

· 临床研究 ·

甲状腺乳头状癌伴桥本甲状腺炎的超声表现及其与侵袭性和 BRAF^{V600E} 突变的关系

陈 妮 黄晓玲 刘丽萍 李茂萍 彭晓琼

摘要 **目的** 探讨桥本甲状腺炎(HT)是否会影响甲状腺乳头状癌(PTC)的常规超声特征表现,及其与侵袭性和 BRAF^{V600E} 突变的关系。**方法** 将158例经手术证实的PTC患者分为HT组和非HT组,每组各79例,比较两组常规超声、超声造影及弹性成像特征,以及侵袭性和 BRAF^{V600E} 突变的差异性。应用二元 Logistic 回归分析超声特征与 BRAF^{V600E} 基因突变的相关性。**结果** HT组中女性患者比例高于非HT组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组超声特征(病灶边界、纵横比、微小癌、微钙化、病灶数目、颈部淋巴结转移)、超声造影增强模式、弹性成像评分比较差异均无统计学意义。158例患者中,18例侵袭周围组织,其中HT组5例,非HT组13例;135例 BRAF^{V600E} 突变阳性,其中HT组63例,非HT组72例,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。135例 BRAF^{V600E} 突变阳性病例中,两组淋巴结转移比较差异无统计学意义;侵袭周围组织情况比较差异有统计学意义($P<0.05$)。二元 Logistic 回归分析显示,158例 PTC 患者中,微小癌和纵横比 >1 与 BRAF^{V600E} 突变阳性相关($OR=3.087, 3.798$, 均 $P<0.05$);HT组患者中,微小癌与 BRAF^{V600E} 突变阳性相关($OR=3.590$, $P<0.05$)。**结论** PTC 合并HT好发于女性,HT不影响PTC的超声特征表现,合并HT的PTC其侵袭性及 BRAF^{V600E} 基因突变率均低于单纯的PTC;在PTC中, BRAF^{V600E} 基因突变与微小病灶、纵横比 >1 均相关;合并HT的PTC中 BRAF^{V600E} 基因突变与微小病灶相关。

关键词 超声成像;甲状腺乳头状癌;桥本甲状腺炎;BRAF^{V600E}
[中图分类号]R445.1;R736.1 [文献标识码]A

Relationship between ultrasonographic features of papillary thyroid carcinoma with Hashimoto's thyroiditis and its invasiveness and BRAF^{V600E} mutations

CHEN Ni, HUANG Xiaoling, LIU Liping, LI Maoping, PENG Xiaoqiong

Department of Ultrasound, the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

ABSTRACT **Objective** To investigate whether Hashimoto's thyroiditis affects the sonographic features of papillary thyroid carcinoma (PTC) and its relationship with its invasiveness and BRAF^{V600E} mutations. **Methods** A total of 158 patients with positive PTC were divided into HT group and non-HT group (79 cases in each group). The features of conventional ultrasound and contrast-enhanced ultrasound, elastography, invasiveness and BRAF^{V600E} mutations were compared between the two groups. Binary Logistic regression was used to analyze the correlation between ultrasound features and BRAF^{V600E} mutations. **Results** The proportion of female patients in HT group was higher than that in non-HT group ($P<0.05$). There were no significant differences between the two groups in ultrasonic features (boundary of lesion, aspect ratio, microcarcinoma, microcalcification, number of lesion, cervical lymph node metastasis), contrast-enhanced ultrasound mode and elastography scores. Among 158 cases, 18 cases invaded the surrounding tissues, 5 cases in HT group and 13 cases in non-HT group. 135 cases were BRAF^{V600E} mutations positive, 63 cases in HT group and 72 cases in non-HT group, the differences were statistically significant (all $P<0.05$). In 135 BRAF^{V600E} mutations positive cases, there was no significant difference in lymph node metastasis between the two groups, but there was significant difference in invasion ($P<0.05$). In 158 patients with PTC, BRAF^{V600E} mutations was positively correlated with microcarcinoma and aspect ratio >1 ($OR=3.087, 3.798$, both $P<0.05$), and BRAF^{V600E} mutations was positively correlated with microcarcinoma in HT group ($OR=3.590, P<0.05$). **Conclusions** PTC with HT is more common in women. The presence of HT can not affect the sonographic features of PTC, the invasiveness of PTC with HT and the mutation rate of BRAF^{V600E} gene are lower than that of PTC. In PTC, the mutations of BRAF^{V600E} is related to microfocus, aspect ratio >1 . Mutations of BRAF^{V600E} gene in PTC with HT are associated with microlesions.

