

Progresses in evaluation of cervical metastatic lymph nodes of thyroid neoplasms with ultrasonography

ZHOU Qian, XU Ping*

(Department of Ultrasound, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China)

[Abstract] Thyroid cancer has a high morbidity in recent years, especially papillary thyroid cancer (PTC). Though the prognosis of PTC is generally decent, metastatic lymph nodes (MLN) may exist at the time of clinical diagnosis in some patients, which are currently considered one of important risk factors for tumor recurrence. Conventional ultrasonography gray scale mode can evaluate the morphology, size, boundary, internal echo and flow mode of thyroid nodules and cervical lymph nodes. Combining with dynamic enhancement mode and quantitative parameter evaluation of contrast-enhanced ultrasound (CEUS), qualitative judgment and quantitative determination of nodules hardness with ultrasound elastography, cytopathology and molecular detection with ultrasound-guided fine needle aspiration cytology, the diagnosis of cervical MLN of PTC has been greatly improved. The advancements of ultrasonography in evaluation of cervical MLN of thyroid cancer were mainly reviewed in this article.

[Keywords] thyroid neoplasms; lymphatic metastasis; ultrasonography

DOI: 10.13929/j.1003-3289.201906103

超声评估甲状腺癌颈部转移淋巴结的研究进展

周倩, 许萍*

(复旦大学附属华山医院超声医学科, 上海 200040)

[摘要] 甲状腺癌近年来呈高发趋势, 尤其是乳头状癌 (PTC)。PTC 预后较好, 但部分患者就诊时已有淋巴结转移, 后者是术后复发的重要危险因素。常规灰阶超声可评估甲状腺结节及颈部淋巴结形态、大小、边界、内部回声及血流模式等, 结合超声造影血流增强模式动态显示及定量参数评估、超声弹性成像可定性判断及测定结节硬度, 超声引导下细针穿刺细胞病理学及分子检测可进一步提升对甲状腺乳头状癌颈部转移性淋巴结的诊断能力。本文主要对超声评估甲状腺癌颈部转移淋巴结的研究进展做一综述。

[关键词] 甲状腺肿瘤; 淋巴转移; 超声检查

[中图分类号] R736.1; R445.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2019)11-1752-05

近年来, 甲状腺癌发病率逐年激增, 尤以乳头状癌为著。甲状腺乳头状癌 (papillary thyroid cancer, PTC) 多具有良性的生物学行为, 但少数患者就诊时已发生颈部淋巴结转移。目前研究^[1]发现 PTC 出现淋巴结转移对整体生存率影响不大, 但却是疾病复发的

一个重要危险因素。复发不仅影响患者生存质量, 更会带来诸如再次手术创伤、手术难度增大、预后不良等问题。术前准确的定性诊断及定位病灶, 对手术方式选择和预后判断均意义重大。通过术前超声检查可发现 33% ~ 39% 的临床触诊阴性转移性淋巴结

[第一作者] 周倩 (1994—), 女, 湖北十堰人, 在读硕士, 医师。研究方向: 甲状腺癌及颈部转移性淋巴结的超声诊断及弹性成像。

E-mail: ZQJulia2827inhs@163.com

[通信作者] 许萍, 复旦大学附属华山医院超声医学科, 200040。E-mail: ppingx@126.com

[收稿日期] 2019-06-18 **[修回日期]** 2019-07-23

(metastatic lymph node, MLN)^[2-3], 诊断敏感度为 51%~62%, 特异度相对高为 79%~98%^[3-4]。对于颈外侧区 MLN, 超声诊断的敏感度和特异度分别为 84%~94% 和 80%~98%^[4-5]; 而颈中央区 MLN 由于位置较深且多受甲状腺遮挡, 超声诊断敏感度(约 40%~51%)和特异度(约 71%~78%)较低^[4-5]。

