

甲状腺乳头状癌与甲状腺结节钙化的关系研究

倪 佳 (天门市第一人民医院,湖北 天门 431700)

摘要: [目的] 探讨甲状腺结节合并钙化与甲状腺乳头状癌的关系。[方法] 回顾性分析 240 例甲状腺结节患者的彩色超声资料与病理诊断结果。[结果] 240 例甲状腺结节中,甲状腺良性疾病钙化率为 23.3%(38/163),而甲状腺乳头状癌中钙化率达 75.3%(58/77),两组差异有统计学意义 ($\chi^2=58.947, P<0.001$)。钙化诊断甲状腺乳头状癌的 ROC 曲线下面积为 0.811 (95%CI:0.750~0.871)。微钙化患甲状腺乳头状癌的风险是非微钙化者的 5.348 倍 (95%CI:2.804~10.200),而粗钙化患甲状腺乳头状癌的风险是非粗钙化者的 4.000 倍 (95%CI:1.564~10.230)。[结论] 钙化尤其是微钙化对于诊断甲状腺癌的特异性较高。当彩超发现甲状腺结节中有微小钙化时应提高警惕,尤其是微钙化,应进一步做针吸细胞学检查。

关键词: 甲状腺结节;甲状腺肿瘤;乳头状癌;超声检查;钙化

中图分类号: R736.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2014)12-1031-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2014.12.B013

Relationship Between Papillary Thyroid Carcinoma and Thyroid Nodules with Calcification

NI Jia

(The First People's Hospital of Tianmen City, Tianmen 431700, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the relationship between thyroid nodules with calcification and papillary thyroid carcinoma (PTC). [Methods] The ultrasonographic and pathological data of 240 patients with thyroid nodules were analyzed retrospectively. [Results] Among 240 patients with thyroid nodules, the rate of calcification in PTC was 75.3%(58/77), and that in benign thyroid nodules was 23.3%(38/163) ($\chi^2=58.947, P<0.001$). The area under ROC curve of calcification for diagnosis of PTC was 0.811 (95%CI:0.750~0.871). The risk of thyroid nodules with microcalcification (OR=5.348, 95%CI:2.804~10.200), or with macrocalcification (OR=4.000, 95%CI:1.564~10.230) for PTC was higher than that without microcalcification or macrocalcification respectively. [Conclusion] Calcification in thyroid nodule under ultrasound should be vigilant, especially microcalcification, and further fine needle aspiration cytology should be performed.

Subject words: thyroid nodule; thyroid neoplasms; papillary carcinoma; ultrasonography; calcification

甲状腺结节性病变很常见,结节的良恶性直接决定着临床上采取不同的治疗方式。超声检查是目前鉴别甲状腺良恶性疾病的主要手段之一,钙化是甲状腺疾病重要的超声表现。众多研究证实,甲状腺结节内出现钙化提示恶性可能性大^[1]。为进一步探讨微钙化、粗钙化和边缘不规则钙化与甲状腺癌的关系,本文对 240 例甲状腺患者的超声和病理资料

进行了回顾性分析,以期能找到甲状腺结节钙化与甲状腺乳头状癌之间的关系,为临床诊断提供依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性分析 2011 年 1 月至 2013 年 12 月经手术治疗的 240 例甲状腺结节患者,所有患者均经病理证实,均有完善的临床资料,术前经超声诊断,且有详细的超声报告结果。超声结果不明确,对钙化的

通讯作者:倪 佳,主治医师,学士;天门市第一人民医院超声科,湖北省天门市竟陵人民大道东 1 号 (431700);E-mail: 35218736@qq.com

收稿日期: 2014-07-31; **修回日期:** 2014-08-14

描述不详细，或多次超声前后结果不一致的病例排除在外。年龄 22~78 岁，中位年龄 49 岁。其中男性 52 例，平均年龄(53.82±12.20)岁，女性 188 例，平均年龄(49.62±9.91)岁。甲状腺结节大小：上下径平均为(15.36±10.29)mm，前后径平均为(10.08±7.21)mm，左右径平均为(13.82±10.45)mm。经病理证实结节性甲状腺肿(包括结节性甲状腺肿、结节性甲状腺肿伴腺瘤、甲状腺腺瘤和甲状腺炎症性疾病)163 个结节，甲状腺乳头状癌 77 个结节。

