

超声造影定量参数与甲状腺乳头状癌腺外侵犯的相关性

倪恩珍 张国梁 张 津 张 衡 徐绯鞠 钱晓芹 王 娟

摘 要 **目的** 探讨超声造影定量参数与甲状腺乳头状癌(PTC)腺外侵犯的相关性。**方法** 回顾性分析我院经病理确诊的 PTC 患者 112 例(共 157 枚结节),其中甲状腺外侵犯 60 枚(ETE 组),无甲状腺外侵犯 97 枚(无 ETE 组),比较两组结节大小、内部回声、边缘、血流信号、纵横径比,以及超声造影增强方式和增强强度;应用 Logistic 回归分析筛选 PTC 腺外侵犯影响因素;绘制定量分析参数峰值半降时间(TPH)、上升支斜率(WIS)和肿瘤最大径诊断 PTC 腺外侵犯的受试者工作特征(ROC)曲线,以约登指数最大为截断值,判断各参数诊断 PTC 腺外侵犯的敏感性、特异性。**结果** 两组肿瘤最大径、超声造影定量参数 WIS、上升时间(RT)、达峰时间(TTP)及 TPH 比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。多元 Logistic 回归分析显示,肿瘤最大径、TPH 及 WIS 是预测 PTC 腺外侵犯的独立影响因素($OR = 4.135, 0.907, 16.721$, 均 $P < 0.05$);定量分析参数中以 TPH 诊断 PTC 腺外侵犯价值最大,其截断值为 60.96 时预测 PTC 腺外侵犯的敏感性、特异性分别为 88.3%、60.8%,ROC 曲线下面积为 0.805。**结论** 肿瘤最大径及超声造影定量参数 TPH、WIS 均与 PTC 腺外侵犯相关。

关键词 超声检查;造影剂;甲状腺肿瘤;甲状腺外侵犯;定量参数

[中图法分类号]R445.1;R736.1

[文献标识码]A

Correlation between contrast-enhanced ultrasound quantitative parameters and papillary thyroid carcinoma with extrathyroidal invasion

NI Enzhen, ZHANG Guoliang, ZHANG Jin, ZHANG Heng, XU Feiju, QIAN Xiaoqin, WANG Xian

Department of Radiology, the Affiliated Renmin Hospital, Jiangsu University, Jiangsu 212002, China

ABSTRACT **Objective** To investigate the correlation between contrast-enhanced ultrasound (CEUS) quantitative parameters and papillary thyroid carcinoma (PTC) with extrathyroidal extension (ETE). **Methods** Retrospective analysis of the pathological diagnosis in 112 patients with PTC (157 nodules) were performed, including 60 lesions with extrathyroidal extension (ETE group) and 97 lesions without extrathyroidal extension (no ETE group). The size, internal echo, size of the edge, blood flow signal, ration of anteroposterior diameter to transverse diameter, CEUS enhancement pattern and intensity of the nodules between two groups were compared. Then Logistic regression analysis was used to analyze risk factors for screening of PTC with ETE. ROC was drawn to analyze the time from peak to one half (TPH), the wash in slope (WIS) and tumor maximum size in the diagnosis of PTC with ETE. Taken maximum Youden index as cutoff value, the sensitivity, specificity of diagnosis of PTC with ETE were measured. **Results** Tumor maximum size and the quantitative parameters of CEUS (WIS, RT, TTP, TPH) were significantly different between the ETE group and no ETE group (all $P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that tumor maximum size, TPH and WIS were independent risk factors in diagnosing PTC with ETE ($OR = 4.135, 0.907, 16.721$, all $P < 0.05$). Among the quantitative analysis parameters, TPH had the greatest value in diagnosing PTC with ETE. When cutoff value was 60.96, the sensitivity and specificity were 88.3% and 60.8%, and area under the ROC curve was 0.805. **Conclusion** Tumor maximum size, TPH and WIS are correlated with the PTC with ETE.

