

超声技术联合其他检测手段诊断甲状腺结节的研究进展

余璐璐(综述), 刘丽萍(审校)

作者单位: 400010 重庆, 重庆医科大学附属第一医院超声科

作者简介: 余璐璐(1994-), 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 超声介入。E-mail: yululing@163.com

通讯作者: 刘丽萍(1974-), 女, 医学博士, 副主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 超声介入。E-mail: liuliping197404@163.com

[摘要] 超声引导下细针穿刺细胞学检查(US-FNAC)是目前公认的术前鉴别甲状腺结节良恶性的首选方法。由于受到细胞学诊断的局限性等因素的影响,有20%~30%的结节无法得到明确的诊断结果。近年来,国内外文献报道将US-FNAC与其他诊断方法联合,可进一步提高诊断效率。该文就US-FNAC联合基因检测、超声造影及弹性成像诊断甲状腺结节的研究进展进行综述。

[关键词] 超声引导; 细针穿刺活检; 基因检测; 超声造影; 弹性成像

[中图分类号] R 445 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2021)06-0629-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2021.06.23

Research progress in diagnosis of thyroid nodules by ultrasonography combined with other detection means

YU Lu-lu, LIU Li-ping. Department of Ultrasound, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China

[Abstract] Ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology (US-FNAC) is currently recognized as the first choice for preoperative differentiation of benign and malignant thyroid nodules. Due to the limitations of cytological diagnosis and other factors, 20% to 30% of the nodules cannot be definitively diagnosed. In recent years, the domestic and foreign literature has reported that the combination of US-FNAC with other diagnostic methods can further improve the diagnostic efficiency. This paper reviews the research progress of US-FNAC combined with gene detection, contrast-enhanced ultrasound and elastography in diagnosis of thyroid nodules.

[Key words] Ultrasound guidance; Fine-needle aspiration biopsy; Gene detection; Contrast-enhanced ultrasound; Elastography

近年来,甲状腺结节的检出率呈明显升高趋势。据报道有20%~76%的人群可在超声检查中发现甲状腺结节,然而恶性结节仅占5%~15%^[1],故寻找一个便捷可靠的方法以鉴别结节的良恶性是研究的重点。超声引导下细针穿刺细胞学检查(ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology, US-FNAC)是甲状腺结节术前鉴别良恶性准确、可靠的方法。由于受穿刺过程中细胞学诊断的局限性等因素影响,20%~30%的结节无法得到明确的诊断结果。近年来,国内外文献报道US-FNAC联合其他检测手段可进一步提高诊断效率,本文拟对US-FNAC及其联合其他检测手段的应用进展进行综述。

1 US-FNAC 诊断的研究进展

目前,US-FNAC是评估甲状腺结节非常有价值

的诊断方法,被美国甲状腺协会(American Thyroid Association, ATA)、美国临床内分泌医师学会(American Association of Clinical Endocrinologists, AACE)等机构所制定的指南推荐,已成为术前鉴别甲状腺结节良恶性的“金标准”^[2-3]。

1.1 US-FNAC的适应证 US-FNAC的适应证在各国及不同协会的指南中均有提及,但各指南制定的适应证不尽相同。2015年ATA指南^[2]推荐直径 ≥ 10 mm的超声恶性风险分层为中度、高度的结节行细针穿刺(fine-needle aspiration, FNA);对低度、极低度恶性风险的结节行FNAC的最小直径分别为15 mm、20 mm;直径 < 10 mm的超声可疑结节,无甲状腺外侵犯或超声可疑淋巴结建议行密切的超声随访;当患者临床表现高度怀疑为甲状腺癌,可适当减小决定穿刺

结节的直径大小。由于超声仪器分辨率的提高及高频超声对甲状腺的普遍应用, <10 mm 甚至是 <5 mm 的甲状腺结节明显增多, 且这类结节的形态、边界、内部回声、是否有钙化都清晰可见, 对于这一部分结节, 文献^[4]报道 US-FNAC 仍然是可靠的诊断方法。

