

# 血清 Tg 用于远处转移性分化型甲状腺癌 $^{131}\text{I}$ 治疗的疗效评估

慕转转<sup>1</sup> 刘杰蕊<sup>1</sup> 鲁涛<sup>2</sup> 陈黎波<sup>1</sup> 林岩松<sup>1</sup>

<sup>1</sup>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 100730; <sup>2</sup>中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院病理科 100730

通信作者: 林岩松, Email: linys@pumch.cn

**【摘要】** **目的** 探索血清甲状腺球蛋白(Tg)在决策分化型甲状腺癌远处转移(DM-DTC)  $^{131}\text{I}$  治疗反应及后续治疗中的意义。**方法** 回顾性分析 2008 年 1 月至 2019 年 12 月间北京协和医院 62 例甲状腺乳头状癌(PTC)合并肺转移患者[男 20 例,女 42 例,年龄(38.1±15.9)岁]资料,根据  $^{131}\text{I}$  治疗后全身显像(Rx-WBS)判断转移灶是否摄碘,将其分为不摄碘组和摄碘组。比较 2 组患者经  $^{131}\text{I}$  治疗的血清 Tg 反应(包括 Tg 变化及 Tg 变化速度),采用二元 logistic 回归分析探究血清 Tg 变化速度与影像学进展的关系。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析获得 Tg 变化速度预测影像学进展的最佳界值。另比较不摄碘组患者再次行  $^{131}\text{I}$  治疗与仅随访 2 种治疗方案下血清 Tg 反应情况。采用  $\chi^2$  检验和 Mann-Whitney *U* 检验分析数据。**结果**  $^{131}\text{I}$  治疗后,不摄碘组( $n=25$ ) Tg 水平上升者达 60.0% (15/25),而摄碘组( $n=37$ )仅 21.6% (8/37;  $\chi^2=9.417, P=0.002$ );不摄碘组 Tg 水平总体呈上升趋势,Tg 变化速度达 0.05(-0.16,0.15)  $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{月}^{-1}$ ,而摄碘组总体呈下降趋势,Tg 变化速度达 -0.18(-1.95, 0.01)  $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{月}^{-1}$  ( $U=265.000, P=0.005$ )。影像学反应与 Tg 变化速度有关[比值比(OR)=53.005,  $P<0.001$ ], Tg 上升速度  $\geq 0.135 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{月}^{-1}$  可很好地预测影像学进展,对应的灵敏度和特异性分别为 87.5% 和 97.1%。不摄碘组的 Tg 变化及变化速度在  $^{131}\text{I}$  治疗和仅随访 2 种不同治疗方案下差异均无统计学意义( $\chi^2=0.071, U=394.000$ ; 均  $P>0.05$ )。**结论** 血清 Tg 监测有助于灵敏地评估 DM-DTC 患者中实体瘤疗效评估标准无法准确判断的  $^{131}\text{I}$  治疗后微小变化,动态 Tg 监测有助于为不摄碘患者进行  $^{131}\text{I}$  治疗的必要性提供证据。

**【关键词】** 甲状腺肿瘤;肿瘤转移;放射疗法;碘放射性同位素;甲状腺球蛋白;治疗结果

**基金项目:** 国家自然科学基金(81571714, 81771875)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20200220-00055

## Serum thyroglobulin in evaluating the response to $^{131}\text{I}$ treatment in patients with distant metastatic differentiated thyroid cancer

Mu Zhuanzhuan<sup>1</sup>, Liu Jierui<sup>1</sup>, Lu Tao<sup>2</sup>, Chen Libo<sup>1</sup>, Lin Yansong<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Nuclear Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences; Beijing Key Laboratory of Molecular Targeted Diagnosis and Therapy in Nuclear Medicine, Beijing 100730, China; <sup>2</sup>Department of Pathology, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

