

基于高频超声图像特征的列线图模型预测甲状腺乳头状癌颈部淋巴结转移的临床价值

谢卫珍 尹化如

摘要 **目的** 基于高频超声图像特征构建列线图模型,探讨其预测甲状腺乳头状癌(PTC)患者发生颈部淋巴结转移(CLMN)的临床价值。**方法** 选取我院初次行甲状腺手术治疗及颈部淋巴结清扫术的 PTC 患者 532 例(638 个结节),按 7:3 比例随机分为训练集和验证集,其中训练集 372 例(446 个结节),根据术后病理结果分为发生 CLNM 患者 130 例(CLMN 组,166 个结节)和未发生 CLNM 患者 242 例(非 CLNM 组,280 个结节);验证集 160 例(192 个结节),其中 CLNM 组 58 例(70 个结节),非 CLNM 组 102 例(122 个结节)。比较训练集两组患者性别、年龄,以及结节最大径、内部回声、微钙化、多发灶、后方回声衰减、内部成分、纵横比、结节边缘、被膜侵犯、彩色血流信号。选取训练集中 CLNM 组与非 CLNM 组差异有统计学意义的指标进行 Logistic 回归分析,筛选预测 PTC 患者发生 CLNM 的独立影响因素。基于筛选出的独立影响因素构建列线图模型,并对模型进行评价。**结果** 训练集中,两组患者性别、年龄,以及结节最大径、多发灶、边缘、微钙化、纵横比、被膜侵犯方面比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。Logistic 回归分析显示,结节边缘不规则、纵横比 > 1 、微钙化、最大径 > 10 mm、多发灶、被膜侵犯均是 PTC 患者发生 CLNM 的独立影响因素($OR = 2.598, 4.926, 5.307, 5.850, 10.293, 15.226$, 均 $P < 0.05$)。列线图模型在训练集和验证集的 ROC 曲线下面积分别为 0.875(95% 可信区间:0.755~0.893)、0.855(95% 可信区间:0.761~0.886);且列线图模型校准度良好,其预测 CLNM 风险概率与实际恶性风险无明显偏离;决策曲线显示,风险阈值概率在 1%~90% 时,有较高的净获益值,提示该模型临床实用性较好。**结论** 基于高频超声图像特征的列线图模型在预测 PTC 患者发生 CLNM 方面具有较高的诊断效能,且区分度和校准度均较好。

关键词 超声检查;甲状腺乳头状癌;颈部淋巴结转移;被膜侵犯;列线图模型

[中图分类号]R445.1;R736.1

[文献标识码]A

Clinical value of Nomogram model based on high frequency ultrasound features in predicting cervical lymph node metastasis of papillary thyroid carcinoma

XIE Weizhen, YIN Huaru

Department of Ultrasound, the Affiliated BenQ Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210019, China

ABSTRACT Objective To explore the clinical value of Nomogram model based on high frequency ultrasound features in predicting cervical lymph node metastasis(CLMN) of papillary thyroid carcinoma(PTC).**Methods** A total of 532 PTC patients (638 nodules) who underwent primary thyroid surgery and cervical lymph node dissection in our hospital were randomly divided into training set and verification set according to the proportion of 7:3. The training set included 372 patients(446 nodules) who were divided into 130 patients with CLNM(CLMN group, 166 nodules) and 242 patients without CLNM(non-CLNM group, 280 nodules) according to the postoperative pathological results. The verification set included 160 patients(190 nodules) who were divided into 58 cases(70 nodules) of CLNM group and 102 cases(122 nodules) of non-CLNM group. The sex, age, maximum diameter of nodules, internal echo, microcalcification, multiple tumor, posterior echo attenuation, internal composition, aspect ratio, nodule edge, capsular invasion and color blood flow signal were compared between the two groups of the training set. The indexes with statistically significant difference between CLNM group and non-CLNM group in training set were selected for Logistic regression analysis to screen out the independent influencing factors of CLNM in PTC patients. The Nomogram model was constructed based on the screened independent predictors, and the model was evaluated.**Results** There were significant differences in sex, age, maximum diameter of nodules, multiple tumor, nodule edge, microcalcification, aspect ratio and capsule

