

甲状腺结节超声特征参数对细针穿刺诊断效能影响的分析

彭婵娟, 杨琛, 时开元, 冯娜, 潘蔚芸

浙江省肿瘤医院超声科, 浙江 杭州 310022

摘要:目的 探讨甲状腺结节超声特征参数大小、钙化对超声引导下细针穿刺抽吸(ultrasound-guided fine-needle aspiration, US-FNA)诊断效能的影响。方法 回顾性分析2012~2014年行US-FNA的614例患者,根据结节最大径分为A组(≤ 5 mm)、B组(5~10 mm)、C组(> 10 mm),以及根据钙化类型分为N组(无钙化)、Mi组(微钙化)、Ma组(粗钙化)。以Bethesda System评估US-FNA结果,同时应用受试者工作特征曲线(ROC)评价诊断效果。结果 ①A组FNA诊断甲状腺癌敏感性、特异性、准确率、阳性预测值、阴性预测值分别为92.1%、96.6%、94.0%、97.2%、90.3%;B组分别为91.1%、95.3%、93.0%、96.3%、89.1%;C组分别为93.6%、96.2%、95.1%、94.8%、95.2%,3组间敏感性、特异性、准确率、阳性预测值、阴性预测值比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。N组FNA诊断甲状腺癌敏感性、特异性、准确率、阳性预测值、阴性预测值分别为90.9%、96.3%、93.6%、96.3%、90.9%;Mi组分别为93.5%、92.1%、93.0%、95.1%、89.7%;Ma组分别为96.6%、97.1%、96.8%、96.6%、97.1%,3组间各值比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。②A、B、C组的ROC曲线下面积AUC分别为0.94、0.93、0.95,N、Mi、Ma组分别为0.94、0.93、0.97。结论 US-FNA对于大小不限、有无钙化的甲状腺结节均具有较高的诊断价值。

关键词:超声引导;细针穿刺抽吸;甲状腺结节;大小;钙化

中图分类号: R445.1 R581.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2016)09-1537-04

DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.2016.09.035

Analysis of diagnostic efficacy of fine-needle aspiration for ultrasonic parameters of thyroid nodules PENG Chan-juan, YANG Chen, SHI Kai-yuan, et al. Department of Ultrasonography, Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China

Abstract: Objective To investigate diagnostic effectiveness of ultrasound-guided fine-needle aspiration (US-FNA) for the sonographic features of thyroid nodules like size and calcification. **Methods** A retrospective analysis of the clinical patients of 614 thyroid nodules from 2012 to 2014. According to the maximal diameter of thyroid nodules, the nodules were divided into group A (≤ 5 mm), B (5-10 mm), and C (> 10 mm), and according to the calcification, the nodules were divided into group N (no calcification), group Mi (Microcalcification) and group Ma (Macrocalcification). By the Bethesda System, $>$ grade IV was the malignant cytologic criteria for diagnosis of thyroid nodules. At the same receiver operating characteristic curve was to evaluate the diagnosis of size and calcification between groups. **Results** ① In group A, the sensitivity, specificity, accuracy, positive predictive value, and negative predictive value of US-FNA were 92.1%, 96.6%, 94.0%, 97.2%, and 90.3%. In group B, they were 91.1%, 95.3%, 93.0%, 96.3%, and 89.1%. In group C, they were 93.6%, 96.2%, 95.1%, 94.8% and 95.2%, respectively. The sensitivity, specificity, accuracy, positive predictive value, and negative predictive value of the three groups showed no significant difference ($P > 0.05$). In group N, they were 90.9%, 96.3%, 93.6%, 96.3% and 90.9%. In group Mi, they were 93.5%, 92.1%, 93.0%, 95.1% and 89.7%, and in group Ma, they were 96.6%, 97.1%, 96.8%, 96.6% and 97.1%, respectively. The three groups also show no significant difference ($P > 0.05$). ② AUC of group A, B, and C were 0.94, 0.93, and 0.95, while group N, Mi, and Ma were 0.94, 0.93, and 0.97. **Conclusion** US-FNA is not limited to the size, calcification of thyroid nodules, but have high diagnostic value.