Corresponding author: Lin Yansong, Email: linys@pumch.cn

**【Abstract】** **Objective** To explore the significance of serum thyroglobulin (Tg) in the decision-making of response to  $^{131}\text{I}$  therapy and subsequent treatment for distant metastatic differentiated thyroid cancer (DM-DTC). **Methods** Between January 2018 and December 2019, a total of 62 papillary thyroid cancer (PTC) patients (20 males and 42 females, age: (38.1±15.9) years) with pulmonary metastasis from Peking Union Medical College Hospital were retrospectively analyzed. Patients were divided into two groups (non-radioactive iodine (RAI)-avid group and RAI-avid group) according to the post-treatment whole body scan (Rx-WBS). The serum Tg response to  $^{131}\text{I}$  therapy including Tg change and Tg change speed was compared between two groups, and the relationship between serum Tg change speed and structural progression was explored by binary logistic regression analysis. The Tg response to different treatment schemes ( $^{131}\text{I}$  treatment or follow-up) was compared in non-RAI-avid group.  $\chi^2$  test and Mann-Whitney *U* test were used to compare data between different groups. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was used to find the best threshold of Tg change speed to predict the structural progress. **Results** After  $^{131}\text{I}$  treatment,

increased Tg level was found in 60.0% (15/25) patients in non-RAI-avid group ( $n = 25$ ), while only 21.6% (8/37) patients in RAI-avid group ( $n = 37$ ;  $\chi^2 = 9.417$ ,  $P = 0.002$ ). Non-RAI-avid group showed an overall increased Tg trend, with a speed of  $0.05(-0.16, 0.15) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{month}^{-1}$ , while RAI-avid group showed a general decreased Tg trend, with a speed of  $-0.18(-1.95, 0.01) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{month}^{-1}$  ( $U = 265.000$ ,  $P = 0.005$ ). A significant correlation between Tg change speed and structural response (odds ratio ( $OR$ ) = 53.005,  $P < 0.001$ ) was found. When Tg change speed was more than  $0.135 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{month}^{-1}$ , structural progression could be well predicted with the sensitivity of 87.5% and specificity of 97.1%. In comparison to non-RAI-avid patients with merely follow-up, further  $^{131}\text{I}$  treatment for such patients did not yield significant benefit in terms of Tg change and Tg change speed ( $\chi^2 = 0.071$ ,  $U = 394.000$ ; both  $P > 0.05$ ).

**Conclusions** The serum Tg monitoring can be more sensitive in evaluating the therapeutic response to  $^{131}\text{I}$  for DM-DTC patients in whom response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) might not be sensitive enough to reflect the minor change. For patients with non-RAI-avidity, Tg evaluation will offer more sensitive evidence to tailor the necessity of further  $^{131}\text{I}$  treatment.

**【Key words】** Thyroid neoplasms; Neoplasm metastasis; Radiotherapy; Iodine radioisotopes; Thyroglobulin; Treatment outcome

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81571714, 81771875)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20200220-00055

尽管分化型甲状腺癌 (differentiated thyroid cancer, DTC) 预后相对良好, 但仍有 5% ~ 25% 的 DTC 患者伴有远处转移 (distant metastatic DTC, DM-DTC) [1-2]。远处转移是造成 DTC 患者死亡的主要原因 [3]。肺是 DTC 最常见的远处转移器官 (约占 55% ~ 85%), 其他转移器官包括骨骼、脑、肝、肾等 [1,4-5]。 $^{131}\text{I}$  治疗作为 DTC 的主要治疗方式之一, 在改善 DTC 患者的长期预后及生存率方面发挥了重要作用。一项纳入 2 936 例 DTC 患者的多中心前瞻性研究显示,  $^{131}\text{I}$  治疗显著改善了高危患者 (包括远处转移) 的总生存期 (overall survival, OS)、疾病特异生存期和无病生存期 [6]。另一项研究显示,  $^{131}\text{I}$  治疗可明显改善 DM-DTC 患者的 OS [7]。然而, 目前如何评价 DM-DTC 的  $^{131}\text{I}$  治疗效果、确定后续  $^{131}\text{I}$  治疗决策及治疗时机仍是临床工作中的重点和难点。基于 CT、MRI、PET 等影像学评估尚无明确推荐的评估间隔时间, 且往往耗时较长, 价格昂贵, 存在一定的辐射; 同时, 基于影像学检查的实体瘤评估标准 (response evaluation criteria in solid tumors, RECIST) 所定义的病灶进展 (所有靶病灶直径和较最小直径增加至少 20% 且直径和绝对值增加至少 5 mm, 或出现新病灶), 往往会造成患者血清甲状腺球蛋白 (thyroglobulin, Tg) 水平已呈明显上升而影像学评估却始终呈稳定的情况, 可能延误疾病的后续管理。因此, 本研究采用相对灵敏的血清 Tg 水平来评估  $^{131}\text{I}$  治疗对 DM-DTC 患者的效果, 以期进一步指导后续治疗决策。

