

· 综 述 ·

甲状腺乳头状微小癌的研究进展

姚庆春^{1*}, 姜 涛¹, 窦京涛²

(¹吉林油田总医院内分泌科, 松原 138000; ²解放军总医院内分泌科, 北京 100853)

【摘 要】甲状腺癌是最常见的内分泌系统恶性肿瘤, 其中甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)占80%左右。甲状腺乳头状微小癌(papillary thyroid microcarcinoma, PTMC)是指直径 $\leq 1.0\text{cm}$ 、无论有无淋巴结转移或远处转移的PTC。近年, 随着甲状腺超声技术的不断发展和广泛应用, 其临床检出率呈上升趋势。一般认为PTMC的恶性程度较低, 总体预后良好。但也有文献报道在诊断PTMC的同时已发现存在区域淋巴结转移或远处转移。本文就PTMC的流行病学、临床生物学以及分子生物学特点作一综述。

【关键词】甲状腺乳头状微小癌; 临床特点; BRAF基因; 人类

【中图分类号】 R58

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2014.000183

Research progress in papillary thyroid microcarcinoma

YAO Qing-Chun^{1*}, JIANG Tao¹, DOU Jing-Tao²

(¹Department of Endocrinology, General Hospital of Jilin Oil Field, Songyuan 138000, China; ²Department of Endocrinology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【Abstract】 Thyroid cancer is the most common malignancy in endocrine system, and papillary thyroid carcinoma (PTC) accounts for about 80% of thyroid cancer. Papillary thyroid microcarcinoma (PTMC) refers to the PTC with the diameter less than 1.0cm, with or without lymph nodes metastases or distant metastases. In recent years, with the rapid development and wide application of ultrasonic technology, its detection rate is in a trend of increasing. Generally, PTMC is considered to be in lower malignancy and with good prognosis. However, there are still some reports indicating PTMC have been regional or distant metastasis in lymph nodes when PTMC is diagnosed. In this paper, we reviewed the epidemiological, clinical, biological and molecular biological characteristics of PTMC.

【Key words】 papillary thyroid microcarcinoma; clinical features; BRAF gene; human

Corresponding author: YAO Qing-Chun, E-mail: yqc-64@163.com

甲状腺乳头状微小癌(papillary thyroid microcarcinoma, PTMC)是甲状腺癌中最常见的一种类型, 随着甲状腺超声技术的不断发展和广泛应用, PTMC检出诊断率高, 一般认为PTMC的恶性程度较低, 总体预后良好。但有一部分患者具有传统甲状腺癌的高危临床病理特点, 而BRAF基因[v-RAF小鼠肉瘤病毒癌基因同源体B1, v-RAF murine sarcoma viral oncogene homolog B1]突变检测可能有助于PTMC的早期发现、诊断和治疗, 有利于评估和改善PTMC的预后。本文就PTMC临床和分子生物学特点作一综述。

1 PTMC的流行病学

临床上甲状腺乳头状癌(papillary thyroid

carcinoma, PTC)的诊断一般不难, 但PTMC因不易被打及, 故很难被发现。对非甲状腺癌死亡者的尸检结果显示, PTMC的患病率高达36%。美国流行病学调查发现, PTC的发病率明显上升, 其中将近50%的新发PTC为PTMC。1945~1955年, PTMC发病率增加19%, 而1988~2004年, 增加35%~49%^[1]。有研究报道, 2003年在 ≥ 45 岁的新发PTC患者中, $< 1.0\text{cm}$ 的占43%, 而在 < 45 岁患者中, 则占34%。日本的系列研究则报道在6000多例PTC患者中, PTMC占42.8%。国内的大样本结果显示, PTMC占PTC的38.2% (1124/2939)^[2], 也有高达65.9%的报道(114/173)。PTMC多以女性为多, 约占84%^[3]。

2 PTMC的临床生物学特点

2.1 PTMC的超声特点

超声检查是早期发现PTMC的重要手段。典型的PTMC超声特点是形态不规则、边界不清晰、多毛糙、实性不均匀低回声结节、纵横比 ≥ 1 、可见微小钙化、周边无声晕、以内部血流为主等^[4]。边界是否模糊是判断侵袭性乳头状癌的重要超声特征。而PTMC边界的清晰或模糊取决于肿瘤的侵犯程度。结合术后病理发现,如果癌组织没有或者对周围组织浸润不明显,则超声图像上的结节边界较清晰^[4]。PTMC的钙化发生率高于直径 $\geq 1\text{cm}$ 的PTC,尤其是 $\leq 1\text{mm}$ 的微钙化基本可反映病理中的砂粒体存在,高度提示乳头状癌的诊断。有报道微小钙化诊断PTMC的敏感性和特异性分别为62.2%和97.8%,是超声诊断PTMC的重要依据。研究还发现当颈淋巴结出现微钙化或囊性变时,诊断PTMC的特异性高达95.6%。因此常规进行颈淋巴结超声检查对发现和鉴别PTMC非常重要。

