

超声造影联合 C-TIRADS 分类鉴别诊断甲状腺结节良恶性的临床价值

傅强 宋可馨 位嘉 刘佳 高铭 熊颖

摘要 目的 探讨超声造影(CEUS)联合中国超声甲状腺影像报告和数据系统(C-TIRADS)分类对甲状腺结节良恶性的鉴别诊断价值。**方法** 选取于我院行甲状腺常规超声和 CEUS 检查的 116 例甲状腺结节患者(共 121 个结节),均行 C-TIRADS 分类和 CEUS 评分。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析 C-TIRADS 分类、CEUS 评分单独及联合应用对甲状腺结节良恶性的诊断效能。**结果** C-TIRADS 分类诊断良性结节 64 个,恶性结节 57 个;CEUS 评分诊断良性结节 71 个,恶性结节 50 个;二者联合应用诊断良性结节 52 个,恶性结节 69 个。ROC 曲线分析显示,C-TIRADS 分类、CEUS 评分单独及联合应用诊断甲状腺结节良恶性的曲线下面积(AUC)分别为 0.820、0.824、0.886,二者联合应用的 AUC 均高于 C-TIRADS 分类和 CEUS 评分,差异均有统计学意义($Z=3.183, P<0.01; Z=2.070, P=0.038$)。**结论** CEUS 联合 C-TIRADS 分类对甲状腺结节良恶性鉴别有较好的临床价值,CEUS 对 C-TIRADS 4 类结节有校正价值。

关键词 超声检查;造影剂;甲状腺结节,良恶性;甲状腺影像学报告及数据系统;鉴别诊断

[中图法分类号]R445.1;R736.1

[文献标识码]A

Clinical value of contrast-enhanced ultrasound combined with C-TIRADS classification in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules

FU Qiang, SONG Kexin, WEI Jia, LIU Jia, GAO Ming, XIONG Ying

Department of Ultrasound Medicine, Civil Aviation General Hospital, Beijing 100123, China

ABSTRACT Objective To explore the value of contrast-enhanced ultrasound(CEUS) combined with Chinese ultrasonic thyroid imaging and reporting and data system(C-TIRADS) classification in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules.**Methods** A total of 116 patients with 121 thyroid nodules who underwent conventional ultrasound examination and contrast-enhanced ultrasound were selected for C-TIRADS classification and contrast-enhanced ultrasound scoring.Receiver operator characteristic(ROC) curve was drawn to analyze the diagnostic performance of C-TIRADS, CEUS and a combination of both methods in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules.**Results** Sixty-four nodules were diagnosed as benign and 57 nodules were diagnosed as malignant by C-TIRADS.71 nodules were identified as benign and 50 nodules were identified as malignant by CEUS.A combination of both methods resulted in the diagnosis of 52 nodules as benign and 69 nodules as malignant.ROC curve analysis showed that the area under the curve of C-TIRADS, CEUS and the combination of both methods were 0.820, 0.824 and 0.886, respectively.The area under the curve of CEUS combined with C-TIRADS classification was higher than those of C-TIRADS classification and CEUS scoring alone ($Z=3.183, P<0.01, Z=2.070, P=0.038$).**Conclusion** CEUS has revised value for C-TIRADS 4 nodules, CEUS combined with C-TIRADS classification can significantly improve the diagnostic performance of benign and malignant thyroid nodules.

KEY WORDS Ultrasonography; Contrast agent; Thyroid nodules, benign and malignant; Thyroid imaging and reporting and data system; Differential diagnosis

基金项目:民航总医院科研课题(201915)

作者单位:100123 北京市,民航总医院超声医学科(傅强、宋可馨、刘佳、高铭、熊颖),病理科(位嘉)

