

• 循证医学 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.36.013

甲状腺乳头状癌伴和不伴桥本甲状腺炎患者的 BRAF V600E 突变及侵袭性研究的 meta 分析^{*}

唐 雯¹, 尚 恒², 李彦国¹, 庞雅贤¹, 何雪娟^{1△}

(1. 沧州医学高等专科学校预防医学教研室, 河北沧州 061000; 2. 河北省沧州市人民医院内分泌科 061000)

[摘要] **目的** 评估桥本甲状腺炎(HT)与甲状腺乳头状癌(PTC)患者的 BRAF 突变率和侵袭性。**方法** 使用计算机检索中国期刊全文数据库、万方数据库、中文科技期刊数据库,以及 PubMed 等英文数据库,收集包含 PTC, HT 和 BRAF 突变等相关关系的中英文文献,应用 RevMan5.3 软件对数据进行 meta 分析。**结果** 共纳入文献 10 篇,涉及 PTC 病例 4 265 例。meta 分析结果显示:与 PTC 组相比,PTC 合并 HT 组的 BRAF 突变率,甲状腺外侵犯率和淋巴结转移率显著降低($P < 0.05$);当 BRAF 突变存在时,PTC 合并 HT 组的甲状腺外侵犯率仍然显著低于 PTC 组($P < 0.05$),但是两组的淋巴结转移率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 与不合并 HT 的 PTC 患者相比,合并 HT 的 PTC 患者表现出较低的 BRAF 突变率和侵袭性,即使是在 BRAF 阳性突变存在时,HT 仍能在一定程度上阻碍 PTC 的进展和侵袭性。

[关键词] 桥本甲状腺炎;癌,乳头状;BRAF;Meta 分析

[中图分类号] R736.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2018)36-4614-05

Study on BRAF V600E mutation and invasion in papillary thyroid carcinoma with or without Hashimoto's thyroiditis: a meta analysis^{*}

TANG Wen¹, SHANG Heng², LI Yanguo¹, PANG Yaxian¹, HE Xuejuan^{1△}

(1. Teaching and Researching Section of Preventive Medicine, Cangzhou Medical College, Cangzhou, Hebei 061000, China; 2. Department of Endocrinology, Cangzhou Municipal People's Hospital, Cangzhou, Hebei 061000, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the BRAF mutation rate and invasion in the patients with papillary thyroid carcinoma (PTC) and the patients with Hashimoto thyroiditis (HT). **Methods** The databases of CNKI, Wanfang, VIP and PubMed English databases were retrieved by computer for collecting the Chinese and English literatures containing PTC, HT and BRAF mutation. The meta analysis was performed by using RevMan 5.3 software. **Results** A total of 10 articles involving 4 265 PTC patients were included. The meta analysis results showed that compared with the PTC group, the BRAF mutation rate, invasion rate outside thyroid gland and lymph node metastasis rate in the PTC complicating HT group were significantly decreased ($P < 0.05$); when BRAF mutation existed, the invasion rate outside thyroid gland in the PTC complicating HT group was significantly lower than that in the PTC group ($P < 0.05$), but the lymph node metastasis rate had no statistical difference between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Compared with the PTC patients without complicating HT, the patients with PTC complicating HT show lower BRAF mutation rate and low invasiveness, even the BRAF positive mutation exists, HT can hinder the progression and invasiveness of PTC to a certain extent.

[Key words] Hashimoto's thyroiditis; carcinoma, papillary; BRAF; meta analysis

甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)是甲状腺癌中最常见的病理类型,所占比例高达 80%^[1],其患病率在世界范围内迅速增加^[2]。BRAF V600E 突变(以下简称 BRAF 突变)是 PTC 中具有代表性的遗传改变,可导致丝裂原活化蛋白激酶

(MAPK)通路的异常活化,在 PTC 的发生、发展过程中起到了关键作用^[3]。研究表明,BRAF 突变的发生会增加 PTC 的侵袭性,且使其预后较差,如增加甲状腺外浸润和淋巴结转移的发生概率等^[4-5],多项 meta 分析结果也印证了这一点^[6-7]。桥本甲状腺炎(Hash-

