



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2021.08.011
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2021.08.011
Chinese Journal of General Surgery, 2021, 30(8):955-963.

· 临床研究 ·

基于血浆循环游离DNA与甲状腺结节超声特征构建甲状腺癌诊断模型及其验证

余幼林¹, 沈雄山¹, 胡超华¹, 余军林², 卢婷¹, 杨峰⁵, 张文杰¹, 张小莉¹, 刘汉忠³, 陶溢潮⁴

(武汉科技大学附属孝感医院 1. 甲状腺乳腺外科 2. 肿瘤科 3. 病理科 4. 超声科, 湖北孝感 432000; 5. 锦州医科大学, 辽宁锦州 121000)

摘要

背景与目的: 研究显示, 血浆循环游离DNA (cfDNA) 可能是甲状腺癌诊断的潜在生物标志物, 因此, 本研究探讨以血浆循环cfDNA和甲状腺结节超声特征性改变建立的评分模型用于甲状腺良恶性结节鉴别诊断中的价值。

方法: 以2018年6月—2020年10月期间收治甲状腺结节患者240例为研究对象(甲状腺癌132例, 良性甲状腺结节108例), 按照1:1比例随机分为建模组和验证组。用血液DNA提取试剂盒提取240例患者的血浆cfDNA, 进一步用qRT-PCR检测DNA的浓度, 同时对所有患者进行超声检查。基于患者cfDNA浓度, 甲状腺结节超声的改变构建评分模型, 分析其在甲状腺癌诊断中的敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值, 并在验证组中验证模型的有效性。

结果: 甲状腺癌患者的cfDNA浓度明显高于良性结节患者 ($P<0.001$)。单因素分析结果显示, cfDNA浓度及超声影像特征(纵横比、内部回声、包膜完整性、钙化、囊性病变)在良恶性结节患者中差异有统计学意义(均 $P<0.05$); 多因素Logistic回归分析结果表明, cfDNA ≥ 56.84 ng/mL, 以及超声显示纵横比 ≥ 1 、包膜不完整性、低回声、钙化、非囊性病变是诊断甲状腺癌的独立危险因素(均 $P<0.05$); 用以上变量的标准回归系数建立了评分模型, 该模型诊断甲状腺癌的ROC曲线下面积(AUC)为0.958 (95% CI=0.926~0.989), 最佳截断值为5.5, 其诊断敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值分别为85.5%、89.7%、89.8%、85.2%, 均优于单一指标的预测效能。验证结果显示, 验证组中AUC为0.902 (95% CI=0.848~0.957)。

结论: 基于血浆cfDNA和甲状腺结节超声特征性的评分系统对甲状腺癌的诊断中具有较高的预测价值, 为甲状腺良恶性结节鉴别诊断提供参考。当甲状腺结节评分 ≥ 5.5 时预示应积极临床干预。

关键词

甲状腺肿瘤; 循环肿瘤DNA; 超声检查; 诊断, 鉴别

中图分类号: R736.1

基金项目: 湖北省卫生健康科研基金资助项目(WJ2018H0098); 武汉科技大学附属孝感医院(孝感市中心医院)院级科研基金资助项目(201818)。

收稿日期: 2021-02-07; **修订日期:** 2021-05-21。

作者简介: 余幼林, 武汉科技大学附属孝感医院主治医师, 主要从事甲状腺乳腺肿瘤基础与临床方面的研究。

通信作者: 沈雄山, Email: shenxs@medmail.com.cn

Establishment of diagnosis model for thyroid cancer based on plasma circulating cell-free DNA and ultrasound characteristic of thyroid nodules and its verification

YU Youlin¹, SHEN Xiongshan¹, HU Chaohua¹, YU Junlin², LU Ting¹, YANG Feng⁵, ZHANG Wenjie¹, ZHANG Xiaoli¹, LIU Hanzhong³, TAO Yichao⁴

(1. Department of Thyroid and Breast Surgery 2. Department of Oncology 3. Department of Pathology 4. Department of Ultrasound Imaging, Xiaogan Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology, Xiaogan, Hubei 432000, China; 5. Jjinzhou Medical University, Jinzhou, Liaoning 121000, China)

Abstract

Objective: Studies have demonstrated that the circulating cell-free DNA (cfDNA) may be a potential biomarker for diagnosis of thyroid cancer. Therefore, this study was performed to investigate the value of a scoring model established by plasma circulating cfDNA and changes in ultrasound characteristics of the thyroid nodules in differential diagnosis between benign and malignant thyroid nodules.

Methods: Two hundred and forty patients with thyroid nodules (132 cases of thyroid cancer and 108 cases of benign thyroid nodules) admitted from June 2018 to October 2020 were enrolled for this study. They were randomly divided into the modeling group and validation group using a 1:1 ratio. The plasma cfDNAs were extracted from the 240 patients by blood DNA extraction kit, and the DNA concentrations were further detected by qRT-PCR. Thyroid ultrasound was performed in all patients. The scoring model was constructed based on the cfDNA concentration and thyroid ultrasound characteristics, and then, its sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value for diagnosis of thyroid cancer were analyzed. The effectiveness of the model was evaluated in the validation group.

