

·临床研究·

血清 E-cadherin、VEGF 对分化型甲状腺癌患者术后复发/转移的预测价值

李俊杰

[摘要] 目的 探讨血清 E-钙黏连蛋白(E-cadherin)、血管内皮生长因子(VEGF)对分化型甲状腺癌(DTC)患者术后复发/转移的预测价值。方法 选取200例DTC患者,根据术后是否复发分为复发转移组74例和未复发转移组126例。比较两组患者临床资料及术后3个月血清 E-cadherin、VEGF水平,采用 logistic 回归分析探讨DTC患者术后复发/转移的危险因素,并采用ROC曲线分析术后3个月血清 E-cadherin、VEGF水平对DTC患者术后复发/转移的预测价值。结果 复发转移组多发病灶、肿瘤直径 ≥ 5 cm、TNM分期(Ⅲ期)、术前淋巴结转移发生率及血清VEGF水平高于未复发转移组(χ^2 分别=21.73、30.94、11.06、37.43, $t=6.31$, P 均 <0.05),而血清 E-cadherin水平明显低于未复发转移组($t=7.49$, $P<0.05$)。logistic回归显示,肿瘤直径(<5 cm)、TNM分期(I~II期)、术前无淋巴结转移、血清 E-cadherin高表达是DTC术后复发转移的保护因素,VEGF高表达是危险因素(OR 分别=0.05、0.01、0.01、0.59、1.09, P 均 <0.05)。联合检测血清 E-cadherin、VEGF水平对DTC复发/转移预测的AUC为0.93,灵敏度为81.08%,特异度为96.83%。结论 DTC术后复发/转移与E-cadherin、VEGF的表达有关,联合检测血清 E-cadherin、VEGF水平有助于早期预测DTC的复发/转移。

[关键词] 分化型甲状腺癌; 复发/转移; 病理特征; E-钙黏连蛋白; 血管内皮生长因子

Predictive values of serum E-cadherin and VEGF for postoperative recurrence/metastasis of patients with differentiated thyroid carcinoma LI Junjie. Department of Laboratory, The First Affiliated Hospital of Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310006, China.

[Abstract] **Objective** To investigate the predictive values of serum E-cadherin and vascular endothelial growth factor (VEGF) for postoperative recurrence/metastasis of patients with differentiated thyroid carcinoma (DTC). **Methods** Totally 200 patients with DTC were selected and divided into the recurrence and metastasis group (74 cases) and the non-recurrence and metastasis group (126 cases). The clinical data and serum E-cadherin and VEGF levels of 3 months after surgery were compared between the two groups. Logistic regression analysis was conducted to explore the risk factors for DTC postoperative recurrence/metastasis. And the predictive values of serum E-cadherin and vascular endothelial growth factor (VEGF) for postoperative recurrence/metastasis of patients with differentiated thyroid carcinoma (DTC) were evaluated by ROC. **Results** The incidences of multifoci lesions, tumor diameter ≥ 5 cm, TNM III stage, lymph node metastasis in recurrence and metastasis group were higher than those in the non-recurrence and metastasis group as well as the serum VEGF level ($\chi^2=21.73, 30.94, 11.06, 37.43, t=6.31, P<0.05$), while the serum E-cadherin level in recurrence and metastasis group was significantly lower than that in non-recurrence and metastasis group ($t=7.49, P<0.05$). Logistic regression showed that tumor diameter smaller than 5 cm, TNM I-II stage, without lymph node metastasis, high expression of E-cadherin were protective factors of the postoperation recurrence/metastasis of DTC, and high expression of VEGF was the risk factor ($OR=0.05, 0.01, 0.01, 0.59, 1.09, P<0.05$). The AUC in combined detection of serum E-cadherin and VEGF levels for prediction of DTC recurrence/metastasis was 0.93. The sensitivity and specificity were 81.08% and 96.83% respectively. **Conclusion** Postoperative recurrence/metastasis of DTC is related to the expressions of E-cadherin and

VEGF. Combined detection of serum levels of E-cadherin and VEGF contributes to the early prediction of DTC recurrence/metastasis.

