

超声引导下细针穿刺细胞学检查联合 FNA-Tg 测定评估甲状腺乳头状癌颈部转移性淋巴结的价值研究

吴宇 余小情 胡慧勇 祝桂新 郭苏华 杜风云

摘要 **目的** 探讨超声引导下细针穿刺细胞学检查(US-FNA)联合细针穿刺洗脱液中甲状腺球蛋白(FNA-Tg)测定在评估甲状腺乳头状癌颈部转移性淋巴结中的价值。**方法** 将我院 136 例甲状腺乳头状癌患者(153 个淋巴结)根据病理结果分为转移组 66 例(74 个淋巴结)和无转移组 70 例(79 个)。比较两组 FNA-Tg>1.0 ng/ml 淋巴结所占比例,以及 US-FNA、FNA-Tg 及二者联合法诊断转移性淋巴结的敏感性、特异性和准确率;分析并比较符合 1、2、3、≥4 个可疑转移性淋巴结超声征象时,US-FNA 或联合法诊断转移性淋巴结的敏感性、特异性及准确率。**结果** 转移组 FNA-Tg>1.0 ng/ml 的淋巴结比例明显高于非转移组,差异有统计学意义($\chi^2=85.416, P=0.000$)。联合法、FNA-Tg 诊断转移性淋巴结敏感性高于单独使用 US-FNA,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$);联合法诊断转移性淋巴结的特异性高于 US-FNA 和 FNA-Tg,准确率高于 US-FNA,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),但与 FNA-Tg 之间的准确率比较,以及 US-FNA 与 FNA-Tg 之间的特异性和准确率比较差异均无统计学意义。当符合 1 个、2 个超声征象时,联合法诊断转移性淋巴结的敏感性(80.0%、90.0%)、准确率(88.0%、92.9%)均高于 US-FNA(敏感性:46.0%、60.0%;准确率:74.0%、76.2%),差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),但特异性比较差异无统计学意义;当符合 3 个超声征象时,采用 US-FNA 或联合法诊断淋巴结是否转移的敏感性、特异性及准确率比较差异均无统计学意义;当符合 ≥4 个超声征象时,采用 US-FNA 或联合法诊断转移性淋巴结的敏感性、特异性及准确率均为 100%。**结论** US-FNA 联合 FNA-Tg 测定可以提高具有 1 个或 2 个可疑淋巴结超声征象的甲状腺乳头状癌患者颈部转移性淋巴结的诊断准确率。

关键词 超声引导;细针穿刺细胞学检查;细针穿刺洗脱液中甲状腺球蛋白;甲状腺乳头状癌;转移性淋巴结
[中图分类号]R736.1;R445.1 [文献标识码]A

Value of fine needle aspiration cytology combined with fine needle aspiration thyroglobulin measurements in evaluation of metastatic lymph nodes in patients with papillary thyroid carcinoma

WU Yu, YU Xiaoqing, HU Huiyong, ZHU Guixin, GUO Suhua, DU Fengyun
Department of Ultrasound, Shanghai Hudong Hospital, Shanghai 200129, China

ABSTRACT Objective To investigate the value of fine needle aspiration cytology combined with fine needle aspiration thyroglobulin measurements(FNA-Tg) in evaluation of metastatic lymph nodes in patients with papillary thyroid. **Methods** The clinical data of 136 patients(153 lymph nodes) with papillary thyroid carcinoma were enrolled. According to pathological results, they were divided into the metastasis group 66 cases(74 lymph nodes) and the non-metastasis group 70 cases(79 lymph nodes). When FNA-Tg>1.0 ng/ml or ≤1.0 ng/ml, whether a difference between the two groups with or without lymph node metastasis were analyzed. The sensitivity, specificity and accuracy of US-FNA, FNA-Tg, and combined methods in the diagnosis of metastatic lymph nodes were compared. Compared with 1, 2, 3, ≥4 suspicious metastatic lymph node ultrasonic signs, the sensitivity, specificity and accuracy of metastatic lymph nodes by US-FNA or combined method were analyzed. **Results** The ratio of lymph nodes with FNA-Tg>1.0 ng/ml in the metastasis group was significantly higher than that in the non-metastasis group($\chi^2=85.416, P=0.000$). The sensitivity of the combination method and FNA-Tg was higher than that of US-FNA alone to determine metastatic lymph nodes($P<0.05$). The specificity of the combined method was higher than that of US-FNA or FNA-Tg. The accuracy of the combined method was higher than that of US-FNA($P<0.05$), but there was no significant difference of FNA-Tg. The specificity and

