

甲状腺癌伴肺转移患者总体生存率和癌症特异性生存率的Nomogram模型建立及验证

欧振飞, 齐 齐, 郭孝兹, 张雪娟*

青岛大学附属医院, 山东 青岛
Email: *dzhangxue@126.com

收稿日期: 2021年7月26日; 录用日期: 2021年8月24日; 发布日期: 2021年8月31日

摘 要

目的: 本研究的目的是开发一种有效的Nomogram来识别和预测甲状腺癌伴肺转移(thyroid cancer lung metastasis)患者, 预测TCLM患者的总生存期(overall survival)和癌症特异性生存期(cancer specific survival), 从而协助临床诊断和治疗。方法: 本研究从SEER数据库共纳入544名已知甲状腺癌伴肺部转移的患者, 并随机分配到训练组和验证组。采用Logistic回归筛选变量, 并建立Nomogram模型。经过统计学分析我们发现年龄、组织学类型、肿瘤等级、肿瘤大小、肝转移、放疗、手术是构建Nomogram的重要变量。结果: 用于识别和预测TCLM患者OS和CSS的Nomogram模型在校准曲线和受试者工作特征曲线(ROC)上得到了很好的检验。结论: 本研究首先建立并验证TCLM患者预后相关的Nomogram模型, 其中诊断年龄、组织学类型、肿瘤等级、肿瘤大小、肝转移、放疗、手术是影响该病预后的独立危险因素, 帮助TCLM患者临床治疗及治疗后随访提供科学依据。

关键词

甲状腺癌, 肺部转移, 临床预后, Nomogram

A Nomogram for Distinction and Potential Prediction of Lung Metastasis in Thyroid Cancer Patients

Zhenfei Ou, Qi Qi, Xiaoci Guo, Xuejuan Zhang*

Department of General Practice, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong
Email: *dzhangxue@126.com

Received: Jul. 26th, 2021; accepted: Aug. 24th, 2021; published: Aug. 31st, 2021

*通讯作者。

文章引用: 欧振飞, 齐齐, 郭孝兹, 张雪娟. 甲状腺癌伴肺转移患者总体生存率和癌症特异性生存率的 Nomogram 模型建立及验证[J]. 临床医学进展, 2021, 11(8): 3820-3834. DOI: 10.12677/acm.2021.118561

Abstract

Objective: The prognosis of thyroid cancer with lung metastasis is poor. Our aim is to develop a reliable tool to identify and predict lung metastasis (LM) in patients with thyroid cancer (TC), thereby assisting in clinical diagnosis and treatment. The aim of this study was to establish an effective Nomogram method for predicting overall survival (OS) and cancer specific survival (CSS) in TC patients with LM. **Methods:** A total of 544 patients with known distant metastatic status and epidemiological variables from the SEER database were enrolled and assigned randomly to training and validating groups in this study. Logistic regression was used to screen variables and a Nomogram was established. After multivariate logistic regression, age, histologic type, grade, tumor size, liver metastasis, radiotherapy and surgery were the important variables to construct the Nomogram. **Results:** The Nomogram used to identify and predict the OS and CSS in TCLM patients passed the calibration and validation steps. The calibration curve and receiver operating characteristic curves (ROC) indicated the good performance of the Nomogram. **Conclusions:** Our Nomogram is a reliable and robust tool for the identification and prediction of LM in TC patients, thus helping to better select medical examinations and optimize treatment in collaboration with medical oncologists and surgeons.

Keywords

Thyroid Cancer, Lung Metastasis, Prognosis, Nomogram

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

根据 2019 年癌症统计报告显示, 甲状腺癌是最常见的内分泌恶性肿瘤[1]。90%的甲状腺恶性肿瘤是乳头状、滤泡状或髓质状等分化良好的形式, 其良好的预后归功于及时治疗 and 肿瘤的生物学特性[2]。然而, 肺部是最常见的远处转移部位, 大约 50%的此类转移患者存活时间不超过 10 年[3]。2012 年, Huang I.C. 等人报道好分化甲状腺癌远处转移患者 10 年生存率为 70.6%, 15 年生存率为 64.9% [4]。一般认为, 大多数恶性肿瘤发生远处转移是生存率低的主要因素之一。因此, 建立 TCLM 患者的生存预后模型很有必要。

Nomogram 可以在肿瘤学中构建疾病预后可视化模型[5]。TCBM 的预后与组织学类型、血清甲状腺球蛋白(Tg)、手术切除和放疗有关[6]。但是目前 TCLMOS 和癌症特异性生存率(CSS)还没有预测模型。因此, 本研究基于 SEER 数据库中的 TCLM 患者的总生存率, 对患者进行研究, 旨在构建和验证一个 Nomogram 模型来分别预测 TCLM 患者 3 年和 5 年的 OS 和 CSS, 帮助 TCLM 患者临床治疗及治疗后随访提供科学依据。

2. 临床资料

研究对象选择

使用 2020 年 4 月发布的 SEER 数据, 该数据覆盖了约 34.6%的美国人口, 包括 18 个基于人口登记 (1975~2017)的病例。SEER 登记处收集了患者人口统计学资料、原发肿瘤的部位、肿瘤形态、诊断时的阶段和第一疗程的数据, 并对患者的生命状态进行随访[7]。对 SEER 数据库中的数据进行分析不需要医学伦理审查和知情同意。2010 年以后才有特定部位转移的信息, 因此将分析范围限定在 2010 年至 2017

年之间。共发现 544 例符合研究条件的患者，并建立了 Nomogram 模型。患者被随机分为训练组(70%)和验证组(30%)。在本研究中，训练组患者用于制定 Nomogram 模型，验证组患者用于验证模型。

数据收集

本研究采用 15 个变量来确定 TCLM 患者的预后因素，包括年龄、性别、种族、等级、组织学类型、对一侧的偏重、肿瘤大小、T 期、N 期、手术、化疗、放疗、肝转移、骨转移和脑转移。CSS 是指从诊断之日到因癌症死亡之日的的时间间隔。组织学亚型分为四类，IDO~O~3 编码如下：甲状腺乳头状癌(PTC)：8340.8341.8342.8344.8260；甲状腺滤泡状癌(FTC)：8330.8331.8335；甲状腺瘤(ATC)：8020.8021.8030.8032；甲状腺髓样癌(MTC)：8510。

统计分析

在总共 544 例符合条件的 TCLM 患者中，374 例被随机分配到训练队列，其余 170 例患者被分配到验证队列，以构建和验证 Nomogram 模型。本研究中所有统计分析均采用 SPSS 25.0 和 R 软件(3.6.1 版)进行。采用 chi-square 检验来比较训练队列和测试队列之间的变量。在本研究中，P 值 < 0.05 (两边)认为具有统计学意义。应用单变量 logistic 分析来确定 LM 相关因素。对于预后因素，应用单变量 Cox 回归分析来确定预后变量。然后将单变量 Cox 回归分析中的重要变量纳入多变量 Cox 回归分析，确定 TCLM 的独立预后因素。OS 和 CSS 被指定为本研究的两个终点。总生存率：因任何原因死亡的病人作为总体死亡病例组，其诊断为 TCLM 到其死亡的时间作为衡量总体生存率的标准。在最后一次随访中仍存活的病人作为总体死亡病例组的对照观察组。肿瘤特异性生存率：因 TCLM 死亡的病人作为肿瘤相关特异性死亡病例组，其诊断为 TCLM 到其死亡的时间作为衡量肿瘤特异性生存率的标准。在最后一次随访中仍存活的病人或者不是因 TCLM 死亡的病人作为对照观察组。