## 资料与方法

1. 患者资料。回顾性分析 2008 年 1 月至 2019 年 12 月于北京协和医院核医学科就诊的甲状腺乳头

状癌 (papillary thyroid cancer, PTC) 合并远处转移患者 272 例, 针对本研究制定严格的纳入及排除标准。纳入标准: (1) 曾行甲状腺全切或近全切术; (2) 病理诊断为 PTC; (3) 术后行促甲状腺激素 (thyroid stimulating hormone, TSH) 抑制治疗 ( $\text{TSH} < 0.1 \text{ mU/L}$ ) 及至少 2 次  $^{131}\text{I}$  治疗; (4) 存在经病理证实或影像学提示的肺转移; (5) Tg 抗体 (Tg antibody, TgAb)  $< 115 \text{ kU/L}$ ; (6) 治疗后规律随访, 且最后 1 次  $^{131}\text{I}$  治疗后随访时间超过 6 个月。排除标准: (1) TgAb 阳性 ( $\geq 115 \text{ kU/L}$ ); (2) 随访期间 TSH 抑制治疗不佳 ( $\text{TSH} \geq 0.1 \text{ mU/L}$ ); (3) 颈部残留较多甲状腺组织; (4) 除肺以外的其他远处转移 (对于有症状者行 CT、MRI、骨显像等检查, Tg 水平异常高者行 PET/CT 检查, 以除外骨、脑等其他部位转移)。排除  $^{131}\text{I}$  治疗少于 2 次及治疗 2 次以上但仍有较多残留甲状腺组织者 56 例, TSH 抑制治疗不佳者 15 例, 存在除肺以外其他部位转移者 25 例, TgAb 阳性者 42 例, 随诊资料不详及随诊时间少于 6 个月者 72 例; 共纳入 62 例 PTC 伴肺转移患者, 其中男 20 例, 女 42 例, 年龄 ( $38.1 \pm 15.9$ ) 岁。本研究符合《赫尔辛基宣言》的原则。

2. 患者分组。所有患者经清除残留甲状腺组织 (简称清甲) 治疗成功后针对远处转移病灶进行再次  $^{131}\text{I}$  治疗。根据治疗后全身显像 (post-treatment whole body scan, Rx-WBS) 判断转移灶是否摄碘; 病灶均不摄碘者归为不摄碘组, 存在至少 1 个摄碘性肺转移灶者即归为摄碘组。比较 2 组患者的临床资料, 包括确诊年龄、性别、病理亚型、原发灶大小、被膜侵犯、多灶性、N 分期、细胞增殖核抗原 Ki-67 指数、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、B-Raf 原癌基因丝/苏氨酸蛋白激酶 (B-Raf

proto-oncogene, serine/threonine kinase, BRAF)<sup>V600E</sup> 突变及端粒酶反转录酶 (telomerase reverse transcriptase, TERT) 突变, 以及清甲完成后行再次<sup>131</sup>I 治疗的血清学变化。

