

有关分化型甲状腺癌治疗反应评估体系的解读

侯敏 林岩松

100730 中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院核医学科

通信作者:林岩松, Email: linys@pumch.cn

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.07.010

【摘要】 近年来,对于 DTC 治疗反应评价的研究日益深入。2015 年 ATA 指南中首次提出“治疗反应评估体系”的定义,其主要倡导动态监测、持续评估、及时更新疾病危险分级的治疗反应评估理念,修正了以往体系以病理学特征为主的静止性、单次定性评估的不足,将手术等治疗干预对预后的影响纳入动态评估及风险分层体系,为推进患者个体化治疗提供了循证依据。如何解读并实施该治疗反应评估体系,成为国内外关注的焦点。现就 DTC 治疗反应评估体系近年来的更新进行简要综述及解读。

【关键词】 甲状腺肿瘤;治疗结果;实践指南

基金项目:国家自然科学基金(81571714)

Update and progress of the response-to-therapy assessment system in differentiated thyroid cancer

Hou Min, Lin Yansong

Department of Nuclear Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

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

【Abstract】 Recent research has gained much depth and details on the response-to-therapy assessment system (RTAS) of DTC. The concept of RTAS was first proposed in the 2015 ATA guidelines, mainly advocating dynamic and ongoing assessment of a disease process after primary therapy is completed. This recommendation is to compensate for the deficiency of a static, single-parametric evaluation system that is conventionally pathology-dominated. The concept of risk-adaptive management has been adopted in individual decision-making processes, so as to tailor treatment plans accordingly with an understanding that therapies (e.g. surgery, etc.) should also be involved as a continuum of risk assessment. The RTAS according to the new guidelines has been clearly highlighted worldwide. This review aims to outline the progress and latest update of RTAS on DTC.

【Key words】 Thyroid neoplasms; Treatment outcome; Practice guideline

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

DTC 占甲状腺癌的 90%,近年来发病率逐年上升^[1-2],常用的治疗手段包括外科手术、术后选择性¹³¹I 治疗及 TSH 抑制治疗等^[3]。相较于其他恶性肿瘤,DTC 死亡率低、恶性程度低、带瘤生存期长^[4],以往 DTC 治疗效果的评价多以清除残留甲状腺(简称清甲)是否成功为标准,经典的疾病复发和死亡风险分级系统[例如美国肿瘤联合会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)/国际抗癌联盟(Union for International Cancer Control, UICC) TNM 系统和基于远处转移、年龄、肿瘤是否完全切除、腺外侵外及肿瘤大小的评分(metastasis-age-completeness of resection-invasion-size, MACIS)系统]多以术后病理学结果等单一时间点的静态特征为依据预测疾病风险^[3]。2009 年 ATA 指南提出对 DTC 的疾病风险要进行动态评估,2015 版指南(简称“新指南”)^[3]在经典 DTC 评估体系的基础上系统地提出了治疗反应评估体系(表 1),其针对双侧甲状腺全切术后联合¹³¹I 清甲治疗的患者,以动态监测、实时评估、及时更新疾病危险分级为理念,纳入了病理组织特征、术后动态的血清学及影像学结果等多种评估指标,与 TNM 分期等预测死亡风险的评估体系相结合,有望更准

确、实时地对 DTC 复发和死亡风险进行评估,指导患者个体化诊疗方案的制定。由于临床病理特征是术后获得的单时点静态证据,在此不再叙及;笔者就术后动态血清学及影像学在 DTC 治疗反应评估体系中的近年更新作一综述。

一、血清学指标在治疗反应评估体系中的作用

治疗反应评估体系纳入的主要血清学指标为血清 Tg。患者术后未服或停服 L-T₄ 致其血清 TSH>30 mU/L,此状态下测定的血清 Tg 称为刺激性 Tg(stimulated Tg, s-Tg);反之,在 TSH 抑制治疗状态下测得的 Tg 为抑制性 Tg(non-stimulated Tg, ns-Tg)^[3]。由于 TSH 升高是 DTC 细胞产生和释放 Tg 的最重要的刺激因子^[5],故 s-Tg 较 ns-Tg 能更灵敏地反映血清 Tg 的升高趋势,从而更利于发现潜在病灶。对初始治疗后因“疗效不确切”(indeterminate response, IDR)、“疗效不满意(血清学)”(biochemical incomplete response, BIR)或“疗效不满意(影像学)”(structural incomplete response, SIR)而再次治疗的 DTC 患者,新指南推荐据其 s-Tg 和 ns-Tg 水平进行再次评估,以及时反馈治疗反应并进行实时监测。