1.2 仪器和方法

使用 Philips IU22 超声诊断仪，探头型号 L12-5，探头频率为 5~13MHz。

检查时患者仰卧，颈部垫枕使之后仰，使颈前区充分暴露。先行二维超声检查甲状腺的大小、形态、实质回声、内部钙化、边界、有无包膜，并观察与周围器官有无粘连及有无颈部淋巴结肿大情况等，然后用彩色多普勒血流显像技术(CDFI)观察甲状腺内部及周边部位的血流分布情况。甲状腺结节图像从 PACS 系统读取，由 2 名超声科医师采用盲法进行回顾性分析，意见不同时经协商达成一致。

钙化分型：①微钙化是指直径在 1-2mm 的多个强回声光点；②粗钙化是指直径大于 2mm 的强回声光斑，伴或不伴有声影。其中粗钙化中伴有微钙化者均为微钙化；③边缘不规则钙化：不规则曲线状边缘钙化。有任一钙化分型均归为钙化。

1.3 统计学处理

统计分析采用 SPSS 16.0 软件，统计各项病例数并计算所占比例，组间差异比较采用χ²检验。钙化与甲状腺乳头状癌间的关系采用单因素和多因素 Logistic 回归分析。P<0.05 认为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 超声诊断甲状腺的诊断价值分析

在 240 例甲状腺结节中，超声诊断甲状腺良性疾病 159 例，甲状腺癌 71 例，性质待定 10 例。这些病例最终经术后病理确诊为甲状腺乳头状癌 77 例，甲状腺良性疾病 163 例。超声诊断的准确率达 88.33%(212/240)(Table 1)。

2.2 不同钙化征象诊断甲状腺的诊断价值

2.2.1 微钙化与甲状腺乳头状癌的关系

甲状腺良性疾病微钙化率为 19.6%(32/163)，而甲状腺乳头状癌微钙化率达 64.9%(50/77)，两组差异有统计学意义(χ²=47.717, P<0.001)(Table 2)。单因素 Logistic 回归分析显示，微钙化患甲状腺乳头状癌的风险高(OR=7.581, 95%CI:4.131~13.911)。

2.2.2 粗钙化与甲状腺乳头状癌的关系

甲状腺良性疾病粗钙化率为 6.7%(11/163)，而甲状腺乳头状癌粗钙化率达 31.2%(24/77)，两组差异有统计学意义(χ²=25.036, P<0.001)(Table 3)。单因素 Logistic 回归分析显示，粗钙化患甲状腺乳头状癌的风险高(OR=6.257, 95%CI:2.871~13.638)。

2.2.3 边缘不规则钙化与甲状腺乳头状癌的关系

甲状腺良性疾病边缘不规则钙化率为 1.8%(3/163)，而甲状腺乳头状癌边缘不规则钙化率达 18.2%(14/77)，两组差异有统计学意义(χ²=21.218, P<0.001)(Table 4)。单因素 Logistic 回归分析显示，边缘不规则

Table 1 Comparison of ultrasonography and pathologic diagnosis

Ultrasonography	N	Pathology	
		Benign thyroid nodule	PTC
Benign thyroid nodule	159	148	11
PTC	71	7	64
Unknown	10	8	2
Total	240	163	77

Note: PTC: papillary thyroid carcinoma.

