

بررسی ارتباط بین پارامترهای سونوگرافی و الاستوگرافی گره‌های تیروئید با خطر بدخیمی: یک مطالعه گذشته‌نگر

ندا حاتمی^۱، علی غندالی^۲، سیدمحمد توانگر^{۳،۴}، امیرپژمان هاشمی طاهری^۵، فرشاد شریفی^۶، وحید حق‌پناه^۷، محمدرضا مهاجری تهرانی^{۸*}، سیدمحمد سجادی جزئی^{۹*}

۱. مرکز تحقیقات علوم غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
۲. دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۳. دپارتمان پاتولوژی، بیمارستان دکتر شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۴. مرکز تحقیقات بیماری‌های مزمن و صعب‌العلاج، پژوهشکده علوم جمعیتی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۵. دپارتمان رادیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۶. مرکز تحقیقات سلامت سالمندان، پژوهشکده علوم جمعیتی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۷. مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، پژوهشکده علوم بالینی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
* نویسنده مسئول: m_sajadi@tums.ac.ir، mahmood.sajadi@gmail.com، mrmohajeri@tums.ac.ir

چکیده

سابقه و هدف: ندول یا گره تیروئید، توده‌های شایعی هستند که در سونوگرافی ۱۹ تا ۳۵ درصد افراد دیده می‌شوند. الاستوگرافی روشی برای سنجش سفتی ندول‌ها است و انتظار می‌رود ندول‌های سرطانی به دلیل تغییرات در ساختارشان، سفت‌تر باشند. الاستوگرافی موج برشی (SWE: shear wave elastography) یک تکنیک جدید الاستوگرافی است که به مهارت اپراتور وابسته نیست و نتایج امیدوارکننده‌ای در تشخیص ندول‌های بدخیم نشان داده است. هدف از این مطالعه بررسی ارتباط بین یافته‌های سونوگرافی معمولی و SWE با بدخیمی ندول‌های تیروئید است.

روش‌ها: این مطالعه گذشته‌نگر بر روی اطلاعات بیماران مبتلا به ندول تیروئید در یک کلینیک غدد تیروئید در طی سال‌های ۱۳۹۸ تا ۱۳۹۹ انجام شد. یافته‌های سونوگرافی و SWE ندول‌های تیروئید بیماران بررسی و با نتایج آسپیراسیون با سوزن ظریف (FNA) مقایسه شد. سپس دقت SWE در تشخیص ندول‌های بدخیم تیروئید، به‌تنهایی و یا همراه با سونوگرافی معمولی، ارزیابی شد.

یافته‌ها: این مطالعه بر روی ۲۰۱ گره تیروئید (۲۸ گره در مردان و ۱۷۳ گره در زنان) انجام شد. حساسیت، ویژگی، نسبت احتمال مثبت (LR+)، نسبت احتمال منفی (LR-)، و دقت SWE (با استفاده از آستانه ۶۵ کیلوپاسکال برای حداکثر سفتی) در پیش‌بینی ندول‌های بدخیم تیروئید به ترتیب ۵۰ درصد، ۹۸/۵۶ درصد، ۳۴/۷۵، ۰/۵۱ و ۹۶/۵۵ درصد بود. با در نظر گرفتن یافته‌های سونوگرافی معمولی علاوه بر SWE، حساسیت، ویژگی، LR+، و دقت سونوگرافی برای تشخیص ضایعات بدخیم به ترتیب ۷۱/۴۳ درصد، ۹۳/۲۴ درصد، ۱۰/۵۷، ۰/۳۱ و ۹۲/۲۶ درصد تغییر کرد.

نتیجه‌گیری: SWE می‌تواند ابزاری مفید برای ارزیابی ندول‌های تیروئید باشد و در کنار سونوگرافی معمولی به تشخیص دقیق‌تر ندول‌های بدخیم از خوش‌خیم کمک کند.

کلیدواژه‌ها: ندول تیروئید، آسپیراسیون با سوزن ظریف، الاستوگرافی موج برشی، سونوگرافی، بدخیمی

مقدمه

وجود برخی ویژگی‌ها در سونوگرافی، خطر بدخیمی گره‌های تیروئید افزایش می‌یابد، از جمله کم‌اکوژن بودن (هیپواکوژنیسیته)، حاشیه نامنظم/ نامشخص یا لوبوله، الگوی رشد قدامی- خلفی بزرگتر از داخلی- جانبی (شکل بلندتر از عرض [taller-than-wide])، وجود میکروکلسیفیکاسیون و افزایش عروق خونی درون گره (۳). بنابراین، با توجه به این ویژگی‌ها و اندازه گره تیروئید، FNA در صورت لزوم انجام می‌شود (۴).

