

超声诊断甲状腺微小乳头状癌腺外侵犯的影响因素分析

王 娴 谌业荣 张国梁 张 津 张 衡 钱晓芹 胡曙东

摘要 **目的** 探讨甲状腺微小乳头状癌(PTMC)的超声特征与甲状腺外侵犯假阴性、假阳性的相关因素。**方法** 收集术前行超声检查的PTMC患者326例,共472枚结节。以术后病理结果为金标准,计算超声评估PTMC腺外侵犯的敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值、准确率,分析其超声特征与假阴性、假阳性的相关性。**结果** 472枚PTMC结节术后病理诊断141枚甲状腺外侵犯,超声诊断真阳性73枚,假阴性68枚,其诊断腺外侵犯的敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值及准确率分别为51.7%、86.7%、62.4%、80.8%及76.3%;单因素分析结果显示,结节直径 ≤ 5 mm、纵横径比 ≥ 1 、邻近气管、双侧叶病变与假阴性相关(均 $P < 0.05$);多因素分析结果显示,邻近气管和双侧叶病变是假阴性的独立危险因素($OR=4.916, 7.237$,均 $P < 0.05$)。余331枚无甲状腺外侵犯的PTMC病灶中,超声诊断真阴性287枚,假阴性44枚;单因素分析结果显示结节直径 ≤ 5 mm与假阳性相关($P < 0.05$)。**结论** PTMC原发病灶超声特点如大小、形状、部位是影响PTMC腺外侵犯诊断结果的重要因素。

关键词 超声检查;乳头状癌,甲状腺;甲状腺外侵犯;假阴性;假阳性

[中图分类号]R445.1;R736.1

[文献标识码]A

Analysis of the influence factors on ultrasound diagnosis of extrathyroidal extensions in papillary thyroid microcarcinoma

WANG Xian, CHEN Yerong, ZHANG Guoliang, ZHANG Jin, ZHANG Heng, QIAN Xiaoqin, HU Shudong

Department of Ultrasound, the Affiliated Renmin Hospital, Jiangsu University, Jiangsu 212002, China

ABSTRACT **Objective** To assess the ultrasonographic features and the influence factors that affect the false-negative (FN), false-positive (FP) diagnosis of extrathyroidal extensions (ETE) in papillary thyroid microcarcinoma (PTMC). **Methods** The preoperative ultrasonic data of 472 nodules in 326 patients with PTMC confirmed by pathology were collected and analyzed. Taken pathological results as golden standard, the sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV) and accuracy of ultrasound in evaluation of ETE were calculated. The factors associated with FN and FP for ETE were analyzed. **Results** There were 141 PTMC lesions with extrathyroidal extensions, 73 lesions were true-positive and 68 were FN. The sensitivity, specificity, PPV, NPV and accuracy of ultrasound in predicting ETE were 51.7%, 86.7%, 62.4%, 80.8% and 76.3%, respectively. The univariate analysis showed that diameter of tumor ≤ 5 mm, aspect ratio ≥ 1 , vicinity of the trachea (non-adjacent) and bilateral lobes lesions were associated with FN (all $P < 0.05$). Multiple Logistic regression analysis showed that vicinity of the trachea (non-adjacent), bilateral lobes lesions were independent risk factors for FN ($OR=4.916, 7.237$, both $P < 0.05$). The rest 331 PTMC lesions without extrathyroidal extensions, 287 were true-negative for ultrasound diagnosis and 44 were FP, univariate analysis showed that diameter of tumor ≤ 5 mm was associated with FP. **Conclusion** Sonographic features of the lesions, such as diameter, shape and location are important factors to affect the diagnosis of ETE in PTMC.

