

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2022.12.027

❖ 临床研究 ❖

# 基于超声特征构建甲状腺微小乳头状癌中央区淋巴结转移的预测模型研究

吴晓恬, 朱鹏飞, 葛舒, 姜倩

(南通市肿瘤医院超声科, 江苏 南通 226001)

**【摘要】目的:** 探讨甲状腺微小乳头状癌 (PTMC) 中央区淋巴结转移 (CLNM) 的超声特征, 建立 CLNM 概率预测的列线图模型并验证模型的诊断效能。**方法:** 回顾性分析 120 例 PTMC 患者的临床资料。根据是否发生 CLNM 情况将患者分为转移组 ( $n=32$ ) 和非转移组 ( $n=88$ )。收集患者超声特征进行多因素 Logistic 回归分析, 确立 PTMC 发生 CLNM 的独立风险因素, 并根据分析结果构建 PTMC 患者发生 CLNM 的列线图模型, 应用受试者工作特征 (ROC) 曲线评价模型的效能。**结果:** 120 例患者中, 32 例发生 CLNM, 发生率为 26.67%。两组结节直径、病灶数目、边缘、内部回声、微钙化、纵横比、血流信号、肿瘤与被膜接触对比, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。多因素分析结果显示: 结节直径 5 ~ 10 mm ( $OR = 3.714$ )、有微钙化 ( $OR = 5.414$ )、纵横比  $\geq 1$  ( $OR = 5.966$ )、血流信号丰富 ( $OR = 5.392$ )、肿瘤与被膜接触 ( $OR = 3.885$ ) 是 PTMC 发生 CLNM 的独立风险因素 ( $P < 0.05$ )。基于超声特征 PTMC 发生 CLNM 的列线图预测模型 ROC 曲线下 AUC 为 0.850 (95% CI 为 0.774 ~ 0.909), 敏感度为 75.00%, 特异度为 85.23%。**结论:** 结节直径 5 ~ 10 mm、有微钙化、纵横比  $\geq 1$ 、血流信号丰富、肿瘤与被膜接触是 PTMC 发生 CLNM 的独立风险因素。基于上述风险构建的列线图具有较好的预测性能。

**【关键词】** 超声特征; 甲状腺微小乳头状癌; 淋巴结转移; 预测模型

**【中图分类号】** R736.1; R445.1 **【文献标志码】** A

## Prediction model of central lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma based on ultrasonic features

WU Xiao-tian, ZHU Peng-fei, GE Shu, JIANG Qian

(Department of Ultrasound, Nantong Cancer Hospital, Nantong 226001, Jiangsu, China)

**【Abstract】Objective:** To investigate the ultrasonographic characteristics of central lymph node metastasis (CLNM) in papillary thyroid microcarcinoma (PTMC), and to establish a line graph model for predicting CLNM probability and verify the diagnostic efficiency of the model. **Methods:** The clinical data of 120 patients with PTMC were retrospectively analyzed. Patients were divided into transfer group ( $n=32$ ) and non-transfer group ( $n=88$ ) according to whether CLNM occurred. The ultrasonic characteristics of patients were collected, and the independent risk factors of CLNM in PTMC patients were analyzed by multivariate Logistic regression analysis. The bar chart model of CLNM in PTMC patients based on ultrasonic characteristics was constructed according to the results of Logistic regression analysis. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the predictive efficiency of the model. **Results:** Among 120 patients, CLNM occurred in 32 cases, with the incidence of 26.67%. There were statistically significant differences in nodule diameter, lesion number, edge, internal echo, microcalcification, aspect ratio, blood flow signal, tumor and capsule contact between the two groups ( $P < 0.05$ ). Multivariate Logistic regression analysis showed that nodule diameter 5 ~ 10 mm ( $OR = 3.714$ ), microcalcification ( $OR = 5.414$ ), aspect ratio  $\geq 1$  ( $OR = 5.966$ ), rich blood flow signal ( $OR = 5.392$ ), and tumor contact with the capsule ( $OR = 3.885$ ) were independent risk factors for PTMC CLNM ( $P < 0.05$ ). The AUC under ROC curve of the prediction model for CLNM of PTMC based on ultrasonic characteristics was 0.850 (95% CI was 0.774 ~ 0.909), the sensitivity was 75.00%, and the specificity was 85.23%. **Conclusion:** The independent risk factors for PTMC CLNM are nodule diameter of 5 ~ 10 mm, microcalcification, aspect ratio  $\geq 1$ , abundant blood flow signals, and tumor-membrane contact. The line chart based on the above risks has good prediction performance.

