

甲状腺乳头状癌侧颈淋巴结转移的危险因素分析及预测模型构建

李 佳 汤 铜 宋 杨 张 磊 史加宁

[摘要] **目的** 探讨甲状腺乳头状癌侧颈区淋巴结转移的危险因素并构建临床预测模型。**方法** 回顾性分析2019年1月至2019年12月就诊于安徽医科大学第二附属医院的230例甲状腺乳头状癌患者的临床资料,根据是否存在侧颈区淋巴结转移将患者分为转移组($n=39$ 例)和非转移组($n=191$ 例)。比较两组患者的性别、年龄、单/双侧、肿瘤最大径、是否多灶、有无合并桥本甲状腺炎、是否紧贴包膜、有无钙化等指标的差异,对差异有统计学意义的指标应用多因素 logistic 回归(逐步回归)分析侧颈区淋巴结转移的独立危险因素。通过 R 软件进行临床建模并绘制列线图,并计算 C(校正)指数、绘制校准曲线、受试者特征(ROC)曲线进一步评估预测模型的效能。**结果** 两组患者性别、单/双侧、肿瘤最大径、是否多灶、是否紧贴包膜、有无钙化比较,差异有统计学意义($P<0.05$);多因素 logistic 逐步回归分析结果显示,性别、单/双侧、肿瘤最大径为侧颈区淋巴结转移的独立危险因素。根据上述3个因素构建诺莫预测模型,模型预测甲状腺乳头状癌患者发生侧颈转移的 ROC 曲线下面积为 0.82(95% CI:0.76~0.89);构建模型的 C-index 为 0.82(95% CI:0.76~0.88),校正 C-index 为 0.80;模型的校准曲线与实际曲线重合较好。**结论** 性别、单/双侧癌、肿瘤最大径是甲状腺乳头状癌侧颈区淋巴结转移的独立危险因素;基于上述因素进行的临床建模对甲状腺乳头状癌患者发生侧颈区淋巴结转移的风险预测具有一定的价值。

[关键词] 甲状腺乳头状癌;侧颈区淋巴结转移;列线图;预测模型

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2022.07.001

Risk factor analysis and prediction model construction of lateral lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma

Li Jia, TANG Tong, SONG Yang, ZHANG Lei, SHI Jianing

Department of Thyroid and Breast Surgery, the Second Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230032, China

Corresponding author: TANG Tong, tt20164@126.com

[Abstract] **Objective** To investigate the risk factors of lateral lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma and to construct a clinical prediction model. **Methods** A retrospective study was performed on 230 cases of papillary thyroid carcinoma from January 2019 to December 2019 in the Second Hospital of Anhui Medical University. According to the presence or absence of lateral lymph node metastasis, the patients were divided into two groups: the metastasis group (39 cases) and the non-metastatic group (191 cases). The differences in gender, age, unilateral/bilateral, maximum tumor diameter, multifocal, combined Hashimoto's thyroiditis, close to the capsule, and calcification were compared between the two groups. The independent risk factors of lateral lymph node metastasis were analyzed by binary logistic regression (stepwise regression). The clinical modeling and nomogram were performed by R software, and the C (corrected) index was calculated, and the calibration curve and the subject characteristic curve were drawn to further evaluate the performance of the prediction model.

Results The comparative analysis of general data between the two groups showed that gender, unilateral/bilateral, maximum tumor diameter, multifocal, close to the capsule, calcification were different with statistical significance ($P<0.05$); multivariate Logistic Stepwise regression analysis showed that gender, unilateral/bilateral cancer, and maximum tumor diameter were independent risk factors for lateral lymph node metastasis. According to the above three factors, a Nomo prediction model was constructed. The area under the ROC curve of the model predicting lateral neck metastasis in patients with papillary thyroid carcinoma was 0.82 (95% CI:0.76~0.89); the C-index of the model was 0.82 (95% CI:0.76~0.88), the corrected C-index was 0.80; the calibration curve of the model coincided well with the actual curve.

Conclusions Gender, unilateral/bilateral cancer, and maximum tumor diameter are independent risk factors for lateral lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma; the clinical modeling based on the above factors has certain value in predicting the risk of lateral lymph node metastasis in patients with papillary thyroid carcinoma.

