

## · 短篇论著 ·

## COX-2、VEGF 在多灶性甲状腺乳头状癌淋巴结转移中的表达及意义

张作峰 王刚平 张红 袁宗怀

**【摘要】** 目的 探讨 COX-2、VEGF 在多灶性甲状腺乳头状癌(PTC)及不同分区淋巴结转移中的表达及其对 PTC 淋巴结转移规律研究的意义,为临床行选择性颈淋巴结清扫术提供依据。方法 应用免疫组织化学 SP 法检测 COX-2 和 VEGF 在 26 例有淋巴结转移的多灶性 PTC 及不同分区淋巴结(Ⅵ区、Ⅱ~Ⅴ区)中的表达,对照临床病理因素,分析 COX-2 和 VEGF 与多灶 PTC 淋巴结转移的关系。结果 多灶性 PTC 47 例,26 例淋巴结转移,其中Ⅵ区转移 23 例,Ⅱ~Ⅴ区 15 例,Ⅵ区与颈侧区淋巴结转移呈显著相关性( $r=0.43, \chi^2=8.51, P<0.01$ )。COX-2 和 VEGF 在Ⅵ区和Ⅱ~Ⅴ区转移淋巴结中表达也呈正相关( $r=0.54, \chi^2=12.01, P<0.01$ )。伴有原发灶包膜外侵犯者 COX-2 和 VEGF 高表达,易发生Ⅵ区淋巴结转移。COX-2 和 VEGF 在转移淋巴结与原发癌灶中的表达差异无统计学意义( $P>0.05$ )。术后随访 5 年至 9 年 9 个月,患者均健在。结论 多灶性 PTC 侵袭转移与 COX-2 和 VEGF 高表达密切相关,Ⅵ区为 PTC 较早发生淋巴转移的区域,淋巴结转移的研究有助于确定选择性颈淋巴结清扫术范围,多灶性 PTC 手术方式宜选择甲状腺全切术加中央区淋巴结清扫,常规术中淋巴结冰冻病理检查,选择性颈外侧区淋巴结清扫。

**【关键词】** 甲状腺肿瘤; 癌,乳头状; 环氧化酶 2; 血管内皮生长因子类; 颈淋巴结清扫术

乳头状甲状腺癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)分化较好,但复发及转移率较高<sup>[1]</sup>,多发病灶在 PTC 中常见<sup>[2-4]</sup>。Ⅵ区淋巴结即中央区淋巴结,通常被认为是 PTC 转移的第一站<sup>[5]</sup>。对 PTC 特别是临床 cN0 期的 PTC 是否选择性颈侧淋巴结清扫存在较多争议。PTC 受多种基因及细胞因子调控,COX-2、VEGF 是近年来发现与肿瘤侵袭转移密切相关的因子,在消化系统、乳腺恶性肿瘤中表达水平增高<sup>[6-7]</sup>。为探讨 COX-2、VEGF 在多发病灶 PTC 中的表达及意义,本组对 26 例有淋巴结转移的多发病灶 PTC 及不同淋巴结分区[Ⅵ区、Ⅱ~Ⅴ区(颈侧区)]进行了免疫组化检测,以为临床行选择性颈淋巴结清扫术提供依据。

### 一、资料与方法

1. 一般资料:收集日照市人民医院 2001 年 1 月至 2005 年 9 月 26 例有颈部淋巴结转移的多灶性 PTC 住院病例,有完整临床和随访资料,经手术和病理证实。其中男 8 例,女 18 例;年龄 12~67 岁,中位年龄 39 岁。同期多灶性 PTC 无颈部淋巴结转移 21 例,其中男 11 例,女 10 例;年龄 7~67 岁,中位年龄 39 岁。47 例多灶性 PTC 均进行了甲状腺全切术或近全切术加中央区淋巴结清扫,根据中央区淋巴结术中冰冻快速病理是否有癌转移行选择性侧方淋巴结清扫,术前均未进行放疗及内分泌治疗。其中 2 灶 38 例,3 灶及以上 9 例。单叶 30 例,其中左叶 18 例,右叶 12 例;左右双侧叶 10 例;左叶及峡部 4 例;右叶及峡部 3 例。肿瘤直径 <1 cm 24 例, >1 cm 23 例。伴有浸润(包膜、血管或周围组织浸润)9 例,无浸润 38 例;术后随访 5 年至 9 年 9 个月。