گره (ندول) های تیروئید بسیار شایع هستند و شیوع تقریبی آن‌ها براساس سونوگرافی ۱۹ تا ۳۵ درصد است (۱). آسپیراسیون با سوزن ظریف (fine needle aspiration; FNA) دقیق‌ترین روش تشخیصی برای شناسایی بدخیمی در گره‌های تیروئید است. با این حال، به دلیل شیوع بالای این گره‌ها، انجام FNA برای همه آن‌ها به صرفه اقتصادی نیست (۲). در صورت

فولیکولر/مشکوک به نتوپلاسم فولیکولر (FN/SFN: follicular neoplasm) حذف شدند و نتایج FNA به دو گروه خوش خیم و بدخیم دسته‌بندی شدند (نتایج مشکوک به بدخیمی نیز به عنوان موارد بدخیم در نظر گرفته شدند). در نهایت، ویژگی‌های مختلف سونوگرافی گره‌های تیروئید از جمله محل (لوب چپ، ایسم یا لوب راست تیروئید)، اندازه، اکوژنیسیته (هیپواکو، ایزواکو یا هیپراکو)، ترکیب (توپر یا کیستیک)، حاشیه (نامشخص/نامنظم یا صاف و کاملاً مشخص) و وجود یا عدم وجود میکروکلسیفیکاسیون، علامت هاله [halo sign] (وجود حاشیه هیپواکو اطراف ندول)، شکل بلندتر از عرض [Taller-than-wide] (قطر قدما) - خلفی به عرضی ندول بیش از یک، فلوی عروق مرکزی در سونوگرافی داپلر رنگی و لنفادنوپاتی همزمان گردنی، در گروه‌های بدخیم و خوش خیم مقایسه شدند. هرگاه گره‌های لنفادی گردن یکی از ویژگی‌های زیر را داشت، از جمله شکل غیرطبیعی، عدم وجود هیلوم، هیپراکوژنیسیته، وجود میکروکلسیفیکاسیون، وجود مناطق کیستیک، یا دارا بودن عروق محیطی در سونوگرافی داپلر رنگی، مشکوک به درگیری بدخیم در نظر گرفته شد (۴). سفتی گره‌های تیروئید نیز با SWE ارزیابی شد و به صورت بالا یا پایین (Emin و Emax بالاتر یا پایین‌تر از ۶۵ کیلوپاسکال) گزارش شد (۱۰، ۱۲).

این تحقیق مطابق با استانداردهای اخلاقی اعلامیه هلسینکی انجام شد. همچنین این مطالعه توسط کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی تهران (IR.TUMS.MEDICINE.REC.1397.710) و مؤسسه تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران (IR.TUMS.EMRI.REC.1398.004) تأیید شد.

برای ارزیابی آماری از نرم افزار Stata 11 (StataCorp)، تگ‌زاس، ایالات متحده آمریکا) استفاده شد و مقادیر P کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد. متغیرهای پیوسته به صورت میانگین \pm انحراف معیار و متغیرهای کیفی به صورت فراوانی (درصد) نشان داده شد. برای تجزیه و تحلیل، از آزمون t مستقل، آزمون χ^2 یا آزمون دقیق فیشر استفاده شد. در نهایت، حساسیت، ویژگی، نسبت احتمال مثبت (LR+)، نسبت احتمال منفی (LR-)، و دقت SWE در تشخیص ندول‌های بدخیم تیروئید، به‌تنهایی و یا همراه با سونوگرافی معمولی محاسبه شد.

نتایج

در این مطالعه، ۲۰۱ گره تیروئید شناسایی شد، که ۲۸ گره در مردان و ۱۷۳ گره در زنان بود. میانگین سن بیماران به همراه انحراف معیار برای مردان $47/23 \pm 14/68$ سال و برای زنان $44/44 \pm 13/99$ سال بود. محل قرارگیری گره‌ها به شرح زیر بود: ۵۵/۷۲ درصد در لوب راست، ۴۱/۲۹ درصد در لوب چپ، و ۲/۹۹ درصد در ایسم غده تیروئید. نتایج FNA به شرح زیر بود: ۲۰

براساس دستورالعمل‌های انجمن متخصصان غدد درون‌ریز بالینی آمریکا، کالج غدد درون‌ریز آمریکا و انجمن پزشکان غدد درون‌ریز ایتالیا، الاستوگرافی ابزاری مکمل برای سونوگرافی مرسوم در تشخیص احتمال بدخیمی، به‌خصوص در گره‌های تیروئید با یافته‌های سونوگرافی مبهم است (۵). الاستوگرافی قادر است قوام و سفتی بافت گره‌های تیروئید را ارزیابی کند، و انتظار می‌رود که در گره‌های بدخیم، سفتی بیشتر باشد (۶). به طور کلی، دو دسته اصلی از روش‌های الاستوگرافی با سونوگرافی وجود دارد: الاستوگرافی فشاری (compression) و یک تکنیک جدیدتر به نام الاستوگرافی موج برشی (SWE: shear wave elastography) (۷، ۸). در الاستوگرافی فشاری، برای ایجاد کشش بافت، فشار دادن پروب سونوگرافی به گره تیروئید توسط اپراتور ضروری است. در مقابل، SWE کمتر وابسته به اپراتور است و از پالس‌های صوتی تولیدشده توسط ترانسدویسر سونوگرافی برای القای امواج برشی در بافت استفاده می‌کند. سپس بر اساس سرعت انتشار موج برشی، خاصیت ارتجاعی بافت تعیین می‌شود (۷-۱۰). همچنین SWE امکان ارزیابی کمی از سفتی بافت را با نتایج قابل تکرارتر فراهم می‌کند و امکان اندازه‌گیری پارامترهای سفتی مختلف از جمله میانگین، حداکثر و حداقل الاستیسیته (Emin و Emax، Emean) را فراهم می‌کند (۸-۱۰). از بین شاخص‌های SWE، مطالعات اخیر Emax را به عنوان بهترین نشانگر برای ارزیابی سفتی گره توصیه می‌کنند (۶، ۱۱). در این مطالعه، ارتباط بین پارامترهای سونوگرافی مرسوم و SWE با بدخیمی ندول تیروئید بررسی شد تا کاربرد آن‌ها در ارزیابی ندول تیروئید مشخص شود.

