

• 临床经验与技术交流 •

## 多模式超声联合 *BRAF* 突变检测对甲状腺 TI-RADS 4 ~ 5 类结节的诊断价值\*

苟博, 邓思会, 周江英, 辛凤月, 徐沁梅, 刘健<sup>△</sup>

610000 成都, 成都医学院临床医学院·第一附属医院 超声科

**[摘要]** 目的: 探讨多模式超声联合 *BRAF* 突变检测对甲状腺影像报告和数据系统 (Thyroid Imaging Reporting and Data System, TI-RADS) 4 ~ 5 类结节的诊断价值。方法: 采用多模式超声对 TI-RADS 4 ~ 5 类甲状腺结节 172 枚 (150 例) 行不同方式的检查, 比较常规超声 (conventional ultrasound, CU)、超声造影 (contrast-enhanced ultrasonography, CEUS)、超声引导下针吸细胞学检查 (ultrasound-guided needle aspiration cytology, US-FNA) 及 US-FNA + *BRAF* 基因突变检测对甲状腺结节的诊断效能。结果: 172 个结节中恶性 90 个 (*BRAF* 阳性 63 个)、良性 82 个 (*BRAF* 均阴性); 对总体 TI-RADS 4 ~ 5 类结节, CU + CEUS 的敏感性最高 (82.2%)、CU 的特异性最高 (93.9%); 对于 TI-RADS 4a 类结节, US-FNA + *BRAF* 突变检测的敏感性 (81.4%)、特异性 (93.6%)、准确性 (89.3%) 及 AUC (0.875) 均最高; 对于 TI-RADS 4b ~ 5 类结节, US-FNA、US-FNA + *BRAF* 突变检测的敏感性、特异性、准确性及 AUC 均较高。结论: 合理选择多模式超声并联合 *BRAF* 突变检测, 可以提高对甲状腺 TI-RADS 4 ~ 5 类结节的诊断价值。

**[关键词]** 甲状腺结节; TI-RADS; *BRAF* V600E 突变

**[中图分类号]** R445.1; R736.1 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2021.04.008

**引文格式:** Gou B, Deng SH, Zhou JY, et al. Multimodal ultrasound combined with *BRAF* mutation detection in the diagnosis of TI-RADS 4 ~ 5 thyroid nodules [J]. J Cancer Control Treat, 2021, 34(4): 335 - 341. [苟博, 邓思会, 周江英, 等. 多模式超声联合 *BRAF* 突变检测对甲状腺 TI-RADS 4 ~ 5 类结节的诊断价值 [J]. 肿瘤预防与治疗, 2021, 34(4): 335 - 341.]

## Multimodal Ultrasound Combined with *BRAF* Mutation Detection in the Diagnosis of TI-RADS 4 ~ 5 Thyroid Nodules

Gou Bo, Deng Sihui, Zhou Jiangying, Xin Fengyue, Xu Qinmei, Liu Jian

Department of Ultrasound, the First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu 610000, Sichuan, China

**Corresponding author:** Liu Jian, E-mail: 190090998@qq.com

This study was supported by grants from Health Commission of Sichuan (No. 19ZD004).

**[Abstract]** **Objective:** To discuss the value of multimodal ultrasound and *BRAF* mutation detection in the diagnosis of Thyroid Imaging Reporting and Data System (TI-RADS) 4 ~ 5 thyroid nodules. **Methods:** 172 cases (150 patients) of TI-RADS 4 ~ 5 thyroid nodules were diagnosed by different ways of ultrasound. The efficacy of conventional ultrasound (CU), contrast-enhanced ultrasound (CEUS), ultrasound-guided needle aspiration cytology (US-FNA) and US-FNA combined with *BRAF* mutation detection in the diagnosis of thyroid nodules were compared. **Results:** Among the 172 nodules, 90 were malignant (63 *BRAF*-positive cases), and 82 were benign (*BRAF*-negative). The sensitivity (82.2%) and specificity (93.9%) of CU plus CEUS were the highest in the diagnosis of TI-RADS 4 ~ 5 nodules. For TI-RADS 4a nodules, US-FNA + *BRAF* mutations detection showed the highest sensitivity (81.4%), specificity (93.6%), accuracy (89.3%) and AUC (0.875). For TI-RADS 4b ~ 5 nodules, US-FNA, US-FNA + *BRAF* mutation detection demonstrated good sensitivity, specificity, accuracy

and AUC. **Conclusion:** Reasonable selection of different modes of ultrasound combined with *BRAF* mutation detection can improve the diagnostic efficacy of TI-RADS 4 ~ 5 thyroid nodule.

