

¹³¹I 治疗分化型甲状腺癌指南(2021 版)

中华医学会核医学分会

通信作者:高再荣, Email: gaobonn@163.com; 李思进, Email: lisjnm123@vip.163.com

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20201113-00412

Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer (2021 edition)

Chinese Society of Nuclear Medicine

Corresponding authors: Gao Zairong, Email: gaobonn@163.com; Li Sijin, Email: lisjnm123@vip.163.com

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20201113-00412

近几年有关分化型甲状腺癌(differentiated thyroid cancer, DTC)术后¹³¹I治疗理念、治疗手段、随访监测及评估体系不断更新,针对我国DTC的发病及诊治现状,中华医学会核医学分会组织专家委员会对《¹³¹I治疗分化型甲状腺癌指南(2014版)》^[1]进行了修订,制定了《¹³¹I治疗分化型甲状腺癌指南(2021版)》,以期进一步规范和指导我国¹³¹I治疗DTC的临床诊治行为。本指南的推荐级别见表1,证据强度分级见表2。

表 1 ¹³¹I 治疗分化型甲状腺癌(DTC)的推荐强度分级

推荐级别	获益/风险指向性
强推荐	能够改善健康的结局,利弊可以明确评判
弱推荐	能够改善健康的结局,利弊可以评判
无推荐	利弊无法评判,不能明确能否改善健康的结局

表 2 ¹³¹I 治疗 DTC 的证据强度分级

证据级别	涵义
高质量证据	循证医学证据级别高
中等质量证据	循证医学证据级别良好
低质量证据	循证医学证据不足或者基于专家意见
无有效证据	循证医学证据不足

一、DTC 国内外流行病学及定义

问题 1: DTC 国内外流行病学

在过去的 20 年间,甲状腺癌的发病率在全球范围内逐年增高,2018 年全球新发甲状腺癌病例数约为 567 233 例,发病率在所有癌症中位居第 9 位^[2-3]。2015 年我国肿瘤登记中心数据显示我国甲状腺癌将以每年 20% 的速度持续增长^[4]。2019 年国家癌症中心根据 2015 年全国肿瘤流行情况测算出我国甲状腺癌发病数为 20.1 万,发病率为 14.6/10 万,在所有恶性肿瘤中位居第 7 位,在女性恶性肿瘤中位居第 4 位^[5]。依地理位置、年龄和性别不同,甲状腺癌发病率也不同:主要表现为城市高于农村,发

病率高峰年龄组为 50~54 岁组,男女发病比例约为 1:3.2^[3,5]。DTC 占有甲状腺癌病例数的 95% 以上^[6],绝大多数 DTC 预后较好,经规范化综合治疗后可达到临床无瘤状态。甲状腺癌总体死亡率较低,但仍处于增长态势,2015 年我国甲状腺癌死亡率为 0.48/10 万,其中男性约为 0.33/10 万,女性约为 0.63/10 万,5 年生存率为 84.3%,与美国(98.7%)等发达国家仍存在差距^[5]。

问题 2: DTC 的定义及组织学类型

DTC 起源于甲状腺滤泡上皮细胞,主要包括甲状腺乳头状癌(papillary thyroid cancer, PTC)和甲状腺滤泡状癌(follicular thyroid cancer, FTC)。大部分 DTC 进展缓慢,但某些组织学亚型如 PTC 的高细胞型、柱状细胞型、鞋钉亚型等和 FTC 的广泛浸润型以及嗜酸细胞癌(Hürthle 细胞癌)等易发生腺外侵犯、血管侵袭和远处转移,复发率高,预后相对较差^[7]。

二、DTC 的诊断

问题 3: 甲状腺结节良恶性的评估

甲状腺结节是指甲状腺细胞在局部异常生长所引起的散在病变,可单发或多发^[8]。虽能触及,但在超声检查中未能证实的“结节”不能诊断为甲状腺结节。体格检查未能触及而在影像学检查偶然发现的结节称作“甲状腺意外结节”或“甲状腺偶发瘤或意外瘤”^[9]。甲状腺结节在人群中的发病率高达 19%~67%,其中甲状腺癌约占 5%~10%^[10-11]。良性甲状腺结节的临床处理不同,对患者生存质量的影响和涉及的医疗花费也有显著差异。因此,甲状腺结节评估的要点是良恶性鉴别。大多数甲状腺结节患者没有临床症状,合并甲状腺功能异常时可出现相应的临床表现。因此,病史采集和体格检查中应重点关注与甲状腺癌相关的部分^[12]。

所有甲状腺结节患者均应检测血清促甲状腺激

素(thyroid stimulating hormone, TSH)水平。如 TSH 水平低于正常值下限,建议行甲状腺显像;如甲状腺显像为“热结节”,则结节为恶性的可能性较低^[13-14]。由于多种甲状腺疾病,包括 DTC、甲状腺肿、甲状腺炎性反应或损伤、甲状腺功能亢进症等,均可引起血清甲状腺球蛋白(thyroglobulin, Tg)水平升高^[15],因此血清 Tg 不能鉴别甲状腺结节的良恶性。降钙素(calcitonin, Ctn)由甲状腺滤泡旁细胞(C 细胞)分泌,血清 Ctn>100 ng/L 提示甲状腺髓样癌(medullary thyroid cancer, MTC)^[10]。但 MTC 的发病率低,血清 Ctn 升高但不足 100 ng/L 时,诊断 MTC 的特异性较低。

推荐 1:甲状腺结节的评估要点是良恶性鉴别(强推荐,高质量证据)。

推荐 2:应常规检测甲状腺结节患者的血清 TSH 水平(强推荐,中等质量证据)。

推荐 3:不建议用血清 Tg 来评估甲状腺结节的良恶性(强推荐,中等质量证据)。

问题 4:超声检查在甲状腺结节评估中的作用

超声是甲状腺结节影像学检查的首选方法。触诊或是在 CT、MRI、¹⁸F-脱氧葡萄糖(fluorodeoxyglucose, FDG) PET 检查中提示“甲状腺结节”,均应行颈部超声检查。具有以下超声征象提示甲状腺癌的可能性大(恶性风险 70%~90%):(1)实性低回声或囊实性结节中的实性成分为低回声的结节;(2)同时具有以下 1 项或多项超声特征:①边缘不规则(浸润性、小分叶或毛刺);②微钙化;③纵横比>1;④边缘钙化中断,低回声突出钙化外;⑤甲状腺被膜受侵;⑥同时伴有颈部淋巴结超声影像异常,如内部出现微钙化、囊性改变、强回声团、周边血流等^[16]。通过超声检查鉴别甲状腺结节良恶性的能力与超声医师的临床经验相关。

超声检查在临床诊疗决策中具有重要的价值。根据甲状腺结节不同声像图特点,结合结节径线大小对结节进行分类或分级可以有效评估其罹患恶性肿瘤的风险。甲状腺结节危险度分层应用较多的有“Kwak 甲状腺影像报告和数据系统(thyroid imaging reporting and data system, TI-RADS)”甲状腺结节分类和“美国放射学会(American College of Radiology, ACR)TI-RADS”甲状腺结节分级^[17]。前者具有较高的特异性,可以减少不必要的活组织检查(简称活检),但其灵敏度较低;后者灵敏度相对较高,但不能对所有甲状腺结节进行分类,可能造成部分病例无法归类。目前选取哪种分类方法,国内专家

尚未达成共识,应用较多的仍是“Kwak TI-RADS”甲状腺结节分类。

近年来出现的超声弹性成像技术,通过不同组织间的硬度差别进行成像来反映病变本身的硬度特性,为鉴别甲状腺良恶性结节提供了一条新的途径。随着超声造影技术的迅速发展,通过血管内超声造影剂评估恶性肿瘤的异常血管改变,被广泛应用于临床诊断及研究工作,但上述方法的临床价值有待进一步研究^[18]。

推荐 4:甲状腺及颈部淋巴结超声检查有助于鉴别甲状腺结节的良恶性,鉴别能力与超声医师的临床经验相关(强推荐,中等质量证据)。

问题 5:其他影像学检查在甲状腺结节评估中的作用

影像学检查除了甲状腺超声还包括甲状腺显像、颈部 CT 或颈部 MRI 等。在评估甲状腺结节良恶性方面,CT 和 MRI 检查不优于超声^[19];但当甲状腺结节>1 cm 且血清 TSH 水平低于正常值下限时,应行甲状腺显像了解结节的的功能状态。如为高功能结节,不需行细胞学检查。对于拟行手术治疗的甲状腺结节,术前行颈部 CT 或 MRI 检查有助于显示结节与周围组织的解剖结构关系、寻找可疑淋巴结并协助制定手术方案。CT 和 MRI 对判断患者是否存在肺、骨、脑转移病灶有重要作用。¹⁸F-FDG PET 显像能够反映甲状腺结节葡萄糖代谢水平,但并非所有的甲状腺恶性结节都表现为¹⁸F-FDG 高代谢,而某些良性结节也会摄取¹⁸F-FDG。因此单纯依靠¹⁸F-FDG PET 显像不能准确鉴别甲状腺结节的良恶性^[20],但其对失分化的转移病灶具有较高的提示意义。¹⁸F-FDG PET 显像对寻找甲状腺癌转移病灶,尤其是血清 Tg 阳性、¹³¹I 全身显像(whole-body scan, WBS)阴性时有着重要的价值。

推荐 5:最大径>1 cm 且伴有血清 TSH 低于正常值下限的甲状腺结节应行甲状腺显像,以判断结节是否为高功能结节(强推荐,中等质量证据)。

推荐 6:不建议将 CT、MRI 和¹⁸F-FDG PET 检查作为评估甲状腺结节良恶性的常规方法(弱推荐,低质量证据)。

问题 6:细针抽吸(fine needle aspiration, FNA)在甲状腺结节评估中的作用

目前认为 FNA 是判断甲状腺结节良恶性最有价值的方法。研究显示 FNA 对甲状腺结节性质鉴别诊断的灵敏度为 79.0%~87.2%,特异性为 90.9%~98.5%,准确性为 87.0%~89.7%^[21-22]。

结节最大径>1 cm 且伴有超声恶性征象者应考虑行 FNA。结节最大径≤1 cm,且存在以下情况之一者,可考虑穿刺:(1)超声检查提示结节有恶性征象;(2)伴颈部淋巴结超声影像异常;(3)童年期有颈部放射线照射史或辐射污染接触史;(4)有甲状腺癌家族史;(5)¹⁸F-FDG PET 显像阳性;(6)伴血清 Ctn 水平异常升高^[23]。

但 FNA 细胞学检查不能区分 FTC 和滤泡细胞腺瘤,且对>1 cm 的甲状腺结节伴有囊性变、“热结节”等均不作为常规推荐。与触诊下 FNA 相比,超声引导下 FNA 的取材成功率和诊断准确性更高^[24]。为提高 FNA 的准确性,可采取在同一结节的多个部位重复穿刺取材、在超声提示可疑征象的部位取材、在囊实性结节的实性部位取材、同时进行囊液细胞学检查等方法。此外,经验丰富的操作者和细胞病理诊断医师也是保证 FNA 成功率和诊断准确性的重要环节。

近年来,国内外尝试通过对 FNA 洗脱液行 Tg 含量测定,其在甲状腺肿瘤相关的颈部淋巴结定性方面显示了积极的意义^[25]。

FNA 细胞学检查是甲状腺结节术前诊断的最佳手段,但是仍然有一部分结节诊断不明确,结合 FNA 分子标志物的检测可进一步提高诊断的准确性。目前研究较多的分子标志物为 B-Raf 原癌基因丝/苏氨酸蛋白激酶(B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase, BRAF)基因突变、大鼠肉瘤型三磷酸鸟苷酶家族(rat sarcoma type GTPase family, RAS)基因突变、转染重排(rearranged in transformation, RET)/PTC 基因重排和配对盒基因-8 (paired box 8, PAX8)/过氧化物酶增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR γ)基因重排等。BRAF 基因突变诊断 PTC 具有很高的阳性预测值和特异性。

基因检测对于 FNA 细胞学不能确诊的甲状腺结节有重要的临床价值。但目前尚存在单一标志物灵敏度及特异性欠佳、检测技术要求较高、花费较多等因素,大部分分子标志物检测在临床还不能广泛开展。随着分子生物学的不断进步,多种分子标志物联合检测可提高 FNA 诊断的灵敏度。现在已经有多种基因检测的试剂盒面世,或可作为 FNA 的辅助检查,成为细胞非典型病变、可疑滤泡性肿瘤和可疑癌等甲状腺结节定性的重要工具。

推荐 7:术前评估甲状腺结节良恶性时,FNA 细胞学是灵敏度和特异性最高的方法(强推荐,高质

量证据)。

推荐 8:超声引导下 FNA 可以提高取材成功率和诊断准确性(强推荐,中等质量证据)。

推荐 9:FNA 细胞学仍不能确定良恶性的甲状腺结节,可对穿刺标本进行甲状腺癌分子标志物检测(弱推荐,中等质量证据)。

三、DTC 的手术治疗

手术治疗是 DTC 最主要和最有效的治疗方法。影响 DTC 手术切除范围的因素包括患者的年龄和性别、是否有甲状腺癌家族史、是否有颈部放疗史(尤其是青少年时期)、术前肿瘤大小、是否多灶、肿瘤位于一侧腺叶还是累及双侧腺叶、术前评估是否有甲状腺包膜外软组织侵犯(影像学征象或声嘶、吞咽困难等)或可疑淋巴结转移、是否为特殊类型的 DTC、是否合并有其他基础疾病以及患者由于职业、性格、意愿等原因作出的倾向性选择等。

问题 7:初次手术术式的选择及考量因素

对于无任何危险因素的最大径<1 cm 的 DTC,腺叶切除与甲状腺全切在提高患者生存和降低复发风险上无明显差异,并得到了广泛的循证医学证据支持^[26-29]。

对于最大径>4 cm 的 DTC,众多指南明确指出应选择甲状腺全切术^[9,30]。对于双侧甲状腺多发灶、或肉眼可见肿瘤侵犯周围组织或器官(广泛甲状腺外侵犯)、或肿瘤未能完全切除、或术中有残留、或淋巴结转移(N1)且任一转移淋巴结最大径≥3 cm、或存在远处转移、或各种风险分层属于高危的患者,无论肿瘤大小,也推荐甲状腺全切术^[31-33]。

区域淋巴结转移与否对 DTC 尤其是 PTC 的总生存(overall survival, OS)和疾病特异性生存(disease-specific survival, DPS)影响较小,尤其是在随访时间小于 10 年的研究中,很难看出差异有统计学意义。但较多研究显示出颈部淋巴结转移与否以及是否规范的区域淋巴结清扫可影响局部复发风险^[32]。相较于 PTC,FTC 区域淋巴结转移与否对患者生存的影响更大。另外,由于清扫区域复发后的再次手术难度大,并发症发生率高,初次手术时外科医师一定要非常仔细地清扫,尽可能避免该区域的复发,规范的区域淋巴结清扫术对于降低疾病局部复发具有重要意义。

对于争论最多的问题“DTC 区域淋巴结是否需要作预防性清扫”,欧美专家和亚洲专家有较多的分歧。亚洲尤其是日韩和中国专家普遍认为,区域淋巴结转移与否虽然较少影响患者生存,但当随访

时间足够长时,差异还是有统计学意义的,且会显著影响局部的复发风险,而局部复发的再手术处理尤其是中央区淋巴结的再清扫则会大大增加喉返神经和甲状旁腺的损伤概率。此外,区域淋巴结清扫后可以更加清晰地获得肿瘤分期和对后续¹³¹I 治疗和 TSH 抑制治疗的指导。

因此,对于临床可疑的转移淋巴结,尤其是 FNA 证实的转移淋巴结,仅位于中央区时,一般推荐治疗性中央区淋巴结清扫或不加预防性患侧侧颈区淋巴结清扫;当可疑淋巴结仅位于一侧侧颈区时,一般推荐中央区淋巴结+患侧侧颈区淋巴结清扫或不加对侧侧颈区淋巴结清扫。BRAF 基因突变虽然对患者生存和预后有一定影响^[34],但在决定是否进行预防性淋巴结清扫以及清扫范围时,并不具有特殊意义^[35-36]。

问题 8: 复发或持续性病灶的评估及外科处理

DTC 有高达 30% 的患者会在初次治疗后出现复发或持续性病灶^[37]。手术仍然是复发或持续性 DTC 最常见的治疗方法,由经验丰富的外科医师施行再次手术可以有效控制手术并发症的发生^[38-41]。对于术后可疑病灶,通常需要行超声引导下 FNA,一旦确认转移,建议进行部分或根治性颈部淋巴结清扫术,而非局部切除,因为系统性淋巴结清扫术后的二次复发概率显著降低^[42]。对颈部复发淋巴结是否施行手术需要考虑 2 个方面:(1) 由于此前手术的瘢痕、黏连等,再次手术的风险通常高于初次手术;(2) 手术是否可完整切除局部复发病灶。但与其他恶性肿瘤不同的是,即使伴有远处器官转移,DTC 局部复发或持续性病灶也不是手术的禁忌证。手术治疗颈部区域复发淋巴结的决定应考虑到远处病变的存在和进展,但为了缓解症状和防止呼吸道阻塞及食管、血管等重要器官被侵犯,即使在已知远处转移的情况下也可以进行手术治疗。而手术方案和时机的选择,最好是由外科、核医学科、影像科以及内分泌科等多学科医师参与,同时也要充分了解患者及其家属的意愿,综合进行决策^[43-45]。但并非所有复发或持续性 DTC 一旦发现都需要立即手术,部分负荷较小的、无症状的、短期无周围软组织被侵袭风险的病灶也可以选择积极观察。再次手术的生化缓解率为 21%~66%,而结构缓解率为 51%~100%^[46]。