invasion between the two groups in training set (all $P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that irregular margin, aspect ratio > 1 , microcalcification, maximum diameter of nodules > 10 mm, multiple tumor and capsule invasion were independent risk factors for CLNM in patients with PTC ($OR = 2.598, 4.926, 5.307, 5.850, 10.293, 15.226$, all $P < 0.05$). The area under the ROC curve of the training set and the verification set of the Nomogram model were 0.875 (95%CI: 0.755~0.893) and 0.855 (95%CI: 0.761~0.886), respectively. The calibration of the Nomogram model was good, there was no significant deviation between the predicted CLNM risk probability and the actual malignant risk. The decision curve showed that when the threshold probability was 1%~90%, there was a higher net gain value and a higher clinical practicability of the model. **Conclusion** The Nomogram model based on high frequency ultrasound features has high diagnostic efficiency in predicting CLNM in PTC patients, and has good discrimination and calibration.

KEY WORDS Ultrasonography; Papillary thyroid carcinoma; Cervical lymph node metastasis; Capsular invasion; Nomogram model

甲状腺癌是最常见的颈部肿瘤,研究^[1]显示,美国甲状腺癌发病率呈逐年递增趋势,平均每年增长 3.6%,已超越其他类型癌症。近年来,国内也出现类似情况,国际癌症中心^[2]统计数据显示,2018 年全球新增甲状腺癌患者 50 多万例,其发病率居中国第 7 位,全球第 9 位。甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)在所有甲状腺癌病理类型中占比高达 75%~80%,其发病率不断增加^[3]。PTC 伴颈部淋巴结转移(cervical lymph node metastasis, CLNM)较常见,有约 40%的 PTC 患者发生 CLNM^[4]。此外,CLNM 是影响甲状腺癌术式选择及术后疗效的重要因素^[5-6],故术后密切关注 PTC 患者是否发生 CLNM 至关重要。目前,超声检查是临床诊断 PTC 是否发生 CLNM 的重要手段。高频超声可动态成像,定性、定量评估 CLNM 情况^[7]。本研究基于高频超声图像特征构建列线图模型,并探讨其预测 PTC 患者发生 CLNM 的临床价值,为临床诊治提供依据。

资料与方法

一、研究对象

选取 2016 年 2 月至 2021 年 10 月我院初次行甲状腺手术治疗及颈部淋巴结清扫术的 PTC 患者 532 例(638 个结节),按 7:3 比例随机分为训练集和验证集,训练集 372 例(446 个结节),根据病理结果分为发生 CLNM 患者(CLNM 组)和未发生 CLNM 患者(非 CLNM 组),其中 CLNM 组 130 例(166 个结节),男 37 例,女 93 例,年龄 20~75 岁,平均(47.34±8.12)岁;非 CLNM 组 242 例(280 个结节),男 47 例,女 195 例,年龄 20~72 岁,平均(47.72±7.36)岁。验证集 160 例(192 个结节),其中 CLNM 组 58 例(70 个结节),男 17 例,女 41 例,年龄 21~73 岁,平均(46.86±7.06)岁;非 CLNM 组 102 例(122 个结节),男 20 例,女 82 例,年龄 20~71 岁,平均(47.93±8.55)岁。训练集与验证集性别、年龄等一般

资料比较差异均无统计学意义。纳入标准:①病历资料完整;②高频超声检查资料完整;③均经手术病理证实;④患者均为初次手术,且均行颈部淋巴结清扫术。排除标准:①合并桥本氏甲状腺炎等甲状腺疾病;②由于非肿瘤侵犯导致被膜被破坏、中断等情况;③既往有头颈部放疗史。本研究经我院医学伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。

