

## 分化型甲状腺癌术后放射性碘治疗诱发第二原发恶性肿瘤风险的研究进展

王宇鑫 姜楠 林秋玉 赵爽言 王嘉文 林承赫  
吉林大学第一医院核医学科, 长春 130061  
通信作者: 林承赫, Email: linch@jlu.edu.cn

**【摘要】** 分化型甲状腺癌(DTC)的预后良好,10年生存率>90%。放射性碘(RAI)治疗属于辐射暴露,具有诱发恶性肿瘤的潜在可能。RAI治疗是否会导致第二原发恶性肿瘤(SPM)风险增高目前仍存在很大的争议。该文综述国内外相关研究的现状,并总结目前研究的局限性及未来研究需要注意的问题。目前尚无足够的临床证据证明RAI治疗会增加DTC术后患者的总体SPM风险。

**【关键词】** 甲状腺肿瘤;放射疗法;碘放射性同位素;肿瘤,继发原发性;发展趋势

**基金项目:** 国家自然科学基金(81901774)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20230619-00175

### Research progress on the risk of secondary primary malignancy induced by radioactive iodine therapy for postoperative differentiated thyroid cancer

Wang Yuxin, Jiang Nan, Lin Qiuyu, Zhao Shuangyan, Wang Jiawen, Lin Chenghe

Department of Nuclear Medicine, the First Hospital of Jilin University, Changchun 130061, China

Corresponding author: Lin Chenghe, Email: linch@jlu.edu.cn

**【Abstract】** With good prognosis of differentiated thyroid cancer (DTC), the 10-year survival rate of DTC patients is more than 90%. As a kind of radiation exposure, radioactive iodine (RAI) treatment has the potential to induce malignancies. Based on this view, whether RAI treatment will increase the risk of secondary primary malignancy (SPM) still has a lot of controversy. This review summarizes current situation of related researches, and also summarizes the limitations of the current researches and the problems to be solved in the future research. In this review, it is believed that RAI treatment does not increase the overall risk of SPM in postoperative-DTC patients.

**【Key words】** Thyroid neoplasms; Radiotherapy; Iodine radioisotopes; Neoplasms, second primary; Trends

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81901774)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20230619-00175

根据2022年的统计数据,甲状腺癌是美国女性最常见的第三大恶性肿瘤,其发病率几乎是男性的3倍<sup>[1]</sup>。大多数甲状腺癌是分化型甲状腺癌(differentiated thyroid cancer, DTC)。第二原发恶性肿瘤(secondary primary malignancy, SPM)是确诊第一种肿瘤后,发生在相同或不同器官的原发恶性肿瘤,但来源于独立的致癌事件,而不是第一种肿瘤的转移。SPM的发展可能与第一种肿瘤的治疗有关,也可能不相关,遗传因素和环境风险也是SPM发生的原因。

由于放射性碘(radioactive iodine, RAI)也属于辐射暴露,同时DTC患者的预后良好,10年生存率>90%,RAI辐射是否导致DTC患者的SPM风险增高,逐渐成为关注点<sup>[2]</sup>。同时,2015年美国甲状腺协会(American Thyroid Association, ATA)成人指南不建议以下患者常规行RAI治疗(推荐条目51)<sup>[3]</sup>:(1)甲状腺切除术后低风险DTC患者;(2)甲状腺切除术后无其他不良特征的单灶性微小乳头状癌患者;(3)甲状腺切除术后无其他不良特征的多灶性微小乳头状癌患者。国内《<sup>131</sup>I治疗分化型甲状腺癌指南(2021版)》也提出<sup>[4]</sup>,对于DTC术后的低危患者,若本人无意愿,可不行RAI

治疗。不过这一观点仍存在争议<sup>[5]</sup>,欧洲指南<sup>[6]</sup>和ATA儿童指南<sup>[7]</sup>则更倾向于常规应用RAI。

