



· 论 著 ·

超声造影目标穿刺对直径 ≥ 10 mm甲状腺乳头状癌的诊断价值

傅庆印, 刘启平, 赵宜凡, 杨通辉, 胡 滨

复旦大学附属闵行医院超声科, 上海 201199

[摘要] 目的: 研究超声造影 (contrast-enhanced ultrasound, CEUS) 引导下细针穿刺活检 (fine-needle aspiration biopsy, FNAB) 对直径 ≥ 10 mm甲状腺乳头状癌 (papillary carcinoma of the thyroid, PTC) 的诊断价值。方法: 回顾并分析2020年5月—2023年8月复旦大学附属闵行医院术后病理学检查证实的PTC (直径 ≥ 10 mm) 患者资料。所有患者均先行CEUS检查, CEUS结束后在结节最大径线的二维超声图像下行常规超声引导下FNAB (US-FNAB), 抽吸细胞组织涂片2张 (标注A₁、A₂) 作为常规穿刺组。观察同一结节CEUS时图像, 选取结节灌注区域行目标穿刺, 抽吸细胞组织涂片2张 (标注B₁、B₂) 作为目标穿刺组。以术后病理学检查结果为金标准, 采用一致性Kappa检验分析CEUS、US-FNAB以及CEUS-FNAB这三种方法对PTC的诊断价值。结果: 本研究共纳入149例患者 (155个结节), 在诊断155个PTC方面, CEUS诊断PTC的灵敏度、特异度、准确度分别为87.1%、68.6%、83.2%; US-FNAB诊断PTC的灵敏度、特异度、准确度分别为92.9%、78.0%、85.6%; CEUS-FNAB诊断PTC的灵敏度、特异度、准确度分别为98.1%、79.6%、94.9%。以术后病理学检查结果为金标准, CEUS结果与术后病理学检查结果行Kappa一致性检验, Kappa=0.393 (Kappa<0.4), 一致性较差, 差异有统计学意义 (P<0.01); US-FNAB结果的Kappa值=0.574 (0.75>Kappa \geq 0.4), 一致性一般, 差异有统计学意义 (P<0.01); CEUS-FNAB结果的Kappa值=0.773 (Kappa>0.75), 一致性较好, 差异有统计学意义 (P<0.01)。结论: CEUS技术有助于发现甲状腺的可疑病灶, CEUS-FNAB可提升穿刺准确度和病灶检出率, 对PTC的诊断具有重要意义。

[关键词] 甲状腺乳头状癌; 超声; 细针穿刺活检; 超声造影

中图分类号: R736.1; R445.1 文献标志码: A DOI: 10.19732/j.cnki.2096-6210.2024.06.008

Diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound targeted puncture for papillary carcinoma of the thyroid with a diameter of ≥ 10 mm FU Qingyin, LIU Qiping, ZHAO Yifan, YANG Tonghui, HU Bin (Department of Ultrasound, Minhang Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 201199, China)

Correspondence to: HU Bin E-mail: niuniuhu1213@qq.com

[Abstract] **Objective:** To investigate the diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) guided fine-needle aspiration biopsy (FNAB) for papillary thyroid carcinoma of the thyroid (PTC) with a diameter of ≥ 10 mm. **Methods:** The data of patients with PTC (≥ 10 mm in diameter) confirmed by postoperative pathology from May 2020 to August 2023 in Minhang Hospital of Fudan University were reviewed and analyzed. All nodules were first examined by CEUS. After the CEUS, conventional ultrasound-guided FNAB (US-FNAB) was performed to the two-dimensional ultrasound image of the largest diameter of the nodule. Two tissue smears (labeled A₁ and A₂) were used as conventional puncture group. For the same nodule, CEUS images of the same nodule were observed, and the perfused area of the nodule was selected for target puncture, and 2 aspirated cell tissue smears (labeled B₁ and B₂) as the target puncture group. With the postoperative pathological findings as the gold standard, the diagnostic value of CEUS, US-FNAB and CEUS-FNAB for PTC was analyzed using the consistency Kappa test. **Results:** A total of 149 patients (155 nodes) were included in this study. The sensitivity, specificity and accuracy of CEUS in diagnosing 155 PTCs were 87.1%, 68.6% and 83.2%, respectively; the sensitivity, specificity and accuracy of US-FNAB were 92.9%, 78.0% and 85.6%; and the sensitivity, specificity and accuracy of CEUS-FNAB were 98.1%, 79.6% and 94.9%, respectively. With the postoperative pathology results as the gold standard, Kappa consistency test was performed between the CEUS results and the postoperative pathology results, with Kappa=0.393 (Kappa

