

有关分化型甲状腺癌核医学相关诊治的指南更新

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: linyansong1968@163.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.03.006

【摘要】 分化型甲状腺癌(DTC)因其发病率逐年增高而引人关注,伴随着诊断治疗手段的不断完善以及分子生物学等技术在 DTC 中的深入研究,有关其诊断及治疗指南也不断更新,作者就美国甲状腺协会(ATA)《甲状腺结节及甲状腺癌诊治指南》及美国国立综合癌症网络(NCCN)指南中的更新,针对复发风险分层系统、甲状腺球蛋白(Tg)、分子病理特征、核医学显像及实时动态评估体系在 DTC ¹³¹I 治疗前评估及治疗后随访中的意义进行简要解读。

【关键词】 甲状腺肿瘤;核医学;实践指南

Updates regarding nuclear medicine in guidelines for differentiated thyroid carcinoma management

Lin Yansong

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

Corresponding author: Lin Yansong, Email: linyansong1968@163.com

【Abstract】 With the increasing of incidence, differentiated thyroid carcinoma (DTC) has become a global concern. Over the recent decades, the guidelines for the management of DTC has been kept updating along with the development of molecular biology and improvement of diagnosis and treatment approaches. Here we focus on the updates regarding nuclear medicine management of DTC in American Thyroid Association (ATA) and National Cancer Comprehensive Network (NCCN) guidelines. A brief interpretation is related from the roles of following perspectives with regards to the evaluation before radioactive iodine therapy and during follow-up, including the value of recurrence risk stratification, thyroglobulin (Tg), molecular pathology, nuclear medicine imaging and ongoing evaluation system.

【Key words】 Thyroid neoplasms; Nuclear medicine; Practice guidelines

一、有关复发风险分层系统

分化型甲状腺癌(differentiated thyroid carcinoma, DTC)具有较低的侵袭性特征,其肿瘤死亡风险仅为 0.5/10 万^[1]。因此,人们对 DTC 预后的关注由死亡风险逐渐转向复发风险。鉴于 TNM 分期系统不足以预测其复发风险,2009 版美国甲状腺协会(American thyroid association, ATA)指南首次系统地提出了术后复发风险分层的概念,根据术中病理特征如病灶残留程度、病理亚型、包膜及血管侵犯、淋巴结转移及术后甲状腺球蛋白(thyroglobulin, Tg)水平和¹³¹I 治疗后全身显像(posttreatment whole body scan, Rx-WBS)等权重因素将患者的复发风险分为低、中、高危三层^[2]。

这一分层系统的提出使核医学科医师开始从复发风险角度来分层考虑 DTC 患者的¹³¹I 治疗决策。该风险评估体系先后经 Tuttle 等^[3]和 Vaisman 等^[4]

采用治疗疗效反应评估等验证,已显示其能够很好地区分患者经¹³¹I 治疗后的临床预后,但尚存在局限性:未提及研究日趋深入的分子特征在其中的意义,例如,V-raf 鼠肉瘤滤过性病毒致癌基因同源体 B1(V-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1, BRAF)基因突变与甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)复发风险密切相关^[5-7];笼统将淋巴结转移纳入中危分层,研究^[8-9]显示不同淋巴结转移特征的患者预后不同,例如淋巴结侵袭直径小于 2 mm 者的复发风险明显低于侵袭直径大于 3 cm 者(5%与 27%~32%)。因此,2015 版 ATA 指南将 BRAF^{V600E}突变这一分子特征与其他因素整合纳入复发风险分层,并在不同分层细化了转移淋巴结特征如数目及肿瘤侵犯特征,详细变化及修订见表 1^[10]。虽然细化的淋巴结病理特征对手术及术后详实的病理报告提出了更高的要求,在我国暂时尚难于普及应

