

# 分化型甲状腺癌肺转移危险因素研究

陈博文 马温惠 杨治平 余锋 汪静

空军军医大学第一附属医院核医学科, 西安 710032

通信作者: 汪静, Email: 13909245902@163.com

**【摘要】** 目的 探讨分化型甲状腺癌(DTC)肺转移危险因素, 预测肺转移的发生及早期诊断肺转移。方法 回顾性分析空军军医大学第一附属医院 2013 年 4 月至 2023 年 5 月间接受<sup>131</sup>I 治疗的 442 例 DTC 患者[男 145 例、女 297 例, 年龄(41.6±13.1)岁], 根据病理或临床、影像及实验室检查结果将患者分为肺转移组(124 例)和非肺转移组(318 例)。采用随机抽样法将患者按 7:3 分为训练集( $n=309$ )和验证集( $n=133$ )。采用 $\chi^2$  检验、Mann-Whitney  $U$  检验比较 2 组患者的临床资料, 采用多因素 logistic 回归分析影响肺转移的因素, 采用 ROC 曲线评价模型预测能力。结果 2 组患者在性别、原发肿瘤类型、多灶性、甲状腺外组织侵犯、手术次数、<sup>131</sup>I 治疗前甲状腺球蛋白(Tg)值、肿瘤最大径、淋巴细胞绝对值、中性粒细胞绝对值、B-Raf 原癌基因丝/苏氨酸蛋白激酶(BRAF)<sup>V600E</sup> 突变方面差异有统计学意义( $\chi^2$  值: 7.72~107.77,  $z$  值: -6.50~-2.44, 均  $P<0.05$ )。多因素 logistic 回归分析示多灶性[比值比(odds ratio, OR) = 5.646, 95% CI: 1.763~18.089,  $P=0.004$ ]、BRAF<sup>V600E</sup> 突变(OR = 0.184, 95% CI: 0.062~0.543,  $P=0.002$ )、<sup>131</sup>I 治疗前 Tg 值(OR = 1.015, 95% CI: 1.004~1.025,  $P=0.005$ )、淋巴细胞绝对值(OR = 0.395, 95% CI: 0.166~0.940,  $P=0.036$ )及肿瘤最大径(OR = 1.932, 95% CI: 1.207~3.093,  $P=0.006$ )为影响肺转移的独立因素。列线图预测模型在训练集和验证集的 AUC 分别为 0.899 和 0.889。结论 原发肿瘤越大、多灶、BRAF<sup>V600E</sup> 基因未突变、<sup>131</sup>I 治疗前高 Tg 值、淋巴细胞绝对值偏低可能被视为 DTC 患者肺转移的危险因素。

**【关键词】** 甲状腺肿瘤; 肿瘤转移; 肺; 危险因素; 预测

基金项目: 国家自然科学基金(92259304); 陕西省自然科学基金(2023-JC-YB-757)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20230911-00045

## Risk factors for lung metastasis of differentiated thyroid cancer

Chen Bowen, Ma Wenhui, Yang Zhiping, Yu Feng, Wang Jing

Department of Nuclear Medicine, the First Affiliated Hospital of the Air Force Medical University, Xi'an 710032, China

