

论著·临床研究

超声 TI-RADS 分级联合三维剪切波弹性成像对甲状腺微小癌的诊断效能

韩蕊君¹, 杜 晶^{1#}, 陈 翠¹, 朱彩霞¹, 李凤华^{1#}, 王家东²

1. 上海交通大学医学院附属仁济医院超声医学科, 上海 200127; 2. 上海交通大学医学院附属仁济医院头颈外科, 上海 200127

[摘要] **目的**·评估超声甲状腺影像报告与数据系统 (thyroid imaging-reporting and data system, TI-RADS) 联合三维剪切波弹性成像 (three-dimensional shear wave elastography, 3D-SWE) 技术对甲状腺微小癌的诊断价值。**方法**·回顾性分析 2017 年 6 月—2018 年 1 月于上海交通大学医学院附属仁济医院超声医学科行超声检查的甲状腺结节患者 66 例 (共 67 个结节, 结节最大直径 5.0 ~ 10.0 mm, 为常规 TI-RADS 4 ~ 5 级)。所有甲状腺结节经常规超声检查后, 均采用 TI-RADS 分级进行评估, 并行 3D-SWE 技术检查、细针穿刺活检及 *BRAF*^{V600E} 基因检测。所有结节依据手术病理或细针穿刺细胞学联合 *BRAF*^{V600E} 基因突变检测结果分为良性组及恶性组, 计算由 3D-SWE 区分的甲状腺良、恶性结节的阈值, 并应用病灶杨氏模量参数进一步调整分级成为联合 TI-RADS 分级 (即常规超声联合 3D-SWE 技术调整后的联合 TI-RADS 分级), 用于结节的良、恶性检测。**结果**·67 个甲状腺结节中, 恶性组 38 个, 良性组 29 个。以三维矢状面最大杨氏模量 (three-dimensional maximum Young's modulus in sagittal plane, 3D-S-Emax) 为诊断指标, 鉴别甲状腺结节良恶性的阈值、曲线下面积 (area under the curve, AUC)、灵敏度、特异度和准确度分别为 24.6 kPa、0.683、65.8%、65.5% 和 65.7%。采用常规 TI-RADS 分级和联合 TI-RADS 分级分别对甲状腺结节行良恶性鉴别诊断发现, AUC 分别为 0.794 和 0.801 且差异无统计学意义; 而敏感度、特异度和准确度分别为 63.2%、82.8%、71.6% 以及 86.8%、69.0%、79.1%, 仅敏感度间差异具有统计学意义 ($P=0.004$)。**结论**·常规超声联合 3D-SWE 技术调整的联合 TI-RADS 分级与常规 TI-RADS 分级虽然对甲状腺微小癌具有相似的诊断价值, 但前者具有较高的诊断敏感度及较低的漏诊率。

[关键词] 甲状腺结节; 超声; 三维剪切波弹性成像; 甲状腺影像报告与数据系统
[DOI]

[中图分类号] R445.1 [文献标志码] A

Diagnostic efficiency of ultrasound TI-RADS combined with three-dimensional shear wave elastography in thyroid microcarcinoma

HAN Rui-jun¹, DU Jing^{1#}, CHEN Cui¹, ZHU Cai-xia¹, LI Feng-hua^{1#}, WANG Jia-dong²

1. Department of Ultrasound, Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China; 2. Department of Head and Neck Surgery, Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China

[Abstract] **Objective**·To evaluate the diagnostic value of ultrasound thyroid imaging-reporting and data system (TI-RADS) combined with three-dimensional shear wave elastography (3D-SWE) technique in thyroid microcarcinoma. **Methods**·From Jun. 2017 to Jan. 2018, 66 patients with 67 thyroid nodules in the Department of Ultrasound of Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine were recruited. All thyroid nodules were classified as TI-RADS 4-5, and the maximum diameter was 5.0-10.0 mm. After routine ultrasound examination, all thyroid nodules were evaluated by TI-RADS classification, 3D-SWE technique, fine-needle aspiration biopsy (FNAB) examination and an additional *BRAF*^{V600E} gene mutation test. All the nodules were divided into benign group and malignant group according to the results of surgical pathology or fine-needle aspiration combined with *BRAF*^{V600E} gene detection. The threshold value of the parameters in 3D-SWE for differentiating benign and malignant thyroid nodules was calculated, and the TI-RADS was further adjusted by Young's modulus parameters of the lesion to obtain combined TI-RADS (conventional ultrasound combined with 3D-SWE) for detecting the benign and malignant nodules. **Results**·Among the 67 thyroid nodules, 38 of them were malignant and 29 were benign. The optimal cut-off point of three-dimensional maximum Young's modulus in sagittal plane (3D-S-Emax) was 24.6 kPa. The area under the curve (AUC) value, sensitivity, specificity and accuracy of 3D-S-Emax were 0.683, 65.8%, 65.5% and 65.7%, respectively. The AUC value for combined TI-RADS was 0.801 and that for conventional TI-RADS was 0.794, without statistical difference. The sensitivity, specificity and accuracy of conventional TI-RADS and combined TI-RADS were 63.2%, 82.8%, 71.6%, and 86.8%, 69.0%, 79.1%, respectively. Only sensitivity of combined TI-RADS was significantly higher than that of conventional TI-RADS ($P=0.004$). **Conclusion**·Combined TI-RADS and conventional TI-RADS have similar diagnostic value in thyroid microcarcinoma, while combined TI-RADS has higher diagnostic sensitivity and lower missed diagnosis rate.

[Key words] thyroid nodule; ultrasound; three-dimensional shear wave elastography (3D-SWE); thyroid imaging-reporting and data system (TI-RADS)

[基金项目] 上海市科学技术委员会科研计划项目 (16411968800); 浦东新区卫生健康委员会卫生计生联合攻关科研项目 (PW2019D-6)。

[作者简介] 韩蕊君 (1982—), 女, 主治医师, 硕士; 电子信箱: jinenina@126.com。

[通信作者] 李凤华, 电子信箱: lifenghua@renji.com。杜 晶, 电子信箱: dujing@renji.com。# 为共同通信作者。

[Funding Information] Scientific Research Plan Project of Shanghai Science and Technology Commission (16411968800); Health and Family Planning Joint Research Project of Pudong New Area Health Commission (PW2019D-6)。

[Corresponding Author] LI Feng-hua, E-mail: lifenghua@renji.com. DU Jing, E-mail: dujing@renji.com. # Co-corresponding authors.