3. Tg 反应监测。监测 TSH 抑制治疗下的 Tg 反应: Tg 变化(Tg 水平下降和上升)、Tg 变化速度(每月抑制性 Tg 的变化水平;  $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{月}^{-1}$ )。TSH 测定采用化学发光免疫分析法(德国 Bayer 公司, ADVIA CENTAVRXP), 检测范围为 0.004~150.000 mU/L。Tg 和 TgAb 测定采用电化学发光免疫分析法(瑞士 Roche 公司, E170), 检测范围分别为 0.04~500.00  $\mu\text{g}/\text{L}$  和 10~4 000 kU/L; Tg 测量值超过其检测范围者进行稀释后测定, TgAb 测量值均在检测上限以下。

4. 影像学反应评估。对于随诊期间 1 年内行 2 次以上胸部 CT 检查的 40 例患者, 评估其影像学反应。根据 2 次 CT 对比的结果分为进展(病灶增多、增大)和未进展(病灶减少、减小或未见明显变化)。

5. 不摄碘组患者不同处理方案下 Tg 的比较。进一步观察并比较不摄碘患者<sup>131</sup>I 治疗(观察至治疗后 3~12 个月)与不行<sup>131</sup>I 治疗仅随诊(随访 6 个月以上, 中位 23.1 个月)2 种方案下的 Tg 变化和 Tg 变化速度。

6. 统计学处理。采用 IBM SPSS 23.0 软件分析数据, 符合正态分布的定量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示, 不符合正态分布的定量资料用  $M(P_{25}, P_{75})$  表示; 定性资料以频数(百分比)表示。2 组间数据比较采用两独立样本  $t$  检验或 Mann-Whitney  $U$  检验; 定性资料间的差异比较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法。采用二元 logistic 回归分析探索血清 Tg 变化速度与影像学进展的关系; 采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析获得 Tg 变化速度预测影像学进展的最佳界值。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 患者一般情况。62 例 DM-DTC 患者中, 不摄碘组与摄碘组分别有 25 例和 37 例。2 组患者在确诊年龄( $t = 2.426, P = 0.018$ )、BRAF<sup>V600E</sup> 突变( $P < 0.001$ )及 TERT 突变( $P = 0.044$ )的差异均有统计学意义; 在性别、病理亚型、原发灶大小、被膜侵犯、多灶性、N 分期、Ki-67 指数和 VEGF 的差异均无统计学意义( $t = 0.131, \chi^2 = 0.001$  和 2.717, 均  $P > 0.05$ )。

2. 摄碘组与不摄碘组患者对<sup>131</sup>I 治疗的血清 Tg 反应。不摄碘组患者的 Tg 水平为 5.9(2.5, 16.3)  $\mu\text{g}/\text{L}$ , 经<sup>131</sup>I 治疗后 Tg 水平上升者达 60.0%(15/25); 摄碘

组患者的 Tg 水平为 11.6(1.5, 68.0)  $\mu\text{g}/\text{L}$ , 经<sup>131</sup>I 治疗后 Tg 水平上升者仅有 21.6%(8/37), 2 组患者 Tg 变化情况差异有统计学意义( $\chi^2 = 9.417, P = 0.002$ )。不摄碘组患者的 Tg 水平更易呈现上升趋势, 其变化速度为 0.05(-0.16, 0.15)  $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{月}^{-1}$ , 而摄碘组患者的 Tg 水平更易下降, 其变化速度为 -0.18(-1.95, 0.01)  $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{月}^{-1}$ ( $U = 265.000, P = 0.005$ )。

