

超声检查评估分化型甲状腺癌颈部转移淋巴结的研究进展

田艳, 马姣姣, 席雪华, 张波*

中日友好医院 超声医学科, 北京 100029

摘要: 颈部转移性淋巴结的准确评估对分化型甲状腺癌(DTC)患者的风险分期、治疗及预后均有重要意义, 超声检查是颈部淋巴结评估的主要检查方法。近年来, 随着弹性成像、超声造影、超声引导下细针穿刺细胞病理学及人工智能深度学习等新技术的出现及广泛应用, 进一步提高了超声检查对DTC颈部转移性淋巴结的诊断能力。

关键词: 分化型甲状腺癌; 淋巴结转移; 超声检查

中图分类号: R445.1; R736.1 **文献标志码:** A

DOI: 10.16352/j.issn.1001-6325.2023.03.505

Progress in evaluation of cervical metastatic lymph nodes of differentiated thyroid cancer with ultrasonography

TIAN Yan, MA Jiaojiao, XI Xuehua, ZHANG Bo*

Department of Ultrasound Medicine, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China

Abstract: Accurate evaluation of cervical metastatic lymph nodes is of great significance to the risk staging, treatment and prognosis of patients with differentiated thyroid cancer(DTC). Ultrasonography is the main examination method to evaluate cervical lymph nodes. In recent years, with the emergence and extensive application of new technologies such as elastic imaging, contrast-enhanced ultrasonography, fine needle aspiration cytology and artificial intelligence, the diagnostic effectiveness of cervical metastatic lymph nodes of DTC has been further improved.

Key words: differentiated thyroid carcinoma; lymph node metastasis; ultrasonography

甲状腺癌(thyroid cancer, TC)是临床中常见的内分泌肿瘤, 发病率目前逐年上升, 已经成为发病率增长速度较快的恶性肿瘤之一^[1]。分化型甲状腺癌(differentiated thyroid carcinoma, DTC)是甲状腺癌最常见的一种组织学类型, 约占甲状腺癌的90%。颈部淋巴结转移与DTC患者复发率增高密切相关, 是疾病复发性和持续性最常见的独立危险因素^[2]。对甲状腺癌患者进行基于分区的颈部淋巴结清扫手术至关重要^[3], 术前颈部超声检查是发

现颈部淋巴结转移的首选检查方式。本文对常规超声、弹性成像、超声造影、超声引导下细针抽吸活检、人工智能深度学习等技术, 在DTC颈部转移淋巴结中的应用及进展进行探讨。

1 常规超声检查的应用

美国甲状腺协会建议^[4], 对所有因活检证实的甲状腺癌而接受甲状腺切除术的患者, 术前均需通过超声检查评估颈部淋巴结, 并作为评估复发风险

进行危险分层的一部分。

DTC 中 90% 以上为甲状腺乳头状癌 (papillary thyroid carcinoma, PTC), PTC 有明显的区域淋巴结转移的倾向^[5]。最常发生淋巴结转移的区域为靠近甲状腺的中央区。对于侧区颈部淋巴结而言, IV 区及 III 区为最常见的转移区域, II 区、V 区转移发生率相对较低, 而 I 区转移则更为罕见^[6]。然而, 有时可发生“跳跃式转移”, 即在中央区淋巴结没有转移的情况下发生侧区颈部淋巴结转移, 其发生率 1.6%~21.8%^[7], 主要与甲状腺内病灶位于甲状腺上极或峡部等因素有关。在工作中要注意进行规范的颈部淋巴结分区域检查, 防止遗漏。

淋巴结圆形 (短轴/长轴 >0.5)、囊性改变、淋巴门消失、团状高回声 (回声高于周围肌肉)、血管分布异常 (外周血流或内部及外周混合血流) 被认为转移淋巴结的可疑征象。然而, 仅仅依靠某个单独的超声特征不能诊断转移淋巴结。淋巴结指数 (短轴/长轴) >0.5 的敏感性为 24%~80%, 特异性为 71%~89%; 淋巴结内点状钙化和囊性改变的敏感性通常小于 50%, 特异性大于 90%; 淋巴门消失敏感性 88%~93%, 特异性 53%~90%; 团状高回声敏感性 55%~86%, 特异性 70%~95.5%; 异常的淋巴结血管分布特异性大于 95%, 敏感性 53%^[8-9]。基于上述因素, 术前常规超声检查并不能 100% 准确评估甲状腺癌颈部转移淋巴结。

