

· 论 著 ·

CT 关键特征结合临床检验参数在预测 PTC 患者颈部淋巴转移中的价值

韩书婷, 刘德顺*

(安徽理工大学第一附属医院, 淮南市第一人民医院 CT 室, 安徽 淮南 232001)

[摘要] 目的 结合 CT 关键影像特征、术前甲状腺功能检测和临床基本信息分析甲状腺乳头状癌 (papillary thyroid carcinoma, PTC) 中颈部淋巴结转移 (lymph node metastasis, LNM) 和颈侧区淋巴结转移 (lateral lymph node metastasis, LLNM) 患者转移的影响因素, 并建立可视化转移预测模型。方法 选择 2021 年 1 月—2024 年 4 月在安徽理工大学第一附属医院收治的 PTC 患者 122 例, 转移组 51 例、未转移组 71 例, 转移组中 LLNM 30 例; 对上述患者的临床病理特征进行回顾性分析, 构建 Logistics 回归模型和随机森林模型进行多变量分析, 筛选并验证可能与 LNM 或 LLNM 相关的变量; 绘制诺莫图可视化与 PTC 患者的淋巴转移相关的独立风险值。结果 转移组和非转移组多灶性、微钙化、包膜受侵、肿瘤部位、肿瘤大小、血清促甲状腺激素 (thyroid-stimulating hormone, TSH)、游离三碘甲状原氨酸 (free triiodothyronine, FT3) 水平差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示, 微钙化、肿瘤位置、肿瘤大小、血清 TSH、FT3 水平是 LNM 的危险因素 ($P < 0.05$)。非 LLNM 组和 LLNM 组肿瘤部位、肿瘤大小、血清 TSH 水平差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示, 转移组中肿瘤大小、血清 TSH 水平是 LLNM 的危险因素 ($P < 0.05$)。受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线 [曲线下面积 (area under curve, AUC) 分别为 0.884 和 0.894] 表明模型具有良好的预测能力, 临床决策曲线和影响曲线展示了良好的临床指导功能; 通过随机森林模型验证上述模型, 结论与其一致; 对各组训练集分析显示, 在 LNM 相关因素中多灶性、TSH、FT3、肿瘤大小、肿瘤部位排名最高, 在 LLNM 相关因素中 TSH、肿瘤大小排名最高; 验证集 ROC 曲线 (AUC 分别为 0.845 和 0.862) 进一步证明上述模型具有良好的预测能力。结论 通过绘制可视化诺莫图, 发现多灶性、TSH、FT3、肿瘤大小、肿瘤部位等临床特征与 LNM 密切相关, TSH 和肿瘤大小是 LLNM 发生的危险因素, 这一发现将有助于临床医生为 PTC 患者制定个性化临床治疗方案。

[关键词] 甲状腺癌, 乳头状; 淋巴转移; 影响因素分析 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2025.04.016

[中图分类号] R736.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-3205(2025)04-0474-09

Value of key features of CT combined with clinical laboratory parameters in predicting cervical lymphatic metastasis in patients with PTC

HAN Shu-ting, LIU De-shun*

(Department of CT Room, the First Hospital of Anhui University of Science and Technology,
the First People's Hospital of Huainan City, Huainan 232001, China)

[Abstract] **Objective** To identify the influencing factors for cervical lymph node metastasis (LNM) and lateral lymph node metastasis (LLNM) in papillary thyroid carcinoma (PTC) by combining key CT imaging features, preoperative thyroid function tests, and clinical baseline information, and to construct a visualized predictive model for metastasis. **Methods** We selected 122 PTC patients treated from January 2021 to April 2024 at the First Affiliated Hospital of Anhui University of Science and Technology, and divided them into the metastasis group ($n =$

[收稿日期] 2024-04-17

[基金项目] 淮南市指导性科技计划项目 (2022169)

[作者简介] 韩书婷 (1987-), 女, 安徽亳州人, 安徽理工大学第

一附属医院主治医师, 医学学士, 从事医学影像诊断研究。

* 通信作者。E-mail: deshunliu86@163.com

51), including 30 patients with LLNM, and non-metastasis group ($n = 71$). Clinical and pathological features of these patients were analyzed retrospectively. Logistic regression and random forest models were constructed to identify and validate variables potentially associated with LNM or LLNM. Visualized nomograms were developed to display the independent risk values related to lymphatic metastasis in PTC patients. **Results** Significant differences were observed between the metastasis and non-metastasis groups in terms of multifocality, microcalcification, capsular invasion, tumor location, tumor size, serum thyroid-stimulating hormone (TSH), and free triiodothyronine (FT3) levels ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis identified microcalcification, tumor location, tumor size, serum TSH, and FT3 levels as risk factors for LNM ($P < 0.05$). Significant differences in tumor location, tumor size, and serum TSH levels were found between the non-LLNM and LLNM groups ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis indicated that tumor size and serum TSH levels were risk factors for LLNM in the metastasis group ($P < 0.05$). The receiver operating characteristic (ROC) curves [the area under curve (AUC) values of 0.884 and 0.894] demonstrated good predictive performance of the models. Clinical decision curves and calibration curves showed favorable clinical guidance functions. The random forest model validated the above models with consistent conclusions. Analysis of the training sets revealed that multifocality, TSH, FT3, tumor size, and tumor location were the highest-ranked factors associated with LNM, while TSH and tumor size were the highest-ranked factors associated with LLNM. The validation set ROC curves (AUC values of 0.845 and 0.862) further confirmed the good predictive ability of the models. **Conclusion** The visualized nomograms reveal that clinical features such as multifocality, TSH, FT3, tumor size, and tumor location are closely associated with LNM, while TSH and tumor size are risk factors for LLNM. These findings could assist clinicians in developing personalized treatment plans for PTC patients.

