

Contrast-enhanced ultrasound and BRAF mutation in diagnosis of extracapsular extension of papillary thyroid carcinoma

CHEN Lei, CHEN Luzeng*, LIU Jinghua, LIANG Zhenwei, WANG Bin
(Department of Ultrasound, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the value of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) and BRAF mutation in pre-operative diagnosis of extracapsular extension in papillary thyroid carcinoma (PTC). **Methods** A total of 129 PTC in 119 patients were enrolled, including 25 PTC with extracapsular extension (A group) and 104 PTC without extracapsular extension (B group). Both the range of contact between PTC and thyroid capsule and the presence of discontinued capsule in ultrasound (US) and CEUS, as well as BRAF mutation examination result were recorded. The diagnostic performance of the above features in diagnosis of extracapsular extension in PTC, and the overall diagnostic performance of their combination were calculated. **Results** Significant differences were found in BRAF mutation, range of capsule contact and the presence of discontinued capsule between US and CEUS (all $P < 0.05$). In different ranges of contact, the threshold of $\geq 25\%$ demonstrated the highest diagnostic accuracy in both US and CEUS. CEUS had higher accuracy than US in diagnosis of extracapsular extension in PTC based on single ultrasonic feature as well as the combination of ultrasonic features and BRAF mutation. The accuracy of CEUS combined with BRAF was 88.37% (114/129). **Conclusion** The characteristics of extracapsular extension in PTC include BRAF mutation, $\geq 25\%$ range of contact between PTC and thyroid capsule and the presence of discontinued capsule in US and CEUS. CEUS has higher accuracy than US. Combination of BRAF mutation and CEUS has important clinical significance in preoperative diagnosis of PTC extracapsular extension.

[Keywords] thyroid cancer, papillary; ultrasonography, interventional; BRAF mutation

DOI:10.13929/j.issn.1003-3289.2020.01.013

超声造影及 BRAF 基因突变诊断甲状腺乳头状癌被膜外侵犯

陈 蕾, 陈路增*, 刘晶华, 梁振威, 王 彬
(北京大学第一医院超声医学科, 北京 100034)

[摘要] **目的** 探讨超声造影(CEUS)及 BRAF 基因突变在术前诊断甲状腺乳头状癌(PTC)被膜外侵犯中的价值。**方法** 入组 119 例患者共 129 个 PTC 病灶, 25 个存在被膜外侵犯(A 组), 104 个无被膜外侵犯(B 组)。记录传统超声(US)及 CEUS 模式下 PTC 与被膜接触范围、是否出现被膜中断现象及患者 BRAF 基因突变检测结果, 计算上述特征单独及联合诊断 PTC 被膜外侵犯的效能。**结果** A 组 BRAF 基因突变阳性率、US 及 CEUS 被膜接触范围及被膜中断率均高于 B 组($P < 0.05$)。US 及 CEUS 均以接触范围 $\geq 25\%$ 为界值诊断被膜外侵犯准确率最高。各超声特征单独及联合 BRAF 基因突变用于诊断时, CEUS 准确率均高于 US, CEUS 联合 BRAF 准确率 88.37%(114/129)。**结论** PTC 被膜外侵犯特

[基金项目] 北京大学第一医院青年临床研究专项(2017CR05)。

[第一作者] 陈蕾(1986—), 女, 河南新乡人, 博士, 主治医师。研究方向: 甲状腺超声造影及弹性成像。E-mail: any.101@163.com

[通信作者] 陈路增, 北京大学第一医院超声医学科, 100034。E-mail: chenluzeng@126.com

[收稿日期] 2019-07-31 **[修回日期]** 2019-10-18

征包括 BRAF 基因突变阳性、US 及 CEUS 显示结节与被膜接触 $\geq 25\%$ 及被膜中断。CEUS 联合 BRAF 基因突变对于术前诊断 PTC 被膜外侵犯具有重要价值。

