

Spalvinė doplerografija diagnozuojant nečiuopiamus skydliaukės piktybinius mazgus

Color Doppler sonography in the diagnostic of nonpalpable thyroid cancer

Edita Mišeikytė Kaubrienė, Albertas Ulys

Vilniaus universiteto Onkologijos institutas, Santariškių g. 1, LT-08660 Vilnius

El. paštas: emkaubriene@yahoo.com

Institute of Oncology, Vilnius University, Santariškių str. 1, LT-08660 Vilnius, Lithuania

E-mail: emkaubriene@yahoo.com

Įvadas / tikslas

Realaus laiko pilkos skalės ultragarsinio tyrimo duomenys suteikia galimybę įtarti skydliaukės vėžį, o spalvinės doplerografijos vaidmuo diagnozuojant skydliaukės vėžį išlieka neaiškus. Šio darbo tikslas yra nustatyti, ar realaus laiko pilkos skalės ultragarsinis tyrimas ir spalvinė doplerografija gali būti naudinga diagnozuojant piktybinius ir nepiktybinius skydliaukės mazgus.

Ligoniai ir metodai

Tiriamuoju laikotarpiu atlikto 184 nečiuopiamų skydliaukės mazgų (mazgo skersmuo <1,5 cm) ultragarsu kontroliuojamos plonos adatos aspiracinės biopsijos. Į tyrimą buvo įtraukti tie ligoniai, kuriems diagnozuoti nečiuopiami skydliaukės mazgai turėjo echosemiotinių piktybiškumo požymių. Prieš atliekant ultragarsu kontroliuojamą plonos adatos aspiracinę biopsiją, nečiuopiami skydliaukės mazgai buvo ištirti spalvinės doplerografijos metodu. Šie mazgai pagal vaskuliarizacijos pobūdį sugrupuoti į keturias grupes – nuo avaskulinių mazgų iki mazgų, turinčių intensyvią kraujotaką. Pooperacinis histologinis tyrimas buvo atliktas 85 pacientams.

Rezultatai

Nečiuopiamų skydliaukės mazgų spalvinės doplerografijos duomenys palyginti su pooperaciniais histologiniais duomenimis. Atlikus 184 nečiuopiamų skydliaukės mazgų ultragarsu kontroliuojamas plonos adatos aspiracines biopsijas, 48 ligoniams pooperaciniu histologiniu tyrimu nustatytas skydliaukės vėžys, 37 atvejais skydliaukės pakitimai buvo nepiktybiniai. Piktybiniais nečiuopiamiems skydliaukės mazgams būdingesnė intranodulinė ir perinodulinė kraujotaka ($p = 0,026$ pagal χ^2 kriterijų).

Išvada

Nečiuopiami piktybiniai skydliaukės mazgai dažniau nei nepiktybiniai būna hipoechogeniniai, tolygios struktūros, turintys intranodulinę ir perinodulinę kraujotaką.

Pagrindiniai žodžiai: skydliaukės mazgai, skydliaukės vėžys, ultragarsinis tyrimas, spalvinė doplerografija, ultragarsu kontroliuojama plonos adatos biopsija

Background / Objective

Several gray scale sonographic characteristics have been found to be highly suggestive of thyroid cancer, but the role of color Doppler sonography in the evaluation of a thyroid nodule for malignancy has not been defined. The purpose of this study was to determine whether gray scale and color Doppler sonography can be used to diagnose or exclude malignancy in a thyroid nodule.

Patients and methods

184 patients with nonpalpable thyroid nodules (diameter less than 1.5 cm) were studied by means of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy. Patients were included in the study on the basis of sonographical features implicating a possible malignant nature of nodules. We obtained color Doppler images of nonpalpable thyroid nodules undergoing ultrasound-guided fine-needle aspiration. The color Doppler appearance of nonpalpable thyroid nodule was graded from I for no visible flow through IV for extensive internal flow. Of the studied patients, 85 underwent subsequent surgery with histological examination of obtained specimens.

Results

Characteristic Doppler-sonographical features of nonpalpable thyroid nodules were analysed taking into consideration their histological form. There were 184 nonpalpable thyroid nodules sampled, of which 48 were malignant (all confirmed at surgery), and 37 were benign. Benign nonpalpable nodules frequently had extranodular blood flow, whereas malignant thyroid nodules frequently had intra- and perinodular blood flow ($p = 0.026$ of the chi-square test).

