

Kwak TI-RADS 分类联合 BRAF^{V600E} 基因突变检测对不确定意义细胞学诊断结果的甲状腺结节的诊断价值

钟李长 马 方 谷丽萍

摘要 目的 探讨 Kwak TI-RADS 分类联合 BRAF^{V600E} 基因突变检测诊断不确定意义细胞学诊断结果的甲状腺结节良恶性的应用价值。**方法** 选取于我院行细针穿刺细胞学诊断且结果为不确定意义的 76 例甲状腺结节患者,均行常规超声和 BRAF^{V600E} 基因突变检测,以手术病理结果或临床随访为标准,绘制受试者工作特征(ROC)曲线,计算并比较 Kwak TI-RADS 分类与 BRAF^{V600E} 基因突变检测鉴别不确定意义细胞学诊断结果的甲状腺结节良恶性的诊断效能。**结果** 纳入的 76 例甲状腺结节均经手术病理或临床随访证实,包括恶性结节 50 例,良性结节 26 例。Kwak TI-RADS 分类诊断甲状腺恶性结节的敏感性 78.0%,特异性 76.9%,准确率 77.6%,曲线下面积 0.775;BRAF^{V600E} 基因突变检测的诊断敏感性 62.0%,特异性 100%,准确率 75.0%,曲线下面积 0.810;二者联合诊断的敏感性 88.0%,特异性 84.6%,准确率 86.8%,曲线下面积 0.873,与两者单独应用比较,差异均无统计学意义。**结论** Kwak TI-RADS 分类联合 BRAF^{V600E} 基因突变检测可以一定程度上提高对不确定意义细胞学诊断结果的甲状腺结节良恶性的诊断效能,有一定的临床价值。

关键词 超声检查;TI-RADS;BRAF^{V600E} 基因突变;甲状腺,结节

[中图法分类号]R445.1;R736.1

[文献标识码]A

Application value of Kwak TI-RADS and BRAF^{V600E} gene mutation detection in thyroid nodules with indeterminate cytological results

ZHONG Lichang, MA Fang, GU Liping

Department of Ultrasound, Shanghai Sixth People's Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 201306, China

ABSTRACT Objective To evaluate the diagnostic value of Kwak TI-RADS and BRAF^{V600E} gene mutation detection for indeterminate thyroid nodules. **Methods** A total of 76 patients with 76 thyroid nodules were selected, which were initially diagnosed as indeterminate thyroids nodules, who were underwent ultrasound and BRAF^{V600E} gene mutation detection. The receiver operating characteristic (ROC) curve based on the surgical pathological results or clinical follow-up was drawn, and the diagnostic efficacy of Kwak TI-RADS classification and BRAF^{V600E} gene mutation detection in differentiating benign and malignant thyroid nodules with uncertain cytological results was calculated and compared. **Results** Seventy-six cases of thyroid nodules were confirmed by surgical pathology or clinical follow-up, including 50 cases of malignant nodules and 26 cases of benign nodules. The sensitivity, specificity, accuracy and area under the curve of BRAF^{V600E} gene mutation were 62.0%, 100%, 75.0%, and 0.810, respectively, of which Kwak TI-RADS were 78.0%, 76.9%, 77.6% and 0.775, respectively, and of which Kwak TI-RADS combined with BRAF^{V600E} gene mutation detection were 88.0%, 84.6%, 86.8%, 0.873, respectively. The sensitivity, specificity and accuracy of the combined application of Kwak Ti-RADS and BRAF^{V600E} gene mutation detection were not statistically significant compared with the two applications alone. **Conclusion** For indeterminate thyroid nodules with indeterminate cytological results, Kwak TI-RADS combined with BRAF^{V600E} gene mutation detection can certainly improve its diagnostic efficacy.