甲状腺影像报告和数据系统(thyroid imaging-reporting and data system, TI-RADS)分类是一种以超声图像特征为基础的能够对甲状腺结节进行危险度分级的方式。该分级方式不仅可为临床医师提供诊断信息,还可以为其选择治疗方案提供帮助。临床上,最大直径 <1.0 cm的甲状腺癌被称为甲状腺微小癌(thyroid microcarcinoma, TMC)。由于TMC不具有典型的恶性特征,采用常规超声TI-RADS对其进行分级时易出现漏诊、误诊等。三维剪切波弹性成像(three-dimensional shear wave elastography, 3D-SWE)技术可立体显示甲状腺结节的轮廓和形态,多个切面进行观察,还可以提供整个结节硬度的容积信息,目前该技术已成为超声成像研究的热点^[1]。基于此,本文拟通过研究常规超声检查联合3D-SWE技术调整后的TI-RADS分级鉴别甲状腺结节良、恶性的临床价值,并探讨上述2种技术的联合方法,以期提升TI-RADS分级对TMC的诊断效能。

1 对象与方法

1.1 研究对象及分组

回顾性分析2017年6月—2018年1月于上海交通大学医学院附属仁济医院超声医学科行超声检查的甲状腺结节患者66例。其中,男性46例、女性20例,年龄17~75岁,平均年龄(44.9 ± 12.7)岁;共计67个结节,其最大直径范围为5.0~10.0 mm,最大直径均值为(7.1 ± 1.9) mm。所有结节依据手术病理或细针抽吸活检(fine-needle aspiration biopsy, FNAB)联合 $BRAF^{V600E}$ 基因突变检测结果分为良性组及恶性组。

入选标准:①经常规超声诊断分级,患者甲状腺结节为TI-RADS 4~5级。②甲状腺结节经手术证实为良性或者恶性病灶;或虽未经手术证实为良性病灶,但间隔1年行2次FNAB的细胞病理均提示为良性, $BRAF^{V600E}$ 基因突变检测为阴性;或虽无手术证实、仅行1次FNAB,但结节经1年的超声随访显示大小、回声无变化,且 $BRAF^{V600E}$ 基因突变检测为阴性。

排除标准:①经细针穿刺活检,甲状腺结节的病理不能确定良、恶性,且未经手术病理证实。②患者不能重复行第2次FNAB,或初次FNAB后1年内无规律的超声随访。③未能完成3D-SWE检查。④结节最大直径 <5 mm或 >10 mm。⑤结节出现过钙化的情况。

1.2 常规超声及常规 TI-RADS 分级评估

本研究使用 Supersonic Imaging Explorer 超声诊断仪

(法国 SuperSonic Imagine 公司),选用 L4-15 MHz 的线阵探头及 5~16 MHz 的三维容积探头,对甲状腺结节行常规超声及 3D-SWE 检查。检查时患者取仰卧位,充分暴露颈部,在横切面、纵切面行动态扫查甲状腺结节并留取图像。所有结节均采用 Kwak 等^[2]和 Sánchez^[3]提出的 TI-RADS 分级诊断标准进行评估,分为 4 类:TI-RADS 4a 级(只有 1 个恶性特征)、TI-RADS 4b 级(具有 2 个恶性特征)、TI-RADS 4c 级(具有 3~4 个恶性特征)、TI-RADS 5 级(具有 5~6 个恶性特征)。既往研究^[2-3]显示,甲状腺结节的超声可疑恶性指标包括实性低回声、边界不规则且外侵生长、微钙化(直径 ≤ 1 mm)、纵横比 ≥ 1 、结节血流杂乱增多且周边可见穿支血流、颈部出现可疑转移淋巴结。

1.3 3D-SWE 分析

常规超声检查后,对甲状腺结节行 3D-SWE 分析,即将三维探头轻置于甲状腺表面,嘱患者屏气,开启 SWE 模式,选取感兴趣区域,取样框大于病灶范围 2 倍,量程为 0~100 kPa。待图像稳定后进行三维采集,获得重建后矢状面、横切面和冠状面弹性图,选择颜色充满取样框 90%以上且颜色均匀一致的图像进行冻结及分析。每个平面结节的图像均可进一步分割为 8 幅断层图像。对每幅图进行测量,测量的取样框尽量覆盖病灶,得出各切面杨氏模量最大值(E_{max})和平均值(E_{mean})。三维矢状面平均杨氏模量(three-dimensional mean young's modulus in sagittal plane, 3D- E_{mean})为结节各切面所有断层图像杨氏模量的平均值,三维矢状面最大杨氏模量(three-dimensional maximum Young's modulus in sagittal plane, 3D-S- E_{max})为各切面所有断层图像的最大值。

1.4 图像分析

根据 3D- E_{mean} 和 3D-S- E_{max} 值绘制受试者操作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC),筛选具有较好诊断价值的 3D-SWE 弹性指标,并获得最佳分界值。根据阳性弹性指标的数量,将 TI-RADS 分级调整成为联合 TI-RADS 分级(经常规超声联合 3D-SWE 技术调整后的联合 TI-RADS 分级):①对于 TI-RADS 4a~4b 级病灶,如有 1 个弹性指标为阳性,TI-RADS 分类升 1 级;如有 2~3 个弹性指标为阳性,TI-RADS 分类升 2 级,最高升到 TI-RADS 5 级。②对于 TI-RADS 4c~5 级病灶,不论弹性指标高于或低于分界点,TI-RADS 分类均不做调整。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件对研究数据进行统计分析。定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用非配对 t 检验。定性资料比较采用 χ^2 检验, 采用 Med Calc 16.4 软件构建 ROC 评价不同诊断方法的价值, 确定最佳分界值, 并比较 ROC 曲线下面积 (area under the curve, AUC) 的差异。采用配对 χ^2 检验比较常规超声 TI-RADS 分级与联合 TI-RADS 分级的诊断敏感度、特异度、准确度。通过 Z 检验比较常规超声 TI-RADS 分级、联合 TI-RADS 分级的 AUC 的差异。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 病理检查及分组情况

采用超声引导下的 FNAB 和 $BRAF^{V600E}$ 基因突变检测对所有结节的良性和恶性进行初步判断。结果显示, 在 67 个甲状腺结节中, 恶性结节共 38 个 (经手术病理证实为甲状腺乳头状癌), 良性结节共 29 个 (其中, 经手术证实的结节为 11 个, 依据 FNAB 穿刺结果联合 $BRAF^{V600E}$ 基因检测 / 超声随访诊断为 18 个); 并据此分为良性组 ($n=29$) 和恶性组 ($n=38$)。对该 2 组结节患者的年龄、性别及结节最大径进行比较分析发现, 上述指标在组间的差异均无统计学意义。