1 常规超声评估甲状腺癌颈部 MLN

1.1 好发位置 MLN 多位于中下颈部, 包括中位、低位颈静脉区、锁骨上区, 而反应性增生淋巴结通常位于颈上部, 包括颈下、下颌下及二腹肌下、高位颈静脉区^[6-7]。Park 等^[8] 研究报道, 甲状腺癌 MLN 最常见于 III 区和 IV 区, 而 I 区和 V 区较少受累(仅出现在多区域转移病变中)。通常甲状腺癌 MLN 首先转移至颈中央区, 而后再扩散至颈侧区。一项有关颈中央区淋巴结受累预测颈侧区淋巴结转移的 Meta 分析显示, 中央区淋巴结转移患者发生颈侧区淋巴结转移的风险显著高于中央区淋巴结阴性者^[9]。当然, 淋巴结转移也可出现跳跃现象, 即直接转移至颈侧区; 有研究^[8] 报道, 发生在甲状腺上极的癌灶有较高地直接转移至 II 区和 III 区的倾向。

1.2 常规超声特征 PTC 转移淋巴结一般呈现以下特征: ①形态饱满趋向于圆形, 即纵横比 >0.5 ; ②内部回声多变, 呈不均匀性改变; ③可见灶性高回声(回声强度大于周围肌层回声)、灶性囊变无回声、点状微钙化强回声; ④内部呈离心性血流信号或呈皮质较丰富的不规则血流信号^[6, 10-12]。采用单一可疑指标诊断淋巴结良恶性的敏感度及特异度有限, 而联合多种特征指标可明显提高诊断准确率。有学者^[10, 12] 认为淋巴结短径增大及门结构消失是 MLN 最有价值的诊断指标。另有研究^[11, 13] 发现淋巴结微钙化和囊变对 MLN 的诊断特异度可达 100%, 但敏感度较低。Machado 等^[14] 比较甲状腺癌 MLN 与非 MLN 的数量、大小、形状、边界、淋巴门回声、皮质厚度、回声质地(echotexture)、回声性质(echogenicity)、钙化、坏死、血流形式, 发现二者间上述指标差异均有统计学意义; Logistic 回归显示, 淋巴结大小和回声性质是诊断 MLN 的最佳变量组合(OR 值分别为 40.08 和 7.29); ROC 曲线分析表明, 任意 4 个变量组合是鉴别 MLN 的最佳临界变量数, 联合诊断的特异度为 85.7%, 敏感度为 96.4%。

CDFI 可显示淋巴结内血流信号及血流动力学变化, 淋巴结的血流信号主要表现为门型、边缘型、混合型、无血流型四种。非 MLN 一般以门型血流模式为

主, 血流信号自淋巴门放射状进入, 逐级分支, 皮质无或仅有极少血流信号^[15]。甲状腺癌由输入淋巴管进入, 首先在皮质内形成转移灶, MLN 周围及皮质内出现较多穿支新生血管, 粗细不均且分布不规则, CDFI 常表现为混合型或边缘型血供; 进一步浸润至髓质时可见丰富的混合型血流信号, 或门型血流信号消失、偏移。有学者^[13] 分析 MLN 的血流特征发现以外周血流信号或包膜下血流诊断 MLN 的敏感度及特异度最高(分别为 86% 和 82%)。

2 超声新技术在评估甲状腺癌颈部 MLN

2.1 CEUS CEUS 通过将含气的微泡造影剂静脉团注于血管或体腔内, 产生声阻抗差极大的液气平面, 明显增强背向散射强度, 从而有效增强实质性器官及实体肿瘤的血流显像。一方面利用 CEUS 可评估淋巴结增强后形态结构学改变、整体增强的模式、增强的均匀性及是否显示条状淋巴门血管、有无缺损等; 另一方面 CEUS 定量参数还可反映淋巴结的血流灌注情况^[15]。