Corresponding author: Wang Jing, Email: 13909245902@163.com

**【Abstract】** **Objective** To investigate the risk factors for lung metastasis from differentiated thyroid cancer (DTC), predict the occurrence of lung metastasis, and diagnose lung metastasis early. **Methods** From April 2013 to May 2023, 442 DTC patients (145 males, 297 females; age (41.6±13.1) years) who received <sup>131</sup>I treatment in the First Affiliated Hospital of the Air Force Medical University were retrospectively analyzed. All patients were divided into lung metastasis group ( $n=124$ ) and non-lung metastasis group ( $n=318$ ) according to pathology or clinical, imaging and laboratory test results. Patients were randomly divided into training set ( $n=309$ ) and validation set ( $n=133$ ) at the ratio of 7:3. The differences of clinical data between the two groups were compared by  $\chi^2$  test and Mann-Whitney  $U$  test. Factors affecting lung metastasis were analyzed by multivariate logistic regression analysis. ROC curve analysis was used to evaluate the predictive ability of the model. **Results** The differences of sex, primary tumor type, multifocal, extra thyroid tissue invasion, number of operations, thyroglobulin (Tg) level before <sup>131</sup>I treatment, maximum diameter of primary lesion, lymphocyte absolute value, neutrophil absolute value and B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase (BRAF)<sup>V600E</sup> mutation between the two groups were statistically significant ( $\chi^2$  values: 7.72-107.77,  $z$  values: from -6.50 to -2.44, all  $P<0.05$ ). Multivariate logistic regression analysis showed that multifocal (odds ratio (OR) = 5.646, 95% CI: 1.763-18.089,  $P=0.004$ ), BRAF<sup>V600E</sup> mutation (OR = 0.184, 95% CI: 0.062-0.543,  $P=0.002$ ), Tg level before <sup>131</sup>I treatment (OR = 1.015, 95% CI: 1.004-1.025,  $P=0.005$ ), lymphocyte absolute value (OR = 0.395, 95% CI: 0.166-0.940,  $P=0.036$ ) and maximum diameter of primary lesion (OR = 1.932, 95% CI: 1.207-3.093,  $P=0.006$ ) were independent factors affecting lung metastasis. The AUCs of the training set and validation set obtained by the nomogram prognostic model were 0.899 and 0.889, respectively. **Conclusion** Large primary tumor, multiple focus, non-mutated BRAF<sup>V600E</sup> gene, high Tg level before <sup>131</sup>I treatment and low lymphocyte absolute value may be considered as risk factors for lung metastasis of DTC.

**[Key words]** Thyroid neoplasms; Neoplasm metastasis; Lung; Risk factors; Forecasting

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (92259304); Natural Science Foundation of Shaanxi Province (2023-JC-YB-757)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20230911-00045

近年来甲状腺癌的发病率迅速上升,其中 74%~85% 为分化良好的甲状腺乳头状癌(papillary thyroid cancer, PTC)<sup>[1]</sup>,其预后良好,10 年生存率为 95%<sup>[2]</sup>,但如果患者发生肺转移,10 年生存率仅为 70%<sup>[3]</sup>,甚至有部分患者会因为甲状腺癌的发展而死亡。越早诊断甲状腺癌肺转移并及时治疗,往往疗效越好,完全缓解率越高。明确甲状腺癌肺转移的高危因素,及早诊断出可能发生肺转移的患者,对后续的治疗剂量与治疗有着极为关键的作用。临床上可以通过患者的临床指标来预测患者发生肺转移的概率,并对高危患者进行评估与后续治疗。本研究将探讨分化型甲状腺癌(differentiated thyroid cancer, DTC)肺转移危险因素,为预测肺转移的发生及早期诊断肺转移提供有价值的参考。

## 资料与方法

1. 一般资料。回顾性纳入空军军医大学第一附属医院核医学科 2013 年 4 月至 2023 年 5 月间接受<sup>131</sup>I 治疗的 442 例 DTC 患者,其中男 145 例、女 297 例,年龄(41.6±13.1)岁。纳入标准:(1)所有患者行甲状腺全切或近全切及颈部淋巴结清扫术;(2)手术后病理诊断为 DTC;(3)通过临床、影像及实验室检查确诊为肺转移的患者(伴或不伴淋巴结转移);(4)患者的临床资料齐全。排除标准:(1)病理诊断不明确的患者;(2)肺部转移灶来源于非甲状腺组织;(3)患者临床资料不完善;(4)未接受定期随访的患者;(5)有非肺部其他部位远处转移的患者。符合下列条件之一者,诊断为肺转移:(1)经病理检测证实;(2)胸部 X 线或 CT 显示有结节(或无结节),<sup>131</sup>I 全身及 SPECT/CT 断层显像提示肺部<sup>131</sup>I 摄取阳性,无论血清甲状腺球蛋白(thyroglobulin, Tg)水平如何;(3)胸部 X 线或 CT 显示有结节,<sup>131</sup>I 全身及 SPECT/CT 断层显像提示肺部<sup>131</sup>I 摄取阴性,血清 Tg 水平或 Tg 抗体(Tg antibody, TgAb)水平升高。442 例中共有 124 例患者诊断为肺转移,其中病理诊断 13 例,临床检查和影像学诊断 111 例。本研究符合《赫尔辛基宣言》的原则,且已通过空军军医大学第一附属医院伦理委员会批准(批件号:KY20232229-C-1 号)。

