

· 论 著 ·

UG-FNAC 联合 $BRAF^{V600E}$ 突变检测 对 TIRADS 4 类结节的诊断价值

田姝琪^{1a}, 汪耘吉², 谭 孟², 李春华², 祝玉祥^{1b}, 闫彩凤^{1a}, 冯尚勇^{1a}

(1. 扬州大学附属苏北人民医院 a. 内分泌代谢科; b. 普外科, 江苏 扬州 225001; 2. 大连医科大学第一临床医学院, 辽宁 大连 116044)

摘 要: **目的** 探讨超声引导下细针穿刺细胞学(UG-FNAC)联合 $BRAF^{V600E}$ 基因突变检测在美国放射医学学会甲状腺超声影像报告和数据系统(ACR-TIRADS)4 类结节中的诊断价值。**方法** 回顾性分析 2018 年 01 月至 2021 年 06 月在扬州大学附属苏北人民医院经超声检查评估为 ACR-TIRADS4 类的甲状腺结节 471 例, 所有病例均行 UG-FNAC 及 $BRAF^{V600E}$ 检测并行手术治疗, 采用液基薄层细胞学处理 UG-FNAC 标本及荧光定量 PCR 法检测 $BRAF^{V600E}$ 突变, 以术后病理为金标准构建 UG-FNAC、 $BRAF^{V600E}$ 检测以及两者联合诊断 ACR-TIRADS4 类结节的受试者工作特征曲线, 评估诊断效能。**结果** UG-FNAC 或 $BRAF^{V600E}$ 突变检测诊断 TIRADS4 类结节的敏感度(Se)和特异度(Sp)分别为 75.8%、98.8% 和 56.7%、98.8%, 两者联合诊断的 Se 和 Sp 分别为 95.6% 和 98.3%。UG-FNAC 联合 $BRAF^{V600E}$ 突变检测的曲线下面积(AUC)(0.970)高于单独应用 UG-FNAC(0.873)和 $BRAF^{V600E}$ 检测(0.778) ($P < 0.05$), 联合诊断 TIRADS 4a、4b、4c 类结节的 AUC 分别为 0.961、0.972 和 0.981。**结论** UG-FNAC 联合 $BRAF^{V600E}$ 检测能显著提高 ACR-TIRADS4 类结节术前诊断的准确率。

关键词: 甲状腺结节; 内镜超声引导细针穿刺; 细胞学技术; 原癌基因蛋白质 B-raf

中图分类号: R581 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-583X(2021)10-0916-06

doi:10.3969/j.issn.1004-583X.2021.10.010

Diagnostic value of UG-FNAC combined with $BRAF^{V600E}$ gene detection for TIRADS category 4 thyroid nodules

Tian Shuqi^{1a}, Wang Yunji², Tan Meng², Li Chunhua², Zhu Yuxiang^{1b}, Yan Caifeng^{1a}, Feng Shangyong^{1a}

1a. Department of Endocrinology and Metabolism; b. Department of General Surgery,

Northern Jiangsu People's Hospital Affiliated to Yangzhou University, Yangzhou 225001, China;

2. First Clinical Medical College, Dalian Medical University, Dalian 116044, China

Corresponding author: Feng Shangyong, Email: syfeng2003@163.com

ABSTRACT: Objective To evaluate the diagnostic value of ultrasound-guided fine needle aspiration cytology (UG-FNAC) combined with $BRAF^{V600E}$ gene detection for American College of Radiology-thyroid imaging reporting and data system (ACR-TIRADS) category 4 thyroid nodules (TN). **Methods** A retrospective analysis involved 471 patients evaluating TN of ACR-TIRADS 4 by ultrasound examination, who admitted to Northern Jiangsu People's Hospital Affiliated to Yangzhou University from January 2018 to June 2021, and the patients underwent preoperative UG-FNAC and $BRAF^{V600E}$ gene detection. Thin-layer (liquid-based) cervical cytology and fluorescence quantitative PCR were used for detecting puncture specimens and $BRAF^{V600E}$ mutation, respectively. Using postoperative pathology as the gold standard, the receiver operating characteristic (ROC) curve of TN (ACR-TIRADS 4) was constructed by UG-FNAC and $BRAF^{V600E}$ detection and the combined diagnosis of the two, and the diagnostic efficacy was evaluated. **Results** The sensitivity(Se) and specificity(Sp) of TN (TIRADS 4) using UG-FNAC or $BRAF^{V600E}$ gene detection were 75.8%, 98.8% and 56.7%, 98.8%, respectively. Se and Sp using the combination of both were 95.6% and 98.3%, respectively; areas under curve (AUC) using the combination (0.970) was higher than UG-FNAC (0.873), or $BRAF^{V600E}$ detection alone (0.778) ($P < 0.05$); AUC of TN (TIRADS 4a, 4b, and 4c) using the combination were 0.961, 0.972, and 0.981, respectively. **Conclusion** UG-FNAC combined with $BRAF^{V600E}$ gene detection can effectively improve the accuracy of preoperative diagnosis of TN (ACR-TIRADS 4).