Table 2 Comparison of microcalcification status in two groups

Groups	N	Microcalcification(%)		χ ²	P
		No	Yes		
Benign thyroid nodule	163	131(80.4)	32(19.6)	47.717	<0.001
PTC	77	27(35.1)	50(64.9)		
Total	240	158(65.8)	82(34.2)		

Table 3 Comparison of macrocalcification status in two groups

Groups	N	Macrocalcification(%)		χ ²	P
		No	Yes		
Benign thyroid nodule	163	152(93.3)	11(6.7)	25.036	<0.001
PTC	77	53(68.8)	24(31.2)		
Total	240	205(85.4)	35(14.6)		

Table 4 Comparison of irregular calcification in edge status in two groups

Groups	N	Irregular calcification in edge(%)		χ ²	P
		No	Yes		
Benign thyroid nodule	163	160(98.2)	3(1.8)	21.218	<0.001
PTC	77	63(81.8)	14(18.2)		
Total	240	223(92.9)	17(7.1)		

则钙化患甲状腺乳头状癌的风险高 (OR=9.852, 95%CI:2.293 ~22.651)。

2.2.4 钙化与甲状腺乳头状癌的关系

将有任一钙化分型都均归为钙化。甲状腺良性疾病钙化率为 23.3%(38/163), 而甲状腺乳头状癌钙化率达 75.3%(58/77), 两组差异有统计学意义 ($\chi^2=58.947, P<0.001$) (Table 5)。

以年龄、微钙化、粗钙化和边缘不规则钙化为自变量, 采用多因素 Logistic 回归分析其在诊断甲状腺乳头状瘤中的作用。结果显示, 微钙化患甲状腺乳头状癌的风险是非微钙化者的 5.348 倍 (95%CI: 2.804~10.200, $P=0.000$), 而粗钙化患甲状腺乳头状癌的风险是非粗钙化者的 4.000 倍 (95%CI: 1.564~10.230, $P=0.004$), 边缘不规则钙化者的风险也增加 (OR=3.874), 但无统计学意义 ($P=0.067$) (Table 6)。

钙化诊断甲状腺癌的 ROC 曲线下面积为 0.811 (95%CI: 0.750~0.871) (Figure 1)。

3 讨论

甲状腺结节是外科常见疾病。甲状腺结节分为良性结节和恶性结节。临床上对结节良恶性的判断, 主要通过术前和术后病理诊断确诊。有研究认为, 约有 25% 的甲状腺结节出现钙化, 而甲状腺癌的钙化发生率高达 50.0%~62.5%^[2]。本文结果显示, 甲状腺良性疾病钙化率为 23.3%(38/163), 而甲状腺乳头状癌中钙化率达 75.3%(58/77), 两组差异有统计学意义 ($\chi^2=58.947, P<0.001$), 与以上的结果基本一致。

2009 年 11 月, 美国甲状腺协会(ATA)在第 3 版指南^[3]中重点强调了超声检查的意义(循证医学证据级别 A 级)。超声是评价甲状腺疾病和筛查甲状腺癌的首选影像学检查方法, 在诸多判定甲状腺结节性质的超声指标中, 钙化灶逐渐受到人们的广泛重视。近年来, 有关钙化在判断甲状腺结节良恶性中的作用逐渐在临床上得到重视。钙化在结节内的分布区域与肿瘤的良恶性有关, 恶性肿瘤的钙化倾向于瘤体内部。因可能为癌细胞内部或中央区的血管

Table 5 Comparison of calcification status in two groups

Group	N	Calcification (%)		χ^2	P
		No	Yes		
Benign thyroid nodule	163	125(76.7)	38(23.3)	58.947	<0.001
PTC	77	19(24.7)	58(75.3)		
Total	240	144(60.0)	96(40.0)		

