

本文引文格式:张海明,李恒国,李琼华,等.基于临床与CT影像特征列线图鉴别结节性甲状腺肿与甲状腺乳头状癌[J].右江民族医学院学报,2024,46(5):707-713.

【论著与临床报道】

基于临床与CT影像特征列线图鉴别结节性甲状腺肿与甲状腺乳头状癌

张海明¹,李恒国²,李琼华¹,马立恒¹

- 广东药科大学附属第一医院医学影像科,广东 广州 518100;
- 暨南大学附属第一医院医学影像中心,广东 广州 510620)

摘要:目的 探讨基于临床与CT影像征象列线图鉴别结节性甲状腺肿(nodular goiter,NG)与甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma,PTC)的临床应用价值。方法 收集经手术病理证实的NG和PTC共333例,其中NG 160例,PTC 173例。所有患者按7:3比例随机分为训练组(233例)和验证组(100例)。采用多因素Logistic回归分析筛选出鉴别NG与PTC的独立预测因素并构建列线图模型。结果 多因素Logistic回归分析显示,FT₄、形态、咬饼征、增强后模糊或范围缩小、囊变是鉴别NG与PTC的独立预测因素(P 均 <0.01)。基于独立预测因素构建的列线图模型在训练组(AUC为0.939,灵敏度为0.944,特异度为0.810)和验证组(AUC为0.969,灵敏度为0.887,特异度为1.00)均取得良好的预测效能。校准曲线显示列线图模型拟合良好,决策曲线分析的高净收益也体现了模型的临床实用性。结论 基于临床与CT影像征象列线图模型在鉴别NG与PTC方面具有较高的临床应用价值,为临床提供一种非创、简单、有效的可视化工具。

关键词:列线图;甲状腺肿,结节性;甲状腺癌,乳头状;体层摄影术,X线计算机

中图分类号:R581.3;R736.1 文献标识码:A 文章编号:1001-5817(2024)05-0707-07
doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2024.05.010

A nomogram based on Clinical and CT imaging features for the differential diagnosis of nodular goiter and papillary thyroid carcinoma

ZHANG Haiming¹, LI Hengguo², LI Qionghua¹, MA Liheng¹

- Department of Medical Imaging, The First Affiliated Hospital of Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 518100, Guangdong, China;
- Medical Imaging Center, The First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou 510620, Guangdong, China)

Abstract: **Objective** To explore the clinical application value of nomogram based on clinical and CT imaging features in differentiating nodular goiter (NG) from papillary thyroid carcinoma (PTC). **Methods** A total of 333 cases of surgically and pathologically confirmed NG (160 cases) and PTC (173 cases) were collected, and were randomly divided into training group (233 cases) and validation group (100 cases) with a ratio of 7:3. Multivariate logistic regression analysis was conducted to screen independent predictors for differentiating NG from PTC and to construct a nomogram model. **Results** Multivariate Logistic regression analysis showed that FT₄, morphology, cookie bite sign, blurring or reduction in size after enhancement, and cystic degeneration were independent predictors for differentiating NG from PTC (all $P < 0.01$). The nomogram model

第一作者:张海明,硕士,研究方向:头颈部影像,E-mail:1551961281@qq.com

通讯作者:马立恒,医学博士,教授,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:骨肌影像学,E-mail:liheng.ma@163.net

based on these independent predictors achieved good predictive performance in both the training group (AUC=0.939, sensitivity=0.944, specificity=0.810) and the validation group (AUC=0.969, sensitivity=0.887, specificity=1.00). The calibration curve showed that the nomogram model fitted well, and the high net benefit of decision curve analysis also reflected the clinical practicability of the model. **Conclusion** The nomogram model based on clinical and CT imaging features demonstrates significant clinical utility in the differential diagnosis of NG and PTC, offering a non-invasive, straightforward, and efficient visualization tool for clinical application.

