



· 专家述评与论著 ·

儿童及青少年分化型甲状腺癌远处转移的临床病理学危险因素分析

眭慧敏, 刘杰蕊, 王 瞳, 朱朝晖, 林岩松

中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院核医学科, 北京 100730

[摘要] **背景与目的:** 近年来, 儿童及青少年甲状腺癌发病率不断上升。探讨儿童及青少年分化型甲状腺癌 (children and adolescents differentiated thyroid cancer, caDTC) 远处转移的临床病理学危险因素。**方法:** 回顾性分析2007年2月—2018年10月在北京协和医院核医学科就诊的年龄<21岁的69例DTC患者, 合并远处转移的40例患者归入A组, 无远处转移的29例患者归入B组, 用 t 检验对比两组年龄, 用 χ^2 检验对比两组性别、甲状腺外侵犯、多灶及 $BRAF^{V600E}$, 用Mann-Whitney U 检验对比两组肿瘤直径、T分期、N分期、术后 ^{131}I 治疗前刺激性甲状腺球蛋白 (preablation-stimulated thyroglobulin, ps-Tg) 及甲状腺球蛋白抗体 (thyroglobulin antibody, TgAb)。通过受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线评估 ps-Tg 对远处转移的预测价值。应用多因素 logistic 回归分析确定远处转移的预测因子。**结果:** A组患者表现出更小的年龄、更易呈多灶性、更高的病理分期及更高的 ps-Tg 水平, 而两组性别、甲状腺外侵犯、肿瘤直径及 TgAb 方面差异无统计学意义。ps-Tg 与远处转移关系的 ROC 曲线的曲线下面积为 0.900。ps-Tg 最佳临界点为 102.35 ng/mL, 对应的灵敏度、特异度和阴性预测值分别为 70.0%、100.0% 和 70.7%。进一步多因素 logistic 回归分析中, 年龄和 ps-Tg 被证实是远处转移的预测因子。**结论:** 低龄、高 ps-Tg 水平及多灶性等局部侵袭特征与 caDTC 的远处转移相关, 以 102.35 ng/mL 作为 ps-Tg 的界值点对 caDTC 的远处转移具有预测价值。

[关键词] 分化型甲状腺癌; 远处转移; 儿童; 青少年

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2019.06.004

中图分类号: R736.1 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2019)06-0423-06

Clinicopathological risk factors for distant metastasis of differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents SUI Huimin, LIU Jierui, WANG Tong, ZHU Zhaohui, LIN Yansong (Department of Nuclear Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China)

Correspondence to: LIN Yansong E-mail: linyansong68@yahoo.com.cn

[Abstract] **Background and purpose:** In recent years, the incidence of the thyroid carcinoma in children and adolescents has increased significantly. This study aimed to explore the clinicopathological risk factors for children and adolescents with distant metastasis of differentiated thyroid carcinoma (caDTC). **Methods:** Totally, 69 patients with DTC (<21 years) treated in Department of Nuclear Medicine, Peking Union Medical College Hospital from Feb. 2007 to Oct. 2018 were retrospectively analyzed in this study. Patients were divided into two groups as per the presence of distant metastases or not: group A ($n=40$) and group B ($n=29$). For comparison between the two groups, t -test was used to compare the ages, χ^2 test was used to compare the gender, extrathyroidal invasion, multifocality and $BRAF^{V600E}$, while the Mann-Whitney U test was used to compare the tumor size, T stage, N stage, preablation-stimulated thyroglobulin (ps-Tg) and thyroglobulin antibody (TgAb). The receiver operating characteristic (ROC) curve was analyzed to evaluate the predictive value of ps-Tg for distant metastasis. Multivariate logistic regression analysis was used to identify predictors of distant metastasis. **Results:** Group A showed younger age at diagnosis, more likelihood of multifocality, higher