当合并以下因素时应更加重视, 主要包括甲状腺内病灶较大 (最大直径 >6.5 mm)、多灶、甲状腺外侵犯^[10], 进行规范、多切面、仔细的颈部淋巴结扫查。同时注意与其他情况鉴别, 比如邻近的颈部正常结构 (气管软骨、肌肉、甲状旁腺等)、肉芽组织、创伤性神经瘤等。

2 超声新技术在评估甲状腺癌颈部淋巴结转移

2.1 超声造影

超声造影 (contrast-enhanced ultrasonography, CEUS) 是一种研究组织微血管灌注的技术, 有助于为甲状腺癌颈部淋巴结转移提供有价值的依据。

有多项研究认为动脉期向心性增强、混合性增强、不均匀增强、增强后较灰阶超声范围扩大是 CEUS 评估 DTC 淋巴结转移的特征性表现, 其中向

心灌注最有意义^[11-12]。文献报道动脉期向心增强对转移淋巴结具有较高的特异性 (94%) 和中等敏感性 (44%), 当向心增强和混合增强相结合时, 敏感性提高到 89%, 特异性为 71%; 不均匀增强对转移淋巴结的敏感性为 83%, 特异性为 84%^[13]。

CEUS 在评估淋巴结转移方面具有重要价值, 与常规超声联合使用可提高 DTC 颈部转移淋巴结患者术前诊断的准确性, 减少对良性淋巴结进行不必要的穿刺, 而针对淋巴结增强区域活检助于提高活检阳性率^[14]。另外, 颈部淋巴结消融治疗术后可以使用 CEUS 评估消融区域, 从而判断疗效^[15]。

2.2 超声弹性成像

超声弹性成像技术通过获得组织的弹性信息进行成像, 被广泛应用于临床。早期使用准静态方法的超声弹性成像技术应用于浅表淋巴结病变, 发现淋巴结应变指数或肌肉-淋巴结应变比 (muscle-to-lymph node strain index) 最为准确。随着超声弹性技术的发展, 不同研究及文献报道了在评估颈部转移淋巴结方面的应用。应用实时弹性成像 (real-time elastography, RTE) 技术^[16], 通过 5 种定性弹性图模式相关的评分系统, 弹性成像的特异性与准确性均高于灰阶超声, 但敏感性降低 (灰阶超声的敏感性、特异性和准确性分别为 98%、59% 和 84%, 而弹性成像的敏感性和准确性分别为 83%、100% 和 89%)。应用声辐射力脉冲成像技术 (acoustic radiation force impulse imaging, ARFI)^[17], 显示转移淋巴结的剪切波速度 (4.61 ± 2.56) m/s 高于良性淋巴结 (2.01 ± 0.95) m/s。截断值为 2.595 m/s, ROC 曲线预测转移的敏感度为 82.9%, 特异性为 93.1%。剪切波弹性成像 (shear wave elastography, SWE)^[18]联合灰阶超声对甲状腺乳头状癌的中央区淋巴结转移进行预测, 显著优于灰阶超声单独预测。

超声弹性成像技术可以通过直接测量颈部淋巴结的硬度或联合灰阶超声预测颈部淋巴结转移, 在淋巴结鉴别诊断方面可以作为常规超声检查的补充方法。但是由于较依赖检查手法的稳定性, 需要检查者进行规范操作的培训, 作为一项新技术, 其诊断标准还有待于进一步完善。

2.3 超声引导下细针穿刺抽吸细胞学检查

超声引导下细针穿刺抽吸细胞学检查 (fine needle aspiration cytology, FNAC) 依靠超声引导定位

的优势,取得细胞从而进行病理诊断,但经常出现假阴性结果。对颈部淋巴结进行细针穿刺洗脱液甲状腺球蛋白检测(thyroglobulin measurement in the needle washout after fine-needle aspiration, FNA-Tg),可以作为细针穿刺细胞学的辅助手段,提高 DTC 淋巴结转移诊断准确性。

甲状腺球蛋白(thyroglobulin, Tg)检测包括免疫测定法(immunometric assay, IMA)、放射免疫测定法(radioimmunoassay, RIA)、酶联免疫吸附试验(enzyme linked immuno sorbent assay, ELISA)、免疫放射测定(immunoradiometric assay, IRMA)和免疫化学发光测定(immunochemiluminometric assays, ICMA)。所有的分析都有不同的功能敏感性、分析间的变异性 and 干扰因素。RIA 和 IRMA 比 ELISA 更广泛地使用,因为它们具有更高的特异性。目前,没有指南推荐使用某种特定方法进行 FNA-Tg 检测,推荐使用满足灵敏度要求的测定方法,并在经过国家或国际认证的实验室进行。