KEY WORDS Ultrasonography; Papillary carcinoma, thyroid; Extrathyroidal extension; False negative; False positive

基金项目:国家自然科学基金项目(81771848)

作者单位:212002 江苏省无锡市,江苏大学附属人民医院超声科(王娴、张津、钱晓芹),影像科(谌业荣、张衡),普外科(张国梁);江南大学附属医院影像科(胡曙东)

通讯作者:胡曙东, Email: hsd2001054@163.com

甲状腺微小乳头状癌 (papillary thyroid microcarcinoma, PTMC) 预后虽良好, 但局部复发率达 20%^[1-2], 对于有淋巴结转移、侵犯气管、食管、喉返神经、大血管等组织结构和器官的 PTMC, 10 年生存率则明显减低^[3-5]。甲状腺外侵犯是影响 PTMC 预后的重要因素, 根据美国甲状腺协会 (ATA) 指南^[1], 对于临床未发生腺外侵犯的 PTMC 患者仅需行甲状腺腺叶+峡部切除术。因此, 术前准确评估 PTMC 腺外侵犯, 可以指导外科医师选择合理的规范化治疗方案, 对于低危患者避免采用激进的手术方式。超声是诊断 PTMC 腺外侵犯首选影像学检查, 对术前评估甲状腺外侵犯有较高的敏感性, 但仍存在一定程度的假阴性和假阳性。目前国内学者对于术前超声评估 PTMC 的甲状腺外侵犯研究甚少。本研究通过比较 PTMC 腺外侵犯真阳性与假阴性、真阴性与假阳性的超声特征, 分析超声诊断效能的影响因素, 以避免临床漏误诊的发生。

资料与方法

一、研究对象

选取 2016 年 1 月至 2019 年 1 月我院经手术病理证实的 326 例 PTMC 患者, 术前均经超声检查, 其中女 232 例, 男 94 例, 年龄 22~76 岁, 平均 (45.29±14.20) 岁; 其中多发 98 例, 单发 228 例, 共计 472 枚结节, 直径 2~10 mm, 平均 (5.62±2.00) mm。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 Philips iU 22 彩色多普勒超声诊断仪, 探头频率 5~12 MHz。患者取仰卧位, 充分暴露颈部, 记录甲状腺结节的数目、位置、形态、大小、边界、内部回声、纵横径比 (A/T)、钙化、血流分布、有无包膜及邻近器官组织侵犯、颈部淋巴结有无转移等。

术前超声诊断甲状腺外侵犯的标准^[4]: 病灶接触甲状腺包膜>25% 或者凸出甲状腺包膜侵犯胸骨甲状肌、甲状腺周围软组织; 病灶侵犯突破甲状腺包膜至皮下软组织、喉、气管、食管、喉返神经、包绕颈动脉或纵隔血管。

三、统计学处理

应用 SPSS 20.0 统计软件, 单因素分析采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率检验; 多因素采用 Logistic 回归分析危险因素与因变量的相关性。P<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

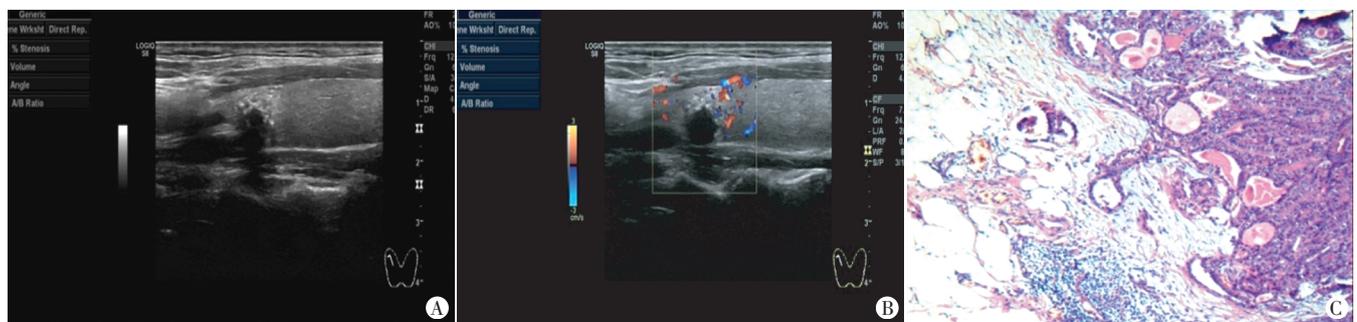
一、PTMC 原发超声特点与假阴性相关性分析

472 枚 PTMC 术后病理诊断甲状腺外侵犯 141 枚, 其中超声诊断真阳性 73 枚, 假阴性 68 枚; 超声诊断甲状腺外侵犯敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值及准确率分别为 51.7%、86.7%、62.4%、80.8% 及 76.3%。单因素分析结果显示, 结节直径≤5 mm、A/T≥1、邻近气管、双侧叶病变与假阴性相关 (均 P<0.05)。见表 1 和图 1。超声诊断直径≤5 mm 与直径>5 mm 的 PTMC