此外,B超引导下的细针穿刺细胞学检查对术前诊断PTMC很有价值,其诊断准确率高达98%、特异性为88%,假阳性率和假阴性率分别为1.3%和8.7%^[5]。

2.2 PTMC的组织学特点

PTMC的最后诊断依赖于病理学检查。真性复杂分支的乳头结构、间充质纤维化、浸润性生长等是PTMC病理诊断的主要依据。具有诊断意义的细胞核有以下3个特征。(1)毛玻璃样核:核染色质细致而弥散,核淡染,水样透明,核膜清晰增厚,核仁小;(2)核内包涵体:为胞浆突入核内而形成的边界清楚的嗜酸性包涵体;(3)核沟:是由于核形状高度不规则,核膜折叠而成^[6]。

2.3 PTMC的临床特点

研究表明,PTMC的平均直径为0.6mm,30%~40%的病例有多灶性改变,20%的患者累及双侧甲状腺;25%~43%的PTMC患者有颈淋巴结转移,甲状腺外转移占15%~21%,3.5%的患者有血管浸润,远处转移占1.0%~2.8%^[1]。

国内报道微小癌的淋巴结转移率与国外报道相似,为20%~40%,且VI区为颈淋巴结转移的关键区域^[7]。现在一般认为PTMC癌灶的大小与颈淋巴结转移之间存在密切联系。研究发现当PTMC的最大直径 $\geq 0.7\text{cm}$ 时,更易出现颈淋巴结转移,其转移率为30.7%,而最大直径 $< 0.7\text{cm}$ 的PTMC转移

率仅为4.7%,提示对直径 $\geq 0.7\text{cm}$ 的PTMC,行VI区颈淋巴结清扫术,是一种有效的治疗方法。研究还发现病灶位于甲状腺上极与颈淋巴结转移密切相关,这可能与甲状腺上极癌灶中的癌细胞更易通过甲状腺上动脉周围的淋巴回流系统到达颈部淋巴结有关^[7]。

PTMC的淋巴结转移是受多因素影响的。对一组284例的PTMC患者的分析显示,年龄 < 45 岁、肿瘤直径 $\geq 5\text{mm}$ 、多灶性和甲状腺外浸润是颈淋巴结转移的重要危险因素^[8]。另外一组对117例PTMC的回顾性分析显示,年龄 ≤ 43 岁和癌灶最大径是反映中央区淋巴结转移的重要因素^[9]。最近对国内PTMC患者的大样本分析发现,男性、年龄 ≤ 45 岁、多灶性、甲状腺外浸润、肿瘤直径 $> 6\text{mm}$ 是中央区淋巴结转移的危险因素^[2]。

PTMC患者的远处转移率非常低,国外文献报道仅为0.20%~2.85%。

2.4 PTMC的转归

对PTMC患者的长期随访结果显示,PTMC患者总体生存率与普通人群没有明显区别,其20年和40年的复发率分别为6%和9%。多灶性和淋巴结转移是预测复发的重要危险因素。国内对PTMC患者的一项近60个月的随访研究未发现复发、死亡或远处转移。另一项对PTMC患者平均33个月的随访中,复发率不到1%^[2]。荟萃分析发现PTMC术后首次复发与男性、肿瘤直径 $> 5\text{mm}$ 、术前诊断淋巴结阳性、多发病灶、侵及包膜等因素有关,而与年龄 > 45 岁无关^[10]。

有研究认为可能存在着几种类型的PTMC,有的PTMC预后非常好,但也有一部分PTMC的淋巴结转移、远处转移和复发率与传统的PTC没有差别。这就对微小癌的处理发生了争议:过度手术会造成很多相关并发症,但问题是某些患者的微小癌会复发,甚至死亡,尤其是那些具有传统高危临床病理特点的患者。有学者认为PTMC可分为3种类型:第一类为偶发型PTMC,患者没有任何症状,属于最低危,每6~12个月随访一次甲状腺B超即可;第二类为低危型,如果在随访中病灶增大,则需行手术切除;第三类为高危型,患者多有症状,需尽快手术治疗,并继之以同位素治疗和抑制促甲状腺激素治疗^[11]。