### 一、总体SPM风险及RAI归因风险

RAI治疗是否会增加SPM风险的问题至今仍存在很大争议<sup>[8]</sup>。有研究认为RAI治疗会导致SPM风险增加,较常见的有乳腺癌、唾液腺癌、结直肠癌、肺癌、肾癌及前列腺癌等<sup>[9-10]</sup>。目前大部分研究则认为RAI治疗不会增加DTC患者的总体SPM风险<sup>[8,11-13]</sup>。Kim等<sup>[14]</sup>在2022年利用观察性健康医疗数据科学与信息学(Observational Health Data Sciences and Informatics, OHDSI)计划进行了1项大型的回溯性研究,并且通过倾向评分匹配(propensity score matching, PSM)将纳入患者配对(共5374对)并分组,试验组为甲状腺癌术后接受RAI治疗的患者,对照组为甲状腺癌术后未接受RAI治疗的患者,2组间性别、年龄等混杂因素均衡可比,研究结果表明RAI治疗不会增加SPM的发生率。该研究进一步按甲状腺癌分期、风险时间分期、SPM亚型及首次确诊甲状腺癌的年龄将所有患者分为多个亚组,每个亚组分析均得到相同的结论。研究者还以RAI累积剂量3.7 GBq(100 mCi)为

截断值将患者分为 2 组, 2 组间的风险比 (hazard ratio, HR) 无明显差异<sup>[14]</sup>。Ko 等<sup>[15]</sup>在 2015 年的另 1 项使用了 PSM 方法的研究也得到了相似的结论。

既往部分研究认为, RAI 治疗会导致 SPM 风险增加可能与样本量小、对照设置不合理、混杂因素较多有关, 而 Kim 等<sup>[14]</sup>的大样本研究较为妥善地处理了上述问题。有研究表明, 无论是否进行 RAI 治疗, 甲状腺癌患者的 SPM 风险本身较普通人群就会增加 10%~30%<sup>[10,16]</sup>, 这将高估 RAI 治疗在诱发 SPM 中的作用。Mei 等<sup>[17]</sup>研究了 4 628 例确诊 DTC 2 年后被发现的 SPM 患者, 经过均衡可比的分组及统计分析, 认为仅 0.9% 的 SPM 能归因于 RAI 治疗。

实际上, 很多 SPM 由遗传因素或环境风险等非辐射因素引起<sup>[18]</sup>。例如, CHEK2 基因突变会增加患多原发癌的风险<sup>[19]</sup>; 胰岛素样生长因子 1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1) 通路失控可能是多原发癌的另一机制<sup>[20]</sup>。Verburg 等<sup>[21]</sup>指出接受 RAI 剂量前 1/3 的患者的冠状动脉粥样硬化性心脏病 (简称冠心病)、高血压和其他类型心脏病的发病率和严重程度更高。从发病机制来讲, RAI 治疗不太可能是增加这类疾病发病率的“真凶”, 而这些疾病却都与吸烟高度相关; 众所周知, 吸烟也是多种恶性肿瘤的危险因素。因此, 吸烟可能是环境风险等非辐射因素中较重要的混杂因素<sup>[21]</sup>, 值得在未来的研究中予以重视。

早已有强证据表明, RAI 治疗是 DTC 术后的有效治疗手段, 可以减少肿瘤转移, 提高患者生存率, 总体利大于弊<sup>[22]</sup>。目前, 因可能增加的 SPM 风险而限制 RAI 应用的主张暂无强有力的证据支持。

## 二、RAI 的剂量-反应关系

Silva-Vieira 等<sup>[9]</sup>、Khang 等<sup>[11]</sup>、Lang 等<sup>[23]</sup>分别研究了 SPM 与 RAI 累积剂量的关系, 确定引起 SPM 风险明显增加的 RAI 累积剂量临界值分别为 7.4 GBq (200 mCi)、37.0 GBq (1 000 mCi)、3.0~8.9 GBq (81~240 mCi)。

Silva-Vieira 等<sup>[9]</sup>按 RAI 累积剂量将所有患者分为 5 组: 0 GBq (0 mCi)、0~3.66 GBq (1~99 mCi)、3.70~7.36 GBq (100~199 mCi)、7.40~11.06 GBq (200~299 mCi)、≥11.10 GBq (≥300 mCi), 并将后 4 组逐一与 0 GBq (0 mCi) 组进行比较, 直到分析到 7.40~11.06 GBq (200~299 mCi) 组时, SPM 风险的增加才显示出有统计学意义的差异。但研究者采用的是两两比较的单因素分析, 没有考虑到混杂因素。

Khang 等<sup>[11]</sup>也将所有患者分为 5 组: 0 GBq (0 mCi)、1.10~5.55 GBq (30~149 mCi)、5.56~22.2 GBq (150.3~600.0 mCi)、22.3~36.9 GBq (602.7~997.3 mCi)、≥37.0 GBq (≥1 000 mCi), 经过多因素分析, 仅在 ≥37.0 GBq (≥1 000 mCi) 组中, SPM 风险的增加才显示出有统计学意义的差异, 但仅有不到 3% 的患者接受了如此大剂量的 RAI。