KEY WORDS: thyroid nodule; endoscopic ultrasound-guided fine aspiration; cytological techniques; proto-oncogene proteins B-raf

基金项目:江苏省扬州市重点研发计划(社会发展)项目——超声引导下细针穿刺联合 $BRAF^{V600E}$ 基因突变检测对甲状腺结节的诊断价值研究(YZ2015055);江苏省扬州市第四期“英才培育计划”

通信作者:冯尚勇,Email:syfeng2003@163.com

流行病学表明,高达 65% 的普通人群可超声检出甲状腺结节(thyroid nodule, TN),其中恶性结节占 10%,甲状腺超声是评估其良恶性的基本方法^[1]。2017 年美国放射学会(American College of

Radiology, ACR)提出采取积分制将TN分为ACR-TIRADS (ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System) 1~5类,该方法较以往的TIRADS分类标准更为细致客观,得到了临床医生的广泛认可。ACR-TIRADS4类TN的恶性风险在5%~20%之间,需要进一步评估其病理性质后制定其治疗方案^[2]。超声引导下细针穿刺细胞学检查(ultrasound-guided fine needle aspiration cytology, UG-FNAC)是国内外指南均推荐的鉴别TN良恶性的主要方法。目前普遍采用Bethesda分类标准进行细胞学诊断,采用液基薄层细胞学技术(thinprep cytologic test, TCT)处理穿刺标本明显减少了红细胞的干扰^[3]。然而,UG-FNAC受到操作者经验、病例选择、结果判读等影响,仍有20%~30%的结节无法确定良恶性^[1, 4]。研究表明,鼠类肉瘤滤过性毒菌致癌同源体B1V600E ($BRAF^{V600E}$)基因突变对甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)具有高度的特异性,是诊断PTC的主要分子标志物,但其敏感性相对较低。目前针对UG-FNAC联合 $BRAF^{V600E}$ 基因突变对ACR-TIRADS4类结节的诊断价值的研究尚缺乏相关资料。

1 资料与方法

1.1 病例选择 2018年1月至2021年6月在扬州大学附属苏北人民医院经超声检查评估为ACR-TIRADS 4类的TN,进一步行UG-FNAC和 $BRAF^{V600E}$ 突变检测并行手术治疗患者471例,男性110例,女性361例,年龄17~78岁,平均(44.2±9.8)岁,以术后病理诊断为金标准。纳入标准:具有完整的临床资料、甲状腺功能及抗体检查、超声检查、UG-FNAC细胞学病理结果、 $BRAF^{V600E}$ 报告和术后组织学病理报告。排除标准:既往甲状腺手术史、颈部放射治疗史及资料不完整的患者。本研究经扬州大学附属苏北人民医院伦理委员会批准,所有患者分别在医生告知情况后签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 甲状腺功能及抗体测定 采集患者清晨空腹外周静脉血,应用德国罗氏全自动发光分析仪(Cobase601)进行测定,促甲状腺素(thyroid stimulating hormone, TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT3)、游离甲状腺素(free thyroxine, FT4)、甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody, TPOAb)、甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody, TGAb)。参考值范围分别为:0.27~4.2 mIU/L, 3.1~6.8 pmol/L, 12~22 pmol/L, 0~115 IU/L, 0~34 IU/L。