Results: The cfDNA concentration in patients with thyroid cancer was significantly higher than that in patients with benign nodules ($P<0.001$). The results of univariate analysis showed that there were significant differences in cfDNA concentration and ultrasound imaging features that included the aspect ratio, internal echo, integrity of the capsule, calcification and cystic lesions between patients with malignant and benign nodules (all $P<0.05$). The results of multivariate Logistic regression analysis showed that cfDNA ≥ 56.84 ng/mL, and thyroid ultrasound presenting the aspect ratio ≥ 1 , incomplete capsule, hypoechoic, calcification, and non-cystic lesions were independent risk factors for diagnosis of thyroid cancer (all $P<0.05$). According to the standard regression coefficients of above variables, a scoring model was established. The area under the ROC curve (AUC) of the model for diagnosis of thyroid cancer was 0.958 (95% CI=0.926–0.989), and its optimal cut-off value was 5.5, with a diagnostic sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value of 85.5%, 89.7%, 89.8%, and 85.2%, respectively, which were all superior to those of the predictive power of each single variable. The validation results showed that the AUC was 0.902 (95% CI=0.848–0.957) in validation group.

Conclusion: The scoring model based on plasma cfDNA and ultrasound features of the thyroid nodules has high predictive value for diagnosis of thyroid cancer, and it provides a reference for the differential diagnosis of thyroid benign and malignant nodules. Clinical intervention should be aggressively performed when the score of a thyroid nodule ≥ 5.5 .

Key words

Thyroid Neoplasms; Circulating Tumor DNA; Ultrasonography; Diagnosis, Differential

CLC number: R736.1

甲状腺癌是最常见的内分泌恶性肿瘤，近年来发病率呈不断上升趋势^[1-2]。临床上，甲状腺超

声检查联合细针穿刺抽吸活检（ultrasound-fine needle aspiration biopsy, US-FNAB）被认为是甲状腺

结节良恶性鉴别主要手段^[3-5]。但仍然存在自身局限性。甲状腺良恶性结节在超声声象表现上存在交叉、重叠现象,超声操作者诊断带有自身主观性。FNAB操作有创,并非所有结节能实现有效取材,特别是位置特殊,较小结节。在获取组织细胞诊断仍存在30%不能明确^[6]。单一检测手段其临床价值有限。因此,探索建立新的无创检测方法对提高诊断甲状腺癌准确率具有重要意义。

外周血循环游离的DNA(cfDNA)来源于细胞坏死或凋亡后释放的DNA片段或增殖细胞(如肿瘤细胞)主动分泌DNA片段。包含了循环肿瘤DNA(ctDNA)^[7-10]。cfDNA在甲状腺癌中的研究处于初级阶段。有研究^[13]显示:cfDNA在甲状腺癌诊疗中可作为的潜在生物标志物^[11]。检测cfDNA片段的完整性可用于甲状腺癌的诊断^[12]。cfDNA定量联合BRAF V600E突变检测可用于甲状腺癌早期诊断。因此,在本研究通过检测甲状腺结节患者cfDNA浓度,联合甲状腺结节超声特征性改变建立评分系统分析在甲状腺癌诊断中临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2018年6月—2020年10月在武汉科技大学

附属孝感医院(孝感市中心医院)住院治疗240例甲状腺结节患者为研究对象,按照1:1随机分为建模组120例,验证组120例。本研究的纳入标准:(1)患者年龄20~70岁;(2)有完整甲状腺+颈部淋巴结超声检查资料;(3)单灶性和多灶性甲状腺结节,无论良恶性结节均可;(4)甲状腺手术后,明确组织学病理诊断。切除组织前未行碘131治疗,未经任何放化疗或者内分泌治疗。排除标准:(1)一般临床数据资料不完整;(2)甲状腺超声检查图像结果不完整;(3)患有其他肿瘤疾病者;(4)甲状腺良性结节合并恶性结节。所有患者均进行手术明确病理诊断,其中甲状腺癌132例,良性甲状腺结节108例(腺瘤29例,结节性甲状腺肿,包括结节性甲状腺肿囊性变共79例)。本研究经医院伦理委员会批准(伦理审批号sw2017002),且研究对象均知情同意签署知情同意书。

1.2 检测方法

1.2.1 超声检查 术前所有的患者进行甲状腺超声检查,检查内容:甲状腺结节性质(囊性,非囊性)、纵横比、包膜完整性、回声,有无钙化。超声检查设备采用深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司,机器型号RESONA7,探头L11-3U。甲状腺良恶性结节超声检查图像见图1。

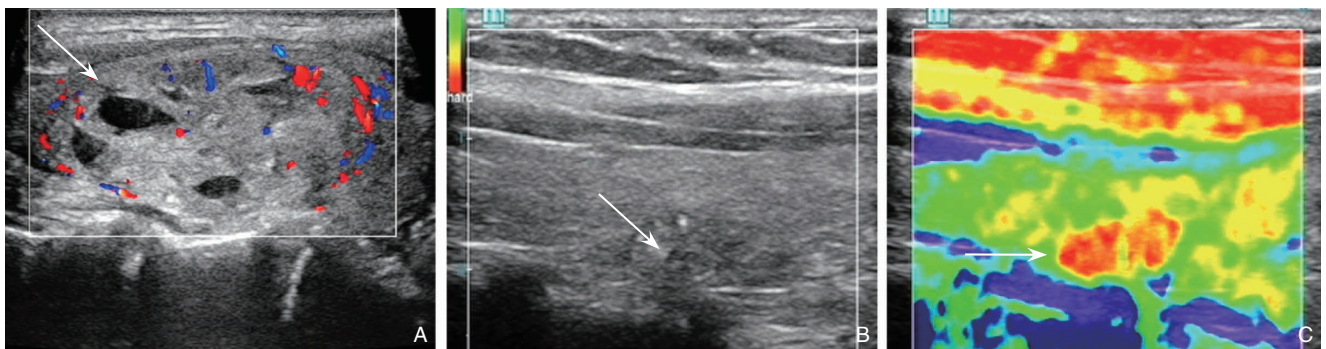


图1 甲状腺结节超声图像 A: 甲状腺良性结节(箭头所示); B-C: 甲状腺恶性性结节(箭头所示)

