

甲状腺癌与钙化研究

A Study of Thyroid Carcinoma and Calcification
ZHANG Yan-hui, ZHANG Wen-wei, ZHAO Li-min, et al.

张彦惠¹, 张文伟¹, 赵立民², 邱杰¹, 孟广明¹

(1. 青岛市市立医院, 山东 青岛 266000;

2. 潍坊医学院附属医院, 山东 潍坊 261031)

摘要: 甲状腺疾病的发病率逐年增加, 其中约 5% 的甲状腺结节为甲状腺癌。结节钙化与甲状腺癌的关系十分紧密, 如何通过钙化准确判断结节的性质成为甲状腺结节性疾病诊断和治疗的关键。全文综合国内外有关甲状腺癌与钙化的研究, 对钙化的分类、成因及其与甲状腺癌的关系进行总结。

关键词: 甲状腺肿瘤; 甲状腺结节; 钙化

中图分类号: R736.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2012)10-0791-03

近年来甲状腺结节的发病率升高, 其中约 5% 的甲状腺结节是甲状腺癌^[1], 甲状腺癌发病率在最近数十年几乎增加了 2~3 倍^[2]。诊断时如何正确判断结节的性质, 排除甲状腺癌成为核心问题。目前还没有一种特异的检查手段能区分甲状腺癌结节和良性结节, 但近年发现甲状腺癌结节与良性结节在钙化上有着显著的差异, 为术前诊断甲状腺癌提供了一定的依据。本文旨在总结甲状腺结节钙化的种类, 阐述钙化及砂粒体形成的原因以及钙化与甲状腺癌发病的关系, 从而为临床早期诊断甲状腺癌, 及时采取合理手术治疗, 提高患者生存率奠定基础。

1 甲状腺结节钙化的种类

甲状腺结节的钙化种类较多, 不同种类的钙化对提示结节的良恶性起着重要作用, 且不同甲状腺癌其结节钙化类型也有明显差异, 所以有必要对钙化进行分类汇总。

以超声影像学表现为依据, 可以将钙化分为: $\geq 2\text{mm}$ 的粗大钙化和 $< 2\text{mm}$ 的微小钙化, 前者可表现为强光团、弧形、斑片状或不规则形态的钙化, 后者则表现为针尖样、点状、砂粒样钙化。对应的病理前一类是 $\geq 2\text{mm}$ 的形态不规则的粗钙化, 而后者通常是直径 $60\sim 100\mu\text{m}$ 的圆形或砂粒体样钙化, 故超

声检查所见的微钙化基本反映了病理中的砂粒体样钙化^[3]。粗大钙化又可以分为 3 型: 不规则形钙化、孤立团片状钙化、弧形钙化。另有研究将钙化结节分为 4 型^[4]: ①微钙化型结节: 甲状腺结节实质性部分内部有多个斑点状强回声, 为针尖样, 有或无声影, 散在或簇状分布; ②内部粗大钙化型结节: 甲状腺结节实质性部分内部强回声大小在 2mm 以上, 为粗大片状、斑块状, 常有声影; ③环形或周边粗大钙化型结节: 甲状腺结节周边呈蛋壳样或沿周边分布的较大强回声; ④假性钙化型结节: 甲状腺结节囊性结构中的强回声, 常伴有彗尾征。凡同一病灶中同时出现粗大钙化及微小钙化者, 则视其为微小钙化。

此外, 有研究表明不同类型甲状腺癌其常见钙化类型不同。超声下乳头状癌常常表现为伴有细小钙化的实质性低回声结节^[5]。细小钙化的砂粒样表现是乳头状癌的特征性表现, 见于 $40\%\sim 61\%$ 的乳头状癌。滤泡状癌大部分为实性, 钙化少见。超声检查无法鉴别滤泡状肿瘤的良、恶性, 区分两者的惟一证据是病理显示包膜或血管浸润或两者皆出现浸润^[6]。髓样癌常表现为伴有粗糙钙化的实质性低回声结节^[7], 其中的粗钙化与乳头状癌相比更分散, 更趋向于位于肿块中心位置, 且很少有砂粒体。

2 钙化及砂粒体形成的原因

钙化是有机体的组织钙盐的沉着、变硬, 病理学上指局部组织中的钙盐沉积。甲状腺钙化灶是甲状

通讯作者: 邱杰, 副主任医师, 硕士生导师, 博士; 山东省青岛市市立医院耳鼻咽喉科, 山东省青岛市市南区东海路 59 号 (266000); E-mail: wfpeter2000@yahoo.com.cn。