基金项目: 上海市闵行区自然科学研究课题 (2023MHZ014)

通信作者: 胡 滨 E-mail: niuniuhu1213@qq.com

< 0.4), poor consistency, and statistically significant difference ($P < 0.01$); the Kappa value of the US-FNAB results = 0.574 ($0.75 > \text{Kappa} \geq 0.4$), the consistency was fair, and the difference was statistically significant ($P < 0.01$); Kappa value of CEUS-FNAB results = 0.773 ($\text{Kappa} > 0.75$), consistency was good, and the difference was statistically significant ($P < 0.01$). **Conclusion:** CEUS technology is helpful to detect suspicious lesions of thyroid cancer, and CEUS-FNAB can improve the accuracy of puncture and lesion detection rate, which is of great significance for the diagnosis of PTC.

[**Key words**] Papillary carcinoma of the thyroid; Ultrasound; Fine-needle aspiration biopsy; Contrast-enhanced ultrasound

甲状腺结节是内分泌系统常见的疾病,近年来随着甲状腺超声检查的普及,以及超声影像技术的不断发展,甲状腺癌的诊断率明显上升。其中,甲状腺乳头状癌(papillary carcinoma of the thyroid, PTC)是甲状腺癌中最常见的病理学分型,占甲状腺恶性肿瘤的80%~90%^[1]。细针穿刺活检(fine-needle aspiration biopsy, FNAB)是目前评估甲状腺可疑结节准确且符合成本效益的检查方法,有助于减少不必要的甲状腺切除手术,并被指南推荐,在临床中广泛应用^[2]。然而在病理学检查读片时有些涂片缺乏具有诊断意义的细胞,无法作出正确的病理学诊断,主要由甲状腺结节因素(如出血或有大面积钙化)、取样部位不精确、取样标本不足等造成的。有研究^[3]显示取材不充足发生率可达到10.0%~25.5%。

超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)是一种安全、方便和经济的成像手段,在甲状腺结节检查中应用越来越广,可以同时甲状腺结节进行定性评估^[4]。临床数据已经证实,CEUS通过可视化微血管灌注情况来评估甲状腺结节的活性部分^[5],对CEUS检测的活性部分进行穿刺,可减少甲状腺结节FNAB取材不足。本研究的目的是回顾并分析通过CEUS确定甲状腺结节的灌注区域,避开不能灌注的无活性区域,引导FNAB精准定位,增加甲状腺结节穿刺的取材量,从而提高诊断率。

1 资料和方法

1.1 研究对象

选取2020年5月—2023年8月复旦大学附属闵行医院经术后病理学检查证实的PTC(直径 ≥ 10 mm)患者。所有患者在接受CEUS及FNAB前均已签署知情同意书。患者纳入标准:①经术后

病理学检查证实为PTC;②超声显示甲状腺结节最大径 ≥ 10 mm;③术前均行CEUS和FNAB。④既往患者无甲状腺癌或其他恶性肿瘤病史。排除标准:①CEUS灌注不典型或不清楚;②无法配合FNAB;③患有PTC以外的恶性结节;④既往有甲状腺手术史。

1.2 仪器与方法

1.2.1 仪器

CEUS采用日本Toshiba公司的Aplio500超声诊断仪,使用频率5~14 MHz的高频探头;造影剂使用意大利Brocco公司的声诺维(SonoVue)。FNAB穿刺针采用日本八光公司23 G细针。