**[Key words]** Thyroid nodule; TI-RADS; *BRAF* V600E mutation

**[收稿日期]** 2020-08-01 **[修回日期]** 2021-01-17

**[基金项目]** \* 四川省卫生健康委员会科研课题重点研究项目 (编号:19ZD004)

**[通讯作者]** <sup>△</sup>刘健, E-mail: 190090998@qq.com

随着影像医学的快速发展,甲状腺结节被大量检出,特别是甲状腺癌占全身恶性肿瘤的 10%<sup>[1]</sup>。其中,又以甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)最为常见,约占所有甲状腺肿瘤的 75%<sup>[2]</sup>。目前国内 PTC 的发病率呈逐年上升趋势<sup>[3]</sup>。据报道,高达 97% 的高分化 PTC 存在基因突变<sup>[4]</sup>,主要与鼠类肉瘤滤过性毒菌致癌同源体 B1(v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1, BRAF)基因 V600E 突变有关<sup>[5]</sup>。由于良恶性结节的超声声像图特征间常存在交叉、重叠<sup>[6]</sup>,本文拟探讨多模式超声,即涵盖常规超声(conventional ultrasound, CU)、超声造影(contrast-enhanced ultrasonography, CEUS)、超声引导下针吸细胞学检查(ultrasound-guided needle aspiration cytology, US-FNA)多种方法与手段的超声诊断技术,并与 BRAF 突变检测联合的诊断效能,寻求如何合理应用多模式超声诊断技术有效鉴别甲状腺结节的良恶性,进而指导临床治疗方式和改善患者的预后。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究资料

纳入标准:采用 Kwak<sup>[7]</sup>的甲状腺影像报告和数据库系统(Thyroid Imaging Reporting and Data System, TI-RADS)分类标准,纳入于我院 2017 年 1 月至 2020 年 1 月期间 CU 检查提示 TI-RADS 4~5 类甲状腺结节,且同时行 CEUS、US-FNA 及穿刺样本 BRAF 基因突变检测的患者。通过医院伦理委员会后开展研究,且与患者签署知情同意书。

### 1.2 研究方法

1.2.1 主要仪器与试剂 LOGIC E9 超声诊断仪(探头 L12-5/5~13 MHz)。六氟化硫微泡造影剂(Bracco Suisse SA)、基因组提取试剂盒(DP304)/2×PCR Master Mix 试剂盒、低温高速离心机(Thermo Fisher)、PCR 仪(BIO-RAD)、超微量分光光度计(Thermo Fisher)等。

1.2.2 CU 检查 采用 Kwak<sup>[7]</sup>提出的 TI-RADS 分类标准。由于 TI-RADS 4a 类结节的恶性风险较低(3.3%),TI-RADS 4b~5 类结节的恶性风险高(>9.2%),因此本文将 TI-RADS 4a 类结节倾向于良性, TI-RADS 4b~5 类结节倾向于恶性。

1.2.3 CEUS 检查 注射六氟化硫微泡造影剂 1.4 mL 后,即可进入造影模式。观察结节增强强度、增强模式、是否环状增强、增强后边界、消退模式等方面综合评估<sup>[8]</sup>。结合国内外文献,本研究对将具有

均匀高增强、环状增强、增强后边界清、等进等退这些特征中 2 项或以上的结节归为良性,将具有不均匀低增强、无环状增强、增强后边界模糊、快/等进快退这些特征中 2 项或以上的结节归为恶性。

