

一、项目名称：影像与组学技术协同多基因检测诊断高侵袭性的甲状腺乳头状癌

二、推荐单位（专家）及推荐意见：镇江市第一人民医院。推荐意见：该研究系统性的应用影像新技术与影像组学协同多基因突变检测技术，紧紧围绕将侵袭性 PTC 从所有 PTC 中筛选出来，避免 PTC 过度诊断或过度治疗这一目前面临的热点和难点问题，建立相关诊断指标和方法，同时推广应用，对高侵袭性的甲状腺乳头状癌患者的早诊断早治疗起着积极的作用，减少病情严重后持续用药的社会医疗资源的负担。该技术已在镇江市第一人民医院应用，取得较好效果，发表了相关的研究论著 10 篇（中文 3 篇，SCI 7 篇）。培养青年科技骨干、硕博研究生多名，故推荐该项研究。

三、项目简介：（项目简要介绍，技术路线，创新点及项目产出。）
①项目简要背景：2020 年 6 月《柳叶刀-糖尿病和内分泌学》杂志发表的一项大样本的研究，认为有超过 83 万甲状腺乳头状癌(PTC)患者存在过度诊断或过度治疗。但值得关注的是，部分 PTC 具有高侵袭性的生物学行为，主要表现为：早期的甲状腺外侵犯(ETE)、颈部淋巴结转移(CLN)、多基因突变，以及一些高侵袭性的 PTC 亚型。因此，如何在避免惰性 PTC 过度诊断过度治疗的同时，将高侵袭性 PTC 从所有 PTC 中筛选出来，以改善其疗效判断、完善其治疗方案、预后评估及药物的研发是目前全球面临的热点和难点问题。
②技术原理及性能指标：本研究系统性的应用影像新技术与影像组学协同多基因突变检测技术，紧紧围绕将侵袭性 PTC 从所有 PTC 中筛选出来，避免 PTC 过度诊断或过度治疗这一目前全球面临的热点和难点问题，属于肿瘤学的研究领域。主要内容和特点有 5 条
① 以往研究的局限性在于仅采用常规 MRI 检查，或采用单一 b 值 DWI-MRI 扫描对 PTC 的侵袭性（ETE）进行评估。我们通过技术改进，采用多 b 值 DWI-MRI 扫描及后处理技术（ADC 值测量）诊断 PTC 患者的 ETE，筛选诊断 PTC 的 ETE 的最优 b 值。
② 超声是目前 PTC 首选的影像学筛查及诊断方法，我们以多模态超声新技术替代以往单一模态的超声技术，采用常规超声、超声造影定量参数（WIS、TPH、RT、TTP）及弹性应变率比（E2/E1）整合 PTC 的形态学特征、微循环灌注特征，以及病灶的软硬度特征来综合反应其侵袭性的生物学特性。
③ 值得关注的是，在上述超声与 MRI 新技术诊断侵袭性 PTC 的基础上进一步改进，引入 MRI 影像组学及超声影像组学技术，通过影像组学高通量特征参数的选择，以及创新性的使用并比较几种机器学习分类器的性能，选择性能最好的分类器，系统性的对 PTC 的侵袭性（ETE、CLNM、BRAF^{V600E} 基因突变）进行特异性组学特征的筛选和组学公式的建立，利用这些影像组学特征

开发多种组学模型（二维超声模型、弹性超声模型、双模态超声模型、MRI 组学模型）预测 PTC 病灶的侵袭性，通过比较各种模型在训练和验证集中的预测性能，最终确定最佳分类器和最佳模型。④ 更为重要的是，我们首次设计制备了一个包含 4 基因（BRAF^{V600E}、TERT、TP53 和 RET）的 DNA 质谱（MS）多基因突变检测方法，用于早期筛选高侵袭性 PTC（多基因突变），以替代价格昂贵，不适用于所有甲状腺结节良恶性及高侵袭性 PTC 初筛的二代测序（NGS）方法。⑤ 同样重要的是，目前对于高侵袭性的 PTC 亚型的诊断还缺乏有效的技术方法，我们首次联合应用双模态超声（二维超声+弹性超声）、FNAC 和 BRAF^{V600E} 基因突变检测技术诊断高侵袭性的 DSV-PTC 亚型。③**技术的创造性与先进性：**

