



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.05.009
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2023.05.009
China Journal of General Surgery, 2023, 32(5):698-706.

· 专题研究 ·

甲状腺髓样癌术后生存影响因素分析及列线图的构建

郭瑶, 但家强, 袁智英

(四川省成都市第五人民医院 甲状腺乳腺外科, 四川 成都 610000)

摘要

背景与目的: 目前用于评估甲状腺髓样癌(MTC)预后的主要方式采用TNM分期系统,但该系统不能个体化预测患者的预后。因此,需要建立专门针对MTC的精准预后指标体系。本研究分析影响MTC患者术后生存的因素,并构建MTC术后生存列线图。

方法: 选取2004—2015年SEER数据库MTC数据,共筛选出符合条件的1 884例患者纳入研究。将患者按3:1随机分为训练集(1 413例)和验证集(471例),比较两组临床数据基线特征差异。采用单因素和多因素Cox回归模型筛选影响MTC生存的独立因素,Kaplan-Meier生存曲线分析其对预后的影响。基于Cox回归分析筛选出的结果建立MTC术后患者生存列线图。通过一致性指数(C-index)、ROC曲线、曲线下面积(AUC)、校准曲线和决策曲线分析(DCA)对列线图进行验证和评估。

结果: 单因素分析结果显示,性别、年龄、原发肿瘤分期、淋巴结转移、远处转移、是否甲状腺全切除、肿瘤是否侵犯甲状腺被膜、是否行放射治疗均影响患者预后(均 $P<0.05$);Cox回归分析结果显示,性别、年龄、远处转移、侵犯甲状腺被膜、是否行甲状腺全切除术、是否放疗为MTC患者的独立预后因素(均 $P<0.05$)。Kaplan-Meier生存曲线显示,男性患者、年龄 ≥ 49 岁、伴远处转移、肿瘤侵犯甲状腺被膜、未行甲状腺全切除术、接收放疗患者预后更差。用患者性别、年龄、远处转移、甲状腺被膜受侵、手术方式构建了MTC患者2、5、10年的生存列线图。该列线图训练集的C-index为0.755(95% CI=0.741~0.769),验证集为0.725(95% CI=0.699~0.769)。ROC曲线用于评估列线图的区分度,在训练集2、5、10年的AUC值分别为0.79、0.779、0.766;在验证集分别为0.78、0.725、0.733。校准曲线结果显示该列线图预测的生存率和实际生存率具有一致性。DCA将列线图与AJCC第6版TNM分期的临床相比,该列线图的在5年和10年生存评估中均显示出更大的净收益。

结论: 性别、年龄、远处转移、甲状腺被膜侵犯、手术方式是影响MTC患者生存的独立因素;MTC术后生存列线图模型在一定程度上能够更准确地进行患者个体生存预测,帮助临床医师做出适当的个体化临床决策。

关键词

甲状腺肿瘤;癌,髓样;预后;危险因素;列线图

中图分类号:R736.1

Analysis of prognostic factors and nomogram construction for postoperative survival of medullary thyroid carcinoma

GUO Yao, DAN Jiaqiang, YUAN Zhiying

(Department of Thyroid and Breast Surgery, Chengdu Fifth People's Hospital, Chengdu 610000, China)

收稿日期:2022-10-24; 修订日期:2023-04-12。

作者简介:郭瑶,四川省成都市第五人民医院主治医师,主要从事甲状腺肿瘤及乳腺肿瘤方面的研究(袁智英为共同第一作者)。

通信作者:但家强,Email: daniel4234@163.com

Abstract

Background and Aims: The current main approach for assessing the prognosis of medullary thyroid carcinoma (MTC) is the TNM staging system, but it cannot provide individualized prognosis prediction for patients. Therefore, there is a need to develop a precise prognostic indicator system specifically for MTC. This study was conducted to analyze the factors influencing postoperative survival in MTC patients and construct a postoperative survival nomogram for MTC.

Methods: MTC data from the SEER database from 2004 to 2015 were selected, and a total of 1 884 eligible patients were included in the study. The patients were randomly divided into a training set (1 413 cases) and a validation set (471 cases) at a ratio of 3: 1. The baseline clinical data and characteristics were compared between the two groups. Univariate and multivariate Cox regression models were used to identify independent factors for MTC survival, and Kaplan-Meier survival curves were used to analyze their impact on prognosis. A survival nomogram for postoperative MTC patients was established based on the results of Cox regression analysis. The nomogram was validated and evaluated using concordance index, ROC curve, area under the curve (AUC), calibration curve, and decision curve analysis (DCA).

Results: The results of univariate analysis showed that sex, age, primary tumor stage, lymph node metastasis, distant metastasis, total thyroidectomy, extrathyroidal invasion, and radiotherapy were all associated with patients' prognosis (all $P<0.05$). The results of Cox regression analysis showed that sex, age, distant metastasis, extrathyroidal invasion, total thyroidectomy, and radiotherapy were independent prognostic factors for MTC patients (all $P<0.05$). Kaplan-Meier survival curves demonstrated that male patients, age ≥ 49 years, presence of distant metastasis, extrathyroidal invasion, absence of total thyroidectomy, and receipt of radiotherapy had worse prognosis. Nomograms for 2-, 5-, and 10-year survival of MTC patients were constructed using variables that included sex, age, distant metastasis, and extrathyroidal invasion and surgical procedure. The concordance index for the training set of the nomogram was 0.755 (95% $CI=0.741-0.769$), and for the validation set, it was 0.725 (95% $CI=0.699-0.769$). The ROC curve was used to evaluate the discriminatory ability of the nomogram, with AUC values of 0.79, 0.779, and 0.766 for the training set at 2-, 5-, and 10-years, respectively, and 0.78, 0.725, and 0.733 for the validation set. The calibration curve showed good consistency between the predicted survival rates and actual survival rates. DCA demonstrated that the nomogram had greater net benefit compared to the AJCC 6th edition TNM staging system in 5- and 10-year survival assessment.