通信作者: 林岩松 E-mail: linyansong68@yahoo.com.cn

pathological stage and higher ps-Tg level, while the two groups did not differ in gender, extrathyroidal invasion, tumor size and TgAb. Area under the ROC curve was 0.900. The cut-off point of ps-Tg was 102.35 ng/mL, with a sensitivity of 70.0%, specificity of 100%, and negative predictive value of 70.7%. In further multivariate logistic regression analysis, age and ps-Tg were confirmed to be predictors of distant metastasis. **Conclusion:** Young age, high ps-Tg level, and advanced local invasion characteristics such as multifocality and higher tumor stage are associated with the distant metastasis of caDTC. With a cut-off of 102.35 ng/mL, ps-Tg holds the predictive value in identifying distant metastasis of caDTC.

[Key words] Differentiated thyroid carcinoma; Distant metastasis; Children; Adolescents

近年来, 儿童及青少年甲状腺癌发病率不断上升^[1-2], 其中约有90%为分化型甲状腺癌^[3] (differentiated thyroid carcinoma, DTC)。甲状腺癌在儿童期比成人期罕见, 年龄小于20岁的新发甲状腺癌病例只占所有诊断出的甲状腺恶性肿瘤的1.8%^[3]。然而儿童及青少年甲状腺结节的恶性率为22%~25%, 远高于成人的5%~15%^[4-6], 而且儿童及青少年患者比成人更容易出现淋巴结受累和远处转移, 这些患者中60%~80%存在局部淋巴结转移, 高达35%合并有远处转移^[7-8]。合并远处转移的患者更容易发生疾病的复发^[9], 而且这些患者的生存率下降, 远处转移是降低患者生存质量和无复发及无病生存率的主要原因^[10-11]。因此, 儿童及青少年分化型甲状腺癌 (children and adolescents differentiated thyroid cancer, caDTC) 的研究一直备受关注。虽然其侵袭性强、复发及远处转移率高, 但病灶尤其是远处转移灶往往对¹³¹I治疗非常有效^[3], caDTC患者即使出现远处转移仍可长期生存^[8, 12]。因此, 尽早发现caDTC的远处转移, 及时对其采取¹³¹I等有效治疗, 对于改善患者生活质量乃至达到长期无病生存至关重要。有研究认为, 性别、年龄、肿瘤直径和淋巴结转移是DTC远处转移的危险因素^[13-14], 然而, 在其他一些研究中这些因素还备受争议^[15-16]。上述文献的研究对象以包括成人的全年龄段DTC患者为主, 以儿童及青少年这一特定年龄段为研究对象的研究尚不多见。本研究主要纳入caDTC患者, 并对其远处转移的影响因素进行分析, 旨在探索这些因素在远处转移发生机制及预测方面的意义。

1 资料和方法

1.1 临床资料

回顾性分析北京协和医院2005年2月—2018年10月收治的1 800例甲状腺癌患者的临床资料。本研究纳入其中69例行全甲状腺切除的DTC患者, 包括甲状腺乳头状癌 (papillary thyroid carcinoma, PTC) ($n=65$) 和甲状腺滤泡状癌 (follicular thyroid carcinoma, FTC) ($n=4$), 平均发病年龄是 (14.54±4.43) 岁 (3~20岁)。通过CT、¹⁸F-FDG PET/CT、骨扫描、¹³¹I诊断性全身显像 (diagnostic whole-body scan, Dx-WBS) 和治疗后全身显像 (posttreatment whole-body scan, Rx-WBS) 等成像方式来获得远处转移的证据, 有40例患者发生远处转移, 38例患者为肺转移, 2例患者为多个部位转移。69例患者术后都接受了¹³¹I治疗, ¹³¹I治疗后规律随访, 中位随访时间为32个月 (2~336个月)。