1. s-Tg。2009 版 ATA 指南提出血清 s-Tg 水平对 DTC 患

表 1 2015 年 ATA 指南^[3]对于 DTC 治疗反应评估体系的定义及判断标准

治疗反应分类	定义	具体标准	预后预测	临床诊疗方案
疗效满意	无临床证据(综合考虑患者临床表现、生化指标均无异常且无新发转移灶)支持患者为带瘤状态,即患者已达到临床无瘤生存状态	影像学未见异常; 抑制性 Tg < 0.2 μg/L 或 刺激性 Tg < 1 μg/L	复发率 1%~4%; 死亡率 < 1%	早期即可降低随访密度,控制复查 TSH 抑制治疗情况的频率
疗效不满意(血清学)	清除甲状腺残余组织治疗后,患者仍表现为血清 Tg 升高或血清 TgAb 异常增高	影像学未见异常; 抑制性 Tg > 1 μg/L 或 刺激性 Tg > 10 μg/L 或 TgAb 水平升高	至少 30% 自然演变为无瘤生存状态; 20% 经治疗后演变为无瘤生存状态; 20% 演变为疗效不满意(影像学) 死亡率 < 1%	对 Tg 水平稳定或呈下降趋势的绝大多数患者继续观察,规律随访;反之若 Tg 或 TgAb 升高,应进一步检查以明确病情,必要时考虑继续治疗
疗效不满意(影像学)	持续存在的或出现新增的颈部局部或远处转移病灶	有临床证据表明新病灶出现,Tg 与 TgAb 可无异常	若未予治疗,50%~85% 处于疾病持续状态; 疾病进展与死亡风险: 11% 发生局部转移, 50% 有远处转移	综合多种临床病理特征资料 ^a (包括病灶大小、位置、生长速率、摄碘活性和 ¹⁸ F-FDG 亲和力)对患者进行动态监测,以决定是否进一步治疗
疗效不明确	无确凿临床证据(须综合考虑患者临床表现、生化指标或新发转移灶证据)证明患者是无瘤或带瘤状态	影像学未见明确病灶; ¹³¹ I 治疗后 WBS 示甲状腺床有轻度摄取; 刺激性 Tg 稍高(<10 μg/L) 或 TgAb 水平未见异常增高	长期随访中 15%~20% 出现疗效不满意(影像学),余者病情发展未明确或不典型; 死亡率 < 1%	选取恰当的影像学手段对患者进行系列监测。起初不具特异性的结果可能随时间发展为疾病的可疑信号,此时应予影像学或病理学手段 ^a 行进一步确诊

注:^a 目前分子病理特征与治疗反应相关性的研究尚不足,此评估体系尚未将分子病理特征[如 V-raf 鼠肉瘤滤过性病毒致癌基因同源体 B1(BRAF)^{V600E}、端粒酶反转录酶(TERT)等基因有无突变]纳入评估指标;WBS 为全身显像

者的疾病状态有一定的预测作用^[6]。此后,关于¹³¹I 清甲治疗前 s-Tg(preablation s-Tg, ps-Tg)与疾病状态和预后间的研究日益增多。国内《¹³¹I 治疗分化型甲状腺癌指南(2014 版)》^[7]亦将 ps-Tg 作为¹³¹I 治疗前的评价标准之一。

1 项纳入 3 947 例 DTC 患者的 Meta 分析^[8]指出,ps-Tg 具有较好的疾病阴性预测意义,当 ps-Tg 低于 10 μg/L 时,疾病复发的概率明显减低。2015 版美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南^[9]亦将 ps-Tg 是否大于 10 μg/L 作为疾病复发的判别标准之一。近年来,多个回顾性研究^[10-15]总结得出了不同的 ps-Tg 界值,在完善疾病风险相关 ps-Tg 界值上有了较多进展。

新指南总结了 Tuttle 等^[10]和 Vaisman 等^[11]的研究,发布了治疗反应评估体系。参照此标准,近期 1 项纳入 452 例患者的回顾性研究^[16]结果显示 ps-Tg 低于 26.75 μg/L 对非 SIR 的阴性预测值为 96.99%。这提示 ps-Tg 与治疗反应评估体系密切相关,对预测治疗反应和辅助治疗决策具有重要意义。

2. ns-Tg。ns-Tg 对于中低危患者、尤其是低危患者的治疗反应评估较有意义。有研究^[17]表明,治疗后 3 个月 ns-Tg < 0.27 μg/L 的患者长期随访中复发率仅为 1.5%。Malandrino 等^[18]提出,若低危患者的 ns-Tg 水平稳定在 0.15 μg/L 以下,其初始治疗后短期内(9~18 个月)可达到零复发;若将 ns-Tg 界值放宽至 0.2 μg/L,长期随访中疾病复发率约 1.6%^[19]。亦