1.2.2 甲状腺超声检查 由相对固定的高年资超声科医师对患者颈部进行超声检查,并文字记录TN的影像学特征后存储TN病灶的具体图像。使用2017版ACR-TIRADS报告评分系统,对TN进行分类,如果无法分类或超声评估医生存在分歧,由2位副高级职称医生会诊后评分为最终分类。根据纵横比大于1、实性结节、低回声、点状强回声、边缘不规则五个可疑特征的数目,将超声评估为TIRADS4类的结节分为4a类(1个)、4b类(2个)和4c(3~4个)3个亚类^[5]。

1.2.3 UG-FNAC检查 经知情同意后,由固定的医生在超声引导下对ACR-TIRADS4类TN进行穿刺,将穿刺的针头在盛有10 ml BD CytoRich Red固定液的离心管内涮洗,将针管内的标本全部转移到离心管内并做好标记送检病理科。本研究UG-FNAC细胞学穿刺结果参照2017版甲状腺细胞病理学Bethesda报告系统推荐的分类标准,将结果分为6类,将I~IV类定义为良性组,V类和VI类定义为恶性组。

1.2.4 $BRAF^{V600E}$ 基因检测 将穿刺所得的样本进行DNA提取(厦门艾德生物医药公司核酸提取试剂),应用紫外分光光度计测定DNA浓度,其OD260/OD280在1.8~2.0之间,应用荧光定量聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)法检测 $BRAF^{V600E}$ 突变(扩增方法:ADx-ARMS方法;仪器:美国应用生物系统公司 StepOnePlus Thermal Cycler;扩增试剂:厦门艾德生物公司的人类 $BRAF^{V600E}$ 突变检测试剂盒)。若突变检测管的FAM信号扩增呈S型曲线且Ct值<30,则为突变型;若样品的FAM信号扩增曲线不呈S型曲线或Ct值≥30,则为野生型。诊断标准:突变型诊断归为恶性组,野生型诊断归为良性组。

1.3 统计学方法 采用SPSS 25.0统计学软件。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用两独立样本t检验;结节直径、TPOAb、TGAb不符合正态分布,用中位数四分位间距[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,两组间比较采用非参数秩和检验;计数资料以例数或百分数(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验,UG-FNAC结果为等级资料,两组间比较采用非参数秩和检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。以手术后组织病理结论为金标准,计算不同诊断方法的敏感度(sensitivity, Se)、特异度(specificity, Sp)、阳性预测值(positive predictive value, PPV)、阴性预测值(negative predictive value, NPV)。绘制受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic

curve, ROC 曲线),分析曲线下面积 (area under curve, AUC),以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 临床资料及术后病理类型 本研究共纳入 TN 患者 471 例,以术后组织病理结果为金标准分为良性组和恶性组。恶性组 298 例,均为 PTC;良性结节 173 例,其中结节性甲状腺肿 106 例,甲状腺腺瘤 47 例,桥本甲状腺炎 7 例,肉芽肿性炎 10 例,局部纤维增生 3 例。临床资料分析表明:两组性别、结节直

径、FT3、FT4、TPOAb、TGAb 差异无统计学意义,但年龄和 TSH 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。超声特点分析表明:两组之间的结节回声性质、钙化类型分布、纵横比 > 1 、形态及血供分布特点均存在显著差异 ($P < 0.05$)。见表 2。两组的 UG-FNAC 和 $BRAF^{V600E}$ 突变检测的结果分布均存在显著差异 ($P < 0.05$)。见表 3, $BRAF^{V600E}$ 突变检测阳性与阴性情况,见图 1、2。

表 1 两组临床资料比较

组别	例数	性别(例)		年龄 (岁)	结节直径 (mm)	甲状腺功能			抗体	
		女	男			FT3 (pmol/L)	FT4 (pmol/L)	TSH (mIU/L)	TPOAb (IU/L)	TGAb (IU/L)
良性组	173	131	42	46.7±8.9	14.4(0.8, 22.8)	4.24±1.51	15.82±5.81	2.56±1.59	36.8(18.2, 76.4)	18.4(6.4, 30.2)
恶性组	298	230	68	42.2±10.8	12.6(0.6, 20.4)	4.03±1.71	14.86±6.08	3.01±2.29	40.4(22.4, 84.8)	24.2(10.4, 36.8)
统计值		$\chi^2=0.130$		$t=4.638$	$Z=1.213$	$t=1.387$	$t=1.681$	$t=2.283$	$Z=2.121$	$Z=2.693$
P 值		0.718		<0.01	0.241	0.181	0.094	0.023	0.182	0.122