3 PTMC的分子生物学研究

3.1 BRAF基因突变与PTMC

正如上文所述,如何在术前识别高危PTMC患

者是非常重要的。对PTC分子发病机制的研究发现, 高频率的BRAF基因突变与疾病的发生、发展和侵袭性等有密切关系^[12]。甲状腺癌中的BRAF基因突变主要是第15外显子上第1799个核苷酸中胸腺嘧啶到腺嘌呤的转化(T1799A), 即密码子600中缬氨酸(Val)被谷氨酸(Glu)替代(V600E)。V600E突变正好位于BRAF基因的活性区域上, 可持续激活RAS/RAF/MEK/MAPK信号通路, 促使甲状腺细胞不断增殖, 也促使高分化乳头状癌细胞向低分化和未分化癌细胞发展。PTC中BRAF基因的突变率约为45%, PTMC中的BRAF突变率略低一些, 为15%~38%。但韩国PTMC患者的BRAF突变高达52%~63%。有报道在直径<5mm的PTMC中, 突变率仅为18%。国内报道约为35%^[13,14]。

BRAF基因突变不仅对于PTC术前诊断、预后评估、制定辅助治疗方案有重要价值, 它甚至也与PTMC患者的多项高危临床病理指标, 如甲状腺外浸润、淋巴结转移、疾病的晚期(Ⅲ/Ⅳ期)和向肺或骨的远处转移, 以及疾病的复发甚至死亡率等有密切关系。有报道2/3的有外侧区颈淋巴结转移的PTMC患者、3/4的甲状腺外浸润的PTMC患者BRAF突变阳性。这些结果都提示BRAF突变的PTMC患者侵袭性更高, 预后更差^[13]。

BRAF突变还可以在甲状腺细针穿刺活检(fine needle aspiration biopsy, FNAB)标本中进行, 其检测结果与取自手术标本的检测结果有95%的一致性^[14]。研究表明甲状腺FNAB的BRAF突变结果同样可以预报多灶性病变、甲状腺外浸润、较高的肿瘤分期和淋巴结转移, 其中以BRAF突变的预报价值最大^[14]。但研究并未发现BRAF突变与PTMC患者B超特点之间的关系。在术前开展甲状腺FNAB并行BRAF突变检测, 对于评估PTMC患者的病情轻重、决定手术的范围和程度、是否需要进一步的同位素治疗以及如何随访都有很大的指导意义。

3.2 PTMC的免疫组化标志

p53基因参与调控细胞周期。对PTMC标本的免疫组化染色并未发现该基因表达与PTMC临床生物学指标之间的关系, 这很可能是由于p53多出现于肿瘤晚期, 而PTMC则多为早期病变。Kir67是细胞增殖与肿瘤进展的标志。与p53一样, Kir67也很少表达于PTMC标本, 这可能也与PTMC处于肿瘤早期发展阶段有关。环氧合酶2(Cox-2)在各种刺激因素, 如生长因子、细胞因子和原癌基因的刺激下, 可催

化生成前列腺素。研究发现PTMC的Cox-2表达与多灶性呈负相关, 是一个提示侵袭性弱的指标。免疫组化染色发现PTMC的表皮生长因子受体的表达与淋巴管侵犯和淋巴结转移等侵袭性指标呈负相关, 但其机制不明。半乳糖结合蛋白-3属于凝集素蛋白家族成员, 可以通过刺激细胞增殖、抑制肿瘤细胞凋亡、促进血管生成等途径, 在肿瘤的发生、发展中起重要作用。研究发现, PTMC的半乳糖结合蛋白呈中或强阳性表达^[15]。此外, PTMC的CK19和HBME-1也表达增强。需要指出的是, 与检测BRAF突变不同的是, 这些免疫组化指标的检测并不影响对PTMC患者的治疗决定。

4 结 语

PTMC是一常见的甲状腺癌, 属于低危性癌症, 但也有一部分患者具有和传统甲状腺癌一样的高危临床和生物学特征, 临床上需要区别处理, 而BRAF突变检测可能有助于PTMC的早期发现、诊断和治疗, 从而改善PTMC的预后。