Key words: Ultrasound-guided; Fine-needle aspiration; Thyroid nodule; Size; Calcification

目前,超声引导下细针穿刺抽吸(ultrasound-guided fine-needle aspiration, US-FNA)对甲状腺结节大小的适用标准至今仍有争议^[1-2]。同时根据穿刺经验,有钙化的甲状腺结节,无论是微钙化还是粗钙化穿刺难度均较大,且不满意率较高,但文献报道^[3]微钙化是恶性结节的常见超声征象,粗钙化也不能排除恶性可能。本文拟探讨甲状腺结节大小、钙化对US-FNA诊断效能的影响。

1 资料与方法

1.1 临床资料 收集2012~2014年在我院行US-FNA检查的甲状腺结节患者,纳入标准:①细胞学阳性,结节均手术病理证实;②细胞学阴性,结节手术病理证实或超声随访1年以上^[4]。最终纳入614例,男性131例,女性483例,年龄19~84岁,平均(48.4 \pm 11.6)岁。结节长径2~57 mm,平均(9.8 \pm 7.1)mm。

1.2 研究方法 采用GE Logiq E9彩色多普勒超声诊断仪,探头频率6~15 MHz。常规扫查甲状腺,观察记

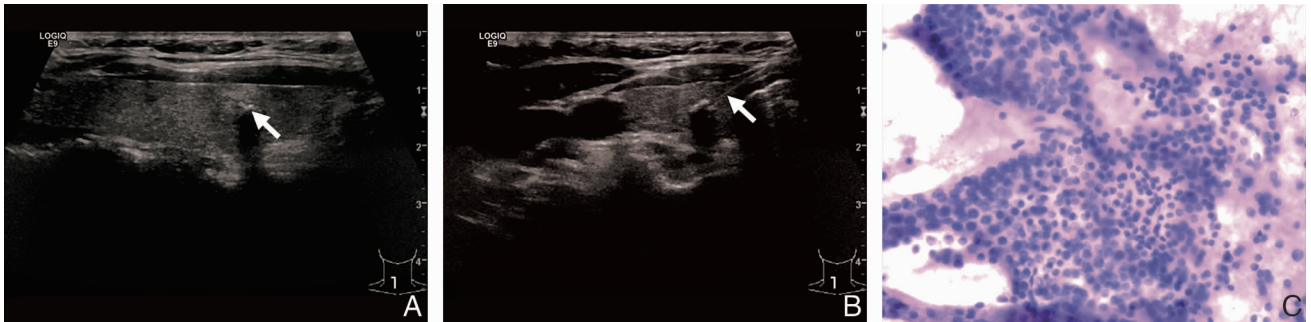
基金项目:浙江省医药卫生科技计划项目(2015KYB057)

通信作者:杨琛, E-mail: carrye918@sina.com

录结节的最大径。根据 Kwak JY 等^[5] 建议对纵横比 > 1、内部砂粒样钙化等特征的结节行 US-FNA 检查。

US-FNA 检查:患者仰卧位,充分暴露颈前区。常规消毒,超声引导下用一次性针筒穿入甲状腺结节内,

多方向多角度反复提插(见图1)。每个结节穿刺2~5次,穿刺过程由2位具有US-FNA 2年以上经验的医师完成,行盲法检查,但均需对检查结节明确定位。



注:图1A为甲状腺右叶结节,内见强回声光斑(箭头示结节);图1B为穿刺过程图(箭头示穿刺针);图1C为穿刺病理图(HE染色,×200),穿刺结果:良性病变,结节性甲状腺肿(Bethesda System分类II类)。

图1 甲状腺右叶结节穿刺图

细胞学分类参照(the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology, BSTC)分类^[6] 标准,分为 I ~ VI 类:分别为标本无法诊断或不满意;良性病变;意义不明的细胞非典型病变或意义不明的滤泡性病变;滤泡性肿瘤或可疑滤泡性肿瘤;可疑恶性肿瘤;恶性肿瘤;将后两者作为甲状腺结节 FNA 恶性的诊断标准。

