

基于超声特征指标的原发性甲状腺淋巴瘤 鉴别诊断预测模型构建

高丽丽, 南淑伟, 王丽丽

(河南省濮阳市人民医院 超声科, 河南 濮阳 457000)

摘要: **目的** 探讨原发性甲状腺淋巴瘤鉴别诊断预测因子并构建基于超声特征指标的预测模型, 旨在为临床早期准确鉴别诊断及指导后续治疗方案制定提供更多借鉴。**方法** 回顾性纳入 2014 年 1 月至 2023 年 1 月于河南省濮阳市人民医院诊治原发性甲状腺淋巴瘤患者 47 例和甲状腺未分化癌患者 50 例; 比较两组临床及超声特征, 采用单因素和多因素法评估原发性甲状腺淋巴瘤鉴别诊断预测因子, 原发性甲状腺淋巴瘤鉴别诊断预测模型构建及效能分析。**结果** 两组合并桥本氏甲状腺炎比例、病灶类型、内部回声类型、钙化比例、囊性变比例及后方回声增强比例比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)。多因素分析结果显示是否合并桥本氏甲状腺炎、病灶类型、内部回声类型、有无后方回声增强、钙化及囊性变情况均可作为原发性甲状腺淋巴瘤鉴别诊断独立预测因子 ($P<0.05$)。利用回归模型的独立影响因素以及 P 值预测概率对患者原发性甲状腺淋巴瘤风险进行预测, 约登指数分别为 53.70%、37.84%、79.90%、77.74%、35.49%、82.70%、92.33%。**结论** 是否合并桥本氏甲状腺炎、病灶类型、内部回声类型、有无后方回声增强、钙化及囊性变均可指导原发性甲状腺淋巴瘤诊断; 而基于超声特征指标构建预测模型用于原发性甲状腺淋巴瘤与甲状腺未分化癌鉴别诊断具有良好效能。

关键词: 原发性甲状腺淋巴瘤; 甲状腺未分化癌; 鉴别诊断; 超声; 预测

中图分类号: R736.1

Prediction model construction of differential diagnosis of primary thyroid lymphoma based on ultrasonic characteristics

GAO Lili, NAN Shuwei, WANG Lili

(Department of Ultrasound, Puyang People's Hospital, Puyang, Henan 457000, China)

Abstract: **[Objective]** To investigate the prediction index of differential diagnosis of primary thyroid lymphoma and construct prediction model based on ultrasonic characteristics to provide more reference for the early differential diagnosis and treatment of invasive lung adenocarcinoma. **[Methods]** Forty-seven patients with primary thyroid lymphoma and 50 patients with undifferentiated thyroid cancer were retrospectively chosen in the period from January 2014 to January 2023. The clinicopathological and ultrasonic features of the two groups were compared, and the prognostic factors for differential diagnosis of primary thyroid lymphoma were evaluated by univariate and multivariate analysis method. Construction and efficacy analysis of differential diagnosis prediction model for primary thyroid lymphoma were done. **[Results]** There were significant differences in the proportion of combined Hashimoto's thyroiditis, lesion type, internal echo type, calcification ratio, cystic change ratio and posterior echo enhancement ratio between the two groups ($P<0.05$). The results of multivariate analysis showed that whether Hashimoto's thyroiditis was complicated, lesion type, internal echo type, posterior echo enhancement, calcification and cystic change could be used as independent predictors for differential diagnosis of primary thyroid lymphoma ($P<0.05$). The independent influencing factors of the regression model and the prediction probability of P -value were used to predict the risk of primary thyroid lymphoma of the patients, and the Youden index was 53.70%, 37.84%, 79.90%, 77.74%, 35.49%, 82.70%, 92.33%, respectively. **[Conclusion]** The presence or absence of Hashimoto thyroiditis, lesion type, internal echo type, posterior echo enhancement, calcification and cystic change can guide the diagnosis of primary thyroid lymphoma. The prediction model based on ultrasonic characteristics has satisfactory efficacy in the differential diagnosis of primary thyroid lymphoma and undifferentiated thyroid

carcinoma.