Conclusions

Small nonpalpable malignant thyroid nodules more frequently are visualized as hypoechoic and solid in comparison with non-malignant small thyroid nodules. A characteristic Doppler-sonographical feature of small malignant thyroid nodules is intra- and perinodular blood flow.

Key words: thyroid nodules, thyroid cancer, ultrasound, color Doppler sonography, ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy

Įvadas

Pastarųjų metų ultragarsinių technologijų laimėjimai iš esmės pakeitė onkologinių ligų diagnostiką. Modernios ultragarsinės sistemos ne tik palengvina diagnozuoti ankstyvų stadijų vėžį, bet ir leidžia įvertinti naviko biologinį aktyvumą, suteikia galimybę kontroliuoti naviko atsaką į gydymą. Reikšmingiausi ultragarsinių tyrimų laimėjimai navikų diagnostikai yra Doplerio reiškinių pritaikymas ir harmoninis vaizdavimas realaus laiko pilkos skalės vaizdais, ultragarsinių kontrastinių preparatų pritaikymas klinikinėje praktikoje. Dopleriniai tyrimai suteikia galimybę vaizdinti naviko kraujotaką.

Pakitusi vaskuliarizacija yra būdingas naviko bruožas. Naviko kraujagyslės turi sudėtingą tinklinę struk-

tūrą, kuriai būdingi dauginiai aštrūs linkiai, jungtys tarp šalia esančių arterijų bei arterijų ir venų, arteriolių raumeninio sluoksnio ir kapiliarų tinklo sunykimas, lemiantis sumažėjusį rezistentiškumą. Šios struktūrinės kraujagyslių ypatybės daro įtaką kraujotakos greičiui bei turbulentiškumui, tai ir lemia būdingą ultragarsinį piktybinio naviko kraujotakos vaizdą [1, 2].

Realaus laiko pilkos skalės skydliaukės mazgų ultragarsinis tyrimas suteikia daug informacijos apie mazgo prigimtį. Manoma, kad echosemiotiniai piktybiškumo požymiai – mazgo hipoechogeniškumas, neaiškios mazgo ribos, mikrokalcinatai – leidžia įtarti piktybinį skydliaukės mazgą bei atlikti plonos adatos aspiracinę biopsiją. Tačiau nė vienas echosemiotinis

piktybiškumo požymis nėra pakankamas diferencijuojant piktybinius ir nepiktybinius skydliaukės mazgus. Spalvinės doplerografijos tyrimų duomenys diagnozuojant skydliaukės vėžį yra prieštaringi. Vienos tyrėjų grupės nenurodo spalvinės doplerografijos reikšmės diagnozuojant skydliaukės vėžį, kitos – aktyvią intranodulinę kraujotaką sieja su mazgo piktybiškumu [3–6].

Naudojant spalvinį ir galios doplerį piktybinių ir nepiktybinių skydliaukės mazgų diferenciacijai, vertinami šie požymiai: vaskuliariškumas, naviko kraujagyslių pasiskirstymas (nėra, marginalinis, periferinis, centrinis), naviko kraujagyslių pobūdis (netaisykliną struktūra, nutrūkstumumas) [7, 8].

Šio darbo tikslas – nustatyti skydliaukės mazgo vaskuliariškumo kaip savarankiško echosemiotinio piktybiškumo požymio diagnostinę vertę nečiuopiamo skydliaukės vėžio diagnostikai.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Darbas atliktas 1997–2002 metais Vilniaus universiteto Onkologijos instituto (tuometinio Lietuvos onkologijos centro) Ultragarosinių tyrimų laboratorijoje. Šiuo laikotarpiu atlikta 18 231 ultragarosinis skydliaukės tyrimas bei 1086 skydliaukės mazgų ultragarosu kontroliuojamos plonos adatos aspiracinės biopsijos (čiuopiami ir nečiuopiami bet kokio skersmens mazgai). Tolesnei analizei į tiriamųjų grupę atrinkti pacientai, kuriems skydliaukės ultragarosiniu tyrimu nustatyti ir ultragarosu kontroliuojant punktuoti mazgai atitiko šiuos įtraukimo į tyrimą kriterijus: skydliaukės mazgai, kurių dydis iki 1,5 cm skersmens; pavieniai ar dauginiai skydliaukės mazgai, kuriems ultragarosu aptiktas bent vienas iš šių požymių: hipoechogeniniai mazgai, kurių tankis artimas raumens audinio tankiui; nelygūs mazgo kontūrai; neaiškios mazgo ribos; kalcinatai mazguose. Į tiriamųjų grupę nebuvo įtraukti pacientai, kuriems skydliaukėje rasti: čiuopiami ar didesni kaip 1,5 cm skersmens mazgai; mažesni nei 1,5 cm skersmens mazgai, neturintys echosemiotinių įtariamo piktybiškumo požymių.

