

甲状腺乳头状癌超声参数与微血管密度、癌细胞恶性生物学行为的相关性

沈丽芸, 吴红杨, 陈孙斌

(琼海市中医院 超声科, 海南 琼海 571400)

摘要:目的:分析甲状腺乳头状癌超声参数分别与微血管密度、癌细胞恶性生物学行为之间的相关性,旨在为甲状腺乳头状癌的性质评估提供参考。方法:回顾性分析,采集我院2016-03~2019-03期间收治的353例甲状腺疾病病人病历资料,根据术中病理组织情况将其分为恶性组(268例)、良性组(85例),检测并对比两组超声参数[峰值强度(PI)、达峰时间(TTP)、平均渡约时间(MMT)]、微血管密度(MVD)、癌细胞恶性生物学行为[增殖基因包括:BRD4、FoxM1,侵袭基因包括:Stat5、Twist1,自噬基因包括:LC3、PTEN]情况,分析甲状腺乳头状癌病人各超声参数与微血管密度、癌细胞恶性生物学行为之间的相关性。结果:与良性组相比,恶性组PI、TTP、MMT、MVD水平均较高,BRD4、FoxM1、Stat5、Twist1表达均较高,LC3、PTEN表达较低,差异均有统计学意义($P < 0.05$);经双变量Pearson直线相关性检验结果显示,甲状腺乳头状癌超声参数各指标(PI、TTP、MMT)与MVD呈正相关($r > 0, P < 0.05$),与BRD4、FoxM1、Stat5、Twist1均呈正相关($r > 0, P < 0.05$),与LC3、PTEN均呈负相关($r < 0, P < 0.05$)。结论:甲状腺乳头状癌超声参数有其特点,且与微血管密度、癌细胞恶性生物学行为密切相关,对高度疑似甲状腺乳头状癌的病人可考虑早期进行超声检查,并对主要超声参数值进行分析,这对指导疾病恶性程度评估及治疗有一定价值。

关键词:甲状腺乳头状癌;超声参数;微血管密度;癌细胞恶性生物学行为;相关性

中图分类号: R581.9

文献标识码: B

文章编号: 2095-512X(2020)06-0626-04

新生血管的形成在实体瘤发生、发展过程中扮演着重要角色,其中微血管密度是用于评估肿瘤病灶血管是否存在的定量指标,是预测病灶是否具有侵袭性的关键性指标^[1]。但微血管密度检测步骤繁琐、耗时长,对于指导临床早期及时治疗,特别是对于恶性肿瘤病人治疗指导,有一定滞后性,部分病人甚至可能因此错失最佳治疗时机,因此,探寻一种与病理组织具有较好联系的、可重复进行的无创检查指标,来准确评估病灶血管生成情况及其恶性生物学行为,对改善恶性肿瘤病人预后尤为关键^[2-3]。超声造影技术是一种超声定量检查技术,可以通过检测目标器官、组织血流情况,来判定该器官、组织的性质及其功能状态,目前已被用于诸多实质性脏器疾病甄别,且取得一定成效^[4]。研究指出,甲状腺肿瘤病人微血管密度与其超声表现有一定关系,因甲状腺肿瘤病人的微血管密度可能提示了肿瘤生物学行为^[5-6],由此考虑,甲状腺乳头状癌病人的主要超声造影相关参数也可能对早期判定病灶性质有一定指导价值,但相关研究并不多见。

鉴于此,本研究通过观察甲状腺乳头状癌超声参数、微血管密度、癌细胞恶性生物学行为,旨在分析各超声参数与微血管密度、恶性生物学行为相关标志物的相关性,以指导临床。报告如下。

1 资料与方法

1.1 纳入对象

本次研究的设计均严格遵照医学伦理相关标准,且在整理病人病历资料前,均取得病人及其监护人同意。回顾性分析,采集我院2016-03~2019-03期间收治的甲状腺疾病353例病人病历资料。(1)纳入标准:①甲状腺乳头状癌病人经手术病理确诊为甲状腺乳头状癌,甲状腺良性肿瘤病人经组织病理排除甲状腺乳头状癌;②甲状腺乳头状癌病人接受甲状腺根治术或全切术,良性肿瘤病人开展消融术、切除术等,手术均顺利且术中均保存病理标本;③病人治疗期间超声成像等影像学资料、病历资料等均完整;(2)排除标准:①合并其他部位肿

收稿日期:2020-07-24;修回日期:2020-11-06

作者简介:沈丽芸(1986-),女,琼海市中医院超声科主治医师。

2.2 甲状腺乳头状癌超声参数与微血管密度的相关性分析

经双变量 Pearson 直线相关性检验结果显示,甲

状腺乳头状癌超声参数(PI、TTP、MMT)与MVD均呈正相关($r > 0, P < 0.05$)(见表2)。

表2 甲状腺乳头状癌超声参数与微血管密度的相关性分析

指标	PI	TTP	MMT	MVD
PI	-	0.762 ^a	0.196 ^a	0.889 ^a
TTP	0.762 ^a	-	-0.104 ^a	0.843 ^a
MMT	0.196 ^a	-0.104 ^a	-	0.170 ^a
MVD	0.889 ^a	0.843 ^a	0.170 ^a	-

