

## Prospective observation of contrast-enhanced patterns of thyroid nodules with SonoVue

ZHANG Bo, JIANG Yu-xin\*, DAI Qing, YANG Meng, GAO Pin

(Department of Diagnostic Ultrasound, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China)

**[Abstract] Objective** To characterize the enhancement-patterns of thyroid nodules on gray-scale real time contrast-enhanced ultrasound (CEUS), and to evaluate the potential value of CEUS for the differential diagnosis of thyroid nodules. **Methods** One hundred and four thyroid nodules in 95 patients detected with B-mode ultrasonography (51 malignant and 53 benign) were examined with CEUS prospectively. One cystic nodule, 41 mixed nodules and 62 solid nodules were included. After intravenous bolus injection of 1.2 ml of SonoVue, lesions were scanned at least 3 minutes at low MI (0.05–0.08). Combined with the echotexture of the nodules, the enhancement patterns were evaluated. **Results** Following administration of SonoVue, four enhancement patterns (homogeneous, heterogeneous, ring and absent enhancement) were observed. There was significant difference in enhancement patterns between benign and malignant nodules ( $P < 0.01$ ). Ring enhancement correlated highly with benign nodule (sensitivity 83.02%, specificity 94.12%, positive predictive value 93.62%, negative predictive value 84.21% and accuracy 88.46%). Heterogeneous enhancement correlated highly with malignant diagnosis (sensitivity 88.24%, specificity 92.45%, positive predictive value 91.84%, negative predictive value 89.09% and accuracy 90.38%). In both mixed and solid nodules, ring enhancement was highly predictive of benign finding (the positive predictive value were 93.10% and 94.12%, respectively), whereas heterogeneous enhancement was highly predictive of malignant finding (the positive predictive value were 88.89% and 92.50%, respectively). **Conclusion** CEUS is a useful tool to differentiate thyroid nodule.

**[Key words]** Thyroid nodule; Ultrasonography; Contrast media

## 前瞻性观察甲状腺结节的 SonoVue 超声造影增强模式

张波, 姜玉新\*, 戴晴, 杨萌, 高嫔

(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院超声诊断科, 北京 100730)

**[摘要] 目的** 探讨甲状腺结节实时灰阶超声造影(CEUS)的增强模式及其对甲状腺结节的鉴别诊断价值。**方法** 对常规超声检测出的 95 例患者 104 个甲状腺结节行 CEUS 检查, 其中良性病灶 53 个, 恶性病灶 51 个; 囊性结节 1 个, 囊实性结节 41 个, 实性结节 62 个。采用低机械指数灰阶脉冲反相谐波成像, 静脉团注 SonoVue 1.2 ml, 观察时间  $\geq 3$  min (MI 0.05~0.08)。观察甲状腺良恶性结节的灰阶内部回声结构和 CEUS 增强模式。**结果** 注入造影剂后, 甲状腺结节呈现均匀增强、不均匀增强、环状增强和无增强 4 种表现。甲状腺良恶性结节的增强模式总体上有差别 ( $P < 0.01$ )。环状增强提示良性可能性大, 敏感度 83.02%, 特异度 94.12%, 阳性预测值 93.62%, 阴性预测值 84.21%, 准确率 88.46%。不均匀增强提示恶性可能大, 敏感度 88.24%, 特异度 92.45%, 阳性预测值 91.84%, 阴性预测值 89.09%, 准确率 90.38%。1 个囊性结节为良性结节, 表现为环状增强。对于囊实性结节和实性结节, 环状增强诊断良性结节的阳性预测值分别为 93.10% 和 94.12%, 不均匀增强诊断恶性结节的阳性预测值分别为 88.89% 和 92.50%。**结论** CEUS 在甲状腺结节良恶性鉴别诊断中具有重要应用价值。

