

文章编号 1006-8147(2018)05-0429-04

论 著

甲状腺乳头状癌临床病理学特征与肥胖的相关性研究

彭泽椿, 郑向前, 高明

(天津医科大学肿瘤医院甲状腺颈部肿瘤科, 国家肿瘤临床医学研究中心, 天津市“肿瘤防治”重点实验室, 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心, 天津 300060)

摘要 目的:探讨甲状腺乳头状癌临床病理学特征与体质量指数(BMI)的相关性。方法:回顾分析2015年5月-2016年7月收治行手术治疗并且术后病理回报为甲状腺乳头状癌的1131例患者临床资料,通过单因素、多因素方法比较不同BMI指数的患者甲状腺乳头状癌的临床病理学特征。结果:单因素分析结果显示超体质量组和肥胖组较体质量正常组的性别、年龄、侵出包膜、肿瘤直径、TNM分期差异有统计学意义($P<0.017$)。多因素分析结果显示超体质量组较正常体质量组III、IV期肿瘤发生风险升高($OR=1.955, P<0.001$)。肥胖组较正常体质量组肿瘤侵出包膜风险($OR=1.951, P=0.005$)和T_{2/3/4}期比例升高($OR=2.280, P<0.001$)。结论: BMI与甲状腺乳头状癌的侵袭性有关,超体质量组的甲状腺乳头状癌III、IV期肿瘤和肥胖组肿瘤侵出包膜发生风险升高。

关键词 甲状腺乳头状癌;肥胖;体质量指数;临床病理学特征

中图分类号 R736.1

文献标志码 A

Correlation between body mass index and clinicopathological characteristics of papillary thyroid carcinoma

PENG Ze-chun, ZHENG Xiang-qian, GAO Ming

(Department of Thyroid and Neck Tumor, Cancer Institute and Hospital, Tianjin Medical University, National Clinical Research Center of Cancer, Tianjin Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin's Clinical Research Center for Cancer, Tianjin 300060, China)

Abstract **Objective:** To explore the relationship between body mass index (BMI) and clinicopathological characteristics of papillary thyroid carcinoma (PTC). **Methods:** From May 2015 to July 2016, clinical data of 1131 patients with PTC were retrospectively analyzed. Association between clinicopathological characteristics of PTC and BMI were assessed by univariate and multivariate analysis. **Results:** In our study, univariate analysis showed that the difference of factors such as sex, age, extrathyroidal extension (ETE), tumor diameter and TNM stage in overweight group and obese group had statistical significance ($P<0.017$). The risk for advanced stage in overweight group was increased with $OR=1.955, P<0.001$, compared to normal weight group. The risk for ETE and T_{2/3/4} stage in obese group were increased with $OR=1.951, P=0.005$ and $OR=2.280, P<0.001$, compared to normal weight group. **Conclusion:** BMI is associated with aggressive features of PTC. The risk for III/IV stage of the patients with PTC in overweight group and the ETE of the patients with PTC in obese group would increase.

Key words papillary thyroid carcinoma; obesity; body mass index; clinicopathological characteristics

甲状腺癌是近年来发病率增长速度最快的恶性肿瘤之一^[1],约占甲状腺结节的5%,全身恶性肿瘤的1%^[2-3]。甲状腺乳头状癌是其最常见的病理类型^[4]。近几十年来,甲状腺乳头状癌发病率逐年升高,尽管超声技术的进步以及颈部影像学检查应用的增加使得甲状腺微小乳头状癌的早期诊断率升高,但仍不能完全解释近几十年来甲状腺乳头状癌发病率的升高,尤其是肿瘤体积>1 cm和III、IV期甲状腺乳头状癌发病率升高的现象^[5]。与此同时,近30年来,在全球范围内人群的超体质量和肥胖率已升高至接近原来的2倍。体质量指数(body mass index,

