

甲状腺癌发生发展及预后的相关影响因素

宋创业¹ 严丽² 孟艳林³ 尚培中¹ 吕瑞昌¹ 刘冰¹ 张江华¹ 张克俭¹

【摘要】 甲状腺癌是头颈部及内分泌系统中最常见的恶性肿瘤之一,发病率逐年增加,尽管诊疗手段不断提高、总体死亡率也并未显著上升,但新增病例的不断出现已引起全球医疗界的高度关注。甲状腺癌的发生、发展及预后受患者年龄、性别、精神心理因素、环境因素、遗传因素、病理组织学类型、淋巴结转移、临床分期、免疫组织化学因素、分子生物学等诸多因素影响,其中肿瘤分期与组织学类型是甲状腺癌预后的主要影响因素。了解影响甲状腺癌预后的各种因素,对指导治疗、判断预后意义重大,根据预后因素的不同选择恰当的个体化综合治疗方案,以期使患者最大获益。

【关键词】 甲状腺肿瘤;免疫组织化学;分子生物学;基因突变;预后;综述

Related factors of occurrence, development and prognosis of thyroid cancer Song Chuangye¹, Yan Li², Meng Yanlin³, Shang Peizhong¹, Lyu Ruichang¹, Liu Bing¹, Zhang Jianghua¹, Zhang Kejian¹. ¹Department of General Surgery, ²Department of Neurosurgery, the 81st Army Hospital, Zhangjiakou 075000, China; ³Department of Glandular Surgery, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China

Corresponding author: Yan Li, Email: yolo676@aliyun.com

【Abstract】 Thyroid cancer is one of the most common malignant tumors in the head, neck and endocrine system. The incidence of thyroid cancer has been increasing year by year. Although the diagnosis and treatment methods are constantly improving and the overall mortality rate is not significantly increasing, the continuous emergence of new cases has attracted the attention of the global medical community. The cause of thyroid cancer is not very clear. The occurrence, development and prognosis of thyroid cancer are affected by many factors: age, gender, psychomental factor, environmental factor, genetic factor, histopathological type, lymph node metastasis, clinical stage, immunohistochemical factor, molecular biological factor, and so on. It is of great significance to find out the factors that may affect the prognosis of thyroid cancer for guiding treatment and judging prognosis. According to the different prognostic factors, we can choose the appropriate individualized comprehensive treatment plan in order to maximize the benefits of patients.

【Key words】 Thyroid neoplasms; Immunohistochemistry; Molecular biology; Genic mutation; Prognosis; Review

甲状腺癌是临床最常见的内分泌系统恶性肿瘤之一,约占全身实体恶性肿瘤的1%^[1],在我国<30岁的女性中发生率排名第一^[2]。21世纪以来甲状腺癌的发病率逐年增多,尽管诊疗手段不断提高、总体死亡率也并没有显著上升,但是新增病例的不断出现已引起国内外医学界的高度关注^[3]。甲状腺同属于下丘脑-垂体内分泌轴调节的激素靶器官,受体内激素的调节和控制^[4]。甲状腺癌的发

生、发展及预后受到诸多因素影响,了解其发病特点、临床分期、病理分型、分子生物学特点等因素,对指导治疗、判断预后意义重大,现将影响甲状腺癌预后的相关因素综述如下。

一、传统相关因素

(一)发病特点

我国甲状腺癌女性多发(男女发病比例约为1:3)、总体预后优于男性;相对于性别来讲,年龄更有意义,美国癌症联合会将年龄>45岁作为甲状腺癌患者淋巴结转移及术后复发的危险因素,2017年AJCC发布的《甲状腺癌TNM分期系统》(第8版)将分期年龄由45岁升至55岁^[5]。Wang等^[6]对

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0793.2020.01.022

作者单位:075000 张家口,陆军第八十一集团军医院普通外科¹, 神经外科³;050000 石家庄,河北医科大学第二医院腺体外科²

通信作者:严丽, Email: yolo676@aliyun.com

46 077 例甲状腺癌患者进行回顾性研究发现,年龄<45 岁的患者淋巴结转移的风险高于 45 岁及以上患者。甲状腺癌发病率在不同种族人群中存在明显差异, Magreni 等^[7]研究发现,白种人、黑种人发病率的增长速度较黄种人明显加快。