1.2 US-FNAC 的应用价值和局限性 Dong 等^[5] 回顾性分析了 1 745 例甲状腺结节 US-FNAC 细胞学结果及组织病理报告, 诊断灵敏度为 95.3%, 特异度为 83.6%, 阳性预测值为 98.6%, 诊断准确率为 94.4%。黄万泽等^[6]总结了 1 601 例甲状腺结节的 FNA 结果, 发现 US-FNAC 的灵敏度为 98.0%, 特异度为 73.2%, 阳性预测值为 97.4%, 阴性预测值为 78.2%, 诊断准确率为 95.8%。US-FNAC 的局限性主要包括得到不确定的细胞学结果和较高的假阴性率。得到不确定的细胞学结果的原因主要有: (1) 穿刺出血, 标本中红细胞成分较多, 覆盖滤泡细胞; (2) 结节过大或过小, 囊性成分干扰, 穿刺目标不好确定, 标本内细胞数量少; (3) 结节内钙化较大较硬, 影响穿刺效果; (4) 穿刺者经验不足等。造成较高的假阴性率除了以上原因, 还受到细胞学诊断特点的限制。

1.3 US-FNAC 的细胞病理学诊断的应用 对于 US-FNAC 的细胞病理学结果, 不同国家地区使用的诊断标准不统一, 其中甲状腺细胞病理学 Bethesda 报告系统(the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology, TBSRTC) 是最为广泛使用的甲状腺细胞病理学诊断分类依据。新版的 TBSRTC 仍然将甲状腺细胞病理学结果分为 6 个类别, 但对各诊断分类的恶性风险重新做了评估, 各诊断分类的临床处理规范也有所调整, 主要影响 Bethesda III、IV、V、VI 类。一篇 Meta 分析^[7]报道, 新版 TBSRTC 的诊断灵敏度、特异度和诊断准确率分别为 97.0%、50.7% 和 68.8%, 阳性预测值和阴性预测值分别为 55.9% 和 96.3%, 假阴性率和假阳性率分别为 3.0% 和 0.5%。

2 US-FNAC 联合基因检测诊断的研究进展

2.1 甲状腺结节相关基因检测的研究现状 随着甲状腺肿瘤研究在基因、蛋白、RNA 等微观水平上不断深入, 有研究报道有关致癌基因突变与染色体重排的检测, 可以帮助诊断 61%~75% 具有不确定细胞学诊断结果的甲状腺结节^[8]。目前与甲状腺恶性肿瘤有关的基因检测较多, 其中研究较多的主要为 BRAF 突变、RAS 突变、RET/PTC 重排和 PAX8/PPAR γ 重排, 这些基因改变在超过 70% 的乳头状癌和滤泡状癌中被发现^[9], 具有重要的诊断价值。BRAF 突变是乳头状癌中最常见的遗传改变, 是乳头状癌及相

关肿瘤类型的一种有相当特异性的标志物, 除此之外, BRAF 突变还是乳头状癌可靠的预后标志物, 与肿瘤的侵袭性密切相关, 包括甲状腺外扩张, TNM 分期以及淋巴结转移或远处转移^[10]。RAS 突变是第二大常见的突变类型, 在滤泡癌中最常见, 与较低的淋巴结转移率相关, 但与肿瘤远处转移特别是骨转移有明显相关性^[11]。在约 20% 的乳头状癌中可发现 RET/PTC 重排, 但是在不同的研究中其发生率差异很大^[9]。在已知的 11 种类型中, RET/PTC1 是最常见的, 占 60%~70%。研究^[12]发现 RET/PTC1 重排阳性的肿瘤进展为低分化癌和间变性癌的可能性非常低; RET/PTC3 占 20%~30%, 携带此基因的肿瘤可能更倾向于去分化和更具侵袭性; RET/PTC2 和其他的重排类型少于 5%。在 30%~40% 的常规型滤泡性癌中可发现 PAX8/PPAR γ 重排, 带有 PAX8/PPAR γ 重排的肿瘤体积一般较小, 但容易出现血管侵犯, 在提示是否有血管或包膜的侵犯方面有重要意义^[9]。

2.2 US-FNAC 联合基因检测的应用进展 大多数研究都探索了 US-FNAC 联合 BRAF 突变的诊断作用。谢轶峰等^[13]分析了 92 例甲状腺结节患者的 FNA 检查与 BRAF 突变检测的结果, 发现联合检测的诊断准确率为 93.83%, 灵敏度为 92.39%, 较二者单独诊断时显著提升(均 $P < 0.05$)。研究^[14-15]证明了联合检测能显著提高诊断的灵敏度和准确率。Nikiforova 等^[11]搜集了 2 766 例 FNA 样本的 BRAF 基因检测结果, 581 个结节 BRAF 突变为阳性, 其中有 580 例最终诊断为乳头状癌, 15%~39% 的 BRAF 阳性的甲状腺结节其细胞病理学结果为无法诊断或不确定, 表明 BRAF 突变的检测有助于细胞学检查结果不确定的结节明确诊断。研究^[9]发现 RAS 突变阳性提示结节为恶性的可能性为 87.5%, 还对 FNA 样本测试了一组由 BRAF、RAS、RET/PTC 和 PAX8/PPAR γ 组成的突变, 发现可将细胞学诊断的假阴性率从 2.1% 降低到 0.9%, 认为检测一组突变比测试单个突变更有价值。但加重了患者的经济负担, 因此, 需要进一步的研究来确定标准, 充分发挥分子检测的作用。