1.2.4 US-FNA 检查 在超声引导下进行多点针吸细胞学检查 US-FNA(22G)。涂片 2 片送细胞学检查;另留取细胞保存于 1.5 mL 离心管(1 mL 液基细胞保存液,4℃ 保存)用于 BRAF 突变检测。所有 CU、CEUS 及 US-FNA 检查、病理学诊断分别由同一名高年资副主任医师完成。

1.2.5 BRAF V600E 突变检测 BRAF 突变是 PTC 中最常见的,而 BRAF 突变中以 BRAF V600E 突变为主<sup>[9]</sup>。首先使用基因组提取试剂盒(DP304)对穿刺样本进行 DNA 提取,将提出的 DNA 产物使用超微量分光光度计测量波长为 260 nm 和 280 nm 的光吸收值,分析其浓度和纯度。接着, BRAF 基因第 15 外显子扩增,扩增片段长度为 218 bp。完成引物序列和 PCR 产物的合成与测序,比较正常基因 DNA 序列,观察是否发生点突变。

1.2.6 多模式联合应用的诊断标准 联合任意两种模式诊断:两种方式均诊断为“良性”或“阴性”时,则该结节归为良性;当两种方式诊断不一致时,只要其一诊断为“恶性”或“阳性”,则该结节归为恶性<sup>[5]</sup>。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS 23.0 统计分析,使用  $\chi^2$  检验比较不同方式检查 TI-RADS 4a 类和 TI-RADS 4b~5 类结节的诊断结果。比较受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线和曲线下面积(area under the curve, AUC),通过 Z 检验对各种诊断方式 ROC 曲线面积差异性分析,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 术后病理及随访结果

本研究共纳入患者 150 例,共 172 个结节(TI-RADS 4a 类结节 121 个, TI-RADS 4b 类结节 32 个, TI-RADS 5 类结节 19 个),年龄平均(41.2 ± 10.7)岁。172 个结节均行 US-FNA 细胞学检测,通过手术切除病理确诊恶性结节 90 个(PTC 84 个)(图 1),良性结节 58 个;24 个未手术的 TI-RADS 4a 类结节,首次 US-FNA 为良性,随访 6 个月后,多模式超声复查且二次 US-FNA 仍为良性,则归为良性。

### 2.2 BRAF 突变检测结果

在 90 个恶性结节中,有 63 个结节(术后证实均

为 PTC)呈 *BRAF* V600E 突变阳性,其中 28 个为 TI-RADS 4a 类,35 个为 TI-RADS 4b~5 类。82 个良性结节 *BRAF* V600E 突变均阴性。*BRAF* 突变差异有统计学意义( $P < 0.001$ )(表 1)。

### 2.3 CU、CEUS、CU + CEUS 对总体 TI-RADS 4~5 类结节的诊断结果

对比不同方式对总体 TI-RADS 4~5 类结节的

诊断效能(表 2)。结果显示:敏感性最高的为 CU + CEUS 联合诊断,特异性最高的是 CU。曲线下面积 ROC: $AUC_{CU+CEUS} < AUC_{CU} < AUC_{CEUS}$ ,各种诊断方式的 ROC 曲线面积 AUC 差异均有统计学意义,均满足  $P < 0.05$ (表 3)。

