



· 论 著 ·

超声造影在细针抽吸活检不能明确诊断的甲状腺结节中的应用

周 洁, 杨德斌, 姚晓华, 王迎春

上海健康医学院附属嘉定区中心医院超声科, 上海 201800

[摘要] 目的: 探讨超声造影 (contrast-enhanced ultrasound, CEUS) 在细针抽吸活检 (fine-needle aspiration biopsy, FNAB) 不能明确诊断的甲状腺结节中的应用价值。方法: 回顾性分析2016年1月—2018年12月在上海健康医学院附属嘉定区中心医院就诊并经FNAB不能明确诊断的56例患者的CEUS资料, 观察结节的造影模式, 应用时间-强度曲线 (time-intensity curve, TIC) 获得结节峰值强度 (peak intensity, PI)、达峰时间 (time to peak, TTP)、曲线下面积 (area under curve, AUC), 计算病灶与周围组织相对 Δ PI、 Δ TTP及 Δ AUC。与手术后病理学检查结果对照绘制受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线, 比较造影模式和定量参数诊断FNAB不能明确诊断的结节良恶性的价值。结果: 在FNAB不能明确诊断的56例患者中共发现62个结节, 经手术后病理学检查确诊甲状腺癌30个, 恶性率为48.39%; CEUS增强模式、 Δ TTP、 Δ PI及 Δ AUC诊断甲状腺癌的ROC曲线的AUC为0.776 (95% CI: 0.652~0.872)、0.651 (95% CI: 0.519~0.767)、0.863 (95% CI: 0.751~0.937) 及0.799 (95% CI: 0.768~0.890)。以 Δ PI诊断效能最佳, 其灵敏度为83.33%、特异度为78.12%、准确率为80.62%。结论: CEUS可为FNAB不能明确诊断的甲状腺结节提供额外的评价标准, 以 Δ PI定量分析诊断效能最佳。

[关键词] 甲状腺结节; 细针抽吸活检; 超声造影; 时间-强度曲线

DOI: 10.19732/j.cnki.2096-6210.2019.02.006

中图分类号: R736.1; R445.1 文献标志码: A 文章编号: 2096-6210(2019)02-0096-05

Application of contrast-enhanced ultrasound in thyroid nodules that cannot be definitively diagnosed by fine-needle aspiration biopsy ZHOU Jie, YANG Debin, YAO Xiaohua, WANG Yingchun (Department of ultrasound, Jiading District Central Hospital, Shanghai University of Medicine and Health Sciences, Shanghai 201800, China)

Correspondence to: WANG Yingchun Email: wyc-us@163.com

[Abstract] **Objective:** To investigate the value of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in thyroid nodules which cannot be clearly diagnosed by fine-needle aspiration biopsy (FNAB). **Methods:** The CEUS data of 56 patients who could not be diagnosed by FNAB in Jiading District Central Hospital, Shanghai University of Medicine and Health Sciences from Jan. 2016 to Feb. 2018 were retrospectively analyzed. The CEUS images of thyroid nodules were observed. The peak intensity (PI), time to peak (TTP), and area under curve (AUC) of nodules were obtained using time-intensity curve (TIC). The relative PI (Δ PI), TTP (Δ TTP), and AUC (Δ AUC) of the lesion to surrounding tissues were calculated. The receiver operating characteristic (ROC) curve was plotted by comparing with the surgical pathology. The comparison between CEUS and quantitative parameters for the diagnosis of nodules which FNAB could not clearly determined was performed. **Results:** A total of 62 nodules were found in 56 patients. Totally 30 cases of thyroid cancer were diagnosed by pathology. The malignant rate was 48.39%. The AUCs of enhancement pattern, Δ TTP, Δ PI and Δ AUC were 0.776 (95% CI: 0.652-0.872), 0.651 (95% CI: 0.519-0.767), 0.863 (95% CI: 0.751-0.937) and 0.799 (95% CI: 0.768-0.890). The diagnostic efficiency of Δ PI was the best. Its sensitivity was 83.33%, specificity was 78.12%, and accuracy was 80.62%. **Conclusion:** CEUS can provide additional evaluation criteria for nodules that cannot be clearly diagnosed by FNAB, and the diagnostic efficiency of Δ PI is the best.