Conclusion: Sex, age, distant metastasis, extrathyroidal invasion, and surgical approach are independent factors influencing the survival of MTC patients. The postoperative survival nomogram model for MTC can provide more accurate individual survival prediction to assist clinicians in making appropriate personalized clinical decisions.

Key words

Thyroid Neoplasms; Carcinoma, Medullary; Prognosis; Risk Factors; Nomograms

CLC number: R736.1

甲状腺癌是最常见的内分泌恶性肿瘤, 据2020年全球癌症数据分析, 国内甲状腺癌占男性恶性肿瘤的第9位和女性恶性肿瘤的第4位, 2020年国内新发病例高达221 093例, 其发病率占全球甲状腺癌发病率的38%, 发病率呈上升趋势^[1-3]。甲状腺髓样癌 (medullary thyroid cancer,

MTC) 是甲状腺滤泡旁细胞的神经内分泌恶性肿瘤, 虽然其发病率仅占甲状腺恶性肿瘤的一小部分, 但其相关死亡却接近甲状腺癌相关死亡的14%^[4]。根据遗传学分类, 将MTC分为遗传型和散发型两大类, 散发型发病率较高, 占MTC发病率的75%~80%^[5]。MTC恶性程度较高, 预后较差, 早

期易出现颈淋巴结和远处转移^[5]，而出现颈淋巴结转移和远处转移的MTC患者生存率明显下降。MTC的主要治疗方式为手术切除及颈部淋巴结的清扫^[6]。目前用于评估MTC预后的主要方式采用美国癌症协会（American Joint Committee on Cancer, AJCC）的TNM分期系统，但其未纳入可能影响MTC患者预后的其他临床病理因素，如患者性别、年龄、肿瘤是否侵犯甲状腺被膜、是否多发病灶等，使得该系统不能个体化预测患者的预后。因此需要更多临床研究来探讨MTC的预后因素，建立专门针对MTC的精准预后指标体系。

SEER数据库（Surveillance, Epidemiology, and End Results Program）是一个公共数据库，收集大约30%的美国人口的癌症诊断、治疗和生存数据，并免费为研究人员提供足够的临床信息^[7]。其可以作为回顾性分析的主要数据来源。列线图是一种简单的统计预测工具，它可以使用已知重要的预后因素定量预测肿瘤患者预后^[8-11]。综上，本研究基于SEER数据库进行分析，旨在找出影响接受手术切除MTC患者生存的独立因素，绘制用以预测MTC术后2、5、10年生存率列线图，并验证其检测效能。

1 资料与方法

1.1 数据来源

通过SEER*Stat软件（8.4.0.1版本）获取2004—2015年间经病理证实为MTC患者的临床特征和治疗相关信息。使用SEER研究数据协议允许使用的参考号10930-Nov2021访问SEER信息。ICD-O-3代码为8345/3（C73.5）、8510/3、8512/3。因数据来源于SEER数据库，不涉及医学伦理委员会批准。

1.2 研究对象

纳入标准：(1)病理诊断MTC；(2)原发部位为甲状腺；(3)诊断年份为2004—2015年。在数据库中我们筛选了以下临床信息：患者性别、年龄、AJCC第6版T、N、M分期、是否多中心病灶、是否侵犯甲状腺被膜、手术方式、是否放射治疗（含碘¹³¹治疗）。排除标准：(1)随访生存数据未知或生存时间为0；(2)排除死亡后尸检确诊病例及未手术病例；(3)以上变量信息未记录或记录不明者；(4)排除诊断年龄0；(5)排除异位甲状腺肿瘤。MTC患者筛选流程见图1。

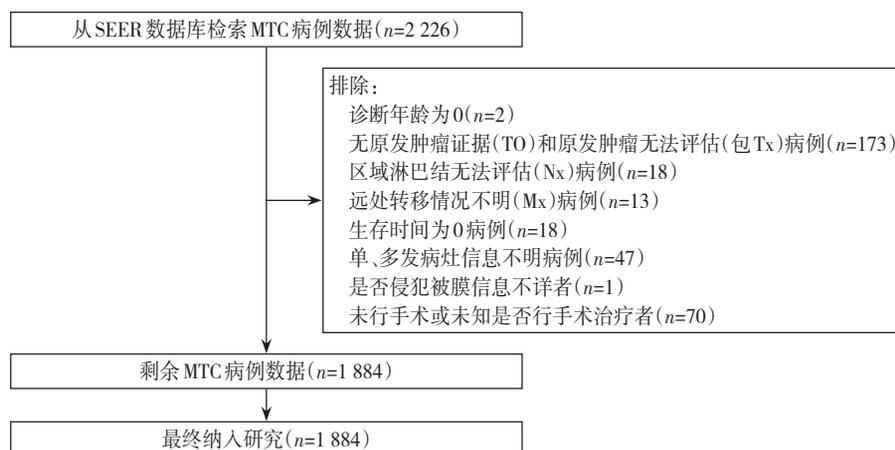


图1 MTC患者筛选流程图

Figure 1 Flowchart for the selection of MTC patients

1.3 统计学处理

使用X-tile软件分析1 884例MTC患者年龄最佳截断值。将1 884例患者通过R语言（4.2.1）版本以3:1比例随机分为训练集（1 413例）和验证集（471例），训练集用于建立模型，验证集用于外部验证。R语言进行了多因素Cox比例风险回归分析，以确定显著影响训练集整体生存时间（overall survival, OS）的变量（ $P < 0.05$ ），并使用

