

## Nomogram based on clinical, ultrasonic and genetic characteristics for predicting invasiveness of papillary thyroid carcinoma

ZHU Lin<sup>1</sup>, YAN Jiping<sup>1,2\*</sup>, WANG Jinping<sup>2</sup>, LIU Sha<sup>2</sup>

(1. College of Medical Imaging, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China;

2. Department of Ultrasound, Shanxi Provincial People's Hospital,  
Taiyuan 030012, China)

**[Abstract]** **Objective** To observe the value of nomogram based on clinical, ultrasonic and genetic characteristics for predicting invasiveness of papillary thyroid carcinoma (PTC). **Methods** Data of 207 PTC patients were retrospectively analyzed. The patients were divided into invasive group ( $n=130$ ) and non-invasive group ( $n=77$ ) according to invaded thyroid capsule and/or cervical lymph node metastasis on the affected side showed of postoperative pathology. The clinical, ultrasonic and genetic characteristics were observed between groups to screen the risk factors of PTC invasiveness. Then the nomogram model was established, and its value for predicting the invasiveness of PTC was observed. **Results** There were significant differences of age, the maximum diameter, linear distance from capsule, micro-calcification, number and distribution of nodule and *BRAF V600E* gene detection between groups (all  $P < 0.05$ ). The maximum diameter  $> 1$  cm ( $OR = 2.540$ , 95% CI [1.341, 4.810],  $P = 0.004$ ), micro-calcification ( $OR = 2.276$ , 95% CI [1.203, 4.308],  $P = 0.011$ ), bilateral lobe multifocal lesions ( $OR = 3.414$ , 95% CI [1.578, 7.385],  $P = 0.002$ ) and mutant *BRAF V600E* ( $OR = 2.663$ , 95% CI [1.147, 6.182],  $P = 0.023$ ) were all independent risk factors for PTC invasiveness. The area under the curve of nomogram model for predicting the invasive risk of PTC was 0.747 (95% CI [0.679, 0.815]). **Conclusion** Nomogram based on the maximum diameter, micro-calcification, number and distribution of nodules and *BRAF V600E* gene detection had a certain value for predicting invasiveness of PTC.

**[Keywords]** thyroid cancer, papillary; nomogram; *BRAF* mutation; ultrasonography

**DOI:** 10.13929/j.issn.1672-8475.2022.06.009

## 基于临床、超声及基因特征列线图预测 甲状腺乳头状癌侵袭性

朱琳<sup>1</sup>, 严继萍<sup>1,2\*</sup>, 王金萍<sup>2</sup>, 刘莎<sup>2</sup>

(1. 山西医科大学医学影像学院,山西 太原 030001; 2. 山西省人民医院超声科,山西 太原 030012)

**[摘要]** **目的** 观察基于临床、超声及基因特征的列线图预测甲状腺乳头状癌(PTC)侵袭性的价值。**方法** 回顾性分析 207 例 PTC 患者,根据术后病理所示病灶侵及甲状腺被膜和/或发生患侧颈部淋巴结转移与否分为侵袭组( $n=130$ )及非侵袭组( $n=77$ );对比 2 组临床、超声及基因特征,筛选 PTC 侵袭性的危险因素,并以之建立列线图模型,观察其预测 PTC 侵袭性风险的价值。**结果** 2 组患者年龄,结节最大径、与被膜直线距离、微钙化、数目和分布,以及 *BRAF V600E* 基因检测差异均有统计学意义( $P$  均  $< 0.05$ )。结节最大径  $> 1$  cm [ $OR = 2.540$ , 95% CI (1.341, 4.810),  $P = 0.004$ ]、微钙化 [ $OR = 2.276$ , 95% CI (1.203, 4.308),  $P = 0.011$ ]、双侧叶多灶 [ $OR = 3.414$ , 95% CI (1.578, 7.385),  $P = 0.002$ ] 及突变型 *BRAF V600E* [ $OR = 2.663$ , 95% CI (1.147, 6.182),  $P = 0.023$ ] 为 PTC 侵袭性的独立危险因素。列线图模型预测 PTC 侵

