

· 综述 ·

Preliminary application progresses of ultrasound contrast agents Sonazoid in lymph node metastasis of thyroid cancer

HE Danyang, DENG Wei, ZHANG Yingxia*

(Department of Ultrasound Diagnosis, the Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical
University, Hohhot 010050, China)

[Abstract] Cervical lymph node metastasis (CLNM) is an important risk factor for recurrence of thyroid cancer, and ultrasound is the first imaging method for preoperative assessing status of cervical lymph node. Ultrasound contrast agents can be used to enhance the echo difference between target site and surrounding tissue, reflect microvascular perfusion and improve diagnostic accuracy. As a new ultrasound contrast agent approved for sale in China in recent years, Sonazoid demonstrated good stability and unique ability of vascular late-phase imaging. The physical properties and preliminary application progresses of Sonazoid in CLNM of thyroid cancer were reviewed in this article.

[Keywords] thyroid neoplasms; lymphatic metastasis; ultrasonography; contrast media

DOI: 10.13929/j.issn.1672-8475.2024.11.013

超声造影剂 Sonazoid(示卓安)用于甲状腺癌 淋巴结转移初步进展

贺丹阳, 邓伟, 张英霞*

(内蒙古医科大学附属医院超声诊断科, 内蒙古 呼和浩特 010050)

[摘要] 颈部淋巴结转移(CLNM)是甲状腺癌复发的重要危险因素;超声为术前评估颈部淋巴结状态的影像学首选方法。利用超声造影剂可提升观察部位与周围组织的回声差异、反映局部微血流灌注,从而提高诊断准确率。近年于国内获批上市的超声造影剂 Sonazoid(示卓安)具有良好的稳定性及独特的血管后期显影能力。本文就 Sonazoid 的物理特性及其在甲状腺癌 CLNM 中的初步应用进展进行综述。

[关键词] 甲状腺肿瘤; 淋巴结转移; 超声检查; 造影剂

[中图分类号] R736.1; R445.1 [文献标识码] A [文章编号] 1672-8475(2024)11-0712-04

甲状腺癌为最常见的内分泌肿瘤,近年发病率持续增长^[1-2],且30%~80%伴颈部淋巴结转移(cervical lymph node metastasis, CLNM)。CLNM是甲状腺癌复发的重要危险因素,也是确定手术策略和判断预后的关键因素^[3]。术中清扫颈部淋巴结导致手术范围扩大、手术难度加大,增加喉返神经损伤、颈部血肿和甲状旁腺功能减退等并发症风险^[4-5];术前准确评估

CLNM状态具有重要临床意义。超声为术前检出甲状腺癌 CLNM 的首选影像学方法,但敏感度较低,尤其对于中央区淋巴结转移的检出率仅33%^[6]。近年来,利用 Sonazoid 进行超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)逐渐用于评估甲状腺癌 CLNM 并展现出一定优势。本文就 Sonazoid 的物理特性及其在甲状腺癌 CLNM 中的初步应用进展进行综述。

[第一作者] 贺丹阳(1999—),女,内蒙古巴彦淖尔人,在读硕士,医师。研究方向:超声诊断及介入治疗。E-mail: hedanyang0603@sina.com

[通信作者] 张英霞,内蒙古医科大学附属医院超声诊断科,010050。E-mail: zhangyingxia117@sina.com

[收稿日期] 2024-06-05 [修回日期] 2024-07-03

1 Sonazoid 物理特性

CEUS 在常规灰阶超声基础上通过特定途径将超声造影剂 (ultrasound contrast agent, UCA) 注入体内, 以增加观察部位与周围组织的回声差异并提高诊断效能。UCA 是 CEUS 的基础及关键所在。目前临床常用 UCA 如 Sonazoid 及 SonoVue (声诺维) 等均由蛋白质、脂质或聚合物外壳包裹含惰性气体的微泡组成, 可增强声束的背向散射, 提高病变与周围组织的对比度^[7-8]。Sonazoid 由氯化卵磷脂酰丝氨酸钠外壳包裹全氟丁烷而成, 具有较好的稳定性; 其外壳成分与脂质类似, 相比其他 UCA 更易被单核巨噬细胞识别、吞噬, 于单核巨噬细胞系统积累并维持稳定形态^[9], 现已广泛用于诊断肝脏局灶性病变^[10-11]; 肝血窦内库普弗 (Kupffer) 细胞的吞噬作用使其微泡可于注射后维持长达 2 h 的肝实质增强显影时间, 由此形成独特的血管后期 (即 Kupffer 期)^[12-13]。正常淋巴结与肝脏均含丰富的巨噬细胞^[14], 可吞噬并聚集 Sonazoid 微泡。既往研究^[15-18]发现, SonoVue 与 Sonazoid 在检出 CLNM 数目方面无明显统计学差异; 但在显影时间方面, SonoVue 仅能持续 1~3 min, Sonazoid 则拥有持续 2 h 的显影时间及独特的血管后期, 可提供更多有价值的诊断信息。