3 US-FNAC 联合超声造影诊断的研究进展

超声造影是在常规超声检查的基础上, 通过静脉注射超声造影剂来增强人体的血流背向散射信号, 实时动态地观察组织的微血管灌注信息, 被称为超声发展史上的第三次革命^[16]。

3.1 超声造影的诊断价值及研究现状 Argalia 等^[17]首次用时间强度曲线对甲状腺结节进行了造影分析, 发现超声造影可明显提高肿块内部及周边血流信号

的检出能力,诊断灵敏度达到88%,特异度达到93%。但多数研究以甲状腺结节血流灌注分布类型和血流灌注时间作为诊断恶性甲状腺结节的标准。研究^[18]发现恶性结节增强多晚于周围的腺体,廓清早于周围的腺体,结节多呈不均匀低增强模式,良性结节多表现为环状增强或均匀等高增强。有学者发现甲状腺恶性结节造影增强模式与结节大小相关,而非病理类型相关。Bartolotta等^[19]认为<1 cm的结节造影后主要是乏血供表现,1~2 cm大小的结节造影后有少量点状强化,>2 cm者表现为弥漫性强化。研究发现<2 cm的甲状腺癌多表现为低增强,>2 cm的恶性结节多表现为高增强。一项关于甲状腺微小乳头状癌的研究^[20]发现病灶增强模式多呈环状不规则增强。随着超声造影在甲状腺结节鉴别诊断中的应用越来越广泛,较多研究证实其在甲状腺良恶性结节的鉴别诊断中具有较高的灵敏度和特异度,可作为常规超声诊断的补充手段。但是超声造影也存在一定的局限性,比如当结节较小时,超声造影结果受部分容积效应等影响较大。还有研究发现良恶性结节的超声造影图像存在一定的重叠性,主要表现在慢性炎症病灶及结节性甲状腺肿等,与恶性病灶进行鉴别较为困难。此外,不同的研究在评估甲状腺结节良恶性时使用的标准不一致,导致这些研究的结果出入较大,有时甚至是互相矛盾。

3.2 US-FNAC 联合超声造影的应用进展 较多研究提出将超声造影与US-FNAC联合使用可以发挥两种方法的各自优点,使诊断的灵敏度和准确率提高。侯莹^[21]联合应用超声造影和US-FNAC,诊断特异度、准确率、阳性预测值分别为98.65%、95.24%、87.50%,均高于单独检查,认为US-FNAC可弥补超声造影灵敏度的不足,将两种方法特异度较高的优点加以结合,提高灵敏度,降低假阴性率。严佳梅等^[22]研究表明对于<1 cm的甲状腺结节,超声造影能弥补FNA的不足,明显提高FNA对甲状腺结节诊断的灵敏度及准确率,对于>1 cm组的甲状腺结节,联合诊断未明显提高诊断准确率、灵敏度及特异度。而孙永清等^[23]认为对于最大径>10 mm的甲状腺结节,超声造影与US-FNAC的灵敏度无差异($P=0.301$),但二者联合的灵敏度更高($P=0.004$);对于5 mm<最大径≤10 mm的结节,US-FNAC的灵敏度高于超声造影,二者联合的灵敏度更高($P<0.05$)。樊金芳等^[24]发现在造影模式下进行引导穿刺,以低增强作为恶性结节的定性诊断标准,观察目标结节内低增强区域,对照进行穿刺活检,能有效提高穿刺的成功率。

4 US-FNAC 联合弹性成像的研究进展

超声弹性成像是近20多年来发展起来的一种新型的非侵入式超声诊断技术,提供组织内部软硬度的信息,而组织的硬度与病理结构密切相关^[25]。超声弹性技术主要包括瞬时剪切波弹性成像技术、实时组织弹性成像技术、声辐射力脉冲成像技术和实时剪切波弹性成像技术,应用于甲状腺研究的多为后三者。