2.2 常规超声检查及常规 TI-RADS 分级评估

对 2 组甲状腺结节行常规超声检查, 并就其可疑的恶性指标进行分析; 结果显示, 在 6 项恶性指标中, 实性低回声 ($P=0.023$)、边界不规则且外侵生长 ($P=0.046$)、纵横比 ≥ 1 ($P=0.037$) 在组间的差异均具有统计学意义。

采用常规超声 TI-RADS 分级对 2 组结节进行评估, 结果显示良、恶性组间差异具有统计学意义 ($P=0.000$) (表 1); 经 ROC 曲线分析显示常规超声 TI-RADS 分级的最佳诊断阈值为 4c, 常规超声 TI-RADS 分级 $\geq 4c$ 时鉴别诊断甲状腺结节良恶性的 AUC、敏感度、特异度、准确度、阳性预测值和阴性预测值分别为 0.794、63.2% (24/38)、82.8% (24/29)、71.6% (48/67)、82.8% (24/29) 和 63.2% (24/38)。

表 1 2 组甲状腺结节的常规 TI-RADS 分级评估

Tab 1 Evaluation of conventional TI-RADS classification of thyroid nodules in two groups

Groups	Conventional TI-RADS classification/ <i>n</i>			
	4a	4b	4c	5
Benign group (<i>N</i> =29)	13	11	5	0
Malignant group (<i>N</i> =38)	2	12	23	1

2.3 3D-SWE 检测

在结节的各切面杨氏模量参数中, 良性组和恶性组的 3D-S-Emax 分别为 (23.4 ± 8.8) kPa、 (42.2 ± 29.7) kPa, 且差异具有统计学意义 ($P=0.019$), 而 2 组其余参数间差异均无统计学意义。经 ROC 曲线分析显示, 结节的 3D-S-Emax ≥ 24.6 kPa 时, 鉴别诊断甲状腺结节良恶性的 AUC、敏感度、特异度、准确度、阳性预测值和阴性预测值分别为 0.683、65.8% (25/38)、65.5% (19/29)、65.7% (44/67)、71.4% (25/35) 和 59.4% (19/32)。

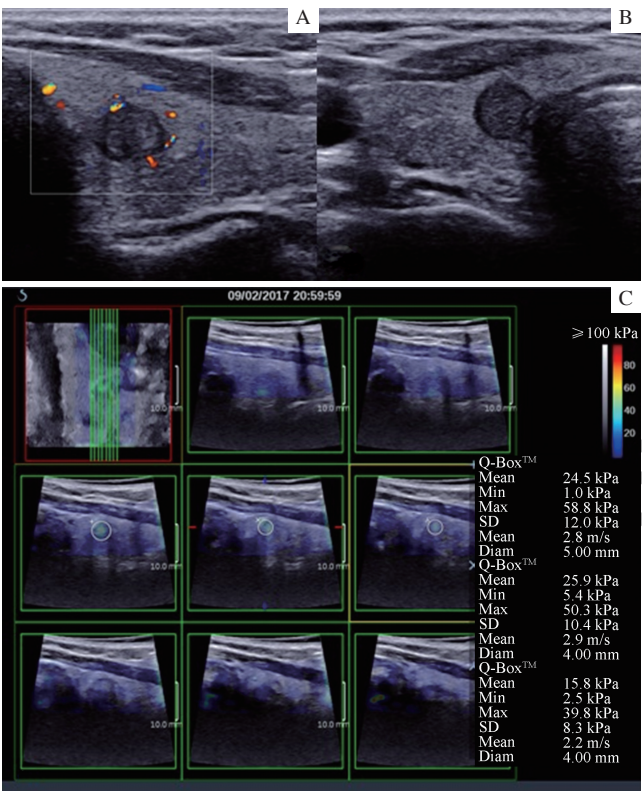
2.4 常规超声联合 3D-SWE 的联合 TI-RADS 分级检测

以 3D-SWE 阳性 (即 3D-S-Emax ≥ 24.6 kPa) 作为一个恶性指标, 对常规 TI-RADS 4a ~ 4b 级、由原 4a 级升为 4b 级、由原 4b 级升为 4c 级、原 4c 级及 5 级不变结节进行重新评估, 以此调整成为联合 TI-RADS 分级 (表 2)。本研究采用联合 TI-RADS 分级对甲状腺结节良恶性的能力进行鉴别诊断, 结果显示联合 TI-RADS 分级可以有效提高甲状腺微小乳头状癌的检出率 (图 1); 经 ROC 曲线分析显示, AUC 为 0.801, 最佳阈值为 4c 级。当联合 TI-RADS 分级 $\geq 4c$ 时, 鉴别诊断甲状腺结节良恶性的敏感度、特异度、准确度、阳性预测值和阴性预测值分别为 86.8% (33/38)、69.0% (20/29)、79.1% (53/67)、78.6% (33/42) 和 80.0% (20/25)。采用配对 χ^2 检验对常规超声 TI-RADS 分级、联合 TI-RADS 分级的诊断效能进行比较, 结果 (表 3) 显示联合 TI-RADS 分级的敏感度及准确度均高于常规超声 TI-RADS 分级, 但仅敏感度在该 2 种分级诊断间的差异具有统计学意义 ($P=0.004$)。而后, 采用常规超声 TI-RADS 分级、联合 TI-RADS 分级结果绘制 2 种分级方式的 ROC 曲线 (图 2), 并通过 Z 检验比较 2 种分级方式的 AUC, 结果显示 2 种方式间差异无统计学意义 ($Z=0.218$, $P=0.827$)。

表 2 2 组甲状腺结节的联合 TI-RADS 分级评估

Tab 2 Evaluation of combined TI-RADS classification of thyroid nodules in two groups

Groups	Combined TI-RADS classification/ <i>n</i>			
	4a	4b	4c	5
Benign group (<i>N</i> =29)	12	8	9	0
Malignant group (<i>N</i> =38)	1	4	32	1



Note: A. Longitudinal image of conventional ultrasound showed a solid hypoechoic nodule in the right lobe of thyroid, with clear boundary and irregular shape, and short club-like blood flow signals at the edge. B. Transverse section of thyroid nodules showed a taller-than-wide shape, with conventional TI-RADS 4b level. C. 3D-S-Emax was significantly higher than the threshold value of 24.6 kPa, and combined TI-RADS was upgraded to 4c.