[Key words] Thyroid nodule; Fine-needle aspiration biopsy; Contrast-enhanced ultrasound; Time-intensity curve

基金项目: 上海市嘉定区农业和社会事业科研项目 (JDKW-2016-W12); 上海市嘉定区医学重点学科项目 (2017ZD04)。

通信作者: 王迎春 E-mail: wyc-us@163.com

近年来,随着超声检查在甲状腺结节诊断中的普及,恶性结节的检出率明显增加^[1-2]。超声引导下细针抽吸活检(fine-needle aspiration biopsy, FNAB)被认为是诊断甲状腺结节良恶性的“准金标准”^[3-4],然而,仍有一定的局限性^[5]。超声造影(contrast enhanced ultrasound, CEUS)是甲状腺的另一项无创诊断技术^[6-7],但目前CEUS用于FNAB不能明确诊断的甲状腺结节研究仍然较少。因此,本研究回顾性分析FNAB不能明确诊断的甲状腺结节的CEUS资料,旨在为临床术前准确判断甲状腺结节的良恶性提供新方法。

1 资料和方法

1.1 研究对象

选取2016年1月—2018年12月于上海健康医院附属嘉定区中心医院就诊,超声检查怀疑恶性且经FNAB无法明确诊断的患者56例,其中男性20例,女性36例,年龄23~69岁,平均年龄(47.43±12.22)岁。细胞学检查结果根据Bethesda分类标准分为6类:将Bethesda I、III、IV、V类定义为细胞学无法明确诊断;将Bethesda VI类定义为细胞学恶性诊断标准;Bethesda II类为细胞学良性诊断标准^[8]。共发现62个结节。所有患者均进行CEUS检查,最后经手术后病理学检查明确诊断。

1.2 仪器和方法

采用TOSHIBA Aplio 400超声成像仪,PLT-1005BT线阵探头,频率为5~10 MHz。CEUS检查:造影剂选用SonoVue,将预先配好的造影剂混合液经肘正中静脉团注1.5 mL/次,然后用5 mL的0.9% NaCl溶液冲管。同时启动计时键,嘱患者平静呼吸,实时动态观察结节的CEUS增强模式。观察时间1 min,动态存储图像,记录结节内造影剂灌注的过程。对于多发病灶,15 min后再次用同样方法行CEUS检查。分析病灶增强模式,以不均匀低增强作为甲状腺癌的CEUS特征,将等增强、高增强、环状增强及无增强作为甲状腺良性结节的CEUS特征^[9]。根据甲状腺结

节大小和形状,逐帧手动调整感兴趣区(region of interest, ROI),并勾勒周围甲状腺组织作为参考区,应用时间-强度曲线(time-intensity curve, TIC)获得结节和周围组织造影参数,包括峰值强度(peak intensity, PI)、达峰时间(time to peak, TTP)及曲线下面积(area under curve, AUC),并计算 ΔPI 、 ΔTTP 及 ΔAUC (ΔPI 、 ΔTTP 及 ΔAUC 为结节与周围甲状腺组织PI、TTP及AUC的差值)。

1.3 统计学处理

采用SPSS 17.0软件进行统计学分析。其中计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,分类变量以 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验。利用MedCalc绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评价造影模式及不同造影参数诊断甲状腺结节的价值,AUC比较采用 Z 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病理学检查结果

FNAB不能明确诊断的结节共62个(表1),经手术后病理学检查证实良性结节32个、恶性结节30个,恶性率48.39%。具体细胞学分型为:① Bethesda I类,乳头状癌4个、结节性甲状腺肿伴纤维化钙化5个、滤泡性腺瘤1个;② Bethesda III类,乳头状癌5个、结节性甲状腺肿15个、慢性弥漫性淋巴细胞性甲状腺炎7个;③ Bethesda IV类,甲状腺滤泡性癌2个、滤泡性腺瘤2个;④ Bethesda V类,乳头状癌19个(图1B~C)、结节性甲状腺肿2个。

