

# 基于常规超声和超声造影的列线图预测甲状腺微小乳头状癌颈部淋巴结转移的价值

林奉森 李裕生 李瑾 冯霖

**摘要** 目的 基于常规超声和超声造影构建预测甲状腺微小乳头状癌(PTMC)患者发生颈部淋巴结转移(CLNM)的列线图模型,探讨其临床应用价值。方法 选取我院经手术病理证实的 PTMC 患者 82 例,依据是否发生 CLNM 分为 CLNM 组 32 例和非 CLNM 组 50 例,术前均行常规超声和超声造影检查,比较两组常规超声、超声造影检查结果及临床指标的差异。应用二元 Logistic 回归分析筛选 PTMC 患者发生 CLNM 的独立影响因素,并构建列线图模型。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析模型的预测效能;采用校准曲线评价模型的拟合优度;临床决策曲线分析模型的临床适用性。结果 CLNM 组与非 CLNM 组年龄、病灶最大径、微钙化数量、增强早期被膜连续性中断、甲状腺浸润情况比较,差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。二元 Logistic 回归分析显示,病灶最大径、微钙化数量  $> 5$  个、增强早期被膜连续性中断、甲状腺浸润均为 PTMC 患者发生 CLNM 的独立危险因素(均  $P < 0.05$ );年龄为 PTMC 患者发生 CLNM 的独立保护因素( $P < 0.05$ )。ROC 曲线分析显示,列线图模型预测 PTMC 患者发生 CLNM 的曲线下面积为 0.923(95% 可信区间:0.863~0.983);校准曲线显示模型拟合度较好( $\chi^2 = 6.868, P = 0.551$ );临床决策曲线显示模型具有较好的临床适用性。结论 基于常规超声和超声造影构建的列线图模型预测 PTMC 患者发生 CLNM 具有较好的临床应用价值。

**关键词** 超声检查;造影剂;甲状腺微小乳头状癌;淋巴结转移,颈部;列线图

[中图分类号]R445.1;R736.1

[文献标识码]A

## Value of nomogram based on conventional ultrasound and contrast-enhanced ultrasound in predicting cervical lymph node metastasis of papillary thyroid microcarcinoma

LIN Fengsen, LI Yusheng, LI Jin, FENG Lin

Department of Endocrinology, Ningde Municipal Hospital of Ningde Normal University, Fujian 352101, China

**ABSTRACT Objective** To establish a nomogram model based on conventional ultrasound and contrast-enhanced ultrasound in predicting cervical lymph node metastasis (CLNM) in patients with papillary thyroid microcarcinoma (PTMC), and to explore its clinical application value. **Methods** Eighty-two PTMC patients who confirmed by pathology in our hospital were selected and divided into CLNM group ( $n=32$ ) and non-CLNM group ( $n=50$ ) according to the presence or absence of CLNM, they were examined by conventional ultrasound and contrast-enhanced ultrasound before operation, the differences of conventional ultrasound, contrast-enhanced ultrasound and clinical data between two groups were compared. Binary Logistic regression analysis was used to screen the independent influencing factors of CLNM in PTMC patients, and the nomogram was established. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the predictive efficacy of the model. Calibration curve was used to evaluate the goodness of fit of the model, and the clinical applicability of the model was analyzed by clinical decision curve. **Results** There were significant differences in age, lesion maximum diameter, number of microcalcifications, early enhancement of thyroid peritoneum continuity and thyroid infiltration between two groups (all  $P < 0.05$ ). Binary Logistic

regression analysis showed that the lesion maximum diameter, number of microcalcifications $>5$ , interruption of early enhancement of thyroid peritoneum continuity and thyroid infiltration were the independent risk factors of CLNM in PTMC patients (all  $P<0.05$ ), while age was the independent protective factor ( $P<0.05$ ). ROC curve analysis showed that the area under the curve of nomogram model in predicting CLNM in PTMC patients was 0.923 (95% confidence interval: 0.863~0.983). Calibration curve showed a good fit of the model ( $\chi^2=6.868, P=0.551$ ). Clinical decision curve showed that the model had good clinical applicability. **Conclusion** The nomogram model based on conventional ultrasound and contrast-enhanced ultrasound has good value in predicting CLNM in PTMC patients.