[**Key words**] thyroid cancer, papillary; lymphatic metastasis; influencing factor analysis

甲状腺癌近年来发病率显著增加,自2020年已成为全球第九种最常见的癌症^[1]。其中,甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)是甲状腺最常见的恶性肿瘤,占甲状腺癌的83.6%~88.0%^[2-4]。虽然低危PTC的5年生存率接近100%^[5],但20%~90%的PTC患者在确诊时已发生颈部淋巴结转移(lymph node metastasis, LNM)^[6]。LNM主要包括中央区淋巴结转移(central lymph node metastasis, CLNM)和侧颈淋巴结转移(lateral lymph node metastasis, LLNM),其中,CLNM包括前气管、气管旁、环软骨前和甲状腺周围淋巴结(Ⅵ级),而LLNM则包括颈部淋巴结(Ⅱ~Ⅴ级)。在PTC患者的LN进展过程中,CLNM发生于PTC的早期阶段,占PTC患者的11.7%~63.8%,LLNM通常发生在晚期^[7-8]。LNM是PTC的重要预后指标,CLNM和LLNM会增加局部复发风险,而LLNM会增加远处转移的风险^[9]。淋巴结清扫(lymph node dissection, LND)是预防甲状腺癌转移的重要手段。一般认

为,未发生转移的PTC患者可通过手术或射频消融治愈,10年生存率为96.8%(全甲状腺切除)与98.6%(叶切除)^[9]。对于超声检查显示发生CLNM或LLNM的患者,需要进行甲状腺切除和颈部LND,而不建议对临床LLNM阴性的患者进行预防性侧颈淋巴结清扫(prophylactic lateral neck dissection, PLLND)。然而,研究表明,CLNM的转移数量可能提示或影响潜在LLNM的发生^[10-11]。此外,对于临床CLNM阴性患者是否进行预防性中央淋巴结清扫(prophylactic central neck dissection, PCLND)仍存在较大争论。中国甲状腺学会和日本内分泌外科学会等支持对未发生LNM的T1/T2期PTC患者进行PCLND,但PCLND在预后上并没有明显优势,并可能带来一些潜在并发症,如永久性甲状旁腺功能减退、反复性喉返神经损伤等^[12]。美国甲状腺协会指南建议对于癌症复发、原发肿瘤晚期(T3或T4)或临床涉及侧颈淋巴结(cN1b)的患者进行PCLND^[13]。因此,PCLND对PTC患者预后的影响及应用标准仍有待于深入研究。非侵入

性的高分辨率超声检查(ultrasound, US)是诊断 PTC 是否发生 LNM 的主要方式,但检测的敏感度仍然不够^[13]。由于对 PTC 患者的术前 LNM 的影像学诊断缺乏明确标准,导致许多研究对 PTC 相关 LNM 的诊断和预后评估结果不一致。因此,有必要进一步探索更有效的方法,用来评估 PTC 患者发生 LNM(特别是 LLNM)的潜在风险。本研究通过收集 122 例 PTC 患者的全临床病理检查数据,建立风险模型测 PTC 患者颈部 LNM(尤其是 LLNM)的发展,并确认该模型的预测能力,这将有助于临床人员和患者选择治疗方案并评估预后。报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2021 年 1 月—2024 年 4 月安徽理工大学第一附属医院收治的 PTC 患者 122 例,淋巴转移组 51 例,未转移组 71 例,转移组中 LLNM 30 例。

本研究经医院医学伦理委员会审批通过。

1.2 纳入标准和排除标准 纳入标准:①经病理组织学检查明确 PTC 诊断,且接受甲状腺切除术治疗,术后病理学检查结果明确;②知晓本研究内容且自愿参与,并签署知情同意书。排除标准:①既往有头颈部放射治疗史或甲状腺手术史;②合并其他类型恶性肿瘤,如淋巴瘤、结核等其他淋巴病变、甲状腺功能亢进、自身免疫缺陷、精神类患者等。

1.3 方法

1.3.1 提取基本临床信息与 CT 关键特征 以淋巴结清除后病理组织学结果为金标准,评估 122 例患者淋巴转移情况,将存在转移患者纳入转移组(LNM+),未检出转移患者纳入未转移组(LNM-)。比较 2 组相关资料,①临床资料:性别、年龄;②CT 特征:形态是否规则、肿瘤最大径、钙化情况、肿瘤位置、是否多灶性、包膜受侵及囊变情况;③术前甲状腺功能指标:促甲状腺激素(thyroid-stimulating hormone, TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT3)、游离甲状腺素(free thyroxine, FT4)。

1.3.2 预测模型建立及验证 对 LNM 包括 LLNM 的风险因素进行了评估和记录,并考虑了术前实验室数据(血液化学分析)的血清 TSH、FT3、FT4 作为连续变量。首先,根据 TSH-LNM、FT3-LNM、FT4-LNM、TSH-LLNM、FT3-LLNM 和

FT4-LLNM 绘制了受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线。这些连续变量通过使用最佳截断值转换为分类变量,以进行分析。随后的步骤包括根据最佳截断值对上述变量进行分类,并与其他风险变量一起使用单变量分析,筛选出 LNM 包括 LLNM 的风险因素。分别利用单变量分析中的差异有统计学意义的变量进行多元逻辑回归,并绘制诺曼图将结果可视化。此外,构建 ROC 曲线并计算了曲线下面积(area under curve, AUC)验证模型预测效能。然后,交叉验证分析图预测的结果与实际结果之间的差异,以展示预测结果的准确性。最后,进行决策曲线分析(decision curve analysis, DCA)和临床影响曲线,以更全面地评估预测模型。为充分验证上述结果,还采用随机森林机器学习。将 LNM(+)、LNM(-) 包括 LLNM(+)、LLNM(-) 样本按照 7:3 随机抽样,70% 为训练集,30% 为验证集。训练集数据可视化,排名显示因素重要程度。验证集交叉验证并绘制 ROC 曲线,验证预测效能。

