

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2021.09.022

◆ 校庆约稿 ◆



谢建平

专家简介

谢建平(1964 -),男,教授,硕士研究生导师,川北医学院附属医院院长。中国医师协会核医学分会第三届委员会委员,中华医学会四川省核医学专业委员会副主任委员,四川省卫生厅第 5 批学术和技术带头人,四川省第 6 批学术和技术带头人后备人选,四川大学博士(硕士)生答辩委员。主要从事 SPECT-CT、PET-CT 影像诊断、甲亢¹³¹I 治疗和转移性骨肿瘤治疗及其相关方面的研究。近年来,作为课题负责人先后承担省科技厅重点攻关、应用基础、教育厅重点项目、卫生厅科研基金项目等共 7 项,主编、参编教材 10 部,先后发表学术论文近 80 篇。获四川省政府科学技术进步二等奖 1 项,三等奖 2 项,四川省政府教学改革成果三等奖 1 项;南充市政府科学技术进步奖 5 项,实用新型专利 1 项。

分化型甲状腺癌颈部转移性淋巴结 FNA-Tg 测定结合超声风险特征参数诊断效能的研究

周华银,王雍,谢建平

(川北医学院附属医院核医学科,四川 南充 637000)

【摘要】目的:探讨高频超声引导下分化型甲状腺癌(DTC)颈部转移性淋巴结细针抽吸洗脱液-甲状腺球蛋白(FNA-Tg)水平联合超声风险特征参数的诊断效能。**方法:**选取 92 例 DTC 患者 102 枚颈部淋巴结为研究对象,按淋巴结是否发生转移分为转移性淋巴结组(MLN 组, $n = 72$)和非转移性淋巴结组(NMLN 组, $n = 30$)。分析 FNA-Tg 水平联合超声风险特征参数的诊断效能。**结果:**超声检测淋巴结呈现团状高回声、伴微钙化、伴囊性变、颈部淋巴结可疑转移组数 ≥ 2 组、血流呈杂乱混合灌注、RI、S、L/S 被认定为超声风险特征参数,单参数诊断的敏感性(SE)为 67.4% ~ 90.2%,特异性(SP)为 62.5% ~ 85.2%, ≥ 3 个超声风险特征多参数诊断 SE 96.1% ~ 100%, SP 90.7% ~ 98.2%, FNA-Tg 单参数诊断 SE 83.3%, SP 74.2%。FNA-Tg 结合 1 ~ 2 个颈部淋巴结超声风险特征进行联合诊断,诊断 SE 94.2% 和 96.5%, SP 86.4% 和 95.6%。**结论:**超声风险特征只显示 1 ~ 2 个异常变化时, FNA-Tg 阳性结合超声风险特征进行联合诊断能克服单一参数和单一技术的不足,提高 DTC 颈部转移性淋巴结的检出。

【关键词】分化型甲状腺癌;转移性淋巴结;FNA-Tg;超声风险特征参数;联合诊断效能

【中图分类号】 R445.1 **【文献标志码】** A

Study on the diagnostic efficacy of FNA-Tg measurement combined with ultrasonic risk characteristic parameters in differentiated thyroid carcinoma with cervical metastatic lymph nodes

ZHOU Hua-yin, WANG Yong, XIE Jian-ping

(Department of Nuclear Medicine, the Affiliated Hospital of North Sichuan Medicine College, Nanchong 637000, Sichuan, China)

【Abstract】 Objective: To investigate the diagnostic efficacy of high frequency ultrasound-guided fine-needle lymph node aspiration for thyroglobulin measurement(FNA-Tg) combined with ultrasound risk characteristic parameters in differentiated thyroid carcinoma(DTC) with cervical metastatic lymph nodes. **Methods:** 102 cervical lymph nodes from 92 patients with DTC were selected as the research objects. According to whether the lymph nodes had metastasis, they were divided into metastatic lymph node group(MLN group, $n = 72$) and non metastatic lymph node group(NMLN group, $n = 30$). The diagnostic efficacy of FNA-Tg level combined with ultrasonic risk characteristic parameters was analyzed. **Results:** Ultrasonic detection of lymph nodes with mass hyperecho, microcalcification, cystic change, number of suspected metastasis groups of cervical lymph nodes ≥ 2 groups, chaotic mixed perfusion of blood flow, RI, S and L/S