二、仪器与方法

使用 GE Logiq S 8 及迈瑞 Resona 7T 彩色多普勒超声诊断仪,线阵宽频探头,频率 7.5~15.0 MHz。患者取仰卧位,头部后仰充分暴露颈前区,检查甲状腺及颈部区域,观察结节最大径、内部回声、微钙化、后方回声衰减、内部成分、纵横比、边缘、彩色血流信号,以及是否多发灶及被膜侵犯。以上操作均由两名经验丰富的超声医师完成,意见不一致时与第 3 名医师协商解决。

三、统计学处理

应用 SPSS 20.0 和 R 3.5.3 统计软件,计数资料以频数或率表示,单因素分析采用 χ^2 检验。采用 Logistic 回归分析筛选 PTC 患者发生 CLNM 的独立影响因素。构建列线图模型,采用校准曲线评估该模型预测 PTC 患者发生 CLNM 的风险概率与实际发生风险概率的一致性;绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估该模型对 PTC 患者发生 CLNM 的诊断效能;采用决策曲线分析法评估该模型预测 PTC 患者发生 CLNM 的临床实用性。采用 Bootstrap 法进行内部验证,并于验证集完成外部验证。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、PTC 患者发生 CLNM 风险的单因素分析

对训练集数据进行单因素分析,结果发现两组性别、年龄,以及结节边缘、微钙化、最大径、多发灶、纵横比、被膜侵犯方面比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表 1 和图 1, 2。

表1 PTC患者发生CLNM风险的单因素分析

组别	性别(例)		年龄(例)		结节最大径(个)		结节多发灶(个)		结节边缘(个)		结节微钙化(个)	
	男	女	≥45岁	<45岁	>10 mm	≤10 mm	否	是	规则	不规则	有	无
CLNM组(130)	37	93	78	52	86	80	37	129	41	125	134	32
非CLNM组(242)	47	195	172	70	79	201	174	106	98	182	190	90
χ^2 值	3.953		4.706		24.887		66.403		5.155		8.681	
P值	0.047		0.030		<0.001		<0.001		0.023		0.003	

组别	结节内部成分(个)		结节内部回声(个)		结节后方回声衰减(个)		结节纵横比(个)		结节被膜侵犯(个)		结节彩色血流信号	
	囊实性	实性	低回声	其他回声	有	无	≤1	>1	否	是	无	有
CLNM组(130)	4	162	153	13	49	117	65	101	83	83	100	66
非CLNM组(242)	5	275	255	25	87	193	150	130	244	36	192	88
χ^2 值	0.205		0.161		0.119		8.673		73.495		3.199	
P值	0.651		0.688		0.731		0.003		<0.001		0.074	



图1 CLNM组患者(女,36岁)声像图示结节大小1.77 cm×1.49 cm,发生被膜侵犯,边界不清,内部回声不均,见多发微钙化



图2 非CLNM组患者(女,32岁)声像图示结节大小0.54 cm×0.71 cm,未发生被膜侵犯,呈实性低回声,边缘不规则,纵横比>1

二、PTC患者发生CLNM风险的Logistic回归分析

选取训练集中CLNM组与非CLNM组比较差异有统计学意义的8项特征进行Logistic回归分析,结果显示,结节边缘不规则、纵横比>1、微钙化、最大径>10 mm、多发灶、被膜侵犯均是PTC患者发生CLNM的独立影响因素(均P<0.05)。见表2。

三、PTC患者发生CLNM风险的列线图模型构建

根据训练集中筛选出的6项独立影响因素建立列线图模型,该列线图显示不同分类对总分值的贡献程度由大到小依次为被膜侵犯、多发灶、结节最大径、微钙化、纵横比、边缘不规则。

