

超声造影定量分析对鉴别甲状腺微钙化结节性质的研究

姜云雯 朱凌源 彭敏霞 颜树宏 赵臣银 郑笑娟

摘要 目的 评价超声造影定量分析参数对甲状腺微钙化结节不同区域血流灌注的意义及其对该类结节性质的鉴别诊断价值。**方法** 对83例伴微钙化的甲状腺结节患者行术前超声造影检查,绘制时间-强度曲线(time-intensity curve,TIC)获得结节中心、结节边缘及周围正常甲状腺组织的定量参数(峰值强度Peak、达峰时间TP、曲线下面积AUC、平均渡越时间MTT)。比较良恶性结节不同区域超声造影定量参数的差异,并应用ROC曲线进行分析。**结果** 83例伴微钙化的结节,恶性49例,良性34例。恶性组中,结节中心Peak、AUC小于结节边缘及周围正常甲状腺组织,结节边缘Peak、AUC小于周围正常甲状腺组织,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。良性组3个区域定量参数比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。恶性组与良性组定量参数相比,中心及边缘Peak均降低,中心及边缘AUC均减小,差异均有统计学意义($P < 0.05$),TP及MTT差异均无统计学意义($P > 0.05$)。绘制ROC曲线比较发现感兴趣区(region of interest,ROI)位于结节中心的诊断效能大于其位于结节边缘,差异有统计学意义($P < 0.05$)。通过ROC曲线确定良恶性结节的临界诊断点分别为结节中心Peak 20.3%、结节中心AUC 1259.8%S。中心Peak及AUC对伴微钙化的甲状腺恶性结节诊断敏感度分别为85.71%、85.71%,特异性分别为97.06%、82.35%。**结论** 超声造影定量分析对鉴别甲状腺微钙化结节的性质具有一定价值。

关键词 超声造影 微钙化 甲状腺结节 时间-强度曲线

中图分类号 R4;R73

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.01.024

Quantitative Analysis of Thyroid Nodules with Microcalcification by Contrast-enhanced Ultrasonography. Jiang Yunwen, Zhu Lingyuan, Peng Minxia, et al. Zhoushan Hospital of Wenzhou Medical University, Zhejiang 316000, China

Abstract Objective To compare the perfusion difference between the different regions of microcalcified thyroid nodules, and to evaluate the value of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in the diagnosis of these nodules. **Methods** Eighty three patients with microcalcified thyroid nodules were examined by CEUS before operation. The time-intensity curves (TIC) of CEUS were plotted in the nodule center, the nodular edge and the normal thyroid tissue, in order to collect the perfusion index including the peak, time to peak (TP), area under the curve (AUC) and mean transit time (MTT). We compared the difference between the different perfusional regions in benign and malignant thyroid nodule with microcalcification. Then we drew the ROC to analyze. **Results** In 83 microcalcified thyroid nodules, there were 49 malignant thyroid nodules, and 34 benign thyroid nodules. In the malignant group, peak shows gradually increased from the nodular center to the nodular edge and normal thyroid tissue. The differences were statistically significant ($P < 0.05$). However, in the benign tumor group, there was no obvious statistic difference in the quantitative parameters ($P > 0.05$). The nodules center or nodules edge Peak and AUC of CEUS in the malignant group were all less than that in the benign group. The differences of the Peak and AUC in the malignant and benign group were statistically significant ($P < 0.05$), while the differences of PT and MTT were not significant in these two groups ($P > 0.05$). Compared with the ROC curve, it was found that the region of interest (ROI) located at the center of the nodule was greater than that at the edge of the nodule. The differences were statistically significant ($P < 0.05$). The cut-off value in diagnosis of benign and malignant thyroid nodules with microcalcification assessed by ROC curve were the nodule center Peak 20.3%, the nodule center AUC 1259.8%S, the sensitivity were 85.71%, 85.71% and the specificity were 97.06%, 82.35%, respectively. **Conclusion** CEUS is helpful to identify the benign and malignant thyroid nodules with microcalcification.