作者简介:周华银(1993 -),女,硕士研究生。E-mail:2713631450@qq.com

通讯作者:谢建平。E-mail:nsmc@vip.qq.com

s were identified as ultrasonic risk characteristic parameters. The sensitivity (SE) and specificity (SP) of single parameter diagnosis were 67.4% ~ 90.2% and 62.5% ~ 85.2%, respectively. Multi parameter diagnosis of ≥ 3 ultrasonic risk characteristics SE 96.1% ~ 100%, SP 90.7% ~ 98.2%, and diagnostic SE and SP of FNA-Tg was 83.3% and SP 74.2% by using single ultrasound parameter. FNA-Tg combined with 1 ~ 2 cervical lymph node ultrasonic risk characteristic parameters, SE were 94.2% and 96.5%, SP were 86.4% and 95.6%. **Conclusion:** When ultrasonic risk characteristic parameters only showed 1 ~ 2 abnormal changes, FNA-Tg positive combined with ultrasonic risk characteristic parameters diagnosis method can overcome the shortcomings of single parameter and single technology and improve the detection of DTC cervical metastatic lymph nodes.

【Key words】 Differentiated thyroid carcinoma; Metastatic lymph nodes; FNA-Tg; Ultrasonic characteristic parameter; Combined diagnostic efficacy

分化型甲状腺癌 (differentiated thyroid cancer, DTC) 占甲状腺恶性肿瘤的 90% 以上, 预后一般良好, 但颈部淋巴结转移、广泛的肿瘤局部浸润及高复发率等显著降低 DTC 患者生存率^[1-3], 其中颈部淋巴结转移发生率为 20% ~ 50%。颈部淋巴结超声评估是被推荐的首选的检查方法, 超声引导下细针穿刺活检 (US-FNA) 是颈部可疑淋巴结转移确诊的方法, 精准微创, 但存在漏诊和假阴性^[4-8]。FNA-Tg 由于标准检测方法和检测值缺乏、功能敏感性不足、商业抗体试剂盒变异性、穿刺中的混杂效应等因素的影响, FNA-Tg 检测存在较大挑战^[9]。目前, 单一指标和单一技术评估更替为多参数多技术联合评估是提高 DTC 转移性淋巴结检出的方向。本研究旨在探讨分析 FNA-Tg 水平联合超声风险特征参数的诊断效能。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 6 月至 2020 年 12 月川北医学院附属医院 92 例就诊且经病理证实为 DTC 的初诊患者为研究对象。其中, 男性 22 例, 女性 70 例; 年龄为 21 ~ 74 岁, 平均 (52.0 ± 16.4) 岁。按淋巴结是否发生转移分为转移性淋巴结 (metastatic lymph nodes, MLN) 组及非转移性淋巴结组 (non-metastatic lymph nodes, NMLN), 其中 MLN 组 72 枚, NMLN 组 30 枚, 共计纳入 102 枚可疑异常淋巴结。

纳入标准: (1) 临床资料和超声资料完整; (2) 病理明确诊断为 DTC (包括 PTC 和 MTC); (3) 行颈部可疑淋巴结病理检查及 FNA-Tg 检测。排除标准: (1) 临床资料不完整; (2) DTC 外其他甲状腺癌和恶性肿瘤、孕妇、良性组织病理学患者; (3) 超声图像质量差; (4) 入院前已行其他肿瘤放疗/化疗; (5) 1 个月内有 > 1 个重复 US-FNA; (6) 非 LN 病变 (肉芽肿性病变、甲状旁腺组织、化脓性感染、颈动脉球囊肿等)。研究方案申报并通过本院伦理委员会审核同意。

