

pN₁ 期甲状腺乳头状癌术后复发危险因素分析

吴婷婷, 张云, 戴佳奇, 严杰, 殷志强

(上海市第十人民医院甲状腺中心, 同济大学医学院甲状腺疾病研究所, 上海 200072)

摘要: [目的] 探讨 pN₁ 期甲状腺乳头状癌术后复发的危险因素。[方法] 回顾性分析 380 例手术 pN₁ 期甲状腺乳头状癌患者的临床病理特征, 及其与术后复发的关系。[结果] 380 例患者中术后 20 例 (5.3%) 出现肿瘤复发, 复发时间 10.9±5.2 个月。单因素分析显示多发病灶、被膜外侵犯、转移淋巴结数>5 个以及淋巴结转移率≥0.4 与肿瘤复发有关 ($P<0.05$), 而年龄、性别、原发肿瘤大小、是否为双侧病变、是否合并慢性淋巴细胞性甲状腺炎以及 *BRAF*^{V600E} 基因突变与肿瘤复发无关 ($P>0.05$)。多因素分析显示, 被膜外侵犯和淋巴结转移率≥0.4 是肿瘤复发的独立危险因素 ($P<0.05$)。复发患者中, 复发部位以 II 区淋巴结最为常见, VI 区淋巴结和残余腺体少见。[结论] 被膜外侵犯、淋巴结转移率≥0.4 与肿瘤复发有关, 此类患者术后需加强随访。术前需要加强对 II 区淋巴结的评估。

关键词: 甲状腺乳头状癌; 淋巴结转移; 复发

中图分类号: R736.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2018)04-0318-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2018.04.B006

Risk Factors for Recurrence in Patients with Papillary Thyroid Carcinoma of pN₁

WU Ting-ting, ZHANG Yun, DAI Jia-qi, et al.

(Thyroid Center of Shanghai Tenth People's Hospital, Research Institute of Thyroid Diseases of TONGJI University, Shanghai 200072, China)

Abstract: [Objective] To evaluate the risk factors of recurrence in patients with pN₁ papillary thyroid carcinoma (PTC) after operation. [Methods] The clinical data of 380 patients with pN₁ PTC receiving surgical treatment were retrospectively reviewed. The clinicopathological characteristics and risk factors of recurrence were analyzed. [Results] Among 380 patients, 20 (5.3%) developed recurrence with a time interval of 10.9±5.2 months. Univariate analysis showed that the recurrence was associated with multifocality, extrathyroid invasion, metastatic LNs≥5, and LN metastatic ratio (LNR) ≥0.4 (all $P<0.05$); while not associated with age, gender, tumor size, bilaterality, Hashimoto's thyroiditis and *BRAF*^{V600E} mutation. Multivariate analysis showed that extrathyroid invasion and LNR≥0.4 were independent risk factors for recurrence ($P<0.05$). Among 20 patients with recurrence, the most common sites of recurrence were lateral cervical lymph nodes (level II), while recurrence at central compartment lymph nodes (level VI) and residual thyroid was rare. [Conclusion] Extrathyroid invasion and LN metastatic ratio ≥0.4 are related with recurrence in patients with pN₁ PTC, and level II LNs are most common sites for recurrence.

Subject words: papillary thyroid carcinoma; lymph nodes metastasis; recurrence

甲状腺癌是最常见的内分泌系统恶性肿瘤, 而甲状腺乳头状癌 (papillary thyroid carcinoma, PTC) 则是甲状腺癌中最常见的病理类型, 约占 85% 左右^[1,2]。大约有 30%~80% 的 PTC 患者会伴有颈部淋巴结转移, 虽然这些患者术后 10 年生存率可达到 90% 以上, 但是其中将近 6%~30% 患者的肿瘤会复发^[3,4]。

近年来, PTC 的发病率呈显著上升趋势, 尽管预

后良好, 但仍有一定的比例术后复发, 复发率的增加除了影响预后以外, 还明显降低患者的生活质量并造成较高的医疗支出^[5]。PTC 的复发, 主要指残余腺体内肿瘤复发, 区域淋巴结转移, 气管、食管、颈部肌肉、软组织和神经受累以及远处转移等等。影响肿瘤术后复发的因素较多, 包括肿瘤初发时患者的年龄、性别、肿瘤大小、被膜外侵犯、病灶数量、病理亚型、淋巴结转移数量以及是否有远处转移等等^[6-10], 但是目前尚未达成共识。