KEY WORDS Ultrasonography; Contrast agent; Thyroid tumor; Extrathyroidal extension; Quantitative parameter

基金项目:国家自然科学基金项目(81771848)

作者单位:212002 江苏省镇江市,江苏大学附属人民医院影像科(倪恩珍、张衡),普外科(张国梁),超声科(张津、徐绯鞠、钱晓芹、王娟)

通讯作者:王娟, Email: wangxian8812@126.com

近年,甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)的发病率呈逐年上升趋势。虽然 PTC 恶性度低,80% 的患者预后良好,但当 PTC 腺外侵犯时,其恶性程度增加,具有侵袭性。PTC 腺外侵犯与患者生存率、复发率密切相关,且其在决定肿瘤 TNM 分期及手术方式上具有重要作用^[1]。因此术前准确评估 PTC 有无甲状腺外侵犯对制定适宜的手术方案,防止 PTC 的复发至关重要。目前超声造影应用于 PTC 腺外侵犯诊断相对较少,且研究^[2-3]结果差异较大,本研究旨在分析超声造影定量参数与 PTC 腺外侵犯的相关性。

资料与方法

一、研究对象

选取 2013 年 2 月至 2019 年 11 月在我院经术后病理证实的 PTC 患者 112 例,男 45 例,女 67 例,年龄 22~70 岁,平均(41±13)岁。其中多发 57 例,单发 55 例,共计 157 枚结节;结节大小 0.6~2.5 cm,最大径≥1 cm 75 枚,直径<1 cm 82 枚。其中 PTC 腺外侵犯 46 例,60 枚结节(ETE 组);无甲状腺外侵犯者 66 例,97 枚结节(无 ETE 组)。纳入标准:①肿瘤直径>0.5 cm 的实性结节;②术后病理证实为 PTC;③年龄>18 岁。排除标准:①严重心肺功能疾病及造影剂过敏者;②怀孕或哺乳期妇女;③采集图像质量差者。本研究经我院医学伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。

二、仪器与方法

1. 仪器及试剂:使用 Philips EPIQ 5 彩色多普勒超声诊断仪,线阵探头,频率 5~12 MHz。造影剂使用 SonoVue(意大利 Bracco 公司)。机械指数 0.08~0.24,总增益 78%~90%,深度 3 cm。

2. 常规超声及超声造影检查:检查前嘱患者平静呼吸,尽量避免吞咽动作,将探头置于患者颈前正中扫查,聚焦区置于甲状腺中部,增益调节至清晰显示甲状腺边界,先横切和纵切观察甲状腺的两侧叶和峡部,发现甲状腺结节时,观察并记录甲状腺结节的数量、位置、大小、形态、边界、内部回声、纵横径比、钙化、血流分布、有无包膜及邻近器官组织侵犯、颈部淋巴结有无转移等;然后切换至超声造影模式。造影剂使用前注入 0.9% 生理盐水溶液 5.0 ml,混匀后抽取混悬液 2.4 ml 经静脉快速推注,随后用 5.0 ml 生理盐水冲洗。观察实时超声造影图像连续 2 min,并以 Dicom 格式存储,选择结节作为感兴趣区,尽量避开结节的囊变及粗大钙化区,使用 Qlab 软件自动绘制时

间-强度曲线(time-intensity curve, TIC),并测量超声造影定量参数。

3. 图像分析

(1) 超声造影定性分析^[4]包括:结节增强方式、增强强度及增强均匀性。①增强方式:分为弥漫性增强、向心性增强、偏心性增强;②增强程度:分为无增强(造影剂未进入结节内)、低增强(结节各时相增强强度均低于周边正常甲状腺组织)、等增强(结节各时相增强强度均与周边正常甲状腺组织一致)、高增强(结节各时相增强强度均高于周边正常甲状腺组织);③增强均匀性:分为均匀性增强和非均匀性增强。

(2) 超声造影定量分析^[4]包括:峰值强度(PI)、上升时间(RT)、达峰时间(TTP)、曲线下面积(AUC)、峰值半降时间(TPH)及上升支斜率(WIS)。

三、统计学处理

应用 SPSS 20.0 统计软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较行 *t* 检验;计数资料以频数或率表示,组间比较行 χ^2 检验。应用 Logistic 回归分析各参数预测 PTC 腺外侵犯的影响因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析其诊断效能。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、ETE 组与无 ETE 组临床资料比较