1.2 方法

1.2.1 超声定性和定量参数的获取 采用法国声

科全数字化多功能彩超诊断仪, 探头为 SL15-4, 进行颈部淋巴结超声检查和超声引导下淋巴结穿刺抽吸活检。患者采取仰卧位, 暴露颈部各区域检查部位, 行常规高频超声检查, 记录可疑病变淋巴结分布位置、累计组数和数目, 获取淋巴结 S、L/S、实质回声、淋巴门改变的比例、囊性变、微钙化和淋巴结灌注模式, 定量测取淋巴结内小动脉峰值血流速度 (PSV)、血流阻力指数 (RI), 所有数据连续测取 3 次并取平均数。淋巴结超声评估采用盲法, 由两名经过培训的医师在不知悉所有患者组织学信息和临床病史下进行。评估完毕后对该淋巴结行超声引导下细针抽吸和组织学活检。

1.2.2 FNA-TG 测定 (1) US-FNA 获取: 患者取仰卧位, 颈肩部垫枕, 充分暴露穿刺部位, 常规消毒铺巾, 局麻下麻醉, 采用日本八光吸引活检针 (22 G × 70 mm), 在超声的实时监测下, 对目标淋巴结进行多点、多角度穿刺, 特别是对混合型血流灌注区域、回声异常、伴钙化的区域进行重点的取材抽吸后, 用注射器抽取 0.9% 生理盐水 0.5 mL 冲洗活检针, 洗脱液装入细胞保存液瓶中, 做好标记送检。(2) Tg 测定: 穿刺 1 h 内, 将 FNA 洗脱液采用台式低速离心机 4 000 rpm 离心 6 min 后取上清液, 采用免疫电化学发光法检测 Tg 含量。诊断阈值以 FNA-Tg > 10 ng/mL 作为 FNA-Tg 的阳性标准值^[10-11]。

1.3 统计学分析

采用 SPSS23.0 软件对数据进行分析与处理。计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用独立样本 *t* 检验; 计数资料 [*n*(%)] 表示, 采用 χ^2 检验; 诊断效能采用 Logistic 回归分析。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MLN 组和 NMLN 组基本临床资料比较

MLN 组和 NMLN 组患者性别、年龄、家族史、游离 T3、游离 T4、TSH、癌胚抗原、降钙素、¹³¹I 治疗比较, 差异均无统计学意义 (P > 0.05)。MLN 组 FNA-Tg (> 10 ng/mL) 比例高于 NMLN 组, 差异有统计学意义 (P < 0.05)。见表 1。

表 1 MLN 组和 NMLN 组基本临床资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

项目	MLN 组 (n=72)	NMLN 组 (n=30)	t/ χ^2 值	P 值
男	12(11.7)	6(20)	3.102	0.078
年龄(岁)	52.92 ± 2.01	51.65 ± 1.86	0.337	0.737
FT3(pg/mL)	2.03 ± 1.67	1.98 ± 1.72	2.723	0.823
FT4(pg/mL)	1.65 ± 1.42	1.48 ± 1.39	2.432	0.782
TSH(μIU/mL)	4.98 ± 1.34	4.12 ± 1.43	3.754	0.920
癌胚抗原(ng/mL)	4.08 ± 3.12	3.24 ± 2.23	4.128	0.180
降钙素(pg/mL)	20.12 ± 6.87	18.25 ± 4.67	5.213	0.091
¹³¹ I 治疗	10(15)	6(21)	4.238	0.086
FNA-Tg(>10ng/mL)	60(83)	5(16)	15.68	<0.001
家族史	5(7)	3(11)	3.124	0.224

2.2 MLN 组和 NMLN 颈部淋巴结超声特征参数比较

与 NMLN 组比较, MLN 组淋巴结 S 增大, L/S 减小, 淋巴结出现团状高回声、微钙化、囊性变、杂乱混合灌注模式的比例高于 NMLN 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 超敏感微细血流成像淋巴结内小动脉 RI 增高, 超声探测可疑淋巴结转移的组数多于 NMLN, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2 及图 1。