KEY WORDS Ultrasonography; TI-RADS; BRAF^{V600E} gene mutation detection; Thyroid nodule, benign and malignant

基金项目:上海市卫生健康委员会卫生行业临床研究专项(20204Y0343);上海市第六人民医院科学研究基金项目(院人才 2017011)

作者单位:201306 上海市,上海交通大学附属第六人民医院超声科

通讯作者:谷丽萍, Email: guliping666@126.com

甲状腺结节是临床常见的内分泌疾病,其中约5%~15%为恶性^[1]。细针穿刺细胞学检查(FNAB)是目前鉴别甲状腺结节良恶性最有效的诊断方法^[2],但仍有20%~30%结节虽取材满意却无法确定性^[3],2015年美国甲状腺协会将此类结节归为不确定意义细胞学诊断结果的甲状腺结节^[4],其中6%~75%具有恶性风险^[5],准确有效地评估和管理此类结节对患者预后至关重要。BRAF^{V600E}基因突变为甲状腺乳头状癌的特异性分子标志物,具有较高的阳性预测值(95.5%~100%)^[6]。目前常规超声是鉴别诊断甲状腺结节良恶性最常用的方法。本研究旨在探讨 Kwak TI-RADS 分类联合 BRAF^{V600E} 基因突变检测鉴别具有不确定意义细胞学诊断结果的甲状腺结节良恶性的临床应用价值。

资料与方法

一、研究对象

选取2018年1~12月于我院行甲状腺FNAB且结果为不确定意义细胞学诊断结果的甲状腺结节患者76例,男29例,女47例,年龄22~73岁,平均(53±11)岁;结节最大径5.0~46.0 mm,平均(18.2±10.1)mm。包括: Bethesda III类17例、Bethesda IV类22例、Bethesda V类37例。均行常规超声和BRAF^{V600E}基因突变检测。纳入标准:①两次(穿刺时间间隔>3个月)甲状腺结节FNAB检查结果均为不确定意义细胞学诊断结果;②取得明确的手术病理结果,随访时间为12~24个月。排除标准:①未行超声随访,或超声随访时间<1年;②术后病理资料不全。多发可疑恶性甲状腺结节者,选其恶性征象最典型的结节入组。本研究经我院医学伦理委员会批准,患者均知情同意。

二、仪器与方法

1. 超声检查:使用西门子S 2000彩色多普勒超声诊断仪,9L4线阵探头,频率7.0~9.0 MHz。患者取仰卧位,充分暴露颈部,应用常规超声观察穿刺甲状腺结节的位置、大小、纵横比、形态、边缘、边界、内部血供、有无钙化及钙化大小等情况,并将图像存储在超声诊断工作站中。由同一经验丰富的超声医师对目标结节图像进行分析,依据 Kwak TI-RADS 诊断标准判断结节良恶性。Kwak TI-RADS 诊断根据以下五项超声恶性征象:①低或极低回声;②实性;③细小分叶或针状不规则边缘;④微小钙化;⑤纵横径比 ≥ 1 。将结节分为2类、3类、4a类(具有1项恶性征象)、4b类(具有2项恶性征象)、4c类(具有3~4项恶性征象)及

5类(具有5项恶性征象)^[7]。以TI-RADS $\geq 4b$ 类诊断为恶性,<4b类诊断为良性,对于具有争议的甲状腺结节,由两名及以上超声医师经协商讨论后达成一致。

2. BRAF^{V600E}基因突变检测:患者取仰卧位,充分暴露颈部,碘伏消毒后铺洞巾,由超声介入医师在高频超声引导下穿刺,将22 G一次性PTC穿刺针(日本八光,长度15 cm)抵至目标结节中心后拔出针芯,向不同方位反复提插5~6次后取出穿刺针,连至2.0 ml注射器,将针头置于装有BRAF^{V600E}基因突变检测溶液(厦门艾德生物医药科技股份有限公司,货号:ADx-BROX)的试管中反复冲洗。若BRAF^{V600E}基因突变Ct值<28诊断为BRAF^{V600E}基因突变阳性;Ct值 ≥ 28 诊断为阴性^[8]。

