

超声灰度比值鉴别甲状腺皱缩结节与甲状腺乳头状癌的临床价值

吕宁 唐丹丹 杨璐 刘媛媛 崔晓梅 黄声稀

摘要 **目的** 探讨超声灰度比值(UGSR)鉴别诊断甲状腺皱缩结节(CTN)与甲状腺乳头状癌(PTC)的临床应用价值。**方法** 选取在我院就诊的 CTN 患者 78 例(CTN 组)和 PTC 患者 86 例(PTC 组),应用二维超声获取结节位置和最大径,分析 C-TIRADS 阳性特征;使用 ImageJ 软件测量结节整体灰度值、内部灰度值及边缘灰度值,计算 UGSR,比较两组上述检查结果的差异。采用 Logistic 回归分析筛选鉴别 CTN 与 PTC 的独立影响因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析内部灰度值、边缘灰度值和 UGSR 鉴别 CTN 与 PTC 的诊断效能。采用重分类验证 UGSR 改善 C-TIRADS 阳性特征评分诊断 CTN 和 PTC 的准确率。**结果** CTN 组与 PTC 组内部灰度值、边缘灰度值及 UGSR 比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),两组整体灰度值、结节位置、最大径及 C-TIRADS 阳性特征比较差异均无统计学意义。Logistic 回归分析显示,UGSR 为鉴别 CTN 与 PTC 的独立影响因素($OR=1.015, P=0.007$)。ROC 曲线分析显示,UGSR 鉴别 CTN 与 PTC 的曲线下面积为 0.867,高于内部灰度值(0.652)和边缘灰度值(0.726),差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。重分类验证结果显示,UGSR 提高了 C-TIRADS 阳性特征评分诊断 CTN 和 PTC 的准确率,差异均有统计学意义($\chi^2=13.104, 17.519$, 均 $P < 0.05$)。**结论** UGSR 在鉴别诊断 CTN 与 PTC 中具有较好的临床应用价值,可有效提高 C-TIRADS 阳性特征评分的诊断准确率。

关键词 超声灰度比值;C-TIRADS;甲状腺皱缩结节;甲状腺乳头状癌;鉴别诊断

[中图分类号]R445.1;R736.1

[文献标识码]A

Clinical value of ultrasound grayscale ratio in distinguishing crumpled thyroid nodule from papillary thyroid carcinoma

LV Ning, TANG Dandan, YANG Lu, LIU Yuanyuan, CUI Xiaomei, HUANG Shengxi

Department of Special Diagnosis and Treatment, Eastern Theater Command General Hospital Qinhuai Medical Treatment Area of the Chinese People's Liberation Army, Nanjing 210000, China

ABSTRACT **Objective** To investigate the clinical application value of ultrasound grayscale ratio (UGSR) in distinguishing crumpled thyroid nodule (CTN) from papillary thyroid carcinoma (PTC). **Methods** Totally 78 CTN patients (CTN group) and 86 PTC patients (PTC group) in our hospital were selected. Two-dimensional ultrasound was used to obtain the nodule location and maximum diameter. C-TIRADS positive features were analyzed. ImageJ software was used to measure the overall grayscale value, internal grayscale value and edge grayscale value of nodules, UGSR was calculated. The differences of above examination were compared. Logistic regression analysis was used to screen the independent influencing factors for distinguishing CTN from PTC, receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the diagnostic performance of UGSR, internal gray value and edge gray value in differentiating CTN and PTC. UGSR was used to reclassify CTN and PTC, and its efficacy in improving the accuracy of C-TIRADS positive feature scores was evaluated. **Results** There were significant differences in internal gray value, marginal gray value and UGSR between CTN group and PTC group (all $P < 0.05$), while there were no significant differences in nodule location, maximum diameter, C-TIRADS positive features and overall gray value.

基金项目:国家自然科学基金面上项目(82171928)

作者单位:210000 南京市,中国人民解放军东部战区总医院秦淮医疗区特诊科(吕宁、唐丹丹、黄声稀);泰康仙林鼓楼医院超声科(杨璐、刘媛媛、崔晓梅)

通讯作者:黄声稀, Email: 13915948521@163.com

Logistic regression analysis showed that UGSR was an independent influencing factor for distinguishing CTN from PTC ($OR=1.015, P=0.007$). ROC curve analysis showed that the area under the curve of UGSR in distinguishing CTN from PTC was 0.867, and there were statistically significant differences compared with the internal grayscale value and the edge grayscale value (0.652 and 0.726, both $P<0.05$). The reclassification verification results showed that UGSR improved the accuracy of C-TIRADS positive feature score in the diagnosis of CTN and PTC, the differences were statistically significant ($\chi^2=13.104, 17.519$, both $P<0.05$). **Conclusion** UGSR has good efficacy in distinguishing CTN from PTC, and can effectively improve the accuracy of C-TIRADS feature score.