^{*} 基金项目:2015 年度河北省科技计划资助项目(152777167)。
[△] 通信作者,E-mail:1904074699@qq.com。

作者简介:唐雯(1987—),讲师,硕士,主要从事流行病学与统计学方面

imoto's thyroiditis, HT) 是一种自身免疫性疾病, 多见于女性。研究表明, HT 是 PTC 的独立危险因素, 能显著增加 PTC 的发病风险^[8]。也有研究报道, 合并 HT 的 PTC 患者甲状腺外侵犯、淋巴结转移和复发率都更低^[9], 即使在 BRAF 突变阳性的患者中, HT 仍表现出对 PTC 进展的抑制作用^[10]。目前合并 HT 在 PTC 发生、发展过程中的作用仍有待进一步明确, 国内外至今鲜见关于 PTC 合并 HT 患者中 BRAF 突变及侵袭性状况的循证研究。因此, 本研究对 HT 与 PTC 患者的 BRAF 突变率和侵袭性进行行一步评估, 现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 检索策略 以“桥本”“BRAF”“乳头状甲状腺癌”等为中文检索词检索中国期刊全文数据库、万方数据库、中文科技期刊数据库; 以“Hashimoto's thyroiditis”“BRAF”“papillary thyroid carcinoma”“HT”“PTC”为英文检索词检索 PubMed、EMBase、Cochrane 图书馆。检索时间均从该数据库最早收录时间到 2017 年 9 月, 检索方式为主题词或关键词。同时追溯参考文献并辅以手工检索, 尽量降低文献漏检率。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准: (1) 文献类型为已公开发表的期刊文献, 文种限定为中文和英文; (2) 患者被诊断为 PTC, 并按照是否并发 HT 分为对照组和观察组; (3) 研究必须涉及 BRAF 突变; (4) 结局指标必须包括患者至少 1 项临床病理特征(包括性别、年龄、肿瘤大小、甲状旁腺外侵犯、淋巴结转移、BRAF 突变等), 如果多项研究数据重复, 则选择最先发表且数据完整的研究。排除标准: (1) 重复研究; (2) 与研究课题无关, 或不包括所需结局指标的研究; (3) 没有原始数据的研究, 如案例报告、会议报告、评论等。

1.3 数据提取 数据提取时采用自拟数据提取表格, 由两名研究者仔细阅读合格文献全文, 独立提取资料并交叉核对, 如有分歧则与第 3 位研究者共同讨论决定。数据提取表格内容主要包括: 第一作者、发表时间、国家、病例数、临床病理特征。

1.4 文献质量评价 采用纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa Scale, NOS) 对纳入文献进行质量评价, 量表通过人群选择、可比性、暴露评价 3 个方面共 8 个条目进行评分, 满分为 9 分, 得分为 7 分及以上的文献被认为是高质量文献, 得分为 5 分以下的文献被认为质量较差。

1.5 统计学处理 采用 RevMan 5.3 软件进行分析。分类变量资料采用 OR 及其 95%CI 表示。采用 χ^2 检验评估各研究间的异质性, 当各研究间无统计学异质性($P>0.1, I^2<50\%$)时, 选用固定效应模型; 当各研究间存在统计学异质性($P\leq 0.1, I^2>50\%$)时, 选用

随机效应模型进行 Meta 分析; 若异质性过大($I^2>95\%$)则只做描述性分析。另外, 使用漏斗图检测出版偏倚, 以 $P<0.05$ 表示出版偏倚有显著性。

2 结果

2.1 文献检索结果 通过检索词检索得到相关文献 78 篇, 按照纳入与排除标准进行筛选, 最终有 10 篇文献^[10-19]符合要求, 纳入分析, 其中英文文献 5 篇, 中文文献 5 篇。筛选流程及结果见图 1。文献基本特征及质量评价结果见表 1。

