

# 甲状腺乳头状癌的超声造影表现及其病理基础\*

马步云<sup>1</sup>, 金亚<sup>1</sup>, Parajuly Shyam Sundar<sup>1</sup>, 赵海娜<sup>1</sup>, 姜勇<sup>2</sup>, 周洁宏<sup>1</sup>

1. 四川大学华西医院 超声科(成都 610041); 2. 四川大学华西医院 病理科(成都 610041)

**【摘要】** 目的 探讨甲状腺乳头状癌的超声造影表现及其病理基础。方法 对 72 例甲状腺结节患者进行常规超声和彩色多普勒超声检查,将 TI-RADS  $\geq 3$  级的 86 个结节进行超声造影(CEUS)检查,经过手术和病理证实均为甲状腺乳头状癌;分析结节及甲状腺的 CEUS 表现,术后结节及甲状腺的病理进行 CD34 免疫组织化学染色。结果 86 个结节的 Adler 血流分级分别为:0 级 26 个, I 级 34 个, II 级 23 个, III 级 3 个。CEUS 增强强度为低增强 71 个,等增强 12 个,高增强 3 个。结节与周围组织的平均强度、峰值强度、曲线下面积和 CD34 计数的差异有统计学意义( $P < 0.001$ ),均明显低于周围组织。结论 甲状腺乳头状癌的 CEUS 增强强度以低增强为主,其病理基础是与周围组织的微血管密度差异。

**【关键词】** 甲状腺乳头状癌 超声造影 微血管密度

**Contrast-enhanced Ultrasonography Findings for Papillary Thyroid Carcinoma and Its Pathological Bases** MA Buyun<sup>1</sup>, JIN Ya<sup>1</sup>, Parajuly Shyam Sundar<sup>1</sup>, ZHAO Hai-na<sup>1</sup>, JIANG Yong<sup>2</sup>, ZHOU Jie-hong<sup>1</sup>. 1. Department of Ultrasound, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Department of Pathology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

**【Abstract】** **Objective** To investigate the findings of contrast-enhanced ultrasound for papillary thyroid carcinoma and its pathological bases. **Methods** Seventy two (72) patients with thyroid nodules underwent routine conventional ultrasound and color Doppler examination, and 86 nodules with TI-RADS  $\geq 3$  were examined by contrast-enhanced ultrasound (CEUS). Histopathological examination was kept as standard reference and the findings of CEUS were analyzed. Pathological studies of all nodules were made after post-operative CD34 immunohistochemistry staining examination. **Results** Of the total 86 nodules, Adler CDFI classification grades were: grade 0-26, grade I-34, grade II-23 and grade III-3 nodules respectively. Enhancement pattern on CEUS showed that there was low enhancement on 71 nodules, iso-enhancement on 12 and high enhancement on 3 nodules. The differences of echo mean intensity, the peak intensity, area under the curve for enhancement intensity and CD34 count between the nodules and surrounding tissue were statistical significant ( $P < 0.001$ ). **Conclusion** Low enhancement pattern on CEUS is the most common finding for papillary thyroid carcinoma, which is related to the difference of microvessel density between the nodules and surrounding tissues in papillary thyroid carcinoma.

**【Key words】** Papillary thyroid carcinoma Contrast-enhanced ultrasound Microvessel density

甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)是甲状腺恶性肿瘤中最常见的病理类型,国内外 PTC 的发病率都呈上升趋势<sup>[1,2]</sup>。由美国甲状腺学会(American thyroid association, ATA)制定的《甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南》中,超声是甲状腺结节的主要影像学检查方法。超声检查具有方便、无创、费用低和分辨率高等优势,在 PTC 的诊断和随访中发挥着重要价值。近年来,超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)也在甲状腺癌的诊断中逐步开展,该项技术可以在活体情况下评估甲状腺组织或肿瘤,提供常规超声所不能反映

的微血管信息。本研究对 72 例(86 个结节)PTC 患者进行 CEUS 检查,探讨 PTC 的 CEUS 特点,并对甲状腺肿瘤和周围组织的微血管密度(microvessel density, MVD)进行比较,为 PTC 的超声诊断提供病理学依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