Kaplan-Meier生存曲线分析这些因素对生存的影响。基于以上影响MTC预后的因素，构建生存列线图以预测MTC患者的2、5、10年OS率。一致性指数（concordance index, C-index）、ROC曲线及曲线下面积（AUC）、校准曲线对列线图进行验证和评估。决策曲线分析（decision curve analysis, DCA）将该列线图与AJCC第6版TNM分期进行比较以评估其获益。

2 结果

2.1 确定年龄最佳截断值

通过 X-Tile 软件确定年龄的最佳截断值是 31 岁和 48 岁, 根据截断值分为 3 组 (≤ 31 岁, 32~48 岁, ≥ 49 岁) (图 2)。

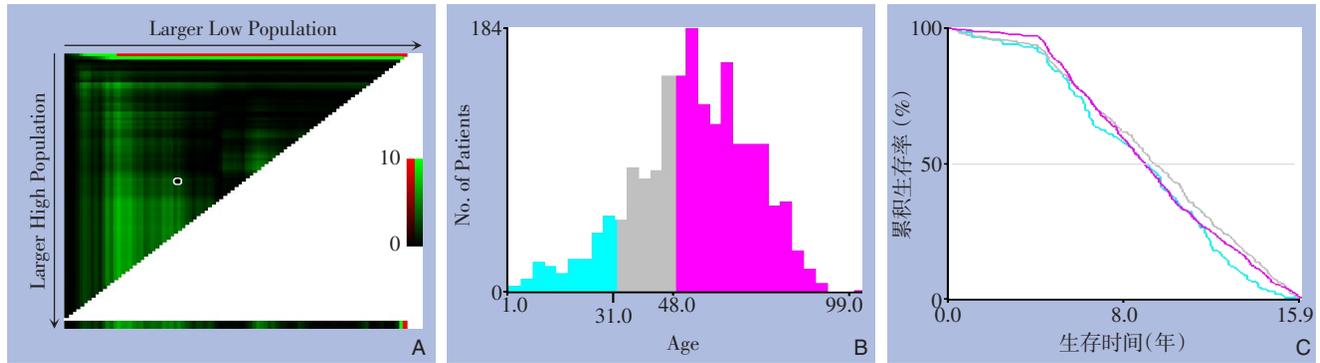


图 2 X-tile 确定年龄最佳分界 A: 年龄的最优分组值出现; B: 不同年龄分组直方图; C: 不同年龄分组生存曲线

Figure 2 Determination of the optimal age cutoff by X-tile analysis A: Appearance of the optimal grouping value for age; B: Histograms of different age groups; C: Survival curves for different age groups

表 1 MTC 患者基线数据特征

Table 1 Baseline data characteristics of MTC patients

因素	训练集(n=1 413)	验证集(n=471)	P	因素	训练集(n=1 413)	验证集(n=471)	P	
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	53.53 \pm 17.11	53.74 \pm 17.08	0.942	侵犯甲状腺被膜[n(%)]				
性别[n(%)]				否	1 156(81.8)	384(81.5)	0.945	
男	563(39.8)	212(45)	0.054	是	257(18.2)	87(18.5)		
女	850(60.2)	259(55)			多病灶[n(%)]			
T分期[n(%)]				否	1 013(71.7)	336(71.3)	0.929	
T1	664(47.0)	226(48.0)	0.481	是	400(28.3)	135(28.7)		
T2	355(25.1)	104(22.1)			手术情况[n(%)]			
T3	289(20.5)	99(21.0)			非甲状腺全切除	148(10.5)	38(8.1)	0.153
T4	105(7.4)	42(8.9)			甲状腺全切除术	1 265(89.5)	433(91.9)	
N分期[n(%)]				放疗[n(%)]				
N0	837(59.2)	287(60.9)	0.551	否	1 220(86.3)	409(86.8)	0.845	
N1	576(40.8)	184(39.1)			是	193(13.7)		62(13.2)
M分期[n(%)]								
M0	1 337(94.6)	452(96)	0.301					
M1	76(5.4)	19(4)						

2.3 MTC 患者预后影响因素

单因素回归分析结果显示, 性别、年龄、T 分期、N 分期、M 分期、是否甲状腺全切除、肿瘤是否侵犯甲状腺被膜、是否行放射治疗均影响患者预后 (均 $P < 0.05$)。进一步纳入多因素 Cox 回归分析发现, 仅性别、年龄、M 分期、是否侵犯甲状腺被膜、是否行甲状腺全切除术、是否放疗

2.2 MTC 临床病理特征

1 884 例 MTC 患者中女性患者居多、大多数肿瘤未侵犯甲状腺被膜、多数单发病灶、大多数患者接受了甲状腺全切除术未接受放射治疗。比较训练集和验证集两组之间的临床病理特征, 差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$) (表 1)。

(含 ^{131}I 治疗) 与 MTC 患者的 OS 有关 (均 $P < 0.05$) (表 2)。进一步使用 Kaplan-Meier 生存曲线分析其对患者预后的具体影响。图 3 结果显示, 男性患者、年龄 ≥ 49 岁、M1 分期、肿瘤侵犯甲状腺被膜、未行甲状腺全切除术、接受 ^{131}I 治疗患者预后更差 (均 $P < 0.05$)。

表2 训练集患者预后的单因素及多因素分析

Table 2 Univariate and multivariate Cox regression analysis based on OS (Training Cohort).