1.2 方法和分组

收集69例患者的性别、发病年龄、手术方式、术后病理学诊断、¹³¹I治疗方案、治疗前后的血清学及影像学检查结果等。根据有无远处转移将患者分为2组, 有远处转移的患者归入A组 ($n=40$), 无远处转移的患者归入B组 ($n=29$)。分别就2组对应的临床特征 (性别、发病年龄)、病理学特征 (肿瘤直径、多灶性、甲状腺外侵犯、T分期和N分期)、分子病理学特征 (*BRAF*^{V600E}) 及血清学特征 [(术后首次¹³¹I治疗前刺激性甲状腺球蛋白 (preablation stimulated thyroglobulin, ps-Tg) 和抗甲状腺球蛋白抗体 (thyroglobulin antibody, TgAb)] 进行对比分析。

1.3 统计学处理

应用SPSS 25.0统计软件进行统计学分析，二分类资料采用例数（百分比）的形式描述，两组间比较采用 χ^2 检验（如性别、甲状腺外侵犯、多灶性、 $BRAF^{V600E}$ ），两组正态分布的定量资料的比较采用 t 检验（如年龄），两组非正态分布的定量资料的比较采用Mann-Whitney U 检验（如肿瘤直径、T分期、N分期、ps-Tg及TgAb）。建立ps-Tg与远处转移二者关系的受试者工作特征（receiver operating characteristic, ROC）曲线，分析确定ps-Tg最佳预测值，以判断有无远处转移。进行多因素logistic回归分析以找出远处转移

的预测因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

两组患者在年龄（ $t=5.146$, $P=0.000$ ）、多灶（ $\chi^2=5.867$, $P=0.015$ ）、T分期（ $U=338.000$, $P=0.019$ ）、N分期（ $U=401.500$, $P=0.009$ ）及ps-Tg（ $U=115.500$, $P=0.000$ ）方面差异有统计学意义，而在性别（ $\chi^2=1.142$, $P=0.285$ ）、甲状腺外侵犯（ $\chi^2=0.757$, $P=0.384$ ）、肿瘤直径（ $U=486.000$, $P=0.252$ ）及TgAb（ $U=548.500$, $P=0.885$ ）方面差异无统计学意义（表1）。

表 1 临床病理学特征与远处转移的关系

Tab. 1 Correlation between clinicopathological characteristics and distant metastasis

Clinical pathological characteristic	Group A (N=40)	Group B (N=29)	Statistical value	P value
Gender n(%)				
Male	16 (40.0)	8 (27.6)	$\chi^2=1.142$	0.285
Female	24 (60.0)	21 (72.4)		
Age/year $\bar{x} \pm s$	12.90 \pm 4.46	16.79 \pm 3.30	$t=5.146$	0.000
Diameter D/cm $\bar{x} \pm s$	2.39 \pm 1.31	2.00 \pm 1.25	$U=486.000$	0.252
T stage n(%)			$U=338.000$	0.019
T ₁	8 (22.9)	13 (50.0)		
T ₂	6 (17.1)	5 (19.2)		
T ₃	5 (11.4)	4 (7.7)		
T ₄	17 (48.6)	6 (23.1)		
N stage n(%)			$U=401.500$	0.009
N ₀	1 (2.6)	2 (6.9)		
N _{1a}	3 (7.9)	9 (31.0)		
N _{1b}	34 (89.5)	18 (62.1)		
Focal n(%)			$\chi^2=5.867$	0.015
Single	7 (19.4)	13 (48.1)		
Multiple	29 (80.6)	14 (51.9)		
Extrathyroidal invasion n(%)			$\chi^2=0.757$	0.384
Yes	10 (27.8)	11 (37.9)		
No	26 (72.2)	18 (62.1)		
ps-Tg ρ_B /(ng·mL ⁻¹)	399.30	6.50	$U=115.500$	0.000
TgAb Z_B /(ng·mL ⁻¹)	18.73	16.80	$U=548.500$	0.885
$BRAF^{V600E}$ n(%)			$\chi^2=9.914$	0.002
Positive	3 (10.3)	9 (60.0)		
Negative	26 (89.7)	6 (40.0)		

For the data of T stage, 4 cases were not available in Group A, 1 case was not available in Group B; For the data of N stage, 2 cases were not available in Group A; For the data in focal, 4 cases were not available in Group A, 2 cases were not available in Group B; For the extrathyroidal invasion, 4 cases were not available in Group A; For the data of $BRAF^{V600E}$, 11 cases were not available in Group A, 14 cases were not available in Group B