[第一作者] 朱琳(1996—),女,山西临汾人,在读硕士,医师。研究方向:甲状腺超声诊断。E-mail: 616938552@qq.com

[通信作者] 严继萍,山西医科大学医学影像学院,030001;山西省人民医院超声科,030012。E-mail: 13593157054@163.com

[收稿日期] 2022-01-11 [修回日期] 2022-03-23

侵袭性的曲线下面积为 0.747[95%CI(0.679, 0.815)]。结论 以基于结节最大径、微钙化、数目和分布及 BRAF V600E 基因检测的列线图预测 PTC 侵袭性具有一定价值。

[关键词] 甲状腺癌;乳头状;列线图;BRAF 基因突变;超声检查

[中图分类号] R736.1; R445.1 [文献标识码] A

[文章编号] 1672-8475(2022)06-0356-05

近年来,甲状腺癌发病率持续上升,甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)为其最常见病理类型<sup>[1]</sup>。多数 PTC 分化良好,局部侵犯、区域淋巴结转移及复发率均较低<sup>[2]</sup>,其生物学行为具有惰性<sup>[3]</sup>,患者术后 5 年死亡率低于 2%,术后 10 年生存率约 93%;但部分亚型的 PTC 具有异质性,侵袭性及变异能力较强<sup>[4]</sup>。采用超声评估 PTC 甲状腺外侵犯或颈部淋巴结转移的文献<sup>[4]</sup>较多,但少见以列线图作为预测工具的研究。本研究基于临床、超声及基因特征建立列线图模型,观察其预测 PTC 侵袭性的价值。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2020 年 6 月—2021 年 1 月 207 例于山西省人民医院接受手术(甲状腺腺叶及峡部切除或次全/全甲状腺切除+中央区淋巴结清扫+纳米碳染色可疑颈侧区转移淋巴结清扫)治疗且经术后病理证实的 PTC 患者,男 79 例,女 128 例,年龄 16~77 岁,平均(43.3±11.6)岁;根据术后病理所示 PTC 病灶侵及甲状腺被膜和/或患侧颈部淋巴结转移与否分为侵袭组( $n=130$ )及非侵袭组( $n=77$ ):侵袭组男 56 例、女 74 例,年龄 16~67 岁,平均(42.2±11.1)岁,其中单纯颈部淋巴结转移 102 例、单纯侵及甲状腺被膜 10 例、同时发生 18 例;非侵袭组男 23 例、女 54 例,年龄 24~77 岁,平均(45.2±12.3)岁。纳入标准:①明确 PTC 是否侵及甲状腺被膜及有无患侧颈部淋巴结转移;②基因检测结果仅示 BRAF V600E 基因突变;③术前超声资料完整。排除标准:①合并其他类型甲状腺恶性肿瘤;②发生对侧颈部淋巴结跳跃式转移;③术前接受甲状腺结节微创消融/外科手术/放射治疗。本研究获院伦理委员会批准,检查前患者或监护人均签署知情同意书。

1.2 仪器与方法 采用 GE Logiq E9 型超声诊断仪,L9 线阵探头,频率 6~15 MHz;Siemens ACUSON Sequoia 型超声诊断仪,10L4、18L6 线阵探头,频率 4~10、6~18 MHz;或 Supersonic Imagine Alxplorer 型超声诊断仪,15L4 线阵探头,频率 4~15 MHz。嘱患者仰卧,充分暴露颈前区,以高频探头扫查甲状腺,

记录腺体内可疑恶性结节位置、最大径、与甲状腺被膜直线距离、内部回声和成分、边界、纵横比及微钙化,观察有无弥漫性甲状腺炎性病变,并依据美国放射学会(American College of Radiology, ACR)甲状腺影像报告和数据系统(thyroid imaging reporting and data system, TI-RADS)进行分级。由 2 名具 8 年以上工作经验的超声科主治医师完成以上操作,有分歧时提请另一名具有 30 年以上工作经验的主任医师协助确认。

1.3 评估可疑恶性结节 ①位置:除峡部外,将甲状腺两侧叶均分为上部、中部及下部;②与甲状腺被膜直线距离:测量结节与被膜最近点的距离,以 0~2 mm 或与 25% 以下被膜接触面距离≤2 mm 为无侵及,将与被膜接触面达 25% 及以上>2 mm 或被膜回声中断视为侵及被膜;③内部回声:以甲状腺实质对照,判断结节为低/等/高回声,以低于颈前肌群者为极低回声;④内部成分、边界:根据 2017 版 ACR TI-RADS 委员会白皮书<sup>[5]</sup>分类标准进行记录;⑤纵横比:于结节横切面目测,前后径≥左右径为纵横比≥1,反之纵横比<1;⑥微钙化:指结节实质性成分中可见而不可测的点状强回声。