到目前为止,FNA-Tg 对淋巴结转移的诊断阈值还没有达成共识,目前诊断阈值较多应用 1.0 ng/mL, FNA-Tg 与 FNAC 联合应用可提高 FNAC 诊断转移性淋巴结的敏感性^[19-20]。血清 Tg 是一个潜在的影响因素,因为在进行穿刺时,外周血中的 Tg 会污染吸入液,而血清 Tg 与滤泡细胞的存在有关,检测复发淋巴结转移的 FNA-Tg 截止值仍有争议。有研究使用了 FNA-Tg 和血清 Tg 之间的比率,以进一步提高诊断准确性。在没有甲状腺的情况下,FNA-Tg 与血清 Tg 截止比值为 1 时,诊断性能为 100%^[21]。良性淋巴结中的 FNA-Tg 假阳性很少见,除非穿刺穿过残余甲状腺组织,假阴性 FNA-Tg 可能是由于样本不足所致。

FNA-Tg 在 DTC 淋巴结转移诊断中是 FNAC 的重要补充、具有重要的应用价值,但是最佳诊断阈值、最佳的检测方法、各种干扰因素对其诊断准确性影响及取样方法,仍然需要进一步的探索和研究,以达到统一共识。

参考文献:

[1] Liu YC, Wang YZ, Zhao K, *et al.* Lymph node metastasis in young and middle-aged papillary thyroid carcinoma patients: a SEER-based cohort study [J]. BMC

2.4 深度学习

近年来,大数据与人工智能技术已经逐步应用于医疗领域,基于人工智能的影像诊断相比于医师阅片诊断,效率更高,客观性更强。

有研究利用神经网络训练了定位和鉴别转移性淋巴结计算机辅助检测与诊断(computer-aided detection and diagnosis, CAD)系统,良性淋巴结和转移淋巴结做为数据集被分为训练集、验证集和测试集。构建模型预测淋巴结恶性肿瘤的准确性、敏感性和特异性分别为 83.0%、79.5% 和 87.5%^[22]。

有文献通过机器学习算法开发针对 DTC 颈部中央区淋巴结转移的预测模型。采用临床特征、甲状腺病变的超声特征、甲状腺细针穿刺活检结合基因检测等变量来预测颈部中央淋巴结转移,构建预测模型^[23-25]。

随着规范化数据采集、数据库建立、人工智能技术的发展进步,深度学习算法不断演变,产生了很多不同的网络模型训练方式,为超声影像计算机辅助检测与诊断系统的建立提供了更多、更可靠的发展前景。

3 问题与展望

常规超声检查是颈部淋巴结评估最常用的影像检查方法,诊断特异性较高(75.9%~98.7%),但是敏感性较低(29.7%~41.4%)^[8]。FNAB 是评估颈部淋巴结转移的金标准,FNA-Tg 对于筛选可疑淋巴结对于防止漏诊及避免不必要的淋巴结穿刺至关重要。熟悉 DTC 淋巴结转移的常规超声检查特征,掌握超声造影、弹性成像的超声表现,有助于提高诊断水平,从而帮助分化型甲状腺癌治疗方案的正确制定。随着医学影像大数据的标准化进程的不断进步、规范化数据采集规模的扩大,人工智能技术与多模态超声检查结合的更加深度的结合,DTC 颈部淋巴结转移的诊断及预后预测将会发生可预见的变革,尽管目前这种变革的应用依然受到各种因素的制约。

Cancer, 2020, 20:181.doi: 10.1186/s12885-020-6675-0.

[2] Maciel J, Donato S, Simões H, *et al.* Clinical outcomes of a conservative approach in cervical lymph node metastases