根据确定的独立预后因素，通过 R 软件中的 RMS 包分别建立 3 年、5 年 OS 和 CSS 的 Nomogram 模型。同时，生成预测 Nomogram 模型的受试者工作特征曲线(ROC)曲线[8]。用曲线下面积(AUC)来评价模型的预测能力。如果 AUC 在 0.5~1 之间，则认为该模型良好。如果 AUC > 0.75，则认为该模型表现出色[9]。此外还建立了 Nomogram 模型的校准曲线[10]。

3. 结果

人口信息

所有纳入的 TC 患者在初诊时均被确认伴有肺转移。表 1 显示了所有患者的一般资料。患者按年龄被分为两组(20~58 岁和 59~90 岁)。285 名患者(52.39%)为女性，其余 259 名(47.61%)为男性。在入选患者的种族方面，主要是白人(n = 428 [78.68%])。在各种组织学亚型中，PTC (n = 316 [58.09%])是最常见的亚型。最常见的 T 期和 N 期分别为 T3、4 期(85.48%)和 N0 期(64.89%)。其中骨转移 87 例(15.99%)，脑转移 17 例(3.13%)，肝转移 23 例(4.23%)。此外，数据还强调手术和放疗是患者最广泛接受的治疗方式(分别为 n = 397 [72.98%]和 n = 335 [61.58%])，而化疗则为少数病例(n = 112 [20.59%])。

Table 1. Clinical and pathological features of patients with TCLM

表 1. 被断为 TCLM 患者的临床和病理特征

变量	总队列(N = 544)		建模队列(N = 374)		验证队列(N = 170)	
	n	%	n	%	n	%
年龄						
20~59	165	30.33%	116	31.02%	49	28.82%
60~90	379	69.67%	258	68.98%	121	71.18%

Continued

性别						
女	285	52.39%	197	52.67%	88	51.76%
男	259	47.61%	177	47.33%	82	48.24%
种族						
白人	428	78.68%	294	78.61%	134	78.82%
黑人	49	9.01%	33	8.82%	16	9.41%
其他	77	14.15%	47	12.57%	30	17.65%
组织学类型						
乳头状癌	316	58.09%	210	56.15%	106	62.35%
滤泡癌	65	11.95%	52	13.90%	13	7.65%
未分化癌	136	25.00%	90	24.06%	46	27.06%
髓样癌	27	4.96%	22	5.88%	5	2.94%
等级						
低(I, II)	90	16.54%	61	16.31%	29	17.06%
高(III, IV)	206	37.87%	142	37.97%	64	37.65%
不确定	248	45.59%	171	45.72%	77	45.29%
位置						
左侧为主	17	3.13%	13	3.48%	4	2.35%
右侧为主	20	3.68%	12	3.21%	8	4.71%
双侧	5	0.92%	3	0.80%	2	1.18%
不对称	502	92.28%	346	92.51%	156	91.76%
肿瘤大小						
3~80	464	85.29%	318	85.03%	146	85.88%
81~160	80	14.71%	56	14.97%	24	14.12%
T						
T1~2	79	14.52%	45	12.03%	34	20.00%
T3~4	465	85.48%	329	87.97%	136	80.00%
N		0.00%				0.00%
N0	191	35.11%	132	35.29%	59	34.71%
N1	353	64.89%	242	64.71%	111	65.29%
骨转移						
No	425	78.13%	283	75.67%	142	83.53%
Yes	87	15.99%	86	22.99%	1	0.59%
不确定	32	5.88%	5	1.34%	27	15.88%
脑转移						
No	511	93.93%	350	93.58%	161	94.71%
Yes	17	3.13%	15	4.01%	2	1.18%

Continued

不确定	16	2.94%	9	2.41%	7	4.12%
肝转移						
No	505	92.83%	346	92.51%	159	93.53%
Yes	23	4.23%	22	5.88%	1	0.59%
不确定	16	2.94%	6	1.60%	10	5.88%
化疗						
no/Unknown	432	79.41%	298	79.68%	134	78.82%
yes	112	20.59%	76	20.32%	36	21.18%
放疗						
no/Unknown	199	36.58%	146	39.04%	53	31.18%
yes	335	61.58%	228	60.96%	107	62.94%
no/Unknown	147	27.02%	101	27.01%	46	27.06%
yes	397	72.98%	273	72.99%	124	72.94%

OS 和 CSS 的预后因素

表 2 显示了基于 OS 的单变量和多变量 Cox 回归分析。统计学评价显示年龄(P = 0.003)、组织学类型(P = 0.001)、等级(P < 0.001)、肿瘤大小(P = 0.002)、T 期(P = 0.128)、合并肝转移(P = 0.037)放射治疗(P < 0.001)和手术(P < 0.001)为独立危险因素。表 3 显示了基于 CCS 的单变量和多变量 Cox 回归分析。发现年龄(P = 0.001)、等级(P = 0.009)、合并肝转移(P = 0.001)、组织学亚型(P = 0.003)和放射治疗(P = 0.001)是独立的危险因素。统计学评价显示, 年龄(P = 0.032)、组织学类型(P = 0.012)、等级(P = 0.001)、肿瘤大小(P = 0.001)、T 期(P = 0.153)、合并肝转移(P = 0.016)放射治疗(P = 0.001)和手术(P < 0.001)为独立危险因素。

Table 2. Overall survival rate in univariate and multivariate Cox regression analyses of the modeling group cohort
表 2. 单变量和多变量 Cox 回归分析建模组队列中的总体存活率。

	HR	(95% CI)	p	HR	(95% CI)	P
年龄						
20~59		Reference			Reference	
60~90	1.957	1.421~2.696	<0.001	1.629	1.175~2.257	0.003
性别						
女		Reference				
男	1.122	0.861~1.462	0.394			
种族						
白人		Reference				
黑人	0.569	0.309~1.046	0.07			
其他	1.075	0.730~1.583	0.714			
组织学类型						
乳头状癌		Reference			Reference	
滤泡癌	0.946	0.601~1.491	0.812	0.58	0.352~0.955	0.032
未分化癌	10.151	7.266~14.184	<0.001	2.611	1.608~4.239	0.001
髓样癌	1.769	0.988~3.167	0.055	0.836	0.434~1.610	0.592

