

桥本甲状腺炎合并良恶性结节的超声特征比较分析

侯怡卿 钱乐 杨志芳 张静雯 詹维伟

【摘要】 目的 探讨桥本甲状腺炎背景下伴有甲状腺恶性结节与伴有良性结节的腺体实质超声表现的不同,以鉴别桥本甲状腺炎合并结节的良恶性。**方法** 回顾性选取2012年12月至2019年6月在上海瑞金医院行甲状腺手术、经病理确诊为桥本甲状腺炎且术前超声影像资料完整的患者456例。以术后病理结果为“金标准”,将患者分为桥本甲状腺炎合并良性结节组175例;桥本甲状腺炎合并恶性结节组281例。对2组的甲状腺腺体大小、实质回声类型及实质血供进行比较分析。**结果** 合并恶性结节的患者甲状腺两腺叶的前后径、左右径及峡部厚度均小于合并良性结节的患者(P 均 <0.01)。恶性结节组甲状腺实质最常见的回声类型为网格样改变(112/281, 39.9%),而良性结节组最常见的为斑片状减低(80/175, 45.7%)。良性结节组中斑片状减低型和结节样改变型的占比大于恶性结节组,差异均有统计学意义($\chi^2=3.986, 4.100, P$ 均 <0.05),恶性结节组的网格样改变型占比大于良性结节组,且差异有统计学意义($\chi^2=4.818, P<0.05$)。恶性结节组最常见的是血供类型为无明显改变或轻度增多型(180/281, 64.1%),占比大于良性结节(64/175, 36.6%);良性结节组最常见的血供类型为中度增多型(85/175, 48.6%),占比大于恶性结节(61/281, 21.7%);2组间比较差异均有统计学意义($\chi^2=32.748, 35.753, P$ 均 <0.01)。**结论** 形态较小、实质呈网格样改变、血供正常或轻度增加的桥本甲状腺炎腺体背景更易伴发恶性结节,腺体的超声影像学评估有助于桥本甲状腺炎合并结节的良恶性鉴别。

【关键词】 超声检查; 桥本甲状腺炎; 甲状腺结节

Comparison of ultrasonographic characteristics of Hashimoto's thyroiditis with benign and malignant thyroid nodules Hou Yiqing, Qian Le, Yang Zhifang, Zhang Jingwen, Zhan Weiwei. Department of Ultrasonography, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University, School of Medicine, Shanghai 200025, China

Corresponding author: Zhan Weiwei, Email: shanghai Ruijin@126.com

【Abstract】 Objective To compare the ultrasonographic features of thyroid parenchyma of patients with Hashimoto thyroiditis (HT) concomitant with benign and malignant thyroid nodules to investigate if features of thyroid parenchyma can help diagnose malignant nodules in patients with HT. **Methods** A total of 456 patients who had HT concomitant with thyroid nodules and underwent thyroidectomy at Shanghai Ruijin Hospital between December 2012 and June 2019 were retrospectively included. The patients were divided into two groups: HT with benign nodules ($n=175$) and HT with malignant nodules ($n=281$). The size of the thyroid gland and echo type and blood supply of thyroid parenchyma were evaluated and compared between the two groups. **Results** The anteroposterior diameter, transverse diameter, longitudinal diameter, and isthmus thickness of thyroid lobes in patients with malignant nodules were smaller than those in patients with benign nodules ($P<0.01$). The most common echo type of thyroid parenchyma in the malignant group was grid like changes (112/281, 39.9%), while the most common type in the benign group was micronodular hypoechoic changes (80/175, 45.7%). The percentages of patients with micronodular hypoechoic changes and nodular

changes in the benign group were significantly higher than those in the malignant group ($\chi^2=3.986$ and 4.100 , $P < 0.05$). The percentage of patients with grid like changes in the malignant group was significantly higher than that in the benign group ($\chi^2=4.818$, $P < 0.05$). The most common type of blood supply in the malignant group was normal or slight increase of blood supply (180/281, 64.1%), which was significantly more frequent than that in the benign group (64/175, 36.6%; $\chi^2=32.748$, $P < 0.01$). In the benign group, moderately increased blood supply of the parenchyma is the most common type (85/175, 48.6%), which was significantly more frequent than that in the malignant group (61/281, 21.7%; $\chi^2=35.753$, $P < 0.01$). **Conclusion** Evaluating the sonographic features of thyroid parenchyma is helpful to differentiate benign and malignant nodules in patients with HT. A smaller size of the thyroid gland and normal or slightly increased blood supply with grid like changes of the parenchyma often indicate a greater chance of having malignant nodules.

