

甲状腺结节伴微钙化患者 5 年内发生恶变的临床研究*

上海邮电医院 何志伟* 甘跃力 顾菁 阙挺, 上海 200040

摘要 目的: 探讨甲状腺结节伴钙化患者甲状腺激素与 5 年内发生恶变的相关性。方法: 采用多普勒超声检查仪对 427 例甲状腺结节伴钙化患者(观察组)和 1147 例单纯甲状腺结节患者(对照组)定期随访约 5 年, 观察 2 组患者甲状腺结节恶变情况, 并比较 2 组患者甲状腺激素水平。结果: 观察组中有 51 例(11.94%)患者发生恶变, 对照组中有 58 例(5.06%)患者发生恶变, 观察组恶变发生率明显高于对照组($P < 0.01$); 观察组患者结节恶变发生在随访后的 25.0~75.0 个月, 恶变中位时间 48.5 个月, 对照组发生在随访后 40.0~81.5 个月, 中位时间 66.5 个月。观察组恶变时间明显短于对照组($P < 0.01$)。在观察组 51 例发生恶变的患者中, 有 48 例为微钙化, 占 94.12%, 剩下 3 例为粗大钙化。2 组中, 恶变与未恶变患者, 在随访前后甲状腺激素(FT_3 , FT_4 和 TSH)水平均无显著差异(均 $P > 0.05$), 患者甲状腺激素与恶变无明显相关性($r = 0.217$, $P > 0.05$)。结论: 健康人群中甲状腺结节伴钙化恶变发生率要高于无钙化的单纯甲状腺结节患者, 绝大部分为微钙化, 且恶变的发生与甲状腺激素水平无关。

关键词 甲状腺结节伴钙化; 微钙化; 恶变; 甲状腺激素

中图分类号 R581

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20190516

甲状腺结节是一种常见的甲状腺疾病^[1], 高频彩超是诊断甲状腺疾病的重要方法^[2,3]。结节中发生钙化是细胞增殖、分化和凋亡的结果^[4], 钙化有多种类型, 如微钙化、粗大钙化和片状、环状钙化等^[5]。很多良性甲状腺疾病和恶性肿瘤如乳头状、髓样甲状腺癌也经常发生钙化^[6], 钙化中, 微钙化(直径<2 mm)与乳头状癌的关系十分密切, 对诊断乳头状癌具有高度特异性^[7], 而甲状腺结节中, 超过 90% 的癌症被诊断为乳头状癌^[8]。因此, 结节中钙化的检查对早期鉴别甲状腺良恶性结节有重要参考价值。本研究分析甲状腺结节伴钙化与恶变^[5]的相关性, 以期为早期诊断甲状腺癌提供参考依据。

资料与方法

一般资料 2010 年 3 月~2015 年 10 月在上海邮电医院常规二维超声检测发现的甲状腺结节患者 1 574 例, 根据病理诊断将患者分为伴钙化组即观察组 427 例(男 168, 女 259), 平均年龄(42.6 ± 13.5)岁; 无钙化组即对照组 1 147 例(男 485, 女 662), 平均年龄(43.3 ± 14.6)岁。其中伴肺部结节 81 例、肝脏结节 150 例、乳腺结节 197 例和肾脏结节 50 例及子宫肌瘤 241 例, 均排除癌性可能。观察组与对照组患者资料具有可比性, 见表 1, 结节情况见表 2。

表 1 2 组患者基本资料比较

组别	例	性别(例)		年龄 (岁)	总胆固醇 (mmol/L)	低密度脂蛋白 (mmol/L)	空腹血糖 (mmol/L)	发现结节时间 (月)
		男	女					
观察组	427	168	259	42.6 ± 13.5	5.67 ± 1.33	1.52 ± 0.56	4.63 ± 0.92	9.24 ± 5.21
对照组	1147	485	662	43.3 ± 14.6	5.72 ± 1.29	1.48 ± 0.64	5.02 ± 0.85	9.38 ± 4.58

