

网络出版时间:2023-04-21 10:25:03 网络出版地址:https://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20230420.1342.030.html

◇技术与方法◇

C-TIRADS、弹性应变率及其联合诊断与 *BRAFV600E* 基因检测对甲状腺结节诊断价值的比较

郭云云¹,解翔¹,彭梅¹,姜凡¹,胡蕾²

摘要 探讨中国甲状腺影像报告和数据系统(C-TIRADS)、弹性应变率(SR)及其联合诊断与*BRAFV600E*基因检测对甲状腺结节良恶性的诊断价值。回顾性分析137例甲状腺结节患者的二维超声及弹性图像特征,记录SR比值,运用C-TIRADS分类进行恶性危险分层。以病理为金标准,评价上述方法诊断效能。C-TIRADS联合SR诊断效能较C-TIRADS、SR独立诊断方法升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),但与*BRAFV600E*基因检测比较差异无统计学意义。

关键词 C-TIRADS;弹性应变率;*BRAFV600E*基因

中图分类号 R 445.1

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2023)05-0881-04

doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2023.05.031

近年来,甲状腺结节的发病率和患病率呈上升趋势,甲状腺癌是我国头颈部常见恶性肿瘤之一,鉴别诊断甲状腺结节的良恶性具有重要的临床意义^[1]。超声作为甲状腺影像学诊断的首选方法,对患者后续诊疗具有一定的指导价值。2020年中华医学会超声医学分会制定了适合中国临床实际的中国甲状腺影像报告和数据系统(Chinese-TIRADS,C-TIRADS)^[2],指导超声医生对甲状腺结节进行恶性危险分层。随着超声技术的发展,弹性成像在评估结节方面已具有一定参考价值^[3]。*BRAFV600E*基因是甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)最常见的基因突变类型,与PTC的发生、发展及预后相关^[4]。该研究拟评价C-TIRADS、弹性应变率(strain rate, SR)、*BRAFV600E*基因检测及C-TIRADS联合SR对甲状腺结节的诊断效能。

1 材料与方法

1.1 病例资料 收集2021年4月—2022年5月在中国科学技术大学第一附属医院行甲状腺结节细针穿刺(fine needle aspiration, FNA)或手术的病例,共计纳入137例患者142枚结节。其中男性35例(35枚,24.65%),女性102例(107枚,75.35%),年龄22~68(43.41 ± 10.97)岁,结节(最大径线)为2.40~40.70(9.35 ± 7.45)mm,均需在FNA或手术前行超声检查及SR。

1.2 仪器与方法

1.2.1 仪器 Siemens ACUSON Sequoia(ACUSON Sequoia,美国西门子医疗系统股份有限公司)彩色多普勒超声诊断仪,10L4线阵探头,频率为3~10 MHz,二维超声为Thyroid模式,弹性成像为Strain模式。

1.2.2 方法 患者取仰卧位,颈前区充分暴露,二维超声检查甲状腺可疑结节,观察并记录结节大小、位置、边缘、纵横比、内部回声及点状强回声(可疑微钙化或彗星尾伪像);由两位经验丰富的主治医师参照C-TIRADS指南对各项超声特征进行危险分层(C-TIRADS 6级结节为活检恶性,不予纳入),不一致诊断经协商后统一,结果计入CR组;再启动Strain模式,取结节纵切面,调整结节为感兴趣区中心,嘱患者平稳呼吸,探头平行重力方向,动态观察图像,获取稳定弹性图像即质量控制因子(quality control factor, QF) > 60,调整三种色阶模式,在黑白模式勾选感兴趣区1、2,感兴趣区1为背景组织,感兴趣区2为结节病灶,得出SR,见图1,结果计入SE组。*BRAFV600E*基因检测方法:采集的病理组织标本,采用ARMS-荧光PCR法,检测位点:*BRAF*基因第15显子c.1799 T > A(p.V600E),以武汉友芝公司人类*BRAF*基因V600E突变检测试剂盒提供的阴性、阳性质控品为对照,每例样本设置为内参,检测样本内控信号Ct值并分析样本*BRAF p.V600E*位点突变荧光信号扩增Ct值,根据Ct值判读是否