图 1 常规超声 TI-RADS 分级联合 3D-SWE 检测甲状腺微小乳头状癌

Fig 1 Detection of thyroid papillary microcarcinoma by TI-RADS combined with 3D-SWE

表 3 2 种 TI-RADS 分级诊断效能比较

Tab 3 Comparison of the diagnostic performance of the two kinds of TI-RADS classification

Classification methods	AUC (95% CI)	Sensitivity/%	Specificity/%	Accuracy/%
Conventional TI-RADS	0.794 (0.677–0.883)	63.2	82.8	71.6
Combined TI-RADS	0.801 (0.686–0.889)	86.8	69.0	79.1

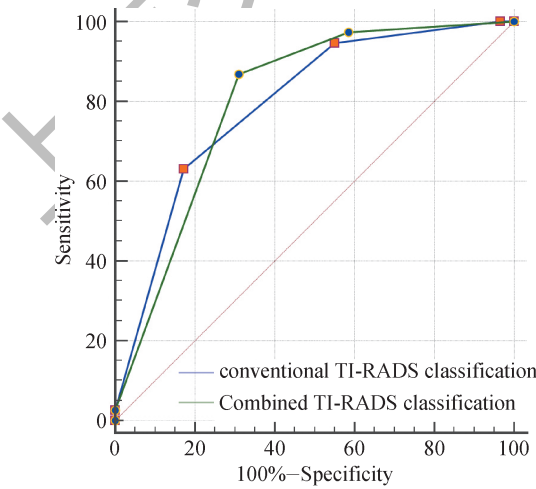


图 2 常规 TI-RADS 分级及联合 TI-RADS 分级的 ROC 曲线

Fig 2 ROC curve of conventional TI-RADS classification and combined TI-RADS classification

3 讨论

TMC 又称隐匿性甲状腺癌, 其肿瘤最大直径 ≤ 1.0 cm, 病理学上常见为甲状腺乳头状癌。高频超声是甲状腺微小结节检出的最为敏感的方法, 在鉴别甲状腺结节良、恶性方面具有一定的价值; 然而, 将该技术应用于 TMC 的诊断则发现, 虽然超声图像具有一定的特征性但其准确率比较低, 即仅为 40.4% ~ 42.4%^[4]。

3D-SWE 是目前较新的弹性定量检测技术, 能够提供完整的甲状腺结节及周围结构的弹性信息, 显示与探头表面平行的冠状面图像, 并可以通过组织硬度反映病灶的良、恶性^[1]。近期有研究^[5-6]应用该技术评估乳腺及前列腺占位性病变的性质, 结果显示其与常规超声联合应用于临床具有较好的诊断能力。而关于 3D-SWE 在 TMC 的诊断

价值的应用, 尚未见报道。

本研究结果显示, 常规 TI-RADS 分级诊断 TMC 的最佳分界点为 4c, AUC 为 0.794, 敏感度、特异度、准确度、阳性预测值和阴性预测值分别为 63.2%、82.8%、71.6%、82.8% 和 63.2%, 可见常规超声具有较好的诊断效能, 但敏感度偏低。本研究还发现, 3D-SWE 具有较好诊断效能的弹性指标为 3D-S-Emax, 其 AUC 为 0.683, 阈值为 24.6 kPa, 敏感度、特异度、准确度、阳性预测值和阴性预测值分别为 65.8%、65.5%、65.7%、71.4% 和 59.4%, 可见单独应用 3D-S-Emax 作为评估指标, 诊断效能低于常规超声; 此外, 其余各切面杨氏模量参数在良、恶性组之间差异均无统计学意义。因此, 采用单独 3D-SWE 技术鉴别诊断 TMC 的临床价值不理想。

研究^[5-6]显示, SWE 可通过测量组织的硬度定量反映结节的良恶性。本研究显示, 单纯使用 3D-SWE 技术对甲状腺结节的诊断效能并不高。究其原因, 可能在于三维弹性成像过程中探头内机械移动扫描速度过快, 对 TMC 类小病灶易造成信息采集不足所致。然而, 将常规超声 TI-RADS 分级与弹性成像技术联合应用, 即将 3D-SWE 指标作为补充, 既可以提供灰阶图像信息又能够提供硬度信息, 是一种全新的诊断方法。基于此, 本研究根据 3D-SWE 阳性指标调整获得联合 TI-RADS 分级, 结果显示, 联合 TI-RADS 分级与常规 TI-RADS 分级的 AUC 间差异无统计学意义, 说明这 2 种方法的诊断价值相当; 同时, 联合 TI-RADS 分级的诊断敏感度显著高于常规 TI-RADS 分级, 而特异度和准确度间差异则无统计学意义; 由此可见联合 TI-RADS 分级可以提高诊断的敏感度以减少漏诊率。Zhao 等^[1]应用常规超声和 3D-SWE 技术针对 176 个甲状腺结节的良、恶性进行鉴定, 结果显示 3D-SWE 技术的 AUC 为 0.839, 显著高于常规超声的 AUC (即为 0.612)。这与本研究结果不符合, 分析其原因可能是本研究选择的研究对象均为最大直径 <1 cm 的甲状腺微小结节, 而 Zhao 等的研究中部分对象为 >1 cm 的结节导致; 同时, 在本研究中因结节内纤维化及钙化较

少, TMC 的硬度相对于较大的结节更低, 再加之较小结节的弹性信息采集不充足, 导致三维剪切波弹性测量值偏低, 从而使得 3D-SWE 技术的诊断效能偏低。

本研究采用依据 3D-SWE 阳性指标调整 TI-RADS 分级的方法进行甲状腺结节分级的重新划分。对 TI-RADS 4a ~ 4b 的结节而言, 当 3D-S-Emax 高于弹性诊断分界值时仅做升级处理, 而当低于弹性诊断界值时则不做降级处理, 从而实现了在提升联合 TI-RADS 分级鉴别诊断 TMC 的敏感度的同时也保持了较好的特异度。同时, 在对常规 TI-RADS 4c ~ 5 级结节进行分析发现, 24 个结节 (82.8%) 为恶性, 只有 5 个 (17.2%) 是良性, 且该分级中 TI-RADS 的诊断敏感度和特异度均较高。因此, 在本研究中常规 TI-RADS 4c ~ 5 级的病灶未根据三维剪切波弹性指标进行升级或降级处理。

本研究中, TMC 和甲状腺良性微小结节的弹性杨氏模量值存在一定的重叠现象, 这可能和病变的病理学基础有关^[7-8]。甲状腺恶性结节内含有癌细胞, 同时也富含纤维、血管及砂砾体, 这些成分均可导致组织变硬。而部分微小癌以细胞成分为主, 纤维成分较少, 故而整个病灶的硬度较低, 剪切波速度测值也偏低; 对于良性结节而言, 其内发生的纤维化、玻璃样变或钙化均可使结节硬度增加, 继而导致其弹性值也有相应的增加^[9]。因此, 采用 3D-SWE 技术对该类结节进行鉴别时, 仍存在一定的假阴性或假阳性概率。

