



· 论著选登 ·

体质量指数与甲状腺乳头状癌临床病理学因素的关系研究

任俊玲¹, 陈斌², 唐晓磊³

1. 皖南医学院第二附属医院普外科, 安徽 芜湖 241000 ;
2. 皖南医学院弋矶山医院甲乳外科, 安徽 芜湖 241000 ;
3. 皖南医学院第二附属医院基础实验室, 安徽芜湖 241000

[关键词] 甲状腺乳头状癌; 体质量指数; 病理学因素

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2020.12.013

中图分类号: R736.1 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2020)12-1041-05

Research on the correlation between BMI and pathologic factors of papillary thyroid carcinoma REN Junling¹, CHEN Bin², TANG Xiaolei³ (Department of General Surgery, the Second Hospital Affiliated to Wannan Medical College, Wuhu 241000, Anhui Province, China; 2. Department of Thyroid and Breast Surgery, Yijishan Hospital Affiliated to Wannan Medical College, Wuhu 241000, Anhui Province, China; 3. Department of Laboratory, the Second Hospital Affiliated to Wannan Medical College, Wuhu 241000, Anhui Province, China)

Correspondence to: CHEN Bin E-mail: chenbin194607@sina.com

[Key words] Papillary thyroid cancer; Body mass index; Pathologic factors

甲状腺癌是最常见的内分泌系统恶性肿瘤, 约占全身恶性肿瘤的1%^[1], 而甲状腺乳头状癌 (papillary thyroid cancer, PTC) 是甲状腺癌最常见的病理学类型^[2]。Paes等^[3]发现, 患者较高的体质量指数 (body mass index, BMI) 与肿瘤侵袭性弱及复发风险降低有关, 但相反地 Trésallet等^[4]认为BMI是PTC术后局部复发的独立危险因素。因此, 本研究拟通过回顾性分析252例PTC患者BMI与临床病理学特征及预后不良事件的关系, 探索高BMI对甲状腺乳头状癌恶性生物学行为的影响。

1 资料和方法

1.1 一般资料

回顾性分析2016年11月—2019年12月在皖南医学院第二附属医院进行初次手术治疗的PTC患

者 (术后均经病理学检查证实) 的临床病理学及预后资料。该回顾性研究得到了皖南医学院第二附属医院伦理委员会的批准。所有参与者均签署术前知情同意书, 同意将其临床记录用于研究。该研究排除标准: ① 在PTC之前已患有其他恶性肿瘤; ② 再次手术; ③ 非PTC (髓样、滤泡性或间变性) 或混合型PTC; ④ 甲状腺功能障碍 (甲状腺功能亢进, 甲状腺功能减退或亚临床甲状腺功能低下) 导致体质量异常; ⑤ 缺乏完整的实验室数据或临床数据。

本研究最终纳入PTC患者252例, 均无已知PTC发病的危险因素, 例如电离辐射、PTC家族史或过量或碘摄入不足等。在第一次临床访问期间, BMI的计算方式为体质量 (千克) 除以身高 (米) 的平方。根据世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 推荐的中国人的肥胖分类

标准: BMI \leq 18.5 kg/m²为体质量过低(偏瘦), 18.5 kg/m² < BMI \leq 24.0 kg/m²为体质量正常(正常), 24.0 kg/m² < BMI \leq 28 kg/m²为超体质量(超重), BMI > 28 kg/m²为肥胖(肥胖)^[5]。最终, 本研究根据BMI将所有患者分为体质量正常及偏瘦组127例, 超重组89例, 肥胖组36例。

1.2 研究方法

回顾分析患者入院时的性别、年龄等临床资料。在术前1周内测量血清促甲状腺激素(thyroid-stimulating hormone, TSH)、总胆固醇和空腹血糖水平。至少由两位经验丰富的病理学医师对同一病理学组织切片进行诊断。单个腺叶中有2个或更多PTC病变被定义为多灶性。肿瘤术后TNM分期基于美国癌症联合会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)第8版。