accuracy of US-FNA and FNA-Tg were not statistically significant. When there was 1 or 2 ultrasound signs, the sensitivity of combined method (80.0%, 90.0%) and accuracy (88.0%, 92.9%) in the diagnosis of metastatic lymph nodes were significantly higher than those of US-FNA (sensitivity were 46.0%, 60.0%, accuracy were 74.0%, 76.2%), there were significant difference (all $P < 0.05$), but there was no significant difference of specificity. When there were 3 signs of ultrasound, there was no significant difference in the sensitivity, specificity and accuracy of US-FNA or combined method to determine whether lymph nodes were metastatic. When there were 4 signs of ultrasound, the sensitivity, specificity and accuracy were 100% of US-FNA or combined method to determine whether lymph nodes were metastatic. **Conclusion** For patients with papillary thyroid carcinoma with 1 or 2 suspicious metastatic lymph node ultrasonic signs, combined US-FNA and FNA-Tg can improve the diagnostic accuracy and are worthy of proper use in clinical practice.

KEY WORDS Ultrasound guidance; Fine needle aspiration cytology; Fine needle aspiration thyroglobulin; Papillary thyroid carcinoma; Metastatic lymph node

甲状腺乳头状癌 (papillary thyroid carcinoma, PTC) 为来源于甲状腺滤泡上皮细胞的恶性肿瘤, 约占甲状腺癌的 85%^[1]。PTC 转移方式主要为颈部淋巴结转移, 而淋巴结转移情况对于患者治疗方式的选择及术后监测判断病情进展均有重要意义。超声检测是临床较为经济、简便的检查颈部淋巴结的重要方法, 但当淋巴结转移病灶小、部分转移淋巴结缺乏典型超声表现等因素存在时, 会影响超声诊断淋巴结转移的准确率^[2]。超声引导下细针穿刺细胞学检查 (ultrasound-guided fine needle aspiration cytology, US-FNA) 对于淋巴结的定性有良好的诊断价值, 但是由于取材的局限性也存在未能准确识别淋巴结性质的情况^[3]。近年来, 细针穿刺洗脱液中甲状腺球蛋白 (fine needle aspirate thyroglobulin, FNA-Tg) 测定逐渐应用于临床, 对于淋巴结性质的判定具有一定的价值^[4]。本研究对我院 136 例 PTC 患者的进行 US-FNA 和 FNA-Tg 测定, 旨在分析 US-FNA 联合 FNA-Tg 测定在判断 PTC 患者颈部淋巴结发生转移中的价值。

资料与方法

一、临床资料

选取 2015 年 6 月至 2017 年 1 月在我院就诊的 PTC 患者 136 例, 其中男 46 例, 女 90 例, 年龄 25~71 岁, 平均 (55.2±10.4) 岁。共有 153 个淋巴结具有可疑转移性淋巴结超声征象, 根据术后淋巴结病理结果可将其分为转移组 66 例 (74 个淋巴结) 和无转移组 70 例 (79 个淋巴结)。