Continued

等级						
低 (I, II)		Reference			Reference	
高(III, IV)	7.17	4.436~11.588	<0.001	3.383	1.909~5.994	<0.001
不确定	1.397	0.853~2.288	0.185	1.099	0.662~1.827	0.714
位置						
左侧为主		Reference				
右侧为主	0.927	0.377~2.284	0.87			
双侧	0.95	0.208~4.340	0.947			
不对称	0.661	0.349~1.249	0.202			
肿瘤大小						
3~80		Reference			Reference	
81~160	2.423	1.736~3.381	<0.001	1.835	1.256~2.682	0.002
T						
T1~2		Reference			Reference	
T3~4	2.482	1.469~4.195	0.001	1.549	0.882~2.719	0.128
N s						
N0		Reference				
N1	1.303	0.981~1.731	0.068			
骨转移						
no		Reference				
yes	1.228	0.901~1.675	0.194			
不确定	1.556	0.576~4.199	0.383			
脑转移						
no		Reference				
yes	1.444	0.786~2.652	0.237			
不确定	1.482	0.697~3.150	0.306			
肝转移						
no		Reference			Reference	
yes	2.17	1.350~3.487	0.001	1.739	1.033~2.923	0.037
不确定	1.075	0.399~2.896	0.886	0.724	0.260~2.014	0.536
化疗						
no/Unknown		Reference			Reference	
yes	2.527	1.873~3.411	<0.001	0.873	0.608~1.253	0.46
放疗						
no/Unknown		Reference			Reference	
yes	0.453	0.347~0.591	<0.001	0.529	0.393~0.714	<0.001
手术						
no/Unknown		Reference			Reference	
yes	0.243	0.184~0.321	<0.001	0.448	0.321~0.624	<0.001

Table 3. Univariate and multivariate Cox regression analyses of tumor-specific survival rates in the cohort of modelers.
表 3. 单变量和多变量 Cox 回归分析建模队列中的肿瘤特异性存活率。

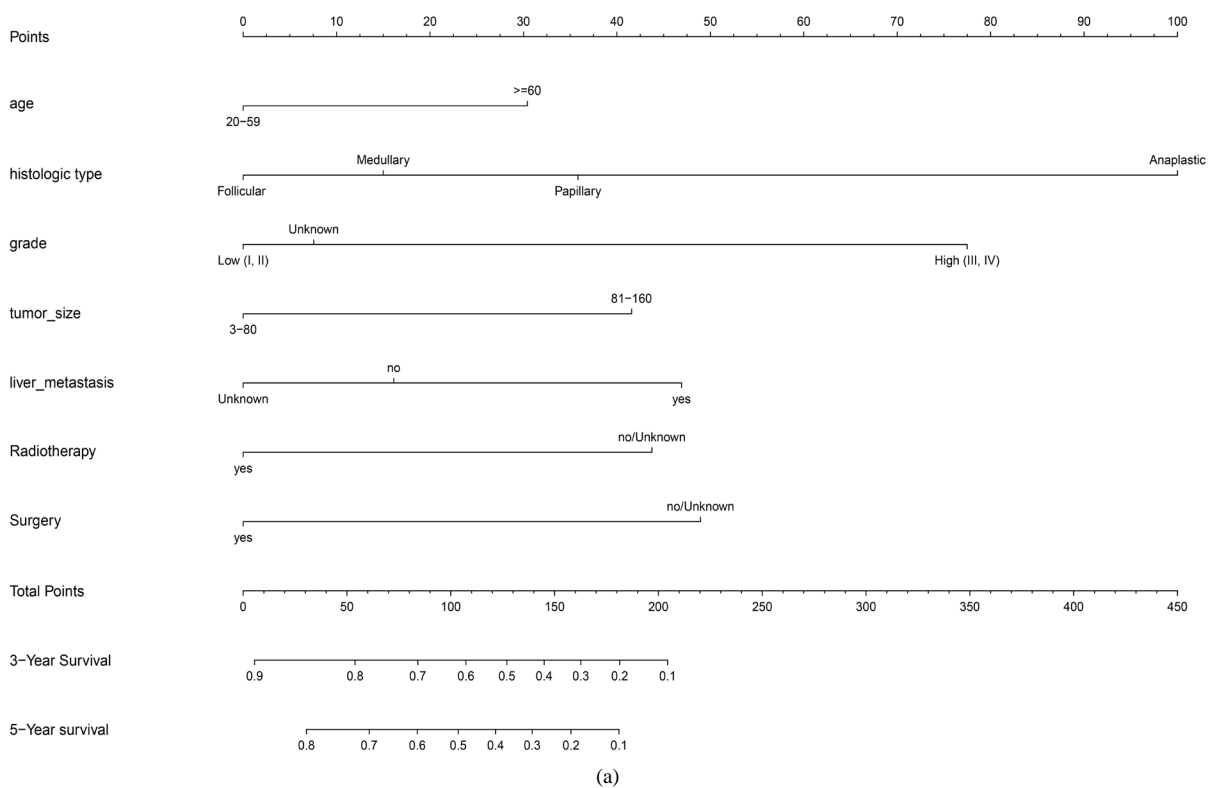
	HR	(95% CI)	p	HR	(95% CI)	P
年龄						
20~59		Reference			Reference	
60~90	1.864	1.311~2.651	0.001	1.489	1.035~2.142	0.032
性别						
女		Reference				
男	1.147	0.848~1.552	0.372			
种族						
白人		Reference			Reference	
黑人	0.466	0.218~0.997	0.049	0.813	0.374~1.769	0.602
其他	1.23	0.808~1.872	0.334	1.317	0.845~2.051	0.223
组织学类型						
乳头状癌		Reference			Reference	
滤泡癌	0.984	0.594~1.629	0.949	0.483	0.273~0.854	0.012
未分化癌	9.977	6.848~14.538	<0.001	2.368	1.370~4.094	0.002
髓样癌	1.794	0.924~3.481	0.084	0.696	0.317~1.528	0.367
等级						
Low (I, II)		Reference			Reference	
High (III, IV)	7.98	4.518~14.093	<0.001	3.792	1.912~7.524	0.001
不确定	1.591	0.887~2.852	0.119	1.196	0.650~2.201	0.564
位置						
左侧为主		Reference				
右侧为主	0.551	0.174~1.744	0.31			
双侧	0.643	0.124~3.328	0.598			
不对称	0.422	0.172~1.037	0.06			
肿瘤大小						
3~80		Reference			Reference	
81~160	2.624	1.823~3.778	<0.001	2.076	1.348~3.196	0.001
T						
T1~2		Reference			Reference	
T3~4	2.325	1.261~4.285	0.001	1.637	0.832~3.220	0.153
N s						
N0		Reference				
N1	1.377	0.989~1.917	0.058			
骨转移						
no		Reference				
yes	1.242	0.880~1.753	0.217			
不确定	1.635	0.603~4.431	0.334			
脑转移						

Continued

no		Reference				
yes	1.28	0.599~2.731	0.524			
不确定	1.595	0.705~3.606	0.262			
肝转移						
no		Reference		Reference		
yes	2.351	1.418~3.900	0.001	2.045	1.142~3.664	0.016
不确定	1.077	0.343~3.381	0.899	1.023	0.316~3.313	0.97
化疗						
no/Unknown		Reference		Reference		
yes	2.473	1.769~3.456	<0.001	0.85	0.563~1.285	0.442
放疗						
no/Unknown		Reference		Reference		
yes	0.461	0.340~0.624	<0.001	0.532	0.377~0.751	0.001
手术						
no/Unknown		Reference		Reference		
yes	0.255	0.186~0.349	<0.001	0.431	0.295~0.629	<0.001