通讯作者:熊颖,Email:94643701@qq.com

近年来甲状腺癌发病率逐年增高^[1],超声是诊断甲状腺结节的首选影像学检查方法,准确鉴别甲状腺结节良恶性是术前超声检查的重要内容。Horvath等^[2]于2009年首次提出甲状腺影像报告和数据系统(thyroid imaging reporting and data system, TI-RADS),规范了甲状腺报告,随后不同学者及机构提出了众多版本的TI-RADS,但目前尚无统一版本。基于我国医疗状况和多中心大样本病例数据分析,2020年发布的中国超声甲状腺影像报告和数据系统(Chinese thyroid imaging reporting and data system, C-TIRADS)^[3]简单易学,便于临床应用。既往研究^[4]表明超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)在诊断甲状腺结节良恶性方面有重要的临床价值。2020版C-TIRADS也将CEUS列入了B级别推荐,其中C-TIRADS分类基于甲状腺结节的二维超声特征进行风险分层,CEUS提供结节的微血流信息,二者联合应用诊断甲状腺结节良恶性的应用价值有待进一步研究。基于此,本研究旨在探讨CEUS联合C-TIRADS分类鉴别诊断甲状腺结节良恶性的临床价值。

资料与方法

一、研究对象

选取2020年9月至2021年5月于我院超声科行超声引导下细针穿刺活检(FNA)或手术切除治疗的甲状腺结节患者116例(共121个结节),其中男27例,女89例,年龄20~70岁,平均(47±12)岁;结节位于峡部8个,右叶63个,左叶50个。纳入标准:①接受手术治疗患者有完整的术后病理结果;②进行FNA患者穿刺病理结果均为Bethesda II或VI类;③超声图像资料完整。排除标准:①既往甲状腺手术史;②FNA病理结果不明确;③二维超声检查资料不完整;④受呼吸或吞咽影响,CEUS无法分析或分析结果不可靠。本研究经我院医学伦理委员会批准(伦审号:201915),因回顾性研究免除知情同意。

二、仪器与方法

1. 二维超声检查:使用法国声科 Aixplorer V 彩色多普勒超声诊断仪,SL15-4线阵探头,频率4~15 MHz; GE Logiq E 20、E 9 彩色多普勒超声诊断仪,M6-15和11L线阵探头,频率分别为6~15 MHz和5.5~11.0 MHz。患者取仰卧位,使用仪器预设的甲状腺检查模式多切面扫查甲状腺及颈部淋巴结,进行标准化检查并存图。

2. CEUS检查:使用GE Logiq E 20彩色多普勒超声

诊断仪,L2-9线阵探头,频率2~9 MHz;造影剂使用SonoVue(意大利Bracco公司),使用前加入5.0 ml生理盐水振荡摇匀备用。患者取仰卧位,暴露颈部,取目标结节二维超声显示最大切面,然后切换至CEUS检查模式,选择并确定结节最大切面,经肘正中静脉注射造影剂混悬液2.4 ml后快速推注5.0 ml生理盐水冲管,同时动态存储造影图像90 s。

3. 诊断标准:由两名分别具有12年、9年甲状腺超声诊断经验和5年、3年CEUS诊断经验的超声医师分别遵循盲法原则随机调取超声图像资料,在未告知病理结果的前提下单独进行常规超声和CEUS定性分析,随后共同重新分析至达成一致意见并记录。①分析结节常规超声可疑恶性特征(实性、微钙化、极低回声、边缘模糊、边缘不规则或甲状腺外侵犯、垂直位)并计分,每存在1项计1分,若存在彗星尾伪像计-1分,根据总分进行C-TIRADS分类,0分为3类,1分为4a类,2分为4b类,3~4分为4c类,5分为5类^[3]。②根据结节增强强度、增强均匀性、结节周围有无规则环状增强进行CEUS评分。其中增强强度为达峰时结节与周边甲状腺组织增强程度差异,分为无增强、低增强、等增强、高增强;增强均匀性为达峰时结节内造影剂分布的均匀程度,分为均匀、不均匀;根据结节周围有无规则环状增强(包括规则高增强环或规则无增强环),分为规则环状增强、无规则环状增强。结合既往文献^[5-7]标准,本研究将低增强、不均匀增强判为恶性,每项计1分;结节周围有规则环状增强判为良性,计-1分。③联合诊断标准:C-TIRADS 3类及5类结节保持不变。将CEUS 4类结节中不均匀增强、低增强且无规则环状增强结节判为恶性,C-TIRADS分类上调1类;将有规则环状增强结节判为良性,C-TIRADS分类下调1类。