表 2 两组结节超声特征比较[例(%)]

组别	例数	回声			钙化		
		低回声	等回声	高回声	无钙化	点状钙化	粗大或环状钙化
良性组	173	142(82.1)	27(15.6)	4(2.3)	82(47.4)	38(22.0)	53(30.6)
恶性组	298	282(94.6)	14(4.7)	2(0.7)	98(34.8)	154(51.7)	46(15.4)
统计值		$\chi^2=19.192$			$\chi^2=41.768$		
P 值		<0.01			<0.01		

组别	例数	纵横比		形态		血供分布		
		≥ 1	< 1	规则	不规则	无血管型	边缘血管为主型	中央血供为主型
良性组	173	64(37.0)	109(63.0)	105(60.7)	68(39.3)	22(12.7)	49(28.3)	21(12.1)
恶性组	298	197(66.1)	101(33.9)	121(40.6)	177(59.4)	54(18.1)	61(20.5)	86(28.9)
统计值		$\chi^2=37.549$		$\chi^2=17.699$		$\chi^2=24.240$		
P 值		<0.01		<0.01		<0.01		

表 3 两组 UG-FNAC 和 $BRAF^{V600E}$ 突变检测诊断分布比较[个(%)]

组别	结节数目 (个)	UG-FNAC						$BRAF^{V600E}$	
		I 类	II 类	III 类	IV 类	V 类	VI 类	野生型	突变型
良性组	173	19(11.0)	127(73.4)	21(12.1)	4(2.3)	2(1.2)	0	171(98.8)	2(1.2)
恶性组	298	22(7.3)	3(1.0)	42(14.1)	5(1.7)	109(36.6)	117(39.3)	129(43.3)	169(56.7)
统计值		$Z=39.021$						$\chi^2=146.013$	
P 值		<0.01						<0.01	

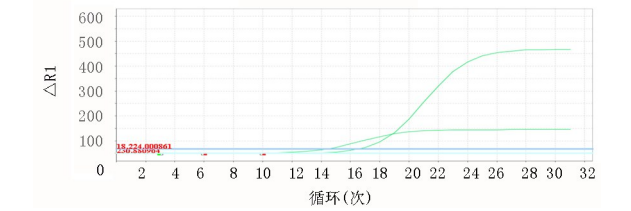


图 1 $BRAF^{V600E}$ 突变阳性

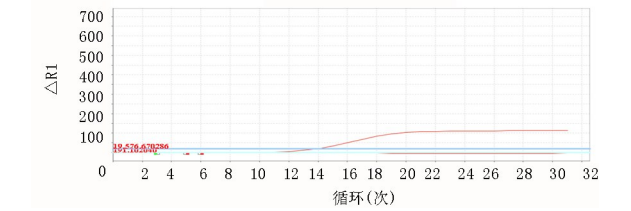


图 2 $BRAF^{V600E}$ 突变阴性

2.2 不同检查方法对 TIRADS4 类结节的诊断效能

UG-FNAC 联合 $BRAF^{V600E}$ 突变检测诊断 ACR-

TIRADS4 类结节的 Se 和 NPV 分别为 95.6% 和 92.9%，优于 UG-FNAC（75.8%、70.4%）和 *BRAF*^{V600E} 突变检测（56.7%、57.0%）。计算 AUC 评估诊断效能，UG-FNAC 联合 *BRAF*^{V600E} 突变检测（0.970）对 ACR-TIRADS 4 类结节的诊断效能优于单独 UG-FNAC（0.873）或 *BRAF*^{V600E} 突变（0.778），

差异有统计学意义（*P* < 0.01）。见表 4。UG-FNAC 联合 *BRAF*^{V600E} 突变检测诊断 TIRADS4a、4b、4c 类结节的 PPV、NPV、Se、Sp 详见表 5，AUC 分别为 0.961（95% *CI*：0.925 ~ 0.996）、0.972（95% *CI*：0.946 ~ 0.972）、0.981（95% *CI*：0.956 ~ 1.000）。