KEY WORDS Ultrasound grayscale ratio; C-TIRADS; Crumpled thyroid nodule; Papillary thyroid carcinoma; Differential diagnosis

甲状腺皱缩结节 (crumpled thyroid nodule, CTN) 是一类极易被误诊为甲状腺乳头状癌 (papillary thyroid carcinoma, PTC) 的良性结节^[1-2], 两者超声表现具有高度相似性, 鉴别诊断主要依赖病理结果, 因此可能导致 CTN 过度治疗^[3]。近年来, 随着高频超声的应用及 C-TIRADS 指南的逐步推广, 关于两者的鉴别诊断得到了越来越多的超声影像学证据支撑^[4-6]。但 C-TIRADS 未对结节回声标准进一步量化, 导致在缺乏病史资料时对两者的诊断存在一定主观性。有研究^[7]通过测量结节及周围正常甲状腺组织灰度值计算超声灰度比值 (ultrasound grayscale ratio, UGSR), 并以此鉴别结节性质, 但由于整体灰度值测量易受结节内部成分影响导致作用受限。因组织成分不同, CTN 和 PTC 在形成过程中其内部及边缘回声会出现肉眼无法分辨的差异, 而灰度分析可量化此细微差异并用于鉴别诊断。基于此, 本研究旨在探讨 UGSR 鉴别诊断 CTN 与 PTC 的临床价值, 为提高 C-TIRADS 阳性特征评分的诊断准确率提供依据。

资料与方法

一、研究对象

选取 2018 年 1 月至 2022 年 12 月在我院就诊的 CTN 患者 78 例 (CTN 组) 和 PTC 患者 86 例 (PTC 组), CTN 组中男 34 例, 女 44 例, 年龄 20~62 岁, 平均 (42.73±10.22) 岁, 结节最大径 (10.41±2.14) mm; PTC 组中男 32 例, 女 54 例, 年龄 18~59 岁, 平均 (40.59±8.41) 岁, 结节最大径 (11.55±1.98) mm。纳入标准: ①均为单发结节; ②结节最大径 5~20 mm; ③所有结节均经细针穿刺抽吸 (fine needle aspiration, FNA) 细胞学检查或手术病理证实; ④均行甲状腺相关实验室检查。排除标准: ①甲状腺功能异常且超声显示甲状腺呈弥漫性改变; ②既往接受结节热消融、硬化或药物治疗; ③囊性、囊实性结节或无法清晰显示边界的钙化结节; ④图像质量不佳。本研究经我院医学伦理委员会批准 [批

准号: (2020) 伦审论 (029) 号], 所有患者均签署知情同意书。

二、仪器与方法

1. 超声检查: 使用 GE Logiq E9 彩色多普勒超声诊断仪, 线阵探头, 频率 7~12 MHz。患者取仰卧位, 颈部过度伸展, 行横切面、纵切面扫查观察结节位置并测量其最大径。然后由两名具有 10 年甲状腺超声检查经验的医师对图像进行分析, 并根据 C-TIARDS 指南^[8]对结节阳性特征进行评分, 其中垂直位、实性、极低回声、微钙化及边缘模糊分别加 1 分, 彗星尾伪象则减 1 分, 随后计算总分, 无结节为 1 类 (恶性风险 0), -1 分为 2 类 (恶性风险 0), 0 分为 3 类 (恶性风险 <2%), 1 分为 4A 类 (恶性风险 2%~10%), 2 分为 4B 类 (恶性风险 >10%~50%), 3~4 分为 4C 类 (恶性风险 >50%~90%), 5 分为 5 类 (恶性风险 >90%)。使用 ImageJ 软件测量结节整体、内部及边缘灰度值 (保证取样点深度一致), 内部及边缘灰度值测量选取直径 3 mm 的圆形取样框, 整体灰度值测量取样框则包括整个结节区域 (图 1), 均重复测量 3 次取平均值, 然后计算 UGSR, 公式为: $UGSR=内部灰度值/边缘灰度值$ 。