3. 联合诊断:满足TI-RADS $\geq 4b$ 类或Ct值<28其一即诊断为恶性。

4. 临床随访结果:超声随访12~24个月,证实甲状腺结节至少2个切面的径线增大<20%、径线增长<2 mm、结节体积增大<50%、未新出现可疑恶性超声征象,以上4个征象均符合者判定为良性^[9]。

三、统计学处理

应用SPSS 21.0统计软件,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以例表示,行 χ^2 检验。以手术病理或临床随访结果为标准,绘制受试者工作特征(ROC)曲线,分析并比较单独 Kwak TI-RADS 分类、BRAF^{V600E} 基因突变检测及二者联合诊断鉴别不确定意义细胞学诊断结果的甲状腺结节良恶性的诊断效能。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、手术病理或临床随访诊断结果

76例甲状腺结节患者最终手术病理或临床随访结果为:恶性50例(由手术病理证实为经典型甲状腺乳头状癌),良性26例(1例为结节性甲状腺肿,余25例均经随访证实结节无明显变化)。其中17例 Bethesda III类结节中4例恶性,13例良性;22例 Bethesda IV类结节中10例恶性,12例良性;37例 Bethesda V类结节中36例恶性,良性1例。

二、Kwak TI-RADS 分类、BRAF^{V600E} 基因突变检测及二者联合诊断结果

1. Kwak TI-RADS 分类诊断4a类结节31例、4b类结节36例、4c类结节9例。其诊断甲状腺结节良恶性的敏感性为78.0%,特异性为76.9%,准确率为77.6%,曲线下面积为0.775,见表1和图1,2。

表 1 单独 Kwak TI-RADS 分类与病理或临床随访诊断结果比较

Kwak TI-RADS 分类	病理或临床随访诊断		合计
	恶性	良性	
恶性	39	6	45
良性	11	20	31
合计	50	26	73

2. BRAF^{V600E} 基因突变检测诊断阳性 31 例, 阴性 45 例, 其诊断甲状腺结节良恶性的敏感性为 62.0%, 特异性为 100%, 准确率为 75.0%, 曲线下面积为 0.810。见表 2 和图 1, 2。

表 2 单独 BRAF^{V600E} 基因突变检测与病理或临床随访诊断结果比较

BRAF ^{V600E} 基因突变	病理或临床随访诊断		合计
	恶性	良性	
恶性	31	0	31
良性	19	26	45
合计	50	26	73

3. Kwak TI-RADS 分类联合 BRAF^{V600E} 基因突变检测联合诊断甲状腺结节良恶性的敏感性为 88.0%, 特异性为 84.6%, 准确率为 86.8%, 曲线下面积为 0.873, 见表 3 和图 1。单独 Kwak TI-RADS 分类、BRAF^{V600E} 基因突变检测的诊断效能与二者联合应用比较, 差异均无统计学意义。

表 3 Kwak TI-RADS 分类联合 BRAF^{V600E} 基因突变检测与病理或临床随访诊断结果比较

Kwak TI-RADS 分类联合 BRAF ^{V600E} 基因突变检测	病理或临床随访诊断		合计
	恶性	良性	
恶性	44	4	48
良性	6	22	28
合计	50	26	73

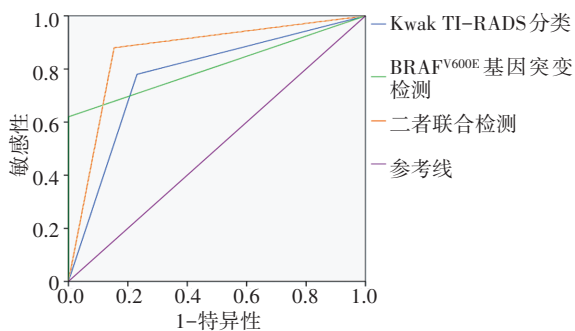


图 1 Kwak TI-RADS 分类、BRAF^{V600E} 基因突变检测及二者联合诊断不确定意义细胞学诊断结果的甲状腺结节的 ROC 曲线图

讨 论

细胞样本取材量、介入医师及病理医师经验等均可能影响 FNAB 检查的诊断效能。2007 年美国癌症研究所提出的 Bethesda 报告系统虽然提高了对穿刺细胞学标本的诊断效能^[5], 但其细胞学结果仍然存在不能定性的可能, 为患者后续的治疗带来困扰。