纳入标准: ①在我院首诊, 术前均经过超声检测符合 1 条以上可疑转移性淋巴结的超声征象^[5]: 融合的淋巴结; 回声不均匀, 且伴有局部性的回声增高; 囊性病变; 出现门结构缺失的淋巴结; 淋巴结形态呈圆形、类圆形等不规则形状; ②均接受双侧切除手术, 并行淋巴结病理检查; ③自愿接受彩色多普勒超声、FNA-Tg、US-FNA 测定的检查。排除标准: ①术后病理结果显示 PTC 合并滤泡癌、鳞状细胞癌或低分化癌者; ②手术未行淋巴结清扫者; ③合并有淋巴结结核、淋巴结原发疾病或其他部位肿瘤转移至淋巴结者; ④有其他部位肿瘤病史者。本研究经本院伦理委员会同意, 所有入选患者或家属均签署知情同意书。

二、仪器与方法

1. 仪器: 使用百胜 MyLab Twice 彩色多普勒超声诊断仪, 线

阵探头, 频率 4~13 MHz。

2. US-FNA 和 FNA-Tg 测定方法: 细针穿刺由熟练淋巴结穿刺操作的高年资医师在超声引导下进行。穿刺前需注意停用抗凝药物, 以及检查止血功能明确无穿刺禁忌。患者取仰卧位, 垫高颈部, 充分暴露颈部穿刺部位后进行常规的消毒、铺巾, 局部麻醉后在超声引导下对具有可疑超声征象淋巴结的异常区域进行穿刺, 当穿刺针进入淋巴结后 (图 1), 反复进退旋转穿刺, 看到组织液后立即拔针, 每个淋巴结至少抽吸 3 次, 抽吸到足够的穿刺物后取出进行涂片, 置于 95% 的酒精中进行固定并送细胞学病理检查。将穿刺针以 1 ml 注射器用生理盐水进行冲洗, 制备约 1 ml 的细脱液并送检。涂片的细胞学检查中如发现肿瘤细胞即记为 US-FNA 阳性, 未见肿瘤细胞则记为 US-FNA 阴性。洗脱液采用电化学发光免疫分析法检测甲状腺球蛋白 (Tg) 的含量, 即 FNA-Tg 的浓度。

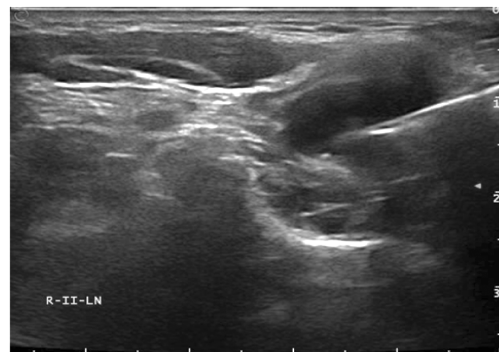


图 1 超声引导下细针穿刺示意图

3. 观察指标: 以 FNA-Tg > 1.0 ng/ml 作为 PTC 转移性淋巴结的阳性标准^[6], 比较转移组和无转移组中 FNA-Tg > 1.0 ng/ml 淋巴结所占比例; 比较单独使用 US-FNA、FNA-Tg 及联合法 (US-FNA 或 FNA-Tg 有阳性结果即判断为阳性) 诊断转移性淋巴结的敏感性、特异性及准确率。分析符合 1、2、3、≥4 (4 个或 5 个) 个可疑转移性淋巴结超声征象时, US-FNA 与联合法诊断转移性淋巴结的敏感性、特异性及准确率。

三、统计学处理

应用 SPSS 19.0 统计软件, 计数资料比较行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、FNA-Tg 测定的诊断界值

转移组可疑淋巴结中 FNA-Tg>1.0 ng/ml 者占 86.5%(64 个), FNA-Tg≤1.0 ng/ml 者占 13.5%(10 个);而无转移组可疑淋巴结中 FNA-Tg>1.0 ng/ml 者占 20.3%(16 个), FNA-Tg≤1.0 ng/ml 者占 79.7%(63 个),转移组 FNA-Tg>1.0 ng/ml 的淋巴结比例明显高于非转移组,差异有统计学意义($\chi^2=88.056, P=0.000$)。