1.3 统计学方法 使用 SPSS 19.0 统计学软件进行统计学分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示。分别计算不同分组 US-FNA 诊断甲状腺癌的敏感性、特异性、准确率、阳性预测值、阴性预测值,并采用配对 χ^2 及 Fisher 精确检验进行两两比较, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。ROC 曲线下面积(AUC)用于评价 US-FNA 诊断准确性, $0.50 < AUC \leq 0.70$ 为诊断准确性低, $0.70 < AUC \leq 0.90$ 为诊断准确性中等, $AUC > 0.90$ 为诊断准确性高。

2 结果

2.1 不同大小分组甲状腺结节 US-FNA 的诊断效能比较 将结节按照最大径的不同分为 A 组(≤ 5 mm)、B 组(5 ~ 10 mm)和 C 组(> 10 mm), A、B、C 3 组间敏感性、特异性、准确率、阳性预测值、阴性预测值差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表1。

表1 不同大小分组 US-FNA 诊断甲状腺结节良恶性价值比较及一致性比较(%)

组别	结节数(个)	US-FNA	病理结果(个)		敏感性	特异性	准确率	阳性预测值	阴性预测值
			恶性	良性					
A 组	134	阳性	70	2	92.1	96.6	94.0	97.2	90.3
		阴性	6	56					
B 组	298	阳性	154	6	91.1	95.3	93.0	96.3	89.1
		阴性	15	123					
C 组	182	阳性	73	4	93.6	96.2	95.1	94.8	95.2
		阴性	5	100					
χ^2 值					0.38	0.19	0.87	0.65	3.10
P 值					0.83	1.00	0.65	0.80	0.21

2.2 不同钙化类型分组甲状腺结节 US-FNA 的诊断效能比较 将结节按照钙化类型分为 N 组(无钙化)、

Mi 组(微钙化^[7], 钙化直径 < 1 mm)和 Ma 组(粗钙化, 钙化直径 > 1 mm), N、Mi、Ma 3 组间敏感性、特异性、准确率、阳性预测值、阴性预测值差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表2。

表2 不同钙化类型分组 US-FNA 诊断甲状腺结节良恶性价值及一致性比较(%)

组别	结节数(个)	US-FNA	病理结果(个)		敏感性	特异性	准确率	阳性预测值	阴性预测值
			恶性	良性					
N 组	451	阳性	211	8	90.9	96.3	93.6	96.3	90.9
		阴性	21	211					
Mi 组	100	阳性	58	3	93.5	92.1	93.0	95.1	89.7
		阴性	4	35					
Ma 组	63	阳性	28	1	96.6	97.1	96.8	96.6	97.1
		阴性	1	33					
χ^2 值					0.88	1.74	1.14	0.49	1.43
P 值					0.66	0.41	0.56	0.89	0.47

2.3 不同大小分组下不同钙化类型的甲状腺结节 US-FNA 诊断效能比较 在甲状腺结节按照大小分组的基础上,再按钙化类型分为 A1(无)、A2(微)、A3(粗);B1(无)、B2(微)、B3(粗);C1(无)、C2(微)、C3(粗)。A1、A2、A3 三组间敏感性、特异性、准确率、阳性预测值、阴性预测值比较,经 Fisher 精确检验, $P > 0.05$;B1、B2、B3 3 组间比较, $P > 0.05$;C1、C2、C3 三组间比较, $P > 0.05$,各组间差异均无统计学意义,详见表3。

2.4 ROC 曲线 ROC 曲线下面积 AUC 评价 US-FNA 诊断准确性统计结果见图2、表4。由表4可见,各组 US-FNAB 诊断效能 AUC 均 > 0.90 ,准确性较高,各组间 95% CI 均重合,各组间差异无统计学意义。

3 讨论

临床上 FNA 一般通过触诊或超声引导完成。但在抽样困难时,如结节不可触及、过小、病变向后或对成分复杂的混合性结节采样时,US-FNA 更为优越,可以做到准确定位,获得满意标本。国内外研究表明^[8],获取满意标本是防止甲状腺结节 FNA 假阴性诊断的