有研究^[20]显示,中低危患者即使控制 ns-Tg 至低于 0.1 μg/L,复发率仍达 4.3%,较低危人群稍高。2014 版 NCCN 指南^[9]纳入了近年 ns-Tg 研究证据,认为术后 ns-Tg < 1 μg/L 的 DTC 患者若¹³¹I 全身显像(¹³¹I-whole body scan, ¹³¹I-WBS)和 TgAb 均无明显异常,可继续随访而无需¹³¹I 清甲治疗。但是,同 s-Tg 一样,ns-Tg 用于判断“疗效满意”(excellent response, ER)的精确界值仍待进一步修正和完善。

在用 ns-Tg 对 BIR 患者进行随访的研究^[21-23]中,常以其 ns-Tg 倍增时间 < 1 年或增长速率 ≥ 0.3 μg · L⁻¹ · 年⁻¹ 作为疾病复发信号。研究^[3,24]显示,约 15%~20% 的 DTC 患者治疗反应为 BIR,往往无需医疗干预,随着病程演变其或被重新评估为 ER。

3. TSH。TSH 可促进 NIS 表达,后者位于甲状腺滤泡上皮细胞或 DTC 肿瘤细胞的细胞膜上,可特异性摄取¹³¹I。TSH > 30 mU/L 是¹³¹I 清甲治疗的必要条件之一,直接影响着诊断性全身显像(diagnostic WBS, Dx-WBS)的质量,且对¹³¹I 治疗时机有决定性作用^[3]。新指南推荐的¹³¹I 治疗时机为:术后停药 L-T₄ 达 3~4 周;停药 L-T₄ 4 周以上并服用 L-T₃ 替代治疗时,应停药 L-T₃ 2 周以上。然而,关于¹³¹I 治疗前 TSH 升高至何种水平为最佳治疗时机的研究鲜见。有研究^[25]认为治疗前血清 TSH 水平对¹³¹I 治疗后长期的临床转归无影响;近期针对¹³¹I 治疗前 TSH 与治疗疗效关系的研究^[26]显

示,中低危 DTC 患者¹³¹I 治疗前 TSH 在 90~120 mU/L 水平时,患者的治疗反应更佳。

4. TgAb。TgAb 是针对 Tg 产生的抑制性自身抗体,可降低 Tg 作为 DTC 肿瘤标志物的灵敏度;当存在 TgAb 干扰时,应用不同方法测定的 Tg 会被高估或低估^[27-28]。血清 TgAb 水平在 DTC 的诊疗和随访中有较重要的临床意义^[29]。研究^[30-31]发现,甲状腺全切术后联合¹³¹I 治疗的 DTC 患者血清 TgAb 水平随时间延长逐渐升高,可能预示着疾病复发或转移。因此,监测 TgAb 的水平及变化有助于 DTC 患者的随访和监测,随诊中出现 TgAb 从无到有或 TgAb 水平呈持续上升趋势均提示疾病复发的可能^[10,32,33]。

二、影像学在治疗反应评估体系中的作用

1. 功能性影像学检查。¹³¹I-WBS 是 DTC 随访中常用的核医学功能影像学检查手段,¹⁸F-FDG PET/CT 在某些 DTC 患者的随访及监测中亦有重要意义。对治疗反应评估来说,功能性影像检查在可疑结节的定位和定性上有明显优势,可用于辅助寻找 BIR 患者的病灶;亦可用于辅助判断患者是否出现 SIR。研究^[34-35]表明,50%~85% 的 SIR 患者表现为疾病持续或进展,若未及时跟进治疗,11% 的局部转移患者和 57% 的远处转移患者将死于 DTC。因此,不管血清学指标是否异常,将功能影像学检查纳入评估体系,可直观地定位可疑病灶(尤其是治疗前被忽视的病灶),指导后续治疗和随访。

(1) ¹³¹I-WBS。NIS 的表达及功能是病灶摄碘的生理基础,95%~98% 的 DTC 病灶保留了对¹³¹I 的摄取^[36]。¹³¹I-WBS 分为小剂量显像(Dx-WBS)和大剂量显像[治疗后全身显像(posttreatment WBS, Rx-WBS)]。前者通常使用¹³¹I (37.0~111.0 MBq)或¹²³I (55.5~111.0 MBq) 作为显像剂,多用于¹³¹I 治疗前评估或长期随访中可疑病灶的捕捉;后者是¹³¹I 治疗后 72 h 内的全身显像,可对¹³¹I 治疗中的病灶进一步定位并明确其摄碘功能。