表 1 141 枚 PTMC 腺外侵犯真阳性与假阴性的超声特征比较

分类	枚数	直径		部位			内部成分		内部回声		边界不清晰	微钙化	A/T≥1	邻近气管	多病灶	双侧叶病变	病变位于峡部	伴甲状腺炎
		>5 mm	≤5 mm	上极	中极	下极	实性	混合	低回声	高回声								
真阳性	73	58	15	20	23	30	70	3	71	2	54	31	68	53	37	55	6	14
假阴性	68	23	45	18	22	28	65	3	66	2	51	24	47	35	24	38	4	10
χ^2 值	-	29.900		0.019			0.008		0.005		0.020	0.761	13.521	6.702	3.397	5.938	0.292	0.499
P 值	-	0.000		1.000			1.000		1.000		1.000	0.394	0.000	0.015	0.089	0.020	0.746	0.510

A/T: 纵横径比



A: 二维纵切观示甲状腺左叶见一椭圆形团状低回声, 未突破甲状腺包膜; B: CDFI 示周边可见少量血流信号; C: 病理图示 PTMC 侵及包膜 (HE 染色, ×100)

图 1 45 岁女性甲状腺左叶 PTMC 腺外侵犯患者 (假阴性) 声像图和病理图

腺外侵犯的敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值及准确率比较差异均无统计学意义。见表2。多因素分析结果显示,结节邻近气管和双侧叶病变是假阴性的独立危险因素($OR=4.916、7.237$,均 $P<0.05$),见表3。

二、PTMC 原发超声特点与假阳性相关性分析

331枚病理诊断为无腺外侵犯的PTMC中,超声诊断真阴性287枚,假阳性44枚;单因素分析结果显示结节直径 ≤ 5 mm与假阳性相关($P<0.05$),见表4和图2。

表2 超声对直径 ≤ 5 mm与直径 > 5 mm的PTMC腺外侵犯的诊断效能比较

直径	敏感性	特异性	阳性预测值	阴性预测值	准确率
≤ 5 mm	54.7	78.8	50.0	81.8	72.1
> 5 mm	65.9	72.2	51.8	77.8	70.2
P值	0.148	0.324	0.888	0.596	0.876

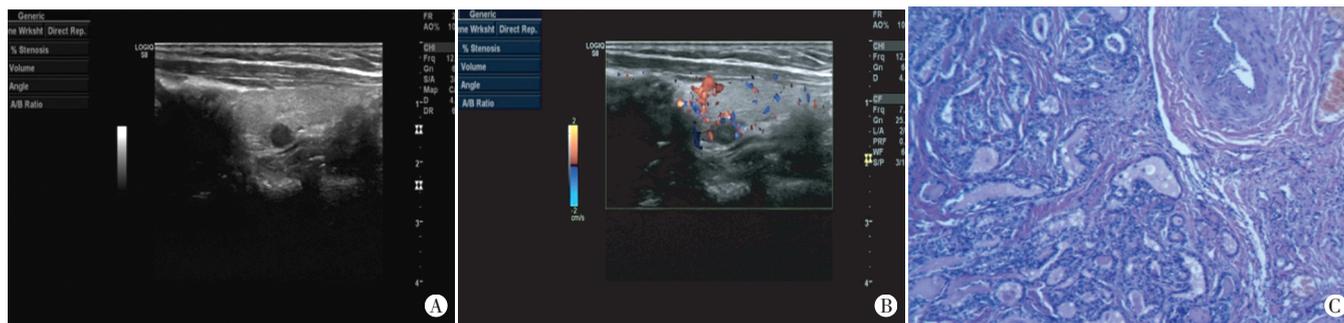
表3 PTMC腺外侵犯假阴性的二分类Logistic 回归分析结果

预测因素	β	S.E.	Wald χ^2 值	P值	OR值	95%可信区间
邻近气管	1.593	0.387	16.954	0.000	4.916	2.304~10.492
单侧叶病变	1.979	0.441	20.140	0.000	7.237	3.049~17.177