注:均^a $P < 0.05$

2.3 甲状腺乳头状癌超声参数与癌细胞生物学特性的相关性分析

经双变量 Pearson 直线相关性检验结果显示,甲

状腺乳头状癌超声参数(PI、TTP、MMT)分别与BRD4、FoxM1、Stat5、Twist1均呈正相关($r > 0, P < 0.05$),与LC3、PTEN均呈负相关($r < 0, P < 0.05$)(见表3)。

表3 甲状腺乳头状癌超声参数与癌细胞生物学特性的相关性分析

指标	PI	TTP	MMT	BRD4	FoxM1	Stat5	Twist1	LC3	PTEN
PI	-	0.762a	0.196a	0.420a	0.935a	0.526a	0.516a	-0.496a	-0.555a
TTP	0.762a	-	-0.104a	0.636a	0.807a	0.674a	0.300a	-0.745a	-0.549a
MMT	0.196a	-0.104a	-	0.111a	0.140a	0.243a	0.836a	0.257a	0.191a
BRD4	0.420a	0.636a	0.111a	-	0.579a	0.803a	0.471a	-0.737a	-0.522a
FoxM1	0.935a	0.807a	0.140(0.008)	0.579a	-	0.717a	0.554a	-0.705a	-0.702a
Stat5	0.526a	0.674a	0.243a	0.803a	0.717a	-	0.674a	-0.823a	-0.622a
Twist1	0.516a	0.300a	0.836a	0.471a	0.554a	0.674a	-	-0.240a	-0.194a
LC3	-0.496a	-0.745a	0.257a	-0.737a	-0.705a	-0.823a	-0.240a	-	0.862a
PTEN	-0.555a	-0.549a	0.191a	-0.522a	-0.702a	-0.622a	-0.194a	0.862a	-

注:均^a $P < 0.05$

3 讨论

超声造影是通过向病人体内注入造影剂,借助造影剂分布与运动情况,来评估肿瘤内部血管生成及分布,在病灶与正常组织中有实质性区别,可指导各肿瘤疾病的病变性质的区分^[7]。超声造影对角度要求不高,能够清晰显示组织毛细血管情况,即使是流速较低、管径较细的微血管也能清晰显示,该技术将超声检查从形态显像过渡到功能显像,有效弥补了常规超声无法显示微血管的局限,在甲状腺乳头状癌的良恶性鉴别及淋巴结转移诊断中的应用价值已被证实^[8,9]。

与良性组相比,恶性组超声参数PI、MTT、TTP参数水平均较低(见表1)。究其原因,恶病质病灶中,血管生成较多,但功能尚不成熟,且排列顺序杂乱无章,对于快速增殖的肿瘤病灶,新生血管无法满足足癌细胞对氧及营养的需求,因此常呈现缺血、缺氧状态,造成在超声造影检查过程中病灶出现无

增强显像或低增强显像的情况,故而导致超声参数表现为TTP提前、MTT压缩、PI降低的现象^[10]。该结果提示,临床针对肿瘤高度疑似恶变病人,可及时通过超声血管检查来提供判定依据,旨在早期指导并干预疾病的治疗。

癌细胞恶性增殖的根本是由于抗增殖与促增殖基因之间表达失去平衡,因此检测增殖基因表达对评估病灶恶性程度有一定指导价值^[11]。侵袭基因的非正常表达将直接导致癌细胞转移,同时,侵袭基因的异常表达也是导致肿瘤细胞向恶性进展的根本原因。Stat5、Twist1均为侵袭基因,既往研究显示,甲状腺乳头状癌细胞中,Twist1呈高表达,通过介导上皮-间质转化过程来促进癌细胞的淋巴转移;Stat5属于STAT家族成员之一,该家族在肿瘤发生与发展过程中起到关键作用,Stat5的高表达及异常活化参与了诱发肿瘤细胞癌变、促进癌细胞转移、侵袭等恶性生物学行为过程^[12]。BRD4的高表达在乳腺癌、鼻咽癌等恶病质中被证实具有促进作

用,该基因主要通过促进 Sonic Hedghog 信号通路,并以此推动癌细胞的增殖、转移过程;FoxM1在部分代谢过程中具有调控作用,且在细胞增殖、分化周期中尤为重要,其高表达将直接阻碍细胞分化,导致细胞始终停留在幼稚状态,但仍然继续增殖,最终诱导细胞向恶性发展^[13]。自噬基因是癌细胞凋亡的一种反应方式,LC3、PTEN均为自噬基因,LC3是典型自噬细胞,其在病灶中的表达情况直接反应细胞自噬活性;PTEN是拥有双特异磷酸酶活性的抑癌基因,是自噬细胞形成的关键基因,同时还能抑制癌细胞的生长^[14]。本研究结果显示,与良性组病人相比,BRD4、FoxM1、Stat5、Twist1表达均较高,LC3、PTEN表达较低。表明BRD4、FoxM1等基因的表达情况与肿瘤病灶的病理性质紧密相关。与良性组相比,恶性组MVD较高,其原因可能因为恶性病灶生长迅速、细胞增殖活跃,病灶周边新生毛细血管较多导致(见表1)。