1.4 统计学方法 应用 R. 4.30 统计软件、autoReg、rmda、rms 等软件分析数据及绘图。计数资料比较采用 χ^2 检验,危险因素确定采用多因素 Logistic 回归分析、随机森林模型。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床病理特征 为了进行后续的回归分析,连续变量(包括血清 FT3、FT4 和 TSH)根据 TSH-LNM、FT3-LNM、FT4-LNM、TSH-LLNM、FT3-LLNM 和 FT4-LLNM 绘制 ROC 曲线,以找出最佳的截断值(图 1)。最佳截断值分别为 1.695 mU/L、4.358 pmol/L、16.810 pmol/L,分别用于血清 TSH-LNM、FT3-LNM、FT4-LNM。基于以上结果,血清 TSH-LNM 变量被分类为 ≥ 1.695 和 < 1.695 (mU/L),血清 FT3-LNM、FT4-LNM 被分为 ≥ 4.358 和 < 4.358 (pmol/L), ≥ 16.810 和 < 16.810 (pmol/L)。此外,血清 TSH-LLNM、变 FT3-LLNM 和 FT4-LLNM 量被分类如下: ≥ 2.460 和 < 2.460 (mU/L), ≥ 5.170 和 < 5.170 (pmol/L), ≥ 21.100 和 < 21.100 (pmol/L)。同时,根据美国癌症联合委员会分期手册和文献报道,年龄分为 ≥ 45 岁和 < 45 岁,最大肿瘤直径被分为 < 1 cm、 $\geq 1 \sim < 2$ cm、 $\geq 2 \sim < 4$ cm 和 ≥ 4 cm,肿瘤位置分为左叶、右叶、左右叶。

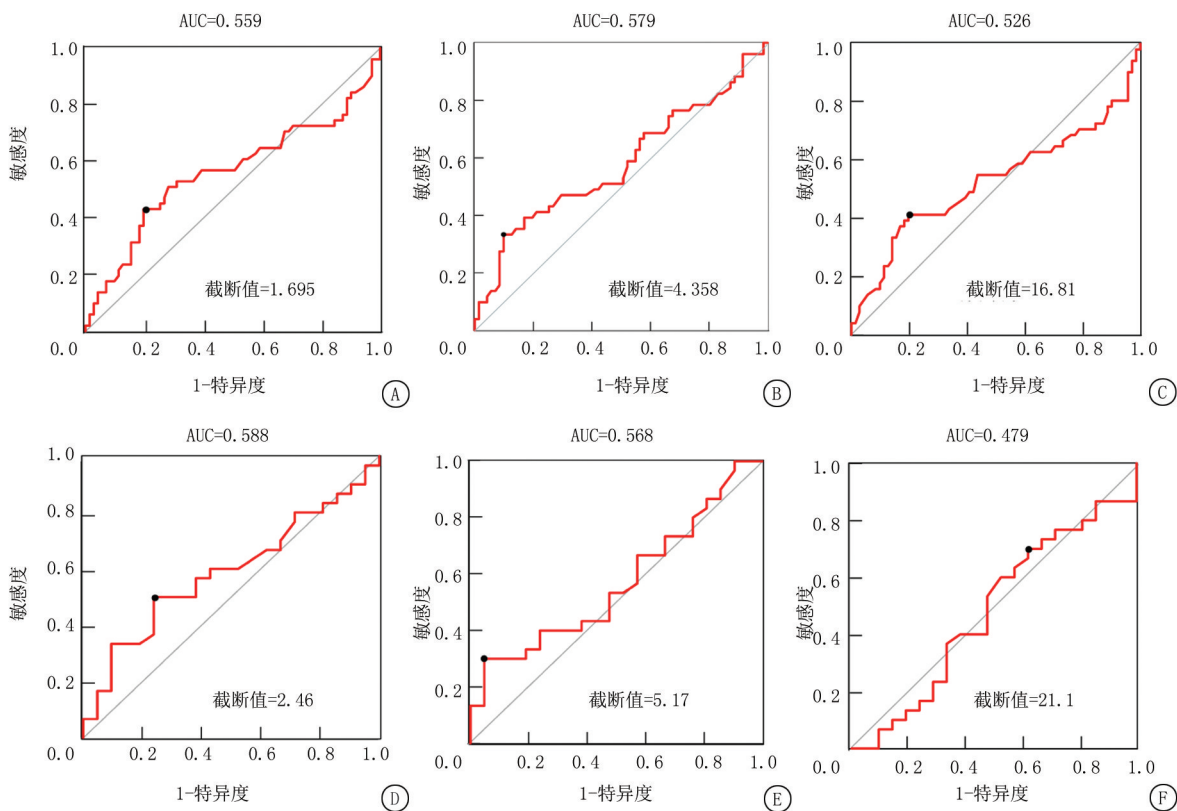


图 1 TSH、FT3、FT4 最佳截断值

A.TSH-LNM;B.FT3-LNM;C.FT4-LNM;D.TSH-LLNM;E.FT3-LLNM;F.FT4-LLNM

Figure 1 Optimal cut-off values for TSH, FT3, and FT4

2.2 LNM 危险因素的单因素和多因素分析 为了进一步筛选可疑变量,在将连续变量转化为分类变量后,将与 LNM 相关的所有可能变量都加入单因素分析中。结果显示,2 组中多灶性、微钙化、包膜受侵、肿瘤部位、肿瘤大小、血清 TSH、FT3 水平差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。以 LNM(非 LNM=0, LNM=1)为因变量,以多灶性(无=0,有=1)、微钙化(无=0,有=1)、包膜受侵(无=0,有=1)、肿瘤部位(左叶=1,右叶=2,左右叶=3)、肿瘤大小($< 1\text{ cm} = 1, \geq 1 \sim < 2\text{ cm} = 2, \geq 2 \sim <$