روش‌ها

در این مطالعه گذشته‌نگر، اطلاعات بیمارانی که در سال‌های ۱۳۹۸ تا ۱۳۹۹ به یک کلینیک غدد تیروئید مراجعه کرده بودند و دارای گره‌های تیروئید بودند، مورد بررسی قرار گرفت. تمامی بیماران وارد مطالعه شده دارای سونوگرافی، شامل سونوگرافی B-mode، سونوگرافی داپلر رنگی و SWE بودند که توسط یک رادیولوژیست متخصص با استفاده از سیستم سونوگرافی Aixplorer از شرکت SuperSonic Imagine فرانسه و با استفاده از ترانسدویسر خطی ۲-۱۰ مگاهرتز انجام شده بود. همچنین FNA از ندول‌هایی که بر اساس معیارهای انجمن تیروئید آمریکا (۴) اندیکاسیون نمونه‌برداری داشت توسط یک متخصص غدد تیروئید، انجام شده بود. در نهایت، تمام نتایج FNA توسط یک پاتولوژیست ماهر در زمینه تیروئید براساس سیستم بتزدا (۴) گزارش شده بود.

در این مطالعه، نتایج سیتولوژی که غیرتشخیصی/غیرقابل قبول یا غیرقطعی بودند، از جمله موارد آتیپی با اهمیت نامشخص/ضایعه فولیکولر با اهمیت نامشخص (AUS/FLUS: atypia of undetermined significance/follicular lesion of undetermined significance) و نتوپلاسم

بحث

انجمن تیروئید آمریکا توصیه می‌کند که برای بررسی ندول‌های تیروئید از سونوگرافی استفاده شود و در صورت نیاز، FNA روش انتخابی برای رد بدخیمی است (۴). الاستوگرافی روشی برای سنجش سفتی بافت است که می‌تواند به عنوان یک ابزار کمکی در ارزیابی ندول‌های تیروئید به کار گرفته شود (۵). این مطالعه با هدف بررسی مزیت استفاده از SWE علاوه بر سونوگرافی معمولی در تشخیص بدخیمی در ندول‌های تیروئید انجام شد.

مطالعه ما، که نتایج آن با یافته‌های پیشین نیز هم‌خوانی داشت (۱۱، ۱۳)، نشان داد که سن (و نه جنسیت) یک عامل خطر ساز برای ابتلا به بدخیمی ندول تیروئید است. همچنین بر اساس نتایج این مطالعه، بین ندول‌های خوش‌خیم و بدخیم از نظر اندازه، محل، ترکیب و عدم وجود نشانه‌ها تفاوت معنی‌داری وجود ندارد. باین‌حال، مشخص شد که اکوژنسیته، حاشیه، وجود میکروکلسیفیکاسیون، شکل بلندتر از عرض، الگوی جریان خون ندول در داپلر رنگی، وجود لنفادنوپاتی گردنی با ویژگی‌های مشکوک، و یافته‌های الاستوگرافی در ندول‌های خوش‌خیم و بدخیم به طور معنی‌داری متفاوت است ($P < 0.05$). بنابراین، یافته‌های این مطالعه با نتایج سایر تحقیقات هم‌سو بود، به گونه‌ای که نشان می‌داد میکروکلسیفیکاسیون، حاشیه‌های نامنظم، شکل بلندتر از عرض، هیپواکو بودن و افزایش عروق درون ندول دقیق‌ترین ویژگی‌های سونوگرافی برای پیش‌بینی بدخیمی ندول تیروئید هستند. باین‌حال، در تضاد با یافته‌های پیشین، در این مطالعه هیچ ارتباط آماری معنی‌داری بین وجود یا عدم وجود هاله و خطر بدخیمی ندول تیروئید مشاهده نشد (۴، ۵، ۱۴). در این مطالعه، با در نظر گرفتن معیار ۶۵ کیلوپاسکال برای Emax که در تحقیقات قبلی نیز تأیید شده بود (۱۰، ۱۲)، مشخص شد که سفتی در ندول‌های بدخیم به‌طور قابل‌توجهی بیشتر است و SWE با حساسیت تقریباً ۵۰ درصد، ویژگی ۹۹ درصد، LR+ ۳۵، LR- ۰/۵۰ و دقت ۹۷ درصد، ابزاری کارآمد برای افتراق بین ندول‌های خوش‌خیم و بدخیم تیروئید می‌باشد. مطابق با یافته‌های ما، نتایج مطالعات قبلی نیز توانایی SWE در پیش‌بینی بدخیمی ندول تیروئید براساس سفتی آن را نشان داده‌اند (۶). باین‌حال، در مورد عملکرد تشخیصی SWE بین مطالعات مختلف، تناقض‌هایی وجود دارد.