术后常规采用TSH抑制疗法(血清TSH水平 < 1.0 mIU/L), 根据2015版美国甲状腺协会分化型甲状腺癌诊治指南对部分全甲状腺切除的患者给予¹³¹I治疗。术后每6个月体检, 包括颈部超声检查, 以及甲状腺功能、血清甲状腺球蛋白(thyroglobulin, Tg)与Tg抗体检查, 持续2年后每年1次复查。当Tg和(或)Tg抗体显著升高时采取进一步的影像学检查或组织病理学检查确认是否局部复发或远处转移。局部复发被定义为经抽吸活检或再次手术在细胞学上证实甲状腺床、周围组织或颈部淋巴结中有新发肿瘤。

1.3 统计学处理

采用SPSS 25.0统计软件对数据进行分析。采用方差分析对组间数据进行比较, 采用 χ^2 检验或Fisher精确检验对分类数据进行统计, 采用 t 检验或Mann-Whitney U检验对连续变量进行分析, 采用逻辑回归模型对BMI与PTC临床病理学因素之间的关系进行分析。采用Cox回归模型进行变量分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床病理学特征

252例PTC患者主要的临床病理学特征见

表1。该研究纳入78例男性(31.0%)和174例女性(69.0%)患者, 平均年龄(46 ± 12)岁(19~80岁)。中位BMI为23.88 kg/m²(10.94~38.46 kg/m²), 超重及肥胖患者分别为89例(35.3%)和36例(14.3%)。术后肿瘤大小为(1.24 ± 0.92) cm, 病理学检查结果显示84例(33.3%)为多灶性PTC, 48例(19.4%)有甲状腺外浸润。在124例肿瘤中发现颈淋巴结转移(49.2%), 5例(2.0%)有远处转移。50例(19.8%)患者为晚期。

2.2 PTC临床病理学特征与BMI相关性

PTC患者中, 较高的BMI与较高的年龄、较高的男性比例、较高的空腹血糖和三酰甘油、甲状腺外侵犯和远处转移密切相关($P < 0.05$, 表1)。但是, 统计数据显示BMI与总胆固醇、促甲状腺激素、肿瘤大小、多灶性、颈部淋巴结转移、晚期TNM分期差异无统计学意义($P > 0.05$, 表1)。

我们进而通过调整logistic回归分析中的临床病理学特征进一步探讨了BMI患者不同临床病理学特征之间的风险关系(表2)。与正常及偏瘦体质量患者相比, 超重患者原发灶外侵风险增加(OR=2.05; $P=0.044$)。特别是肥胖组患者比正常体质量及偏瘦组有更大的甲状腺外侵犯风险(OR=6.15; $P=0.005$)。

2.3 PTC术后事件和BMI的相关性

PTC患者的中位随访时间为29个月(5~87个月)。252例患者中, 68例(26.9%)甲状腺全切除术后局部区域复发的中位时间为16个月(6~72个月)。在体质量指数方面, PTC患者的疾病复发率差异无统计学意义($P=0.075$)。年龄、原发肿瘤直径超过1 cm、甲状腺外浸润、颈部淋巴结转移、远处转移和TNM分期是术后局部复发的单变量分析危险因素。当调整其他混杂因素, 我们发现了若干局部区域复发的独立预测因子: 甲状腺外浸润(OR=8.35, $P=0.001$), 颈淋巴结转移(OR=3.74, $P=0.009$), TNM阶段晚期(OR=3.83, $P=0.001$)。

表 1 252例甲状腺乳头状癌患者BMI与临床病理学特征及预后事件关系

Tab. 1 Relationship between BMI and clinicopathological features and prognostic events in 252 patients with papillary thyroid carcinoma