表2 PTC患者发生CLNM风险的Logistic回归分析

变量	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	OR值(95%可信区间)	P值
男性	0.471	0.375	1.578	1.601(0.420~1.927)	0.099
年龄<45岁	0.624	0.392	2.534	1.866(0.717~2.432)	0.073
结节边缘不规则	0.955	0.451	4.484	2.598(1.106~3.933)	0.006
结节纵横比>1	1.595	0.488	10.683	4.926(2.543~5.145)	0.002
结节微钙化	1.669	0.520	10.302	5.307(3.927~7.801)	0.001
结节最大径>10 mm	1.766	0.664	7.074	5.850(4.463~7.022)	<0.001
结节多发灶	2.331	0.817	8.140	10.293(8.470~12.955)	<0.001
结节被膜侵犯	2.723	0.970	7.880	15.226(13.102~17.361)	<0.001

不同变量的特征根据所在刻度点对应的不同分值,通过将各个分数相加的总分定位于总分数标尺,对PTC发生CLNM风险进行评估。应用列线图对病理证实的PTC患者发生CLNM风险的预测过程见图3。

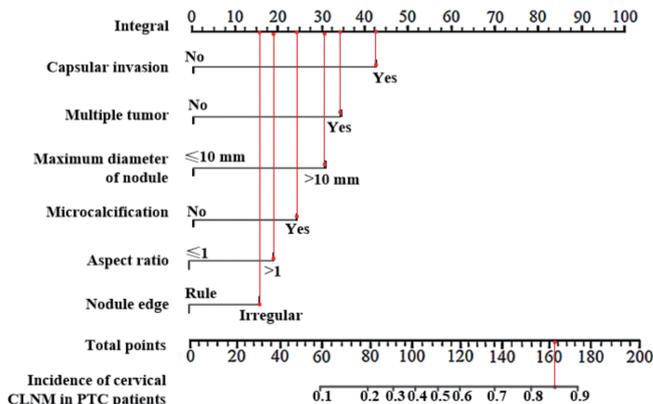


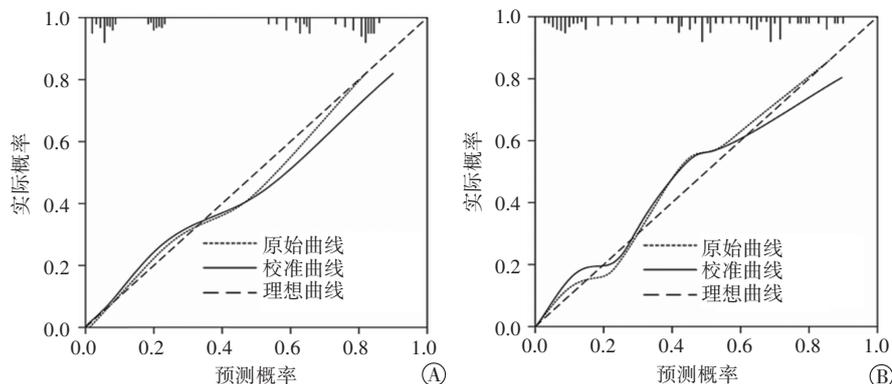
图3 列线图预测PTC发生CLNM风险诊断示例(患者女,48岁),被膜侵犯对应42分,多发灶对应33分,结节最大径>10 mm对应30分,微钙化对应24分,纵横比>1对应19分,边缘不规则对应15分,6项独立影响因素总分为163分,该PTC患者发生CLNM风险值为0.862,预测PTC患者发生CLNM的概率为86.20%

四、模型评价

1.使用Bootstrap法对列线图模型进行内部验证,并利用验证集对模型进行外部验证,绘制校准曲线评估模型的校准度,结果显示:训练集和验证集的一致性指数(C-index)分别为0.820(95%可信区间:0.805~0.849)、0.811(95%可信区间:0.782~0.836),两数据集