KEY WORDS Ultrasound imaging; Papillary thyroid carcinoma; Hashimoto's thyroiditis; BRAF^{V600E}

近年来甲状腺乳头状癌 (papillary thyroid carcinoma, PTC) 的发病率逐渐上升, 致 PTC 合并桥本甲状腺炎 (Hashimoto's thyroiditis, HT) 的病例也逐年递增, 部分学者^[1]认为 HT 的背景是影响 PTC 的发生发展的因素, 但这一研究结果仍存在争议, 故 HT 背景的存在是否会对疾病产生影响需进一步探讨。本研究通过分析 PTC 合并 HT 与单纯的 PTC 超声 (常规超声、超声造影、弹性成像) 特征, 总结其超声表现及其与侵袭性和 BRAF^{V600E} 突变的关系。

资料与方法

一、研究对象

选取 2019 年 4~9 月在我院接受甲状腺全切术且经病理证实为 PTC 的患者 389 例。纳入标准: ①甲状腺细针穿刺或全切术后经病理证实为 PTC 并行 BRAF^{V600E} 基因检测; ②术前甲状腺及区域淋巴结的超声检查、超声造影、弹性成像评估结果完整; ③多发病灶 (≥2 个) 患者选取最大病灶作为观察对象; ④术前超声提示 HT 伴有抗甲状腺抗体 (甲状腺球蛋白抗体或甲状腺过氧化物酶抗体) 增高, 或经手术病理证实 HT 改变。排除标准: ①术后病理证实良性, 细针穿刺假阳性者; ②病灶内见大量粗大钙化者; ③病灶直径 < 5 mm, 超声造影及弹性成像检查结果易偏差者。最终入选 PTC 合并 HT 者 79 例 (HT 组), 男 11 例, 女 68 例, 年龄 25~68 岁, 平均 (42±11) 岁; 另随机选取同期 PTC 非 HT 患者 79 例 (非 HT 组), 男 22 例, 女 57 例, 年龄 23~72 岁, 平均 (43±12) 岁。本研究经我院医学伦理委员会批准, 所有患者均知情同意。

二、仪器与方法

1. 仪器与试剂: 使用 Philips iU 22 和东芝 500 彩色多普勒超声诊断仪, 常规超声检查使用探头频率 4~12 MHz; 超声造影检查使用探头频率 3~8 MHz, 机械指数 < 0.1。造影剂为注射用六氟化硫 (声诺维, 意大利博莱科公司), 使用前加入 5 ml 生理盐水充分振荡, 配置成微泡混悬液备用。

2. 超声检查: 所有患者均先行常规超声检查, 观察病灶位置、数目、大小、形态、边界、内部回声、微钙化、纵横比及颈部淋巴结情况。然后选择病灶最佳切面 (包含适当比例的正常甲状腺组织) 进入弹性成像模式, 通过探头施加外力, 保证压力示标为绿色且压力

曲线为均匀单峰波状, 记录弹性图像, 采用 Itoh 5 级评分法^[2]进行评分, 分为 0~4 分。最后行超声造影检查, 选择病灶最佳切面 (包含适当比例的正常甲状腺组织) 进入造影模式, 经肘前静脉团注声诺维 2.0 ml, 随后 5.0 ml 生理盐水冲管, 观察并记录超声造影过程, 完成后逐帧分析动态图像。所有操作均由经验丰富的两位超声医师完成。