4. FNA活检:由一名具有5年FNA诊断经验的病理医师进行甲状腺细胞病理学Bethesda分类。具体为:① I类,不能诊断或诊断不满意,恶性风险为5%~10%;② II类,良性,恶性风险为0~3%;③ III类,意义不明的非典型细胞或滤泡性病变,恶性风险为10%~30%;④ IV类,滤泡性肿瘤或可疑滤泡性肿瘤,恶性风险为25%~40%;⑤ V类,可疑恶性,恶性风险为50%~75%;⑥ VI类,恶性肿瘤,恶性风险为97%~99%。

三、统计学处理

应用MedCalc v19.5.6统计软件,计数资料以频数或率表示,采用McNemar检验。以手术或FNA病理

结果为金标准,绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析 C-TIRADS分类、CEUS评分单独及联合应用诊断甲状腺结节良恶性的效能,曲线下面积(AUC)比较采用Z检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、病理结果

116例患者共121个结节,手术或FAN病理结果提示良性结节58个(47.93%),恶性结节63个(52.07%)。

二、二维超声和CEUS检查结果

二维超声和CEUS检查见图1,2。

1.二维超声检查显示,C-TIRADS分类诊断良性结节64个,恶性结节57个。C-TIRADS 3类结节均为良性,C-TIRADS 5类结节均为恶性。见表1。

2.CEUS检查显示,CEUS评分诊断良性结节71个,恶性结节50个。CEUS评分为-1分结节均为良性,50个CEUS评分为2分结节中43个为恶性。见表2。

3.二者联合诊断显示,二者联合应用诊断良性结节52个,恶性结节69个。调整后C-TIRADS分类3类

和5类结节增加,4类结节由111个减少为62个。见表3。

表1 二维超声检查结果 个

| 病理结果 | C-TIRADS分类 | | | | |
|------|------------|-----|-----|-----|----|
| | 3类 | 4a类 | 4b类 | 4c类 | 5类 |
| 良性 | 6 | 27 | 13 | 12 | 0 |
| 恶性 | 0 | 4 | 14 | 41 | 4 |

表2 CEUS检查结果 个

| 病理结果 | CEUS评分 | | | |
|------|--------|----|----|----|
| | -1分 | 0分 | 1分 | 2分 |
| 良性 | 9 | 30 | 12 | 7 |
| 恶性 | 0 | 11 | 9 | 43 |

表3 二维超声联合CEUS检查结果 个

| 病理结果 | CEUS评分联合C-TIRADS分类 | | | | |
|------|--------------------|-----|-----|-----|----|
| | 3类 | 4a类 | 4b类 | 4c类 | 5类 |
| 良性 | 24 | 13 | 8 | 10 | 3 |
| 恶性 | 1 | 2 | 4 | 25 | 31 |

三、ROC曲线分析

C-TIRADS分类、CEUS评分单独及联合应用诊断甲状腺结节良恶性的ROC曲线图见图3。

1.C-TIRADS分类诊断甲状腺结节良恶性的AUC为0.820,截断值为4c类,其灵敏度为71.43%,特异度为79.31%,阳性预测值为78.95%,阴性预测值为71.88%,准确率为75.21%。

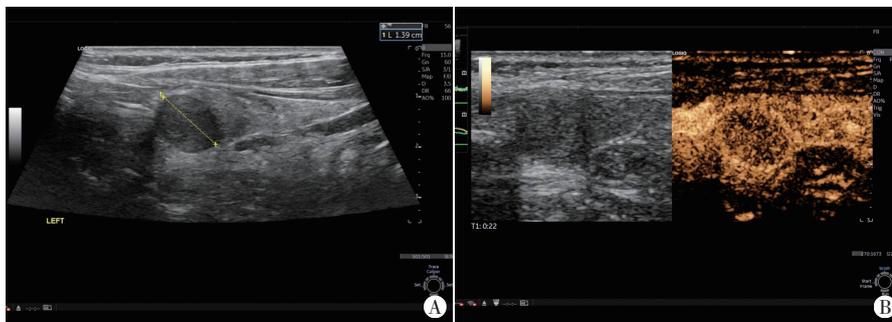
2.CEUS评分诊断甲状腺结节良恶性的AUC为0.824,截断值为2分,其灵敏度为68.25%,特异度为87.93%,阳性预测值为86.00%,阴性预测值为71.83%,准确率为77.69%。