[Key words] Papillary thyroid carcinoma; Lateral lymph node metastasis; Nomogram; Prediction model

基金项目: 安徽省自然科学基金项目(项目编号:2008085QH423), 2021年度安徽高校人文社会科学研究重点项目(项目编号:SK2021A0167)

作者单位: 230032 安徽合肥 安徽医科大学第二附属医院甲乳外科

通信作者: 汤铜, tt20164@126.com

甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)是甲状腺恶性肿瘤中最常见的病理亚型,约占所有甲状腺癌的70%^[1]。PTC经过手术及辅助治疗,预后相对较好,但PTC淋巴结转移的概率较高,最常见的为中央区淋巴结转移,部分会出现侧颈区淋巴结转移。侧颈区淋巴结发生转移的风险相对较低,但是一旦出现往往整体预后较差且具有更高的复发风险^[2]。美国甲状腺协会指南和中国版分化型甲状腺癌侧颈区淋巴结清扫专家共识均建议行治疗性的侧颈区淋巴结清扫,但不主张预防性清扫,并未明确给出分化型甲状腺癌患者侧颈淋巴结清扫术的手术指征。术前颈部超声、CT和超声引导下细针穿刺活检是目前术前评估甲状腺癌侧颈淋巴结状态的主要工具,然而这些手段仍然很难给出准确的评判。本研究通过回顾性分析230例PTC患者的临床资料,探讨侧颈区淋巴结转移的相关危险因素并构建了预测模型,旨在为预测PTC发生侧颈淋巴结转移的风险及制定手术方案提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2019年1月至2019年12月在安徽医科大学第二附属医院甲状腺乳腺外科行手术的PTC患者230例,根据术后病理有无侧颈区淋巴结转移分为转移组($n=39$ 例)和无转移组($n=191$ 例);转移组中男性18例,女性21例,年龄 <55 岁33例, ≥ 55 岁6例,单侧病灶21例,双侧病灶18例,肿瘤最大径 ≤ 1 cm 15例, > 1 cm 24例,多灶22例,单灶17例,合并桥本甲状腺炎10例,不合并桥本甲状腺炎29例,紧贴包膜36例,无紧贴包膜3例,有钙化35例,无钙化4例;非转移组中男性40例,女性151例,年龄 <55 岁155例, ≥ 55 岁36例,单侧病灶168例,双侧病灶23例,肿瘤最大径 ≤ 1 cm 130例, > 1 cm 61例,多灶44例,单灶147例,合并桥本甲状腺炎59例,不合并桥本甲状腺炎132例,紧贴包膜143例,无紧贴包膜48例,有钙化138例,无钙化53例。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:①所有患者均为初次手术;②均经术后病理证实为PTC者;③所有患者术前均有完整的影像学及实验室检查结果。排除标准:①既往曾行甲状腺手术者;②术后病理非PTC者;③术前影像学资料及实验室资料不全者。

1.3 方法 比较两组患者的临床资料:性别、年龄、影像学资料(是否紧贴包膜、有无钙化)、病理资料(单/双侧、肿瘤最大径、一侧或双侧腺叶内有 ≥ 2 个癌灶为

多灶)及实验室数据(甲状腺过氧化物酶抗体和/或甲状腺球蛋白抗体升高为合并桥本甲状腺炎)。对差异有统计学意义的指标应用二元回归(逐步回归)分析PTC侧颈区淋巴结转移的独立危险因素。通过R软件进行临床建模并绘制列线图,并随后计算C(校正)指数、绘制校准曲线、受试者特征曲线进一步评估预测模型的效能。

1.4 统计学方法 所有数据分析及绘图应用R 3.6.3(<http://www.R-project.org>)和SPSS 24.0完成。计数资料以例和率表示,采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法;符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用独立样本 t 检验;不符合正态分布的计量资料,采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,使用Mann-Whitney U检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义(双尾)。