3. 侵袭性和 BRAF^{V600E} 突变特点分析: 所有患者均参考手术记录及术后病理结果, 记录每个甲状腺病灶是否侵及周围组织, 判断病灶的侵袭性。BRAF^{V600E} 检测采用荧光定量 PCR 仪扩增阻滞突变系统。

三、统计学处理

应用 SPSS 23.0 统计软件, 计数资料以例表示, 两组间比较行 χ^2 检验; 应用二元 Logistic 回归分析超声特征与 BRAF^{V600E} 基因突变的相关性。P < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

一、两组一般资料比较

两组年龄比较差异无统计学意义, HT 组中女性患者比例高于非 HT 组 (86.01% vs. 72.15%), 差异有统计学意义 (P < 0.05)。

二、两组超声特征分析

1. 常规超声: 所有病灶内部均为低回声, 两组病灶边界、纵横比、微钙化、微小癌、多病灶及淋巴结转移情况比较差异均无统计学意义。见表 1。

2. 超声造影: 两组病灶超声造影模式包括低增强和等增强。HT 组低增强 71 例, 等增强 8 例; 非 HT 组低增强 69 例, 等增强 10 例; 两组增强模式比较差异均无统计学意义。见表 1 和图 1A。

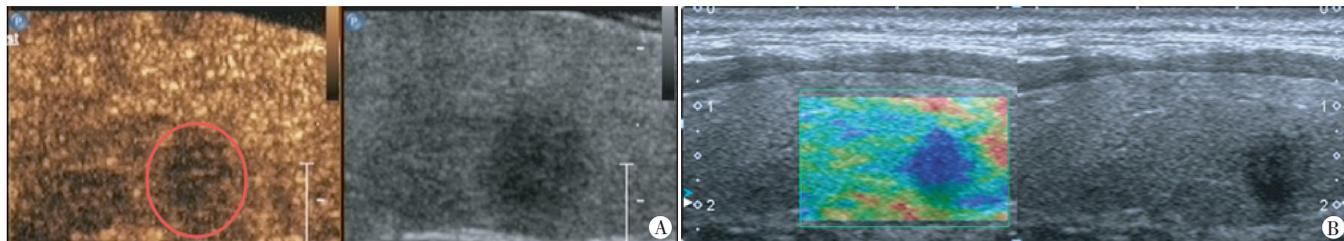
3. 弹性成像: HT 组弹性成像评分 4 分者 45 例, 3 分者 34 例; 非 HT 组弹性成像评分 4 分者 41 例, 3 分者 38 例; 两组比较差异无统计学意义。见表 1 和图 1B。

三、病灶侵袭性和 BRAF^{V600E} 突变特点

158 例患者中, 18 例侵袭周围组织, 其中 HT 组 5 例, 非 HT 组 13 例; 135 例 BRAF^{V600E} 突变阳性, 其中 HT 组 63 例, 非 HT 组 72 例, 差异均有统计学意义 (均 P < 0.05)。见表 2。135 例 BRAF^{V600E} 突变阳性病例中, 两组淋巴结转移比较差异无统计学意义; 侵袭周围组织情况比较差异有统计学意义 (P < 0.05)。见表 3。

表 1 HT 组与非 HT 组的超声特征比较

组别	边界		纵横比 > 1		微钙化		微小癌		多病灶		淋巴结转移		超声造影		弹性成像评分	
	清楚	不清	是	否	有	无	是	否	有	无	有	无	低增强	等增强	4分	3分
HT 组 (79)	3	76	25	54	62	17	57	22	16	63	39	40	71	8	45	34
非 HT 组 (79)	9	70	27	52	65	14	48	31	26	53	40	39	69	10	41	38
P	>0.05		>0.05		>0.05		>0.05		>0.05		>0.05		>0.05		>0.05	
χ^2 值	3.237		0.115		0.361		2.300		3.243		0.025		0.617		0.026	