纳入 2012 年 8 月至 2013 年 3 月四川大学华西医院甲状腺乳腺外科收治的 PTC 患者 72 例(86 个结节),男性 14 例,女性 58 例,平均年龄(42 $\pm$ 9.8)岁(23~82 岁)。

### 1.2 超声检查方法

\* 成都市科技局项目(No. ZH13029)资助

超声仪器采用 Philips IU 22, 探头为 L12-5 和 L9-3 探头, 频率为 5~12 MHz 和 3~9 MHz。检查时患者头后仰并充分暴露颈部, 先进行甲状腺及颈部淋巴结的二维超声检查, 包括结节的最大径测量和超声征象描述, 再进行结节的 Adler 血流分级<sup>[3]</sup>。对于二维超声发现的甲状腺影像报告和数据库系统 (TI-RADS)<sup>[4]</sup>  $\geq 3$  级结节, 进行 CEUS 检查。CEUS 选用脉冲反相谐波造影条件, 机械指数 (MI) 为 0.07, 超声造影剂为 Bracco 公司的声诺维 (SonoVue)。每个结节观察时经肘静脉注入造影剂 2.0 mL, 选定结节的最大纵断面为造影观察断面, 并包含部分周围组织, 记录动态图像 150 s。采用 QLAB 图像处理软件进行 Gamma-variate 分析, 手动勾画结节为感兴趣区, 并以周边组织作为参照, 分析参数包括平均强度 (echo mean)、峰值强度 (peak intensity) 和曲线下面积 (area under the curve) 等指标。

### 1.3 病理检查方法

常规制片, HE 染色, 切片按免疫组化 SP 法常规操作技术进行处理, ENVISION 显色, 苏木精复染, 常规脱水、透明、封片。MVD 染色及判定方法: 选用 Dako 公司的小鼠抗人 CD34 单克隆抗体 (1:25), 参照 Weidner 法<sup>[5]</sup> 进行, 即先在 40 倍镜下

观察整个切片, 选择染色最多的区域, 再在 400 倍镜下计数这些区域内 3 个视野被染成棕色的血管数 (凡管腔大于 8 个红细胞、炎症、肉芽、坏死区和带有较厚肌层的血管均不计入总数), 取其平均值作为 MVD 值。

### 1.4 统计学方法

计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示。组间比较采用  $t$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 PTC 结节的常规超声检查

应用二维超声进行结节大小测量, 结节最大径 4~35 mm [平均  $(10 \pm 5.9)$  mm],  $\leq 10$  mm 的结节 60 个,  $> 10$  mm 的结节 26 个。依据 Adler 血流分级, 86 个 PTC 结节的分级为: 0 级 (图 1A) 26 个, I 级 34 个, II 级 23 个, III 级 (图 2A) 3 个。结节的 TI-RADS 分级为: 3 级 13 个, 4 级 26 个, 5 级 47 个。

### 2.2 PTC 结节的 CEUS 及 Gamma-variate 分析

正常甲状腺组织的 CEUS 表现为均匀一致增强, 以周围组织的增强强度为参照, 结节的增强强度分为无增强、低增强、等增强和高增强。Gamma-variate 分析曲线, 红线代表结节, 黄线代表周围组织。86 个 PTC 结节的 CEUS 增强强度分别为低增

