

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.06.005

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.06.005

PD-L1 在甲状腺乳头状癌中的表达及意义

卢忠祥¹, 刘晓俊², 郑绘霞²

(山西医科大学 1. 基础医学院; 2. 第一医院病理科, 太原 030001)

[摘要] 目的: 探讨程序性死亡-1受体(programmed cell death-ligand 1, PD-L1)在甲状腺乳头状癌(thyroid papillary carcinoma, PTC)组织中的表达及其与临床病理特征的关系, 分析影响甲状腺乳头状癌复发的因素。方法: 应用免疫组织化学EnVision法检测PD-L1蛋白在各组织中的表达情况。结果: PD-L1在PTC中的阳性率为30.80%, 显著高于癌旁正常组织7.98% ($P < 0.05$); 若将肿瘤阳性细胞数 $>1\%$ 定义为阳性, PD-L1在高细胞亚型中的阳性率(75.00%)较经典型(31.60%)明显升高 ($P < 0.05$); 若将肿瘤阳性细胞数 $>50\%$ 定义为阳性, 高细胞亚型较经典型显著升高, 滤泡型(3.13%)较经典型(11.49%)显著降低 ($P < 0.05$); 以50%为阈值时, PD-L1的阳性率随着PTC肿瘤最大径的增加而升高, 而以1%为阈值时, PD-L1表达与肿瘤最大径无显著相关性; 不论以1%还是50%为阈值, PD-L1表达与多灶性及远处转移明显相关 ($P < 0.01$); 单因素分析显示PD-L1表达、肿瘤最大径、有淋巴结转移、TNM分期升高及肿瘤的多灶与PTC的复发显著相关 ($P < 0.001$), 而PD-L1表达、原发肿瘤最大径 >4 cm和肿瘤多灶是调整其他因素后多变量分析中另外的独立复发预测因子。结论: PD-L1在PTC中高表达且与肿瘤的预后及复发有关, 在PTC中肿瘤阳性细胞数 $>50\%$ 可能对预后评估有重要意义, PD-L1抑制剂的免疫治疗可作为PD-L1高表达的晚期、预后差的PTC的潜在治疗策略。

[关键词] 甲状腺肿瘤; 甲状腺乳头状癌; 程序性死亡-1受体

Programmed cell death-ligand 1 expression and significance in thyroid papillary carcinoma

LU Zhongxiang¹, LIU Xiaojun², ZHENG Huixia²

(1. School of Basic Medic Science, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001; 2. Department of Pathology, First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China)

Abstract **Objective:** To investigate the expression of programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) in thyroid papillary carcinoma (PTC) and its correlation with clinicopathologic factors and recurrence of PTC. **Methods:** Immunohistochemistry EnVision staining was conducted retrospectively to evaluate the expression of PD-L1 in thyroid tumors and corresponding non-tumor tissues. **Results:** PD-L1 expression was positive in 30.80% PTC, significantly higher than the corresponding non-tumor thyroid tissues 7.98% ($P < 0.05$). PD-L1 expression in tall

收稿日期 (Date of reception): 2018-01-29

通信作者 (Corresponding author): 郑绘霞, Email: huixiazheng62@126.com

cell variant (75.00%) increased significantly compared with the classic ones (31.60%) at a 1% threshold. When a 50% threshold was applied, the positivity of PD-L1 was also significantly lower in follicular variant (3.13%) than that in classic ones (11.49%). At a 50% threshold, the positivity of PD-L1 in PTC showed uptrend with the increase of the largest diameter of the tumor, while that at a 1% threshold, there was no significant correlation. Either at a 1% threshold or at a 1% threshold, there was significant correlation between PD-L1 expression and tumor multifocality, metastasis. The result of Kaplan–Meier method and log-rank test showed that the recurrence of PTC was significantly associated with the PD-L1 expression, tumor diameter, lymph node metastasis, higher TNM stage and tumor multifocality. PD-L1 expression, tumor diameter >4 cm and tumor multifocality were independent predictor of recurrence in multivariate Cox regression analysis after adjusting to other factors. **Conclusion:** PD-L1 is highly expressed in PTC and could predict the prognosis and recurrence. The number of tumor-positive cells in PTC >50% may be important to evaluate the prognosis. The inhibition of PD-L1 may be as a potential strategy for the treatment of advanced PTC with high expression of PD-L1.