Dx-WBS 是¹³¹I 治疗前的评估手段之一。研究^[37]表明通过¹³¹I 治疗前发现可疑摄碘病灶改变了 25%~53% DTC 患者的诊疗决策,但 Dx-WBS 寻找颈部转移淋巴结的意义有限^[3],且诊断剂量的¹³¹I 可能抑制后续治疗中残余甲状腺组织或摄碘灶的¹³¹I 摄取,造成“顿抑效应”而干扰后续¹³¹I 治疗^[38]。新指南仅推荐具高危侵袭特征的中高危患者于初始治疗后 6~12 个月行 Dx-WBS,而初始治疗后呈 ER 的中低危患者无此必要^[3]。另一研究^[39]结果显示 Rx-WBS 可发现 Dx-WBS 无法诊出的 10%~26% 的转移灶,其亦指导调整了 10%~15% 患者的后续治疗方案,尤其适用于治疗后颈部超声未见病灶而 Tg 或 TgAb 异常升高的患者的随访,以及 Tg 水平正常但实际已出现转移灶的部分患者^[40]。

(2) ¹⁸F-FDG PET/CT。DTC 病灶的失分化程度越高,疾病的侵袭性越高,这时病灶的摄¹³¹I 能力下降,¹³¹I-WBS 对病灶的显示能力差,¹³¹I 清甲或清除转移和复发病灶(简称清灶)治疗的疗效差,此时可应用反映病灶糖代谢功能的¹⁸F-FDG PET/CT 寻找和定位病灶^[41]。

病变组织对¹⁸F-FDG 的亲力和与其摄取¹³¹I 的能力成反比。这种现象最初被 Feine 等^[42]描述为“反转现象”。甲状腺癌转移灶对¹⁸F-FDG 的摄取越高,疾病的相关生存率越低^[43]。此时病灶常为侵袭性组织亚型^[44],且多为碘难治性

类型。1 项纳入近 800 例患者的 Meta 分析^[45]结果显示,¹⁸F-FDG PET/CT 诊断摄碘差(non-¹³¹I-avid)的碘难治性(RAI-refractory, RAI)DTC 的灵敏度高达 83%,特异性达 84%。

¹⁸F-FDG PET/CT 一方面可用于 BIR 和 SIR 的鉴别和评价^[10,34-35];另一方面,在已被评估为 BIR 或 SIR 的患者出现失分化倾向时,其有可能及早探测到¹³¹I-WBS 呈阴性结果的病灶,从而尽早对患者行放疗或靶向药物治疗,对于延长患者的生存期有重要意义^[46]。然而,炎性淋巴结及生理性摄取等因素可能导致¹⁸F-FDG PET 呈假阳性结果,有必要通过组织细胞学等其他检查手段进一步确认是否为 DTC 病灶。此外,1 项多中心研究^[47]显示,TSH 水平升高(>30 mU/L)时,¹⁸F-FDG PET/CT 对 DTC 病灶的诊断灵敏度也随之提高。

2. 其他诊断性影像学检查。颈部超声检查除了用于甲状腺结节的探测及初步评价外,还在发现颈部可疑转移性淋巴结以及评价淋巴结的大小、形态和结构特点上有独到优势。有时即使患者血清 Tg 和 TgAb 水平并未异常增高,超声对转移淋巴结的诊断仍是可信的^[3]。弹性超声和三维能量多普勒超声血管成像(three-dimensional power Doppler angiography, 3D-PDA)等超声新技术是当前关注的热点,前者主要通过测定组织的硬度来探查肿瘤,后者可以更好地显示肿瘤发生时新生血管的空间分布及形态^[48],二者均无创且简单易行,但均因其用于 DTC 诊断的标准尚未达成一致,新指南^[3]未作常规推荐。

CT 和 MRI 能提供病灶的解剖学图像,有助于显示病变与周围解剖结构的关系,可用于术前结节评估和疑有 DTC 复发、转移时的辅助诊断。增强 CT 能更清晰地显示病灶边界和识别较小病灶。值得注意的是,新指南^[3]推荐将胸部 CT 作为随访 DTC 肺转移患者¹³¹I 治疗及评价疗效的主要方法。