Key words: nomogram; goiter, nodositas; thyroid carcinoma, papillary; tomography, X-ray computer

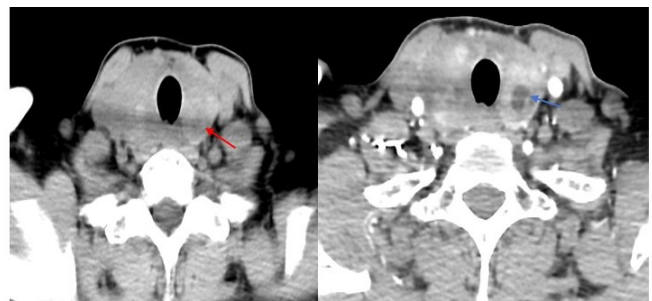
甲状腺癌是内分泌系统中最常见的癌症类型,在高分化甲状腺恶性肿瘤中,最常见的类型是甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC),占病例的70%~90%,良性甲状腺结节中,以结节性甲状腺肿(nodular goiter, NG)最为常见^[1]。甲状腺结节治疗方面,PTC常规行甲状腺侧叶或甲状腺全切除加颈部中央区淋巴结清除手术,而对无临床症状的结节性甲状腺肿多采用内科治疗^[2-4]。因此,准确鉴别PTC与NG对制定合理的治疗计划及临床决策至关重要。目前,甲状腺相关临床实验室指标和CT征象在甲状腺结节良恶性鉴别、治疗后随访复查等临床实践中具有重要的价值^[4-5]。本研究旨在探讨基于临床与CT影像征象构建列线图在鉴别PTC与NG的临床应用价值。

1 资料和方法

1.1 一般资料 回顾性分析2021年5月至2022年5月在暨南大学附属第一医院经术后病理证实的NG与PTC一共333例,其中NG患者160例,男20例,女140例,年龄14~79岁,平均(43.18±13.97)岁;PTC患者173例,男35例,女138例,年龄17~71岁,平均(39.32±11.80)岁。333例患者按照7:3比例随机分为训练组(233例)和验证组(100例)。纳入标准:①CT检查前无甲状腺相关的治疗;②甲状腺结节经术后病理证实为NG或PTC。排除标准:①CT图像存在伪影影响病灶的观察;②临床病理资料不完整;③甲状腺内同时存在良恶性结节。CT检查前向所有受检患者告知本次检查的目的及可能存在的风险,必须经过病人同意并签署知情同意书。本研究通过暨南大学附属第一医院伦理委员会批准(批准号:KYk-2021-005)。纳入的临床资料包括性别、年龄、游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT₃)、游离四碘甲状腺原氨酸(free tetraiodothyronine, FT₄)、促甲状腺素(thyroid stimulating hormone, TSH)、甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody, ANTI-TG)和甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody, ANTI-TPO)、甲状腺球蛋白(thyroglobulin, TG)。

1.2 仪器和方法 采用日本东芝16排或320排640层螺旋CT装备(曝光条件:管电压120 kV,管电流200~350 mA,螺距:0.8,层厚3 mm)进行颈部CT增强扫描。增强扫描方法:造影剂:碘佛醇(350 mg 碘/mL),按成人常规剂量50 mL,小儿1 mL/kg;扫描时间:动脉期、静脉期时间分别为25 s、60 s。患者取仰卧位,扫描范围从口咽部到锁骨上缘。

1.3 CT影像分析 影像征象由2名高年资影像科医师在不知病理的情况下独立做出诊断,结果不一致时由第3位高年资医师审核后达成一致意见。主要观察甲状腺结节形态、咬饼征、微钙化、强化方式、增强后模糊或范围缩小、囊变。形态规则:指圆形、椭圆形;咬饼征:甲状腺结节突破甲状腺正常包膜,残余甲状腺正常组织状如“咬饼”状,瘤体最大径位于瘤-甲交界区或甲状腺外;微钙化:指钙化灶直径≤2.0 mm的点状钙化;增强后模糊或范围缩小:增强后瘤体与周围正常甲状腺组织之间的密度差下降,强化后瘤体低密度区边缘模糊或范围缩小。强化方式:包括无强化、轻度强化(强化程度低于周围正常甲状腺组织)及明显强化(强化程度等或高于周围正常甲状腺组织)。NG和PTC的CT影像表现见图1和图2。