用,但其将有助于更加细化地把握患者的分层,并决策个体化术后¹³¹I 治疗及随访方案。

表 1 2015 版 ATA 指南复发风险分层新增内容

分层	新增内容
低危	将下述情形亦纳入低危分层: 病理检查发现 5 个淋巴结微小转移(最大径<0.2 cm)局限于甲状腺内,侵犯包膜,伴或不伴有血管微小侵犯(<4 个病灶)的高分化甲状腺滤泡状癌 局限于甲状腺内,单病灶或多病灶甲状腺乳头状微小癌(包括伴有 BRAF ^{V600E} 突变者)
中危	细化 DTC 淋巴结转移特征,纳入 BRAF 分子特征: 临床发现淋巴结转移,或病理检查发现>5 个淋巴结转移且所有转移淋巴结最大径<3 cm 伴有甲状腺外侵犯和 BRAF ^{V600E} 突变的多病灶甲状腺乳头状微小癌
高危	强调 Tg 对远处转移的预测价值、细化 DTC 淋巴结转移及血管侵犯特征: 术后血清 Tg 提示远处转移 病理检查发现淋巴结转移且任一转移淋巴结最大径 3 cm 甲状腺滤泡状癌并伴有广泛的血管侵犯(>4 个病灶侵犯血管)

注:ATA 为美国甲状腺协会,BRAF 为 V-raf 鼠肉瘤滤过性病毒致癌基因同源体 B1,DTC 为分化型甲状腺癌,Tg 为甲状腺球蛋白

二、Tg 在 DTC ¹³¹I 治疗前的意义

在术后评估及随访过程中 Tg 的监测通常有 2 种形式,包括促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone,TSH)升高(>30 mU/L)状态下测定的刺激性 Tg(stimulated Tg, sTg)和 TSH 在抑制状态下的抑制性 Tg。

术后¹³¹I 治疗前 sTg (preablation sTg, psTg) 水平高低与肿瘤的术后残留情况以及初始治疗后疾病的缓解、持续及复发密切相关。在预测疾病持续或复发时,psTg 的最佳诊断界值介于 20~30 μg/L 之间^[11-13];psTg>10 μg/L 时,Rx-WBS 发现摄碘性远处转移病灶的可能性增加^[14]。因此,2009 版 ATA 指南^[2]将 Tg 水平作为¹³¹I 治疗前风险评估及指导治疗决策的指标之一,将与 Rx-WBS 所示残余甲状腺不匹配之可疑 Tg 增高者纳入高危分层,但因其对¹³¹I 首次治疗并无指导意义,2015 版 ATA 指南^[10]直接将可疑高 Tg 水平作为高危风险人群的独立权重因子来指导风险分层及¹³¹I 治疗决策。目前尚无明确的最佳 psTg 界值用以指导¹³¹I 治疗决策,研究^[15]显示,psTg 在术后¹³¹I 预测远处转移的最佳界值为 52.75 μg/L,该结果被我国 2014 版指南^[16]引入,作为高危分层患者的权重证据及可疑升高的 psTg 水平的参考界值点。

另一方面,无 Tg 抗体(Tg antibody, TgAb)干扰

的低水平 psTg 预示着较低的复发率及较好的预后。研究^[17-18]显示¹³¹I 清除残留甲状腺组织(简称清甲)治疗未能进一步降低 psTg≤1 μg/L 的中、低危患者的复发风险,提示其可直接过渡到 TSH 抑制治疗。目前,2015 版 ATA 指南^[10]尚未将低 psTg 的因素纳入决策¹³¹I 治疗与否的权重;而美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南从 2014 年起已将术后抑制性 Tg 水平纳入术后评估。例如,术后 6~12 周后低 Tg 水平(<1 μg/L)可以作为低危人群的权重因子之一,满足全部的低危病理特征[包括非侵袭性病理亚型、原发灶(单灶或多灶)<1 cm、病灶局限于甲状腺内、无 TgAb 干扰]及低术后抑制性 Tg 水平(<1 μg/L)者方可直接过渡到 TSH 抑制治疗^[19]。这一低危风险的界定提示,仍需要审慎对待那些术后尤其是 6~12 周后抑制性 Tg 水平仍>1 μg/L 的 ATA 指南界定的“低危”患者,这部分患者是否真正无法从¹³¹I 获益尚需进一步的循证医学证据。而在术后尤其是¹³¹I 治疗后,Tg 亦是用来实时动态评估疗效反应的重要血清学指标,用于确定患者后续的个体化治疗决策。