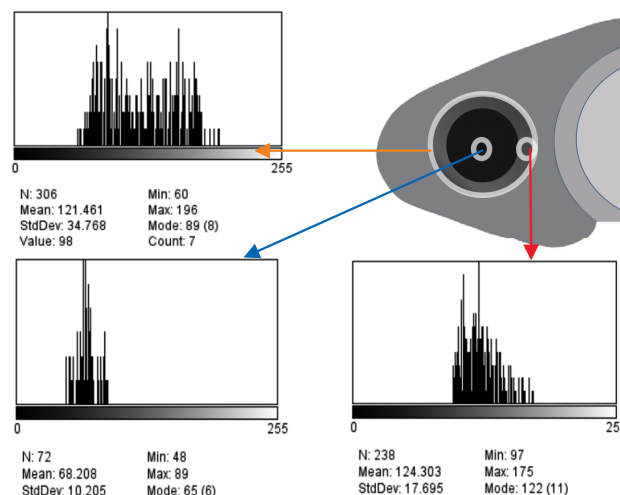


图 1 甲状腺结节灰度值测量图。蓝色箭头、红色箭头、橙色箭头分别示内部灰度值、边缘灰度值和整体灰度值

2. 实验室检查:所有患者均于入院当日抽取空腹静脉血,检测游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)、促甲状腺激素(TSH)、甲状腺球蛋白(Tg)、甲状腺球蛋白抗体(TgAb)、抗甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)、促甲状腺受体抗体(TRAb)。

三、统计学处理

应用SPSS 26.0统计软件,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用两样本 t 检验;计数资料以例表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用Logistic回归分析筛选鉴别CTN与PTC的独立影响因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析内部灰度值、边缘灰度值和UGSR鉴别CTN与PTC的诊断效能,曲线下面积(AUC)比较采用Delong检验。采用重分类验证UGSR改善C-TIRADS阳性特征评分诊断CTN和PTC的准确率。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、两组基线资料和实验室指标比较

表1 CTN组与PTC组基线资料和实验室指标比较

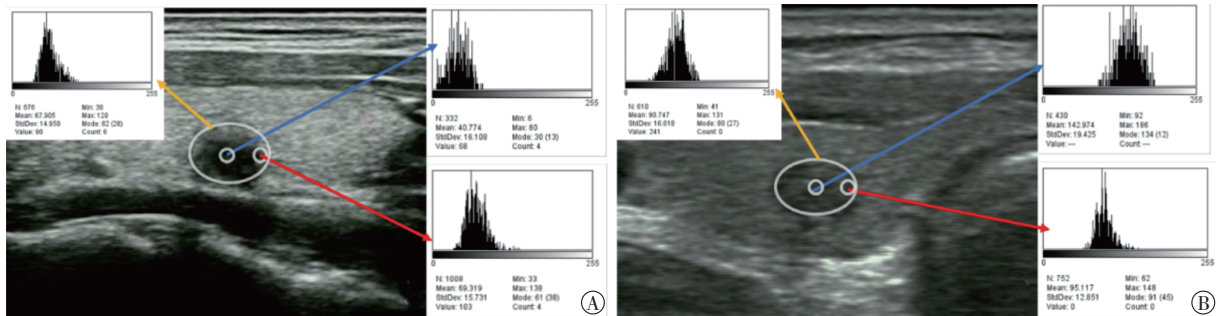
组别	基线资料			实验室指标					
	男/女(例)	年龄(岁)	FT3(pmol/L)	FT4(pmol/L)	TSH(μ U/ml)	Tg(ng/ml)	TPOAb(U/L)	TRAb(U/ml)	TgAb(U/ml)
PTC组(86)	32/54	40.59 \pm 8.41	5.16 \pm 1.32	15.84 \pm 3.38	0.98 \pm 0.25	8.49 \pm 1.49	0.86 \pm 0.17	1.04 \pm 0.23	27.18 \pm 4.41
CTN组(78)	34/44	42.73 \pm 10.22	5.79 \pm 1.58	15.49 \pm 4.01	0.88 \pm 0.22	7.98 \pm 1.45	0.92 \pm 0.19	1.14 \pm 0.21	26.82 \pm 4.67
t/χ^2 值	0.692	0.558	0.684	0.418	0.435	0.722	0.917	0.950	0.315
P 值	0.405	0.269	0.446	0.533	0.565	0.251	0.126	0.195	0.728

FT3:游离三碘甲状腺原氨酸;FT4:游离甲状腺素;TSH:促甲状腺激素;Tg:甲状腺球蛋白;TPOAb:抗甲状腺过氧化物酶抗体;TRAb:促甲状腺受体抗体;TgAb:甲状腺球蛋白抗体