**【Key words】** Ultrasonic characteristics; Papillary thyroid microcarcinoma; Lymph node metastasis; Prediction model

甲状腺乳头状癌 (papillary thyroid carcinoma, PTC) 约占甲状腺癌的 80% ~ 85%<sup>[1]</sup>。世界卫生组织

织<sup>[2]</sup>在2017年将结节直径 $\leq 1$  cm的PTC定义为甲状腺微小乳头状癌(papillary thyroid microcarcinoma, PTMC)。2018年世界癌症报告<sup>[3]</sup>指出,PTMC占PT新发病例的50%以上,且呈逐年上升的趋势。PTMC恶性程度较低,经规范治疗后一般预后良好,但PTMC颈部中央区淋巴结转移(central lymph node metastasis, CLNM)率较高。研究<sup>[4-5]</sup>表明,PTMC伴有CLNM与患者局部复发和远处转移有关。目前,超声检查是甲状腺疾病最常用手段,超声图像特征是筛查TC颈部淋巴结转移的重要依据。但中央区淋巴结位置较深,周围解剖结构复杂,使得部分PTMC患者CLNM特征难以被发生,给患者预后带来隐患。有指南<sup>[6]</sup>指出,cN0的T1期PTC(包含PTMC)不建议行预防性中央区淋巴结清扫(central compartment lymph node dissection, CLND),以避免对喉返神经和甲状旁腺的损伤。我国PTMC诊断及治疗专家共识则建议在熟练掌握喉返神经和甲状旁腺显露及保留技巧的前提下对cN0的T1期PTMC行完成CLND<sup>[7]</sup>。因此,术前准确判断是否伴有CLNM对PTMC手术方案的制定和术中淋巴结清扫具有重要意义。近年来,根据PTMC临床资料和超声特征预测患者CLNM风险的报道<sup>[8-9]</sup>较多,但在研究风险因素时较少构建列线图模型。基于此,本研究探讨术前诊断为PTMC患者的超声表现与CLNM的关系,并构建基于超声特征的PTMC患者发生CLNM的列线图预测模型。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

回顾性分析2019年1月至2022年1月于南通市肿瘤医院收治的120例PTMC患者的临床资料。依据术后病理结果是否发生CLNM分为转移组( $n=32$ )和非转移组( $n=88$ )。纳入标准:(1)患者年龄 $\geq 18$ 岁;(2)符合PTMC诊断标准<sup>[10]</sup>;(3)术前行甲状腺及颈部淋巴结高频超声检查,且有清晰的影像学资料;(4)首次接受甲状腺手术,且术后病理组织学检查确诊为PTMC;(5)手术方式为甲状腺腺叶切除/全切+CLND。排除标准:(1)二次手术者;(2)其他系统转移的PTMC;(3)术前超声或CT提示有颈侧区淋巴结转移;(4)肿瘤直径 $> 10$  mm;(5)术前行放疗治疗者;(6)合并甲状腺其他疾病者。转移组中,男性9例,女性23例;年龄( $49.12 \pm 10.24$ )岁。非转移组中,男性21例,女性67例;年龄( $50.03 \pm 10.31$ )岁。两组一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 1.2 方法

