

甲状腺良恶性结节超声造影时间-强度曲线的差异性研究

刘春蕊 卢晓玲 张一丹 田付丽 黄鹏飞 杨斌

摘要 **目的** 探讨甲状腺良恶性结节超声造影时间-强度曲线(TIC)的差异。**方法** 对 163 例患者(167 枚甲状腺结节)行超声造影检查,分别绘制结节感兴趣区(ROI)和周边正常实质 ROI 的 TIC,记录 TIC 形状和各造影参数,包括峰值强度(Peak)、达峰时间(TtoPk)及曲线下面积(Area)等,并计算结节 ROI 减去正常实质 ROI 的各超声造影参数 Δ Peak 和 Δ Area,分析不同结节大小(直径 ≤ 1 cm 和 >1 cm)TIC 形状和定量参数的差异。**结果** 良恶性结节在灌注相和消退相方面比较差异均有统计学意义($\chi^2=36.689, 16.698, P<0.01$)。 >1 cm 的恶性结节 Peak 和 Δ Area 低于相同大小的良性结节($P=0.001, 0.014$)。 ≤ 1 cm 的恶性结节 Peak、Area 及 Δ Peak 均低于相同大小的良性结节($P=0.008, 0.001, 0.005$)。**结论** 甲状腺良恶性结节 TIC 存在差异,有一定鉴别诊断价值。

关键词 超声检查;造影剂;时间-强度曲线;甲状腺结节,良恶性

[中图分类号]R736.1;R445.1

[文献标识码] A

The difference of time-intensity curve between benign and malignant thyroid nodules by contrast-enhanced ultrasound

LIU Chunrui, LU Xiaoling, ZHANG Yidan, TIAN Fuli, HUANG Pengfei, YANG Bin

Department of Ultrasound, Jinling Hospital, Medical School of Nanjing University, Nanjing 210016, China

ABSTRACT **Objective** To investigate the difference of time-intensity curve(TIC) between benign and malignant thyroid nodules by contrast-enhanced ultrasound.**Methods** One hundred and sixty-three patients with 167 thyroid nodules (TNs) underwent contrast-enhanced ultrasound were included in this study. TIC of TNs and the adjacent thyroid parenchyma were acquired. The shape of TIC and various quantitative parameters were recorded, including peak intensity (Peak), time to peak (TtoPk) and the area under the curve (Area). Then calculate the different parameter values between TNs and the adjacent thyroid parenchyma such as Δ Peak and Δ Area. The nodules were divided into group 1 (≤ 1 cm) and group 2 (>1 cm) by maximum diameter. The shape of TIC and quantitative analysis findings of CEUS were compared.**Results** Benign and malignant TNs show different TIC patterns in wash-in and wash-out phase ($\chi^2=36.689, 16.698, both P<0.01$). Peak and Area in benign TNs were higher than those in malignant ones in group 2 ($P=0.001, 0.014$). Area, Peak and Δ Peak in benign TNs were higher than those in malignant ones in group 1 ($P=0.008, 0.001, 0.005$).**Conclusion** TIC is different between benign and malignant TNs, and it assists in the differentiation diagnosis of TNs.

KEY WORDS Ultrasonography; Contrast agent; Time-intensity curve; Thyroid nodules, benign and malignant

甲状腺结节是临床常见病,超声是鉴别其良恶性的主要方法,但良恶性结节在二维图像上存在重叠征象,常规超声诊断的敏感性和特异性并不高^[1-2]。对于二维超声鉴别诊断困难的结节可行超声造影检查。超声造影鉴别甲状腺良恶性结节的病理生理基础在于微循环灌注的差异^[3-4],本研究通过定量分析软件绘制结节和周边正常实质感兴趣区(region of interest, ROI)的时间-强度曲线(time-intensity curve, TIC),分析良恶性结节 TIC 的参数差异。

资料与方法

一、研究对象

选取 2015 年 4 月至 2016 年 6 月在我院行甲状腺超声造影检查的 163 例患者(167 枚甲状腺结节),其中女 127 例,男 36 例,年龄 19~74 岁,平均(45±12)岁;病灶直径 0.6~4.7 cm,平均(1.60±0.77)cm。纳入标准:甲状腺影像报告和数据库系统(TI-RADS)3 级^[5]以上的结节;弹性成像可疑恶性的患者;可疑颈部淋巴结