构建 Nomogram 模型

根据单变量和多变量的 Cox 回归结果，构建 3 年和 5 年 OS 和 CSS 预后模型(图 1)。



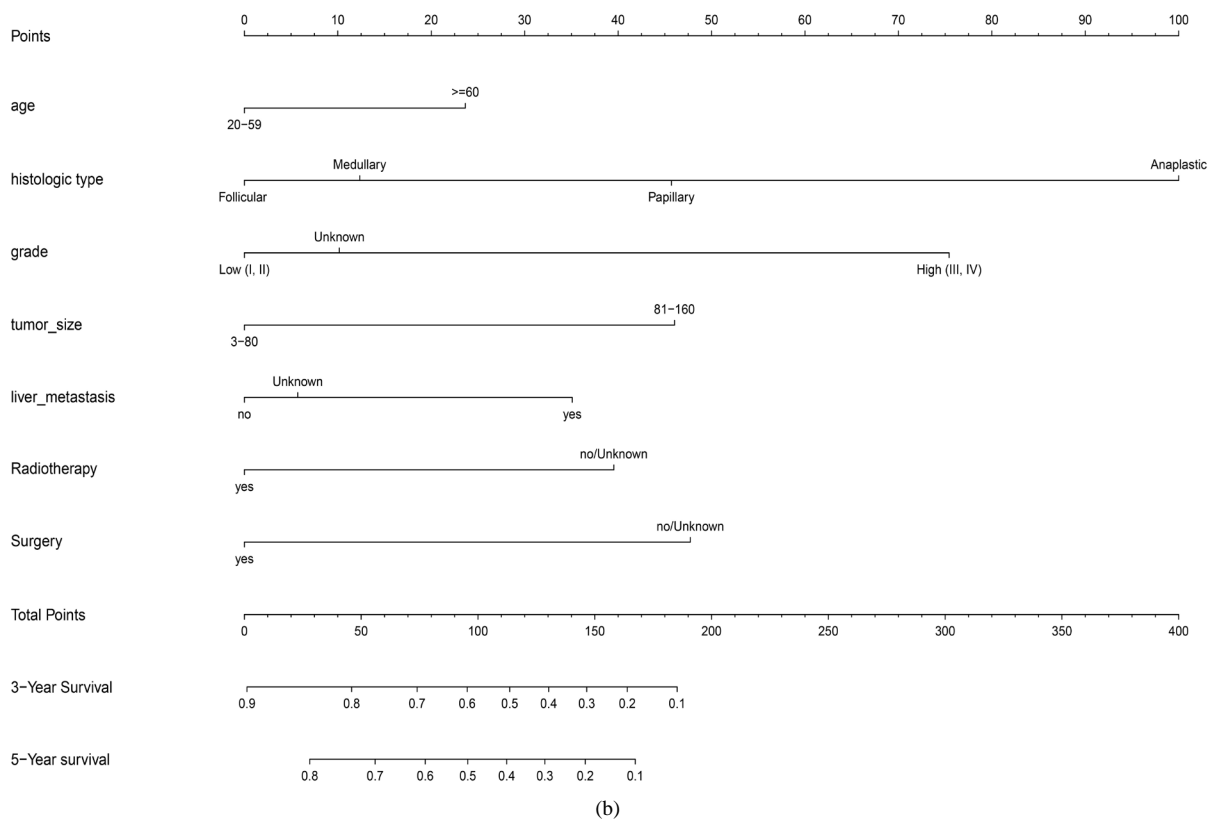
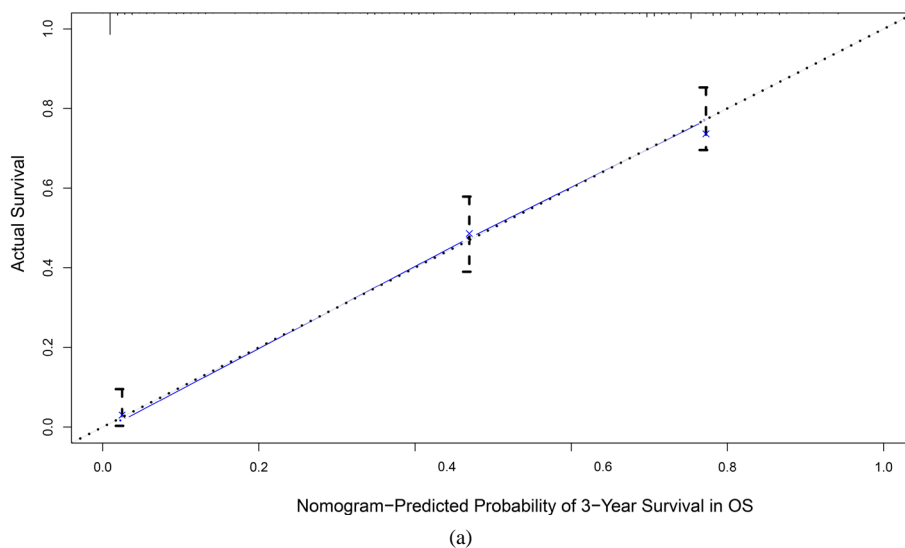


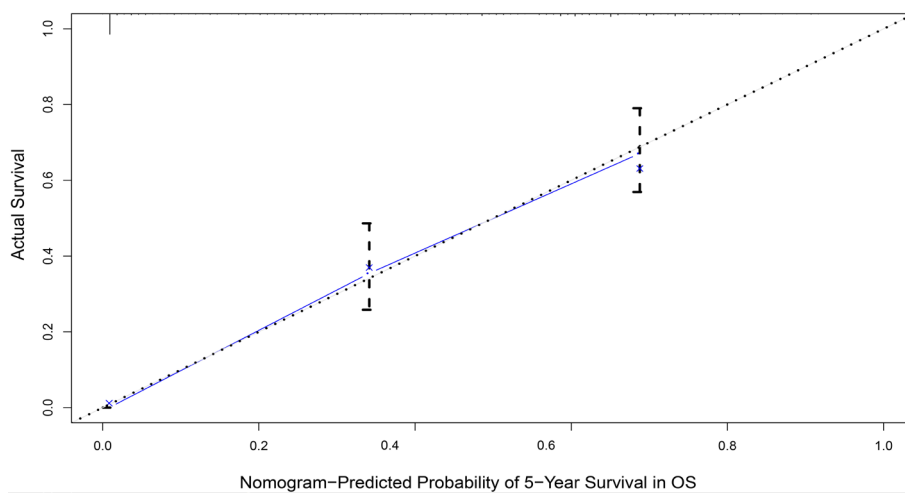
Figure 1. Nomograms predict 3- and 5-year OS (a) and CSS (b)

图 1. Nomograms 预测 3 年和 5 年 OS (a)和 CSS (b)