Figure 1 Ultrasound images of the thyroid nodules A: A benign thyroid nodule (shown by the arrow); B-C: A malignant thyroid nodule (shown by the arrow)

1.2.2 cfDNA检测 (1)样本采集:术前240例患者抽取静脉血5 mL置于EDTA抗凝管中,在室温下,3 000 r/min,离心15 min,取上清置于冻存管放入-80℃备用。(2)血浆DNA的提取及纯化:采用血浆游离DNA提取试剂盒(天根,DP339)提取血浆游离的DNA并进行纯化,按照试剂盒操作说明

进行。(3)血浆DNA的定量:通过荧光定量PCR反应试剂盒(天根)进行DNA染色,后进行荧光定量PCR,以基因 β -actin作为参照基因,上游引物5'-TAT CCA GGC TGT GCT ATC CC-3',下游引物5'-CCA TCT CTT GCT CGA AGT CC-3'。设置反应条件:95℃预变性30 s,随后,95℃变性5 s,60℃退

火、延伸 30 s，共设置 40 个循环，同时设置实验组和对照组，每组设置 2 个复孔，由已知浓度的人 HepG2 细胞提取的 DNA 倍比稀释进行扩增得到 Ct (cycle threshold) 值并绘制标准曲线，依据标准曲线计算血浆 DNA 的含量。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 22.0 进行统计分析，计量资料采用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，两组计量资料的比较采用 t 检验，两组计数资料的比较采用 χ^2 检验。多因素分析采用 Logistic 回归，标准化回归系数 (β) 为 $0.5513 \times$ 回归系数 \times 标准差。根据标准化回归系数对单一指标进行评分，构建 10 分制评分系统，并计算每个人的总得分。cfDNA 及评分的最佳截断值通过 ROC 曲线分析实现。通过 Graphpad Prim 进行绘图。

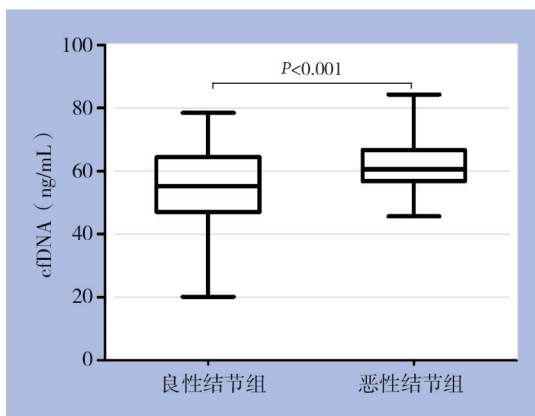


图2 甲状腺良恶性结节患者的cfDNA浓度比较

Figure 2 Comparison of the cfDNA concentrations between patients with benign and malignant thyroid nodules

2.2 基线特征比较

建模组和验证组患者的基线特征比较结果显示，建模组 120 例患者中男 31 例，女 89 例；中位年龄 45 (28~68) 岁。验证组 120 例患者中男 33 例，女 87 例；中位年龄 46 (25~67) 岁。cfDNA 浓度及超声影像 (纵横比，内部回声，包膜，钙化，囊性病变) 在两组之间差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$) (表 1)。

2.3 建模组中影响甲状腺癌诊断的单因素分析

建模组中良性和与恶性结节两组比较结果显示，两组间 cfDNA 浓度及超声影像 (纵横比，内部回声，包膜，钙化，囊性病变) 的差异均有统计

2 结果

2.1 甲状腺良恶性结节患者的血浆 cfDNA 的浓度差异

240 例甲状腺良、恶性结节组进行比较，结果表明，甲状腺癌组的 cfDNA 浓度明显高于良性结节组，两组之间差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。其中良性结节组的 cfDNA 浓度的范围为 20.16~78.42 ng/mL，平均 (54.35 ± 11.76) ng/mL；甲状腺癌组的 cfDNA 浓度的范围为 45.62~84.33 ng/mL，平均 (62.16 ± 7.82) ng/mL (图 2)。进一步 ROC 曲线分析结果表明，良恶性结节组的 cfDNA 浓度的最佳截断值为 56.84 ng/mL (AUC=0.707) (图 3)。