表2 CTN组与PTC组超声检查结果比较

组别	整体灰度值	内部灰度值	边缘灰度值	UGSR	结节位置(例)			结节最大径(mm)	C-TIRADS阳性特征(例)				
					左叶	右叶	峡部		垂直位	实性	极低回声	边缘模糊	微钙化
PTC组(86)	62.17 \pm 9.69	45.43 \pm 7.72	66.57 \pm 10.84	0.70 \pm 0.18	41	38	7	11.55 \pm 1.98	52	82	70	62	72
CTN组(78)	60.85 \pm 10.03	63.28 \pm 11.66	47.67 \pm 8.84	1.29 \pm 0.28	39	35	4	10.41 \pm 2.14	44	69	66	45	60
t/χ^2 值	0.985	8.452	12.282	10.314	0.603			0.357	0.277	2.658	3.300	2.940	1.204
P 值	0.157	0.028	0.015	<0.001	0.740			0.442	0.599	0.103	0.055	0.086	0.273

UGSR:超声灰度比值



A: PTC患者(女,51岁),UGSR为0.588;B:CTN患者(男,42岁),UGSR为1.500

图2 两组甲状腺结节灰度值测量图

CTN组与PTC组基线资料和实验室指标比较差异均无统计学意义。见表1。

二、两组超声检查结果比较

CTN组与PTC组内部灰度值、边缘灰度值及UGSR比较差异均有统计学意义(均 $P<0.05$);两组整体灰度值、结节位置、结节最大径及C-TIRADS阳性特征比较差异均无统计学意义。见表2和图2。

三、Logistic回归分析

以结节性质为因变量(PTC=0,CTN=1),内部灰度值、边缘灰度值和UGSR为自变量进行Logistic回归分析,结果显示UGSR为鉴别CTN与PTC的独立影响因素($OR=1.015,P=0.007$)。见表3。

四、ROC曲线分析

UGSR鉴别CTN与PTC的曲线下面积为0.867,高于内部灰度值(0.652)和边缘灰度值(0.726),差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。见图3。

五、重分类验证

重分类验证结果显示,78例CTN中有15例

表3 鉴别CTN与PTC的Logistic回归分析

变量	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	P值	OR值及其95%可信区间
内部灰度值	-0.004	0.011	0.332	0.160	0.996(0.980~1.013)
边缘灰度值	0.003	0.064	0.574	0.128	1.003(0.989~1.016)
UGSR	0.015	0.030	5.036	0.007	1.015(0.995~1.026)
常数项	-5.065	2.029	6.235	0.013	0.006(0.001~0.011)

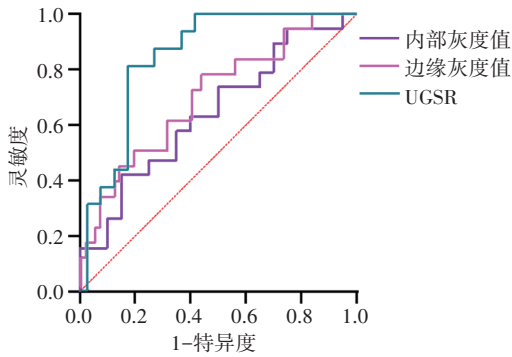


图3 内部灰度值、边缘灰度值及UGSR鉴别CTN与PTC的ROC曲线图

C-TIRADS阳性特征评分 ≥ 1 分,使用UGSR分析后仅3例仍然误诊,纠正率为80.0%;86例PTC中有9例C-TIRADS阳性特征评分为0分,使用UGSR分析后仅2例仍然误诊,纠正率为77.8%。与仅使用C-TIRADS阳性特征评分比较,UGSR提高了C-TIRADS阳性特征评分诊断CTN和PTC的准确率,差异均有统计学意义($\chi^2=13.104, 17.519$,均 $P<0.05$)。见表4,5。

表4 C-TIRADS联合UGSR对PTC的重分类验证 例

C-TIRADS	C-TIRADS联合UGSR		合计
	0分	≥ 1 分	
0分	2	7	9
≥ 1 分	0	77	77
合计	2	84	86

UGSR:超声灰度比值

表5 C-TIRADS联合UGSR对CTN的重分类验证 例

C-TIRADS	C-TIRADS联合UGSR		合计
	0分	≥ 1 分	
0分	63	0	63
≥ 1 分	12	3	15
合计	75	3	78

UGSR:超声灰度比值

讨 论

目前,超声是鉴别甲状腺结节良恶性的首选方法,随着C-TIRADS指南的应用,基于声像图特征的结节分级逐渐标准化。研究^[9]显示,C-TIRADS阳性特征可有效鉴别甲状腺囊性及囊实性结节吸收机化后的皱缩结节(即CTN)与PTC,但由于诊断医师经验和超声仪器分辨率的限制,其识别C-TIRADS阳性特征