综上所述, 常规超声联合 3D-SWE 调整的联合 TI-RADS 分级与常规 TI-RADS 分级对于 TMC 具有相似的诊断价值, 但前者可显著提升诊断的敏感度、降低漏诊率。本研究也存在一定的局限性: ①样本量较少, 需要进一步扩大样本量对本研究的结果加以证实。②不是所有的良性结节均经过手术病理证实, 部分结节是根据细胞学活检联合 *BRAF*^{V600E} 基因检测以及超声随访进行判定, 可能会存在一定的假阴性。③本研究对于 TI-RADS 的升级与降级标准讨论有限, 因此为更好地提高甲状腺结节的诊断率, 如何把握升级与降级标准也有待进一步研究。

参 · 考 · 文 · 献

- [1] Zhao CK, Chen SG, Alizad A, et al. Three-dimensional shear wave elastography for differentiating benign from malignant thyroid nodules[J]. J Ultrasound Med, 2018, 37(7): 1777-1788.
- [2] Kwak JY, Han KH, Yoon JH, et al. Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk[J]. Radiology, 2011, 260(3): 892-899.
- [3] Sánchez JF. TI-RADS classification of thyroid nodules based on a score modified according to ultrasound criteria for malignancy[J]. Rev Argent Radiol, 2014, 78(3): 138-148.
- [4] 李建如, 罗渝昆, 李岩密, 等. 实时剪切波弹性成像在甲状腺微小癌诊断中的应用[J]. 解放军医学院学报, 2015, 36(9): 892-895.
- [5] Choi HY, Sohn YM, Seo M. Comparison of 3D and 2D shear-wave elastography for differentiating benign and malignant breast masses: focus on the diagnostic performance[J]. Clin Radiol, 2017, 72(10): 878-886.
- [6] Shoji S, Hashimoto A, Nakamura T, et al. Novel application of three-dimensional shear wave elastography in the detection of clinically significant prostate cancer[J]. Biomed Rep, 2018, 8(4): 373-377.
- [7] Sebag F, Vaillant-Lombard J, Berbis J, et al. Shear wave elastography: a new ultrasound imaging mode for the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(12): 5281-5288.
- [8] Kim H, Kim JA, Son EJ, et al. Quantitative assessment of shear-wave ultrasound elastography in thyroid nodules: diagnostic performance for predicting malignancy[J]. Eur Radiol, 2013, 23(9): 2532-2537.
- [9] 郝菲, 陈武, 刘晓芳, 等. 实时剪切波弹性成像诊断甲状腺微小癌的临床应用价值[J]. 中华临床医师杂志 (电子版), 2017, 11(8): 1269-1273.

[收稿日期] 2019-10-18

[本文编辑] 邢宇洋



甲状腺影像报告和数据系统 (thyroid imaging-reporting and data system, TI-RADS) 分类是一种以超声图像特征为基础的能够对甲状腺结节进行危险度分级的方式。该分级方式不仅可为临床医师提供诊断信息, 还可以为其选择治疗方案提供帮助。临床上, 最大直径 <1.0 cm 的甲状腺癌被称为甲状腺微小癌 (thyroid microcarcinoma, TMC)。由于 TMC 不具有典型的恶性特征, 采用常规超声 TI-RADS 对其进行分级时易出现漏诊、误诊等。三维剪切波弹性成像 (three-dimensional shear wave elastography, 3D-SWE) 技术可立体显示甲状腺结节的轮廓和形态, 多个切面进行观察, 还可以提供整个结节硬度的容积信息, 目前该技术已成为超声成像研究的热点^[1]。基于此, 本文拟通过研究常规超声检查联合 3D-SWE 技术调整后的 TI-RADS 分级鉴别甲状腺结节良、恶性的临床价值, 并探讨上述 2 种技术的联合方法, 以期提升 TI-RADS 分级对 TMC 的诊断效能。

1 对象与方法

1.1 研究对象及分组

回顾性分析 2017 年 6 月—2018 年 1 月于上海交通大学医学院附属仁济医院超声医学科行超声检查的甲状腺结节患者 66 例。其中, 男性 46 例、女性 20 例, 年龄 17 ~ 75 岁, 平均年龄 (44.9 ± 12.7) 岁; 共计 67 个结节, 其最大直径范围为 5.0 ~ 10.0 mm, 最大直径均值为 (7.1 ± 1.9) mm。所有结节依据手术病理或细针抽吸活检 (fine-needle aspiration biopsy, FNAB) 联合 $BRAF^{V600E}$ 基因突变检测结果分为良性组及恶性组。

入选标准: ①经常规超声诊断分级, 患者甲状腺结节为 TI-RADS 4 ~ 5 级。②甲状腺结节经手术证实为良性或者恶性病灶; 或虽未经手术证实为良性病灶, 但间隔 1 年行 2 次 FNAB 的细胞病理均提示为良性, $BRAF^{V600E}$ 基因突变检测为阴性; 或虽无手术证实、仅行 1 次 FNAB, 但结节经 1 年的超声随访显示大小、回声无变化, 且 $BRAF^{V600E}$ 基因突变检测为阴性。

排除标准: ①经细针穿刺活检, 甲状腺结节的病理不能确定良、恶性, 且未经手术病理证实。②患者不能重复行第 2 次 FNAB, 或初次 FNAB 后 1 年内无规律的超声随访。③未能完成 3D-SWE 检查。④结节最大直径 <5 mm 或 >10 mm。⑤结节出现过钙化的情况。

1.2 常规超声及常规 TI-RADS 分级评估

本研究使用 Supersonic Imaging Explorer 超声诊断仪

(法国 SuperSonic Imagine 公司), 选用 L4-15 MHz 的线阵探头及 5 ~ 16 MHz 的三维容积探头, 对甲状腺结节行常规超声及 3D-SWE 检查。检查时患者取仰卧位, 充分暴露颈部, 在横切面、纵切面行动态扫查甲状腺结节并留取图像。所有结节均采用 Kwak 等^[2]和 Sánchez^[3]提出的 TI-RADS 分级诊断标准进行评估, 分为 4 类: TI-RADS 4a 级 (只有 1 个恶性特征)、TI-RADS 4b 级 (具有 2 个恶性特征)、TI-RADS 4c 级 (具有 3 ~ 4 个恶性特征)、TI-RADS 5 级 (具有 5 ~ 6 个恶性特征)。既往研究^[2-3]显示, 甲状腺结节的超声可疑恶性指标包括实性低回声、边界不规则且外侵生长、微钙化 (直径 ≤ 1 mm)、纵横比 ≥ 1 、结节血流杂乱增多且周边可见穿支血流、颈部出现可疑转移淋巴结。