**[关键词]** 甲状腺结节; 超声检查; 造影剂

**[中图分类号]** R445.1; R653 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2010)05-0844-04

**[基金项目]** 863 计划资助项目(2006AA02Z4B3)。

**[作者简介]** 张波(1970—), 女, 山西长治人, 博士, 副教授、主治医师。研究方向: 小器官超声诊断及超声造影。E-mail: zora19702006@yahoo.com.cn

**[通讯作者]** 姜玉新, 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院超声诊断科, 100730。E-mail: jiangyx@pumch.ac.cn

**[收稿日期]** 2009-12-20 **[修回日期]** 2010-03-10

灰阶和彩色多普勒超声是评估甲状腺结节的常用方法。通过分析甲状腺结节的数目、大小、形态、内部结构及血流状态、分布等特征来判断良恶性,诊断准确率为 74%~82%<sup>[1-4]</sup>。目前甲状腺结节的诊断仍具有一定的挑战性,需不断探索新方法,提高诊断效率。

超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)通过显示造影剂微泡的运动及分布,了解感兴趣区域的血流灌注状态及血流动力学变化,对肝脏局灶性病变的诊断具有重要价值<sup>[5-7]</sup>。CEUS 可能在鉴别甲状腺良恶性结节方面发挥作用<sup>[8-9]</sup>,但迄今为止仍缺乏大样本的前瞻性研究。本研究利用 SonoVue 超声造影剂,对 104 个甲状腺结节行 CEUS 检查,分析甲状腺良恶性结节的增强模式,结合灰阶内部回声,探讨 CEUS 在诊断甲状腺良恶性结节中的应用价值。

**1 资料与方法**

**1.1 研究对象** 2005 年 8 月—2006 年 12 月,100 例在我院接受甲状腺手术患者术前接受 CEUS。就诊原因:①因临床症状、体征就诊 33 例,主要表现为声音嘶哑、颈粗、颈部包块或不伴进行性增大、疼痛、喉部不适、颈部淋巴结肿大;②体检或自己偶然发现甲状腺结节,无不适症状 59 例;③甲状腺结节患者甲状腺部分切除术后复发 8 例,包括结节性甲状腺肿术后、腺瘤术后、甲状腺乳头状癌术后。入选标准:常规超声发现甲状腺结节,病灶最大径大于 0.5 cm(因受到颈动脉搏动和呼吸的影响,超声造影时太小的病灶难以保持同一层面)。排除标准:CEUS 禁忌证(怀孕、哺乳期或年龄小于 18 岁)。4 例患者手术前退出,未获得病理结果;1 例患者 CEUS 资料损坏。95 例患者共 104 个结节最终纳入研究,其中男 21 例(22.11%),女性 74 例(77.89%),年龄 19~80 岁,平均(44.2±13.3)岁;平均发病时间 20 个月(2 天~15 年)。本研究获得北京协和医院伦理委员会批准,患者均在超声造影前签署知情同意书。

**1.2 仪器与超声造影剂** 灰阶与彩色多普勒成像采用 Philips HDI-5000 和 iU22 型超声诊断仪, L12-5 探头。选择仪器预设的甲状腺检查条件。CEUS 采用 Philips HDI-5000 型超

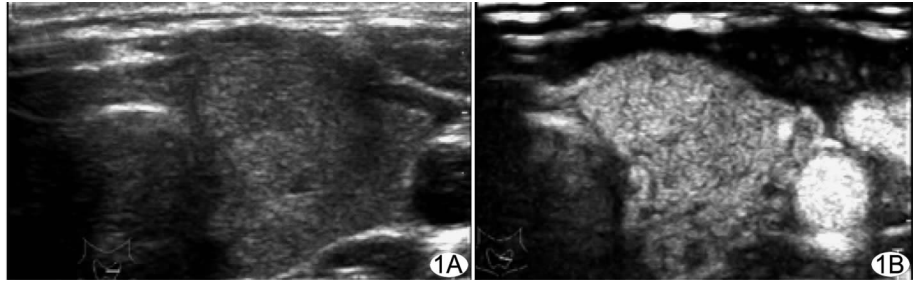


图 1 均匀增强模式 患者女,43 岁,甲状腺大部分切除术后,左叶发现结节 A. 颈部横切显示左叶内中等回声,大小约 1.6 cm×1.7 cm; B. 超声造影显示结节呈均匀增强,与周围腺体分界不清