推荐 10: 临床可疑的颈部转移淋巴结,尤其是 FNA 证实的转移淋巴结,推荐行淋巴结清扫术(强推荐,中等质量证据)。

推荐 11: 针对 DTC 复发或转移病灶,首选手术治疗(强推荐,中等质量证据)。

四、DTC 的术后分期及危险度分层

问题 9: DTC 的术后分期

DTC 的术后分期有助于提供患者的预后信息,以指导个体化治疗策略和疾病监测方案,便于医师针对同一患者会诊交流,以及对同类患者不同临床治疗策略的疗效进行比较,也便于对患者进行随访和研究。

为准确评估 DTC 患者的死亡风险,已有多个 DTC 的分期或预后分层系统,每个系统都结合了年龄、原发肿瘤大小、特异性肿瘤组织学、肿瘤的甲状腺外扩散[甲状腺外直接浸润、局部淋巴结转移和(或)远处转移]等因素^[32,47-48]。目前最常使用的 DTC 术后分期由美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)与国际抗癌联盟(Union for International Cancer Control, UICC)联合制定的第 8 版 TNM 分期(表 3)^[48]。第 8 版分期在第 7 版的基础上进行了补充和调整,将 DTC 分期的诊断年龄界值从 45 岁放宽至 55 岁;重新定义了 T3 分期,将 VII 区淋巴结转移从侧区淋巴结转移(N1b)更改为中央区淋巴结转移(N1a),为临床决策和预后判断(尤其是死亡风险)提供了更为准确的参考依据。第 8 版 TNM 分期比第 7 版更能准确预测 DTC 患者的 DPS^[4,49-51]。

问题 10: DTC 的危险度分层

DTC 疾病相关死亡率较低^[52-53],术后的风险分层应更侧重于预测复发风险。2009 年美国甲状腺协会(American Thyroid Association, ATA)指南根据初始治疗时临床病理特征将 DTC 患者复发危险度分为低危、中危、高危,为临床决策起到了重要的指导意义,但并没有明确指出复发风险与转移淋巴结累及程度、血管侵犯程度或基因突变状态等之间的联系^[52]。2015 版 ATA 指南对复发危险度分层进一步完善及细化,以提供更为准确的风险评估(表 4),对初始治疗起指导作用^[9]。如 BRAF^{V600E} 突变对极低风险患者的复发风险影响很小^[54-55],在伴有甲状腺外侵犯和多灶性甲状腺乳头状微小癌(papillary thyroid microcarcinoma, PTMC)患者中复发率却高达 20%^[56]。

问题 11: 动态风险评估

动态风险评估应包括围手术期¹³¹I 治疗前及 DTC 术后¹³¹I 治疗反应的评估。目前的分期系统和复发风险评估系统主要是根据围手术期获得的病理和临床资料进行的单点静态评估,但在随访期间获得的

表 3 分化型甲状腺癌(DTC)TNM 分期(第 8 版)

基础指标	定义	分期	不同年龄的分期标准	
			<55 岁	≥55 岁
Tx	原发肿瘤无法评估			
T0	无原发肿瘤证据			
T1	肿瘤最大径≤2 cm,局限于甲状腺内	I 期	任何 T,任何 N,M0	T1,N0/x,M0;T2,N0/x,M0
T1a	肿瘤最大径≤1 cm,局限于甲状腺内			
T1b	肿瘤最大径>1 cm 但≤2 cm,局限于甲状腺内			
T2	肿瘤最大径>2 cm 但≤4 cm,局限于甲状腺内	II 期	任何 T,任何 N,M1	T1,N1,M0;T2,N1,M0;T3,N0,M0;T3,N1,M0
T3	肿瘤最大径>4 cm 且局限于甲状腺内,或肉眼可见甲状腺外侵犯仅累及带状肌			
T3a	肿瘤最大径>4 cm,局限于甲状腺内			
T3b	任何大小肿瘤,伴肉眼可见甲状腺外侵犯仅累及带状肌(包括胸骨舌骨肌、胸骨甲状肌、甲状舌骨肌、肩胛舌骨肌)			
T4	肉眼可见甲状腺外侵犯超出带状肌	III 期	无	T4a,N0,M0;T4a,N1,M0
T4a	任何大小的肿瘤,伴肉眼可见甲状腺外侵犯累及皮下软组织、喉、气管、食管或喉返神经			
T4b	任何大小的肿瘤,伴肉眼可见甲状腺外侵犯累及椎前筋膜,或包绕颈动脉或纵隔血管	IV A 期	无	T4b,N0,M0;T4b,N1,M0
Nx	区域淋巴结无法评估			
N0	无淋巴结转移证据			
N0a	一个或更多细胞学或组织学确诊的良性淋巴结			
N0b	无区域淋巴结转移的放射学或临床证据			
N1	区域淋巴结转移	IV B 期	无	任何 T,任何 N,M1
N1a	VI和VII区淋巴结转移(气管前、气管旁、喉前/Deiph 淋巴结、上纵隔淋巴结),可为单侧或双侧病变			
N1b	转移至单侧、双侧,或对侧颈侧淋巴结(I、II、III、IV、V区)或咽后淋巴结			
M0	无远处转移			
M1	远处转移			

临床数据不能修改最初的风险评估,也不能反映手术等前期治疗对患者预后产生的影响。将不同患者对治疗的反应和疾病的临床病程变化纳入实时、动态的风险分层评估系统,从而指导患者的后续随访及治疗方案^[57]。根据随访期间血清学如 Tg、Tg 抗体(Tg antibody, TgAb)、TSH 等及影像学检查如颈部超声、诊断性¹³¹I WBS (diagnostic WBS, Dx-WBS)、CT、MRI、¹⁸F-FDG PET/CT 等来实时动态评估患者的复发风险及预后,明确¹³¹I 治疗指征、目标及患者的可能获益,从而及时避免过度治疗及治疗不足的问题^[48,53]。

推荐 12: DTC 患者均应进行术后 TNM 分期和复发危险度低、中、高危分层,有助于预测患者预后,指导个体化的术后治疗和管理方案(强推荐,高质量证据)。

治疗反应评估及决策应根据患者的血清学及影像学(包括超声、Dx-WBS 及 CT 等)两方面特征动态分析。2015 版 ATA 指南的治疗疗效反应评估体系对治疗疗效进行不同时间点的动态评估,疗效反应分为疗效满意(excellent response, ER)、疗效不确切

(indeterminate response, IDR)、生化疗效不佳(biochemical incomplete response, BIR)及结构性疗效不佳(structural incomplete response, SIR)4 种^[9]。不同的疗效反应对应不同的临床预后及后续治疗方案,具体疗效评估结果及管理措施可参考表 5^[9]。

推荐 13: DTC 术后患者均应动态进行治疗反应评估,以个体化指导后续的治疗与管理措施(强推荐,高质量证据)。

五、DTC 的¹³¹I 治疗

问题 12: DTC ¹³¹I 治疗的临床意义

¹³¹I 治疗是 DTC 术后综合治疗的主要措施之一。根据治疗目的可分为 3 个层次:采用¹³¹I 清除手术后残留的甲状腺组织,称为清甲治疗;采用¹³¹I 清除手术后影像学无法证实的可能存在的转移或残留病灶,称为辅助治疗;采用¹³¹I 治疗手术后已知存在的无法手术切除的局部或远处 DTC 转移灶,称为清灶治疗。

DTC ¹³¹I 治疗的临床意义:(1)清甲治疗有利于对 DTC 术后患者进行血清 Tg 的分层和病情监测,并提高¹³¹I WBS 诊断 DTC 转移灶的灵敏度,有利于

表 4 分化型甲状腺癌(DTC)复发危险度分层

复发危险度分层 (复发风险度)	符合条件
低危	PTC(符合以下全部条件者): 无局部或远处转移 所有肉眼可见的肿瘤均被彻底清除 无肿瘤侵及腺外组织 原发灶非侵袭性病理亚型(如高细胞型、鞋钉型或柱状细胞型等) 如果给予放射性碘(RAI)治疗,治疗后显像无甲状腺外碘摄取 无血管侵袭 cN0或≤5个微小转移淋巴结(<2 mm)pN1 滤泡型(FV)-PTC; 腺内型、包裹性 FV-PTC FTC: 腺内型、分化良好的侵及包膜的 FTC,无或仅有少量(<4处)血管侵袭 PTMC: 腺内型、单灶或多灶,无论 BRAF 是否突变
中危(所有 DTC)	符合以下任何条件之一者: 原发灶向甲状腺外微小侵袭 首次 RAI 治疗后显像提示颈部摄碘灶 侵袭性病理亚型 伴血管侵袭的 PTC cN1或>5个微小淋巴结(最大径均<3 cm)pN1 伴有腺外侵袭和 BRAF ^{V600E} 突变(如果检测 BRAF)的多灶性 PTMC
高危(所有 DTC)	符合以下任何条件之一者: 原发灶向甲状腺外肉眼侵袭 原发灶未能完整切除 有远处转移 术后血清 Tg 提示有远处转移 pN1 中任何一个转移淋巴结最大径≥3 cm 伴广泛血管侵袭(>4处)的 FTC

注:BRAF 为 B-Raf 原癌基因丝/苏氨酸蛋白激酶,cN 为临床 N 分期,FTC 为甲状腺滤泡状癌,pN 为病理 N 分期,PTC 为甲状腺乳头状癌,PTMC 为甲状腺乳头状微小癌,Tg 为甲状腺球蛋白

DTC 术后的再分期;(2)辅助治疗除包含上述清甲治疗的意义以外,还有利于清除隐匿的、潜在的 DTC 病灶,提高无病生存(disease-free survival, DFS)率;(3)清灶治疗可提高 DPS 率和 DFS 率^[9]。需要注意的是,清甲治疗、辅助治疗、清灶治疗不是递进关系,而是根据 TNM 分期、术中所见、术后血清学及影像学的实时评估综合分析做出的不同治疗目的的选择,因此,规范的¹³¹I 治疗前评估是实施恰当的¹³¹I 治疗的前提。

问题 13: ¹³¹I 清甲治疗的适应证和禁忌证

临床有需要了解 DTC 术后患者血清 Tg 分层,以及进一步了解 DTC 术后分期的复发风险为中危和低危患者可建议行清甲治疗。尽管大部分低危或

中危伴有低危特性的 DTC 患者并不能通过¹³¹I 清甲降低肿瘤复发及死亡风险,但可便于随访监测病情及可能发现隐匿的转移灶,及时进行临床再分期,指导后续的治疗决策。

¹³¹I 清甲治疗的适应证:(1)复发风险为中危的患者;(2)便于长期随访及肿瘤复发监测,且本人有意愿的低危 DTC 患者;(3)甲状腺大部切除术后,术后评估有补充全切的临床需求,不愿或不宜再次手术的患者。

DTC ¹³¹I 治疗的禁忌证:(1)妊娠期和哺乳期妇女;(2)计划 6 个月内妊娠者;(3)手术切口未完全愈合者。

推荐 14:术后 DTC 患者选择性应用¹³¹I 清甲治疗(强推荐,中等质量证据)。

推荐 15:妊娠期、哺乳期、计划 6 个月内妊娠者、术后切口未完全愈合者禁忌¹³¹I 清甲治疗(强推荐,中等质量证据)。

问题 14: ¹³¹I 治疗前的准备事项

(1)低碘准备。¹³¹I 治疗的疗效取决于进入残留甲状腺组织及 DTC 细胞内的¹³¹I 剂量。为了减少体内稳定碘对¹³¹I 的竞争抑制作用,提高¹³¹I 治疗效果,在¹³¹I 治疗前应保持低碘状态(碘日摄入量<50 μg)2~4 周。具体方法:服用无碘盐、禁食高碘食物(海产品等)、避免服用胺碘酮等影响碘摄取或代谢的药物、避免碘伏消毒皮肤、治疗前 4~8 周避免行含碘增强造影剂的应用。可依据患者尿碘、尿碘/肌酐比值,合理选择¹³¹I 治疗时机^[9]。

(2)升高 TSH。由于 DTC 细胞保留了甲状腺滤泡细胞依赖于 TSH 的生长方式,因此升高 TSH 可显著增加残余甲状腺滤泡上皮细胞或 DTC 细胞钠/碘同向转运体(sodium/iodide symporter, NIS)的功能,从而增加对¹³¹I 的摄取。一般认为血清 TSH 水平升高至 30 mU/L 以上,可取得较好的¹³¹I 治疗效果。提高 TSH 的方法有 2 种:一是提高内源性 TSH 的分泌,即停用左旋甲状腺素(levotyroxine, L-T₄)2~4 周;二是给予外源性 TSH,可肌肉注射重组人 TSH(recombinant human TSH, rhTSH)0.9 mg 1 次/d,连续 2 d。

(3)治疗前的常规检查。主要包括血清甲状腺激素、TSH、Tg、TgAb、血/尿常规、肝肾功能、甲状旁腺激素、电解质、心电图、颈部超声、胸部 CT、育龄期妇女血清人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, HCG)等^[58]。

(4)医患沟通、患者教育、签署知情同意书。应向患者及家属介绍治疗目的、实施过程、治疗后可能

表 5 分化型甲状腺癌(DTC)不同疗效反应的预后及管理

疗效反应	定义	临床转归	管理措施
疗效满意(ER)	血清学:抑制性 Tg<0.2 μg/L 或刺激性 Tg<1 μg/L(TgAb 阴性);影像学:阴性	1%~4%复发;小于1%发生疾病特异性死亡	降低随诊频率和 TSH 抑制程度
疗效不确切(IDR)	血清学:0.2 μg/L≤抑制性 Tg<1 μg/L 或 1 μg/L≤刺激性 Tg<10 μg/L, TgAb 稳定或下降;影像学:无影像学证实的结构或功能性疾病存在证据;治疗后 Dx-WBS 示甲状腺床区微弱显影	15%~20%随访期间可转变为 SIR;其他病情稳定或好转;小于1%发生疾病特异性死亡	持续动态监测影像学及血清学指标
生化疗效不佳(BIR)	血清学:抑制性 Tg≥1 μg/L 或刺激性 Tg≥10 μg/L 或 TgAb 呈上升趋势;影像学:阴性	30%及以上自发缓解;20%经干预后缓解;20%转变为 SIR;小于1%发生疾病特异性死亡	若 Tg 水平稳定或下降,应在 TSH 抑制状态下长期随访;若 Tg/TgAb 呈上升趋势,必要时采用 ¹⁸ F-FDG PET/CT 等影像学检查寻找潜在病灶
结构性疗效不佳(SIR)	血清学:Tg 或 TgAb 呈任何水平;影像学:可证实的结构或功能性疾病存在证据	50%~85%经后期干预病情仍持续;局部转移患者的疾病特异性死亡率高达 11%,远处转移高达 50%	根据病灶大小、位置、生长速度、摄碘性等决策下一步治疗或随诊方案

注:Dx-WBS 为诊断性¹³¹I 全身显像,FDG 为脱氧葡萄糖,Tg 为甲状腺球蛋白,TgAb 为 Tg 抗体,TSH 为促甲状腺激素

出现的不良反应等,并进行辐射安全防护指导,获得患者及家属的认可后签署¹³¹I 治疗的知情同意书。

推荐 16: ¹³¹I 治疗前应低碘饮食(<50 μg/d)2~4 周,避免应用含碘造影剂和药物(弱推荐,低质量证据)。

推荐 17: ¹³¹I 治疗前,停用 L-T₄ 至少 2~4 周或使用 rhTSH,使血清 TSH 升高至>30 mU/L(强推荐,中等质量证据)。

推荐 18: ¹³¹I 治疗前对患者及家属进行辐射安全防护指导,育龄期妇女须排除妊娠(强推荐,低质量证据)。

问题 15: ¹³¹I 清甲治疗前的评估

¹³¹I 清甲治疗前评估是实现个体化治疗,使患者获得最大受益的重要步骤。在施行¹³¹I 清甲治疗前,除需获得患者的临床病理特征(如 TNM 分期等)信息外,还应完善必要的血清学及影像学检查。

术后血清 Tg 水平(不管是刺激性还是抑制性)可作为评估残留甲状腺组织、疾病状态及指导治疗决策的有效指标。血清 Tg 水平一般在术后 3~4 周达到最低值。术后 Tg 呈稳定较高水平时,提示存在较多残余甲状腺组织或可疑病灶;若呈上升趋势,则提示存在复发或持续性癌灶。术后治疗前刺激性 Tg(preablation stimulated Tg, ps-Tg)是指术后未服或停用甲状腺激素后测定的血清 Tg 水平,低水平的 ps-Tg 预示着较低的复发率及较好的预后^[9]。Ps-Tg 用于预测远处转移的水平会受到术式、残余甲状腺及前期治疗等因素的影响。连续动态监测 Tg 水平更有助于鉴别残留甲状腺及可疑远处转移^[59-60]。