注:甲状腺体积增大,甲状腺左侧叶见一结节状略低密度影(红色箭头),形态规则,未见咬饼征、钙化,增强扫描见不均匀强化,囊变部分未见强化,增强扫描后病灶边界清楚(蓝色箭头)。

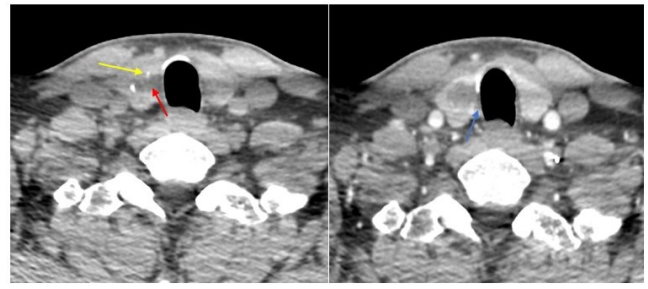
图1 结节性甲状腺肿

1.4 统计学方法 统计学分析采用SPSS 26.0和R 4.3.0统计软件。计数资料以频数及百分比表示,正态分布计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,非正态分布计量资料

以 $[M(P_{25} \sim P_{75})]$ 表示。计数资料单因素分析采用 χ^2 检验, 正态分布和非正态分布计量资料单因素分析分别采用独立样本 t 检验和 Mann-Whitney U 检验。R 语言的“rms”软件包实现多因素 Logistic 回归分析, 筛选出的独立预测因素构建 Logistic 列线图模型, 同时绘制 ROC 曲线、校准曲线及决策曲线以评估模型的预测效能及临床实用性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 入组患者临床资料 两组临床病理特征及组间比较, 见表 1。两组在人口统计学、临床及 CT 影像特征方面差异无统计学意义 (P 均 > 0.05)。



注: 甲状腺右侧叶见一结节状低密度影(红色箭头), 病灶形态不规则, 内密度不均匀, 见斑点状钙化灶(黄色箭头), 甲状腺包膜不完整, 见咬饼征(蓝色箭头), 增强扫描病灶边界较平扫模糊, 强化程度低于周围正常甲状腺组织。

图 2 甲状腺乳头状癌

表 1 两组患者的临床病理特征及组间比较

临床特征	训练组 ($n = 233$)	验证组 ($n = 100$)	$t / \chi^2 / Z$	P
组别			1.404	0.236
NG	107	53		
PTC	126	47		
年龄/岁	40.40 ± 13.08	42.96 ± 12.76	-1.647	0.100
性别			1.282	0.258
男	42	13		
女	191	87		
FT ₃ /(pmol · L ⁻¹)	5.27 ± 0.87	5.23 ± 0.68	0.413	0.680
FT ₄ /(pmol · L ⁻¹)	12.30 ± 3.10	12.45 ± 2.65	-0.413	0.680
TSH/(mIU · L ⁻¹)	1.29(0.90~1.89)	1.21(0.84~1.96)	-0.472	0.637
ANTI-TG/(IU · mL ⁻¹)	0.37(0.03~15.00)	0.39(0.05~15.00)	-0.333	0.739
ANTI-TPO/(IU · mL ⁻¹)	1.75(0.56~28.00)	2.65(0.65~28.00)	-0.768	0.442
TG/(ng · mL ⁻¹)	16.94(5.93~52.85)	19.42(8.05~53.03)	-0.666	0.506
形态			0.506	0.477
规则	149	68		
不规则	84	32		
咬饼征			2.322	0.128
有	112	39		
无	121	61		
微钙化			0.222	0.638
有	52	20		
无	181	80		
强化方式			0.884	0.643
无强化	23	10		
轻度强化	122	47		
明显强化	88	43		
强化模糊或范围缩小			0.007	0.934
有	113	48		
无	120	52		
囊变			1.543	0.214
有	97	49		
无	136	51		

注: 表内正态分布计量资料数据以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 非正态分布计量资料数据以 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示。

2.2 单因素分析 两组的单因素分析显示, FT₄、TG、形态、咬饼征、增强后边缘模糊或范围缩小、囊变及强化方式等临床和影像征象在 NG 与 PTC 之间差异具有统计学意义(P 均 <0.01), 见表 2。