- of thyroid cancer[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2021, 94: 460-465.
- [3] Mandapathil M, Lennon P, Ganly I, *et al.* Significance and management of incidentally diagnosed metastatic papillary thyroid carcinoma in cervical lymph nodes in neck dissection specimens[J]. *Head Neck*, 2019, 41: 3783-3787.
 - [4] Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, *et al.* 2015 American thyroid association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association Guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer[J]. *Thyroid*, 2016, 26: 1-133.
 - [5] Abboud B, Smayra T, Jabbour H, *et al.* Correlations of neck ultrasound and pathology in cervical lymph node of papillary thyroid carcinoma[J]. *Acta Chir Belg*, 2020, 120: 238-244.
 - [6] Wu X, Zhang L, Sun J, *et al.* Correlation between sonographic features and pathological findings of cervical lymph node metastasis of differentiated thyroid carcinoma[J]. *Gland Surg*, 2021, 10: 1736-1743.
 - [7] Attard A, Paladino NC, Lo Monte AI, *et al.* Skip metastases to lateral cervical lymph nodes in differentiated thyroid cancer: a systematic review[J]. *BMC Surg*, 2019, 18: 112. doi: 10.1186/s12893-018-0435-y.
 - [8] Liu ZM, Zeng W, Liu CP, *et al.* Diagnostic accuracy of ultrasonographic features for lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: a single-center retrospective study[J]. *World J Surg Oncol*, 2017, 15: 32. doi: 10.1186/s12957-017-1099-2.
 - [9] Giacomini CP, Jeffrey RB, Shin LK. Ultrasonographic evaluation of malignant and normal cervical lymph nodes[J]. *Semin Ultrasound CT MR*, 2013, 34: 236-247.
 - [10] Chasen NN, Wang JR, Gan Q, *et al.* Imaging of cervical lymph nodes in thyroid cancer: ultrasound and computed tomography[J]. *Neuroimaging Clin N Am*, 2021, 31: 313-326.
 - [11] Song JL, Yan T, Qiu WW, *et al.* Clinical analysis of risk factors for cervical lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: a retrospective study of 3686 patients[J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 2523-2530.
 - [12] Zhan J, Diao XH, Chen Y, *et al.* Homogeneity parameter in contrast-enhanced ultrasound imaging improves the classification of abnormal cervical lymph node after thyroidectomy in patients with papillary thyroid carcinoma[J]. *Biomed Res Int*, 2019; 9296010. doi: 10.1155/2019/9296010.
 - [13] Chen L, Chen LZ, Liu JH, *et al.* Value of qualitative and quantitative contrast-enhanced ultrasound analysis in pre-operative diagnosis of cervical lymph node metastasis from papillary thyroid carcinoma[J]. *J Ultrasound Med*, 2020, 39: 73-81.
 - [14] Luo ZY, Hong YR, Yan CX, *et al.* Utility of quantitative contrast-enhanced ultrasound for the prediction of lymph node metastasis in patients with papillary thyroid carcinoma[J]. *Clin Hemorheo Microcirc*, 2022, 80: 37-48.
 - [15] Zhou W, Chen YD, Zhang L, *et al.* Percutaneous microwave ablation of metastatic lymph nodes from papillary thyroid carcinoma: preliminary results[J]. *World J Surg*, 2019, 43: 1029-1037.
 - [16] Alam F, Naito K, Horiguchi J, *et al.* Accuracy of sonographic elastography in the differential diagnosis of enlarged cervical lymph nodes: comparison with conventional B-mode sonography[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2008, 191: 604-610.
 - [17] Meng W, Xing P, Chen Q, *et al.* Initial experience of acoustic radiation force impulse ultrasound imaging of cervical lymph nodes[J]. *Eur J Radiol*, 2013, 82: 1788-1792.
 - [18] Li T, Li H, Xue J, *et al.* Shear wave elastography combined with gray-scale ultrasound for predicting central lymph node metastasis of papillary thyroid carcinoma[J]. *Surg Oncol*, 2021, 36: 1-6.
 - [19] Khadra H, Mohamed H, Al-Qurayshi Z, *et al.* Superior detection of metastatic cystic lymphadenopathy in patients with papillary thyroid cancer by utilization of thyroglobulin washout[J]. *Head Neck*, 2019, 41: 225-229.
 - [20] Chung SR, Baek JH, Choi YJ, *et al.* Diagnostic algorithm for metastatic lymph nodes of differentiated thyroid carcinoma[J]. *cancers (Basel)*, 2021, 13: 1338. doi: 10.3390/cancers13061338.
 - [21] Zhang XT, Howell JM, Huang YJ. Cervical lymph node fine-needle aspiration and needle-wash thyroglobulin reflex test for papillary thyroid carcinoma[J]. *Endocr Pathol*, 2018, 29: 346-350.
 - [22] Lee JH, Baek JH, Kim JH, *et al.* Deep learning-based computer-aided diagnosis system for localization and diagnosis of metastatic lymph nodes on ultrasound: a pilot study[J]. *Thyroid*, 2018, 28: 1332-1338.
 - [23] Wu Y, Rao K, Liu J, *et al.* Machine learning algorithms for the prediction of central lymph node metastasis in patients with papillary thyroid cancer[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 577537. doi: 10.3389/fendo.2020.577537.
 - [24] 于婧, 王凤琴, 姚文娟, 等. 甲状腺乳头状癌 BRAF V600E 基因突变对 VEGF 和 MMP-9 表达的影响[J]. *基础医学与临床* 2019, 39: 1578-1582.
 - [25] Chen P, Pan LQ, Huang WS, *et al.* BRAF V600E and lymph node metastases in papillary thyroid cancer[J]. *Endocr Connect*, 2020, 9: 999-1008.