3.CEUS评分联合C-TIRADS分类诊断甲状腺结节良恶性的AUC为0.886,均高于C-TIRADS分类和CEUS评分,差异均有统计学意义($Z=3.183, P<0.01; Z=2.070, P=0.038$)。以4c类为截断值,其灵敏度为88.89%,特异度为77.59%,阳性预测值为81.16%,阴性预测值为86.54%,准确率为83.47%。联合应用的灵敏度均高于C-TIRADS分类和CEUS评分(均 $P<0.01$);准确率高高于C-TIRADS分类($P=0.013$)。



A:二维超声表现为实性、内部伴有点状强回声结节,C-TIRADS 4b类;B:CEUS表现为不均匀低增强,评分2分。联合诊断后上调为C-TIRADS 4c类

图1 甲状腺右叶结节患者(女,49岁)二维超声和CEUS图(FNA病理提示 Bethesda VI类,手术病理提示甲状腺乳头状癌)



A:二维超声表现为实性、极低回声结节,C-TIRADS 4b类;B:CEUS见结节周围规则高增强环。联合诊断后降为C-TIRADS 4a类

图2 甲状腺右叶结节患者(女,61岁)二维超声和CEUS图(FNA病理提示 Bethesda II类、滤泡增生结节)

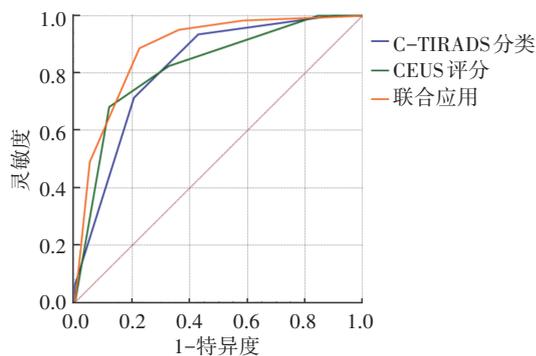


图3 C-TIRADS分类、CEUS评分单独及联合应用诊断甲状腺结节良恶性的ROC曲线图

讨 论

TI-RADS分类是基于甲状腺结节二维超声特征的风险分层^[3],分类越高提示其恶性风险越高。但甲状腺良恶性结节二维超声表现存在重叠,影响诊断的准确性。CEUS能够实时观察甲状腺结节内微血流灌注,可提供丰富的微血流诊断信息。基于此,本研究分析了CEUS联合C-TIRADS分类对甲状腺结节良恶性的诊断效能,探讨CEUS对C-TIRADS分类的校正价值。

CEUS分为定性评估和定量评估,临床工作中多采用目测定性评估。既往研究^[8]表明定性评估的诊断价值优于定量评估。目前关于CEUS定性评估的各个指标的诊断价值尚未统一,其中有无规则环状增强、增强强度、增强均匀性为定性评估的常用指标^[9-10]。规则高增强环的病理学基础为良性结节周围环状血管包绕和周围甲状腺实质受压、富血供等表现^[5];规则无增强环多提示良性,可能与肿瘤快速增长对肿瘤旁组织挤压造成的间质水肿和炎性渗出有关。本研究中规则无增强环表现结节均为良性。Zhang等^[5]研究中12个规则无增强环的甲状腺结节中9个为良性结节,3个为甲状腺乳头状癌。Liu等^[10]应用多元逻辑回归分析发现无规则环状增强是甲状腺结节一个重要的恶性指标。甲状腺恶性结节常伴有纤维化、坏死、钙化,CEUS可表现为低增强^[11]。甲状腺恶性结节不均匀增强的病理学基础为其内血管分布不均匀,边缘区较中央区血管分布密集^[12],其内常伴有局部坏死和纤维化。但甲状腺良恶性结节的CEUS表现也存在重叠,低增强也可见于伴有炎性、过度纤维化结节,良性结节内局部坏死也可表现为不均匀增强,故应用单一CEUS征象诊断常不理想,需联合多个指标综合诊断^[13]。张艳等^[14]研究发现均匀低增强结节中44.4%(4/9)为恶性,不均匀低增强结节中87.5%(7/8)为恶