2. 血液学指标检测。患者<sup>131</sup>I 治疗前 3~4 周停

服左甲状腺素片(L-thyroxine, L-T<sub>4</sub>)并严格低碘饮食。治疗前常规检测促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT<sub>3</sub>)、游离甲状腺素(free thyroxine, FT<sub>4</sub>)、Tg、TgAb 水平,要求 TSH>30 mU/L;另行颈部超声及胸部 CT 检查。TgAb<115 kU/L 视为阴性,本研究排除 TgAb 阳性者。TSH 测定采用德国 Roche Cobas e601 全自动电化学发光免疫分析仪,正常参考值范围为 0.27~4.20 mU/L。

3. 统计学处理。采用 IBM SPSS 23.0 软件处理数据,符合正态分布的定量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,不符合正态分布的定量资料用  $M(Q_1, Q_3)$  表示,组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验;定性资料以频数(百分比)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。对患者临床病理特征及细胞免疫指标行单因素 logistic 分析,再将有意义的因素行多因素 logistic 回归分析。通过 ROC 曲线分析预测肺转移诊断效能。使用 R 软件(4.1.0 版)构建预测模型来评估肺转移风险,并根据随机抽样法将 442 例患者按 7:3 分为训练集(309 例)和验证集(133 例);使用 calibrate curve、decision curve 函数勾画校准曲线、决策曲线分析(decision curve analysis, DCA)图,pROC 包进行 ROC 曲线分析。 $P<0.05$  被认为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 肺转移和非肺转移组患者的临床病理特征比较(表 1)。2 组在性别、原发肿瘤类型、多灶性、甲状腺外组织侵犯、手术次数、<sup>131</sup>I 治疗前 Tg 值、肿瘤最大径、淋巴细胞绝对值、中性粒细胞绝对值、B-Raf 原癌基因丝/苏氨酸蛋白激酶(B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase, BRAF)<sup>V600E</sup> 突变方面差异有统计学意义( $\chi^2$  值:7.72~107.77, *z* 值:-6.50~-2.44, 均  $P<0.05$ )。多因素 logistic 回归分析示,多灶性[比值比(odds ratio, OR)=5.646, 95% CI: 1.763~18.089,  $P=0.004$ ]、BRAF<sup>V600E</sup> 突变(OR=0.184, 95% CI: 0.062~0.543,  $P=0.002$ )、<sup>131</sup>I 治疗前 Tg 值(OR=1.015, 95% CI: 1.004~1.025,  $P=0.005$ )、淋巴细胞绝对值(OR=0.395, 95% CI: 0.166~0.940,  $P=0.036$ )及肿瘤最大径(OR=1.932, 95% CI: 1.207~3.093,  $P=0.006$ )为影响肺转移的独立因素。当 Tg

以 71.31  $\mu\text{g/L}$  为最佳界值预测肺转移时, AUC 为 0.642, 灵敏度为 38% (47/124), 特异性为 96% (305/318)。