对自变量进行二元logistic回归分析(后退法)进行筛选变量,得到AIC最小值的回归模型。进一步以应用R软件rms包对上述独立危险因素行PTC侧颈区淋巴结转移的危险因素列线图绘制。应用Bootstrap重采样法(设置 $B=1\ 000$)进行模型的内部验证。根据预测模型进一步计算C-index、校正C-index及受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)下面积(area under curve, AUC)等指标评估预测模型的预测能力。同时绘制预测模型校正曲线及ROC曲线。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较 两组患者一般资料比较显示,性别、单/双侧、肿瘤最大径、是否多灶、是否紧贴包膜、有无钙化差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 多因素logistic逐步回归分析 以性别、单/双侧、肿瘤最大径、是否多灶、是否紧贴包膜、有无钙化为自变量,侧颈区淋巴结转移为因变量行多因素回归分析;在性别中女性=1,男性=0;在单/双侧肿瘤中单侧=1,双侧=0;在肿瘤最大径中以 > 1 cm为1, ≤ 1 cm为0。以所有变量纳入到逐步(向后法)回归方程,结果显示性别、单/双侧癌、肿瘤最大径是PTC发生侧颈转移的独立危险因素。见表2。

2.3 临床预测模型的构建 根据多因素logistic逐步回归分析的结果提示性别、单/双侧癌、肿瘤最大径是PTC发生侧颈区淋巴结转移的独立危险因素。将上述3个独立危险因素进行列线图的绘制(见图1)。在列线图中,每个自变量不同的取值都会对应不同的相对

分值,一个被试所有自变量对应的相对分值的总和会对应总的结局的发生风险。

表1 两组患者一般资料比较[例(%)]

项目	无转移组 (n = 191)	有转移组 (n = 39)	χ^2 值	P 值
性别			10.916	<0.001
男	40 (20.94)	18 (46.15)		
女	151 (79.06)	21 (53.85)		
年龄			0.260	0.610
<55 岁	155 (81.15)	33 (84.62)		
≥55 岁	36 (18.85)	6 (15.38)		
单/双侧			25.725	<0.001
双侧	23 (12.04)	18 (46.15)		
单侧	168 (87.96)	21 (53.85)		
肿瘤最大径			12.180	<0.001
≤1 cm	130 (68.06)	15 (38.46)		
>1 cm	61 (31.94)	24 (61.54)		
是否多灶			17.630	<0.001
是	44 (23.04)	22 (56.41)		
否	147 (76.96)	17 (43.59)		
有无桥本甲状腺炎			0.425	0.514
否	132 (69.11)	29 (74.36)		
是	59 (30.89)	10 (25.64)		
是否紧贴包膜			5.707	0.017
否	48 (25.13)	3 (7.69)		
是	143 (74.87)	36 (92.31)		
有无钙化			5.316	0.021
无	53 (27.75)	4 (10.26)		
有	138 (72.25)	35 (89.74)		

表2 logistic 向后法逐步回归分析

危险因素	OR 值	95% CI	标准误	P 值
常数项	1.10		0.48	0.840
性别			0.43	0.001
男	参考			
女	0.23	0.10 ~ 0.53		
单/双侧			0.43	<0.001
双侧	参考			
单侧	0.17	0.07 ~ 0.40		
肿瘤最大径			0.41	0.001
≤1 cm	参考			
>1 cm	3.87	1.73 ~ 8.65		

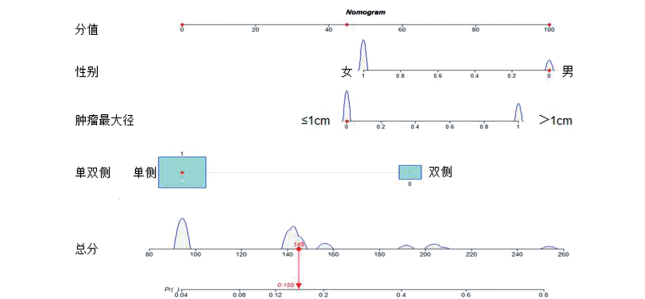


图1 PTC 侧颈部淋巴结转移风险预测列线图

2.4 预测模型的评估 通过计算得出模型的 C - in-

dex 为 0.82(95% CI:0.76 ~ 0.88),同时利用 Bootstrap 重采样法(设置 B = 1 000)进行模型校正,得出校正后 C - index 为 0.80。ROC 分析提示曲线下面积为 0.82 (95% CI:0.76 ~ 0.89),提示模型对 PTC 发生侧颈区淋巴结转移的预测能力较好。见图 2。经 Bootstrap 重采样法(设置 B = 1 000)校正曲线与实际曲线重合尚可。见图 3。