2023-02-27 接收

基金项目:安徽省重点研究与开发计划项目(编号:201904a07020068)

作者单位:¹安徽医科大学第二附属医院超声科,合肥 230601

²中国科学技术大学附属第一医院超声科,合肥 230001

作者简介:郭云云,女,硕士研究生;

解翔,男,主任医师,硕士生导师,责任作者, E-mail: sonographer@126.com

发生突变。Ct 值 ≥ 38 或无 Ct 值为阴性;Ct 值 < 38 , 计算该样本的 Δ Ct 值, Δ Ct < 9 为阳性,反之为阴性,结果计入 BR 组。观察比较 CR 组、SE 组相关参数,分析 C-TIRADS 联合 SR 对甲状腺结节诊断效能,结果计入 C + S 组。

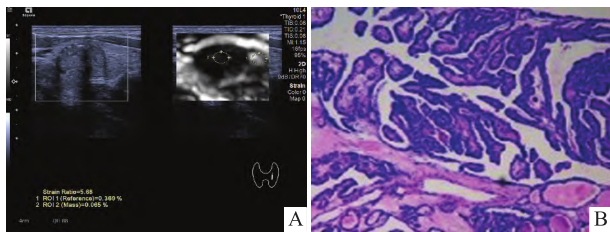


图1 甲状腺结节弹性应变图像及相应病理图

A:患者甲状腺左侧叶中部结节应变弹性成像图,QF = 88,SR = 5.68;B:手术病理镜下放大400倍的甲状腺乳头状癌,BRAFV600E 基因(+)

1.3 统计学处理 采用 SPSS 23.0 和 MedCalc 20.0.3 软件进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较行 t 检验;计数资料以例和率表示,组间比较行 χ^2 检验;以病理结果为“金标准”,绘制各组受试者操作特性(receiver operating characteristic, ROC)曲线,计算曲线下面积(area under curve score, AUC)、灵敏度、特异度、准确性、漏诊率、误诊率, Z 检验比较不同组间 AUC。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本资料 142 枚结节,经病理证实,恶性结节有 83 枚,结节直径 2.40 ~ 39.00 (7.76 ± 5.43) mm,年龄 23 ~ 68 (41.94 ± 10.69) 岁,均为甲状腺乳头状癌;良性结节样病灶 59 枚,结节直径 2.70 ~ 40.70 (11.59 ± 9.19) mm,年龄 22 ~ 66 (45.48 ± 11.12) 岁。

2.2 诊断效能比较 C-TIRADS 分类诊断结节时,设置 cutoff 值为 C-TIRADS 4B 时,约登指数(Youden's index, YF)为 0.524,获得曲线下最佳 AUC 为 0.773;SR 诊断时,根据 ROC 曲线获得 YF 最高值为 0.638,获得诊断甲状腺结节的 SR 最佳 cutoff 值为 4.84, AUC 为 0.841;C-TIRADS 联合 SR 诊断获得 YF、AUC 分别为 0.694、0.913; BRAFV600E 基因检测获得 YF、AUC 分别为 0.868、0.736。见表 1。

CR 组与 SE 组、BR 组与 SE 组、BR 组与 C + S 组相比,ROC 曲线下 AUC 两两间检验,差异无统计

表1 C-TIRADS 和 SR 及其联合诊断、BRAFV600E 基因检测对甲状腺结节的诊断效能

项目	CR 组	SE 组	BR 组	C + S 组
AUC	0.773	0.841	0.868 *	0.913 * * #
YF	0.524	0.638	0.736	0.694
灵敏度(%)	79.50	80.70	85.50 *	88.00 *
特异度(%)	72.90	83.10	88.10 *	81.40 *
准确性(%)	76.80	81.70	86.70 *	85.20 *
漏诊率(%)	20.50	19.30	14.50 *	11.20 *
误诊率(%)	27.10	16.90	11.90 *	18.60 *