Keywords: primary thyroid lymphoma; thyroid undifferentiated carcinoma; differential diagnosis; ultrasound; prediction

原发性甲状腺淋巴瘤是临床相对罕见淋巴瘤类型之一，属于甲状腺来源结外型淋巴瘤，约占甲状腺恶性肿瘤总数 0.8%~5.0%^[1]；但原发性甲状腺淋巴瘤早期缺乏特异性临床特征，与甲状腺未分化癌均好发于老年人群且可触及颈部肿块症状，两者鉴别诊断难度较大^[2]。考虑到原发性甲状腺淋巴瘤和甲状腺未分化癌治疗方案及预后存在极大差异^[3-4]，故早期准确鉴别对于指导临床方案制定及改善临床预后具有重要意义。目前对于哪些临床及超声特征可辅助用于原发性甲状腺淋巴瘤鉴别诊断尚存争议，亦缺乏相关预测模型报道。基于以上证据，本研究回顾性分析 2014 年 1 月至 2023 年 1 月于河南省濮阳市人民医院诊治原发性甲状腺淋巴瘤患者 47 例和甲状腺未分化癌患者 50 例临床资料，根据术后病理组织学检查是否为浸润性肺腺癌分组，采用单因素和多因素法分析原发性甲状腺淋巴瘤鉴别诊断预测因子并进一步构建基于超声特征指标的预测模型，旨在为临床早期准确鉴别诊断及指导后续治疗方案制定提供更多借鉴。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准：①经病理组织学检查确诊原发性甲状腺淋巴瘤或甲状腺低分化癌；②年龄 18~80 岁；③临床资料完整。排除标准：①经正电子发射计算机断层显像（positron emission tomography/computed tomography, PET/CT）检查证实为继发性甲状腺肿瘤；②未于本院行超声检查；③超声检查前病理组织学检查结果已明确；④穿刺或手术禁忌证；⑤拒绝配合检查治疗。最终纳入 2014 年 1 月至 2023 年 1 月于河南省濮阳市人民医院诊治原发性甲状腺淋巴瘤患者 47 例和甲状腺未分化癌患者 50 例；病理组织学检查证实原发性甲状腺淋巴瘤包含弥漫大 B 细胞淋巴瘤 31 例，黏膜相关淋巴组织结外边缘区淋巴瘤 12 例，滤泡性淋巴瘤 3 例，伯基特淋巴瘤 1 例；甲状腺未分化癌包含乳头状癌 34 例，滤泡癌 12 例，髓样癌 1 例。研究方案经医院伦理委员会批准。

1.2 研究方法

1.2.1 资料收集 收集患者性别、年龄、身高、体重、合并症状体征、合并桥本甲状腺炎、合并淋巴结转移、合并远处转移及超声影像学特征指标等。

1.2.2 超声影像学检查 采用西门子 Acuson S2000 型超声诊断仪，选择线阵探头，频率设置为 5~12 MHz；仰卧颈后置枕位下充分暴露颈部，行多切面扫查甲状腺及颈部淋巴结位置，观察甲状腺及病灶回声、病灶形态、病灶边界、病灶血流信号、颈部转移淋巴结等特征指标。

1.2.3 图像分析及评估 全部图像均由 2 位副高及以上职称超声诊断医学医师独立阅片，诊断不一致时则由科主任组织讨论达成共识。病灶类型参考相关文献，分为弥漫型、结节型及混合型三类^[5]。极低回声指内部回声强度≤颈部肌肉回声，低回声指回声强度在颈部肌肉和甲状腺腺体回声强度之间。

1.2.4 病理组织学检查 穿刺活检及手术切除标本均由两位中级及以上职称专科病理医生独立阅片诊断，达成一致后由病理科主任复核；诊断及分级标准参 WHO 淋巴造血系统肿瘤组织学分类（2016 版）标准^[6]。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 25.0 软件处理数据。计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示，采用 *t* 检验；计数资料以 (%) 表示，采用 χ^2 检验；利用 Logistic 多因素回归分析筛选独立影响因素，利用受试者工作特征（ROC）曲线的方法对预测价值进行计算。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 原发性甲状腺淋巴瘤组和甲状腺未分化癌组临床及超声特征比较

两组合并桥本氏甲状腺炎比例、病灶类型、内部回声类型、钙化比例、囊性变比例及后方回声增强比例比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；两组其他临床及超声特征资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 原发性甲状腺淋巴瘤组和甲状腺未分化癌组临床及超声特征比较