性,表明不均匀增强联合低增强可显著提高甲状腺恶性结节的检出率。参考多个CEUS征象能够为临床诊断提供更多参考信息,但增加了临床工作中实践的难度,故本研究联合增强均匀性、增强强度和有无规则环状增强的CEUS征象进行评估,以低增强、不均匀增强为恶性指标,规则环状增强为良性指标,应用积分法进行诊断,结果显示CEUS评分诊断甲状腺结节良恶性的AUC为0.824,与C-TIRADS分类AUC(0.820)比较差异无统计学意义,与既往研究^[15]结果一致。

相较于国际上广泛应用的ACR TI-RADS分类,C-TIRADS无需加权计分,操作更加简便。ACR TI-RADS 5类结节的恶性风险>20%,而C-TIRADS分类中对4类结节进一步划分后,C-TIRADS 5类结节的恶性风险>90%,提示C-TIRADS分类较ACR TI-RADS分类更细化、精准。但由于甲状腺良恶性结节的二维超声特征存在重叠,C-TIRADS 4类结节的恶性风险跨度高达2%~90%。而CEUS可提供甲状腺结节的微血流信息,二者联合有助于提高诊断效能。Zhang等^[15]研究证实联合CEUS能够显著提高对Kwak TI-RADS 4a和4b类结节的诊断效能。孟盈等^[6]研究显示ACR TI-RADS分类联合CEUS诊断甲状腺癌的AUC为0.930(95%可信区间:0.886~0.961),均高于CEUS和ACR TI-RADS分类单独应用($Z=2.470, P=0.0135$; $Z=2.358, P=0.0184$),本研究结果与其一致,CEUS评分联合C-TIRADS分类诊断甲状腺结节良恶性的AUC为0.886,均高于C-TIRADS分类和CEUS评分(均 $P<0.05$)。通过联合CEUS评分对结节的C-TIRADS分类进行了相应调整,调整后C-TIRADS 4类结节更多地归类于3类和5类,但其良、恶性结节误诊率均有所增加,本研究中有1个手术病理证实结节内存在甲状腺微小乳头状癌病灶,但调整后为C-TIRADS 3类,分析其原因为CEUS提示结节内存在局部不均匀低增强区,但结节周围存在规则高增强环,联合诊断后降为3类,因此误诊为良性。3个病理提示为良性的C-TIRADS 4c类结节联合诊断后上调为5类,原因为该3个结节的CEUS表现均为不均匀低增强且无规则环状增强。本研究联合诊断后C-TIRADS 5类、1类结节恶性率分别为91.18%(31/34)、4.00%(1/25)。

本研究CEUS评分联合C-TIRADS分类诊断甲状腺结节良恶性的灵敏度和准确率均较其单独应用提高,恶性风险为2%~90%的C-TIRADS 4类结节数目占比减少了40.50%,其各亚类例数均显著减少,其中4b类结节由27个减少为12个,恶性率由51.85%校正

为 33.33%, 4a 类结节中恶性结节由 4 个减少为 2 个, 4c 类结节中良性结节由 12 个减少为 10 个。由此可见 CEUS 评分联合 C-TIRADS 分类有助于对 C-TIRADS 4 类结节进一步分类, 与既往研究^[15]结果一致。分析其原因, 二维超声是诊断甲状腺结节良恶性的基础, C-TIRADS 分类基于常规超声特征进行风险分层, 未考虑结节内血流因素; CEUS 能够实时反映甲状腺结节微血流信息, 可对 C-TIRADS 分类进行有效补充。