$4\text{ cm} = 3, \geq 4\text{ cm} = 4$)、血清 TSH($< 1.695\text{ mU/L} = 0, \geq 1.695\text{ mU/L} = 1$)、FT3 水平($< 4.358\text{ pmol/L} = 0, \geq 4.358\text{ pmol/L} = 1$)为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,多灶性、肿瘤位置、肿瘤大小、血清 TSH、FT3 水平是 LNM 的危险因素。见表 2。基于上述结果,建立了一个包含 5 个自变量的多元逻辑回归模型,用于预测 LNM [$\text{logit}(p/(1-p)) = -3.730 + \beta_1 \times \text{多灶性} + \beta_2 \times \text{肿瘤位置} + \beta_3 \times \text{肿瘤大小} + \beta_4 \times \text{TSH} + \beta_5 \times \text{FT3}$, β 值对应表中的回归系数)。

表 1 PTC 患者 LNM 的风险因素

Table 1 Risk factors for LNM in PTC patients

(例数,%)

组别	例数	性别		年龄(岁)		形态不规则		多灶性		微钙化	
		男性	女性	< 45	≥ 45	无	有	无	有	无	有
未转移组	71	14(19.7)	57(80.3)	33(46.5)	38(53.5)	25(35.2)	46(64.8)	62(87.3)	9(12.7)	45(63.4)	26(36.6)
转移组	51	17(33.3)	34(66.7)	28(54.9)	23(45.1)	14(27.5)	37(72.5)	23(45.1)	28(54.9)	19(37.3)	32(62.7)
χ^2 值		2.230		0.540		0.500		23.090		7.110	
P 值		0.135		0.463		0.478		< 0.001		0.008	
组别	例数	包膜受侵		囊性		肿瘤大小(cm)					
		无	有	无	有	< 1	$> 1 \sim \leq 2$	$> 2 \sim \leq 4$	> 4		
未转移组	71	47(66.2)	24(33.8)	57(80.3)	14(19.7)	59(83.1)	8(11.3)	3(4.2)	1(1.4)		
转移组	51	22(43.1)	29(56.9)	44(86.3)	7(13.7)	22(43.1)	13(25.5)	12(23.5)	4(7.8)		
χ^2 值		0.390		22.620		5.520					
P 值		0.019		0.534		< 0.001					

表 1 (续)

组别	例数	肿瘤位置			TSH(mU/L)		FT3(pmol/L)		FT4(pmol/L)	
		左叶	右叶	左右叶	<1.695	≥1.695	<4.358	≥4.358	<16.81	≥16.81
未转移组	71	54(76.1)	13(18.3)	4(5.6)	57(80.3)	14(19.7)	52(73.2)	19(26.8)	47(66.2)	24(33.8)
转移组	51	16(31.4)	20(39.2)	15(29.4)	18(35.3)	33(64.7)	24(47.1)	27(52.9)	31(60.8)	20(39.2)
χ ² 值		23.500			7.580		0.180		20.500	
P 值		<0.001			0.006		0.672		<0.001	

表 2 Logistic 回归分析 PTC 患者 LNM 的危险因素

Table 2 Logistic regression analysis of the risk factors for LNM in PTC

变量	回归系数	标准误	Wald χ ² 值	P 值	OR 值	95%CI
多灶性	0.980	0.318	9.825	0.002	2.670	1.430~4.970
微钙化	-0.431	0.727	0.351	0.515	0.650	0.180~2.370
包膜受侵	-0.972	0.815	1.411	0.164	0.380	0.090~1.490
肿瘤位置(右叶)	1.151	0.457	7.880	0.003	3.610	1.480~8.820
肿瘤位置(左右叶)	0.811	0.344	5.517	0.012	2.250	1.740~3.200
肿瘤大小(>1 mm~≤2 mm)	1.239	0.832	1.830	0.072	3.490	0.880~5.920
肿瘤大小(>2 mm~≤4 mm)	0.576	0.576	9.760	0.002	1.780	1.140~4.740
肿瘤大小(>4 mm)	0.875	0.422	4.200	0.041	2.400	1.100~3.300
TSH	1.075	0.383	7.862	0.004	2.930	1.380~6.210
FT3	1.163	0.353	10.825	<0.001	3.200	2.110~4.550

2.3 LLNM 危险因素的单一因素和多因素分析 为了筛选出哪些变量与 LLNM 的发生有关,将转移组中可能与 LLNM 相关的变量进行单因素分析,结果显示:非 LLNM 组和 LLNM 组肿瘤部位、肿瘤大小、血清 TSH 水平差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。以 LLNM(非 LLNM=0, LLNM=1)为因变量,以肿瘤部位(左叶=1,右叶=2,左右叶=3)、肿瘤大小(<1 cm=1, ≥1~<2 cm=2, ≥2~<4 cm=3, ≥4 cm=4)、血清 TSH(<2.460 mU/L=0, ≥2.460 mU/L=1)为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,转移组中肿瘤大小、血清 TSH 水平是 LLNM 的危险因素($P < 0.05$)。见表 4。在上述结果的基础上,建立了 3 个因变量

的多元 Logistic 回归模型来预测 LLNM。 $\text{logit}[p/(1-p)] = -2.957 + \beta_1 \times \text{肿瘤大小} + \beta_2 \times \text{TSH}$, β 值对应表中的回归系数)。

2.4 LNM 诺莫图模型的建立与验证 为了进一步分析每个独立危险因素对颈部 LNM 包括 LLNM 的比例,绘制诺莫图将每个独立危险因素可视化(图 2A,B)。其中每个变量根据 LNM 或 LLNM 的回归系数在 0~100 的范围内匹配一个点,根据每个变量的适当得分画出直线,将总分相加,然后将结果放在相应的位置,代表了变量的值。结果显示,最大肿瘤大小 > 2 cm 是导致 LNM 的主要因素, TSH > 2.46 mU/L 是导致远端转移 LLNM 的主要因素。

表 3 PTC 患者 LLNM 的风险因素

Table 3 Risk factors for LLNM in PTC patients

(例数,%)