表1 FNAB不能明确诊断的患者病理学结果

Bethesda分类	手术后病理学检查		恶性率
	恶性	良性	
Bethesda I	4	6	40.00%
Bethesda III	5	22	18.52%
Bethesda IV	2	2	50.00%
Bethesda V	19	2	90.48%
总计	30	32	48.39%

(n)

2.2 CEUS诊断效能

FNAB不能明确诊断的结节中, 不均匀性低增强34个, 确诊甲状腺癌25个(图1D); 环状增强、等增强及高增强共28个, 无增强0个, 确诊甲状腺癌5个(表2)。CEUS增强模式诊断甲状腺癌的AUC为0.776(95% CI: 0.652~0.872, Z=5.191, P<0.000 1), 差异有统计学意义。其灵敏度83.33%, 特异度71.88%, 准确率77.42%(图2)。

TIC定量分析显示, 甲状腺良恶性结节TTP差异无统计学意义(P>0.05), 甲状腺恶性结节的ΔTTP、PI均低于良性结节(P<0.05), AUC、ΔPI及ΔAUC均显著低于良性结节(P<0.000 1, 表2, 图1E~F)。TTP、PI、AUC诊断甲状腺癌的AUC分别为0.543(95% CI: 0.411~0.670, Z=0.566, P=0.571 2)、0.574

(95% CI: 0.442~0.699, Z=0.954, P=0.339 9)、0.601(95% CI: 0.469~0.723, Z=1.329, P=0.184 0), 差异均无统计学意义; ΔTTP、ΔPI及ΔAUC诊断甲状腺癌的AUC分别为0.651(95% CI: 0.519~0.767, Z=2.111, P=0.034 8)、0.863(95% CI: 0.751~0.937, Z=7.907, P<0.000 1)及0.799(95% CI: 0.768~0.890, Z=5.284, P<0.000 1), 差异均有统计学意义。以ΔPI诊断甲状腺癌的AUC最大, 最佳诊断截点≤-0.8 db, 灵敏度为83.33%、特异度为78.12%, 准确率为80.62%, 诊断效能优于增强方式(Z=2.306, P=0.021 1)、ΔTTP(Z=3.252, P=0.001 1), 差异有统计学意义, 但与ΔAUC差异无统计学意义(Z=1.328, P=0.184 2, 图2)。