Key words Contrast-enhanced ultrasonography; Microcalcification; Thyroid nodules; Time-intensity curves

基金项目:浙江省科技厅公益性技术应用研究计划基金资助项目(2012C23059);浙江省医学会基金资助项目(2015ZYC-A88);舟山市卫计局基金资助项目(2014T01);2009年舟山市科技局基金资助项目(043);舟山市科技局基金资助项目(2016C13042)

作者单位:316000 温州医科大学附属舟山医院

通讯作者:郑笑娟,电子信箱:zhengxiaojuan7173@126.com

微钙化指直径 $<2\text{mm}$ 的砂砾样钙化,国内外多数研究认为微钙化是甲状腺乳头状癌的特征性表现之一,但其同样存在于甲状腺良性结节中^[1,2]。近年来随着高分辨超声技术的不断革新,伴微钙化结节的检出率明显提高。如何准确鉴别伴微钙化的甲状腺

结节性质,减少不必要的手术损伤,以提高患者的生活质量,成为临床关注的焦点。超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)技术在临床上的应用日渐成熟,但对伴微钙化的结节仍缺乏系统的研究。本研究旨在通过对 TIC 及 ROC 曲线分析,评价甲状腺微钙化结节不同区域血流灌注差异及超声造影技术对该类结节性质的鉴别诊断价值。

资料与方法

1. 研究对象:选取 2014 年 12 月~2016 年 6 期间在笔者医院行超声造影检查的伴微钙化的甲状腺结节患者 83 例,其中男性 9 例,女性 74 例,患者年龄 27~72 岁,平均年龄 50 ± 11 岁,结节最大径 0.4~3.9cm,平均 0.9 ± 0.6 cm。所有患者在行 CEUS 检查前均签署知情同意书。

2. 仪器与方法:(1) 仪器与造影剂:采用德国西门子 Acuson S1000 及 Acuson S2000 超声诊断仪,9L4W 宽频线阵探头,频率 4~9MHz。造影剂选用意大利 Bracco 公司生产的声诺维(SonoVue)。使用前将 SonoVue 冻干粉剂溶解于 5ml 生理盐水,人工震荡

摇匀,配置成乳白色微泡混悬液。(2) 检查方法:检查时嘱患者去枕平卧,充分暴露颈前部。首先行常规超声检查,记录结节直径、具体位置、形态边界、血流及钙化情况等。确定目标结节,选定最佳观察切面后固定探头,并转换至对比脉冲序列(contrast pulse sequencing, CPS)。经已置入肘静脉的 20G 三通套管针团注 2.4ml 造影剂,即刻跟注 5ml 生理盐水冲管。同时按下计时键、动态存储键,持续采集动态图像 120s,成像过程存储于硬盘中。机械指数、增益、DGC 等造影条件在所有造影患者中均保持一致。(3) 图像分析:应用西门子公司 Contrast Dynamics 软件分别在结节中心、结节边缘及正常甲状腺组织显像最强区勾选 ROI,获取 3 条 TIC 曲线及造影定量参数(Peak、TP、AUC、MTT)(图 1)。选取病灶 ROI 时,尽量保持该 3 个区域所取 ROI 等大,并处于同一深度^[3],此外,注意避开穿过病灶内的粗大血管及病灶内囊变坏死区。上述所有工作由两名资深超声医师独立完成,并将结果进行汇总分析。

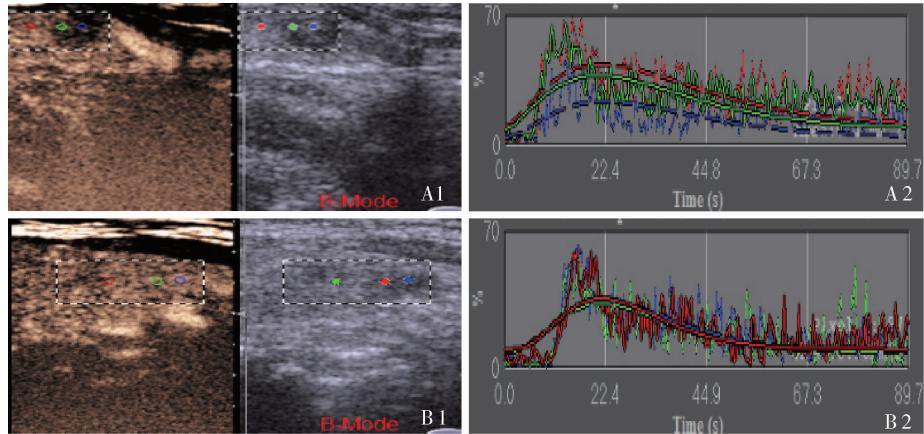


图 1 甲状腺微钙化结节定量分析

恶性结节(A1)及良性结节(B1)ROI 取样(蓝色圆形为结节中心,绿色圆形为结节边缘,红色圆形为结节周围正常甲状腺组织);同 1 例恶性结节(A2)及良性结节(B2)TIC 曲线(蓝色曲线为结节中心,绿色曲线为结节边缘,红色曲线为周围正常甲状腺组织)