三、治疗反应评估体系及其评价

新指南^[3]首次定义了“治疗反应评估体系”,并发布了动态评估的标准和方法,旨在应用此体系对甲状腺全切术后及选择性¹³¹I 治疗后的 DTC 患者进行动态危险度分级评估。如¹³¹I 清甲治疗后 6~18 个月内经评估呈现 ER 的患者,在其后长达 5~10 年的随访中,疾病复发风险明显降低,复发率在 1%~4%,中位复发率仅为 1.8%^[17,49-50]。在低危人群疾病复发风险的预测上,治疗反应评估体系与 ATA 复发风险分层评估保持了较好的一致性。研究^[51]表明,接受治疗后越早表现为 ER 的低危患者,其疾病复发风险越低。值得注意的是,少数高危患者即使表现为 ER,仍存在较高的复发风险,因此不应放松随访和疾病监测^[3]。15%~20% 的 DTC 患者在评估中呈现出 BIR 状态,但其长期预后仍相对较好,研究^[34-35]提示其 10 年生存率接近 100%,且 1/3 的 BIR 患者无需再次¹³¹I 治疗或手术干预。若不及时进行后续治疗干预,绝大部分 SIR 患者将持续处于疾病持续状态。SIR 患者在治疗反应评估中预后差,其中局部复发与转移的患者预后远好于远处转移者。因此,一旦评估显示患者呈现 SIR 尤其是可经外科干预后改善的局部残存或复发的患者,应对其采取积极的干预治疗^[3]。此外,部分患者的治疗反应难以分入 ER、BIR、SIR 中的任一类型中,新指南^[3]推荐将此类患者的治疗反应定义为 IDR,并认为不能放松对其的随访,进一步追踪评估后可能会得到明确的分类。

新评估体系具有以下 2 方面的优势: (1) 更准确地预测疾病复发和死亡。方差解释比例 (proportion of variance explained, PVE) 可以定量描述评估体系的一系列指标对疾病结局的预测能力, PVE 值越高, 提示体系的预测能力越好。AJCC/UICC TNM 分期系统和 MACIS 标准的 PVE 值为 30%, 新指南^[3]中的治疗反应评估体系规定了更明确的影像学评价标准, 在 PVE 值上更胜一筹, 可达 62%~84%, 能更准确地预测 DTC 患者的复发和死亡。

(2) 在长期随访中动态评价, 及时调整治疗方案。以往的 DTC 评估体系以患者治疗前的静点情况作为评价依据, 未强调治疗干预及实时动态评估对患者状态及其治疗和随访的指导意义。这一方面可能导致对治疗后已达 ER 的中高危患者随访过密, 造成患者过度医疗及额外的心理负担; 另一方面, 一味对初始判断为低危的患者放宽随访, 或导致无法及时发现其病情演变中可能出现的 BIR 甚至 SIR, 贻误治疗^[8,10,17,35,49-50]。治疗反应评估体系根据患者近期随诊数据, 每次治疗后实时地更新患者的风险分层, 将对患者的状态具有更高的预测价值和更可靠的准确性^[3], 直观反映治疗对疾病进程的改变, 量化了医疗干预下的短期疗效, 更有助于指导其后续治疗及随访。

应该指出, 该治疗反应评估体系仍存不足: 如因未经“双侧甲状腺全切术后行¹³¹I 清甲治疗”患者的 Tg 水平可能受残余甲状腺组织等的影响而无法准确反映实际病情, 因此, 本评估体系并不适用于未经全甲状腺切除及¹³¹I 清甲治疗的患者评价。其次, 依据该评估体系, 绝大多数远处转移患者的治疗反应仅一概评为 SIR, 无法量化靶向药物、外放射治疗等姑息治疗的疗效, 也无法对病情具体进展情况作出进一步量化评价, 这使其对远处转移患者的评估意义有限。此外, 该评估体系未能对干扰血清 Tg 水平监测的 TgAb 阳性患者的 TgAb 水平提出量化监测、指导; 而影像学结果亦可能因读片人的主观判断和成像设备的分辨率限制而存在较大差异, 这些因素均有可能不同程度影响治疗反应评估体系的准确性。

四、小结与展望

治疗反应评估体系将手术等治疗干预对预后的影响纳入动态评估及风险分层体系, 对患者的管理实行实时监测和动态评估。与经典 AJCC/UICC TNM 分期和 ATA 复发风险分层相比, 新体系修正了以往 DTC 诊疗决策中对 DTC 患者静态的管理理念, 更客观准确, 对疾病有最佳的预测能力。该体系有望为患者的个体化治疗提供更合理的循证医学证据, 但在适用人群的推广和提高准确性方面仍亟待完善。

利益冲突 无

本文直接使用的缩略语: ATA (American Thyroid Association), 美国甲状腺协会; DTC (differentiated thyroid carcinoma), 分化型甲状腺癌; FDG (fluorodeoxyglucose), 脱氧葡萄糖; L-T₃ (levo-triiodothyronine), 左旋三碘甲状腺原氨酸; L-T₄ (levo-thyroxine), 左旋甲状腺素; NIS (sodium/iodide symporter), 钠/碘转运体; RAI (radioactive iodine), 放射性碘; Tg (thyroglobulin), 甲状腺球蛋白; TgAb (thyroglobulin antibody), 甲状腺球蛋白抗体; TNM (tumor-node-metastasis), 基于肿瘤、淋巴结及远处转移的分期; TSH (thyroid stimulating hormone), 促甲状腺激素