本研究的局限性: ①纳入的病例以手术病理和 FNA 病理为“金标准”, 尽管本研究 FNA 均由一名具有丰富诊断经验的病理医师进行评估, 但仍存在误诊风险; ②样本量较小, 病理类型相对单一, 恶性结节多为甲状腺乳头状癌, 良性结节以结节性甲状腺肿为主。有待后续纳入更多髓样癌、滤泡状癌及鳞癌病例、增大样本量进行更深入的研究。

综上所述, CEUS 联合 C-TIRADS 分类对甲状腺结节良恶性具有更高的诊断效能, CEUS 对 C-TIRADS 4 类结节具有校正价值。

参考文献

- [1] 董芬, 张彪, 单广良. 中国甲状腺癌的流行现状和影响因素[J]. 中国癌症杂志, 2016, 26(1): 47-52.
- [2] Horvath E, Majlis S, Rossi R, et al. An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2009, 94(5): 1748-1751.
- [3] Zhou J, Yin L, Wei X, et al. 2020 Chinese guidelines for ultrasound malignancy risk stratification of thyroid nodules: the C-TIRADS[J]. Endocrine, 2020, 70(2): 256-279.
- [4] Trimboli P, Castellana M, Virili C, et al. Performance of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in assessing thyroid nodules: a systematic review and Meta-analysis using histological standard of reference[J]. Radiol Med, 2020, 125(4): 406-415.
- [5] Zhang Y, Zhang MB, Luo YK, et al. The value of peripheral enhancement pattern for diagnosing thyroid cancer using contrast-enhanced ultrasound[J]. Int J Endocrinol, 2018, 2018(1): 1625958.
- [6] 孟盈, 姚晓华, 王静, 等. ACR TI-RADS 联合超声造影诊断甲状腺结节良恶性的价值[J]. 中国超声医学杂志, 2020, 36(11): 980-983.
- [7] Sidhu PS, Cantisani V, Dietrich CF, et al. The EFSUMB Guidelines and Recommendations for the Clinical Practice of Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) in Non-Hepatic Applications: update 2017 (Long Version)[J]. Ultraschall Med, 2018, 39(2): 2-44.
- [8] Yu D, Han Y, Chen T. Contrast-enhanced ultrasound for differentiation of benign and malignant thyroid lesions: Meta-analysis[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2014, 151(6): 909-915.
- [9] Zhao H, Liu X, Lei B, et al. Diagnostic performance of thyroid imaging reporting and data system (TI-RADS) alone and in combination with contrast-enhanced ultrasonography for the characterization of thyroid nodules[J]. Clin Hemorheol Microcirc, 2019, 72(1): 95-106.
- [10] Liu Y, Wu H, Zhou Q, et al. Diagnostic value of conventional ultrasonography combined with contrast-enhanced ultrasonography in thyroid imaging reporting and data system (TI-RADS) 3 and 4 thyroid micronodules[J]. Med Sci Monit, 2016, 22(8): 3086-3094.
- [11] Hu Y, Li P, Jiang S, et al. Quantitative analysis of suspicious thyroid nodules by contrast-enhanced ultrasonography[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(7): 11786-11793.
- [12] Wu Q, Wang Y, Li Y, et al. Diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound in solid thyroid nodules with and without enhancement[J]. Endocrine, 2016, 53(2): 480-488.
- [13] Radzina M, Ratniece M, Putrins DS, et al. Performance of contrast-enhanced ultrasound in thyroid nodules: review of current state and future perspectives[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(21): 5469.
- [14] 张艳, 罗渝昆, 张明博, 等. 超声造影周边环状增强对甲状腺结节鉴别诊断的意义[J]. 中华医学超声杂志(电子版), 2016, 13(1): 31-35.
- [15] Zhang Y, Zhou P, Tian SM, et al. Usefulness of combined use of contrast-enhanced ultrasound and TI-RADS classification for the differentiation of benign from malignant lesions of thyroid nodules[J]. Eur Radiol, 2017, 27(4): 1527-1536.

(收稿日期: 2022-12-31)