3. 统计学方法:应用 SPSS 22.0 统计学软件进行统计分析处理。所有计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。良恶性结节不同区域间定量参数比较采用单因素方差分析,良性组与恶性组之间定量参数比较采用独立样本 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。以良性组与恶性组比较有统计学意义的指标为自变量,病理结果为金标准,绘制 ROC 曲线,并选取诊断恶性甲状腺微钙化结节敏感度与特异性之和最大的点为诊断临界点。

结 果

1. TIC 曲线及定量参数分析:恶性组中,结节中心、结节边缘及周围正常甲状腺组织的 Peak 分别为 $16.5\% \pm 4.4\%$ 、 $22.6\% \pm 5.1\%$ 、 $28.3\% \pm 5.3\%$,差异有统计学意义($P < 0.05$,表 1),AUC 分别为 $929.4 \pm 354.8\%$ S、 $1331.2 \pm 431.2\%$ S、 $1886.9 \pm 559.4\%$ S,差异有统计学意义($P < 0.05$);恶性组该 3 个区域 TP、MTT 比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);良性组 3 个区域 Peak、TP、AUC、MTT 比较,差

差异均无统计学意义($P > 0.05$)。恶性组与良性组比较,中心 Peak 分别为 $16.5\% \pm 4.4\%$ 及 $27.5\% \pm 6.7\%$,边缘 Peak 分别为 $22.7\% \pm 5.1\%$ 及 $28.6\% \pm 6.1\%$,中心 AUC 分别为 $929.4 \pm 354.8\% S$ 及

$1799.8 \pm 716.6\% S$,边缘 AUC 分别为 $1331.2 \pm 431.2\% S$ 及 $1795.5 \pm 747.2\% S$,差异均有统计学意义($P < 0.05$,表 2);TP、MTT 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 伴微钙化的恶性甲状腺结节不同区域超声造影定量参数比较 ($\bar{x} \pm s, n = 49$)

区域	Peak (%)	TP (s)	AUC (% S)	MTT (s)
结节中心	$16.5 \pm 4.4^{* \#}$	32.5 ± 7.9	$929.4 \pm 354.8^{* \#}$	49.3 ± 11.0
结节边缘	$22.7 \pm 5.1^{\#}$	32.7 ± 7.8	$1331.2 \pm 431.2^{\#}$	50.1 ± 11.3
正常甲状腺组织	28.3 ± 5.3	33.6 ± 7.0	1887.0 ± 559.4	53.5 ± 10.4

与结节边缘比较,^{*} $P < 0.05$;与正常甲状腺组织比较,[#] $P < 0.05$;Peak. 峰值强度;TP:达峰时间;AUC. 曲线下面积;MTT. 平均渡越时间

表 2 良性组与恶性组甲状腺超声造影定量参数比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	结节中心				结节边缘			
	Peak (%)	TP(s)	AUC (% S)	MTT(s)	Peak (%)	TP(s)	AUC (% S)	MTT(s)
良性组(n=34)	27.5 ± 6.7	32.7 ± 8.8	1799.8 ± 716.6	53.5 ± 17.7	28.6 ± 6.1	35.0 ± 9.9	1795.5 ± 747.2	53.2 ± 15.5
恶性组(n=49)	16.5 ± 4.4	32.5 ± 7.9	929.4 ± 354.8	49.3 ± 11.0	22.7 ± 5.1	32.7 ± 7.8	1331.2 ± 431.2	50.1 ± 11.3
t	8.953	0.120	6.547	1.220	4.779	1.197	3.265	1.057
P	0.000	0.905	0.000	0.228	0.000	0.235	0.002	0.294

2. ROC 曲线分析:以病理结果为金标准,分别以结节中心 Peak、边缘 Peak、中心 AUC、边缘 AUC 为自变量,诊断恶性结节敏感度为纵坐标,1-特异性为横坐标,绘制 ROC 曲线(图 2、图 3)。根据 SPSS 22.0 输出结果显示 ROC 曲线下面积分别为:中心 Peak 0.951、边缘 Peak 0.769、中心 AUC 0.909、边缘 AUC 0.727。比较发现感兴趣区选取于结节中心对结节良恶性诊断效能大于结节边缘。根据统计输出结果选取诊断恶性结节敏感度与特异性之和最大的点为诊断临界点,即中心 Peak 20.3%、中心 AUC 1259.8% S。当中心 Peak $\leq 20.3\%$ 时,诊断甲状腺微钙化结节