Veyrieres و همکاران برای تمایز ندول‌های خوش‌خیم از بدخیم، ۲۹۷ ندول تیروئید (۲۶۲ خوش‌خیم و ۳۵ بدخیم) را با SWE ارزیابی کردند و با در نظر گرفتن آستانه ۶۶ کیلوپاسکال برای Emax، حساسیت ۸۰ درصد و ویژگی ۹۰/۵ درصد را به دست آوردند (۱۵). Kim و همکاران نیز با در نظر گرفتن مقادیر بهینه ۶۵ کیلوپاسکال برای Emax، ۶۲ کیلوپاسکال

گره (۹/۹۵ درصد) غیرتشخیصی/ غیرقابل قبول، در ۱۴۸ گره (۷۳/۶۳ درصد) خوش‌خیم، در ۲۵ گره (۱۲/۴۴ درصد) AUS/FLUS، در ۱ گره (۰/۵ درصد) FN/SFN، در ۳ گره (۱/۴۹ درصد) مشکوک به بدخیمی و در ۴ گره (۱/۹۹ درصد) بدخیم.

بعد از حذف نتایج سیتولوژی غیرتشخیصی- غیرقطعی، ۱۵۵ گره باقی ماند. از این میان، ۱۴۸ گره خوش‌خیم و ۷ گره بدخیم طبقه‌بندی شدند (نتایج مشکوک به بدخیمی در FNA نیز به عنوان بدخیم در نظر گرفته شد). بین گره‌های بدخیم و خوش‌خیم تفاوت معنی‌داری از نظر جنسیت، اندازه، محل، توپر یا کیستیک بودن، و وجود یا عدم وجود نشانه‌ها مشاهده نشد. میانگین سنی \pm انحراف معیار بیماران با گره‌های بدخیم به‌طور معنی‌داری کمتر از بیماران با گره‌های خوش‌خیم بود ($13/87 \pm 35/71$ در مقابل $12/98 \pm 49/22$ ، $P = 0.01$). در سونوگرافی معمولی، درصد بالایی از گره‌های خوش‌خیم (۹۵/۲۷ درصد) هیپراکوییک و درصد بالایی (۷۱/۴۳ درصد) از گره‌های بدخیم هیپواکوییک بودند ($P < 0.01$). هیچ‌کدام از گره‌های خوش‌خیم حاشیه نامشخص/ناصاف نداشتند، درحالی‌که ۴۲/۸۶ درصد از گره‌های بدخیم چنین بودند ($P < 0.01$). میکروکلسیفیکاسیون به‌ترتیب در ۲/۰۳ و ۲۸/۵۷ درصد از گره‌های خوش‌خیم و بدخیم دیده شد ($P = 0.02$). همچنین، هیچ‌کدام از گره‌های خوش‌خیم شکل طولی بلندتر از عرض نداشتند، درحالی‌که در یک گره بدخیم (۱۴/۲۹ درصد) چنین ویژگی وجود داشت ($P = 0.04$). مقایسه الگوی عروقی در داپلر رنگی نشان داد که ۰/۶۸ درصد از گره‌های خوش‌خیم و ۵۷/۱۴ درصد از گره‌های بدخیم الگوی جریان خون بدخیم داشتند ($P < 0.01$). همچنین، لنفادنوپاتی گردنی همزمان با ویژگی‌های مشکوک در ۲/۷۲ درصد از گره‌های خوش‌خیم و ۵۷/۱۴ درصد از گره‌های بدخیم دیده شد ($P < 0.01$). نتایج SWE نشان داد که ۹۸/۵۶ درصد از گره‌های خوش‌خیم سفتی پایینی دارند (کیلوپاسکال $Emax < 65$)؛ سفتی بالا در ۵۰ درصد از گره‌های بدخیم مشاهده شد ($P < 0.01$) (جدول ۱). حساسیت، ویژگی، LR+، LR- و دقت SWE برای پیش‌بینی گره‌های تیروئید بدخیم (کیلوپاسکال $Emax > 65$) به‌ترتیب ۵۰ درصد، ۹۸/۵۶ درصد، ۳۴/۷۵، ۰/۵۱ و ۹۶/۵۵ درصد محاسبه شد (جدول ۲). با در نظر گرفتن پارامترهای معنی‌دار شده در سونوگرافی معمول براساس جدول ۱ شامل هیپواکوژنسیته، حاشیه نامشخص/نامنظم، میکروکلسیفیکاسیون، شکل بلندتر از عرض، عروق مرکزی در سونوگرافی داپلر رنگی و وجود لنفادنوپاتی گردنی مشکوک همزمان به همراه شاخص $Emax < 65$ کیلوپاسکال در SWE مقادیر حساسیت، ویژگی، LR+، LR- و دقت برای تشخیص ضایعات بدخیم به‌ترتیب به ۷۱/۴۳ درصد، ۹۳/۲۴ درصد، ۱۰/۵۷، ۰/۳۱ و ۹۲/۲۶ درصد تغییر یافت (جدول ۲).