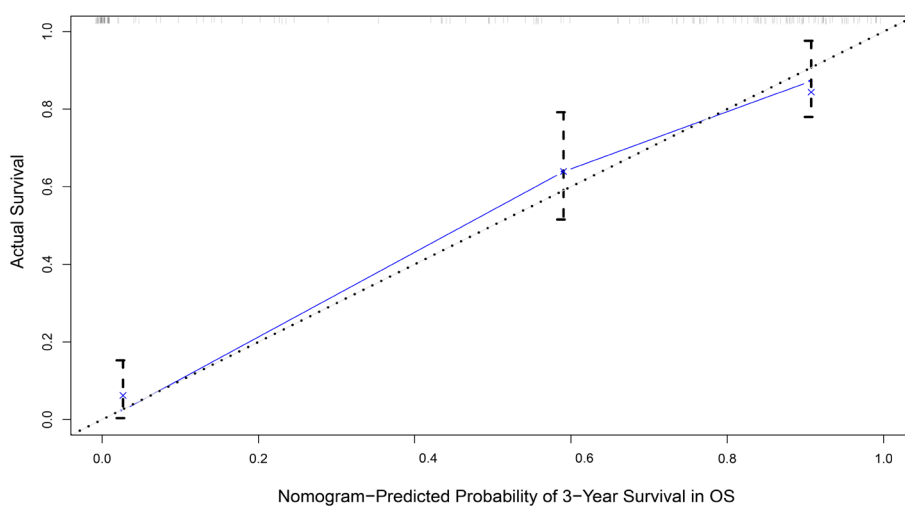
验证 nomogram 模型

校准曲线显示，TCLM 患者的预测结果与实际生存率之间具有很好的一致性(图 2、图 3)。ROC 分析显示，训练队列中 3 年、5 年 OS 的 AUC 分别为 0.805、0.786，验证队列中为 0.868、0.89 (图 4)。同样的在 CSS 的训练队列中 AUC 分别为 0.817 和 0.791，在验证队列中分别为 0.882 和 0.935 (图 5)。

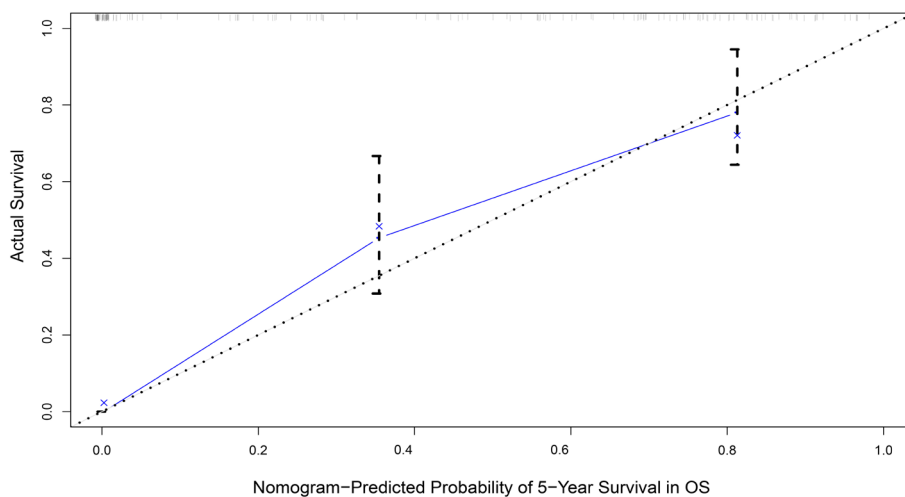




(b)



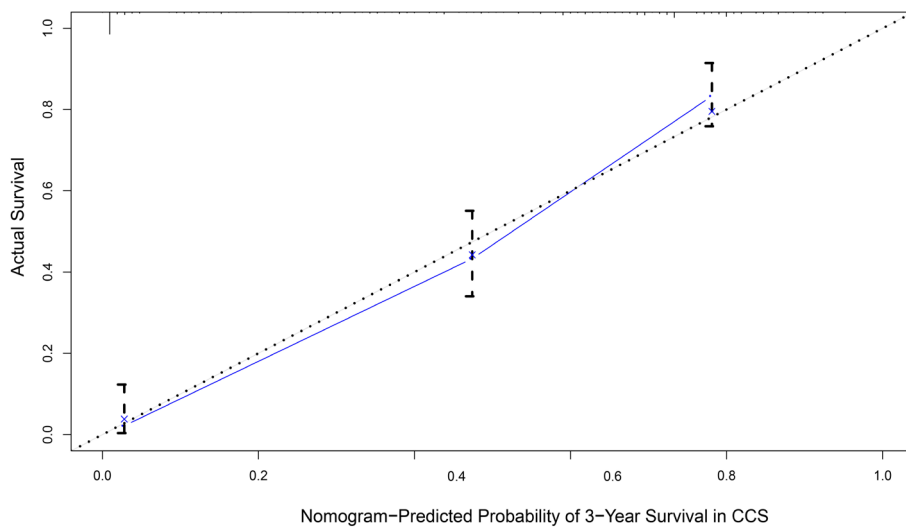
(c)



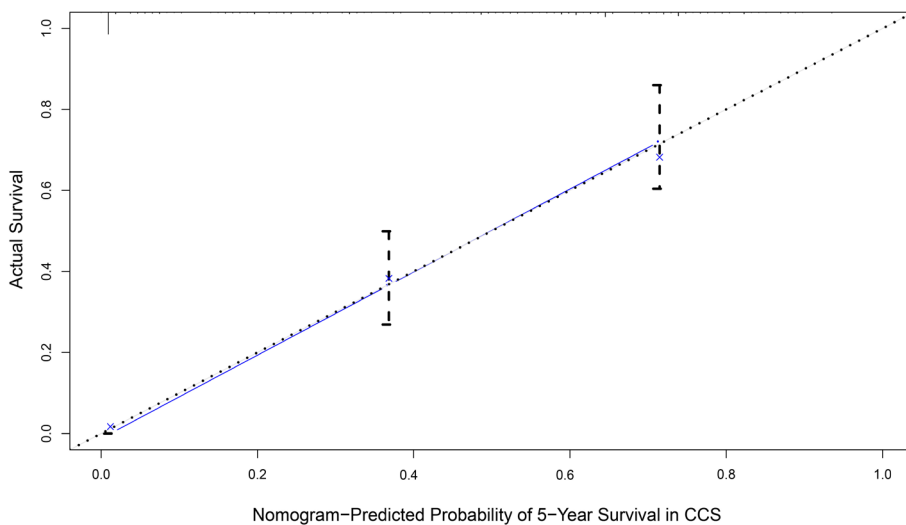
(d)

Figure 2. OS calibration curves of the training cohort for 3 years (a) and 5 years (b) and validation cohort for 3 years (c) and 5 years (d)