组别	例数	性别		年龄(岁)		形态不规则		多灶性		微钙化	
		男性	女性	<45	≥45	无	有	无	有	无	有
非 LLNM 组	21	9(42.9)	12(57.1)	10(47.6)	11(52.4)	6(28.6)	15(71.4)	10(47.6)	11(52.4)	6(28.6)	15(71.4)
LLNM 组	30	8(26.7)	22(73.3)	18(60.0)	12(40.0)	8(26.7)	22(73.3)	13(43.3)	17(56.7)	13(43.3)	17(56.7)
χ ² 值		0.820		0.350		<0.001		<0.001		0.610	
P 值		0.365		0.556		1.000		0.987		0.436	

组别	例数	包膜受侵		囊性		肿瘤大小(cm)			
		无	有	无	有	<1	>1~≤2	>2~≤4	>4
非 LLNM 组	21	9(42.9)	12(57.1)	19(90.5)	2(9.5)	14(66.7)	4(19.0)	2(9.5)	1(4.8)
LLNM 组	30	13(43.3)	17(56.7)	25(83.3)	5(16.7)	8(26.7)	9(30.0)	10(33.3)	3(10.0)
χ ² 值		<0.001		0.100		8.570			
P 值		1.000		0.752		0.036			

组别	例数	肿瘤位置			TSH(mU/L)		FT3(pmol/L)		FT4(pmol/L)	
		左叶	右叶	左右叶	<2.460	≥2.460	<5.17	≥5.17	<21.1	≥21.1
非 LLNM 组	21	4(19.0)	14(66.7)	3(14.3)	14(66.7)	7(33.3)	13(61.9)	8(38.1)	14(66.7)	7(33.3)
LLNM 组	30	7(23.3)	11(36.7)	12(40.0)	4(13.3)	26(86.7)	21(70.0)	9(30.0)	16(53.3)	14(46.7)
χ ² 值		5.150			13.140		0.090		0.441	
P 值		0.046			<0.001		0.763		0.507	

表4 Logistic 回归分析 PTC 患者 LLNM 风险的因素

Table 4 Logistic regression analysis of the risk factors for LLNM in PTC patients

变量	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95%CI
肿瘤位置(右叶)	-1.272	1.022	1.678	0.205	0.280	0.040~2.020
肿瘤位置(左右叶)	-0.051	0.572	0.008	0.926	0.950	0.100~4.440
肿瘤大小(>1 mm~≤2 mm)	1.065	0.512	4.053	0.037	2.900	1.200~3.770
肿瘤大小(>2 mm~≤4 mm)	1.119	0.453	6.151	0.013	3.060	2.120~5.480
肿瘤大小(>4 mm)	0.908	0.687	1.782	0.181	2.480	0.520~3.340
TSH	1.129	0.412	7.516	0.006	3.090	2.730~4.560

此外对各组数据进行 ROC 分析(图 2C,D),并获得了 AUC(也等同于 C 统计量)来评估模型的效率。LNM 风险模型中 AUC 值为 0.884,证明了 LNM 预测模型在预测中的可靠性。在 LLNM 的预测模型中,AUC 值为 0.894,证明了 LLNM 诺莫

图的预测能力。此外,校准图也表明诺莫图模型的准确性和可重复性。具体来说,LNM 中平均绝对误差(mean absolute error, MAE) = 0.016,LLNM 中 MAE=0.047,且预测值在校准图中显示了最小的偏差(图 2E,F)。