[关键词] 甲状腺癌, 乳头状; 超声检查, 介入性; BRAF 基因突变

[中图分类号] R736.1; R445.1 [文献标识码] A [文章编号] 1003-3289(2020)01-0050-05

甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)是甲状腺恶性肿瘤中最常见的病理类型,约占所有甲状腺癌的 80%~90%,且发病率逐年上升^[1],大多预后较好,患者 10 年生存率超过 90%^[2]。PTC 被膜外侵犯与肿瘤局部复发关系密切,是预后不良因素之一^[3],是否存在被膜侵犯对 PTC 分期及手术范围均有影响。传统超声(ultrasound, US)评价 PTC 被膜外侵犯效果并不令人满意^[4-5]。有学者^[6-7]发现超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)对此优于 US,但类似研究较少,且缺乏统一诊断标准。另有研究^[8]显示,BRAF 基因突变与被膜外侵犯、淋巴结转移等 PTC 侵袭性特征相关。本研究探讨 CEUS 及 BRAF 基因突变对于诊断 PTC 被膜外侵犯的价值,并与 US 进行比较。

1 资料与方法

1.1 患者资料 收集 2017 年 2 月—2018 年 1 月 206 例接受甲状腺 US 及 CEUS 检查的甲状腺癌患者。纳入标准:①经手术病理证实为 PTC;②术前 1 个月内完成 US 及 CEUS 检查;③有 BRAF 基因检测结果;④甲状腺结节直径 ≥ 0.5 cm。排除标准:①资料不全;②弥漫性甲状腺癌,或因钙化声影等导致肿瘤边界显示不满意。最终入组 119 例患者、129 个 PTC 病灶,男 24 例,女 95 例,年龄 21~76 岁,平均(44.6 \pm 12.1)岁。本研究经过本院伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。

1.2 仪器与方法 采用 GE Logiq E9 超声诊断仪,6~15 MHz 线阵探头。CEUS 以声诺维(Bracco)为造影剂,将 5 ml 生理盐水与声诺维振荡混合,每次用 1.2 ml 声诺维悬浊液经前臂浅静脉团注,继以 5 ml 生理盐水冲管。实时记录造影过程 90 s。机械指数 0.08~0.10。由 2 名具有 8 年以上甲状腺超声诊断经验的医师在未知病理结果情况下,根据下列参数^[3,7]对 US 及 CEUS 进行评价,判断不同时经讨论达成一致。

US:①被膜接触,将癌结节边界与甲状腺被膜之间无正常甲状腺组织定义为两者接触。根据有无接触及接触部分占整个癌结节周长的比例,将癌结节边界与甲状腺被膜的关系分为无接触、 $< 25\%$ 接触、

25%~50%接触及 50%以上接触;②被膜中断,以是否失去正常甲状腺被膜线状回声为标准,判断有无被膜中断。

CEUS:①被膜接触,同常规超声;②被膜中断,将 CEUS 动脉早期甲状腺被膜不连续定义为中断,记录有无被膜中断。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 24.0 统计分析软件。采用 $\bar{x} \pm s$ 描述正态分布的连续数据,用百分比描述分类变量。采用独立样本 t 检验比较组间连续数据差异,以 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法比较分类变量间的差异,以 Spearman 相关性分析评估变量间相关性。采用 ROC 曲线分析评估 US、CEUS、BRAF 基因突变诊断 PTC 被膜外侵犯的敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值及准确率。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者资料 119 例中,94 例(78.99%)BRAF 基因突变阳性,25 例(21.01%)阴性。129 个病灶中,病理证实 25 个病灶存在甲状腺被膜外侵犯[19.38%(25/129),A 组],104 个无被膜外侵犯[80.62%(104/129),B 组],组间患者性别、年龄差异均无统计学意义($P=0.41, t=1.96, P=0.06$),BRAF 基因突变比例差异有统计学意义($\chi^2=5.37, P=0.02$)。

2.2 US 2 组 PTC 与甲状腺被膜接触范围差异有统计学意义($P < 0.01$)。A 组 17 个 PTC(17/25,68.00%)与甲状腺被膜接触 $\geq 25\%$,无与甲状腺被膜无接触者。B 组 93 个 PTC(93/104,89.42%)接触范围 $< 25\%$,53 个无接触。A 组 13 个 PTC(13/52,52.00%)可见被膜中断,B 组 88 个(88/104,84.62%)无被膜中断,组间差异有统计学意义(P 均 < 0.01)。见表 1。