**KEY WORDS** Ultrasonography; Contrast agent; Papillary thyroid microcarcinoma; Lymph node metastasis, cervical; Nomogram

甲状腺微小乳头状癌 (papillary thyroid microcarcinoma, PTMC) 是最常见的甲状腺癌亚型之一, 颈部淋巴结转移 (cervical lymph node metastasis, CLNM) 是其主要临床表现。PTMC 多见于女性, 好发年龄为 30~50 岁<sup>[1]</sup>。及早发现和准确评估 CLNM 对临床制定个体化治疗方案和改善 PTMC 患者预后至关重要<sup>[2]</sup>。近年来, 多模态超声成像技术和临床指标的综合应用逐渐成为评估 PTMC 患者 CLNM 的重要方法<sup>[3-4]</sup>。本研究基于常规超声和超声造影构建预测 PTMC 患者发生 CLNM 的列线图模型, 旨在探讨其临床应用价值。

## 资料与方法

### 一、研究对象

选取 2022 年 1 月至 2023 年 3 月我院经手术病理证实的 PTMC 患者 82 例, 男 18 例, 女 64 例, 年龄 21~67 岁, 平均  $(43.99\pm 12.34)$  岁; 体质指数  $16.2\sim 34.0$   $\text{kg}/\text{m}^2$ , 平均  $(24.98\pm 3.24)$   $\text{kg}/\text{m}^2$ 。依据是否发生 CLNM 分为 CLNM 组 32 例和非 CLNM 组 50 例。纳入标准: ①术前均行常规超声和超声造影检查; ②既往未行甲状腺手术或其他治疗; ③影像学资料及临床检查结果完整。排除标准: ①未行颈部淋巴结清扫; ②伴其他类型甲状腺恶性肿瘤; ③既往有其他恶性肿瘤或头颈部放疗史; ④合并自身免疫性疾病、血液系统疾病、严重肾功能障碍及慢性心力衰竭。本研究经我院医学伦理委员会批准, 所有患者均知情同意。

### 二、仪器与方法

1. 仪器: 使用 Philips EPIQ 7 彩色多普勒超声诊断仪, L12-5 或 eL18-4 探头, 频率 5~14 MHz; 配备高保真调幅超声造影软件。

2. 方法: 患者取仰卧位, 充分暴露颈前方及侧颈部, 先行常规超声检查, 自上而下仔细扫查甲状腺双侧叶和峡部, 以及颈部各区淋巴结。确定目标结节,

存储甲状腺结节最大横切面及纵切面图像, 记录甲状腺结节分布情况、位置、内部回声、最大径、形态、边缘、微钙化数量、纵横比。然后行超声造影检查, 选取目标结节最佳切面, 适当调节机械指数、聚焦、增益等, 使图像清晰显示, 经肘静脉团注 2.4 ml 配制好的造影剂混悬液 (SonoVue, 意大利博莱科公司), 立即用 5.0 ml 生理盐水冲管, 同时开启计时功能, 实时动态观察甲状腺结节增强均匀性、增强水平、造影剂灌注方向、被膜连续性及甲状腺浸润情况, 存储动态造影图像约 90 s。以上操作均由同一具有丰富检查经验的超声医师完成。