Keywords thyroid carcinoma; papillary thyroid carcinoma; programmed cell death-ligand 1

甲状腺癌(thyroid carcinoma, TC)是最常见的内分泌恶性肿瘤, 2015年TC的新发病例数占癌症病例的3.8%, 死亡人数占所有病例的0.3%^[1]。甲状腺乳头状癌(thyroid papillary carcinoma, PTC)预后良好, 然而5%~10%的患者有远处转移, 5年生存率仅为50%~55%^[2], 15%~30%的患者会复发。程序性死亡-1受体(programmed cell death-ligand 1, PD-L1)在多种人类癌症中过表达, 如乳腺癌、肾肿瘤、食管癌、非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)、黑素瘤^[3]等, 与预后不良相关并增加抗癌药物的耐药性^[4]。抗PD-L1药物Atezolizumab已经获得FDA批准, 用于治疗尿路上皮癌和转移性NSCLC。然而, PTC中PD-L1表达的临床意义尚未确定, 因此本研究旨在调查PD-L1在不同阶段及不同类型甲状腺乳头状癌组织中的表达, 以确定其作为肿瘤的预后标志物的潜力、并为侵袭性PTC寻找新的免疫治疗靶点。

1 资料与方法

1.1 资料

选取2007年1月至2017年1月在山西医科大学第一医院手术后存档且临床病理资料完整的石蜡包埋PTC组织标本的526例, 年龄7~82(平均53)岁, 所有患者术前未行放、化疗等治疗。本研究通过山西医科大学医学伦理委员会审查。

1.2 方法

采用免疫组织化学EnVision法, 将蜡块标本

切成厚4 μm , 经二甲苯脱蜡, 梯度乙醇脱水, 3% H_2O_2 去除内源性酶, 高压处理热修复抗原, 加一抗(兔单克隆抗体PD-L1)后4 $^\circ\text{C}$ 过夜, PBS冲洗后滴加二抗, 室温条件下DAB显色, 中性树胶封片。PBS液做阴性对照。

1.3 结果判定标准

PD-L1阳性部位定于细胞膜, 呈棕黄色, 分别以1%和50%的阈值来确定PD-L1的阳性状态。

1.4 统计学处理

应用SPSS 21.0统计软件进行数据分析。采用 χ^2 检验、Spearman秩和检验、Kaplan–Meier法、log-rank检验和多变量Cox回归分析等方法进行数据处理, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 PD-L1 在不同 TC 组织中的表达

2.1.1 PD-L1 在 PTC 及癌旁正常组织中的表达

若将肿瘤阳性细胞数>1%定义为阳性, 则PD-L1在PTC为30.80%(162/526), 显著高于癌旁正常组织7.98%(42/526), 差异具有统计学意义($P < 0.001$), 且大部分(115/162)PTC组织PD-L1显示为弱阳性(1%<阳性细胞数 \leq 50%)。

2.1.2 PD-L1 在 PTC 各亚型中的表达

若以1%为阈值, 则PD-L1在经典型、微小、包裹型、滤泡型、弥漫硬化型、高细胞型乳头状癌中的阳性率分别为31.60%, 29.63%, 28.57%, 21.88%, 30.44%, 75.00%, 高细胞亚型与经典型相

比, PD-L1阳性率明显升高, 差异具有统计学意义($P<0.05$), 其他亚型与经典型相比, 差异均无统计学意义。

若以50%为阈值, 则PD-L1在经典型、微小、包裹型、滤泡型、弥漫硬化型、高细胞型乳头状癌中的阳性率分别为11.49%, 6.99%, 7.14%, 3.13%, 8.70%, 62.50%, 滤泡型与经典型相比, PD-L1阳性率明显降低, 差异具有统计学意义($P<0.05$), 高细胞亚型与经典型相比, PD-L1阳性率明显升高($P<0.01$, 表1)。