3. 血清 Tg 变化速度预测影像学进展。随诊期间 1 年内已行 2 次胸部 CT 的 40 例患者中出现影像学进展者 16 例, Tg 变化速度为 0.52(0.35, 4.76)  $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{月}^{-1}$ ; 未进展者 24 例, Tg 变化速度为 -0.03(-0.15, 0.04)  $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{月}^{-1}$ 。影像学反应与血清 Tg 变化速度相关[比值比(odds ratio, OR) = 53.005, 95% CI: 2.554~1 100.228,  $P < 0.001$ ]。Tg 变化速度与影像学进展关系的 ROC 曲线下面积为 0.905(95% CI: 0.791~1.000), 最佳界值点为 0.135  $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{月}^{-1}$ , 对应的灵敏度和特异性分别为 87.5% 和 97.1%(图 1)。血清 Tg 上升速度  $\geq 0.135 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{月}^{-1}$  的 DM-DTC 患者较 Tg 上升速度  $< 0.135 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{月}^{-1}$  的患者更易在 12 个月内观察到影像学进展, 提示 Tg 变化速度可灵敏地评估 DM-DTC 的病情进展。

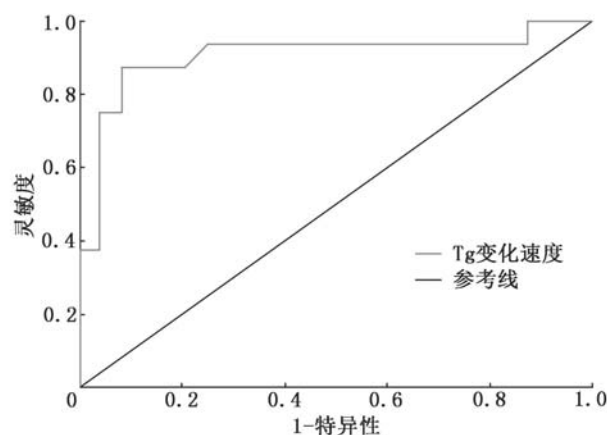


图 1 40 例分化型甲状腺癌伴远处转移(DM-DTC)患者血清甲状腺球蛋白(Tg)变化速度与影像学进展关系的受试者工作特征(ROC)曲线

4. <sup>131</sup>I 治疗对于不摄碘患者 Tg 反应的影响。进一步比较不摄碘组患者经<sup>131</sup>I 治疗和仅随诊期间的 Tg 反应, 发现 2 种治疗方案下的 Tg 变化[Tg 上升: 60.0%(15/25) 和 68.0%(17/25)];  $\chi^2 = 0.071, P = 0.791$  和 Tg 变化速度[0.05(-0.16, 0.15) 和 0.16(-0.03, 0.66)  $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{月}^{-1}$ ;  $U = 394.000, P = 0.114$ ] 差异均无统计学意义。

## 讨 论

远处转移是造成 DTC 患者生存质量下降和死

亡的主要原因<sup>[8]</sup>。研究发现 DM-DTC 患者的 5 年生存率仅约 50%<sup>[9]</sup>。<sup>131</sup>I 治疗能够降低绝大多数 DTC 患者的复发率,并改善其长期预后<sup>[6]</sup>。然而,目前尚缺乏监测 DM-DTC 患者<sup>131</sup>I 治疗效果的统一评估手段。2015 年美国甲状腺协会(American Thyroid Association, ATA)指南修正的治疗反应分类(response to therapy classification, RTC)虽可实时动态评估患者疾病状态<sup>[10]</sup>,但 DM-DTC 患者即使经多次有效<sup>131</sup>I 治疗后仍无法达到病灶的完全消除,因而长期处于影像学评估中的“结构性疗效不佳(structural incomplete response, SIR)”状态,无法充分反映治疗措施的有效性。同时,CT、MRI 等影像学评估存在耗时较长、价格昂贵、辐射安全及评估间隔时间不明确等问题,这些不足使影像学在评估病情及疗效的及时性方面欠缺优势。Tg 作为 DTC 重要又简便易测的肿瘤标志物,可反映 DTC 患者的肿瘤负荷,长期监测 Tg 对判断肿瘤复发十分必要<sup>[11]</sup>。本课题组前期研究发现,血清 Tg 水平有助于预测 DTC 复发风险和远处转移<sup>[12-14]</sup>,同时可作为 DM-DTC 患者的远期临床转归的有效监测指标<sup>[15]</sup>,<sup>131</sup>I 治疗后 Tg 水平上升者可提示 DM-DTC 的碘难治性可能<sup>[16]</sup>。近年来,Miyauchi 等<sup>[17]</sup>提出 Tg 倍增时间可用于预测局部复发和远处转移,尤其在预测 DTC 患者的生存期方面具有优势。然而相对于本研究所采用的 Tg 变化速度,Tg 倍增时间所需随访时间较长、需要多个时间点的监测<sup>[18-19]</sup>,易造成治疗时机滞后。Tg 变化速度通过 2 次 Tg 监测即可明确,可实时反映病情变化情况,且监测患者在一段时间内的 Tg 变化可提示相关治疗措施的有效性,疗效持续时间,精准监测病情恶化拐点,从而为患者进行个体化额外治疗时机的选择提供证据。