【参考文献】

- [1] Bernet V. Approach to the patient with incidental papillary microcarcinoma[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(8): 3586-3592.
- [2] Zhang L, Wei WJ, Ji QH, *et al.* Risk factors for neck nodal metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: a study of 1066 patients[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(4): 1250-1257.
- [3] Wang PS, Wan F, Chen G. Analysis of ultrasonic and pathological features of papillary thyroid carcinoma[J]. Chin J Endocr Surg, 2010, 04(6): 390-393. [王培松, 万 方, 陈 光. 甲状腺乳头状癌超声病理特点分析[J]. 中华内分泌外科杂志, 2010, 04(6): 390-393.]
- [4] Wang Y, Zhou CW, Zou SM, *et al.* Study of papillary microcarcinoma of the thyroid: ultrasonography vs pathology[J]. Chin J Ultrasound Med, 2008, 24(10): 884-887. [王 勇, 周纯武, 邹霜梅, 等. 甲状腺微小乳头状癌的超声诊断和病理对照研究[J]. 中国超声医学杂志, 2008, 24(10): 884-887.]
- [5] Jiao CD, Zhang XH, Xue YG. The value of fine-needle aspiration cytology in the diagnosis of papillary thyroid microcarcinoma[J]. J Hebei Med Univ, 2011, 32(5): 524-526. [焦传东, 张雪辉, 薛延光. 细针穿刺细胞学检查对甲状腺微小乳头状癌的诊断价值[J]. 河北医科大学学报, 2011, 32(5): 524-526.]
- [6] Jia XP, Zhao JH, Wang HW, *et al.* Clinicopathological analysis of papillary microcarcinoma of thyroid[J]. J Pract Oncol, 2008, 23(3): 259-261. [贾秀鹏, 赵建宏, 王红卫, 等. 甲状腺微小乳头状癌临床病理分析[J]. 实

- 用肿瘤杂志, 2008, 23(3): 259-261.]
- [7] Shao X, Lin KL, Zhang XH. Predicting factors for lateral lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma[J]. Clin Med Chin, 2011, 27(7): 739-742. [邵选, 林快鹿, 张筱骅. 甲状腺微小乳头状癌颈侧区淋巴结转移相关因素分析[J]. 中国综合临床, 2011, 27(7): 739-742.]
- [8] Zhang JM, Su YJ, Diao C, *et al.* Clinical study of neck lymph node dissection in papillary thyroid microcarcinoma[J]. Chin J Bases Clin Gen Surg, 2011, 18(4): 414-418. [张建明, 苏艳军, 刁畅, 等. 甲状腺微小乳头状癌颈淋巴结清扫的临床研究[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2011, 18(4): 414-418.]
- [9] Shao Y, Cai XJ, Gao L, *et al.* Clinical factors related to central compartment lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: clinical analysis of 117 cases[J]. Natl Med J China, 2009, 89(6): 403-405. [邵雁, 蔡秀军, 高力, 等. 甲状腺微小乳头状癌中央区淋巴结转移及临床因素分析[J]. 中华医学杂志, 2009, 89(6): 403-405.]
- [10] Zhang HF, Wang Y, Luo J, *et al.* Meta-analysis of prognostic factors and surgical extent of papillary thyroid microcarcinoma[J]. Chin J Endocr Surg, 2011, 05(4): 255-259. [张海峰, 王洋, 罗军, 等. 甲状腺乳头状微小癌预后因素及手术范围的Meta分析[J]. 中华内分泌外科杂志, 2011, 05(4): 255-259.]
- [11] Sugitani I, Toda K, Yamada K, *et al.* Three distinctly different kinds of papillary thyroid microcarcinoma should be recognized: our treatment strategies and outcomes[J]. World J Surg, 2010, 34(6): 1222-1231.
- [12] Gu LQ, Li FY, Zhao L, *et al.* BRAFV600E mutation and X-linked inhibitor of apoptosis expression in papillary thyroid carcinoma[J]. Thyroid, 2009, 19(4): 347-354.
- [13] Lin KL, Zhang XH, Dai XX, *et al.* Screening of high-risk patients with papillary thyroid microcarcinoma by preoperative BRAF gene-mutation detection[J]. Chin J Oncol, 2011, 33(2): 130-131. [林快鹿, 张筱骅, 戴璇璇, 等. 术前BRAF基因突变检测筛选高危甲状腺乳头状微小癌患者[J]. 中华肿瘤杂志, 2011, 33(2): 130-131.]
- [14] Lin KL, Wang OC, Zhang XH, *et al.* The BRAF mutation is predictive of aggressive clinicopathological characteristics in papillary thyroid microcarcinoma[J]. Ann Surg Oncol, 2010, 17(12): 3294-3300.
- [15] Hu Y, Liu T, Cui L, *et al.* Expression of CK19 and galectin-3 and their early diagnostic and therapeutic significance in papillary thyroid microcarcinoma[J]. Chin J Diag Pathol, 2009, 16(2): 120-123. [胡艳萍, 刘彤, 崔莉, 等. CK19和Galectin-3对甲状腺乳头状微小癌早期诊断和治疗的意义[J]. 诊断病理学杂志, 2009, 16(2): 120-123.]

(编辑: 王雪萍)