【Key words】 Ultrasonography; Hashimoto thyroiditis; Thyroid nodule

桥本甲状腺炎(Hashimoto thyroiditis, HT)是最常见的自身免疫性疾病之一,全球发病率为每年0.3~1.5/1000,且发病率呈不断增长趋势^[1]。甲状腺癌是一种常见的内分泌恶性肿瘤,发病率位居世界恶性肿瘤第10位,女性恶性肿瘤第5位^[2]。其中,甲状腺乳头状癌是甲状腺癌中最常见的病理类型,占全部甲状腺癌的90%。HT一直以来被认为是发生乳头状癌的危险因素之一^[3],据统计,HT患者的甲状腺乳头状癌发病率显著高于正常人群^[4-8],表明二者关系密切。

HT常合并结节,但由于HT背景下,结节多表现为回声减低及不均质改变,使得伴发结节的良性不易鉴别。诸多研究者试图寻找HT背景下恶性结节的特异性超声表现,并取得了一定进展^[5, 9, 10],但鲜有学者研究HT背景的腺体超声影像学特征与伴发结节良恶性的关系。本研究旨在对HT背景下伴有甲状腺恶性结节与伴有良性结节的腺体实质的超声表现进行比较,以鉴别HT患者合并结节的良恶性。

资料与方法

一、对象

回顾性选取2012年12月至2019年6月在上海瑞金医院行甲状腺手术并经病理确诊为HT的患者456例,其中男性36例,女性420例,年龄21~84岁,平均年龄(44.5±10.9)岁。排除标准为:

(1) 超声影像资料不完整;(2) 二次手术的患者;(3) 有头颈部放疗史或同位素治疗史的患者;(4) 手术指征为腺体过大、内科治疗无效、有疼痛及气管压迫症状的患者。以术后病理结果为“金标准”,将所有患者分为2组:(1) HT合并良性结节组175例;(2) HT合并恶性结节组281例。

二、仪器与方法

1. 仪器:使用ESAOTE MyLab 90、ESAOTE MyLab twice及Philips iU22超声诊断仪,探头型号为LA 523和L12-5,频率5~13 MHz,灰阶超声各参数为仪器预设的甲状腺超声检查条件,彩色多普勒的速度标尺调整至5~7 cm/s,选用低通滤波模式,彩色增益采用仪器预设值。

2. 方法:患者于术前进行超声检查,完整采集包含甲状腺大小、实质回声及实质血供等信息的图像。所采集的图像由2位经过专业培训的医师在未知病理结果的情况下各自独立对图像进行回顾性分析,若出现分析结果不一致,由另一高年资医师判定,得出最终结果。图像的评估指标如下:(1) 甲状腺大小:对甲状腺各个切面进行扫查,显示最大径后留存静态图像。在横切面上分别测量甲状腺两侧腺叶的前后径、左右径和峡部厚度,并计算前后径与左右径的比值。若因结节过大导致腺体增大者,应选取没有结节的最大切面测量甲状腺腺体的各径线。(2) 甲状腺实质回声类型(图1):在灰阶超声成像中,以胸锁乳突肌作为回声水平的参照对象,根据甲状腺实质的回声水平及回声均匀性,将其分为以下5种类型。无明显改变型:甲状腺实质回声高于胸锁乳突肌的回声水平,且实质回声分布均匀;弥漫性减低型:甲状腺实质回声水平明显低于胸锁乳突肌的回声水平,且内部回声分布相对均匀;斑片状减低型:实质回声水平等于或低于胸锁乳突肌的回声水平,且实质内可见点状或斑片状低回声区;网格样改变型:甲状腺实质水平高于、等于或低于胸锁乳突肌的回声水平,内可见条索样、线条样高回声带分布其间,或实质回声增粗密集,呈现网格样或地图样的不均匀改变;结节样改变型:甲状腺实质内可见多发高回声、等回声或低回声的结节样回声改变,可呈现似结节性甲状腺肿样