(二) 生活环境、生活方式、放射性辐射

流行病学资料^[8-9]显示,甲状腺癌的发病率与生活环境、生活方式、放射性辐射密切相关,如沿海地区高于内陆地区、东部地区高于中西部地区、经济发达地区高于欠发达地区、城市高于农村,长期进食海产品的患者发病率较高。另外,环境污染、饮酒吸烟、工作压力大、生活不规律、饮食不健康、缺乏运动、肥胖等因素均可导致甲状腺癌的发生。放射性辐射是促进甲状腺癌发生的一个较为明确的危险因素^[10]。

(三) 精神心理、遗传因素

精神创伤、敏感多疑、情绪不稳、心情抑郁、性格孤僻、心胸狭窄、家庭不幸等不良精神心理因素,容易引起体内激素分泌紊乱,促进甲状腺癌的发生^[11]。遗传学认为原癌基因突变、抑癌基因失活、错配修复基因突变等均会导致细胞癌变,甲状腺癌发病率的种族差异提示其可能与遗传因素有关^[12]。

二、组织类型及临床分期

(一) 组织类型

2017 年美国国立综合癌症网络发布的甲状腺癌诊疗指南将其分为乳头状癌、滤泡状癌、Hürthle 细胞癌、髓样癌、未分化癌 5 种类型^[5]。(1) 甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)是最常见的病理类型,约占成人甲状腺癌的 60% 和儿童的全部,多见于 30~45 岁女性,较早出现颈部淋巴结转移,分化好、恶性程度低、预后良好;(2) 甲状腺滤泡状癌(follicular thyroid carcinoma, FTC)约占 20%,常见于 50 岁左右中年人,中度恶性、侵犯血管,可经血运转移到肺、肝、骨及中枢神经系统;(3) 甲状腺 Hürthle 细胞癌,亦称甲状腺嗜酸性细胞癌,是起源于滤泡细胞分化癌中侵袭性最强的一种,与 PTC、Hürthle 细胞癌同属于分化型甲状腺癌,由于 FTC、Hürthle 细胞癌的诊断需要血管侵犯或包膜侵犯的证据,因此不能通过细针穿刺活检进行诊断^[13];(4) 甲状腺髓样癌(medullary thyroid carcinoma, MTC)来源于甲状腺滤泡旁降钙素分泌细胞(C 细胞),较为少见,恶性程度高,可有颈部淋巴结侵犯和血行转移;(5) 甲状腺未分化癌(anaplastic thyroid carcinoma, ATC)最为少见,多

见于 70 岁左右老年人,发病迅速、恶性程度高、预后差,平均存活 3~6 个月,1 年生存率仅 5%~15%^[14]。

(二) 临床分期

按照国际抗癌联盟提出的 TNM 分期法,临床上把肿瘤大小、被膜侵犯、淋巴转移作为评定甲状腺癌分期及预后的重要指标:肿瘤>4 cm、癌肿突破腺体、颈部淋巴结转移及远处转移者预后差,TNM I、II 期预后较好,III、IV 期较差;多灶性甲状腺癌被列为不良预后的危险因素之一,双侧甲状腺癌属于多灶性癌的一种特殊类型。有研究表明,双侧甲状腺癌具有多中心起源、病理侵袭性高、遗传易感性等特点,易出现颈部淋巴结转移^[15]。

三、免疫组织化学标志物

(一) 高表达因素

CyclinD1 定位于甲状腺癌细胞的细胞核,是调节细胞周期中 G1 期向 S 期过渡的复杂分子系统的重要组成部分,在甲状腺癌中高表达^[16]。CK19 定位于甲状腺癌细胞的细胞质,是一种低分子量角蛋白,在甲状腺癌的诊断中敏感度高达 100%、特异度相对低^[17]。Galectin-3 定位于甲状腺癌细胞的细胞质,是一种半乳糖苷合蛋白,参与细胞生长、黏附、凋亡、肿瘤侵袭等多种反应过程,高表达可增强肿瘤细胞与细胞基底膜和基质的黏附,从而导致肿瘤转移^[18-19]。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是一种特异的新生淋巴管刺激因子,可以刺激肿瘤细胞呈现高侵袭性行为,在有侵袭性生长和淋巴结转移的甲状腺癌中呈高表达^[20-21]。影响甲状腺癌预后的免疫组织化学标志物尚有许多,单一标志物无法对甲状腺癌的预后做出准确判断,多种标志物相结合为临床医师在甲状腺癌诊断、手术范围选择及预后评估提供有效参考。