因素	单因素分析		多因素分析		因素	单因素分析		多因素分析	
	HR(95% CI)	P	HR(95% CI)	P		HR(95% CI)	P	HR(95% CI)	P
性别					M分期				
男	1		1		M0	1		1	
女	0.54(0.43~0.67)	0.000	0.76(0.6~0.97)	0.024	M1	6.44(4.78~8.68)	0.000	3.63(2.62~5.04)	0.000
年龄(岁)					侵犯甲状腺被膜				
≤31	1		1		否	1		1	
32~48	1.75(0.81~3.78)	0.157	1.62(0.75~3.53)	0.222	是	3.76(3~4.71)	0.000	1.82(1.18~2.82)	0.007
≥49	6.29(3.12~12.71)	0.000	6.31(3.11~12.81)	0.000	多病灶				
T分期					否	1		—	
T1	1		1		是	0.91(0.71~1.18)	0.482	—	
T2	1.16(0.83~1.62)	0.379	1.1(0.79~1.54)	0.572	手术情况				
T3	2.52(1.9~3.34)	0.000	1.21(0.8~1.83)	0.373	非甲状腺全切除	1		1	
T4	5.41(3.97~7.37)	0.000	1.45(0.84~2.49)	0.177	甲状腺全切除术	0.68(0.5~0.94)	0.019	0.69(0.5~0.96)	0.026
N分期					放疗				
N0	1		1		否	1		1	
N1	2.6(2.07~3.25)	0.000	1.3(0.96~1.76)	0.085	是	3.08(2.41~3.93)	0.000	1.62(1.23~2.14)	0.001

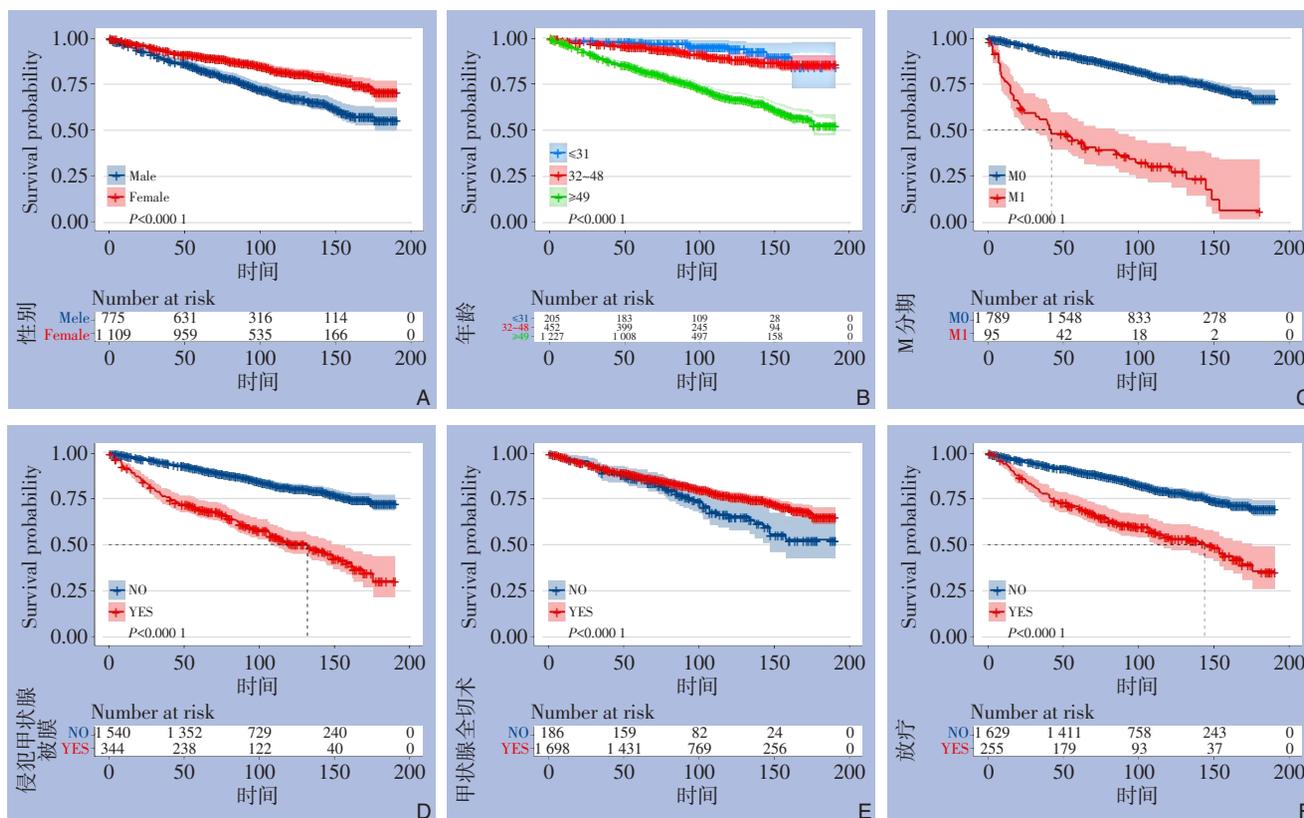


图3 不同预后因素分组MTC患者的Kaplan-Meier生存曲线 A: 性别; B: 诊断年龄; C: 远处转移; D: 被膜侵犯; E: 手术情况; F: 放疗情况

Figure 3 Kaplan-Meier survival curves of MTC patients grouped by different prognostic factors A: Sex; B: Age at diagnosis; C: Distant metastasis; D: Extrathyroidal extension; E: Surgical procedure; F: Radiation