指标	原发性甲状腺淋巴瘤组(n=47)	甲状腺未分化癌组(n=50)	t/χ^2	P
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	61.94±7.27	64.81±7.03	-1.976	0.051
男/女/例	14/34	24/26	3.373	0.066
体质量指数($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	22.79±2.37	22.90±2.50	-0.222	0.825
合并颈部肿块[n(%)]	44(93.62)	50(100.00)	1.508	0.219
合并声音嘶哑[n(%)]	5(10.64)	13(26.00)	3.783	0.052
合并呼吸困难[n(%)]	9(19.15)	6(12.00)	0.947	0.330
合并吞咽困难[n(%)]	6(12.77)	10(20.00)	0.920	0.337
合并颈部疼痛[n(%)]	5(10.64)	1(2.00)	1.805	0.179
合并桥本甲状腺炎[n(%)]	29(61.70)	4(8.00)	31.126	<0.001
合并淋巴结转移[n(%)]	33(70.21)	41(82.00)	1.861	0.173
合并远处转移[n(%)]	16(34.04)	24(48.00)	1.948	0.163
病灶类型[n(%)]				
弥漫型	18(38.30)	0(0.00)		
结节型	25(53.19)	50(100.00)	30.270	<0.001
混合型	4(8.51)	0(0.00)		
病灶最大径($\bar{x} \pm s$, cm)	5.93±0.85	6.01±0.91	-0.447	0.656
病灶边界模糊[n(%)]	30(63.83)	39(78.00)	2.369	0.124
病灶形态不规则[n(%)]	38(80.85)	45(90.00)	1.642	0.200
内部回声类型[n(%)]				
低回声	6(12.77)	50(100.00)		
极低回声	41(87.23)	0(0.00)	75.551	<0.001
条索或网格样高回声[n(%)]	44(93.62)	41(82.00)	3.016	0.082
合并钙化[n(%)]	2(4.26)	41(82.00)	59.336	<0.001
合并囊性变[n(%)]	4(8.51)	22(44.00)	15.553	<0.001
后方回声增强[n(%)]	45(95.74)	0(0.00)	89.300	<0.001
血流分级[n(%)]				
0~1级	14(29.79)	17(34.00)		
2~3级	33(70.21)	23(46.00)	0.198	0.657
合并包膜侵犯[n(%)]	15(31.91)	25(50.00)	3.270	0.071
合并淋巴结肿大[n(%)]	29(61.70)	34(68.00)	0.422	0.516

2.2 原发性甲状腺淋巴瘤鉴别诊断预测因子多因素分析

以患者病理组织学检查结果为因变量 (0=原发性甲状腺淋巴瘤, 1=甲状腺未分化癌), 以单因素分析中的阳性结果变量为自变量, 进行多因素

分析, 其中自变量的赋值情况见表 2。多因素分析结果显示是否合并桥本甲状腺炎、病灶类型、内部回声类型、有无后方回声增强、钙化及囊性变情况均可作为原发性甲状腺淋巴瘤鉴别诊断独立预测因子 ($P<0.05$)。见表 3。

表 2 多因素分析中的自变量赋值

变量名称	赋值方法
合并桥本甲状腺炎	1=是; 0=否
病灶类型	0,0=弥漫型; 0,1=结节型; 1,0=混合型
内部回声类型	1=低回声; 0=极低回声
合并钙化	1=是; 0=否
合并囊性变	1=是; 0=否
后方回声增强	1=是; 0=否

2.3 原发性甲状腺淋巴瘤鉴别诊断预测模型构建及效能分析

利用回归模型的独立影响因素以及 P 值预测概

率对患者原发性甲状腺淋巴瘤风险进行预测, 约登指数分别为 53.70%、37.84%、79.90%、77.74%、35.49%、82.70%、92.33%。见表 4、图 1。

表 3 原发性甲状腺淋巴瘤鉴别诊断预测因子多因素分析

影响因素	β	SE	Wald χ^2	OR	95%CI	P
合并桥本甲状腺炎	-3.667	0.927	15.640	0.026	0.004~0.157	<0.001
病灶类型			6.116			0.047
结节型	2.999	1.213	6.116	20.059	1.863~215.973	0.013
混合型	2.583	2.672	0.935	13.241	0.070~2 489.002	0.334
内部回声类型	-5.083	0.988	26.445	0.006	0.001~0.043	<0.001
合并钙化	4.236	0.860	24.282	69.133	12.822~372.740	<0.001
合并囊性变	1.717	0.743	5.340	5.567	1.298~23.881	0.021
后方回声增强	-4.767	0.426	125.047	0.009	0.004~0.020	<0.001
常量	3.366	1.441	5.454	28.965		0.020

