

# 超声造影预测甲状腺乳头状癌颈部淋巴结转移的临床价值

施燕芸 李念芬 孙红光 张 文 程 红 鞠 萍 丁永玲 诸林海 戚庭月

**摘要** 目的 探讨超声造影在预测甲状腺乳头状癌(PTC)颈部淋巴结转移中的应用价值。方法 回顾性分析 64 例 PTC 患者(共 71 个结节)的超声造影资料,根据术后病理结果,分为转移组(37 个结节)和未转移组(34 个结节),应用 QLAB 软件进行超声造影定量分析,绘制 PTC 结节边缘区及中央区的时间-强度曲线(TIC),并获得上升时间(RT)、峰值强度(PI)、平均渡越时间(MTT)、曲线下面积(AUC)、峰值降半时间(TPH)、上升斜率(WIS)及达峰时间(TTP),分析比较两组 PTC 结节边缘区及中央区的超声造影灌注强度特征及定量参数差异;绘制相关参数判断 PTC 淋巴结转移的受试者工作特征(ROC)曲线,计算其诊断效能。结果 PTC 结节多表现为不均匀低增强,达峰时结节边缘区灌注强度大于中央区;两组结节灌注强度特征比较差异均无统计学意义。转移组 PTC 结节边缘区 PI、AUC 分别为(8.39±2.19)dB、(220.69±83.56)dB s,未转移组 PTC 结节边缘区 PI、AUC 分别为(6.52±2.32)dB、(168.29±52.95)dB s,两组比较差异均有统计学意义(均  $P < 0.01$ );余各参数比较差异均无统计学意义。PTC 结节边缘区 PI、AUC 判断颈部淋巴结转移的 ROC 曲线下面积分别为 0.733、0.708,当 PTC 结节边缘区 PI 临界值  $> 8.04$  dB、AUC 临界值  $> 202.99$  dB s 时,其判断颈部淋巴结转移的敏感性、特异性分别为 67.6%、82.4%和 64.9%、79.4%。结论 PTC 结节边缘区超声造影定量参数 PI、AUC 对预测 PTC 颈部淋巴结转移具有一定的临床应用价值。

**关键词** 超声检查,造影剂;定量参数;甲状腺乳头状癌;淋巴结转移;边缘区

[中图分类号]R736.1;R445.1

[文献标识码]A

## Clinical value of contrast-enhanced ultrasonography in predicting cervical lymph node metastasis of papillary thyroid carcinoma

SHI Yanyun, LI Nianfen, SUN Hongguang, ZHANG Wen, CHENG Hong, JU Ping, DING Yongling, ZHU Linhai, QI Tingyue

Department of Ultrasound, the Affiliated Hospital of Yangzhou University, Jiangsu 225012, China

**ABSTRACT Objective** To evaluate the application value of contrast-enhanced ultrasonography (CEUS) in predicting cervical lymph node metastasis of papillary thyroid carcinoma. **Methods** The CEUS data of 71 PTC nodules in 64 patients was analyzed retrospectively. The PTC nodules were divided into cervical lymph node metastasis group ( $n=37$ ) and non-cervical lymph node metastasis group ( $n=34$ ) according to pathological findings. Time-intensity curve (TIC) of the peripheral and central area of each nodules was drawn by QLAB software. CEUS quantitative parameters were obtained as follows: the rise time (RT), the peak intensity (PI), the mean transit time (MTT), the area under the curve (AUC), the time from peak to half (TPH), the wash in slope (WIS) and the time to peak (TTP). The CEUS perfusion intensity characteristics and quantitative parameters of the peripheral and central area of PTC nodules in the two groups were compared and analyzed. The receiver operating characteristics (ROC) curves of the quantitative parameters with PTC lymph node metastasis were plotted. **Results** Most of the PTC nodules were characterized by inhomogeneous low-enhancement, and the perfusion intensity in the peripheral area of the nodule was greater than that in the central area at peak time. There was no significant difference between the metastasis group and non-metastasis group in the perfusion intensity features of the PTC nodules. PI and AUC in the peripheral area of the metastasis group were (8.39±2.19)dB and (220.69±83.56)dB s, respectively. Accordingly, which were (6.52±2.32)dB and (168.29±52.95)dB s, respectively in the non-metastasis group. The difference between the two groups was statistically significant (all  $P < 0.01$ ), while there was no significant