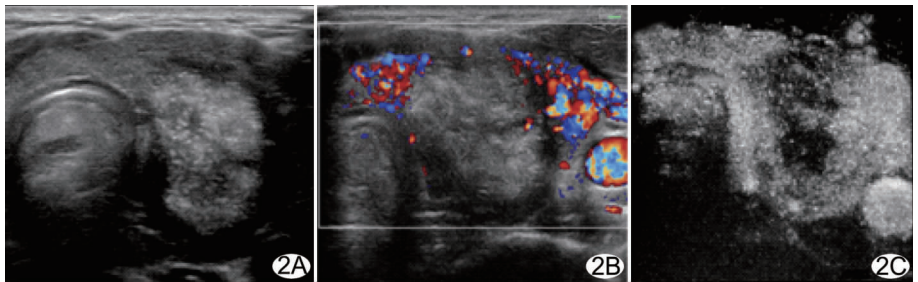


图 2 不均匀增强模式 患者女,28 岁,发现颈部增粗 2 年 A. 颈部横切显示左叶低回声,大小约 2.5 cm×2.1 cm,形态不规则,内部多量点状强回声; B. 彩色多普勒显示低回声周边较丰富血流信号; C. 超声造影显示周边多量微泡进入,内部分布不均。病理:甲状腺乳头状癌

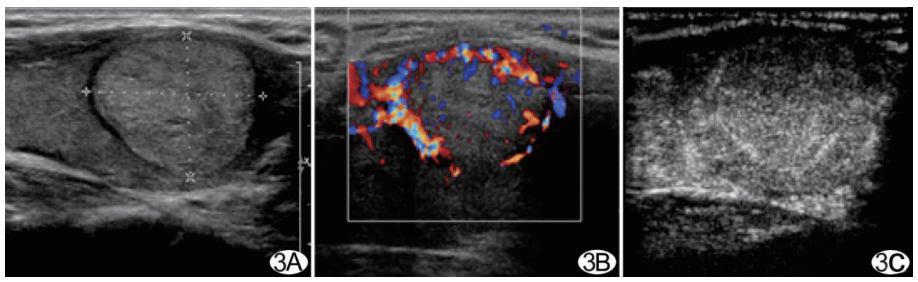


图 3 环状增强模式 患者女,59 岁,体检发现甲状腺内结节 A. 甲状腺左叶纵切,左叶中等回声,大小约 2.3 cm×1.9 cm,周边有细晕; B. 彩色多普勒显示周边血流环绕; C. 超声造影显示结节迅速增强,周边出现环状细带状增强。病理:甲状腺滤泡腺瘤

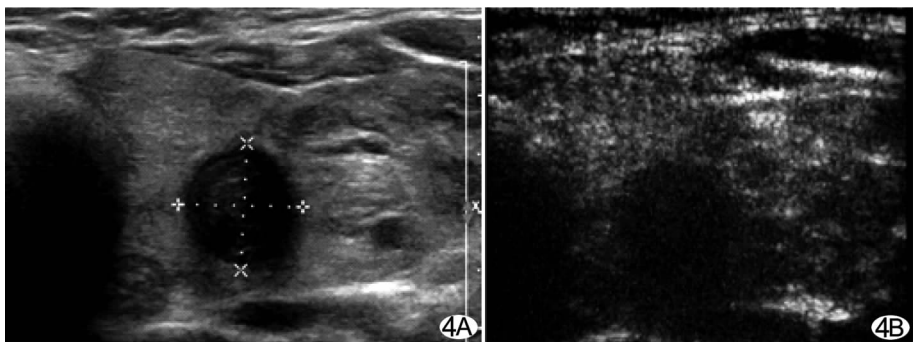


图 4 无增强模式 患者女,44 岁,发现甲状腺左叶内实性结节 A. 颈部横切显示左叶内低回声,大小约 1.5 cm×1.7 cm,边界清,内部回声不均; B. 超声造影显示无增强