(二) 低表达因素

p27 可负性调控甲状腺癌细胞周期 G1 期到 S 期的过程,控制细胞正常增殖、分化。刘池拽等^[22]指出, p27 蛋白与甲状腺癌的相关性表现为化学剂量关系,对细胞周期和细胞分化进行调节。CD56 定位于甲状腺癌细胞的细胞膜,是一种神经细胞黏附分子,是神经内分泌肿瘤的敏感标志物,表达缺失或降低与肿瘤的迁移能力、肿瘤的恶性种植及预后相关^[23]。伴有转移的 PTC 典型表现是 p27 免疫阴性和(或)CyclinD1 免疫阳性,而甲状腺源性转移性 PTC 甲状腺转录因子 1 和甲状腺球蛋白呈阳性。

四、分子生物学标志物

(一) BRAF 基因突变

BRAF 基因又名鼠类肉瘤滤过性毒菌致癌同源体 B1, 定位于 7 号染色体上, 编码 BRAF 激酶, BRAF 的编码产物在生长因子、激素的刺激下被激活, 在 RAS-RAF-MEK-ERK MAPK 信号转导通路中起着重要作用。BRAF 基因突变类型中 T1799A 点突变所占比例较高, 潘在兴等^[24]报道突变率为 61.62%。T1799A 点突变主要是位于第 15 外显子之上的第 1799 位核苷酸发生 T-A 的转换, 造成蛋白质产物中第 600 位的缬氨酸(V)被谷氨酸(E)替代(命名为 V600E)。BRAF 基因突变发生于包括甲状腺癌在内的多种恶性肿瘤中, 与甲状腺癌的发生、侵袭转移和复发密切相关, T1799A 突变成为甲状腺癌分子生物学专家研究最多的一种突变类型^[25-27]。

(二) RAS 基因突变

RAS 是一种原癌基因, 编码广泛, 相对分子质量 21 000, 其中与人类肿瘤密切相关的蛋白质家族成员有三类。RAS 基因突变后的编码产物 p21 蛋白能够结合并水解鸟苷三磷酸酶, 将信号转导通路中酪氨酸激酶与丝裂原活化蛋白激酶有效结合, 调节细胞增殖、分化和凋亡^[28]。有研究发现, RAS 基因突变与肿瘤过大、去分化生长、侵犯血管、远处转移、生存率下降等相关, RAS 基因在 FTC 中的突变发生率约为 57%^[29]。

(三) RET 基因重排

RET 基因位于染色体 10q11, 长约 60 kb, 含 21 个外显子, 突变比例最高的是 16 号外显子, 编码膜受体酪氨酸激酶蛋白, 可以调节细胞的增殖、生长、分化、迁移和凋亡, 在甲状腺滤泡旁细胞中高表达^[30-31]。目前认为, RET 基因重排与性别、年龄、环境、放射性辐射等密切相关, RET 基因重排中最常见的是 RET/PTC1 和 RET/PTC3。Su 等^[32]研究发现, 在无放射性辐射接触史的人群中, 女性 RET/PTC1 基因重排发生率较男性高; 在放射性辐射接触史和未成年人中, RET/PTC3 基因重排发生率高。

(四) 端粒酶逆转录酶启动子(telomerase reverse-transcriptase promoter, TERTp)突变

TERT 是端粒酶的催化亚基, 具有维持染色体完整性和基因组稳定性的功能, TERTp 突变可使端粒酶过表达, 引起细胞无限复制, 进而导致癌症发生。有研究报道, TERTp 突变在 PTC、FTC 的诊断中具有很高的特异度, TERTp 突变与患者年龄、

淋巴结转移、血管浸润、远处转移、肿瘤复发呈正相关, 与肿瘤大小的相关性目前尚未确定^[33]。

(五) PTEN 基因突变

PTEN 基因是一种具有磷酸酶活性的抑癌基因, 能够维持正常的物质代谢和内环境稳态, 诱导肿瘤细胞周期停止和程序性死亡, 调节细胞的粘连、移动和分化。PTEN 基因的低表达或缺失与肿瘤的进展及不良预后密切相关。研究发现, PTEN 基因表达与甲状腺癌的 TNM 分期、淋巴结转移呈负相关, 许多不同组织来源的人类肿瘤都存在着 PTEN 的异常^[34]。