جدول ۱. مقایسه پارامترهای فردی، سونوگرافی معمولی، و الاستوگرافی موج برشی (SWE) در ندول‌های خوش‌خیم و بدخیم

P-value	جواب FNA		متغیر
	بدخیم ^۱ (تعداد = ۷)	خوش‌خیم (تعداد = ۱۴۸)	
۰/۰۱	۳۵/۷۱ ± ۱۳/۸۷	۴۹/۲۲ ± ۱۲/۹۸	سن (سال)
۰/۲۲	۵(۷۱/۴۳)	۱۳۰(۸۷/۸۴)	زن (بله)
۰/۵۴	۲۲/۱۴ ± ۱۰/۲۵	۲۵/۲۸ ± ۱۳/۲۹	اندازه ندول (میلی‌متر)
۰/۲۴	۴(۵۷/۱۴)	۸۵(۵۷/۴۳)	لوب راست
	۲(۲۸/۵۷)	۵۹(۳۹/۸۶)	لوب چپ
	۱(۱۴/۲۹)	۴(۲/۷۰)	ایسموس
۱/۰۰	۷(۱۰۰/۰۰)	۱۳۰(۸۷/۸۴)	توپر (solid) بودن (بله)
< ۰/۰۱	۵(۷۱/۴۳)	۷(۴/۷۳)	هیپواکوژنسیته (بله)
< ۰/۰۱	۳(۴۲/۸۶)	۰(۰/۰۰)	حاشیه ندول نامشخص/ نامنظم (بله)
۰/۰۲	۲(۲۸/۵۷)	۳(۲/۰۳)	میکروکلسیفیکاسیون (بله)
۰/۱۳	۱(۱۴/۲۹)	۲(۱/۳۵)	عدم وجود نشانه هالو (بله)
۰/۰۴	۱(۱۴/۲۹)	۰(۰/۰۰)	شکل بلندتر از عرض (بله)
< ۰/۰۱	۴(۵۷/۱۴)	۱(۰/۶۸)	وجود عروق مرکزی در ندول (بله)
< ۰/۰۱	۴(۵۷/۱۴)	۴(۲/۷۰)	لنفادنوپاتی گردنی دارای خصوصیات بدخیم ^۲ (بله)
< ۰/۰۱	۳(۵۰/۰۰)	۲(۱/۴۴)	Emax ≤ ۶۵ کیلوپاسکال ^۳
< ۰/۰۱	۵(۷۱/۴۳)	۱۰(۶/۷۶)	ارزیابی نهایی مشکوک به بدخیمی در سونوگرافی ^۴ (بله)

داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار، یا عدد (درصد) ارائه شدند.

- شامل نتایج مشکوک برای بدخیمی یا بدخیم در FNA
- شامل شکل غیرطبیعی، عدم وجود هیلوم، میکروکلسیفیکاسیون، نواحی کیستیک، هیپواکوژنسیته و/یا وجود عروق محیطی در سونوگرافی داپلر رنگی.
- این متغیر مقادیر ناقص (missing) داشت و داده‌ها براساس ۱۳۹ ندول خوش‌خیم و ۶ ندول بدخیم محاسبه شد.
- شامل ندول‌هایی با حداقل یکی از مشخصات: هیپواکوژنسیته، حاشیه نامشخص/ نامنظم، وجود میکروکلسیفیکاسیون، شکل بلندتر از عرض، وجود عروق مرکزی در سونوگرافی داپلر رنگی، لنفادنوپاتی گردنی با ویژگی‌های مشکوک و/یا Emax ≤ ۶۵ کیلوپاسکال در SWE.

جدول ۲. عملکرد تست تشخیصی الاستوگرافی موج برشی (Emax) به تنهایی و با سایر پارامترهای سونوگرافی در تشخیص ندول بدخیم

عملکرد تست تشخیصی	جواب FNA		متغیر
	خوش‌خیم	بدخیم ^۱	
^۲ Emax			
Se: TP/(TP+FN)×100: 3/(3+3)×100=50%	۲	۳	Emax ≤ ۶۵ کیلوپاسکال
Sp: TN/(TN+FP)×100: 137/(137+2)=98.56%			Emax > ۶۵ کیلوپاسکال
LR+: Se/(1-Sp): 0.5/(1-0.9856)=34.75	۱۳۷	۳	
LR-: (1-Se)/Sp: (1-0.5)/0.9856=0.51			
Accuracy: (TP+TN)/(TP+TN+FP+FN): (3+137)/(3+137+2+3)=96.55%			
^۳ ارزیابی نهایی مشکوک به بدخیمی براساس سونوگرافی			
Se: TP/(TP+FN)×100: 5/(5+2)×100=71.43%	۱۰	۵	مثبت
Sp: TN/(TN+FP)×100: 138/(138+10)=93.24%			منفی
LR+: Se/(1-Sp): 0.5/(1-0.9856)=10.57	۱۳۸	۲	
LR-: (1-Se)/Sp: (1-0.5)/0.9856=0.31			
Accuracy: (TP+TN)/(TP+TN+FP+FN): (5+138)/(5+138+10+2)=92.26%			