4.1 弹性成像的诊断价值 超声弹性成像已被证明应用于甲状腺结节良恶性诊断的可行性。实时组织弹性成像技术又称为静态弹性成像,评价标准多应用弹性评分如Bartolotta等^[19]提出的5分法,认为结节的弹性评分≥4分高度怀疑为恶性,≤3分考虑为良性,此外还通过应变率比值评估组织相对硬度,超声弹性面积比值反映结节周围组织受浸润的情况。声辐射力脉冲成像技术能定性和定量反映组织硬度特征,但目前对甲状腺组织的研究较少,通过计算剪切波速度评估组织弹性,且不受操作者施压方式、强度的影响。实时剪切波弹性成像技术通过计算杨氏模量值反映组织硬度,可直接量化并客观显示结节内部成分的硬度。Slapa等^[26]研究表明,实时剪切波弹性成像技术鉴别诊断甲状腺良恶性结节的准确性较实时组织弹性成像技术更高。但也有学者^[27]发现良恶性结节之间的杨氏模量值有重叠现象,结节位置、深度、内部囊性成分较多、钙化等也会对弹性指标产生影响。

4.2 US-FNAC 联合弹性成像的应用进展 胡中倩等^[28]发现对于直径为5~10 mm的甲状腺结节,弹性成像联合FNA的诊断灵敏度为92.1%,特异度为100.0%,准确率为93.5%,阳性预测值为100.0%,阴性预测值为73.6%,明显高于US-FNAC单独诊断,差异有统计学意义($Kappa=0.703, P=0.002$),对于直径为11~30 mm的甲状腺结节,联合应用对提高诊断准确率不明显($Kappa=0.816, P=0.500$)。Cappelli等^[29]对于US-FNAC不能确定其良恶性的结节进行弹性成像评估,诊断灵敏度为80.0%,特异度为93.7%,阳性预测值为57.1%,阴性预测值为97.8%,诊断准确率为92.4%。余珊珊等^[30]在弹性成像技术指导下进行了39例结节FNAC,诊断准确率为97.44%,与US-FNAC组比较,差异有统计学意义($P=0.035$)。超声造影不仅可以有效区分甲状腺结节的良恶性,而且可以辨别甲状腺恶性肿瘤中部分没有恶变的组织,将其用于穿刺的实时引导,可以精确地穿刺到硬度最高的区域,避开良性组织,以此提高穿刺准确率。

5 结语

综上所述,US-FNAC是评估甲状腺结节良恶性

可靠、准确的方法,具有较高的灵敏度和特异度,避免了不必要的甲状腺切除术,减轻了患者的心理压力。随着超声新技术和基因检测的不断发展,联合新技术和基因检测将使甲状腺结节术前良恶性诊断朝着更加精准化的方向发展。

参考文献

[1] 李玉妹,单忠艳. 细针穿刺抽吸活检在甲状腺结节评估中的应用及进展[J]. 国际外科学杂志,2014,41(2):79-81.

[2] Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer; the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer[J]. *Thyroid*, 2016,26(1):1-133.

[3] 中国医师协会外科医师分会甲状腺外科医师委员会,中国研究型医院学会甲状腺疾病专业委员会,中国医学装备协会外科装备分会甲状腺外科装备委员会. 超声引导下甲状腺结节细针穿刺活检专家共识及操作指南(2018版)[J]. 中国实用外科杂志,2018,38(3):241-244.

[4] Lyu YJ, Shen F, Yan Y, et al. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules <10 mm in the maximum diameter: does size matter? [J]. *Cancer Manag Res*, 2019,11:1231-1236.

[5] Dong Y, Mao M, Zhan W, et al. Size and ultrasound features affecting results of ultrasound-guided fine-needle aspiration of thyroid nodules [J]. *J Ultrasound Med*, 2018,37(6):1367-1377.

[6] 黄万泽,张哲嘉,白宁,等. 超声引导下细针穿刺对甲状腺结节的诊断价值及其影响因素[J]. 中国普通外科杂志,2019,28(11):1347-1353.

[7] Bongiovanni M, Spitale A, Faquin WC, et al. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: a meta-analysis [J]. *Acta Cytol*, 2012,56(4):333-339.

[8] Beaudenon-Huibregtse S, Alexander EK, Guttler RB, et al. Centralized molecular testing for oncogenic gene mutations complements the local cytopathologic diagnosis of thyroid nodules [J]. *Thyroid*, 2014,24(10):1479-1487.

[9] Nikiforov YE. Molecular diagnostics of thyroid tumors [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2011,135(5):569-577.

[10] Nikiforov YE, Steward DL, Robinson-Smith TM, et al. Molecular testing for mutations in improving the fine-needle aspiration diagnosis of thyroid nodules [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009,94(6):2092-2098.