Tg 水平检测受内源性 TgAb 影响大,TgAb 阳性时不应用 Tg 水平来评估患者所处的疾病状态。有研究表明,若 TgAb 呈持续高水平或呈上升趋势往往提示疾病持续或较高复发风险,但目前有关 TgAb 预测复发的界值仍存争议^[61]。

颈部淋巴结超声可以动态观察淋巴结形态、大小等变化;同时可发现异常淋巴结的影像征象,如细小钙化、血流信号、囊性变、纵横比失调等。CT、MRI 可以作为超声检查的补充,主要针对超声无法探及的部位,或者 Tg 阳性但超声阴性的患者。部分 DTC 肺转移的病灶体积较小,推荐行胸部 CT 检查。对可疑骨转移患者可行全身骨显像进一步明确诊断及评价肿瘤负荷。

Dx-WBS 有助于在¹³¹I 治疗前探查术后甲状腺的残留及可疑转移灶的摄碘能力,有助于后续¹³¹I 治疗的决策,同时进行 SPECT/CT 融合显像对摄碘病灶的识别和定位具有增益作用,有助于为客观的病情评估提供实时功能影像学依据,辅助¹³¹I 治疗决策及个体化治疗剂量实施。

Dx-WBS 的应用目前尚存争议,有研究者认为 Dx-WBS 所用的低剂量¹³¹I 几乎全部被残留甲状腺组织摄取而不能有效显示摄碘性转移灶;也有研究者认为“顿抑”现象可能影响清甲或清灶治疗的成功率。但多项大样本回顾性研究提示 Dx-WBS 并未影响 DTC 患者的清甲成功率及预后,同时有关剂量学研究提示,所谓的“顿抑”现象可能是 Dx-WBS 的诊断性剂量起到对部分病灶的消融作用^[62]。

¹⁸F-FDG PET 可用于已知或怀疑为侵袭性甲状

腺癌伴可疑远处转移患者,但不作为清甲治疗前的常规检查^[63]。

推荐 19:完善¹³¹I 清甲治疗前评估有助于实现个体化治疗(强烈推荐,中等质量证据)。

推荐 20:¹³¹I 清甲治疗前可行 Dx-WBS(无推荐,无有效证据)。

问题 16:¹³¹I 清甲治疗剂量

¹³¹I 清甲治疗剂量一般给予 1.11~3.70 GBq(30~100 mCi)。研究提示,对于低危或中危伴有低危因素 DTC 术后患者用 1.11 和 3.70 GBq 的¹³¹I 进行清甲治疗,两者清甲疗效并无明显差异,而前者治疗后短期不良反应的发生率更低^[64]。但也有研究的结论正好相反^[65]。当患者行非全切/近全切术怀疑有较多甲状腺残留或有意行辅助治疗时,则需要考虑高剂量治疗。

综合目前的循证医学证据,清甲治疗剂量的确定应结合患者临床病理学特征、死亡及复发风险及实时动态评估结果等,遵循个体化原则,而非固定低剂量(1.11 GBq)或高剂量(3.70 GBq)。清甲治疗剂量的增量因素主要包括:残留甲状腺组织较多(基于治疗前甲状腺超声、摄碘率测定或甲状腺显像等评估结果)、较高 Tg 水平、伴有其他危险因素(如年龄≥55 岁)。

推荐 21:¹³¹I 清甲治疗的剂量为 1.11~3.70 GBq(30~100 mCi)(强烈推荐,中等质量证据)。

问题 17:¹³¹I 清甲治疗后全身显像(post-therapy WBS, Rx-WBS)的意义

Rx-WBS 的灵敏度高,在检测摄碘功能转移灶方面具有优势,可发现其他影像(如 CT、MRI、超声)不能发现的病灶,使临床分期更为准确。因 Rx-WBS 所用的剂量远高于 Dx-WBS,约有 6%~13% 的患者可通过 Rx-WBS 发现 Dx-WBS 未能显示的病灶,8.3% 的患者会因发现新病灶而改变清甲治疗前的肿瘤分期,并因此调整了后续的治疗与随访管理方案^[66]。因此,Rx-WBS 是对 DTC 进行再分期和确定后续¹³¹I 治疗计划的基础。在多数患者中,¹³¹I 清甲治疗后 2~10 d 内行 Rx-WBS 即可取得较好的诊断效果^[9]。

鉴于平面显像的局限性,缺乏解剖定位标志,SPECT/CT 有助于鉴别假阳性及假阴性,可提高淋巴结转移和远处转移定性和定位诊断的准确性,改变约 1/4 患者的治疗方案^[67-69]。

推荐 22:¹³¹I 清甲治疗后 2~10 d 内应进行 Rx-WBS 检查,SPECT 或 SPECT/CT 可有效提高诊断

的准确性(强烈推荐,低质量证据)。

问题 18:¹³¹I 清甲治疗的短期随访及疗效评价

清甲治疗后 1~3 个月应常规随访,监测游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT₃)、游离甲状腺素(free thyroxine, FT₄)、TSH、Tg、TgAb 水平、肝肾功能、血常规及其他生化指标,调整甲状腺激素剂量,以控制 TSH 至合理的抑制水平;及时了解¹³¹I 治疗后 Tg/TgAb 的变化以及有无治疗后不良反应。必要时加做颈部超声以监测残留甲状腺组织或可疑转移淋巴结¹³¹I 清甲治疗后的变化。¹³¹I 清甲治疗后 6~12 个月左右应行疗效评估,包括血清学指标及含 Dx-WBS 在内的影像学检查。评估前的准备与清甲治疗相同。

推荐 23:¹³¹I 清甲治疗后 1~3 个月应常规随访,6~12 个月应依据疗效反应评估体系进行¹³¹I 治疗疗效评估,依据血清学及影像学评估结果决策后续治疗及随访频率(强烈推荐,中等质量证据)。

问题 19:再次清甲指征

如首次清甲后仍有残留功能性甲状腺组织,并影响 Tg/TgAb 的监测及疗效反应评估的判断,可进行再次清甲。再次清甲的¹³¹I 剂量确定原则参见清甲部分,必要时加大剂量。如首次清甲时,Rx-WBS 未见甲状腺床外异常¹³¹I 摄取,且血清刺激性 Tg<1 μg/L、颈部超声未见明显异常,则无需进行再次清甲治疗。

问题 20:¹³¹I 辅助治疗

(1)¹³¹I 辅助治疗适应证。¹³¹I 清甲治疗与清灶治疗是 DTC 术后最常见的¹³¹I 治疗手段,辅助治疗相对存在较多争议^[9,70-71]。¹³¹I 辅助治疗的意义是探测并清除术后可能残存的隐匿于甲状腺组织或侵犯到甲状腺外的微小癌灶,以降低复发或肿瘤相关的死亡风险。简而言之,辅助治疗的目的是针对可疑存在的微小癌灶,而不是针对影像学已证实的结构性病变或远处转移。因此辅助治疗前的综合评估十分重要,主要适用于术后无确切残留或转移灶但怀疑可能存在局部或远处转移、复发的患者,尤其对于疾病复发风险较高的患者;也适用于高血清 Tg 水平但影像学为阴性或临床可疑肿瘤残留的患者^[72]。对于复发风险高危的患者,¹³¹I 辅助治疗可有效改善 OS 及 DFS,因此可作为常规推荐。对于复发风险中危的患者,¹³¹I 辅助治疗在综合获益上尚存争议,已报道在侵袭性病理亚型、淋巴结转移灶最大径>1 cm 或结外侵犯、年龄>55 岁、病灶摄碘阳性的情况下 OS 可能获益,未来还需更多高质量研究证据证实^[73];因此在综合考虑患者的意愿、权衡不良反

应与获益的情况下可采取选择性推荐。多项研究表明¹³¹I 辅助治疗对低危患者未能显著改善其 OS 或 DFS,因此不常规推荐;但这些研究也存在一定的局限性,比如对低危的定义并不完全相同、缺乏大型随机对照研究等,同时还需结合术后颈部超声和 Tg/TgAb、手术情况,除了极低危的患者不推荐辅助治疗外,其余的低危患者可结合患者的意愿及术后的评估情况选择性推荐^[9,71]。

出现不能解释的血清 Tg 水平增高也是危险因素之一,应警惕可能存在目前影像学无法探测或显示的微小癌灶或隐匿癌灶。由于受到残余甲状腺组织、血清 TSH 及 TgAb 水平等因素的影响,血清 Tg 并未出现在危险度分层系统及作为辅助治疗的适应证中,尽管目前尚无明确的最佳 ps-Tg 界值点用以指导¹³¹I 治疗的决策,但可疑增高的 ps-Tg 水平(如 ps-Tg>10 μg/L)也可作为辅助治疗的适应证。一项前瞻性研究表明,高血清 ps-Tg 水平患者经过危险度分层系统评估后超过 90% 为中高危,行辅助治疗有助于降低其复发及肿瘤相关死亡风险^[72]。

(2)¹³¹I 辅助治疗的剂量。DTC 细胞的摄碘能力一般低于正常甲状腺组织,需给予更高剂量的¹³¹I 才能达到相同的吸收剂量,因此辅助治疗的剂量通常高于 3.70 GBq(100 mCi)的清甲剂量。辅助治疗推荐的¹³¹I 剂量目前没有足够的证据支持。伴有可疑或已证实的光学显微镜下残存病灶或高侵袭性组织学亚型但无远处转移的中、高危患者,没有证据证实增加治疗剂量可明显改善该部分患者的临床转归,2015 版 ATA 指南推荐对这部分患者¹³¹I 辅助治疗的剂量不超过 5.55 GBq (150 mCi)^[9]。对于肿瘤分期 T3 及淋巴结分期 N1 的患者,更高的辅助治疗剂量(>5.55 GBq)是否降低结构性病变复发尚不明确。鉴于此,辅助治疗推荐的¹³¹I 剂量为 3.70~5.55 GBq (100~150 mCi),具体取决于存在的危险因素^[9,71]。

推荐 24: DTC 术后复发风险高危、¹³¹I 治疗前未见远处转移及区域残存转移灶的患者应常规行¹³¹I 辅助治疗(强推荐,中等质量证据)。

推荐 25: DTC 术后复发风险中危的患者可选择性行¹³¹I 辅助治疗(弱推荐,低质量证据)。

推荐 26: 不明原因高血清 Tg 水平且影像学检查为阴性或临床可疑肿瘤残留的患者可行¹³¹I 辅助治疗(弱推荐,低质量证据)。

推荐 27: DTC 术后复发风险低危的患者不常规行¹³¹I 辅助治疗(强推荐,中等质量证据)。

推荐 28: ¹³¹I 辅助治疗的剂量为 3.70~5.55 GBq

(100~150 mCi)(无推荐,无有效证据)。

问题 21: ¹³¹I 清灶治疗的适应证

(1)¹³¹I 清灶治疗的适应证。¹³¹I 清灶治疗是 DTC 患者术后治疗中的重要手段,其适应证包括:具有摄碘功能的 DTC 术后远处转移性病灶患者;局部复发或持续性病灶及局部转移性病灶患者。对于单发远处转移灶、单发局部复发或持续性病灶及转移性病灶,应根据情况考虑能否进行再次手术或局部治疗等。

(2)再次手术的指征。局部复发或持续性病灶及局部转移性病灶较大、影响患者生活质量、可能危及生命或进展较快,经外科评估后为可切除病灶,应首选再次手术治疗(直接手术或者结合新辅助治疗手段),术后可辅以¹³¹I 治疗;较小的局部复发或持续性病灶及局部转移性病灶,结合患者意愿,可选择先行¹³¹I 治疗,根据¹³¹I 治疗结果及疗效评估后确定后续治疗方案。

(3)局部治疗的指征。局部复发或持续性病灶及局部转移性病灶较大、影响患者生活质量、可能危及生命或进展较快,经外科评估后为非可切除病灶者,应考虑局部治疗,包括局部外照射治疗(external beam radiotherapy, EBRT)、¹²⁵I 粒子植入治疗等。局部治疗后评估疗效,如转变为可切除性病灶,可考虑再次行手术治疗,术后可辅以¹³¹I 治疗。

(4)积极监测。病灶较小且远离关键结构的非进展性病灶,可积极监测,随访观察;结合患者意愿,亦可行¹³¹I 治疗或手术治疗。

推荐 29: 对摄碘性 DTC 转移或复发病灶可选择性应用¹³¹I 清灶治疗(强推荐,中等质量证据)。

问题 22: ¹³¹I 清灶治疗的剂量

¹³¹I 是治疗 DTC 区域及远处转移性病灶的有效方法,但关于¹³¹I 治疗的最佳口服剂量(指¹³¹I 的放射性活度)目前尚无定论。制定¹³¹I 服用剂量方法大致有 3 种,即经验性固定剂量法、器官最大耐受剂量法以及基于病灶吸收剂量的计算剂量法。经验性固定剂量法是目前临床应用最广泛且最简便的方法,但经验性固定剂量法没有考虑个体间或个体内对碘摄入的差异,而¹³¹I 清灶治疗的效果最终取决于病灶获得的吸收剂量(以 Gy 为单位)及其对电离辐射的敏感性。淋巴结和肺转移灶接受超过 80~100 Gy 的剂量可能实现完全缓解,达到 20~80 Gy 的病灶可能会获得部分缓解,而小于 20 Gy 的病灶难以获得缓解^[21-23]。关于安全性,不应超过血液和骨髓所能耐受的最大剂量(约为 2 Gy)。转移灶获得的

吸收剂量越高,预期生物学效应就越明显。因此,为获得肿瘤致死性效应和提高¹³¹I 疗效,在综合考虑病灶碘摄取情况、治疗不良反应等因素的基础上,可适当增加¹³¹I 口服剂量。肿瘤亚致死剂量可能导致更多放射性碘抵抗的肿瘤细胞克隆存活,并降低后续¹³¹I 治疗效果。提倡基于病灶吸收剂量的个体化治疗的临床研究,实现精准治疗,避免治疗剂量不足或过度治疗。对于 70 岁以上的患者,应注意评估其器官最大耐受剂量,一般不宜超过 5.55 GBq(150 mCi)。因病情需要,拟给予 5.55 GBq(150 mCi)以上治疗剂量时,需进行综合评估,慎重处理。

推荐 30:提倡基于病灶吸收剂量的个体化治疗的临床研究,实现精准治疗,避免治疗剂量不足或过度治疗(强推荐,低质量证据)。

推荐 31:为获得肿瘤致死性效应和提高¹³¹I 疗效,在综合考虑病灶碘摄取情况、治疗不良反应等因素的基础上,可适当增加¹³¹I 清灶治疗剂量(无推荐,无有效证据)。

问题 23:颈部淋巴结转移灶的¹³¹I 治疗

颈部淋巴结是 DTC 最常见的转移部位。虽然 DTC 患者在初始手术治疗时,局部可能的转移性淋巴结已被清扫,但在 Rx-WBS 常可发现残留的淋巴结转移灶,常见的部位分别是颈部Ⅵ区、Ⅲ区及Ⅱ区,其概率分别为 33.9%、22.9%、18.8%^[74]。同时,由于颈部Ⅶ区以及咽旁、咽后淋巴结在术前评估中往往容易漏诊而未能手术清扫,Rx-WBS 也可发现上述区域的转移淋巴结。¹³¹I 是治疗 DTC 术后颈部淋巴结转移的有效方法之一,特别是对于那些在 Dx-WBS 中即表现为摄碘较好的病灶,¹³¹I 治疗的有效率可高达 80%以上^[74],其治疗疗效与转移淋巴结的大小及摄碘能力有关。此外,¹³¹I WBS 结合 SPECT/CT 技术有助于发现颈部淋巴结转移的全貌,包括个数、大小、分布等,有助于指导后续手术治疗。对于诊断明确且较大的转移淋巴结(>2 cm),选择¹³¹I 还是手术治疗,应与外科会诊,并结合患者意愿,对有手术指征者优先考虑手术治疗。需要注意的是,有部分转移淋巴结并不具有¹³¹I 摄取功能,这类转移淋巴结则应考虑手术治疗,无手术指征时可选择局部治疗,较小的转移淋巴结亦可积极监测^[75-76]。颈部淋巴结转移灶¹³¹I 治疗剂量为 3.70~5.55 GBq(100~150 mCi),为提高疗效,经临床综合评估后,可酌情增加口服剂量。