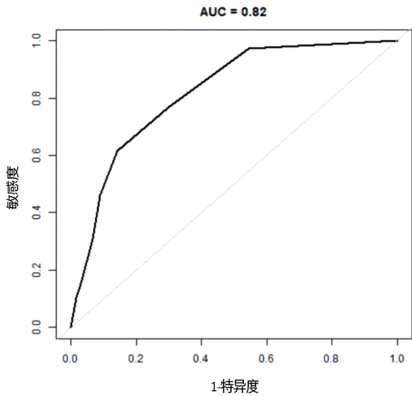


图2 诺莫预测模型对 PTC 发生侧颈区淋巴结转移的风险预测

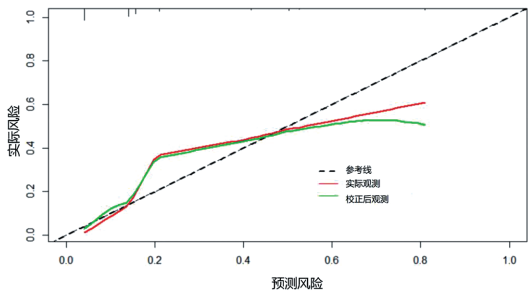


图3 经 Bootstrap 重采样法(设置 B = 1 000)校准曲线

3 结论

研究^[3]发现,PTC 患者生存率高,预后好,但容易出现淋巴结转移。颈部淋巴结转移是甲状腺癌复发及死亡的危险因素,制定合理的手术范围及方案显得尤为重要^[4]。对于侧颈区淋巴结的处理,目前公认的处理措施是不主张行预防性清扫,建议行治疗性侧颈区淋巴结清扫,因此准确的识别侧颈区淋巴结转移对于制定合适的手术策略至关重要。目前术前对侧颈区淋巴结评估最主要的手段是超声和 CT,然而这些方法有很大的主观性和变异性,评价的准确性也较低^[5-7]。Kim 等^[8]的研究提示,约有 50% 的 PTC 患者侧颈区淋巴结转移在术前不能被明确诊断。因此,本研究通过回顾性分析侧颈区淋巴结转移的危险因素并构建预测模型,有助于为个体患者制定适当的手术方案。

在一项收集了 6 个研究 1 674 例患者的 Meta 分析结果显示,腺外侵犯、多灶、男性、肿瘤位于上极、肿瘤

大小、淋巴血管侵犯、双侧癌均为侧颈区淋巴结转移的危险因素,这些因素也同样是中央区淋巴结转移的危险因素^[9]。另研究发现,甲状腺癌的发病率女性患者明显多于男性患者,男女比例大约为1:3,但男性发生颈部淋巴结转移的几率比女性高^[10-11],但性别对预后的影响目前仍不确定。本研究中男性58例,女性172例,两者之比为1:2.97,且回归分析也显示男性为侧颈区淋巴结转移的独立危险因素,这与以往报道的结果一致。

肿瘤原发灶的直径在一定程度上反映了PTC的侵袭能力,肿瘤的直径越大,转移的风险就越高。Zou等^[12]的研究提示,PTC患者病灶直径>2.0 cm是侧颈淋巴结转移的独立危险因素。另有研究也显示肿瘤直径>1 cm是PTC侧颈区淋巴结转移的危险因素^[13-14]。本研究以微小乳头状癌的定义将1 cm作为分界,回归分析结果中显示肿瘤最大径>1 cm为侧颈淋巴结转移的独立危险因素。