本研究通过对 380 例 pN₁ 期 PTC 患者进行回

通讯作者: 张云, 副主任医师, 副教授, 博士; 上海市第十人民医院甲状腺中心, 上海市静安区延长路 301 号 (200072); E-mail: lyunzhang1024@126.com

收稿日期: 2017-03-07; **修回日期:** 2017-04-28

顾性分析,以对 PTC 术后复发的相关危险因素进行探讨。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2013 年 1 月至 2016 年 4 月在我科初治且无手术禁忌证的甲状腺乳头状癌患者,根据术后病理,选取其中 pN₁M₀ 期患者共计 380 例,其中男性 90 例(23.7%),女性 290 例(76.3%)。年龄 18~80 岁,平均年龄 43.7±12.1 岁,中位年龄 43 岁,<45 岁和 ≥45 岁患者各 190 例。初发时肿瘤最大径 12.1±7.9mm,其中 ≤10mm 217 例(57.1%),10~20mm 128 例(33.7%),>20mm 35 例(9.2%);原发肿瘤限于单侧甲状腺腺叶内 283 例(74.5%),累及双侧腺叶 97 例(25.5%);单发病灶 256 例(67.4%),多发病灶 124 例(32.6%);肿瘤突破甲状腺被膜 48 例(12.6%),合并有慢性淋巴细胞性甲状腺炎(桥本病)73 例(19.2%),术后 99 例(26.1%)患者行同位素治疗。术后病理证实中央区淋巴结转移 374 例(98.2%),颈侧区淋巴结转移 63 例(16.6%)例,中央区合并颈侧区淋巴结转移 57 例(15.0%)。

所有患者术前均行甲状腺及颈部淋巴结 B 超检查,常规行中央区淋巴结清扫,合并行颈侧区淋巴结清扫 81 例。行颈侧区淋巴结清扫术的指征:影像学检查怀疑颈侧区淋巴结有转移以及术前颈侧区淋巴结穿刺阳性结果。手术由同一组甲状腺专科医生完成。患者术后均行促甲状腺激素(TSH)抑制治疗(长期口服左旋甲状腺素钠片),常规门诊随访调整用药。

1.2 随访

随访开始时间为手术日期,截止时间为 2016 年 10 月 31 日。随访时间为 5~45 个月,平均随访时间 24.8±11.0 个月,中位随访时间 25 个月。随访期间无患者死亡。

1.3 统计学处理

采用 SPSS17.0 软件进行统计学分析。单因素分析采用卡方检验、连续校正卡方检验以及确切概率法进行,多因素分析采用 Logistic 回归。 $P<0.05$ 为差异有统

计学意义。

2 结果

2.1 复发情况

共计 20 例患者(5.3%)复发,其中男性 6 例(30%),女性 14 例(70%);复发时间 10.9±5.2 月,中位复发时间 11 个月,其中初次术后 6 个月以内复发的 4 例(20.0%),超过 6 个月以后复发的 16 例(80.0%)。有 2 例患者在二次手术后 8 个月和 10 个月再次发现 II 区病灶复发(FNAC 证实),其中 1 例接受手术治疗,另 1 例目前随访中。复发组病例初次手术方式及肿瘤复发率见 Table 1。肿瘤复发位置和病例数详见 Table 2。本组复发患者中未发现远处转移。

2.2 复发组及非复发组淋巴结转移情况比较

380 例患者均行中央区淋巴结清扫,无复发组 360 例患者中,中央区淋巴结阳性 354 例(98.3%),阴性 6 例(1.7%);肿瘤复发组 20 例患者中,中央区淋巴结阳性 20 例(100%),两组相比差异无统计学意义($P=0.721$)。380 例患者中,有 81 例行中央区清扫合并颈侧区淋巴结清扫术,无复发组 360 例患者中,75 例行颈清,其中颈侧区淋巴结阳性 57 例(76.0%),颈侧区淋巴结阴性病 18 例(24.0%);肿瘤复发组 20 例患者中,6 例行颈清,其中颈侧区淋巴

Table 1 Initial surgery approach and recurrence rate

Initial surgery approach (All of these operations were combined with central department node dissection)	Number	Ratio(%)
Thyroid lobectomy+ isthmectomy	2	10
Near-total thyroidectomy	6	30
Near-total thyroidectomy+ neck dissection	3	15
Total thyroidectomy	6	30
Total thyroidectomy+neck dissection	3	15