2.4 列线图的构建

基于从训练集筛选出的5个影响MTC预后的独立因素,构建了2、5、10年的生存列线图(图4)。

列线图显示年龄对患者预后影响最大,其次是远处转移、是否行甲状腺全切除均明显影响患者的预后。

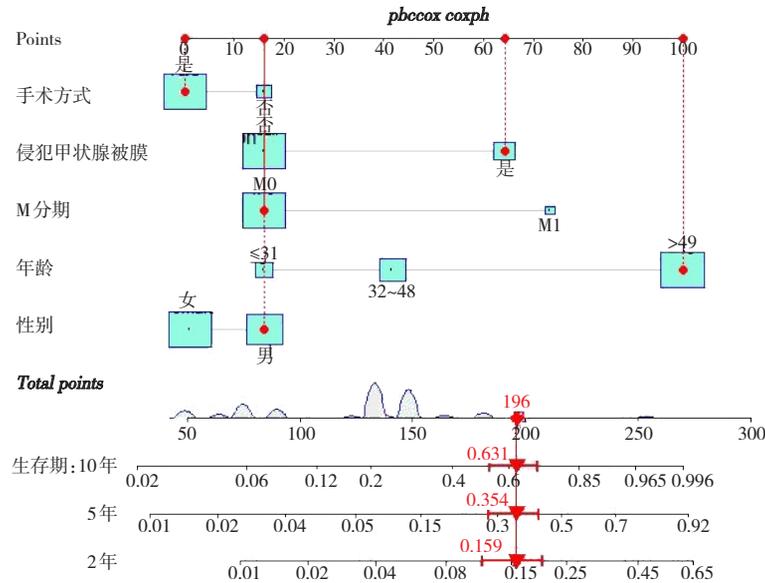


图4 MTC患者2、5、10年生存列线图(例如:1例年龄≥49岁的男性MTC患者、肿瘤未侵犯甲状腺被膜、不伴远处转移且行甲状腺全切除术的患者其总得分为196分,其生存期<2、5、10年的概率分别为15.9%、35.4%、6.31%)

Figure 4 Nomogram for 2-, 5-, and 10-year survival of MTC patients (For example, a male MTC patient aged ≥49 years, without tumor capsular invasion, without distant metastasis, and undergoing total thyroidectomy has a total score of 196; the probabilities of survival <2, 5, and 10 years are 15.9%, 35.4%, and 6.31% respectively)

2.5 列线图的评价和验证

分别使用训练集和验证集从区分度、校准度、临床获益三个方面对列线图进行验证。训练集的C-index为0.755(95%CI=0.741~0.769)、验证集C-index为0.725(95%CI=0.699~0.769)。训练集的2、5、10年AUC值分别为0.79、0.779、0.766、验证集2、5、10年AUC值分别为0.78、0.725、0.733,提示该模型具有良好的预测价值(图5)。校准曲线用于比较预测结局事件与实际结局事件

的差距,采用Bootstrap法对列线图进行内部验证及外部验证,自抽样次数B=1000,结果显示训练集与验证集的2、5年OS率校正曲线均靠近理想的45度参考线,表示预测值和实际生存率之间具有良好的-一致性(图6)。使用DCA评估在临床应用中该模型是否有获益,与AJCC第6版TNM分期的临床相比,该列线图的预测5、10年OS率中均显示出更大的净收益(图7)。

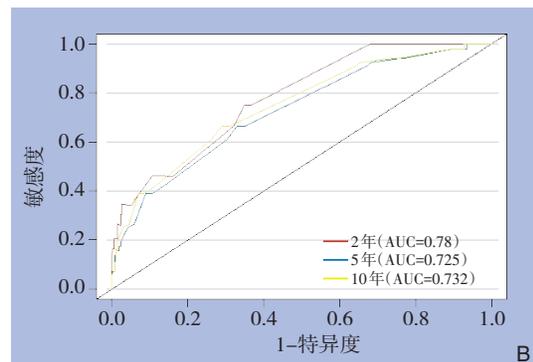
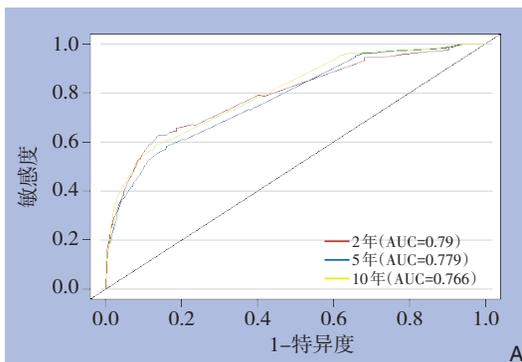


图5 MTC患者生存列线图ROC曲线 A: 训练集的ROC曲线; B: 验证集的ROC曲线

Figure 5 ROC curves of the survival nomogram for MTC patients A: ROC curve of the training set; B: ROC curve of the validation set

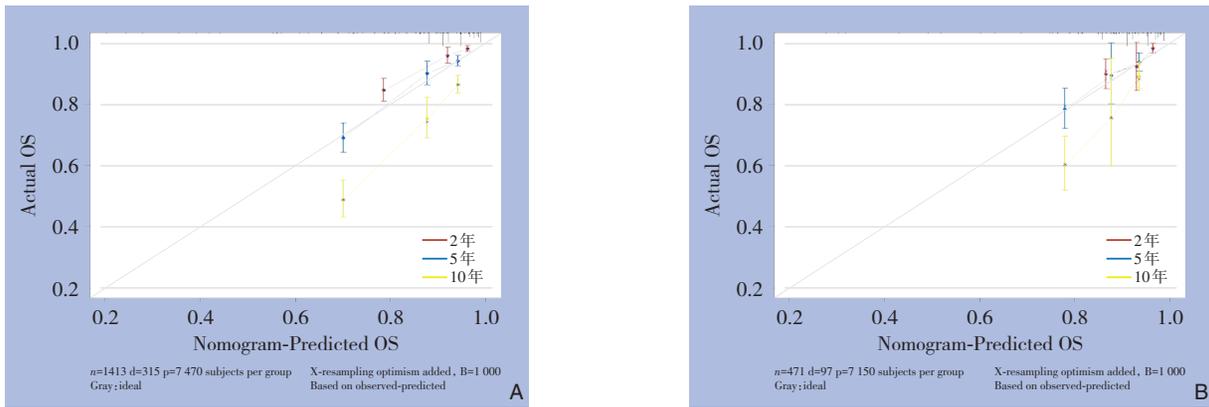


图 6 MTC 患者生存列线图校准曲线 A: 训练集的校准曲线; B: 验证集的校准曲线

Figure 6 Calibration curves of the survival nomogram for MTC patients A: Calibration curve of the training set; B: Calibration curve of the validation set