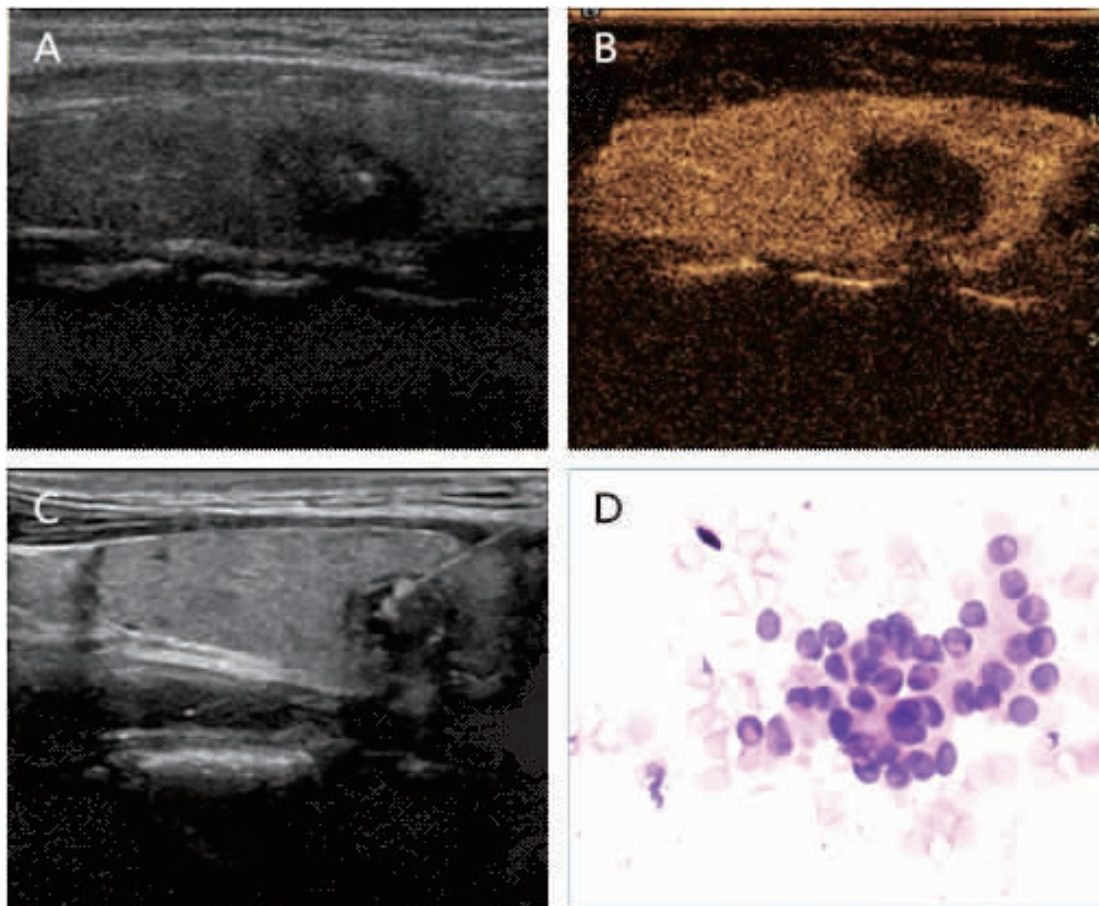


图 1 多模式超声诊断甲状腺结节

Figure 1. Multimodal Ultrasound in the Diagnosis of Thyroid Nodules

A. CU for TI-RADS 4b nodules; B. CEUS showed low or no enhancement; C. US-FNA; D. Papillary thyroid carcinoma detected by cytological examination ( $\times 200$ ).

CU: Conventional ultrasound; CEUS: Contrast-enhanced ultrasound; US-FNA: Ultrasound-guided needle aspiration cytology.

表 1 172 个结节 *BRAF* 突变检测结果

Table 1. *BRAF* Mutation Detection Results of 172 Nodules

Group	<i>BRAF</i> mutation		Nodules
	+	-	
Malignant	63	27	90
Benign	0	82	82
$\chi^2$	90.576		
<i>P</i>	<0.001		

表 2 多模式超声对总体 TI-RADS 4~5 类结节的诊断结果

Table 2. Diagnostic Results of TI-RADS 4~5 Nodules by Multimodal Ultrasonography

Diagnostic result	Final diagnostic result		Sensitivity	Specificity	Accuracy	AUC
	Malignant	Benign				
CU			51.1%	93.9%	71.5%	0.725
Malignant	46	5				
Benign	44	77				
CEUS			64.4%	63.4%	63.9%	0.639
Malignant	58	30				
Benign	32	52				
CU + CEUS			82.2%	70.7%	76.7%	0.765
Malignant	74	24				
Benign	16	58				

Abbreviations as indicated in Figure 1.