1.3 3D-SWE 分析

常规超声检查后, 对甲状腺结节行 3D-SWE 分析, 即将三维探头轻置于甲状腺表面, 嘱患者屏气, 开启 SWE 模式, 选取感兴趣区域, 取样框大于病灶范围 2 倍, 量程为 0 ~ 100 kPa。待图像稳定后进行三维采集, 获得重建后矢状面、横切面和冠状面弹性图, 选择颜色充满取样框 90% 以上且颜色均匀一致的图像进行冻结及分析。每个平面结节的图像均可进一步分割为 8 幅断层图像。对每幅图进行测量, 测量的取样框尽量覆盖病灶, 得出各切面杨氏模量最大值 (Emax) 和平均值 (Emean)。三维矢状面平均杨氏模量 (three-dimensional mean young's modulus in sagittal plane, 3D-Emean) 为结节各切面所有断层图像杨氏模量的平均值, 三维矢状面最大杨氏模量 (three-dimensional maximum Young's modulus in sagittal plane, 3D-S-Emax) 为各切面所有断层图像的最大值。

1.4 图像分析

根据 3D-Emean 和 3D-S-Emax 值绘制受试者操作特征曲线 (receiver operator characteristic curve, ROC), 筛选具有较好诊断价值的 3D-SWE 弹性指标, 并获得最佳分界值。根据阳性弹性指标的数量, 将 TI-RADS 分级调整成为联合 TI-RADS 分级 (经常规超声联合 3D-SWE 技术调整后的联合 TI-RADS 分级): ①对于 TI-RADS 4a ~ 4b 级病灶, 如有 1 个弹性指标为阳性, TI-RADS 分类升 1 级; 如有 2 ~ 3 个弹性指标为阳性, TI-RADS 分类升 2 级, 最高升到 TI-RADS 5 级。②对于 TI-RADS 4c ~ 5 级病灶, 不论弹性指标高于或低于分界点, TI-RADS 分类均不做调整。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件对研究数据进行统计分析。定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用非配对 t 检验。定性资料比较采用 χ^2 检验, 采用 Med Calc 16.4 软件构建 ROC 评价不同诊断方法的价值, 确定最佳分界值, 并比较 ROC 曲线下面积 (area under the curve, AUC) 的差异。采用配对 χ^2 检验比较常规超声 TI-RADS 分级与联合 TI-RADS 分级的诊断敏感度、特异度、准确度。通过 Z 检验比较常规超声 TI-RADS 分级、联合 TI-RADS 分级的 AUC 的差异。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 病理检查及分组情况

采用超声引导下的 FNAB 和 $BRAF^{V600E}$ 基因突变检测对所有结节的良性和恶性进行初步判断。结果显示, 在 67 个甲状腺结节中, 恶性结节共 38 个 (经手术病理证实为甲状腺乳头状癌), 良性结节共 29 个 (其中, 经手术证实的结节为 11 个, 依据 FNAB 穿刺结果联合 $BRAF^{V600E}$ 基因检测 / 超声随访诊断为 18 个); 并据此分为良性组 ($n=29$) 和恶性组 ($n=38$)。对该 2 组结节患者的年龄、性别及结节最大径进行比较分析发现, 上述指标在组间的差异均无统计学意义。

2.2 常规超声检查及常规 TI-RADS 分级评估

对 2 组甲状腺结节行常规超声检查, 并就其可疑的恶性指标进行分析; 结果显示, 在 6 项恶性指标中, 实性低回声 ($P=0.023$)、边界不规则且外侵生长 ($P=0.046$)、纵横比 ≥ 1 ($P=0.037$) 在组间的差异均具有统计学意义。

采用常规超声 TI-RADS 分级对 2 组结节进行评估, 结果显示良、恶性组间差异具有统计学意义 ($P=0.000$) (表 1); 经 ROC 曲线分析显示常规超声 TI-RADS 分级的最佳诊断阈值为 4c, 常规超声 TI-RADS 分级 $\geq 4c$ 时鉴别诊断甲状腺结节良恶性的 AUC、敏感度、特异度、准确度、阳性预测值和阴性预测值分别为 0.794、63.2% (24/38)、82.8% (24/29)、71.6% (48/67)、82.8% (24/29) 和 63.2% (24/38)。

表 1 2 组甲状腺结节的常规 TI-RADS 分级评估

Tab 1 Evaluation of conventional TI-RADS classification of thyroid nodules in two groups

Groups	Conventional TI-RADS classification/ <i>n</i>			
	4a	4b	4c	5
Benign group (<i>N</i> =29)	13	11	5	0
Malignant group (<i>N</i> =38)	2	12	23	1

2.3 3D-SWE 检测

在结节的各切面杨氏模量参数中, 良性组和恶性组的 3D-S-Emax 分别为 (23.4 ± 8.8) kPa、 (42.2 ± 29.7) kPa, 且差异具有统计学意义 ($P=0.019$), 而 2 组其余参数间差异均无统计学意义。经 ROC 曲线分析显示, 结节的 3D-S-Emax ≥ 24.6 kPa 时, 鉴别诊断甲状腺结节良恶性的 AUC、敏感度、特异度、准确度、阳性预测值和阴性预测值分别为 0.683、65.8% (25/38)、65.5% (19/29)、65.7% (44/67)、71.4% (25/35) 和 59.4% (19/32)。