推荐 32:DTC 颈部淋巴结转移灶¹³¹I 治疗剂量为 3.70~5.55 GBq(100~150 mCi)(强推荐,中等质

量证据)。

推荐 33:较大的颈部淋巴结转移灶宜采用包括手术治疗在内的综合治疗(弱推荐,低质量证据)。

问题 24:肺转移灶的¹³¹I 治疗

肺转移是 DTC 最常见的远处转移,DTC 肺转移根据 CT 等影像学检查可有多种表现:(1)单发结节;(2)多发小结节(最大径≤1 cm);(3)多发大结节;(4)双肺弥漫性微小转移灶(<2 mm,常规 CT 平扫可为阴性,但 Rx-WBS 表现为肺部弥漫性摄取¹³¹I)等。对于肺转移灶,推荐首先进¹³¹I 治疗,如果 Rx-WBS 提示病灶摄取¹³¹I,则治疗后出现血清 Tg 水平明显下降(下降≥25%)占 60.9%;CT 显示治疗后结节增大者仅占 6.5%;治疗后 5 年生存率为 87.0%,10 年生存率为 69.2%,因此¹³¹I 治疗 DTC 肺转移灶可获得较好疗效^[77]。影响¹³¹I 治疗肺转移的因素主要有病灶摄碘状态、年龄、结节大小以及是否伴有其他远处转移性病灶等。通常转移灶摄碘、年龄较小、结节较小并且仅有肺转移的患者¹³¹I 治疗后预后更佳。推荐胸部 CT 平扫作为肺转移患者¹³¹I 治疗后的影像学评价方法。弥漫性微小肺转移¹³¹I 治疗可获得较高的完全缓解率。较大结节肺转移¹³¹I 治疗可获益,表现为病灶缩小、Tg 下降,但完全缓解率不高,预后不佳。对于单发的较大肺部转移灶,可优先考虑手术治疗。肺转移灶¹³¹I 治疗剂量为 5.55~7.40 GBq(150~200 mCi),为提高疗效,经临床综合评估后,可酌情增加口服剂量。对于 70 岁以上的患者,尤其是伴有广泛肺转移的患者,一般不建议给予 150 mCi 以上的治疗剂量。

推荐 34:DTC 肺转移灶¹³¹I 治疗剂量为 5.55~7.40 GBq(150~200 mCi)(强推荐,中等质量证据)。

推荐 35:DTC 肺弥漫性微小转移患者¹³¹I 治疗可获得较高的完全缓解率(强推荐,中等质量证据)。

推荐 36:对于单发的较大肺部转移灶,可优先考虑手术治疗(弱推荐,低质量证据)。

问题 25:骨转移灶的¹³¹I 治疗

骨转移是仅次于肺转移的 DTC 常见远处转移,¹³¹I 对 DTC 骨转移病灶的疗效虽不如肺转移病灶,但大部分骨转移患者经过¹³¹I 治疗后病情可保持稳定,部分患者的转移病灶数量可减少或消失,特别是对于早期骨转移患者(如骨髓转移、CT 未见明显骨质破坏或较小骨质破坏者),¹³¹I 治疗可以获得很好疗效;对已形成较大骨质破坏的骨转移病灶,虽然¹³¹I 难以将骨转移灶治愈,但常可以明显降低血清 Tg 水平,缓解疼痛,改善患者生活质量和延长生

存期,故对摄碘的骨转移灶推荐进行¹³¹I 治疗。骨转移灶¹³¹I 治疗剂量为 5.55~7.40 GBq(150~200 mCi),为提高疗效,经临床综合评估后,可酌情增加口服剂量,或者基于病灶吸收剂量计算。

国内研究显示,经¹³¹I 治疗后 DTC 骨转移患者血清 Tg 明显下降者约占 35%,骨痛缓解率超过 60%,但超过 75%的患者治疗后 CT 显示骨转移病灶并无明显变化;5 年及 10 年生存率分别为 86.5% 和 57.9%^[78]。单发骨转移灶应考虑外科手术切除后行¹³¹I 治疗。对于可能导致局部压迫和骨折的关键病灶应先考虑介入治疗和外科手术治疗后¹³¹I 治疗,以降低骨相关事件发生率。无法手术切除的关键病灶可联合介入治疗、EBRT、射频消融(radiofrequency ablation, RFA)、双膦酸盐药物治疗、¹²⁵I 粒子植入治疗、¹³¹I 治疗等。研究表明,经皮骨水泥成形术(percutaneous osteoplasty, POP)联合¹³¹I 治疗是一种有效的多学科联合治疗 DTC 骨转移的方法,治疗后患者 Tg 明显下降,骨痛等症状明显缓解^[79]。

推荐 37: DTC 骨转移灶¹³¹I 治疗剂量为 5.55~7.40 GBq(150~200 mCi)(强推荐,中等质量证据)。

推荐 38:虽然 DTC 骨转移灶¹³¹I 治愈率低,但可改善患者生活质量和延长生存期,对摄碘的骨转移灶宜进行¹³¹I 治疗(强推荐,中等质量证据)。

推荐 39:孤立的有症状的骨转移灶可优先考虑外科手术切除(弱推荐,低质量证据)。

问题 26: 脑转移灶的¹³¹I 治疗

脑转移多见于进展期患者,预后很差。外科手术切除和 EBRT 是主要治疗手段。不管脑转移灶是否摄碘,都应首先考虑外科手术切除或外放疗。¹³¹I 是治疗脑转移灶的方法之一,作为手术或放射治疗后的辅助治疗措施。每次¹³¹I 治疗的口服剂量一般为 3.70~7.40 GBq(100~200 mCi),但¹³¹I 治疗后可能会因 TSH 刺激导致肿瘤增大,以及射线作用引起转移灶周围脑组织水肿,特别是脑内多发转移或肿瘤体积较大时更易发生,严重者可出现脑疝等危及生命的反应。因此,在给予¹³¹I 治疗时应同时给予糖皮质激素治疗,并密切观察病情的变化。

推荐 40:不管中枢神经系统转移灶是否摄碘,都应首先考虑外科手术或外放射治疗(弱推荐,低质量证据)。

推荐 41:脑转移灶¹³¹I 治疗前须联合应用包括糖皮质激素在内的综合措施,以预防或减轻脑水肿的发生(弱推荐,低质量证据)。

问题 27: ¹³¹I 清灶治疗的时间间隔和治疗次数

采用经验性固定剂量法进行¹³¹I 治疗的时间间隔和次数并不是固定不变的。首次¹³¹I 清灶治疗应在¹³¹I 清甲治疗后至少 3 个月后进行;再次清灶治疗间隔时间一般为 6~12 个月,根据患者具体情况可酌情适当缩短时间。一般在 Rx-WBS 发现转移灶具有碘摄取功能可继续进行¹³¹I 治疗。但有研究报道,在 4 次或 4 次以上的 3.70~7.40 GBq(100~200 mCi)¹³¹I 治疗后,病灶吸收剂量几乎不可能超过 20 Gy^[80]。因此,在接受 4 次以上¹³¹I 治疗的基础上,如考虑继续¹³¹I 治疗时,应权衡利弊,考虑患者能否从再次¹³¹I 治疗中获益。

推荐 42:首次¹³¹I 清灶治疗应在¹³¹I 清甲治疗后至少 3 个月后进行。再次清灶治疗宜间隔 6~12 个月(弱推荐,低质量证据)。

问题 28: Tg 阳性、影像学未发现病灶的经验性¹³¹I 治疗

成功清甲治疗后刺激性 Tg ≥ 10 μg/L、或 Tg/TgAb 逐渐升高,但影像学检查未发现责任病灶者,可考虑再次¹³¹I 治疗,剂量为 5.55~7.40 GBq(150~200 mCi)。如 Rx-WBS 发现责任病灶或 Tg 降低,则根据治疗后疗效评估决定是否继续¹³¹I 治疗。如 Rx-WBS 阴性,则建议 TSH 抑制治疗并积极监测 Tg 动态变化,若 Tg 逐渐下降或保持稳定,仍可考虑再次¹³¹I 治疗并继续随访;若 Tg 进行性升高,则推荐 6 个月甚至更长时间后再次行影像学评估,包括颈部超声、胸部 CT、¹⁸F-FDG PET/CT、Rx-WBS 等寻找责任病灶并决定后续治疗方案。¹⁸F-FDG PET/CT 在 Rx-WBS 阴性而 Tg 阳性患者的管理中具有重要作用,其检查的阳性率与 Tg 水平呈正相关,随着 Tg 值升高,诊断的灵敏度相应增加^[81];在刺激性 Tg < 20 μg/L 时,其阳性率较低。另外,TSH 水平对¹⁸F-FDG PET/CT 检查结果是否产生影响尚无定论。在 Rx-WBS 阴性、Tg 阳性但¹⁸F-FDG PET/CT 阴性时,¹⁸F(¹¹C)-胆碱 PET/CT 可获得阳性结果,可作为¹⁸F-FDG PET/CT 结果阴性时的补充检查手段^[82]。

推荐 43:随访中血清 Tg 阳性、但影像学检查未发现病灶者可经验性给予 5.55~7.40 GBq(150~200 mCi)¹³¹I 治疗。治疗后 Rx-WBS 发现 DTC 病灶或血清 Tg 水平减低,可再次¹³¹I 治疗(弱推荐,低质量证据)。

推荐 44:在血清刺激性 Tg 水平增高(>10 μg/L)而¹³¹I WBS 阴性时,可采用¹⁸F-FDG PET/CT 检查(强推荐,中等质量证据)。

问题 29: 儿童及青少年 DTC 的治疗

尽管儿童及青少年 DTC 患者的病死率较成年

人低,但在疾病诊断时淋巴结转移率及远处转移率均较高,因此患儿甲状腺癌的手术方式及适应证与成年人无异。儿童及青少年 DTC 患者需根据体质量或体表面积来调整¹³¹I 治疗剂量,不可盲目减少剂量,以免影响¹³¹I 效果。儿童及青少年 DTC 患者 TSH 抑制治疗目标依初始复发风险和治疗反应分层来设定,原则与成年人相同,TSH 抑制时单位体质量的 L-T₄ 剂量高于成人。TSH 抑制治疗是否影响儿童及青少年的生长发育目前尚无相关随访研究^[83]。

推荐 45:儿童及青少年 DTC 患者¹³¹I 治疗的基本原则与成年人相同,¹³¹I 治疗剂量应根据患儿体质量及体表面积适度调整(弱推荐,低质量证据)。

推荐 46:儿童及青少年 DTC 患者手术方式及 TSH 抑制治疗的目标设定及随访与成年人患者一致(弱推荐,低质量证据)。

问题 30: ¹³¹I 清灶治疗的疗效评价与随访

一般在 6 个月后可考虑针对前次¹³¹I 清灶治疗进行疗效评估,为是否进行再次¹³¹I 治疗或其他治疗提供依据。清灶治疗的评估应采用 DTC 疗效反应评估体系,结合 Tg/TgAb 血清学及影像学两方面结果进行疗效评估及综合判断^[62]。

(1)随访及疗效评价手段。血清学疗效反应评估包括¹³¹I 清灶治疗前后 TSH、Tg、TgAb 的变化及其趋势。目前有关 Tg 的变化幅度与 SIR 病灶治疗疗效的关系尚待进一步研究。结构性病灶的影像学疗效反应评估包括 Dx-WBS、颈部超声、CT、MRI、全身骨显像、PET/CT 等。① Dx-WBS:清灶治疗 6 个月,在评估前次¹³¹I 清灶治疗疗效以及决策是否行再次¹³¹I 治疗时,Dx-WBS 有助于实时评价病灶的摄碘功能,以作为决策再次¹³¹I 治疗的重要分子核医学证据^[84]。②颈部超声:每 6 个月监测并评价甲状腺床、颈部淋巴结或病灶变化,但可依据疾病状态决策检查频率,辅助评价前次¹³¹I 治疗疗效。③ CT:多用于较大且多发的淋巴结或肺部等转移病灶,超声无法准确评估时;依据实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)评估体系进行结构性病灶的疗效评估,评估气管及食管是否侵犯,并结合临床及血清学证据评价转移灶的清灶治疗疗效、监测相关部位可能存在的转移病灶。④ MRI:增强扫描可用于评价颈部、肝脏、骨骼及脑转移灶的治疗疗效,并监测相关部位可能存在的转移^[85]。⑤全身骨显像:用于辅助评估骨转移病灶经¹³¹I 清灶治疗后的骨代谢活性;结合临床及血清学证据监测相关部位可能存在的骨转移。⑥

PET/CT:主要在诊断性/治疗后¹³¹I 显像阴性而血清刺激性 Tg>10 μg/L 时进行,以辅助探测可疑不摄碘的复发及转移病灶^[9,62]。

(2)疗效评价及后续诊疗管理。依据患者对前次¹³¹I 清灶治疗反应评估进行疗效评价及后续管理,具体如下。

ER:无需再次¹³¹I 治疗,进入 TSH 抑制治疗,随访频率 6~12 个月。

IDR: TSH 抑制治疗+持续动态监测,随访频率 3~6 个月。

BIR: Tg/TgAb 稳定或下降者,TSH 抑制治疗+持续动态监测,随访频率 3~6 个月;Tg/TgAb 上升者,考虑¹⁸F-FDG PET/CT 等进一步影像学检查,以明确不摄碘的结构性病灶。

SIR:判断结构性病变与前次¹³¹I 治疗前的变化。

①血清 Tg 水平明显下降,影像学显示摄碘性病灶缩小者,可行再次¹³¹I 治疗。再次治疗的时机目前仍存争议,美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南推荐 12~24 个月行 Dx-WBS,如摄碘可考虑再次¹³¹I 治疗;如 Tg 水平呈下降趋势,病灶呈缩小趋势且仍摄碘,提示治疗有效,可考虑再次¹³¹I 治疗。再次¹³¹I 治疗应基于患者血清学及影像学获益的前提下进行,直至病灶不再对¹³¹I 治疗有反应。②摄碘功能较好的肺部微小转移病灶,因其有望通过¹³¹I 治疗达到 ER 状态,可考虑在 6~12 个月再次¹³¹I 治疗。③ Tg/TgAb 持续下降的大转移病灶者,密切随诊治疗效果直至 Tg/TgAb 不再下降时进行评估,若治疗前 Dx-WBS 上病灶摄碘,可考虑再次¹³¹I 治疗。④血清学及影像学未见明显改善,甚至出现病情进展、治疗无效者,需慎重决策再次¹³¹I 治疗,应多学科团队协作(multidisciplinary team, MDT)会诊决策后续治疗。

(3)治疗无效时的决策。病灶无明显进展者,若血清学指标稳定,影像学未观察到病灶明显进展,可继续 TSH 抑制治疗,密切随访,监测病情变化。病情进展迅速者,根据情况判断为¹³¹I 难治性 DTC (radioactive iodine refractory DTC, RAI-R-DTC),由 MDT 协作管理,在权衡患者获益与风险后选择合适的治疗措施,如手术、放疗、化疗、靶向治疗、粒子植入治疗等。

推荐 47:¹³¹I 清灶治疗的疗效评价包括与前次治疗比较的血清学及影像学变化(强推荐,中等质量证据)。

推荐 48:¹³¹I 清灶治疗患者的后续治疗依据其

疗效评价进行管理(强推荐,中等质量证据)。

推荐 49: ^{131}I 清灶治疗后达 ER 者无需再次 ^{131}I 治疗,进入 TSH 抑制治疗(强推荐,中等质量证据)。

推荐 50: ^{131}I 清灶治疗后达 IDR 者行 TSH 抑制治疗及持续动态监测(每 3~6 个月)(强推荐,中等质量证据)。

推荐 51: ^{131}I 清灶治疗后达 BIR 者,如 Tg/TgAb 稳定或下降者,继续 TSH 抑制治疗及持续动态监测(每 3~6 个月);如 Tg/TgAb 上升者行 PET/CT 等进一步影像学检查,探查是否存在不摄碘的结构性病灶(强推荐,中等质量证据)。

推荐 52: ^{131}I 清灶治疗后达 SIR 者,如血清 Tg 水平明显下降,影像学显示摄碘性病灶缩小,可考虑再次 ^{131}I 治疗(强推荐,低质量证据)。

推荐 53: ^{131}I 清灶治疗后达 SIR 治疗无效且病灶进展者,根据情况归为 RAIR-DTC,由 MDT 协作管理,在权衡患者获益与风险后选择合适的治疗措施,如手术、放疗、化疗、靶向治疗、粒子植入治疗等(强推荐,低质量证据)。

问题 31: ^{131}I 治疗的常见不良反应及其处置

(1)放射性甲状腺炎。 ^{131}I 清甲治疗后的放射性甲状腺炎发生率并不少见(约占 10%~20%)^[9,86]。通常出现在清甲治疗后 1~10 d,主要症状是颈部疼痛和肿胀,多为轻度、短暂,且逐渐减轻。残留腺体较多的患者常有吞咽疼痛和不适,极少数患者可出现严重或持久疼痛、喉头水肿的情况。处理措施:绝大多数患者使用糖皮质激素治疗效果明显,可迅速缓解症状。

(2)胃肠道不良反应。胃肠道反应是 ^{131}I 治疗最为常见的不良反应,服药 6 h 即可产生,1~2 d 达高峰,多持续 3~5 d。与 ^{131}I 剂量大小、TSH 水平等相关。当患者处于甲状腺功能减退(简称甲减)状态时,基础代谢率降低,胃肠道蠕动会减弱。处理措施:①给予胃动力药和胃黏膜保护剂或制酸剂;②轻者可少吃多餐,选择易消化、清淡饮食,严重者可进流质或禁食,必要时输液。