2.2 ps-Tg值与远处转移的关系

ps-Tg值大于测量上限值的患者均以上限值

纳入统计，A组患者中位ps-Tg值为399.30 ng/mL（0.10~24 156.00 ng/mL），B组患者中位ps-Tg

值为6.50 ng/mL (0.04~77.50 ng/mL), A组患者的ps-Tg值显著高于B组患者 ($U=115.5$, $P=0.000$)。建立ps-Tg值与远处转移关系的ROC曲线(图1), 曲线下面积为0.900 (95% CI: 0.829~0.972)。根据ROC所得, ps-Tg值102.35 ng/mL为远处转移的最佳预测值, 约登指数最大为70.0%, 对应的灵敏度和特异度分别为70.0%和100.0%。ps-Tg值对远处转移预测的准确性为82.6%, 阳性预测值为100.0%, 阴性预测值为70.7%。

2.3 多因素logistic回归分析

临床特征包括年龄、ps-Tg、T分期 (T_1 、 T_2 、 T_3 和 T_4)、N分期 (N_0 、 N_{1a} 和 N_{1b}) 和多灶性(多灶或单灶)作为独立变量, 使用logistic回归分析进行分析(表2)。

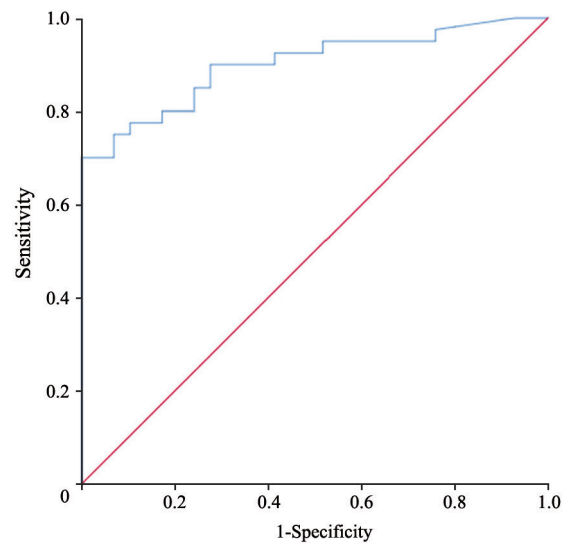


图1 ps-Tg与远处转移关系的ROC曲线

Fig. 1 ROC curve of ps-Tg for predicting distant metastasis

表2 临床病理学特征对远处转移的Logistic回归分析

Tab. 2 Logistic regression analyses of distant mtastasis according to clinicopathological characteristics

Clinical pathological characteristic	OR	EXP(B) 95% CI		P value
		Lower	Upper	
Age	0.446	0.244	0.816	0.009
N (N_0 , N_{1a} and N_{1b})	36.278	0.356	3696.889	0.128
T (T_1 , T_2 , T_3 and T_4)	1.081	0.445	2.629	0.863
ps-Tg	1.022	1.001	1.045	0.045
Focal (single or multiple)	6.515	0.441	96.199	0.172

在多因素logistic回归分析中, 年龄 (OR=0.446; 95% CI: 0.244~0.816; $P=0.009$) 和ps-Tg (OR=1.022; 95% CI: 1.001~1.045; $P=0.045$) 在判断DTC有无远处转移中具有重要意义, 被证实是远处转移的预测因子。

3 讨论

有关儿童及青少年的年龄界定仍存在争议。2015年美国甲状腺协会发表的儿童甲状腺结节和分化型甲状腺癌管理指南中^[3]将儿童年龄划分至18岁以下。但Mazzaferrri等^[17]的研究发现, 年龄与DTC的复发密切相关, 其中20岁及以下患者的复发率(包括局部复发和远处转移)高达40%。同时也有其他研究发现年龄小于21岁的DTC患者容易发生淋巴结转移或远处转移, 肿瘤