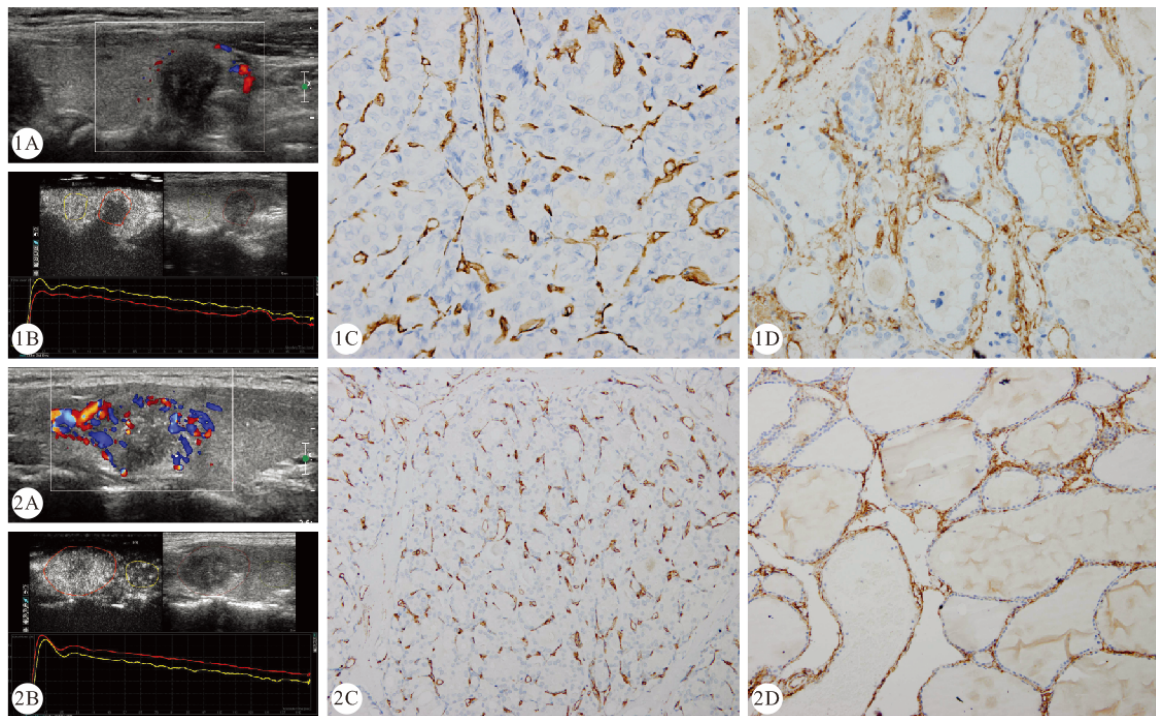


图 1 低增强型的 PTC

图 2 高增强型的 PTC

Fig 1 Low enhancement pattern of PTC

Fig 2 High enhancement pattern of PTC

1A, 2A: Adler CDFI classification (1A: grade 0; 2A: grade III); 1B, 2B: Enhancement pattern on CEUS (Red line: Nodules of PTC; Yellow line: Surrounding tissue); 1C, 2C: Microvessel density (MVD) of PTC (SP  $\times 400$ ); 1D, 2D: MVD of surrounding tissue (SP  $\times 400$ )

强(图 1B) 71 个(71/86, 82.56%), 等增强 12 个(12/86, 13.95%), 高增强(图 2B) 3 个(3/86, 3.49%)。由表 1 可见, 反映 CEUS 强度的指标(平均强度、峰值强度和曲线下面积), PTC 结节的强度值低于周围组织( $P < 0.001$ )。进一步分析发现, 低增强结节的相关指标的强度值低于周围组织( $P < 0.001$ ), 而高增强及等增强结节相关指标的强度值与周围组织间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 2~表 4。

### 2.3 PTC 结节的 MVD

86 个 PTC 结节的 MVD 值为  $107.79 \pm 29.14$ , 周围组织的 MVD 值为  $211.66 \pm 68.36$ , 两者之间差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。其中, 低增强型结节(图 1C)的 MVD 值为  $106.94 \pm 27.98$ , 周围组织(图 1D)的 MVD 值为  $209.00 \pm 66.78$ , 两者之间差异有统计学意义( $P < 0.001$ ); 等增强型结节的 MVD 值为  $139.17 \pm 43.89$ , 周围组织的 MVD 值为  $176.42 \pm 67.09$ , 两者之间差异有统计学意义( $P = 0.037$ ); 高增强型结节(图 2C)MVD 值为  $214.67 \pm$