1.4 基因检测 采用二代测序(next-generation sequencing, NGS)平台对标本进行基因检测。

1.5 统计学分析 采用 SPSS 25.0 统计分析软件。以频数或率表示计数资料;对二分类或无序多分类指标行  $\chi^2$  检验或 Fisher 精确概率法检验,对有序多分类指标行 Wilcoxon 秩和检验;采用二元 logistic 回归模型进行多因素分析。采用 R 3.6.3 软件 Regression Modeling Strategies(rms)构建列线图模型,以一致性指数(index of concordance, C-index)及受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评估偏差校正。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 单因素分析 2 组患者年龄、结节最大径、与被膜直线距离、微钙化、数目和分布,以及 BRAF V600E 基因检测差异均有统计学意义( $P$  均<0.05)。见表 1 及图 1。

表1 PTC患者临床及超声资料(例)

组别	性别 (男/女) (<55岁/≥55岁)	年龄 (≤55岁/≥55岁)	结节最大径 (≤1cm/>1cm)	结节位置 (上部/中部/ 下部/峡部)	结节与被膜直线距离 (>2mm/≤2mm/ 侵及被膜)	结节内部回声 (高或等/低/极低回声)	结节内部成分 (囊实质性/实性)
侵袭组(n=130)	56/74	112/18	54/76	26/67/27/10	3/68/59	12/113/5	6/124
非侵袭组(n=77)	23/54	55/22	54/23	14/35/20/8	7/43/27	1/74/2	6/71
$\chi^2/Z$ 值	3.574	6.726	15.842	1.428	5.958	5.723	0.894
P值	0.075	0.011	<0.001	0.709	0.048	0.054	0.369
组别	结节微钙化 (有/无)	结节纵横比 (<1/≥1)	结节边界(光滑或 清晰或规则/粗糙 或模糊或不规则)	弥漫性甲状腺炎 性病变(有/无)	结节ACR TI-RADS 分级(3/4/5类)	结节数目及分布(单侧 叶单灶/单侧叶多灶/ 双侧叶多灶)	基因检测 (BRAF V600E 野生型/突变型)
侵袭组(n=130)	94/36	86/44	73/57	34/96	0/26/104	58/20/52	15/115
非侵袭组(n=77)	37/40	40/37	48/29	25/52	1/18/58	52/12/13	18/59
$\chi^2/Z$ 值	12.245	4.097	0.761	0.946	0.325	13.010	5.057
P值	0.001	0.055	0.466	0.343	>0.999	0.001	0.031