Clinicopathologic features	Statistics	Body mass index (BMI)			P value
		Normal and lean BMI ≤ 24.0 kg/m ²	Overweight 24.0 kg/m ² < BMI ≤ 28 kg/m ²	Obese BMI > 28 kg/m ²	
Total	252	127	89	36	-
Age/year	46 \pm 12	43 \pm 13	46 \pm 13	47 \pm 8	0.002
Gender					
Male	78	27 (21.1%)	26 (29.2%)	25 (69.2%)	0.001
Female	174	100 (78.9%)	63 (70.8%)	11 (30.8%)	
Rapid blood glucose c_B /(mmol·L ⁻¹)	5.36 \pm 1.52	5.34 \pm 1.54	5.66 \pm 1.78	5.78 \pm 0.93	0.033
Total cholesterol c_B /(mmol·L ⁻¹)	4.55 \pm 0.93	4.47 \pm 0.94	4.62 \pm 0.93	4.95 \pm 1.55	0.149
Triglyceride c_B /(mmol·L ⁻¹)	1.72 \pm 1.41	1.56 \pm 1.08	1.98 \pm 1.87	2.43 \pm 1.66	0.001
TSH z_B /(mIU·L ⁻¹)	1.92 \pm 0.88	2.15 \pm 1.68	2.09 \pm 1.46	3.17 \pm 4.37	0.071
Tumor diameter d /cm					
>1	135	62 (49.0%)	52 (58.0%)	21 (58.3%)	0.089
≤ 1	117	65 (51.0%)	37 (42.0%)	15 (41.7%)	
Multifocal tumor					
Yes	84	36 (28.3%)	23 (26.1%)	16 (45.8%)	0.072
No	168	91 (71.7%)	66 (73.9%)	11 (54.2%)	
External invasion of primary tumor					
Yes	48	13 (10.1%)	19 (21.2%)	16 (44.0%)	0.001
No	204	114 (89.9%)	70 (78.8%)	11 (56.0%)	
Lymph node metastasis					
Yes	128	63 (49.4%)	45 (50.0%)	20 (56.0%)	0.777
No	124	64 (50.6%)	44 (50.0%)	16 (44.0%)	
Distant metastasis					
Yes	5	1 (0.8%)	1 (1.5%)	3 (8.0%)	0.028
No	247	126 (99.2%)	88 (98.5%)	33 (92.0%)	
TNM					
I - II	202	106 (83.7%)	66 (74.0%)	30 (84.0%)	0.140
III - IV	50	21 (16.3%)	23 (26.0%)	6 (16.0%)	
Postoperative local recurrence					
Yes	34	14 (11.3%)	13 (14.4%)	7 (20.0%)	0.075
No	218	113 (88.7%)	76 (85.6%)	29 (80.0%)	

表 2 252例甲状腺乳头状癌患者BMI与恶性生物学行为风险单因素分析

Tab. 2 Univariate analysis of BMI and risk of malignant biological behavior in 252 patients with papillary thyroid carcinoma

Clinicopathologic features	Normal and lean BMI ≤24.0 kg/m ²	Overweight 24.0 kg/m ² <BMI ≤28 kg/m ²	Obese BMI >28 kg/m ²
Tumor diameter>1 cm			
OR (95% CI)	1	1.45 (0.93-2.25)	1.58 (0.62-3.95)
P value		0.117	0.355
Multifocal tumor			
OR (95% CI)	1	1.05 (0.65-1.65)	2.25 (0.98-5.15)
P value		0.943	0.070
External invasion of primary tumor			
OR (95% CI)	1	2.05 (0.98-4.28)	6.15 (1.83-20.77)
P value		0.044	0.005
Lymph node metastasis			
OR (95% CI)	1	0.67 (0.35-1.28)	0.66 (0.17-2.38)
P value		0.217	0.515
Distant metastasis			
OR (95% CI)	1	0.86 (0.08-9.18)	2.72 (0.25-31.67)
P value		0.916	0.427
TNM (III+IV)			
OR (95% CI)	1	0.94 (0.24-3.51)	0.09 (0.01-1.26)
P value		0.894	0.076

3 讨 论

关于超重与癌症风险之间关系的流行病学研究已表明BMI与多种癌症风险呈正相关, 如甲状腺癌、肾癌、结肠癌、子宫内膜癌等。张亚杰等^[6]研究认为, BMI是PTC发生的独立危险因素。马琳等^[7]研究认为, 体质量指数增高会增加PTMC的患病风险, 对于PTMC患者, 肥胖增加肿瘤发生多灶、腺外侵犯的风险。不仅如此, 一些研究已经证实肥胖与PTC的肿瘤生物学行为存在关联。Mitsiades等^[8]通过体内和体外研究提出PTC细胞表达脂联素受体, 而脂联素是独立的发病风险保护因素, 原因在于脂联素已被证实