表 2 2 组结节情况比较

组别	例	平均结节 数目(个)	单侧/双侧 (例)	结节最大径 (mm)	结节部位[例(%)]				子宫肌瘤 [例(%)]
					乳腺	肺部	肝脏	肾脏	
观察组	427	1.2 ± 0.5	362/65	8.6 ± 2.4	22(5.15)	43(10.07)	18(4.22)	55(21.24)	76(29.34)
对照组	1147	1.3 ± 0.6	947/200	8.5 ± 2.3	59(5.14)	107(9.33)	32(2.79)	142(21.45)	165(24.92)

*基金项目: 上海市卫生和计划生育委员会科研项目(No:201540289)

*通信作者: 何志伟, E-mail: hezhiwei@163.com

方法 采用LOGIQ E9型彩色多普勒超声检查仪(美国GE公司),探头频率8.0~13.0MHz。取患者仰卧位,头略后仰使颈部充分暴露,针对甲状腺左侧叶、峡部及颈部位置多切面扫查。仔细观察甲状腺结节的部位、边界、大小,回声性质与钙化情况,并检查结节周边及内部血供情况,记录血流速度与阻力指数。其中钙化情况按形态分成4型^[9],I型为微钙化,在超声下结节内部呈针尖样、点状强回声点,又称砂粒体及结晶样钙化,单发或多发,最大直径≤2mm;II型为粗大钙化,超声下结节内部及周边多呈团状、斑片状弧形或其他不规则强回声光斑,常伴有声影,单发或多发,最大径>2mm;III型为环状或弧形钙化,指结节周边曲线型、蛋壳样、新月形或弧形钙化;IV型为孤立钙化,指只有单个粗钙化,但没有确切的结节。两组所有甲状腺结节患者初诊时均经超声引导下细针穿刺活检确认为良性甲状腺结节。

采用美国罗氏诊断产品有限公司生产的MODULAR E170电化学发光分析仪及配套试剂,检测外周血游离甲状腺激素即T₃、T₄和TSH水平。

由特定专业超声医师团队进行定期随访,患者每3个月需复查1次,采集两次数据,每次间隔5min,将结果取平均值进行录入与统计分析。在随访观察中,超声检查呈现低回声、形态不规整、边界不清者行细胞学检查。

观察指标 2组随访时间20.0~82.0个月,中位时间62.0个月。比较2组甲状腺激素水平和结节恶变发生率,甲状腺激素水平指外周血游离甲状腺激素T₃、T₄和TSH水平,FT₃参考范围为3~

9.0pmol/L,FT₄参考范围为9~25pmol/L,TSH参考范围为0.27~4.2μIU/mL。超声下结节的回声特点,可分为高增强、等增强、弱增强3种。超声弱增强诊断为恶性结节;等增强及高增强则诊断为良性结节^[10]。

统计学处理 采用SPSS 20.0统计学软件。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本t检验,组内比较采用配对t检验;计数资料以例数或百分数(%)表示,组间比较用 χ^2 检验进行;采用Kaplan-Meier模型、log-rank χ^2 检验进行恶变时间比较,pearson相关性分析甲状腺激素水平与恶变率的关系。以P<0.05为差异有统计学意义。

结 果

恶变发生率和恶变时间 将观察组甲状腺钙化结节情况按4种类型钙化形态分别统计,结果为钙化平均直径(1.08 ± 0.49)mm,钙化最大径平均(1.64 ± 0.38)mm。观察组恶变率明显高于对照组(P<0.05);观察组恶变时间明显短于对照组(P<0.05)。2组结节钙化情况,见表3。所有患者平均接受细胞学检查次数为(2 ± 1.54)次。

2组甲状腺激素水平与结节恶变的关系 2组恶变患者与未恶变患者的甲状腺激素水平无差异(P>0.05),相关性分析显示甲状腺激素水平与恶变率无相关性($r=0.217, P>0.05$),见表4。