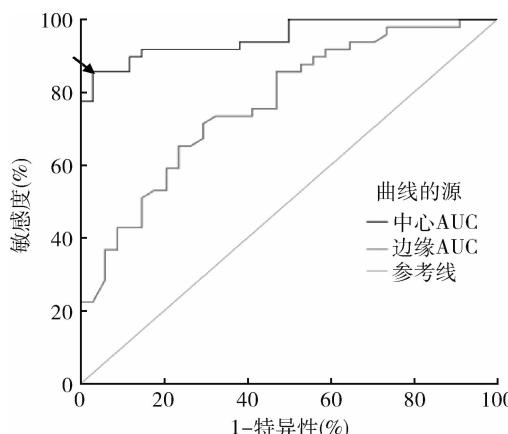


图 2 以 Peak 为自变量的 ROC 曲线

以中心及边缘 Peak 为自变量的 ROC 曲线下面积分别为 0.951、0.769;图中箭头所示处为伴微钙化的甲状腺良恶性结节临界诊断点

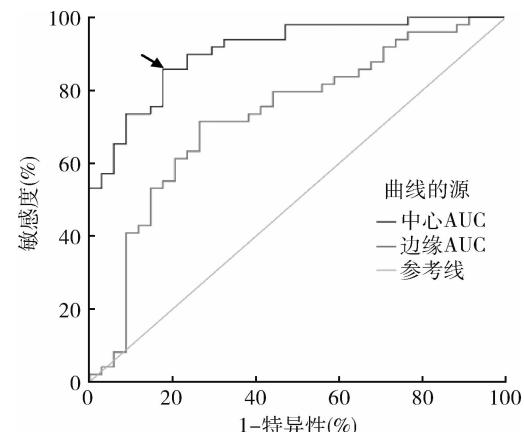


图 3 以 AUC 为自变量的 ROC 曲线

以中心及边缘 AUC 为自变量的 ROC 曲线下面积分别为 0.909、0.727;图中箭头所示出为伴微钙化的甲状腺良恶性结节临界诊断点

为恶性的敏感度为 85.71%,特异性为 97.06%。当中心 AUC $\leq 1259.8\% S$ 时,诊断甲状腺微钙化结节为恶性的敏感度为 85.71%,特异性为 82.35%。

讨 论

钙化常见于甲状腺结节性疾病,江将等^[4]报道甲状腺恶性结节的钙化率为 80.07%,良性结节钙化率为 32.05%。细小砂砾样钙化在甲状腺乳头状癌中发生率较高,为其形态学特征之一。但在超声检查对照病理时发现,微钙化也存在于甲状腺良性结节中,其病理成分主要为草酸钙结晶。本研究共计伴微钙化结节 83 例,病理证实甲状腺乳头状癌 49 例,结

节性甲状腺肿 29 例、甲状腺腺瘤 4 例及结节性桥本甲状腺炎 1 例, 印证了微钙化在良恶性结节中存在一定的交叉性。

近年来, 伴随高分辨超声技术的不断革新, 甲状腺微钙化结节的检出率明显提高, 但常规超声对微钙化结节良恶性的鉴别诊断仍存在一定的局限性。超声造影通过增强血管对比度, 能清晰的反映甲状腺内血管分布及血流灌注情况。本研究发现伴微钙化的甲状腺恶性结节的血流灌注存在区域性差异, 大多呈现以中央充盈缺损为主的低增强, 与许永波等^[5]及郑笑娟等^[6]研究结果相似。分析其可能原因为恶性结节内微钙化通常表现为同心圆状的钙化小体。病理研究发现, 甲状腺乳头状癌微钙化是由于乳头尖端发生局灶性、进行性梗死, 引起钙盐沉积于死亡细胞而形成, 也可能是肿瘤本身分泌某种致钙化物质, 如糖蛋白和黏多糖而导致^[7]。在伴有微钙化的结节中, 由于砂砾体的存在, 可能影响肿瘤新生血管的生成, 导致肿瘤表现为乏血供; 此外, 肿瘤的生长分为缓慢生长阶段(血管前期)和快速增殖阶段(血管期), 直径 <1cm 甲状腺恶性结节处于血管前期, 新生血管尚未形成, 动静脉瘘亦未形成, 即 <1cm 的结节内部血供不丰富, 超声造影模式下以低增强为主^[8]。而本研究所选取的结节最大径平均值为 0.9cm, 即大部分结节处于血管前期。另一方面可能原因为肿瘤组织内虽然存在大量的新生血管, 但新生血管管径较细, 走形迂曲, 排列紊乱, 血管阻力较大, 导致造影剂不易进入。