Hong 等^[16] 研究发现 CEUS 在术前诊断 PTC 颈部 MLN 方面具有较高价值, 结合灰阶超声进行诊断敏感度为 92.6%、特异度为 91.7%、准确率为 92.2%, ROC 曲线下面积为 0.98。多数非 MLN 的 CEUS 表现以中央增强为主, 且整体增强较均匀。而通常 MLN 皮质区被膜下血管首先增强, 而后自外向内开始增强, 且增强大多不均匀, 甚至可出现灌注缺损^[15]。Xiang 等^[17] 的研究也表明不均匀增强、灌注缺损、向心性增强及混杂增强是颈侧区 MLN 的特异性征象, 且多因素分析显示不均匀增强、向心性增强及混杂增强的特异性较强。Hong 等^[16] 研究发现部分 MLN 灰阶声像图可见岛状高回声, 其在 CEUS 上表现为不同步增强, 该不同步增强在鉴别 MLN 与非 MLN 时也有较高的特异度, 可达 96.8%。Hong 等^[16] 的研究中还发现一些 MLN 具有环状强化的边缘, 并认为此征象也高度提示转移性, 特异度达 99.4%^[16]。此外, 相较于灰阶超声, CEUS 还可较特异地显示淋巴结内的坏死灶, 不管是囊变坏死区还是凝固性坏死区 CEUS 均表现为灌注缺损^[16]。

通过评估 PTC 的 CEUS 增强特征可预测颈部淋巴结转移情况。Hong 等^[18] 的另一研究显示, 伴有颈中央区淋巴结转移的 PTC 癌灶更易出现癌结节形态不规则、微钙化、高增强或等增强、峰值指数 >1 的特征; 多因素分析显示, 微钙化、高增强或等增强为颈中央区淋巴结转移的预测指标。Liu 等^[19] 研究报道,

MLN 在 CEUS 增强早期出现部分高强化的比例明显高于非 MLN ($P < 0.05$); 相较于其他定量指标, 结节增强的平均强度/结节周围腺体平均强度比值 (mean intensity ratio, MIR) 与淋巴结转移的相关性更好, 诊断界值为 $MIR = 0.86$; Liu 等^[19] 分析认为肿瘤可能是依靠癌结节局部丰富的血流发生转移, 因此通过结节早期部分高强度和较高的 MIR 值可预测淋巴结转移。Zhang 等^[20] 研究发现伴有淋巴结转移的甲状腺癌结节 CEUS 更易表现为内部不均匀低强化和外周不规则低强化环, 认为结节呈不均匀低增强才是重要的恶性特征, 代表侵袭性。此外, Zhang 等^[20] 还发现部分癌灶在 CEUS 中可出现周围环, 且伴有淋巴转移的 PTC 最常出现此征象, 分析其可能与癌灶侵犯邻近甲状腺组织引发生间质水肿、纤维化、透明变性或坏死有关^[20]。

2.2 弹性成像 弹性成像是通过组织间弹性特征的差异进行成像的超声诊断技术, 主要分为位移或应变弹性成像和剪切波弹性成像 (shear wave elastography, SWE)。位移或应变弹性成像通过施加外力或凭借体内生理运动使组织产生位移, 而后基于组织的这种位移变化成像, 获得 ROI 的应变分布图像, 再应用弹性评分法或应变率比值法等进行评估。SWE 主要通过声学触发辐射力在不同深度产生剪切波, 而导致组织微小位移, 再利用相邻声速检测从焦点出发沿侧向传播至 ROI 的到达时间, 并根据位移时间公式及胡克定律计算出剪切波速度及弹性指数 (elasticity indices, EI), 从而定量分析组织硬度。SWE 包括瞬时弹性成像 (transient elastography, TE)、点式剪切波弹性成像 (point shear-wave elastography, pSWE) 及剪切波速度成像, 其中 PTC 临床评估中主要应用后两者。

MLN 硬度较高, 大多明显高于周围肌肉; 而非 MLN 一般质地较软, 但其中也有部分因质地较硬引起误诊^[21]。Kim 等^[22] 应用 SWE 技术分析 PTC 患者术后可疑淋巴结, 发现术后 MLN 的 EI 平均值 (E_{mean})、最小值 (E_{min})、最大值 (E_{max}) 及标准差 (standard deviation, SD) 均较非 MLN 明显增高; 且以 $E_{max} = 37.5$ kPa 为临界值诊断 MLN 的敏感度为 83.3%, 准确率为 96.8%。此外, 利用超声弹性成像也可通过癌灶的特征来预测淋巴结转移情况。Park 等^[23] 分析 PTC 癌灶的 EI 相关指标及灰阶超声表现与颈部淋巴结转移情况, 发现甲状腺结节 E_{mean} 和 E_{max} 与中央区淋巴结转移有关 ($P = 0.04$), $E_{mean} > 124$ kPa