表 3 各种诊断方式 AUC 差异性对比

Table 3. Difference in AUC by Different Diagnostic Methods

Diagnostic method	Difference in AUC	Z	P
CU vs CEUS	0.725 - 0.639 = 0.086	4.219	< 0.001
CU vs CU + CEUS	0.765 - 0.725 = 0.040	4.016	< 0.001
CEUS vs CU + CEUS	0.765 - 0.639 = 0.126	4.211	< 0.001

Abbreviations as indicated in Figure 1.

### 2.4 分组分析多模式超声对 TI-RADS 4a 类结节的诊断结果

TI-RADS 4a 类结节 121 个 (43 个恶性结节), 对比不同方式对 TI-RADS 4a 类结节的诊断效能 (表 4)。结果显示: US-FNA + CEUS 在提高敏感性的同时, 特异性相应降低; 相比较敏感性、特异性及准确

性均较高的是 US-FNA + BRAF 突变检测。曲线下面积 ROC:  $AUC_{US-FNA+BRAF} < AUC_{US-FNAB+CEUS} < AUC_{CEUS} < AUC_{US-FNA}$ , 各种诊断方式的 ROC 曲线面积 AUC 差异均有统计学意义, 均满足  $P < 0.05$  (表 5)。

表 4 多模式超声对 TI-RADS 4a 类结节的诊断结果

Table 4. Diagnostic Results of TI-RADS 4a Nodules by Multimodal Ultrasonography

Diagnostic result	Final diagnostic result		Sensitivity	Specificity	Accuracy	AUC
	Malignant	Benign				
CEUS			60.5%	62.8%	61.9%	0.616
Malignant	26	29				
Benign	17	49				
US-FNA			37.2%	78.2%	63.6%	0.571
Malignant	16	17				
Benign	27	61				
US-FNA + CEUS			65.1%	61.5%	62.8%	0.633
Malignant	28	30				
Benign	15	48				
US-FNA + BRAF mutation detection			81.4%	93.6%	89.3%	0.875
Malignant	35	5				
Benign	8	73				

Abbreviations as indicated in Figure 1.

表 5 各种诊断方式 AUC 差异性对比

Table 5. Difference in AUC by Different Diagnostic Methods

Diagnostic method	Difference in AUC	Z	P
CEUS <i>vs</i> US-FNA	0.616 - 0.571 = 0.045	3.309	< 0.001
CEUS <i>vs</i> US-FNA + CEUS	0.633 - 0.616 = 0.017	2.351	0.013
CEUS <i>vs</i> US-FNA + BRAF mutation detection	0.875 - 0.616 = 0.259	1.862	0.043
US-FNA <i>vs</i> US-FNA + CEUS	0.633 - 0.571 = 0.062	2.553	0.010
US-FNA <i>vs</i> US-FNA + BRAF mutation detection	0.875 - 0.571 = 0.304	3.467	< 0.001
US-FNA + CEUS <i>vs</i> US-FNA + BRAF mutation detection	0.875 - 0.633 = 0.242	3.826	< 0.001

Abbreviations as indicated in Figure 1.

### 2.5 分组分析多模式超声对 TI-RADS 4b ~ 5 类结节的诊断结果

TI-RADS 4b ~ 5 类结节 51 个 (47 个恶性结节), 对比不同方式对 TI-RADS 4b ~ 5 类结节的诊断效能 (表 6)。结果显示: US-FNA、US-FNA +

BRAF 突变检测敏感性、特异性及准确性较高, 以后者显著。曲线下面积 ROC:  $AUC_{US-FNA + BRAF} < AUC_{US-FNA} < AUC_{US-FNAB + CEUS} < AUC_{CEUS}$ , 各种诊断方式的 ROC 曲线面积 AUC 差异均有统计学意义, 均满足  $P < 0.05$  (表 7)。

表 6 多模式超声对 TI-RADS 4b ~ 5 类结节的诊断结果

Table 6. Diagnostic Results of TI-RADS 4b ~ 5 Nodules by Multimodal Ultrasonography

Diagnostic result	Final diagnostic result		Sensitivity	Specificity	Accuracy	AUC
	Malignant	Benign				
CEUS			63.8%	75.0%	64.7%	0.694
Malignant	30	1				
Benign	17	3				
US-FNA			95.7%	75.0%	94.1%	0.854
Malignant	45	1				
Benign	2	3				
US-FNA + CEUS			95.7%	50.0%	92.2%	0.813
Malignant	45	2				
Benign	2	2				
US-FNA + BRAF mutation detection			97.9%	75.0%	96.1%	0.889
Malignant	46	1				
Benign	1	3				

Abbreviations as indicated in Figure 1.