表 4 原发性甲状腺淋巴瘤鉴别诊断预测模型临床预测效能分析

项目	最佳截断值	曲线下面积	诊断灵敏度/%	诊断特异度/%	约登指数/%
合并桥本甲状腺炎	0.50	0.769	92.00	61.70	53.70
病灶类型	1.50	0.658	96.00	41.84	37.84
内部回声类型	1.50	0.900	92.67	87.23	79.90
合并钙化	0.50	0.889	82.00	95.74	77.74
合并囊性变	0.50	0.677	44.00	91.49	35.49
后方回声增强	0.50	0.913	93.33	89.36	82.70
回归模型 P 值预测概率	41.94%	0.993	98.00	94.33	92.33

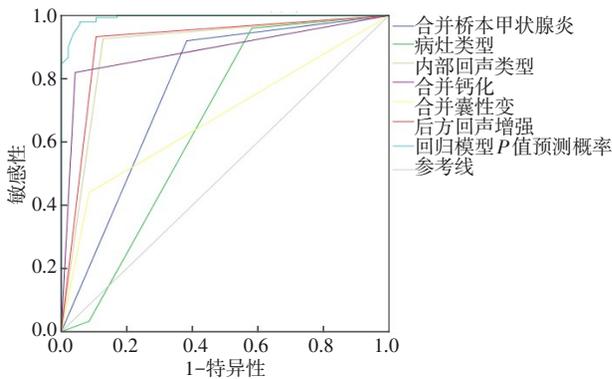


图 1 原发性甲状腺淋巴瘤鉴别诊断预测模型 ROC 曲线

3 讨论

原发性甲状腺淋巴瘤和甲状腺未分化癌预后存在较大差异，其中原发性甲状腺淋巴瘤通过免疫化疗及放疗可有效控制病情进展，5 年总生存率超过 70%；而甲状腺未分化癌确诊时绝大部分已进入中晚期，具有进展快、侵袭性强等特点，现有治疗手段反应率均较低，2 年总生存率不足 10%^[7-8]。故早期通过临床及超声影像学特征指标实现原发性甲状腺淋巴瘤和甲状腺未分化癌诊断对于指导临床治疗工作具有重要价值。本研究单因素分析和多因素分析结果显示是否合并桥本甲状腺炎、病灶类型、内部回声类型、有无后方回声增强、钙化及囊性变情况均可作为原发性甲状

腺淋巴瘤鉴别诊断独立预测因子。

已有研究显示，合并桥本甲状腺炎患者确诊原发甲状腺淋巴瘤风险为正常人群的 40 倍以上；而在原发甲状腺淋巴瘤患者中超过 75% 合并桥本甲状腺炎，其中黏膜相关淋巴组织结外边缘区淋巴瘤较弥漫大 B 细胞淋巴瘤这一比例更高^[9-10]；本研究亦支持是否合并桥本甲状腺炎在原发甲状腺淋巴瘤鉴别诊断中的价值。分析原因可能为：①高促甲状腺激素能够刺激肿瘤生成；②慢性自身免疫性炎症可诱发细胞增生和血管新生，拮抗凋亡，促进原癌基因重排及点突变，并有助于抑制抗肿瘤免疫反应^[11-12]。

本研究结果显示，结节型病灶确诊原发性甲状腺淋巴瘤风险更高，与以往报道结果相符，但亦有报道提示原发性甲状腺淋巴瘤患者中病灶以弥漫型最为多见，但现有超声报告系统并无弥漫型这一分类，无法为临床医生鉴别诊断提供参考^[13]。已有研究显示，原发甲状腺淋巴瘤病灶内由大量排列紧密、大小及形态接近细胞构成，超声扫描下声阻抗差较小，而甲状腺未分化癌则相反；故原发甲状腺淋巴瘤内部多为极低回声，且往往伴后方回声增强^[4, 14]；本研究结果亦支持这一观点。

有学者报道证实，超过 80% 甲状腺微分怀疑者病灶内可见钙化，且绝大部分为粗大钙化^[3]，

与本研究结果一致。甲状腺低分化癌绝大部分由分化型甲状腺癌进展而来，而钙化往往存在于外周分化型癌组织中，故细针穿刺时应尽量避免钙化区，取材实性低回声部分，以最大限度降低漏诊风险^[15]。而钙化在淋巴瘤中较为罕见，大部分出现于放化疗后伯基特淋巴瘤，可能原因为伯基特淋巴瘤增殖迅速，肿瘤细胞坏死，因营养不良出现钙化并沉积于坏死组织中^[16]。此外甲状腺未分化癌侵袭性较强，生长速度较快，故在病灶内部更易发生坏死及出血^[5]；本研究结果提示，未合并囊性变与诊断原发性甲状腺淋巴瘤独立相关，进一步支持以往学者观点。