与 CR 组比较: * $P < 0.05$, * * $P < 0.01$;与 SE 组比较: # $P < 0.05$

学意义;CR 组与 BR 组间 ROC 曲线下 AUC 对比差异有统计学意义($Z = 2.32, P < 0.05$);CR 组与 C + S 组 ROC 曲线下 AUC 对比差异有统计学意义($Z = 4.96, P < 0.01$);SE 组与 C + S 组 ROC 曲线下 AUC 对比差异有统计学意义($Z = 2.45, P < 0.05$)。C-TIRADS 联合 SR 较 C-TIRADS、应变率独立诊断甲状腺结节的 AUC、灵敏度、准确性均有提高($P < 0.05$),漏诊率略有下降($P < 0.05$)。BRAFV600E 基因检测与 C-TIRADS 分类比较,有较高的 AUC、灵敏度、特异度、准确性($P < 0.05$),漏诊率、误诊率大大下降($P < 0.05$)。BRAFV600E 基因检测分别与应变率、C-TIRADS 联合 SR 比较 AUC 的差异均无统计学意义。见图 2。

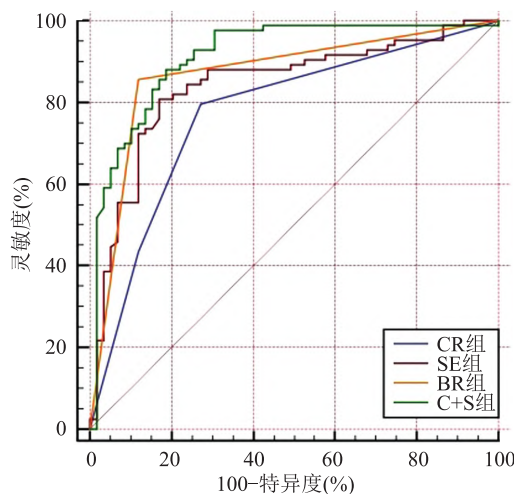


图2 C-TIRADS、SR 及其联合诊断、BRAFV600E 基因检测的 ROC 曲线

3 讨论

TI-RADS 分类普遍用于甲状腺结节的恶性危险分层^[5],相关研究指出 C-TRADS 分类对甲状腺结节有较好的诊断价值,对指导手术前按需行结节 FNA

的诊疗原则有积极作用^[2,6]。本研究显示, C-TIRADS 分类诊断结节时, 设置 cutoff 值为 C-TIRADS 4B, 获取最大 AUC 0.773, 灵敏度、特异度、准确性值分别为 79.50%、72.90%、76.80%, 此结果略低于毕玉等^[7]研究, 分析原因可能是本研究中恶性结节病理结果均为 PTC。

SR 是一种相对较新的评价方法, 通过应变弹性图及半定量值评估组织硬度^[8]。本研究中采用除结节外背景组织/结节的 SR 比值法, 良性结节 (3.76 ± 2.57) SR 比值低于恶性结节 (7.51 ± 3.88) ($P < 0.01$); 以病理为金标准, 绘制 ROC 曲线, 获得 AUC 为 0.841, SR 的诊断临界值为 4.84, 在 WFUMB 指南^[8]中提出的 SR 诊断临界值 1.50 ~ 5.00, 高于马振等^[9]提出的 4.03, 略低于 Wang et al^[10]提出的 5.03, 目前 SR 的诊断临界点尚未达成一致意见, 这可能与结节的背景组织、大小等相关。弹性成像须和结节的形态学特征相结合综合判断^[2], Okasha et al^[11]指出应变弹性诊断甲状腺结节具有较高价值, 建议加入 TIRADS 分类, 与本研究中 C-TIRADS 联合 SR 可提高甲状腺结节诊断效能相符, 本研究中 C-TIRADS 联合 SR AUC 0.913, 灵敏度、特异度、准确性分别较 C-TIRADS 分类提高 8.5%、8.5%、8.4%, 漏诊率、误诊率下降 9.3%、8.5%, 一定程度上提高了恶性结节的检出率。