需指出,在采用 Tg 尤其是 psTg 作为决策因子时应考虑到术后残余甲状腺组织、TSH 及 TgAb 水平的干扰。连续动态的 psTg 监测将有助于规避 TSH 及残余甲状腺组织对其决策效能的影响^[20]。

三、分子特征在¹³¹I 治疗前评估及随访中的意义

2006 版 ATA 指南尚未指出分子特征与 DTC 疾病诊断及预后的相关性^[21]。之后,有关分子病理特征如 BRAF、端粒酶逆转录酶(telomerase reverse transcriptase, TERT)等分子特征与 DTC 侵袭性及预后关系的研究日趋深入,拓展了人们对甲状腺癌发生机制的认识。研究^[5-6]发现,BRAF 突变作为甲状腺癌的主要肿瘤驱动基因之一,与肿瘤腺外侵犯、淋巴结转移等侵袭特征显著相关。2009 版 ATA 指南^[2]已提出 BRAF 等分子标志物的检测,可以提高甲状腺乳头状癌细针吸取细胞(fine-needle aspiration, FNA)病理诊断的准确性,对于 FNA 未能确定细胞类型的患者,可通过检测 BRAF、鼠肉瘤病毒致癌基因(rat sarcoma viral oncogene, RAS)、酪氨酸激酶受体基因(receptor tyrosine kinase, RET)/PTC,成对盒基因(Pair-boxed 8, PAX8)-过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptors, PPAR)或半乳糖凝集素-3(galectin-3)等分子标志物指导诊断。此后的研究^[7]显示 BRAF 突变可用于预测低危 PTC 的不良预后,对于筛选该分层中

的¹³¹I 治疗适应证人群有重要的指导意义。据此,我国 2014 版指南^[16]将 BRAF 基因突变纳入复发中危风险分层,作为指导 DTC ¹³¹I 治疗的权重因子以进一步降低 BRAF 突变人群的复发风险。2015 版 ATA 指南^[10]详述了 BRAF 突变与 DTC 侵袭性、复发率与死亡率的相关性,同时也指出其预测 DTC 复发风险的特异性及灵敏度尚存争议,例如对于不伴有其他危险因素乳头状微小癌, BRAF 突变患者复发率并未明显增高^[22]。因此,在 2015 版 ATA 指南^[10]中,尚未将 BRAF 特征作为独立危险因素纳入复发风险分层系统,而是将 BRAF 突变与原发灶大小、腺外侵犯等细化肿瘤特征整合纳入中危风险分层,用以评估预后及决策¹³¹I 治疗。

除 BRAF 突变特征外,研究^[23-24]亦提示 TERT 突变在晚期侵袭性甲状腺癌发生发展中的作用。TERT 突变与 BRAF 突变并存者的复发与死亡风险显著高于仅伴有其中之一或不突变者。TERT 与 BRAF 突变并存的远处转移性 PTC 患者转移灶的摄碘能力亦明显下降^[25]。这些均提示 TERT 在晚期甲状腺癌的预后及¹³¹I 治疗疗效预测中的意义。由于缺乏更多的循证医学证据,2015 版 ATA 指南^[10]尚未纳入将 BRAF 突变与 TERT 突变结合用于评估 DTC 的复发风险及指导后续¹³¹I 治疗及随访。但可以预见,在未来的¹³¹I 治疗决策及随访中,分子特征驱动的个体化诊断与治疗将具有重要指导作用。