2. 方法:对 47 例多灶性 PTC 均进行免疫组织化学 SP 法 COX-2、VEGF 检测,淋巴结转移组 26 例还进行了分区(Ⅵ区、Ⅱ~Ⅴ区)淋巴结中 COX-2、VEGF 检测,结合临床病理因素,分析 COX-2 和 VEGF 与多灶 PTC 淋巴结转移的关系。设阳性对照,用 PBS 代替一抗作阴性对照。

3. 结果判定:COX-2 和 VEGF 定位于细胞质,每例均随机观察 5 个高倍视野( $\times 400$ ),用半定量法,阳性细胞数 <5% 为 0 分,6%~25% 为 1 分,26%~50% 为 2 分,51%~75% 为 3 分, >75% 为 4 分;阳性强度浅黄色为 1 分,棕黄色为 2 分,棕褐色为 3 分。两者分数相加 <3 分为阴性,  $\geq 3$  分为阳性。

4. 统计学分析:采用 SPSS 13.0 统计软件,计数资料进行  $\chi^2$  检验,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

### 二、结果

多灶性 PTC 47 例,26 例淋巴结转移(55.3%),9 例腺外浸润,均有淋巴结转移。同期单灶性 PTC 122 例,42 例淋巴结转移,转移率 34.4%。PTC 淋巴结转移与腺外浸润及单灶、多灶有关( $P<0.05$ ),而与患者性别、年龄、是否是微小癌无关( $P>0.05$ )。Ⅵ区淋巴结与Ⅱ~Ⅴ颈侧区淋巴结转移有显著相关性( $r=0.43, \chi^2=8.51, P<0.01$ )(表 1)。COX-2 和 VEGF 定位于细胞质,在多灶性 PTC 中高表达(图 1,2);COX-2 和 VEGF 在Ⅵ区和Ⅱ~Ⅴ区转移淋巴结中表达也呈正相关(表 2~4)。伴有

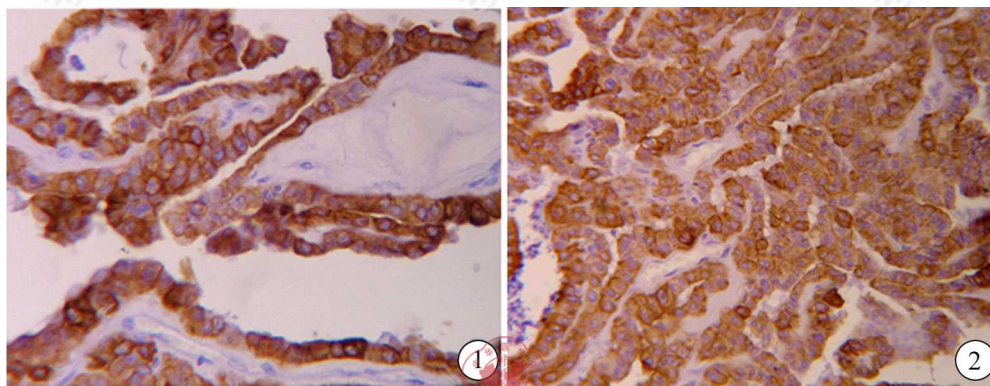


图1 COX-2定位于细胞质,在多灶性PTC中高表达(+++) (SP法 ×200) 图2 VEGF定位于细胞质,在多灶性PTC中高表达(+++) (SP法 ×100)

原发灶包膜外侵犯者 COX-2 和 VEGF 高表达,易发生Ⅵ区淋巴转移。COX-2 和 VEGF 高表达与多灶性 PTC 侵袭转移密切相关( $P < 0.05$ ) (表 2~4);在转移淋巴结与原发癌灶中的表达差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。术后随访 5 年至 9 年 9 个月,患者均健在。

表 1 多灶 PTC 淋巴结转移在Ⅵ区与Ⅱ~Ⅴ区中的分布及其关系(例)

| Ⅵ区 | 例数 | Ⅱ~Ⅴ区 |    | P 值   |
|----|----|------|----|-------|
|    |    | +    | -  |       |
| +  | 23 | 12   | 11 | <0.01 |
| -  | 24 | 3    | 21 |       |