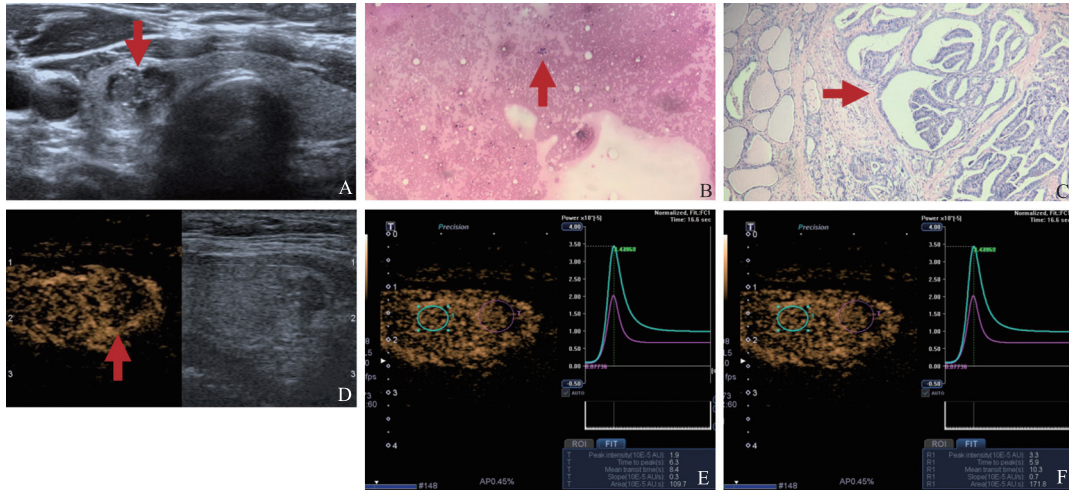


图1 患者, 男性, 49岁

A: 二维超声显示右叶见低回声, 大小约8.2 mm × 11.0 mm, 边界尚清, 内见点状强回声; B: FNAB出血背景中见少量滤泡上皮细胞, 部分滤泡上皮细胞有异型, 可见核沟, 疑乳头状癌(H-E染色, ×40), Bethesda V类; C: 手术后病理学检查证实为甲状腺乳头状癌(H-E染色, ×100); D: CEUS定性分析呈不均匀性低增强; E-F: 周围甲状腺TIC定量参数(PI为3.3 db, TTP为5.9 s, AUC为171.8 db)、结节TIC定量参数(PI为1.9 db, TTP为6.3 s, AUC为109.7 db), 计算ΔPI=-1.4 db, ΔTTP=0.4 s, ΔAUC=-62.1 db

表2 FNAB不能明确诊断的患者CEUS结果

项目	恶性(30个)	良性(32个)	χ ² /t统计量	P值
增强模式				
不均匀性低增强	25 (40.32%)	9 (14.52%)	19.056	<0.001
环状、等及高增强	5 (8.06%)	23 (37.10%)		
定量参数				
TTP/s	4.47 ± 1.78	3.88 ± 0.72	1.441	0.155
ΔTTP/s	0.32 ± 1.59	-0.13 ± 0.66	2.281	0.026
PI/db	6.94 ± 5.04	13.25 ± 13.51	-2.407	0.019
ΔPI/db	-7.63 ± 7.00	1.83 ± 9.55	-5.579	<0.001
AUC/db	231.57 ± 128.54	360.67 ± 295.80	-2.203	<0.001
ΔAUC/db	-190.37 ± 194.25	32.64 ± 202.16	-4.424	<0.001

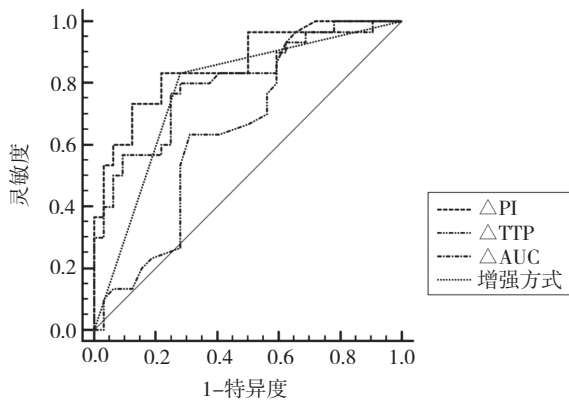


图2 CEUS诊断甲状腺结节的ROC曲线

3 讨 论

常规超声检查是应用最广泛、临床依赖程度最高的诊断甲状腺结节的影像学方法，主要依据形态、边界、低回声、纵横径、声晕及微钙化等征象评估结节的良恶性^[10]，但良恶性结节超声表现复杂多样，具有一定的交叉、重叠性^[11]。为获得更精确的病理学诊断以指导治疗，国内外多项指南及专家共识推荐对可疑恶性结节行FNAB^[1, 12]。FNAB是公认的一种安全的诊断甲状腺结节良恶性的方法，对结节危险分层和治疗方案的制订有重大意义。然而，FNAB的主要缺点是取材不满意及细胞学不确定的诊断结果^[8, 13]，有报道其给出的不确定性诊断结果中最终确诊为恶性结节者高达52.3%^[8]，本研究也得到类似结果，恶性率为48.39%。因此，对于不能明确诊断的结节如何管理，选择第2次FNAB还是诊断性手术？有文献报道，大约50%的结节经第2次FNAB仍无法明确诊断^[14]，而采取诊断性手术，无疑会造成患者的心理及经济负担。因此，应寻求一种无创检查手段，以减少不必要的手术。