收稿日期: 2012-05-16; **修回日期:** 2012-09-28

腺局部钙盐沉积造成的。从组织学上讲,甲状腺钙化可分为砂粒样钙化和营养不良性钙化,砂粒样钙化由沉积在上皮组织中的呈层分布的钙盐颗粒组成,甲状腺乳头状癌中常出现砂粒样钙化,超声描述中我们常称其为微小钙化。有报道认为^[8-10]甲状腺癌由于癌细胞生长迅速,肿瘤中血管及纤维组织增生,易出现钙盐沉积从而导致钙化,也可能是肿瘤本身分泌一些物质如与骨骼形成相关的蛋白、糖蛋白和黏多糖等而导致钙化,但砂粒样钙化的具体机制仍待进一步探究。此外,甲状腺癌还会发生营养不良性钙化^[3],它是形态不规则的钙盐沉积在包绕结节或排列上皮细胞的纤维条带中,同时易继发组织坏死。这种类型的钙化在超声描述中称为斑片状钙化,它也可以存在于良性病变中。良、恶性结节都可以有钙化的表现,但两者成因不同。恶性肿瘤病灶中钙化是由于细胞坏死所致,以这些坏死细胞为核心,形成同心圆状钙化层积。超声下常表现为“针尖样”或“砂粒样”的细小钙化点,散在或局限性分布于病灶,常位于乳头顶端,大部分 $\leq 2\text{mm}$,后方声影可有可无,若伴彗星尾状声影则强烈提示恶性^[11]。而良性肿瘤的钙化灶最常见于腺瘤囊性变,是由腺瘤出血囊变后血肿的吸收和机化或因病灶中成纤维隔带的产生而形成,因此常显示为弧形或大颗粒状,常伴后方声影,以结节边缘多见。

3 钙化与甲状腺癌发病的关系

大量研究证明,甲状腺钙化与甲状腺癌之间存在密切联系。近年来,许多文献报道恶性肿瘤钙化发生率明显高于良性疾病^[4],恶性结节钙化发生率为47%~78.8%,良性结节钙化发生率13.1%~38.7%。Chammas等^[12]的研究同样证实了恶性肿瘤易发生钙化。

统计发现,点状细小钙化和粗钙化发生恶性肿瘤的概率分别是无钙化者的3倍和2倍^[13]。甲状腺微小钙化对甲状腺癌的诊断具有很高特异性,国内外普遍认为它是诊断甲状腺癌特异性最高的指标,其特异性可高达93%~96.5%^[7,9,14,15]。郭世伟等^[16]对206例术前经超声诊断为甲状腺结节伴钙化患者进行回顾性分析发现,7.3%的粗钙化系恶性结节,有89.1%的微小钙化灶为甲状腺癌,两者具有显著性差

异,其中病理证实95.2%(100/105)为甲状腺乳头状癌。甲状腺乳头状癌中的微钙化即是病理切片中的砂粒体。Das等^[17]对砂粒体的研究发现,存活的肿瘤细胞依然可以分泌出某些砂粒体的前体,而砂粒体普遍被认为是恶性肿瘤中的钙化,且砂粒体主要与微钙化有关,这一方面证明了钙化可能是恶性肿瘤发展的产物,另一方面也从侧面进一步论证了微钙化与甲状腺癌的密切关系。Lu等^[18]的研究也表明,微钙化更常见于甲状腺恶性肿瘤。同时,郭世伟等^[16]研究显示钙化在<45岁组恶性率为69.4%,在 ≥ 45 岁组恶性率为34.3%,两者具有显著差异($P < 0.01$),说明年轻患者伴钙化结节时,应高度怀疑为甲状腺恶性肿瘤可能,而Shi等^[14]的研究结果与此相反,认为年龄与钙化无关。另有研究^[19]认为钙化与甲状腺癌关系不大,许多腺瘤和结节性甲状腺肿也可以有微钙化。但此种钙化较少且分散,而甲状腺癌的微钙化多而集中,甚至可呈簇状。

除微小钙化外,粗大钙化与甲状腺恶性结节也密切相关^[20-22],其中包括边缘钙化(弧形钙化)、蛋壳样钙化、不规则斑块状钙化。张娟等^[23]研究表明,在粗大钙化结节中,82.9%的不规则形钙化结节为恶性结节,发生恶变的比例高于以往报道的52%^[24],孤立团片状钙化结节发生恶变比例相对减低,恶性比例为58.5%,弧形钙化恶性比例介于两者之间,为69.5%。Wu等^[25]的研究显示在不同的钙化模式中,22%(2/9)的边缘钙化、21%(11/52)的粗糙钙化为甲状腺恶性结节,较前述比例降低。

综上所述,超声检查发现甲状腺结节钙化及微钙化是诊断甲状腺癌的良好指标,对超声检查发现甲状腺结节钙化特别是微钙化患者,应高度警惕甲状腺癌,特别是乳头状癌的可能,建议穿刺行病理学检查进一步明确。然而超声检查甲状腺结节钙化诊断甲状腺癌的灵敏度较低,因此单纯以钙化并不能可靠地区分甲状腺良、恶性结节,故超声检查无钙化者尚需注意结合其他相关病史与指标(如超声描述结节形态不规则、边缘不清晰、内部回声不均、纵横比 >1 、血流信号丰富、颈部淋巴结转移灶,细针穿刺活组织检查等),以免漏诊甲状腺恶性结节。