注:淋巴结转移Ⅱ~Ⅴ区与Ⅵ区呈正相关, $r = 0.43, \chi^2 = 8.51, P < 0.01$

表 2 多灶 PTC 淋巴结转移与 COX-2 和 VEGF 表达的关系

| 组织类型       | 例数 | COX-2 |       |          | VEGF  |       |          |
|------------|----|-------|-------|----------|-------|-------|----------|
|            |    | 阴性(例) | 阳性(例) | 阳性百分比(%) | 阴性(例) | 阳性(例) | 阳性百分比(%) |
| 有淋巴结转移     | 26 |       |       |          |       |       |          |
| Ⅵ区         | 23 | 2     | 21    | 91.3     | 4     | 19    | 82.6     |
| Ⅵ区+, Ⅱ~Ⅴ区+ | 12 | 1     | 11    | 91.7     | 2     | 10    | 83.3     |
| Ⅵ区+, Ⅱ~Ⅴ区- | 11 | 1     | 10    | 90.9     | 2     | 9     | 81.8     |
| Ⅱ~Ⅴ区       | 15 | 3     | 12    | 80.0     | 4     | 11    | 73.3     |
| Ⅵ区-, Ⅱ~Ⅴ区+ | 3  | 2     | 1     | 33.3     | 2     | 1     | 33.3     |
| 无淋巴结转移     | 21 | 11    | 10    | 47.6     | 11    | 10    | 47.6     |

表 3 COX-2 在多灶 PTC 不同组淋巴结转移中表达的相关性(例)

| Ⅵ区 | 例数 | Ⅱ~Ⅴ区 |    | P 值   |
|----|----|------|----|-------|
|    |    | +    | -  |       |
| +  | 21 | 11   | 10 | <0.01 |
| -  | 26 | 1    | 25 |       |

注:COX-2 在多灶 PTC 淋巴结转移Ⅱ~Ⅴ区与Ⅵ区中的表达呈正相关, $r = 0.53, \chi^2 = 12.22, P < 0.01$

表4 VEGF在多灶PTC不同组淋巴结转移中的表达的相关性(例)

| VI区 | 例数 | II ~ V区 |    | P值    |
|-----|----|---------|----|-------|
|     |    | +       | -  |       |
| +   | 19 | 10      | 9  | <0.01 |
| -   | 28 | 1       | 27 |       |

注:VEGF在多灶PTC淋巴结转移II~V区与VI区中的表达呈正相关, $r=0.54, \chi^2=12.01, P<0.01$

### 三、讨论

COX-2是催化花生四烯酸转化为活性物质前列腺素的关键限速酶,属诱导基因,静息状态下不表达,当细胞受生长因子、细胞因子等刺激时表达上调,催化合成大量的前列腺素E2(PGE2),促进细胞增殖,抑制凋亡,许多癌前病变和恶性肿瘤COX-2表达增强<sup>[8,9]</sup>,COX-2与肿瘤的发生、浸润、转移有密切关系<sup>[8]</sup>;COX-2又降解细胞外基质,促进肿瘤血管生成<sup>[8,9]</sup>,PTC的生长、侵袭和转移依赖于肿瘤新生血管,VEGF作为一种高度特异的血管内皮细胞有丝分裂素,在结构上与PDGF同源,是一种糖蛋白,能以自分泌及旁分泌形式刺激肿瘤细胞的有丝分裂,特异性作用于血管内皮细胞,引起分裂增殖和血管构建,从而促进新生血管形成,增加血管通透性,对血管形成前肿瘤营养运输起着重要作用。我们以前的研究也证实COX-2高表达与PTC侵袭的程度及淋巴结转移密切相关,是判断恶性肿瘤转移及预后的一项指标<sup>[9]</sup>。本组发现COX-2和VEGF在多灶性PTC及淋巴结转移中高表达,腺外侵袭和淋巴结转移组的表达与腺内浸润和无转移组差异有统计学意义( $P<0.05$ ),说明COX-2和VEGF都在实体瘤的发生和生长、侵袭转移方面起重要作用,可作为PTC的转移途径研究的标记物。