CEUS是一种血池成像技术，可以实时动态地观察甲状腺结节的灌注过程，近年来用于鉴别甲状腺结节良恶性，但鉴别诊断价值存在不少争议^[6, 11]，目前还没有国际公认的参考标准。因此，本研究比较了FNAB不能明确诊断的甲状腺结节的灌注模式和定量参数，以寻找最佳诊断方式。首先，定性分析结节灌注模式，发现良恶性

结节灌注模式存在差异，以不均匀性低增强诊断甲状腺癌的灵敏度达83.33%，与多数研究结果一致^[6, 15-16]，但特异度和准确率不高。定量参数显示，良恶性结节间的TTP无差异，与谷芬等^[7]研究结果相似。PI、AUC虽存在差异，但ROC曲线分析显示无意义，可能是因为个体差异或甲状腺自身病变引起腺体血流改变造成。为进一步减少个体差异等因素的影响，本研究比较了病灶与周围组织之间各参数差值。结果显示，恶性结节 Δ PI及 Δ AUC均低于良性结节，而 Δ TTP高于良性结节。为了进一步明确其临床价值，ROC曲线分析显示 Δ PI、 Δ TTP及 Δ AUC均可作为甲状腺癌的评价指标，以 Δ PI诊断效能最佳，AUC达0.863，且优于定性分析结果。分析原因，认为良性结节血供成熟， Δ PI多表现为正值或较小的负值，较小的负值灌注模式表现为低灌注，从而影响灌注模式的诊断效能。恶性结节内部血管网络易被破坏，造成局部坏死， Δ PI则多表现为较大的负值，因此笔者认为，结节 Δ PI表现为较大的负值。且FNAB结果为Bethesda V，应积极手术治疗。然而，部分出血后皱缩结节因纤维化、钙化也表现为较大的负值，对于此类结节，需重视对患者既往资料的综合分析。

本研究有一些局限性。① 仅为回顾性分析，结果需要通过非手术人群的前瞻性研究来证实；② 患者选择仅为FNAB不能明确诊断者，选择偏差不可避免；③ 未针对结节大小与增强特征及造影参数进行细致探讨；④ 样本量不够大，需要扩大样本量进行验证。

综上所述，本研究证明CEUS可为FNAB不能明确诊断的甲状腺结节提供额外的评价标准，定量分析 Δ PI具有更高的诊断效能。因此，CEUS可作为FNAB不能明确诊断的甲状腺结节的术前评估重要手段。

[参 考 文 献]

- [1] 中华医学会内分泌学分会, 中华医学会外科学分会内分泌学组, 中国抗癌协会头颈肿瘤专业委员会, 等. 甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2013, 33(2): 96-115.
- [2] 忻晓洁, 孙成相, 王晓庆, 等. 超声引导下细针穿刺活检对