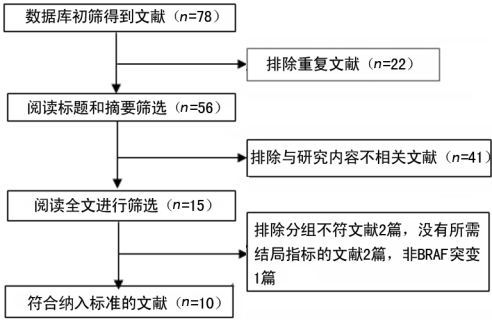


图 1 文献筛选流程及结果

表 1 纳入文献的基本特征

纳入文献	发表年份(年)	研究地点	PTC患者数(n)	PTC 合并 HT患者数(n)	NOS评分(分)
MAROTTA 等 ^[10]	2013	意大利	92	54	6
ZHANG 等 ^[11]	2017	中国上海	275	163	6
KIM 等 ^[12]	2014	韩国	1 576	204	7
KWAK 等 ^[13]	2015	韩国	1 493	452	7
ZENG 等 ^[14]	2016	中国浙江	397	222	6
夏婷婷等 ^[15]	2012	中国天津	70	40	6
钱昌林等 ^[16]	2016	中国上海	119	49	6
于波洋等 ^[17]	2015	中国四川	50	50	6
彭莉娜等 ^[18]	2017	中国广州	43	43	6
运新伟等 ^[19]	2013	中国天津	150	50	7

2.2 meta 分析结果

2.2.1 PTC 组与 PTC 合并 HT 组的 BRAF 突变情况 10 项研究^[10-19]报道了两组患者的 BRAF 突变情况, PTC 组 4 265 例患者中共发现 3 383 例(79.3%)存在 BRAF 突变, PTC 合并 HT 组 1 327 例患者中共发现 877 例(66.1%)存在 BRAF 突变。异质性检验结果显示各研究间差异有统计学意义($P=0.008, I^2=60\%$), 采用随机效应模型进行数据合并。结果显示: PTC 合并 HT 组患者 BRAF 突变率显著低于 PTC 组, 差异有统计学意义[OR=2.16, 95%CI(1.66, 2.81), $P<0.01$], 见图 2。

2.2.2 PTC 组与 PTC 合并 HT 组的甲状腺外侵犯情况 7 项研究^[10, 12-14, 16-18]报道了两组患者的甲状腺外侵犯状况, PTC 组 3 770 例患者中有 1 841 例

(48.8%)存在甲状腺外侵犯,PTC 合并 HT 组 1 074 例患者中有 346 例(32.2%)存在甲状腺外侵犯。异质性检验结果显示各研究间差异有统计学意义($P=0.02$, $I^2=59\%$),采用随机效应模型进行数据合并。结果显示:PTC 合并 HT 组患者甲状腺外侵犯率显著低于 PTC 组,差异有统计学意义[$OR=2.09$,95% CI (1.52,2.88), $P<0.01$],见图 3。

2.2.3 PTC 组与 PTC 合并 HT 组的淋巴结转移情况 7 项研究^[10,12,14,16-19]报道了两组患者的淋巴结转移状况,PTC 组 2 477 例患者中有 1 061 例(42.8%)存在淋巴结转移,PTC 合并 HT 组 672 例患者中有 289 例(43.0%)存在淋巴结转移。异质性检验结果显示各研究间差异有统计学意义($P=0.05$, $I^2=52\%$),采用随机效应模型进行数据合并。结果显示:PTC 合

并 HT 组患者淋巴结转移率显著低于 PTC 组,差异有统计学意义[$OR=1.62$,95% CI (1.18,2.21), $P=0.003$],见图 4。

2.2.4 BRAF 突变阳性时,PTC 组与 PTC 合并 HT 组的甲状腺外侵犯情况 纳入研究中共有 3 项^[10,14,16]报道了当 BRAF 突变阳性时,两组患者的甲状腺外侵犯状况。PTC 组 481 例患者中有 106 例(22.0%)存在甲状腺外侵犯,PTC 合并 HT 组 216 例患者中有 23 例(10.6%)存在甲状腺外侵犯。异质性检验结果显示各研究间差异无统计学意义($P=0.69$, $I^2=0\%$),采用固定效应模型进行数据合并。结果显示:PTC 合并 HT 组患者甲状腺外侵犯率显著低于 PTC 组,差异有统计学意义[$OR=3.14$,95% CI (1.84,5.35), $P<0.01$],见图 5。