使用Philips EPIQ5超声诊断仪,探头频率5~12 Hz。患者充分暴露颈部检查区,超声行甲状腺及颈部区域常规检查,对探查到的结节进行重点检查,多病灶选取最主要病灶特征,记录结节直径(多癌病灶选取最大直径,不规则结节选取最长径,结节数目 $\geq 2$ 为多癌病灶)、位置、内部回声等超声特征。中央区淋巴结清扫范围参照2015年美国甲状腺协会(ATA)甲状腺疾病诊治指南中关于颈部淋巴结分区的方法。所有患者均接受结节所在侧甲状腺腺叶切除及同侧CLND清扫术,若两侧均有病灶,则行甲状腺全切术+CLND清扫术。

### 1.3 统计学分析

使用SPSS24.0软件进行数据分析。计量资料采取 $(\bar{x} \pm s)$ 进行描述,使用独立样本 $t$ 检验;计数资料采取 $[n(\%)]$ 进行描述,组间对比用 $\chi^2$ 检验;采用Logistic进行多因素分析,确立PTMC CLNM的独立风险因素,并构建列线图预测模型,利用列线图对风险因素进行量化。应用CLNM的ROC曲线评价列线图预测模型的诊断效能。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组超声特征比较

两组结节直径、病灶数目、边缘、内部回声、微钙化、纵横比、血流信号、肿瘤与被膜接触对比,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见图1及表1。

### 2.2 影响PTMC患者发生CLNM的多因素Logistic回归分析

以PTMC是否发生CLNM为因变量,以结节直径、病灶数目、边缘、内部回声、微钙化、纵横比、血流信号、肿瘤与被膜接触为自变量,进行Logistic多因素分析。结果表明:结节直径5~10 mm( $OR=3.714$ )、有微钙化( $OR=5.414$ )、纵横比 $\geq 1$ ( $OR=5.966$ )、血流信号丰富( $OR=5.392$ )、肿瘤与被膜接触( $OR=3.885$ )是PTMC发生CLNM的独立风险因素( $P < 0.05$ )。见表2及表3。

### 2.3 基于超声特征PTMC发生CLNM列线图的构建与验证

2.3.1 基于超声特征PTMC CLNM列线图的构建  
根据多因素分析结果,利用R软件,采用结节直径5~10 mm、有微钙化、纵横比 $\geq 1$ 、血流信号丰富及肿瘤与被膜接触这5项独立风险因素绘制列线图预测模型。见图2。