二、US-FNA、FNA-Tg 测定及二者联合法诊断转移性淋巴结的敏感性、特异性及准确率比较

联合法、FNA-Tg 测定诊断转移性淋巴结的敏感性高于单独使用 US-FNA,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$);联合法的特异性高于 US-FNA、FNA-Tg 测定,准确率高于 US-FNA,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),但联合法与 FNA-Tg 测定之间的准确率,以及 US-FNA 与 FNA-Tg 测定之间的特异性和准确率比较,差异均无统计学意义。见表 1。

三、应用 US-FNA 或联合法判断符合不同数量超声征象的

表 2 应用 US-FNA 或二者联合法判断符合不同数量超声征象的转移性淋巴结的情况

方法	符合 1 个超声征象(50 例)			符合 2 个超声征象(42 例)		
	敏感性	特异性	准确率	敏感性	特异性	准确率
US-FNA	46.7%(7/15)	85.7%(30/35)	74.0%(37/50)	60.0%(12/20)	90.9%(20/22)	76.2%(32/42)
联合法	80.0%(12/15)	91.4%(32/35)	88.0%(44/50)	90.0%(18/20)	95.5%(21/22)	92.9%(39/42)
χ^2 值	23.880	1.602	6.368	24.000	1.669	10.675
P 值	0.000	0.206	0.012	0.000	0.196	0.001

方法	符合 3 个超声征象(45 例)			符合 ≥4 个超声征象(16 例)		
	敏感性	特异性	准确率	敏感性	特异性	准确率
US-FNA	91.3%(21/23)	100%(22/22)	95.6%(43/45)	100%(16/16)	100%(16/16)	100%(16/16)
联合法	95.7%(22/23)	100%(22/22)	97.8%(44/45)	100%(16/16)	100%(16/16)	100%(16/16)
χ^2 值	1.593	-	0.758	-	-	-
P 值	0.207	-	0.384	-	-	-

讨 论

PTC 作为甲状腺癌最常见的类型,虽然恶性程度低,患者预后良好,但其易发生颈部淋巴结的转移^[7]。而淋巴结转移情况的准确认识对于患者手术等治疗方式的选择有着影响,术后判断淋巴结是否发生转移对于准确判断患者病情,以及后续治疗也有重要意义。目前临床上采用彩色超声多普勒对淋巴结进行检查仅能判断可疑转移淋巴结,且受到超声医师操作等多种因素的影响。US-FNA 具有微创、简便等优势,但同时也受到取材手法、医师读取细胞涂片的能力等因素可能影响其准确性。研究^[8-9]发现,正常甲状腺及分化型的甲状腺癌可以分泌一种肿瘤蛋白标志物 Tg 进入外周血,在正常的甲状腺组织中含量极微,但在分化好的甲状腺癌组织中或是发生转移的淋巴结能表达 Tg,且检测其穿刺组织液可发现 Tg 的浓度明显高于血清浓度。因此,本研究将 US-FNA 与 FNA-Tg 测定联合应用,旨在提高诊断颈部淋

表 1 US-FNA、FNA-Tg 测定及二者联合法诊断转移性淋巴结的敏感性、特异性及准确率比较

方法	敏感性	特异性	准确率
US-FNA	70.3%(52/74)	88.6%(70/79)	79.7%(122/153)
FNA-Tg 测定	90.5%*(67/74)	83.5%(66/79)	86.9%(133/153)
联合法	91.9%*(68/74)	97.5%*(77/79)	94.8%*(145/153)

与 US-FNA 比较,* $P<0.05$;与 FNA-Tg 测定比较,* $P<0.05$ 。

转移性淋巴结情况

当符合 1 个或 2 个可疑转移性淋巴结超声征象时,联合法诊断转移性淋巴结的敏感性、准确率均高于 US-FNA,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),但特异性之间无明显差异;当符合 3 个超声征象时,采用 US-FNA 与联合法判断淋巴结转移的敏感性、特异性及准确率比较差异均无统计学意义;当符合 ≥4 个超声征象时,采用 US-FNA 或联合法判断转移淋巴结的敏感性、特异性及准确性均为 100%。见表 2。