表 2 颈部淋巴结超声特征参数比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

项目	MLN 组 (n=72)	NMLN 组 (n=30)	t/ χ^2 值	P 值
常规灰阶超声				
长径 L(cm)	1.33 ± 0.68	1.08 ± 0.42	3.180	0.068
短径 S(cm)	0.83 ± 0.49	0.50 ± 0.28	4.430	<0.001
L/S	1.68 ± 0.56	2.03 ± 0.58	-2.042	0.021
团状高回声	52(72)	5(17)	5.032	<0.001
微钙化	60(83)	4(13)	15.038	<0.001
囊性变	57(79)	3(7)	4.982	<0.001
超微血流显像灌注模式				
门型灌注	44(61)	26(87)	0.982	0.169
皮质灌注	6(8)	3(10)	1.243	0.653
杂乱混合灌注模式	22(31)	1(3)	5.654	<0.001
PSV	11.94 ± 8.11	9.80 ± 6.37	1.126	0.265
RI	0.74 ± 0.15	0.55 ± 0.12	2.269	0.027
超声检测淋巴结颈部可疑转移组数				
1	33(46)	7(23)	2.324	<0.001
2	25(35)	1(3)	0.837	<0.001
≥3	14(19)	0	1.213	-

2.3 超声特征风险参数的确定

将一般临床资料和颈部淋巴结超声特征差异有统计学意义的 9 个参数纳入 Logistic 回归分析, 建立回归方程: $\text{Logistic}(P) = 3.229X_1(\text{FNA-Tg}) + 1.433$

$X_3(\text{L/S}) + 1.652 X_4(\text{团状高回声}) + 1.415 X_5(\text{微钙化}) + 2.101 X_6(\text{囊性变}) + 1.945 X_7(\text{杂乱混合灌注模式}) + 1.730 X_8(\text{淋巴结同侧转移 2 组}) + 2.188 X_9(\text{淋巴结同侧转移 3 组}) - 3.092$ 。回归分析显示, 淋巴结 L/S、团状高回声微钙化、囊性变、杂乱混合灌注模式、淋巴结同侧转移 2 组及淋巴结同侧转移 ≥3 组被认定为超声特征风险参数。

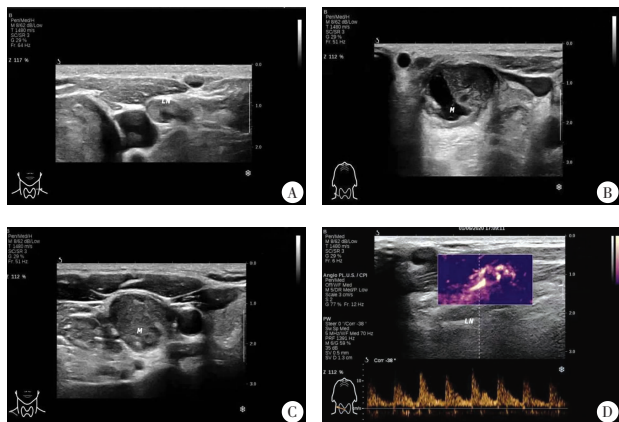


图 1 颈部转移性淋巴结超声特征

A. 淋巴结内团状高回声; B. 囊性变; C. 伴点状钙化; D. 混合血流灌注模式

2.4 单因素风险特征参数的诊断效能比较

单因素风险特征参数诊断的敏感性 (SE) 为 67.4% ~ 90.2%, 特异性 (SP) 为 62.5 ~ 79.6%, 阳性预测值 (PPV) 为 69.6 ~ 88.8%, 阴性预测值 (NPV) 为 56.25 ~ 75%, ROC 曲线下面积 (AUC) 为 0.747 ~ 0.912, 约登指数为 0.405 ~ 0.772。见表 3。

表 3 单因素风险参数的诊断效能比较 (%)

参数	SE	SP	PPV	NPV	AUC	约登指数
L/S	67.4	75.8	69.6	68.2	0.758	0.772
微钙化	88.8	73.3	88.8	73.3	0.912	0.621
囊性变	85.7	62.5	83.3	66.6	0.759	0.482
团状高回声	90.2	70.0	87.82	75.0	0.854	0.602
杂乱混合灌注	80.5	60.0	82.8	56.25	0.785	0.405
淋巴结颈部可疑转移 ≥2 组	84.2	79.6	75.4	73.6	0.747	0.586
FNA-Tg	83.3	74.2	79.8	72.1	0.823	0.723