2.3 CEUS 2 组 PTC 与被膜接触范围存在差异($P < 0.01$)。与 US 表现相似,A 组 18 个结节(18/25,72.00%)接触范围 $\geq 25\%$,无与被膜无接触者。B 组 71 个结节(71/104,68.27%)与甲状腺被膜无接触。A 组 72.00%结节(18/25)出现被膜中断,而 B 组存在该现象者仅为 9.62%(10/104),组间差异有统计学意义(P 均 < 0.01)。见表 1。

2.4 相关性分析 BRAF 基因突变($r=0.21$)、US 与

表 1 PTC 超声特征[个(%)]

组别	US 显示与甲状腺被膜接触				US 显示被膜中断	
	0	<25%	25%~50%	≥50%	有	无
A 组 (n=25)	0	8(32.00)	11 (44.00)	6 (24.00)	13 (52.00)	12 (48.00)
B 组 (n=104)	53 (50.96)	40 (38.46)	9 (8.65)	2 (1.92)	16 (15.38)	88(84.62)
χ^2 值	—					15.51
P 值	<0.01*					<0.01

组别	CEUS 显示与甲状腺被膜接触				CEUS 显示被膜中断	
	0	<25%	25%~50%	≥50%	有	无
A 组 (n=25)	0 (0.00)	7 (28.00)	12 (48.00)	6 (24.00)	18 (72.00)	7 (28.00)
B 组 (n=104)	71 (68.27)	24 (23.08)	7 (6.73)	2 (1.92)	10 (9.62)	94 (90.38)
χ^2 值	—					46.16
P 值	<0.01*					<0.01

注：*：Fisher 精确检验结果

表 2 超声特征诊断 PTC 被膜外侵犯的效能[% (个)]

参数	敏感度	特异度	阳性预测值	阴性预测值	准确度
US 被膜接触>0	100(25/25)	50.96(53/104)	32.89(25/76)	100(53/53)	60.47(78/129)
US 被膜接触≥25%	68.00(17/25)	89.42(93/104)	60.71(17/28)	92.08(93/101)	85.27(110/129)
US 被膜接触≥50%	24.00(6/25)	98.08(102/104)	75.00(6/8)	84.30(102/121)	83.72(108/129)
US 显示被膜中断	52.00(13/25)	84.62(88/104)	44.83(13/29)	88.00(88/100)	78.29(101/129)
CEUS 被膜接触>0	100(25/25)	68.27(71/104)	43.10(25/58)	100(71/71)	74.42(96/129)
CEUS 被膜接触≥25%	72.00(18/25)	91.35(95/104)	66.67(18/27)	93.14(95/102)	87.60(113/129)
CEUS 被膜接触≥50%	24.00(6/25)	98.08(102/104)	75.00(6/8)	84.30(102/121)	83.72(108/129)
CEUS 显示被膜中断	72.00(18/25)	90.38(94/104)	64.29(18/28)	93.07(94/101)	86.82(112/129)

CEUS 显示结节与甲状腺被膜接触范围 ($r=0.57$ 、 0.33) 及甲状腺被膜中断 ($r=0.63$ 、 0.57) 均与 PTC 被膜外侵犯呈显著相关 (P 均 <0.05)。

2.5 诊断效能 组间差异存在统计学意义、且与 PTC 被膜外侵犯显著相关的临床及超声特征包括

BRAF 基因突变、US 与 CEUS 显示结节与甲状腺被膜接触范围及甲状腺被膜中断 (表 2)。US 及 CEUS 均以被膜接触 $\geq 25\%$ 为界值诊断准确度最高。以被膜接触 >0 、 $\geq 25\%$ 及被膜中断判断 PTC 被膜侵犯，CEUS 的准确度均高于 US。见图 1、2。