校准曲线均显示列线图模型的预测概率与实际概率拟合度良好, Hosmer-Lemeshow 检验结果比较差异无统计学意义, 提示该模型校准度较高。见图 4。

2. 列线图模型在训练集和验证集的 ROC 曲线下



A: 训练集; B: 验证集

图 4 列线图模型的校准曲线图

3. 决策曲线显示, 风险阈值概率在 1%~90% 时, 有较高的净获益值, 提示该模型临床实用性较好。见图 6。

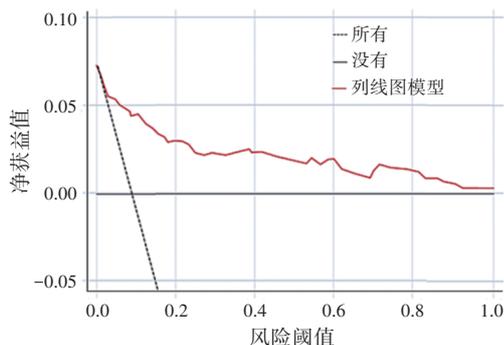


图 6 列线图模型的决策曲线图

讨 论

PTC 患者预后较好, 10 年生存率高达 90% 以上, 但部分 PTC 表现为高侵袭性特征^[8]。PTC 多伴 CLNM, 最常见的转移途径是经腺叶内肿瘤原发灶至中央区淋巴结, 然后经颈侧区淋巴结至肝、肺等远处组织器官。由于 CLNM 具有隐蔽性, 导致术后复发率较高, 二次手术时因上次手术后引起的组织筋膜粘连, 甲状旁腺、喉返神经更难识别, 导致并发症发生率增加, 给患者身心造成极大创伤。因此, 早期确诊 CLNM 对手术方案的制定及治疗十分关键。近年来, 由于高频超声在临床的广泛应用, PTC 的早期检出率明显提高, 本研究基于高频超声特征构建列线图模型, 旨在为临床预测 PTC 患者发生 CLNM 提供依据。

本研究 Logistic 回归分析发现, 结节边缘不规则、纵横比 >1、微钙化、最大径 >10 mm、多发灶、被膜侵犯是 PTC 患者发生 CLNM 的独立影响因素 (OR=2.598、

面积分别为 0.875 (95% 可信区间: 0.755~0.893)、0.855 (95% 可信区间: 0.761~0.886), 敏感性分别为 89.25%、86.91%, 特异性分别为 92.41%、84.01%, 提示该模型诊断效能较高。见图 5。