2.5 FNA-Tg 联合超声风险特征参数的诊断效能比较

采用抽签法, 对不同的超声风险特征参数进行组合, 结合 FNA-Tg 分析转移性淋巴结检出, 计算 FNA-Tg 结合超声风险特征参数诊断 SE、SP、PPV、NPV, 重复 3 次, 取平均值。可疑肿大淋巴结符合 1 个超声风险特征时, 联合法诊断 SE、SP 较单一 FNA-Tg 诊断高 (SE: $\chi^2 = 3.512, P = 0.010$; SP: $\chi^2 =$

5.648, $P = 0.001$);符合 2 个超声风险特征时,SE、SP 联合法较单一 FNA-Tg 高;符合 ≥ 3 个超声风险特征时,超声具有较高的诊断率,FNA-Tg 结合超声风险特征参数,诊断检出比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4。

表 4 FNA-Tg 联合超声风险特征参数风险参数的诊断效能比较 (%)

参数	超声征象符合数					
	0	1	2	3	4	5
SE						
超声风险特征参数	84.3	87.8	96.1	100	100	
联合 FNA-Tg	83.3	94.2	96.5	98.2	100	100
χ^2 值	3.512	4.663	2.178	-	-	
P 值	0.01	0.021	0.781	-	-	
SP						
声风险特征参数	75.6	87.3	90.7	95.5	98.2	
联合 FNA-Tg	74.2	86.4	95.6	95.1	95.4	98.5
χ^2 值	5.648	3.243	2.148	1.762	0.985	
P 值	0.001	0.035	0.624	0.856	0.954	
PPV						
超声风险特征参数	84.6	87.3	95.8	97.8	100	
联合 FNA-Tg	79.8	92.1	97.5	96.3	98.1	100
χ^2 值	4.236	3.258	2.158	1.782	-	
P 值	0.01	0.038	0.745	0.831	-	
NPV						
超声风险特征参数	75.3	86.8	89.3	92.3	95.3	
联合 FNA-Tg	72.1	85.1	97.2	95.6	94.5	96.9
χ^2 值	4.132	3.542	2.135	1.385	0.967	
P 值	0.013	0.024	0.692	0.827	0.952	

3 讨论

甲状腺癌中约 95% 为 DTC,经过合理规范的治疗,患者可长期处于临床无瘤状态,在我国的 5 年生存率约为 84.3%,低于美国的 98.7%^[12]。近两年甲状腺癌诊疗指南和专家共识一致认为,血清高水平 Tg 是提示甲状腺癌复发或转移的特异性肿瘤标志物,并被推荐应用于临床,但由于标准检测方法和检测值缺乏、功能敏感性不足等因素影响 Tg 结果的判定。超声检查受个体检查者经验、早期缺乏特异性声像图改变而导致假阴性和假阳性诊断。联合评估是提高 DTC 转移性淋巴结检测,指导临床治疗方案的制定,提高生存率的重要途径和方向。

本研究显示,MLN 组 FNA-Tg 阳性比例高于 NMLN 组 ($P < 0.05$),FNA-Tg 诊断 SE 83.3%,SP 74.2%,与既往研究^[13-14]结果类似。将颈部淋巴结

超声特征差异有统计学意义的参数纳入 Logistic 回归分析,建立回归方程,最终确定颈部淋巴结呈现团状高回声、伴微钙化、伴囊性变、颈部淋巴结可疑转移组数 ≥ 2 组、血流呈杂乱混合灌注、L/S 为超声风险特征参数。对超声风险特征单参数进行分析,诊断的 SE 为 67.4% ~ 90.2%,SP 为 62.5% ~ 85.2%。超声成像技术具有经济方便、安全、准确和重复性强等优点,但对图像识别对超声医生临床经验和机器设备显示图像清晰度要求高,当淋巴结存在结核、炎症或其他肿瘤性改变时,也可出现淋巴结回声增高、微钙化、囊性变、体积增大及灌注模式的改变等,降低对淋巴结的识别和判断。

本研究进一步将 FNA-Tg 与超声风险特征参数联合进行诊断,新的评估方法诊断效能的检验中,FNA-Tg 结合颈部淋巴结超声特征参数进行联合诊断发现,随着超声风险特征参数的增加,诊断的 SE、SP 也增加,特别是 FNA-Tg 结合 1 ~ 2 个颈部淋巴结超声风险特征参数,能提高 DTC 转移性诊断的诊断效能。颈部淋巴结 ≥ 3 个超声风险特征参数表现较高的诊断敏感性和特异性,加入 FNA-Tg 阳性参数,虽不能提高超声诊断对疾病的检出,但可以补充单一指标 FNA-Tg 诊断不足。