ETE 组与无 ETE 组在性别、年龄、结节部位,以及有无颈部淋巴结转移比较,差异均无统计学意义;结节最大径比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 ETE 组与无 ETE 组临床资料比较

组别	年龄 (岁)	男/女 (例)	结节最大径 (cm)	淋巴结转 移(例)	结节部位(枚)		
					左叶	右叶	峡部
无 ETE(66)	42±14	25/41	1.39±0.50	42	25	30	42
ETE 组(46)	42±12	20/26	1.67±0.51	35	21	24	21
<i>t</i> / χ^2 值	0.182	0.354	3.866	1.956	2.198		
<i>P</i> 值	0.856	0.564	0.000	0.073	0.334		

二、ETE 组与无 ETE 组超声造影定性特征比较

ETE 组与无 ETE 组在增强方式、增强程度及增强均匀性方面比较差异均无统计学意义。见表 2 和图 1A、2A。

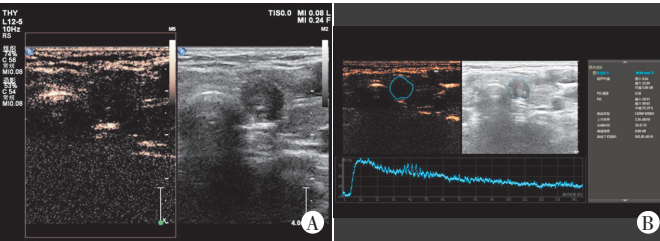
三、ETE 组与无 ETE 组超声造影定量参数比较

ETE 组病灶实性区域的 WIS 明显高于无 ETE 组,RT、TTP 及 TPH 明显低于无 ETE 组,两组比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见图 1B、2B 和表 3。

表 2 ETE 组与无 ETE 组超声造影定性特征比较

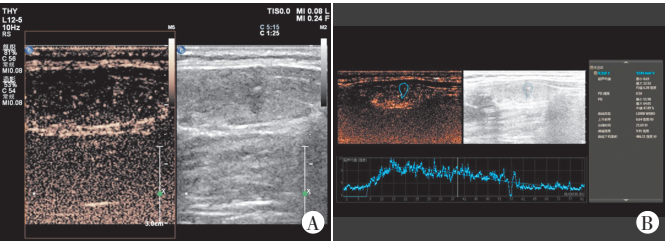
枚

组别	增强方式			增强程度			增强均匀性	
	弥漫性增强	向心性增强	偏心性增强	低增强	等增强	高增强	均匀性增强	非均匀性增强
ETE 组(60)	30	12	18	35	11	14	37	23
无 ETE 组(97)	40	15	42	46	17	34	55	42
χ^2 值		2.798			2.534		0.377	
P 值		0.256			0.262		0.618	



A: 超声造影显示甲状腺左叶团状低回声动脉相呈低增强, 甲状腺与气管之间包膜线连续性中断; B: 超声造影 TIC 显示 RT 为 10.47 s, PI 为 8.80 dB, AUC 为 581.85 dB·s, WIS 为 2.26 dB/s

图 1 ETE 组中一 37 岁女性患者常规超声及超声造影图



A: 超声造影显示甲状腺左叶团状低回声动脉相呈低增强, 前包膜线连续性完整; B: 超声造影 TIC 显示 RT 为 21.69 s, PI 为 9.91 dB, AUC 为 486.11 dB·s, WIS 为 0.64 dB/s

图 2 无 ETE 组中一 45 岁男性患者常规超声及超声造影图

表 3 ETE 组与无 ETE 组超声造影定量参数比较($\bar{x}\pm s$)

组别	RT(s)	TTP(s)	PI(dB)	WIS(dB/s)	TPH(s)	AUC(dB·s)
ETE 组	8.56±3.69	23.33±7.82	6.75±1.90	1.43±0.27	53.15±17.42	568.55±193.70
无 ETE 组	11.97±5.91	27.56±8.92	7.53±4.05	1.19±0.38	77.97±16.31	696.08±181.40
t 值	4.008	3.025	1.407	4.619	9.027	4.171
P 值	0.000	0.003	0.161	0.000	0.000	0.000