A: 超声造影显示病灶呈低增强; B: 弹性成像显示病灶几乎为蓝色覆盖, 评分4分

图1 HT组同一患者弹性成像和超声造影图

表2 两组病灶侵袭性和 BRAF^{V600E} 突变特点分析 例

组别	侵及周围组织		基因类型	
	有	无	突变型	野生型
HT组(79)	5	74	63	16
非HT组(79)	13	66	72	7
<i>P</i>	<0.05		<0.05	

表3 两组 BRAF^{V600E} 突变阳性患者病灶颈部淋巴结转移及侵袭性比较 例

组别	BRAF ^{V600E} 突变阳性患者	淋巴结转移		侵及周围组织	
		有	无	有	无
HT组(79)	63	30	33	2	61
非HT组(79)	72	35	37	12	60

四、相关性分析

158例PTC患者中,微小癌和纵横比>1与BRAF^{V600E}突变阳性相关($OR=3.087, 3.798$, 均 $P<0.05$); HT组患者中,微小癌与BRAF^{V600E}突变阳性相关($OR=3.590, P<0.05$)。

讨 论

PTC是甲状腺癌中最常见的病理类型,其侵袭性低,预后较好,但仍有部分患者病灶会复发或转移,致预后不良。研究^[3]发现多种基因与PTC的发生及预后密切相关,其中BRAF^{V600E}突变是PTC最常见的基因变异。研究^[4-6]表明,BRAF^{V600E}基因突变会影响PTC的侵袭性,表现为颈部淋巴结转移或甲状腺外浸润的几率增大。HT是自身免疫介导的甲状腺破坏,其发病机制尚不完全清楚,有研究^[7-9]表明HT的存在会增加PTC的发生,但又降低了PTC颈部淋巴结转移及甲状腺外侵袭性的风险。

本研究分析了PTC合并HT与单纯PTC病灶的声像图表现,发现病灶边界不清、数目、微小癌、微钙化、纵横比>1、颈部淋巴结转移等两组间比较差异均无统计学意义,与以往研究^[10]结论一致。本研究在此基础上加入超声造影和弹性成像技术,超声造影显示两组病灶的增强模式均表现为低增强或等增强,且均以低增强为主,两组增强模式比较差异无统计学意义,提示HT的存在可能不会影响病灶的血流灌注^[11]。本研究弹性成像显示两组病灶的弹性评分均较高(3~4分),提示无论PTC是否合并HT,均较周围腺体组织偏硬,与癌组织内间质纤维增生,钙化等病理改变相吻合。本

研究HT组与非HT组的弹性评分比较差异无统计学意义,不排除样本量较小的原因。研究^[12]表明,弹性成像应变率比值法对病灶的诊断价值优于弹性成像硬度评分法,在后续研究中,可加入弹性成像应变率参数,定量评估HT背景下的病灶。

甲状腺的侵袭性会影响患者的预后,本研究发现HT组的甲状腺外侵袭率(5/18, 28%)较非HT组(13/18, 72%)低,与研究^[13]结论一致,认为合并HT在一定程度上阻碍了PTC的侵袭性,提示PTC合并HT的患者预后较好。此外,有研究^[14]表明慢性淋巴性甲状腺炎可能激发肿瘤的特异性免疫反应,从而阻碍肿瘤的侵袭性发展。以上研究亦支持PTC合并HT降低了病变侵袭性的观点。

本研究对BRAF^{V600E}基因突变结果的分析发现,非HT组的BRAF^{V600E}基因突变率(72/79, 91.14%)高于HT组(63/79, 79.74%),135例BRAF^{V600E}基因突变阳性患者中非HT组患者的淋巴结转移和甲状腺外侵袭性比例均较HT组高,尽管两组淋巴结转移比较差异无统计意义,但仍提示非HT组患者BRAF^{V600E}基因突变可能影响其愈后^[15]。此外,本研究Logistic回归分析提示,若正常甲状腺组织内发现纵横比>1的微小病灶或HT内的微小病灶,患者需动态随访,两者均可能有BRAF^{V600E}突变的风险。