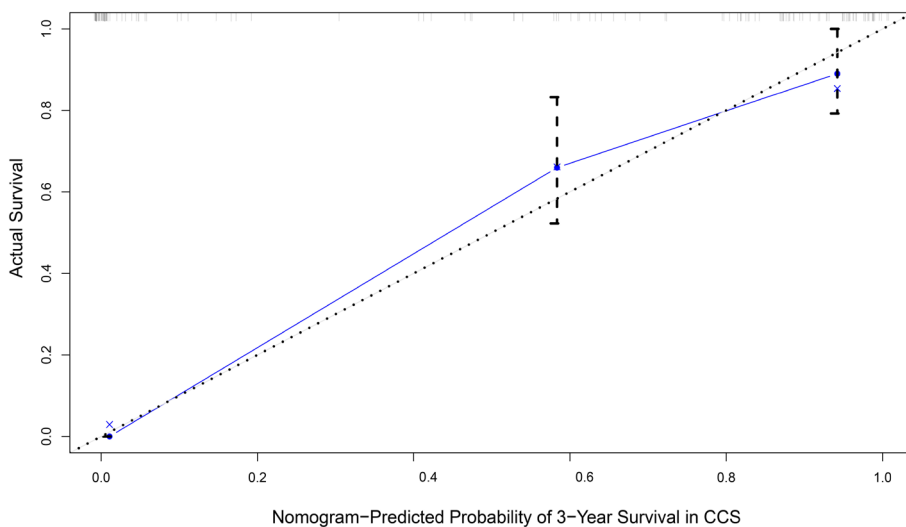
图 2. 训练队列 3 年(a)和 5 年(b) OS 校准曲线, 验证队列 3 年(c)和 5 年(d) OS 校准曲线



(a)



(b)



(c)

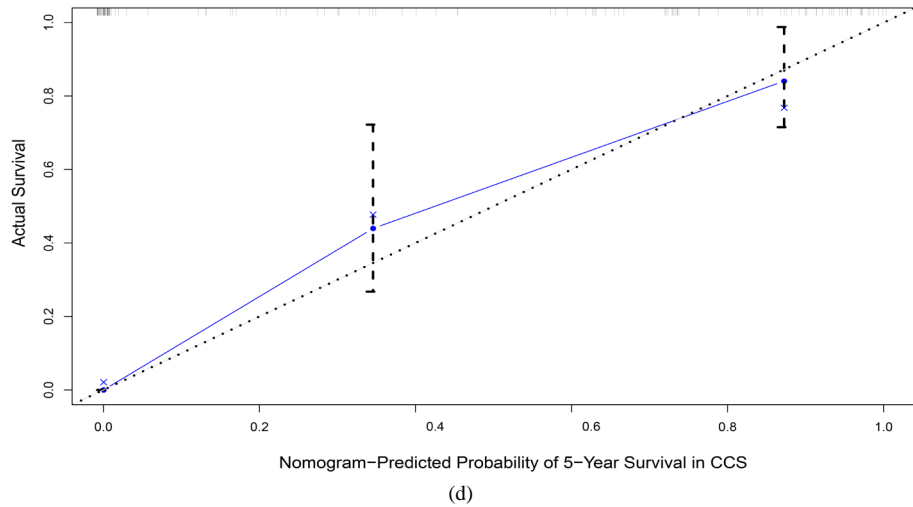


Figure 3. CCS calibration curves of the training cohort at 3 years (a) and 5 years (b), and the validation cohort at 3 years (c) and 5 years (d)

图 3. 训练队列 3 年(a)和 5 年(b)CCS 校准曲线, 验证队列 3 年(c)和 5 年(d)CCS 校准曲线

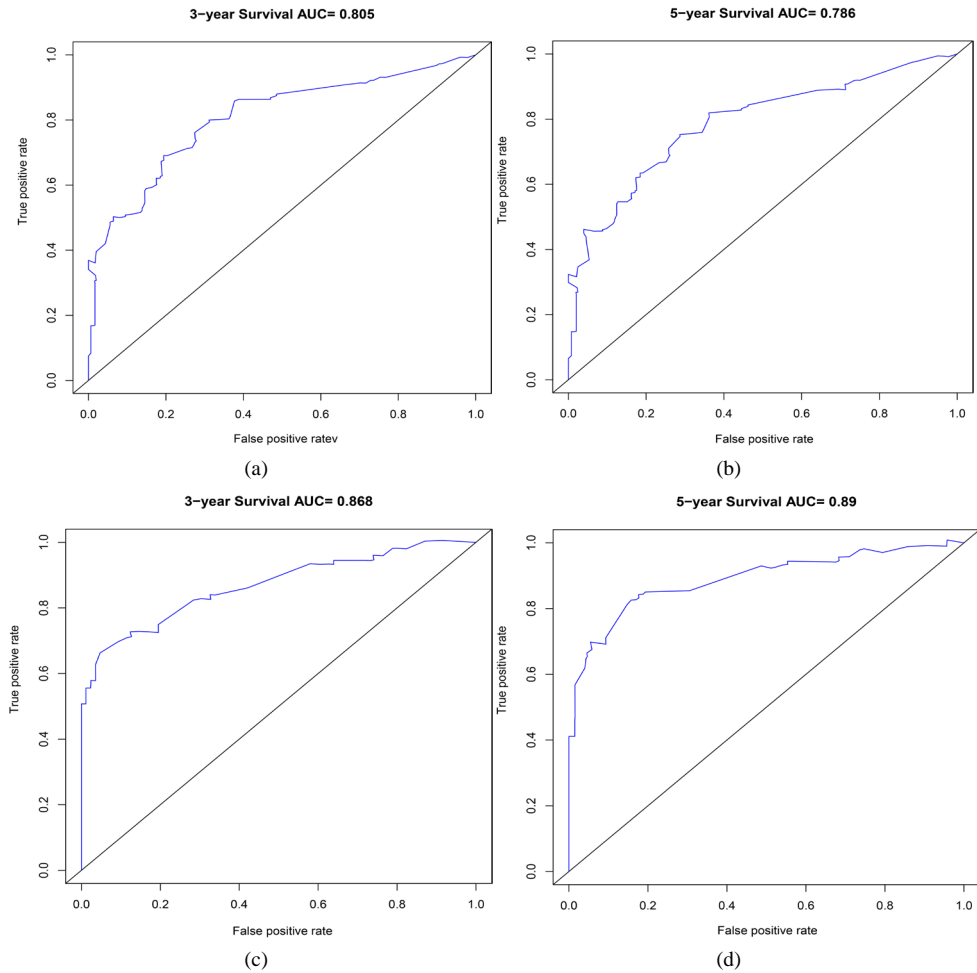


Figure 4. ROC curves of 3-year (a) and 5-year (b) OS in the training cohort; Verify the ROC curves for 3-year (c) and 5-year (D) OS in the queue