BMI)是临床最常用的肥胖评价指标,BMI ≥ 25 kg/m²的人口已超过35%^[6]。2016年,国际癌症研究协会(Association for International Cancer Research, AICR)在癌症和肥胖的流行病学研究中发现,肥胖是许多肿瘤发病风险增加的一个独立危险因素,包括肝癌、胰腺癌和食管腺癌在内的患者的体质量指数与癌症风险呈明显量效关系^[7]。而近年来,已有多项研究表明,肥胖是甲状腺乳头状癌发病风险增加的一个明确的高危因素^[8],但对于肥胖与甲状腺乳头状癌的临床病理学特征的相关性仍不十分明确^[9],并且国外学者的研究在使用BMI这一指标时,往往使用的是欧美人群的肥胖分类标准(BMI<18.5 kg/m²为体质量过低,18.5 \leq BMI<25.0 kg/m²为体质量正常,

作者简介 彭泽椿(1992-),男,硕士在读,研究方向:甲状腺颈部肿瘤;通信作者:高明, E-mail: gaoming68@aliyun.com。

25.0 \geq BMI < 30.0 kg/m² 为超体质量, BMI \geq 30.0 kg/m² 为肥胖), 这种分类标准并不适用于亚洲人群。本研究将采用世界卫生组织(WHO)推荐中国人 BMI 分类标准, 探讨不同 BMI 指数的患者中, 甲状腺乳头状癌的临床病理学特征有无差异。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2015 年 5 月–2016 年 7 月天津医科大学肿瘤医院收住院行手术治疗且术后病理回报为甲状腺乳头状癌(包括甲状腺微小乳头状癌)的患者 1 326 例, 实际入组 1 131 例的病例资料, 所有患者本次入院前均无甲状腺手术史, 无抗甲状腺药物及甲状腺素服用史。

1.2 方法 回顾分析患者入院时的性别、年龄、是否绝经以及血清促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)水平、血脂水平等临床资料, 结合患者术后病理特征, 包括肿瘤直径、淋巴结转移、多灶性、侵出包膜以及基于第七版国际抗癌联盟(Union for International Cancer Control, UICC)/美国癌症联合会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)的 TNM 分期等影响预后的危险因素进行分析。回顾患者入院手术时的身高和体重公斤数, 计算 BMI 并根据 WHO 推荐的中国人肥胖分类标准, BMI < 18.5 kg/m² 为体质量过低, 18.5 \leq BMI < 24.0 kg/m² 为体质量正常, 24.0 \geq BMI < 28.0 kg/m² 为超体质量, BMI \geq 28.0 kg/m² 为肥胖^[10], 比较各组间病理特征差异。

1.3 统计学分析 采用 SPSS19.0 版本软件进行统计学处理。应用 χ^2 检验、Fisher 精确检验和 Bonferroni 方法进行单因素分析, 采用逻辑回归分析进行多因素分析, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 基本临床生物学特征 入组患者中男性 246 例, 女性 885 例, 其中已停经者 347 例(39.2%)。年龄为 18~72 岁, 平均年龄为(45.22 \pm 10.44)岁, 中位年龄 46 岁, 年龄 < 45 岁的 529 例(46.8%), 年龄 \geq 45 岁 602 例(53.2%)。高脂血症 593 例(52.4%), BMI 为 16.37~48.33 kg/m², 平均 BMI 为 25.69 \pm 3.89, 肿瘤侵出包膜 733 例(64.8%), 多灶肿瘤 221 例(19.5%), 合并淋巴结转移 463 例(40.9%)。在 T 分期中, T1 期患者 395 例(34.9%), T_{2/3/4} 期患者 736 例(65.1%); N1 期 463 例(40.9%); NM 分期中, I 期和 II 期 706 例(62.4%), III 期和 IV 期 425 例(37.6%)(表 1)。

2.2 单因素分析结果 BMI 与性别、年龄以及肿瘤病理特征中的淋巴结转移、侵出包膜、T 分期、N 分期以及 TNM 分期有相关性。超体质量组较正常体质量组的性别、年龄、淋巴结转移、TNM 分期有显著