表4 331枚PTMC无腺外侵犯真阴性与假阳性的超声特征比较

分类	枚数	直径		部位			内部成分		内部回声		边界不清晰	微钙化	A/T ≥ 1	邻近气管	多病灶	双侧叶病变	病变位于峡部	伴甲状腺炎
		> 5 mm	≤ 5 mm	上极	中极	下极	实性	混合	低回声	高回声								
真阴性	287	30	257	50	150	87	280	7	8	279	235	130	279	144	130	169	8	70
假阳性	44	10	34	6	25	13	41	3	4	40	38	20	41	24	26	24	2	13
χ^2 值	-	5.410		0.480			2.497		4.339		0.530	0.000	1.929	0.292	2.914	0.296	0.402	0.540
P值	-	0.024		0.800			0.135		0.060		0.531	1.000	0.168	0.630	0.105	0.624	0.628	0.576

A/T:纵横径比



A:二维纵切观示甲状腺左叶见一卵圆形团状低回声,后包膜线连续性欠佳,局部突出甲状腺包膜外;B:CDFI示周边可见少量血流信号;C:病理图示PTMC未侵及包膜(HE染色,×100)

图2 一29岁男性甲状腺左叶PTMC无腺外侵犯(假阳性)声像图和病理图

讨 论

第8版美国癌症联合委员会甲状腺癌分期系统^[5]认为PTMC腺外侵犯不再影响T分期及预后,但仍有学者^[6-8]认为其腺外侵犯仍可增加肿瘤复发风险。由于侵犯甲状腺周围带状肌被归为微小甲状腺外侵犯,而目前无法预测PTMC侵犯带状肌对预后的影响,因此,PTMC腺外侵犯仍是影响预后的重要因素,探讨PTMC腺外侵犯相关因素对临床具有重要的指导意义。本研究旨在探讨超声特征与PTMC腺外侵犯假阴性和假阳性的相关因素。

本研究结果显示,超声对PTMC腺外侵犯具有较低的敏感性(51.7%)和较高的特异性(86.7%),假阴性率和假阳性率分别为48.3%和13.3%。Kwak等^[8]报

道,超声诊断甲状腺乳头状癌腺外侵犯敏感性和特异性分别为65.2%和81.8%,假阴性率和假阳性率分别为34.8%和18.2%,本研究结果的敏感性和假阳性率均低于Kwak等^[8]研究。Park等^[9]等研究表明,甲状腺乳头状癌直径 < 5 mm、5~10 mm、10~20 mm、 > 20 mm时,超声诊断甲状腺外侵犯的特异性、阳性预测值、准确率比较差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),且随着结节直径的增加,特异性、阳性预测值、准确率随之增加。本研究结果显示,超声诊断直径 ≤ 5 mm与直径 > 5 mm的PTMC腺外侵犯的敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值及准确率比较差异均无统计学意义。分析原因:本研究仅分析了PTMC腺外侵犯,排除了直径 > 10 mm的甲状腺乳头状癌患者,而甲状腺乳头状癌直径被认为是影响敏感性的重要因素,因此,造成本

研究结果与以往研究^[9-10]不一致,后期会增加样本的多样性,以避免数据偏差。本研究假阳性较 Kwak 等^[8]报道低,可能是因为当 PTMC 与多个良性结节同时存在,或由于多个结节的挤压、融合导致 PTMC 显示不清时,会同时由两名副主任以上超声医师分析,以降低假阳性率有关。

本研究单因素分析结果显示,结节直径 ≤ 5 mm 与假阳性相关($P < 0.05$),Park 等^[9]研究表明,超声评估直径 < 5 mm 的 PTMC 腺外侵犯的假阳性率高达 68.2%,本研究直径 ≤ 5 mm 假阳性为 45.3%,分析原因为超声的空间分辨率低,当 PTMC 直径 ≤ 5 mm 时,超声难以鉴别其与甲状腺包膜及邻近组织的关系,造成假阳性率增高,检查者可以适当调节增益、深度,或者使用弹性超声、造影来进一步鉴别 PTMC 与邻近组织的关系,避免假阳性。另外,甲状腺组织回声不均质也可以导致超声对 PTMC 腺外侵犯敏感性、阳性预测值、准确率降低^[10]。本研究 18 例伴有慢性淋巴细胞性甲状腺炎病史的 PTMC 患者中,发生甲状腺外侵犯 10 例,假阴性 3 例;无甲状腺外侵犯 8 例,假阳性 2 例;分析原因为当 PTMC 合并慢性淋巴细胞性甲状腺炎时,甲状腺组织微小结节状改变与 PTMC 在声像图上有一定相似性,加之伴有慢性淋巴细胞性甲状腺炎时存在腺体不均质背景也会对超声诊断产生明显的干扰,造成超声诊断 PTMC 腺外侵犯的假阴性率、假阳性率增高。