表 4 不同诊断方法对 ACR-TIRADS4 类结节的诊断价值

方法	结果	术后组织病理结节(个)		诊断价值(%)				AUC 值	95% <i>CI</i>	
		良性	恶性	阳性预测值	阴性预测值	敏感度	特异度		下限	上限
UG-FNAC	良性	171	72	99.1	70.4	75.8	98.8	0.873	0.841	0.905*
	恶性	2	226							
<i>BRAF</i> ^{V600E}	良性	171	129	98.8	57.0	56.7	98.8	0.778	0.737	0.819#
	恶性	2	169							
两种联合	良性	170	13	99.0	92.9	95.6	98.3	0.970	0.952	0.987
	恶性	3	285							

注：与两种联合的 AUC 比较，* *P* < 0.05；与两种联合的 AUC 比较，# *P* < 0.05

表 5 UG-FNAC 联合 *BRAF*^{V600E} 突变检测对 ACR-TIRADS4 类不同亚分类结节的诊断价值

超声分类	结果	术后组织病理结节(个)		诊断价值(%)				AUC 值	95% <i>CI</i>	
		良性	恶性	阳性预测值	阴性预测值	敏感度	特异度		下限	上限
4a	良性	83	4	97.2	95.4	94.5	97.6	0.961	0.925	0.996
	恶性	2	69							
4b	良性	62	6	99.3	91.2	95.9	98.4	0.972	0.946	0.972
	恶性	1	140							
4c	良性	25	3	100	89.3	96.2	100	0.981	0.956	1.000
	恶性	0	76							

3 讨 论

本研究 471 例 TI-RADS4 类结节中恶性结节占 63.27%（298/471），远高于美国指南中的恶性风险，与我国指南推荐相似，其原因可能与研究人群选择相关。恶性结节组的超声检查多呈低回声、钙化、纵横比>1、形态不规则，但血供分布缺乏特征性改变，与之前指南推荐及回顾性研究相符，钙化类型以点状钙化最多见（154/298），血供分布以混合血管型最多、中央血供为主型次之、边缘血管型最少。

TN 是临床常见病，检出率随超声检查的普及而增加，大部分为良性结节，恶性甲状腺结节以 PTC 多见，TIRADS4 类结节恶性风险颇具争议^[6]。471 例 ACR-TIRADS4 类结节中，女性与男性之比为 3.28：1（361/110），良性组与恶性组性别比例分别为 3.12：1 和 3.38：1；恶性组结节的患病年龄低于良性组，平均年龄（42.2±10.8）岁，与 Miao 等^[7] 研究结果相似。在健康人群中筛查甲状腺超声造成的过度诊断增加了甲状腺癌的发病率，其中以 PTC 增加更显著，年轻人群可能更重视自身健康而提前了甲状腺癌的发现时间，可能还与目前环境内分泌干

扰物、工作节奏加快等因素相关^[7-8]。本研究发现恶性组 TSH 水平高于良性组（*P* < 0.05）。血清 TSH 水平升高可能通过诱导与甲状腺癌不良预后相关的通路发生转化而增加分化性甲状腺癌的侵袭性^[9]。

超声检查是评估 TN 恶性风险的最佳影像学检查手段，具有无创、简便、便于长期随访等优势，但易受到操作者经验的影响，2017 年美国放射学会参照乳腺影像报告与数据系统的制定方法发表《ACR 甲状腺影像报告与数据系统白皮书》，采取积分制将结节分为 ACR-TIRADS 1 ~ 5 类，研究发现，从 TIRADS 1 ~ 5 类，恶性肿瘤的风险呈显著上升趋势，TIRADS4 类结节的风险阈值评估为 5% ~ 20% 之间，中华医学会制定的 2020 中国 TN 超声恶性危险分层指南即 C-TIRADS 中指出 TI-RADS4 类结节的恶性风险在 2% ~ 90% 之间^[2, 6]。因 TI-RADS4 类结节恶性风险不确定性高，对诊断干扰较大，有必要进一步完善检查。

UG-FNAC 是评估 TN 有效、经济检查方法，影响着 TN 的治疗决策，直径大于 10 mm 或侵犯颈部临近血管、神经等解剖结构的 TIRADS4 类结节更建