图 4. 训练队列中 3 年(a)、5 年(b) OS 的 ROC 曲线; 验证队列中 3 年(c)、5 年(d) OS 的 ROC 曲线

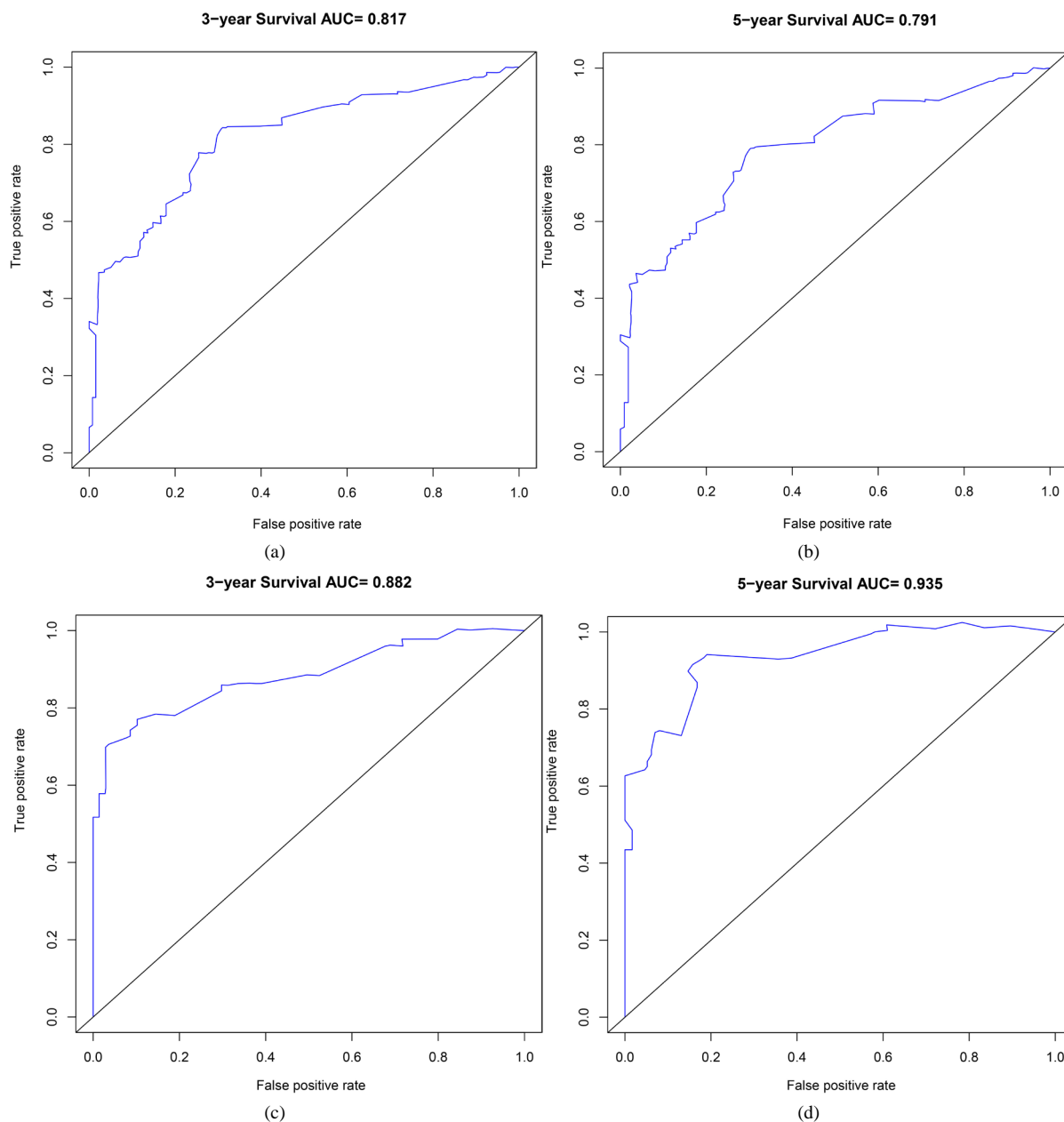


Figure 5. ROC curves of 3-year (a) and 5-year (b) CCS in the training cohort; the ROC curves of the 3-year (c) and 5-year (d) CCS in the cohort were verified

图 5.训练队列中 3 年(a)、5 年(b) CCS 的 ROC 曲线; 验证队列中 3 年(c)、5 年(d) CCS 的 ROC 曲线

4. 讨论

鉴于 TC 患者良好的可治疗性和生存率, 在医学界它是一种相对良性的癌症[11]。在对 1516 例甲状腺乳头状癌的回溯性生存分析中, 肺转移和多器官转移之间没有显示出差异。此外, 对于一些临床特征, 有报道称年龄、性别、术后甲状腺球蛋白(Tg)水平和肿瘤大小是 TC 患者引起肺转移的危险因素[12]。然而到目前为止, 还没有建立相应的预测模型, 这意味着无法通过综合所有独立的相关预测因子来确定 TCLM 的个体风险。

肺是分化型甲状腺癌(DTCs)最常见的转移部位, 其次是骨骼, 很少有脑和肝脏[13]。据报道, DTC

患者发生肺转移的 10 年生存率为 25%~85% [14] [15]。虽然 TCLM 患者的预后极差,但早期发现对 LMTC 患者接受及时的治疗至关重要。本研究通过基于大人群 SEER 数据库构建单变量和多变量 Cox 风险分析模型,进一步探讨 TCLM 患者预后的重要因素,并构建 TCLM 的 CSS 和 OS 相关 Nomogram 模型,以帮助识别高死亡风险患者,制定合适的治疗策略。在我们的研究结果显示,年龄、组织学类型、等级、肿瘤大小、肝转移、放疗、手术是 TCLM 患者 OS 或 CCS 的重要预测因素。这些因素与 TCLM 患者之间的关系在以往的研究中已有报道。

Jianing Tang 等人的研究认为,白人和黑人患者在 TC 的疾病特异性生存的危险因素上存在显著差异 [16]。但在我们的分析中没有发现它是一个独立的预后因素。众所周知年龄是 DTC 复发和死亡率的预测因素 [17]。我们的研究证实年龄是一个重要预测因素。本研究发现肺转移的组织学类型也是一个重要的预后因素。我们的研究结果提示,未分化的 TCLM 患者死亡风险明显高于其他组织学类型的患者。Hu P. 等人 [18] 和 Huang R. 等人 [19] 的研究均表明,等级是恶性肿瘤的独立预测因素,同样我们的研究也发现是这样。以往的研究 [20] 报道了肿瘤大小级别与肿瘤生存率之间的关系,研究发现肿瘤直径较大的患者预后明显低于肿瘤直径较小的患者。在我们的研究中 TCLM 患者肿瘤大小 ≥ 81 mm 提示预后不良。

甲状腺癌肝转移相当少见,报道频率仅为 0.5% [21] [22]。这些患者的治疗效果不佳,这是导致 TC 死亡的主要原因 [23]。本研究中 TCLM 患者的 OS 和 CSS 显示,肝转移的存在是预后相关的独立危险因素。Chenyuan Li 等人对 SEER 数据库的研究 [24] 提示放射性碘(RAI)治疗 TC 患者可改善年龄 < 45 岁组和分化良好组的生存率。与我们的研究结果一致。放射性碘(RAI)治疗在 TC 的治疗中起着非常重要的作用 [25]。

5. 结论

总之,我们的研究是首次建立并验证了 TCLM 患者的相关预后 Nomogram 模型,该模型将为预测 TCLM 患者的 3 年、5 年 OS 和 CSS 提供更全面、更准确的模型。此外 Nomogram 模型的建立将有助于识别高死亡风险的患者,帮助临床医生制定合适的治疗策略。