性差异($P < 0.017$)。肥胖组较正常体质量组的性别、年龄、侵出包膜、T 分期和 TNM 分期有显著性差异($P < 0.017$)(表 2)。

2.3 多因素分析结果 将性别、年龄、高脂血症、血清 TSH 等因素纳入 Logistic 回归模型显示, 超体质量组较体质量正常组的男性比例($OR = 2.622, P < 0.001$)、高龄比例($OR = 2.705, P < 0.001$)和 III/IV 期肿瘤比例($OR = 1.955, P < 0.001$)升高。肥胖组较正常体质量组的男性比例($OR = 5.455, P < 0.001$)、高龄比例($OR = 1.422, P = 0.045$)、侵出包膜风险($OR = 1.951, P = 0.005$)和 T_{2/3/4} 期比例($OR = 2.280, P < 0.001$)升高。在肥胖组中, 肿瘤体积更大($OR = 1.157, P = 0.441$), 多灶肿瘤($OR = 1.506, P = 0.057$)的发生风险升高, 但是统计学上并无意义(表 3)。

2.4 女性患者分析结果 在女性患者中, 超体质量组患者较体质量正常组的高龄比例($OR = 4.726, P < 0.001$)和 III/IV 期肿瘤比例($OR = 1.865, P < 0.001$)明显升高; 肥胖组的肿瘤侵出包膜($OR = 1.869, P = 0.028$)和 T_{2/3/4} 期($OR = 2.292, P = 0.005$)的发生风险明显升高(表 4)。在男性患者中, 未见显著性差异。

表 1 1 131 例甲状腺乳头状癌患者的临床病理学特征

Tab 1 Clinicopathological characteristics of 1 131 patients with papillary thyroid carcinoma

临床病理参数	n=1 131
性别	
女性	885(78.3%)
男性	246(21.8%)
年龄, 平均数(方差)	45.22 \pm 10.44
<45 岁	529(46.8%)
\geq 45 岁	602(53.2%)
高脂血症	593(52.4%)
绝经	347(30.7%)
肿瘤直径	
<1 cm	644(56.9%)
\geq 1 cm	487(43.1%)
侵出包膜	733(64.8%)
淋巴结转移	463(40.9%)
多灶肿瘤	221(19.5%)
T 分期	
T1	395(34.9%)
T2	3(0.3%)
T3	726(64.2%)
T4	7(0.6%)
N 分期	
N ₀	668(59.1%)
N _{1a}	318(28.1%)
N _{1b}	145(12.8%)
TNM 分期	
I/II	706(62.4%)
III/IV	425(37.6%)

表 2 低体质量组、超体质量组和肥胖组较体质量正常组单因素分析
Tab 2 Univariate analysis of underweight, overweight and obese groups compared with normal weight group

临床病理参数	低体质量组, <i>n</i> =11(1.0%)	体质量正常组, <i>n</i> =389(34.4%)	超体质量组, <i>n</i> =459(40.6%)	肥胖组, <i>n</i> =272(24.0%)
性别				
女性	10(90.9%)	348(89.5%)	359(78.2%)	168(61.8%)
男性	1(9.1%)	41(10.5%)	100(21.8%)	104(38.2%)
<i>P</i>	1 ^a		0.001 ^b	0.001 ^c
年龄				
<45 岁	7(63.6%)	234(60.2%)	154(33.6%)	134(49.3%)
≥45 岁	4(36.4%)	155(39.8%)	305(66.4%)	138(50.7%)
<i>P</i>	1 ^a		0.001 ^b	0.006 ^c
肿瘤直径				
≥1 cm	6(54.5%)	162(41.6%)	187(40.7%)	132(48.5%)
<i>P</i>	0.538 ^a		0.790 ^b	0.080 ^c
淋巴结转移	6(54.5%)	176(45.2%)	162(35.3%)	119(43.8%)
<i>P</i>	0.541 ^a		0.003 ^b	0.704 ^c
侵出包膜	7(63.6%)	237(60.9%)	290(63.2%)	199(73.2%)
<i>P</i>	1 ^a		0.551 ^b	0.003 ^c
多灶肿瘤	2(18.2%)	62(15.9%)	95(20.7%)	62(22.8%)
<i>P</i>	0.691 ^a		0.075 ^b	0.026 ^c
T 分期				
T _{2/3/4}	7(63.6%)	238(61.2%)	290(63.2%)	201(73.9%)
<i>P</i>	1 ^a		0.639 ^b	0.001 ^c
N 分期				
N _i	6(54.5%)	176(45.2%)	162(35.3%)	119(43.8%)
<i>P</i>	0.553 ^a		0.002 ^b	0.656 ^c
TNM 分期				
Ⅲ/Ⅳ	2(18.2%)	109(28.0%)	207(45.1%)	107(39.3%)
<i>P</i>	0.735 ^a		0.001 ^b	0.002 ^c