议综合考虑风险与获益后积极获取细胞学病理^[6]。相较于常规细胞学涂片检查, TCT 技术更好地保存细胞学标本, 在 UG-FNAC 中广泛应用。本研究中 UG-FNAC 诊断 4 类结节的 PPV 和 Sp 在 98% 以上, 但 Se、NPV 不足 80%, 与廖丽燕等^[10] 研究结果相似, 郑斌等^[11] 研究则发现 PPV、NPV、Sp 和 Se 均可在 90% 以上, 考虑与使用的超声诊断分层方法差异有关, 本研究与廖丽燕等^[10] 研究均采用 ACR 制定的 TIRADS 标准, 郑斌等^[11] 则是采用基于 ACR 的改良版 TIRADS 标准。由于受到穿刺结节的大小、质地、钙化、钙化形式以及操作者经验和细胞病理学家的影响, 有 20%~30% 不能通过细针穿刺活检明确为良性或恶性^[12]。本研究中 Bethesda I 类和 III 类结节占总穿刺标本的 22.08% (104/471), 良性组和恶性组中 Bethesda I 类和 III 类结节在本组穿刺标本中占比分别为 23.12% (40/173) 和 21.48% (64/298)。

血清学标记物(如血清胸苷激酶 1、甲状腺球蛋白、甲状腺转移因子 1)、分子标记物(如 *BRAF*^{V600E} 突变、RAS 突变、RET/PTC 重排)与甲状腺恶性结节相关^[13]。*BRAF* 是 MAPK 信号通路的关键促进因子, 在细胞增殖、分化和凋亡中起重要作用, *BRAF*^{V600E} 突变是分化型甲状腺癌尤其是 PTC 所特有的分子标记物, 与 PTC 出现多灶性、淋巴结和甲状腺外转移及复发等不良预后相关。既往研究显示, PTC 中 *BRAF*^{V600E} 突变的敏感性较低且与地区种族相关, 高碘摄入的韩国超过 80%, 西方国家不足 10%, 中国人群突变率可达 80%^[14, 15]。本研究恶性组中 *BRAF*^{V600E} 基因检测为野生型者占 43.29% (129/298), 约半数的恶性结节仍可能被漏诊。本研究中 *BRAF*^{V600E} 突变检测诊断 TN 的 PPV 和 Sp 在 95% 以上, 但 NPV 和 Se 不足 60%, 容易造成较高的漏诊率。

由此可见, 单独应用 UG-FNAC 和 *BRAF*^{V600E} 均会造成较高的漏诊率。多项针对 UG-FNAC 细胞学不确定结节的研究表明, *BRAF*^{V600E} 突变检测联合 UG-FNAC, 可显著提高诊断敏感性, 并保持良好的特异性, 尽管在 FNA 标本中存在假阴性或假阳性的 *BRAF*^{V600E} 突变, 并不影响对 TN 总体的辅助诊断效能, 联合应用仍可提高对恶性肿瘤的预测效能^[16]。; 韩英等^[17] 发现 Bethesda 系统联合 *BRAF*^{V600E} 检测可使 TN 诊断的 Se 由不足 70% 提高到 87.8%, NPV 由 60% 左右提高到 79.7%, Sp、PPV 保持 90% 以上。本研究中 UG-FNAC 联合 *BRAF*^{V600E} 基因突变检测的 Se、NPV 由不足 80% 分别提高到 95.6% 和

92.9%, 并保持非常好的 Sp、PPV, 充分保留了敏感度、阴性预测值与特异度、阳性预测值的互补作用。超声评估的 TIRADS4 类结节的恶性风险范围随分级的增高而增加, 4c 类结节恶性风险范围最大 (21%~91.9%)^[5]。谭兴利等^[18] 研究 UG-FNAC 诊断 4a、4b、4c 类结节的 Sp 在 90% 左右, 但 Se 仅 80% 左右。本研究 UG-FNAC 联合 *BRAF*^{V600E} 突变检测诊断 TIRADS4a、4b、4c 的敏感度和特异度均在 90% 以上, 计算 AUC 分别为 0.961、0.972 和 0.981, 对存在 1 项及以上可疑超声特征的 4 类结节同时行细胞病理学检查和 *BRAF*^{V600E} 突变基因检测可提高诊断效能。

综上所述, TIRADS4 类结节的恶性风险跨度大, 采用 TCT 处理 UG-FNAC 标本联合 *BRAF*^{V600E} 突变检测对 ACR-TIRADS4 类的不同亚类结节均具有较高诊断准确率, 能够有效地指导临床医生做出合理的治疗方案, 减少漏诊和误诊。

参考文献:

[1] Durante C, Grani G, Lamartina L, et al. The diagnosis and management of thyroid nodules: A review[J]. JAMA, 2018, 319(9):914-924.