巴结转移的准确率。本研究结果表明,转移组 FNA-Tg>1.0 ng/ml 的淋巴结比例明显高于非转移组,差异有统计学意义($P<0.05$)。因此,考虑将 FNA-Tg>1.0 ng/ml 作为判断淋巴结的转移的临界值,进一步比较了 US-FNA、FNA-Tg 测定及联合法诊断转移性淋巴结的情况。结果表明,联合法、FNA-Tg 测定的敏感性高于单独使用 US-FNA,联合法的特异性和准确率高于 US-FNA 或 FNA-Tg 测定。考虑是 US-FNA 进行细胞学诊断主要依赖于细胞镜检中寻找肿瘤细胞,而部分转移的淋巴结由于伴有囊性变,涂片中可能受到囊液及吞噬细胞的影响,使得细胞学检查结果不够理想^[10]。FNA-Tg 测定受主观因素影响较低,也不受细胞形态的影响,但对高血清 Tg 的患者进行淋巴结穿刺时,可能由于含有血液较多影响洗脱液检测的 Tg 结果,导致 FNA-Tg 检测浓度接近 1.0 ng/ml 临界值时可能会影响结果判断。因此,联合两者可以在一定程度上弥补二者不足,提高检测的准确性。考虑临床实际应用时会对患者进行淋巴结超声检查,本研究还分析

了具有可疑淋巴结转移超声征象时,US-FNA 与联合法诊断的情况,发现当符合 1 个或 2 个超声征象时,联合法诊断颈部转移性淋巴结的敏感性、准确率均高于 US-FNA;当符合 3 个超声征象时,两者之间各诊断效能均无明显差异;当符合 ≥ 4 个超声征象时,两者诊断敏感性、特异性及准确率均为 100%。因此,推荐在临床工作中,对于具有 1 个或 2 个可疑淋巴结超声征象时,US-FNA 联合 FNA-Tg 测定可提高诊断的准确率;而对于 >3 个超声征象的淋巴结,增加 FNA-Tg 测定对于提高诊断的准确率方面并未有明显的意义,可以不必进行以节省患者诊治费用。

综上所述,超声检查是判断淋巴结是否转移的主要影像学工具,对于具有 1 个或 2 个可疑淋巴结超声征象的 PTC 患者,联系 US-FNA 和 FNA-Tg 测定可以提高诊断的准确率。然而,本研究对于 FNA-Tg 测定判断淋巴结阳性或阴性的界值仅参考文献资料及对本样本患者进行分析取值,并未能进行大样本研究分析最适的 FNA-Tg 测定的诊断界值;而且本研究仅分析了 PTC,今后可进一步分析 FNA-Tg 测定对于其他类型的甲状腺癌诊断价值。