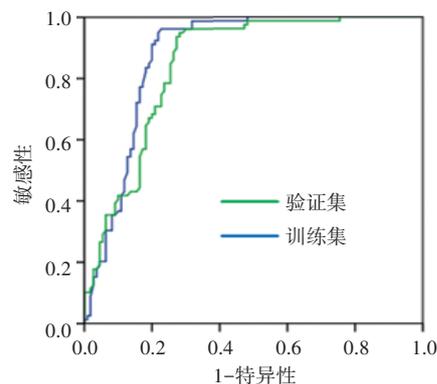


图 5 列线图模型的 ROC 曲线图

4.926、5.307、5.850、10.293、15.226, 均 $P < 0.05$)。与以往研究^[9]报道一致。甲状腺被膜主要由薄纤维组织组成, 包含血管、纤维组织、骨骼肌, 其中 5%~34% 的 PTC 患者极易发生被膜侵犯。研究^[10]报道, PTC 合并被膜侵犯患者的预后较差, 其 CLNM 发生风险较未合并被膜侵犯患者增加 2 倍。本研究结果与之一致。以往研究^[11]报道, 结节最大径 >10 mm 是发生 CLNM 的影响因素。本研究也有相同发现, 这可能是由于恶性结节分泌的血管内皮生长因子会刺激邻近组织及结节的新生血管生长, 从而加速肿瘤生长和扩增, 导致肿瘤变大, 浸润范围和深度随之扩大^[12], 由此可见, 结节越大, CLNM 发生风险越大。研究^[13]证实癌灶数量与患者淋巴结转移相关, 可作为 CLNM 的独立影响因素。Rui 等^[14]研究显示, 病灶数是 PTC 预后不良的相关因素, 且主要表现为 CLNM。本研究结论均与之相符。美国甲状腺学会^[15]指出纵横比 >1、微钙化及边缘不规则是恶性结节的主要超声特征, 本研究结果与该观点相符。超声显示边缘不规则主要表现为毛刺状、分叶状、锯齿状; 边缘不规则的结节侵袭能力较强, 极易累及周围正常甲状腺组织发生 CLNM^[16]。微钙化是坏死结节癌组织分泌的钙化物无法排出, 造成钙盐沉积^[17]。纵横比是横切面上平行于声束的前后直径与垂直于声束的横向直径之比。常淑娟等^[18]研究发现结节纵横比 >1、微钙化及边缘不规则均与 CLNM 发生无关; 郑海宁等^[19]研究发现微钙化是影响 CLNM 发生的因素。可见, 结节微钙化、边缘不规则及纵横比 >1 对发生 CLNM 的影响仍有争议。分析原因可能与不同研究纳入患者样本量、结节选择标准、所用仪器型号、超声图像特征判断等不同有关。

对于 PTC 患者个体而言,治疗决策受多种因素的影响,因此建立一个针对个体的、精准的 PTC 患者发生 CLNM 的预测模型具有重要的临床价值。列线图是建立在多因素回归分析基础上,将复杂数据可视化,使预测模型更直观,可读性较强,有利于对患者进行个体化风险评估^[20]。已有研究^[21]基于常规超声参数构建预测 PTC 患者发生 CLNM 的列线图模型,模型的 AUC 为 0.759。也有研究^[22]基于双能 CT 参数构建预测 PTC 患者发生 CLNM 的列线图模型,模型的 AUC 为 0.814。与以往研究不同,本研究基于高频超声图像特征构建列线图预测模型,结果显示不同分类对总分值的贡献程度由大到小依次为结节被膜侵犯、多发灶、最大径、微钙化、纵横比、边缘不规则。此外,本研究为避免模型的过度拟合,使用了 C-index、校准曲线、ROC 曲线及决策曲线多种方式验证,使结果更具有可信度。验证结果显示,训练集和验证集的 C-index 分别为 0.820(95% 可信区间:0.805~0.849)、0.811(95% 可信区间:0.782~0.836),两数据集校准曲线走向与理想曲线较为贴近,曲线下面积分别为 0.875(95% 可信区间:0.755~0.893)、0.855(95% 可信区间:0.761~0.886);决策曲线显示风险阈值概率在 1%~90% 时,有较高的净获益值,进一步证明列线图模型对 PTC 患者发生 CLNM 有良好的预测价值。

综上所述,基于高频超声图像特征的列线图模型在预测 PTC 患者发生 CLNM 方面有较高的诊断效能,且区分度和校准度均较好。但本研究为回顾性分析,样本量少且为单中心研究,不足以覆盖所有的高频超声图像特征,结果可能有偏差,有待今后扩大样本量、纳入更多临床因素及高频超声图像特征进行深入探讨。