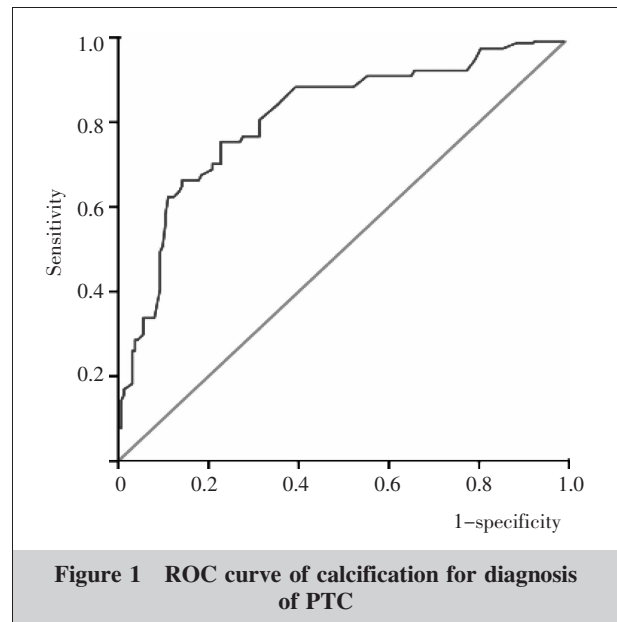


Table 6 Logistic regression results of calcification and PTC

Factors	β	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(β)	95%CI
Age	-0.033	0.018	3.378	1	0.066	0.968	0.934~1.002
Irregular calcification in edge	1.354	0.741	3.344	1	0.067	3.874	0.907~16.537
Microcalcification	1.677	0.329	25.909	1	0.000	5.348	2.804~10.200
Macrocalcification	1.386	0.479	8.374	1	0.004	4.000	1.564~10.230
Constant	-0.150	0.894	0.028	1	0.867	0.861	-

生长较边缘迅速, 导致肿瘤内部纤维组织迅速增生而出现钙盐沉积。陶承颜等^[4]回顾分析 382 例甲状腺结节患者的超声表现, 甲状腺癌钙化及砂粒样钙化的发生率高于良性结节 (65.4% vs 16.7%, 50.6% vs 7.8%) ($P<0.01$)。钙化诊断甲状腺癌的敏感性为 65.4%, 特异性为 83.2%; 砂粒样钙化诊断甲状腺癌的灵敏度为 50.6%, 特异性为 92.2%。认为砂粒样钙化对超声判断甲状腺结节的良恶性有较好的临床价值。陈贞奎^[5]对 248 例行甲状腺手术患者的病理检查结果与其术前甲状腺彩色多普勒超声图像进行回顾性比较研究。结果术后病理检查显示, 甲状腺恶性结节 64 个, 良性结节 238 个。恶性组中钙化灶及微钙化灶的构成比均显著高于良性组, 差异有统计学意义。认为彩色多普勒超声图像中的钙化灶是

甲状腺癌的一项特异性指标,能对多数甲状腺结节作出正确的定性诊断,为临床治疗方案提供极为重要的信息。本研究显示微钙化 (OR=7.581, 95%CI: 4.131~13.911)、粗钙化 (OR=6.257, 95%CI: 2.871~13.638) 和边缘不规则钙化 (OR=9.852, 95%CI: 2.293~22.651) 患甲状腺乳头状癌的风险高。

良恶性甲状腺结节发生钙化的机制不同, 研究认为微钙化与砂粒体间有密切联系, 是诊断甲状腺癌最可靠的恶性指征。砂粒体是最受关注的钙化形式, 常见于甲状腺乳头状癌, 是一种直径约 50~70 μ m 的同心圆分层的磷酸钙结构^[6]。高频超声可以清晰地显示甲状腺结节内不同类型的钙化灶, 特别是砂粒样钙化或者微小钙化现象是诊断甲状腺癌的高度特异性症状, 对于结节性质的判定具有重要的临床意义。Das 等^[7]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。