2.2 PD-L1与甲状腺乳头状癌临床病理特征的关系

若以1%为阈值, PD-L1蛋白在肿瘤最大径为 ≤ 1 , >1 且 ≤ 2 , >2 且 ≤ 4 , >4 cm肿瘤组织中表达率分别为29.63%(72/243), 28.57%(52/182), 34.58%(28/81), 55.56%(10/18), 差异无统计学意义($P=0.093$); 而若以50%为阈值, 则阳性率分别为6.99%(17/243), 7.69%(14/182), 13.58%(11/81), 27.78%(5/18), 随着PTC肿瘤最大径的增大逐渐升高, 差异有统计学意义($P<0.01$)。以1%, 50%为阈值定义为阳性, PD-L1蛋白在多灶性PTC组织中的阳性率分别为40.54%(30/74), 17.56%(13/74), 均显著高于单灶性PTC 29.20%(132/452), 7.52%(34/452), 差异有统计学意义($P<0.05$); PD-L1蛋白在有远处转移患者组织中的阳性率分别为58.33%(7/12)、41.67%(5/12), 均显著高于无远处

转移患者30.16%(155/514)和8.17%(42/514), 差异有统计学意义($P<0.05$, $P<0.001$)。不论以1%还是50%为阈值, PD-L1的表达与年龄、性别、有无淋巴结转移、TNM分期、有无合并桥本甲状腺炎、有无合并其他良性病变均无明显关系($P>0.05$, 表2)。

2.3 患者临床病理特征、PD-L1表达与无复发生存期的相关性

随访6~126个月, 在此期间仅有3名(0.57%)患者死于甲状腺乳头状癌, 4例(0.76%)出现远处转移, 47例(8.94%)出现复发。采用Kaplan-Meier法和log-rank检验分析临床病理特征、PD-L1表达与肿瘤复发时间的相关性, 结果提示PD-L1的表达、肿瘤最大径、有淋巴结转移、TNM分期及肿瘤的多灶性与肿瘤的复发显著相关($P<0.001$), 而性别($P=0.326$)、年龄($P=0.740$)、合并桥本甲状腺炎($P=0.793$)及合并其他良性病变($P=0.087$)与复发无显著相关性(图1)。

采用多变量Cox回归分析确定相对于PTC中其他已知的复发预测因子, PD-L1在癌组织中的表达与复发相关性的程度。结果提示PD-L1表达升高及TNM分期的升高, 复发风险显著增加(表3), 原发肿瘤最大径 >4 cm[HR = 5.115 (CI 2.095~12.487), $P=0.001$]、肿瘤多灶[HR = 2.632 (CI 1.393~4.972), $P=0.003$]是调整其他因素后多变量分析中的独立复发预测因子。

表1 PD-L1在PTC各亚型组织中的表达

Table 1 Expression of PD-L1 in variants of PTC

类别	n	PD-L1		P		
		阴性	阳性率/[例(%)]		阈值为1%	阈值为50%
			1%<阳性细胞 \leq 50%	阳性细胞数>50%		
经典型	174	119	35 (20.11)	20 (11.49)	—	—
微小	243	171	55 (22.63)	17 (6.99)	0.665	0.111
包裹型	14	10	3 (21.43)	1 (7.14)	0.814	0.619
滤泡型	64	50	12 (18.75)	2 (3.13)	0.142	<0.05
弥漫硬化型	23	16	5 (21.74)	2 (8.70)	0.909	0.689
高细胞型	8	2	1 (12.50)	5 (62.50)	<0.05	<0.01

表2 PD-L1与甲状腺乳头状癌临床病理特征的关系

Table 2 Relationship between PD-L1 expression and clinicopathological features of PTC

项目	n	PD-L1		P		
		阴性	阳性		阈值为1%	阈值为50%
			1%<阳性细胞≤50%	阳性细胞数>50%		
性别					0.787	0.664
男	183	128	40	15		
女	343	236	75	32		
年龄/岁					0.083	0.247
<55	405	288	84	33		
≥55	121	76	31	14		
肿瘤最大径/cm					0.093	<0.01
≤1	243	171	55	17		
>1且≤2	182	132	38	14		
>2且≤4	81	53	17	11		
>4	18	8	5	5		
淋巴结转移					0.766	0.702
0/不确定	349	243	76	30		
≥1	177	121	39	17		
TNM分期					0.421	0.549
I	245	175	50	20		
II	230	157	53	20		
III	34	23	7	4		
IV	17	9	5	3		
肿瘤多灶性					<0.05	<0.01
否	452	320	98	34		
是	74	44	17	13		
是否合并桥本甲状腺炎					0.080	0.866
否	441	312	90	39		
是	85	52	25	8		
是否合并其他良性病变					0.585	0.746
否	369	258	79	32		
是	157	106	36	15		
是否有远处转移					<0.05	<0.001
否	514	359	113	42		
是	12	5	2	5		