表 7 各种诊断方式 AUC 差异性对比

Table 7. Difference in AUC by Different Diagnostic Methods

Diagnostic method	Difference in AUC	Z	P
CEUS <i>vs</i> US-FNA	0.854 - 0.694 = 0.160	4.276	< 0.001
CEUS <i>vs</i> US-FNA + CEUS	0.813 - 0.694 = 0.119	4.113	< 0.001
CEUS <i>vs</i> US-FNA + BRAF mutation detection	0.889 - 0.694 = 0.195	2.653	0.031
US-FNA <i>vs</i> US-FNA + CEUS	0.854 - 0.813 = 0.032	4.094	< 0.001
US-FNA <i>vs</i> US-FNA + BRAF mutation detection	0.889 - 0.854 = 0.035	4.547	< 0.001
US-FNA + CEUS <i>vs</i> US-FNA + BRAF mutation detection	0.889 - 0.813 = 0.076	3.026	0.024

Abbreviations as indicated in Figure 1.

### 3 讨论

甲状腺疾病属于内分泌系统常见病、多发病<sup>[10]</sup>,而甲状腺结节是在一般人群中常见的临床问题<sup>[11]</sup>,甲状腺结节是指甲状腺细胞在局部异常生长所引起的散在病变<sup>[12]</sup>。随着超声技术的快速发展,相继出现 CEUS、US-FNA、基因检测等多途径/多模式诊断方式,甲状腺结节检出率显著增加<sup>[13-14]</sup>,有报道,在随机选择人群中甲状腺结节的检出率为 19%~67%<sup>[15-16]</sup>。US 作为甲状腺疾病首选的检查方式,具有不错的诊断效能,但不同疾病的超声表现存在交叉,因此需要多种检查手段,共同完成疾病的超声定性诊断。CEUS 因有着其对微血管灌注情况动态显示的独特优势,在甲状腺良恶性结节的鉴别诊断中具有重要价值<sup>[14]</sup>,邓剑萍<sup>[17]</sup>报道 CEUS 技术在甲状腺良恶性结节鉴别方面特异性、敏感性均较强。US-FNA 作为甲状腺结节定性诊断的主要方式, Kim 等<sup>[18]</sup>报道 FNA 诊断 PTC 的敏感度为 83%,特异度为 92%,而 Tee 等<sup>[19]</sup>则报道,US-FNA 具有 60%~98% 的高特异性,但敏感性可低至 65%~68%。因此是否需要 TI-RADS 4 类及以上所有甲状腺结节进行 US-FNA 仍然存在争议。另外,有报道甲状腺癌发病率的上升主要是因为 PTC 的增加<sup>[20]</sup>。而 *BRAF* V600E 突变是 PTC 中最常见的,由于 *BRAF* V600E 突变导致 RAS-RAF-MEK-ERK/MAPK 通路持续激活,诱导细胞有丝分裂能力增强,最终使细胞异常增殖并诱导肿瘤发生<sup>[11]</sup>,因此可通过检测 *BRAF* V600E 帮助鉴别诊断。由此可见,多模式超声在鉴别甲状腺 TI-RADS 4~5 类结节时,各有优势与不足。如何合理选择这些诊断手段,指导规范的穿刺及手术方案,是超声医生的首要任务<sup>[21-22]</sup>。