a. 低体质量组与体质量正常组比较; b. 超体质量组与体质量正常组比较; c. 肥胖组与体质量正常组比较

表 3 不同 BMI 指数的临床病理学特征多因素 Logistic 回归分析
Tab 3 Multivariate logistic regression analysis of clinicopathological characteristics in different BMI groups

组别	临床病理参数	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
低体质量组 (<i>n</i> =11)	肿瘤直径≥1 cm	0.469	1.650	0.425–6.400
	淋巴结转移	0.523	1.619	0.369–7.095
	N _i 期	0.545	1.578	0.360–6.910
超体质量组 (<i>n</i> =459)	性别	0.001	2.622	1.739–3.954
	年龄	0.001	2.705	2.011–3.638
	淋巴结转移	0.056	0.728	0.526–1.008
	N1 期	0.046	0.719	0.520–0.994
	Ⅲ/Ⅳ 期	0.001	1.955	1.389–2.752
肥胖组 (<i>n</i> =272)	性别	0.001	5.455	3.570–8.336
	年龄	0.045	1.422	1.008–2.007
	侵出包膜	0.005	1.951	1.224–3.111
	T _{2/3/4} 期	0.001	2.280	1.411–3.683
	Ⅲ/Ⅳ 期	0.969	0.992	0.663–1.484

表 4 女性患者不同 BMI 组别临床病理参数的单因素和多因素分析
Tab 4 Univariate and multivariate logistic regression analysis of clinicopathological characteristics in different BMI groups of female with PTC

组别	临床病理参数	单因素 <i>P</i>	多因素 <i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
低体质量组 (<i>n</i> =10)		*	*	*	*
超体质量组 (<i>n</i> =359)	年龄	0.001	0.001	4.726	2.208–10.118
	N 分期	0.001	0.068	0.718	0.503–1.024
	TNM 分期	0.001	0.005	1.865	1.212–2.868
肥胖组 (<i>n</i> =168)	年龄	0.001	0.515	1.426	0.490–4.148
	侵出包膜	0.007	0.028	1.869	1.071–3.264
	T 分期	0.002	0.005	2.292	1.278–4.107
	TNM 分期	0.001	0.621	1.141	0.676–1.925