Ultragarosu kontroliuojama plonos adatos aspiracinė biopsija (UG AB) atlikta 184 pacientams, turintiems nečiuopiamų skydliaukės mazgų. Tirtų asmenų amžiaus vidurkis – $54,67 \pm 12,89$ metų (vidurkis

\pm standartinis nuokrypis). Tarp tirtų pacientų buvo 150 moterų ir 34 vyrai. Tyrimas atliktas ultragarosiniu aparatu „Voluson 730“ (Kretztechnik AG) su SP 6–12 plačiajuosčiu linijiniu 5,0; 6,0; 7,5 Mhz davikliu. Specialūs punkciniai davikliai nenaudoti. Punktuota 21Ga adatomis, kurių ilgis 4,0 cm. Aspiracijai naudoti 20 ml švirkštai.

Statistinis duomenų apdorojimas

Tolydžių kintamųjų matavimo rezultatai pateikiami kaip vidurkis \pm standartinis nuokrypis ($M \pm SD$). Stjudento t-testas (*two-sided Student's t test*) nepriklausomoms imtims buvo naudotas šiems rezultatams palyginti tarp grupių. Statistinio reikšmingumo riba buvo laikomas $p < 0,05$. Kategoriniams duomenims įvertinti buvo naudojamas χ^2 kriterijus arba dvipusis Fišerio testas. Statistinė duomenų analizė atlikta statistinės analizės programa STATISTICA 5.0.

Rezultatai

Prieš atliekant nečiuopiamo skydliaukės mazgo ultragarosu kontroliuojamą plonos adatos aspiracinę biopsiją 93 pacientams, mazgas buvo ištirtas spalviniu dopleriu. Buvo palyginti 52 pacientų doplerinių ultragarosinių tyrimų rezultatai su pooperacinio histologinio tyrimo duomenimis. Pagal vaskuliarizaciją skydliaukės mazgai suskirstyti į šiuos tipus: I – avaskuliniai mazgai; II – mazgai tik su ekstranoduline vaskuliarizacija; III – mazgai su intranoduline ir perinoduline vaskuliarizacija.

Dopleriniais ultragarosiniais metodais (spalviniu dopleriu) įvertintų nečiuopiamų skydliaukės mazgų vaskuliarizacijos palyginimas su pooperaciniais histologinio tyrimo duomenimis pateikiamas lentelėje.

Naudojant χ^2 kriterijų 2×3 lentelei, patikrinta hipotezė, ar skiriasi piktybinių ir nepiktybinių mazgų spalvinės doplerografijos duomenys. Remiantis šios lentelės duomenimis, $\chi^2 = 4,98$, laisvės laipsnių skaičius $df = 2$; $0,05 < p < 0,1$. Taigi nustatyta piktybinių ir nepiktybinių skydliaukės mazgų spalvinio doplerinio vaizdo skirtumo tendencija. Lyginant skydliaukės mazgus, kurių vaskuliarizaciją pavyko vaizdinti, t. y. neįtraukiant į analizę avaskulinių mazgų, gautas statistiškai reikšmingas skirtumas tarp pikty-

Lentelė. Skydliaukės mazgų vaskuliarizacijos palyginimas su pooperaciniais histologinio tyrimo duomenimis

Spalvinė doplerografija Histologinis tipas	Avaskulinis mazgas	Intranodulinė ir perinodulinė vaskuliarizacija	Ekstranodalinė vaskuliarizacija	Iš viso
Nepiktybiniai pakitimai	4	14	3	21
Piktybiniai pakitimai	1	11	19	31
Iš viso	5	25	22	52

binių ir nepiktybinių mazgų doplerinio vaizdo ypatumų: ekstranodulinė kraujotaka dažniau registruojama nepiktybiniuose mazguose, o intranodulinė ir perinodulinė kraujotaka – piktybiniuose mazguose ($p = 0,026$ pagal χ^2 kriterijų ir $p = 0,054$ pagal dvišį Fišerio testą).