的准确性亦存在较大差异^[10-11]。本研究结果显示,CTN与PTC的C-TIRADS阳性特征比较差异均无统计学意义,原因可能为入组PTC的垂直位及微钙化征象占比均较高,且边缘微浸润与CTN低回声晕使结节边缘特征亦难以区别,加之CTN内部囊性成分吸收彻底使结节内部更为实性化,导致无法准确识别两者回声差异。图像灰度值的本质是对图像中每个像素点亮度的量化。虽然基于整体灰度值与周围正常组织灰度值比值的对照研究已在临床广泛开展,但诊断效能参差不齐^[12-14],原因在于整体灰度值受病灶内部成分的影响较大,无法反映局部细微病理变化。本研究优化了既往使用的整体与周围正常组织灰度比值法,提出了内部与边缘灰度值比值法,不仅考虑了病灶本身复杂的病理属性,还能有效鉴别CTN与PTC,且联合C-TIRADS阳性特征评分可提高其诊断准确率。

既往研究^[15-16]显示,PTC超声造影表现为高增强,而CTN以周边增强为主,内部增强程度低于PTC或无增强,显示出良好的区分度。然而,考虑到不同患者对造影剂的耐受性及造影剂价格较高,在基层医学中心存在一定的推广难度,且对操作医师的水平要求较高。本研究首次采用基于二维灰阶声像图特征分析的病灶多区域对比法,即利用结节内部及边缘灰度值差异计算UGSR以进行鉴别诊断,结果显示两组内部灰度值、边缘灰度值及UGSR比较差异均有统计学意义(均 $P<0.05$);Logistic回归分析进一步显示仅UGSR为鉴别CTN与PTC的独立影响因素($OR=1.015, P=0.007$);ROC曲线分析显示,UGSR鉴别CTN与PTC的曲线下面积高于内部灰度值和边缘灰度值,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),与既往研究^[17]结果一致。本研究结果还发现两组结节整体灰度值比较差异无统计学意义。从病理上分析,CTN是囊性或囊实性结节内囊性成分逐渐吸收浓缩而实性化的过程,原有囊壁亦随之出现扭曲、塌陷及向内收缩,而结节边缘因炎性反应出现带状低回声^[18]。此病理变化使结节由原先内部回声低于边缘回声转变为内部回声高于边缘回声。与CTN相同,PTC声像图表现亦以实性低回声或极低回声为主,但由于PTC的恶性肿瘤属性,肿瘤组织不断向周边正常甲状腺组织浸润,形成结节边缘特有的“毛刺”征^[19]。由于该区域由肿瘤组织低回声与正常甲状腺组织等回声混合交织而成,导致结节边缘与内部产生了视觉差异。

目前,C-TIRADS已成为国内评估甲状腺结节性质的重要方法,并具有较好的临床价值^[20]。本研究结果显示,使用UGSR联合C-TIRADS阳性特征评

分诊断 CTN 和 PTC 均较单独使用 C-TIRADS 的准确率更高(均 $P < 0.05$)。分析原因为: C-TIRADS 是基于传统二维声像图特征进行判断,并未对病灶的形成过程和病理变化规律进行深度挖掘,且受限于仪器分辨率,肉眼难以获取更多有效证据。值得注意的是,UGSR 联合 C-TIRADS 阳性特征评分诊断 CTN 和 PTC 仍存在误诊病例,提示该方法需进一步优化。

本研究的局限性:①纳入结节最大径均 ≥ 5 mm,对于较小的 CTN 或 PTC 未进一步研究;②由于排除了存在弥漫性病变背景的结节,故未分析甲状腺功能在 UGSR 鉴别 CTN 与 PTC 中的影响;③纳入的 CTN 缺乏手术组织学病理结果,以 FNA 细胞学检查结果为主,可能会出现假阴性;④为单中心回顾性研究,今后应行多中心、前瞻性研究进一步验证 UGSR 的临床价值。

综上所述,UGSR 在 CTN 与 PTC 鉴别诊断中具有较好的临床应用价值,有效提高了 C-TIRADS 阳性特征评分的诊断准确率,且该方法简单易行,避免了不必要的穿刺活检,为临床鉴别诊断提供了新的思路。