为避免残余甲状腺组织及 TSH 抑制水平对血清 Tg 的影响,本研究纳入清甲成功后 TSH<0.1 mU/L 的血清 Tg 水平作为预测指标,以更真实地判断<sup>131</sup>I 治疗对摄碘能力不同的 DM-DTC 患者的疗效。本研究结果显示,相对于摄碘组患者,不摄碘组经过<sup>131</sup>I 治疗后血清 Tg 水平下降者少,且总体呈上升趋势,提示<sup>131</sup>I 治疗对于不摄碘性 DM-DTC 患者的疗效欠佳。通过<sup>131</sup>I 治疗的辐射生物学原理不难理解这一现象的内在机制,且由于<sup>131</sup>I 治疗前停用左甲状腺素导致 TSH 升高并由此可能引发的病灶进展,可以解释这类患者经过<sup>131</sup>I 治疗后 Tg 可能出现的上升趋势。为进一步验证血清 Tg 水平在评估 DM-DTC 病情方面的可行性,本研究将 Tg 变化速度与影像学反应

进行分析,发现两者存在一定的相关性,且血清 Tg 上升速度 $\geq 0.135 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{月}^{-1}$ 的患者更易在 12 个月内观察到影像学进展,提示需重视 DM-DTC 患者的 Tg 变化速度,尽早识别病情进展迅速的 DM-DTC 患者,并采取相应措施。

目前,针对不摄碘患者是否应进行经验性<sup>131</sup>I 治疗仍存争议<sup>[19-21]</sup>。2015 年 ATA 指南仅提出对 Tg/TgAb 明显上升的 Tg 阳性<sup>131</sup>I 阴性患者可行经验性<sup>131</sup>I 治疗,并建议当该次治疗无客观缓解时应及时终止<sup>131</sup>I 治疗,界定为碘难治性 DTC<sup>[10]</sup>。目前,由于 RECIST 评估的局限,如何灵敏、客观地评价 DM-DTC 患者的疗效仍是临床的困惑和难点。本研究通过 Tg 变化速度就经验性<sup>131</sup>I 治疗这一问题进行了探讨,通过比较不摄碘组患者在行<sup>131</sup>I 治疗和仅随诊时的血清 Tg 反应,发现同一患者 2 种治疗决策下 Tg 变化和 Tg 变化速度差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ ),提示<sup>131</sup>I 治疗对于不摄碘性 DM-DTC 患者的疗效非常有限。前期多项研究也提示,病灶摄碘性是 DTC 患者预后的独立预测因素<sup>[1,22-23]</sup>。考虑到累积大剂量<sup>131</sup>I 对于患者唾液腺的损伤、增加继发其他肿瘤的风险<sup>[24-26]</sup>,以及<sup>131</sup>I 治疗前停用左甲状腺素而导致对病灶的刺激作用,对于不摄碘的 DM-DTC 患者应及早停止经验性<sup>131</sup>I 治疗;对于病情进展迅速的患者,宜及时寻求其他有效治疗措施,如诱导再分化、靶向治疗等。