表 2 两组临床特征及单因素分析

特征	训练组		$t/\chi^2/Z$	P	验证组		$t/\chi^2/Z$	P
	NG	PTC			NG	PTC		
	($n=107$)	($n=126$)			($n=53$)	($n=47$)		
年龄/岁	42.28±14.22	38.81±11.85	-2.032	0.043	44.98±13.42	40.68±11.68	-1.713	0.090
性别			6.211	0.013			0.437	0.508
男	12	30			8	5		
女	95	96			45	42		
FT ₃ /(pmol·L ⁻¹)	5.18±0.81	5.35±0.91	1.548	0.123	5.21±0.67	5.25±0.70	0.328	0.744
FT ₄ /(pmol·L ⁻¹)	13.11±3.51	11.61±2.52	-3.780	<0.001	13.19±3.03	11.62±1.82	-3.185	0.002
TSH/(mIU·L ⁻¹)	1.21(0.75~1.79)	1.37(1.01~1.94)	-2.271	0.023	1.12(0.75~1.76)	1.39(1.04~2.12)	-1.789	0.074
ANTI-TG/(IU·mL ⁻¹)	0.61(0.09~15.10)	0.19(0.01~8.71)	-2.704	0.007	0.55(0.10~15.00)	0.24(0.02~4.20)	-1.212	0.226
ANTI-TPO/(IU·mL ⁻¹)	2.95(0.68~28.00)	1.42(0.50~28.00)	-1.247	0.212	2.91(0.53~28.00)	2.51(0.70~13.28)	-0.304	0.761
TG/(ng·mL ⁻¹)	24.95(10.10~81.87)	11.57(3.94~30.34)	-4.137	<0.001	37.49(11.40~100.49)	11.48(4.36~22.02)	-4.050	<0.001
形态			57.001	<0.001			18.301	<0.001
规则	96	53			46	22		
不规则	11	73			7	25		
咬饼征			55.972	<0.001			41.435	<0.001
有	23	89			5	34		
无	84	37			48	13		
微钙化			16.537	<0.001			3.252	0.071
有	11	41			7	13		
无	96	85			46	34		
强化方式			49.484	<0.001			23.913	<0.001
无强化	21	2			13	2		
轻度强化	31	91			13	34		
明显强化	55	33			27	11		
强化模糊或范围缩小			79.482	<0.001			38.342	<0.001
有	18	95			10	38		
无	89	31			43	9		
囊变			84.432	<0.001			46.590	<0.001
有	79	18			43	6		
无	28	108			10	41		

注:表内正态分布计量资料数据以($\bar{x}\pm s$)表示,非正态分布计量资料数据以 $M(P_{25}\sim P_{75})$ 表示。

2.3 NG 与 PTC 鉴别预测因素筛选 多因素 Logistic 回归分析分类变量的赋值,见表 3。基于训练组数据,多因素 Logistic 回归分析显示,FT₄($OR=0.777$)、形态($OR=0.157$)、咬饼征($OR=5.210$)、增强后边缘模糊或范围缩小($OR=5.936$)及囊变($OR=0.130$)是鉴别 NG 与 PTC 的独立预测因素(P 均 <0.01),见表 4。

表 3 多因素 Logistic 回归分析分类变量的赋值表

变量	赋值
分组	1:PTC,0:NG
形态	1:形态规则,0:形态不规则
咬饼征	1:有,0:无
增强后模糊或范围缩小	1:有,0:无
囊变	1:有,0:无

表 4 临床与 CT 影像征象多因素 Logistic 回归分析

变量	b	SE	Wald χ^2	P	OR (95% CI)
FT ₄	-0.252	0.088	8.110	0.004	0.777(0.648~0.921)
形态	-1.848	0.484	14.604	<0.001	0.157(0.058~0.393)
咬饼征	1.651	0.434	14.460	<0.001	5.210(2.267~12.581)
增强后模糊或范围缩小	1.781	0.428	17.309	<0.001	5.936(2.601~14.069)
囊变	-2.041	0.437	21.798	<0.001	0.130(0.053~0.299)
常量	3.833	1.208	10.076	0.002	46.212(4.703~553.306)