基金项目:扬州市科技计划社会发展面上项目(YZ2017085)

作者单位:225012 江苏省扬州市,扬州大学附属医院超声科

通讯作者:戚庭月, Email: tyqi@yzu.edu.cn

difference of other parameters between the two groups. The AUC value of PI and AUC in the peripheral area in predicting lymph node metastasis was 0.733 and 0.708, respectively. PI showed a 67.6% sensitivity and 82.4% specificity with the cutoff value of 8.04 dB, and which were 64.9% and 79.4% for AUC with a cutoff value of 202.99 dB s. **Conclusion** PI and AUC in the peripheral area of PTC nodule may have considerable clinical value in the prediction of cervical lymph node metastasis of PTC.

**KEY WORDS** Ultrasonography; Contrast agent; Quantitative parameters; Papillary thyroid carcinoma; Lymph node metastasis; Peripheral area

甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)是甲状腺癌中最常见的类型,约占 80%,其通常生长缓慢,预后良好。但 PTC 易发生淋巴结转移,其潜在的颈中央区淋巴结转移率达 20%~90%<sup>[1-2]</sup>。研究<sup>[3]</sup>显示颈部淋巴结转移是 PTC 复发及远处转移的独立危险因素。常规超声是甲状腺癌最常用的检查方法,但其对颈部淋巴结转移的检出率较低。本研究以术后病理结果为标准,对比分析颈部淋巴结转移与未转移 PTC 结节的超声造影特征及定量分析结果,旨在探讨超声造影预测 PTC 颈部淋巴结转移的应用价值。

## 资料与方法

### 一、研究对象

选取 2014 年 10 月至 2017 年 8 月我院术前行超声造影检查的 64 例 PTC 患者(共 71 个结节),男 16 例,女 48 例,年龄 23~81 岁,平均(49.6±12.9)岁。单发 58 例,多发 6 例,其中甲状腺单侧叶 2 个以上结节 2 例,双侧叶或单侧叶及峡部均有结节 4 例。以术后病理结果为标准,根据 PTC 结节是否发生颈部淋巴结转移分为转移组 34 例(37 个结节)和未转移组 30 例(34 个结节)。两组患者年龄、性别比、结节位置及结节最大径等比较差异均无统计学意义。

入选标准:①甲状腺实性或以实性为主的囊实性结节;②结节最大径>5 mm;③术前行超声造影检查并有完整的影像资料;④行甲状腺切除+颈部淋巴结清扫术并有完整的手术记录;⑤术后病理结果为 PTC。排除标准:①病理结果为良性肿瘤或其他恶性肿瘤;②超声造影图像不满意者。所有患者均签署知情同意书。

### 二、仪器与方法

1. 仪器与试剂:使用 Philips iU Elite 彩色多普勒超声诊断仪, L5-12 线阵探头,频率 12 MHz;具备脉冲反向谐波造影功能,机械指数 0.06。造影剂为 SonoVue(意大利博莱科公司),使用前注入 5.0 ml 生理盐水充分振荡摇匀成乳白色混悬液备用。

2. 检查方法:患者取平卧位,头后仰,充分暴露颈

前区。首先行常规超声检查,观察甲状腺结节的位置、数目、大小、形态、内部回声、边缘、有无微钙化及血流分布等特征。确定目标结节,选择显示结节最大径的切面,然后转换至超声造影模式,双幅模式显示,嘱患者平静呼吸,避免吞咽及说话。抽取配制好的造影剂混悬液 2.0 ml 经肘前浅静脉团注,随后推注 5.0 ml 生理盐水冲管。注入造影剂的同时按下计时键及动态存储键,连续观察结节灌注至少 60 s,每个结节造影检查时仪器预设置参数保持一致。