呈较高的侵袭性^[8, 12, 18]。因此, 本研究主要纳入小于21岁的caDTC患者进行研究。

在本研究中, caDTC患者的远处转移率高达57.97%, 提示DTC在儿童及青少年这一独特年龄段具有较高的远处侵袭性。本研究caDTC转移率较其他研究高, 这可能与北京协和医院为全国疑难病诊治中心, 汇聚了大量的疑难病例及中晚期患者有关。与非远处转移组相比, 远处转移性caDTC患者在术后¹³¹I治疗前评估中, 普遍呈现很高的ps-Tg水平。血清Tg和¹³¹I全身显像(¹³¹I-WBS)是检测远处转移的重要工具, 在DTC ¹³¹I治疗前评估中, Tg尤其是刺激性Tg往往会弥补CT甚至¹³¹I-WBS在探查DTC远处转移中的不足, 对远处转移具有很高的预测价值^[19-20]。本课题组前期研究提示, 52.75 ng/mL的ps-Tg界

值点有助于预测成人DTC的远处转移^[21]，但目前有关ps-Tg与caDTC的研究甚少。本研究亦证实了ps-Tg在caDTC远处转移中的预测价值，其预测远处转移的界值点明显高于成人，我们推测这可能与caDTC远处转移灶的分化程度较好及对促甲状腺激素（thyroid-stimulating hormone, TSH）的刺激具有较高的灵敏度有关。通过对比国内外近年有关ps-Tg与caDTC远处转移的研究^[7, 22]发现，预测远处转移的ps-Tg界值点各异，这种差异可能与各中心手术范围、残余甲状腺组织多少及TSH刺激水平等不一有关。本研究所有患者均进行了甲状腺全切，我们分析得到ps-Tg与远处转移关系的ROC曲线的曲线下面积为0.900，所得ps-Tg界值（102.35 ng/mL）预测远处转移，所对应的灵敏度、特异度和准确性均很高。多因素logistic回归分析进一步证实了ps-Tg对caDTC远处转移的独立预测价值。因此，对于ps-Tg较高的caDTC患者，一定要警惕其远处转移的可能。同时，caDTC的远处转移常呈粟粒状微转移，因其低于CT分辨率往往无法经CT检查发现，这使ps-Tg具有更高的预测意义和与CT等影像学互补的价值，可望及时避免这类患者可能的¹³¹I治疗不足的问题。

本研究远处转移患者的平均年龄比无远处转移患者大〔（12.90±4.46）岁 vs 16.79±3.30岁〕。通过多因素分析我们发现年龄也是预测远处转移的重要变量之一，年龄较小的患者更可能出现远处转移。这提示我们在caDTC的诊治过程中要更加关注年龄小的患者，警惕其DTC远处转移的发生。研究显示，男性是远处转移的重要危险因素^[15, 23]，然而本研究中2组患者间性别差异无统计学意义。与上述研究相比，我们的患者平均发病年龄为（14.54±4.43）岁，青春期前及青春期患者占了很大比例，而这些患者性激素水平未进入活跃期或尚不稳定，雌激素水平与成人有一定差异。

本研究发现，有远处转移的DTC患者更易呈多灶性、T分期及N分期较高，具有更强的局部侵袭性。有研究表明，多灶性是远处转移的危险因素^[24]。本研究中2组间多灶性差异有统

计学意义，多灶性caDTC有60.4%出现了远处转移，这一结果支持多灶性更易出现远处转移。T分期中，T₁、T₂、T₃和T₄期患者分别有42.9%、60.0%、57.1%、73.8%出现了远处转移。这一分析提示明显外侵及直径较大的肿瘤更易合并远处转移，但是本研究中甲状腺外侵和肿瘤直径在2组之间均无明显差异，造成这种结果的原因可能是本研究样本量较小，随访中有一部分数据缺失。我们认为显著甲状腺外侵或直径较大的肿瘤与远处转移的关系仍值得密切关注。淋巴结转移和侧向淋巴结转移与远处转移的风险具有显著相关性^[25]，本研究中N₀、N_{1a}和N_{1b}期患者分别有33.3%、25.0%、65.4%出现了远处转移。这提示颈侧区淋巴结侵犯的患者更容易出现远处转移。