参考文献

- [1] Bergdorf K, Ferguson DC, Mehrad M, et al. Papillary thyroid carcinoma behavior: clues in the tumor microenvironment[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2019, 26(6): 601-614.
- [2] Yan T, Qiu W, Song J, et al. ARHGAP36 regulates proliferation and migration in papillary thyroid carcinoma cells[J]. *J Mol Endocrinol*, 2021, 66(1): 1-10.
- [3] Zhou W, Chen Y, Zhang L, et al. Percutaneous microwave ablation of metastatic lymph nodes from papillary thyroid carcinoma: preliminary results[J]. *World J Surg*, 2019, 43(4): 1029-1037.
- [4] Harries V, Wang LY, McGill M, et al. Should multifocality be an indication for completion thyroidectomy in papillary thyroid carcinoma?[J]. *Surgery*, 2020, 167(1): 10-17.
- [5] Ohashi R. Solid variant of papillary thyroid carcinoma: an under-recognized entity[J]. *Endocr J*, 2020, 67(3): 241-248.
- [6] Donaldson LB, Yan F, Morgan PF, et al. Hobnail variant of papillary thyroid carcinoma: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Endocrine*, 2021, 72(1): 27-39.
- [7] Sur ML, Gaga R, Lazăr C, et al. Papillary thyroid carcinoma in children with Hashimoto's thyroiditis—a review of the literature between 2000 and 2020[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2020, 33(12): 1511-1517.
- [8] 吕珂,李建初,姜玉新. 超声造影临床应用进展[J]. *中国医学影像技术*, 2021, 37(12): 1761-1764.
- [9] Sun F, Zou Y, Huang L, et al. Nomogram to assess the risk of central cervical lymph node metastasis in patients with clinical N0 papillary thyroid carcinoma[J]. *Endocr Pract*, 2021, 27(12): 1175-1182.
- [10] Kakudo K, Bai Y, Ozaki T, et al. Intrathyroid epithelial thymoma (ITET) and carcinoma showing thymus-like differentiation (CASTLE): CD5-positive neoplasms mimicking squamous cell carcinoma of the thyroid [J]. *Histol Histopathol*, 2013, 28(5): 543-556.
- [11] Jiang LH, Yin KX, Wen QL, et al. Predictive risk-scoring model for central lymph node metastasis and predictors of recurrence in papillary thyroid carcinoma[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): e710.
- [12] Sisdelli L, Cordioli MICV, Vaisman F, et al. AGK-BRAF is associated with distant metastasis and younger age in pediatric papillary thyroid carcinoma[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2019, 66(7): e27707.
- [13] Saravana-Bawan B, Bajwa A, Paterson J, et al. Active surveillance of low-risk papillary thyroid cancer: a Meta-analysis[J]. *Surgery*, 2020, 167(1): 46-55.
- [14] Rui ZY, Liu Y, Zheng W, et al. A retrospective study of the risk factors and the prognosis in patients with papillary thyroid carcinoma depending on the number of lymph node metastasis [J]. *Clin Exp Med*, 2021, 21(2): 277-286.
- [15] 李小毅. 2015 年美国甲状腺学会《成人甲状腺结节与分化型甲状腺癌诊治指南》解读: 外科部分[J]. *中国癌症杂志*, 2016, 26(1): 13-18.
- [16] Oh HS, Kwon H, Song E, et al. Tumor volume doubling time in active surveillance of papillary thyroid carcinoma[J]. *Thyroid*, 2019, 29(5): 642-649.
- [17] Li X, Zhou W, Zhan W. Clinical and ultrasonographic features of medullary thyroid microcarcinomas compared with papillary thyroid microcarcinomas: a retrospective analysis[J]. *BMC Med Imaging*, 2020, 20(1): 49.
- [18] 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.
- [19] 郑海宁,任玉波,王晓庆,等. 纵横比对于不同部位甲状腺乳头状癌的超声诊断价值[J]. *中国超声医学杂志*, 2021, 37(7): 737-740.
- [20] Chen H, Ma X, Yang M, et al. A methylomics-associated nomogram predicts recurrence-free survival of thyroid papillary carcinoma [J]. *Cancer Med*, 2020, 9(19): 7183-7193.
- [21] Tong Y, Li J, Huang Y, et al. Ultrasound-based radiomic nomogram for predicting lateral cervical lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma[J]. *Acad Radiol*, 2021, 28(12): 1675-1684.
- [22] 邹颖,刘继华,孙芳,等. 基于双能 CT 的列线图预测 cN1 期甲状腺乳头状癌颈侧区淋巴结转移的可行性研究[J]. *中华放射学杂志*, 2021, 55(7): 716-722.

(收稿日期:2022-03-22)