PTC的颈部淋巴结转移率较高,但预后较好,一般认为对PTC颈部淋巴结阳性的病例实行根治手术,对淋巴结阴性的病例是否行选择性颈淋巴结清扫还存在争议。本组PTC颈部淋巴结转移率达40.2%,多灶组转移率更高,达55.3%。II~V区淋巴结转移与VI区淋巴结转移具有明显相关性。本实验免疫组化还显示COX-2和VEGF在多灶性PTC高表达与颈部淋巴结转移呈正相关;同时,COX-2和VEGF在多灶性PTC II~V区、VI区淋巴结转移灶中的表达也显示二者具有显著的相关性。故主张对多灶性PTC术中采用原发灶根治加中央区颈淋巴结清扫一并完成,术中行中央区淋巴结快速病理检查,中央区淋巴结有转移者行颈淋巴结清扫术。VI区即中央区淋巴结是前哨淋巴结之一,与甲状腺的关系密切,PTC转移模式通常认为是原发灶-VI区淋巴结-颈侧区淋巴结-远处转移,VI区是PTC转移的第一站,转移率高(本组55.3%)。中央区淋巴结判断其是否有转移是选择手术方式的关键。术前体格检查、超声或CT检查,可以提高阳性淋巴结的检出率,但仍有一部分患者术前无法确诊,而术中探查中央区淋巴结及颈血管鞘周围淋巴结非常重要。常规行中央区淋巴结清除术并送病理检查,以指导手术方式的选择。术中采用原发灶根治加中央区颈淋巴结清扫术,首次手术时将原发灶切除和VI区淋巴结清扫一并完成,既不会增加手术的创伤,又有利于降低侧颈淋巴结转移的概率,即使以后颈侧区出现转移灶,再次手术也无需再清除VI区,有利于减少并发症。颈侧区出现转移灶,通常能手术彻底,而VI区淋巴结转移与甲状腺原发肿瘤同喉返神经、气管、食管的关系密切,复发者易黏连,往往影响手术的彻底性,也必然影响预后。VI区是淋巴结转移的首要部位,与原发灶同时清除后,可阻断其向颈侧区的转移,即使以后发生颈侧淋巴结转移亦不需清除VI区,不会影响手术彻底性。对于多灶性PTC采用原发灶根治加选择性中央区淋巴结清扫术既可避免过度医疗,又可防止治疗不足。

### 参 考 文 献

- [1] DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, et al. Tumours of endocrine organs // WHO. Pathology & Genetics. Lyon: IARC Press, 2004; 57-66.
- [2] Park SY, Park YJ, Lee YJ, et al. Analysis of differential BRAF (V600E) mutational status in multifocal papillary thyroid carcinoma: evidence of independent clonal origin in distinct tumor foci. Cancer, 2006, 107(8): 1831-1838.
- [3] Santoro M, Melillo RM, Fusco A. RET/PTC activation in papillary thyroid carcinoma: European Journal of Endocrinology Prize Lecture. Eur J Endocrinol, 2006, 155(5): 645-653.
- [4] Shattuck TM, Westra WH, Ladenson PW, et al. Independent clonal origins of distinct tumor foci in multifocal papillary thyroid carcinoma. N Engl J Med, 2005, 352(23): 2406-2412.
- [5] Sebastian SO, Gonzalez JM, Paricio PP. Papillary thyroid carcinoma: prognostic index survival. Arch Surg, 2000, 135(3): 272-277.
- [6] 蔡跃芳, 张明亮, 严悦卿, 等. 胃癌中COX-2及NF- $\kappa$ B的表达与其病理特征的关系. 中国现代医学杂志, 2005, 15(12): 1830-1833.
- [7] 王洪远, 王刚平, 王绍田, 等. COX-2、TGF- $\beta$ 1和HIF-1 $\alpha$ 表达与乳腺癌侵袭转移的关系. 临床肿瘤学杂志, 2008, 13(5): 417-420.
- [8] 曹飞麟, 朱敏, 谢伯剑, 等. COX-2及VEGF在乳腺癌中的表达及临床意义. 中国肿瘤, 2007, 16(10): 825-827.
- [9] 王刚平, 张作峰, 张红, 等. 血管内皮生长因子、环氧合酶-2在甲状腺乳头状癌中的表达及其意义. 肿瘤研究与临床, 2009, 21(9): 602-604.

(收稿日期: 2010-10-12)

(本文编辑: 巨娟梅)