为进一步明确甲状腺乳头状癌病人超声参数是否直接与肿瘤细胞良恶性有关,本研究将病人各主要超声参数分别与微血管密度及癌细胞生物学特性之间的关系(见表2、3),甲状腺乳头状癌超声参数各指标与MVD、BRD4、FoxM1、Stat5、Twist1均呈正相关,与LC3、PTEN均呈负相关。推测对于早期具有甲状腺乳头状癌风险的病人,及时展开超声造影检查,并对PI、TTP、MMT指标异常增高者给予高度重视,及时联合其他相关检查,对早期恶性病灶及时检出、干预等意义重大,是改善甲状腺乳头状癌病人预后的关键。因病灶细胞生物学行为相关指标较多,本次研究仅选取部分指标,可能还有更具代表性与价值的指标被忽视;此外,因微血管密度的检测、病理组织的选取均易受个人主观性影响;加之研究属于回顾分析,在纳入样本资料时可控因素较少,故研究仍有一定局限,研究所得结论的真实性与可信度还需在未来开展大量前瞻性、大样本、长时间、多指标的研究加以验证。

综上所述,甲状腺乳头状癌超声参数有其特点,且与微血管密度、癌细胞恶性生物学行为密切相关,对高度疑似甲状腺乳头状癌的病人可考虑早期进行超声检查,并对主要超声参数值进行分析,这对指导疾病恶性程度评估及治疗有一定价值。

参考文献

- [1]Vollmer R T.Defining Papillary Carcinoma of the Thyroid[J]. Am J Clin Pathol,2017;148(2):100-107
- [2]Ntellas P,Perivoliotis K,Dadouli K, et al.Microvessel Density as a Surrogate Prognostic Marker in Patients with Multiple Myeloma: A Meta-Analysis[J].Acta Haematol,2017;138(2):77-84
- [3]Meyer H J,Wienke A,Surov A.Correlation Between Ktrans and Microvessel Density in Different Tumors: A Meta-analysis[J]. Anticancer Res,2018;38(5):2945-2950
- [4]Cox K,Taylor-Phillips S,Sharma N, et al.Enhanced pre-operative axillary staging using intradermal microbubbles and contrast-enhanced ultrasound to detect and biopsy sentinel lymph nodes in breast cancer: A potential replacement for axillary surgery[J].Br J Radiol,2018;91(1082):20170626
- [5]杨霞,付敏,王洋.甲状腺肿瘤微血管密度与超声表现的相关性[J].实用癌症杂志,2019;34(7):1147-1149
- [6]杨倩.甲状腺微小乳头状癌的临床病理特征及其生物学行为与预后的相关性分析[J].安徽医药,2016;20(4):738-739
- [7]Tan Y,Xie X,Lin Y.Hepatic epithelioid angiomyolipoma clinical features and imaging findings of contrast-enhanced ultrasound and CT.[J].Clin Radiol,2017;72(4):339.e1-339.e6
- [8]李俏颖,郭晓亚,苏小佩,等.超声造影和弹性成像对甲状腺乳头状癌检出敏感性的临床分析[J].中国肿瘤临床与康复,2018;25(7):777-780
- [9]刘振华,廖海燕,刘京,等.超声弹性成像及超声造影对甲状腺乳头状癌颈部淋巴结转移的诊断价值[J].实用医学杂志,2019;35(13):2156-2160
- [10]周易,梁蕾,孟晓暄,等.实时CEUS评估甲状腺乳头状癌侵袭性及其与病理微血管密度的关系[J].中国医学影像技术,2019;35(7):993-996
- [11]黄飞翔,向廷秀,任国胜.驱动蛋白KIF18B对ER+乳腺癌细胞增殖、凋亡的影响及其临床意义[J].第三军医大学学报,2019;41(18):1738-1743
- [12]Zhou J,Luo Y,Ma B Y, et al.Contrast-enhanced ultrasound diagnosis of hepatic metastasis of concurrent medullary-papillary thyroid carcinoma:A case report[J].Medicine,2017;96(50):e9065
- [13]Ma G,Zhang J,Jiang H, et al.Microvessel density as a prognostic factor in esophageal squamous cell cancer patients: A meta-analysis[J].Medicine,2017;96(29):e7600
- [14]Wu Z,Yang X,Chen L, et al.Anti-angiogenic therapy with contrast-enhanced ultrasound in colorectal cancer patients with liver metastasis[J].Medicine,2017;96(20):e6731