2.4 基于临床与 CT 影像特征鉴别 NG 与 PTC 的列线图模型构建及其效能评估 由上述 5 个预测因素构建列线图模型,预测风险值越小表示越倾向于 NG,反之则表示越倾向于 PTC,见图 3。列线图模型在训练组(AUC 为 0.939,灵敏度为 0.944,特异度为 0.810)和验证组(AUC 为 0.969,灵敏度为 0.887,特异度为 1.000)均取得良好的预测效能,见图 4。训练组和验证组校准曲线显示校准后的预测曲线与理想状况下的标准曲线基本贴合,说明列线图模型预测 PTC 发生的

风险与实际发生的风险基本一致,见图 5。训练组列线图校准曲线显示 Hosmer-Lemeshow 检验统计量不显著($P = 0.303$);在验证组列线图校准曲线显示 Hosmer-Lemeshow 检验统计量不显著($P = 0.178$),Hosmer-Lemeshow 检验结果表明,列线图模型在训练组和测试组上都具有良好的拟合度。训练组和验证组决策曲线分析显示不同概率阈值下使用列线图模型后,患者均获得了较高的净获益,说明预测模型有较好的临床实用价值,见图 6。

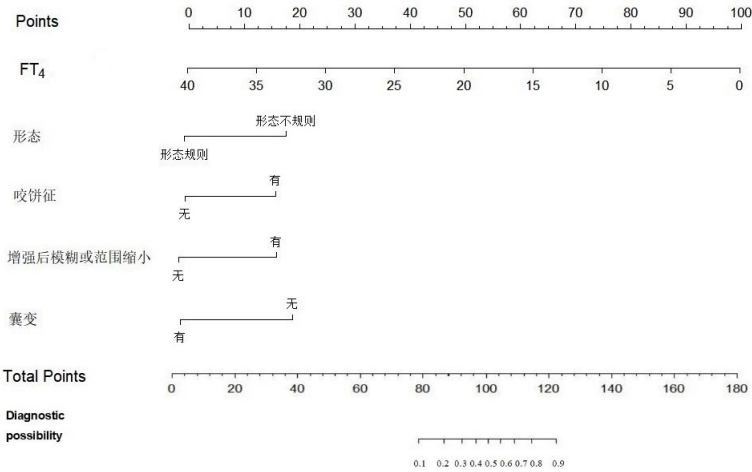


图 3 基于临床与 CT 影像特征鉴别 NG 与 PTC 列线图

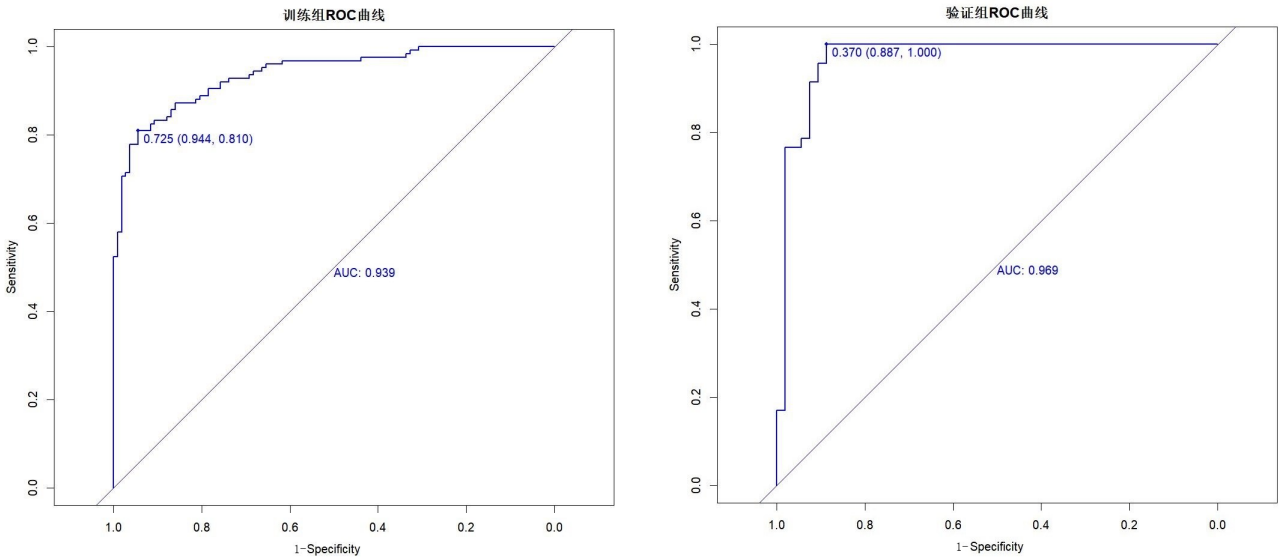


图 4 训练组和验证组列线图模型 ROC 曲线图

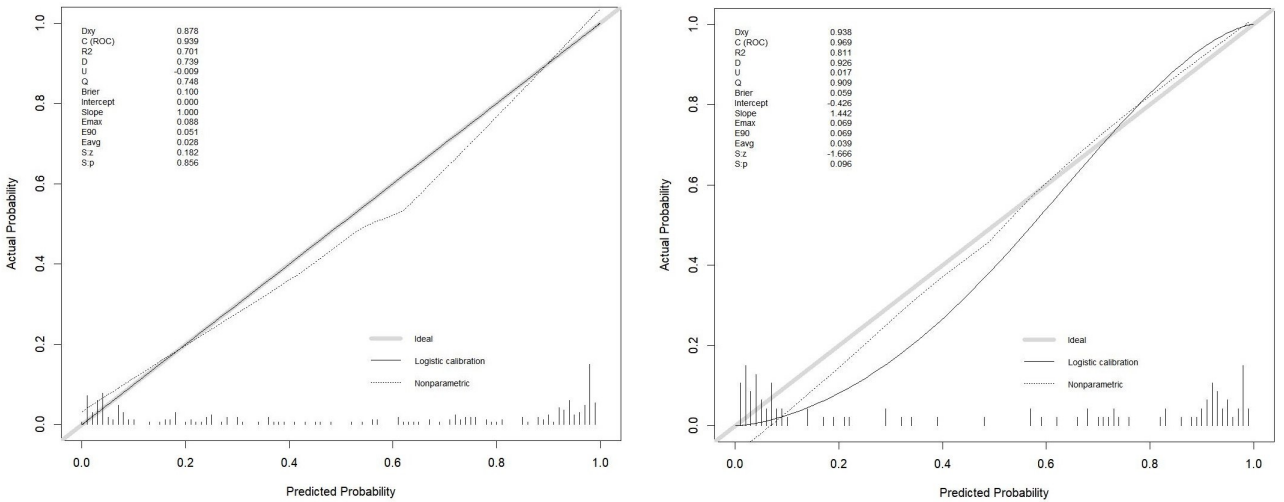