1.2.2 CEUS和FNAB方法

所有患者检查均由2名具有5年以上CEUS及FNAB操作经验的医师独立完成(确保CEUS及FNAB由不同医师完成)。①CEUS检查:患者取仰卧位,头部后仰,充分暴露颈前区,先行二维超声检查,观察结节大小、形态、边界、内部回声、有无钙化及血流情况等,然后定位结节,尽量选定结节最大径线,且图像能看到甲状腺正常的切面,切换至造影模式。嘱患者平静呼吸、避免吞咽。经肘正中静脉团注造影剂2 mL,并随后用5 mL生理盐水冲管,启动计时器,观察病灶灌注、达峰、消退的全过程,自动储存动态图。观察结节开始增强的时间、增强的强度、快慢及均匀性、灌注有无缺损等情况。低增强、不完全或不均匀性增强为恶性结节的诊断标准,均匀性环状增强、等增强、高增强及无增强为良性结节的诊断标准。②常规超声引导下FNAB(US-FNAB):穿刺前先行血常规、凝血功能等检查,明确无细针穿刺禁忌证。患者取仰卧位,先行二维超声观察目标结节,选取恰当的穿刺点,注意避开血管、神经。常规消毒、铺巾,

使用2%利多卡因局部麻醉，用一次性无菌的探头套包裹好探头，在二维超声引导下选取结节最大径线手持穿刺针进入结节内，来回提插数次，退针。吸取细胞组织液后尽量将其全部涂在玻片上，并用95%乙醇固定。注意在穿刺过程中尽量避开囊性部分及粗大的钙化。③ CEUS引导下FNAB (CEUS-FNAB)：US-FNAB涂片2张后，同一穿刺医师观察其CEUS时图像。确认目标穿刺区域：① 结节内成分有明显的（高、低或等）增强；② 结节囊壁有明显增强等，然后进针吸取细胞组织液涂片2张。

1.2.3 病理涂片制作分类

每个结节先行US-FNAB，涂片2张（标注A₁、A₂）作为常规穿刺组；同一结节行CEUS-FNAB，涂片2张（标注B₁、B₂）作为目标穿刺组。最终以术后病理学检查结果作为金标准，评价两种方法的诊断效果。

1.2.4 细胞病理学分类

所有细胞学涂片均由2名具有5年以上细胞学诊断经验的病理科医师阅读，他们对病理涂片A、B组对应的组别一无所知。根据2009版美国甲状腺细胞病理学Bethesda报告系统分为6个等级：I类，无法诊断；II类，良性病变；III类，意义不明确的细胞非典型病变；IV类，滤泡性肿瘤；V类，可疑恶性肿瘤；VI类，恶性肿瘤。满意的FNAB标本至少包含6组适宜观察的甲状腺滤泡上皮细胞，每组至少由10个细胞构成。Bethesda I类为取材不满意，大于等于Bethesda II类为取材满意。

1.3 统计学处理

采用SPSS 26.0软件进行统计学分析，符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示，两组间比较采用成组资料t检验，计数资料统计方法为 χ^2 检验， $P<0.05$ 为差异有统计学意义。以术后病理学检查结果为金标准，计算灵敏度、特异度、准确度等，绘制受试者工作特征（receiver operating characteristic, ROC）曲线。CEUS结果与术后病理学检查结果行Kappa一致性检验，即Kappa值 ≥ 0.75 为一致性较好； $0.40\leq$ Kappa值 < 0.75 为一致性一般，Kappa值 < 0.4 为一致性较差。