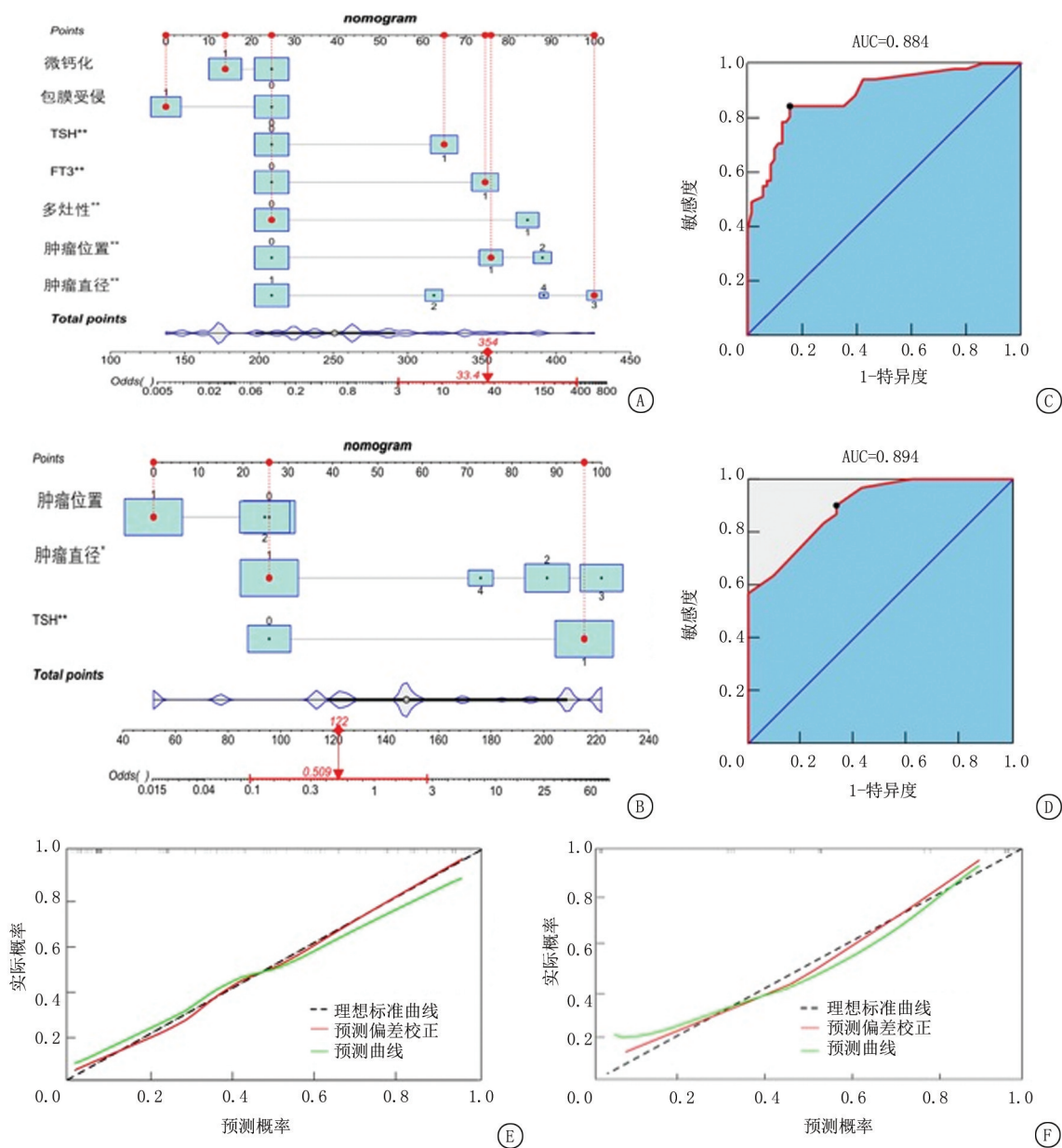


图2 诺莫图建立及验证

A.基于临床特征的诺模图显示了LNM的危险因素;B.ROC 曲线显示 LNM 的诺模图预测模型;C.基于临床特征的诺模图显

示了 LLNM 的危险因素;D.ROC 曲线显示 LLNM 的诺模图预测模型;E.LNM 预测模型的校准曲线;F.LLNM 预测模型的校准曲线

Figure 2 Construction and validation of nomograms

2.5 用于临床决策的决策曲线和临床影响曲线分析 为了进一步分析诺莫图模型的临床应用,建立了 2 个临床模型来验证其有效性。决策曲线(decision curve analysis, DCA)和临床影响曲线(clinical impact curve, CIC)能够显示通过风险阈值表明预测模型在临床决策中的优越性,其中风险阈值是一个动态变量,根据每例患者的临床病理特征而变化。DCA 结果显示,当风险阈值在 0.1~0.8

时,LNM 的诺模图比单因素模型具有更好的预测能力(图 3A)。同样,当风险阈值在 0.1~0.8 时,LLNM 预测模型比单因素模型表现得更好(图 3B)。CIC 分析显示了预测模型的临床效果,当风险阈值概率大于 LNM 或 LLNM 队列中总预测得分概率值的 60%,CIC 模型确定 LNM 或 LLNM 的高危人群与 LNM 或 LLNM 的实际人群高度匹配,证实了诺模图预测模型的临床有效性(图 3C,D)。

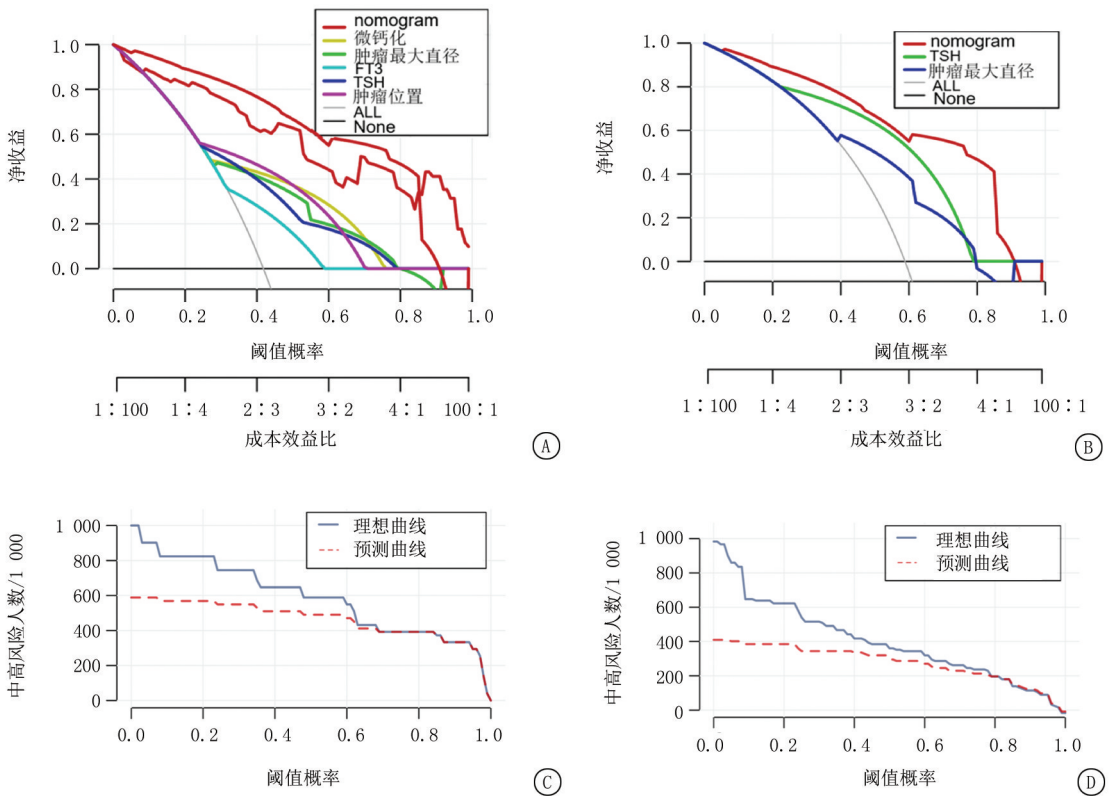


图 3 临床预测

A.LNM 的诺莫图模型和单因素决策曲线;B.LLNM 的诺莫图模型和单因素决策曲线;C.LNM 预测模型的临床影响曲线;D. LLNM 预测模型的临床影响曲线

Figure 3 Clinical prediction

2.6 基于随机森林风险模型的多重验证与评价 为了表明上述模型的有效性,构建随机森林对模型进一步验证。对于 LNM 风险模型,将 122 个样本按照 7:3 比列随机抽样。85 个样本作为训练集,37 个样本作为内部验证集。结果显示,训练集中 LNM 的危险因素重要程度排序:肿瘤位置、微钙化、TSH、最大肿瘤直径、FT3 与多因素回归结果一致。内部验证集 AUC=0.845,在 0.562 时其敏感度