参考文献

- [1] Yang JR, Song Y, Xue SS, et al. Suggested amendment of TI-RADS classification of thyroid nodules by shear wave elastography[J]. *Acta Radiol*, 2020, 61(8): 1026-1033.
- [2] Richman DM, Benson CB, Doubilet PM, et al. Assessment of American College of Radiology Thyroid Imaging Reporting and Data System (TI-RADS) for Pediatric Thyroid Nodules[J]. *Radiology*, 2020, 294(2): 415-420.
- [3] Wildman TB, Buda M, Hoang JK, et al. Using artificial intelligence to revise ACR TI-RADS risk stratification of thyroid nodules: diagnostic accuracy and utility[J]. *Radiology*, 2019, 292(1): 112-119.
- [4] Han ZJ, Lei ZK, Li MK, et al. Differential diagnosis value of the ultrasound gray scale ratio for papillary thyroid microcarcinomas and micronodular goiters [J]. *Quant Imaging Med Surg*, 2018, 8(5): 507-513.
- [5] Lei ZK, Li MK, Luo DC, et al. The clinical significance of ultrasound grayscale ratio in differentiating markedly hypoechoic and anechoic minimal thyroid nodules [J]. *J Cancer Res Ther*, 2018, 14(7): 1567-1571.
- [6] Chen XY, Gao M, Hu LF, et al. The diagnostic value of the ultrasound gray scale ratio for different sizes of thyroid nodules [J]. *Cancer Med*, 2019, 8(18): 7644-7649.
- [7] Han Z, Feng N, Lu Y, et al. A control study on the value of the ultrasound grayscale ratio for the differential diagnosis of thyroid micropapillary carcinoma and micronodular goiter in two medical centers [J]. *Front Oncol*, 2021, 11(1): 625238.
- [8] 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.
- [9] 仲艳密, 吴琼, 初旭, 等. 甲状腺木乃伊结节的病理基础及超声研究进展 [J]. *青岛大学学报(医学版)*, 2021, 57(3): 463-466.
- [10] Tan XQ, Qian LX, Wang YH. Distinguishing mummified thyroid nodules from malignant thyroid nodules [J]. *Medical Ultrasonography*, 2019, 21(3): 251-256.
- [11] Zhao LQ, Zhou TH, Zhang WH, et al. Blood immune indexes can predict lateral lymph node metastasis of thyroid papillary carcinoma [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13(8): 995630.
- [12] Qian B, Guo S, Zhou J, et al. Intraglandular dissemination is a risk factor for lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: a propensity score matching analysis [J]. *Gland Surg*, 2021, 10(12): 3169-3180.
- [13] Chen SJ, Tang K, Gong Y, et al. Value of contrast-enhanced ultrasound in mummified thyroid nodules [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13(3): 850698.
- [14] Li W, Qiu SS, Ren L, et al. Ultrasound and contrast-enhanced ultrasound characteristics associated with cN1 and microscopic pN1 in papillary thyroid carcinoma [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12(1): 810630.
- [15] Parvathareddy SK, Siraj AK, Ahmed SO, et al. Risk factors for central lymph node metastases and benefit of prophylactic central lymph node dissection in middle eastern patients with cN0 papillary thyroid carcinoma [J]. *Front Oncol*, 2021, 11(1): 819824.
- [16] Mu YR, Song FL, Yuan K, et al. A comprehensive risk assessment and stratification model of papillary thyroid carcinoma based on the autophagy-related lncRNAs [J]. *Front Oncol*, 2021, 11(2): 771556.
- [17] Kim D, Yu J, Kim J, et al. Use of long non-coding RNAs for the molecular diagnosis of papillary thyroid cancer [J]. *Front Oncol*, 2022, 12(9): 924409.
- [18] Chen L, Chen LZ, Liang ZW, et al. Value of contrast-enhanced ultrasound in the preoperative evaluation of papillary thyroid carcinoma invasiveness [J]. *Front Oncol*, 2021, 11(1): 795302.
- [19] Ye J, Feng JW, Wu WX, et al. Papillary thyroid microcarcinoma: a nomogram based on clinical and ultrasound features to improve the prediction of lymph node metastases in the central compartment [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12(1): 770824.
- [20] Tan L, Ji J, Sharen G, et al. Related factor analysis for predicting large-volume central cervical lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13(8): 935559.

(收稿日期: 2023-09-13)