3. 临床资料收集: 查阅电子病历收集患者年龄、性别、体质指数、吸烟史、饮酒史及是否合并桥本氏甲状腺炎、高血压、糖尿病。

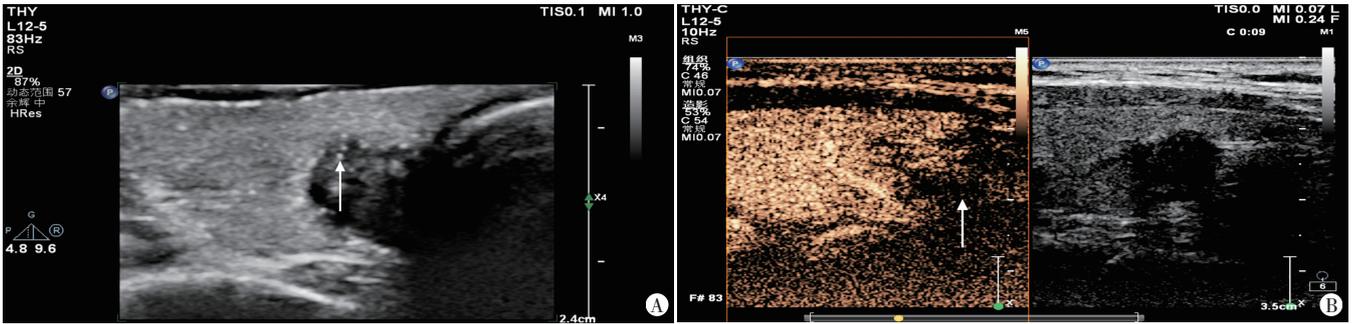
### 三、统计学处理

应用 SPSS 22.0 及 R 3.6.3 统计软件, 计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示, 采用  $t$  检验; 计数资料以频数或率表示, 采用  $\chi^2$  检验。应用二元 Logistic 回归分析筛选 PTMC 患者发生 CLNM 的独立影响因素, 并构建列线图模型。绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线分析模型的预测效能; 采用校准曲线评价模型的拟合优度, 并进行 Hosmer-Lemeshow 检验; 采用临床决策曲线计算模型的净收益, 评价其临床适用性。  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

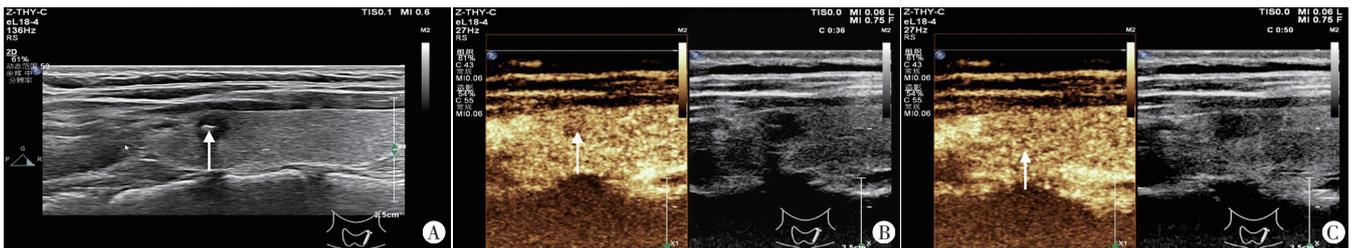
一、两组常规超声、超声造影检查结果及临床资料比较

CLNM 组与非 CLNM 组年龄、病灶最大径、微钙化数量、增强早期被膜连续性中断、甲状腺浸润情况比较, 差异均有统计学意义 (均  $P<0.05$ ); 其余超声检查结果和临床资料比较差异均无统计学意义。见图 1, 2 和表 1。



A: 常规超声示甲状腺右侧实性低回声结节,边缘与甲状腺被膜分界不清,可见微小钙化灶(箭头示);B: 超声造影示病灶呈不均匀增强,被膜连续性中断(箭头示)

图1 CLNM组患者(男,42岁)常规超声和超声造影图



A: 常规超声示甲状腺左侧叶实性低回声结节,边缘光滑,与甲状腺被膜分界清楚,实质内可见粗钙化(箭头示);B、C: 超声造影示病灶呈不均匀低增强(箭头示),中后期呈均匀等增强,被膜连续(箭头示)