超声作为鉴别甲状腺良恶性最常用的诊断工具, 已广泛应用于临床, TI-RADS 分类在甲状腺结节良恶性风险评估方面具有重要意义, 但其对不确定意义细胞学诊断结果的甲状腺结节性质的鉴别诊断仍存在争议。Kwak TI-RADS 分类将实性、细小分叶或针状不规则边缘等 5 项超声特征作为甲状腺恶性结节的征象, 本研究结果显示 Kwak TI-RADS 分类鉴别诊断不确定意义细胞学诊断结果的甲状腺结节良恶性的敏感性为 78.0%, 特异性为 76.9%, 准确率为 77.6%, 较研究^[10-11]应用 Kwak TI-RADS 分类诊断甲状腺结节的敏感性、特异性、准确率均降低。但 Trimboli 等^[12]认为边界不规则、微小钙化及纵横比 > 1 等超声征象不能作为评估不确定意义细胞学诊断结果的甲状腺结节良恶性的指标。因此, 为提高对此类结节的有效管理, 可借助其他特征如基因突变特征来提高对其良恶性的诊断效能。

BRAF^{V600E} 基因突变为甲状腺乳头状癌的特异性分子标志物, 研究^[13]表明在甲状腺乳头状癌中 BRAF^{V600E} 突变阳性率为 40% ~ 70%, 且不存在于其他类型甲状腺肿瘤中。本研究中, 50 例经典型甲状腺乳头状癌中发生 BRAF^{V600E} 突变阳性 31 例 (58.49%), 良性结节均未出现 BRAF^{V600E} 突变阳性, 这与上述报道^[13] 结果一致。本研究中 BRAF^{V600E} 基因突变阳性诊断甲状腺恶性结节的敏感性为 62.0%, 特异性为 100%, 准确率为 75.0%, 与研究^[14] 结果基本一致。由于 BRAF^{V600E} 基因突变阳性诊

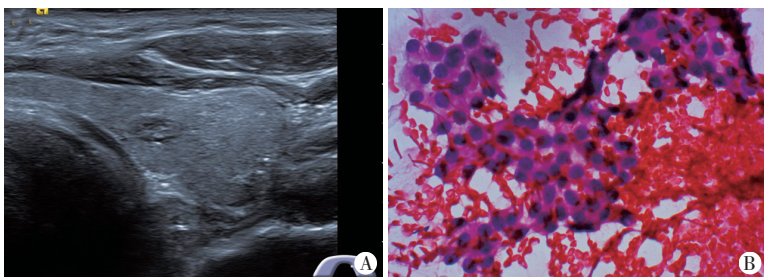


图 2 同一甲状腺结节的超声图和病理图
A: 左侧甲状腺内低回声结节, Kwak TI-RADS 诊断为 4a 类; B: BRAF^{V600E} 基因突变检测阳性 (HE 染色, ×400)。穿刺细胞学结果为 Bethesda III 类, 术后病理证实为甲状腺乳头状癌

图 2 同一甲状腺结节的超声图和病理图

断甲状腺乳头状癌的特异性达 100%，在其他诊断技术的基础上联合 BRAF^{V600E} 突变检测，既可提高诊断敏感性，又不会增加其假阳性。

笔者认为，在 Kwak TI-RADS 分类诊断不确定意义细胞学诊断结果的甲状腺结节的基础上，联合 BRAF^{V600E} 基因突变检测可提高对此类甲状腺结节的诊断效能。本研究结果显示，与单独 Kwak TI-RADS 分类诊断比较，Kwak TI-RADS 分类联合 BRAF^{V600E} 基因突变检测诊断不确定意义细胞学诊断结果的甲状腺结节良恶性的敏感性从 78.0% 提高到 88.0%，特异性从 76.9% 提高到 84.6%，准确率从 77.6% 提高到 86.8%，但两者比较差异均无统计学意义，可能原因如下：①纳入样本量小；②BRAF^{V600E} 突变阳性仅存在于 40%~70% 甲状腺乳头状癌中。