表 3 252例甲状腺乳头状癌患者术后局部复发风险因素分析

Tab. 3 Risk factors of postoperative local recurrence in 252 patients with papillary thyroid carcinoma

Clinicopathologic features	Univariate analysis P value	Multifactor analysis	
		OR (95% CI)	P value
Age/year	0.011	1.00 (0.97-1.07)	0.899
Male	0.692	-	-
Rapid blood glucose c _B /(mmol·L ⁻¹)	0.684	-	-
Total cholesterol c _B /(mmol·L ⁻¹)	0.108	-	-
Triglyceride c _B /(mmol·L ⁻¹)	0.677	-	-
TSH z _B /(mIU·L ⁻¹)	0.717	-	-
Tumor diameter>1 cm	0.009	1.63 (0.87-3.05)	0.130
Multifocal tumor	0.787	-	-
External invasion of primary tumor	0.001	8.35 (3.85-18.10)	0.001
Lymph node metastasi	0.001	3.74 (1.37-9.98)	0.009
Distant metastasis	0.004	1.97 (0.66-5.92)	0.245
TNM (III+IV)	0.001	3.83 (1.95-7.54)	0.001
BMI	0.075	-	--

为直接的内源性血管生成抑制剂, 可以增加肿瘤细胞凋亡和防止新血管的生长。Meinhold等^[9]研究显示, 高体质量指数可使甲状腺癌的发生风险增加, 体质量指数≥35 kg/m²较正常者(18.0~24.9 kg/m²)患甲状腺癌的危险性增加。Renehan等^[10]汇总分析141篇类似文献之后认为, 当BMI增加时, 其罹患甲状腺癌的风险增加。刘欣菊等^[11]同样认为肥胖患者较健康人群患甲状腺癌的风险增加。贾晓蒙等^[12]回顾分析4 350例甲状腺结节患者的临床资料, 发现在≤40岁患者中, BMI是PTC发生的独立危险因素, 且肥胖较超重患者的危险系数更高。相反, 在对5 081例韩国PTC患者的研究^[13]中, BMI较高是甲状腺外侵犯的独立预测因子。同样在一项2016年的法国研究^[14]中, 肥胖患者PTC的发生率更高, 甲状腺外侵犯更多, TNM分期较晚。Kim等^[15]分析了2 057例PTC患者的病理学特点, 也发现有较高BMI的PTC患者的癌灶更大, TNM分期更高。Qu等^[16]的一项回顾性研究首次指

出, *BRAF* V600E突变与BMI密切相关, 当BMI超过24.9 kg/m²时, *BRAF* V600E的突变风险增加7.6倍 (OR=7.645, 95% CI: 1.275~45.831)。Xu等^[17]认为, 体质量指数和脂肪占比均可增加罹患PTC的风险, 且相关性比较显著。近年来, 多项研究表明, 肥胖是PTC发病风险增加的一个高危因素^[18], 但对于肥胖与PTC临床病理学特征的相关性仍不十分清楚。柴东奇等^[19]研究认为, 经多因素logistic回归分析, BMI不是PTC发生的危险因素。本研究中纳入了252例中国患者, 排除了人群来源的影响; 鉴于TSH水平与血管内皮生长因子表达呈正相关, 二者也许可以刺激血管生成并增加血管通透性。此外, 本研究提示肥胖与甲状腺外侵犯密切相关。

在PTC患者中, 较高的BMI与甲状腺外侵犯有关, 但BMI较高的患者没有增加术后局部复发的风险。对于肥胖患者, 应进行更详细的术前检查以排除甲状腺外侵犯或其他危险因素。本研究提示超重与PTC侵袭性临床病理特征相关, 为进一步研究PTC患者的治疗和管理提供了更多信息。因此, 对于高BMI患者尤其是肥胖的PTC患者, 宜合理扩大清扫范围, 术后应严格随访。

[参 考 文 献]