声诊断仪, L7-4 探头及 iU22 型超声诊断仪, L8-4 探头。选择仪器预设的甲状腺 CEUS 检查条件。机械指数(MI)0.05~0.08。Compress33~35, DSR(Middle)。参数设定后,保持不

变。超声造影剂采用声诺维(SonoVue),使用前将 5 ml 生理盐水注入 SonoVue 冻干粉末中,用力反复震荡,形成白色 SF<sub>6</sub> 混悬微泡。

1.3 检查方法 首先使用常规灰阶显像方式对甲状腺、周围组织及颈部淋巴结进行纵切、横切及斜切扫查。选择最有可能是恶性的结节或最大结节的最大切面,固定探头,切换至超声造影成像模式。单点聚焦置于病灶所在部位以下水平。用标准 21G 套管针穿刺患者外周静脉建立通道,振荡混匀造影剂后立即抽取 1.2 ml 快速注入,随即冲注生理盐水 2.0 ml。同时启动计时器,尽量保持观察切面不变,连续实时观察病灶的动态灌注过程,观察时间≥3 min。静态及动态图像以 DCOM 格式存入设备内置硬盘、磁光盘中。图像资料按随机顺序编码。超声报告明确标识造影病灶大小、部位、形态,并与手术医生、病理医生沟通确认,确保手术病灶与病理观察病灶对应。

1.4 图像分析 由两位从事甲状腺超声诊断工作五年以上的医生离机独立分析常规超声和 CEUS 静态、动态图像,并记录结果,对于意见不同的病例,讨论后得出最终判断。根据灰阶表现,将结节分为囊性(整个结节除囊壁外,内部均为无回声)、囊实性(结节内无回声和其他类型回声并存)、实性(结节内没有无回声)。根据 CEUS 表现,分为均匀增强(即在增强达峰时结节呈均匀弥漫增强,图 1)、不均匀增强(在增强达峰时结节部分增强或微泡分布不均匀如条索状、斑点状等,图 2)、环状增强(造影过程中结节周边出现高亮度环状回声,厚薄均匀,边界整齐,回声强度高于周边实质和结节内部,一旦周边出现环状增强结构,则增强模式定义为环状增强,无论内部微泡是否出现、均匀分布或不均匀分布,见图 3)和无增强(病灶内无微泡进入,图 4)。

1.5 病理学诊断 由 1 位具有 5 年以上工作经验的甲状腺病理学医生在不知道患者的临床表现及超声诊断情况下,对所有手术切除的甲状腺病灶切片独立观察后做出诊断。诊断按照 WHO(2003)标准<sup>[10]</sup>。

1.6 统计学分析 采用 SPSS 11.0 统计软件进行统计学分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用 *t* 检验。计数资料采用  $\chi^2$  检验,Fisher 精确概率法,Kappa 一致性检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 甲状腺病理诊断 手术切除的 104 个甲状腺结节中,良性 53 个,恶性 51 个。良性病变的大小为(0.90~5.00)cm,平均(2.49±0.87)cm;恶性病变的大小为(0.90~8.00)cm,平均(2.56±1.35)cm( $P=0.50$ )。病理类型见表 1。

表 1 105 个甲状腺结节的病理诊断结果

病灶性质	病理诊断	病灶数(%)
良性	结节性甲状腺肿	44(83.02)
	腺瘤	7(13.2)
	缝线肉芽肿	1(1.89)
	桥本甲状腺炎	1(1.89)
恶性	乳头状癌	47(92.16)
	髓样癌	3(5.89)
	转移癌	1(1.96)

2.2 甲状腺结节的超声造影增强模式及其诊断价值 两位观察者对 96.15%(100/104) 结节超声造影模式判断一致。不一致处包括均匀增强、不均匀增强、环状增强。Kappa 值 0.93。经讨论取得一致意见。104 例甲状腺病变的增强模式见表 2。

表 2 甲状腺结节的超声造影增强模式(个)