总而言之,恶性病变较良性病变更容易出现钙化。超声探测对于有钙化的甲状腺结节,尤其是单发钙化,其恶性概率高于多发结节,临床上需要密切随

访,必要时进行手术治疗。随着钙化机制的进一步阐明,各种生物学方法包括基因检测、酶标等,均有可能应用于临床以提高甲状腺癌的术前诊断率,为下一步选取最合适的术式,获得最优的治疗效果奠定基础。

参考文献:

- [1] Yeung MJ, Serpell JW. Management of the solitary thyroid nodule[J]. *Oncologist*, 2008, 13(2):105-112.
- [2] Dal Maso L, Lise M, Zambon P, et al. Incidence of thyroid cancer in Italy, 1991-2005: time trends and age period-cohort effects[J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(4):957-963.
- [3] Das DK, Mallik MK, Haji BE. Psammoma body and its precursors in papillary thyroid carcinoma: a study by fine-needle aspiration cytology[J]. *Diagn Cytopathol*, 2004, 31(6):380-386.
- [4] Wang N, Xu Y, Ge C, et al. Association of sonographically detected calcification with thyroid carcinoma[J]. *Head Neck*, 2006, 10(4):1077-1083.
- [5] Jeh SK, Jung SL, Kim BS, et al. Evaluating the degree of conformity of papillary carcinoma and follicular carcinoma to the reported ultrasonographic findings of malignant thyroid tumor[J]. *Korean J Radiol*, 2007, 8(3):192-197.
- [6] Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium[J]. *Eur J Endocrinol*, 2006, 154(6):787-803.
- [7] Lee S, Shin JH, Han BK, et al. Medullary thyroid carcinoma: comparison with papillary thyroid carcinoma and application of current sonographic criteria[J]. *AJR*, 2010, 194(4):1090-1094.
- [8] Khoo ML, Asa SL, Witterick U, et al. Thyroid calcification and its association with thyroid carcinoma[J]. *Head Neck*, 2002, 24(7):651-655.
- [9] Das DK. Psammoma body: a product of dystrophic calcification or of a biologically active process that aims at limiting the growth and spread of tumor[J]. *Diagn Cytopathol*, 2009, 37(7):534-541.
- [10] Bai Y, Zhou G, Nakamura M, et al. Survival impact of psammoma body, stromal calcification, and bone formation in papillary thyroid carcinoma[J]. *Modern Pathol*, 2009, 22(7):887-894.
- [11] Hoang JK, Lee WK, Lee M, et al. US features of thyroid malignancy: pearls and pitfalls[J]. *Radiographics*, 2007, 27(3):847-860.
- [12] Chammas MC, de Araujo Filho VJ, Moyses RA, et al. Predictive value for malignancy in the finding of microcalcifications on ultrasonography of thyroid nodules[J]. *Head Neck*, 2008, 30(9):1206-1210.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] Yang YM, Li Q, Guo L, et al. A retrospective analysis of thyroid cancer in China[J]. *Asian Pacific J Cancer Prev*, 2011, 12(3), 2245-2249.
- [16] 郭世伟, 王伟军, 蒋小琴. 超声探测甲状腺结节内钙化与甲状腺癌的相关性[J]. *肿瘤学杂志*, 2011, 17(8):592-594.
- [17] Das DK, Sheikh ZA, George SS, et al. Papillary thyroid carcinoma: evidence for intracytoplasmic formation of precursor substance for calcification and its release from well-preserved neoplastic cells[J]. *Diagn Cytopathol*, 2008, 36(11):809-812.
- [18] Lu Z, Mu Y, Zhu H, et al. Clinical value of using ultrasound to assess calcification patterns in thyroid nodules[J]. *World J Surg*, 2011, 35(1):122-127.
- [19] Ginat DT, Butani D, Giampoli EJ, et al. Pearls and pitfalls of thyroid nodule sonography and fine-needle aspiration[J]. *Ultrasound Q*, 2010, 26(3):171-178.
- [20] Seo HS, Lee DH, Park SH, et al. Thyroid follicular neoplasms: can sonography distinguish between adenomas and carcinomas[J]. *J Clin Ultrasound*, 2009, 37(9):493-500.
- [21] Park M, Shin JH, Han BK, et al. Sonography of thyroid nodules with peripheral calcifications[J]. *J Clin Ultrasound*, 2009, 37(6):324-328.
- [22] Kim BM, Kim MJ, Kim EK, et al. Sonographic differentiation of thyroid nodules with eggshell calcifications[J]. *J Ultrasound Med*, 2008, 27(10):1425-1430.
- [23] 张娟, 田永梅, 张伟. 超声对甲状腺结节内粗大钙化灶与甲状腺癌关系的评价[J]. *中国医师进修杂志*, 2010, 33(20):12-14.
- [24] 李康, 丛淑珍, 李谊, 等. 超声探测甲状腺钙化模式的临床意义[J]. *中国医学影像技术*, 2007, 23(3):379-381.
- [25] Wu CW, Dionigi G, Lee KW, et al. Calcifications in thyroid nodules identified on preoperative computed tomography: patterns and clinical significance[J]. *Surgery*, 2011, 151(3):464-470.