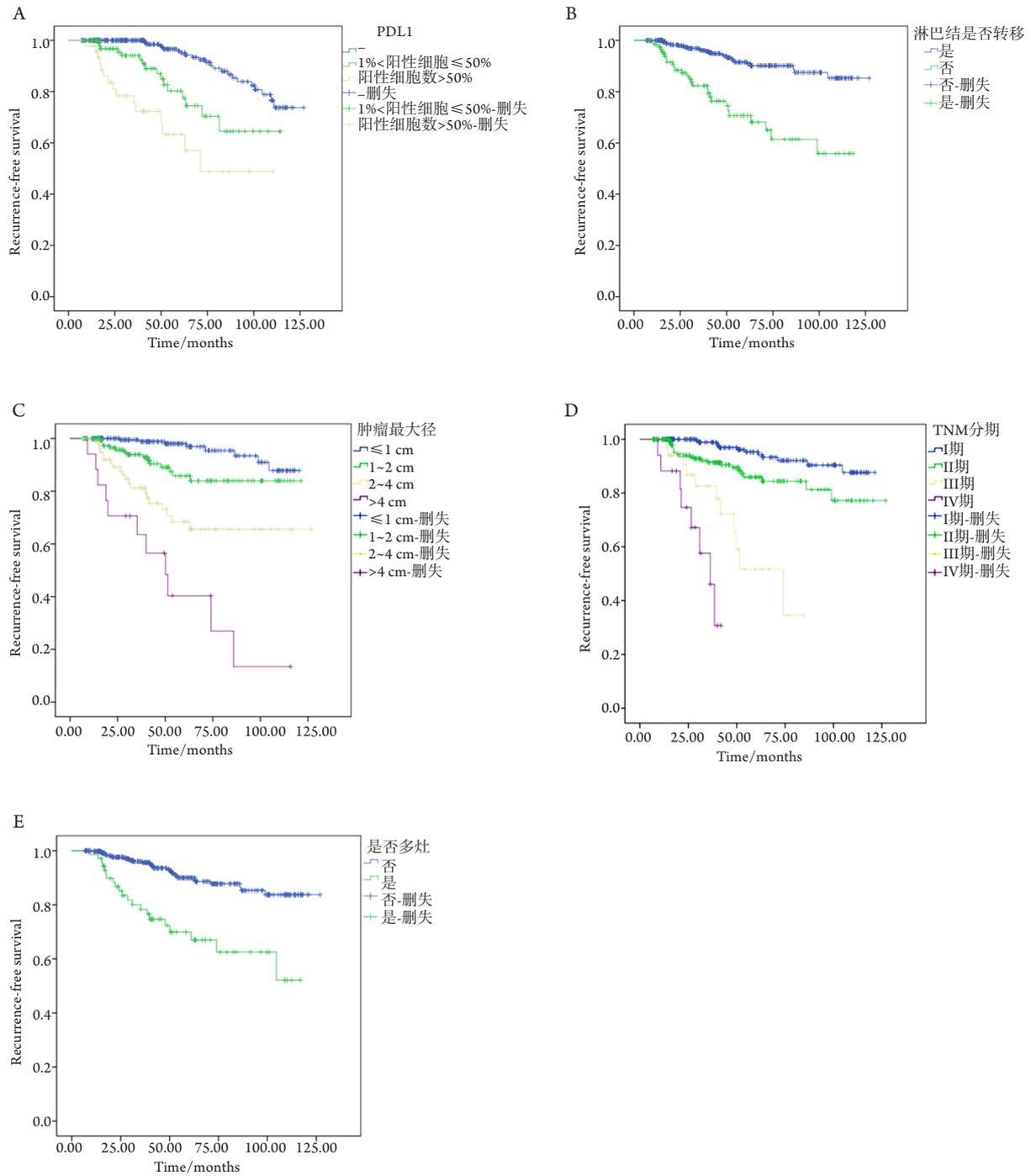


图1 Kaplan-Meier生存曲线

Figure 1 Kaplan-Meier survival curves

(A)PTC组织中PD-L1表达; (B)PTC患者淋巴结转移情况; (C)肿瘤最大径; (D)TNM分期; (E)是否多灶。

(A) PD-L1 expression in PTC tissues; (B) Lymph node metastasis in PTC patients; (C) Tumor maximal diameter; (D) TNM stage; (E) Multiple focus.