3. 图像分析:回放超声造影原始录像,仔细观察结节内微泡灌注特征。首先观察结节整体灌注情况,将结节整体达峰时的灌注强度分为低增强、等增强及高增强(若灌注强度不均匀,则以结节内 50%以上区域的灌注强度为准);再对结节进行分区,按结节半径由外向内三等分,结节半径外 1/3 区域称为边缘区,结节半径内 1/3 区域称为中央区,对比结节边缘区与中央区的灌注程度;观察达峰时结节内微泡灌注的均匀程度。应用 QLAB 软件进行超声造影定量分析,避开结节内粗大血管、钙化灶及囊性部分,分别手动勾画结节边缘区和中央区,得到两条时间-强度曲线(time intensity curve, TIC),利用 LDRW WIWO 拟合公式计算出以下定量参数:上升时间(RT)、峰值强度(PI)、平均渡越时间(MTT)、曲线下面积(AUC)、峰值降半时间(TPH)、上升斜率(WIS)及达峰时间(TTP)。所有操作均由同一名超声医师完成。

### 三、统计学处理

应用 SPSS 22.0 统计软件,计数资料比较行  $\chi^2$  检验或秩和检验;计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,行独立样本  $t$  检验和配对样本  $t$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。选取差异有统计学意义的超声造影参数,绘制其诊断 PTC 的受试者工作特征(ROC)曲线,以约登指数最大值确定诊断界值,计算其对颈部淋巴结转移的诊断效能。

## 结 果

### 一、两组病理结果

转移组中,单纯病灶同侧Ⅵ区淋巴结转移 21 例;同侧Ⅲ、Ⅳ区、同侧Ⅲ、Ⅳ、Ⅵ区、同侧Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ、Ⅵ区转移各 1 例;同侧Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ、Ⅵ区转移、对侧Ⅵ区转移 1 例;同侧无转移、对侧Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ区转移 1 例;同侧无转移、对侧Ⅵ区转移 2 例;同侧及对侧Ⅵ区转移 6 例,Ⅵ区转移率最高,占 94.1%。两组均未发生远处转移。

二、两组超声造影结果比较

1. 超声造影灌注强度特征比较

71 个 PTC 结节中,76.0%(54/71)表现为低增强,91.5%(65/71)灌注不均匀,74.6%(53/71)达峰时结节边缘区灌注强度大于中央区。两组病灶的灌注强度、均匀程度、边缘区与中央区的灌注强度比较差异均无统计学意义,见表 1。

2. 超声造影定量参数比较

71 个 PTC 结节边缘区与中央区的超声造影定量参数比较情况见表 2。其中边缘区 RT、TTP 均小于中

央区,差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ );边缘区 PI、AUC、WIS 均大于中央区,差异均有显著统计学意义(均  $P < 0.01$ )。

两组 PTC 结节超声造影定量参数比较情况见表 3。转移组结节边缘区 PI、AUC 分别为(8.39±2.19)dB、(220.69±83.56)dB s,未转移组边缘区 PI、AUC 分别为(6.52±2.32)dB、(168.29±52.95)dB s,转移组边缘区 PI、AUC 均大于未转移组,差异均有统计学意义(均  $P < 0.01$ );两组边缘区和中央区其余各参数比较,差异均无统计学意义。见图 1,2。

三、ROC 曲线分析

绘制结节边缘区超声造影定量参数 PI、AUC 诊断 PTC 颈部淋巴结转移的 ROC 曲线(图 3),其曲线下面积分别为 0.733、0.708。当边缘区 PI 临界值 >8.04 dB 时,判断 PTC 颈部淋巴结转移的敏感性、特异性分别为 67.6%和 82.4%;当边缘区 AUC 临界值 >202.99 dB s