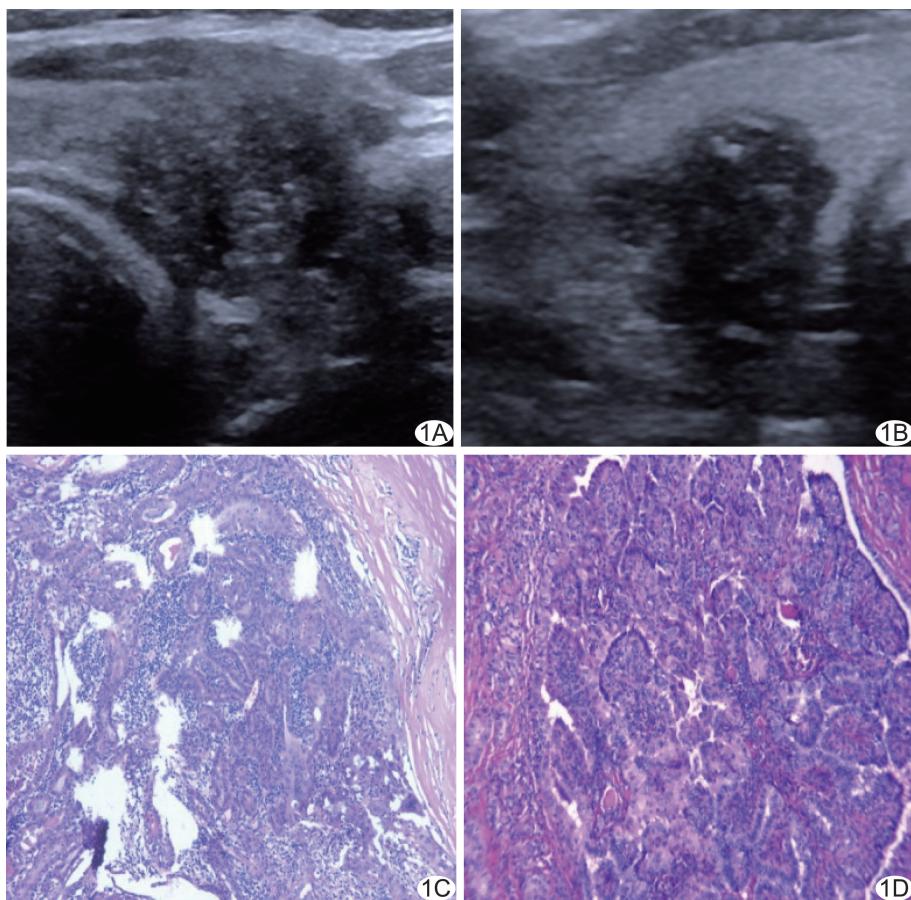


图1 患者男,55岁,双侧PTC伴中央区淋巴结转移(2/10),突变型BRAF V600E A、B.声像图示甲状腺左(A)、右(B)侧叶病灶;C、D.甲状腺左(C)、右(D)侧叶切除后病理图(HE,×100)示典型乳头状结构,部分呈分枝状,中心见纤维血管轴心,表面被覆癌细胞,符合PTC改变

2.2 logistic回归分析 对单因素分析显示组间差异有统计学意义的参数行二元logistic回归分析,筛选与PTC侵袭性相关的危险因素,纳入标准=0.050,排除标准=0.100,变量筛选方法为Backward:LR。最

大径>1cm[OR=2.540,95%CI(1.341,4.810),P=0.004]、微钙化[OR=2.276,95%CI(1.203,4.308),P=0.011]、双侧叶多灶[OR=3.414,95%CI(1.578,7.385),P=0.002]及突变型BRAF V600E[OR=2.663,95%CI(1.147,6.182),P=0.023]为PTC侵袭性的独立危险因素。

2.3 侵袭性风险列线图 基于多因素logistic回归模型构建列线图模型,根据分数尺度为各指标分配相应分数,得到各项指标得分,相加后可用于评估总侵袭性风险;结节数目及分布对预测PTC侵袭性的贡献最大,其次是BRAF V600E基因检测结果。见图2。列线图模型预测PTC侵袭性的曲线下面积(area under the curve, AUC)为0.747[95%CI(0.679,0.815)],平均绝对误差为0.045,见图3、4。

### 3 讨论

PTC多见于女性,预后较好,但被膜侵犯或颈部淋巴结转移等可影响预后<sup>[4,6]</sup>。男性是PTC发生局部侵犯或颈部淋巴结转移的危险因素<sup>[7]</sup>。本研究组间患者性别差异无统计学意义,可能为选择偏倚所致,且目前对将性别作为PTC侵袭性