本研究单因素分析结果显示,结节直径 ≤ 5 mm、A/T ≥ 1 、邻近气管、双侧叶病变与假阴性呈相关性($P < 0.05$);多因素分析结果显示,邻近气管和双侧叶病变是假阴性的独立危险因素($OR=4.916$ 、 7.237 ,均 $P < 0.05$)。当 PTMC 局限于甲状腺的单腺叶内未向外侵犯甲状腺带状肌时,其很可能会侵犯甲状腺内血管,造成检查者对甲状腺外侵犯诊断的漏诊,导致甲状腺外侵犯的假阴性诊断。双侧叶病变反映了 PTMC 具有攻击性,成为影像学评估甲状腺外侵犯的因素之一^[10],因此,当 PTMC 是双侧叶病变时,检查者必须仔细对甲状腺外侵犯进行鉴别。

本研究局限性:①本研究为回顾性的研究,可能会造成研究结果的偏差;②本研究未区分微小甲状腺外侵犯与广泛甲状腺外侵犯;③本研究样本量不够

大,期待今后大样本临床研究为 PTMC 腺外侵犯诊断提供更多数据。

综上所述,结节直径 ≤ 5 mm、A/T ≥ 1 、邻近气管、双侧叶病变与假阴性有关,其中肿瘤与气管相邻和双侧叶病变是假阴性的独立危险因素;结节直径 ≤ 5 mm 与假阳性相关。PTMC 原发病灶超声特点(大小、形状、部位)是影响 PTMC 腺外侵犯诊断结果的重要因素。

参考文献

- [1] Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American thyroid association management guide lines 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.
- [2] Baek HJ, Kim DW, Ryu JH. Association between TNM staging system and histopathological features in patients with papillary thyroid carcinoma[J]. *Endocrine*, 2015, 48(2): 589-594.
- [3] Jeon MJ, Kim WG, Park WR, et al. Modified dynamic risk stratification for predicting recurrence using the response to initial therapy in patients with differentiated thyroid carcinoma [J]. *Eur J Endocrinol*, 2013, 170(1): 23-30.
- [4] Kim H, Kim JA, Son EJ, et al. Preoperative prediction of the extrathyroidal extension of papillary thyroid carcinoma with ultrasonography versus MRI: a retrospective cohort study [J]. *Int J Surg*, 2014, 12(5): 544-548.
- [5] 孙威,贺亮,张浩. 美国癌症联合委员会甲状腺癌分期系统(第 8 版)更新解读[J]. *中国实用外科杂志*, 2017, 11(3): 1005-2208.
- [6] Hay ID, Johnson TR, Thompson GB, et al. Minimal extrathyroid extension in papillary thyroid carcinoma does not result in increased rates of either cause-specific mortality or postoperative tumor recurrence[J]. *Surgery*, 2016, 159(1): 11-19.
- [7] Kim SY, Lee E, Nam SJ, et al. Ultrasound texture analysis: association with lymph node metastasis of papillary thyroid microcarcinoma[J]. *PloS One*, 2017, 12(4): e0176103.
- [8] Kwak JY, Kim EK, Youk JH, et al. Extrathyroid extension of well-differentiated papillary thyroid microcarcinoma on US [J]. *Thyroid*, 2008, 18(6): 609-614.
- [9] Park SJ, Park SH, Choi YJ, et al. Interobserver variability and diagnostic performance in US assessment of thyroid nodule according to size[J]. *Ultraschall Med*, 2012, 33(7): 186-190.
- [10] Park M, Park SH, Kim EK, et al. Heterogeneous echogenicity of the underlying thyroid parenchyma: how does this affect the analysis of a thyroid nodule? [J]. *BMC Cancer*, 2013, 13(1): 550.

(收稿日期:2020-02-06)