表 1 两组 PTC 结节超声造影增强特征比较

组别	灌注强度			均匀程度		边缘区与中央区灌注强度比较		
	低增强	等增强	高增强	均匀	不均匀	边缘区>中央区	边缘区=中央区	边缘区<中央区
转移组(37)	26	9	2	5	32	28	5	4
未转移组(34)	28	5	1	1	33	25	6	3
$\chi^2/Z$ 值	-1.169			1.376		-0.136		
$P$ 值	0.242			0.241		0.892		

表 2 71 个 PTC 结节边缘区和中央区超声造影定量参数比较( $\bar{x} \pm s$ )

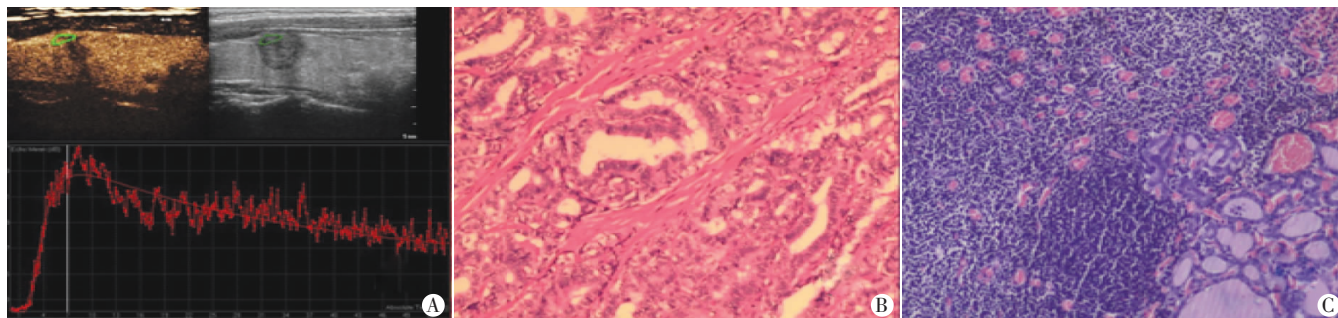
PTC 分区	RT(s)	PI(dB)	MTT(s)	AUC(dB s)	TPH(s)	WIS(dB/s)	TTP(s)
边缘区	3.18±2.04	7.50±2.43	9.95±5.28	195.60±74.88	13.06±8.11	3.09±2.26	13.72±4.71
中央区	4.06±2.46	4.14±2.39	9.96±5.67	92.87±51.19	12.15±7.61	1.98±1.63	14.41±5.01
$t$ 值	-2.421	9.320	-0.016	9.949	1.004	5.351	-2.332
$P$ 值	0.018	0.000	0.987	0.000	0.319	0.000	0.029

RT: 上升时间;PI: 峰值强度;MTT: 平均渡越时间;AUC: 曲线下面积;TPH: 峰值降半时间;WIS: 上升斜率;TTP: 达峰时间。

表 3 两组 PTC 结节超声造影定量参数比较( $\bar{x} \pm s$ )