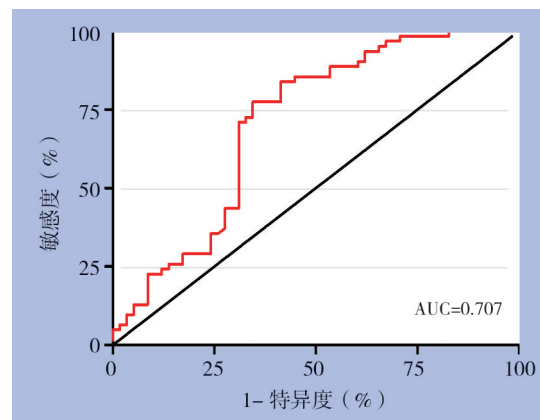


图3 cfDNA诊断甲状腺癌的ROC曲线

Figure 3 The ROC curve of cfDNA in diagnosis of thyroid cancer

学意义 (均 $P < 0.001$) (表 2)。

2.4 建模组中影响甲状腺癌诊断的多因素分析及评分标准

多因素分析结果表明，cfDNA ≥ 56.84 ng/mL，超声显示：纵横比 ≥ 1 ，不完全包膜，低回声，钙化，和非囊性病变是诊断甲状腺癌的独立危险因素 (均 $P < 0.05$)。根据 Logistic 回归的标准系数评分标准 (10 分制)，cfDNA ≥ 56.84 ng/mL 为 1.2 分，超声指标：纵横比 ≥ 1 (2.2 分)，不完全包膜 (2.1 分)，低回声 (1.8 分)，钙化 (1.3 分)，非囊性病变 (1.5 分) (表 3)。

表1 建模组和验证组患者的基线特征比较[n=120, n (%)]
Table 1 Comparison of the baseline characteristics between modeling group and validation group [n=120, n (%)]

特征	建模组	验证组	χ^2	P
年龄(岁)				
<50	47(39.2)	45(37.5)	0.071	0.791
≥50	73(60.80)	75(62.5)		
性别				
男	31(25.8)	33(27.5)	0.085	0.77
女	89(74.2)	87(72.5)		
纵横比				
<1	56(46.7)	68(56.7)	2.403	0.121
≥1	64(53.3)	52(43.3)		
内部回声				
低回声	66(55.0)	76(63.3)	1.725	0.189
等/高回声	54(45.0)	44(36.7)		
包膜				
不完整	55(45.8)	53(44.2)	0.067	0.795
完整	65(54.2)	67(55.8)		
钙化				
否	53(44.2)	43(35.8)	1.736	0.188
是	67(55.8)	77(64.2)		
囊性病变				
否	55(45.8)	67(55.8)	2.401	0.121
是	65(54.2)	53(44.2)		
cfDNA(ng/mL)				
<56.84	58(48.3)	46(38.3)	2.443	0.118
≥56.84	62(51.7)	74(61.7)		

表2 单因素分析建模组中甲状腺癌诊断的影响因素[n=120, n (%)]
Table 2 Univariate analysis of factors for affecting the diagnosis of thyroid cancer in modeling group [n=120, n (%)]

指标	良性结节(n=58)	恶性结节(n=62)	χ^2	P
年龄(岁)				
<50	26(44.8)	20(40.3)	0.249	0.618
≥50	32(55.2)	42(59.7)		
性别				
男	16(27.6)	16(25.8)	0.049	0.826
女	42(72.4)	46(74.2)		
纵横比				
<1	40(69.0)	20(32.3)	16.151	<0.001
≥1	18(31.0)	42(67.7)		
内部回声				
低回声	22(37.9)	49(79.0)	20.953	<0.001
等/高回声	36(62.1)	13(21.0)		
包膜				
不完整	11(19.0)	43(69.4)	30.743	<0.001
完整	47(81.0)	19(30.6)		
钙化				
否	33(56.9)	15(24.2)	13.354	<0.001
是	25(43.1)	47(75.8)		
囊性病变				
否	17(29.3)	44(71.0)	20.807	<0.001
是	41(70.7)	18(29.0)		
cfDNA(ng/mL)				
<56.84	41(70.7)	18(29.0)	20.807	<0.001
≥56.84	17(29.3)	44(71.0)		

表3 多因素分析建模组中甲状腺癌诊断的影响因素及评分标准

Table 3 Multivariate analysis of the factors affecting the diagnosis of thyroid cancer in modeling group and their scoring standards

变量	OR	95% CI	P	β	评分
cfDNA(≥56.84 ng/mL)	4.679	1.063~20.604	0.041	0.645	1.2
纵横比≥1	13.028	2.420~70.130	0.003	1.220	2.2
不完整包膜	14.412	3.051~68.08	0.001	1.169	2.1
低回声	9.729	2.044~46.301	0.004	1.002	1.8
钙化	5.94	1.339~26.348	0.019	0.749	1.3
非囊性病变	6.965	1.542~31.455	0.012	0.826	1.5

2.5 单一指标及评分系统在甲状腺癌诊断中的预测价值

良性甲状腺结节组的综合评分为 3.16 ± 1.77, 甲状腺癌组的综合评分为 7.37 ± 1.52。两组具有统计学差异 (P<0.001)。进一步 ROC 曲线分析结果表明 (图 4), 该评分系统在建模组中诊断甲状腺癌的效能较高 (AUC=0.958, 95% CI=0.926~0.989), 高于单一指标 (纵横比、内部回声、包膜、囊性

病变、钙化、cfDNA 的 AUC 值分别为 0.457、0.706、0.752、0.708、0.680、0.715)。评分系统诊断模型最佳截断值 5.5。以最佳截断值为参考点, 其相对应的敏感度, 特异度, 阳性预测值, 阴性预测值分别为 85.5%, 89.7%, 89.8%, 85.2%, 均高于单一指标 (表 4)。在验证组中, 该模型诊断甲状腺癌的敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值分别为 83.8%、86.2%、86.7%、83.3%, AUC 为