相对微钙化而言, 粗钙化的产生机理及在临床、影像学中的价值尚不明确^[8], 相关的文献报道亦少。国内外学者对粗钙化研究较少的原因可能与粗钙化无明确的分型有关, 如合并微钙化或合并环状钙化的直径>2mm 的钙化灶是否属于粗钙化等^[9]。程素萍^[10]分析 812 例甲状腺病患者, 96 例结节内伴钙化, 34 例为良性结节, 62 例为恶性结节。良性结节钙化超声图像表现为弧形强回声带, 后方伴声影, 直径 $\geq$ 2.0mm。恶性结节钙化超声图像表现为斑点状强回声, 直径<2.0mm, 后方声影可有可无。甲状腺恶性结节的总钙化率及微钙化率分别为 83.78%、96.0%, 粗钙化组中癌的发生率为 30.43%。认为甲状腺结节内微钙化是诊断甲状腺癌的特异性指标, 其他每种钙化都有恶性风险, 特别对粗钙化不能简单除外恶性可能。本研究结果表明, 微钙化患甲状腺乳头状癌的风险是非微钙化者的 5.348 倍 (95%CI: 2.804~10.200, $P=0.000$), 而粗钙化患甲状腺乳头状癌的风险是非粗钙化者的 4.000 倍 (95%CI: 1.564~10.230, $P=0.004$)。可见, 超声显示的任何形式钙化都有恶性风险, 微钙化提示恶性的可能性高于其他类型钙化。

微钙化对于甲状腺结节性质的判定具有较高的

特异性, 但仅凭钙化来判定结节的性质尚存在一定的局限性, 还应结合结节的数目、边界、形态、周边声晕、内部结构及回声及血流等方面, 进行综合分析^[11]。当彩超发现甲状腺结节中有微小钙化时应提高警惕, 尤其是微钙化, 进一步作针吸细胞学检查。

参考文献:

- [1] Huan Q, Wang K, Lou F, et al. Epidemiological characteristics of thyroid nodules and risk factors for malignant nodules: a retrospective study from 6304 surgical cases[J]. Chin Med J (Engl), 2014, 127(12): 2286-2292.
- [2] Yoon YH, Kwon KR, Kwak SY, et al. Tumor size measured by preoperative ultrasonography and postoperative pathologic examination in papillary thyroid carcinoma: relative differences according to size, calcification and co-existing thyroiditis [J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2014, 271(5): 1235-1239.
- [3] Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer[J]. Thyroid, 2009, 19(11): 1167-1214.
- [4] Tao CY, Ran SZ. Ultrasound detection of thyroid nodule calcification in diagnosis of benign and malignant lesions [J]. Journal of Ultrasound in Clinical Medicine, 2012, 14(7): 482-484. [陶承颜, 冉素真. 超声检测甲状腺结节钙化对其良恶性的诊断价值[J]. 临床超声医学杂志, 2012, 14(7): 482-484.]
- [5] Chen ZK. Diagnostic value of calcification of benign and malignant thyroid nodules of ultrasonic display[J]. Journal of Traditional Chinese Medicine University of Hunan, 2013, 33(4): 77-78. [陈贞奎. 超声显示钙化灶对甲状腺良恶性结节的诊断意义[J]. 湖南中医药大学学报, 2013, 33(4): 77-78.]
- [6] Wang N, Xu Y, Ge C, et al. Association of sonographically detected calcification with thyroid carcinoma [J]. Head Neck, 2006, 28(12): 1077-1083.
- [7] 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.
- [8] Lee SH, Baek JS, Lee JY, et al. Predictive factors of malignancy in thyroid nodules with a cytological diagnosis of follicular neoplasm[J]. Endocr Pathol, 2013, 24(4): 177-183.
- [9] Kang TW, Shin JH, Han BK, et al. Preoperative ultrasound guided tattooing localization of recurrences after thyroidectomy: safety and effectiveness[J]. Ann Surg Oncol, 2009, 16(6): 1655-1659.
- [10] Cheng SP. The value of the diagnosis of thyroid cancer by thyroid nodule calcification mode[J]. Medical Recapitulate, 2013, 19(9): 1724-1725. [程素萍. 甲状腺结节钙化模式诊断甲状腺癌的价值[J]. 医学综述, 2013, 19(9): 1724-1725.]
- [11] Wang Z, Zhang H, Zhang P, et al. Diagnostic value of ultrasound-detected calcification in thyroid nodules [J]. Ann Acad Med Singapore, 2014, 43(2): 102-106.