此外，有观点认为，*BRAF*^{V600E}突变是甲状腺癌侵袭性的标志，与甲状腺癌的甲状腺外侵犯和淋巴结转移相关^[26]，但在儿童和青少年PTC中*BRAF*^{V600E}突变并不常见^[27-28]，而*BRAF*^{V600E}突变与caDTC的远处侵袭性的关系尚不清楚。因此，在本研究中，我们进一步探讨了*BRAF*^{V600E}突变与caDTC远处转移的关系，*BRAF*^{V600E}在caDTC中的突变率仅27.3%，而远处转移性caDTC患者的突变率明显低于非远处转移性caDTC患者（10.3% vs 60.0%）。这提示*BRAF*^{V600E}突变这一成人DTC中最常见的侵袭性因素在caDTC的发生机制尤其是远处转移中不起主导作用。

综上，诊断时年龄小、ps-Tg高或有局部侵袭特征的caDTC患者远处转移的风险较高，以102.35 ng/mL作为ps-Tg的界值点，可预测caDTC的远处转移。

[参 考 文 献]

- [1] VERGAMINI L B, FRAZIER A L, ABRANTES F L, et al. Increase in the incidence of differentiated thyroid carcinoma in children, adolescents, and young adults: a population-based study [J]. J Pediatr, 2014, 164(6): 1481-1485.
- [2] HOGAN A R, ZHUGE Y, PEREZ E A, et al. Pediatric thyroid carcinoma: incidence and outcomes in 1 753 patients [J]. J Surg Res, 2009, 156(1): 167-172.
- [3] FRANCIS G L, WAGUESPACK S G, BAUER A J, et al. Management guidelines for children with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer [J]. Thyroid, 2015, 25(7): 716-759.