$30.73$ , 周围组织(图 2D)的 MVD 值为  $188.33 \pm 21.01$ , 两者之间差异无统计学意义( $P = 0.534$ )。

### 3 讨论

随着超声检查在甲状腺疾病的广泛应用, 其已经成为临床诊断和处理甲状腺结节的重要影像学方法。超声诊断甲状腺癌的主要依据是结节的二维征象, 包括边界、形态、纵横比、钙化灶和与周边结构的关系等, 而与结节的数目、大小等因素无明显的相关性<sup>[6,7]</sup>。与其它恶性肿瘤一样, 甲状腺癌的生长和代谢需要依靠肿瘤的新生血管。多数学者<sup>[8,9]</sup>认为, 甲状腺癌细胞可分泌刺激血管生成的细胞因子, 促使结节内的血管增多、分布紊乱以及动静脉瘘的形成, 丰富的紊乱血流是诊断的重要征象。也有少数学者<sup>[10,11]</sup>认为, 部分良性结节, 例如甲状腺腺瘤的血供也较丰富, 甲状腺良恶性结节的血管模式和血供程度存在重叠的现象, 血流的诊断价值有限。本组资料的 PTC 结节, 平均大小约 10 mm, 且以  $\leq 10$  mm 的结节为主。参照 Adler 血流分级, 乏血供的 0 和 I 级结节为 60 个(69.77%), 富血供的 II 和 III 级结节为 26 个(31.23%)。

SonoVue 是一种血池性造影剂, 进入体内后可以通过微血管, 克服了彩色多普勒超声的不足, 从而能够评估组织和病变的血供。在造影剂的帮助下, CEUS 可以增强血流的多普勒信号, 提高血流显示的敏感性, 有利于肿瘤血管的显示。正常甲状腺的 CEUS 表现为快速均匀一致增强, 而甲状腺结节形成后, 正常血管的结构以及灌注状态发生改变, 出现不同于正常甲状腺组织的增强表现。PTC 的 CEUS 增强模式, 不同的研究结论存在差异, Frates 等<sup>[12]</sup>的研究认为, PTC 为富血供肿瘤, 其 CEUS 呈整体增强模式。而 Bartolotta 等<sup>[13]</sup>认为结节的增强模式与其大小有关, 小于 2 cm 的 PTC 无强化或少量强化, 而大于 2 cm 的强化明显, CEUS 的表现与彩色多普勒超声的一致性较好。不同 CEUS 增强模式的病理学基础主要通过 MVD 反映, Hornung 等<sup>[14]</sup>的研究认为, 对于检测甲状腺微血管, CEUS 是一种高敏感性的方法。CD34 染色将微血管染成棕色, 可以将 PTC 的微血管数量进行量化, 张波等<sup>[15]</sup>研究显示, 甲状腺癌的 CD34 计数明显高于良性病灶, 良恶性病变的 MVD 存在差异。本研究中, PTC 结节的 CEUS 增强强度以低增强为主(71/86, 82.56%), Gamma-variate 分析结果表明, 低增强结节的平均强度、峰值强度及曲线下面积

表 1 PTC 结节和周围组织的 CEUS 指标分析

Table 1 The CEUS of PTC and surrounding tissue

	PTC	Surrounding tissue	P
Echo mean (dB)	$12.19 \pm 2.57$	$13.45 \pm 2.70$	$< 0.001$
Peak intensity (dB)	$15.73 \pm 1.62$	$16.69 \pm 1.44$	$< 0.001$
AUC (dB · s)	$1\ 917.96 \pm 329.72$	$2\ 047.06 \pm 329.78$	$< 0.001$

AUC: Area under the curve

表 2 低增强结节和周围组织的 CEUS 指标分析

Table 2 The CEUS of low enhanced nodules and surrounding tissue

	Low enhancement	Surrounding tissue	P
Echo mean (dB)	$11.98 \pm 2.48$	$13.47 \pm 2.57$	$< 0.001$
Peak intensity (dB)	$15.47 \pm 1.46$	$16.65 \pm 1.43$	$< 0.001$
AUC (dB · s)	$1\ 874.63 \pm 327.12$	$2\ 004.13 \pm 363.03$	$< 0.001$

AUC: Area under the curve

表 3 等增强结节和周围组织的 CEUS 指标分析

Table 3 The CEUS of iso-enhanced nodules and surrounding tissue

	Iso-enhancement	Surrounding tissue	P
Echo mean (dB)	$13.45 \pm 2.95$	$13.64 \pm 3.10$	$> 0.05$
Peak intensity (dB)	$16.79 \pm 1.94$	$16.98 \pm 1.67$	$> 0.05$
AUC (dB · s)	$2\ 106.19 \pm 290.79$	$2\ 112.94 \pm 256.13$	$> 0.05$