[Key words] differentiated thyroid cancer; recur-

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2021.004.014

作者单位: 310006 浙江杭州, 浙江中医药大学附属第一医院检验科

rence/metastasis; pathological features; E-cadherin; vascular endothelial growth factor

分化型甲状腺癌(differentiated thyroid cancer, DTC)是甲状腺癌的主要组织学分类,占甲状腺癌总数的90%以上,包括乳头状癌和滤泡状癌^[1]。甲状腺全切或次全切是临床上治疗DTC的主要措施,但术后容易复发和转移,极大影响患者术后生存率^[2,3]。既往研究显示,E-钙黏连蛋白(E-cadherin)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等生物因子参与肿瘤的发生、发展病程,监测其水平变化有助于肿瘤的诊断和病情评估^[4,5]。本研究通过检测200例DTC患者血清E-cadherin、VEGF水平,分析其与DTC术后复发/转移的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2017年6月至2019年1月浙江中医药大学附属第一医院收治的200例DTC患者,纳入标准为:①经术后病理学检查确诊为DTC;②术后1年内进行复查且临床资料完整;③甲状腺组织完全切除,且清灶治疗;④初次就诊,完全遵循医嘱治疗;⑤入院前未接受任何抗肿瘤治疗;⑥知晓研究内容,签署同意书。排除标准为:①病理学诊断不明确;②合并其他肿瘤性病变;③伴有严重疾病或着心肝肾等功能异常;④其他甲状腺疾病;⑤复发性或转移性甲状腺癌;⑥合并心脑血管疾病、内分泌疾病、代谢疾病以及血液系统疾病;⑦长期饮酒或药物依赖史。其中男性84例、女性116例;年龄42~78岁,平均(68.37±6.95)岁;病理类型:乳头状癌158例、滤泡状癌42例;病灶数目:单发132例、多发68例;TNM分期:I~II期150例、III期50例;术前淋巴结转移66例、无淋巴结转移134例。

1.2 方法

1.2.1 手术治疗 所有患者入院后接受甲状腺全切手术以及预防性中央区淋巴结清扫,精细被膜解剖,逐一结扎甲状腺三级血管分支,保留两侧甲状旁腺,暴露返喉神经并保护神经鞘和喉外分支,常规电凝;术后进行¹³¹I治疗,剂量为80~620 mCi。术后随访1年,复查颈部超声、CT扫描、X线等。

1.2.2 资料收集 收集所有患者入院时基线资料,包括性别、年龄、病理类型(乳头状或滤泡状)、病灶数目、肿瘤大小、术前淋巴结转移等。术后3个月首次复查时,抽取所有患者空腹静脉血3 ml,室温静置15 min后,以2 500 r/min离心10 min,取上血清置于-80℃保存。采用双抗夹心酶联免疫法检测血清

标本中E-cadherin、VEGF浓度。

1.3 统计学方法 采用SPSS 19.0进行统计分析,计量资料呈正态分布,以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用独立样本 t 检验;计数资料以例(%)表示,用 χ^2 检验;采用logistic回归分析DTC术后复发/转移的影响因素,受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)分析E-cadherin、VEGF预后复发/转移的价值。设 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 随访情况 术后1年对患者进行影像学复查,200例DTC患者中出现复发/转移患者74例,复发/转移率为37.00%。其中甲状腺内复发24例(32.43%),单纯颈部中央区淋巴结转移26例(35.14%),单纯侧颈区淋巴结转移12例(16.22%),中央区合并侧颈区淋巴结转移6例(8.11%),甲状腺内复发合并颈部淋巴结转移4例(5.40%),肺转移2例(2.70%)。

2.2 两组临床指标比较 根据DTC患者术后1年内是否发生复发/转移分为复发转移组和未复发转移组。两组临床指标比较见表1。

表1 两组临床指标比较

指标		复发转移组 (n=74)	未复发转移组 (n=126)
性别/例(%)	男	34(45.95)	50(39.68)
	女	40(54.05)	76(60.32)
年龄/例(%)	<60岁	22(29.73)	46(36.51)
	≥60岁	52(70.27)	80(63.49)
病理类型/例(%)	乳头状	62(83.78)	96(76.19)
	滤泡状	12(16.22)	30(23.81)
病灶数目/例(%)	单发	34(45.95)	98(77.78)
	多发	40(54.05)	28(22.22)
肿瘤直径/例(%)	<5 cm	18(24.32)	80(63.49)
	≥5 cm	56(75.68)	46(36.51)
TNM分期/例(%)	I~II期	46(62.16)	104(82.54)
	III期	28(37.84)	22(17.46)
术前淋巴结转移/例(%)	有	44(59.46)	22(17.46)
	无	30(40.54)	104(82.54)
E-cadherin/ng/ml		37.46 ± 5.44	46.91 ± 6.43
VEGF/pg/ml		179.43 ± 27.89	145.24 ± 25.13

由表1可见,复发转移组多发病灶、肿瘤直径 ≥ 5 cm、TNM分期(Ⅲ期)及术前淋巴结转移发生率高于未复发转移组,差异均有统计学意义(χ^2 分别=21.73、30.94、11.06、37.43, P 均 <0.05);而两组患者年龄、性别、病理类型比较,差异无统计学意义(χ^2 分别=0.73、1.10、2.00, P 均 >0.05)。复发转移