2. 预测模型及列线图。基于多因素 logistic 回归分析结果, 建立预测肺转移模型:  $\ln[p/(1-p)] = 22.545 + 0.659 \times \text{肿瘤最大径} + 0.015 \times \text{Tg} + 1.731 \times \text{多灶性} - 0.929 \times \text{淋巴细胞绝对值} - 1.693 \times \text{BRAF}^{\text{V600E}}$  基因。该模型预测 DTC 患者肺转移的列线图见图 1, 预测概率可以通过将列线图的点数表上读取的每个因素的分数相加来快速获得, 并进行 Bootstrap 内部验证, 得出校准曲线和 DCA 图; 校准曲线 (图 2A) 表明模型校准良好, DCA (图 2B) 表明该模型对患者进行干预有着正向收益。ROC 曲线分析 (图 3) 示, 该预测模型具有良好识别肺转移的能力, 训练集 AUC 为 0.899, 灵敏度为 74% (229/309), 特异性为 93% (287/309); 验证集 AUC 为 0.889, 灵敏度为 70%

(93/133), 特异性为 100% (133/133)。

### 讨 论

近年来, DTC 肺转移的患者逐年增加, 尽管该类患者经过国际公认的 DTC 规范化治疗 (手术 +  $^{131}\text{I}$  治疗 + TSH 抑制治疗), 但患者的 10 年生存率依旧较低<sup>[4]</sup>。DTC 肺转移患者, 特别是放射性碘难治性 DTC (radioiodine-refractory DTC, RAIR-DTC) 患者的治疗仍然是临床治疗中的难点, 早期发现肺转移对改善 RAIR-DTC 患者预后具有重要意义。

$^{131}\text{I}$  治疗前 Tg 值对于是否存在远处转移有着重要预测价值<sup>[5]</sup>。根据 Couto 等<sup>[6]</sup>的报道,  $^{131}\text{I}$  治疗前 Tg 临界值为 117.5  $\mu\text{g/L}$ , 阴性预测值为 93.7%, 可以可靠地排除 DTC 患者远处转移。在剔除 TgAb 阳性的前提下 (阳性 TgAb 会干扰 Tg 测量并降低 Tg 水平的可靠性<sup>[7]</sup>), 本研究发现 Tg > 71.31  $\mu\text{g/L}$  对预测肺转移的灵敏度为 38%, 特异性为 96%, 可有

表 1 不同组分化型甲状腺癌患者一般临床资料比较

组别	例数	性别 (例)		原发肿瘤类型 (例)		年龄 (例)		甲状腺外组织侵犯 (例)		多灶性 (例)	
		男	女	乳头状癌	滤泡状癌	≥55 岁	<55 岁	是	否	是	否
肺转移组	124	53	71	112	12	28	96	80	44	93	31
非肺转移组	318	92	226	314	4	49	269	47	271	161	157
检验值		7.72		15.79		3.19		107.77		21.68	
P 值		0.005		<0.001		0.074		<0.001		<0.001	

组别	例数	手术次数 (例)		$^{131}\text{I}$ 治疗前 Tg 值	肿瘤最大径	淋巴细胞绝对值
		1 次	2 次	[ $\mu\text{g/L}; M(Q_1, Q_3)$ ]	[cm; $M(Q_1, Q_3)$ ]	[ $\times 10^9/\text{L}; M(Q_1, Q_3)$ ]
肺转移组	124	98	26	17.89 (0.60, 307.65)	2.20 (1.50, 3.00)	1.67 (1.39, 2.10)
非肺转移组	318	304	14	2.95 (0.30, 12.45)	1.35 (1.00, 2.00)	2.04 (1.62, 2.46)
检验值		29.74		-4.01 <sup>a</sup>	-6.50 <sup>a</sup>	-4.32 <sup>a</sup>
P 值		<0.001		<0.001	<0.001	<0.001