病灶性质	病理诊断	均匀增强	不均匀增强	环状增强	无增强
良性	结节性甲状腺肿	3	3	37	1*
	腺瘤	—	—	7	—
	炎症	1	1	—	—
恶性	乳头状癌	2	44	1	—
	转移癌	—	—	1	—
	髓样癌	1	1	1	—

注: $\chi^2=71.20, P < 0.001$ ; \*: 1 个无增强结节病理结果为结节性甲状腺肿合并陈旧性出血

甲状腺良恶性结节的增强模式总体上有差别(表 2)。良性结节 83.02%(44/53)为环状增强。利用环状增强诊断甲状腺良性结节,敏感度 83.02%,特异度 94.12%,阳性预测值 93.62%,阴性预测值 84.21%,准确率 88.46%。恶性结节 88.24%(45/51)为不均匀增强。利用不均匀增强诊断甲状腺恶性结节,敏感度 88.24%,特异度 92.45%,阳性预测值 91.84%,阴性预测值 89.09%,准确率 90.38%。

2.3 甲状腺良恶性结节的内部回声构成与造影增强模式 1 个囊性病灶,为结节性甲状腺肿合并出血及囊性变,CEUS 表现为单纯环状增强。41 个囊实性病灶中,31 个为良性,10 个为恶性。87.10%(27/31) 良性囊实性病灶为环状增强。80.00%(8/10) 恶性囊实性病灶为不均匀增强。62 个实性结节中 21 个为良性,41 个为恶性。76.19%(16/21) 良性实性病灶为环状增强,90.24%(37/41) 恶性实性病灶为不均匀增强(表 3、4)。

表 3 甲状腺良性结节内部回声构成与造影增强模式的对应关系(个)

结节分类	均匀增强	不均匀增强	环状增强	无增强
囊性	0	0	1	0
囊实性	3	1	27	0
实性	1	3	16	1

表 4 甲状腺恶性结节内部回声构成与造影增强模式的对应关系(个)

结节分类	均匀增强	不均匀增强	环状增强	无增强
囊性	0	0	0	0
囊实性	0	8	2	0
实性	3	37	1	0

CEUS 环状增强诊断甲状腺良性囊实性结节的敏感度 87.10%,特异度 80.0%,阳性预测值 93.10%,阴性预测值 66.67%,准确率 85.37%;诊断甲状腺良性实性结节的敏感度 76.19%,特异度 97.56%,阳性预测值 94.12%,阴性预测

值 88.89%，准确率 90.32%。不均匀增强诊断甲状腺恶性囊实性结节的敏感度 80.00%，特异度 96.77%，阳性预测值 88.89%，阴性预测值 93.75%，准确率 92.68%；诊断甲状腺恶性实性结节的敏感度 90.24%，特异度 85.71%，阳性预测值 92.50%，阴性预测值 81.82%，准确率 88.71%。

### 3 讨论

注入 SonoVue 造影剂后，正常甲状腺表现为快速均匀一致增强。甲状腺结节形成后，正常的血管结构以及微血管灌注状态发生改变，出现异于正常实质的增强表现<sup>[9]</sup>。本研究根据甲状腺结节内部微泡分布，将增强模式分为均匀增强、不均匀增强、环状增强和无增强四类。

CEUS 环状增强对于诊断良性结节具有重要帮助。83.02% 的甲状腺良性结节表现为环状增强，以环状增强作为良性病变的诊断标准，敏感度 (83.02%) 和特异度 (94.12%) 较高，推测结节周边的环状增强可能与结节周边的血管环、富含血管的包膜以及局部受压的甲状腺实质内血管较丰富有关，其相对应的病理结构基础有待进一步研究。甲状腺恶性结节最常见的增强模式为不均匀增强，占 88.24%。以不均匀增强作为恶性结节的诊断标准，敏感度 (88.24%) 和特异度 (92.45%) 亦较高。