或 $E_{max} > 138$ kPa 伴灰阶超声可疑发现则高度提示中央区淋巴结转移; E_{min} 与颈侧区淋巴结转移有关 ($P = 0.02$), $E_{min} > 63$ kPa 伴灰阶超声可疑发现则高度提示颈侧区淋巴结转移。而 Xu 等^[24] 进行多因素分析发现声触诊组织成像与定量技术 (virtual touch image quantification, VTIQ) 结节面积与灰阶结节面积比值 > 1 是预测颈部 MLN 的最佳指标, 其后依次为出现异常淋巴结、结节接触包膜、微钙化、包膜受侵、多发可疑结节, 表明 VTIQ 技术用以预测 MLN 优于灰阶超声。

2.3 超声引导下细针穿刺抽吸细胞学检查 (ultrasound-guided fine needle aspiration cytology, FNAC) FNAC 具有实时精确定位、易掌握、微创等优点。有研究^[25-26] 报道, FNAC 的诊断敏感度可达 80%~90%, 准确率可达 95%~97%。结合穿刺洗脱液测定甲状腺球蛋白 (thyroglobulin, Tg) 含量则诊断敏感度更高 (可达 90%~100%)^[26-27]。部分 PTC 患者的 MLN 完全呈囊性, FNAC 的细胞学评估难以诊断, 或细胞学诊断和超声诊断结果相矛盾, 此时测定洗脱液中 Tg 的含量有助于明确诊断^[28]。但由于原发肿瘤低分化或不分化, 癌细胞不产生 Tg 或产生少量, FNAC 对部分非 PTC 的诊断敏感度较低^[25]。虽然 FNAC 细胞学结合洗脱液 Tg 含量测定是评估淋巴结转移较可靠的方法, 但由于细胞量受限等因素影响, FNAC 的诊断存在一定的假阴性^[27, 29]。

目前淋巴结 FNAC 尚缺乏统一标准。有学者^[30] 认为对灰阶超声发现钙化和囊变征象的淋巴结无论大小均应进行 FNAC; 对未出现上述特征的淋巴结, 当其最大径 > 8 mm 时 FNAC 的诊断准确率较高。另有学者^[29] 认为灰阶超声高度可疑恶性的特征 (如皮质高回声、囊变、钙化等) 可为 MLN 的诊断提供依据, 考虑到 FNAC 有创、抽吸可能不充分, 对出现超声异常征象的淋巴结可免于 FNAC 检查, 直接行淋巴结切除; 且对术前超声发现可疑恶性征象的淋巴结, 尽管 FNAC 结果阴性也应高度警惕。

Leboulleux 等^[11] 研究报道, PTC 患者随访淋巴结出现囊变和点状高回声可考虑为转移性; 对淋巴门消失的淋巴结应仔细采用 CDFI 评估其血供模式, 发现外周血流信号则提示可疑恶性, 也应行 FNAC 检查。但根据淋巴结的单一超声征象 (如圆形、低回声、淋巴门消失、短径 ≤ 5 mm) 行 FNAC 并不够全面, 最终淋巴结是否需要 FNAC 应综合考虑每一例患者的复发风险、前序治疗、肿瘤的特征、血液中 Tg 水平及

淋巴结的常见复发位置等。

3 小结

超声检查无创、简便、分辨力高,并可实时、动态观察,综合多种超声新技术能够显著提高对颈部 MLN 的诊断准确率,并可为临床制定手术方式、预后评估及危险分层提供重要依据。

[参考文献]