图 5 训练组和验证组列线图的校准曲线图

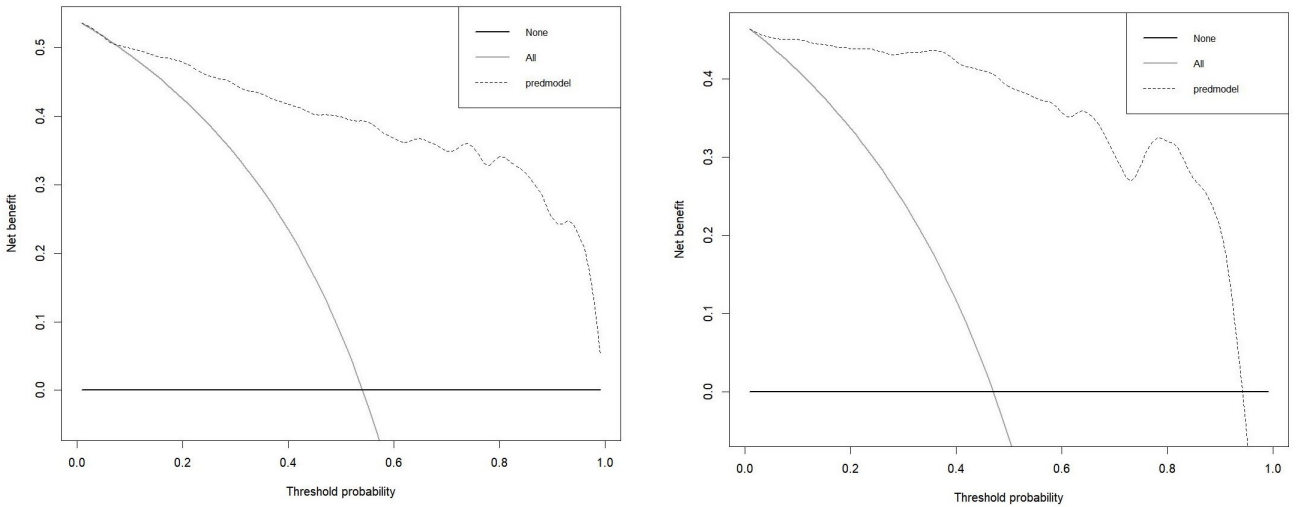


图 6 训练组和验证组列线图的决策曲线图

3 讨论

基于 CT 影像征象鉴别 NG 与 PTC 的价值已经得到不少文献的支持^[6-7]，本次研究同时纳入临床与 CT 影像征象构建列线图模型以鉴别 NG 与 PTC。本研究通过多因素 Logistic 回归分析，识别了 FT₄、形态、咬饼征、增强后边缘模糊或范围缩小、囊变为鉴别 NG 与 PTC 的独立预测因素，通过构建列线图将预测因素可视化并评分，有助于临床医师实现对患者的个体化治疗及预后评估。部分研究^[8-9]发现 TSH、ANTI-TG、ANTI-TPO、TG 等甲状腺实验室指标是诊断分化型甲状腺癌的危险因素，其中 TSH 是诊断甲状腺癌独立预测因子，随着 TSH 水平的升高，甲状腺癌发生概率相应地增高。本次实验将 FT₃、FT₄ 纳入到研究中，单因素分析发现 FT₄、TG 在训练组及验证组均具有统计学意义，多因素分析发现 FT₄ 是鉴别 NG 与 PTC 独立预测因子。NG 的高 FT₄ 水平与 NG 的甲状腺功能亢进有关，而 PTC 破坏正常甲状腺组织导

致 FT₄ 水平的下降。黄东琼等^[10]研究发现与核素检查比较，基于增强后边界、微钙化、囊变、甲状腺边缘中断征等 CT 征象鉴别 NG 与甲状腺癌具有更大的价值。LI Q 等^[11]研究发现微钙化、增强模糊等 CT 征象是鉴别 PTC 与 NG 的独立预测因素，并构建基于双能量 CT 列线图以实现两者的鉴别。本次研究发现形态、咬饼征、增强后边缘模糊或范围缩小、囊变是鉴别 NG 与 PTC 的独立预测因素。