(六) 其他基因

近年来, 影响甲状腺癌发生、发展及预后的相关基因, 如 p16、p53、IG20、PAX8-PPAR γ 等, 逐渐被发现, 相关基因突变及多个基因联合叠加作用是甲状腺癌发生、发展的重要危险因素之一。新一代测序技术的研发对探索新的肿瘤标志物、寻找与肿瘤发生发展的相关基因, 以及针对突变基因的靶向治疗药物等带来了重要的应用价值。

五、小结

虽然绝大多数甲状腺癌被视为“惰性”肿瘤, 但仍有小部分患者出现不良预后。甲状腺癌的发生、发展及预后受自身因素(如肿瘤大小、组织类型、淋巴结转移、临床分期等)、遗传因素(如家族遗传、免疫缺陷等)、免疫组织学标志物(如 CyclinD1、Galectin-3、p27 等)、分子生物学因素(如 BRAF 基因、RAS 基因、RET 基因等)等多种因素影响。因此, 综合分析影响甲状腺癌预后的各种因素, 根据预后因素的不同选择恰当的个体化综合治疗方案, 以尽可能降低发病率, 提高治愈率, 延长生存期。

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] 程若川, 杨婷婷. 2016 版中国甲状腺微小乳头状癌诊断与治疗专家共识解读[J]. *中国实用内科杂志*, 2019, 39(4): 351-357.
- [3] 高明, 魏松峰. 不断提高分化型甲状腺癌外科诊治规范化水平[J/CD]. *中华普外科手术学杂志(电子版)*, 2016, 10(5): 361-364.
- [4] 宋创业, 孟艳林, 尚培中, 等. 乳腺癌双侧甲状腺转移一例并文献复习[J]. *中华转移性肿瘤杂志*, 2019, 2(1): 47-50.
- [5] 张磊, 董云伟, 胡神保, 等. 美国癌症联合委员会甲状腺癌分期系统(第 8 版)修订对甲状腺乳头状癌分期的影响[J]. *中国*