组患者术后3个月血清E-cadherin水平明显低于未复发转移组,差异有统计学意义($t=7.49$, $P<0.05$),而血清VEGF水平则高于未复发转移组($t=6.31$, $P<0.05$)。

2.3 DTC患者术后1年内发生复发/转移的影响因素的logistic回归分析见表2

表2 DTC患者术后1年内发生复发/转移的影响因素的logistic回归分析

指标	B	SE	Wald	P	OR	95%CI
病灶数目	-2.78	1.55	3.22	>0.05	0.06	0.00 ~ 1.29
肿瘤直径	-2.95	1.17	6.41	<0.05	0.05	0.01 ~ 0.51
TNM分期	-4.26	1.68	6.41	<0.05	0.01	0.00 ~ 0.38
术前淋巴结转移	-4.79	1.69	8.06	<0.05	0.01	0.00 ~ 0.23
E-cadherin	-0.53	0.17	10.19	<0.05	0.59	0.43 ~ 0.82
VEGF	0.09	0.03	9.22	<0.05	1.09	1.03 ~ 1.16

由表2可见,肿瘤直径(<5 cm)、TNM分期(I ~ II期)、术前无淋巴结转移、血清E-cadherin高表达是DTC术后复发转移的保护因素,VEGF高表达

是危险因素(P 均 <0.05)。

2.4 术后3个月血清E-cadherin、VEGF对DTC患者复发/转移的预测价值见表3

表3 术后3个月血清E-cadherin、VEGF对DTC患者复发/转移的预测价值

指标	最佳临界值	灵敏度/%	特异度/%	曲线下面积	95%CI
E-cadherin	38.82 ng/ml	78.38	84.13	0.86	0.79 ~ 0.93
VEGF	172.23 pg/ml	75.68	80.95	0.83	0.74 ~ 0.91
联合检测		81.08	96.83	0.93	0.87 ~ 0.99

由表3可见,术后3个月血清E-cadherin、VEGF预测DTC患者复发/转移的曲线下面积分别为0.86、0.83,最佳临界值分别为E-cadherin ≥ 38.82 ng/ml、VEGF ≤ 172.23 pg/ml;两者联合检测的曲线下面积为0.93,联合诊断特异度较E-cadherin、VEGF单项检测明显提高(χ^2 分别=9.83、13.08, P 均 <0.05)。

3 讨论

DTC是甲状腺癌的主要组织类型,其恶性程度较低,患者生存期较未分化肿瘤明显延长,经合理治疗后患者生存率也较高^[6]。手术是目前临床上治疗DTC的首选方案,术后辅助 ^{131}I 的电离效应,能有效清除DTC残留组织和隐藏的微小病灶,对提高患者预后具有重要意义^[7]。

有临床调查发现,DTC术后存在较高的复发和转移风险,其术后远处转移率在12%~19%,局部复发率为6%~21%^[8]。术后复发/转移不仅增加了疾病的治疗难度,使机体受到二次伤害,同时也是导致患者生存率降低的主要原因^[9]。早期预测DTC术后复发/转移风险,有助于临床医生拟定有效预防措施,从而明显改善患者预后和提高术后生活质量。

本次研究回顾分析200例行甲状腺全切手术的DTC患者临床资料发现,复发转移组多发病灶、肿瘤直径 ≥ 5 cm、TNM分期(Ⅲ期)及术前淋巴结转移发生率高于未复发转移组,且肿瘤直径(≥ 5 cm)、TNM分期(Ⅲ期)、术前淋巴结转移是DTC术后复发转移的重要危险因素。肿瘤直径偏大可能侵犯周围组织,手术难度较高,容易切除不彻底,因而术后复发、转移率较高;DTC的恶性程度相对较低,但术前伴有淋巴结转移患者,单纯手术摘除不能完全去除肿瘤,且淋巴结转移肿瘤直径越大、数目越多,术后复发风险也越高^[10]。既往报道显示,多发性肿瘤患者复发率较高^[11],而本研究logistic回归分析未显示病灶数目与术后复发/转移相关,可能是由于本研究采取甲状腺全切除,对病灶进行根治性切除,减少了肿瘤病灶的残留,极大降低了多发灶患者复发/转移的风险。

肿瘤的复发/转移不仅与其生物学特征有关,多种信号途径参与肿瘤的复发和转移过程。细胞间黏附作用降低是导致肿瘤侵袭转移的重要原因,E-cadherin是一种介导同型细胞黏附的跨膜糖蛋