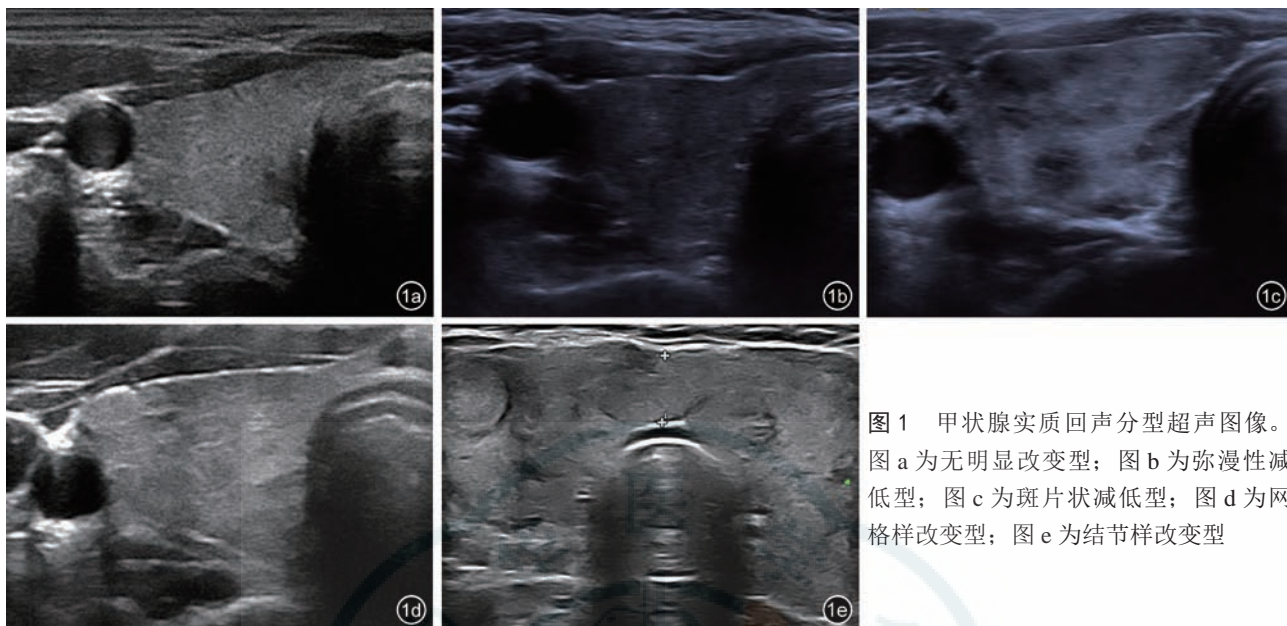


图1 甲状腺实质回声分型超声图像。
图a为无明显改变型；图b为弥漫性减低型；图c为斑片状减低型；图d为网格样改变型；图e为结节样改变型

的回声分布情况。(3) 甲状腺实质血供依据彩色多普勒中血流信号的多少可分为4种类型(图2)。无明显改变或轻度增加型: 甲状腺实质内可见点状血流信号; 中等程度增多型: 甲状腺实质内可见条状血流信号分布; 明显增多型: 甲状腺实质内可见地图样或火海样明显增多的血流信号分布; 明显减少型: 甲状腺实质内未见明显血流信号。

三、统计学分析

应用 SPSS 24.0 软件进行统计分析, 患者年龄为计量资料, 符合正态分布, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 良性组与恶性组间比较采用独立样本 t 检验; 甲状腺腺叶各径线为计量资料, 不符合正态分布, 以 $M(Q_R)$ 表示, 良性组与恶性组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料均以例(%)表示, 良性组与恶性组间实质回声与实质血供的比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、手术病理结果及患者一般资料

456 例患者中, 281 例为甲状腺癌(其中 280 例甲状腺乳头状癌, 1 例甲状腺乳头状癌合并滤泡癌结节); 175 例为良性甲状腺结节(其中 157 例桥本甲状腺炎性结节、11 例滤泡性腺瘤、1 例甲状旁腺腺瘤、6 例嗜酸性结节)。

456 例患者中, 男性 36 例, 其中恶性结节 19 例, 占比 52.7% (19/36); 女性 420 例, 其中恶性结节 262 例, 占比 62.4% (262/420); 二者比较差异

无统计学意义 ($\chi^2=1.293$, $P > 0.05$)。175 例良性结节患者平均年龄为 (48.9 ± 11.9) 岁, 281 例恶性结节患者平均年龄为 (41.6 ± 12.3) 岁, 二者比较差异有统计学意义 ($t=6.286$, $P < 0.01$)。