既往研究^[15]表明,年龄<45岁是中央区淋巴结转移的危险因素,然而So等^[9]发现年龄<45岁与侧颈区淋巴结转移并无明显相关性。本研究根据第八版AJCC的TNM分期,以55岁作为分界线,然而结果并未显示<55岁为侧颈淋巴结转移的危险因素。叶磊等^[16]的研究显示,随着接触范围增大,发生包膜外侵犯的概率增加,侧颈区淋巴结转移的可能性也越大。本研究受相关因素限制,无法统计接触面积,仅统计了彩超下有无紧贴包膜,结果未发现差异。

笔者筛选出性别、单/双侧癌、肿瘤最大径为PTC患者侧颈区淋巴结转移的独立危险因素后,以此为基础构建了诺莫预测列线图模型。列线图是一种模型工具,可被用来预测某一事件发生的可能性,具有简单、易懂、实用的特点,可为临床提供更有效的帮助。在本研究中构建的诺莫模型,ROC曲线下面积为0.82(95%CI:0.76~0.89);构建模型的C-index为0.82(95%CI:0.76~0.88),校正C-index为0.80;模型的校准曲线与实际曲线重合较好。表明该预测模型的临床应用价值较高,可据此对PTC患者进行侧颈淋巴结转移风险分析,操作方便,同时也具有较高的准确性。

本研究存在一定不足:①本研究属于单中心回顾性研究,存在选择偏倚可能。②病例数量有限,需要进一步扩大样本量来验证研究结论。③不同的外科医师参与了淋巴结清扫术,这一特定因素可能会影响术后结果。此外,由于通常不建议将侧颈淋巴结清扫作为预防性操作,因此可能存在未检测到的侧颈区淋巴结

转移。④寻找颈淋巴结转移的危险因素并指导临床决策是最终目的,期待在合理范围内开展前瞻性研究侧颈区淋巴结转移的实验。

综上所述,本研究发现性别、单/双侧癌、肿瘤最大径是PTC侧颈区淋巴结转移的独立危险因素;基于上述因素进行的临床建模对PTC发生侧颈区淋巴结转移的风险预测具有一定的价值。

参考文献

- [1] LLOYD R V, BUEHLER D, KHANAFSHAR E. Papillary thyroid carcinoma variants[J]. *Head Neck Pathol*, 2011, 5(1): 51-56.
- [2] XIA F, CHEN Y, JIANG B, et al. Long noncoding RNA HOXAAS2 promotes papillary thyroid cancer progression by regulating miR-520c-3p/S100A4 pathway[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 50(5): 1659-1672.
- [3] 卢秀波. 甲状腺乳头状癌中央区及侧颈区淋巴结转移相关因素探讨[J]. *中国实用外科杂志*, 2017, 37(9): 952-955.
- [4] COOPER D S, DOHERTY G M, HAUGEN B R, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer[J]. *Thyroid*, 2009, 19(11): 1167-1214.
- [5] MOON H J, KIM E K, YOON J H, et al. Differences in the diagnostic performances of staging US for thyroid malignancy according to experience[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2012, 38(4): 568-573.
- [6] MOON H J, YOON J H, KWAK J Y, et al. Positive predictive value and interobserver variability of preoperative staging sonography for thyroid carcinoma[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2011, 197(2): W324-W330.
- [7] MULLA M G, KNOEFEL W T, GILBERT J, et al. Lateral cervical lymph node metastases in papillary thyroid cancer: a systematic review of imaging-guided and prophylactic removal of the lateral compartment[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2012, 77(1): 126-131.
- [8] KIM Y, ROH J L, GONG G, et al. Risk factors for lateral neck recurrence of N0/N1a papillary thyroid cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2017, 24(12): 3609-3616.
- [9] SO Y K, KIM M J, KIM S, et al. Lateral lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis for prevalence, risk factors, and location[J]. *Int J Surg*, 2018, 50: 94-103.
- [10] ZHENG X, PENG C, GAO M, et al. Risk factors for cervical lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: a study of 1,587 patients[J]. *Cancer Biol Med*, 2019, 16(1): 121-130.