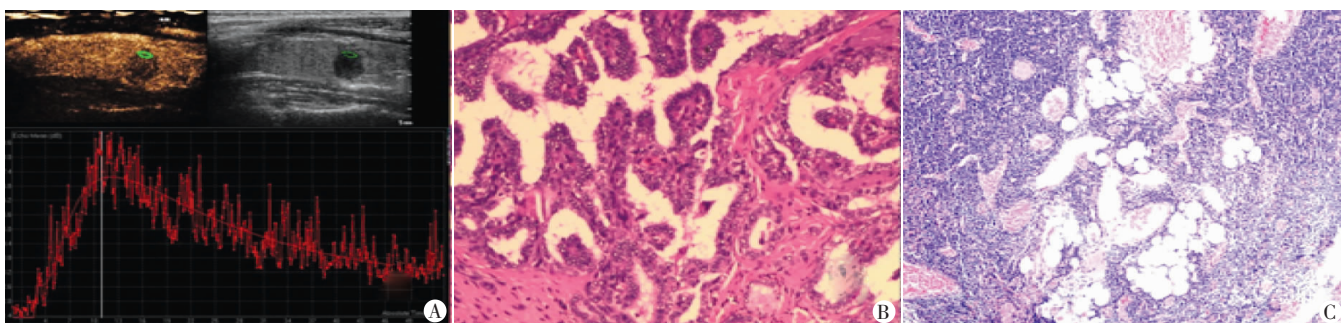
组别	RT(s)	PI(dB)	MTT(s)	AUC(dB s)	TPH(s)	WIS(dB/s)	TTP(s)
转移组(37)							
边缘区	2.95±1.56	8.39±2.19*	9.62±5.13	220.69±83.56*	12.37±8.12	3.27±2.33	13.31±3.54
中央区	4.40±2.29	4.21±2.58	10.47±5.43	98.66±58.59	12.56±7.61	2.23±1.94	13.37±3.30
未转移(34)							
边缘区	3.43±2.46	6.52±2.32	10.32±5.50	168.29±52.95	13.82±8.16	2.90±2.19	14.17±5.75
中央区	3.69±2.61	4.05±2.22	9.41±5.96	86.57±41.65	11.70±7.70	1.70±1.18	15.55±6.23

与未转移组 PTC 边缘区比较,\* $P < 0.01$ 。RT: 上升时间;PI: 峰值强度;MTT: 平均渡越时间;AUC: 曲线下面积;TPH: 峰值降半时间;WIS: 上升斜率;TTP: 达峰时间。



A: 超声造影定量分析示结节边缘区 PI 为 9.98 dB, AUC 为 338.25 dB s; B: 病理示甲状腺乳头状癌(HE 染色, x200); C: 病理示右颈 III、IV 区淋巴结转移(HE 染色, x100)。

图 1 转移组 PTC 结节的超声造影定量分析与病理图



A: 超声造影定量分析示结节边缘区 PI 为 4.51 dB, AUC 为 112.63 dB s; B: 病理示甲状腺乳头状癌(HE 染色, x200); C: 病理示颈部淋巴结未见转移(HE 染色, x100)。

图 2 未转移组 PTC 结节的超声造影定量分析与病理图

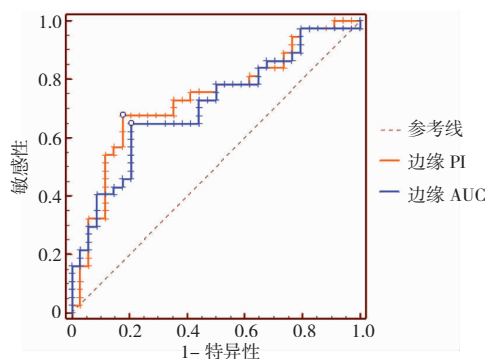


图 3 PTC 结节边缘区 PI、AUC 判断颈部淋巴结转移的 ROC 曲线

时,其判断 PTC 颈部淋巴结转移的敏感性、特异性分别为 64.9%和 79.4%。

### 讨 论

PTC 容易发生颈部淋巴结转移,部分转移淋巴结术前临床难以发现,给选择手术方案带来一定难度。文献<sup>[3]</sup>报道,男性、年轻患者及肿瘤较大者更易发生颈部淋巴结转移,但关于年龄、性别及肿瘤大小等在 PTC 侵袭性中的影响争议较多<sup>[4]</sup>。本研究结果显示,上述因素及结节的位置、数目在颈部淋巴结转移组与未转移组之间均无统计学差异。