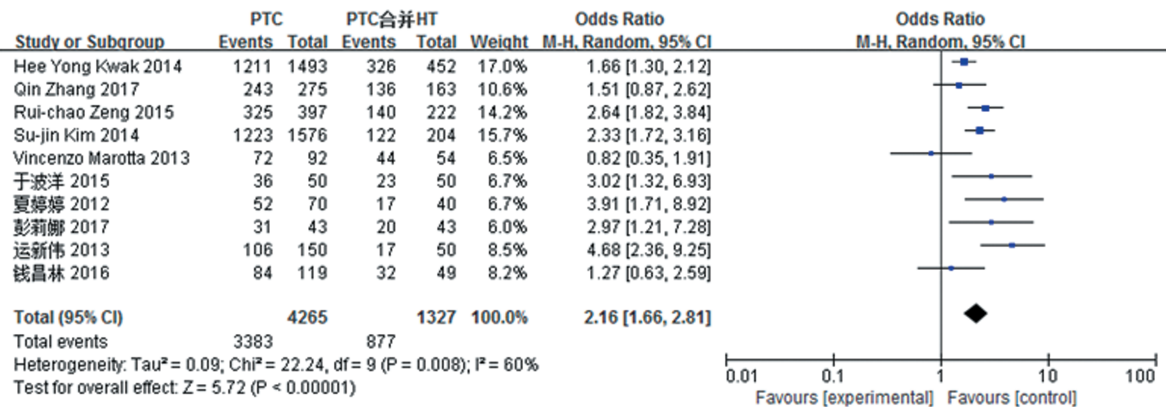


图 2 两组 BRAF 突变情况比较的森林图

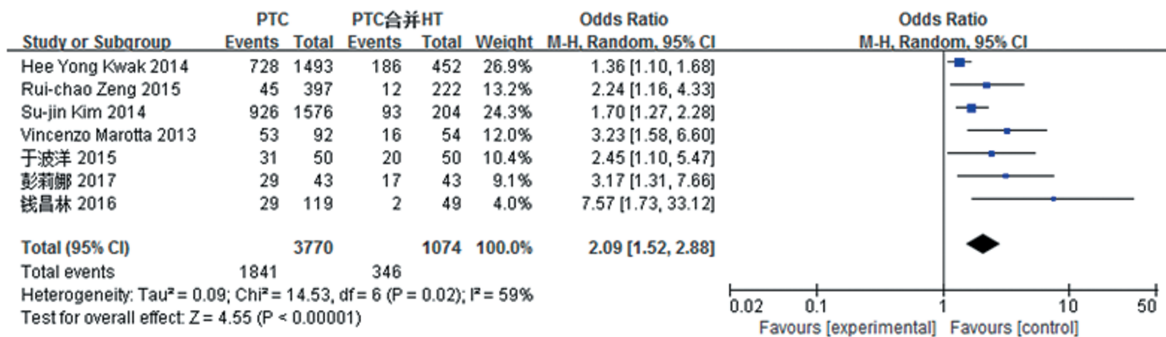


图 3 两组甲状腺外侵犯情况比较的森林图

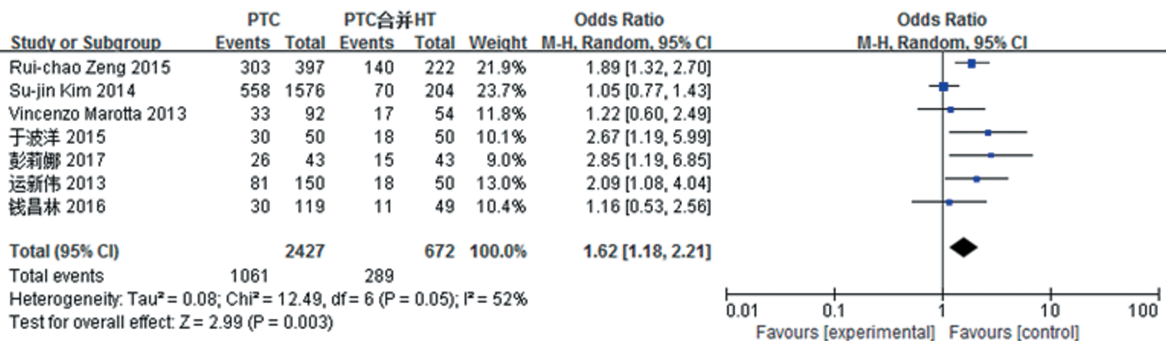


图 4 两组淋巴结转移情况比较的森林图

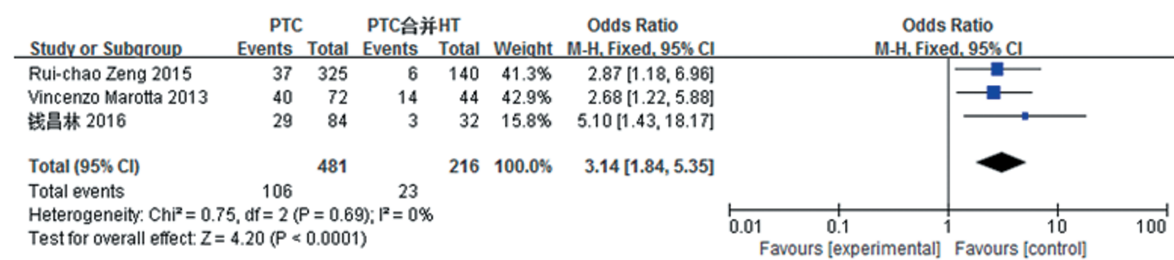


图5 两组 BRAF 突变阳性时甲状腺外侵犯情况比较的森林图

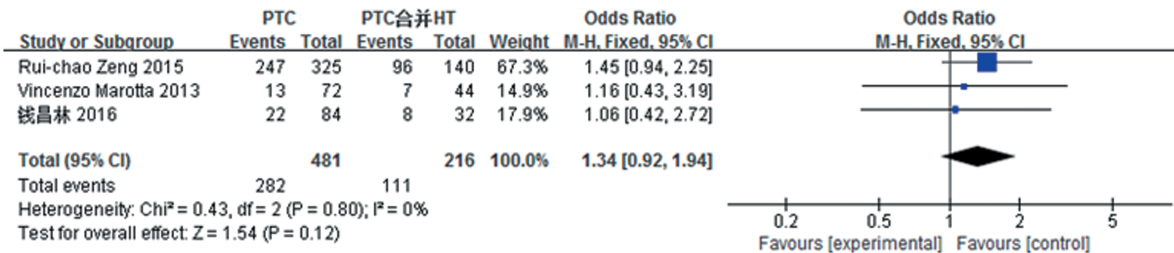


图6 两组 BRAF 突变阳性时淋巴结转移情况比较的森林图

2.2.5 BRAF 突变阳性时,PTC 组与 PTC 合并 HT 组的淋巴结转移情况 纳入研究中共有 3 项^[10,14,16]报道了当 BRAF 突变阳性时,两组患者的淋巴结转移状况,PTC 组 481 例患者中有 282 例(58.6%)存在淋巴结转移,PTC 合并 HT 组 216 例患者中有 111 例(51.4%)存在淋巴结转移。