Diskusija

Tobulinant ultragarsines navikų vizualizacijos priemones, ieškoma navikams būdingų ypatybių, kurios skirtų juos nuo nepakitusių audinių. Vienas iš navikų skiriamųjų bruožų yra pasikeitusi jų vaskuliarizacija [1]. Pastaruoju metu vis labiau domimasi navikų kraujagyslių specifinėmis morfologinėmis ir funkcinėmis ypatybėmis. Piktybiniam navikams būtina neovaskuliarizacija, jeigu jų skersmuo viršija 1 mm [1]. Naujos kraujagyslės susiformuoja atsišakojant gretimoms nepakitusioms kraujagyslėms, kurios yra stimuliuojamos naviko sekretuojamų angiogenezinių veiksnių. Naujos kraujagyslės penetruoja naviką iš jo periferijos. Šis naujas kraujagyslių tinklas gausus, o pačios kraujagyslės yra morfologiškai nevienalytės. Nėra visiškai aišku, ar šie bruožai yra būdingi tik piktybinei neovaskuliarizacijai. Sergant kai kuriomis lėtinėmis uždegiminėmis ligomis, taip pat gali atsirasti morfologiškai pakitusių kraujagyslių, be to, panaši gali būti placentos vaskuliarizacija. Navikų kraujagyslės aiškiai skiriasi nuo nepakitusių audinio kraujagyslių. Kartu su struktūriniais pokyčiais navikinėms kraujagyslėms būdingi tam tikri funkciniai pokyčiai. Normalus lygiųjų raumenų sluoksnis, kuris paprastai kontroliuoja visų kraujagyslių spindį (ypač arteriolių, nuo kurių priklauso vazomotorinis tonusas), naviko kraujagyslėse yra nepakankamai susiformavęs ir dėl to perfuzijos kontrolė yra neefektyvi. Navikinių kraujagyslių endo-

telio funkcijos sutrikusios, dėl to padidėja kraujagyslių pralaidumas ir didelio molekulinio svorio medžiagos lengvai difunduoja į intersticinius audinius. Dėl šios difuzijos navikams būdingas didelis onkocinis slėgis gali būti pasiskirstęs netolygiai. Navikuose susidaro pakitusios struktūros kraujagyslinis medis be normalios vazomotorinės kontrolės, su daugybe jungčių, didinančių naviko kraujotaką. Kita vertus, aukštas intersticinis spaudimas gali sumažinti kraujotaką. Atskirų naviko dalių kraujotaka gali būti padidėjusi ar sumažėjusi. Naviko kraujotakos heterogeniškumas rodo jo histologinį heterogeniškumą. Šie naviko vaskuliarizacijos ypatumai gali būti vaizdinami ultragarsu, naudojant spalvinę doplerografiją, nors klasikinė naviko neovaskuliarizacijos tyrimo priemonė yra angiografija. Tačiau angiografija negali parodyti funkcinį pokyčių. Vienintelis piktybinio naviko kraujagyslių bruožas, kuris nepakankamai gerai vaizdinamas ultragarsiniais tyrimais, yra padidėjęs endotelio pralaidumas. Atliekant angiografiją, padidėjęs endotelio pralaidumas lemia intersticinį kontrastinės medžiagos užsilikimą. Tiriant ultragarsiniais metodais šio reiškinio nebūna, nes ultragarsinės kontrastinės medžiagos mikroburbuliukai yra 2–7 mkm skersmens ir negali išeiti iš kraujagyslių spindžio. Tai yra mikroburbuliukai nedifunduoja į intersticinį tarpą, kitaip nei rentgeno bei magnetinio rezonanso kontrastinės medžiagos [1].

Neovaskuliarizacija yra ne tik svarbiausias naviko augimą kontroliuojantis veiksnys, bet ir turi įtakos metastazavimo procesui. Tokie navikai yra linkę metastazuoti ne tik dėl to, kad pakitusios struktūros kraujagyslės yra lengviau penetruojamos nei nepakitusios, bet ir dėl to, kad didelė skysčių tėkmė į audinius lemia padidėjusį limfinį drenažą. Įrodyta, kad naviko vaskuliarizacija yra nepriklausomas jo agresyvumo

žymuo. Dauguma gydymo metodų onkologijoje veikia neovaskuliarizaciją, todėl kraujagyslių pakitimų stebėjimas galėtų suteikti informacijos apie naviko atsaką į gydymą [9].

Spalvinės doplerografijos bei realaus laiko pilkos skalės ultragarsinių tyrimų duomenys suteikia galimybę nustatyti punkcinės biopsijos vietą, todėl padidėja skydliaukės vėžio diagnostikos tikslumas [10–12]. Nors nėra aiškios koreliacijos tarp spalvinio doplerio vaizdo ypatumų ir histologinės naviko struktūros, tačiau spalvinė doplerografija gerokai padidina ultragarsinės diagnostikos tikslumą, palyginti su įprastiniu pilkos skalės ultragarsiniu vaizdu [10, 12, 13]. Spalvinė doplerografija gali padėti atskirti izoechogeninius mazgus nehomogeniškae skydliaukės audinyje [11, 14].