二、良性结节组与恶性结节组的超声特征比较

1. 甲状腺大小比较: 在所有 HT 患者中, 合并恶性结节的患者甲状腺两腺叶的前后径、左右径及峡部厚度均小于合并良性结节的患者(左腺叶: $Z=-7.10$ 、 -6.06 , 右腺叶: $Z=-5.83$ 、 -5.87 , 峡部: $Z=-6.54$, P 均 < 0.01)。甲状腺两腺叶的前后径与左右径之比, 良性组与恶性组比较差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05 , 表 1)。

2. 甲状腺实质回声比较: 恶性结节组甲状腺实质最常见的回声类型为网格样改变 (112/281, 39.9%), 而良性结节组最常见的回声类型为斑片状减低 (80/175, 45.7%)。2 组间甲状腺实质回声类型存在一定差异, 良性结节组中斑片状减低型和结节样改变型的占比大于恶性结节组, 差异均有统计学意义 ($\chi^2=3.986$ 、 4.100 , P 均 < 0.05), 恶性结节组的网格样改变型占比大于良性结节组, 且差异有统计学意义 ($\chi^2=4.818$, $P < 0.05$), 而无明显改变型和弥漫性减低型在 2 组中占比的差异无统计学意义 ($\chi^2=0.743$ 、 0.004 , P 均 > 0.05 , 表 2)。

3. 甲状腺实质血供比较: 良性结节组与恶性结节组的甲状腺实质血供分布情况存在较大差异, 恶性结节组最常见的血供类型为无明显改变或轻度增多型 (180/281, 64.1%), 占比与良性结节组相比,