甲状腺癌中 PTC 占比约 85% ~ 90%^[12], 超声引导下 FNA 联合 *BRAFV600E* 基因可提高 PTC 的诊断效能^[13]。本研究显示 *BRAFV600E* 基因检测的 AUC 0.868, 与 C-TIRADS 分类 AUC 0.773 对比, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); *BRAFV600E* 基因突变检测的灵敏度、特异度、准确性分别为 85.50%、88.10%、86.70%, 与既往^[14]类似, 均较 C-TIRADS 分类升高 ($P < 0.05$), 漏诊率、误诊率分别为 14.50%、11.90%, 均较 C-TIRADS 分类下降 ($P < 0.05$), 提高了 PTC 的诊断效能。*BRAFV600E* 基因检测与 C-TIRADS 联合 SR 比较差异无统计学意义。对甲状腺结节的诊断效能相似, 联合诊断的灵敏度、漏诊率稍优于 *BRAFV600E* 基因检测, *BRAFV600E* 基因检测的特异度、准确性、误诊率稍优于联合诊断。

本研究属于回顾性单中心研究, 存在一定偏倚。因样本量有限, 病理类型单一 (恶性均为 PTC), 尚未对背景组织 (桥本甲状腺炎、结节性甲状腺肿等) 展开讨论, 今后有待多中心研究进一步探讨。综上, C-TIRADS 联合 SR、*BRAFV600E* 基因检测对甲状腺

结节均有较好的诊断效能, C-TIRADS 联合 SR 提高了乳头状癌的检出率, 减少了不必要的 FNA 或手术。

参考文献

- [1] Hairu L, Yulan P, Yan W, et al. Elastography for the diagnosis of high-suspicion thyroid nodules based on the 2015 American thyroid association guidelines: a multicenter study[J]. BMC Endocr Disord, 2020, 20(1): 43.
- [2] 中华医学会超声医学分会浅表器官和血管学组, 中国甲状腺与乳腺超声人工智能联盟. 2020 甲状腺结节超声恶性危险分层中国指南: C-TIRADS[J]. 中华超声影像学杂志, 2021, 30(3): 185-200.
- [3] 顾继英, 杜联芳. 甲状腺乳头状癌肿瘤微环境及超声诊断新技术展望[J]. 中华超声影像学杂志, 2017, 26(3): 269-72.
- [4] Yan C, Huang M, Li X, et al. Relationship between *BRAF* V600E and clinical features in papillary thyroid carcinoma[J]. Endocr Connect, 2019, 8(7): 988-96.
- [5] Zhang F, Zhao X, Han R, et al. Comparison of acoustic radiation force impulse imaging and strain elastography in differentiating malignant from benign thyroid nodules[J]. J Ultrasound Med, 2017, 36(12): 2533-43.
- [6] Zhou J, Song Y, Zhan W, et al. Thyroid imaging reporting and data system (TIRADS) for ultrasound features of nodules: multicentric retrospective study in China[J]. Endocrine, 2021, 72(1): 157-70.
- [7] 毕玉, 解翔, 彭梅, 等. C-TIRADS 及其联合弹性成像对甲状腺结节的诊断价值[J]. 安徽医科大学学报, 2022, 57(8): 1309-12.
- [8] Cosgrove D, Barr R, Bojunga J, et al. WFUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography: part 4. Thyroid[J]. Ultrasound Med Biol, 2017, 43(1): 4-26.
- [9] 马振, 刘雪玲, 雷蓓, 等. 超声弹性成像评级联合 SR 比值测定用于鉴别诊断甲状腺结节良恶性的临床价值[J]. 华中科技大学学报 (医学版), 2016, 45(1): 87-90.
- [10] Wang J, Li P, Sun L, et al. Diagnostic value of strain ratio measurement in differential diagnosis of thyroid nodules coexisted with Hashimoto thyroiditis[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(4): 6420-6.
- [11] Okasha H H, Mansor M, Sheriba N, et al. Role of elastography strain ratio and TIRADS score in predicting malignant thyroid nodule[J]. Arch Endocrinol Metab, 2021, 64(6): 735-42.
- [12] Asarkar A, Shaha M, Shaha A, et al. Does mutational analysis influence the management of differentiated thyroid cancers? [J]. Laryngoscope, 2018, 128(1): 1-2.
- [13] 罗志京, 薛恩生, 俞丽云, 等. 超声引导下细针穿刺细胞学检查联合 *BRAF* V600E 基因检测对甲状腺良恶性结节的诊断价值[J]. 中华超声影像学杂志, 2018, 27(6): 500-4.
- [14] 高秋霞, 张国辉, 李贤兰, 等. 超声引导下细胞穿刺标本 *BRAFV600E* 基因检测在甲状腺乳头状癌诊断中的意义[J]. 中国超声医学杂志, 2020, 36(10): 879-82.