- [1] Spinelli C1, Tognetti F2, Strambi S, et al. Cervicallymph node metastases of papillary thyroid carcinoma, in the central and lateral compartments, in children and adolescents: Predictive factors. *World J Surg*, 2018, 42(8):2444-2453.
- [2] Kouvaraki MA, Shapiro SE, Fornage BD, et al. Role of preoperative ultrasonography in the surgical management of patients with thyroid cancer. *Surgery*, 2003, 134(6):946-954.
- [3] Stulak JM1, Grant CS, Farley DR, et al. Value ofpreoperative ultrasonography in the surgical management of initial and reoperative papillary thyroid cancer. *Arch Surg*, 2006, 141(5): 489-494.
- [4] Wu LM, Gu HY, Qu XH, et al. The accuracy of ultrasonography in the preoperative diagnosis of cervical lymph node metastasis in patients with papillary thyroid carcinoma: A meta-analysis. *Eur J Radiol*, 2012, 81(8):1798-1805.
- [5] Hwang HS, Orloff LA. Efficacy of preoperative neck ultrasound in the detection of cervical lymph node metastasis from thyroid cancer. *Laryngoscope*, 2011, 121(3):487-491.
- [6] Kuna SK, Bracic I, Tesic V, et al. Ultrasonographic differentiation of benign from malignant neck lymphadenopathy in thyroid cancer. *J Ultrasound Med*, 2006, 25(12):1531-1540.
- [7] Roh JL, Kim JM, Park CI. Lateral cervical lymph node metastases from papillary thyroid carcinoma: pattern of nodal metastases and optimal strategy for neck dissection. *Ann Surg Oncol*, 2008, 15(4):1177-1182.
- [8] Park JH, Lee YS, Kim BW, et al. Skip lateral neck node metastases in papillary thyroid carcinoma. *World J Surg*, 2012, 36(4):743-747.
- [9] Lan X, Sun W, Zhang H, et al. A Meta-analysis of central lymph node metastasis for predicting lateral involvement in papillary thyroid carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2015, 153(5):731-738.
- [10] Gor DM, Langer JE, Loevner LA. Imaging of cervical lymph nodes in head and neck cancer: The basics. *Radiol Clin North Am*, 2006, 44(1):101-110, viii.
- [11] Leboulleux S, Girard E, Rose M, et al. Ultrasound criteria of malignancy for cervical lymph nodes in patients followed up for differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(9):3590-3594.
- [12] Jin Y, He Y, Zhang M, et al. Value of contrast-enhanced ultrasonography in the differential diagnosis of enlarged lymph nodes: A meta-analysis of diagnostic accuracy studies. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(6):2361-2368.
- [13] Shin LK, Olcott EW, Jeffrey RB, et al. Sonographic evaluation of cervical lymph nodes in papillary thyroid cancer. *Ultrasound Q*, 2013, 29(1):25-32.
- [14] Machado MR, Tavares MR, Buchpiguel CA, et al. Ultrasonographic evaluation of cervical lymph nodes in thyroid cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2017, 156(2):263-271.
- [15] 周永昌,郭万学. 超声医学. 北京:人民军医出版社, 2011:83-84, 357-259, 369-370.
- [16] Hong YR, Luo ZY, Mo GQ, et al. Role ofcontrast-enhanced ultrasound in the pre-operative diagnosis of cervical lymph node metastasis in patients with papillary thyroid carcinoma. *Ultrasound Med Biol*, 2017, 43(11):2567-2575.
- [17] Xiang D, Hong Y, Zhang B, et al. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) facilitated US in detecting lateral neck lymph node metastasis of thyroid cancer patients: Diagnosis value and enhancement patterns of malignant lymph nodes. *Eur Radiol*, 2014, 24(10):2513-2519.
- [18] Hong YR, Yan C, Mo GQ, et al. Conventional US, elastography and contrast enhanced US features of papillary thyroid microcarcinoma predict central compartment lymph node metastases. *Sci Rep*, 2015, 5:7748.
- [19] Liu Y, Zhou H, Yang P, et al. Contrast-enhanced ultrasonography features of papillary thyroid carcinoma for predicting cervical lymph node metastasis. *Exp Ther Med*, 2017, 14(5):4321-4327.
- [20] Zhang Y, Luo YK, Zhang MB, et al. Values of ultrasound features and MMP-9 of papillary thyroid carcinoma in predicting cervical lymph node metastases. *Sci Rep*, 2017, 7(1):6670.
- [21] 冯桦,宋宏萍,周晓东,等. 实时组织弹性成像与常规超声诊断甲状腺癌术后颈部淋巴结转移癌的对比研究. *临床超声医学杂志*, 2012, 14(7):444-447.
- [22] Kim HJ, Choi IH, Jin SY, et al. Efficacy of shear-wave elastography for detecting postoperative cervical lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma. *Int J Endocrinol*, 2018, 2018:9382649.
- [23] ParkAY, Kim JA, Son EJ, et al. Shear-wave elastography for papillary thyroid carcinoma can improve prediction of cervical lymph node metastasis. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23(Suppl 5): 722-729.
- [24] Xu JM, Xu XH, Xu HX, et al. Prediction of cervical lymph node metastasis in patients with papillary thyroid cancer using combined conventional ultrasound, strain elastography, and acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography. *Eur Radiol*, 2016, 26(8):2611-2622.
- [25] Boi F, Baghino G, Atzeni F, et al. The diagnostic value for differentiated thyroid carcinoma metastases of thyroglobulin (Tg) measurement in washout fluid from fine-needle aspiration biopsy of neck lymph nodes is maintained in the presence of