四、核医学显像在 DTC ¹³¹I 治疗前及随访中的意义

有关¹³¹I 诊断性全身显像(diagnostic whole body scan, Dx-WBS)在¹³¹I 治疗前后评估中的意义一直存在争议。Dx-WBS 可能存在如下问题:(1)诊断性剂量¹³¹I 可能导致治疗时病灶摄取减少的“顿抑”效应,因此,2006 版 ATA 指南中建议避免使用 Dx-WBS^[21,26]。(2)当残余甲状腺量较大时,可能会干扰甲状腺外病灶的探查,导致 Dx-WBS 病灶探查灵敏度下降,使其准确性受到质疑^[27-28]。另一方面,由于 Dx-WBS 可在¹³¹I 治疗前评估颈部残余甲状腺组织量,预判残余病灶、远处转移灶及其摄碘情况,因此,其从以下几方面有助于¹³¹I 治疗决策:(1)Dx-WBS 发现大量残余甲状腺组织时可及时调整¹³¹I 治疗方案;另一方面,大量残余甲状腺组织的存在可致¹³¹I 对远处转移灶的治疗无效,因此,对远处转移并存大量残余甲状腺组织者可推荐其再次针对性手术以易化后续¹³¹I 治疗。(2)对早期发现 Tg 可疑增高但其他影像学阴性者的摄碘性远处转移灶,及时调整¹³¹I

治疗剂量,避免可能的治疗不足。(3)如发现阴性的显像结果,提示无残余甲状腺组织或造影剂等外源性碘负荷对¹³¹I 治疗可能造成干扰,需及时终止不必要的¹³¹I 治疗。在 NCCN 指南中,中、低危患者如采用¹²³I 进行的 Dx-WBS 显示无或极少量残余甲状腺组织且抑制性 Tg < 1 μg/L (无 TgAb 干扰下),可直接进入 TSH 抑制治疗及随访观察^[19]。

与 Dx-WBS 相比, Rx-WBS 可发现更多转移灶而改变了 10% ~ 26% 患者的后续治疗策略^[29-30],各版 ATA 指南据此对 Rx-WBS 作¹³¹I 治疗后常规推荐,并建议采用 SPECT/CT 以提高定位能力。在 2015 版 ATA 指南^[10]及 NCCN 指南中 Dx-WBS 及 Rx-WBS 均作为评估病灶摄碘能力的指标被纳入动态治疗反应评估体系,以预估¹³¹I 治疗疗效、判断碘难治性 DTC,并指导再次¹³¹I 治疗决策,指南明确指出只有摄碘性转移灶方能从再次¹³¹I 治疗中获益。而对于 Tg 阳性 I 显像阴性(Tg+I-)患者,2015 版 ATA 指南^[10]虽然建议可直接行 3.7~7.4 GBq 的¹³¹I 经验性治疗,但若其后 Rx-WBS 仍为阴性,则将其归入碘难治性 DTC 的范畴,建议终止¹³¹I 治疗,然后视病情进展情况选择外放射治疗、化疗或靶向治疗等。

¹⁸F-脱氧葡萄糖(fluorodeoxyglucose, FDG) PET/CT 是 DTC 诊疗中的另一重要核医学显像手段。早在 2006 年 ATA 指南^[21]中即提出,对于¹³¹I 经验性治疗后 Rx-WBS 未能明确定位病灶、抑制性 Tg > 10 μg/L 者^[31],应考虑行¹⁸F-FDG PET/CT 以寻找病灶。2009 版 ATA 指南^[2]进一步建议:(1)采用¹⁸F-FDG PET/CT 辅助探查 Tg+(>10 μg/L)I-者的可疑病灶;(2)对高复发风险分层及 Hurthle 瘤患者推荐用¹⁸F-FDG PET/CT 预探测远处不摄碘转移灶,指导分期及预估¹³¹I 治疗疗效;(3)对¹³¹I 治疗反应欠佳者推荐用¹⁸F-FDG PET/CT 探查不摄碘的转移病灶,以协助决策后续治疗。2015 版 ATA 指南^[10]强调在 DTC 术前不常规推荐¹⁸F-FDG PET/CT 检查,进一步规范了该检查在 DTC 诊疗中的应用:(1)¹⁸F-FDG PET 显像所示病灶的摄取程度可以辅助预测¹³¹I 治疗的敏感性以及远处转移性患者的生存期预测,例如¹⁸F-FDG 摄取较低的病灶对¹³¹I 治疗的敏感性更高;(2)对于¹³¹I 显像阴性者,如 Tg 水平持续增高(>10 μg/L),推荐¹⁸F-FDG PET/CT。而 2017 版 NCCN 指南^[19]对于¹³¹I 全身显像阴性者,当 sTg > 2 μg/L 时即推荐¹⁸F-FDG PET/CT,以积极寻找病灶并指导后续治疗。从中可以看出各个指南对¹⁸F-FDG PET/CT 在 Tg+I-者指导意义的重视及其逐渐积极的推荐态度。