- 癌症杂志, 2018, 28(7): 491-496.
- [6] Wang J, Liu J, Pan H, et al. Young age increases the risk of lymph node positivity in papillary thyroid cancer patients: A SEER data-based study[J]. Cancer Manag Res, 2018, 10: 3867-3873.
- [7] Magreni A, Bann DV, Schubart JR, et al. The effects of race and ethnicity on thyroid cancer incidence[J]. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, 2015, 141(4): 319-323.
- [8] 韩婧, 康骅. 甲状腺癌的发病现状及影响因素[J]. 实用预防医学, 2018, 25(7): 894-897.
- [9] 张荣天, 张多钧, 雷鸣, 等. 内蒙古西部地区甲状腺癌危险因素分析[J/CD]. 国际感染病学(电子版), 2019, 8(3): 211-212.
- [10] Găbora K, Bărbuș E, Peștean C, et al. Radiation induced thyroid carcinoma in Romania-effects of the Chernobyl fallout, a systematic review of observational studies[J]. Clujul Med, 2018, 91(4): 372-375.
- [11] 张虹, 陈建华, 魏巍, 等. 乌鲁木齐甲状腺癌相关危险因素调查研究[J]. 中国全科医学, 2016, 19(12): 1446-1450.
- [12] Roche AM, Fedewa SA, Shi LL, et al. Treatment and survival vary by race/ethnicity in patients with anaplastic thyroid cancer[J]. Cancer, 2018, 124(8): 1780-1790.
- [13] 郑向前, 候秀坤, 高明. 2017年第二版NCCN甲状腺肿瘤指南解读[J]. 中国肿瘤临床, 2018, 45(1): 14-17.
- [14] 陈孝平, 汪建平. 外科学[M]. 8版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 244.
- [15] Lu HZ, Qiu T, Ying JM, et al. Association between BRAFV600E mutation and the clinicopathological features of solitary papillary thyroid microcarcinoma[J]. Oncol Lett, 2017, 13(3): 1595-1600.
- [16] 吴光锋, 范瑞, 王博. 甲状腺乳头状癌中CK19 Galectin-3 CyclinD1 和 CD56 的表达和意义[J]. 实用医技杂志, 2017, 24(10): 1135-1137.
- [17] Mohamed DA, Shamlola MM. Immunohistochemical and morphometrical evaluation of well-differentiated thyroid tumor of uncertain malignant potential[J]. Indian J Pathol Microbiol, 2019, 62(1): 17-23.
- [18] 毛康, 徐建博, 杨彦民, 等. Galectin-3、IL-17 在甲状腺癌诊断中的应用价值[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2018, 39(3): 326-327.
- [19] Kaptan E, Sancar Bas S, Sancakli A, et al. Runt-related transcription factor 2 (Runx2) is responsible for Galectin-3 overexpression in human thyroid carcinoma[J]. J Cell Biochem, 2017, 118(11): 3911-3919.
- [20] 史剑飞, 卢北玲, 黄博, 等. 新生血管内皮生长因子EG-VEGF/PROK1 在肿瘤中的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(22): 3682-3686.
- [21] Mohamad Pakarul Razy NH, Wan Abdul Rahman WF, Win TT. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in thyroid nodular hyperplasia and papillary thyroid carcinoma: A tertiary health care centre based study[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2019, 20(1): 277-282.
- [22] 刘池拽, 师天雄, 邓建伟, 等. p27 蛋白在结节性甲状腺肿和甲状腺癌中的表达及意义[J]. 热带医学杂志, 2011, 11(6): 641-643.
- [23] Abdou AG, Abdelwahed M, Said A, et al. Evaluation of the diagnostic value of emerin and CD56 in papillary thyroid carcinoma - an immunohistochemical study[J]. J Immunoassay Immunochem, 2018, 39(5): 521-537.
- [24] 潘在兴, 蒋翡翎, 姚敏, 等. BRAF^{T1799A} 在甲状腺乳头状癌患者外周血中的表达及其临床意义[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2018, 10(4): 246-251.
- [25] 王松, 项承, 王平. 甲状腺癌相关基因检测进展及意义[J]. 中国实用外科杂志, 2019, 39(3): 268-270, 274.
- [26] Xu X, Ma X, Zhang X, et al. Detection of BRAF V600E mutation in fine-needle aspiration fluid of papillary thyroid carcinoma by droplet digital PCR[J]. Clin Chim Acta, 2019, 491: 91-96.
- [27] Zhang X, Wang L, Wang J, et al. Immunohistochemistry is a feasible method to screen BRAF V600E mutation in colorectal and papillary thyroid carcinoma[J]. Exp Mol Pathol, 2018, 105(1): 153-159.
- [28] Valvo V, Nucera C. Coding molecular determinants of thyroid cancer development and progression[J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2019, 48(1): 37-59.
- [29] Xing M. Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2013, 13(3): 184-199.
- [30] 王欣怡, 白俊文. 甲状腺癌的相关基因 BRAF、RET、RAS 研究新进展[J]. 重庆医学, 2018, 47(36): 4631-4634.
- [31] Kure S, Wada R, Naito Z. Relationship between genetic alterations and clinicopathological characteristics of papillary thyroid carcinoma[J]. Med Mol Morphol, 2019, 52(4): 181-186.
- [32] Su X, Li Z, He C, et al. Radiation exposure, young age, and female gender are associated with high prevalence of RET/PTC1 and RET/PTC3 in papillary thyroid cancer: A Meta-analysis[J]. Oncotarget, 2016, 7(13): 16716-16730.
- [33] Vuong HG, Long NP, Anh NH, et al. Papillary thyroid carcinoma with tall cell features is as aggressive as tall cell variant: A Meta-analysis[J]. Endocr Connect, 2018, 7(12): R286-R293.
- [34] 李仕亮, 孙纷纷, 邵国安, 等. 甲状腺癌中 PTEN 蛋白表达与 BRAF~(V600E) 突变的相关性研究[J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25(6): 871-875.

(收稿日期:2019-06-29)

(本文编辑:丁文珠)

宋创业, 严丽, 孟艳林, 等. 甲状腺癌发生发展及预后相关影响因素[J/CD]. 中华普通外科学文献(电子版), 2020, 14(1): 72-75.