤直径大于 2 cm 是甲状腺癌中央及周围淋巴结转移及复发的强烈预测因子[9]。本研究数据显示,男性 DTC 患者肿瘤直径显著高于女性 DTC 患者,进一步分组分析显示男性 DTC 中肿瘤直径大于 1 cm 患者比例高于女性 DTC 组,提示本研究中男性 DTC 患者出现淋巴结转移及术后复发的可能性高、预后差。

近年来很多学者对甲状腺癌超声检查特点进行研究分析,结果显示实性结节、边缘不规整、低回声、微小钙化为甲状腺恶性结节的独立危险因素,低回声、微小钙化具有强有力的预测作用[10],许多研究者试图根据钙化的模式评价结节的性质,微钙化通常被认为是最可靠的诊断甲状腺癌的指标,它基本上反映了病理中的沙粒体,研究发现恶性结节的微钙化率明显高于良性结节,微钙化对甲状腺癌诊断的特异性可达 87% ~ 97%[11]。本研究发现女性 DTC 患者微钙化的发生率显著高于男性患者,而超声检查显示边界不清晰的结节中男性 DTC 发生率显著高于女性,提示男性 DTC 患者超声检查显示结节边界不清晰更常见,而女性 DTC 患者可能更容易有微钙化倾向出现。在超声检查显示结节形态以及结节回声方面,男性与女性差异无统计学意义。

尽管甲状腺癌的发病率男性低于女性,但是男性患者甲状腺癌的侵袭性更强、淋巴结转移发生率更高以及生存率更低[12]。本研究发现男性晚期 DTC 患者比例、男性 DTC 患者淋巴结转移发生率以及甲状腺外侵袭的发生率均显著高于女性,进一步验证了以上研究结果。产生以上差异的原因还可能与本研究纳入 DTC 患者的平均年龄在 55 岁以下有

关,文献报道甲状腺癌诊断年龄在 55 岁以下,女性患者预后会比男性好,55 岁以后诊断的甲状腺癌的预后男女差异无统计学意义。雌激素及其受体的状态可能在 55 岁以下不同性别 DTC 患者的差异中起到重要作用[13]。

本研究数据显示,男女 DTC 患者在一般临床特征、超声检查特点以及肿瘤分期、淋巴结转移、甲状腺外侵袭等方面均存在一定的差异性。造成 DTC 患者性别差异的原因为多因素共同作用的结果,比如饮食、环境、激素水平、遗传因素、基因突变等等,我们需要进行进一步的研究寻找造成差异性的原因,全基因组单核苷酸多态性分析可能有助于确定新的甲状腺癌的易感位点,有望对甲状腺癌的性别差异做出解释。由于男性 DTC 患者相对女性 DTC 患者而言有更强的侵袭性,更差的预后以及更高的复发率,所以对于这一类男性 DTC 患者需要我们及时识别以及更积极的手术治疗及术后干预。

参　考　文　献

[1] 中华医学会内分泌学分会,中华医学会外科学分会内分泌学组,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]. 中华内分泌代谢杂志,2012,28:779-797.

[2] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Thyroid carcinoma. Version2. 2012[S/OL]. (2012-05-21)[2013-07-29]. http://www. endocrinologia. org. mx/descargas/guias _ endos/Ca%20tiroides%20NCCN%202012. pdf.

[3] Pellegriti G, Frasca F, Regalbuto C, et al. Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors[J]. J Cancer Epidemiol, 2013, 2013: 965212.

[4] Cerfolio RJ, Bryant AS, Scott E, et al. Women with pathologic stage I, II, and III non-small cell lung cancer have better survival than men [J]. Chest, 2006, 130: 1796-1802.

[5] Ricarte-Filho J, Ganly I, Rivera M, et al. Papillary thyroid carcinomas with cervical lymph node metastases can be stratified into clinically relevant prognostic categories using oncogenic BRAF, the number of nodal metastases, and extra-nodal extension [J]. Thyroid, 2012, 22: 575-584.

[6] 李拓,盛建国,李维卿,等. 术前良恶性甲状腺结节鉴别诊断评分系统的建立及验证[J]. 中华内科杂志,2013,52:945-950.

[7] Brito JP, Yarur AJ, Prokop LJ, et al. Prevalence of thyroid cancer in multinodular goiter versus single nodule: a systematic review and meta-analysis[J]. Thyroid, 2013, 23: 449-455.

[8] Gharib H, Papini E, Paschke R, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules: executive summary of recommendations[J]. Endocr Pract, 2010, 16: 468-475.

[9] Ito Y, Fukushima M, Higashiyama T, et al. Tumor size is the strongest predictor of microscopic lymph node metastasis and lymph node recurrence of N0 papillary thyroid carcinoma [J]. Endocr J, 2013, 60: 113-117.

[10] 谷伟军,赵玲,朱笑笑,等. 甲状腺恶性结节超声危险因素探讨——2453 例甲状腺结节超声特点分析[J]. 中华内分泌代谢杂志,2013,29:548-552.

[11] Kim BK, Choi YS, Kwon HJ, et al. Relationship between patterns of calcification in thyroid nodules and histopathologic findings [J]. Endocr J, 2013, 60: 155-160.

[12] Rahbari R, Zhang L, Kebebew E. Thyroid cancer gender disparity [J]. Future Oncol, 2010, 6: 1771-1779.

[13] Jonklaas J, Nogueras-Gonzalez G, Munsell M, et al. The impact of age and gender on papillary thyroid cancer survival[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97: E878-887.

(收稿日期:2013-08-25)
(本文编辑:侯鉴君)

·读者·作者·编者·

本刊“临床病例(理)讨论”栏目征稿启事

临床医学是实践性很强的应用科学,临床医师需要在工作中不断提高自己的诊疗技能,这其中思维方式方法的学习和锻炼是不可或缺的。鉴于内科学科的特点,我刊在创刊伊始即设立了“临床病例(理)讨论”栏目,每期至少刊出 1 篇,至今已刊出 400 余篇,深受广大读者的喜爱。为了把这个栏目办好、办活,更好地为内科领域各专科医师服务,特向全国三级甲等医院征集“临床病例(理)讨论”稿。要求如下:

讨论的病例应是涉及内科领域多学科的疑难病例,经过大内科查房;或诊治过程曲折,有明确的经验教训;或诊断明确,但治疗棘手,最终治疗成功者。病例临床资料完整,能提供必要的实验室、影像学和病理确诊证据。文稿包括“病历摘要”和“讨论”两部分,讨论可以按依次发言的形式,也可以是经过系统归纳后,思路清晰、条理清楚的分析总结,并引用必要的文献。文稿字数以 3000 字左右为宜。此类文章须经过相关学科专家审阅、定稿会专家组讨论通过,确认对启迪临床医师诊疗思路有帮助者方可录用,对于刊登在本刊的“临床病例(理)讨论”文稿,我们视同论著类文章。欢迎投稿。