五、动态评估在 DTC ¹³¹I 治疗及随诊中的意义

术后 TNM 分期及复发风险分层主要基于临床及术中病理特征资料而进行单时间点的静态评估,而患者复发及肿瘤相关死亡风险将随着治疗干预以及疾病自然转归等因素而不断地发生变化,因此,建立连续动态危险度评估模式,根据随访过程中获得的最新数据实时修正 DTC 的分期及复发危险度分层,将更有助于及时修正 ¹³¹I 治疗决策及确定后续随访方案。2009 版 ATA 指南^[2]创新性地提出了动态危险度评估的概念,由于当时尚缺乏相关研究证据的支持,未能系统地制定动态评估的标准及方法。2010 年, Tuttle 等^[3]根据甲状腺全切术及首次 ¹³¹I 治疗后随访获得血清学 Tg 及 TgAb 及影像学(颈部超声、胸部 CT 及 Dx-WBS)等数据对患者疾病状态进行实时评估,并将其分为 3 种不同的治疗反应,即疗效满意(excellent response, ER)、疗效尚可(acceptable response, AR)和疗效不满意(incomplete response, IR),后经 Vaisman 等^[4]的完善和修订,将临床转归情况分类由原来的 3 种治疗反应细化为 4 种治疗反应:ER、疗效不确切(indeterminate response, IDR)、血清学疗效不满意(biochemical incomplete response, BIR)、结构性疗效不满意(structural incomplete response, SIR),且可用于描述初始治疗后任一时间点的临床转归情况(表 2)。这提示实时动态评估、及时了解患者的疗效反应及其预后,对于判断患者预后、决策后续治疗的重要性。

2015 版 ATA 指南^[10]将上述 4 种治疗反应纳入作为初始治疗后的动态危险度评估标准,用以实时监测疾病转归情况,及时调整 DTC 风险分层及后续的随访和治疗方案。基于 ER 患者的复发率仅 1%~4%,肿瘤相关死亡风险不足 1%,因此,可适时放松 TSH 抑制水平并降低其随访强度及频率;IDR 患者

在随访过程中 15%~20% 出现结构性病变,但死亡风险小于 1%,应定期监测血清 Tg 水平,对可疑性病灶可行结构或功能性显像甚至病理活组织检查以进一步明确;BIR 患者出现结构性病变的概率为 20%,死亡风险小于 1%,对其中血清 Tg 水平稳定或呈下降趋势者可继续 TSH 抑制治疗并定期随访,而血清 Tg 或 TgAb 水平上升者应积极行相应检查或相关治疗;而因 SIR 患者 50%~85% 呈疾病持续状态,局部转移及远处转移者死亡风险分别可达 11% 和 55%,应根据病灶的部位、大小、生长速度、摄碘或 FDG 的能力及病理特征选择积极治疗或密切随访观察。

总结:(1) 复发风险分层细化了淋巴结转移特征及基因特征等权重因素,将有助于术后评估及 ¹³¹I 的个体化治疗决策;(2) Tg 水平在术后复发风险分层及 ¹³¹I 治疗后动态评估中具有其意义,并逐渐影响着 ¹³¹I 治疗及随访决策;(3) BRAF 等分子特征在风险分层及 ¹³¹I 治疗决策中产生影响;(4) 核医学分子影像学在 DTC ¹³¹I 治疗前评估、治疗后动态评估及碘难治性 DTC 判断及治疗决策中具有其价值及指导意义;(5) 动态评估以及治疗反应评估体系强调治疗干预等对病情的影响,实时动态风险分层更有助于后续 ¹³¹I 治疗和随访策略制定。