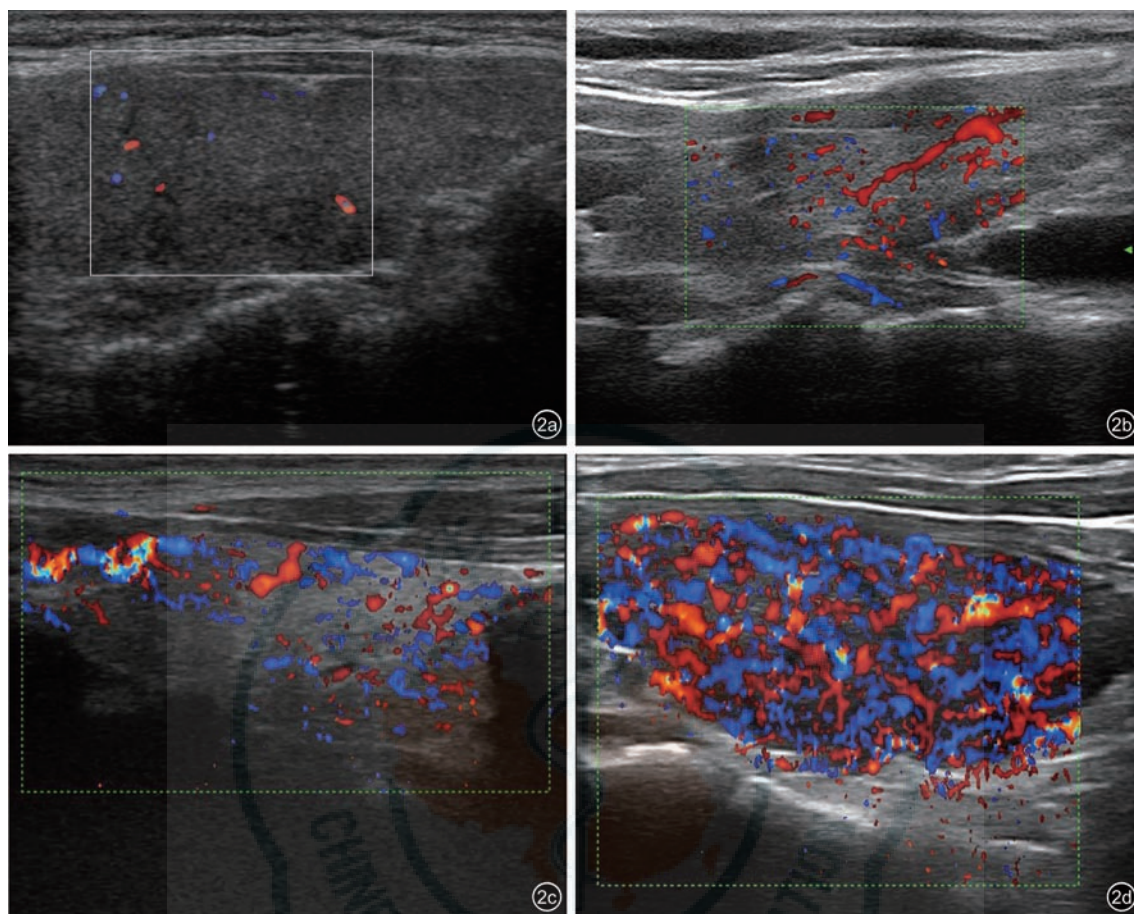


图2 甲状腺实质血供分型超声图像。图a为无明显改变或轻度增加型；图b为中等程度增多型；图c为明显增多型；图d为明显减少型

表1 桥本甲状腺合并恶性结节组与合并良性结节组的甲状腺径线大小比较 [mm, $M(Q_R)$]

组别	例数	左叶前后径	左叶左右径	峡部厚度	右叶前后径	右叶左右径	左叶前后径/左右径	右叶前后径/左右径
良性组	175	16.7(14.0~21.0)	18.8(15.6~23.4)	3.8(2.7~5.7)	17.6(15.0~22.0)	20.0(15.9~24.2)	0.9(0.8~1.0)	0.9(0.8~1.1)
恶性组	281	14.0(12.9~16.0)	16.6(14.7~18.6)	2.8(2.1~3.7)	15.2(13.9~17.7)	16.7(14.8~19.4)	0.9(0.8~1.0)	0.9(0.8~1.0)
Z值		-7.101	-6.062	-6.542	-5.828	-5.867	-1.096	-0.164
P值		< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	0.273	0.870

表2 桥本甲状腺合并恶性结节组与合并良性结节组的甲状腺实质回声比较 [例(%)]

组别	例数	甲状腺实质回声				
		无明显改变	斑片状减低	弥漫性减低	网格样改变	结节样改变
良性组	175	20/175 (11.4)	80/175 (45.7)	14/175 (8.0)	52/175 (29.7)	9/175 (5.1)
恶性组	281	40/281 (14.2)	102/281 (36.3)	22/281 (7.8)	112/281 (39.9)	5/281 (1.8)
χ^2 值		0.743	3.986	0.004	4.818	4.100
P值		0.389	0.046	0.948	0.028	0.043

差异有统计学意义 ($\chi^2=32.748$, $P < 0.01$)；良性结节组最常见的血供类型为中度增多型 (85/175, 48.6%)，占比与恶性结节组相比，差异有统计学意义 ($\chi^2=35.753$, $P < 0.01$, 表3)。

讨 论

HT的超声表现复杂多样，甲状腺实质可出现弥漫性减低、斑片状低回声、条索状高回声等表

表3 桥本甲状腺合并恶性结节组与合并良性结节组的甲状腺实质血供比较[例(%)]

组别	例数	甲状腺实质血供			
		明显减少	无明显改变或轻度增多	中度增多	明显增多
良性组	175	6/175 (3.4)	64/175 (36.6)	85/175 (48.6)	20/175 (11.4)
恶性组	281	13/281 (4.6)	180/281 (64.1)	61/281 (21.7)	27/281 (9.6)
χ^2 值		0.387	32.748	35.753	0.386
P 值		0.534	< 0.01	< 0.01	0.534

现,合并结节时,不均匀的桥本背景会影响结节边缘及边界的特征,使鉴别良恶性结节的难度增加。有学者对桥本背景下良恶性结节的超声表现进行了研究,发现桥本背景下的恶性结节更容易出现边界模糊和微钙化^[9],但对于怎样的桥本背景更容易合并恶性结节尚无研究。本研究将桥本背景的超声表现特征进行分类,试图探讨 HT 的超声特征与合并良恶性结节的关系。

一、甲状腺腺体大小

HT 的早期形态学改变主要以甲状腺前后径增大和峡部增厚为特点,随着长期炎症浸润,腺体可逐渐发生纤维化,使得病程后期的甲状腺体积明显缩小^[11, 12]。本研究发现,在 HT 患者中,与合并良性结节患者相比,合并恶性结节患者的甲状腺体积更小、峡部更薄,表明恶性结节更容易出现在腺体体积正常或偏小的 HT 患者中,这些患者大多病程较长。诸多研究发现^[13, 14], HT 后期可出现甲状腺功能减低,而进展至甲状腺功能减低阶段时,甲状腺乳头状癌的发生率更高,这也说明病程较长的 HT 患者伴发甲状腺乳头状癌的风险更高,这与本研究结果基本一致。因此本研究初步认为病程较长、体积较小的 HT 更容易伴发恶性结节。