转移。排除标准:造影剂过敏,怀孕期、哺乳期及年龄 <18 岁的患者。所有患者在超声造影检查前均签署知情同意书。经手术病理证实,良性结节 73 枚(结节性甲状腺肿 30 枚,腺瘤 37 枚,桥本甲状腺炎 6 枚),恶性 94 枚(均为乳头状癌)。

二、仪器与方法

1.仪器:使用 GE Logiq E 9 彩色多普勒超声诊断仪, L15 探头, 频率 6 ~ 15 MHz; 超声造影检查时使用 L9 探头, 频率 6 ~ 9 MHz。超声造影检查参数设置:机械指数 0.08 ~ 0.14, 总增益 88% ~ 90%, 深度 3 cm, 聚焦区置于甲状腺底部, 增益调节至刚显示结节边界。造影剂使用声诺维(意大利博莱科公司), 使用前注入生理盐水 5 ml, 振荡混匀后备用。

2.方法:患者取仰卧位, 头部后仰或向左右侧偏斜, 充分暴露检查部位, 显示结节全貌和周边正常甲状腺组织, 选择结节内血流最丰富的切面作为观察切面。造影时抽取混悬液 1.2 ~ 2.4 ml, 经肘静脉快速推注, 尾随 5.0 ml 生理盐水, 嘱患者体位不变, 平静呼吸, 操作者保持探头位置固定, 不对结节施压。造影动态图像储存于仪器, 时间为 2 min。

3.图像分析:使用 GE 内置的超声造影分析软件, 在动态图中选择具有代表性的一帧图像, 手动绘制 ROI, 分别绘制结节及结节外甲状腺实质的 TIC 图。结节的勾画应尽量包括完整病灶, 黄色曲线显示。周边正常实质 ROI 的勾画应该尽量在同一深度、同一大小, 同时避免大血管, 蓝色曲线显示。应用灌注模式, $F(t) = A(1 - \exp(-kt)) + B$, 自动生成 TIC, 并存储图像。观察并记录结节 ROI 和周边正常实质 ROI 的到达时间(ATm)、达峰时间(TtoPk)、曲线上支斜率(Grad)及曲线下面积(Area), 并在 TIC 显示达峰时, 记录结节 ROI 及周边正常实质 ROI 的峰值强度(Peak)。分别计算结节 ROI 和周边正常实质 ROI 的超声造影参数差值: $\Delta TtoPk =$

结节 TtoPk - 实质 TtoPk; $\Delta Grad =$ 结节 Grad - 实质 Grad; $\Delta Area =$ 结节 Area - 实质 Area; $\Delta Peak =$ 结节 Peak - 实质 Peak。

三、统计学处理

应用 SPSS 19.0 统计软件, 甲状腺良恶性结节超声造影定量参数以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 行 t 检验; 甲状腺良恶性结节 TIC 形状差异的比较行 χ^2 检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

一、甲状腺良恶性结节 TIC 形状比较

甲状腺良恶性结节 TIC 形状比较见图 1 和表 1。良恶性结节在灌注相和消退相方面比较差异均有统计学意义($\chi^2 = 36.689, 16.698, P < 0.01$)。