2 结果

本研究最终纳入患者149例，共155个结节，年龄23~84岁，平均年龄（ 42 ± 13 ）岁，其中男性39例，女性110例（图1）。

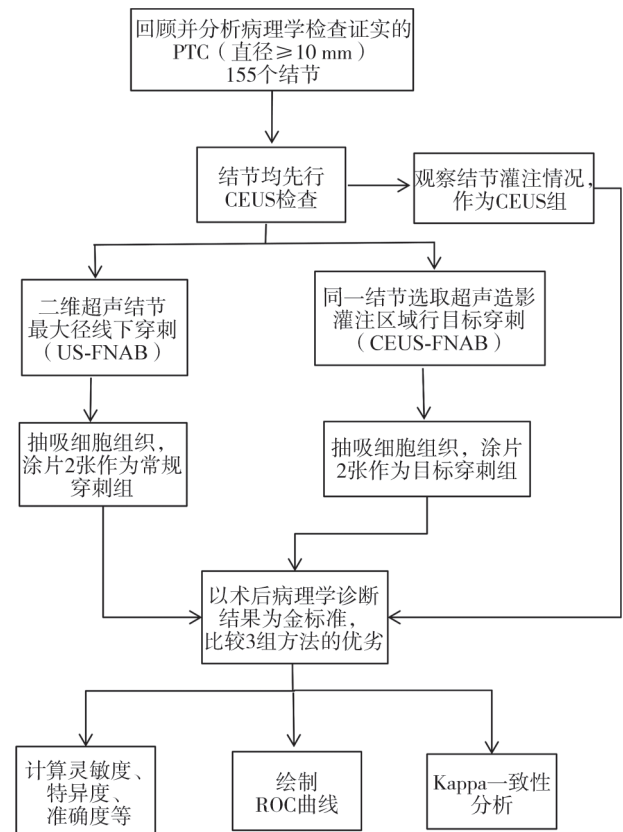


图1 本文研究设计和流程图

2.1 CEUS对PTC诊断结果

对155个恶性结节注射造影剂后，135个恶性结节呈现低或稍低强度灌注，灌注模式呈整体或不均匀灌注；12个恶性结节呈等强度灌注，周边见环状高增强，强度分布欠均匀；8个恶性结节呈高或稍高强度灌注，灌注模式呈整体灌注，强度分布较均匀。根据不同的表现形式，进行了评分，并绘制了ROC曲线。CEUS对PTC诊断的最佳阈值分数为3 [曲线下面积（area under curve, AUC）=0.814，图2]。其灵敏度、特异度、准确度分别为87.1%、68.6%、83.2%。

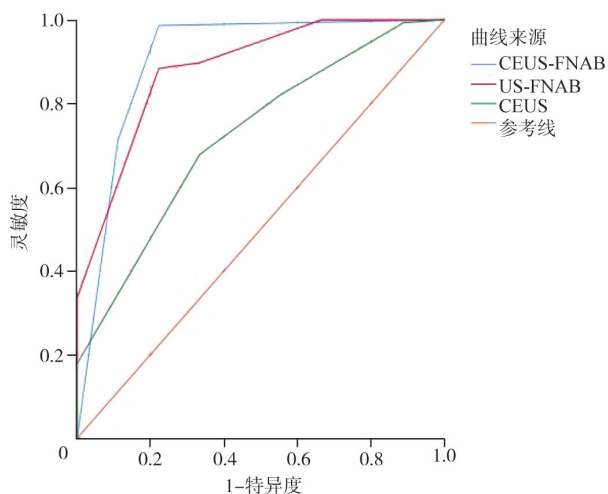


图2 CEUS、US-FNAB和CEUS-FNAB诊断甲状腺恶性结节的ROC曲线

CEUS预测恶性甲状腺结节的AUC为0.814, US-FNAB为0.887, CEUS-FNAB为0.906 (均 $P < 0.001$)。

2.2 US-FNAB对PTC诊断结果

在155个结节中, 144个细胞病理学Bethesda

V级以上, 病理学检查结果证实均为PTC; 有9个细胞病理学Bethesda III级, 1个细胞病理学Bethesda II级, 1个细胞病理学Bethesda IV级, 但术后病理学检查均确诊为PTC, 以病理学检查结果为标准, US-FNAB诊断PTC的最佳阈值分数为3.5 (AUC=0.887, 图2), 其灵敏度、特异度、准确度分别为92.9%、78%、85.6%。

2.3 CEUS-FNAB对PTC诊断结果

部分甲状腺结节二维超声呈实性结节改变, CEUS显示结节仅部分区域灌注, CEUS-FNAB目标穿刺避开无灌注区域, 提高了穿刺的准确度 (图3)。CEUS-FNAB诊断甲状腺恶性结节的灵敏度、特异度、准确度分别为98.1%、79.6%、94.9%。ROC曲线分析显示, CEUS-FNAB诊断PTC的最佳阈值分数为4 (AUC=0.906, 图2)。CEUS-FNAB诊断甲状腺结节的灵敏度、特异度和准确度都明显高于单一应用 ($P < 0.001$, 图2)。