- [4] NIEDZIELA M. Thyroid nodules [J] . Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2014, 28(2): 245–277.
- [5] GUPTA A, LY S, CASTRONEVES L A, et al. A standardized assessment of thyroid nodules in children confirms higher cancer prevalence than in adults [J] . J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(8): 3238–3245.
- [6] CORRIAS A, MUSSA A, BARONIO F, et al. Diagnostic features of thyroid nodules in pediatrics [J] . Arch Pediatr Adolesc Med, 2010, 164(8): 714–719.
- [7] LIU L, HUANG F, LIU B, et al. Detection of distant metastasis at the time of ablation in children with differentiated thyroid cancer: the value of pre-ablation stimulated thyroglobulin [J] . J Pediatr Endocrinol Metab, 2018, 31(7): 751–756.
- [8] LA QUAGLIA M P, BLACK T, HOLCOMB G W 3rd, et al. Differentiated thyroid cancer: clinical characteristics, treatment, and outcome in patients under 21 years of age who present with distant metastases. A report from the Surgical Discipline Committee of the Children's Cancer Group [J] . J Pediatr Surg, 2000, 35(6): 955–960.
- [9] Welch Dinauer C A, Tuttle R M, Robie D K, et al. Clinical features associated with metastasis and recurrence of differentiated thyroid cancer in children, adolescents and young adults [J] . Clin Endocrinol (Oxf), 1998, 49(5): 619–628.
- [10] KITAMURA Y, SHIMIZU K, NAGAHAMA M, et al. Immediate causes of death in thyroid carcinoma: clinicopathological analysis of 161 fatal cases [J] . J Clin Endocrinol Metab, 1999, 84(11): 4043–4049.
- [11] ITO Y, HIGASHIYAMA T, TAKAMURA Y, et al. Clinical outcomes of patients with papillary thyroid carcinoma after the detection of distant recurrence [J] . World J Surg, 2010, 34(10): 2333–2337.
- [12] NEWMAN K D, BLACK T, HELLER G, et al. Differentiated thyroid cancer: determinants of disease progression in patients <21 years of age at diagnosis: a report from the Surgical Discipline Committee of the Children's Cancer Group [J] . Ann Surg, 1998, 227(4): 533–541.
- [13] LIN J D, CHAO T C, CHOU S C, et al. Papillary thyroid carcinomas with lung metastases [J] . Thyroid, 2004, 14(12): 1091–1096.
- [14] EDGE S B, COMPTON C C. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM [J] . Ann Surg Oncol, 2010, 17(6): 1471–1474.
- [15] LEE Y S, LIM Y S, LEE J C, et al. Clinical implications of bilateral lateral cervical lymph node metastasis in papillary thyroid cancer: a risk factor for lung metastasis [J] . Ann Surg Oncol, 2011, 18(12): 3486–3492.
- [16] GANDOLFI G, RAGAZZI M, FRASOLDATI A, et al. TERT promoter mutations are associated with distant metastases in papillary thyroid carcinoma [J] . Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc, 2015, 172(4): 403–413.
- [17] MAZZAFERRI E L, KLOOS R T. Clinical review 128: current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer [J] . J Clin Endocrinol Metab, 2001, 86(4): 1447–1463.
- [18] ALZHRANI A S, ALKHAFIJI D, TULI M, et al. Comparison of differentiated thyroid cancer in children and adolescents (≤ 20 years) with young adults [J] . Clin Endocrinol (Oxf), 2016, 84(4): 571–577.
- [19] 赵 腾, 梁 军, 李田军, 等. 分化型甲状腺癌¹³¹I治疗前刺激性Tg动态变化与远处转移的关系 [J] . 中国医学科学院学报, 2015, 37(3): 315–319.
- [20] LIN Y, LI T, LIANG J, et al. Predictive value of preablation stimulated thyroglobulin and thyroglobulin/thyroid-stimulating hormone ratio in differentiated thyroid cancer [J] . Clin Nucl Med, 2011, 36(12): 1102–1105.
- [21] 李田军, 林岩松, 梁 军, 等. ¹³¹I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.
- [22] LIVHITS M J, PASTERNAK J D, XIONG M, et al. Pre-ablation thyroglobulin and thyroglobulin to thyroid-stimulating hormone ratio may be associated with pulmonary metastases in children with differentiated thyroid cancer [J] . Endocr Pract, 2016, 22(11): 1259–1266.
- [23] ITO Y, KUDO T, KOBAYASHI K, et al. Prognostic factors for recurrence of papillary thyroid carcinoma in the lymph nodes, lung, and bone: analysis of 5 768 patients with average 10-year follow-up [J] . World J Surg, 2012, 36(6): 1274–1278.
- [24] JOSEPH K R, EDIRIMANNE S, ESLICK G D. Multifocality as a prognostic factor in thyroid cancer: a meta-analysis [J] . Int J Surg, 2018, 50: 121–125.
- [25] SUN R, ZHANG H, LIU K, et al. Clinicopathological risk factors for distant metastasis in differentiated thyroid carcinoma: a meta-analysis [J] . Acta Otorrinolaringol Esp, 2018, 69(3): 149–155.
- [26] KIM S J, LEE K E, MYONG J P, et al. *BRAF*^{V600E} mutation is associated with tumor aggressiveness in papillary thyroid cancer [J] . World J Surg, 2012, 36(2): 310–317.
- [27] LIMA J, TROVISCO V, SOARES P, et al. *BRAF* mutations are not a major event in post-Chernobyl childhood thyroid carcinomas [J] . J Clin Endocrinol Metab, 2004, 89(9): 4267–4271.
- [28] PENKO K, LIVEZEY J, FENTON C, et al. *BRAF* mutations are uncommon in papillary thyroid cancer of young patients [J] . Thyroid, 2005, 15(4): 320–325.

(收稿日期: 2019-05-28 修回日期: 2019-06-10)