创新点一：采用多 b 值 DWI-MRI 扫描及后处理技术（ADC 值测量）诊断 PTC 患者的 ETE，为评估 PTC 的 ETE 的最优 b 值的选择提供更有力的依据。同时，引入多模态超声（造影+弹性）新技术整合 PTC 的形态学特征、微循环灌注特征，以及病灶的软硬度特征来综合反应其侵袭性的生物学特性。

创新点二：引入 MRI 影像组学及超声影像组学技术，创新性的使用并比较 4 种机器学习分类器的性能，选择性能最好的分类器，系统性的对 PTC 的侵袭性（ETE、CLNM、BRAF^{V600E} 基因突变）进行特异性组学特征的筛选和组学公式的建立，利用这些影像组学特征开发多种组学模型（二维超声模型、弹性超声模型、双模态超声模型、临床-超声组学模型、MRI 组学模型）预测 PTC 病灶的侵袭性，通过比较各种模型在训练和验证集中的预测性能，最终确定最佳分类器和最佳模型。

创新点三：创新性的应用一种高通量、超灵敏、低成本、快速、准确的 DNA 质谱（MS）检测方法，在国内外首次设计制备了一个包含 4 基因的 MS panel，用于早期筛选高侵袭性 PTC（多基因突变），以替代价格昂贵，不适用于所有高侵袭性 PTC 初筛的二代测序（NGS）方法。首次联合应用双模态超声（二维超声+弹性超声）、FNAC 和质谱（MS）检测技术诊断高侵袭性的 DSV-PTC 亚型。

④**产出应用情况：**该技术已在镇江市第一人民医院应用，取得较好效果。截至 2022 年 12 月，紧紧围绕高侵袭性 PTC 的诊断（ETE、CLNM、多基因突变、PTC 亚型），我们系统性的采用了多参数 MRI 成像技术和 MRI 放射组学技术、二维超声联合超声造影定量参数和超声影像组学技术、超声联合 MRI 技术、DNA 质谱（MS）检测技术，并联合采用超声弹性成像、FNAC 协同 MS 检测技术。相关病案号另附。共发表研究论著 10 篇，其中中文 3 篇（含中华放射学杂志 1 篇），SCI 7 篇。同时，上述技术已在 3 家医院初步推广应用，取得较好效果。但该技术还有待于进一步的推广应用，并在应用中不断改良。此项目产出“多模

态影像术前评估甲状腺乳头状癌的恶性及恶性度分级”镇江市医学新技术引进奖二等奖一项。

四、主要支撑材料目录（被引用论文题目及作者）

(1) Agyekum, E. A., Ren, Y. Z., **Wang, X.**, Cranston, S. S., **Wang, Y. G.**, Wang, J., Akortia, D., Xu, F. J., Gomashie, L., Zhang, Q., Zhang, D., & **Qian, X.** (2022). Evaluation of Cervical Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Carcinoma Using Clinical-Ultrasound Radiomic Machine Learning-Based Model. *Cancers*, *14*(21), 5266. (SCI,IF: 6.85; 通讯作者)

(2) Agyekum, E. A., Wang, Y. G., Xu, F. J., Akortia, D., Ren, Y. Z., Chambers, K. H., **Wang, X.**, Taupa, J. O., & **Qian, X. Q.** (2023). Predicting BRAFV600E mutations in papillary thyroid carcinoma using six machine learning algorithms based on ultrasound elastography. *Scientific reports*, *13*(1), 12604.