异质性检验结果显示各研究间差异无统计学意义($P=0.80$, $I^2=0\%$),采用固定效应模型进行数据合并。结果显示:两组患者淋巴结转移率比较差异无统计学意义 $[OR=1.34,95\%CI(0.92,1.94),P=0.12]$,见图 6。

2.2.6 发表偏倚估计 对 PTC 组与 PTC 合并 HT 组的 BRAF 突变情况的 10 项研究^[10-19]应用漏斗图分析。结果显示漏斗图基本上呈对称分布,不存在明显发表偏倚,见图 7。

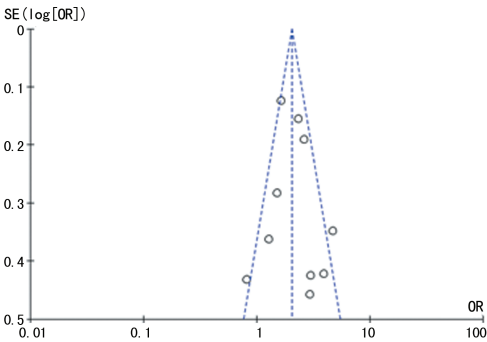


图7 漏斗图分析结果

3 讨 论

HT 是导致免疫系统攻击和破坏甲状腺的最常见的自身免疫性疾病。PTC 是甲状腺最常见的类型,占甲状腺癌的 80%~90%。近年来 HT 并发 PTC 的发病逐渐升高,报道它们之间关联性的研究也越来越多^[20],但其机制目前仍不清楚,HT 是否对 PTC 的侵袭性和预后有影响也存在较大的争议。因此本研究就 PTC 合并 HT 发生对 PTC 的侵袭性和 BRAF 突