白,主要存在于上皮细胞中,对维持上皮细胞结构和形态完整性具有重要作用^[12,13]。E-cadherin表达降低提示细胞分子存在功能障碍,细胞间黏附作用降低,有利于肿瘤细胞脱离原发病灶而发生远端转移^[14]。新血管生成在DTC整个病理过程中发挥重要作用,肿瘤细胞对氧气和营养物质的要求很高,新生血管能够为肿瘤生长提供物质基础,促进肿瘤性疾病的发生及发展;另外,肿瘤细胞可经新生血管向远端转移,促进了肿瘤的侵袭和转移^[15]。VEGF是一种强促血管生成因子,能够诱发血管新生和促进血管内皮迁移,可为肿瘤新血管的生成创造良好微环境^[16]。本研究结果显示,除肿瘤多发、TNM分期(Ⅲ期)、淋巴结转移外,血清E-cadherin、VEGF表达异常是DTC术后复发/转移的重要危险因素。ROC曲线分析得知,以术后3个月血清E-cadherin ≥ 38.82 ng/ml、VEGF ≤ 172.23 pg/ml为截断值,两者预测DTC术后复发/转移的曲线下面积分别为0.86、0.83,而联合检测的曲线下面积和特异度更高。提示血清E-cadherin、VEGF在DTC术后复发/转移评估中具有一定应用价值,为提高预测评估的准确性,临床上应该根据两项指标水平进行综合分析,降低漏诊或误诊概率,为改善患者预后提供参考。

综上所述,除肿瘤多发、TNM分期(Ⅲ期)、术前淋巴结转移等病理特征以外,血清E-cadherin水平降低和VEGF高表达也会增加DTC术后复发/转移风险,监测血清E-cadherin、VEGF水平有助于早期预测评估DTC复发/转移,这对于临床采取积极干预措施和提高患者预后具有重要意义。但本次研究样本量相对较少,可能会影响研究结果准确性,E-cadherin、VEGF与DTC术后复发/转移的关系仍需进一步收集样本进行深入探讨。

参考文献

- 王玉金,申艳红,王洪雷,等.血清TgAb水平在分化型甲状腺癌术后转移复发中的预测价值[J].现代生物医学进展,2017,17(27):5279-5282.
- 赖敬波,王薇,郭志华,等.甲状腺癌患者miR-146和miR-221/222的表达及与甲状腺癌侵袭转移的关系[J].兰州大学学报(医学版),2020,46(4):30-34,40.
- 赵群仔,王勇,王平.腔镜与开放甲状腺全切除术治疗乳头状甲状腺癌的对比研究[J].中华外科杂志,2018,56(2):135-138.
- 赵文辉.甲状腺癌中骨桥蛋白、E-钙黏蛋白、 β -连环蛋白的表达及其与预后的关系[J].广西医学,2019,41(1):48-51,66.
- 方芳,韩路,方开峰.超声参数联合血清VEGF、IL-17、sIL-2R对甲状腺癌的诊断效能及与病理特征的关联[J].中国临床研究,2020,33(8):1027-1031.
- 林明飞,陆裕富,曾凡.老年甲状腺癌组织中MMP-2、TIMP-2及COX-2的表达及临床意义[J].华中科技大学学报(医学版),2019,48(4):466-469.
- 胡厚洋,梁军,林岩松.影响分化型甲状腺癌¹³¹I治疗获得最佳疗效反应的因素分析及治疗后的动态评估[J].中国肿瘤临床,2018,45(1):18-21.
- 陈旭,姜吉.老年分化型甲状腺癌患者术后复发转移的影响因素[J].中国老年学杂志,2020,40(10):2076-2078.
- Kim HI, Kim TH, Choe JH, et al. Surgeon volume and prognosis of patients with advanced papillary thyroid cancer and lateral nodal metastasis[J]. Br J Surg, 2018, 105(3): 270-278.
- Zhou C, Yang C, Chong D. E-cadherin expression is associated with susceptibility and clinicopathological characteristics of thyroid cancer: A PRISMA-compliant meta-analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(30): e16187.
- 王兴,张烨,赵明,等.18岁及以下甲状腺乳头状癌患者治疗后远处转移的预测分析[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2020,55(7):664-670.
- Mendonsa AM, Na TY, Gumbiner BM. E-cadherin in contact inhibition and cancer[J]. Oncogene, 2018, 37(35): 4769-4780.
- Padmanaban V, Krol I, Suhail Y, et al. E-cadherin is required for metastasis in multiple models of breast cancer [J]. Nature, 2019, 573(7774): 439-444.
- 孙琳,王冬梅,张文静,等.血清E-cadherin在甲状腺乳头状癌中的表达及意义[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2017,31(2):123-126.
- Apte RS, Chen DS, Ferrara N. VEGF in signaling and disease: Beyond discovery and development[J]. Cell, 2019, 176(6): 1248-1264.
- 孔桂莲,孙永敏,张振华,等.血清血管内皮生长因子诊断乳头状甲状腺癌的价值[J].中华实用诊断与治疗杂志,2020,34(7):693-695.

(收稿日期 2020-10-12)

(本文编辑 蔡华波)