综上所述,血清 Tg 监测有助于灵敏评估 DM-DTC 患者中 RECIST 无法准确判断的<sup>131</sup>I 治疗后微小变化,尤其对于不摄碘患者,动态 Tg 监测更有助于为考量<sup>131</sup>I 治疗的必要性提供证据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Sampson E, Brierley JD, Le LW, et al. Clinical management and outcome of papillary and follicular (differentiated) thyroid cancer presenting with distant metastasis at diagnosis[J]. *Cancer*, 2007, 110(7): 1451-1456. DOI:10.1002/cncr.22956.
- [2] Albano D, Bertagna F, Bonacina M, et al. Possible delayed diagnosis and treatment of metastatic differentiated thyroid cancer by adopting the 2015 ATA guidelines[J]. *Eur J Endocrinol*, 2018, 179(3): 143-151. DOI:10.1530/EJE-18-0253.
- [3] Lang BH, Lo CY, Chan WF, et al. Staging systems for papillary thyroid carcinoma; a review and comparison[J]. *Ann Surg*, 2007, 245(3): 366-378. DOI:10.1097/01.sla.0000250445.92336.2a.
- [4] Lee J, Soh EY. Differentiated thyroid carcinoma presenting with distant metastasis at initial diagnosis clinical outcomes and prognostic factors[J]. *Ann Surg*, 2010, 251(1): 114-119. DOI:10.1097/SLA.0b013e3181b7fa6f.
- [5] Hirsch D, Levy S, Tsvetov G, et al. Long-term outcomes and prog-