先决条件。由于二维和彩色血流的结合使超声引导的穿刺针较好的避开结节内囊性液区和血管丰富区,提高了样本中的滤泡细胞数量,容易获取满意标本。本研究中总体样本的 Bethesda System I 类为 7.7%, 敏

感性(92.0%)、特异性(95.5%)、准确率(93.8%)、阳性预测值(96.1%)、阴性预测值(91.5%)均较高, ROC 曲线下面积为 0.94, 结果与国内外相关研究报告相符^[5,9]。

表 3 不同大小分组下不同钙化类型甲状腺结节 US-FNA 诊断价值及一致性比较

组别	结节数(个)	US-FNA	病理结果(个)		敏感性(%)	特异性(%)	准确率(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)
			恶性	良性					
A1 组	110	阳性	57	1	90.5	97.9	93.6	98.3	88.5
		阴性	6	46					
A2 组	17	阳性	10	1	100.0	85.7	94.1	90.9	100.0
		阴性	0	6					
A3 组	7	阳性	3	0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
		阴性	0	4					
B1 组	210	阳性	110	4	90.2	95.5	92.4	96.5	87.5
		阴性	12	84					
B2 组	55	阳性	31	1	93.9	95.5	94.5	96.9	91.3
		阴性	2	21					
B3 组	33	阳性	13	1	92.9	94.7	93.9	92.9	94.7
		阴性	1	18					
C1 组	131	阳性	44	3	93.6	96.4	95.4	93.6	96.4
		阴性	3	81					
C2 组	28	阳性	17	1	89.5	88.9	89.3	94.4	80.0
		阴性	2	8					
C3 组	23	阳性	12	0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
		阴性	0	11					

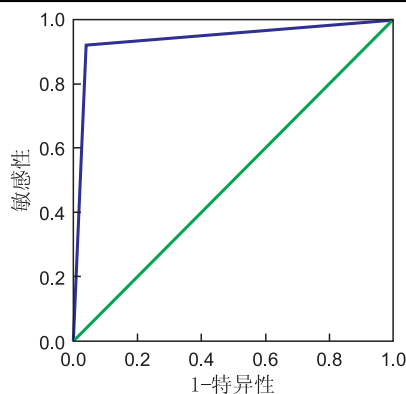


图 2 US-FNA 诊断效能 ROC 曲线及 AUC

表 4 不同大小、钙化类型分组下 ROC 曲线的诊断价值比较

组别	ROC 曲线下面积(AUC)	95% CI
A 组	0.94	0.90 ~ 0.99
B 组	0.93	0.90 ~ 0.97
C 组	0.95	0.91 ~ 0.99
N 组	0.94	0.91 ~ 0.96
Mi 组	0.93	0.87 ~ 0.99
Ma 组	0.97	0.92 ~ 1.00
总	0.94	0.92 ~ 0.96

注: A、B、C 3 组间比较差异无统计学意义, N、Mi、Ma 3 组间比较差异无统计学意义。

甲状腺结节大小被认为是导致标本不满意的重要原因之一, 结节过小不利于定位及进针。因此甲状腺小结节是否适用于 US-FNA 争议的焦点主要是 Bethesda System I 类比例较高。Moon HJ 等^[10]研究发现, 随着结节的增大标本不满意发生率下降, 6 mm 可作为临界值, <6 mm 结节的不满意发生率约 20.8%。Shrestha M 等^[11]将结节分为 0.5 ~ 0.9 cm、1.0 ~ 3.9 cm、≥

4.0 cm 3 组, 认为 <1.0 cm 的结节 US-FNA 有更高的假阴性率。而本研究中 A、B 和 C 3 组间敏感性、特异性、准确率、阳性预测值、阴性预测值均较高, 3 组 AUC 也均较高, 穿刺不满意率均在 10% 左右, 表明甲状腺小结节同样适用于 US-FNA。