综上所述,HT的存在不影响PTC的超声特征,PTC合并HT时,降低了病变的侵袭性和BRAF^{V600E}基因突变率;在单纯PTC中,BRAF^{V600E}基因突变与微小病灶、纵横比>1均相关,合并HT的PTC中BRAF^{V600E}基因突变与微小病灶相关。由于本研究的样本量偏少,且仅收集PTC一种病理类型,因此HT与PTC相关性的研究需今后更大样本、更多研究中心数据支持。

参考文献

- [1] Girardi FM, Barra MB, Zettler CG, et al. Papillary thyroid carcinoma: does the association with Hashimoto's thyroiditis affect the clinicopathological characteristics of the disease? [J]. Braz J Otorhinolaryngol, 2015, 81(3): 283-287.
- [2] Itoh A, Ueno E, Tohno E, et al. Breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis [J]. Radiology, 2006, 239(2): 341-350.
- [3] Park SJ, Sun JY, Hong K, et al. Application of BRAF, NRAS, KRAS

mutations as markers for the detection of papillary thyroid cancer from FNAB specimens by pyrosequencing analysis [J]. Lab Med, 2013, 51(8): 1673-1680.

[4] 黄美玲,李永平,凌瑞. BRAF^{V600E}基因突变与乳头状甲状腺癌淋巴结转移相关性的Meta分析[J]. 中国肿瘤, 2017, 26(2): 145-151.

[5] 于波洋,杨盼,马步云,等. 甲状腺乳头状癌 BRAF 基因表达及侵袭性研究[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2015, 22(7): 795-798.

[6] Means C, Clayburgh DR, Maloney L, et al. Tumor immune microenvironment characteristics of papillary thyroid carcinoma are associated with histopathological aggressiveness and BRAF mutation status[J]. Head Neck, 2019, 41(8): 2636-2646.

[7] Uhliarova B, Hajtman A. Hashimoto's thyroiditis—an independent risk factor for papillary carcinoma[J]. Braz J Otorhinolaryngol, 2018, 84(6): 729-735.

[8] Zhang Y, Dai J, Wu T, et al. The study of the coexistence of Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma[J]. Cancer Res Clin Oncol, 2014, 140(6): 1021-1026.

[9] Lang BH, Chai YJ, Cowling BJ, et al. Is BRAF^{V600E} mutation a marker for central nodal metastasis in small papillary thyroid carcinoma? [J].

Endocr Relat Cancer, 2014, 21(2): 285-295.

[10] 钱昌林,柳怿,沈志勇,等. 甲状腺微小乳头状癌和不伴桥本甲状腺炎的临床病理学特征比较[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2016, 23(6): 742-746.

[11] 马步云,金亚, Sundar PS, 等. 甲状腺乳头状癌的超声造影表现及其病理基础[J]. 四川大学学报(医学版), 2014, 45(6): 997-1000.

[12] 高宇,李小强,王淑荣. 超声弹性成像应变率比值法及弹性评分法对甲状腺 TI-RADS 4类微小结节的诊断价值析[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2018, 32(23): 1795-1797.

[13] Zeng RC, Jin LP, Chen ED, et al. Potential relationship between Hashimoto's thyroiditis and BRAF^{V600E} mutation status in papillary thyroid cancer[J]. Head Neck, 2016, 38(1): 1019-1025.

[14] Borowczyk M, Janicki A, Dworacki G, et al. Decreased staging of differentiated thyroid cancer in patients with chronic lymphocytic thyroiditis[J]. J Endocrinol Invest, 2019, 42(1): 45-52.

[15] Kim SJ, Myong JP, Jee HG, et al. Combined effect of Hashimoto's thyroiditis and BRAF^{V600E} mutation status on aggressiveness in papillary thyroid cancer[J]. Head Neck, 2016, 38(1): 95-101.