2 Sonazoid 初步用于甲状腺癌 CLNM

2.1 经静脉 CEUS 超声识别及诊断较小的 CLNM 具有较高难度。经静脉 CEUS 可实时、动态评估淋巴结微血流灌注, 以往采用 SonoVue 为超声造影剂诊断甲状腺癌 CLNM 的准确率为 76.1%~89.1%^[19-20]。XIAO 等^[21]利用 Sonazoid 行经静脉 CEUS 定性评估 135 例甲状腺癌、共 161 个短径 ≤ 8 mm 的颈侧部淋巴结, 结果显示血管期离心性强化和均匀强化多见于良性淋巴结, 而血管期向心性强化、灌注缺损及血管后期不均匀增强等特征更倾向于恶性淋巴结, 以血管期表现诊断 CLNM 的准确率与 SonoVue 相当 (75%~84%), 而以血管后期特征诊断 CLNM 的准确率高达 93%, 表明 Sonazoid 特有的血管后期特征可大大提高诊断甲状腺癌 CLNM 的准确率。FU 等^[22]研究发现, 基于 Sonazoid-经静脉 CEUS 所获平均血管后期强度为恶性淋巴结的独立预测因素, 其对于区分良性与恶性淋巴结的特征贡献显著高于临床资料及常规超声表现, 以之单独诊断恶性淋巴结的受试者工作特征曲线下面积 (area under the curve, AUC) 为 0.858, 为定量评价甲状腺癌 CLNM 提供了新思路。

上述研究结果^[21-22]初步表明, 相比常规超声或

CEUS 血管期表现, Sonazoid 独有的血管后期特征对诊断甲状腺癌 CLNM 更具优势, 有望进一步临床推广, 但目前鲜见其与 SonoVue 的对比分析。此外, 经静脉 CEUS 血管后期特征的具体形成机制尚不明确, 部分研究^[21-22]推测不均匀增强可能与转移淋巴结的淋巴滤泡破坏、巨噬细胞减少/消失或淋巴细胞再循环等因素有关, 但目前对于经静脉注射的 Sonazoid 与淋巴窦内巨噬细胞存在直接或间接接触尚缺乏客观证据^[23]。

2.2 经淋巴管 CEUS 经淋巴管 CEUS 是向组织内注射 UCA 后, 微泡经组织间隙内的毛细淋巴管被单核巨噬细胞吞噬并沿淋巴系统分布, 进而显示淋巴管及其引流淋巴结。既往研究^[24-25]成功于动物模型中显示并定位淋巴管及前哨淋巴结, 并通过电镜观察到淋巴结巨噬细胞内存在 UCA, 提示经淋巴管 CEUS 具有可行性。Sonazoid 单核巨噬细胞选择性及稳定性良好, 为当前经淋巴管 CEUS 诊断甲状腺癌 CLNM 的研究焦点之一。

WEI 等^[26]联合采用 Sonazoid-经静脉与经淋巴管 CEUS 评估 24 例可疑存在 CLNM 的甲状腺癌, 结果显示经静脉 CEUS、经淋巴管 CEUS 及二者联合诊断 CLNM 的 AUC 分别为 0.692、0.850 及 0.863; 经淋巴管 CEUS 中, 良性淋巴结多表现为向心性增强并见淋巴结被膜下完整亮环, 而转移性淋巴结多呈灌注缺损及被膜下亮环中断。该团队^[27]进一步研究发现, 经淋巴管 CEUS 灌注缺损及被膜下亮环中断这两个特征均与病理所示肿瘤细胞浸润程度显著相关; 分析原因, 主要在于正常情况下 Sonazoid 被淋巴结内单核巨噬细胞摄取后随淋巴回流而呈均匀灌注状态, 而肿瘤浸润使淋巴结结构破坏并由肿瘤细胞取代, 故随肿瘤浸润范围表现为灌注缺损和/或被膜下亮环中断^[28]。经淋巴管 CEUS 空间分辨率较高, 可识别直径 2 mm 的转移灶, 但对于细胞浸润级别的微转移灶存在漏诊可能。ZHANG 等^[29]分析 64 例甲状腺癌患者共 76 个淋巴结, 发现 Sonazoid-经淋巴管 CEUS 检出直径 ≤ 1 cm 的 CLNM、尤其 IV 区及 VI 区的准确率高高于常规超声 (95% vs. 82%), 提示经淋巴管 CEUS 有助于检出常规超声易漏诊的中央区小直径 CLNM, 并有望成为术前评估甲状腺癌 CLNM 的可靠手段^[30-31]。