RT: 上升时间; TTP: 达峰时间; PI: 峰值强度; WIS: 上升支斜率; TPH: 峰值半降时间; AUC: 曲线下面积

四、多因素 Logistic 回归分析 PTC 腺外侵犯的影响因素

多因素 Logistic 回归分析显示, 结节最大径、TPH、WIS 是预测 PTC 腺外侵犯的独立影响因素, 见表 4。

表 4 多因素 Logistic 回归分析 PTC 腺外侵犯的影响因素

变量	β 值	S.E	Wals 值	P 值	OR 值	95% 可信区间
常量	5.385	2.396	5.050	0.025	218.184	—
结节最大径	1.420	0.527	7.269	0.007	4.135	1.473~11.607
WIS	2.817	0.813	12.007	0.001	16.721	3.399~82.254
TPH	-0.098	0.020	23.674	0.000	0.907	0.872~0.943
RT	-0.172	0.066	6.860	0.009	0.842	0.741~0.958
TTP	-0.032	0.034	0.912	0.339	0.968	0.906~1.035
AUC	-0.004	0.002	4.232	0.040	0.996	0.993~1.000

五、TPH、WIS、结节最大径预测 PTC 腺外侵犯的 ROC 曲线分析

TPH、WIS、结节最大径预测 PTC 腺外侵犯的诊断效能见图 3 和表 5, 其中 TPH 预测 PTC 腺外侵犯的约登指数和曲线下面积均最大。

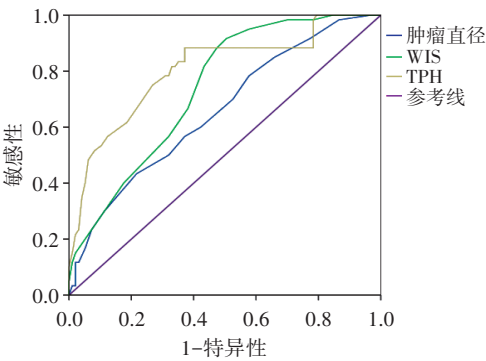


图 3 肿瘤直径、WIS、TPH 预测 PTC 腺外侵犯的 ROC 曲线图

表 5 各参数预测 PTC 腺外侵犯的诊断效能

参数	截断值 ($\times 10^{-3}$ mm ² /s)	曲线下 面积	P 值	敏感性 (%)	特异性 (%)	约登 指数	95% 可信区间
结节最大径	0.95	0.657	0.001	78.3	43.3	20.6	0.570~0.744
TPH	60.96	0.805	0.000	88.3	60.8	49.1	0.732~0.878
WIS	0.95	0.738	0.000	91.7	49.5	41.2	0.662~0.814

讨 论

PTC 的主要外科手术治疗方式包括全甲状腺切除术、次全甲状腺切除术、甲状腺腺叶峡部切除术, 伴有甲状腺外侵犯的 PTC 具有侵袭性, 若初次手术不彻底, 则会增加复发风险, 致其二次手术难度也增加^[3-4]。因此, 术前准确诊断甲状腺外侵犯, 可为 PTC 患者选择合理的个体化、规范化治疗方案, 降低 PTC 的术后复发率, 延长患者生存期^[5]。高频超声具有较高的组织分辨力, 但术前仍不能准确判断 PTC 是否伴有甲状腺

外侵犯,本研究常规超声结果显示,ETE 组仅结节最大径明显大于无 ETE 组 $[(1.67\pm 0.51)\text{cm vs. } (1.39\pm 0.50)\text{cm}, P=0.000]$,与林婉玲等^[2]研究结果相似,表明高频超声在诊断 PTC 腺外侵犯的价值有限;同时也说明 PTC 的大小与甲状腺外侵犯具有一定的关系,侵袭能力强的肿瘤生长速度较快。