组别	例数	单核细胞绝对值	中性粒细胞绝对值	淋巴结转移比率	BRAF <sup>V600E</sup> 基因类型 (例) <sup>b</sup>	
		[ $\times 10^9/\text{L}; M(Q_1, Q_3)$ ]	[ $\times 10^9/\text{L}; M(Q_1, Q_3)$ ]	[ $M(Q_1, Q_3)$ ]	突变型	野生型
肺转移组	124	0.29 (0.23, 0.35)	3.25 (2.82, 3.92)	0.43 (0.25, 0.67)	24	42
非肺转移组	318	0.28 (0.23, 0.35)	3.74 (2.89, 4.57)	0.38 (0.24, 0.60)	53	10
检验值		-0.61 <sup>a</sup>	-2.44 <sup>a</sup>	-1.67 <sup>a</sup>	30.56	
P 值		0.543	0.015	0.095	<0.001	

注: <sup>a</sup> 为 z 值, 余检验值为  $\chi^2$  值; <sup>b</sup> 肺转移组和非肺转移组分别有 66 和 63 例患者进行 B-Raf 原癌基因丝/苏氨酸蛋白激酶 (BRAF)<sup>V600E</sup> 基因检测; Tg 为甲状腺球蛋白

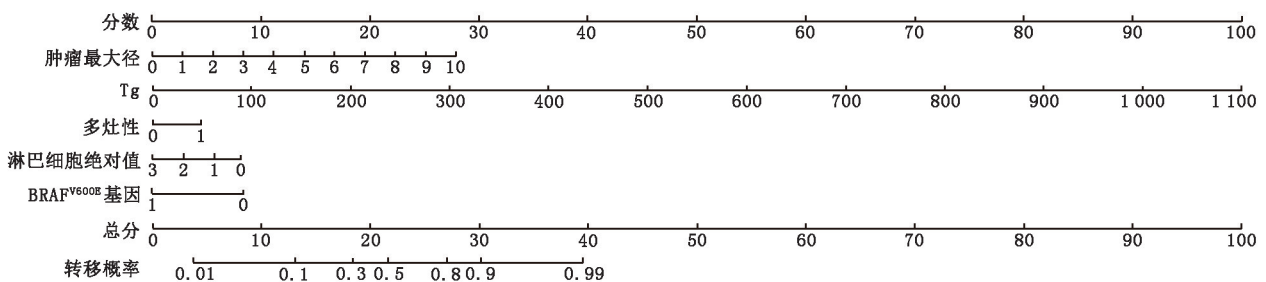


图 1 预测分化型甲状腺癌 (DTC) 患者肺转移的列线图。BRAF 为 B-Raf 原癌基因丝/苏氨酸蛋白激酶, Tg 为甲状腺球蛋白



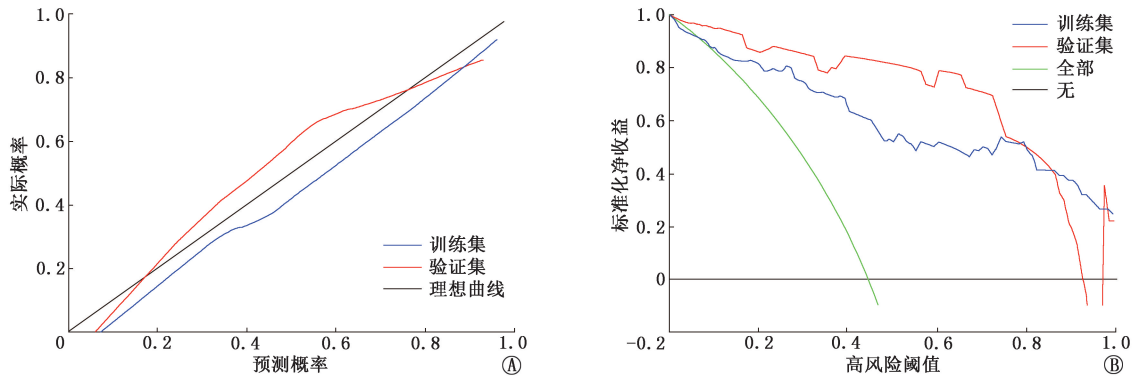


图 2 列线图模型预测分化型甲状腺癌(DTC)患者肺转移的校准曲线(A)和决策曲线分析(DCA)图(B)。训练集 309 例,验证集 133 例;“全部”表示假设所有患者肺转移,“无”表示假设所有患者没有肺转移