AUC: Area under the curve

表 4 高增强结节和周围组织的 CEUS 指标分析

Table 4 The CEUS of high enhanced nodules and surrounding tissue

	High enhancement	Surrounding tissue	P
Echo mean (dB)	$12.01 \pm 2.56$	$11.17 \pm 2.91$	$> 0.05$
Peak intensity (dB)	$17.52 \pm 1.33$	$16.79 \pm 0.62$	$> 0.05$
AUC (dB · s)	$2\ 190.59 \pm 139.46$	$2\ 129.5 \pm 88.52$	$> 0.05$

AUC: Area under the curve

与周围正常甲状腺组织的差异有统计学意义( $P < 0.001$ ),明显低于周围组织,低增强及等增强结节 MVD 低于周围组织( $P < 0.001$ ),而高增强结节 MVD 与周围组织间差异无统计学意义,出现以上结果主要是因为 PTC 的血管分为中央区 and 周边区,中央区的血管分布相对较少,肿瘤坏死、纤维化和癌栓等加重了血管的缺血,周边区是肿瘤生长活跃的部位,血管数量相对密集,动静脉瘘的存在也增加了血管分布的不均匀性<sup>[16]</sup>,因而 PTC 的 CEUS 增强模式多表现为低增强,低增强结节的 MVD 低于周围正常甲状腺组织。

综上所述,CEUS 可以反映 PTC 的微血管状况,PTC 的 CEUS 增强强度以低增强为主,结节与周围组织的微血管密度差异,是 PTC 肿瘤 CEUS 不同表现的病理基础。

### 参 考 文 献

- 2009 年上海市市区恶性肿瘤发病率. 肿瘤, 2012; 32(10): 854.
- Kilfoy BA, Zheng T, Holford TR, *et al.* International patterns and trends in thyroid cancer incidence, 1973-2002. *Cancer Causes Control*, 2009; 20(5): 525-531.
- Adler DD, Carson PL, Rubin JM, *et al.* Doppler ultrasound color flow imaging in the study of breast cancer: preliminary findings. *Ultrasound Med Biol*, 1990; 16(6): 553-559.
- 马步云, Parajuly SS, 彭玉兰等. 甲状腺影像报告和数据系统在超声检查甲状腺结节中的应用. *中国普外基础与临床杂志*, 2011; 18(8): 898-901.
- Weidner N. Intratumor microvessel density as a prognostic factor in cancer. *Am J Pathol*, 1995; 147(1): 9-19.
- Sipos JA. Advances in ultrasound for the diagnosis and management of thyroid cancer. *Thyroid*, 2009; 19(12): 1363-1372.
- Lew JI, Rodgers SE, Solorzano CC. Developments in the use of ultrasound for thyroid cancer. *Curr Opin Oncol*, 2010; 22(1): 11-16.
- Moon WJ, Jung SL, Lee JH, *et al.* Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation-multicenter retrospective study. *Radiology*, 2008; 247(3): 762-770.
- American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, *et al.* Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*, 2009; 19(11): 1167-1214.
- Moon HJ, Kwak JY, Kim MJ, *et al.* Can vascularity at power Doppler US help predict thyroid malignancy? *Radiology*, 2010; 255(1): 260-269.
- 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. *Thyroid*, 2014; 24(2): 355-363.
- Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, *et al.* Management of thyroid nodules detected at US: society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. *Radiology*, 2005; 237(3): 794-800.
- Bartolotta TV, Midiri M, Runza G, *et al.* Qualitative and quantitative evaluation of solitary thyroid nodules with contrast-enhanced ultrasound: initial results. *Eur Radiol*, 2006; 16(10): 2234-2241.
- Hornung M, Jung EM, Georgieva M, *et al.* Detection of microvascularization of thyroid carcinomas using linear high-resolution contrast-enhanced ultrasonography (CEUS). *Clin Hemorheol Microcirc*, 2012; 52(2-4): 197-203.
- 张波, 姜玉新, 戴晴等. 甲状腺实性结节的彩色多普勒超声和免疫组织化学研究. *中华超声影像学杂志*, 2010; 19(8): 697-700.
- Averkios M, Powers J, Skyba D, *et al.* Ultrasound contrast imaging research. *Ultrasound Q*, 2003; 19(1): 27-37.

(2014-07-01 收稿, 2014-09-04 修回)

编辑 余琳