- ≤10 mm TI-RADS 4a类甲状腺结节的诊断价值 [J]. 中华普通外科杂志, 2016, 31(8): 673-676.
- [3] HAUGEN B R, ALEXANDER E K, BIBLE K C, 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 [J]. *Thyroid*, 2016, 26(1): 1-133.
- [4] 钟绍斌, 彭川, 邹学彬, 等. 美国甲状腺协会超声分类与细针穿刺细胞学检查诊断良恶性甲状腺结节 [J]. 中国医学影像技术, 2017, 33(11): 1647-1651.
- [5] DE KOSTER E J, KIST J W, VRIENS M R, et al. Thyroid ultrasound-guided fine-needle aspiration: the positive influence of on-site adequacy assessment and number of needle passes on diagnostic cytology rate [J]. *Acta Cytol*, 2016, 60(1): 39-45.
- [6] 张金堂, 黄品同, 骆洁丽. 超声造影与弹性成像联合评分法对TI-RADS 4类甲状腺结节良恶性的诊断价值 [J]. 中华超声影像学杂志, 2017, 26(8): 677-681.
- [7] 谷芬, 刘海静, 韩璐, 等. 超声造影成像TIC新指标对甲状腺良恶性结节的诊断价值 [J]. 中国超声医学杂志, 2016, 32(12): 1057-1059.
- [8] 陈建设, 张超, 骆洁丽, 等. 超声造影在细胞学不能明确诊断的甲状腺结节中的应用 [J]. 温州医科大学学报, 2017, 47(2): 128-131.
- [9] 王颖, 雷凯荣, 严军, 等. 超声造影在甲状腺结节细针穿刺术中的应用价值 [J]. 肿瘤影像学, 2016, 25(4): 348-352.
- [10] BRITO J P, GIONFRIDDO M R, AL NOFAL A, et al. The accuracy of thyroid nodule ultrasound to predict thyroid cancer: systematic review and Meta-analysis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(4): 1253-1263.
- [11] 董海英, 李萍, 宁春平, 等. 超声造影定量分析在甲状腺良恶性结节鉴别诊断中的应用价值 [J]. 中华医学超声杂志(电子版), 2013, 10(2): 110-114.
- [12] TESSLER F N, MIDDLETON W D, GRANT E G, et al. ACR thyroid imaging, reporting and data system (TI-RADS): white paper of the ACR TI-RADS committee [J]. *J Am Coll Radiol*, 2017, 14(5): 587-595.
- [13] 王丽荟, 陈路增, 高莹, 等. 超声引导下甲状腺结节粗针穿刺活检与细针抽吸取材满意率比较 [J]. 中国超声医学杂志, 2017, 33(3): 199-202.
- [14] MISIAKOS E P, MARGARI N, MERISTOUDIS C, et al. Cytopathologic diagnosis of fine needle aspiration biopsies of thyroid nodules [J]. *World J Clin Cases*, 2016, 4(2): 38-48.
- [15] 杨锦茹, 薛姗姗, 张华, 等. 超声造影鉴别良恶性甲状腺实质性结节的应用研究 [J]. 中国现代医学杂志, 2016, 26(17): 59-62.
- [16] 陶玲玲, 王天翔, 沈依, 等. 甲状腺结节超声造影形态学特征初步研究 [J]. 中国医学计算机成像杂志, 2015, 21(1): 73-76.

(收稿日期: 2018-10-14 修回日期: 2018-12-19)

《肿瘤影像学》杂志2019年征订启事

《肿瘤影像学》杂志自1992年创刊以来深受医学界赞颂, 1998年经原国家科委、中央新闻出版总署批准为国内外公开正式发行的期刊, 刊号: ISSN 2096-6210, CN31-2087/R。杂志由优质铜版纸印制, 大16开, 64页/期, 双月刊。被中国科技核心期刊、中国学术期刊综合评价数据库、中国核心期刊(遴选)数据库、中国期刊全文数据库等收录。主要报道医学影像领域中科研成果、临床应用、综述、病例报告、讲座及与理工结合的有关论文等。

《肿瘤影像学》坚持学术性与科学性, 信息量大, 具有临床实用价值。是医院图书馆、影像科室及高等医药院校收存和使用的学术刊物, 是临床医学影像医务人员晋升中、高级职称的重要论文发表园地。欢迎各医学院校、医学图书馆、影像科室及个人向当地邮局订阅。

本刊季末出版, 邮发代号4-653, 定价每期15元, 每年共90元整。

单位全称: 《肿瘤影像学》杂志编辑部

通讯地址: 上海市东安路270号复旦大学附属肿瘤医院

邮编: 200032

电话: (021)64188274

E-mail: imaging109@163.com

网址: www.zhongliuyingxiangxue.com

《肿瘤影像学》杂志编辑部