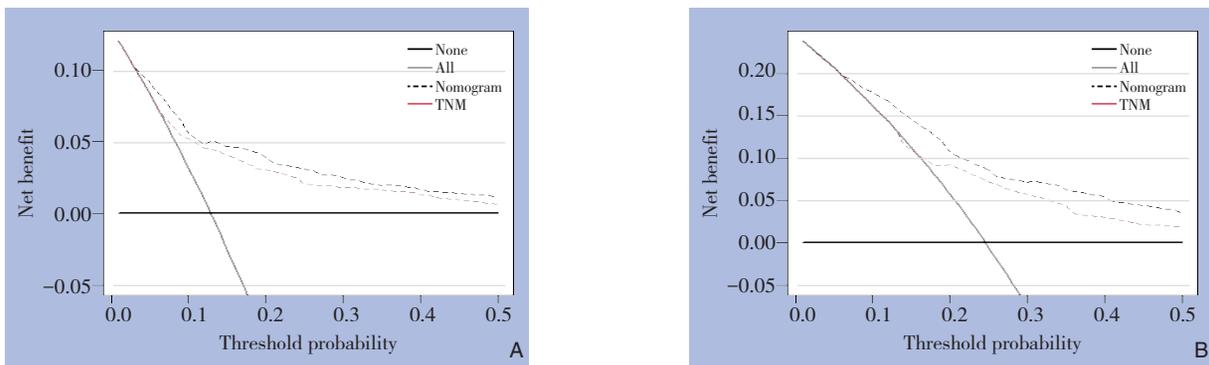


图 7 列线图和 TNM 分期预测 OS 的 DCA 比较 A: 5 年 OS; B: 10 年 OS

Figure 7 Comparison of decision curve analysis between the nomogram and TNM staging for OS prediction A: 5-year OS; B: 10-year OS

3 讨论

MTC 占全球甲状腺癌的 3%~5%，在过去几十年，因为分化型甲状腺癌的发病率显著增加，MTC 的比例相对下降到 1%~2%^[12]。超过 50% 的 MTC 患者在术后 10 年内复发，并且 10% 的患者发生远处转移^[13]，而分期越晚患者预后越差，肿瘤局限于腺体的患者 10 年生存率为 95.6%，当存在颈部淋巴结转移时，10 年生存率降至 75.5%；远处转移的患者预后最差，只有 40% 的患者可以存活 10 年^[14]。既往有研究显示年龄 >65 岁的患者生存率下降，死亡风险每增加 1 年增加 5.2%^[4]，男性是甲状腺癌预后不良的因素之一^[15-16]。本研究结果显示性别、年龄、是否远处转移、肿瘤是否侵犯甲状腺被膜、是否甲状腺全切手术是影响其预后的独立因素，伴远处转移的 MTC 患者预后更差，这与 Chen 等^[17-18]的研究结果一致。同时肿瘤侵犯甲状腺被膜生存率明显降低，这与 Contarino 等^[19]的研究结果基本一致。

手术治疗是 MTC 患者的主要治疗方式，对于

局限性、偶发的 MTC 是否需甲状腺全切除术尚有争议。Memeh 等^[20]研究结果显示，对于局限性 MTC 诊断年龄 >18 岁的患者行甲状腺腺叶切除术和全切除术生存差异无统计学意义，对于局限的无远处转移的偶发成人 MTC，如果术后血清降钙素水平无明显升高，癌基因 *RET* 的基因突变为阴性，则可能不需要立即完成甲状腺切除术，可密切随访复查。同样的 Yang 等^[21]的研究结果显示，对于年龄 <60 岁 MTC 患者行甲状腺全切除术预后优于腺叶切除者，而年龄 >60 岁 MTC 患者两种手术方式对预后的影响差异无统计学意义，他们推荐对于 I 期 MTC 患者，年龄 <60 岁推荐行甲状腺全切除术，而对于 60 岁以上患者腺叶切除较全切除术可能更好。本研究结果显示，甲状腺全切除术是影响患者预后的独立因素，针对 MTC 患者行甲状腺全切除术预后更佳。这与他们的结果不一致，可能是因为本研究纳入了所有的 MTC 手术患者，且他们的研究主要是针对早期的局限性的 MTC 患者。笔者建议对于临床工作中偶然发现的 MTC 患者是否需补行

甲状腺全切除术,可以根据患者的年龄、身体状况、降钙素及基因检测进行综合评估。

由于MTC起源于不摄取碘的C细胞,所以认为¹³¹I的治疗毫无意义,且考虑¹³¹I治疗的副作用,所以国内外指南并不推荐MTC患者¹³¹I治疗。既往有研究认为术后¹³¹I治疗可以通过摄碘的甲状腺组织对MTC细胞达到间接辐射作用,或通过消除残余的甲状腺组织来减少肿瘤复发^[22]。但近期研究已证实放射性碘治疗对MTC不敏感,除非MTC患者伴有乳头状或滤泡状癌的组织学亚型^[23],ATA指南^[24]也指出MTC不伴有上皮来源的分化型甲状腺不推荐使用¹³¹I治疗。本研究纳入的放疗因素中含¹³¹I治疗,因无法筛选具体哪些病例为¹³¹I治疗病例,考虑指南不推荐单纯MTC行¹³¹I治疗,故本研究未将放疗纳入列线图的构建。