变率的影响进行了 meta 研究。

分析结果显示,与 PTC 组相比,PTC 合并 HT 组的甲状腺外侵犯率和淋巴结转移率显著降低。甲状腺外侵犯和淋巴结转移等是影响预后和复发的重要因素^[21],这提示 HT 可能阻碍了 PTC 的进展和侵袭性,而 PTC 合并 HT 的患者可能有更好的预后。PTC 是分化型甲状腺癌(DTC)的一种常见类型。据 Bircan 等报道,在 CD4⁺、CD8⁺、CD201⁺、TH17 和 Treg 细胞的共同参与下,慢性淋巴细胞性甲状腺炎合并 DTC 的患者表现出更低的侵袭性和更有利的预后^[22]。意大利学者 PILLI 等^[23]也曾证明,伴发慢性淋巴细胞性甲状腺炎的肿瘤周围会出现 CD8⁺/Foxp3⁺ T 淋巴细胞比率失衡,这可能激发了肿瘤特异性免疫反应,进而阻碍 PTC 的侵袭性行为。另外,并发 HT 使 PTC 患者的原发肿瘤较小,并将其生长限制在原发部位,因而出现攻击性变异的风险也明显降低^[24-25]。这些研究数据均支持并发 HT 能降低 PTC 侵袭性的结论。

BRAF 突变分析结果显示,与 PTC 组相比,PTC 合并 HT 组的 BRAF 基因突变率明显降低。BRAF 突变是 PTC 中常见的突变,报道频率为 25.0%~82.3%,其与 PTC 的侵袭性病理特征和较差的预后密切相关^[26]。然而,当 BRAF 突变存在时,PTC 合并 HT 组的甲状腺外侵犯率仍然明显低于 PTC 组,淋巴结转移率也表现出低于 PTC 组的趋势,但差异无统计学意义。这可能与 BRAF 基因阳性突变增强了侵袭性因子有关,但也可能是纳入文献数量太少的原因。

综上,相比于不合并 HT 的 PTC 患者来说,合并 HT 的 PTC 患者表现出较低的 BRAF 突变率和侵袭性,即使是在 BRAF 阳性突变存在时,HT 仍能在一定程度上阻碍 PTC 的进展和侵袭性。然而,由于本

次分析纳入文献数量有限,大部分研究病例来源于亚洲地区,因此结果的外推性受到限制,且有数据异质性的存在。数据异质性可能因为患者种族、超声诊断技术、甲状腺切除术、放射性碘治疗和随访时间等方面的差异。更可靠结果的获得仍需更多多中心、大样本研究提供依据。