此次研究,在 172 个结节中 *BRAF* 突变 63 个,发生率 36.6%,低于 Zhang 等<sup>[23]</sup>的报道;在 84 例 PTC 中 *BRAF* 突变 63 个,发生率 75.0%,与顾华敏等<sup>[24]</sup>的报道一致。121 个 TI-RADS 4a 类结节恶性风险 35.5% (43/121),51 个 TI-RADS 4b~5 类结节恶性风险 92.2% (47/51),均高于董永玲等<sup>[25]</sup>报道。虽然 TI-RADS 4 类及以上结节作为 US-FNA 检查的适应症,但考虑到 TI-RADS 4a 类与 TI-RADS 4b~5 类结节恶性风险存在差异,为避免过度穿刺,本文对 TI-RADS 4a、TI-RADS 4b~5 类进行分组分析。对于 TI-RADS 4a 类结节的多种模式超声方法中,CEUS 敏感性高于 US-FNA 敏感性,CEUS 有利于恶

性结节的检出。CEUS 还诊断良性结节 49 个,病理最终也证实为良性,如果这 49 个 TI-RADS 4a 类结节通过 CEUS 诊断未行 US-FNA 检查,则让穿刺率下降 40.5%。另外,US-FNA + CEUS 在提高敏感性的同时,特异性相应降低;相比较敏感性、特异性及准确性均较高的是 US-FNA + *BRAF* 突变检测,其 AUC 为 0.875。故对于 TI-RADS 4a 类结节:1) 通过 CEUS 可筛选更适宜 US-FNA 的病例,避免过度穿刺;2) US-FNA 后加做 *BRAF* 突变检测可明显提高 PTC 诊断准确性。在 51 个 TI-RADS 4b~5 类结节的鉴别诊断中,US-FNA 表现出较 TI-RADS 4a 类中更高的敏感性,特异性基本相符,可能原因:1) 病理结果准确与否关键在于标本取材与阅片<sup>[26]</sup>,取材受结节大小 (<5 mm)、钙化、穿刺时出血或涂片不均匀等因素的影响,致使病理回示未见明显异型细胞,造成假阴性;2) 结节恶性风险随着 TI-RADS 分类升高而增加,US-FNA 的敏感性也随之升高。另外,US-FNA + *BRAF* 突变检测表现着较高的敏感性和特异性,在准确性方面,US-FNA、US-FNA + *BRAF* 突变检测较高,分别为 96.1%、98.0%。AUC<sub>US-FNA + BRAF</sub>和 AUC<sub>US-FNA</sub>分别为 0.889、0.813,二者均表现较高的诊断效能。因此,对于 TI-RADS 4b~5 类结节,单独 US-FNA 与 US-FNA + *BRAF* 突变检测都有着较高的诊断价值,但相比较而言,联合 *BRAF* 突变检测在 TI-RADS 4a 类结节中诊断优势更明显。

综上所述,US、CEUS、US-FNA 多模式超声在甲状腺疾病诊断中有着各自的优势,合理联合 *BRAF* 基因突变检测有利于 PTC 的检出,对避免过度穿刺,达到早诊断、早治疗有着重要意义。