参考文献

- [1] Seethala RR,Chiosea SI,Liu CZ,et al.Clinical and morphologic features of ETV6-N TRK3 translocated papillary thyroid carcinoma in an adult population without radiation exposure[J].Am J Surg Pathol, 2017,41(4):446-457.
- [2] Hong YR,Lee SH,Lim DJ,et al.The stratification of patient risk depending on the size and ratio of metastatic lymph nodes in papillary thyroid carcinoma [J].World J Surg Oncol, 2017, 15(1):74.
- [3] 熊爱民,彭民,钱嵘,等.彩色多普勒超声诊断乳头状甲状腺癌术后复发的临床价值 [J].东南国防医药,2014,16(4):373-375.
- [4] 章帅,张杰,王义增,等.FNA-Tg 辅助甲状腺乳头状癌颈部淋巴结转移癌诊治的研究进展[J].实用医学杂志,2015,31(10):1714-1715.
- [5] Kuna SK,Bracic I,Tesic V,et al.Ultrasonographic differentiation of benign from malignant neck lymphadenopathy in thyroid cancer[J].J Ultrasound Med,2006,25(12):1531-1537.
- [6] Moon JH, Kim YI, Lim JA, et al. Thyroglobulin in washout fluid from lymph node fine-needle aspiration biopsy in papillary thyroid cancer: large-scale validation of the cutoff value to determine malignancy and evaluation of discrepant results [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(3):1061-1068.
- [7] Liu MJ, Liu ZF, Hou YY, et al. Ultrasonographic characteristics of medullary thyroid carcinoma: a comparison with papillary thyroid carcinoma [J]. Oncotarget, 2017, 8(16):27520-27528.
- [8] Martins-Costa MC, Maciel RMB, Kasamatsu TS, et al. Clinical impact of thyroglobulin (Tg) and Tg autoantibody (TgAb) measurements in needle washouts of neck lymph node biopsies in the management of patients with papillary thyroid carcinoma [J]. Arch Endocrinol Metab, 2017, 61(2):108-114.
- [9] 李强,赵博文,吕江红,等.FNA-Tg 测定在细针穿刺诊断甲状腺癌术后侧颈部可疑肿大淋巴结中的应用价值[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2016,51(5):378-382.
- [10] Mokhtari M, Kumar PV, Hayati K. Fine-needle aspiration study of cystic papillary thyroid carcinoma: rare cytological findings [J]. J Cytol, 2016, 33(3):120-124.

(收稿日期:2017-06-16)

(上接第 613 页)

形成过程中血流冲击瓣膜表面的裂隙内陷,后期裂隙未愈合形成^[2]。囊肿通常是孤立的,多见于二尖瓣瓣叶两侧或后瓣叶、前乳头肌、二尖瓣瓣环、三尖瓣、肺动脉瓣,但最多见于二尖瓣前叶^[3]。二尖瓣血性囊肿的诊断主要依赖超声,但经胸超声心动图不能清晰显示时可行左心声学造影检查或经食管超声心动图检查。本病例囊肿较大,经胸超声心动图显示其内部为无回声区,且囊肿活动度较大,形态改变明显,彩色多普勒不能明确其内部是否有血流、是否与心腔相通,与二尖瓣附瓣鉴别困难。左心声学造影可清晰显示囊肿形态结构,为一孤立充盈缺损区,其与外侧组乳头肌相连,形态随心动周期改变明显,且其内部无造影剂回声充盈提示内部无血供且与心腔无交通,排除二尖瓣附瓣诊断。术后病理证实囊肿内部为血栓样物质,其内未见细胞,且囊肿外壁完整,故彩色多普勒显示其内未见明显血流信号;左心声学造影示其内也未见明显造影剂回声充盈。

治疗方案主要根据囊肿大小、位置及患者临床症状决定是

否干预,无症状患儿定期复查即可。本例患者囊肿较大,累及二尖瓣、乳头肌及腱索,活动度较大,引起左室流出道梗阻及二尖瓣关闭不良;患者出现临床症状,须行手术治疗,且二尖瓣受累严重,无法行瓣膜修复术,故行二尖瓣置换术。患者术后恢复顺利,1 周后出院。

参考文献

- [1] Pelikan HM, Tsang TS, Seward JB. Giant blood cyst of the mitral valve [J]. J Am Soc Echocardiogr, 1999, 12(11):1005-1007.
- [2] Kuvini J, Saha P, Rastegar H, et al. Blood cyst of the mitral valve paravascular in a woman with a history of orthotopic liver transplantation [J]. J Am Soc Echocardiogr, 2004, 17(5):480-482.
- [3] Dencker M, Jexmark T, Hansen F, et al. Bileaflet blood cysts on the mitral valve in an adult [J]. J Am Soc Echocardiogr, 2009, 22(9):1085-1088.

(收稿日期:2018-07-02)