本研究中也对 ROC 曲线的方法对回归模型的预测价值进行了计算，结果显示，单项指标的预测均具有一定的价值，但也均存在一定的误差。但是在综合利用指标的 P 值预测中，显示出预测效率的明显提升。因此提示在临床工作中也需要充分考虑多种因素进行预测，有利于保证预测的准确程度。

研究不足：①属于单中心回顾性报道，故难以排除选择偏倚风险；②同时因病例纳入时限较长，部分超声新技术检查无法进行分析。

综上所述，是否合并桥本甲状腺炎、病灶类型、内部回声类型、有无后方回声增强、钙化及囊性变均可指导原发性甲状腺淋巴瘤诊断；而基于超声特征指标构建预测模型用于原发性甲状腺淋巴瘤与甲状腺未分化癌鉴别诊断具有良好效能。

参 考 文 献

[1] 许立龙,李世岩,朱江,等. 高频超声联合超声引导下粗针穿刺活检在诊断原发性甲状腺淋巴瘤中的应用价值[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2021, 56(8): 858-862.

[2] HIROKAWA M, SUZUKI A, HASHIMOTO Y, et al. Prevalence and diagnostic challenges of thyroid lymphoma: a multi-institutional study in non-Western countries[J]. *Endocr J*, 2020, 67(11): 1085-1091.

[3] PENG CJ, YANG C, YAO JC, et al. Multimodal sonographic appearance and survival outcomes of 69 cases of primary thyroid lymphoma over 10 Years[J]. *J Ultrasound Med*, 2022, 41(12):

3031-3040.

[4] TANG ZY, GAO LL, WANG X, et al. Metastases to the thyroid gland: ultrasonographic findings and diagnostic value of fine-needle aspiration cytology[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 939965.

[5] PENG CJ, YI D, ZHOU Y, et al. Differential diagnosis of non-diffuse primary thyroid lymphoma and papillary thyroid carcinoma by ultrasound combined with computed tomography[J]. *BMC Cancer*, 2022, 22(1): 938.

[6] 王珍芳,彭建美,刘波. 常规超声及超声造影联合诊断原发性甲状腺淋巴瘤[J]. 中国超声医学杂志, 2020, 36(7): 657-660.

[7] WANG YC, WANG SR, LIU ZW, et al. Diagnosis methods and treatment strategy for primary thyroid lymphoma: a retrospective analysis of 41 cases in China[J]. *Eur J Cancer Prev*, 2021, 30(1): 108-112.

[8] 张巍,李文生,刘慧通. 甲状腺弥漫大B细胞淋巴瘤在细针穿刺活检诊断中的临床病理特征[J]. 临床与实验病理学杂志, 2022, 38(1): 103-106.

[9] 陈煜东,王雪,刘振华,等. 不同病理类型甲状腺淋巴瘤超声特征分析及临床意义[J]. 中华超声影像学杂志, 2020, 29(4): 325-329.

[10] ZHENG XY, YU SS, LONG J, et al. Comparison of the clinical characteristics of primary thyroid lymphoma and diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma[J]. *Endocr Connect*, 2022, 11(1): e210364.

[11] 李雨萌,王学梅,阙艳红,等. 原发性甲状腺淋巴瘤的超声与CT表现[J]. 中国临床医学影像杂志, 2020, 31(5): 316-319.

[12] 罗嗣蔚,丛淑珍,黄春旺,等. 原发性甲状腺淋巴瘤与甲状腺未分化癌超声特征对比分析[J]. 中国临床医学影像杂志, 2021, 32(5): 315-319, 325.

[13] YANG LL, ZHAO HN, HE YS, et al. Contrast-enhanced ultrasound in the differential diagnosis of primary thyroid lymphoma and nodular hashimoto's thyroiditis in a background of heterogeneous parenchyma[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 597975.

[14] 赵玲,商雷,何岸柳,等. 超声对原发性甲状腺淋巴瘤与甲状腺未分化癌的鉴别诊断[J]. 中华医学超声杂志(电子版), 2021, 18(1): 17-24.

[15] 邓红艳,李璐,束华,等. 高频超声对甲状腺低分化癌与原发性甲状腺淋巴瘤的鉴别诊断价值[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2022, 42(10): 1471-1475.

[16] HU CC, WANG CW, CHEN JH. Application of color Doppler ultrasound to evaluate chemotherapeutic effect on primary thyroid lymphoma[J]. *J Med Ultrasound*, 2020, 29(1): 60-63.

(张咏 编辑)