Lyginant skydliaukės mazgų spalvinės echografijos duomenis su branduolinės scintigrafijos duomenimis paaiškėjo, kad daugumoje „šaltų“ mazgų bu-

vo periferinė kraujotaka, bet neužfiksuota kraujotakos centrinėse mazgo dalyse. Daugumoje „karštų“ mazgų registruojama ir vidinė kraujotaka [10, 13].

Palyginę nečiuopiamus skydliaukės mazgus, kurių vaskuliarizaciją pavyko vaizdinti, t. y. neįtraukę į analizę avaskulinių mazgų, mes nustatėme, kad ekstranodulinė kraujotaka dažniau registruojama nepiktybiniuose mazguose, o intranodulinė ir perinodulinė kraujotaka būdingesnė piktybiniams mazgams. Literatūroje nurodoma, kad apie 90% skydliaukės karcinomų būdinga intranodulinė ir perinodulinė vaskuliarizacija [4–6, 14].

Išvados

Nečiuopiami piktybiniai skydliaukės mazgai dažniau nei nepiktybiniai būna hipoechogeniniai ir tolygios struktūros. Piktybiniams nečiuopiamiems skydliaukės mazgams būdingesnė intranodulinė ir perinodulinė kraujotaka.

LITERATŪRA

1. Cosgrove D. Microbubble enhancement of tumour neovascularity. *Eur Radiol* 1999; 9 (Suppl. 3): 413–414.
2. Giuseppetti GM, Baldassarre S, Marconi E. Color Doppler sonography. *Eur J Radiol* 1998; 27 Suppl 2: S254–8.
3. Rago T, Vitti P, Chiovato S, et al. Role of conventional ultrasonography and color flow-Doppler sonography in predicting malignancy in „cold“ thyroid nodules. *Eur J Endocrinol* 1998; 138: 41–46.
4. Cerbone G, Spiezia S, Colao A, et al. Power Doppler improves the diagnostic accuracy of color Doppler ultrasonography in cold thyroid nodules: follow-up results. *Horm Res* 1999; 52: 19–24.
5. Papini E, Gugliemi R, Bianchini A, et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(5): 1941.
6. Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, et al. Can color Doppler sonography aid in the prediction of malignancy of thyroid nodules? *J Ultrasound Med* 2003; 22: 127–131.
7. Naruo K, Miyamoto Y, Tada S. Diagnosis of thyroid nodules by Doppler ultrasonography: a comparison between color Doppler and power Doppler ultrasonography. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi* 1999; 59(1): 3–11.
8. Messina G, Viceconti N, Trinti B. Echotomography and color-Doppler in the diagnosis of thyroid carcinoma. *Ann Ital Med Int* 1996; 11(4): 263–7.
9. Lagalla R, Caruso G, Finazzo M. Monitoring treatment response with color and power Doppler. *Eur J Radiol* 1998; 27 Suppl 2: S149.
10. Garretti L, Gallo N, Balma E, et al. Integration of B-mode and color Doppler ultrasonography in the preoperative diagnosis of thyroid lesions. Preliminary experience in 91 cases. *Minerva Chir* 1997; 52(6): 783–8.
11. Clark KJ, Cronan JJ, Scola FH. Color Doppler sonography: anatomic and physiologic assessment of the thyroid. *J Clin Ultrasound* 1995; 23(4): 215–23.
12. Tamsel S, Demirpolat G, Erdogan M, et al. Power Doppler US patterns of vascularity and spectral Doppler US parameters in predicting malignancy in thyroid nodules. *Clin Radiol* 2007; 3: 245–51.
13. Rago T, Di Coscio G, Basolo F, et al. Combined clinical, thyroid ultrasound and cytological features help to predict thyroid malignancy in follicular and Hurthle cell thyroid lesions: results from a series of 505 consecutive patients. *Clinical Endocrinology* 2007; 66: 13–20.
14. Lyshchik A, Moses R, Barnes S L, et al. Quantative Analysis of tumor vascularity in benign and malignant solid thyroid nodules. *J Ultrasound Med* 2007; 26: 837–846.

Gauta: 2007-08-27

Priimta spaudai: 2007-10-01