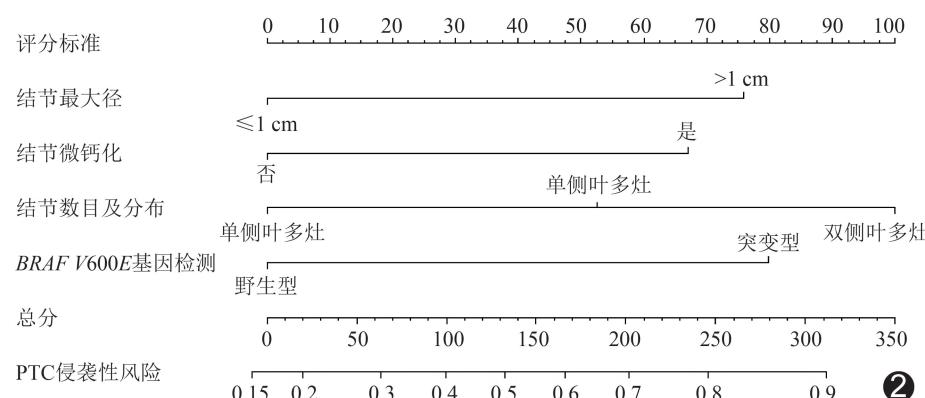


图 2 PTC 侵袭性风险列线图

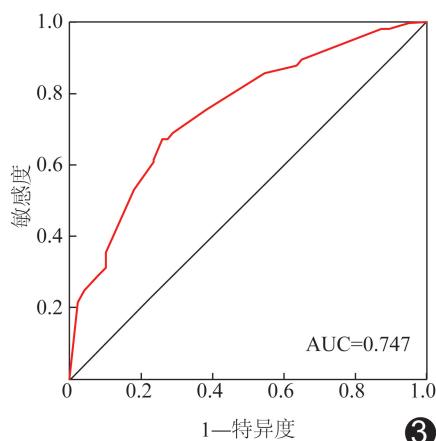


图 3 列线图模型预测 PTC 侵袭性的 ROC 曲线

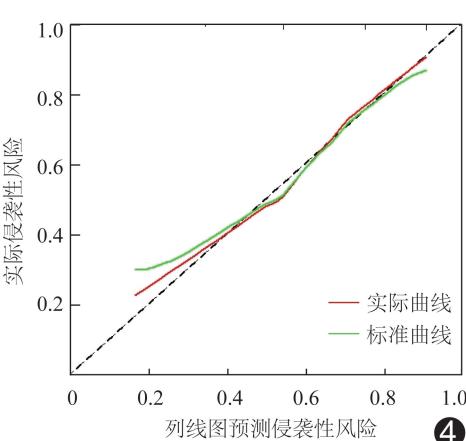


图 4 PTC 侵袭性风险列线图校准示意图

的独立危险因素与否尚存较大争议。既往研究<sup>[7-8]</sup>报道,年龄与 PTC 颈部淋巴结转移相关,且年龄越小、转移率越高。本研究单因素分析显示组间患者年龄差异有统计学意义,但多因素分析显示年龄并非 PTC 侵袭性的危险因素,可能原因在于年龄与 PTC 侵袭性存在假关联或间接关联。

肿瘤大小可影响 T 分期,PTC 病灶越大,越易发生被膜侵犯或区域淋巴结转移<sup>[9]</sup>。GUO 等<sup>[10]</sup>发现,以 PTC 病灶最大径预测颈部淋巴结转移的最佳截断值为 0.95 cm。微小 PTC 多灶性病变的侵袭性更强,复发及死亡率更高<sup>[11]</sup>。存在 BRAF 基因突变的 PTC 组织学上可表现为“经典型”和“浸润型”,且与不良预后及疾病进展密切相关<sup>[12]</sup>。本研究发现结节最大径 >1 cm、微钙化、双侧叶多灶及针对术后标本进行的基因检测结果显示突变型 BRAF V600E 为 PTC 侵袭性的独立危险因素。术前行细针穿刺活检 (fine-needle aspiration cytology, FNAC) 亦有助于预测

PTC 侵袭性风险。有学者<sup>[13]</sup>认为针对术前 FNAC 组织标本与术后病理切片所示 BRAF V600E 基因突变结果预测甲状腺癌颈部淋巴结转移的效能相当,二者联合预测甲状腺结节良、恶性的效能优于单纯 FNAC<sup>[14]</sup>。

高频超声是术前诊断 PTC 颈部淋巴结转移的首选影像学检查方式,但中央区淋巴结位置较深,且受气管声影遮挡,影响其诊断能力<sup>[11]</sup>。常规超声显示颈侧区淋巴结较好,发现 PTC 可疑颈侧区淋巴结转移时,可行淋巴结细针穿刺-甲状腺球蛋白测定,以获得较准确的术前评估<sup>[15]</sup>。本研究术后病理显示 32 例同时存在中央区和颈侧区淋巴结转移,且其列线图模型得分均较高,表明其原发病灶侵袭性风险较高。但是,常规超声诊断 PTC 侵及被膜、特别是微侵及与病理结果存在较大差异,要时可行超声造影检查<sup>[16-17]</sup>。

本研究的主要局限性:①单中心、回顾性研究,可能存在选择偏倚;②对多灶性 PTC 仅取其最大结节进行分析;③存在操作者主观性。

综上所述,以基于结节最大径、微钙化、数目及分布、BRAF V600E 基因检测的列线图预测 PTC 侵袭性具有一定价值。

## 参考文献

- HAUGEN B R. 2015 American thyroid association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: What is new and what has changed? [J]. Cancer, 2017, 123(3):372-381.
- COCA-PELAZ A, SHAH J P, HERNANDEZ-PRERA J C, et al. Papillary thyroid cancer-aggressive variants and impact on management: A narrative review [J]. Adv Ther, 2020, 37(7): 3112-3128.
- ABDULLAH M I, JUNIT S M, NG K L, et al. Papillary thyroid cancer: Genetic alterations and molecular biomarker investigations [J]. Int J Med Sci, 2019, 16(3):450-460.