超声造影能够实时显示组织内微血管灌注状态<sup>[5]</sup>,

已被广泛应用于甲状腺良恶性结节的鉴别诊断,但关于 PTC 的造影表现与侵袭性的关系研究尚不多见。研究<sup>[5-6]</sup>表明,低增强或不均匀低增强是 PTC 的典型超声造影表现。本研究显示,71 个 PTC 结节的灌注特征多表现为不均匀低增强,分析其原因可能为恶性肿瘤在浸润性生长的同时亦破坏血管,使新生血管绝对数减少,且走行不规则、管腔内微癌栓形成<sup>[7]</sup>及 PTC 病灶内纤维条索和砂砾体等挤压血管,导致瘤体内血供呈不均匀低灌注模式。张艳等<sup>[8]</sup>研究表明,不均匀低增强更多见于 PTC 淋巴结转移组。Hong 等<sup>[4]</sup>认为,高增强或等增强在甲状腺微小乳头状癌淋巴结转移组中的几率明显高于未转移组。本研究结果显示,PTC 淋巴结转移组与未转移组均以不均匀低增强为主,两组灌注强度比较差异无统计学意义,与周萍等<sup>[9]</sup>报道一致。病理学上,甲状腺癌病灶内的微血管密度边缘区和中央区分布不均衡,边缘区微血管密度分布相对密集,中心区分布相对稀疏<sup>[10]</sup>。本研究中 74.6%的 PTC 边缘区灌注强度大于中央区,与病理上微血管密度分布一致。超声造影定量分析亦表明,PTC 结节边缘区 PI、AUC、WIS 均显著大于中央区,RT、TTP 均小于中央区(均  $P < 0.05$ )。分析原因,边缘区新生血管密度高于中央区,单位时间内通过的造影剂容量及速度均高于中央区,故 PI、AUC、WIS

增大,而 RT、TTP 减小。这种血管分布的特点可能在一定程度上反映了恶性肿瘤的生物学特性,使肿瘤更有利于向周围组织侵犯和蔓延,但本研究中这一特征在颈部淋巴结转移组与未转移组间比较并未明显体现。

周萍等<sup>[9]</sup>研究表明,PTC 淋巴结转移组 AT、TP 及始增时间差均晚于未转移组(均  $P < 0.05$ ),而其余参数比较差异均无统计学意义。洪玉蓉<sup>[11]</sup>研究显示,甲状腺微小乳头状癌的峰值强度差  $> 0$  多见于中央淋巴结转移组,而在非甲状腺微小乳头状癌中,转移组与未转移组间各超声造影定量参数比较差异均无统计学意义。本研究结果显示,转移组的 PTC 结节边缘区 PI、AUC 明显均大于未转移组(均  $P < 0.05$ )。研究<sup>[12]</sup>也报道,PTC 转移组的新生血管数量较未转移组多。原因是恶性肿瘤的侵袭和转移依赖于新生血管提供养分,且新生血管分化差,管壁薄,基质膜不完整,细胞间隙大,渗透性增高,使肿瘤更容易侵入微血管发生转移。本研究转移组 PTC 结节边缘区 PI、AUC 均高于未转移组,结合 PTC 结节边缘区 PI、AUC 均高于中央区的特点,笔者认为 PTC 总体为乏血供肿瘤,主要体现在中央区,这可能与肿瘤中央区血管分布相对稀少,容易发生栓塞、坏死等有关,因此转移组结节边缘区的血流灌注容量和灌注强度较未转移组更高。有学者<sup>[13]</sup>提出,甲状腺结节表现多样,同一结节内选择的感兴趣区不同,则 TIC 结果会有一定的差异。本研究结果与上述研究结果不完全一致,原因可能是选择的感兴趣区不同。以往研究<sup>[13]</sup>均以结节整体或结节实性部分作为感兴趣区,而本研究根据 PTC 结节微血管分布特征采用对结节分区的方法勾画感兴趣区,使 TIC 分析结果更具可比性;此外,入选病例、个体血液循环的差异,以及肿瘤的发展进程等也可能对超声造影定量参数产生一定影响。

本研究 ROC 曲线分析显示,PTC 结节边缘区 PI、AUC 判断颈部淋巴结转移的曲线下面积分别为 0.733、0.708,说明根据边缘区 PI、AUC 预测 PTC 淋巴结转移均有一定临床价值。当边缘区 PI 临界值  $> 8.04$  dB、AUC 临界值  $> 202.99$  dB s 时,其判断 PTC 颈部淋巴结转移的敏感性、特异性分别为 67.6%、82.4% 和 64.9%、79.4%,尽管敏感性偏低,但特异性相对较高,有望为术前客观评估 PTC 淋巴结转移情况提供参考指标。