NG 是一种良性疾病，通常由甲状腺组织增生形成的结节组成，NG 增大后可压迫周围正常组织形成纤维包膜，形态规则，囊变多见，增强扫描病灶周围可见完整的强化环，而 PTC 则是一种常见的甲状腺恶性肿瘤，肿瘤呈侵袭性生长，肿瘤组织在各个方向生长速度不同导致形态多不规则，当突破甲状腺包膜侵犯周围组织时形成咬饼征，增强扫描 PTC 的强化程度略低于周围正常甲状腺组织，瘤体—甲状腺边界较前模糊，低密度结节范围较平扫缩小^[12]。通过整合不同的预

后变量,列线图将复杂的统计风险预测模型简化为关于死亡或复发的数值估计,被广泛用于预测临床结果的概率^[13-14]。基于临床实验室指标与 CT 影像征象等独立预测因素构建 Logistic 回归模型,利用列线图实现模型的可视化。列线图模型直观显示更高的 FT₄ 水平、形态规则、无咬饼征及增强后模糊或范围缩小、有囊变多支持 NG 的诊断,而更低的 FT₄ 水平、形态不规则、有咬饼征、增强后模糊或范围缩小、无囊变则支持 PTC 的诊断。本次研究列线图模型 AUC 在训练组和验证组分别达到 0.939 和 0.969,显示模型在鉴别 NG 与 PTC 方面有重要的价值。校准曲线显示模型鉴别 NG 与 PTC 的概率与实际发生的概率之间一致性很好,显示本模型拟合状况良好。临床决策曲线的高净收益也显示预测模型在临床实践中有很好的实用性。