讨 论

通过高分辨率超声发现约19%~67%普通成年体检者有甲状腺结节^[11],钙化现象是高分辨率超

表3 2组恶变情况

组别	例	恶变发生率 (%)	微钙化 [(例)/%]	粗大钙化 [(例)/%]	边缘环状钙化 [(例)/%]	边缘弧形钙化 [(例)/%]	恶变时间 (月)	中位时间 (月)
观察组恶变	51	11.94*	48(94.12)	3(5.88)	0	0	25.0~75.0*	48.5
对照组恶变	58	5.06	54(93.10)	4(6.90)	0	0	40.0~81.5	66.5

注:与对照组比较,*P<0.05;恶变时间:从初次诊断为结节到诊断为恶变的时间

表4 2组甲状腺激素水平与结节恶变的关系

组别	例	FT ₃ (pmol/L)		FT ₄ (pmol/L)		TSH(μIU/mL)	
		随访前	随访后	随访前	随访后	随访前	随访后
观察组							
恶变患者	51	5.6±1.3	12.3±3.6	5.3±1.4	13.5±3.7	2.5±1.2	2.3±1.1
未恶变患者	376	5.5±1.3	5.4±1.5	12.9±3.3	14.5±3.8	2.3±1.2	2.6±1.5
对照组							
恶变患者	58	5.3±1.2	5.5±1.6	13.6±3.5	12.7±3.4	2.4±1.5	2.4±1.6
未恶变患者	1089	5.6±1.7	5.4±1.5	12.6±3.2	14.2±3.9	2.5±1.7	2.5±1.8

声区分甲状腺结节良性和恶性的重要特征之一。很多研究表明钙化现象在恶性结节中更为普遍^[12,13]。本研究发现钙化组结节恶变发生率(11.94%)明显高于无钙化组(5.06%),这一点与前面提到的研究结果是一致的,且钙化组的恶变中位时间(48.5个月)要明显短于无钙化组(66.5个月),意味着发生钙化的甲状腺结节患者更容易发生恶变。

甲状腺结节钙化有微钙化、粗大钙化、环状钙化和弧形钙化等多种形式^[14],李斐等^[15]报道,微小钙化的甲状腺结节恶变发生率为78.5%,粗大钙化的结节恶变发生率只有7.2%,而环状钙化基本没有恶变的风险^[5]。更有研究指出,超声诊断中微小钙化对甲状腺癌有高度特异性^[16,17]。甲状腺癌有多种类型,如乳头状癌、髓样癌、滤泡状癌等。而乳头状癌是最常见的甲状腺癌类型。有文献报道,甲状腺结节相关的癌症中,有90%的癌症都被诊断为乳头状癌^[8]。Wang等^[18]报道,微钙化与乳头状癌在超声检测中有高度特异性,高达96.74%。本研究中,观察组恶变的病患中,微钙化94.12%占据所有钙化的最大比例,只有3例为非微钙化,与这些报道相符。