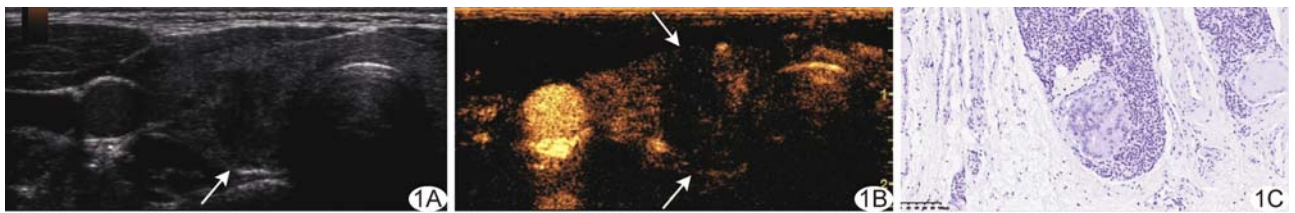


图 1 患者女,30 岁,右叶 PTC A. US 示结节与甲状腺右叶后方被膜接触范围 0~25%,无被膜中断(箭); B. CEUS 示结节与甲状腺右叶后方被膜接触范围大于 US 显示范围,结节与前方被膜亦有接触,总接触范围 $\geq 25\%$,且出现被膜中断(箭); C. 术后病理证实 PTC 侵犯右侧甲状旁腺(HE, $\times 20$)

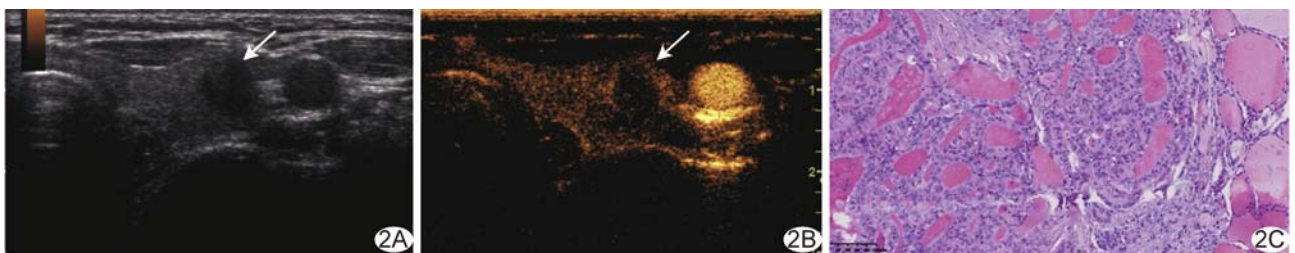


图 2 患者女,51 岁,左叶 PTC A. US 示结节与甲状腺左叶前方被膜接触范围 0~25%,局部甲状腺被膜可疑中断(箭); B. CEUS 示结节与甲状腺被膜之间存在正常甲状腺组织,结节与被膜无接触,甲状腺被膜完整(箭); C. 术后病理证实为 PTC,无甲状腺被膜外侵犯(HE, $\times 20$)

结合临床特征,以存在 BRAF 基因突变阳性、甲状腺被膜接触 $\geq 25\%$ 、被膜中断 3 个特征中的 2 个或以上作为诊断 PTC 被膜外侵犯标准, BRAF+US 的诊断敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值及准确率分别为 76.00% (19/25)、84.62% (88/104)、54.29% (19/35)、93.62% (88/94) 及 82.95% (107/129), BRAF + CEUS 分别为 80.00% (20/25)、90.38% (94/104)、66.67% (20/30)、94.95% (94/99) 及 88.37% (114/129)。

3 讨论

既往文献^[9-10]报道中,PTC 被膜外侵犯比例为 9.3%~67.1%,差异较大的原因可能与各研究所用入组标准不同有关。存在被膜外侵犯往往提示 10 年生存率降低及复发率加倍^[11],且影响选择治疗方案,术前进行准确评估具有重要临床意义。本研究中 19.38% 的 PTC(25/129) 经病理证实存在被膜外侵犯。

本研究中,约 78.99% (94/119) PTC 患者 BRAF 基因突变阳性,与既往文献^[6,12]报道基本一致。BRAF 基因位于第 7 号染色体,发生突变可致 MAPK 信号通路持续性激活,使细胞异常增殖、分化,最终导致肿瘤发生^[6,12]。已有多项研究^[8,12]表明 BRAF 基因突变阳性与 PTC 被膜外侵犯及颈部淋巴结转移密切相关,且 BRAF 基因突变阳性是提示 PTC 侵袭性及不良预后的因素之一。本研究中存在 A 组 BRAF 基因突变率显著高于 B 组,提示 BRAF 基因突变与 PTC 被膜外侵犯之间存在关联;相关性分析显示 BRAF 基因突变与 PTC 被膜外侵犯之间呈弱相关($r=0.21$),且在诊断效能评估中,单纯 BRAF 基因突变对 PTC 被膜外侵犯诊断的准确度仅 38.76%,提示 BRAF 基因突变有可能作为预测 PTC 被膜外侵犯的指标,但需与其他指标联合应用。