本研究尚有一定不足:①未探讨 PTC 转移淋巴结的超声造影表现及临床意义;②PTC 结节的侵袭性包括甲状腺包膜侵犯、颈部淋巴结转移及局部复发等,本研究仅评估了 PTC 结节的超声造影表现与颈部淋巴

结转移的关系,以后需对 PTC 结节造影特征与其他侵袭性特征的关系进行更深入的探讨;③本研究样本偏小,今后需扩大样本量进一步验证。

综上所述,PTC 结节典型的超声造影表现为不均匀低增强,达峰时结节边缘区灌注强度大于中央区,其定量参数边缘区 PI、AUC 对预测颈部淋巴结转移具有一定的临床应用价值,有助于为术前评估病情及选择手术方案提供参考依据。

#### 参考文献

- [1] Kim ES, Lee Y, Seo H, et al. Clinical features of recently diagnosed papillary thyroid carcinoma in elderly patients aged 65 and older based on 10 years of sonographic experience at a single institution in Korea[J]. *Ultrasonography*, 2017, 36(4): 355-362.
- [2] Yoo HS, Shin MC, Ji YB, et al. Optimal extent of prophylactic central neck dissection for papillary thyroid carcinoma: Comparison of unilateral versus bilateral central neck dissection[J]. *Asian J Surg*, 2017, 25(17): 1-7.
- [3] Park CH, Song CM, Ji YB, et al. Significance of the extracapsular spread of metastatic lymph nodes in papillary thyroid carcinoma[J]. *Clin Exp Otorhinolaryngol*, 2015, 8(3): 289-294.
- [4] Hong YR, Yan CX, Mo GQ, et al. Conventional us, elastography, and contrast enhanced us features of papillary thyroid microcarcinoma predict central compartment lymph node metastases[J]. *Sci Rep*, 2015, 13(5): 7748.
- [5] Chen HY, Liu WY, Zhu H, et al. Diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound in papillary thyroid microcarcinoma[J]. *Exp Ther Med*, 2016, 11(5): 1555-1562.
- [6] Zhou Q, Jiang J, Shang X, et al. Correlation of contrast-enhanced ultrasonographic features with microvessel density in papillary thyroid carcinomas[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(17): 7449-7452.
- [7] 罗艺, 向君彦, 韩小容. 超声造影对甲状腺良恶性结节的鉴别诊断价值[J]. *重庆医学*, 2015, 44(31): 4416-4418.
- [8] 张艳, 罗淦昆, 张明博, 等. 对比增强超声与常规超声在判断甲状腺乳头状癌颈部淋巴结转移中的意义[J]. *中国医学科学院学报*, 2017, 39(2): 177-182.
- [9] 周萍, 周伟, 周建桥, 等. 甲状腺乳头状癌的灰阶超声造影特征与颈部淋巴结转移的关系[J]. *诊断学理论与实践*, 2011, 10(1): 45-49.
- [10] 张渊, 江泉, 张云霄, 等. 超声造影在典型及不典型甲状腺癌诊断中的价值[J]. *中国超声医学杂志*, 2012, 28(1): 30-33.
- [11] 洪玉蓉. 超声在甲状腺乳头状癌颈部淋巴结转移诊断和预测中的应用研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2014.
- [12] Stabenow E, Tavares MR, Ab'Saber AM, et al. Angiogenesis as an indicator of metastatic potential in papillary thyroid carcinoma[J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2005, 60(3): 233-240.
- [13] 林禧, 李安华, 赖非云, 等. 甲状腺超声造影及定量分析的优化方法学研究[J]. *中国超声医学杂志*, 2007, 23(7): 496-498.

(收稿日期: 2017-10-24)