0.902 (95% CI=0.848~0.957), 高于单一指标 (纵横比、内部回声、包膜、囊性病变、钙化、cfDNA 的

AUC 值分别为 0.498、0.712、0.731、0.701、0.668、0.709) (表 4)。

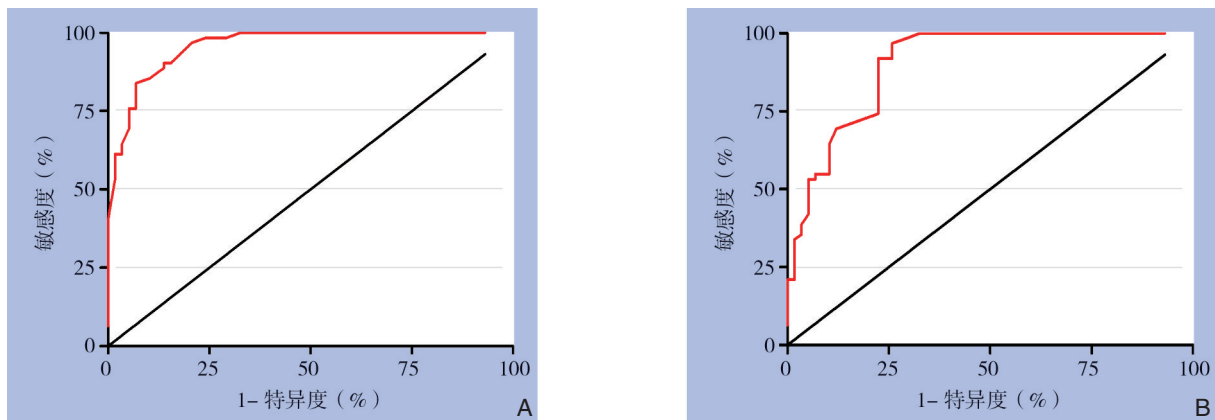


图4 评分系统的ROC曲线

A: 建模组; B: 验证组

Figure 4 The ROC curves of scoring system

A: Modeling group; B: Validation group

表4 建模组中单一指标及评分系统在甲状腺癌诊断中的诊断效能 (%)

Table 4 Predictive efficacy of single factor and the score system for diagnosis of thyroid cancer in modeling group (%)

特征	敏感度	特异度	阳性预测值	阴性预测值	准确性
纵横比 ≥ 1	67.7	69.0	70.0	66.7	68.3
不完整包膜	69.4	81.0	79.6	71.2	75.0
低回声	79.0	62.1	69.0	73.5	70.8
钙化	75.8	56.8	65.3	68.8	66.7
非囊性病变	71.0	70.7	72.1	69.5	70.8
cfDNA (≥ 56.84 ng/mL)	71.0	70.7	72.1	69.5	70.8
评分系统	85.5	89.7	89.8	85.2	87.5

3 讨论

据癌症统计数据显示: 甲状腺癌目前是发病率增长最快的恶性肿瘤之一^[1-2]。临床上, 甲状腺超声检查联合 US-FNAB 用于甲状腺良恶性结节鉴别诊断常用的方法。但仍然存在 20%~25% 细胞学诊断不能明确^[14]。即使对部分结节重复 FNAB, 还是有大约 9.9%~47.8% 无法诊断或意义不明确^[15]。US-FNAB 联合分子诊断也是相对较低敏感度 (48%~63%)^[16-17] 和相对较低特异度 (48%~53%)^[18]。最近研究显示: US-FNAB 对甲状腺癌诊断敏感度为 57.89%^[19]。单独超声检查结果与病理诊断的符合率在 60% 和 90% 之间波动, 诊断差异性较大^[14]。

在肿瘤患者中, cfDNA 被增殖肿瘤细胞释放, 通常携带有原发性肿瘤或转移灶相同生物学特性的基因组信息。其浓度的改变及其基因特性变化可间接反映肿瘤的生物行为^[20-23]。亦有研究证

实: cfDNA 可用于肿瘤诊断、治疗及预后监测^[24-25]。在转移性黑色素瘤患者中, cfDNA 浓度在治疗前后的变化可作为肿瘤负荷和预后的生物标志物^[26]。在转移性结直肠癌患者中, 化疗前 cfDNA 低水平患者比高水平者具有更长的生存期, 治疗后 cfDNA 水平低于中位数的患者总体生存有改善, 并且治疗反应良好^[27]。在胃癌患者中, 血浆 cfDNA 含量与肿瘤大小正相关。cfDNA 基因改变与组织活检结果高度一致。cfDNA 还可预测远处转移, 在转移性胃癌患者中, cfDNA 浓度中位数比无转移者高约 60 倍^[28]。在非小细胞肺癌 (NSCLC) 中, cfDNA 浓度较高患者的中位无进展生存期 (PFS) 和总体生存期 (OS) 时间较短。cfDNA 可以作为 NSCLC 患者预后预测生物标志物^[29]。在小细胞肺癌中, cfDNA 同样可用于化疗疗效评估及肿瘤复发监测^[30]。乳腺癌患者 cfDNA 高水平与患者不良的 PFS 和 OS 相关^[31]。在本项研究中发现: 甲状腺恶性结节患者 cfDNA 浓度高于甲状腺良性结节者, cfDNA 可作为甲状腺癌