参 考 文 献

- Russ G, Royer B, Bigorgne C, et al. Prospective evaluation of thyroid imaging reporting and data system on 4550 nodules with and without elastography[J]. Eur J Endocrinol 2013;168(5):649-655.
- Brander AE, Viikinkoski VP, Nickels JI, et al. Impotence of thyroid abnormalities detected at US screening: a 5 year follow up[J]. Radiology, 2000,215(3):801-806.
- 刘晓云,杨涛.甲状腺结节的临床评估及处理[J].内科急危重症杂志,2014,20(2):79-82.
- Yang TT, Huang Y, Jing XQ, et al. CT-detected solitary thyroid calcification: an important imaging feature for papillary carcinoma[J]. On-
- co Targets Ther. 2016 9(10):6273-6279.
- 王帅,徐辉雄,徐军妹,等.甲状腺结节微钙化、粗大钙化及环状钙化与甲状腺癌的相关性分析[J].影像诊断与介入放射学,2015,24(3):212-215.
- Stavros KK, Chrisoula DS, Apostolos KC, et al. Relative Risk of Cancer in Sonographically Detected Thyroid Nodules with Calcifications [J]. J Clin Ultras. 2000, 28(7):347-352.
- 郝儒田,张筱骅,潘贻飞.甲状腺乳头状癌与甲状腺结节钙化的关系探讨[J].中国肿瘤临床,2007,34(20):1178-1180.
- Xing M, Alzahrani AS, Carson KA, et al. Association between BRAF V600E mutation and mortality in patients with papillary thyroid cancer [J]. JAMA 2013;309(14):1493-1501.
- 徐雯,李文波,朱庆莉,等.美国甲状腺协会指南甲状腺结节超声分类系统的临床应用价值[J].中华医学超声杂志,2017,14(7):526-531.
- 周琦,李诗懿,姜珏,等.超声造影鉴别甲状腺钙化结节性质及其与年龄、性别的相关性分析[J].中华超声影像学杂志,2016,25(4):313-317.
- Seiberling KA, Dutra JC, Grant T, et al. Role of intrathyroidal calcifications detected on ultrasound as a marker of malignancy[J]. Laryngoscope, 2004,114(10):1753-1757.
- Koike E, Noguchi S, Yamashita H, et al. Ultrasonographic characteristics of thyroid nodules: prediction of malignancy [J]. Arch Surg, 2001,136(3):334-337.
- Bu KK, Young SC, Hye JK, et al. Relationship between patterns of calcification in thyroid nodules and histopathologic findings[J]. Endo J, 2013,60(2):155-160.
- 刘晓云.甲状腺结节的临床评估及处理.内科急危重症杂志,2014,20(2):79-82.
- 李斐,陈国新.甲状腺结节内钙化的高频彩超诊断与分析[J].中国实用医药,2010,5(1):100-101.
- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, 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.
- Shi C, Li S, Shi T, et al. Correlation between thyroid nodule calcification morphology on ultrasound and thyroid carcinoma[J]. J Int Med Res, 2012,40(1):350-357.
- Wang N, Xu Y, Ge C, et al. Association of sonographically detected calcification with thyroid carcinoma[J]. Head Neck, 2006,28(12):1077-1083.

(2017-10-16 收稿 2019-03-28 修回)

(上接第 380 页)

- Yong FJ, Mao XY, Deng LH, et al. Continuous regional arterial infusion for the treatment of severe acute pancreatitis: a meta-analysis [J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2015,14(1):10-17.
- Bukowczan J, Warzecha Z, Czeranowicz P, et al. Therapeutic effect of ghrelin in the course of ischemia/reperfusion-induced acute pancreatitis[J]. Curr Pharm Des, 2015,21(17): 2284-2290.
- 张军鹏,候大乔,郭静贤.不同途径应用乌司他丁治疗重症急性胰腺炎临床效果对比[J].中国临床研究,2016,29(4):509-511.
- Merza M, Hartman H, Rahman M, et al. Neutrophil extracellular traps induce trypsin activation, inflammation, and tissue damage in mice with severe acute pancreatitis[J]. Gastroenterology, 2015,149(7):1920-1931.
- Wu LM, Premkumar R, Phillips ARJ, et al. Ghrelin and gastroparesis as early predictors of clinical outcomes in acute pancreatitis[J]. Pancreatology, 2016,16(2):181-188.
- 杨远征,冼丽娜,邓小彦,等.MIP-1 α 、MIP-1 β 和 MCP-1 在急性胰腺炎中的表达及其临床意义[J].海南医学院学报,2017,23(9):1217-1219.
- Jain MK, Adamshuet B, Terekhova D, et al. Acute and chronic immune biomarker changes during interferon/ribavirin treatment in HIV-HCV Co-infected patients[J]. J Viral Hepat, 2015,22(1):25-36.

(2018-04-03 收稿 2019-09-15 修回)