2.3.2 基于超声特征PTMC发生CLNM列线图预测的ROC曲线  
曲线下面积(AUC)为0.850

(95% CI为 0.774 ~ 0.909), 敏感度为 75.00%, 特异度为 85.23%, 具有较好的预测价值。见图 3。

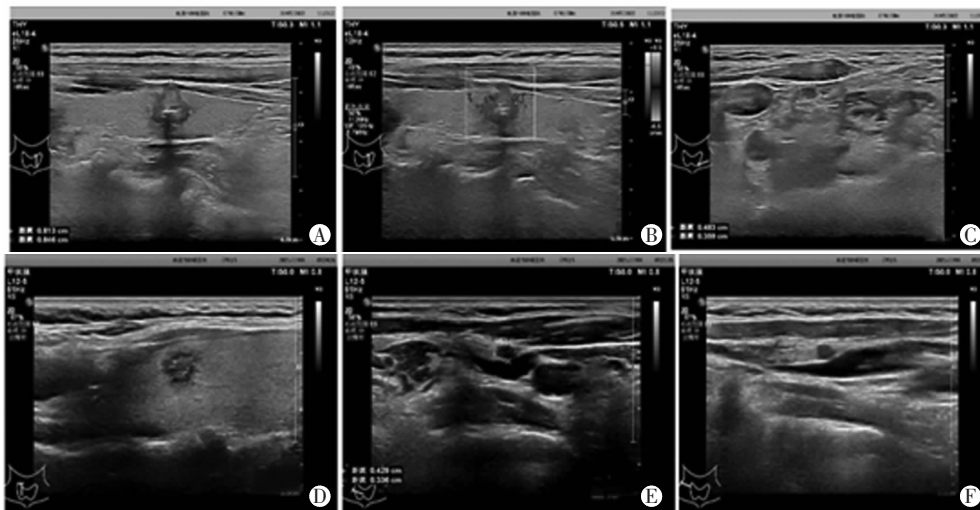


图 1 PTMC 患者 CLNM 的超声特征

A-C: 左甲状腺中部包膜下结节伴钙化 0.81×0.85 mm, 纵横比>1, 边缘毛糙, 距离甲状腺被膜 0 mm, 病理结果: 甲状腺左侧叶 TMC, 侵犯甲状腺被膜, 中央区淋巴结 4/6 转移; D-F: 右甲状腺中上极结节伴钙化, 0.73×0.72 mm, 边缘毛糙, 病理结果: 甲状腺右侧叶 TMC, 中央区淋巴结 3/转移。

表 1 两组超声特征比较 [n (%)]

超声特征	转移组 (n=32)	非转移组 (n=88)	$\chi^2$ 值	P 值
结节直径 (mm)			4.176	0.041
≤5	6 (18.75)	34 (38.64)		
5~10	26 (81.25)	54 (61.36)		
病灶数目			14.545	<0.001
单发	16 (50.00)	74 (84.09)		
多发	16 (50.00)	14 (15.91)		
位置			0.221	0.896
上极	11 (34.38)	33 (37.50)		
中极	9 (28.12)	26 (29.55)		
下极及峡部	12 (37.50)	29 (32.95)		
边界			0.073	0.787
清晰	9 (28.12)	27 (30.68)		
不清晰	23 (71.88)	61 (69.32)		
边缘			7.052	0.008
不规则	8 (25.00)	46 (52.27)		
规则	24 (75.00)	42 (47.73)		
内部回声			3.873	0.049
低回声	27 (84.38)	58 (65.91)		
其他回声	5 (15.62)	30 (34.09)		
内部成分			0.274	0.601
囊实性	17 (53.12)	42 (47.73)		
实性	15 (46.88)	46 (52.27)		
微钙化			4.478	0.034
有	28 (87.50)	60 (68.18)		
无	4 (12.50)	28 (31.82)		
纵横比			4.294	0.038
≥1	27 (84.38)	57 (64.77)		
<1	5 (15.62)	31 (35.23)		
血流信号丰富			21.848	<0.001
是	22 (68.75)	20 (22.73)		
否	10 (31.25)	68 (77.27)		
肿瘤与被膜接触			39.914	<0.001
有接触	24 (75.00)	13 (14.77)		
无接触	8 (25.00)	75 (85.23)		

表 2 变量赋值

因素	变量	赋值
发生颈部 CLNM	Y	是 = 1, 否 = 0
结节直径	X1	“5~10 cm” = 1, “≤5 mm” = 0
病灶数目	X2	多发 = 1, 单发 = 0
边缘	X3	不清晰 = 1, 清晰 = 0
内部回声	X4	低回声 = 1, 其他回声 = 0
微钙化	X5	有 = 1, 无 = 0
纵横比	X6	“≥1” = 1, “<1” = 0
血流信号丰富	X7	是 = 1, 否 = 0
肿瘤与被膜接触	X8	是 = 1, 否 = 0

表 3 影响 PTMC 患者发生 CLNM 的多因素 Logistic 回归分析

变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
结节直径 5~10 mm	1.312	0.641	4.189	0.041	3.714	1.057~13.044
病灶多发	1.421	0.954	2.219	0.137	4.141	0.638~26.865
边缘不清晰	0.978	0.752	1.691	0.194	2.659	0.609~11.611
内部低回声	1.189	0.817	2.118	0.146	3.284	0.662~16.286
有微钙化	1.689	0.734	5.295	0.022	5.414	1.284~22.820
纵横比 ≥1	1.786	0.619	8.167	0.004	5.966	1.773~20.070
血流信号丰富	1.685	0.796	3.867	0.035	5.392	1.133~25.666
肿瘤与被膜接触	1.357	0.418	10.539	0.001	3.885	1.712~8.813