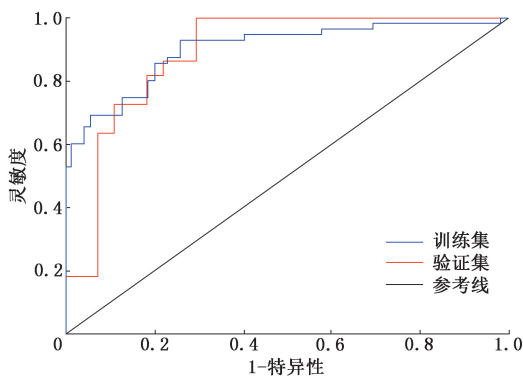


图 3 列线图预测模型在训练集(n=309)和验证集(n=133)中预测 DTC 患者肺转移的 ROC 曲线图

效判断肺转移,但 Tg 的灵敏度较差,低于该界值的患者要结合临床其他指标。

肿瘤大小是 TNM 分期以及其他分期系统中的一个重要因素。有研究认为 4 cm 是肿瘤肺转移的阈值<sup>[8]</sup>,同时 T<sub>4</sub> 期肿瘤发生肺转移的概率极高<sup>[9]</sup>。本研究结果显示,肺转移患者肿瘤最大径中位数为 2.20 cm,非肺转移组肿瘤最大径中位数仅为 1.35 cm。在 PTC 中检测到多灶是一种常见事件,发生在大约 20%~30% 的 PTC 中<sup>[10]</sup>。本研究中 57.5% (254/442) 的患者检测到多灶,多因素 logistic 回归分析示多灶性是影响肺转移的独立因素。根据既往大数据研究,BRAF<sup>V600E</sup> 突变是危险因素<sup>[11]</sup>,但是也有研究认为 BRAF<sup>V600E</sup> 突变并不会增加肺转移的风险<sup>[12-13]</sup>,与本研究结论相符。在纳入患者血常规进行多因素分析时,发现淋巴细胞绝对值是影响肺转移的独立因素,而血常规可以间接反映患者免疫力情况,考虑发生肺转移患者的免疫力较没有发生肺转移患者的差,因此导致淋巴细胞绝对值偏低而单核细胞绝对值偏高<sup>[14]</sup>。

颈部淋巴结转移与肺转移之间的关系复杂并且

不明确。淋巴结转移比率不受颈部淋巴结清扫范围和病理检查结果的影响,可更准确地反映淋巴结的负荷状态<sup>[15]</sup>。有研究表明,N1b 分期随着淋巴结转移比率的提高显著增加肺转移的风险,相比之下 N1a 分期不会增加患者肺转移的风险<sup>[16]</sup>。本研究显示淋巴结转移比率与肺转移无关;大样本量研究认为只有结合淋巴结转移个数、淋巴结转移比率以及 N 分期多个淋巴结相关指标才能更好预测肺转移<sup>[17]</sup>。甲状腺滤泡状癌主要通过血行转移,更加容易转移到远处组织,但因本研究中甲状腺滤泡状癌例数较少,多因素分析中并没有得到相应结论。有研究认为外科首次治疗术式对于甲状腺癌的复发和预后是非常重要的影响因素,对于肿瘤病灶 ≥ 1 cm 或 < 1 cm 但合并包膜外侵犯或淋巴结转移或远处转移的患者应行甲状腺全切术,首次术式不当可能引起 PTC 复发及转移概率明显增高<sup>[18]</sup>。根据《甲状腺癌诊疗指南(2022 年版)》<sup>[19]</sup>,行<sup>131</sup>I 治疗患者首次手术多行甲状腺全切术,手术次数对肺转移影响趋于减弱。根据 Meta 分析,男性转移率是女性的 2 倍,年龄大于 45 岁风险显著增加<sup>[16,20]</sup>;本研究多因素 logistic 回归分析显示年龄、性别不是影响肺转移的独立因素,可能是单中心数据具有偏倚的原因。