在细针穿刺检查中, 与大小标准相比, 结节声像图特征在选择穿刺目标结节方面更有价值, 但这些指标在良恶性结节中均有交叉重叠, 单一指标评估良恶性易导致较高的假阳性率。本研究另外将甲状腺结节大小、钙化放在一起分组, 分为 9 组, 各组间差异也无统计学意义, 与 Ha EJ 等^[12]研究结果类似, 认为钙化并不影响甲状腺 US-FNA 的不满意率。Grani G 等^[13]的研究也表明, 甲状腺穿刺满意率与结节 <10 mm 有关, 与钙化类型无关。

本研究的主要局限性是本组资料 US-FNA 阴性预测值较高, 这可能是由于作者把随访 1 年以上的细胞学阴性结节判定为良性。甲状腺癌的恶性程度低, 生长缓慢, 由于随访时间较短, 这部分结节仍不能排除假阴性的存在。另外本实验的样本量较小, 进一步扩大样本量可以更好地研究甲状腺穿刺的影响因素。

US-FNA 作为安全、准确、微创的诊断技术在国内外甲状腺领域已逐渐被重视。虽然甲状腺结节过小或钙化会导致细胞学检查无法诊断, 但不满意率不高, 因此不会降低 US-FNA 诊断的敏感性及准确率。本研究认为超声引导下的细针穿刺活检对于大小不限、有无钙化的甲状腺结节均有较高的诊断价值。 (下转第 1556 页)

- [16] Miza KA, Tisdale MJ. Functional identity of receptors for proteolysis-inducing factor on human and murine skeletal muscle[J]. *Br J Cancer*, 2014, 111(5):903-908.
- [17] Peyta L, Jarnouen K, Pinault M, et al. Regulation of hepatic cardiolipin metabolism by TNF α ; Implication in cancer cachexia[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1851(11):1490-1500.
- [18] Yamashita AS, das Neves RX, Rosa-Neto JC, et al. White adipose tissue IFN- γ expression and signalling along the progression of rodent cancer cachexia[J]. *Cytokine*, 2016. doi:10.1016/j.cyt.2016.02.015.
- [19] Sukari A, Muqbil I, Mohammad RM, et al. F-BOX proteins in cancer cachexia and muscle wasting: Emerging regulators and therapeutic opportunities[J]. *Semin Cancer Biol*, 2016, 36:95-104.
- [20] Ben-Nissan G, Sharon M. Regulating the 20 s proteasome ubiquitin-independent degradation pathway [J]. *Biomolecules*, 2014, 4(3):862-884.
- [21] Zhang G, Lin RK, Kwon YT, et al. Signaling mechanism of tumor cell-induced up-regulation of E3 ubiquitin ligase UBR2[J]. *FASEB J*, 2013, 27(7):2893-2901.
- [22] Zimmers TA, Fishel ML, Bonetto A. STAT3 in the Systemic Inflammation of Cancer Cachexia[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2016, 54:28-41.
- [23] Hatanaka M, Konishi M, Ishida J, et al. Novel mechanism of ghrelin therapy for cachexia[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2015, 6(4):393.
- [24] Terawaki K, Sawada Y, Kashiwase Y, et al. New cancer cachexia at model generated by implantation of a peritoneal dissemination-derived human stomach cancer cell line[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2014, 306(4):373-387.
- [25] Tsubouchi H, Yanagi S, Miura A, et al. Ghrelin relieves cancer cachexia associated with the development of lung adenocarcinoma in mice[J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 15(743):1-10.
- [26] Pietra C, Takeda Y, Tazawa-Ogata N, et al. Anamorelin HCl (ONO-7643), a novel ghrelin receptor agonist, for the treatment of cancer anorexia-cachexia syndrome: preclinical profile[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2014, 5(4):329-337.
- [27] Northrop R, Kuroda K, Duus EM, et al. Effect of ghrelin and anamorelin (ONO-7643), a selective ghrelin receptor agonist, on tumor growth in a lung cancer mouse xenograft model [J]. *Support Care Cancer*, 2015, 21(91):2409-2415.
- [28] Garcia JM, Friend J, Allen S. Therapeutic potential of anamorelin, a novel, orally available ghrelin mimetic, in patients with cancer-related cachexia: a multicenter, randomized, double-blind, crossover, pilot study[J]. *Support Care Cancer*, 2013, 21(1):129-131.
- [29] Du L, Yang YH, Wang YM, et al. EPA-enriched phospholipids ameliorate cancer-associated cachexia mainly via inhibiting lipolysis[J]. *Food Funct*, 2015, 6(12):3652-3662.
- [30] Michalak KP, Maćkowska-Kędziora A, Sobolewski B, et al. Key Roles of Glutamine Pathways in Reprogramming the Cancer Metabolism [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2014, 105(3):601-610.
- [31] Alves CR, da Cunha TF, da Paixão NA, et al. Aerobic exercise training as therapy for cardiac and cancer cachexia[J]. *Life Sci*, 2015, 15(125):9-14.