参 考 文 献

- [1] Aschebrook-Kilfoy B, Ward MH, Sabra MM, et al. Thyroid cancer incidence patterns in the United States by histologic type, 1992-2006[J]. *Thyroid*, 2011, 21(2): 125-134. DOI:10.1089/thy.2010.0021.
- [2] SEER cancer stat fact sheets: thyroid cancer [DB/OL]. Bethesda (MD): National Cancer Institute(2015-01-06) [2016-04-01]. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html>.
- [3] 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.
- [4] Hundahl SA, Phillips JL, Menck HR. The National Cancer Data Base Report on poor survival of U.S. gastric carcinoma patients treated with gastrectomy: Fifth Edition American Joint Committee on Cancer staging, proximal disease, and the "different disease" hypothesis[J]. *Cancer*, 2000, 88(4): 921-932. DOI:10.1002/(SICI)1097-0142(20000215)88:4<921:AID-CNCR24>3.3.CO;2-J.
- [5] Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease[J]. *Thyroid*, 2003, 13(1): 3-126. DOI:10.1089/10507250321086962.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] Webb RC, Howard RS, Stojadinovic A, et al. The utility of serum thyroglobulin measurement at the time of remnant ablation for predicting disease-free status in patients with differentiated thyroid cancer: a meta-analysis involving 3 947 patients [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(8): 2754-2763. DOI:10.1210/jc.2012-1533.
- [9] Tuttle RM, Hunt JP, Ridge JA, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: thyroid carcinoma (version 2.2014) [R/OL] (2014-09-10) [2016-04-01]. http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Schilddruesenzentrum/download/inhalt/Leitlinien/NCCN/NCCN_2014_.pdf.
- [10] Tuttle RM, Tala H, Shah J, et al. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system [J]. *Thyroid*, 2010, 20(12): 1341-1349. DOI:10.1089/thy.2010.0178.
- [11] Vaisman F, Shaha A, Fish S, et al. Initial therapy with either thyroid lobectomy or total thyroidectomy without radioactive iodine remnant ablation is associated with very low rates of structural disease