诊断分子标志物。

考虑到上述甲状腺超声检查联合细针穿刺抽吸活(US-FNAB)自身特点的局限性。并分析了cfDNA在肿瘤诊疗中临床应用价值。本研究基于甲状腺癌超声声学特征性改变联合cfDNA构建的评分系统诊断模型。在本研究中,ROC曲线结果表明:当cfDNA浓度 ≥ 56.84 ng/mL对甲状腺结节良恶性具有较好的鉴别价值。甲状腺癌超声声学表现为纵横比 ≥ 1 低回声,钙化,包膜不完整及非囊性病变,与既往的研究相一致^[32-34]。值得关注的是,在本研究中,cfDNA的浓度联合甲状腺癌5个超声声学特征构建基于评分系统的无创诊断模型用于甲状腺结节良恶性鉴别。该模型cfDNA评分权值为1.2,均低于另外的超声学特征,可能存在的原因:(1)选取样本量相对较小。(2)选取临床病例大部分甲状腺癌肿瘤负荷较小,释放到外周血中cfDNA含量有限。(3)cfDNA浓度变化与肿瘤临床分期具有明显相关性。通常,肿瘤TNM分期越晚,cfDNA水平越高^[35]。本研究选取大部分早期甲状腺癌临床病例。ROC曲线分析结果提示该评分系统诊断模型具有较高的诊断效能(AUC=0.958, 95% CI=0.926~0.989),且模型最佳截断值为5.5分。建模组和验证组结果均显示:当评分 ≥ 5.5 分诊断甲状腺癌具有良好的敏感度和特异度,阳性预测值,阴性预测值,高于传统的单一指标检测的预测价值。该模型对比FNAB+BRAF+超声诊断方法具有无创,可实现甲状腺结节动态监测。对于存在区域淋巴结转移或远处转移,也具有一定预测价值。BRAF基因在中国甲状腺乳头状甲状腺癌中突变率为71.2%^[36]。其他病理类型甲状腺癌伴有BRAF基因突变相对较低。对于直径 < 1 cm或位置较深,富血供的甲状腺结节, FNAB穿刺更易出现取材结果不满意^[37-38],导致诊断甲状腺癌假阴性率较高,该模型可有效弥补上述方法缺陷。同时,本研究也存在一些局限性:(1)本研究总体样本量较少,需要多中心更大样本量的检验诊断效能;(2)本研究尚未进一步分析该模型在不同临床分期甲状腺癌中诊断价值以及在不同甲状腺癌病理分型中的诊断效能,后续将开展相关研究。

总之,本研究基于cfDNA的浓度和甲状腺癌超声特征性声学改变建立评分系统诊断模型用于甲状腺良恶性结节鉴别,为甲状腺癌的无创诊断提供了新思路。更值得关注的是这个诊断模型也

可用于甲状腺良性结节动态无创监测,在甲状腺结节的诊断和动态监测中具有重要的临床价值。

参考文献

- [1] Wang J, Yu F, Shang Y, et al. Thyroid cancer: incidence and mortality trends in China, 2005–2015[J]. *Endocrine*, 2020, 68(1): 163–173. doi:10.1007/s12020-020-02207-6.
- [2] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020[J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(1):7–30. doi:10.3322/caac.21590.
- [3] 薛明森,尚梦园,王志化,等.良恶性甲状腺结节的临床特点分析[J]. *中国医药科学*, 2020, 10(21): 14–17. doi: 10.3969/j.issn.2095-0616.2020.21.005.
Xue MM, Shang MY, Wang ZH, et al. Analysis on the clinical feature of benign and malignant thyroid nodules[J]. *China Medicine and Pharmacy*, 2020, 10(21): 14–17. doi: 10.3969/j.issn.2095-0616.2020.21.005.
- [4] 张启才.彩色多普勒超声对甲状腺癌的临床检测分析[J]. *影像研究与医学应用*, 2020, 4(21):246–247. doi: 10.3969/j.issn.2096-3807.2020.21.140.
Zhang QC. Analysis of color Doppler ultrasonography in clinical detection of thyroid cancer[J]. *Journal of Imaging Research and Medical Applications*, 2020, 4(21): 246–247. doi: 10.3969/j.issn.2096-3807.2020.21.140.
- [5] 叶舰佩,金晓可,叶水根.超声引导下甲状腺细针穿刺活检的临床价值分析[J]. *医学影像学杂志*, 2020, 30(7):1305–1307.
Ye JP, Jin XK, Ye SG. Analysis of clinical value of ultrasound-guided thyroid fine needle biopsy[J]. *Journal of Medical Imaging*, 2020, 30(7):1305–1307.
- [6] Xing M, Haugen BR, Schlumberger M. Progress in molecular-based management of differentiated thyroid cancer[J]. *Lancet*, 2013, 381(9871): 1058–1069. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60109-9.
- [7] Gilson P. Enrichment and Analysis of ctDNA[J]. *Recent Results Cancer Res*, 2020, 215: 181–211. doi: 10.1007/978-3-030-26439-0_10.
- [8] Szilágyi M, Pös O, Márton É, et al. Circulating Cell-Free Nucleic Acids: Main Characteristics and Clinical Application[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(18):6827. doi:10.3390/ijms21186827.
- [9] Pessoa LS, Heringer M, Ferrer VP. ctDNA as a cancer biomarker: A broad overview[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2020, 155: 103109. doi:10.1016/j.critrevonc.2020.103109.
- [10] 李威威,刘金龙.循环肿瘤DNA在胰腺癌中的临床应用进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2021, 30(3): 337–342. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2021.03.012.
Li WW, Liu JL. Advances in clinical application of circulating