(3)血液系统不良反应。血液系统不良反应以白细胞降低为主,多为轻度降低。少数患者可有血小板降低,极少有全血细胞减少^[87]。多次大剂量治疗,尤其是老年患者、广泛骨转移者、治疗前已有造血功能减低者,需注意评估治疗的风险^[88-89]。处理措施:①注意休息和保暖,防治感染;② ^{131}I 治疗前 1~2 d 口服泼尼松 30 mg/d;③口服升白细胞或血小板的药物,必要时皮下注射粒-单核细胞集落刺激因

子、血小板生成素等。

(4)生殖系统不良反应。目前临床观察表明, ^{131}I 治疗未导致不育、流产、胎儿先天畸形及后代先天性发育不良等风险的增加^[90-91]。处理措施:①服用 ^{131}I 后应嘱患者适量多饮水,增加排尿次数,保持大便通畅;② ^{131}I 治疗后的 6 个月内应注意避孕。

(5)唾液腺损伤、味觉异常和口腔黏膜炎。唾液腺损伤是 ^{131}I 治疗后的常见不良反应,其发生率约 18.7%~64.7%,包括急性唾液腺炎和慢性唾液腺炎,其中腮腺炎最为常见^[92]。处理措施:治疗期间适量多饮水,含服酸性食物,局部按摩唾液腺有助于预防和改善症状^[93]。味觉功能减退发生率为 2%~58%^[94],多为一过性症状,采用盐水漱口、戒烟、更换牙膏有助于症状的改善。此外个别患者还可出现口腔黏膜炎^[95],处理措施同上。

(6)泪腺损伤。主要症状包括泪溢症、畏光和眼球干燥症,症状常较轻微,多可自行缓解,极少数患者症状明显^[96-97]。处理措施:①局部抗炎治疗,如使用含红霉素、林可霉素和磺胺醋酰钠等广谱抗生素的滴眼药;②口服糖皮质激素,可减轻炎症反应渗出、水肿、毛细血管扩张、白细胞浸润及吞噬反应,从而改善症状;在炎症反应后期可抑制毛细血管和纤维细胞的增生、延缓肉芽组织生成、防止粘连及瘢痕形成,减轻后遗症。

(7)放射性肺炎和肺纤维化。其发生的概率很低,主要见于广泛肺转移多次治疗后^[98]。有研究指出应将患者服用 ^{131}I 后 48 h 体内滞留量控制在 2.96 GBq (80 mCi) 以内^[99]。处理措施:①注意控制老年患者 ^{131}I 单次及累计治疗剂量;②宜早期使用糖皮质激素预防治疗;③继发肺部感染应给予抗生素治疗;④注意观察患者呼吸和体温情况,并发低氧血症时应吸氧。

推荐 54: DTC ^{131}I 治疗中应注意不良反应的预防和处理(弱推荐,低质量证据)。

六、TSH 抑制治疗

垂体分泌的 TSH 对甲状腺细胞的生长有正向促进作用。DTC 细胞并未完全丧失正常甲状腺细胞的分化特征,仍可表达 TSH 受体,因此 TSH 也能刺激 DTC 细胞的生长,成为肿瘤进展、复发和转移的病理生理基础。鉴于 DTC 的这种“激素(TSH)依赖性”特点,术后 TSH 抑制治疗应运而生,一方面补充手术造成的甲状腺激素缺乏,另一方面抑制 DTC 细胞生长^[100]。

TSH 抑制治疗是 DTC 术后管理的重要环节之

一。这一治疗方式提出初期,通常应用超生理剂量的甲状腺激素,将 TSH 降至低于正常范围,甚至检测不到的程度。随着对 DTC 疾病特点、TSH 抑制治疗有效性和亚临床甲状腺毒症危害认识的不断加深,2012 年开始倡导要根据初始复发危险度分层设定相应 TSH 抑制目标,低危 DTC 患者无需长期、过度抑制 TSH^[101-102]。2015 版 ATA 指南推荐在 DTC 术后随访期[手术和(或)¹³¹I 规范治疗结束 1 年后]应根据患者对治疗的反应分层(即动态风险评估),个体化调整 TSH 抑制治疗目标,低危、治疗反应良好的 DTC 患者维持 TSH 正常低值(<2.0 mU/L)即可^[9]。因此,在设定 DTC ¹³¹I 治疗前、后的 TSH 抑制治疗目标时,均应结合患者的初始复发风险、TSH 抑制治疗不良反应风险和治疗反应分层(表 6,7)。

TSH 抑制治疗用药首选 L-T₄ 口服制剂,早餐前 30~60 min(最好 60 min)以上空腹顿服 L-T₄ 最利于维持稳定的 TSH 水平,特殊情况下如不能保证晨间空腹用药,也可选择睡前口服^[103-104]。干甲状腺片中甲状腺激素的剂量和三碘甲状腺原氨酸(triiodothyronine, T₃)/甲状腺素(thyroxine, T₄)的比例不稳定,且不符合人体的 T₃/T₄ 比例,因此不建议在长期抑制治疗中作为首选。

当 TSH 长时间被抑制到低于正常值下限(即亚临床甲状腺毒症),特别是<0.1 mU/L 时,可能带来 TSH 抑制治疗的不良反应,主要表现为对心血管系统和绝经后女性骨骼系统的影响^[105-108]。应适时采用 β 受体阻滞剂等措施治疗或预防心血管系统不良反应,采用包括活性维生素 D 在内的抗骨质疏松正规治疗。因此,TSH 抑制治疗目标的设定应兼顾不良反应风险,不要一味求低,并督促患者规律复诊,在随访和动态评估中及时调整 TSH 控制目标,同时与相关学科(如内分泌科、心内科和骨科等)密切合作,预防和早期诊治 TSH 抑制治疗的不良反应。

推荐 55: DTC ¹³¹I 治疗前、后,应结合患者的初始复发风险、TSH 抑制治疗不良反应风险和治疗反应分层设定 TSH 抑制治疗目标(强烈推荐,中等质量证据)。

表 6 DTC 术后初治期[手术和(或)¹³¹I 规范治疗结束后的 1 年之内]的 TSH 抑制治疗目标(mU/L)

TSH 抑制目标	DTC 的初始复发风险分层				
	高危	中危	低危		
			低值 T _g	检测不到 T _g	腺叶切除
无需进行 TSH 抑制治疗不良反应风险分层	<0.1	0.1~0.5	0.1~0.5	0.5~2.0	0.5~2.0

注:DTC 为分化型甲状腺癌,T_g 为甲状腺球蛋白,TSH 为促甲状腺激素

表 7 DTC 术后随访期[手术和(或)¹³¹I 规范治疗结束 1 年后]的 TSH 抑制治疗目标(mU/L)

TSH 抑制治疗 不良反应风险	DTC 的治疗反应分层(动态风险评估)			
	ER	IDR	BIR	SIR
无风险或 未知风险	0.5~2.0 ^a	0.1~0.5	<0.1	<0.1
低风险	0.5~2.0 ^a	0.1~0.5	0.1~0.5	<0.1
中风险	0.5~2.0 ^a	0.5~2.0 ^a	0.1~0.5	<0.1
高风险	0.5~2.0 ^a	0.5~2.0 ^a	0.5~2.0 ^a	0.1~0.5

注:^a0.5 mU/L 代表 TSH 的正常参考范围下限,根据检测试剂盒的具体情况可为 0.3~0.5 mU/L。TSH 抑制治疗不良反应风险的低风险指绝经、心动过速、骨量减少;中风险指年龄>60 岁、骨质疏松;高风险指心房颤动,TSH 抑制治疗不良反应风险较高者,应在可耐受的情况下,尽量接近或达到 TSH 抑制治疗目标。初始复发风险为低危的 DTC 患者,如果治疗反应良好,持续 5~10 年 TSH 抑制治疗后,可转为甲状腺激素替代治疗,即 TSH 不超过正常上限即可;初始复发风险为高危的 DTC 患者,如果治疗反应良好,可将 TSH 控制于 0.1~0.5 mU/L 持续 5 年,再按照本表格调整 TSH 抑制治疗目标。BIR 为生化疗效不佳,ER 为疗效满意,IDR 为疗效不确切,SIR 为结构性疗效不佳

推荐 56: TSH 抑制治疗时,应注意加强 MDT 协作,适时采用综合措施(如 β 受体阻滞剂、活性维生素 D)预防抑制治疗的不良反应(强烈推荐,中等质量证据)。

七、RAIR-DTC 的综合治疗

问题 32: RAIR-DTC 的定义及分类

约 23% 的 DTC 患者会发生远处转移^[109],其中约 1/3 在其自然病程或治疗过程中肿瘤细胞形态和功能发生分化,浓聚碘的能力丧失,最终发展为 RAIR-DTC^[110-111]。RAIR-DTC 的界定需要核医学、影像学、肿瘤学、内分泌学等多学科的综合判断,在无外源性碘负荷干扰的情况下,TSH 刺激状态时出现下列情形之一可考虑界定为 RAIR-DTC(均非绝对标准),提示患者从后续¹³¹I 治疗中获益少:(1)转移灶在首次¹³¹I 治疗后全身显像中表现不摄碘;(2)原本摄碘的功能性转移灶逐渐丧失摄碘能力;(3)部分转移灶摄碘、部分转移灶不摄碘,且可被¹⁸F-FDG PET/CT、CT 或 MRI 等其他影像学手段显示;(4)摄

碘转移灶在多次¹³¹I 治疗后虽然保持摄碘能力但仍在 1 年内出现病情进展,包括病灶逐渐增长、出现新发病灶、Tg 持续上升等。

推荐 57:对 RAIR-DTC 患者的界定主要基于病灶的临床特征,应综合核医学、影像学、肿瘤学、内分泌学等多学科判断,仅作为界定患者肿瘤对¹³¹I 治疗的应答概率分层,而非决策¹³¹I 治疗与否的明确标准(弱推荐,低质量证据)。

问题 33: RAIR-DTC 的发病率及预后

对于 DTC 转移灶的一线治疗方案为长期 TSH 抑制治疗基础上辅以¹³¹I 治疗,10 年的平均生存率为 60%;然而约 5% 的患者应用¹³¹I 治疗的效果较差,RAIR-DTC 患者的生存期较摄碘良好的 DTC 患者显著缩短,平均生存期仅为 3~5 年,10 年生存率约为 10%^[112]。

问题 34: RAIR-DTC 的多学科诊治

对于判断为 RAIR-DTC 的患者,尤其病灶不摄碘或虽摄碘但病情仍进展的患者,可考虑终止¹³¹I 治疗^[113-114]。在对 RAIR-DTC 患者的随诊管理中,要定期进行综合评估,根据患者病情制定适宜的个体化后续处置方案。RAIR-DTC 进展的自然病程各异,可从几个月到几年不等。对于病情进展迅速的患者,可考虑分子靶向治疗^[115]。

问题 35: RAIR-DTC TSH 抑制治疗

部分负荷较小、无症状、惰性临床表现、疾病稳定、短期无周围软组织被侵袭风险的病灶,可选择积极监测前提下的观察。对 RAIR-DTC 患者,考虑到疾病的高危风险,应达到 TSH<0.1 mU/L 的目标,但也应结合 TSH 抑制治疗不良反应的风险评估做出适当调整。

问题 36: RAIR-DTC 手术治疗

对于复发、转移灶进展和(或)有症状(侵犯呼吸道、消化道或压迫中枢神经、伴有局部疼痛)的 RAIR-DTC 患者,若存在手术指征可行手术切除。而手术方案和时机的选择,最好是由外科、核医学科、影像科以及内分泌科等多学科医师参与,同时也要充分了解患者及其家属的想法,综合进行决策^[43-45]。

问题 37: RAIR-DTC 局部放疗、粒子治疗

对于无法手术切除、进展和(或)有症状的转移灶或复发灶(侵犯呼吸道、消化道或压迫中枢神经、伴有局部疼痛)的 RAIR-DTC 患者,以改善生存率及姑息治疗为目的,2015 版 ATA 指南建议可考虑采用 EBRT 或 RFA、乙醇注射、冷冻治疗、动脉栓塞术

等局部治疗^[9,116-117]。EBRT 利用现代技术如立体定向放疗(stereotactic radiotherapy, SBRT)、调强放疗(intensity modulated radiotherapy, IMRT)对无远处转移、不能手术伴邻近软组织浸润或结外侵犯的局部复发病灶是否建议使用存在争议^[118-119]。

¹²⁵I 粒子植入治疗以其疗效肯定、微创、并发症小、耐受性好的优势应用于前列腺癌、肺癌等肿瘤,在 RAIR-DTC 的骨、淋巴结、肺转移灶及局部复发病灶内也逐渐开展,研究结果初步提示其对病灶的局部控制作用,可明显改善患者生存质量^[120]。但肿瘤的剂量分布不均匀是目前粒子植入的难题,研究类型大多为回顾性分析、样本量小、随访时间短,仍需进一步观察远期疗效。

推荐 58:RAIR-DTC 患者的生存期较摄碘良好的 DTC 患者显著缩短,对 RAIR-DTC 患者应定期进行临床综合评估,以指导个体化后续处置方案的制定(强推荐,中等质量证据)。

推荐 59:在进行了抑制治疗不良反应风险评估的前提下,RAIR-DTC 抑制治疗应达到 TSH<0.1 mU/L 的目标(强推荐,中等质量证据)。

推荐 60:进展期、有局部症状的 RAIR-DTC 患者,有手术指征时可行手术治疗(强推荐,低质量证据)。

推荐 61:无手术指征、进展期、有局部症状的 RAIR-DTC 病灶可采取局部治疗,包括 EBRT、粒子植入治疗(弱推荐,低等质量证据)。

问题 38: RAIR-DTC 系统治疗

DTC 的生物学特征呈现较大异质性,由复发转移性 DTC 患者进展为 RAIR-DTC 的自然病程从几个月到几年^[84,121]。对于疾病明显进展或伴随症状者,可选择系统治疗包括化疗、靶向治疗或参加临床试验。

(1) 化疗。RAIR-DTC 的化疗疗效不佳,阿霉素是美国食品和药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准的唯一治疗 DTC 的化疗药物,可提高肿瘤缓解率,但不能改善生存^[122],仅于靶向药物存在治疗禁忌或无效时尝试化疗^[84,121]。

(2) 靶向药物治疗。索拉非尼(Sorafenib)是针对血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)、血小板衍生生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor, PDGFR)和快速加速纤维肉瘤激酶(rapidly accelerated fibrosarcoma kinase, RAF)的多靶点激酶抑制剂,2017 年 3 月在我国获批用于治疗进展性 RAIR-DTC^[84]。全球多中心 III 期临床随机对照试验表明,每日 2 次口服 400 mg 索拉非尼较安慰剂组显著延长 RAIR-DTC

患者的中位无进展生存 (progression-free survival, PFS)^[123]。国内有研究提示每日 2 次口服 200 mg 索拉非尼在获得良好疗效的同时具有较轻的不良反应^[124]。此后,靶向 VEGFR、PDGFR 和成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR)等的抗血管多靶点抑制剂仑伐替尼(Lenvatinib)于 2015 年被美国 FDA 批准用于进展性 RAIR-DTC 的治疗^[85,125]。2016 年具有我国知识产权的靶向 VEGFR2 药物阿帕替尼(Apatinib)被用于治疗进展性 RAIR-DTC 的临床研究,结果显示该药在 RAIR-DTC 治疗中具有应用前景^[126-129]。2018 年拉罗替尼(Larotrectinib)在治疗包括 5 例甲状腺癌在内的神经生长因子受体酪氨酸激酶(neurotrophic receptor tyrosine kinase, NTRK)基因融合局部晚期或转移性实体瘤患者中显示出良好的治疗反应^[130]。2018 年美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)年会系列报道了塞尔帕替尼(Selpercatinib)等 RET 基因高度选择性药物在甲状腺癌的探索。2020 年 5 月基于塞尔帕替尼的 I / II 期临床研究 LIBRETTO-001 的数据被美国 FDA 快速批准用于治疗 RET 变异肿瘤;2020 年 NCCN 指南已推荐其用于 RET 变异的 RAIR-DTC,成为全球首个用于甲状腺癌的基于 RET 变异的特异性激酶抑制剂。

行靶向治疗前应考虑以下因素:①目前研究仅证明靶向药物可延长 RAIR-DTC 患者 PFS,仅在亚组分析中提示了患者生存获益;②靶向药物治疗发挥疗效的同时极可能伴随药物相关不良反应,并不同程度影响生活质量;③维持 TSH 抑制治疗的同时,应权衡患者治疗意愿、肿瘤负荷、身体一般状态与既往史、社会支持等因素决策靶向药物治疗的必要性^[84]。

靶向药疗效评估。应用 RECIST 1.1 标准定期在服药后评估疗效^[9,85,131]。靶向治疗中血清 Tg 变化较为灵敏,但与病灶的影像学变化尚无明确相关证据,可用于辅助评估药物疗效。通过病灶形态学与血清 Tg 水平改变判断病灶疗效存在滞后与误判的可能。研究显示,反映肿瘤糖代谢的¹⁸F-FDG PET/CT 和反映肿瘤新生血管生成的⁶⁸Ga-1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸(1,4,7-triazacyclononane-1,4,7-triacetic acid, NOTA)-聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)₃-精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(Arg-Gly-Asp, RGD)环肽二聚体{PEG₃-E[c(RGDfK)]₂, PRGD₂} PET/CT 有望早期预测药物疗效,并可在治疗后短期观察到代谢变化,且与 CT 评估的病灶变