图2 非CLNM组患者(女,49岁)常规超声和超声造影图

表1 两组常规超声、超声造影检查结果及临床资料比较

组别	年龄(岁)	体质量指数(kg/m <sup>2</sup> )	男/女(例)	桥本氏甲状腺炎(例)		高血压(例)		糖尿病(例)		吸烟史(例)		饮酒史(例)		病灶最大径(例)	
				是	否	是	否	是	否	是	否	是	否	≤1.0 cm	>1.0 cm
CLNM组(32)	36.72±10.07	24.92±2.95	8/24	12	20	6	26	10	22	4	28	6	26	15	17
非CLNM组(50)	48.64±11.45	25.02±3.44	10/40	13	37	9	41	8	42	8	42	10	40	39	11
<i>t</i> /χ <sup>2</sup> 值	-4.816	-0.137	0.285	1.218		0.007		2.649		0.191		0.019		8.406	
<i>P</i> 值	<0.001	0.891	0.594	0.270		0.932		0.104		0.662		0.889		0.004	
组别	病灶分布(例)			位置(例)			形态(例)			边缘(例)					
	单灶	单叶多灶	双叶多灶	上部	中部	下部	椭圆形	类圆形	不规则	光滑	分叶或不规则				
CLNM组(32)	17	7	8	6	17	9	3	4	25	1	31				
非CLNM组(50)	31	10	9	9	21	20	2	9	39	3	47				
<i>t</i> /χ <sup>2</sup> 值	0.757			1.305			1.297			0.348					
<i>P</i> 值	0.685			0.521			0.523			0.555					
组别	内部回声(例)			微钙化数量(例)			纵横比(例)								
	等回声	低回声	极低回声	无	≤5个	>5个	≤1	>1							
CLNM组(32)	2	9	21	7	8	17	9	23							
非CLNM组(50)	2	22	26	21	19	10	12	38							
<i>t</i> /χ <sup>2</sup> 值	2.135			9.818			0.174								
<i>P</i> 值	0.344			0.007			0.676								
组别	增强均匀性(例)		增强水平(例)		造影剂灌注方向(例)		增强早期被膜连续性中断(例)		甲状腺浸润(例)						
	均匀	不均匀	低增强	等或高增强	向心	弥散	否	是	是	否					
CLNM组(32)	6	26	22	10	23	9	14	18	12	20					
非CLNM组(50)	6	44	42	8	33	17	38	12	6	44					
<i>t</i> /χ <sup>2</sup> 值	0.712		2.649		0.311		8.747		7.406						
<i>P</i> 值	0.399		0.104		0.577		0.003		0.007						

二、PTMC患者发生CLNM的二元Logistic回归分析

二元Logistic回归分析显示,病灶最大径、微钙化数量>5个、增强早期被膜连续性中断、甲状腺浸润均

为PTMC患者发生CLNM的独立危险因素(均*P*<0.05);年龄为PTMC患者发生CLNM的独立保护因素(*P*<0.05)。见表2。

表2 PTMC患者发生CLNM的二元Logistic回归分析

因素	$\beta$ 值	S.E. 值	Wald $\chi^2$ 值	P值	OR值(95%可信区间)
年龄	-0.164	0.047	12.114	0.001	0.849(0.774~0.931)
病灶最大径	2.303	0.805	8.186	0.004	10.001(2.065~48.434)
微钙化数量 $\leq 5$ 个	0.297	0.881	0.113	0.736	1.345(0.239~7.569)
微钙化数量 $> 5$ 个	2.078	0.898	5.361	0.021	7.989(1.376~46.396)
增强早期被膜连续性中断	2.015	0.779	6.698	$< 0.05$	7.501(1.631~34.502)
甲状腺浸润	2.498	0.966	6.684	$< 0.05$	12.163(1.830~80.843)

三、基于常规超声和超声造影构建的列线图模型及验证

以年龄、病灶最大径、微钙化数量 $> 5$ 个、增强早期被膜连续性中断、甲状腺浸润构建预测PTMC患者发生CLNM的列线图模型。见图3。ROC曲线分析

显示,列线图模型预测PTMC患者发生CLNM的曲线下面积为0.923(95%可信区间:0.863~0.983);校准曲线显示模型拟合度较好( $\chi^2=6.868, P=0.551$ );临床决策曲线显示模型具有较好的临床适用性。见图4~6。