- tumor DNA in pancreatic cancer[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2021, 30(3): 337-342. doi: 10.7659/j. issn. 1005-6947.2021.03.012.
- [11] Khatami F, Tavangar SM. Liquid Biopsy in Thyroid Cancer: New Insight[J]. Int J Hematol Oncol Stem Cell Res, 2018, 12(3): 235-248.
- [12] Salvianti F, Giuliani C, Petrone L, et al. Integrity and Quantity of Total Cell-Free DNA in the Diagnosis of Thyroid Cancer: Correlation with Cytological Classification[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(7):1350. doi:10.3390/ijms18071350.
- [13] Zane M, Agostini M, Enzo MV, et al. Circulating cell-free DNA, SLC5A8 and SLC26A4 hypermethylation, BRAF(V600E): A non-invasive tool panel for early detection of thyroid cancer[J]. Biomed Pharmacother, 2013, 67(8): 723-730. doi: 10.1016/j.biopha.2013.06.007.
- [14] 刘晓莉, 李芳, 孙辉. 分子检测技术在甲状腺结节诊治中的价值[J]. 中国实用外科杂志, 2015, 35(6):624-629. doi:10.7504/CJPS.ISSN1005-2208.2015.06.10.
- Liu XL, Li F, Sun H. Value of molecular testing technique in diagnosis and management of thyroid nodule[J]. Chinese Journal of Practical Surgery, 2015, 35(6): 624-629. doi: 10.7504/CJPS. ISSN1005-2208.2015.06.10.
- [15] 李长霖, 周乐, 孙辉. 我国甲状腺结节细针穿刺活检技术应用现状及进展[J]. 中国实用外科杂志, 2020, 40(2):195-198. doi: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2020.02.13.
- Li CL, Zhou L, Sun H. Status and progress of fine needle aspiration biopsy for thyroid nodules in China[J]. Chinese Journal of Practical Surgery, 2020, 40(2): 195-198. doi: 10.19538/j. cjps. issn1005-2208.2020.02.13.
- [16] Nikiforov YE, Ohori NP, Hodak SP, et al. Impact of mutational testing on the diagnosis and management of patients with cytologically indeterminate thyroid nodules: a prospective analysis of 1056 FNA samples[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(11): 3390-3397. doi:10.1210/jc.2011-1469.
- [17] Beaudenon-Huibregtse S, Alexander EK, Guttler RB, et al. Centralized molecular testing for oncogenic gene mutations complements the local cytopathologic diagnosis of thyroid nodules[J]. Thyroid, 2014, 24(10):1479-1487. doi: 10.1089/thy.2013.0640.
- [18] Alexander EK, Kennedy GC, Baloch ZW, et al. Preoperative diagnosis of benign thyroid nodules with indeterminate cytology[J]. N Engl J Med, 2012, 367(8): 705-715. doi: 10.1056/NEJMoa1203208.
- [19] Erkinuresin T, Demirci H. Diagnostic accuracy of fine needle aspiration cytology of thyroid nodules[J]. Diagnosis (Berl), 2020, 7(1):61-66. doi:10.1515/dx-2019-0039.
- [20] Volckmar AL, Sülmann H, Riediger A, et al. A field guide for cancer diagnostics using cell-free DNA: From principles to practice and clinical applications[J]. Genes Chromosomes Cancer, 2018, 57(3):123-139. doi: 10.1002/gcc.22517.
- [21] Kerachian MA, Poudineh A, Thiery JP. Cell free circulating tumor nucleic acids, a revolution in personalized cancer medicine[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2019, 144: 102827. doi: 10.1016/j.critrevonc.2019.102827.
- [22] Gai W, Sun K. Epigenetic Biomarkers in Cell-Free DNA and Applications in Liquid Biopsy[J]. Genes (Basel), 2019, 10(1):32. doi:10.3390/genes10010032.
- [23] Seton-Rogers S. Closing in on cfDNA-based detection and diagnosis[J]. Nat Rev Cancer, 2020, 20(9): 481. doi: 10.1038/s41568-020-0293-7.
- [24] Rolfo C, Cardona AF, Cristofanilli M, et al. Challenges and opportunities of cfDNA analysis implementation in clinical practice: Perspective of the International Society of Liquid Biopsy (ISLB) [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2020, 151: 102978. doi: 10.1016/j.critrevonc.2020.102978.
- [25] Cirillo M, Craig AFM, Borchmann S, et al. Liquid biopsy in lymphoma: Molecular methods and clinical applications[J]. Cancer Treat Rev, 2020, 91:102106. doi: 10.1016/j.ctrv.2020.102106.
- [26] Valpione S, Gremel G, Mundra P, et al. Plasma total cell-free DNA (cfDNA) is a surrogate biomarker for tumour burden and a prognostic biomarker for survival in metastatic melanoma patients[J]. Eur J Cancer, 2018, 88: 1-9. doi: 10.1016/j.ejca.2017.10.029.
- [27] Spindler KG, Boysen AK, Pallisgård N, et al. Cell-Free DNA in Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. Oncologist, 2017, 22(9): 1049-1055. doi: 10.1634/theoncologist.2016-0178.
- [28] Bu J, Lee TH, Jeong WJ, et al. Enhanced detection of cell-free DNA (cfDNA) enables its use as a reliable biomarker for diagnosis and prognosis of gastric cancer[J]. PLoS One, 2020, 15(12): e0242145. doi: 10.1371/journal.pone.0242145.
- [29] Ai B, Liu H, Huang Y, et al. Circulating cell-free DNA as a prognostic and predictive biomarker in non-small cell lung cancer[J]. Oncotarget, 2016, 7(28): 44583-44595. doi: 10.18632/oncotarget.10069.
- [30] Sidaway P. cfDNA monitoring is feasible in SCLC[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2020, 17(1):7. doi:10.1038/s41571-019-0300-7.
- [31] Yang J, Cheng L, Zhang J, et al. Predictive value of circulating cell-free DNA in the survival of breast cancer patients: A systemic review and meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(28): e11417. doi: 10.1097/MD.00000000000011417.
- [32] Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of