[2] Tessler FN, Middleton WD, Grant EG. Thyroid imaging reporting and data system (TI-RADS): A user's guide[J]. Radiology, 2018, 287(1):29-36.

[3] Zhao J, Yao X, Song C, et al. A comparative study of two liquid-based preparation methods: Membrane-based and sedimentation in fine needle aspiration cytology diagnosis in thyroid nodules[J]. World J Surg Oncol, 2020, 18(1):13.

[4] 周乐, 张广, 张大奇, 等. 超声引导下甲状腺结节细针穿刺活检临床应用及质量控制研究[J]. 中国实用外科杂志, 2015, 35(06):650-652.

[5] 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]. Radiology, 2011, 260(3):892-899.

[6] 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.

[7] Miao S, Jing M, Sheng R, et al. The analysis of differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules based on ultrasound reports[J]. Gland Surg, 2020, 9(3):653-660.

[8] Powers AE, Marcadis AR, Lee M, et al. Changes in trends in thyroid cancer incidence in the United States, 1992 to 2016 [J]. JAMA, 2019, 322(24):2440-2441.

[9] McLeod DS, Cooper DS, Ladenson PW, et al. Prognosis of differentiated thyroid cancer in relation to serum thyrotropin and thyroglobulin antibody status at time of diagnosis [J]. Thyroid, 2014, 24(1):35-42.

[10] 廖丽燕, 易文君, 汪洋, 等. 细针穿刺与对比增强超声对 TI-

RADS 4 类甲状腺结节诊断价值的比较[J]. 中南大学学报(医学版), 2019, 44(9):1071-1077.

[11] 郑斌, 詹维伟, 倪晓枫, 等. 超声引导下细针穿刺抽吸活检对 TI-RADS 4 类甲状腺结节的诊断价值[J]. 上海交通大学学报:医学版, 2014, 34(8):1206-1209.

[12] Li Y, Yu JH, Du PJ, et al. High-score US-suspicious subcentimeter thyroid nodules: What factors affect adequate sampling of US-guided fine-needle aspiration biopsy? [J]. Int J Endocrinol, 2020, 2020:8464623.

[13] 汤承辉, 李学庆. 血清胸苷激酶 1、甲状腺球蛋白和甲状腺转移因子 1 在甲状腺良、恶性结节中的诊断价值[J]. 临床荟萃, 2019, 34(2):136-139.

[14] de Koster EJ, de Geus-Oei LF, Dekkers OM, et al. Diagnostic utility of molecular and imaging biomarkers in cytological indeterminate thyroid nodules[J]. Endocr Rev, 2018, 39(2):154-191.

[15] Liang J, Cai W, Feng D, et al. Genetic landscape of papillary thyroid carcinoma in the Chinese population[J]. J Pathol, 2018, 244(2):215-226.

[16] Zhao CK, Zheng JY, Sun LP, et al. BRAF(V600E) mutation analysis in fine-needle aspiration cytology specimens for diagnosis of thyroid nodules: The influence of false-positive and false-negative results[J]. Cancer Med, 2019, 8(12): 5577-5589.

[17] 韩英, 赵博文, 李世岩, 等. BRAFV600E 检测和 Bethesda 甲状腺细胞病理报告系统在 TIRADS4~5 类甲状腺结节良恶性诊断中的应用[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2017, 52: 686-691.

[18] 谭兴利, 彭世义, 周志英. 超声引导细针穿刺细胞学检查对 TI-RADS 4 类甲状腺结节的价值[J]. 外科理论与实践, 2019, 24(1):75-78.

收稿日期:2021-08-10 编辑:武峪峰