超声造影可在二维图像的基础上提供关于 PTC 内部及边缘微血管情况,可以提高对甲状腺外侵犯的诊断敏感性。Szabó 等^[6]研究发现,侵袭性高的乳腺癌超声造影表现为快进快出,侵袭性低的乳腺癌表现为慢进慢出。本研究 ETE 组结节实性区域 WIS 较无 ETE 组高,TPH 较无 ETE 组短,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),分析原因可能为:①ETE 组新生毛细血管内皮细胞分化程度较无 ETE 组更低,功能更不成熟,走行更紊乱,其内较多纤维组织压迫新生毛细血管,使其血液储存功能明显减低;②ETE 组 PTC 生长旺盛并具有侵袭性,但功能不成熟的新生毛细血管无法满足 PTC 的需求,导致细胞缺血坏死,局部形成微小栓子阻塞新生毛细血管,使其功能丧失^[6-8],导致 ETE 组内新生毛细血管分布较无 ETE 组少。Murphy-Lavallee 等^[9]研究也发现,PTC 的 TPH 短可能与动脉、引流静脉和微血管的数量相关。

本研究多因素 Logistic 回归分析显示,TPH、WIS 及结节最大径是 PTC 腺外侵犯的独立影响因素($OR=0.907, 16.721, 4.135$, 均 $P<0.05$);ROC 曲线分析表明 TPH 预测 PTC 腺外侵犯的诊断效能最佳,敏感性为 88.3%,特异性为 60.8%,ROC 曲线下面积为 0.805,约登指数为 49.1。

综上所述,TPC 结节最大径和超声造影定量参数 TPH、WIS 是预测 PTC 腺外侵犯的独立影响因素;甲状腺超声造影定量参数可从客观角度反映 PTC 的侵袭性,有助于 PTC 腺外侵犯的早期诊断。但本研究样本

量小,且为回顾性研究,今后需进一步扩大样本量进行多中心前瞻性研究,以完善该结论。

参考文献

- [1] Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guide lines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the american thyroid association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer [J]. Thyroid, 2016, 26(1): 1-133.
- [2] 林婉玲, 吕国荣, 李伯义, 等. 甲状腺 TI-RADS 超声指标与肿瘤生物学行为的关系[J]. 中国超声医学杂志, 2016, 32(10): 871-873.
- [3] Agha A, Jung EM, Janke M, et al. Preoperative diagnosis of thyroid adenomas using high resolution contrast-enhanced ultrasound (CEUS)[J]. Clin Hemorheol Microcirc, 2013, 55(4): 403-409.
- [4] Ma JJ, Ding H, Xu BH, et al. Diagnostic performances of various gray-scale, color Doppler, and contrast-enhanced ultrasonography findings in predicting malignant thyroid nodules [J]. Thyroid, 2014, 24(2): 355-363.
- [5] Wei X, Li Y, Zhang S, et al. Prediction of thyroid extracapsular extension with cervical lymph node metastases (ECE-LN) by CEUS and BRAF expression in papillary thyroid carcinoma [J]. Tumour Biol, 2014, 35(9): 8559-8564.
- [6] Szabó BK, Saracco A, Tónczos E, et al. Correlation of contrast-enhanced ultrasound kinetics with prognostic factors in invasive breast cancer [J]. Eur Radiol, 2013, 23(12): 3228-3236.
- [7] Strouthos C, Lampaskis M, Shoros V, et al. Indicator dilution models for the quantification of microvascular blood flow with bolus administration of ultrasound contrast agents [J]. IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control, 2010, 57(6): 1296-1310.
- [8] Kong WT, Wang WP, Huang BJ, et al. Value of wash-in and wash-out time in the diagnosis between hepatocellular carcinoma and other hepatic nodules with similar vascular pattern on contrast-enhanced ultrasound [J]. J Gastroenterology Hepatology, 2014, 29(3): 576-580.
- [9] Murphy-Lavallee J, Jang HJ, Kim TK, et al. Are metastases really hypovascular in the arterial phase? The perspective based on contrast-enhanced ultrasonography [J]. J Ultrasound Med, 2007, 26(11): 1545-1556.

(收稿日期: 2019-09-14)

欢迎基金资助课题的论文投稿

为了进一步提高本刊的学术水平,鼓励基金资助课题(国家自然科学基金,国家各部委及省、市、自治区各级基金)的论文投到本刊。本刊决定,将对上述基金课题论文以绿色通道快速发表。请作者投稿时,在文中注明基金名称及编号,并附上基金证书复印件。

欢迎广大作者踊跃投稿!

本刊编辑部