与准确率为 0.909 和 0.727,表明预测效能良好。对 LLNM 风险模型,将 51 个样本按照 7:3 比列随机抽样。38 个样本作为训练集,18 个样本作为内部验证集。结果显示,训练集中 LLNM 的危险因素重要程度排序:TSH 和最大肿瘤直径,与多因素回归结果一致。内部验证集 AUC=0.833,在 -0.318 时其敏感度与准确率为 0.761 和 0.804,都证实了预测模型具有很好的预测效能。见图 4。

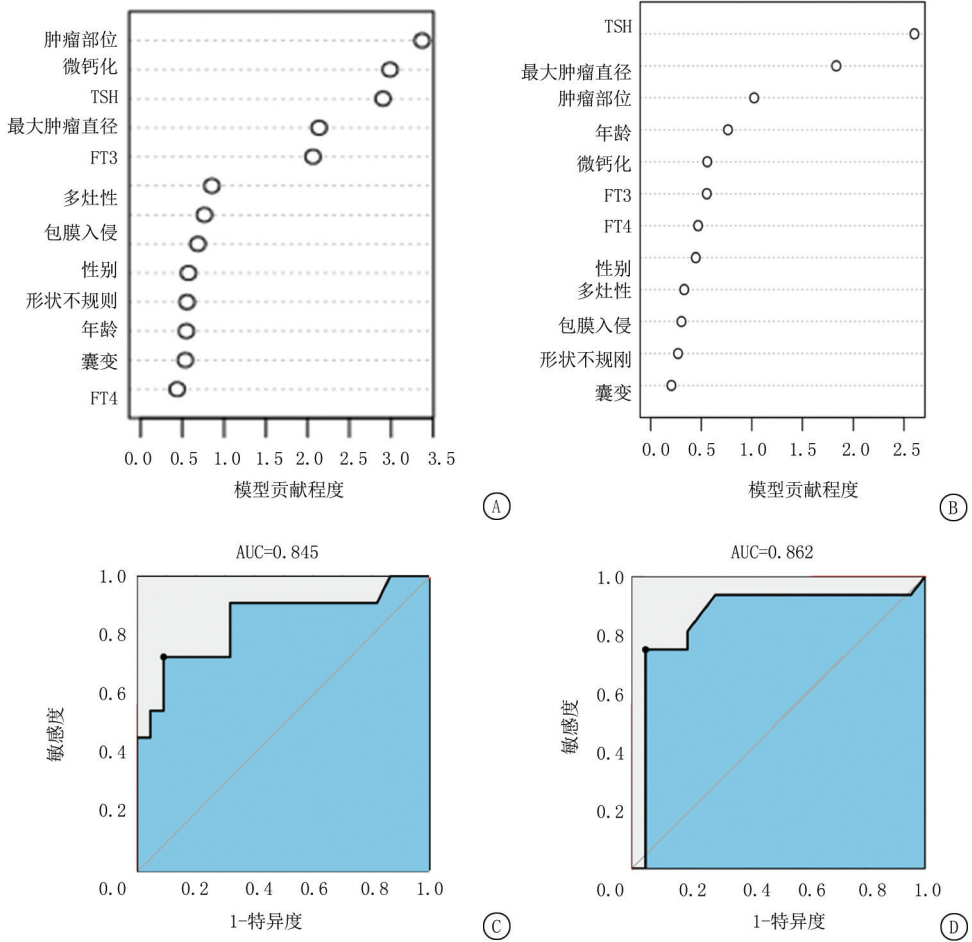


图 4 随机森林模型

A.LNM 危险因素的随机森林分析;B.LLNM 危险因素的随机森林分析;C.ROC 曲线显示 LNM 的随机森林预测模型;D.ROC 曲线显示 LLNM 的随机森林预测模型

Figure 4 Random forest model

3 讨 论

近年来,随着影像技术的快速发展,甲状腺癌的检出率不断上升,引起了人们的关注。LNM 是 PTC 最常见的转移形式^[14-16]。然而,目前的临床检查方法对于隐匿性 LNM 的诊断并不敏感^[17-19]。基于术前 LNM 评估的手术操作,而非 PCLND,可能导致肿瘤局部复发和二次手术。尽管再次手术的预后仍然良好,但由于瘢痕组织增生和粘连,手术并发症如喉神经损伤和甲状旁腺损伤更有可能发生^[20]。中国甲状腺诊疗指南提出的常规 PCLND 降低了癌症复发的概率,但也增加了手术并发症的风险。目前,选择是否进行预防性淋巴结清扫仍然是一个有争议的领域。因此,有必要进一步探索更有效的方法来预测 PTC 患者的 LNM 或 LLNM 的发生。尽管 US 在鉴别异常 LNM 上具有重要意义,但非侵入性 US 仍无法以足够敏感的速率检测淋巴结转移性甲状腺癌,目前不足以改变现有的临