* 无统计学意义

3 讨论

甲状腺癌作为内分泌系统中最常见的恶性肿瘤,近 20 年来,其发病率逐年上升,到 2012 年,中国新发例数和死亡例数已占到全球的 15.6% 和 13.8%^[11]。甲状腺乳头状癌是甲状腺癌中最常见的组织学类型,约占其发病率的 70%^[4]。近几十年来,包括Ⅲ、Ⅳ期甲状腺乳头状癌在内的甲状腺乳头状癌发病率日益增高,甲状腺超声检查技术的进步,细针穿刺活检应用增多以及其他颈部影像学检查的偶然发现并不能完全解释,有学者推测可能还受环境和生活方式等其他因素的影响^[5]。与此同时,已有多项有关肥胖和肿瘤的流行病学研究发现,子宫内膜癌、结直肠癌、乳腺癌、甲状腺癌和前列腺癌患者的发病风险与其 BMI 密切相关。越来越多的研究表明肥胖还参与了肿瘤的生长、侵袭和转移过程,与肿瘤的恶性生物学特性联系紧密^[7-8, 12]。令人担忧的是,随着我国城市化进程的发展,超重和肥胖患者大量出现,我国人群不再是低体质量指数的瘦小人群。有数据显示,我国的超体质量和肥胖人群已接近总人口的 1/4^[13]。在本研究中,低体质量患者仅 11 例,仅占入组患者的 1%,而超体质量和肥胖人群则占到 64.6%。肥胖与甲状腺乳头状癌这两大疾病的流行病学在时间趋势上有明显的相关性,提示肥胖这一危险因素在甲状腺乳头状癌的发生和发展中扮演着重要的角色^[8-9]。

目前,肥胖与甲状腺乳头状癌病理特征的关系仍存在争议^[9]。有研究发现,随着 BMI 的增加,甲状腺乳头状癌患者的肿瘤腺外侵犯风险相应增加,与肿瘤的大小和分期有密切联系^[14-15]。本研究结果显示,超体质量组和肥胖组的男性和高龄患者比例均

明显升高,超体质量组患者 III、IV 期肿瘤比例升高,肥胖组的肿瘤侵出包膜和 T_{2/3/4} 期发生风险明显升高,但是肿瘤大小、淋巴结转移和多灶肿瘤与 BMI 并无明显相关性。但是 Kim 等^[16]研究却发现高龄的甲状腺乳头状癌患者,BMI 与淋巴管侵犯、淋巴结转移和肿瘤多灶性等肿瘤侵袭性相关。此外,还有研究发现,肿瘤直径>1 cm 时,合并肥胖的患者术后肿瘤残留和局部复发风险明显升高^[17]。但也有研究持相反观点,认为肥胖和甲状腺乳头状癌的临床病理特征和复发无明显相关性^[18-19]。值得注意的是,临床上 BMI 作为评估肥胖的唯一标准时会有一定的局限性,尤其在反映向心性肥胖时缺乏特异性^[20-21]。这可能是上述研究结论差异的一个重要原因。我们期待在未来的进一步研究中,建立包含 BMI、腹围指数等更加全面的肥胖评价指标体系。

目前,肥胖与肿瘤的相关分子机制研究表明肥胖可以通过多种肥胖相关因子和代谢途径促进肿瘤的侵袭和转移^[9,22-23]。脂联素(adiponectin)可减少血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和 B 细胞淋巴瘤因子-2(B-cell lymphoma, Bcl-2)表达,增加 P53 等抑癌因子的活性从而抑制肿瘤的生长和存活。肥胖引起脂联素下降及其受体表达缺失可能是其促进甲状腺乳头状癌进展的重要机制之一。瘦素(leptin)也称肥胖抑素,可引起 VEGF、白介素-6(interleukin 6, IL-6)以及肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)等表达增加,从而促进肿瘤的进展和转移^[24]。瘦素及其受体过度表达与甲状腺癌的侵袭性有明显相关性^[25]。这些机制的发现不仅揭示了肥胖这一危险因素在甲状腺癌发生、发展中潜在的分子学基础,亦提供了未来新的治疗方向。

综上所述,肥胖与甲状腺乳头状癌的发病风险、肿瘤的侵袭性密切相关。通过定期锻炼以及合理饮食等健康生活方式控制体重,减少肥胖发生,应是甲状腺乳头状癌患者或者高危人群的重要防治手段之一。

参考文献:

- [1] McGuire S. World cancer report 2014. Geneva, Switzerland: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, WHO press, 2015[J]. Adv Nutr, 2016, 7(2):418
- [2] Nix P, Nicolaides A, Coatesworth A P. Thyroid cancer review 1: presentation and investigation of thyroid cancer[J]. Int J Clin Pract, 2005, 59(11):1340
- [3] Mackenzie E J, Mortimer R H. Thyroid nodules and thyroid cancer[J]. Med J, 2004, 180(5):242
- [4] Mansour J, Sagiv D, Alon E, et al. Prognostic value of lymph node ratio in metastatic papillary thyroid carcinoma[J]. J Laryngol Otol, 2017, 132(1):8
- [5] Enewold L, Zhu K, Ron E, et al. Rising thyroid cancer incidence in the United States by demographic and tumor characteristics, 1980-2005[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2009, 18(3):784
- [6] Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013[J]. Lancet, 2014, 384(9945):766
- [7] Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, et al. Body fatness and Cancer - Viewpoint of the IARC working group [J]. N Engl J Med, 2016, 375(8):794
- [8] Ma J, Huang M, Wang L, et al. Obesity and risk of thyroid cancer: evidence from a meta-analysis of 21 observational studies[J]. Medical Science Monit, 2015, 21:283
- [9] 吴长华, 王亮, 陈万军. 肥胖与甲状腺癌[J]. 肿瘤, 2016, 36(7):829
- [10] Barzin M, Hosseiniapanah F, Fekri S, et al. Predictive value of body mass index and waist circumference for metabolic syndrome in 6-12-year-olds[J]. Acta Paediatr, 2011, 100(5):722
- [11] 董芬, 张彪, 单广良. 中国甲状腺癌的流行现状和影响因素[J]. 中国癌症杂志, 2016, 26(1):47
- [12] De Pergola G, Silvestris F. Obesity as a major risk factor for cancer[J]. J Obes, 2013, 2013:291546
- [13] 武阳丰, 马冠生, 胡永华, 等. 中国居民的超重和肥胖流行现状[J]. 中华预防医学杂志, 2005, 39(5):316
- [14] Kim H J, Kim N K, Choi J H, et al. Associations between body mass index and clinico-pathological characteristics of papillary thyroid cancer[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2013, 78(1):134
- [15] Liu Z, Maimaiti Y, Yu P, et al. Correlation between body mass index and clinicopathological features of papillary thyroid microcarcinoma[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(9):16472
- [16] Kim S H, Park H S, Kim K H, et al. Correlation between obesity and clinicopathological factors in patients with papillary thyroid cancer[J]. Surg Today, 2014, 45(6):723
- [17] Trésallet C, Seman M, Tissier F, et al. The incidence of papillary thyroid carcinoma and outcomes in operative patients according to their body mass indices[J]. Surgery, 2014, 156(5):1145
- [18] Kwon H, Kim M, Choi Y M, et al. Lack of associations between body mass index and clinical outcomes in patients with papillary thyroid carcinoma[J]. Endocrinol metab (Seoul), 2014, 30(3):305
- [19] Paes J E, Hua K, Nagy R, et al. The relationship between body mass index and thyroid cancer pathology features and outcomes: a clinicopathological cohort study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(9):4244
- [20] Jankowska E W, Medras M, Rogucka E A. Body mass index, waist/hip ratio and androgen-estrogen activity in younger versus older Polish men[J]. Aging Male, 2000, 3(4):177
- [21] Rosen E D, Spiegelman B M. What we talk about when we talk about fat[J]. Cell, 2014, 156(1-2):20
- [22] Marcello M A, Cunha L L, Batista F A, et al. Obesity and thyroid cancer[J]. Endocr Relat Cancer, 2014, 21(5):T255
- [23] 李文雅, 刘旭东, 孙雷, 等. 肥胖与肿瘤相关分子机制研究进展[J]. 实用肿瘤杂志, 2017, 32(5):470
- [24] Vansaun M N. Molecular pathways: adiponectin and leptin signaling in cancer[J]. Clin Cancer Res, 2013, 19(8):1926
- [25] Fan Y L, Li X Q. Expression of leptin and its receptor in thyroid carcinoma: distinctive prognostic significance in different subtypes[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2014, 83(2):261