表3 甲状腺乳头状癌患者无复发生存期的多变量Cox回归分析

Table 3 Multivariate Cox regression analysis of recurrence-free survival in patients with thyroid papillary carcinoma

临床病理特征	多变量分析		
	HR	CI	P
肿瘤最大径/cm			
≤1	1 (reference)		
>1且≤2	1.802	0.886~3.663	0.104
>2且≤4	1.645	0.730~3.709	0.230
>4	5.115	2.095~12.487	0.001
TNM分期			
I	1 (reference)		
II	2.514	1.299~4.867	0.006
III	6.917	2.736~17.490	0.001
IV	18.988	5.605~64.330	0.001
是否多灶	2.632	1.393~4.972	0.003
PD-L1	7.847	3.801~16.200	0.001

3 讨论

PD-L1通过传递抑制信号, 调节T细胞活化、耐受性和免疫介导的组织损伤之间的平衡^[5], 被认为是肿瘤细胞在微环境中抑制抗肿瘤免疫的重要过程^[6-7], 其过表达通常被认为是预后不良的危险因素。然而, PTC中PD-L1表达在疾病发生、发展及复发中的临床意义尚未确定。因此本研究运用免疫组织化学EnVision法检测PD-L1(SP142)在甲状腺肿瘤中的表达。然而目前PD-L1的检测状况是“*One drug, One assay*”的模式, 判定PD-L1阳性的标准也不同, 根据Phillips等^[8]的研究, 将从背景和弥漫性细胞质染色中区分出来的肿瘤细胞的任何强度的完全和/或部分线性膜染色定义为阳性, 而仅有细胞质染色的不认为是阳性^[9], 记录每个病例的阳性细胞的比例, 根据1%和50%的阈值确定PD-L1的阳性状态。我们评估了大量TC患者的PD-L1表达, 若将肿瘤阳性细胞数>1%定义为阳性, 则PD-L1在PTC中的阳性率为30.80%, 并且大部分(115/162)PTC组织PD-L1显示为弱阳性, 阳性细胞数<50%, 这与以前研究中的66.5%^[10]和82.5%^[11]相比较低, 可能是因为我们使用了不同克隆号的抗体(SP142), 最近的研究^[12-13]结果显示SP142与其他克隆相比肿瘤细胞染色较少。此外几项正在进行的临床试验^[14-15]采用不同的抗体检测,

但均只计算与免疫细胞上与PD-1受体相互作用直接相关的膜阳性, 而Topalian等^[16]也认为仅膜上表达的PD-L1通过接触PD1⁺T细胞发挥功能。

不同亚型的PTC以1%为阈值, 高细胞亚型的PD-L1阳性率比经典型明显升高, 而以50%为阈值, 则除高细胞亚型阳性率明显升高外, PD-L1在滤泡型中的阳性率还明显降低, 这与临床上滤泡型PTC恶性程度较低, 而高细胞型PTC侵袭性较高预后较差一致。

PD-L1表达与临床病理特征之间的关系尚无定论, Shi等^[17]的研究表明PD-L1表达与多灶性和甲状旁腺侵犯呈正相关, 而Chowdhury等^[11]和Cunha等^[18]认为PD-L1表达与肿瘤的侵袭性及较高的TNM分期相关。而本研究发现: 而不论阈值为1%或50%, PD-L1的表达与肿瘤多灶性及远处转移均呈正相关; 而当阈值为50%时, PD-L1在PTC中的表达随着肿瘤最大径的增大升高, 结合PD-L1在不同亚型的PTC中的表达及肿瘤最大径对PTC复发及预后的影响, 进一步证实PD-L1在PTC中肿瘤阳性细胞数>50%对预后评估有重要意义。

分析影响PTC复发的相关性因素, 是更加优化地选择治疗方案、减少并发症的重要前提和依据。因此本研究随访526例PTC患者6~126个月, 在此期间有3(0.57%)名患者死于甲状腺乳头状癌, 4例(0.76%)出现远处转移, 47例(8.94%)出现复