在分子病理学层面也有研究支持本结论: HT 的特征性抗体之一抗甲状腺球蛋白抗体(anti-thyroglobulin antibodies, TGAAb)被认为是甲状腺乳头状癌的独立危险因素^[15],长期暴露于危险因素使得晚期 HT 更易伴发甲状腺乳头状癌。此外, HT 腺体组织中存在 RET、RAS、ERK 等多个与甲状腺乳头状癌相关的重排基因^[16],其在滤泡上皮细胞内的表达可随时间逐步累积,使得细胞更易发生癌变。

二、甲状腺实质回声类型

有研究指出, HT 背景下,甲状腺实质的回声越低、越不均质、假结节形成越多,提示抗甲状腺过氧化物酶自身抗体(antithyroid peroxidase

autoantibody, TPOAb)越高,炎症越明显^[17],而更高层次的淋巴细胞浸润被认为更容易发生恶变^[18]。另外,有直接的研究表明 HT 患者的甲状腺回声越低越容易新发结节^[19],说明实质背景的不均匀程度与合并良恶性结节可能存在一定相关性。在本研究的 5 种实质回声类型中,恶性结节组最常见的是网格样改变型(39.9%),而良性结节组最常见的实质回声类型为斑片状降低型(45.7%),这表明恶性结节更有可能出现在网格样改变的实质中。而良性结节组中斑片状减低型改变和结节型改变的占比高于恶性结节组,这表明良性结节比恶性结节更有可能出现在这两种背景中。有研究认为斑片状低回声区对应的病理改变是淋巴细胞浸润,而条索状高回声则是长期的破坏和增生导致的纤维化^[12, 17],恶性结节组中含有条状高回声的网格样改变更多,说明恶性结节多发生在病程较长的 HT 中,这与上述讨论得出的结论相符。然而,本研究结果也显示,良性结节组与恶性结节组实质回声类型的超声表现存在一定程度交叉,说明实质回声类型对甲状腺结节良恶性的提示价值有限。

三、甲状腺实质血供类型

甲状腺结节的血供虽然对结节性质的鉴别诊断具有一定价值,但价值并不显著^[20],然而 HT 背景下的甲状腺实质血供对结节鉴别诊断的价值未见报道。本研究结果发现,恶性结节组的甲状腺实质血供显著少于良性结节组,主要表现为恶性结节组以无明显改变或轻度增多型居多(64.1%),而良性结节组的血供主要表现为中度增多(48.6%)。据文献报道,甲状腺实质血供显著增加的情况出现在 HT 早期和中期,而实质血供减少的情况更多出现在晚期^[21, 22],说明恶性结节更容易出现在晚期 HT 患者中,这一结论与既往的流行病学和细胞学研究结果相符^[13, 16]。该结果的临床意义在于,实质血供较少的腺体若合并可疑结节应进一步检查以排除恶性可能。

本研究尚存在一定局限性:(1)受限于回顾性研究的资料,本研究仅仅测量了甲状腺前后径及峡部大小,未测量甲状腺上下径,因此无法评估甲状腺体积的变化。(2)在评估实质回声和血供时存在一定的主观性,未来可考虑采用定量指标、纳入更多的样本量或使用动态影像学资料以克服这些不足之处。

综上所述,腺体的超声影像学评估有助于 HT 合并结节的良恶性鉴别,HT 患者中,腺体形态较小、实质回声呈网格样改变、实质血供正常或轻度增加的患者更易伴发恶性结节。因此,在 HT 背景下发现疑似恶性的甲状腺结节时,除关注结节的影像学特征外,还应评估腺体的影像学特点以帮助鉴别。形态较小、实质呈网格样改变、血供无明显增加或轻度增加的腺体背景合并有可疑恶性特征的结节时,可以采取更加密切的随访甚至进行细胞学检查以排除恶性可能。