床指南,但为未来研究提供了一定的参考。本研究通过多变量分析确定了与 LNM 相关的 5 个变量,包括血清 FT3、微钙化、血清 TSH、肿瘤大小和位置。LLNM 的风险因素随后被选定为血清 TSH 和肿瘤大小。LNM 基于诺莫图的 AUC 值分别达到了 0.884,而 LLNM 基于诺莫图的 AUC 值分别达到了 0.894。与单一超声影像诊断相比,本研究模型提高了 LNM 和 LLNM 诊断的敏感性。此外,每例患者的临床病理特征都不同,因此开发了临床模型、决策曲线和临床影响曲线,以展示预测模型在不同风险阈值下对 LNM 诊断的净益。本研究为个体化预防性 LND 提供了一定参考。

血清 TSH 对 LNM 包括 LLNM 的影响是不可忽视的。早期调查表明,高 TSH 水平与 LNM、复发和转移有关,PCT 的生长受血清 TSH 的影响^[21-22]。然而,目前尚无足够证据可以得出血清 TSH 是 LNM 的风险因素的结论。本研究发现,血清 TSH 水平超过 1.695 mU/L 也会增加 LNM 的

风险,而超过 2.46 mU/L 则会增加 LLNM 的风险,其在 LLNM 诺莫图中的权重超过了肿瘤的大小,这与甲状腺癌的诊断和治疗指南一致,要求手术后维持低水平血清 TSH 需使用外源性甲状腺素抑制。因此,需要更多研究来探讨血清 TSH 与 LNM 之间的关系。此外,本研究注意到,肿瘤位置(右侧或左右侧甲状腺叶)是 LNM 的独立风险因素。

尽管本研究提供了一些原创观点和良好发现,但仍存在一些限制。首先,本研究是一项回顾性研究。回顾性研究通常比前瞻性研究含有更多偏见和错误;其次,由于模型范围受限,预测模型可能仅适用于 PTC 患者而不适用于甲状腺癌的其他亚型。最后,由于受到医院患者样本数量的限制,本研究尚缺乏外部验证,这部分仍有待于在后续收集大样本数据集进行检验和矫正。

[参考文献]

- [1] Cabanillas ME, Mcfadden DG, Durante C. Thyroid cancer[J]. *Lancet*, 2016, 388(10061): 2783-2795.
- [2] Chen YS, Yang WL, Zhao YL, et al. Dynamic transcriptomic m(5) C and its regulatory role in RNA processing[J]. *Wiley Interdiscip Rev RNA*, 2021, 12(4): e1639.
- [3] Lim H, Devesa SS, Sosa JA, et al. Trends in thyroid cancer incidence and mortality in the United States, 1974–2013[J]. *JAMA*, 2017, 317(13): 1338-1348.
- [4] Hoang JK, Branstetter BFT, Gafton AR, et al. Imaging of thyroid carcinoma with CT and MRI: approaches to common scenarios[J]. *Cancer Imaging*, 2013, 13(1): 128-139.
- [5] Mcleod DS, Sawka AM, Cooper DS. Controversies in primary treatment of low-risk papillary thyroid cancer[J]. *Lancet*, 2013, 381(9871): 1046-1057.
- [6] Londero SC, Krogdahl A, Bastholt L, et al. Papillary thyroid carcinoma in Denmark, 1996–2008: outcome and evaluation of established prognostic scoring systems in a prospective national cohort[J]. *Thyroid*, 2015, 25(1): 78-84.
- [7] Liu Y, Gong J, Huang Y, et al. Fasting serum glucose and lymph node metastasis in non-diabetic PTC patients: a 10-Year multicenter retrospective study[J]. *J Cancer*, 2022, 13(8): 2673-2682.
- [8] Ma B, Wang Y, Yang S, et al. Predictive factors for central lymph node metastasis in patients with cN0 papillary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Surg*, 2016, 28: 153-161.
- [9] Lee YC, Na SY, Park GC, et al. Occult lymph node metastasis and risk of regional recurrence in papillary thyroid cancer after bilateral prophylactic central neck dissection: a multi-institutional study[J]. *Surgery*, 2017, 161(2): 465-471.
- [10] So YK, Kim MJ, Kim S, et al. Lateral lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis for prevalence, risk factors, and location[J]. *Int J Surg*, 2018, 50: 94-103.
- [11] Liu C, Xiao C, Chen J, et al. Risk factor analysis for predicting cervical lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: a study of 966 patients[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 622.
- [12] Li J, Sun P, Huang T, et al. Preoperative prediction of central lymph node metastasis in cN0T1/T2 papillary thyroid carcinoma: a nomogram based on clinical and ultrasound characteristics[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2022, 48(6): 1272-1279.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] Mao J, Zhang Q, Zhang H, et al. Risk factors for lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 265.
- [16] Grani G, Sponziello M, Pecce V, et al. Contemporary thyroid nodule evaluation and management [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(9): 2869-2883.
- [17] Liu C, Zhang L, Liu Y, et al. Ultrasonography for the prediction of high-volume lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma: should surgeons believe ultrasound results? [J]. *World J Surg*, 2020, 44(12): 4142-4148.
- [18] Biswas S, Sureka B, Kaushal D, et al. American college of radiology thyroid imaging reporting and data system score has high diagnostic value in the diagnosis of malignant thyroid nodules: a prospective single-center cross-sectional study [J]. *Ann Afr Med*, 2022, 21(4): 377-382.
- [19] Cui L, Feng D, Zhu C, et al. Clinical outcomes of multifocal papillary thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*, 2022, 7(4): 1224-1234.
- [20] Feng J, Wu W, Qi G, et al. Nomograms based on sonographic and clinicopathological characteristics to predict lateral lymph node metastasis in classic papillary thyroid carcinoma [J]. *J Endocrinol Invest*, 2022, 45(11): 2043-2057.
- [21] Mao A, An N, Wang J, et al. Association between preoperative serum TSH and tumor status in patients with papillary thyroid microcarcinoma[J]. *Endocrine*, 2021, 73(3): 617-624.
- [22] Li C, Yu W, Fan J, et al. Thyroid functional parameters and correlative autoantibodies as prognostic factors for differentiated thyroid cancers[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(31): 49930-49938.