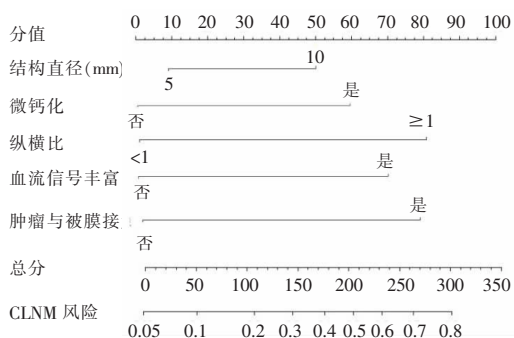


图 2 基于超声特征 PTMC CLNM 的列线图预测模型

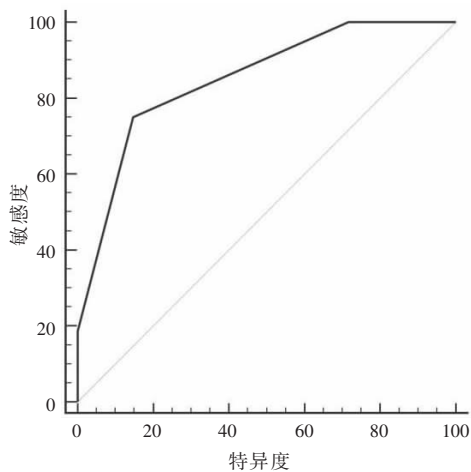


图3 基于超声特征 PTMC 患者发生 CLNM 的列线图预测模型的 ROC 曲线

### 3 讨论

近年来,随着医疗技术的进步,PTMC 的检出率逐年上升。绝大多数 PTMC 患者经规范化治疗后预后较好,但仍有部分患者发生 CLNM 转移,给患者术后局部复发和远处转移带来隐患。有数据显示<sup>[11]</sup>,PTMC 患者 CLNM 的发生率为 24.1% ~ 64.1%。本研究中,PTMC 患者 CLNM 发生率为 26.67%,与文献报道一致。基于目前临床上对 PTMC 患者是否常规进行预防性颈部 CLNM 清扫存在争议<sup>[6-7]</sup>,本研究目的是通过构建预测 CLNM 的列线图有效模型,提高临床 CLNM 判断准确率。

本研究显示,结节直径 5 ~ 10 mm、有微钙化、纵横比  $\geq 1$ 、血流信号丰富及肿瘤与被膜接触是 PTMC 患者发生 CLNM 的独立风险因素。PTMC 患者结节直径越大,越易发生 CLNM。这是因为,肿瘤结节生长的本质是肿瘤细胞生长、繁殖并向周围组织浸润的结果,其肿瘤直径越大,表明其向周围血管及淋巴结浸润的可能性越大,越易发生转移。郭媛洁等<sup>[12]</sup> 研究报道,癌结节大小是 CLNM 的独立风险因素,并将癌结节直径 7.0 mm 作为诊断的 Cut-off。此与本研究结果类似,并通过分析 ROC 曲线得知,结节直径为 6 mm 时 CLNM 的风险增加。

国内外学者<sup>[13-14]</sup> 一致认为,微钙化是超声诊断 TC 较为特征性的特征,且其对乳头状癌的特异性较高。也有研究<sup>[15]</sup> 指出,微钙化可作为 PTC 患者 CLNM 的独立风险因素 ( $OR = 1.562$ , 95% CI 为 1.306 ~ 1.868)。超声下微钙化的出现与砂粒体形成有关。砂粒体的病理基础是肿瘤结节液化坏死死后形成的钙盐沉积或是肿瘤结节自身分泌糖蛋白、黏多糖等引起钙化。研究<sup>[16]</sup> 表明,微钙化在其他恶性肿瘤中较少见,其是 TC 颈部淋巴结转移的特征征