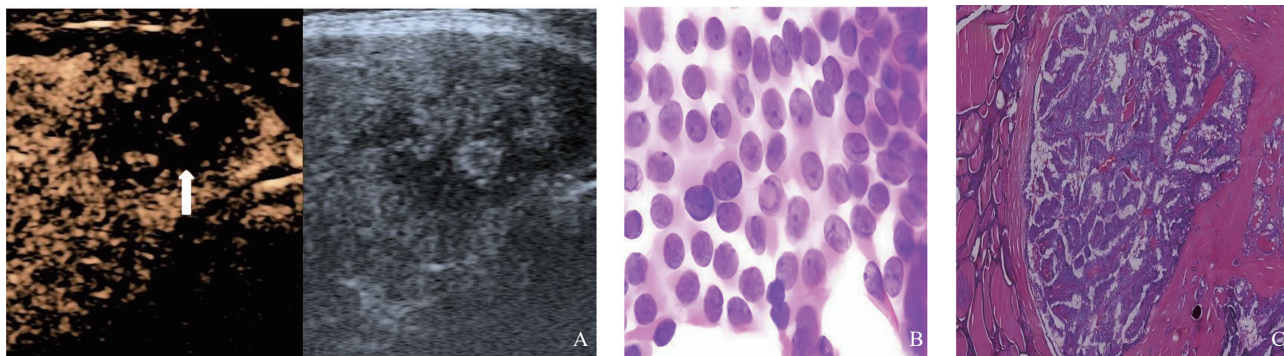


图3 典型病例1 (患者, 男性, 40岁, PTC) 超声图像及病理学表现

A: CEUS仅见少许造影剂微泡进入, 大部分呈无增强区; B: CEUS-FNAB的细胞学显示核大, 磨玻璃样, 可见核沟 (HE染色, $\times 40$); C: 术后病理学检查证实PTC (HE染色, $\times 20$, 大小, 1 cm \times 0.8 cm)。肿瘤组织排列成乳头状, 细胞拥挤, 可见核内包涵体及沙砾体伴间质浸润。

2.4 Kappa一致性的结果分析

以术后病理学检查结果为金标准, CEUS结果与术后病理学检查结果行Kappa一致性检验, Kappa=0.393 (Kappa < 0.4), 一致性较差; US-FNAB结果的Kappa=0.574 (0.75 $>$ Kappa ≥ 0.4), 一致性一般; CEUS目标穿刺结果的Kappa值=0.773 (Kappa > 0.75), 一致性较好, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$)。

3 讨论

近年来甲状腺结节的检出率越来越高, 而准确鉴别甲状腺结节的良恶性对患者尤为重要, 既可以避免良性结节的过度医疗, 恶性结节的患者也可以及时诊治。PTC是最常见的甲状腺癌, 患者的总体预后良好, 其术前诊断主要依靠高频超声和FNAB^[6]。FNAB是PTC的重要术前诊断方

法,在超声引导下清楚显示甲状腺结节及其周围血管分布情况,准确实现FNAB病灶采集细胞的目的,是目前鉴别甲状腺结节良恶性常用的方法,在临床上可避免不必要的手术^[7]。美国甲状腺学会将FNAB列为甲状腺结节性质诊断的首选方法,而《超声引导下甲状腺结节细针穿刺活检专家共识及操作指南(2018版)》也推荐在鉴别结节良恶性时应用FNAB^[8]。

但由于中国FNAB技术起步较晚,每个医师对FNAB技术的掌握能力也参差不齐。李长霖等^[9]回顾并分析了近10年来中国报道的FNAB的患者,其取材成功率77.6%~99.6%,准确度61.8%~98.9%。如果结节内出现陈旧性出血、囊性变、血供不足等情况,在二维超声上很难与恶性结节鉴别,即便采用彩色多普勒血流成像对坏死液化的识别也并不灵敏,Khadra等^[10]认为有33%的甲状腺恶性结节血流信号不丰富,为乏血供的,这使得PTC的术前诊断的准确度难以提高。FNAB取材过程中避开坏死液化区,精准穿刺结节灌注区是FNAB取材的关键。