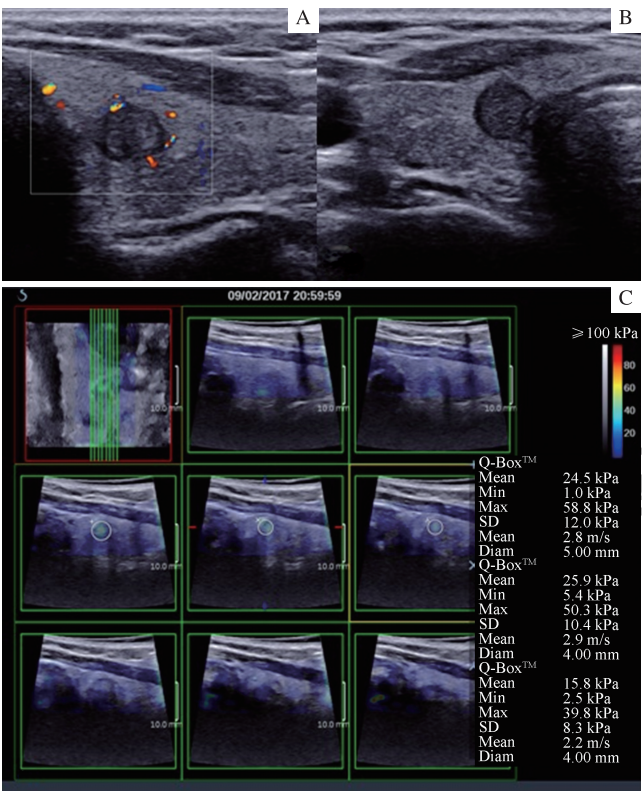
2.4 常规超声联合 3D-SWE 的联合 TI-RADS 分级检测

以 3D-SWE 阳性 (即 3D-S-Emax ≥ 24.6 kPa) 作为一个恶性指标, 对常规 TI-RADS 4a ~ 4b 级、由原 4a 级升为 4b 级、由原 4b 级升为 4c 级、原 4c 级及 5 级不变结节进行重新评估, 以此调整成为联合 TI-RADS 分级 (表 2)。本研究采用联合 TI-RADS 分级对甲状腺结节良恶性的能力进行鉴别诊断, 结果显示联合 TI-RADS 分级可以有效提高甲状腺微小乳头状癌的检出率 (图 1); 经 ROC 曲线分析显示, AUC 为 0.801, 最佳阈值为 4c 级。当联合 TI-RADS 分级 $\geq 4c$ 时, 鉴别诊断甲状腺结节良恶性的敏感度、特异度、准确度、阳性预测值和阴性预测值分别为 86.8% (33/38)、69.0% (20/29)、79.1% (53/67)、78.6% (33/42) 和 80.0% (20/25)。采用配对 χ^2 检验对常规超声 TI-RADS 分级、联合 TI-RADS 分级的诊断效能进行比较, 结果 (表 3) 显示联合 TI-RADS 分级的敏感度及准确度均高于常规超声 TI-RADS 分级, 但仅敏感度在该 2 种分级诊断间的差异具有统计学意义 ($P=0.004$)。而后, 采用常规超声 TI-RADS 分级、联合 TI-RADS 分级结果绘制 2 种分级方式的 ROC 曲线 (图 2), 并通过 Z 检验比较 2 种分级方式的 AUC, 结果显示 2 种方式间差异无统计学意义 ($Z=0.218$, $P=0.827$)。

表 2 2 组甲状腺结节的联合 TI-RADS 分级评估

Tab 2 Evaluation of combined TI-RADS classification of thyroid nodules in two groups

Groups	Combined TI-RADS classification/ <i>n</i>			
	4a	4b	4c	5
Benign group (<i>N</i> =29)	12	8	9	0
Malignant group (<i>N</i> =38)	1	4	32	1



Note: A. Longitudinal image of conventional ultrasound showed a solid hypoechoic nodule in the right lobe of thyroid, with clear boundary and irregular shape, and short club-like blood flow signals at the edge. B. Transverse section of thyroid nodules showed a taller-than-wide shape, with conventional TI-RADS 4b level. C. 3D-S-Emax was significantly higher than the threshold value of 24.6 kPa, and combined TI-RADS was upgraded to 4c.

图 1 常规超声 TI-RADS 分级联合 3D-SWE 检测甲状腺微小乳头状癌

Fig 1 Detection of thyroid papillary microcarcinoma by TI-RADS combined with 3D-SWE

表 3 2 种 TI-RADS 分级诊断效能比较

Tab 3 Comparison of the diagnostic performance of the two kinds of TI-RADS classification

Classification methods	AUC (95% CI)	Sensitivity/%	Specificity/%	Accuracy/%
Conventional TI-RADS	0.794 (0.677–0.883)	63.2	82.8	71.6
Combined TI-RADS	0.801 (0.686–0.889)	86.8	69.0	79.1

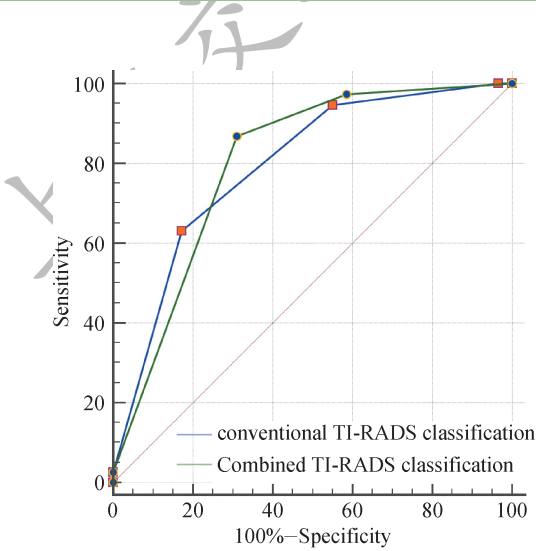


图 2 常规 TI-RADS 分级及联合 TI-RADS 分级的 ROC 曲线

Fig 2 ROC curve of conventional TI-RADS classification and combined TI-RADS classification

3 讨论

TMC 又称隐匿性甲状腺癌, 其肿瘤最大直径 ≤ 1.0 cm, 病理学上常见为甲状腺乳头状癌。高频超声是甲状腺微小结节检出的最为敏感的方法, 在鉴别甲状腺结节良、恶性方面具有一定的价值; 然而, 将该技术应用于 TMC 的诊断则发现, 虽然超声图像具有一定的特征性但其准确率比较低, 即仅为 40.4% ~ 42.4%^[4]。

3D-SWE 是目前较新的弹性定量检测技术, 能够提供完整的甲状腺结节及周围结构的弹性信息, 显示与探头表面平行的冠状面图像, 并可以通过组织硬度反映病灶的良、恶性^[1]。近期有研究^[5-6]应用该技术评估乳腺及前列腺占位性病变的性质, 结果显示其与常规超声联合应用于临床具有较好的诊断能力。而关于 3D-SWE 在 TMC 的诊断