象,可预测 TC 患者发生颈部淋巴结转移。

有研究<sup>[17]</sup> 指出,纵横比  $\geq 1$  是 PTC 患者发生颈部淋巴结转移的超声征象。纵横比是甲状腺横切面上前后径与横径的比值。正常甲状腺按照人体上下径方向生长,横径大于纵径。纵横比  $\geq 1$ ,表明结节呈现直立生长,使纵径更大,病灶具有侵袭性。与王晓庆等<sup>[18]</sup> 研究结果一致。但也有研究<sup>[19]</sup> 显示,纵横比与甲状腺乳头状癌发生 CLNM 不存在相关性。争议出现的原因可能与不同研究所纳入的样本量、结节纳入标准、超声特征判读结果及机器型号等有关。因此,PTMC 发生 CLNM 与纵横比的关系需进一步进行研究。

相关研究<sup>[20]</sup> 表明,内部血流信号丰富与甲状腺癌颈部淋巴结转移相关。本研究中,肿瘤内部血供丰富是 PTMC 发生 CLNM 的独立风险因素。分析其原因可能是肿瘤细胞释放神经因子,促进新生血管生成,新生血管丰富,则肿瘤血供丰富,肿瘤生长快,肿瘤恶性几率大,转移风险高。有研究<sup>[1]</sup> 表明,肿瘤内部血供丰富,仅能说明 PTC 内血供情况,与是否发生淋巴结转移无关。

本研究发现,肿瘤与甲状腺被膜接触是预测 CLNM 的另一个重要因素,发现肿瘤与被膜接触的患者更易出现 CLNM。此与薛坤等<sup>[21]</sup> 的研究结果一致。分析原因可能是,肿瘤侵犯、突破甲状腺被膜,表明肿瘤的侵袭力较强,易侵犯周围组织,引起血性或淋巴转移。胡磊等<sup>[22]</sup> 研究表明,PTMC 是一种亲淋巴性肿瘤,且甲状腺本身含有丰富的淋巴管网,一旦肿瘤突破被膜,则极易发生 CLNM。列线图也被称为诺谟图,其本质是将多因素 Logistic 回归模型以可视化图表的形式呈现。其对 Logistic 回归模型每个风险因素赋以 1 个具体分值,将每个风险因素所得分数相加得总分,从而预测机体发生结局事件的概率。本研究确立了 5 个 PTMC 发生 CLNM 的独立风险因素,并构建了一个 PTMC 患者是否发生 CLNM 的列线图预测模型。使用 ROC 曲线得知,列线图的 AUC 为 0.850,敏感度为 75.00%,特异度为 85.23%,预测价值较高。

综上,基于结节直径 5 ~ 10 mm、有微钙化、纵横比  $\geq 1$ 、血流信号丰富及肿瘤与被膜接触构建 PTMC 患者发生 CLNM 的预测模型具有较好的诊断效能,其可在术前较准确预测 CLNM。

### 参考文献

- [1] 陈吉东,岳林先,陈琴,等. 两种治疗方法对低风险甲状腺微小乳头状癌的短期疗效观察[J]. 成都医学院学报,2021,16(2): 183-156,160.
- [2] 刘志艳,周庚寅,Kennichi K,等. 2017 版 WHO 甲状腺肿瘤分