Table 2 The location of recurrent PTC

Location	Number	Ratio(%)
Residual contralateral thyroid with level VI LN	1	5
Residual contralateral thyroid with LN at level II, III, IV, V	1	5
Level VI LN	1	5
LN at level III, IV, V, VI	1	5
LN at level II, III, IV, V, VI	1	5
Level II LN	4	20
LN at level III, IV, V,	3	15
LN at level II, III, IV, V	7	35
Cervical soft tissue and LN at level II, III, IV, V	1	5

结阳性 6 例(100%), 两组相比差异无统计学意义 ($P=0.209$)。但淋巴结转移率(LNR)在肿瘤复发及非复发组中, 无论中央区、颈侧区, 还是总淋巴结, 当 $LNR \geq 0.4$ 时, 两组相比差异均有统计学意义 ($P<0.05$), 详见 Table 3。

2.3 复发的危险因素分析

单因素分析显示多发病灶、被膜外侵犯、转移淋巴结数 >5 个以及 $LNR \geq 0.4$ 与肿瘤复发有关 ($P<0.05$), 而年龄、性别、原发肿瘤大小、是否为双侧病变、是否合并慢性淋巴细胞性甲状腺炎则与肿瘤复发无关 ($P>0.05$)。此外, 我们自 2015 年 7 月开始常规行 *BRAF* 基因检测, 380 例患者中, 共有 75 例行 *BRAF* 基因检测 (其中肿瘤未复发组 70 例, 复发组 5 例), 单因素分析显示, 是否有 *BRAF*^{V600E} 基因突变与肿瘤复发无关 ($P>0.05$); 行 ¹³¹I 治疗的患者复发率高 ($P<0.05$) (详见 Table 4)。多因素分析显示, 被膜外侵犯、 $LNR \geq 0.4$ 是肿瘤复发的独立危险因素 ($P<0.05$), 见 Table 5。

3 讨论

甲状腺乳头状癌是一类恶性程度相对较低的恶性肿瘤, 然而, 即便是直径小于 1cm 的乳头状微小癌 (PTMC), 仍有一定的复发率, Mayo Clinic 的 Hay 报道, 其中心 PTMC 的复发率在 6%~8%, 而那些侵袭性强的 PTC 术后的复发率可高达 30%^[4]。在我们的研究中, 380 例甲状腺乳头状癌患者中有 20 例 (5.3%) 复发, 复发率较低, 考虑可能我们资料中 PTMC 比例较高, 占到总数的 57.1%; 另一方面, 可能与随访时间相对较短 (平均随访时间 24.8 ± 11.0 个月) 有关。由于 PTMC 预后较好, 生存率的观察往往需要 10 年或 20 年以上, PTMC 术后主要关注的是复发率, 复发一般以术后 2~3 年常见,

Table 3 Relationship between recurrence and LNR of central compartment, lateral compartment and total

LNR	Non-recurrent group number(%)	Recurrent group number(%)	χ^2	P
Central ratio				
<0.4	132/360(36.7)	3/20(15)	3.873	0.049
≥ 0.4	228/360(63.3)	17/20(85)		
Lateral ratio				
<0.4	56/75(74.7)	1/6(16.67)	6.397	0.011
≥ 0.4	19/75(25.3)	5/6(83.3)		
Total ratio				
<0.4	146/360(39.4)	3/20(15)	4.175	0.041
≥ 0.4	214/360(60.6)	17/20(85)		