患者的血常规、<sup>131</sup>I 治疗前的 Tg 值、淋巴结转移比率、甲状腺手术次数、原发肿瘤类型及最大径、是否多灶、甲状腺外组织侵犯、BRAF<sup>V600E</sup> 是否突变是临床常规需要考虑的因素,但是临床对于影响肺转移各个因素的强弱并不能很好地量化,采取列线图这种简单而有用的工具可以很好分析转移概率<sup>[21-22]</sup>。临床上可通过肿瘤的分子基因机制、患者自身免疫情况以及肿瘤侵犯情况,全面分析并采取合理诊疗策略。

本研究为单中心回顾性研究,存在没有外部验证的局限性。同时,考虑样本量较小,并没有全面纳

入患者所有指标,如肿瘤具体侵犯部位、淋巴结转移个数以及 N 分期,且仅有半数患者进行了 BRAF<sup>V600E</sup> 基因突变检测,存在选择偏倚以及抽样误差,后续仍需大样本量研究进一步验证。

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明** 陈博文:研究实施、论文撰写;杨治平、余锋:统计学分析;马温惠:研究指导、论文修改;汪静:研究指导、论文审阅、经费支持

## 参 考 文 献

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132. DOI: 10.3322/caac.21338.
- [2] Megwalu UC, Moon PK. Thyroid cancer incidence and mortality trends in the United States; 2000-2018[J]. *Thyroid*, 2022, 32(5): 560-570. DOI: 10.1089/thy.2021.0662.
- [3] Lin JD, Hsueh C, Chao TC. Long-term follow-up of the therapeutic outcomes for papillary thyroid carcinoma with distant metastasis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(26): e1063. DOI: 10.1097/MD.0000000000001063.
- [4] Cabanillas ME, Takahashi S. Managing the adverse events associated with lenvatinib therapy in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer[J]. *Semin Oncol*, 2019, 46(1): 57-64. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2018.11.004.
- [5] 李田军,林岩松,梁军,等. <sup>131</sup>I 治疗前刺激性 Tg 对乳头状甲状腺癌远处转移的预测价值[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2012, 32(3): 189-191. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2012.03.007.  
Li TJ, Lin YS, Liang J, et al. The value of pre-ablation stimulated thyroglobulin in predicting distant metastasis of papillary thyroid cancer[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2012, 32(3): 189-191. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2012.03.007.
- [6] Couto JS, Almeida MFO, Trindade VCG, et al. A cutoff thyroglobulin value suggestive of distant metastases in differentiated thyroid cancer patients[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2020, 53(11): e9781. DOI: 10.1590/1414-431X20209781.
- [7] Jo K, Lim DJ. Clinical implications of anti-thyroglobulin antibody measurement before surgery in thyroid cancer[J]. *Korean J Intern Med*, 2018, 33(6): 1050-1057. DOI: 10.3904/kjim.2018.289.
- [8] Al-Qurayshi Z, Sullivan CB, Pagedar N, et al. Prevalence and risk of metastatic thyroid cancers and management outcomes: a national perspective[J]. *Laryngoscope*, 2021, 131(1): 237-244. DOI: 10.1002/lary.28722.
- [9] Chesover AD, Vali R, Hemmati SH, et al. Lung metastasis in children with differentiated thyroid cancer: factors associated with diagnosis and outcomes of therapy[J]. *Thyroid*, 2021, 31(1): 50-60. DOI: 10.1089/thy.2020.0002.
- [10] Sapuppo G, Grasso S, Di Benedetto G, et al. Is multifocality a risk factor in low-risk papillary thyroid cancer? [J]. *Endokrynol Pol*, 2022, 73(6): 928-934. DOI: 10.5603/EP.a2022.0073.
- [11] 张晶晶,赵艳萍,肖雄,等. BRAF<sup>V600E</sup> 突变与甲状腺微小乳头状癌生物学行为关联的 Meta 分析[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2018, 38(3): 199-204. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.03.012.  
Zhang JJ, Zhao YP, Xiao X, et al. BRAF<sup>V600E</sup> mutation is correlated with the biological behaviors of papillary thyroid microcarcinoma: a Meta-analysis[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 38(3): 199-204. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.03.012.