- [1] TIAN Y, JIANG C, WANG M, et al. BMI, leisure-time physical activity, and physical fitness in adults in China: result from a series of national surveys, 2000–2014 [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2016, 4(6): 487–497.
- [2] 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): 8–13.
- [3] PAES J, 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): 4244–4250.
- [4] 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): 1145–1152.
- [5] BARZIN M, HOSSEINPANAH 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): 722–727.
- [6] 张亚杰, 熊 斌, 谭文彬. 体重指数与乳头状甲状腺癌发生的关系研究 [J]. *癌症进展*, 2018, 10(16): 1400–1403.
ZHANG Y J, XIONG B, TAN W B. Relationship between BMI and papillary thyroid carcinoma [J]. *Oncol Progress*, 2018, 10(16): 1400–1403.
- [7] 马 琳, 孙庆贺, 张 磊, 等. 体重指数对甲状腺微小乳头状癌患病风险及严重程度的影响 [J]. *国际外科学杂志*, 2018, 45(12): 800–805.
MA L, SUN Q H, ZHANG L, et al. Relationship between body mass index and the incidence risk and severity of papillary thyroid microcarcinoma [J]. *Int J Surg*, 2018, 45(12): 800–805.
- [8] MITSIADES N, PAZITOU-PANAYIOTOU K, ARONIS K N, et al. Circulating adiponectin is inversely associated with risk of thyroid cancer: *in vivo* and *in vitro* studies [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(12): E2023–2028.
- [9] MEINHOLD C L, RON E, SCHONFELD S J, et al. Nonradiation risk factors for thyroid cancer in the US radiologic technologists study [J]. *Am J Epidemiol*, 2010, 171(2): 242–252.
- [10] RENEHAN A G, TYSON M, EGGER M, et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies [J]. *Lancet*, 2008, 371(9612): 569–578.
- [11] 刘欣菊, 黄宇靖, 乔 健, 等. 甲状腺癌患者1 005例体质量指数分布情况分析 [J]. *肿瘤研究与临床*, 2018, 30(6): 408–411.
LIU X J, HUANG Y J, QIAO J, et al. Distribution analysis of body mass index in 1 005 patients with thyroid cancer [J]. *Cancer Res Clin*, 2018, 30(6): 408–411.
- [12] 贾晓蒙, 庞 萍, 宋烨琼, 等. 体重指数与甲状腺乳头状癌患病风险的相关性研究 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2017, 33(4): 296–300.
JIA X M, PANG P, SONG Y Q, et al. Thyroglobulin antibody is associated with elevated risk of papillary thyroid cancer among female patients [J]. *Chin J Endocrinol Metab*, 2017, 33(4): 296–300.
- [13] KIM S K, WOO J W, PARK I, et al. Influence of body mass index and body surface area on the behavior of papillary thyroid carcinoma [J]. *Thyroid*, 2016, 26(5): 657.
- [14] ACHAMRAH N, COLANGE G, DELAY J, et al. Comparison of body composition assessment by DXA and BIA according to the body mass index: a retrospective study on 3 655 measures [J]. *Compar Study*, 2018, 12(7): e0200465.
- [15] 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*, 2013, 78(1): 134–140.
- [16] SHI R L, QU N, LLAO T, et al. Relationship of body mass index with *BRAF* mutation in papillary thyroid cancer [J]. *Tumor Biol*, 2016, 37(6): 8383–8390.
- [17] XU L, PORT M, LANDI S, et al. Obesity and the risk of papillary thyroid cancer: a pooled analysis of three case control studies [J]. *Thyroid*, 2014, 24(6): 966–974.
- [18] MA J, HUANG M, WANG L, et al. Obesity and risk of thyroid cancer: evidence from a meta-analysis of 21 observational studies [J]. *Med Sci Monit*, 2015, 21: 283–291.
- [19] 柴东奇, 柴 芳, 曲 路, 等. 甲状腺乳头状癌中央区淋巴结转移的危险因素分析 [J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(4): 56–60.
CHAI D Q, CHAI F, QU L, et al. Risk factors for central neck lymph node metastases of papillary thyroid carcinoma [J]. 2020, 30(4): 56–60.

(收稿日期: 2020-08-06 修回日期: 2020-11-15)