Table 4 The risk factors for postoperative recurrence of PTC

	Recurrent group (n=360) (%)	Non-recurrent group (n=20) (%)	χ^2	P
Gender				
Male	84(23.3)	6(30)	0.466	0.495
Female	276(76.4)	14(70)		
Age/year				
<45	183(50.8)	7(35)	1.900	0.168
≥ 45	177(49.2)	13(65)		
Tumor size(mm)				
≤ 10	206(57.2)	11(55.0)	0.673	0.714
10~20	120(33.3)	8(40.0)		
>20	34(9.4)	1(5.0)		
Bilaterality				
Yes	89(24.7)	8(40.0)	2.326	0.127
No	271(75.3)	12(60.0)		
Multifocality				
Yes	113(31.4)	11(55)	4.805	0.028
No	247(68.6)	9(45)		
Extrathyroid invasion				
Yes	42(11.7)	6(30.0)	5.771	0.016
No	318(88.3)	14(70.0)		
Coexistent Hashimoto's thyroiditis				
Yes	70(19.4)	3(15.0)	0.241	0.624
No	290(80.6)	17(85.0)		
Number of metastatic lymph nodes				
≤ 5	308(85.6)	13(65.0)	6.104	0.013
>5	52(14.4)	7(35.0)		
LNR				
<0.4	146(39.4)	3(15.0)	4.175	0.041
≥ 0.4	214(60.6)	17(85.0)		
Post surgical radioactive ablation				
Yes	88(24.4)	11(55.0)	9.182	0.002
No	272(75.6)	9(45.0)		
<i>BRAF</i> ^{V600E} mutation				
Yes	64/70(91.4)	5/5(100)	/	0.651
No	6/70(8.6)	0/5(0)		

Table 5 Multivariate analysis of risk factors related to recurrent PTC

Risk factors	B	SE	χ^2	OR	95%CI	P
Extrathyroid invasion	1.208	0.590	4.194	3.348	1.053~10.641	0.041
LNR	1.356	0.687	3.901	3.880	1.610~14.901	0.048

因此本组资料有一定的临床意义。引起 PTC 复发的因素较多,已有的研究意见并不完全统一。复发与否主要取决于初次手术时肿瘤的分期以及治疗的规范性。Baek 等^[11]发现,当患者年龄增加、男性、肿瘤直径增加、出现被膜外侵犯、初发时淋巴结转移数量较多以及具有侵袭性较强的病理亚型时,PTC 的复发率会增高。Lo 等^[12]通过对 649 例 PTC 患者的随访发现,男性、年龄>45 岁、有吸烟史、肿瘤直径>40mm、多发病灶、双侧腺叶受累以及病理亚型为高细胞型是复发的高危因素。Zhu 等^[13]通过单因素分析发现 PTC 的复发与初发肿瘤大小、被膜外侵犯、手术方式、淋巴结转移以及病理亚型有关。在我们的研究中,单因素分析显示,多发病灶、被膜外侵犯、转移淋巴结数>5 个以及 LNR $\geq$ 0.4 与肿瘤复发有关 ($P<0.05$),这与大多数研究结果相一致。但较意外的是,行 ^{131}I 治疗的患者复发率高 ($P<0.05$),我们推测,由于 ^{131}I 治疗的指征就是依据患者术后的病理分期(主要参照美国 ATA 指南),这些患者临床分期偏晚,因此在未对患者行复发转移危险度分层的情况下,得出这个初步结果是有可能的,在随访时间够长情况下,再进行分层分析得出的结论可能更为可靠。

而进一步的多因素分析显示,被膜外侵犯、LNR $\geq$ 0.4 是肿瘤复发的独立危险因素 ($P<0.05$)。这也反应出,对于瘤体本身,被膜外侵犯才更能体现肿瘤的侵袭性,而肿瘤大小,是否多灶可能与肿瘤复发关系不显著。2015 年美国 ATA 指南在手术方式的修改就体现在对于瘤体直径在 2~4cm 的肿瘤,也可以仅行腺叶切除。而瘤外因素中最重要的是 LNR。既往有研究显示淋巴结转移可能使甲状腺癌的复发率增加 4 倍并使肿瘤相关死亡率增加 2.5 倍^[14]。淋巴结转移个数与肿瘤大小、病灶数、病理亚型、是否存在被膜外浸润一样,是影响 PTC 预后和引起复发的危险因素^[8,10]。我们的研究显示,转移淋巴结数>5 个在单因素分析中有统计学意义,而在多因素分析中没有统计学意义,并且中央区和颈侧区淋巴结是否转移在复发和非复发组中也未体现出统计学差异。近年来,诸多学者更倾向于认为,把 LNR 作为评估

PTC 术后复发风险的指标要优于淋巴结转移个数。Ryu 等^[15]对 295 例 N_{1a} 期 PTC 患者的研究中发现,中央区 LNR>0.65 可有效预测预防性中央区淋巴结清扫术后肿瘤的复发。Lee 等^[8]发现中央区和颈侧区淋巴结清扫后,总的 LNR>0.26 可能会降低无瘤生存率。但也有研究表明中央区 LNR $\geq$ 0.3 和复发率的增加并无明显相关性^[16]。我们在研究中,分别将中央区、颈侧区和总阳性淋巴结转移率作比较,发现 LNR $\geq$ 0.4 与肿瘤复发相关 (P 均 <0.05)。因此,我们认为 LNR 在预测 pN₁ 期 PTC 术后复发方面有较高的临床价值,相比淋巴结转移个数,LNR 可能更有意义。