二、甲状腺良恶性结节 TIC 参数比较

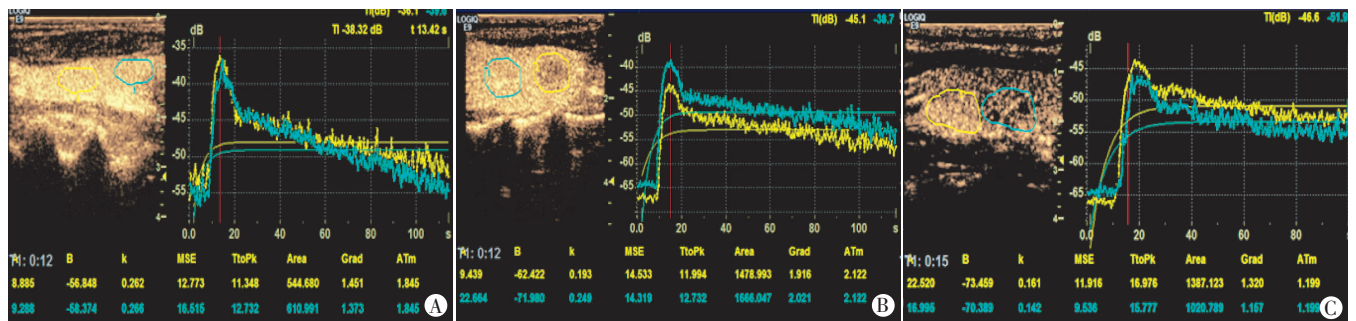
甲状腺良恶性结节 TIC 参数比较见表 2。直径 > 1 cm 的良恶性结节 Peak 比较差异有统计学意义, 且恶性结节 Peak 低于良性结节(P = 0.001)。直径 ≤ 1 cm 的良恶性结节 Area 和 Peak 比较差异均有统计学意义, 恶性结节 Peak 低于良性结节(P = 0.008), Area 小于良性结节(P = 0.001)。

不同大小甲状腺良恶性结节与正常甲状腺实质超声造影参数差值的比较见表 3。直径 > 1 cm 的良恶性结节 $\Delta Area$ 比较差异有统计学意义, 良性结节 $\Delta Area$ 大于恶性结节(P = 0.014)。直径 ≤ 1 cm 良恶性结节 $\Delta Peak$ 比较差异有统计学意义, 良性结节 $\Delta Peak$ 大于恶性结节(P = 0.005)。

讨 论

一、TIC 形状可反映组织器官的血流灌注状态

曲线上支及下降支反映了良恶性结节血管床在超声造影时微气泡流速和流量随时间的变化。本研究



A: 甲状腺左叶实性结节, 大小 0.6 cm x 0.6 cm x 1.2 cm, 超声造影表现为“同进同退”等强化, 病理证实为结节性甲状腺肿; B: 甲状腺左叶实性结节, 大小 0.9 cm x 1.0 cm x 1.0 cm, 超声造影表现为“慢进快退”低强化, 病理证实为甲状腺微小乳头状癌; C: 甲状腺右叶实性团块, 大小 0.7 cm x 0.8 cm x 1.5 cm, 超声造影表现为“快进快退”高强化, 病理证实为甲状腺乳头状癌。

图 1 甲状腺良恶性结节超声造影 TIC 图

表 1 甲状腺良恶性结节 TIC 形状比较

枚

病理类型	灌注相			消退相		
	快速	同时	缓慢	快速	同时	缓慢
良性结节	40	21	12	24	26	23
恶性结节	17	17	60	59	24	11

表 2 不同大小甲状腺良恶性结节超声造影参数比较($\bar{x}\pm s$)

病理类型	进入时间(s)	达峰时间(s)	曲线上升支斜率	曲线下面积	峰值强度(dB)
良性结节					
>1 cm(60)	1.63±1.31	19.46±7.59	1.30±0.54	1447.20±622.88	-41.27±4.48
≤1 cm(13)	1.74±0.74	21.06±3.64	1.13±0.31	1544.57±443.95	-41.56±4.26
恶性结节					
>1 cm(58)	1.81±1.76	19.95±8.46	1.15±0.58	1284.83±648.14	-45.20±5.14
≤1 cm(36)	1.55±1.00	19.89±8.62	0.99±0.51	1039.71±447.65	-44.81±3.38

表 3 不同大小甲状腺良恶性结节与正常甲状腺实质超声造影参数差值的比较($\bar{x}\pm s$)

病理类型	ΔTtoPk(s)	ΔGrad	ΔArea	ΔPeak(dB)
良性结节				
>1 cm(60)	0.67±3.89	0.08±0.35	131.45±315.25	0.93±2.73
≤1 cm(13)	-0.61±2.37	0.12±0.26	256.86±309.37	-5.18±22.70
恶性结节				
>1 cm(58)	0.42±2.43	-0.10±0.34	-33.20±450.27	-2.24±3.40
≤1 cm(36)	1.06±4.85	-0.21±0.39	-90.66±338.91	-2.91±3.34