在 US 及 CEUS 表现中,结节与甲状腺被膜接触范围以及被膜中断现象在 2 组之间均有显著差异。A 组甲状腺被膜接触范围及出现被膜中断的比例均高于 B 组,且随着结节与甲状腺被膜接触范围增加,诊断 PTC 被膜外侵犯的敏感度减低、特异度增加。对敏感度、特异度进行综合评估,以 US、CEUS 显示被膜接触 $\geq 25\%$ 为界值时诊断准确度最高,与 KWAK 等^[13]的结果一致,而与丁珂等^[7,14]的结果不同,前者认为以被膜接触 >0 为诊断界值最佳, PARK 等^[14]则认为以被膜接触 $\geq 50\%$ 为界值最佳。本研究结果显示,以被膜接触 >0 作为诊断指标时,敏感度可达 100%,与 KAMAYA 等^[3]研究结果一致,然而诊断特异度较低、

假阳性率高;以被膜接触 $\geq 50\%$ 作为诊断界值时,虽然诊断特异度高,但敏感度仅 24%;以被膜接触 $\geq 25\%$ 作为诊断界值可以达到最好的诊断效果。

将被膜接触 >0 、 $\geq 25\%$ 及被膜中断用于判断 PTC 被膜侵犯,CEUS 的准确度均高于 US;联合 BRAF 基因进行诊断时,CEUS 的准确度也高于 US,且敏感度及特异度均有提升。既往研究^[6-7]发现,CEUS 诊断 PTC 被膜外侵犯效果优于 US,笔者认为可能原因包括:① CEUS 对血流非常敏感,可较清晰地显示 PTC 肿瘤本身与正常甲状腺组织的血供差异,显示 PTC 边界更加清晰和准确;② PTC 合并甲状腺炎症时,炎症背景可能会影响 US 判断结节边界及与被膜关系,而 CEUS 有助于勾画结节的真正边界;③ CEUS 显示甲状腺被膜内微血管较 US 更有优势,出现甲状腺被膜外侵犯时,显示被膜中断更加清晰。另外,值得注意的是,以 US 及 CEUS 显示被膜接触 >0 为界值时,阴性预测值均为 100.00%,即 US 及 CEUS 显示结节与甲状腺被膜无接触时,基本可以排除 PTC 被膜外侵犯。

总之,PTC 被膜外侵犯的临床及超声特征包括 BRAF 基因突变阳性、US 及 CEUS 显示结节与被膜接触 $\geq 25\%$ 、US 及 CEUS 显示被膜中断。CEUS 诊断 PTC 被膜外侵犯的准确度高于 US。CEUS 联合 BRAF 基因突变对于术前诊断 PTC 被膜外侵犯具有重要临床意义。

本研究的局限性:①为回顾性研究,尚需大样本前瞻性研究加以证实;②未对 CEUS 显示不同范围被膜外侵犯的诊断价值进行探讨。

[参考文献]

- [1] LIM H, DEVESA S S, SOSA J A, et al. Trends in thyroid cancer incidence and mortality in the United States, 1974-2013 [J]. JAMA, 2017, 317(13):1338-1348.
- [2] LIU Y, LIU H, QIAN C L, et al. Utility of quantitative contrast-enhanced ultrasound for the prediction of extracapsular extension in papillary thyroid carcinoma [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 1472.
- [3] KAMAYA A, TAHVILDARI A M, PATEL B N, et al. Sonographic detection of extracapsular extension in papillary thyroid cancer [J]. J Ultrasound Med, 2015, 34(12):2225-2230.
- [4] KIM H, KIM J A, SON E J, et al. Preoperative prediction of the extrathyroidal extension of papillary thyroid carcinoma with ultrasonography versus MRI: A retrospective cohort study [J]. Int J Surg, 2014, 12(5):544-548.
- [5] LEE D Y, KWON T K, SUNG M W, et al. Prediction of extrathyroidal extension using ultrasonography and computed

tomography[J]. Int J Endocrinol, 2014, 35:1058.

[6] WEI X, LI Y, ZHANG S, et al. Prediction of thyroid extracapsular extension with cervical lymph node metastases (ECE-LN) by CEUS and BRAF expression in papillary thyroid carcinoma[J]. Tumour Biol, 2014, 35(9):8559-8564.