价值的应用, 尚未见报道。

本研究结果显示, 常规 TI-RADS 分级诊断 TMC 的最佳分界点为 4c, AUC 为 0.794, 敏感度、特异度、准确度、阳性预测值和阴性预测值分别为 63.2%、82.8%、71.6%、82.8% 和 63.2%, 可见常规超声具有较好的诊断效能, 但敏感度偏低。本研究还发现, 3D-SWE 具有较好诊断效能的弹性指标为 3D-S-Emax, 其 AUC 为 0.683, 阈值为 24.6 kPa, 敏感度、特异度、准确度、阳性预测值和阴性预测值分别为 65.8%、65.5%、65.7%、71.4% 和 59.4%, 可见单独应用 3D-S-Emax 作为评估指标, 诊断效能低于常规超声; 此外, 其余各切面杨氏模量参数在良、恶性组之间差异均无统计学意义。因此, 采用单独 3D-SWE 技术鉴别诊断 TMC 的临床价值不理想。

研究^[5-6]显示, SWE 可通过测量组织的硬度定量反映结节的良恶性。本研究显示, 单纯使用 3D-SWE 技术对甲状腺结节的诊断效能并不高。究其原因, 可能在于三维弹性成像过程中探头内机械移动扫描速度过快, 对 TMC 类小病灶易造成信息采集不足所致。然而, 将常规超声 TI-RADS 分级与弹性成像技术联合应用, 即将 3D-SWE 指标作为补充, 既可以提供灰阶图像信息又能够提供硬度信息, 是一种全新的诊断方法。基于此, 本研究根据 3D-SWE 阳性指标调整获得联合 TI-RADS 分级, 结果显示, 联合 TI-RADS 分级与常规 TI-RADS 分级的 AUC 间差异无统计学意义, 说明这 2 种方法的诊断价值相当; 同时, 联合 TI-RADS 分级的诊断敏感度显著高于常规 TI-RADS 分级, 而特异度和准确度间差异则无统计学意义; 由此可见联合 TI-RADS 分级可以提高诊断的敏感度以减少漏诊率。Zhao 等^[1]应用常规超声和 3D-SWE 技术针对 176 个甲状腺结节的良、恶性进行鉴定, 结果显示 3D-SWE 技术的 AUC 为 0.839, 显著高于常规超声的 AUC (即为 0.612)。这与本研究结果不符合, 分析其原因可能是本研究选择的研究对象均为最大直径 <1 cm 的甲状腺微小结节, 而 Zhao 等的研究中部分对象为 >1 cm 的结节导致; 同时, 在本研究中因结节内纤维化及钙化较

少, TMC 的硬度相对于较大的结节更低, 再加之较小结节的弹性信息采集不充足, 导致三维剪切波弹性测量值偏低, 从而使得 3D-SWE 技术的诊断效能偏低。

本研究采用依据 3D-SWE 阳性指标调整 TI-RADS 分级的方法进行甲状腺结节分级的重新划分。对 TI-RADS 4a ~ 4b 的结节而言, 当 3D-S-Emax 高于弹性诊断分界值时仅做升级处理, 而当低于弹性诊断界值时则不做降级处理, 从而实现了在提升联合 TI-RADS 分级鉴别诊断 TMC 的敏感度的同时也保持了较好的特异度。同时, 在对常规 TI-RADS 4c ~ 5 级结节进行分析发现, 24 个结节 (82.8%) 为恶性, 只有 5 个 (17.2%) 是良性, 且该分级中 TI-RADS 的诊断敏感度和特异度均较高。因此, 在本研究中常规 TI-RADS 4c ~ 5 级的病灶未根据三维剪切波弹性指标进行升级或降级处理。

本研究中, TMC 和甲状腺良性微小结节的弹性杨氏模量值存在一定的重叠现象, 这可能和病变的病理学基础有关^[7-8]。甲状腺恶性结节内含有癌细胞, 同时也富含纤维、血管及砂砾体, 这些成分均可导致组织变硬。而部分微小癌以细胞成分为主, 纤维成分较少, 故而整个病灶的硬度较低, 剪切波速度测值也偏低; 对于良性结节而言, 其内发生的纤维化、玻璃样变或钙化均可使结节硬度增加, 继而导致其弹性值也有相应的增加^[9]。因此, 采用 3D-SWE 技术对该类结节进行鉴别时, 仍存在一定的假阴性或假阳性概率。

综上所述, 常规超声联合 3D-SWE 调整的联合 TI-RADS 分级与常规 TI-RADS 分级对于 TMC 具有相似的诊断价值, 但前者可显著提升诊断的敏感度、降低漏诊率。本研究也存在一定的局限性: ①样本量较少, 需要进一步扩大样本量对本研究的结果加以证实。②不是所有的良性结节均经过手术病理证实, 部分结节是根据细胞学活检联合 *BRAF*^{V600E} 基因检测以及超声随访进行判定, 可能会存在一定的假阴性。③本研究对于 TI-RADS 的升级与降级标准讨论有限, 因此为更好地提高甲状腺结节的诊断率, 如何把握升级与降级标准也有待进一步研究。

参 · 考 · 文 · 献

- [1] Zhao CK, Chen SG, Alizad A, et al. Three-dimensional shear wave elastography for differentiating benign from malignant thyroid nodules[J]. J Ultrasound Med, 2018, 37(7): 1777-1788.
- [2] Kwak JY, Han KH, Yoon JH, et al. Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk[J]. Radiology, 2011, 260(3): 892-899.
- [3] Sánchez JF. TI-RADS classification of thyroid nodules based on a score modified according to ultrasound criteria for malignancy[J]. Rev Argent Radiol, 2014, 78(3): 138-148.
- [4] 李建如, 罗渝昆, 李岩密, 等. 实时剪切波弹性成像在甲状腺微小癌诊断中的应用[J]. 解放军医学院学报, 2015, 36(9): 892-895.
- [5] Choi HY, Sohn YM, Seo M. Comparison of 3D and 2D shear-wave elastography for differentiating benign and malignant breast masses: focus on the diagnostic performance[J]. Clin Radiol, 2017, 72(10): 878-886.
- [6] Shoji S, Hashimoto A, Nakamura T, et al. Novel application of three-dimensional shear wave elastography in the detection of clinically significant prostate cancer[J]. Biomed Rep, 2018, 8(4): 373-377.
- [7] Sebag F, Vaillant-Lombard J, Berbis J, et al. Shear wave elastography: a new ultrasound imaging mode for the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(12): 5281-5288.
- [8] Kim H, Kim JA, Son EJ, et al. Quantitative assessment of shear-wave ultrasound elastography in thyroid nodules: diagnostic performance for predicting malignancy[J]. Eur Radiol, 2013, 23(9): 2532-2537.
- [9] 郝菲, 陈武, 刘晓芳, 等. 实时剪切波弹性成像诊断甲状腺微小癌的临床应用价值[J]. 中华临床医师杂志 (电子版), 2017, 11(8): 1269-1273.

[收稿日期] 2019-10-18

[本文编辑] 邢宇洋