参 考 文 献

- Ragusa F, Fallahi P, Elia G, et al. Hashimoto's thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy [J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2019, 33(6): 101367.
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- Dailey ME, Lindsay S, Skahan R. Relation of thyroid neoplasms to Hashimoto disease of the thyroid gland [J]. AMA Arch Surg, 1955, 70(2): 291-297.
- Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, et al. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement [J]. Radiology, 2005, 237(3): 794-800.
- Gul K, Dirikoc A, Kiyak G, et al. The association between thyroid carcinoma and Hashimoto's thyroiditis: the ultrasonographic and histopathologic characteristics of malignant nodules [J]. Thyroid, 2010, 20(8): 873-878.
- Singh B, Shaha AR, Trivedi H, et al. Coexistent Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma: impact on presentation, management, and outcome [J]. Surgery, 1999, 126(6): 1070-1077.
- Resende de Paiva C, Grønhoj C, Feldt-Rasmussen U, et al. Association between Hashimoto's Thyroiditis and Thyroid Cancer in 64,628 Patients [J]. Front Oncol, 2017, 7: 53.
- Lai X, Xia Y, Zhang B, et al. A meta-analysis of Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma risk [J]. Oncotarget, 2017, 8(37): 62414-62424.
- 杨志芳,詹维伟,周建桥.超声对桥本甲状腺炎甲状腺微小乳头状癌的诊断价值[J/CD].中华医学超声杂志(电子版),2014,11(10): 840-844.
- 黄伟钦,薛恩生,林礼务,等.桥本甲状腺炎背景下甲状腺癌的超声表现探讨[J/CD].中华医学超声杂志(电子版),2009,6(3): 531-538.
- Kim HG, Kim EK, Han KH, et al. Pathologic spectrum of lymphocytic infiltration and recurrence of papillary thyroid carcinoma [J]. Yonsei Med J, 2014, 55(4): 879-885.
- Stuart A. The changing scene in Hashimoto's disease: a review [J]. Med Hypotheses, 2011, 77(3): 424-426.
- Fiore E, Rago T, Latrofa F, et al. Hashimoto's thyroiditis is associated with papillary thyroid carcinoma: role of TSH and of treatment with L-thyroxine [J]. Endocr Relat Cancer, 2011, 18(4): 429-437.
- Silva de Moraes N, Stuart J, Guan H, et al. The Impact of Hashimoto Thyroiditis on Thyroid Nodule Cytology and Risk of Thyroid Cancer [J]. J Endocr Soc, 2019, 3(4): 791-800.
- Kim ES, Lim DJ, Baek KH, et al. Thyroglobulin antibody is associated with increased cancer risk in thyroid nodules [J]. Thyroid, 2010, 20(8): 885-891.
- Kang DY, Kim KH, Kim JM, et al. High prevalence of RET, RAS, and ERK expression in Hashimoto's thyroiditis and in papillary thyroid carcinoma in the Korean population [J]. Thyroid, 2007, 17(11): 1031-1038.
- Willms A, Bieler D, Wieler H, et al. Correlation between sonography and antibody activity in patients with Hashimoto thyroiditis [J]. J Ultrasound Med, 2013, 32(11): 1979-1986.
- Guarino V, Castellone MD, Avilla E, et al. Thyroid cancer and inflammation [J]. Mol Cell Endocrinol, 2010, 321(1): 94-102.
- Radetti G, Loche S, D'Antonio V, et al. Influence of Hashimoto Thyroiditis on the Development of Thyroid Nodules and Cancer in Children and Adolescents [J]. J Endocr Soc, 2019, 3(3): 607-616.
- Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, et al. Can color Doppler sonography aid in the prediction of malignancy of thyroid nodules? [J]. J Ultrasound Med, 2003, 22(2): 127-134.
- Sostre S, Reyes MM. Sonographic diagnosis and grading of Hashimoto's thyroiditis [J]. J Endocrinol Invest, 1991, 14(2): 115-121.
- Latina A, Gullo D, Trimarchi F, et al. Hashimoto's thyroiditis: similar and dissimilar characteristics in neighboring areas. Possible implications for the epidemiology of thyroid cancer [J]. PLoS One, 2013, 8(3): e55450.

(收稿日期: 2019-10-11)

(本文编辑: 汪荣)

侯怡卿,钱乐,杨志芳,等.桥本甲状腺炎合并良恶性结节的超声特征比较分析[J/OL].中华医学超声杂志(电子版),2020,17(8): 742-747.