囊实性结节多为良性病变，文献报道约 14%<sup>[4]</sup>。本组囊实性结节中恶性结节占 24.39% (10/41)。常规超声诊断囊实性结节良恶性有时具有一定难度；CEUS 可提供灰阶和多普勒以外的微血管信息，如果在囊实性结节的周边出现环状增强，则良性的可能性增大，出现不均匀增强，则恶性的可能性增大。当囊实性结节为不均匀增强时，推荐对实性部分进行细针穿刺细胞学活检。另外，应当指出的是，当囊实性结节的囊性成分为小的 1~2 mm 的裂隙状结构时，CEUS 常表现为均匀增强。本研究中 3 例囊实性结节皆因囊性成分小而且分散，表现为均匀增强。

实性结节常为恶性结节<sup>[11-12]</sup>，本研究中，66.13% (41/62) 实性结节为恶性。研究实性结节的超声造影具有非常重要的意义。与 Bartolotta 等<sup>[9]</sup> 研究结果相同，本组发现甲状腺实性结节具有多种增强方式。由于甲状腺超声造影目前处于初步探索研究阶段，文献中造影模式的分类尚未见统一标准，很难对不同的研究进行比较；但对于无增强模式的定义基本相同，即造影剂进入前后病变局部无微泡回声。本组恶性实性结节均有微泡进入，仅 1 例良性实性结节表现为无增强，病理为结节性甲状腺肿合并大量纤维化和陈旧性出血；而 Bartolotta 等<sup>[9]</sup> 的 13 例恶性结节中，4 例无增强，这种差别可能是造影软件进步以及微泡检测敏感度提高所致，而本研究在造影时尽量避开大的钙化切面可能也提高了对结节内部微泡的检出能力。

良恶性结节增强模式的差别可能反映良恶性灌注水平的

差异。推测其机制，可能由于恶性结节生长更具有异质性，结节内部血供分布不均衡，局部丰富和局部缺乏同时存在，导致不均匀增强。

本研究表明，甲状腺良恶性结节的 CEUS 增强模式均存在不同，特别是环状增强对诊断良性结节有重要帮助，而不均匀增强对诊断恶性结节有帮助。甲状腺结节的四种 CEUS 增强模式较易识别，便于推广使用。本组结果初步表明超声造影对于鉴别甲状腺良恶性结节具有重要作用，还有待大样本、多中心研究的验证。

### [参考文献]

- [1] Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value to ultrasound and color-Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(5): 1941-1946.
- [2] 张春梅, 吴长君, 张雪菊, 等. 超声在甲状腺良恶性结节诊断中的应用. *中国医学影像技术*, 2007, 27(3): 385-387.
- [3] 张波, 姜玉新, 戴晴, 等. 甲状腺结节灰阶和彩色多普勒超声特征的 Logistic 回归分析. *中华超声影像学杂志*, 2008, 17(12): 1061-1065.
- [4] Jun Peter, Chow LC, Jeffrey RB, et al. Pictorial essay: the sonographic features of papillary thyroid carcinomas. *Ultrasound Q*, 2005, 21(1): 39-45.
- [5] Catalano O, Nunziata A, Lobianco R, et al. Real-time harmonic contrast material-specific US of focal liver lesions. *Radiographics*, 2005, 25(2): 333-349.
- [6] 王芬, 李开艳, 邓远, 等. 超声造影对肝脏小占位病变的诊断价值. *中国介入影像与治疗学*, 2009, 6(3): 199-202.
- [7] 梁媛, 郭君, 严剑英, 等. 实时超声造影诊断肝脏局限性脂肪缺失和脂肪浸润. *中国介入影像与治疗学*, 2009, 6(4): 314-316.
- [8] Averkiou M, Powers J, Skyba D, et al. Ultrasound Contrast Imaging Research. *Ultrasound Q*, 2003, 19(1): 27-37.
- [9] 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.
- [10] Delellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, et al. Pathology and genetics of tumors of endocrine organs. World health organization classification of tumors. Lyon: International Agency for Research on Cancer Press, 2004: 49-133.
- [11] 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.
- [12] Lannuccilli JD, Cronan JJ, Monchik JM. Risk for malignancy of thyroid nodules as assessed by sonographic criteria: the need for biopsy. *J Ultrasound Med*, 2004, 23(11): 1455-1464.