(收稿日期:2020-01-30)

· 病例报道 ·

Ultrasonic manifestations of nipple soft fibroma: a case report 乳头软纤维瘤超声表现 1 例

李成林 刘学

[中图法分类号]R445.1;R737.9

[文献标识码]B

患者女, 28岁, 因发现右乳头包块 1 年余入院。体格检查: 右乳乳头 11 点钟方向见一大小约 1.5 cm×1.5 cm 包块, 类菜花样, 表面无明显破溃, 质软, 无明显压痛。钼靶检查: 右侧乳头表面见一大小约 1.4 cm×1.0 cm 的软组织密度影, 边缘清楚(图 1); 钼靶诊断: 右侧乳头表面软组织密度影, 考虑皮赘。超声检查: 右侧乳头上见一大小约 1.4 cm×1.2 cm 中等回声结节, 呈乳头状, 向表面突起, 底部宽, 形态规则, 边界清晰, 内回声尚均匀, 与乳头导管系统导管相连(图 2); CDFI 于其内探及规则细条状血流信号(图 3)。超声提示: 右侧乳头中等回声结节, 考虑乳腺软纤维瘤可能。行手术切除送病理检查: 灰白色皮赘样物直径 1.5 cm, 切面呈灰白色, 质韧。病理结果: (右乳头) 软纤维瘤(图 4)。术后 16 个月随访未见复发。

讨论: 软纤维瘤是一种表皮过度角化和真皮组织增生性的

疾病, 又名纤维软疣或皮赘, 多为来源于原始间叶体表良性肿瘤, 常见于中老年患者, 好发于颜面、颈项、腋窝、躯干、大腿及女性外阴等部位。临床多表现为有蒂赘生物, 多发或单发, 大小不一, 表面光滑或呈乳头状, 患者一般无自觉症状。肿瘤发病机制尚不清楚, 致病因素可能与皮肤老化有关。本例患者为年轻女性, 发生在乳头, 位置特殊, 病史 1 年余。本例超声表现: 乳头部局限性隆起, 带蒂, 底部宽, 与乳头导管系统导管相连, 边界清晰, 表面光滑, 内回声不均匀; CDFI 于病灶内探及少许血流信号。超声提示乳头软纤维瘤可能, 后经病理证实。本病治疗宜早期行手术切除, 对周边交界不清的软纤维瘤, 主张适当切除部分周围正常组织。部分患者手术切除不完全有复发倾向, 本例患者术后 16 个月随访无复发。临床上乳头软纤维瘤需与乳头平滑肌瘤、多乳头畸形鉴别诊断。

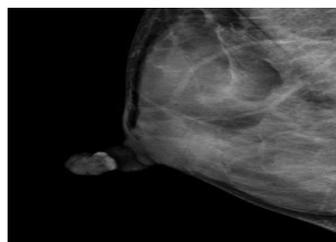


图 1 钼靶检查示右侧乳头表面软组织密度影



图 2 超声检查示右侧乳头上见一中等回声结节, 呈乳头状, 底部宽, 形态规则, 回声尚均匀(MASS: 肿块; NIPPLE: 乳头)

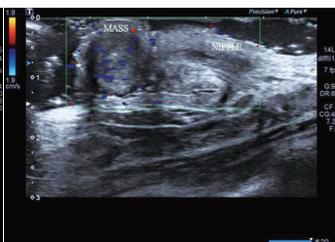


图 3 CDFI 于右乳乳头上结节内探及少许血流信号(MASS: 肿块; NIPPLE: 乳头)

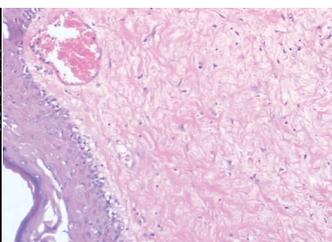


图 4 乳头软纤维瘤病理图(HE 染色, ×40)

(收稿日期:2019-10-31)