化及预后显著相关,为靶向药物治疗的后续治疗决策、提升患者治疗信心提供实时在体的代谢证据^[132]。

靶向药物不良反应监测与处理。在靶向药物治疗中,几乎所有患者会经历不同程度的药物相关不良反应事件(adverse event, AE),影响生活质量,可能导致减量甚至停药,影响疗效;严重 AE 甚至导致患者继发其他肿瘤、AE 相关性死亡。因此,强调对接受包括靶向治疗在内的系统治疗患者进行 MDT 监管^[84]。常见的靶向药物不良反应包括皮肤毒性、高血压、胃肠道毒性、疲乏、蛋白尿、TSH 抑制障碍等^[133]。首要目的是保护重要脏器功能,提高生活质量;其次是将靶向药物的效应最大化。

靶向治疗终止指征。经 RECIST 评估疾病进展,发生严重不良反应不能耐受治疗者,由专业医师评估,可停止靶向治疗^[84]。

推荐 62:在常规治疗无效的进展期 RAIR-DTC,可以考虑使用靶向药物治疗或参加临床试验(弱推荐,中等质量证据)。

问题 39: RAIR-DTC 诱导分化治疗

RAIR-DTC 发生的主要原因是其摄碘能力的下降,探索恢复 RAIR-DTC 摄碘能力的再分化研究对重新启动具有致死性杀伤作用的¹³¹I 治疗具有重要意义,如维甲酸(retinoic acid, RA)、PPAR γ 激动剂罗格列酮、组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)抑制剂罗米地辛(Romidepsin)等相关药物可不同程度促进 NIS 的表达,但其临床试验结果不佳。小分子靶向药物丝裂原细胞外信号调节激酶(mitogen extracellular signal-regulated kinase, MEK)抑制剂司美替尼(Selumetinib)一定程度上促进 RAIR-DTC 的¹³¹I 再摄取,提高¹³¹I 治疗的疗效,但其 III 期临床试验的结果并不理想。随后研究显示, BRAF^{V600E} 突变抑制剂达拉菲尼(Dabrafenib)、维莫非尼(Vemurafenib)等不同程度促进了 BRAF^{V600E} 突变型 RAIR-DTC 患者病灶的摄碘,展示了靶向治疗诱导分化与¹³¹I 联合治疗模式在 RAIR-DTC 的应用前景^[134]。目前,RAIR-DTC 的再分化治疗仍处在基础与临床研究阶段,尚未获批适应证^[135],这方面的进展将开启靶向与¹³¹I 联合治疗的新型 RAIR-DTC 治疗模式。

八、¹³¹I 治疗的安全性及辐射防护

问题 40: ¹³¹I 治疗的安全性

对¹³¹I 治疗 DTC 安全性的关注,一是来自核射线可能对其他组织器官的一过性或长久影响,甚至

是否会增加患某些疾病的风险,如血液系统疾病、肿瘤等;二是患者对陪护人员、出院后对家人和周围人群产生的辐射影响;三是患者排泄物对周围环境的影响;四是在¹³¹I 治疗前停用甲状腺激素出现的甲减状态可能引发或加重的临床表现等。

在 DTC 患者进行¹³¹I 治疗过程中,各器官或组织射线照射都在辐射许可范围内,但部分照射可能会引起患者的不良反应。虽然¹³¹I 治疗是一种安全的治疗方法,但患者残留甲状腺的多少、复发和转移病灶发生的部位和大小、¹³¹I 单次使用的剂量和累计剂量,尤其是累计吸收剂量、患者对射线的敏感性等不同,患者可能会出现一过性不适或较长久的影响。

卵巢和睾丸组织不直接摄取¹³¹I,只是受到血液、尿道(尤其膀胱)和滞留在结肠区的¹³¹I 照射。¹³¹I 治疗对性腺产生短期和远期的影响尚无定论。部分成年女性患者在¹³¹I 治疗后有月经周期紊乱表现,机制不完全明确,在治疗后 1~2 个月可自行恢复。临床观察显示,单次¹³¹I 治疗前后患者的性功能下降,为多因素引起,包括手术和麻醉创伤的延续,“患癌”引发患者焦虑、恐惧及对生活质量预期发生改变,甲减及辐射隔离期的性活动限制等。多数患者的性功能在治疗后数周可得到恢复。目前尚无前瞻性大样本研究分析多次¹³¹I 治疗对患者性腺的短期和长期影响。目前尚未发现¹³¹I 治疗后患者生育的子代存在发育障碍、畸变或恶性肿瘤发生率有异常变化,亦无证据证明¹³¹I 治疗影响育龄期女性的生育能力^[136]。有报道认为成年男性甲状腺癌患者¹³¹I 治疗后可能出现一过性睾丸功能紊乱^[137]。国际原子能机构(International Atomic Energy Agency, IAEA)建议¹³¹I 治疗后避孕 6 个月^[138]。

目前证据显示¹³¹I 治疗 DTC 后发生继发恶性肿瘤(second preliminary malignancy, SPM)的可能性很小,对长期存活者的随访研究显示,发生 SPM 的风险很低^[139-140],不必进行相关的专项肿瘤筛查^[9]。少数患者在¹³¹I 治疗过程中或治疗后发现有其他恶性肿瘤,但两者之间的相关性无法确定。

推荐 63: DTC ¹³¹I 治疗后 6 个月内患者应注意避孕(强推荐,低质量证据)。

推荐 64: DTC ¹³¹I 治疗是一种安全、有效的治疗方法(强推荐,低质量证据)。

问题 41: ¹³¹I 治疗辐射防护原则

在诊疗过程中要把辐射安全及采取必要的防护措施作为¹³¹I 治疗的组成部分之一。治疗方案应遵循有关辐射防护的原则和要求,将¹³¹I 治疗的辐射照射

限制在一定范围内,将可能的辐射影响降低到合理且可达到的水平。国际辐射防护委员会(International Commission on Radiological Protection, ICRP)明确建议接受大剂量放射性药物治疗的患者应遵从公众剂量限值和对其他人的剂量约束,限制其社会活动,以最优化的方式来实现辐射安全剂量限值目标^[141],患者的探视者和家庭成员相应的剂量约束要求见表 8。患者应在其体内的放射性活度降至规定水平后才能出院或解除限制,出院或解除限制后一段时间内需避免或减少与孕妇和儿童的近距离长时间接触。

表 8 对接触接受¹³¹I 治疗后患者人员的剂量约束要求

人员类型	剂量约束(mSv/每次)
到访人员(非看护人员)	0.3
家庭成员及亲友	
孕妇	1.0
10 岁及以下儿童	1.0
10 岁以上,60 岁以下	3.0
60 岁及以上	15.0

治疗前需向患者和家属进行充分告知和说明,指导必要的辐射安全知识和如何严格执行有关措施。确认患者能充分理解和严格遵守有关隔离要求,具备执行有关措施的条件。根据我国现行的相关法规,¹³¹I 单次治疗剂量超过 400 MBq 时应入住具备合格辐射防护措施和医疗安全的核素治疗病房或限制活动范围,保证患者和周围环境等的辐射安全^[142]。核素治疗病房应设有专用大小便排放下水管和污物处理装置,且需符合相关法规要求。

问题 42: ¹³¹I 治疗出院后的生活隔离

采取适当措施对 DTC 患者¹³¹I 治疗出院后进行必要和恰当的生活隔离是治疗过程不可或缺的一个部分,也是患者家属乃至社会关注的热点。有研究应用体外模型模拟测量了 DTC 患者¹³¹I 治疗出院回家后对日常接触人员的辐射剂量,结果显示服用 11.1 GBq(300 mCi)¹³¹I 的 DTC 患者对日常接触个体的总辐射剂量小于 0.85 mSv^[143]。尽管模型研究已显示了辐射的安全性,但通过给出院后患者的生活隔离指导和建议将有助于进一步降低其对家人及公众的辐射剂量^[144-145],具体指导和建议见表 9^[146]。当然,出院后的生活隔离也要基于个体化判断,不仅要考虑患者体内的残留放射性活度,还应该考虑其他多种因素,如患者与他人的接触方式、职业、家庭和环境因素等^[147]。

推荐 65: 建立符合辐射安全和医疗安全的核素

表 9 甲状腺癌患者¹³¹I 治疗后出院后的生活隔离

施用量 (GBq)	不上班时间(d)	与伴侣不同床时间(d)	限制与儿童和孕妇密切接触时间(d)
1.85	3	16	16
3.70	7	20	20
5.55	10	22	22
7.40	12	23	24

治疗病房或放射卫生隔离室,确认患者能理解和遵从有关规定,确保患者、家属及周围环境的辐射安全(强推荐,中等质量证据)。

九、患者日常健康综合管理

问题 43: ¹³¹I 治疗后的日常饮食与运动管理

DTC ¹³¹I 治疗前患者需要低碘饮食 2~4 周,以降低体内稳定碘含量,提高¹³¹I 治疗疗效。因理解的误区和不必要的担心,部分患者在¹³¹I 治疗后长时间坚持食用无碘盐、禁食任何海产品、少运动或不敢参加运动锻炼,因此对¹³¹I 治疗后患者健康管理的教育是必要的。¹³¹I 治疗后患者仅需适当减少食用高碘食物,应均衡、适量摄入营养物质,合理进食谷类食物、肉、蛋、奶、蔬菜、水果等多种多样的食物,保障各种维生素、矿物质、脂肪、蛋白质等化合物的摄入。坚持锻炼,采用中等强度的有氧训练,不仅可以加强体质,提高免疫力,还可以显著改善焦虑、抑郁、疲劳感以及生活质量。

DTC 患者日常健康管理涉及到营养、膳食、运动、心理等多个领域,目前尚缺乏系统性规范化研究,期待今后多学科的相互协作以及专业化管理,运用科技手段进行智慧化精准管理,全方位多层次改善患者的生存质量和生存期。

推荐 66:应重视患者的日常健康综合管理,全方位多层次改善患者的生存质量(弱推荐,低质量证据)。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

编写委员会成员:高再荣(华中科技大学同济医学院附属协和医院核医学科);李思进(山西医科大学第一医院核医学科、分子影像精准诊疗省部共建协同创新中心);李林(四川大学华西医院核医学科);谭建(天津医科大学总医院核医学科);汪静(空军军医大学第一附属医院核医学科);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、核医学分子靶向诊疗北京市重点实验室);关海霞(广东省人民医院内分泌科);马庆杰(吉林大学中日联谊医院核医学科);黄韬(华中科技大学同济医学院附属协和医院乳腺甲状腺外科);罗全勇(上海交通大学附属第六人民医院核医学科);欧阳伟(南方医科大学珠江医院核医学科);李

雪娜(中国医科大学附属第一医院核医学科);张雅婧(华中科技大学同济医学院附属协和医院核医学科)

参 考 文 献

- [1] 中华医学会核医学分会. ¹³¹I 治疗分化型甲状腺癌指南(2014 版)[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2014, 34(4): 264-278. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2014.04.002. Chinese Society of Nuclear Medicine. Clinical guidelines for ¹³¹I therapy of differentiated thyroid cancer[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2014, 34(4): 264-278. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2014.04.002.
- [2] Vaccarella S, Dal Maso L, Laversanne M, et al. The impact of diagnostic changes on the rise in thyroid cancer incidence: a population-based study in selected high-resource countries[J]. Thyroid, 2015, 25(10): 1127-1136. DOI:10.1089/thy.2015.0116.
- [3] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424. DOI:10.3322/caac.21492.
- [4] 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.
- [5] 郑荣寿,孙可欣,张思维,等. 2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(1): 19-28. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2019.01.008. Zheng RS, Sun KX, Zhang SW, et al. Report of cancer epidemiology in China, 2015[J]. Chin J Oncol, 2019, 41(1): 19-28. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2019.01.008.
- [6] Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer statistics review, 1975-2017, National Cancer Institute[EB/OL]. (2020-04-15) [2020-09-20]. https://seer.cancer.gov/csr/1975_2017/.
- [7] Kazaure HS, Roman SA, Sosa JA. Aggressive variants of papillary thyroid cancer: incidence, characteristics and predictors of survival among 43 738 patients[J]. Ann Surg Oncol, 2012, 19(6): 1874-1880. DOI:10.1245/s10434-011-2129-x.
- [8] Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, et al. Williams textbook of endocrinology [M]. 12th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011: 440-475.
- [9] Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 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[J]. Thyroid, 2016, 26(1): 1-133. DOI:10.1089/thy.2015.0020.
- [10] McNeil C. Annual cancer statistics report raises key questions[J]. J Natl Cancer Inst, 2006, 98(22): 1598-1599. DOI:10.1093/jnci/djj484.
- [11] Burgess JR, Tucker P. Incidence trends for papillary thyroid carcinoma and their correlation with thyroid surgery and thyroid fine-needle aspirate cytology[J]. Thyroid, 2006, 16(1): 47-53. DOI:10.1089/thy.2006.16.47.
- [12] Hegedüs L. Clinical practice. The thyroid nodule [J]. N Engl J Med, 2004, 351(17): 1764-1771. DOI:10.1056/NEJMcp031436.
- [13] Fiore E, Vitti P. Serum TSH and risk of papillary thyroid cancer in nodular thyroid disease [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(4): 1134-1145. DOI:10.1210/jc.2011-2735.
- [14] McLeod DS, Watters KF, Carpenter AD, et al. Thyrotropin and

- thyroid cancer diagnosis: a systematic review and dose-response meta-analysis[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(8): 2682-2692. DOI:10.1210/jc.2012-1083.
- [15] Pacini F, Pinchera A, Giani C, et al. Serum thyroglobulin in thyroid carcinoma and other thyroid disorders [J]. *J Endocrinol Invest*, 1980, 3(3): 283-292. DOI:10.1007/BF03348277.
- [16] 中国医师协会外科医师分会甲状腺外科医师委员会, 中国研究型医院学会甲状腺疾病专业委员会, 中国医学装备协会外科装备分会甲状腺外科装备委员会. 超声引导下甲状腺结节细针穿刺活检专家共识及操作指南(2018版)[J]. *中国实用外科杂志*, 2018, 38(3): 241-244. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2018.03.01.
- Thyroid Surgeons Committee of Surgeons Branch of Chinese Medical Association, Thyroid Disease Committee of Chinese Research Hospital Association, Thyroid Surgery Equipment Committee of Surgical Equipment Branch of Chinese Medical Equipment Association. Expert consensus and operation guidelines for ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules (2018 edition) [J]. *Chin J Prac Surg*, 2018, 38(3): 241-244. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2018.03.01.
- [17] Ko SY, Lee HS, Kim EK, et al. Application of the Thyroid Imaging Reporting and Data System in thyroid ultrasonography interpretation by less experienced physicians[J]. *Ultrasonography*, 2014, 33(1): 49-57. DOI:10.14366/ulg.13016.
- [18] Rago T, Santini F, Scutari M, et al. Elastography: new developments in ultrasound for predicting malignancy in thyroid nodules [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(8): 2917-2922. DOI: 10.1210/jc.2007-0641.
- [19] Shetty SK, Maher MM, Hahn PF, et al. Significance of incidental thyroid lesions detected on CT: correlation among CT, sonography, and pathology[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2006, 187(5): 1349-1356. DOI:10.2214/AJR.05.0468.
- [20] 关志伟, 徐白萱, 陈英茂, 等. 大规模人群 FDG PET/CT 意外发现甲状腺高代谢结节的回顾性分析[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2012, 32(1): 32-35. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2012.01.010.
- Guan ZW, Xu BX, Chen YM, et al. Retrospective evaluation of focal hypermetabolic thyroid nodules incidentally identified by ¹⁸F-FDG PET/CT in a large population[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2012, 32(1): 32-35. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2012.01.010.
- [21] Kessler A, Gavriel H, Zahav S, et al. Accuracy and consistency of fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis and management of solitary thyroid nodules[J]. *Isr Med Assoc J*, 2005, 7(6): 371-373.
- [22] 吴启敏, 王超洋. 146 例甲状腺结节细胞穿刺病理学分析[J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2015, 21(1): 70-71. DOI: 10.3969/j.issn.1007-6948.2015.01.024.
- Wu QM, Wang CY. Pathological analysis of 146 cases of thyroid nodule cell puncture [J]. *Chin J Surg Integr Tradit West Med*, 2015, 21(1): 70-71. DOI: 10.3969/j.issn.1007-6948.2015.01.024.
- [23] Wartofsky L, van Nostrand D. Thyroid cancer: a comprehensive guide to clinical management [M]. 3rd ed. New York: Springer, 2016; 371-376.
- [24] Can AS, Peker K. Comparison of palpation-versus ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsies in the evaluation of thyroid nodules [J]. *BMC Res Notes*, 2008, 1: 12. DOI:10.1186/1756-0500-1-12.
- [25] Chisholm EJ, Economides P, Elmihyeh B, et al. Pictorial ultrasound reports combined with fine needle washout thyroglobulin assay to aid thyroid surgery [J]. *Laryngoscope*, 2011, 121(6): 1231-1232. DOI:10.1002/lary.21765.
- [26] Leboulleux S, Tuttle RM, Pacini F, et al. Papillary thyroid microcarcinoma: time to shift from surgery to active surveillance? [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2016, 4(11): 933-942. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)30180-2.
- [27] Brito JP, Hay ID. Management of papillary thyroid microcarcinoma [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2019, 48(1): 199-213. DOI:10.1016/j.ecl.2018.10.006.
- [28] Ji YB, Song CM, Kim D, et al. Efficacy of hemithyroidectomy in papillary thyroid carcinoma with minimal extrathyroidal extension [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2019, 276(12): 3435-3442. DOI:10.1007/s00405-019-05598-z.
- [29] Kwon H, Jeon MJ, Kim WG, et al. A comparison of lobectomy and total thyroidectomy in patients with papillary thyroid microcarcinoma: a retrospective individual risk factor-matched cohort study [J]. *Eur J Endocrinol*, 2017, 176(4): 371-378. DOI:10.1530/EJE-16-0845.
- [30] Patel KN, Yip L, Lubitz CC, et al. The American Association of Endocrine Surgeons guidelines for the definitive surgical management of thyroid disease in adults [J]. *Ann Surg*, 2020, 271(3): e21-e93. DOI:10.1097/SLA.0000000000003580.
- [31] Cady B, Rossi R. An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma [J]. *Surgery*, 1988, 104(6): 947-953.
- [32] Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, et al. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1 779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989 [J]. *Surgery*, 1993, 114(6): 1050-1057; discussion 1057-1058.
- [33] Sherman SI, Brierley JD, Sperling M, et al. Prospective multicenter study of thyroid carcinoma treatment: initial analysis of staging and outcome. National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Registry Group [J]. *Cancer*, 1998, 83(5): 1012-1021. DOI:10.1002/(sici)1097-0142(19980901)83:5<1012::aid-cncr28>3.0.co;2-9.
- [34] Xing M, Alzahrani AS, Carson KA, et al. Association between BRAF^{V600E} mutation and mortality in patients with papillary thyroid cancer [J]. *JAMA*, 2013, 309(14): 1493-1501. DOI:10.1001/jama.2013.3190.
- [35] Lee KC, Li C, Schneider EB, et al. Is BRAF mutation associated with lymph node metastasis in patients with papillary thyroid cancer? [J]. *Surgery*, 2012, 152(6): 977-983. DOI:10.1016/j.surg.2012.08.019.
- [36] Zeiger MA, Schneider EB. BRAF^{V600E} mutation independently predicts central compartment lymph node metastasis in patients with papillary thyroid cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(1): 3-4. DOI:10.1245/s10434-012-2614-x.
- [37] Ito Y, Higashiyama T, Takamura Y, et al. Prognosis of patients with papillary thyroid carcinoma showing postoperative recurrence to the central neck [J]. *World J Surg*, 2011, 35(4): 767-772. DOI:10.1007/s00268-010-0924-3.
- [38] Uchida H, Imai T, Kikumori T, et al. Long-term results of surgery for papillary thyroid carcinoma with local recurrence [J]. *Surg To-*