- 类解读[J]. 中华病理学杂志, 2018, 47(4): 302-306.
- [3] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA A Cancer Journal for Clinicians, 2018, 68(6): 394-424.
- [4] Feng JW, Ye J, Wu WX, et al. Management of cN0 papillary thyroid microcarcinoma patients according to risk-scoring model for central lymph node metastasis and predictors of recurrence[J]. Journal of Endocrinological Investigation, 2020, 43(12): 1807-1817.
- [5] 赵淑艳, 马云海, 尹哲, 等. cN0T1/T2 期甲状腺乳头状癌中央区淋巴结清扫范围的临床研究[J]. 重庆医科大学学报, 2019, 44(3): 327-331.
- [6] 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.
- [7] Gao M, Ge M, Ji Q, et al. 2016 Chinese expert consensus and guidelines for the diagnosis and treatment of papillary thyroid microcarcinoma[J]. Cancer Biology and Medicine, 2017, 14(3): 203-211.
- [8] 孙可敏, 何秀丽, 郭玲玲. 甲状腺微小乳头状癌临床及超声特征与中央区淋巴结转移的危险因素[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2021, 12(3): 260-263.
- [9] 宋创业, 孟艳林, 刘冰, 等. 中性粒细胞淋巴细胞计数比值和血小板淋巴细胞计数比值与甲状腺微小乳头状癌中央区淋巴结转移的关系[J]. 中华肿瘤杂志, 2021, 43(9): 944-948.
- [10] 程若川, 杨婷婷. 2016 版中国甲状腺微小乳头状癌诊断与治疗专家共识解读[J]. 中国实用内科杂志, 2019, 39(4): 351-357
- [11] Zheng XQ, Peng C, Gao M, et al. Risk factors for cervical lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: a study of 1, 587 patients[J]. Cancer Biology and Medicine, 2019, 16(1): 1042-1051.
- [12] 郭媛洁, 徐秀梅, 翟虹. 甲状腺微小乳头状癌临床与超声特征与颈部淋巴结转移的相关性[J]. 新疆医科大学学报, 2019, 42(12): 1606-1609.
- [13] 刘颂玉, 吴芳芳, 徐闪闪. 甲状腺癌超声特征与颈部淋巴结转移的相关性[J]. 影像科学与光化学, 2020, 38(4): 647-651.
- [14] Chang SJ, Yang JR, Yuan N, et al. Relationship of ultrasonographic features and cervical lymph node metastasis of papillary thyroid carcinoma[J]. Chinese Journal of Medical Imaging Technology, 2019, 25(7): 1247-1251.
- [15] 刘文, 闫雪晶, 程若川, 等. 术前临床及超声检查特征对甲状腺乳头状癌中央区淋巴结转移预测价值研究[J]. 中国实用外科杂志, 2020, 40(10): 1197-1201.
- [16] 庄玲玲. 声像图所示甲状腺恶性结节钙化特点与组织病理类型分析[J]. 中国医学影像技术, 2019, 35(8): 1271-1273.
- [17] 刘如玉, 张波. 美国放射学会甲状腺结节影像报告系统和影像偶发甲状腺结节管理系列白皮书解读[J]. 中国癌症杂志, 2018, 28(2): 88-97.
- [18] 王晓庆, 魏玮, 魏玺, 等. 甲状腺乳头状癌的超声表现及其与颈部中央区淋巴结转移的关系[J]. 中华肿瘤杂志, 2018, 40(3): 196-200.
- [19] 常淑娟, 杨锦茹, 袁娜, 等. 甲状腺乳头状癌声像图表现与其颈部淋巴结转移的关系[J]. 中国医学影像技术, 2019, 35(5): 673-676.
- [20] 魏亚丽, 陈国萍, 曾浪, 等. 多普勒超声对甲状腺癌患者血流动力学指标评估及与淋巴结转移的相关性分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2020, 19(16): 1779-1782.
- [21] 薛坤, 齐铮琴, 史文宗, 等. 甲状腺微小乳头状癌超声特征与淋巴结转移的分析[J]. 中国超声医学杂志, 2020, 36(4): 306-309.
- [22] 胡磊, 余盛敬, 王才善, 等. 多因素 Logistic 分析单灶甲状腺微小乳头状癌中央区淋巴结转移的危险因素[J]. 川北医学院学报, 2020, 35(3): 453-457.

(收稿日期: 2022-06-08

修回日期: 2022-08-06)