Comparison of the value of C-TIRADS and combination with elastic strain rate and *BRAFV600E* gene detection in diagnosing thyroid nodules

Guo Yunyun¹, Xie Xiang¹, Peng Mei¹, Jiang Fan¹, Hu Lei²

(¹Dept of Ultrasound, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601;

²Dept of Ultrasound, The First Affiliated Hospital of USTC, Hefei 230001)

Abstract To investigate the differential diagnostic value of Chinese thyroid imaging reporting and data system (Chinese-TIRADS, C-TIRADS) and the combination with ultrasonic elastic strain rate (SR) and *BRAFV600E* gene detection in the diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. A total of 137 patients with 142 thyroid nodules were analyzed retrospectively, which included observing two-dimensional ultrasound and elastic image characteristics and recording the elastic strain rate. The malignant risk of thyroid nodules was stratified by C-TIRADS. To use pathology results as the gold standard, the efficacy of the above methods in diagnosing the nodules was evaluated. The diagnostic efficacy of C-TIRADS combined with elastic strain rate in the diagnosis of thyroid nodules was higher than that of C-TIRADS and elastic strain rate diagnosis methods independently, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). There was no statistical difference between C-TIRADS and *BRAFV600E* gene detection ($P > 0.05$).

Key words C-TIRADS; elastic strain rate; *BRAFV600E* gene

(上接第 875 页)

1 (SPARCL1) in atherosclerosis (AS) and the association between SPARCL1 gene rs7695558 and rs1049539 polymorphism with the susceptibility to AS. **Methods** In this case-control study, 209 AS patients were selected as the case group, and 208 healthy matched in age and sex were selected as the control group. The expression level of serum SPARCL1 was measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Linear and Logistic regression analysis were used to evaluate the correlation between SPARCL1 level and vascular risk factors, lifestyle and demographic variables. Expression of SPARCL1 in tissue specimens was assessed by immunohistochemistry. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) were genotyped by high resolution melting method. Chi-square test was used to analyze the relationship between rs7695558 and rs1049539 polymorphism and susceptibility to AS. **Results** The serum expression level of SPARCL1 in AS patients was lower than that in healthy controls ($Z = -2.916, P = 0.004$). The level of SPARCL1 was related to age ($P = 0.027$) and diastolic blood pressure ($P = 0.008$), but not to sex and other cardiovascular risk factors ($P > 0.05$). The expression level of SPARCL1 in atherosclerotic lesions of coronary artery tissue increased. There was no significant difference in gene distribution of rs7695558 and rs1049539 between the case group and the control group by chi-square test ($P > 0.05$). In the recessive genetic model of rs7695558, there was a difference in the distribution of genes with and without A. Patients without A allele (GG) had a lower risk of AS than patients with A allele (AA + AG). The OR value was 0.417, 95% CI: 0.184 ~ 0.945, which was significant at 10% confidence level ($P = 0.034$). **Conclusion** Rs7695558, a new susceptible site related to AS risk, located in the intron of human SPARCL1 gene is identified for the first time in Anhui population of China, suggesting that SPARCL1 may play an anti-AS role as a vascular protective factor.

Key words atherosclerosis; SPARCL1; single nucleotide polymorphism; genetic susceptibility