(本文编辑:陈子康)

收稿日期:2016-02-04

(上接第1539页)

参考文献

- [1] Samulski TD, Shutty C, Livolsi VA, et al. The reliability of thyroid nodule ultrasound features and size to predict malignancy in fine needle aspiration specimens; Practical utility for the evaluating pathologist [J]. *Diagn Cytopathol*, 2015, 43(6):471-477.
- [2] Jo VY, Renshaw AA, Krane JF. Relative sensitivity of thyroid fine-needle aspiration by tumor type and size[J]. *Diagn Cytopathol*, 2013, 41(10):871-875.
- [3] Lee J, Lee SY, Cha SH, et al. Fine-needle aspiration of thyroid nodules with macrocalcification[J]. *Thyroid*, 2013, 23(9):1106-1112.
- [4] Anderson TJ, Atalay MK, Grand DJ, et al. Management of nodules with initially nondiagnostic results of thyroid fine-needle aspiration; can we avoid repeat biopsy[J]. *Radiology*, 2014, 272(3):777-784.
- [5] Jin YK. Indications for Fine Needle Aspiration in Thyroid Nodules [J]. *Endocrinol Metab*, 2013, 28(2):81-85.
- [6] Na DG, Kim JH, Sung JY, et al. Core-needle biopsy is more useful than repeat fine-needle aspiration in thyroid nodules read as nondiagnostic or atypia of undetermined significance by the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology[J]. *Thyroid*, 2012, 22(5):468-475.
- [7] Jin YK, Inkyung J, Jung HB, et al. Image Reporting and Characterization System for Ultrasound Features of Thyroid Nodules; Multicentric Korean Retrospective Study [J]. *Korean J Radiol*, 2013, 14(1):110-117.
- [8] Lee YH, Baek JH, Jung SL, et al. Ultrasound-guided fine needle aspiration of thyroid nodules; a consensus statement by the Korean society of thyroid radiology[J]. *Korean J Radiol*, 2015, 16(2):391-401.
- [9] Chung J, Youk JH, Kim JA, et al. Initially non-diagnostic ultrasound-guided fine needle aspiration cytology of thyroid nodules; value and management[J]. *Acta Radiol*, 2012, 53(2):168-173.
- [10] Moon HJ, Son E, Kim EK, et al. The diagnostic values of ultrasound and ultrasound-guided fine needle aspiration in subcentimeter-sized thyroid nodules[J]. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19(1):52-59.
- [11] Shrestha M, Crothers BA, Burch HB. The impact of thyroid nodule size on the risk of malignancy and accuracy of fine-needle aspiration; a 10-year from a single institution[J]. *Thyroid*, 2012, 22(12):1251-1256.
- [12] Ha EJ, Baek JH, Lee JH, et al. Core needle biopsy can minimise the non-diagnostic results and need for diagnostic surgery in patients with calcified thyroid nodules[J]. *Eur Radiol*, 2014, 24(6):1403-1409.
- [13] Grani G, Calvanese A, Carbotta G, et al. Intrinsic factors affecting adequacy of thyroid nodule fine-needle aspiration cytology[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2013, 78(1):141-144.

(本文编辑:代莹莹)

收稿日期:2015-09-25