本研究基于以上影响MTC患者术后生存的因素构建了MTC术后生存列线图,结果显示其中年龄对患者预后影响最大,其次是否远处转移、甲状腺被膜受侵犯等。由C-index、ROC曲线和校准曲线验证,其结果都显示该模型预测MTC患者生存的准确性。本研究中列线图的5、10年DCA较传统TNM分期均显示出更大的获益,与TNM分期相比,该模型纳入了更多影响患者预后的临床病理因素,能够对MTC术后患者预后进行更准确的评估和判断。因此除了TNM分期外,该列线图同样适用于临床工作,可以辅助对MTC患者作出更精准的预测。

相对既往的研究,本研究的优势在于纳入病例数更多,观察和随访时间较长,第一次将是否行甲状腺全切除纳入,且变量在临床数据中很容易获得。列线图在预测术后患者的生存率方面表现良好,其预测结果得到了C-index和校准曲线的支持。且DCA显示相比传统TNM分期预测准确率更高,可以作为评估MTC患者生存率的预测工具,也可以为术后患者的治疗方案提供参考。

同其他大型数据库研究相似,本研究也存在一定局限性。降钙素和癌胚抗原是可靠的MTC诊断标志物,是其预后的良好指标,基础降钙素与肿瘤负荷相关,术前检查降钙素、癌胚抗原可能有助于评估MTC的预后^[25-27],降钙素阴性MTC患者预后更好^[28-29]。因SEER数据库降钙素、癌胚抗原指标的缺乏本研究未将其纳入分析。同时淋巴结转移数量和位置可能影响MTC预后^[5],但SEER数据库并未对淋巴结进行具体分区,所以我们不能分析对进行中央区、颈侧区淋巴结清扫是否会对

预后造成影响。另外本研究未纳入家族史、患者放射史、*RET*基因突变检查等可能对预后产生影响的因素^[30-31],且本研究列线图未经过来源于其他中心的数据集进行外部验证。笔者希望将来能有收集国内人群的数据集对MTC进行更好的分析、评估。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:郭瑶负责文题设计、文章数据下载整理、分析,论文撰写及修改;袁智英负责选题的讨论、论文数据分析整理;但家强负责数据下载整理及论文修改审核。

参考文献

- [1] Cao W, Chen HD, Yu YW, et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2021, 134(7): 783-791. doi: 10.1097/CM9.0000000000001474.
- [2] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer Statistics, 2021[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(1):7-33. doi: 10.3322/caac.21654.
- [3] 张新洲,刘劲松,许娴,等. 2005—2016年中国甲状腺癌发病和死亡趋势分析[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2022, 29(24):1725-1733. doi: 10.16073/j.cnki.cjcp.2022.24.02.
Zhang XZ, Liu JS, Xu X, et al. Trends of thyroid cancer incidence and mortality in China from 2005 to 2016[J]. *Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment*, 2022, 29(24): 1725-1733. doi: 10.16073/j.cnki.cjcp.2022.24.02.
- [4] Roman S, Lin R, Sosa JA. Prognosis of medullary thyroid carcinoma: demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1252 cases[J]. *Cancer*, 2006, 107(9):2134-2142. doi: 10.1002/cncr.22244.
- [5] Moses LE, Oliver JR, Rotsides JM, et al. Nodal disease burden and outcome of medullary thyroid carcinoma[J]. *Head Neck*, 2021, 43(2):577-584. doi: 10.1002/hed.26511.
- [6] Jayasinghe R, Basnayake O, Jayarajah U, et al. Management of medullary carcinoma of the thyroid: a review[J]. *J Int Med Res*, 2022, 50(7):3000605221110698. doi: 10.1177/03000605221110698.
- [7] Enewold L, Parsons H, Zhao L, et al. Updated Overview of the SEER-Medicare Data: Enhanced Content and Applications[J]. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 2020, 2020(55): 3-13. doi: 10.1093/jncimonographs/lgz029.
- [8] Iasonos A, Schrag D, Raj GV, et al. How to build and interpret a nomogram for cancer prognosis[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(8):1364-1370. doi: 10.1200/JCO.2007.12.9791.
- [9] Fang C, Wang W, Feng XY, et al. Nomogram individually predicts the overall survival of patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms[J]. *Br J Cancer*, 2017, 117(10): 1544-1550. doi: 10.1038/bjc.2017.315.