任何指南都会受到作者的主观性、检索文献及纳入范围、时效性甚至区域医疗保险制度等多种因素的影响。因此,更提倡用“扬弃”的观点辩证看待其相关推荐意见。同时还应看到,在文中提及的这些包容性极强、受众面极广的国际指南中,来自中国核医学领域的研究证据仍相对较少,我国核医学学者今后应继续努力。

利益冲突 无

参 考 文 献

[1] National Cancer Institute. SEER cancer statistics factsheets; thyroid

表 2 2015 版 ATA 动态评估体系及其预后

临床转归	界定	预后
ER	影像学(-)。刺激性甲状腺球蛋白(Tg) < 1 μg/L 或抑制性 Tg < 0.2 μg/L	1%~4% 复发率 ^[3-4] ; 疾病特异性死亡 < 1% ^[3-4]
IDR	无特异性影像学阳性发现, 甲状腺床轻度放射性摄取。刺激性 Tg > 1 μg/L 但 < 10 μg/L 或抑制性 Tg > 0.2 μg/L 但 < 1 μg/L	15%~20% 将出现结构性改变 ^[3-4] ; 其余保持稳定或自发缓解 ^[3-4] ; 疾病特异性死亡率 < 1% ^[3-4]
BIR	影像学(-)。刺激性 Tg > 10 μg/L 或抑制性 Tg > 1 μg/L 或 Tg 抗体(TgAb)持续增高	30% 自发缓解至无病状态(NED) ^[32-36] ; 20% 经治疗后达 NED ^[3-4] ; 20% 发展为结构性疾病 ^[3-4] ; 疾病特异性死亡 < 1% ^[3-4]
SIR	结构或功能影像学(+). 任何 Tg+/- 或 TgAb+/- 水平	即使经过治疗 50%~85% 患者仍呈疾病持续状态 ^[4,37-40] ; 疾病特异性死亡率, 局晚期: 11% ^[3-4] ; 存在影像学可识别结构性远处转移灶者: 50% ^[3-4]