- day, 2013, 43(8): 848-853. DOI:10.1007/s00595-012-0353-z.
- [39] Newman KD, 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. DOI:10.1097/0000658-199804000-00014.
- [40] Robie DK, Dinauer CW, Tuttle RM, et al. The impact of initial surgical management on outcome in young patients with differentiated thyroid cancer[J]. *J Pediatr Surg*, 1998, 33(7): 1134-1138; discussion 1139-1140. DOI:10.1016/s0022-3468(98)90546-2.
- [41] Grant CS, Hay ID, Gough IR, et al. Local recurrence in papillary thyroid carcinoma: is extent of surgical resection important? [J]. *Surgery*, 1988, 104(6): 954-962.
- [42] Uruno T, Miyauchi A, Shimizu K, et al. Prognosis after reoperation for local recurrence of papillary thyroid carcinoma[J]. *Surg Today*, 2004, 34(11): 891-895. DOI:10.1007/s00595-004-2852-z.
- [43] Rosenthal MS, Angelos P, Cooper DS, et al. Clinical and professional ethics guidelines for the practice of thyroidology [J]. *Thyroid*, 2013, 23(10): 1203-1210. DOI:10.1089/thy.2013.0124.
- [44] 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. DOI: 10.1002/lary.23371.
- [45] Shokoohi A, Berthelet E, Gill S, et al. Treatment for recurrent differentiated thyroid cancer: a Canadian population based experience [J]. *Cureus*, 2020, 12(2): e7122. DOI:10.7759/cureus.7122.
- [46] Urken ML, Milas M, Randolph GW, et al. Management of recurrent and persistent metastatic lymph nodes in well-differentiated thyroid cancer: a multifactorial decision-making guide for the Thyroid Cancer Care Collaborative [J]. *Head Neck*, 2015, 37(4): 605-614. DOI: 10.1002/hed.23615.
- [47] Yang L, Shen W, Sakamoto N. Population-based study evaluating and predicting the probability of death resulting from thyroid cancer and other causes among patients with thyroid cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(4): 468-474. DOI:10.1200/JCO.2012.42.4457.
- [48] Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. *AJCC Cancer Staging Manual* [M]. 8th ed. New York: Springer, 2017.
- [49] Kim TH, Kim YN, Kim HI, et al. Prognostic value of the eighth edition AJCC TNM classification for differentiated thyroid carcinoma [J]. *Oral Oncol*, 2017, 71: 81-86. DOI:10.1016/j.oraloncology.2017.06.004.
- [50] Kim M, Kim WG, Oh HS, et al. Comparison of the seventh and eighth editions of the American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control tumor-node-metastasis staging system for differentiated thyroid cancer [J]. *Thyroid*, 2017, 27(9): 1149-1155. DOI:10.1089/thy.2017.0050.
- [51] Nixon IJ, Wang LY, Migliacci JC, et al. An international multi-institutional validation of age 55 years as a cutoff for risk stratification in the AJCC/UICC staging system for well-differentiated thyroid cancer [J]. *Thyroid*, 2016, 26(3): 373-380. DOI:10.1089/thy.2015.0315.
- [52] American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer [J]. *Thyroid*, 2009, 19(11): 1167-1214. DOI: 10.1089/thy.2009.0110.
- [53] Stewart BW, Wild CP. *World cancer report 2014* [M]. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2014: 16-53.
- [54] Kim TY, Kim WB, Rhee YS, et al. The BRAF mutation is useful for prediction of clinical recurrence in low-risk patients with conventional papillary thyroid carcinoma [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2006, 65(3): 364-368. DOI:10.1111/j.1365-2265.2006.02605.x.
- [55] Park YJ, Kim YA, Lee YJ, et al. Papillary microcarcinoma in comparison with larger papillary thyroid carcinoma in BRAF^{V600E} mutation, clinicopathological features, and immunohistochemical findings [J]. *Head Neck*, 2010, 32(1): 38-45. DOI:10.1002/hed.21142.
- [56] Niemeier LA, Kuffner Akatsu H, Song C, et al. A combined molecular-pathologic score improves risk stratification of thyroid papillary microcarcinoma [J]. *Cancer*, 2012, 118(8): 2069-2077. DOI:10.1002/cncr.26425.
- [57] Tuttle RM, Leboeuf R. Follow up approaches in thyroid cancer: a risk adapted paradigm [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2008, 37(2): 419-435, ix-x. DOI:10.1016/j.ecl.2008.02.008.
- [58] 高再荣.《分化型甲状腺癌术后¹³¹I 治疗临床路径专家共识(2017版)》解读 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2018, 38(6): 420-421. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.06.010. Gao ZR. Interpretation for 2017 expert consensus for clinical pathways on postoperative ¹³¹I treatment of differentiated thyroid carcinoma [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 38(6): 420-421. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.06.010.
- [59] Zhao T, Liang J, Li T, et al. Serial stimulated thyroglobulin measurements are more specific for detecting distant metastatic differentiated thyroid cancer before radioiodine therapy [J]. *Chin J Cancer Res*, 2017, 29(3): 213-222. DOI:10.21147/j.issn.1000-9604.2017.03.07.
- [60] Zhao T, Liang J, Li T, et al. Value of serial preablative thyroglobulin measurements; can we address the impact of thyroid remnants? [J]. *Nucl Med Commun*, 2016, 37(6): 632-639. DOI:10.1097/MNM.0000000000000485.
- [61] Kim WG, Yoon JH, Kim WB, et al. Change of serum antithyroglobulin antibody levels is useful for prediction of clinical recurrence in thyroglobulin-negative patients with differentiated thyroid carcinoma [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(12): 4683-4689. DOI:10.1210/je.2008-0962.
- [62] 中国临床肿瘤学会甲状腺癌专业委员会, 中国研究型医院学会分子诊断专业委员会甲状腺癌学组, 医促会甲状腺疾病专业委员会核医学组, 等. 分化型甲状腺癌术后¹³¹I 治疗前评估专家共识 [J]. *中国癌症杂志*, 2019, 29(10): 832-840. DOI:10.19401/j.cnki.1007-3639.2019.10.011. Thyroid Cancer Committee of Chinese Society of Clinical Oncology, Thyroid Cancer Group of Molecular Diagnosis Committee of Chinese Society of Research Hospitals, Nuclear Medicine Group of Thyroid Diseases Committee of Council for Promotion of Health Care, et al. Expert consensus on pre-treatment evaluation of ¹³¹I after operation for differentiated thyroid cancer [J]. *China Oncology*, 2019, 29(10): 832-840. DOI:10.19401/j.cnki.1007-3639.2019.10.011.
- [63] Piccardo A, Trimboli P, Foppiani L, et al. PET/CT in thyroid nodule and differentiated thyroid cancer patients. The evidence-based state of the art [J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2019, 20(1): 47-64. DOI:10.1007/s11154-019-09491-2.
- [64] Mallick U, Harmer C, Yap B, et al. Ablation with low-dose radio-

- iodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(18): 1674-1685. DOI:10.1056/NEJMoa1109589.
- [65] Gómez-Pérez AM, García-Alemán J, Molina-Vega M, et al. Efficacy of low-dose radioiodine ablation in low- and intermediate-risk differentiated thyroid cancer: a retrospective comparative analysis[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(2): 581. DOI:10.3390/jcm9020581.
- [66] Souza Rosário PW, Barroso AL, Rezende LL, et al. Post I-131 therapy scanning in patients with thyroid carcinoma metastases: an unnecessary cost or a relevant contribution? [J]. *Clin Nucl Med*, 2004, 29(12): 795-798. DOI:10.1097/00003072-200412000-00005.
- [67] Zilioli V, Peli A, Panarotto MB, et al. Differentiated thyroid carcinoma: incremental diagnostic value of ¹³¹I SPECT/CT over planar whole body scan after radioiodine therapy[J]. *Endocrine*, 2017, 56(3): 551-559. DOI:10.1007/s12020-016-1086-3.
- [68] Schmidt D, Szikszai A, Linke R, et al. Impact of ¹³¹I SPECT/spiral CT on nodal staging of differentiated thyroid carcinoma at the first radioablation[J]. *J Nucl Med*, 2009, 50(1): 18-23. DOI:10.2967/jnumed.108.052746.
- [69] Maruoka Y, Abe K, Baba S, et al. Incremental diagnostic value of SPECT/CT with ¹³¹I scintigraphy after radioiodine therapy in patients with well-differentiated thyroid carcinoma [J]. *Radiology*, 2012, 265(3): 902-909. DOI:10.1148/radiol.12112108.
- [70] Tuttle RM, Ahuja S, Avram AM, et al. Controversies, consensus, and collaboration in the use of ¹³¹I therapy in differentiated thyroid cancer: a joint statement from the American Thyroid Association, the European Association of Nuclear Medicine, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the European Thyroid Association[J]. *Thyroid*, 2019, 29(4): 461-470. DOI:10.1089/thy.2018.0597.
- [71] Tuttle RM. Controversial issues in thyroid cancer management[J]. *J Nucl Med*, 2018, 59(8): 1187-1194. DOI:10.2967/jnumed.117.192559.
- [72] Cheng L, Sa R, Luo Q, et al. Unexplained hyperthyroglobulinemia in differentiated thyroid cancer patients as an indication for radioiodine adjuvant therapy: a prospective multicenter study[J]. *J Nucl Med*, 2021, 62(1): 62-68. DOI:10.2967/jnumed.120.243642.
- [73] Chow SM, Yau S, Kwan CK, et al. Local and regional control in patients with papillary thyroid carcinoma: specific indications of external radiotherapy and radioactive iodine according to T and N categories in AJCC 6th edition[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2006, 13(4): 1159-1172. DOI:10.1677/erc.1.01320.
- [74] Miller JE, Al-Attar NC, Brown OH, et al. Location and causation of residual lymph node metastasis after surgical treatment of regionally advanced differentiated thyroid cancer[J]. *Thyroid*, 2018, 28(5): 593-600. DOI:10.1089/thy.2017.0434.
- [75] Piccardo A, Puntoni M, Bottoni G, et al. Differentiated thyroid cancer lymph-node relapse. Role of adjuvant radioactive iodine therapy after lymphadenectomy[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2017, 44(6): 926-934. DOI:10.1007/s00259-016-3593-0.
- [76] Wu X, Gu H, Gao Y, et al. Clinical outcomes and prognostic factors of radioiodine ablation therapy for lymph node metastases from papillary thyroid carcinoma[J]. *Nucl Med Commun*, 2018, 39(1): 22-27. DOI:10.1097/MNM.0000000000000777.
- [77] Song HJ, Qiu ZL, Shen CT, et al. Pulmonary metastases in differentiated thyroid cancer: efficacy of radioiodine therapy and prognostic factors[J]. *Eur J Endocrinol*, 2015, 173(3): 399-408. DOI:10.1530/EJE-15-0296.
- [78] Qiu ZL, Song HJ, Xu YH, et al. Efficacy and survival analysis of ¹³¹I therapy for bone metastases from differentiated thyroid cancer [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(10): 3078-3086. DOI:10.1210/jc.2011-0093.
- [79] Song HJ, Wu CG, Xue YL, et al. Percutaneous osteoplasty combined with radioiodine therapy as a treatment for bone metastasis developing after differentiated thyroid carcinoma[J]. *Clin Nucl Med*, 2012, 37(6): e129-133. DOI:10.1097/RLU.0b013e31824786d0.
- [80] Sun F, Gerrard GE, Roberts JK, et al. Ten year experience of radioiodine dosimetry: is it useful in the management of metastatic differentiated thyroid cancer? [J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2017, 29(5): 310-315. DOI:10.1016/j.clon.2017.01.002.
- [81] Bertagna F, Bosio G, Biasotto G, et al. F-18 FDG-PET/CT evaluation of patients with differentiated thyroid cancer with negative I-131 total body scan and high thyroglobulin level[J]. *Clin Nucl Med*, 2009, 34(11): 756-761. DOI:10.1097/RLU.0b013e3181b7d95c.
- [82] Wu HB, Wang QS, Wang MF, et al. Utility of ¹¹C-choline imaging as a supplement to F-18 FDG PET imaging for detection of thyroid carcinoma[J]. *Clin Nucl Med*, 2011, 36(2): 91-95. DOI:10.1097/RLU.0b013e318203bb55.
- [83] Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ, et al. Management guidelines for children with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer[J]. *Thyroid*, 2015, 25(7): 716-759. DOI:10.1089/thy.2014.0460.
- [84] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会甲状腺癌专家委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)持续/复发及转移性分化型甲状腺癌诊疗指南-2019[J]. *肿瘤预防与治疗*, 2019, 32(12): 1051-1079. DOI:10.3969/j.issn.1674-0904.2019.12.003.
- Expert Panel on Thyroid Cancer, Guidelines Working Committee of Chinese Society of Clinical Oncology. Guidelines of Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO): persistent/recurrent and metastatic differentiated thyroid cancer-2019 [J]. *J Cancer Control Treat*, 2019, 32(12): 1051-1079. DOI:10.3969/j.issn.1674-0904.2019.12.003.
- [85] Filetti S, Durante C, Hartl D, et al. Thyroid cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(12): 1856-1883. DOI:10.1093/annonc/mdz400.
- [86] Fard-Esfahani A, Emami-Ardekani A, Fallahi B, et al. Adverse effects of radioactive iodine-131 treatment for differentiated thyroid carcinoma[J]. *Nucl Med Commun*, 2014, 35(8): 808-817. DOI:10.1097/MNM.0000000000000132.
- [87] Molinaro E, Leboeuf R, Shue B, et al. Mild decreases in white blood cell and platelet counts are present one year after radioactive iodine remnant ablation[J]. *Thyroid*, 2009, 19(10): 1035-1041. DOI:10.1089/thy.2008.0430.
- [88] Klein Hesselink EN, Links TP. Radioiodine treatment and thyroid hormone suppression therapy for differentiated thyroid carcinoma: adverse effects support the trend toward less aggressive treatment for low-risk patients[J]. *Eur Thyroid J*, 2015, 4(2): 82-92. DOI:10.1159/000432397.
- [89] Lee SL. Complications of radioactive iodine treatment of thyroid carcinoma[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2010, 8(11): 1277-1286; quiz 1287. DOI:10.6004/jncn.2010.0094.
- [90] Bourcigaux N, Rubino C, Berthaud I, et al. Impact on testicular function of a single ablative activity of 3.7 GBq radioactive iodine for differentiated thyroid carcinoma[J]. *Hum Reprod*, 2018, 33