- [10] Song W, Lv CG, Miao DL, et al. Development and validation of a nomogram for predicting survival in patients with gastrointestinal stromal tumours[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2018, 44(10): 1657–1665. doi: [10.1016/j.ejso.2018.07.004](https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.07.004).
- [11] Dai DJ, Jin HC, Wang X. Nomogram for predicting survival in triple-negative breast cancer patients with histology of infiltrating duct carcinoma: a population-based study[J]. *Am J Cancer Res*, 2018, 8(8):1576–1585.
- [12] Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma[J]. *Thyroid*, 2015, 25(6): 567–610. doi: [10.1089/thy.2014.0335](https://doi.org/10.1089/thy.2014.0335).
- [13] Ho AS, Wang L, Palmer FL, et al. Postoperative nomogram for predicting cancer-specific mortality in medullary thyroid cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(8): 2700–2706. doi: [10.1245/s10434-014-4208-2](https://doi.org/10.1245/s10434-014-4208-2).
- [14] Randle RW, Balentine CJ, Levenson GE, et al. Trends in the presentation, treatment, and survival of patients with medullary thyroid cancer over the past 30 years[J]. *Surgery*, 2017, 161(1):137–146. doi: [10.1016/j.surg.2016.04.053](https://doi.org/10.1016/j.surg.2016.04.053).
- [15] Ding JH, Wu WZ, Fang JJ, et al. Male sex is associated with aggressive behaviour and poor prognosis in Chinese papillary thyroid carcinoma[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 4141. doi: [10.1038/s41598-020-60199-9](https://doi.org/10.1038/s41598-020-60199-9).
- [16] Jung CK, Lee S, Bae JS, et al. Late-onset distant metastases confer poor prognosis in patients with well-differentiated thyroid cancer[J]. *Gland Surg*, 2020, 9(5): 1857–1866. doi: [10.21037/gs-20-416](https://doi.org/10.21037/gs-20-416).
- [17] Chen L, Wang YZ, Zhao K, et al. Postoperative nomogram for predicting cancer-specific and overall survival among patients with medullary thyroid cancer[J]. *Int J Endocrinol*, 2020, 2020:8888677. doi: [10.1155/2020/8888677](https://doi.org/10.1155/2020/8888677).
- [18] 高其元, 张亚猛, 肖成, 等. 甲状腺髓样癌患者术后生存及预后因素分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2018, 27(11): 1377–1386. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.2018.11.003](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2018.11.003).
Gao QY, Zhang YM, Xiao C, et al. Analysis of postoperative survival and prognostic factors for patients with medullary thyroid carcinoma[J]. *China Journal of General Surgery*, 2018, 27(11): 1377–1386. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.2018.11.003](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2018.11.003).
- [19] Contarino A, Dolci A, Maggioni M, et al. Is encapsulated medullary thyroid carcinoma associated with a better prognosis? A case series and a review of the literature[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13:866572. doi: [10.3389/fendo.2022.866572](https://doi.org/10.3389/fendo.2022.866572).
- [20] Memeh K, Ruhle B, Alsafran S, et al. Total Thyroidectomy vs Thyroid Lobectomy for Localized Papillary Thyroid Cancer in Children: A Propensity-Matched Survival Analysis[J]. *J Am Coll Surg*, 2021, 233(1):39–49. doi: [10.1016/j.jamcollsurg.2021.03.025](https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2021.03.025).
- [21] Yang B, Niu G, Li X, et al. Lobectomy may be more appropriate for patients with early-stage medullary thyroid cancer older than 60 years old[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13:1015319. doi: [10.3389/fendo.2022.1015319](https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1015319).
- [22] Deftos LJ, Stein MF. Radioiodine as an adjunct to the surgical treatment of medullary thyroid carcinoma[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1980, 50(5):967–968. doi: [10.1210/jcem-50-5-967](https://doi.org/10.1210/jcem-50-5-967).
- [23] Ukkat J, Gimm O, Brauckhoff M, et al. Single center experience in primary surgery for medullary thyroid carcinoma[J]. *World J Surg*, 2004, 28(12):1271–1274. doi: [10.1007/s00268-004-7608-9](https://doi.org/10.1007/s00268-004-7608-9).
- [24] Haugen BR. 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. doi: [10.1002/cncr.30360](https://doi.org/10.1002/cncr.30360).
- [25] Passos I, Stefanidou E, Meditskou-Eythymiadou S, et al. A review of the significance in measuring preoperative and postoperative carcinoembryonic antigen (CEA) values in patients with medullary thyroid carcinoma (MTC)[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2021, 57(6):609. doi: [10.3390/medicina57060609](https://doi.org/10.3390/medicina57060609).
- [26] Saltiki K, Rentziou G, Stamatelopoulos K, et al. Small medullary thyroid carcinoma: post-operative calcitonin rather than tumour size predicts disease persistence and progression[J]. *Eur J Endocrinol*, 2014, 171(1):117–126. doi: [10.1530/EJE-14-0076](https://doi.org/10.1530/EJE-14-0076).
- [27] Torresan F, Mian C, Cavedon E, et al. Cure and survival of sporadic medullary thyroid carcinoma following systematic preoperative calcitonin screening[J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2019, 404(4):411–419. doi: [10.1007/s00423-019-01764-3](https://doi.org/10.1007/s00423-019-01764-3).
- [28] Yue W, Zhang Y. Oncologic outcomes of calcitonin-negative medullary thyroid carcinoma[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13:1025629. doi: [10.3389/fendo.2022.1025629](https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1025629).
- [29] 陈国, 韩鹏黎, 李明闯, 等. 癌胚抗原水平与甲状腺髓样癌的相关性分析[J]. *实用医药杂志*, 2020, 37(12): 1079–1081. doi: [10.14172/j.issn1671-4008.2020.12.007](https://doi.org/10.14172/j.issn1671-4008.2020.12.007).
Chen G, Han PL, Li MC, et al. Correlation analysis between carcinoembryonic antigen level and medullary thyroid carcinoma[J]. *Practical Journal of Medicine & Pharmacy*, 2020, 37(12):1079–1081. doi: [10.14172/j.issn1671-4008.2020.12.007](https://doi.org/10.14172/j.issn1671-4008.2020.12.007).
- [30] Milicevic S, Krajc M, Blatnik A, et al. Medullary thyroid carcinoma and associated endocrinopathies in Slovenia from 1995 to 2021[J]. *Life (Basel)*, 2022, 12(7): 1091. doi: [10.3390/life12071091](https://doi.org/10.3390/life12071091).
- [31] Kaliszewski K, Ludwig M, Ludwig B, et al. Update on the diagnosis and management of medullary thyroid cancer: what has changed in recent years? [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(15):3643. doi: [10.3390/cancers14153643](https://doi.org/10.3390/cancers14153643).

(本文编辑 熊杨)

本文引用格式: 郭瑶, 但家强, 袁智英. 甲状腺髓样癌术后生存影响因素分析及列线图构建[J]. *中国普通外科杂志*, 2023, 32(5):698–706. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.2023.05.009](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2023.05.009)

Cite this article as: Guo Y, Dan JQ, Yuan ZY. Analysis of prognostic factors and nomogram construction for postoperative survival of medullary thyroid carcinoma[J]. *Chin J Gen Surg*, 2023, 32(5):698–706. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.2023.05.009](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2023.05.009)