- [12] 贾祯,闫瑞红,张长明,等. BRAF<sup>V600E</sup> 突变与不同复发风险的甲状腺乳头状癌患者术后转移的关系[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2019, 39(11): 657-660. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.11.004.  
Jia Z, Yan RH, Zhang CM, et al. Relationship between BRAF<sup>V600E</sup> mutation and metastasis after thyroidectomy in papillary thyroid carcinoma with different recurrence risk stratification [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2019, 39(11): 657-660. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.11.004.
- [13] Sun J, Zhang J, Lu J, et al. BRAF<sup>V600E</sup> and TERT promoter mutations in papillary thyroid carcinoma in Chinese patients[J]. *PLoS One*, 2016, 11(4): e0153319. DOI: 10.1371/journal.pone.0153319.
- [14] Xin-Ji Z, Yong-Gang L, Xiao-Jun S, et al. The prognostic role of neutrophils to lymphocytes ratio and platelet count in gastric cancer: a meta-analysis[J]. *Int J Surg*, 2015, 21: 84-91. DOI: 10.1016/j.ijssu.2015.07.681.
- [15] Kim J, Park J, Park H, et al. Metastatic lymph node ratio for predicting recurrence in medullary thyroid cancer [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(22): 5842. DOI: 10.3390/cancers13225842.
- [16] Vuong HG, Duong U, Pham TQ, et al. Clinicopathological risk factors for distant metastasis in differentiated thyroid carcinoma: a meta-analysis[J]. *World J Surg*, 2018, 42(4): 1005-1017. DOI: 10.1007/s00268-017-4206-1.
- [17] Wang W, Ding Y, Jiang W, et al. Can cervical lymph node metastasis increase the risk of distant metastasis in papillary thyroid carcinoma? [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 917794. DOI: 10.3389/fendo.2022.917794.
- [18] 王莎莎,林岩松,梁军,等. 甲状腺乳头状癌首次治疗术式对预后影响的分析[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2012, 19(10): 761-765. DOI: 10.16073/j.cnki.cjcept.2012.10.014.  
Wang SS, Lin YS, Liang J, et al. Initial surgical procedure impact on prognosis of papillary thyroid carcinoma[J]. *Chin J Cancer Prev Treat*, 2012, 19(10): 761-765. DOI: 10.16073/j.cnki.cjcept.2012.10.014.
- [19] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 甲状腺癌诊疗指南(2022年版)[J]. *中国实用外科杂志*, 2022, 42(12): 1343-1357, 1363. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2022.12.02. National Health Commission of the PRC (Medical Administration). Guidelines for the diagnosis and treatment of thyroid carcinoma (2022) [J]. *Chin J Pract Surg*, 2022, 42(12): 1343-1357, 1363. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2022.12.02.
- [20] Shukla N, Osazuwa-Peters N, Megwalu UC. Association between age and nodal metastasis in papillary thyroid carcinoma [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2021, 165(1): 43-49. DOI: 10.1177/0194599820966995.
- [21] Gao SJ, Jin L, Meadows HW, et al. Prediction of distant metastases after stereotactic body radiation therapy for early stage NSCLC: development and external validation of a multi-institutional model [J]. *J Thorac Oncol*, 2023, 18(3): 339-349. DOI: 10.1016/j.jtho.2022.11.007.
- [22] Chen D, Fu M, Chi L, et al. Prognostic and predictive value of a pathomics signature in gastric cancer [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 6903. DOI: 10.1038/s41467-022-34703-w.

(收稿日期:2023-09-11)