[11] Nikiforova MN, Lynch RA, Biddinger PW, et al. RAS point mutations and PAX8-PPARγ rearrangement in thyroid tumors: evidence for distinct molecular pathways in thyroid follicular carcinoma [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003,88(5):2318-2326.

[12] Saad A, Falciglia M, Steward DL, et al. Amiodarone-induced thyrotoxicosis and thyroid cancer: clinical, immunohistochemical, and molecular genetic studies of a case and review of the literature [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2004,128(7):807-810.

[13] 谢轶峰,赵雨辉,刘晓雯,等. 超声引导下 FNAC + BRAFV600E 检测对甲状腺乳头状癌患者诊断效能的影响 [J]. 广州医科大学学报,2019,47(5):42-44.

[14] 吴妍,戎荣,李霄,等. 117 例甲状腺结节 FNAC 检查与

BRAF 基因联合检测的结果分析 [J]. 临床与实验病理学杂志, 2018,34(5):527-530.

[15] Zhang B, Liu S, Zhang Z, et al. Analysis of BRAF(V600E) mutation and DNA methylation improves the diagnostics of thyroid fine needle aspiration biopsies [J]. *Diagn Pathol*, 2014,9:45.

[16] 王明辉,马英路,崔广和,等. 细针穿刺细胞学检查和超声弹性成像及超声造影对甲状腺癌的诊断价值 [J]. 中国超声医学杂志,2018,34(1):9-13.

[17] Argalia G, De Bernardis S, Mariani D, et al. Ultrasonographic contrast agent: evaluation of time-intensity curves in the characterization of solitary thyroid nodules [J]. *Radiol Med*, 2002,103(4):407-413.

[18] 朱双平,余毅. 超声造影与弹性成像技术诊断甲状腺实性小结节的比较分析 [J]. 中国临床新医学,2017,10(9):898-901.

[19] Bartolotta TV, Midiri M, Galia M, et al. Qualitative and quantitative evaluation of solitary thyroid nodules with contrast-enhanced ultrasound: initial results [J]. *Eur Radiol*, 2006,16(10):2234-2241.

[20] 陈雪雪,王小燕. 超声造影及声辐射力脉冲弹性成像技术在甲状腺结节诊断中的应用研究进展 [J]. 中国临床新医学,2015,8(12):1209-1212.

[21] 侯莹. 可疑甲状腺结节超声造影和细针穿刺的临床应用 [J]. 世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊),2019,19(51):358-359.

[22] 严佳梅,黄品同,游向东,等. 超声造影结合细针穿刺对甲状腺癌的诊断价值 [J]. 中华超声影像学杂志,2014,23(3):222-226.

[23] 孙永清,刘利平,史艳平,等. 超声造影联合细针抽吸活检对甲状腺恶性结节的鉴别诊断价值 [J]. 中华超声影像学杂志, 2018,27(10):875-880.

[24] 樊金芳,陶玲玲,王怡,等. 可疑甲状腺结节超声造影和细针穿刺的临床价值探讨 [J]. 中国医学计算机成像杂志,2017,23(2):179-184.

[25] 李琳,刘健. 超声弹性成像在甲状腺疾病诊断中的研究进展 [J]. 中华医学超声杂志(电子版),2015,12(8):619-622.

[26] Slapa RZ, Piwowonski A, Jakubowski WS, et al. Shear wave elastography may add a new dimension to ultrasound evaluation of thyroid nodules: case series with comparative evaluation [J]. *J Thyroid Res*, 2012,2012:657147.

[27] 黄炎,李俊来,王知力,等. 实时组织弹性成像在甲状腺实性结节的定量研究 [J]. 中华医学超声杂志(电子版),2011,8(6):1282-1288.

[28] 胡中倩,李田宽,高启,等. 实时剪切波弹性成像引导细针穿刺在甲状腺癌诊断中的应用 [J]. 中国医学影像学杂志,2018,26(7):495-498,504.

[29] Cappelli C, Pirola I, Gandossi E, et al. Real-time elastography: a useful tool for predicting malignancy in thyroid nodules with nondiagnostic cytologic findings [J]. *J Ultrasound Med*, 2012,31(11):1777-1782.

[30] 余珊珊,金鑫,蔡爱萍,等. 实时超声弹性成像在甲状腺结节穿刺活检中的应用 [J]. 中国医学影像技术,2013,29(12):1946-1948.

[收稿日期 2020-07-30][本文编辑 韦颖 韦所苏]

本文引用格式

余璐璐,刘丽萍. 超声技术联合其他检测手段诊断甲状腺结节的研究进展 [J]. 中国临床新医学,2021,14(6):629-632.