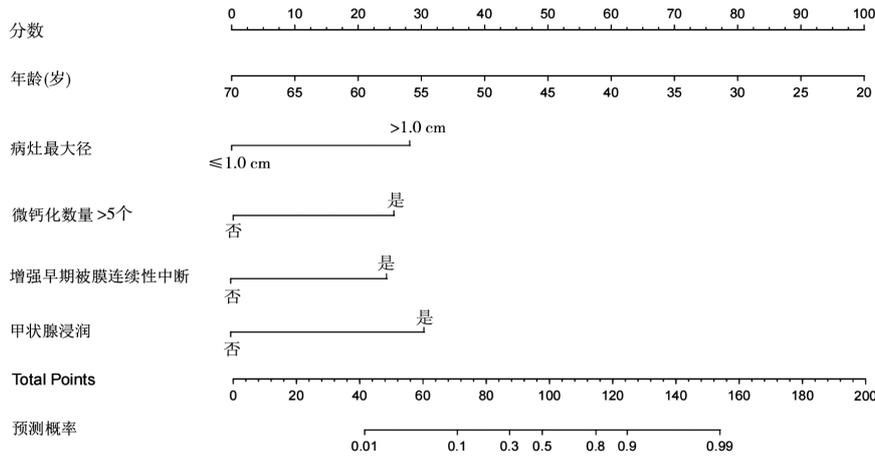


图3 预测PTMC患者发生CLNM的列线图模型

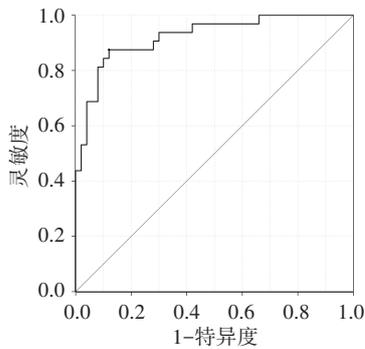


图4 列线图模型预测PTMC患者发生CLNM的ROC曲线图

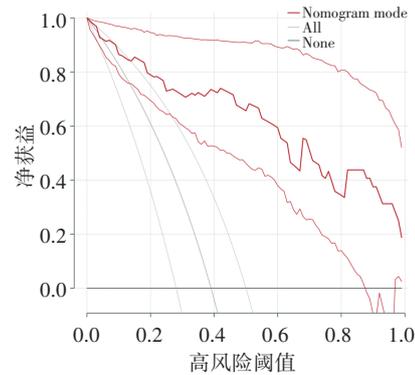


图6 列线图模型预测PTMC患者发生CLNM的临床决策曲线图

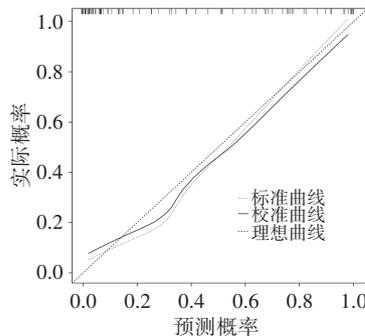


图5 列线图模型预测PTMC患者发生CLNM的校准曲线图

讨论

PTMC是甲状腺癌常见的病理类型,其由甲状腺滤泡上皮细胞恶性增生而形成。CLNM是PTMC恶性细胞从原发肿瘤扩散至颈部附近的淋巴结,是判断PTMC分期和预测预后的重要依据<sup>[5]</sup>,评估PTMC患者是否发生CLNM及淋巴结转移范围和程度有助于临床制定合适的治疗方案,具有重要意义。研究<sup>[5]</sup>表明,基于多模态超声及临床检查在评估PTMC患者CLNM中

的应用已取得一定进展,其在提高淋巴结转移的诊断准确率方面显示出较好潜力,有助于指导治疗决策和预后评估。本研究基于常规超声和超声造影构建预测PTMC患者发生CLNM的列线图模型,旨在探讨其临床应用价值。

本研究结果显示,CLNM组与非CLNM组年龄、病灶最大径、微钙化数量、增强早期被膜连续性中断、甲状腺浸润情况比较,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$ )。提示年轻PTMC患者更容易发生CLNM,这可能是由于年轻患者免疫系统功能较好,癌细胞更容易通过淋巴系统扩散至颈部淋巴结,与文献<sup>[6]</sup>报道一致。病灶最大径是评估甲状腺肿瘤的重要参数,通常被认为是恶性肿瘤的独立危险因素,其可能具有更高的浸润能力和转移潜力<sup>[7]</sup>。微钙化是指甲状腺肿瘤内存在的小钙化灶,多个微钙化灶的存在与PTMC恶性程度有关,且与CLNM的发生呈正相关<sup>[8]</sup>。甲状腺肿瘤增强早期被膜连续性可评估其血供情况,被膜连续性中断或不规则可提示癌灶浸润和恶性程度,与CLNM的发生有关。PTMC浸润程度是评估其恶性程度的重要指标,较大的浸润区域可能预示着更广泛的癌细胞扩散,患者发生CLNM的风险也相应增加<sup>[9]</sup>。