- [4] BORTZ M D, KUCHTA K, WINCHESTER D J, et al. Extrathyroidal extension predicts negative clinical outcomes in papillary thyroid cancer[J]. *Surgery*, 2021, 169(1):2-6.
- [5] TESSLER F N, MIDDLETON W D, GRANT E G, et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee [J]. *J Am Coll Radiol*, 2017, 14(5):587-595.
- [6] 陈蕾,陈路增,刘晶华,等.超声造影及BRAF基因突变诊断甲状腺乳头状癌被膜外侵犯[J].中国医学影像技术,2020,36(1):50-54.
- [7] SUN J, JIANG Q, WANG X, et al. Nomogram for preoperative estimation of cervical lymph node metastasis risk in papillary thyroid microcarcinoma[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12:613974.
- [8] DONG Y, WANG D, LUO Y, et al. Comprehensive evaluation of risk factors for lymph node metastasis in patients with papillary thyroid carcinoma[J]. *Oncol Lett*, 2021, 21(3):188.
- [9] 胡蓉,许诺,曹淑娟,等.超声联合甲状腺影像报告和数据系统评估甲状腺结节恶性风险[J].中国医学影像技术,2020,36(12):1790-1794.
- [10] GUO L, MA Y Q, YAO Y, et al. Role of ultrasonographic features and quantified BRAF V600E mutation in lymph node metastasis in Chinese patients with papillary thyroid carcinoma[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):75.
- [11] 汤靖岚,侯春杰,范小明.甲状腺微小乳头状癌中央区淋巴结转移的术前超声预测模型建立[J/CD].中华医学超声杂志(电子版),2019,16(4):257-263.
- [12] 马静,崔立刚,王淑敏.甲状腺乳头状癌侵袭性亚型病理分子生物学特征的研究进展[J/CD].中华医学超声杂志(电子版),2021,18(4):412-415.
- [13] ZHAO C K, ZHENG J Y, SUN L P, et al. BRAF V600E mutation analysis in fine-needle aspiration cytology specimens for diagnosis of thyroid nodules: The influence of false-positive and false-negative results[J]. *Cancer Med*, 2019, 8(12):5577-5589.
- [14] 胡加银,陈潇,何霖,等.超声引导下细针抽吸细胞学检查联合BRAF V600E基因检测诊断甲状腺影像报告和数据系统(TI-RADS)4类结节[J].中国医学影像技术,2021,37(4):507-511.
- [15] 刘娜香,唐丽娜,沈友洪,等.超声引导下细针抽吸活检联合洗脱液测定甲状腺球蛋白诊断甲状腺乳头状癌侧颈区淋巴结转移[J].中国介入影像与治疗学,2019,16(9):527-530.
- [16] HU S, ZHANG H, SUN Z, et al. Preoperative assessment of extrathyroidal extension of papillary thyroid carcinomas by ultrasound and magnetic resonance imaging: A comparative study[J]. *Radiol Med*, 2020, 125(9):870-876.
- [17] ZHANG Y, ZHANG X, LI J, et al. Contrast-enhanced ultrasound: A valuable modality for extracapsular extension assessment in papillary thyroid cancer[J]. *Eur Radiol*, 2021, 31(7):4568-4575.

## 2021版中国科技期刊引证报告相关数据 ——《中国介入影像与治疗学》

由中国科学技术信息研究所主持的“2021中国科技论文统计结果发布会”于2021年12月举行。《中国介入影像与治疗学》杂志在《2021版中国科技期刊引证报告(核心版)》的相关数据为:

- 1 文献来源量:159篇;
- 2 基金论文比:0.48;
- 3 核心总被引频次:910;
- 4 核心影响因子:1.057;
- 5 学科扩散指标:2.72;
- 6 学科影响指标:0.88;
- 7 综合评价总分:48.8。