- recurrence in properly selected patients with differentiated thyroid cancer[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2011, 75(1): 112-119. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2011.04002.x.
- [12] Kim MH, Ko SH, Bae JS, et al. Combination of initial stimulation thyroglobulins and staging system by revised ATA guidelines can elaborately discriminate prognosis of patients with differentiated thyroid carcinoma after high-dose remnant ablation [J]. *Clin Nucl Med*, 2012, 37 (11): 1069-1074. DOI: 10.1097/RLU.0b013e318266d4a5.
- [13] Piccardo A, Arecco F, Puntoni M, et al. Focus on high-risk DTC patients: high postoperative serum thyroglobulin level is a strong predictor of disease persistence and is associated to progression-free survival and overall survival[J]. *Clin Nucl Med*, 2013, 38(1): 18-24. DOI:10.1097/RLU.0b013e318266d4d8.
- [14] González C, Aulinas A, Colom C, et al. Thyroglobulin as early prognostic marker to predict remission at 18–24 months in differentiated thyroid carcinoma[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2014, 80 (2): 301-306. DOI:10.1111/cen.12282.
- [15] Zubair Hussain S, Zaman MU, Malik S, et al. Preablationstimulated thyroglobulin/TSH ratio as a predictor of successful ¹³¹I remnant ablation in patients with differentiated thyroid cancer following total thyroidectomy[J]. *J Thyroid Res*, 2014: 610273. DOI:10.1155/2014/610273.
- [16] Yang X, Liang J, Li T, et al. Preablative stimulated thyroglobulin-correlates to new therapy responsesystem in differentiated thyroid-cancer[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(3): 1307-1313. DOI:10.1210/jc.2015-4016.
- [17] Brassard M, Borget I, Edet-Sanson A, et al. Long-term follow-up of patients with papillary and follicular thyroid cancer: a prospective study on 715 patients[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(5): 1352-1359. DOI:10.1210/jc.2010-2708.
- [18] Malandrino P, Latina A, Marescalco S, et al. Risk-adapted management of differentiated thyroid cancer assessed by a sensitive measurement of basal serum thyroglobulin[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(6): 1703-1709. DOI:10.1210/jc.2010-2695.
- [19] Giovannella L, Maffioli M, Ceriani L, et al. Unstimulated high sensitive thyroglobulin measurement predicts outcome of differentiated thyroid carcinoma[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2009, 47(8): 1001-1004. DOI:10.1515/CCLM.2009.216.
- [20] Chindris AM, Diehl NN, Crook JE, et al. Undetectable sensitive serum thyroglobulin (<0.1 ng/ml) in 163 patients with follicular cell-derived thyroid cancer: results of rhTSH stimulation and neck ultrasonography and long-term biochemical and clinical follow-up [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(8): 2714-2723. DOI: 10.1210/jc.2011-3017.
- [21] 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]. *J Thyroid*, 2011, 21(7): 707-716. DOI:10.1089/thy.2010.0355.
- [22] Wong H, Wong KP, Yau T, et al. Is there a role for unstimulated thyroglobulin velocity in predicting recurrence in papillary thyroid carcinoma patients with detectable thyroglobulin after radioiodine ablation? [J]. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19(11): 3479-3485. DOI: 10.1245/s10434-012-2391-6.
- [23] Padovani RP, Robenshtok E, Brokhin M, et al. Even without additional therapy, serum thyroglobulin concentrations often decline for years after total thyroidectomy and radioactive remnant ablation in patients with differentiated thyroid cancer[J]. *Thyroid*, 2012, 22 (8): 778-783. DOI:10.1089/thy.2011.0522.
- [24] Phan HT, Jager PL, van der Wal JE, et al. The follow-up of patients with differentiated thyroid cancer and undetectable thyroglobulin (Tg) and Tg antibodies during ablation[J]. *Eur J Endocrinol*, 2008, 158(1): 77-83. DOI:10.1530/EJE-07-0399.
- [25] Vrachimis A, Riemann B, Mäder U, et al. Endogenous TSH levels at the time of ¹³¹I ablation do not influence ablation success, recurrence-free survival or differentiated thyroid cancer-related mortality [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2016, 43(2): 224-231. DOI: 10.1007/s00259-015-3223-2.
- [26] Zhao T, Liang J, Guo Z, et al. In patients with low- to intermediate-risk thyroid cancer, a preablative thyrotropin level of 30 μ IU/mL is not adequate to achieve better response to ¹³¹I therapy[J]. *Clin Nucl Med*, 2016, 41 (6): 454-458. DOI: 10.1097/RLU.0000000000001167.
- [27] Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M, et al. Serum thyroglobulin autoantibodies: prevalence, influence on serum thyroglobulin measurement, and prognostic significance in patients with differentiated thyroid carcinoma [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, 83 (4): 1121-1127. DOI:10.1210/jcem.83.4.4683.
- [28] 戴庆靖, 匡安仁. 甲状腺球蛋白抗体对电化学发光免疫分析法测定甲状腺球蛋白的影响[J]. *生物医学工程学杂志*, 2011, 28 (4): 780-783.
- Dai QJ, Kuang AR. Evaluation of interference of thyroglobulin autoantibodies with assay of thyroglobulin using electrochemiluminescent assay[J]. *J Biomed Engin*, 2011, 28(4): 780-783.
- [29] Verburg FA, Luster M, Cupini C, et al. Implications of thyroglobulin antibody positivity in patients with differentiated thyroid cancer: a clinical position statement[J]. *Thyroid*, 2013, 23(10): 1211-1225. DOI:10.1089/thy.2012.0606.
- [30] Thomas D, Liakos V, Vassiliou E, et al. Possible reasons for different pattern disappearance of thyroglobulin and thyroid peroxidase autoantibodies in patients with differentiated thyroid carcinoma following total thyroidectomy and iodine-131 ablation[J]. *J Endocrinol Invest*, 2007, 30(3): 173-180. DOI:10.1007/BF03347421.
- [31] 丛慧, 梁军, 李方, 等. 分化型甲状腺癌治疗后 TgAb 变化趋势及其影响因素[J]. *中国医学科学院学报*, 2015, 37(1): 61-65. DOI:10.3881/j.issn.1000-503X.2015.01.011.
- Cong H, Liang J, Li F, et al. Changes in thyroglobulin antibodies after treatment of differentiated thyroid cancer and its influencing factors[J]. *Acta Acad Med Sin*, 2015, 37(1): 61-65. DOI:10.3881/j.issn.1000-503X.2015.01.011.
- [32] 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/jc.2008-0962.
- [33] Hsieh CJ, Wang PW. Sequential changes of serum antithyroglobulin antibody levels are a good predictor of disease activity in thyroglobulin-negative patients with papillary thyroid carcinoma[J]. *Thyroid*, 2014, 24(3): 488-493. DOI:10.1089/thy.2012.0611.
- [34] Vaisman F, Tala H, Grewal R, et al. In differentiated thyroid cancer, an incomplete structural response to therapy is associated with significantly worse clinical outcomes than only an incomplete thyroglobulin response[J]. *Thyroid*, 2011, 21(12): 1317-1322. DOI: 10.1089/thy.2011.0232.