良性结节不同区域的血流灌注比较差异无统计学意义。其原因可能为结节性甲状腺肿由甲状腺组织反复增生和不均匀修复形成^[9]。结节内部血管分布与正常甲状腺组织差异无统计学意义。因此, 尽管结节直径 <1cm, 但其内部血液灌注状态也与正常甲状腺实质相近。

本研究采用 ROC 曲线评价 ROI 选取于同一结节不同区域内对伴微钙化恶性结节的诊断准确性, 并通过 ROC 曲线确定良恶性结节的临界诊断点。ROC 曲线下面积取值范围为 0.5~1.0^[10]。一般来说, ROC 曲线下面积为 0.5~0.7 表示诊断价值较低, 0.7~0.9 表示诊断价值中等, 0.9 以上则表示诊断价值较高。本研究发现, ROI 选于结节中心的 ROC 曲线下面积分别为 Peak 0.951、AUC 0.909, 诊断价值较高; 选于结节边缘的 ROC 曲线下面积分别为 Peak 0.769、AUC 0.727, 诊断价值中等, 且二者差异具有

统计意义($P < 0.05$)。即 ROI 取于结节中心对甲状腺微钙化恶性结节的诊断效能大于其取于结节边缘。可能原因为恶性结节边缘的血管化程度高于结节中心^[11]。即恶性结节中心、边缘及正常甲状腺实质间的微血管密度呈递增趋势, 而良性结节该 3 个区域的微血管密度差异无统计学意义, 即良恶性结节间结节中心的血流灌注差异大于结节边缘。Jiang 等^[12]研究发现 Peak 在一定程度上可以反映微血管密度, 即结节中心定量参数对甲状腺微钙化结节良恶性的诊断效能较结节边缘高。

综上所述, 超声造影能较好地显示甲状腺微钙化结节不同区域的血流灌注差异, 并对该类结节的良恶性鉴别具有一定价值, 可提高诊断的准确性, 为临床医师选择治疗方案提供更为可靠的参考依据。但本研究样本量较少, 且患者均来源于海岛地区, 研究结果可能存在一定的偏差, 需要后续扩大样本量行进一步研究。

参考文献

- 1 Park MJ, Shin JH, Han BK, et al. Sonography of thyroid nodules with peripheral calcifications [J]. J Clin Ultrasound, 2009, 37(6): 324~328
- 2 Wang Z, Zhang H, Zhang P, et al. Diagnostic value of ultrasound-detected calcification in thyroid nodules [J]. Ann Acad Med Singapore, 2014, 43(2): 102~106
- 3 林僖, 李安华, 赖非云, 等. 甲状腺超声造影及定量分析的优化方法学研究. 中国超声医学杂志, 2007, 23:496~498
- 4 江将, 张平, 王志宏, 等. 超声探测甲状腺结节钙化对甲状腺癌的诊断价值 [J]. 中华普通外科杂志, 2012, 27(8): 623~626
- 5 徐永波, 王华, 周琦, 等. 超声造影在伴有微钙化的甲状腺结节中的诊断价值 [J]. 临床超声医学杂志, 2013, 15(6): 406~408
- 6 郑笑娟, 张永奎, 赵臣银, 等. 超声造影对甲状腺乳头状癌的增强模式探讨 [J]. 中华医学杂志, 2010, 90(1): 42~45
- 7 Khoo ML, Asa SL, Witterick U, et al. Thyroid calcification and its association with thyroid carcinoma [J]. Head Neck, 2002, 24(9): 651~655
- 8 杨琛, 钱超文, 朱慧, 等. 超声造影定量分析对甲状腺结节血流灌注的研究 [J]. 中华超声影像学杂志, 2011, 20(1): 38~40
- 9 廖二元. 内分泌学 [M]. 长沙:湖南科学技术出版社, 2001:652
- 10 周登远. 临床医学研究中的统计分析和图形表达实例详解 [M]. 北京:军事医学科学出版社, 2011:183
- 11 吴昌财, 朱凌源, 陈文艳, 等. 超声造影定量分析对甲状腺实性结节血流灌注异质性的评价 [J]. 中华医学杂志, 2015, 95(43): 3519~3522
- 12 Jiang J, Shang X, Zhang H, et al. Correlation between maximum intensity and microvessel density for differentiation of malignant from benign thyroid nodules on contrast-enhanced sonography [J]. J Ultrasound Med, 2014, 33(7): 1257~1263

(收稿日期:2017-04-12)

(修回日期:2017-04-25)