ΔTtoPk:甲状腺结节达峰时间与周边正常实质达峰时间的差值;ΔGrad:甲状腺结节曲线上升支斜率与周边正常实质曲线上升支斜率的差值;ΔArea:甲状腺结节曲线下面积与周边正常实质曲线下面积的差值;ΔPeak:甲状腺结节峰值强度与周边正常实质峰值强度的差值。

初步证实良恶性结节在灌注相和消退相方面比较差异均有统计学意义($\chi^2=36.689, 16.698, P<0.01$), 良性结节多表现为“快进”, 消退相表现不一; 恶性结节多表现为“慢进快退”, 这与既往研究^[6-7]基本一致。为避免主观因素对 TIC 分析影响, 本研究引进了 TIC 参数分析。

二、TIC 参数能反映微循环灌注特点

ATm 代表造影剂注入到开始显示的时间; TtoPk 代表造影剂显影到达峰的时间; Peak 代表达峰时间的峰值强度, 反映病灶血管床的总量; Area 代表 TIC 的曲线下面积, 与局部血流容积直接相关, 是 TIC 最具代表性的参数; Grad 代表曲线上升支斜率, TtoPk 和 Grad 直接反映造影剂从开始进入病灶到达峰的整个灌注过程, 与造影剂弥散的快慢相关。本研究还引入新变量 ΔTtoPk、ΔGrad、ΔArea 及 ΔPeak, 以期消除甲状腺弥漫性病变或亚临床型甲状腺异常对超声造影的影响。本研究结果发现直径 >1 cm 的恶性结节 Peak 和 ΔArea 均低于相同大小良性结节(均 $P<0.05$); 直径 ≤1 cm 的恶性结节 Peak、Area 及 ΔPeak 均低于相同大小的良性结节(均 $P<0.05$)。

良恶性结节 TIC 参数差异, 如 Peak、Area、ΔPeak 及 ΔArea 共同反映了良恶性结节在血管生成方面存在差异, 恶性结节血管床数量和血流容积均低于良性结节。病理生理学分析如下^[6-7]:

1. 恶性结节在此特指甲状腺乳头状癌, 其乳头分枝多, 中心有纤维血管间质, 间质内常见沙砾体, 本身乏血供; 肿瘤新生血管内皮分化程度低, 走行紊乱, 且肿瘤具有侵袭性, 可能破坏血管周围组织, 使有功能的血管减少; 微血管开放程度不同, 局部微血栓形成导致阻塞或狭窄; 随着甲状腺乳头状癌不断增大, 常伴有囊变、坏死、纤维化及钙化。

2. 良性结节包括结节性甲状腺肿、腺瘤及桥本甲状腺炎。结节性甲状腺肿的病理是甲状腺滤泡组织长期处于反复增生与不断修复, 从而形成结节, 其基础血流状态并未发生较大改变, 仍与正常组织接近; 滤泡性腺瘤血供丰富, 血管粗大, 分支较多; 桥本甲状腺炎血流状态多发生改变, 超声多表现为血流更加丰富。

三、不同大小甲状腺癌超声造影表现不同

既往研究^[8]认为直径 ≤1 cm 的恶性结节超声造影

后主要为乏血供表现,1~2 cm 的恶性结节超声造影后有少量点状强化,直径 >2 cm 的恶性结节超声造影后多表现为弥漫性高强化。在造影定量参数上,不同大小的良恶性结节 Peak 比较差异有统计学意义($P<0.05$)。谭艳娟等^[9]研究也认为不同大小(直径 >1 cm 和直径 ≤1 cm)的恶性结节与周围正常组织间的 Peak 和 TtoPk 比较差异有统计学意义($P<0.05$),本研究结果与其相符。杨琛等^[10]也发现不同大小的结节血流灌注特点不同,并认为这可能是由于直径 <1cm 的恶性结节尚处于血管前期,而直径 ≥1 cm 的恶性结节已开始进入血管快速增殖期所致。