利益冲突

本人与其他作者宣称没有任何利益冲突,未接受任何不当的职务或财务利益。

作者贡献声明

欧振飞负责文章撰写;张雪娟负责总体修改;齐齐,郭孝兹参与数据处理等。

参考文献

- [1] Siegel, R.L., Miller, K.D., Fuchs, H.E., et al. (2021) Cancer Statistics, 2021. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 7-33. <https://doi.org/10.3322/caac.21654>
- [2] Hundahl, S.A., Fleming, I.D., Fremgen, A.M., et al. (1998) A National Cancer Data Base Report on 53,856 Cases of Thyroid Carcinoma Treated in the U.S., 1985-1995. *Cancer*, **83**, 2638-2648. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19981215\)83:12<2638::AID-CNCR31>3.0.CO;2-1](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19981215)83:12<2638::AID-CNCR31>3.0.CO;2-1)
- [3] Mazzaferri, E.L. and Kloos, R.T. (2001) Clinical Review 128: Current Approaches to Primary Therapy for Papillary and Follicular Thyroid Cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **86**, 1447-1463. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.4.7407>
- [4] Huang, I.C., Chou, F.F., Liu, R.T., et al. (2012) Long-Term Outcomes of Distant Metastasis from Differentiated Thyroid Carcinoma. *Clinical Endocrinology*, **76**, 439-447. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04231.x>
- [5] Balachandran, V.P., Gonen, M., Smith, J.J., et al. (2015) Nomograms in Oncology: More than Meets the Eye. *The Lancet Oncology*, **16**, e173-e180. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71116-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71116-7)

- [6] Song, H.J., Qiu, Z.L., Shen, C.T., *et al.* (2015) Pulmonary Metastases in Differentiated Thyroid Cancer: Efficacy of Radioiodine Therapy and Prognostic Factors. *European Journal of Endocrinology*, **173**, 399-408. <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0296>
- [7] Lin, Z., Yan, S., Zhang, J., *et al.* (2018) A Nomogram for Distinction and Potential Prediction of Liver Metastasis in Breast Cancer Patients. *Journal of Cancer*, **9**, 2098-2106. <https://doi.org/10.7150/jca.24445>
- [8] Heagerty, P.J., Lumley, T. and Pepe, M.S. (2000) Time-Dependent ROC Curves for Censored Survival Data and a Diagnostic Marker. *Biometrics*, **56**, 337-344. <https://doi.org/10.1111/j.0006-341X.2000.00337.x>
- [9] Uka, K., Chayama, K., Aikata, H., *et al.* (2007) Clinical Features and Prognosis of Patients with Extrahepatic Metastases from Hepatocellular Carcinoma. *World Journal of Gastroenterology*, **13**, 414-420. <https://doi.org/10.3748/wjg.v13.i3.414>
- [10] Vickers, A.J. and Elkin, E.B. (2006) Decision Curve Analysis: A Novel Method for Evaluating Prediction Models. *Medical Decision Making*, **26**, 565-574. <https://doi.org/10.1177/0272989X06295361>
- [11] Randle, R.W., Bushman, N.M., Orne, J., *et al.* (2017) Papillary Thyroid Cancer: The Good and Bad of the “Good Cancer”. *Thyroid*, **27**, 902-907.
- [12] Lin, J.D., Chao, T.C., Chou, S.C., *et al.* (2004) Papillary Thyroid Carcinomas with Lung Metastases. *Thyroid*, **14**, 1091-1096. <https://doi.org/10.1089/thy.2004.14.1091>
- [13] Nixon, I.J., Whitcher, M.M., Palmer, F.L., *et al.* (2012) The Impact of Distant Metastases at Presentation on Prognosis in Patients with Differentiated Carcinoma of the Thyroid Gland. *Thyroid*, **22**, 884-889. <https://doi.org/10.1089/thy.2011.0535>
- [14] Cho, S.W., Choi, H.S., Yeom, G.J., *et al.* (2014) Long-Term Prognosis of Differentiated Thyroid Cancer with Lung Metastasis in Korea and Its Prognostic Factors. *Thyroid*, **24**, 277-286. <https://doi.org/10.1089/thy.2012.0654>
- [15] Chopra, S., Garg, A., Ballal, S., *et al.* (2015) Lung Metastases from Differentiated Thyroid Carcinoma: Prognostic Factors Related to Remission and Disease-Free Survival. *Clinical Endocrinology*, **82**, 445-452. <https://doi.org/10.1111/cen.12558>
- [16] Tang, J., Kong, D., Cui, Q.X., *et al.* (2018) Racial Disparities of Differentiated Thyroid Carcinoma: Clinical Behavior, Treatments, and Long-Term Outcomes. *World Journal of Surgical Oncology*, **16**, 45. <https://doi.org/10.1186/s12957-018-1340-7>
- [17] Brierley, J., Tsang, R., Panzarella, T., *et al.* (2010) Prognostic Factors and the Effect of Treatment with Radioactive Iodine and External Beam Radiation on Patients with Differentiated Thyroid Cancer Seen at a Single Institution over 40 Years. *Clinical Endocrinology*, **63**, 418-427. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2005.02358.x>
- [18] Hu, P., Bai, J., Liu, M., *et al.* (2020) Trends of Incidence and Prognosis of Gastric Neuroendocrine Neoplasms: A Study Based on SEER and Our Multicenter Research. *Gastric Cancer*, **23**, 591-599. <https://doi.org/10.1007/s10120-020-01046-8>
- [19] Huang, R., Sun, Z., Zheng, H., *et al.* (2019) Identifying the Prognosis Factors and Predicting the Survival Probability in Patients with Non-Metastatic Chondrosarcoma from the SEER Database. *Orthopaedic Surgery*, **11**, 801-810. <https://doi.org/10.1111/os.12521>
- [20] Ito, Y., Fukushima, M., Kihara, M., *et al.* (2012) Investigation of the Prognosis of Patients with Papillary Thyroid Carcinoma by Tumor Size. *Endocrine Journal*, **59**, 457-464. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ12-0013>
- [21] Salvatori, M., Perotti, G., Rufini, V., *et al.* (2004) Solitary Liver Metastasis from Hürthle Cell Thyroid Cancer: A Case Report and Review of the Literature. *Journal of Endocrinological Investigation*, **27**, 52-56. <https://doi.org/10.1007/BF03350911>
- [22] Song, H.J., Xue, Y.L., Qiu, Z.L., *et al.* (2012) Uncommon Metastases from Differentiated Thyroid Carcinoma. *Hellenic Journal of Nuclear Medicine*, **15**, 233-240.
- [23] Nakanishi, K., Kikumori, T., Miyajima, N., *et al.* (2018) Impact of Patient Age and Histological Type on Radioactive Iodine Avidity of Recurrent Lesions of Differentiated Thyroid Carcinoma. *Clinical Nuclear Medicine*, **43**, 482-485. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000002078>
- [24] Li, C., Wu, Q. and Sun, S.R. (2020) Radioactive Iodine Therapy in Patients with Thyroid Carcinoma with Distant Metastases: A SEER-Based Study. *Cancer Control*, **27**, 1-9. <https://doi.org/10.1177/1073274820914661>
- [25] Haugen, B.R., Aleander, L.E.K., Bible, K.C., *et al.* (2015) 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*, **26**, 1-133. <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>