- شامل نتایج مشکوک برای بدخیمی یا بدخیم در FNA.
- این متغیر مقادیر ناقص (missing) داشت و داده‌ها براساس ۱۳۹ ندول خوش‌خیم و ۶ ندول بدخیم محاسبه شد.
- شامل ندول‌هایی با حداقل یکی از مشخصات: هیپواکوژنسیته، حاشیه نامشخص/ نامنظم، وجود میکروکلسیفیکاسیون، شکل بلندتر از عرض، وجود عروق مرکزی در سونوگرافی داپلر رنگی، لنفادنوپاتی گردنی با ویژگی‌های مشکوک و/یا Emax ≤ ۶۵ کیلوپاسکال در SWE.

TP: مثبت واقعی، TN: منفی واقعی، FP: مثبت کاذب، FN: منفی کاذب، Se: حساسیت، Sp: ویژگی، LR+: نسبت احتمال مثبت، LR-: نسبت احتمال منفی و Accuracy: دقت

مورد استفاده در مطالعه جاری است، برای پیش‌بینی بدخیمی بهینه است. براساس نتایج آن‌ها، عملکرد تشخیصی B-mode + Emax، B-mode به‌تنهایی و Emax به‌تنهایی برای پیش‌بینی خطر بدخیمی ندول تیروئید به‌ترتیب به شرح زیر است: ۷۰/۴، ۹۶/۳ و ۴۶/۴، ۸۳/۳، ۷۰/۲ و ۴۶/۴ درصد برای حساسیت، ۷۰/۳ و ۵۸/۵، ۸۰/۲ درصد برای دقت؛ بنابراین، در مقایسه با Emax به‌تنهایی، ویژگی و دقت در B-mode + Emax به درصدهای بالاتری رسید (۱۹). در مطالعه‌های دیگر، یون و همکاران به بررسی پارامترهای مختلف سونوگرافی B-mode و SWE در تمایز بین ندول‌های تیروئید خوش‌خیم و بدخیم پرداختند. آنها دریافتند که وجود کلسیفیکاسیون، شکل بلندتر از عرض و Emax عوامل خطر مستقل برای بدخیمی ندول تیروئید هستند. طبق نتایج آنها، حساسیت، ویژگی، LR+ و LR- برای Emax (با در نظر گرفتن آستانه سفتی ۴۷/۱ کیلوپاسکال) در تمایز بین ندول‌های خوش‌خیم و بدخیم تیروئید به ترتیب ۵۲/۶۶ درصد، ۷۰/۳۷ درصد، ۱/۸۱ و ۰/۶۶ است. علاوه‌براین، ترکیب Emax با سایر یافته‌های سونوگرافی مشکوک، منجر به بهبود قابل توجه حساسیت و ویژگی شد و حساسیت به ۱۰۰ درصد و ویژگی به ۸۵/۱۹ درصد ارتقاء یافت (۱۱).

در نهایت، درحالی‌که یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد که SWE می‌تواند ابزاری مفید برای ارزیابی ندول‌های تیروئید باشد، تفسیر نتایج SWE با احتیاط و در کنار سایر یافته‌های سونوگرافی تا زمان انجام مطالعات بیشتر ضروری است. این تحقیق دارای برخی محدودیت‌ها بود، از جمله ماهیت گذشته‌نگر مطالعه، حجم نمونه کوچک و عدم وجود پاتولوژی جراحی برای ندول‌هایی با سیتولوژی غیرقطعی که منجر به حذف آن‌ها از تجزیه و تحلیل شد.

نتیجه‌گیری

یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد که SWE می‌تواند ابزاری ارزشمند در کنار سونوگرافی متداول برای بررسی ندول‌های تیروئید باشد. SWE به تمایز بین ضایعات خوش‌خیم و بدخیم کمک می‌کند و بدین ترتیب تعداد بیوپسی‌های غیرضروری را کاهش می‌دهد. برای تأیید یافته‌ها و تعیین مقادیر برش بهینه شاخص‌های SWE در تشخیص بدخیمی، انجام مطالعات چندمرکزی آینده‌نگر ضروری است.

تضاد منافع: این مقاله هیچ تضاد منافی ندارد.

حمایت مالی: این مقاله هیچ حامی مالی‌ای ندارد.

برای Emean و ۵۳ کیلوپاسکال برای Emin، گزارش دادند که حساسیت و ویژگی SWE برای تشخیص ندول‌های بدخیم تیروئید تقریباً در محدوده ۶۲ تا ۷۶ درصد و ۶۴ تا ۷۶ درصد متغیر است (۱۰). Sebag و همکاران نیز با استفاده از آستانه برش (cut-off) مشابه مطالعه ما (۶۵ کیلوپاسکال)، گزارش دادند که حساسیت و ویژگی SWE به ترتیب ۸۵/۲ درصد و ۹۳/۹ درصد بوده است (۱۲).