通过一次注射 Sonazoid 可评估全部颈部淋巴结, 利用其稳定的显影效果可为靶向穿刺活检提供指导; 但因个体差异, 不同个体之间增强显影表现可有所不同。张燕等^[31]报道 1 例注射 Sonazoid 后造影剂浓聚致

将后方回声衰减误判为亮环中断,提示经淋巴管 CEUS的观察时机及操作流程仍有待完善。

3 Sonazoid 用于甲状腺癌 CLNM 安全性

Sonazoid 含氢化卵磷脂酰丝氨酸钠,根据交叉反应原理,对于蛋类或蛋制品过敏患者需谨慎使用;除此之外,Sonazoid 总体安全性良好,仅 3%~13% 患者出现注射部位发红、疼痛等轻微不良反应,多无需特殊处理,几乎无严重不良反应或死亡病例^[32]。但目前关于 Sonazoid 用于甲状腺癌 CLNM 的临床研究较少、总体样本量小,尽管其不良反应发生率低、严重不良反应罕见,使用过程中仍需严格把握禁忌证,制定全面的应急预案和抢救措施。

4 挑战与展望

Sonazoid 用于甲状腺癌 CLNM 虽尚处于初步阶段,却已展现出独特优势及广阔应用前景,但亦存在不足:①现有研究多为单中心、小样本分析,有待更多多中心、大样本研究结果加以证实;②SonoVue 用于诊断甲状腺癌 CLNM 的有效性和准确率已得到充分肯定,而 Sonazoid 临床应用相对较少,未来需通过相关研究分析其与 SonoVue 增强模式及诊断效能的异同;③Sonazoid-CEUS 增强过程存在个体差异,且应规范经淋巴管 CEUS 的操作流程及扫查方式。

利益冲突:全体作者声明无利益冲突。

作者贡献:贺丹阳查阅文献、撰写和修改文章;邓伟指导、修改文章;张英霞指导、审阅文章。

[参考文献]

- [1] 王佳雨,李光银,张予腾,等. 细针穿刺抽吸活检诊断甲状腺乳头状癌准确率的影响因素[J]. 中国介入影像与治疗学, 2023, 20(12):730-734.
- [2] CHENG F, XIAO J, SHAO C, et al. Burden of thyroid cancer from 1990 to 2019 and projections of incidence and mortality until 2039 in China: Findings from global burden of disease study[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12:738213.
- [3] CHEN F, JIANG S, YAO F, et al. A nomogram based on clinicopathological and ultrasound characteristics to predict central neck lymph node metastases in papillary thyroid cancer[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14:1267494.
- [4] YU J, DENG Y, LIU T, et al. Lymph node metastasis prediction of papillary thyroid carcinoma based on transfer learning radiomics[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):4807.
- [5] GAMBARDELLA C, OFFI C, ROMANO R M, et al. Transcutaneous laryngeal ultrasonography: A reliable, non-invasive and inexpensive preoperative method in the evaluation of vocal cords motility: A prospective multicentric analysis on a large series and a literature review[J]. *Updates Surg*, 2020, 72(3):885-892.
- [6] ZHAO H, LI H. Meta-analysis of ultrasound for cervical lymph nodes in papillary thyroid cancer: Diagnosis of central and lateral compartment nodal metastases[J]. *Eur J Radiol*, 2019, 112:14-21.
- [7] FRINKING P, SEGERS T, LUAN Y, et al. Three decades of ultrasound contrast agents: A review of the past, present and future improvements[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2020, 46(4):892-908.
- [8] 张哲元,张华斌,白志勇. 超声造影剂 Sonazoid(示卓安)用于肝脏疾病进展[J]. 中国介入影像与治疗学, 2024, 21(2):110-113.
- [9] YANAGISAWA K, MORIYASU F, MIYAHARA T, et al. Phagocytosis of ultrasound contrast agent microbubbles by Kupffer cells[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2007, 33(2):318-325.
- [10] JEONG W K, KANG H J, CHOI S H, et al. Diagnosing hepatocellular carcinoma using sonazoid contrast-enhanced ultrasonography: 2023 guidelines from the Korean society of radiology and the Korean society of abdominal radiology [J]. *Korean J Radiol*, 2023, 24(6):482-497.
- [11] CHEN Y, ZHU W, YI Y, et al. Perfluorobutane (Sonazoid) contrast-enhanced ultrasound to diagnose hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis [J]. *Med Ultrason*, 2024, 26(2):187-196.
- [12] KANG H J, LEE J M, KIM S W. Sonazoid-enhanced ultrasonography for noninvasive imaging diagnosis of hepatocellular carcinoma: Special emphasis on the 2022 KLCA-NCC guideline[J]. *Ultrasonography*, 2023, 42(4):479-489.
- [13] MARUYAMA T, SUGII M, OMATA D, et al. Effect of lipid shell composition in DSPG-based microbubbles on blood flow imaging with ultrasonography[J]. *Int J Pharm*, 2020, 590:119886.
- [14] BELLOMO A, GENTEK R, BAJÉNOFF M, et al. Lymph node macrophages: Scavengers, immune sentinels and trophic effectors[J]. *Cell Immunol*, 2018, 330:168-174.
- [15] BARR R G, HUANG P, LUO Y, et al. Contrast-enhanced ultrasound imaging of the liver: A review of the clinical evidence for SonoVue and Sonazoid[J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2020, 45(11):3779-3788.
- [16] MACHADO P, STANCZAK M, LIU J B, et al. Subdermal ultrasound contrast agent injection for sentinel lymph node identification: An analysis of safety and contrast agent dose in healthy volunteers[J]. *J Ultrasound Med*, 2018, 37(7):1611-1620.
- [17] SEVER A R, MILLS P, WEEKS J, et al. Preoperative needle biopsy of sentinel lymph nodes using intradermal microbubbles and contrast-enhanced ultrasound in patients with breast cancer [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2012, 199(2):465-470.
- [18] MATSUZAWA F, OMOTO K, EINAMA T, et al. Accurate evaluation of axillary sentinel lymph node metastasis using contrast-enhanced ultrasonography with Sonazoid in breast cancer: A preliminary clinical trial [J]. *Springerplus*, 2015, 4:

- 509.
- [19] CHEN L, CHEN L, LIU J, et al. Value of qualitative and quantitative contrast-enhanced ultrasound analysis in preoperative diagnosis of cervical lymph node metastasis from papillary thyroid carcinoma[J]. *J Ultrasound Med*, 2020, 39(1):73-81.
- [20] LUO Z Y, HONG Y R, YAN C X, et al. Utility of quantitative contrast-enhanced ultrasound for the prediction of lymph node metastasis in patients with papillary thyroid carcinoma[J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2022, 80(1):37-48.
- [21] XIAO L, ZHOU J, TAN W, et al. Contrast-enhanced US with perfluorobutane to diagnose small lateral cervical lymph node metastases of papillary thyroid carcinoma[J]. *Radiology*, 2023, 307(4):e221465.
- [22] FU Y, CUI L G, MA J Y, et al. Development of a novel contrast-enhanced ultrasound-based nomogram for superficial lymphadenopathy differentiation: Postvascular phase value [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2024, 50(6):852-859.
- [23] URAL B B, CARON D P, DOGRA P, et al. Inhaled particulate accumulation with age impairs immune function and architecture in human lung lymph nodes[J]. *Nat Med*, 2022, 28(12):2622-2632.
- [24] GOLDBERG B B, MERTON D A, LIU J B, et al. Sentinel lymph nodes in a swine model with melanoma: Contrast-enhanced lymphatic US[J]. *Radiology*, 2004, 230(3):727-734.
- [25] GOLDBERG B B, MERTON D A, LIU J B, et al. Contrast-enhanced sonographic imaging of lymphatic channels and sentinel lymph nodes[J]. *J Ultrasound Med*, 2005, 24(7):953-965.
- [26] WEI Y, YU M A, NIU Y, et al. Combination of lymphatic and intravenous contrast-enhanced ultrasound for evaluation of cervical lymph node metastasis from papillary thyroid carcinoma: A preliminary study[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2021, 47(2):252-260.
- [27] WEI Y, NIU Y, ZHAO Z L, et al. Effectiveness of lymphatic contrast enhanced ultrasound in the diagnosis of cervical lymph node metastasis from papillary thyroid carcinoma [J]. *Scientific reports*, 2022, 12(1):578.
- [28] FUJIMOTO N, DIETERICH L C. Mechanisms and clinical significance of tumor lymphatic invasion [J]. *Cells*, 2021, 10(10):2585.
- [29] ZHANG Y, LU Y Y, LI W, et al. Lymphatic contrast-enhanced us to improve the diagnosis of cervical lymph node metastasis from thyroid cancer [J]. *Radiology*, 2023, 307(4):e221265.
- [30] 张艳, 马冰, 赵佳航, 等. 经淋巴管超声造影诊断甲状腺癌颈部淋巴结转移的价值[J]. *中国医学科学院学报*, 2021, 43(3):338-342.
- [31] 张艳, 赵佳航, 王冰, 等. 经淋巴管超声造影可提高甲状腺癌中央区转移淋巴结的检出率[J]. *南方医科大学学报*, 2023, 43(2):219-224.
- [32] CORREAS J M, LOW G, NEEDLEMAN L, et al. Contrast enhanced ultrasound in the detection of liver metastases: A prospective multi-centre dose testing study using a perfluorobutane microbubble contrast agent (NC100100)[J]. *Eur Radiology*, 2011, 21(8):1739-1746.