本研究的不足:①本研究中直径 ≤1 cm 的结节 49 枚,直径 >1 cm 的结节 118 枚,存在选择偏移;②忽略甲状腺结节所处的不同病理阶段和患者自身个体条件的差异;③ROI 的手动勾画存在人为误差,研究^[11]报道肿瘤中心和边缘 Area 不同,边缘 Area 要高于肿瘤内部,可能与肿瘤内部坏死有关;④超声造影动态观察时间理论上应 >3 min,本研究中部分造影在甲状腺消退完全即停止存储,对于 Area 有一定影响。

综上所述,甲状腺良恶性结节 TIC 形状和定量参数存在差异,对鉴别诊断有一定价值。甲状腺超声造影是当前研究的热点和难点,超声造影定量分析技术作为常规超声的重要补充,可进一步筛选高危可疑的结节进行细针穿刺或手术。

参考文献

[1] Moon WJ, Baek JH, Jung SL, et al. Ultrasonography and the ultrasound-based management of thyroid nodules: consensus statement and

recommendations[J]. Korean J Radiol, 2011, 12(1): 1-14.
 [2] Anil G, Hegde A, Chong FH. Thyroid nodules: risk stratification for malignancy with ultrasound and guided biopsy[J]. Cancer imaging, 2011, 11(12): 209-223.
 [3] Jiang J, Shang X, Zhang HL, 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.
 [4] Cantisani V, Bertolotto M, Weskott H, et al. Growing indications for CEUS: the kidney, testis, lymph nodes, thyroid, prostate, and small bowel[J]. Eur J Radiol, 2015, 84(9): 1675-1684.
 [5] Horvath E, Majlis S, Rossi R, et al. An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2009, 94(5): 1748-1751.
 [6] Wendl CM, Janker M, Jung W, et al. Contrast-enhanced ultrasound with perfusion analysis for the identification of malignant and benign tumours of the thyroid gland[J]. Clin Hemorheol Microcirc, 2015, 63(2): 113-121.
 [7] Jiang J, Huang LL, Zhang HL, et al. Contrast-enhanced sonography of thyroid nodules[J]. J Clin Ultrasound, 2015, 43(3): 153-156.
 [8] Bartolotta TV, Midiri M, Galia M, et al. Qualitative and quantitative evaluation of solitary thyroid nodules with contrast-enhanced ultrasound: initial results[J]. Eur Radiol, 2006, 16(10): 2234-2241.
 [9] 谭艳娟, 包凌云, 黄安茜, 等. 不同大小甲状腺结节的超声造影定量分析[J]. 中国临床医学影像杂志, 2013(12): 854-857.
 [10] 杨琛, 钱超文, 朱慧能, 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.
 [11] Hornung M, Jung EM, Georgieva M, et al. Detection of microvascularization of thyroid carcinomas using linear high resolution contrast-enhanced ultrasonography (CEUS)[J]. Clin Hemorheol Micro, 2012, 52(2-4): 197-203.

(收稿日期: 2016-07-19)

2017 海峡两岸医药卫生交流与合作会议 第九届海峡两岸超声医学高端论坛征文通知

经海峡两岸医药卫生交流协会批准,由海峡两岸医药卫生交流协会超声医学专家委员会、中国医科大学附属盛京医院共同主办的“2017 海峡两岸医药卫生交流与合作会议暨第九届海峡两岸超声医学高端论坛”拟于 2017 年 5 月 18~21 日在沈阳召开。大会将邀请大陆、台湾、香港等著名专家就超声医学各领域基础与临床研究的最新进展和热点进行深入交流与讨论。届时还将在会前举办为期一天的“危重症超声诊断继续教育学习班”。

征文要求:未公开发表论文的结构式摘要 1 份,限 800 字,请写明目的、方法、结果及结论。投稿须递交电子版 Word 文本(Email: ultratd@163.com)。

征文截止日期:2017 年 2 月 28 日,会议具体安排详见第二轮通知。

联系地址:西安市第四军医大学唐都医院超声科;联系人:李军;邮编:710038;电话:029-84778374(办)。

海峡两岸医药卫生交流协会超声医学专家委员会
2016 年 11 月 3 日