本研究二元Logistic回归分析显示,病灶最大径、微钙化数量 $>5$ 个、增强早期被膜连续性中断、甲状腺浸润均为PTMC患者发生CLNM的独立危险因素,年龄为PTMC患者发生CLNM的独立保护因素(均 $P<0.05$ ),与吴晓恬等<sup>[10]</sup>和姜慧等<sup>[11]</sup>研究结果相似。分析原因可能为机体的免疫功能和代谢能力可能与年龄相关,年龄较大的PTMC患者代谢活性较低,从而减缓了肿瘤细胞的扩散和转移。另外,病灶最大径、微钙化数量 $>5$ 个、增强早期被膜连续性中断及甲状腺浸润可能均与肿瘤的生物学行为相关,病灶最大径较大提示肿瘤的增殖速度较快,更容易侵犯周围组织和淋巴结;微钙化数量的增加可能是肿瘤细胞生长和分化异常的表现,增加了CLNM的发生风险;增强早期被膜连续性中断提示肿瘤侵袭性增加;甲状腺浸润则可能会导致肿瘤更容易扩散至淋巴结<sup>[12]</sup>。

本研究以年龄、病灶最大径、微钙化数量 $>5$ 个、增强早期被膜连续性中断、甲状腺浸润构建预测PTMC患者发生CLNM的列线图模型。ROC曲线分析显示,列线图模型预测PTMC患者发生CLNM的预测模型的曲线下面积为0.923(95%可信区间:0.863~0.983);校准曲线显示模型拟合度较好( $\chi^2=6.868, P=0.551$ );临床决策曲线显示模型具有较好的临床适用性。表明

该列线图模型可以为预测PTMC患者发生CLNM提供参考,为临床提供可视化、简洁且准确的预测工具。

综上所述,基于常规超声和超声造影构建的列线图模型预测PTMC患者发生CLNM具有较好的临床应用价值。但本研究为单中心、回顾性研究,且超声检查结果会受操作者主观因素影响,结论可能存在一定偏倚,今后可行多中心、前瞻性研究,并应用超声新技术如弹性成像进一步研究。

#### 参考文献

- [1] Walgama E, Sacks WL, Ho AS. Papillary thyroid microcarcinoma: optimal management versus overtreatment [J]. *Curr Opin Oncol*, 2020, 32(1): 1-6.
- [2] Weng HY, Yan T, Qiu WW, et al. The prognosis of skip metastasis in papillary thyroid microcarcinoma is better than that of continuous metastasis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022, 107(6): 1589-1598.
- [3] Dai Q, Liu D, Tao Y, et al. Nomograms based on preoperative multimodal ultrasound of papillary thyroid carcinoma for predicting central lymph node metastasis [J]. *Eur Radiol*, 2022, 32(7): 4596-4608.
- [4] 李昕莹, 薛杰, 陈黄卓楠, 等. 多模态超声及术前 BRAF 基因预测甲状腺微小乳头状癌颈部淋巴结转移的价值 [J]. *现代肿瘤医学*, 2023, 31(9): 1696-1701.
- [5] Li Q, Feng T, Zhu T, et al. Multi-omics profiling of papillary thyroid microcarcinoma reveals different somatic mutations and a unique transcriptomic signature [J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 206.
- [6] 刘晖, 孔德元, 刘丽萍. 增强与常规超声对甲状腺乳头状癌患者颈部淋巴结转移的预测价值 [J]. *实用癌症杂志*, 2020, 35(4): 583-585, 593.
- [7] 马艳飞, 石铁锋, 王禹博, 等. 甲状腺微小乳头状癌颈部中央区及颈侧区淋巴结转移的危险因素 [J]. *哈尔滨医科大学学报*, 2022, 56(3): 224-229.
- [8] 李文惠, 于玮莹, 隋国庆, 等. 多灶性甲状腺微小乳头状癌颈部淋巴结转移预测模型的建立与评估 [J]. *中国实验诊断学*, 2022, 26(10): 1467-1472.
- [9] 陈立权, 庞士勇, 丁士海, 等. 甲状腺微小乳头状癌颈淋巴结转移危险因素分析及外科处理策略 [J]. *安徽医药*, 2020, 24(5): 985-988.
- [10] 吴晓恬, 朱鹏飞, 葛舒, 等. 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 [J]. *川北医学院学报*, 2022, 37(12): 1626-1630.
- [11] 姜慧, 胡春峰, 王元伟, 等. 基于超声造影参数构建列线图模型对甲状腺微小乳头状癌颈淋巴结转移评估效能 [J]. *临床军医杂志*, 2022, 50(11): 1174-1176, 1179.
- [12] 李宁, 阚艳敏, 李晓松, 等. 基于多模态超声的甲状腺乳头状癌决策树模型的构建及其诊断效能评估 [J]. *中国全科医学*, 2021, 24(30): 3821-3827.

(收稿日期: 2023-05-10)