علاوه بر این، Park و همکاران ۴۷۶ ندول تیروئید، از جمله ۳۷۹ ندول بدخیم را بررسی کردند و نتایج آن‌ها نشان داد که عملکرد تشخیصی SWE در پیش‌بینی ندول‌های بدخیم تیروئید پایین‌تر از انتظارات است: حساسیت و ویژگی گزارش شده برای Emax (۹۴/۰ کیلوپاسکال) به ترتیب ۴۶/۴ و ۸۵/۶ درصد، برای Emean (۸۵/۲ کیلوپاسکال) ۴۳/۶ و ۸۸/۷ درصد و برای Emin (۵۴/۰ کیلوپاسکال) ۵۴/۴ و ۷۱/۱ درصد بود (۱۶). در یک مطالعه دیگر، Kim و همکاران ۱۰۵ ندول را بررسی کردند که از این تعداد ۱۴ مورد کارسینوم پاپیلری تیروئید (papillary thyroid carcinoma; PTC) بود. با استفاده از آستانه ۴۵/۹ کیلوپاسکال برای Emax، حساسیت، ویژگی، LR+ و LR- و دقت SWE برای تشخیص PTC به ترتیب ۵۷/۱ درصد، ۸۸/۱ درصد، ۴/۸۲، ۰/۴۹ و ۸۲/۲ درصد به‌دست آمد (۱۷). این ناهمگونی‌ها در نتایج مطالعات تا حدودی به دلیل سوگیری انتخاب (درصدهای مختلف ندول‌های بدخیم در مطالعات مختلف)، حجم نمونه کوچک، استفاده از شاخص‌های مختلف SWE (مانند Emax، Emean و/یا Emin)، مقادیر انتخاب شده متفاوت برای حد آستانه سفتی و پروتکل‌های مختلف مطالعات می‌باشد (۶).

بررسی ما نشان داد که با در نظر گرفتن یافته‌های سونوگرافی مشکوک دیگر به همراه SWE، حساسیت سونوگرافی در تشخیص ندول‌های بدخیم تیروئید به ۷۱ درصد افزایش یافت. درحالی‌که ویژگی، LR+، LR- و دقت به ترتیب ۹۳ درصد، ۱۰/۶، ۰/۳۰ و ۹۲ درصد بود. این یافته‌ها نشان می‌دهد که اضافه کردن یافته‌های سونوگرافی معمولی به SWE در مقایسه با SWE تنها، در بهبود حساسیت سونوگرافی مؤثر خواهد بود. نتایج ما با مطالعات قبلی که در آن‌ها ترکیب سونوگرافی معمولی با SWE منجر به افزایش حساسیت و کاهش ویژگی شده بود، همخوانی دارد (۱۵، ۱۶، ۱۸). باین‌حال، بعضی مطالعات دیگر، نتایج متفاوتی را گزارش کرده‌اند. برای مثال، مطالعه‌ای توسط Baig و همکاران، کارایی SWE را به‌تنهایی و همچنین در ترکیب با سونوگرافی B-mode برای تمایز بین ندول‌های خوش‌خیم و بدخیم بررسی کرد. وی نشان داد که مقدار برش ۶۷/۳ کیلوپاسکال برای Emax، که نزدیک به مقدار

منابع

1. Dean DS, Gharib H. Epidemiology of thyroid nodules. Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism. 2008;22(6):901-11.
2. Langer JE, Mandel SJ. Thyroid nodule sonography: assessment for risk of malignancy. Imaging in Medicine. 2011;3(5):513.
3. Carneiro-Pla D. Ultrasound elastography in the evaluation of thyroid nodules for thyroid cancer. Current opinion in oncology. 2013;25(1):1-5.
4. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association

- guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1-133.
5. Gharib H, Papini E, Garber JR, Duick DS, Harrell RM, Hegedus L, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules-2016 Update Appendix. *Endocrine practice*. 2016;22:1-60.
 6. Zhao C-K, Xu H-X. Ultrasound elastography of the thyroid: principles and current status. *Ultrasonography*. 2019;38(2):106.
 7. Moraes PHdM, Sigrist R, Takahashi MS, Schelini M, Chammas MC. Ultrasound elastography in the evaluation of thyroid nodules: evolution of a promising diagnostic tool for predicting the risk of malignancy. *Radiologia brasileira*. 2019;52(4):247-53.
 8. Wu H, Chen Q, Liu Y, Chen J, Deng W. Optimized algorithm in solid thyroid nodule elastography. *Oncology Letters*. 2020;20(5):1-.
 9. Kwak JY, Kim E-K. Ultrasound elastography for thyroid nodules: recent advances. *Ultrasonography*. 2014;33(2):75.
 10. Kim H, Kim J-A, Son EJ, Youk JH. Quantitative assessment of shear-wave ultrasound elastography in thyroid nodules: diagnostic performance for predicting malignancy. *European radiology*. 2013;23(9):2532-7.
 11. Yeon EK, Sohn Y-M, Seo M, Kim E-J, Eun Y-G, Park WS, et al. Diagnostic Performance of a Combination of Shear Wave Elastography and B-Mode Ultrasonography in Differentiating Benign From Malignant Thyroid Nodules. *Clinical and experimental otorhinolaryngology*. 2020;13(2):186.
 12. Sebag F, Vaillant-Lombard J, Berbis J, Griset V, Henry J, Petit P, et al. Shear wave elastography: a new ultrasound imaging mode for the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;95(12):5281-8.
 13. Azizi G, Keller JM, Mayo ML, Piper K, Puett D, Earp KM, et al. Thyroid nodules and shear wave elastography: a new tool in thyroid cancer detection. *Ultrasound in medicine & biology*. 2015;41(11):2855-65.
 14. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association (ATA) guidelines taskforce on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19(11):1167-214.
 15. Veyrieres J-B, Albarel F, Lombard JV, Berbis J, Sebag F, Oliver C, et al. A threshold value in shear wave elastography to rule out malignant thyroid nodules: a reality? *European journal of radiology*. 2012;81(12):3965-72.
 16. Park AY, Son EJ, Han K, Youk JH, Kim J-A, Park CS. Shear wave elastography of thyroid nodules for the prediction of malignancy in a large scale study. *European journal of radiology*. 2015;84(3):407-12.
 17. Kim HJ, Kwak MK, Choi IH, Jin S-Y, Park HK, Byun DW, et al. Utility of shear wave elastography to detect papillary thyroid carcinoma in thyroid nodules: efficacy of the standard deviation elasticity. *The Korean journal of internal medicine*. 2019;34(4):850.
 18. Liu B, Liang J, Zheng Y, Xie X, Huang G, Zhou L, et al. Two-dimensional shear wave elastography as promising diagnostic tool for predicting malignant thyroid nodules: a prospective single-centre experience. *European radiology*. 2015;25(3):624-34.
 19. Baig FN, Liu SY, Lam H-C, Yip S-P, Law HK, Ying M. Shear wave elastography combining with conventional grey scale ultrasound improves the diagnostic accuracy in differentiating benign and malignant thyroid nodules. *Applied Sciences*. 2017;7(11):1103.

The Association Between Conventional Ultrasound and Elastography Parameters of Thyroid Nodules with the Risk of Malignancy: A Retrospective Analysis

Neda Hatami¹, Ali Ghandali², Seyed Mohammad Tavangar^{3,4}, Amir Pejman Hashemi Taheri⁵, Farshad Sharifi⁶, Vahid Haghpanah⁷, Mohammad Reza Mohajeri-Tehrani^{7*}, Seyed Mahmoud Sajjadi-Jazi^{7*}

1. Institute of Endocrinology and Metabolism, Iran University of Medical Science, Tehran, Iran
2. School of medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
3. Department of Pathology, Dr. Shariati Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
4. Chronic Diseases Research Center, Endocrinology and Metabolism Population Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
5. Department of Radiology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
6. Elderly Health Research Center, Endocrinology and Metabolism Population Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
7. Endocrinology and Metabolism Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

* **Corresponding Author:** m_sajadi@tums.ac.ir, mahmood.sajadi@gmail.com, mrmohajeri@tums.ac.ir

Abstract

Background and aims: Thyroid nodules are widely encountered in the population and the approximate prevalence is 19–35% by using ultrasonography. Elastography can assess the stiffness of the thyroid nodules and in case of malignancy; the stiffness is expected to be higher due to changes in the nodule structure. Shear wave elastography (SWE) is a novel operator independent elastography technique, which has shown promising results for distinguishing benign from malignant thyroid nodules. The aim of this study was to evaluate the association between conventional ultrasound and SWE parameters with thyroid nodule malignancy.

Methods: This retrospective study was performed in an endocrinology clinic during 2019-2020. Conventional ultrasonography and SWE findings of thyroid nodules were evaluated and compared with the results of fine needle aspiration (FNA). Then, the diagnostic performance of SWE, alone or in combination with conventional ultrasonography, was assessed in the detection of malignant thyroid nodules.

Results: This study was conducted on 201 thyroid nodules (28 nodules in men and 173 nodules in women). The sensitivity, specificity, positive likelihood ratio (LR⁺), negative likelihood ratio (LR⁻) and accuracy of SWE (using a threshold of 65 kilopascal [kPa] for the maximum stiffness) in the prediction of malignant thyroid nodules were 50%, 98.56%, 34.75, 0.51 and 96.55%, respectively. After considering conventional ultrasonography in addition to SWE, the sensitivity, specificity, LR⁺, LR⁻ and accuracy of ultrasound for the detection of malignant lesions were changed to 71.43%, 93.24%, 10.57, 0.31 and 92.26%, respectively.

Conclusion: SWE could be useful in the assessment of thyroid nodules; it can be used beside the conventional ultrasonography to discriminate malignant lesions from the benign ones.

Keywords: thyroid nodule, fine needle aspiration, shear wave elastography, ultrasonography, malignancy