CEUS是近年来发展起来的一种新型无创成像技术,可以在低机械指数下实时显示结节内微小血管的灌注情况,灵敏地反映病灶的血供特征。Trimboli等^[11]认为甲状腺恶性结节CEUS主要表现为低增强,本研究中CEUS提示恶性结节与病理学检查结果的符合率为87.1%(135/155),呈现不均匀的低增强和慢进快退的大幅度增强,这与其报道的结果一致。另有20例呈现等或高增强,这可能与肿瘤中的新生血管和小穿孔血管的轻度浸润以及肿瘤体积有关。

本研究结果表明,CEUS-FNAB诊断准确度高于常规超声引导(98.1% vs 92.9%),究其原因CEUS-FNAB取得细胞学分析的高诊断准确度与灌注区域的定向穿刺有关,CEUS引导可以准确地区分灌注区域和非灌注区域^[12],精确的靶向穿刺灌注区域,避免非灌注区域的取材而导致标本不佳。大量临床研究^[13-14]显示,CEUS-FNAB能准确地判断结节的性质,与手术活检准确度相当,可减少甲状腺结节的误诊率,提高甲状腺结节的诊断准确度。本研究中通过CEUS引

导下穿刺取材诊断PTC的总体灵敏度高达98.1%(152/155),与上述研究结论基本相符。

目前,国内外关于甲状腺结节CEUS-FNAB、US-FNAB的相关性报道比较多,有学者^[15]研究证明,CEUS-FNAB比US-FNAB更准确,Yin等^[16]的研究也证明了CEUS-FNAB诊断的价值,但其研究对象是对不同人不同结节开展的,本研究为了设计的严谨性,在比较CEUS-FNAB、US-FNAB两种检查方法时选择同一例患者同一个结节,减少了由不同结节带来的数据误差。经过比较,我们发现CEUS-FNAB较US-FNAB检测提高了诊断的灵敏度、特异度和准确度,可以减少单纯CEUS或US-FNAB的假阴性和假阳性病理学检查结果。有研究^[17-20]表明,US-FNAB的假阴性率为4.7%~39.72%,假阳性率为1.9%~16.7%。本研究中US-FNAB假阴性率和假阳性率分别是5.2%和11.6%,符合上述研究结论。其次,ROC曲线分析显示,CEUS-FNAB的AUC大于US-FNAB,其Kappa值=0.773(Kappa>0.75),一致性较好,差异有统计学意义($P<0.01$),提示在CEUS引导下目标穿刺结节明显提高其阳性诊断率。

本项研究有几个局限性:首先,回顾性设计可能会导致患者选择性偏差。其次,样本的不均匀分布可能会降低统计学分析效能。最后,由于FNAB是一个经验依赖的过程,不同的操作人员可能会获得不同的标本,其合格率不尽相同。

综上所述,超声引导下的FNAB应作为甲状腺结节术前诊断的重要方法,CEUS可准确定位和精确引导,从而提高甲状腺癌诊断准确度。CEUS-FNAB是甲状腺癌诊断的一种推荐的影像学检查方式。

[参 考 文 献]

- [1] 徐海娥,李 潘,张 慧,等.基于H-NMR技术的甲状腺乳头状癌血清代谢组学研究[J].中国肿瘤外科杂志,2020,12(5):438-442.
- [2] TORII A, OKI M, YAMADA A, et al. EUS-B-FNA enhances the diagnostic yield of EBUS bronchoscope for intrathoracic lesions [J]. Lung, 2022, 200(5): 643-648.
- [3] 辛雨薇,赵育芳,王潇婧,等.甲状腺结节超声特征对细针抽取活检无效率的影响分析[J].临床超声医学杂志,2020,