- nostic factors in patients with differentiated thyroid cancer and distant metastases [J]. *Endocr Pract*, 2017, 23 (10): 1193-1200. DOI:10.4158/EP171924.OR.
- [6] Jonklaas J, Sarlis NJ, Litofsky D, et al. Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy [J]. *Thyroid*, 2006, 16 (12): 1229-1242. DOI:10.1089/thy.2006.16.1229.
- [7] Podnos YD, Smith DD, Wagman LD, et al. Survival in patients with papillary thyroid cancer is not affected by the use of radioactive isotope [J]. *J Surg Oncol*, 2007, 96 (1): 3-7. DOI:10.1002/jso.20656.
- [8] Ronga G, Filesi M, Montesano T, et al. Lung metastases from differentiated thyroid carcinoma. A 40 years' experience [J]. *Q J Nucl Med Mol Imaging*, 2004, 48 (1): 12-19.
- [9] Nixon IJ, Whitcher MM, Palmer FL, et al. The impact of distant metastases at presentation on prognosis in patients with differentiated carcinoma of the thyroid gland [J]. *Thyroid*, 2012, 22 (9): 884-889. DOI:10.1089/thy.2011.0535.
- [10] 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.
- [11] Peiris AN, Medlock D, Gavin M. Thyroglobulin for monitoring for thyroid cancer recurrence [J]. *JAMA*, 2019, 321 (12): 1228. DOI:10.1001/jama.2019.0803.
- [12] Yang X, Liang J, Li TJ, et al. Postoperative stimulated thyroglobulin level and recurrence risk stratification in differentiated thyroid cancer [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2015, 128 (8): 1058-1064. DOI:10.4103/0366-6999.155086.
- [13] 赵腾, 梁军, 李田军, 等. 分化型甲状腺癌<sup>131</sup>I 治疗前刺激性 Tg 动态变化与远处转移的关系 [J]. *中国医学科学院学报*, 2015, 37 (3): 315-319. DOI:10.3881/j.issn.1000-503X.2015.03.013.
- Zhao T, Liang J, Li TJ, et al. Relationship between variation of pre-ablation stimulated thyroglobulin and distant metastasis in patients with differentiated thyroid cancer [J]. *Acta Academiae Medicinae Sinicae*, 2015, 37 (3): 315-319. DOI:10.3881/j.issn.1000-503X.2015.03.013.
- [14] 李田军, 林岩松, 梁军, 等. <sup>131</sup>I 治疗前刺激性 Tg 对乳头状甲状腺癌远处转移的预测价值 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2012, 32 (3): 189-191. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2012.03.007.
- Li TJ, Lin YS, Liang J, et al. The value of pre-ablation stimulated thyroglobulin in predicting distant metastasis of papillary thyroid cancer [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2012, 32 (3): 189-191. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2012.03.007.
- [15] 王宸, 赵腾, 李娇, 等. 分化型甲状腺癌肺转移<sup>131</sup>I 治疗后早期 Tg 变化与远期临床转归的关系 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2017, 37 (9): 555-558. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.09.007.
- Wang C, Zhao T, Li J, et al. Relationship between the initial change of Tg and outcome in differentiated thyroid carcinoma patients with pulmonary metastases after <sup>131</sup>I treatment [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2017, 37 (9): 555-558. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.09.007.
- [16] Wang C, Zhang X, Li H, et al. Quantitative thyroglobulin response to radioactive iodine treatment in predicting radioactive iodine-refractory thyroid cancer with pulmonary metastasis [J]. *PLoS One*, 2017, 12 (7): e0179664. DOI:10.1371/journal.pone.0179664.
- [17] Miyauchi A, Kudo T, Miya A, et al. Prognostic impact of serum thyroglobulin doubling-time under thyrotropin suppression in patients with papillary thyroid carcinoma who underwent total thyroidectomy [J]. *Thyroid*, 2011, 21 (7): 707-716. DOI:10.1089/thy.2010.0355.
- [18] Rössing RM, Jentzen W, Nagarajah J, et al. Serum thyroglobulin doubling time in progressive thyroid cancer [J]. *Thyroid*, 2016, 26 (12): 1712-1718. DOI:10.1089/thy.2016.0031.
- [19] Fatourecchi V, Hay ID, Javedan H, et al. Lack of impact of radioiodine therapy in Tg-positive, diagnostic whole-body scan-negative patients with follicular cell-derived thyroid cancer [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87 (4): 1521-1526. DOI:10.1210/jcem.87.4.8373.
- [20] Kim WG, Ryu JS, Kim EY, et al. Empiric high-dose <sup>131</sup>I-iodine therapy lacks efficacy for treated papillary thyroid cancer patients with detectable serum thyroglobulin, but negative cervical sonography and <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95 (3): 1169-1173. DOI:10.1210/jc.2009-1567.
- [21] Chao M. Management of differentiated thyroid cancer with rising thyroglobulin and negative diagnostic radioiodine whole body scan [J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2010, 22 (6): 438-447. DOI:10.1016/j.clon.2010.05.005.
- [22] Lang BH, Wong KP, Cheung CY, et al. Evaluating the prognostic factors associated with cancer-specific survival of differentiated thyroid carcinoma presenting with distant metastasis [J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20 (4): 1329-1335. DOI:10.1245/s10434-012-2711-x.
- [23] Ito Y, Masuoka H, Fukushima M, et al. Prognosis and prognostic factors of patients with papillary carcinoma showing distant metastasis at surgery (M1 patients) in Japan [J]. *Endocr J*, 2010, 57 (6): 523-531. DOI:10.1507/endocrj.k10e-019.
- [24] Kloos RT, Duvuuri V, Jhiang SM, et al. Nasolacrimal drainage system obstruction from radioactive iodine therapy for thyroid carcinoma [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87 (12): 5817-5820. DOI:10.1210/jc.2002-020210.
- [25] Mandel SJ, Mandel L. Radioactive iodine and the salivary glands [J]. *Thyroid*, 2003, 13 (3): 265-271. DOI:10.1089/105072503321582060.
- [26] 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.

(收稿日期:2020-02-20)