发, 与Shi等^[17]的结果[12.3%(29/260)]一致; 表明年龄对预后具有显著性影响, 年龄越大预后越差。美国癌症联合会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)始终将年龄列入分期依据中, <55岁者除远处转移外均为I期。但是本研究单因素、多因素分析均显示年龄与复发无显著相关, 可能是因为该病病程长, 需随访更长时间以明确年龄是否为影响因素。PTC常合并结节性甲状腺肿(nodular goiter, NG)和桥本甲状腺炎(Hashimoto thyroiditis, HT), 大部分学者^[19-20]认为NG可能进一步发展为PTC, HT患者患PTC的风险显著增加。本研究PTC患者合并NG的发生率为29.85%、合并HT的发生率为16.16%, 提示当患者有HT或NG时应定期随访, 可提高TC的检出率, 而单因素、多因素分析均显示合并结节性甲状腺肿和HT并没有增加PTC的复发风险。肿瘤直径对甲状腺乳头状癌术后复发的影响一直存在争议: Shi等^[17]的研究结果显示原发肿瘤>4 cm与复发显著相关, Arora等^[21]认为直径>1 cm的PTC对复发无影响。而本研究以1, 2, 4 cm为界线, 单因素分析显示随着肿瘤最大径的增大复发率明显升高, 多因素分析显示以肿瘤最大径≤1 cm为参考, 原发肿瘤大小>4 cm的肿瘤复发风险显著增高, 而>1且≤2, >2且≤4与≤1cm的复发率无显著差异, 因此认为原发肿瘤最大径>4 cm是肿瘤复发的独立预测因子, 与Shi等^[17]的研究一致。大多数研究报道认为淋巴结转移增加了局部复发和远处转移的风险, 是独立的复发及预后指标^[5,22]。而本研究单因素分析显示淋巴结转移与复发显著相关, 而多因素分析与复发无显著相关, 推测淋巴结转移可能与其他混杂因素共同影响着预后。本研究单因素分析显示TNM分期与肿瘤复发显著相关, 多因素分析显示以I期为参照, II, III, IV期患者复发风险均显著增高, 但由于TNM分期标准中涵盖了肿瘤大小、甲状腺外浸润、淋巴结转移远处转移情况这些因素, 因此TNM分期对于复发的预测是一个综合的因素。近年来, 有关PTC多中心癌灶报道的发生率存在一定的差异, 本文中多发灶发生率为14.07%, 单因素、多因素分析均显示肿瘤多灶与复发显著相关, Li等^[23]研究发现: 多灶性甲状腺乳头状癌组的被膜侵犯率、淋巴结转移率明显高于单灶性甲状腺乳头状癌组, 表明多灶性是分化型TC颈淋巴结转移的独立的危险因素。

综上所述, 在临床上应综合年龄、原发肿瘤的大小、淋巴结转移情况及肿瘤是否多灶等临床病理因素来综合评估PTC患者的预后, 选择合适的

治疗方案, 而PD-L1在PTC中高表达可能与其预后及复发有关, 尤其是肿瘤阳性细胞数>50%时可能对预后评估有重要意义, 因此PD-L1抑制剂的免疫治疗可作为PD-L1高表达的晚期、预后差的PTC潜在治疗策略, 然而, PD-L1与预后及临床病理特征之间的关系尚不明确, 免疫抑制剂的应用还需要大量的临床试验。

参考文献

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(1): 5-29.
2. Grebe SK, Hay ID. Thyroid cancer nodal metastases: biologic significance and therapeutic considerations[J]. *Surg Oncol Clin N Am*, 1996, 5(1): 43-63.
3. Lin YM, Sung WW, Hsieh MJ, et al. High PD-L1 expression correlates with metastasis and poor prognosis in oral squamous cell carcinoma[J]. *PLoS One*, 2015, 10(11): e0142656.
4. Afreen S, Dermime S. The immunoinhibitory B7-H1 molecule as a potential target in cancer: killing many birds with one stone[J]. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*, 2014, 7(1): 1-17.
5. Ohaegbulam KC, Assal A, Lazar-Molnar E, et al. Human cancer immunotherapy with antibodies to the PD-1 and PD-L1 pathway[J]. *Trends Mol Med*, 2015, 21(1): 24-33.
6. Darb-Esfahani S, Kunze CA, Kulbe H, et al. Prognostic impact of programmed cell death-1 (PD-1) and PD-ligand 1 (PD-L1) expression in cancer cells and tumor-infiltrating lymphocytes in ovarian high grade serous carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(2): 1486-1499.
7. Chen J, Jiang CC, Jin L, et al. Regulation of PD-L1: a novel role of pro-survival signalling in cancer[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(3): 409-416.
8. Phillips T, Simmons P, Inzunza HD, et al. Development of an automated PD-L1 immunohistochemistry (IHC) assay for non-small cell lung cancer[J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2015, 23(8): 541-549.
9. Scheel AH, Dietel M, Heukamp LC, et al. Harmonized PD-L1 immunohistochemistry for pulmonary squamous-cell and adenocarcinomas[J]. *Mod Pathol*, 2016, 29(10): 1165-1172.
10. Cunha LL, Marcello MA, Morari EC, et al. Differentiated thyroid carcinomas may elude the immune system by B7H1 upregulation[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2013, 20(1): 103-110.
11. Chowdhury S, Veyhl J, Jessa F, et al. Programmed death-ligand 1 overexpression is a prognostic marker for aggressive papillary thyroid cancer and its variants[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(22): 32318-32328.
12. McLaughlin J, Han G, Schalper KA, et al. Quantitative assessment of the heterogeneity of PD-L1 expression in non-small-cell lung cancer[J].