- 22(5): 375–378.
- [4] 孙亚莉, 马步云, 靳丽嘉. 超声造影在甲状腺结节诊断及消融疗效评估中的应用价值 [J] . 川北医学院学报, 2024, 39(1): 96–99.
- [5] YAN L, LUO Y K, XIAO J, et al. Non-enhanced ultrasound is not a satisfactory modality for measuring necrotic ablated volume after radiofrequency ablation of benign thyroid nodules: a comparison with contrast-enhanced ultrasound [J] . Eur Radiol, 2021, 31(5): 3226–3236.
- [6] SHAHA A R, TUTTLE R M. Thyroid cancer staging and genomics [J] . Ann Transl Med, 2019, 7(Suppl 1): S49.
- [7] 上海市医学会超声医学分会介入学组, 上海市社会医疗机构协会超声医学分会介入与重症超声专业委员会. 超声引导下甲状腺结节细针穿刺细胞学检查实践指南 (2019版) [J] . 中华超声影像学杂志, 2020, 29(5): 369–383.
- [8] 中国医师协会外科医师分会甲状腺外科医师委员会, 中国研究型医院学会甲状腺疾病专业委员会, 中国医学装备协会外科装备分会甲状腺外科装备委员会. 超声引导下甲状腺结节细针穿刺活检专家共识及操作指南 (2018版) [J] . 中国实用外科杂志, 2018, 38(3): 241–244.
- [9] 李长霖, 周乐, 孙辉. 中国甲状腺结节细针穿刺活检技术应用现状及进展 [J] . 中国实用外科杂志, 2020, 40(2): 195–198.
- [10] KHADRA H, BAKEER M, HAUCH A, et al. Is vascular flow a predictor of malignant thyroid nodules? A meta-analysis [J] . Gland Surg, 2016, 5(6): 576–582.
- [11] TRIMBOLI P, CASTELLANA M, VIRILI C, et al. Performance of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in assessing thyroid nodules: a systematic review and meta-analysis using histological standard of reference [J] . Radiol Med, 2020, 125(4): 406–415.
- [12] SORRENTI S, DOLCETTI V, FRESILLI D, et al. The role of CEUS in the evaluation of thyroid cancer: from diagnosis to local staging [J] . J Clin Med, 2021, 10(19): 4559.
- [13] YOON J, LEE E, KANG S W, et al. Implications of US radiomics signature for predicting malignancy in thyroid nodules with indeterminate cytology [J] . Eur Radiol, 2021, 31(7): 5059–5067.
- [14] KIM K, BAE J S, KIM J S, et al. Diagnostic performance of thyroid core needle biopsy using the revised reporting system: comparison with fine needle aspiration cytology [J] . Endocrinol Metab, 2022, 37(1): 159–169.
- [15] 梁爽, 陈梦杰, 万锦秀, 等. 多模态超声对提高甲状腺结节细针穿刺活检取材成功率的价值 [J] . 中华医学超声杂志 (电子版), 2021, 18(10): 998–1004.
- [16] YIN T H, ZHENG B W, LIAN Y F, et al. Contrast-enhanced ultrasound improves the potency of fine-needle aspiration in thyroid nodules with high inadequate risk [J] . BMC Med Imag, 2022, 22(1): 83.
- [17] SYED M, AKHTAR N, HAMEED M, et al. Cytological and histopathological correlation of thyroid lesions [J] . J Pak Med Assoc, 2022, 72(2): 300–304.
- [18] AYDOĞAN B İ, ŞAHİN M, CEYHAN K, et al. The influence of thyroid nodule size on the diagnostic efficacy and accuracy of ultrasound guided fine-needle aspiration cytology [J] . Diagn Cytopathol, 2019, 47(7): 682–687.
- [19] JAMAIYAR A, YOGESH K. How accurate is fine-needle aspiration cytology (FNAC) for thyroid lesion: a correlation of FNAC with histopathology [J] . J Family Med Prim Care, 2023, 12(1): 15–20.
- [20] ALHASSAN R, AL BUSAIDI N, AL RAWAHI A H, et al. Features and diagnostic accuracy of fine needle aspiration cytology of thyroid nodules: retrospective study from Oman [J] . Ann Saudi Med, 2022, 42(4): 246–251.

(收稿日期: 2024-08-11 修回日期: 2024-10-07)