- the ACR TI-RADS Committee[J]. J Am Coll Radiol, 2017, 14(5): 587-595. doi: 10.1016/j.jacr.2017.01.046.
- [33] Ahn HS, Lee JB, Seo M, et al. Distinguishing benign from malignant thyroid nodules using thyroid ultrasonography: utility of adding superb microvascular imaging and elastography[J]. Radiol Med, 2018, 123(4):260-270. doi:10.1007/s11547-017-0839-2.
- [34] Shayganfar A, Hashemi P, Esfahani MM, et al. Prediction of thyroid nodule malignancy using thyroid imaging reporting and data system (TIRADS) and nodule size[J]. Clin Imaging, 2020, 60(2):222-227. doi:10.1016/j.clinimag.2019.10.004.
- [35] 秦岭, 张章, 齐志峰, 等. 血清胸苷激酶1、游离DNA联合检测与晚期胃癌化疗效果及预后的相关性[J]. 癌症进展, 2020, 18(12): 1240-1243. doi:10.11877/j.issn.1672-1535.2020.18.12.13.
- Qin L, Zhang Z, Qi ZF, et al. Correlation of serum thymidine kinase 1 and cell-free DNA co-detection and postoperative chemotherapy and prognosis of advanced gastric cancer[J]. Oncology Progress, 2020, 18(12): 1240-1243. doi: 10.11877/j.issn.1672-1535.2020.18.12.13.
- [36] Rashid FA, Munkhdelger J, Fukuoka J, et al. Prevalence of BRAFV600E mutation in Asian series of papillary thyroid carcinoma-a contemporary systematic review[J]. Gland Surg, 2020, 9(5):1878-1900. doi:10.21037/gs-20-430.
- [37] 黄万泽, 张哲嘉, 白宁, 等. 超声引导下细针穿刺对甲状腺结节的诊断价值及其影响因素[J]. 中国普通外科杂志, 2019, 28(11): 1347-1353. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.11.005.
- Huang WZ, Zhang ZJ, Bai N, et al. Diagnostic value of ultrasound-guided fine needle aspiration for thyroid nodules and the influential factors[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2019, 28(11):1347-1353. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.11.005.
- [38] 卢鑫, 田双明, 赵永锋, 等. 穿刺针型号及甲状腺结节血供类型与超声引导下细针穿刺活检取材满意率的关系[J]. 中国普通外科杂志, 2019, 28(5): 543-550. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2019.05.005.
- Lu X, Tian SM, Zhao YF, et al. Relations of puncture needle gauge and type of vascularity of thyroid nodule with sample satisfaction rate of ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2019, 28(5): 543-550. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2019.05.005.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式:余幼林,沈雄山,胡超华,等.基于血浆循环游离DNA与甲状腺结节超声特征构建甲状腺癌诊断模型及其验证[J].中国普通外科杂志,2021,30(8):955-963. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2021.08.011

Cite this article as:Yu YL, Shen XS, Hu CH, et al. Establishment of diagnosis model for thyroid cancer based on plasma circulating cell-free DNA and ultrasound characteristic of thyroid nodules and its verification[J]. Chin J Gen Surg, 2021, 30(8): 955-963. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2021.08.011

关于一稿两投和一稿两用问题处理的声明

本刊编辑部发现仍有个别作者一稿两投和一稿两用,为了维护本刊的声誉和广大读者的利益,本刊就一稿两投和一稿两用问题的处理声明如下。

1.一稿两投和一稿两用的认定:凡属原始研究的报告,同语种一式两份投寄不同的杂志,或主要数据和图表相同、只是文字表达可能存在某些不同之处的两篇文稿,分别投寄不同的杂志,属一稿两投;一经为两杂志刊用,则为一稿两用。会议纪要、疾病的诊断标准和防治指南、有关组织达成的共识性文件、新闻报道类文稿分别投寄不同的杂志,以及在一种杂志发表过摘要而将全文投向另一杂志,不属一稿两投。但作者若要重复投稿,应向有关杂志编辑部作出说明。

2.作者在接到收稿回执后满3个月未接到退稿通知,表明稿件仍在处理中,若欲投他刊,应先与本刊编辑部联系。

3.编辑部认为文稿有一稿两投或两用嫌疑时,应认真收集有关资料并仔细核对后再通知作者,在作出处理决定前请作者就此问题作出解释。编辑部与作者双方意见发生分歧时,由上级主管部门或有关权威机构进行最后仲裁。

4.一稿两投一经证实,则立即退稿,对该作者作为第一作者所撰写的论文,2年内将拒绝在本刊发表;一稿两用一经证实,将择期在杂志中刊出作者姓名、单位以及该论文系重复发表的通告,对该作者作为第一作者所撰写的论文,2年内拒绝在本刊杂志发表。本刊将就此事向作者所在单位和该领域内的其他科技期刊进行通报。

中国普通外科杂志编辑部