- JAMA Oncol, 2016, 2(1): 46-54.
13. Sun WY, Lee YK, Koo JS. Expression of PD-L1 in triple-negative breast cancer based on different immunohistochemical antibodies[J]. J Transl Med, 2016, 14(1): 173.
 14. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2015, 372(21): 2018-2028.
 15. Patel SP, Kurzrock R. PD-L1 Expression as a Predictive Biomarker in Cancer Immunotherapy[J]. Mol Cancer Ther, 2015, 14(4): 847-856.
 16. Topalian SL, Taube JM, Anders RA, et al. Mechanism-driven biomarkers to guide immune checkpoint blockade in cancer therapy[J]. Nat Rev Cancer, 2016, 16(5): 275-287.
 17. Shi RL, Qu N, Luo TX, et al. Programmed death-ligand 1 expression in papillary thyroid cancer and its correlation with clinicopathologic factors and recurrence[J]. Thyroid, 2017, 27(4): 537-545.
 18. Cunha LL, Marcello MA, Vassallo J, et al. Differentiated thyroid carcinomas and their B7H1 shield[J]. Future Oncol, 2013, 9(10): 1417-1419.
 19. 李晓静, 蒋玲, 姜萍萍. 甲状腺癌临床及病理学特点的回溯性分析[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2013, 29(12): 1010-1014.
LI Xiaojing, JIANG Ling, LIU Pingping. A retrospective analysis of clinical and pathological features of thyroid carcinoma[J]. Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism, 2013, 29(12): 1010-1014.
 20. 闫慧娟, 谷伟军, 杨国庆, 等. 桥本甲状腺炎与甲状腺乳头状癌关系的临床研究[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2014, 30(4): 302-306.
YAN Huixian, GU Weijun, YANG Guoqing, et al. Relationship of Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid cancer: A clinical study[J]. Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism, 2014, 30(4): 302-306.
 21. Arora N, Turbendian HK, Kato MA, et al. Papillary thyroid carcinoma and microcarcinoma: is there a need to distinguish the two?[J]. Thyroid, 2009, 19(5): 473-477.
 22. 李世杰, 张大奇, 周乐, 等. 甲状腺乳头状癌淋巴结转移影响因素的探讨[J]. 中国实验诊断学, 2013, 17(12): 2160-2163.
LI Shijie, ZHANG Daqi, ZHOU Le, et al. The investigation on the impact factors of lymphatic metastasis of thyroid papillary carcinoma[J]. Chinese Journal of Laboratory Diagnosis, 2013, 17(12): 2160-2163.
 23. Li X, Zhao C, Hu D, et al. Hemithyroidectomy increases the risk of disease recurrence in patients with ipsilateral multifocal papillary thyroid carcinoma[J]. Oncol Lett, 2013, 5(4): 1412-1416.

本文引用: 卢忠祥, 刘晓俊, 郑绘霞. PD-L1在甲状腺乳头状癌中的表达及意义[J]. 临床与病理杂志, 2018, 38(6): 1164-1171. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.06.005

Cite this article as: LU Zhongxiang, LIU Xiaojun, ZHENG Huixia. Programmed cell death-ligand 1 expression and significance in thyroid papillary carcinoma[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2018, 38(6): 1164-1171. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.06.005