- [35] Vaisman F, Momesso D, Bulzico DA, et al. Spontaneous remission in thyroid cancer patients after biochemical incomplete response to initial therapy[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2012, 77(1): 132-138. DOI:10.1111/j.1365-2265.2012.04342.x.
- [36] Braga-Basaria M, Ringel MD. Clinical review 158: Beyond radioiodine: a review of potential new therapeutic approaches for thyroid cancer[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2003, 88(5): 1947-1960. DOI:10.1210/jc.2002-021863.
- [37] Avram AM, Fig LM, Frey KA, et al. Preablation ¹³¹I scans with SPECT/CT in postoperative thyroid cancer patients: what is the impact on staging? [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(3): 1163-1171. DOI:10.1210/jc.2012-3630.
- [38] Yin Y, Mao Q, Chen S, et al. A quantitative study about thyroid stunning after diagnostic whole-body scanning with 74 MBq ¹³¹I in patients with differentiated thyroid carcinoma[J]. Q J Nucl Med Mol Imaging, 2015, 59(4): 455-461.
- [39] Fatourechi V, Hay ID, Mullan BP, et al. Are posttherapy radioiodine scans informative and do they influence subsequent therapy of patients with differentiated thyroid cancer? [J]. Thyroid, 2000, 10(7): 573-577. DOI:10.1089/thy.2000.10.573.
- [40] 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.
- [41] Al-Nahhas A, Khan S, Gogbashian A, et al. ¹⁸F-FDG PET in the diagnosis and follow-up of thyroid malignancy[J]. In Vivo, 2008, 22(1): 109-114.
- [42] Feine U, Lietzenmayer R, Hanke JP, et al. Fluorine-18-FDG and iodine-131-iodide uptake in thyroid cancer[J]. J Nucl Med, 1996, 37(9): 1468-1472.
- [43] Hong CM, Ahn BC, Jeong SY, et al. Distant metastatic lesions in patients with differentiated thyroid carcinoma. Clinical implications of radioiodine and FDG uptake [J]. Nuklearmedizin, 2013, 52(4): 121-129. DOI:10.3413/Nukmed-0541-12-11.
- [44] 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.
- [45] Leboulleux S, Schroeder PR, Schlumberger M, et al. The role of PET in follow-up of patients treated for differentiated epithelial thyroid cancers[J]. Nat Clin Pract Endocrinol Metab, 2007, 3(2): 112-121. DOI:10.1038/ncpendmet0402.
- [46] Asa S, Aksoy SY, Vatankulu B, et al. The role of FDG-PET/CT in differentiated thyroid cancer patients with negative iodine-131 whole-body scan and elevated anti-Tg level[J]. Ann Nucl Med, 2014, 28(10): 970-979. DOI:10.1007/s12149-014-0897-7.
- [47] Leboulleux S, Schroeder PR, Busaidy NL, et al. Assessment of the incremental value of recombinant thyrotropin stimulation before 2-[¹⁸F]-Fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography imaging to localize residual differentiated thyroid cancer[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2009, 94(4): 1310-1316. DOI:10.1210/jc.2008-1747.
- [48] 李文波, 张波, 朱庆莉, 等. 三维能量多普勒超声血管成像在甲状腺结节良恶性诊断中的应用价值[J]. 中国癌症杂志, 2016, 26(1): 60-66. DOI:10.3969/j.issn.1007-3969.2016.01.010.
- Li WB, Zhang B, Zhu QL, et al. The value of three-dimensional Doppler angiography in the differentiation of benign and malignant thyroid nodules[J]. Chin Oncol, 2016, 26(1): 60-66. DOI:10.3969/j.issn.1007-3969.2016.01.010.
- [49] Castagna MG, Maino F, Cipri C, et al. Delayed risk stratification, to include the response to initial treatment (surgery and radioiodine ablation), has better outcome predictivity in differentiated thyroid cancer patients[J]. Eur J Endocrinol, 2011, 165(3): 441-446. DOI:10.1530/EJE-11-0466.
- [50] Han JM, Kim WB, Yim JH, et al. Long-term clinical outcome of differentiated thyroid cancer patients with undetectable stimulated thyroglobulin level one year after initial treatment [J]. Thyroid, 2012, 22(8): 784-790. DOI:10.1089/thy.2011.0322.
- [51] Mankarios D, Baade P, Youl P, et al. Validation of the QTNM staging system for cancer-specific survival in patients with differentiated thyroid cancer[J]. Endocrine, 2014, 46(2): 300-308. DOI: 10.1007/s12020-013-0078-9.

(收稿日期:2016-12-20)