circulating anti-Tg antibodies. J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91(4):1364-1369.

[26] Knappe M, Louw M, Gregor RT. Ultrasonography-guided fine-needle aspiration for the assessment of cervical metastases. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2000, 126(9):1091-1096.

[27] Jun HH, Kim SM, Kim BW, et al. Overcoming the limitations of fine needle aspiration biopsy: Detection of lateral neck node metastasis in papillary thyroid carcinoma. Yonsei Med J, 2015, 56(1):182-188.

[28] Cracchiolo JR, Wong RJ. Management of the lateral neck in well-differentiated thyroid cancer. Eur J Surg Oncol, 2018, 44(3):332-337.

[29] Eun NL, Son EJ, Kim JA, et al. Comparison of the diagnostic performances of ultrasonography, CT and fine needle aspiration cytology for the prediction of lymph node metastasis in patients with lymph node dissection of papillary thyroid carcinoma: A retrospective cohort study. Int J Surg, 2018, 51:145-150.

[30] Coquia SF, Chu LC, Hamper UM. The role of sonography in thyroid cancer. Radiol Clin North Am, 2014, 52(6):1283-1294.

《中国介入影像与治疗学》杂志 2020 年征订启事

《中国介入影像与治疗学》杂志创刊于 2004 年,是由中国科学院主管,中国科学院声学研究所主办的国家级学术期刊,主编为邹英华教授、肖越勇教授。刊号:ISSN 1672-8475, CN 11-5213/R。为中国精品科技期刊(第 2 届)、中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)、中国科学引文数据库核心期刊、《中文核心期刊要目总览》收录期刊、WHO《西太平洋地区医学索引》(WPRIM)来源期刊、荷兰《医学文摘》收录源期刊、俄罗斯《文摘杂志》收录源期刊。

《中国介入影像与治疗学》杂志以报道介入影像与治疗学、介入超声学、介入材料学、药物学与护理学等方面的临床研究、基础研究以及医、理、工结合的成果与新进展为主,是介入影像、介入治疗专业人员学习、交流的平台。

《中国介入影像与治疗学》为月刊,64 页,大 16 开,彩色印刷。单价:20 元,全年定价 240 元。订户可随时向当地邮局订阅,邮发代号:80-220;亦可向编辑部直接订阅,免邮寄费(银行、支付宝转账均可,附言栏请注明订阅杂志名称)。

网 址 www.cjiit.com

编辑部地址 北京市海淀区北四环西路 21 号,中科院声学所大猷楼 502 室 **邮编** 100190

联系人 杜老师 **联系电话** 010-82547901/2-810 **传真** 010-82547903

银行账户名 《中国医学影像技术》期刊社

开户行 招商银行北京分行清华园支行

账 号 110907929010201

支付宝账号 cjmit@mail.ioa.ac.cn(账户名同银行账户名)