**作者声明:**本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存,可接受核查。

**学术不端:**本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

**同行评议:**经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

**利益冲突:**所有作者均声明不存在利益冲突。

**文章版权:**本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

#### [参考文献]

[1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017 [J]. CA

- Cancer J Clin, 2016, 60(5) : 277-300.
- [2] 张永文, 张晓立, 梅海云, 等. 甲状腺结节诊疗规范探讨[J]. 湖南中医药大学学报, 2017, 37(6) : 659-663.
- [3] Roman BR, Morris LG, Davies L. The thyroid cancer epidemic, 2017 perspective [J]. Curr Opin Endocrinol Diabees Obes, 2017, 24(5) : 332-336.
- [4] 王欣怡, 白俊文. 甲状腺癌的相关基因 BRAF、RET、RAS 研究新进展[J]. 重庆医学, 2018, 47( 36) : 4631-4634.
- [5] 吴雨恬. CU、UE、US-FNAB 联合相关分子标记物检测对甲状腺 TI-RADS4 ~5 级结节的诊断价值[D]. 南充: 川北医学院, 2017.
- [6] 蔡静. 甲状腺乳头状癌的 MSCCT 诊断价值[J]. 影像研究与医学应用, 2020, 4(14) : 184-185.
- [7] Kwak JY, Han KH, Yoon JY, *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.
- [8] 郑智文. 甲状腺结节良恶性鉴别诊断中超声造影应用效果及其临床意义研究[J]. 现代医用影像学, 2020, 29(2) : 229-233.
- [9] 张富全, 王兴越, 高英堂, 等. BRAF 基因 V600E 突变与甲状腺乳头状癌关系的研究进展[J]. 山东医药, 2019, 59(34) : 87-92.
- [10] 任允平. 临床医务人员碘暴露与甲状腺疾病的调查分析[D]. 济南: 山东大学, 2015.
- [11] 韩晓娜, 罗晓茂. 超声 TI-RADS 联合 FNAB 对甲状腺良恶性结节的诊断价值[J]. 昆明医科大学学报, 2020, 41(7) : 71-75.
- [12] 朱砚, 李敬华, 王素莉, 等. 甲状腺结节病因及危险因素的研究进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(15) : 1701-1703.
- [13] 任宏义, 吴光耀, 郑齐超, 等. 12240 例健康体检人群甲状腺结节流行病学调查[J/CD]. 世界最新医学信息文摘, 2015, 15(58) : 13-14, 16.
- [14] 常广, 陈永春, 魏文志, 等. 河北地区金融行业 5108 例员工甲状腺结节与代谢指标 Logistic 回归分析[J]. 河北医科大学学报, 2015, 36(9) : 1045-1047.
- [15] Misiakos EP. Cytopathologic diagnosis of fine needle aspiration biopsies of thyroid nodules[J]. World J Clin Cases, 2016, 4(2) : 38-48.
- [16] 任玲, 罗渝昆, 宋青, 等. 超声造影及弹性成像技术对超声造影无增强甲状腺结节良恶性的鉴别诊断价值[J]. 中华医学超声杂志(电子版), 2020, 6 : 552-557.
- [17] 邓剑萍. 超声造影(CEUS)在甲状腺良恶性结节鉴别诊断中的应用价值[J]. 影像研究与医学应用, 2020, 4(12) : 120-121.
- [18] Kim WY, Kim H, Huang TS. Comparison between real-time PCR and pyrosequencing for detection of BRAF V600E mutation in thyroid fine-needle aspirates[J]. Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2017, 25(5) : 358-365.
- [19] Tee YY, Lowe AJ, Brand CA, *et al.* Fine-needle aspiration may miss a third of all malignancy in palpable thyroid nodules; A comprehensive literature review[J]. Ann Surg, 2007, 246(5) : 714-720.
- [20] Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002 [J]. JAMA, 2006, 295(18) : 2164-2167.
- [21] Lavoie H, Therrien M. Regulation of RAF protein kinases in ERK signaling[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2015, 16(5) : 281-298.
- [22] Colakoglu B, Yildirim D, Alis D, *et al.* Elastography in distinguishing benign from malignant thyroid nodules[J]. J Clin Imaging Sci, 2016, 6(1) : 51.
- [23] Zhang B, Liu S, Zhang Z, *et al.* Analysis of BRAF V600E mutation and DNA methylation improves the diagnostics of thyroid fine needle aspiration biopsies[J]. Diagn Pathol, 2014, 9(1) : 45.
- [24] 顾华敏, 曹学全, 杨朝晖, 等. 甲状腺乳头状癌术前细针穿刺标本核酸检测 BRAF V600E 方法的探讨[J]. 浙江医学, 2020, 42(5) : 509-511.
- [25] 董永玲, 张倩, 王婷婷, 等. 美国放射学会甲状腺影像报告和数据系统对 4 类甲状腺结节恶性风险评估及其临床对应措施探讨[J]. 山西医药杂志, 2019, 48(3) : 308-309.
- [26] 劳艳明, 马洪, 张广俊, 等. 超声引导下细针穿刺细胞学检查鉴别甲状腺结节良恶性的临床价值[J]. 中国中西医结合影像学杂志, 2019, 17(1) : 59-61.