罗沙司他治疗老年维持性血液透析患者肾性贫血的疗效和安全性

刘莹莹 刘磊 李祖海 万佑平 白友为

【摘要】目的 观察罗沙司他治疗老年维持性血液透析患者肾性贫血的疗效和安全性。**方法** 选择2020年1~12月六安市人民医院收治的维持性血液透析合并肾性贫血的老年患者50例,采用随机数字表法将患者分为观察组和对照组,每组25例。观察组患者予以口服罗沙司他胶囊治疗,对照组患者予以静脉注射重组人促红素注射液治疗。两组患者均予以口服琥珀酸亚铁片,疗程24周。比较干预前后两组患者血红蛋白(Hb)、红细胞压积(Hct)、血清铁(SI)、总铁结合力(TIBC)、转铁蛋白饱和度(TSAT)、转铁蛋白(TF)、血清铁蛋白(SF)、C反应蛋白(CRP)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)指标变化情况及不良反应发生情况。**结果** 治疗前,两组患者Hb、Hct、SI、TIBC、TSAT、TF、SF、CRP、TC、TG、HDL、LDL比较,差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。观察组Hb、Hct、SI、TIBC、TSAT、TF治疗前后差值高于对照组(P 均 <0.05),SF、CRP、TC、TG、HDL、LDL治疗前后差值低于对照组(P 均 <0.05)。治疗期间两组不良反应发生情况比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.149, P=0.700$)。**结论** 罗沙司他可纠正老年血液透析患者的贫血状况,促进铁的吸收和利用,还能改善患者炎症状态,调节脂质代谢。

【关键词】 罗沙司他;老年;血液透析;肾性贫血

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2022.07.002

Efficacy and safety of Roxadustat in treatment of renal anemia in elderly maintenance hemodialysis patients

LIU Yingying¹, LIU Lei², LI Zuhai³, WAN Youping³, BAI Youwei³

1. Graduate School of Bengbu Medical College, Bengbu 233030, China

2. Department of Nephrology, the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233030, China

3. Department of Nephrology, Lu'an People's Hospital, Lu'an 233030, China

Corresponding author:BAI Youwei,youweibai@126.com

【Abstract】Objective To observe the clinical efficacy and safety of Roxadustat in the treatment of renal anemia in elderly maintenance hemodialysis patients. **Methods** Fifty elderly maintenance hemodialysis patients with renal anemia in Lu'an People's Hospital from January 2020 to December 2020 were selected and randomly divided into observation group (25 cases) and control group (25 cases). The patients in the observation group were given oral Roxadustat capsule, and the patients in the control group were given intravenous Recombinant

基金项目:2020安徽省重点研究与开发计划人口健康专项项目(项目编号:202004j07020011),六安市人民医院面上项目(项目编号:2020kykt23)

作者单位:233030 安徽蚌埠 蚌埠医学院(刘莹莹,白友为)

233004 安徽蚌埠 蚌埠医学院第一附属医院肾脏内科(刘磊)

237006 安徽六安 六安市人民医院肾脏内科(李祖海,万佑平,白友为)

通信作者:白友为,youweibai@126.com

[11] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2017[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(1): 7-30.

[12] ZOU M, WANG Y H, DONG Y F, et al. Clinical and sonographic features for the preoperative prediction of lymph nodes posterior to the right recurrent laryngeal nerve metastasis in patients with papillary thyroid carcinoma[J]. J Endocrinol Invest, 2020, 43(10): 1511-1517.

[13] 陈名正, 符尚宏, 王雪峰, 等. 单发乳头状甲状腺癌患者侧颈淋巴结转移风险影响因素及与术前超声关系[J]. 临床军医杂志, 2021, 49(2): 151-152.

[14] 张帅, 蒋孝会. 伴有侧颈区淋巴结转移的甲状腺乳头状癌

患者不同年龄组的临床特征分析[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2018, 32(17): 1319-1324.

[15] QU H, SUN G R, LIU Y, et al. Clinical risk factors for central lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2015; 83(1): 124-132.

[16] 叶磊, 朱亚娟, 丁作鹏, 等. 甲状腺乳头状癌侧颈淋巴结转移的相关独立危险因素[J]. 分子影像学杂志, 2021, 44(3): 447-451.

(2021-12-20 收稿)

(本文编校:张迪,崔月婷)