本次研究存在一定的局限性:①本次研究属于回顾性研究,存在选择偏倚;②本次研究为单中心样本,缺乏外部验证集,未来需要多发中心样本来进一步验证列线图模型的临床实用性。

综上所述,基于临床与 CT 影像征象列线图模型在鉴别 NG 与 PTC 方面具有较高的临床应用价值,为临床提供一种非创、简单、有效的可视化工具。

参考文献:

- [1] DIDEHBAN S, ABDOLLAHI A, MEYSAMIE A. Evaluation of etiology, clinical manifestations, diagnosis, follow-up, histopathology and prognosis factors in papillary thyroid microcarcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. Iran J Pathol, 2023, 18(4): 380-391.
- [2] BALOCH Z W, ASA S L, BARLETTA J A, et al. Overview of the 2022 WHO classification of thyroid neoplasms[J]. Endocr Pathol, 2022, 33(1): 27-63.
- [3] AHN J H, KWAK J H, YOON S G, et al. A prospective randomized controlled trial to assess the efficacy and safety of prophylactic central compartment lymph node dissection in papillary thyroid carcinoma[J]. Surgery, 2022, 171(1): 182-189.
- [4] 李玉姝, 单忠艳, 滕卫平.《甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南(第二版)》解读[J]. 中国实用内科杂志, 2023, 43(11): 884-889.
- [5] 王芳芳, 徐景景, 赵鲁平, 等. 基于 CT 影像特征的列线图对甲状腺良恶性结节鉴别诊断的价值[J]. 临床放射学杂志, 2023, 42(10): 1561-1566.
- [6] 张海明, 郑海格, 李振宇, 等. 结节性甲状腺肿与甲状腺乳头状癌 CT 征象的 Logistic 回归分析模型的建立及其预测价值[J]. 临床放射学杂志, 2021, 40(7): 1282-1286.
- [7] 陶全, 刘振霞, 陈克敏, 等. 纵横比在 CT 鉴别甲状腺结节良恶性中的价值[J]. 实用放射学杂志, 2021, 37(6): 897-900, 908.
- [8] 孙伽支, 凌丰宇, 郑泰浩, 等. 超声弹性成像联合血清 TSH、TT3、TT4 在甲状腺结节良恶性诊断的临床价值研究[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(5): 941-944.
- [9] 孙彤, 田晶, 李辰运, 等. 相关实验室检查和超声特征在分化型甲状腺癌与结节性甲状腺肿鉴别诊断中的意义[J]. 中国超声医学杂志, 2017, 33(10): 874-878.
- [10] 黄东琼, 许林, 邱冬梅, 等. 多层螺旋 CT 和核素扫描对结节性甲状腺肿诊断的临床价值对比[J]. 实用放射学杂志, 2021, 37(1): 34-37.
- [11] LI Q, SONG Z H, ZHANG D, et al. Diagnostic accuracy of dual-energy computed tomography-based nomogram for differentiating papillary thyroid microcarcinomas from micronodular goiters[J]. Quant Imaging Med Surg, 2023, 13(6): 3428-3440.
- [12] 叶丽丽, 何祥发, 韦玉新, 等. 探讨 640 层螺旋 CT 对甲状腺单发良、恶性结节的鉴别诊断价值[J]. 临床放射学杂志, 2024, 43(4): 528-531.
- [13] ZHENG H, YAN T N, HAN Y S, et al. Nomograms for prognostic risk assessment in glioblastoma multiforme: applications and limitations[J]. Clin Genet, 2022, 102(5): 359-368.
- [14] WANG X Z, ZHAO M H, ZHANG C S, et al. Establishment and clinical application of the nomogram related to risk or prognosis of hepatocellular carcinoma: a review[J]. J Hepatocell Carcinoma, 2023, 10: 1389-1398.

收稿日期: 2024-05-30; 修回日期: 2024-07-26