参考文献

- [1] NIEDERER-WÖST S M, JOCHUM W, FÖRBS D, et al. Impact of clinical risk scores and BRAF V600E mutation status on outcome in papillary thyroid cancer[J]. *Surgery*, 2015, 157(1): 119-125.
- [2] LA VECCHIA C, MALVEZZI M, BOSETTI C, et al. Thyroid cancer mortality and incidence: a global overview [J]. *Inter J Cancer*, 2015, 136(9): 2187-2195.
- [3] BHAIJEE F, NIKIFOROV Y E. Molecular analysis of thyroid tumors[J]. *Endocr Pathol*, 2011, 22(3): 126-133.
- [4] LIN K L, WANG O C, ZHANG X H, et al. The BRAF mutation is predictive of aggressive clinicopathological characteristics in papillary thyroid microcarcinoma [J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(12): 3294-3300.
- [5] ZHENG X Q, WEI S F, HAN Y, et al. Papillary microcarcinoma of the thyroid: clinical characteristics and BRAF (V600E) mutational status of 977 cases [J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(7): 2266-2273.
- [6] LIU C P, CHEN T W, LIU Z M. Associations between BRAF(V600E) and prognostic factors and poor outcomes in papillary thyroid carcinoma: a meta-analysis [J]. *World J Surg Oncol*, 2016, 14(1): 241.
- [7] LI J H, ZHANG S J, ZHENG S H, et al. The BRAF V600E mutation predicts poor survival outcome in patients with papillary thyroid carcinoma: a meta analysis [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(12): 22246-22253.
- [8] UHLJAROVA B, HAJTMAN A. Hashimoto's thyroiditis — an independent risk factor for papillary carcinoma. [J]. *Braz J Otorhinolaryngol*, 2018, 84(6): 729-735.
- [9] LANG B H, CHAI Y J, COWLING B J, 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] MAROTTA V, GUERRA A, ZATELLI M C, et al. BRAF mutation positive papillary thyroid carcinoma is less advanced when Hashimoto's thyroiditis lymphocytic infiltration is present [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2013, 79(5): 733-738.
- [11] ZHANG Q, LIU BO J, REN W W, et al. Association between BRAF V600E mutation and ultrasound features in papillary thyroid carcinoma patients with and without hashimoto's thyroiditis [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 4899.
- [12] KIM S J, MYONG J P, JEE H G, 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.
- [13] KWAK H Y, CHAE B J, EOM Y H, et al. Does papillary thyroid carcinoma have a better prognosis with or without Hashimoto thyroiditis? [J]. *Int J Clin Oncol*, 2015, 20(3): 463-473.
- [14] ZENG R C, JIN L P, CHEN E D, et al. Potential relationship between Hashimoto's thyroiditis and BRAF(V600E) mutation status in papillary thyroid cancer [J]. *Head Neck*, 2016, 38 Suppl 1: E1019-1025.
- [15] 夏婷婷, 胡传祥, 赵静, 等. 甲状腺乳头状癌 BRAFV600E 突变分析 [J]. *中国肿瘤临床*, 2012, 39(11): 785-787.
- [16] 钱昌林, 柳桦, 沈志勇, 等. 甲状腺微小乳头状癌伴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.
- [17] 于波洋, 马步云, 周洁宏, 等. 甲状腺乳头状癌合并桥本氏甲状腺炎的 BRAF 基因表达及侵袭性 [J]. *现代生物医学进展*, 2015, 15(15): 2833-2835, 2828.
- [18] 彭莉娜, 李征毅, 任光辉, 等. 甲状腺乳头状癌合并桥本氏甲状腺炎的 BRAF 基因表达及侵袭性 [J]. *中国医学创新*, 2017, 14(16): 5-8.
- [19] 运新伟, 刘友忠, 高明. 甲状腺乳头状癌合并桥本甲状腺炎的临床特征与 BRAFV600E 基因突变的相关性分析 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2013, 29(11): 931-934.
- [20] LAI X J, XIA Y, ZHANG B, et al. A meta-analysis of Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma risk [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(37): 62414-62424.
- [21] YU X M, WAN Y, SIPPEL R S, et al. Should all papillary thyroid microcarcinomas be aggressively treated? An analysis of 18 445 cases [J]. *Ann Surg*, 2011, 254(4): 653-660.
- [22] CUNHA L L, MORARI E C, GUIHEN A C, et al. Infiltration of a mixture of immune cells may be related to good prognosis in patients with differentiated thyroid carcinoma [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2012, 77(6): 918-925.
- [23] PILLI T, TOTI P, OCCHINI R, et al. Chronic lymphocytic thyroiditis (CLT) has a positive prognostic value in papillary thyroid cancer (PTC) patients; the potential key role of Foxp³⁺ T lymphocytes [J]. *J Endocrinol Invest*, 2017: 1-7.
- [24] MAROTTA V, SCIAMMARELLA C, CHIOFALO M G, et al. Hashimoto's thyroiditis predicts outcome in intrathyroidal papillary thyroid cancer [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2017, 24(9): 485-493.
- [25] BOROWCZYK M I, JANICKI A, DWORACKI G, et al. Decreased staging of differentiated thyroid cancer in patients with chronic lymphocytic thyroiditis [J]. *J Endocrinol Invest*, 2018. [Epub ahead of print]
- [26] LIU C P, CHEN T W, LIU Z M. Associations between BRAF(V600E) and prognostic factors and poor outcomes in papillary thyroid carcinoma: a meta-analysis [J]. *World J Surg Oncol*, 2016, 14(1): 241.