[7] 丁珂, 崔秋丽, 严昆, 等. 常规超声与超声造影判断甲状腺乳头状癌被膜侵犯的应用价值[J]. 中华超声影像学杂志, 2017, 26(3): 243-248.

[8] ROSSI E D, MARTINI M, CAPODIMONTI S, et al. BRAF (V600E) mutation analysis on liquid-based cytology-processed aspiration biopsies predict bilaterality and lymph node involvement in papillary thyroid microcarcinoma [J]. Cancer Cytopathol, 2013, 121(6):291-297.

[9] 张明琼, 蒋耀煌, 黄泽君, 等. 高频超声术前预测甲状腺乳头状癌被膜外侵犯[J]. 中国医学影像技术, 2017, 33(9):1331-1334.

[10] LOMBARDI C P, BELLANTONE R, de CREA C, et al. Papillary thyroid microcarcinoma: Extrathyroidal extension, lymph node metastases, and risk factors for recurrence in a high prevalence of goiter area [J]. World J Surg, 2010, 34(6): 1214-1221.

[11] SIEGEL R, MA J, ZOU Z, et al. Cancer statistics, 2014 [J]. CA Cancer J Clin, 2014, 64(1):9-29.

[12] GUAN X, WANG P, CHI J, et al. Relationships of BRAF mutation and HMGB1 to papillary thyroid carcinoma [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 486(4):898-903.

[13] KWAK J Y, KIM E K, YOUK J H, et al. Extrathyroid extension of well differentiated papillary thyroid microcarcinoma on US [J]. Thyroid, 2008, 18(6):609-614.

[14] PARK J S, SON K R, NA DG, et al. Performance of preoperative sonographic staging of papillary thyroid carcinoma based on the sixth edition of the AJCC/UICC TNM classification system [J]. Am J Roentgenol, 2009, 192(1):66-72.

《中国医学影像技术》杂志 2020 年征订启事

《中国医学影像技术》杂志于 1985 年创刊,是由中国科学院主管,中国科学院声学研究所主办的国家级学术期刊。刊号:ISSN 1003-3289, CN 11-1881/R。为百种中国杰出学术期刊(2011、2012 年)、中国精品科技期刊、中国科技核心期刊、中国科学引文数据库核心期刊、《中文核心期刊要目总览》收录期刊、荷兰《医学文摘》收录源期刊、英国《科学文摘》收录源期刊、俄罗斯《文摘杂志》收录源期刊、WHO《西太平洋地区医学索引》(WPRIM)来源期刊、《日本科学技术振兴机构中国文献数据库》(JSTChina)收录期刊。

《中国医学影像技术》杂志是临床医学影像学及影像医学工程及理论研究相结合的综合性学术期刊,刊登放射、超声、核医学、介入治疗、影像技术学、医学物理与工程学等方面的基础研究及临床实验研究的最新成果。以论文质量优、刊载信息量大、发刊周期短为其特色,是我国影像医学研究探索和学术交流的良好平台。

《中国医学影像技术》为月刊,160 页,大 16 开,彩色印刷。单价 26 元,全年定价 312 元。订户可随时向当地邮局订阅,邮发代号 82-509;亦可向编辑部直接订阅,免邮寄费(银行、支付宝转账均可,附言栏请注明订阅杂志名称)。

网 址 www.cjmit.com

编辑部地址 北京市海淀区北四环西路 21 号,中科院声学所大猷楼 502 室 邮编 100190

联系人 杜老师 联系电话 010-82547901/2-810 传真 010-82547903

银行账户名 《中国医学影像技术》期刊社

开户行 招商银行北京分行清华园支行

账 号 110907929010201

支付宝账号 cjmit@mail.ioa.ac.cn(账户名同银行账户名)



中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)
 中国科学引文数据库核心期刊
 《中文核心期刊要目总览》收录期刊
 中国精品科技期刊
 英国《科学文摘》收录源期刊
 俄罗斯《文摘杂志》收录源期刊
 荷兰《医学文摘》收录源期刊
 WHO《西太平洋地区医学索引》收录期刊

2019年 第35卷 第10期
 Volume 35 Number 10 2019

No 10
 总第317期