综上所述，鉴别诊断不确定意义细胞学诊断结果的甲状腺结节良恶性时，在 Kwak TI-RADS 分类的基础上联合 BRAF^{V600E} 基因突变检测可以一定程度上提高其诊断敏感性和准确率，减少甲状腺癌的漏诊率，为患者的进一步诊疗提供参考依据。

参考文献

[1] 钟李长, 卢峰, 郭乐杭, 等. 超声造影在甲状腺结节良恶性鉴别诊断中的应用价值[J]. 同济大学学报(医学版), 2015, 36(2): 109-111.

[2] Zhong LC, Lu F, Ma F, et al. Ultrasound-guided fine-needle aspiration of thyroid nodules: does the size limit its efficiency? [J] Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(3): 3155-3159.

[3] Durante C, Grani G, Lamartina L, et al. The diagnosis and management of thyroid nodules: a review [J]. JAMA, 2018, 319(9): 914.

[4] 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.

[5] 王丹, 徐辉雄, 郭乐杭, 等. 甲状腺结节加压与无负压细针穿刺的对比研究[J]. 影像诊断与介入放射学, 2016, 25(2): 151-155

[6] Rho M, Kim EK, Moon HJ, et al. Clinical parameter for deciding the BRAF V600E mutation test in atypia of undetermined significance/follicular lesion of undetermined significance thyroid nodules [J]. Ultrasound Q, 2017, 33(4): 284-288.

[7] 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]. Int J Med Radiol, 2011, 260(3): 892-899.

[8] 周亚芳. BRAF V600E 联合超声风险分层在 Bethesda III 类甲状腺结节的应用价值[D]. 南宁: 广西医科大学, 2019.

[9] 张波, 徐景竹, 吴琼. 2015 年美国甲状腺学会《成人甲状腺结节与分化型甲状腺癌诊治指南》解读: 超声部分[J]. 中国癌症杂志, 2016, 26(1): 19-24.

[10] 王怡. 美国放射学院与 Kwak 甲状腺影像报告与数据系统的比较 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2018.

[11] Zhang WB, Xu HX, Zhang YF, et al. Comparisons of ACR TI-RADS, ATA guidelines, Kwak TI-RADS, and KTA/KStHr guidelines in malignancy risk stratification of thyroid nodules [J]. Clin Hemorheol Microcirc, 2020, 75(2): 219-232.

[12] Trimboli P, Deandrea M, Mormile A, et al. American Thyroid Association ultrasound system for the initial assessment of thyroid nodules: use in stratifying the risk of malignancy of indeterminate lesions [J]. Head Neck, 2017, 40(4): 722-727.

[13] 李若喧, 慈霞, 王菲, 等. 超声引导下 FNAC 联合 BRAF V600E 基因突变检测诊断甲状腺乳头状癌及评估病情的研究进展 [J]. 临床超声医学杂志, 2019, 21(5): 366-368.

[14] Orchard GE, Wojcik K, Rickaby W, et al. Immunohistochemical detection of BRAF V600E mutation is a useful primary screening tool for malignant melanoma [J]. Br J Biomed Sci, 2019, 76(2): 77-82.

(收稿日期: 2020-03-14)

超声及影像学专业常用术语中英文对照

CDFI (color Doppler flow imaging) —— 彩色多普勒血流成像
 CT (computed tomography) —— 计算机断层成像
 CTA —— CT 血管造影
 PET (positron emission tomography) —— 正电子发射计算机断层显像
 DSA (digital subtraction angiography) —— 数字减影血管造影技术
 MRI (magnetic resonance imaging) —— 磁共振成像
 MRA (magnetic resonance angiography) —— 磁共振血管造影
 今后本刊将在文中直接使用以上专业术语的英文缩写, 不再注明英文全称。

本刊编辑部