BRAF^{V600E} 基因突变近 10 年来被广大学者作为诊断 PTC 的重要分子生物学标记,并成为 PTC 发病机制研究中的热点。Howell 等的研究显示,*BRAF*^{V600E} 基因突变的患者颈部淋巴结转移和术后复发的概率较高^[17,18]。但也有学者未能证实 *BRAF*^{V600E} 突变与高危的临床病理特征和不良预后有关^[19,21]。我们的研究显示,*BRAF*^{V600E} 基因突变与否在复发和非复发组无统计学差异,这与上述研究结果相一致^[19-21]。我们认为,*BRAF*^{V600E} 基因突变只是在 PTC 中有高表达,在 PTC 诊断方面有高度特异性,可以与良性甲状腺病变有鉴别意义,但不足以用来评估甲状腺乳头状癌的预后。最近研究发现端粒酶逆转录酶(telomerase reverse transcriptase, TERT)启动子突变对 PTC 患者预后的判断有较高价值^[22,23],此方向的研究我们正在进行中。

PTC 的复发可以表现在三个方面:远处转移、颈部软组织及器官浸润和淋巴结转移,其中 90% 的复发为淋巴结转移,且主要发生在第一次手术后的 2~3 年之内^[24]。在随访的 20 例复发患者中,4 例复发时间在 6 月之内,复发区域分别为 II 区淋巴结 2 例、III~V 区淋巴结 1 例、对侧残余腺体+II~V 区淋巴结 1 例。进一步通过对这 20 例复发患者的肿瘤复发区域的比较,发现涉及 II 区淋巴结转移的比例较高(14/20),而涉及残余甲状腺腺体和 VI 区淋巴结复发的比例则相对较低(4/20),考虑可能在第一次手术时就已经存在 II 区淋巴结的隐匿性转移,而术前影像学检查未能发现,也可能与手术时 II 区淋巴清扫不够彻底有关。对于颈侧区淋巴结的评估,CT 的诊断率

优于B超,必要时需结合FNAC及Tg洗脱液检查来明确诊断。

根据我们的研究,多发病灶、被膜外侵犯、阳性淋巴结数>5个以及LNR $\geq$ 0.4与肿瘤复发有关,建议此类患者术后需加强随访,尤其对于被膜外侵犯和LNR $\geq$ 0.4的患者,更应重视。此外,由于Ⅱ区淋巴结复发更为常见,因此术前需要加强对Ⅱ区淋巴结的评估,手术必须行Ⅱ~Ⅴ区的标准颈侧区清扫术,而避免只行择区清扫。由于随访时间较短,样本量较小,本研究存在一定的局限性,对PTC术后复发危险因素只是初步分析,希望日后积累更多病例,并通过延长随访时间来进行更深入的探讨。

参考文献:

- [1] Tian W. Hot points and discussions in diagnosis and treatment of micro thyroid carcinoma[J]. Journal of Surgery Concepts & Practice, 2016, 21(4): 282-287. [田文. 甲状腺微小乳头状癌诊治的若干热点和探讨 [J]. 外科理论与实践, 2016, 21(4): 282-287.]
- [2] Ito Y, Kihara M, Takamura Y, et al. Prognosis and prognostic factors of papillary thyroid carcinoma in patients under 20 years[J]. Endocr J, 2012, 59(7): 539-545.
- [3] Hay ID, Hutchinson ME, Gonzalez-Losada T, et al. Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 900 cases observed in a 60-year period[J]. Surgery, 2008, 144(6): 980-987.
- [4] Omry-Orbach G. Risk Stratification in Differentiated Thyroid Cancer: An Ongoing Process[J]. Rambam Maimonides Med J, 2016, 7(1): 1-9.
- [5] Nixon IJ, Ganly I, Palmer FL, et al. Disease-related death in patients who were considered free of macroscopic disease after initial treatment of well-differentiated thyroid carcinoma[J]. Thyroid, 2011, 21(5): 501-504.
- [6] Gulben K, Berberoglu U, Celen O, et al. Incidental papillary microcarcinoma of the thyroid factors affecting lymph node metastasis[J]. Langenbecks Arch Surg, 2008, 393(1): 25-29.
- [7] Grant CS. Recurrence of papillary thyroid cancer after optimized surgery[J]. Gland Surg, 2015, 4(1): 52-62.
- [8] Lee CW, Roh JL, Gong G, et al. Risk factors for recurrence of papillary thyroid carcinoma with clinically node-positive lateral neck [J]. Ann Surg Oncol, 2015, 22(1): 117-124.
- [9] Yao JJ, Zhan WW. Ultrasonographic evaluation of postoperative recurrence and metastasis of thyroid carcinoma[J]. Journal of Surgery Concepts & Practice, 2013, 18(5): 450-454. [姚洁洁, 詹维伟. 超声检查对甲状腺癌术后复发、转移的评估[J]. 外科理论与实践, 2013, 18(5): 450-454.]
- [10] Wu MH, Shen WT, Gosnell J, et al. Prognostic significance of extranodal extension of regional lymph node metastasis in papillary thyroid cancer [J]. Head Neck, 2015, 37(9): 1336-1343.
- [11] Baek SK, Jung KY, Kang SM, et al. Clinical risk factors associated with cervical lymph node recurrence in papillary thyroid carcinoma[J]. Thyroid, 2010, 20(2): 147-152.
- [12] Lo TE, Canto AU, Maningat PD. Risk factors for recurrence in filipinos with well-differentiated thyroid cancer[J]. Endocrinol Metab (Seoul), 2015, 30(4): 543-550.
- [13] Zhu J, Wang X, Zhang X, et al. Clinicopathological features of recurrent papillary thyroid cancer [J]. Diagnostic Pathology, 2015, 10(7): 96-101.
- [14] Loh KC, Greenspan FS, Gee L, et al. Pathological tumor-node-metastasis (pTNM) staging for papillary and follicular thyroid carcinomas: a retrospective analysis of 700 patients [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1997, 82(11): 3553-3562.
- [15] Ryu IS, Song CI, Choi SH, et al. Lymph node ratio of the central compartment is a significant predictor for locoregional recurrence after prophylactic central neck dissection in patients with thyroid papillary carcinoma [J]. Ann Surg Oncol, 2014, 21(1): 277-283.
- [16] Chéreau N, Buffet C, Trésallet C, et al. Recurrence of papillary thyroid carcinoma with lateral cervical node metastases: Predictive factors and operative management [J]. Surgery, 2016, 159(3): 755-762.
- [17] Howell GM, Carty SE, Armstrong MJ, et al. Both BRAF V600E mutation and older age (>65 years) are associated with recurrent papillary thyroid cancer [J]. Ann Surg Oncol, 2011, 18(13): 3566-3571.
- [18] Tufano RP, Bishop J, Wu G. Reoperative central compartment dissection for patients with recurrent/persistent papillary thyroid cancer: efficacy, safety, and the association of the BRAF mutation [J]. Laryngoscope, 2012, 122(7): 1634-1640.
- [19] Ito Y, Yoshida H, Maruo R, et al. BRAF mutation in papillary thyroid carcinoma in a Japanese population: its lack of correlation with high-risk clinicopathological[J]. Endocr J, 2009, 56(1): 89-97.
- [20] Kim TY, Kim WB, Song JY, et al. The BRAF mutation is not associated with poor prognostic factors in Korean patients with conventional papillary thyroid microcarcinoma [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2005, 63(5): 588-593.
- [21] George JR, Henderson YC, Williams MD, et al. Association of TERT promoter mutation, but not BRAF mutation, with increased mortality in PTC [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100(12): 1550-1559.
- [22] Gandolfi G, Ragazzi M, Frasoldati A, et al. TERT promoter mutations are associated with distant metastases in papillary thyroid carcinoma[J]. Eur J Endocrinol, 2015, 172(4): 403-413.
- [23] Lee SE, Hwang TS, Choi YL, et al. Prognostic significance of TERT promoter mutations in papillary thyroid carcinomas in a BRAF (V600E) mutation-prevalent population[J]. Thyroid, 2016, 26(7): 901-910.
- [24] Durante C, Montesano T, Torlontano M, et al. Papillary thyroid cancer: time course of recurrences during post-surgery surveillance[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(2): 636-642.