(3) **Wang, X.**, Agyekum, E. A., Ren, Y., Zhang, J., Zhang, Q., Sun, H., Zhang, G., Xu, F., Bo, X., Lv, W., Hu, S., & **Qian, X.** (2021). A Radiomic Nomogram for the Ultrasound-Based Evaluation of Extrathyroidal Extension in Papillary Thyroid Carcinoma. *Frontiers in oncology*, *11*, 625646. (SCI,IF:5.738 通讯作者)

(4) **Wang, Y. G.**, Xu, F. J., Agyekum, E. A., Xiang, H., Wang, Y. D., Zhang, J., Sun, H., Zhang, G. L., Bo, X. S., Lv, W. Z., **Wang, X.**, Hu, S. D., & **Qian, X. Q.** (2022). Radiomic Model for Determining the Value of Elasticity and Grayscale Ultrasound Diagnoses for Predicting BRAFV600E Mutations in Papillary Thyroid Carcinoma. *Frontiers in endocrinology*, *13*, 872153. (SCI,IF:6.055; 通讯作者)

(5) **Qian, X. Q.**, Agyekum, E. A., Zhao, L. L., Yu, R. L., Li, X. Y., Gu, D. J., Yan, N., Xu, M., Yuan, Y., **Wang, Y. G.**, Xin-Ping, W., & Xu, F. J. (2022). A comparison of DP-TOF Mass Spectroscopy (MS) and Next Generation Sequencing (NGS) methods for detecting molecular mutations in thyroid nodules fine needle aspiration biopsies. *Frontiers in endocrinology*, *13*, 928788. (SCI, IF:6.055; 第一作者)

(6) **Wang, X.**, Xu, F., Gao, J., Agyekum, E. A., Sun, H., Zhang, G., Li, X., Xiang, H., Hu, S., & **Qian, X.** (2022). Differential diagnosis of diffuse sclerotic thyroid papillary carcinoma and Hashimoto's thyroiditis using fine-needle aspiration cytology, BRAF^{V600E}, and ultrasound elastography. *Journal of clinical ultrasound : JCU*, *50*(7), 942–950. (SCI, IF:0.85; 通讯作者)

(7) **Hu, S.**, Zhang, H., Sun, Z., Ge, Y., Li, J., Yu, C., Deng, Z., Dou, W., & **Wang, X.** (2020). Preoperative assessment of extrathyroidal extension of papillary thyroid carcinomas by ultrasound and magnetic resonance imaging: a comparative study. *La Radiologia medica*, *125*(9), 870–876. (SCI,IF:3.469; 通讯作者)

(8) **王娴**, 谌业荣, 蒋鹏程, 徐绯鞠, 张衡, 钱晓芹, 胡曙东. 多 b 值 MR 扩散加权成像对甲状腺乳头状癌甲状腺外侵犯的诊断价值[J]. 中华放射学杂志, 2018, 52(12):897-902.

(9) **王娴**, 谌业荣, 张国梁, 张津, 张衡, 黄昊, 钱晓芹, 胡曙东. 术前超声和磁共振成像评估甲状腺

乳头状癌甲状腺外侵犯价值比较[J].中国医师进修杂志,2018,41(1):48-53.

(10) 王娴,谌业荣,张国梁,张津,张衡,钱晓芹,胡曙东. 超声诊断甲状腺微小乳头状癌腺外侵犯的影响因素分析[J]. 临床超声医学杂志,2020,22(6):407-410.

五、主要完成人及完成单位情况

排名	姓名	单位
1	钱晓芹	镇江市第一人民医院
2	王娴	镇江市第一人民医院
3	胡曙东	江南大学附属医院
4	徐绯鞠	镇江市第一人民医院
5	王玉国	江苏省中西医结合医院
6	任永镇	镇江市第一人民医院

六、主要完成单位及排名情况

排名	单位名称
1	镇江市第一人民医院
2	江南大学附属医院
3	江苏省中西医结合医院

公示单位： 签章

年 月 日