- (8): 1408-1416. DOI:10.1093/humrep/dey222.
- [91] Yaish I, Azem F, Gutfeld O, et al. A single radioactive iodine treatment has a deleterious effect on ovarian reserve in women with thyroid cancer: results of a prospective pilot study[J]. *Thyroid*, 2018, 28(4): 522-527. DOI:10.1089/thy.2017.0442.
- [92] Wu JQ, Feng HJ, Ouyang W, et al. Systematic evaluation of salivary gland damage following I-131 therapy in differentiated thyroid cancer patients by quantitative scintigraphy and clinical follow-up [J]. *Nucl Med Commun*, 2015, 36(8): 819-826. DOI: 10.1097/MNM.0000000000000325.
- [93] Hollingsworth B, Senter L, Zhang X, et al. Risk factors of ¹³¹I-induced salivary gland damage in thyroid cancer patients[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(11): 4085-4093. DOI: 10.1210/jc.2016-1605.
- [94] Wartofsky L, van Nostrand D. *Thyroid cancer: a comprehensive guide to clinical management*[M]. 3rd ed. New York: Springer, 2016: 685.
- [95] Jeong SY, Kim HW, Lee SW, et al. Salivary gland function 5 years after radioactive iodine ablation in patients with differentiated thyroid cancer: direct comparison of pre- and postablation scintigraphies and their relation to xerostomia symptoms[J]. *Thyroid*, 2013, 23(5): 609-616. DOI:10.1089/thy.2012.0106.
- [96] Solans R, Bosch JA, Galofré P, et al. Salivary and lacrimal gland dysfunction (sicca syndrome) after radioiodine therapy[J]. *J Nucl Med*, 2001, 42(5): 738-743.
- [97] Zettinig G, Hanselmayer G, Fueger BJ, et al. Long-term impairment of the lacrimal glands after radioiodine therapy: a cross-sectional study[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2002, 29(11): 1428-1432. DOI:10.1007/s00259-002-0969-0.
- [98] Chen P, Feng HJ, Ouyang W, et al. Risk factors for nonremission and progression-free survival after I-131 therapy in patients with lung metastasis from differentiated thyroid cancer: a single-institute, retrospective analysis in southern China[J]. *Endocr Pract*, 2016, 22(9): 1048-1056. DOI:10.4158/EP151139.OR.
- [99] Hindié E, Mellièrè D, Lange F, et al. Functioning pulmonary metastases of thyroid cancer: does radioiodine influence the prognosis? [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2003, 30(7): 974-981. DOI:10.1007/s00259-003-1174-5.
- [100] 关海霞.从经验到循证,理性设定分化型甲状腺癌促甲状腺激素抑制治疗目标[J]. *中华内科杂志*, 2014, 53(9): 694-696. DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2014.09.005.
- Guan HX. From experience to evidence-based, rationally setting targets for thyroid-stimulating hormone suppression therapy for differentiated thyroid cancer[J]. *Chin J Intern Med*, 2014, 53(9): 694-696. DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2014.09.005.
- [101] Biondi B, Cooper DS. Benefits of thyrotropin suppression versus the risks of adverse effects in differentiated thyroid cancer[J]. *Thyroid*, 2010, 20(2): 135-146. DOI:10.1089/thy.2009.0311.
- [102] 中华医学会内分泌学分会,中华医学会外科学分会内分泌学组,中国抗癌协会头颈肿瘤专业委员会,等.甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2012, 28(10): 779-797. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2012.10.002.
- Chinese Society of Endocrinology, Chinese Society of General Surgery Endocrinology Group, China Anti-Cancer Association Head and Neck Tumor Professional Committee, et al. Guidelines on the diagnosis and treatment of thyroid nodules and differentiated thyroid carcinomas[J]. *Chin J Endocrinol Metab*, 2012, 28(10): 779-797. DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2012.10.002.
- [103] 中华医学会内分泌学分会.成人甲状腺功能减退症诊治指南[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2017, 33(2): 167-180. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2017.02.018.
- Chinese Society of Endocrinology. Guidelines for diagnosis and management of hypothyroidism in adults[J]. *Chin J Endocrinol Metab*, 2017, 33(2): 167-180. DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2017.02.018.
- [104] Bach-Huyhn TG, Nayak B, Loh J, et al. Timing of levothyroxine administration affects serum thyrotropin concentration[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(10): 3905-3912. DOI:10.1210/jc.2009-0860.
- [105] Klein Hesselink EN, Klein Hesselink MS, de Bock GH, et al. Long-term cardiovascular mortality in patients with differentiated thyroid carcinoma: an observational study[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(32): 4046-4053. DOI:10.1200/JCO.2013.49.1043.
- [106] Flynn RW, Bonellie SR, Jung RT, et al. Serum thyroid-stimulating hormone concentration and morbidity from cardiovascular disease and fractures in patients on long-term thyroxine therapy[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(1): 186-193. DOI:10.1210/jc.2009-1625.
- [107] Mazziotti G, Formenti AM, Frara S, et al. High prevalence of radiological vertebral fractures in women on thyroid-stimulating hormone-suppressive therapy for thyroid carcinoma[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(3): 956-964. DOI:10.1210/jc.2017-01986.
- [108] Pajamäki N, Metso S, Hakala T, et al. Long-term cardiovascular morbidity and mortality in patients treated for differentiated thyroid cancer[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2018, 88(2): 303-310. DOI:10.1111/cen.13519.
- [109] Berdelou A, Lamartina L, Klain M, et al. Treatment of refractory thyroid cancer[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2018, 25(4): R209-R223. DOI:10.1530/ERC-17-0542.
- [110] Schlumberger M, Brose M, Elisei R, et al. Definition and management of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, 2(5): 356-358. DOI: 10.1016/S2213-8587(13)70215-8.
- [111] Rivera M, Ghossein RA, Schoder H, et al. Histopathologic characterization of radioactive iodine-refractory fluorodeoxyglucose-positron emission tomography-positive thyroid carcinoma[J]. *Cancer*, 2008, 113(1): 48-56. DOI:10.1002/cncr.23515.
- [112] 丛慧,梁军,林岩松.碘难治性分化型甲状腺癌的诊断与靶向治疗[J]. *国际放射医学核医学杂志*, 2015, 39(1): 25-31. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2015.01.007.
- Cong H, Liang J, Lin YS. Diagnosis and targeted therapy of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer[J]. *Int J Radiat Med Nucl Med*, 2015, 39(1): 25-31. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2015.01.007.
- [113] 中国临床肿瘤学会(CSCO)甲状腺癌专家委员会,中国研究型医院学会甲状腺疾病专业委员会,中国医师协会外科医师分会甲状腺外科医师委员会,等.碘难治性分化型甲状腺癌的诊断管理共识(2019年版)[J]. *中国癌症杂志*, 2019, 29(6): 476-480. DOI:10.19401/j.cnki.1007-3639.2019.06.013.
- Thyroid Cancer Committee of Chinese Society of Clinical Oncology, Thyroid Disease Committee of Chinese Research Hospital Association, Thyroid Surgeons Committee of Surgeons Branch of Chinese Medical Association, et al. Consensus on the diagnosis, treatment

- and management of iodine-refractory differentiated thyroid cancer (2019 edition) [J]. *China Oncology*, 2019, 29(6): 476-480. DOI:10.19401/j.cnki.1007-3639.2019.06.013.
- [114] Durante C, Haddy N, Baudin E, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(8): 2892-2899. DOI:10.1210/jc.2005-2838.
- [115] Thies ED, Tanase K, Maeder U, et al. The number of ¹³¹I therapy courses needed to achieve complete remission is an indicator of prognosis in patients with differentiated thyroid carcinoma [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2014, 41(12): 2281-2290. DOI:10.1007/s00259-014-2851-2.
- [116] Burman KD. Treatment of recurrent or persistent cervical node metastases in differentiated thyroid cancer: deceptively simple options [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(8): 2623-2625. DOI:10.1210/jc.2012-2480.
- [117] Baek JH, Kim YS, Sung JY, et al. Locoregional control of metastatic well-differentiated thyroid cancer by ultrasound-guided radiofrequency ablation [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2011, 197(2): W331-336. DOI:10.2214/AJR.10.5345.
- [118] Romesser PB, Sherman EJ, Shaha AR, et al. External beam radiotherapy with or without concurrent chemotherapy in advanced or recurrent non-anaplastic non-medullary thyroid cancer [J]. *J Surg Oncol*, 2014, 110(4): 375-382. DOI:10.1002/jso.23656.
- [119] Kiess AP, Agrawal N, Brierley JD, et al. External-beam radiotherapy for differentiated thyroid cancer locoregional control: a statement of the American Head and Neck Society [J]. *Head Neck*, 2016, 38(4): 493-498. DOI:10.1002/hed.24357.
- [120] 陈志军, 谭丽玲, 栗宇, 等. ¹²⁵I 粒子植入治疗难治性甲状腺癌骨转移临床应用 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2018, 38(1): 14-16. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.01.004.
- Chen ZJ, Tan LL, Su Y, et al. Clinical application of ¹²⁵I seeds implantation for bone metastasis from iodine-refractory differentiated thyroid cancer [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 38(1): 14-16. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.01.004.
- [121] Pacini F, Castagna MG, Brilli L, et al. Thyroid cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2012, 23 (Suppl 7): vii110-119. DOI:10.1093/annonc/mds230.
- [122] Sherman SI. Cytotoxic chemotherapy for differentiated thyroid carcinoma [J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2010, 22(6): 464-468. DOI:10.1016/j.clon.2010.03.014.
- [123] Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2014, 384(9940): 319-328. DOI:10.1016/S0140-6736(14)60421-9.
- [124] Chen L, Shen Y, Luo Q, et al. Response to sorafenib at a low dose in patients with radioiodine-refractory pulmonary metastases from papillary thyroid carcinoma [J]. *Thyroid*, 2011, 21(2): 119-124. DOI:10.1089/thy.2010.0199.
- [125] Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(7): 621-630. DOI:10.1056/NEJMoa1406470.
- [126] 张鑫, 王宸, 梁军, 等. 进展性碘难治性分化型甲状腺癌患者阿帕替尼治疗后血清学及影像学指标变化 [J]. *中国肿瘤临床*, 2017, 44(8): 371-376. DOI:10.3969/j.issn.1000-8179.2017.08.172.
- Zhang X, Wang C, Liang J, et al. Follow-up study on biochemical and structural response in progressive radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer patients treated with apatinib [J]. *Chin J Clin Oncol*, 2017, 44(8): 371-376. DOI:10.3969/j.issn.1000-8179.2017.08.172.
- [127] 林岩松, 王宸, 李慧, 等. 甲磺酸阿帕替尼治疗进展性碘难治性甲状腺癌的短期疗效及安全性初步报告 [J]. *中国癌症杂志*, 2016, 26(9): 721-726. DOI:10.19401/j.cnki.1007-3639.2016.09.001.
- Lin YS, Wang C, Li H, et al. The preliminary report about the efficacy and safety evaluation of apatinib in progressive radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer within 8 weeks [J]. *China Oncology*, 2016, 26(9): 721-726. DOI:10.19401/j.cnki.1007-3639.2016.09.001.
- [128] Zhang X, Wang C, Lin Y. Pilot dose comparison of apatinib in Chinese patients with progressive radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(10): 3640-3646. DOI:10.1210/jc.2018-00381.
- [129] Lin Y, Wang C, Gao W, et al. Overwhelming rapid metabolic and structural response to apatinib in radioiodine refractory differentiated thyroid cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(26): 42252-42261. DOI:10.18632/oncotarget.15036.
- [130] Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(8): 731-739. DOI:10.1056/NEJMoa1714448.
- [131] Nishino M, Jackman DM, Hatabu H, et al. New Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) guidelines for advanced non-small cell lung cancer: comparison with original RECIST and impact on assessment of tumor response to targeted therapy [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2010, 195(3): W221-228. DOI:10.2214/AJR.09.3928.
- [132] Wang C, Zhang X, Yang X, et al. PET response assessment in apatinib-treated radioactive iodine-refractory thyroid cancer [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2018, 25(6): 653-663. DOI:10.1530/ERC-18-0007.
- [133] 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 甲状腺癌专家委员会. 碘难治性分化型甲状腺癌靶向药物不良反应管理专家共识 (2018 年版) [J]. *中国癌症杂志*, 2018, 28(7): 545-553. DOI:10.19401/j.cnki.1007-3639.2018.07.012.
- Thyroid Cancer Committee of Chinese Society of Clinical Oncology. Expert consensus on adverse reaction management of targeted drugs for iodine-refractory differentiated thyroid cancer (2018 edition) [J]. *China Oncology*, 2018, 28(7): 545-553. DOI:10.19401/j.cnki.1007-3639.2018.07.012.
- [134] Dunn LA, Sherman EJ, Baxi SS, et al. Vemurafenib redifferentiation of BRAF mutant, RAI-refractory thyroid cancers [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(5): 1417-1428. DOI:10.1210/jc.2018-01478.
- [135] Liu J, Liu Y, Lin Y, et al. Radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer and redifferentiation therapy [J]. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2019, 34(3): 215-225. DOI:10.3803/EnM.2019.34.3.215.
- [136] Sawka AM, Lakra DC, Lea J, et al. A systematic review examining the effects of therapeutic radioactive iodine on ovarian function and future pregnancy in female thyroid cancer survivors [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2008, 69(3): 479-490. DOI:10.1111/

- j.1365-2265.2008.03222.x.
- [137] Sawka AM, Lea J, Alshehri B, et al. A systematic review of the gonadal effects of therapeutic radioactive iodine in male thyroid cancer survivors[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2008, 68(4): 610-617. DOI:10.1111/j.1365-2265.2007.03081.x.
- [138] International Atomic Energy Agency. No. SSG-46 Radiation protection and safety in medical uses of ionizing radiation[S]. Vienna: IAEA, 2018.
- [139] Brown AP, Chen J, Hitchcock YJ, et al. The risk of second primary malignancies up to three decades after the treatment of differentiated thyroid cancer[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93(2): 504-515. DOI:10.1210/jc.2007-1154.
- [140] Rubino C, de Vathaire F, Dottorini ME, et al. Second primary malignancies in thyroid cancer patients[J]. Br J Cancer, 2003, 89(9): 1638-1644. DOI:10.1038/sj.bjc.6601319.
- [141] International Commission on Radiological Protection. Release of patients after therapy with unsealed radionuclides[M]. Rochester: Lightning Source Inc, 2004.
- [142] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. GBZ 120-2020 核医学放射防护要求[S].北京:中国质量标准出版传媒有限公司, 2020.
National Health Commission of the People's Republic of China. GBZ 120-2020 Requirements for radiological protection in nuclear medicine[S]. Beijing: China Quality and Standards Publishing & Media Co., Ltd, 2020.
- [143] de Carvalho AB Jr, Hunt J, Silva AX, et al. Use of a voxel phantom as a source and a second voxel phantom as a target to calculate effective doses in individuals exposed to patients treated with ^{131}I [J]. J Nucl Med Technol, 2009, 37(1): 53-56. DOI:10.2967/jnmt.108.058172.
- [144] North DL. Uptake of ^{131}I in households of thyroid cancer patients[J]. Health Phys, 2013, 104(4): 434-436. DOI:10.1097/HP.0b013e31828326ae.
- [145] Rémy H, Coulot J, Borget I, et al. Thyroid cancer patients treated with ^{131}I : radiation dose to relatives after discharge from the hospital[J]. Thyroid, 2012, 22(1): 59-63. DOI:10.1089/thy.2010.0406.
- [146] American Thyroid Association Taskforce on Radioiodine Safety, Sisson JC, Freitas J, et al. Radiation safety in the treatment of patients with thyroid diseases by radioiodine ^{131}I : practice recommendations of the American Thyroid Association[J]. Thyroid, 2011, 21(4): 335-346. DOI:10.1089/thy.2010.0403.
- [147] 中华医学会核医学分会《临床核医学辐射安全专家共识》编写委员会.临床核医学辐射安全专家共识[J].中华核医学与分子影像杂志, 2017, 37(4): 225-229. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.04.008.
Writing Committee of Chinese Society of Nuclear Medicine for the Expert Consensus on Radiation Safety in Clinical Nuclear Medicine. Expert consensus on radiation safety in clinical nuclear medicine[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2017, 37(4): 225-229. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.04.008.

(收稿日期:2020-11-13)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

关于投稿提供伦理委员会批准文件及受试对象知情同意书的通告

根据中华医学会杂志社的相关规定,当论文的主体是以人为研究对象的试验时,作者应该说明其遵循的程序是否符合负责人体试验的委员会(单位性的、地区性的或国家性的)所制定的伦理学标准,并提供该委员会的批准文件(注明批准文件号)及受试对象的知情同意书。

本刊有关文章涉及课题基金项目的标注要求

论文所涉及的课题如取得国家或部、省级以上基金或属攻关项目,应列出(双语著录)。中英文基金项目分别置于中文关键词、英文 Key words 下方,如“基金项目;国家自然科学基金(39570835)”、“Fund program: National Natural Science Foundation of China (39570835)”,并附基金证书复印件。

本刊编辑部