综上,建立联合风险评估方法,能克服单一参数和单一技术带来的诊断的误差和漏诊,提高疾病的 SE、SP、PPV 和 NPV。FNA-Tg 结合 1 ~ 2 个颈部淋巴结超声风险特征参数能明显提高转移性淋巴结的检出,表现较高的优势和价值。FNA-Tg 结合 ≥ 3 个颈部淋巴结超声风险特征参数进行诊断,尽管超声检查已有较高诊断的 SE 和 SP,但联合诊断能提高 FNA-Tg 单一诊断技术诊断转移性淋巴结的 SE 和 SP。

参考文献

- [1] Verburg FA, Mäder U, Tanase K, *et al.* Life expectancy is reduced in differentiated thyroid cancer patients ≥ 45 years old with extensive local tumor invasion, lateral lymph node, or distant metastases at diagnosis and normal in all other DTC patients[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(1):172-180.
- [2] Dellal Kahramanca FD, Aydin C, Tam AA, *et al.* The value of serum thyroglobuline alteration after ultrasonography-guided fine-needle biopsy of suspicious cervical lymph nodes in the diagnosis of metastasis in patients with differentiated thyroid cancer[J]. *Int J Clin Pract*, 2021, 75(7):e14218.
- [3] Kunjumohamed FP, Rawahi A, Busaidi NB, *et al.* Disease-free Survival of Patients with Differentiated Thyroid Cancer: A Study from a Tertiary Center in Oman[J]. *Oman Med J*, 2021, 36(2):e246.
- [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):1-133.
- [5] Zhang L, Wei WJ, Ji QH, *et al.* Risk factors for neck nodal metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: a study of 1066 patients [J]. *Clin Endocrinol Metab*,2012,97(4):1250-1257.
- [6] 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[J]. *Int J Surg*,2018,51:145-150.
- [7] Jiang HJ, Hsiao PJ. Clinical application of the ultrasound-guided fine needle aspiration for thyroglobulin measurement to diagnose lymph node metastasis from differentiated thyroid carcinoma-literature review[J]. *Kaohsiung J Med Sci*,2020,36(4):236-243.
- [8] Liu Z, Wang R, Zhou J, *et al.* Ultrasound lymphatic imaging for the diagnosis of metastatic central lymphnodes in papillary thyroid cancer[J]. *Eur Radiol*,2021, Doi:10.1007/s00330-021-07958-y.
- [9] Boux de Casson F, Beloeil R, Gauchez AS, *et al.* Analytical validation of eight methods of thyroglobulin measurement in fine-needle aspiration washout[J]. *Ann Clin Biochem*,2021,58(1):54-65.
- [10] Hong CM, Jeong JH, Son SH, *et al.* Serum thyroglobulin elevation after needle aspiration of the lymph nodes: the predictive value for detecting metastasis in papillary thyroid cancer patients-a pilot study[J]. *Medicine(Baltimore)*,2019,98(31):e16461.
- [11] Hong CM, Lee WK, Jeong SY, *et al.* Superiority of delayed risk stratification in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine ablation[J]. *Nucl Med Commun*,2014,35(11):1119-1126.
- [12] Tuttle RM, Haugen B, Perrier ND. Updated american joint committee on cancer/tumor-node-metastasis staging system for differentiated and anaplastic thyroid cancer(Eighth Edition): what changed and why? [J]. *Thyroid*,2017,27(6):751-756.
- [13] Grani G, Fumarola A. Thyroglobulin in lymph node fine-needle aspiration washout: a systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy[J]. *J Clin Endocrinol Metab*,2014,99(6):1970-1982.
- [14] Wang J, Jiang X, Xiao G, *et al.* Excellent diagnostic performance of FNA-Tg in detecting lymph nodes metastases from papillary thyroid cancer[J]. *Future Oncol*,2020,16(33):2735-2746.