注: BIR 为血清学疗效不满意, ER 为疗效满意, IDR 为疗效不确切, SIR 为结构性疗效不满意

- cancer [DB/OL]. [2017-11-01]. <http://seer.cancer.gov/stat-facts/html/thyro.html>.
- [2] 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.
 - [3] 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.
 - [4] 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.
 - [5] Tufano RP, Teixeira GV, Bishop J, et al. BRAF mutation in papillary thyroid cancer and its value in tailoring initial treatment: a systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2012, 91 (5): 274-286. DOI:10.1097/MD.0b013e31826a9c71.
 - [6] Xing M, Westra WH, Tufano RP, et al. BRAF mutation predicts a poorer clinical prognosis for papillary thyroid cancer [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90 (12): 6373-6379. DOI:10.1210/jc.2005-0987.
 - [7] Elisei R, Viola D, Torregrossa L, et al. The BRAF^{V600E} mutation is an independent, poor prognostic factor for the outcome of patients with low-risk intrathyroid papillary thyroid carcinoma: single-institution results from a large cohort study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97 (12): 4390-4398. DOI:10.1210/jc.2012-1775.
 - [8] Randolph GW, Duh QY, Heller KS, et al. The prognostic significance of nodal metastases from papillary thyroid carcinoma can be stratified based on the size and number of metastatic lymph nodes, as well as the presence of extranodal extension [J]. *Thyroid*, 2012, 22 (11): 1144-1152. DOI:10.1089/thy.2012.0043.
 - [9] Lee J, Song Y, Soh EY. Prognostic significance of the number of metastatic lymph nodes to stratify the risk of recurrence [J]. *World J Surg*, 2014, 38 (4): 858-862. DOI:10.1007/s00268-013-2345-6.
 - [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] Hall FT, Beasley NJ, Eski SJ, et al. Predictive value of serum thyroglobulin after surgery for thyroid carcinoma [J]. *Laryngoscope*, 2003, 113 (1): 77-81. DOI:10.1097/00005537-200301000-00014.
 - [12] Heemstra KA, Liu YY, Stokkel M, et al. Serum thyroglobulin concentrations predict disease-free remission and death in differentiated thyroid carcinoma [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2007, 66 (1): 58-64. DOI:10.1111/j.1365-2265.2006.02685.x.
 - [13] Ronga G, Filesi M, Ventroni G, et al. Value of the first serum thyroglobulin level after total thyroidectomy for the diagnosis of metastases from differentiated thyroid carcinoma [J]. *Eur J Nucl Med*, 1999, 26 (11): 1448-1452. DOI:10.1007/s002590050477
 - [14] De Rosário PW, Guimarães VC, Maia FF, et al. Thyroglobulin before ablation and correlation with posttreatment scanning [J]. *Laryngoscope*, 2005, 115 (2): 264-267. DOI:10.1097/01.mlg.0000154730.31281.0c.
 - [15] 李田军, 林岩松, 梁军, 等. ¹³¹I 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.
 - [16] 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.
 - [17] 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.
 - [18] 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.
 - [19] Rosario PW, Mineiro Filho AF, Prates BS, et al. Postoperative stimulated thyroglobulin of less than 1 ng/ml as a criterion to spare low-risk patients with papillary thyroid cancer from radioactive iodine ablation [J]. *Thyroid*, 2012, 22 (11): 1140-1143. DOI:10.1089/thy.2012.0190.
 - [20] Ibrahimspasic T, Nixon IJ, Palmer FL, et al. Undetectable thyroglobulin after total thyroidectomy in patients with low- and intermediate-risk papillary thyroid cancer— is there a need for radioactive iodine therapy? [J]. *Surgery*, 2012, 152 (6): 1096-1105. DOI:10.1016/j.surg.2012.08.034.
 - [21] NCCN clinical practice guidelines in oncology: thyroid carcinoma, Version 2 [EB/OL]. (2017-05-17) [2017-11-01]. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf.
 - [22] 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.
 - [23] Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer [J]. *Thyroid*, 2006, 16 (2): 109-142. DOI:10.1089/thy.2006.16.109.
 - [24] 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.
 - [25] Xing M, Liu R, Liu X, et al. BRAF^{V600E} and TERT promoter mutations cooperatively identify the most aggressive papillary thyroid cancer with highest recurrence [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32 (25): 2718-2726. DOI:10.1200/JCO.2014.55.5094
 - [26] Moon S, Song YS, Kim YA, et al. Effects of coexistent BRAF^{V600E} and TERT promoter mutations on poor clinical outcomes in papillary thyroid cancer: a Meta-analysis [J]. *Thyroid*, 2017, 27 (5): 651-660. DOI:10.1089/thy.2016.0350.
 - [27] Yang X, Li J, Li X, et al. TERT promoter mutation predicts radioiodine-refractory character in distant metastatic differentiated thyroid cancer [J]. *J Nucl Med*, 2017, 58 (2): 258-265. DOI:10.2967/jnumed.116.180240.
 - [28] Muratet JP, Giraud P, Daver A, et al. Predicting the efficacy of

- first iodine-131 treatment in differentiated thyroid carcinoma[J]. J Nucl Med, 1997, 38(9): 1362-1368.
- [27] Carril JM, Quirce R, Serrano J, et al. Total-body scintigraphy with thallium-201 and iodine-131 in the follow-up of differentiated thyroid cancer[J]. J Nucl Med, 1997, 38(5): 686-692.
- [28] Lassmann M, Luster M, Hanscheid H, et al. Impact of ¹³¹I diagnostic activities on the biokinetics of thyroid remnants[J]. J Nucl Med, 2004, 45(4): 619-625.
- [29] Fatourech 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.
- [30] Sherman SI, Tielens ET, Sostre S, et al. Clinical utility of post-treatment radioiodine scans in the management of patients with thyroid carcinoma[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1994, 78(3): 629-634. DOI:10.1210/jcem.78.3.8126134.
- [31] Helal BO, Merlet P, Toubert ME, et al. Clinical impact of ¹⁸F-FDG PET in thyroid carcinoma patients with elevated thyroglobulin levels and negative ¹³¹I scanning results after therapy[J]. J Nucl Med, 2001, 42(10): 1464-1469.
- [32] Crocetti U, Durante C, Attard M, et al. Predictive value of recombinant human TSH stimulation and neck ultrasonography in differentiated thyroid cancer patients [J]. Thyroid, 2008, 18(10): 1049-1053. DOI:10.1089/thy.2008.0160.
- [33] Torlontano M, Attard M, Crocetti U, et al. Follow-up of low risk patients with papillary thyroid cancer; role of neck ultrasonography in detecting lymph node metastases[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2004, 89(7): 3402-3407. DOI:10.1210/jc.2003-031521.
- [34] Baudin E, Do Cao C, Cailleux AF, et al. Positive predictive value of serum thyroglobulin levels, measured during the first year of follow-up after thyroid hormone withdrawal, in thyroid cancer patients [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2003, 88(3): 1107-1111. DOI:10.1210/jc.2002-021365.
- [35] Pineda JD, Lee T, Ain K, et al. Iodine-131 therapy for thyroid cancer patients with elevated thyroglobulin and negative diagnostic scan[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1995, 80(5): 1488-1492. DOI:10.1210/jcem.80.5.7744991.
- [36] Alzahrani AS, Mohamed G, Al Shammery A, et al. Long-term course and predictive factors of elevated serum thyroglobulin and negative diagnostic radioiodine whole body scan in differentiated thyroid cancer[J]. J Endocrinol Invest, 2005, 28(6): 540-546. DOI:10.1007/BF03347243.
- [37] 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.
- [38] Schuff KG, Weber SM, Givi B, et al. Efficacy of nodal dissection for treatment of persistent/recurrent papillary thyroid cancer[J]. Laryngoscope, 2008, 118(5): 768-775. DOI:10.1097/MLG.0b013e318162cae9.
- [39] Al-Saif O, Farrar WB, Bloomston M, et al. Long-term efficacy of lymph node reoperation for persistent papillary thyroid cancer[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(5): 2187-2194. DOI:10.1210/jc.2010-0063.
- [40] Yim JH, Kim WB, Kim EY, et al. Adjuvant radioactive therapy after reoperation for locoregionally recurrent papillary thyroid cancer in patients who initially underwent total thyroidectomy and high-dose remnant ablation [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(12): 3695-3700. DOI:10.1210/jc.2011-1270.

(收稿日期:2018-01-10)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

2018 年本刊可直接用缩写的常用词汇

ATP(adenosine-triphosphate),三磷酸腺苷

CI(confidence interval),可信区间

CT(computed tomography),计算机体层摄影术

CV(coefficient of variation),变异系数

DNA(deoxyribonucleic acid),脱氧核糖核酸

HAV(hepatitis A virus),甲型肝炎病毒

Hb(hemoglobin),血红蛋白

HBsAg(hepatitis B surface antigen),乙型肝炎表面抗原

HBV(hepatitis B virus),乙型肝炎病毒

HCV(hepatitis C virus),丙型肝炎病毒

MRI(magnetic resonance imaging),磁共振成像

PCR(polymerase chain reaction),聚合酶链反应

PET(positron emission tomography),正电子发射体层摄影术

PLT(platelet count),血小板计数

RBC(red blood cells),红细胞

RNA(ribonucleic acid),核糖核酸

SPECT(single photon emission computed tomography),单光子发射计算机体层摄影术

WBC(white blood cells),白细胞

WHO(World Health Organization),世界卫生组织

本刊编辑部