Lang 等<sup>[23]</sup>将 3.0~8.9 GBq (81~240 mCi) 组与 ≥9.0 GBq (≥243 mCi) 组分别与未接受 RAI 组进行多因素分析, 认为 3.0~8.9 GBq (81~240 mCi) 的 RAI 累积剂量是诱发 SPM 的独立危险因素, 但 ≥9.0 GBq (≥243 mCi) 组的 SPM 风险增加反而无统计学意义。

另有学者也研究了 RAI 累积剂量与 SPM 风险的关系, 但并未发现明显的剂量-反应关系<sup>[12,18,24]</sup>。

## 三、针对特殊人群与特殊类型 SPM 的讨论

1. 儿童与青年。相对于老年人, 儿童和青年的组织敏感度更高、预期寿命更长, 且更易受到与辐射相关继发效应的晚期影响, 同时血液系统具有高度的辐射敏感性<sup>[25]</sup>。2022 年, Pasqual 等<sup>[26]</sup>研究了儿童和青年 DTC 患者接受 RAI 治疗后的 SPM 风险, 发现血液系统恶性肿瘤的风险增加, 特别是急性髓细胞性白血病 (acute myelocytic leukemia, AML) 和慢性粒细胞白血病 (chronic myelogenous leukemia, CML)。同年, Petranović Ovčariček 等<sup>[27]</sup>发文公开质疑 Pasqual 团队的研究结果; 认为 Pasqual 团队对患者分组的标准制定不准确不合理, 并且完全忽略了收集和统计 RAI 剂量信息, 也没有考虑到部分患者后续会接受多次 RAI 治疗及患者的其他辐射暴露史, 甚至将“RAI 治疗史不详”的患者直接视为“未接受 RAI 治疗”。上述问题严重影响了 Pasqual 团队研究结果的科学性和准确性。

在美国, 儿童癌症幸存者死于后续癌症的可能性是与其年龄和性别相匹配的受试者的 15.2 倍<sup>[28]</sup>。癌症易感综合征 (cancer predisposition syndrome, CPS) 是与肿瘤发生风险增加相关的家族性遗传性疾病。有研究发现, 儿童和青年的 CPS 发病率很高<sup>[29]</sup>, 而高 SPM 风险可能来自其遗传易感性。

2. 血液系统。Molenaar 等<sup>[30-31]</sup>在 2018 年的 2 项研究认为, RAI 治疗 DTC 与血液系统恶性肿瘤风险的增加有关, 包括 AML 和 CML。随后, Verburg 等<sup>[21,32]</sup>发文对 Molenaar 团队研究的方法学提出了质疑; 认为 Molenaar 团队划分的每个亚组的患者数量过少, 无法达到高质量统计分析的要求, 且完全忽略了 RAI 剂量对继发血液系统恶性肿瘤风险的影响。Mei 等<sup>[17]</sup>在 2021 年的研究中发现, 与 RAI 相关的相对危险度在血液系统恶性肿瘤中明显增加, 20.1% 的血液系统恶性肿瘤能归因于 RAI 治疗。同样, 他们使用的美国国家癌症研究所监测、流行病学和最终结果 (Surveillance, Epidemiology, and End Results; SEER) 数据库也没有 RAI 剂量数据, 无法确定剂量-反应关系。另外, Eberlein 等<sup>[33]</sup>认为血液系统的 DNA 损伤在 RAI 后能得到有效修复。

3. 乳腺癌。乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤<sup>[1]</sup>。有研究认为 RAI 治疗会导致患乳腺癌的风险增加<sup>[17,26]</sup>。钠碘同向转运体 (sodium iodide symporter, NIS) 在乳腺组织和甲状腺组织中同样高表达, 可能导致 RAI 在乳腺组织的富集, 这成为了 RAI 治疗导致患乳腺癌的风险增加的理论依据之一<sup>[34]</sup>。另有研究则认为 RAI 治疗不会导致患乳腺癌的风险增加<sup>[35-37]</sup>。

有研究发现, 甲状腺癌和乳腺癌的共病率很高<sup>[38-39]</sup>。临床实践中, 甲状腺癌与乳腺癌常先后或同时发生在 1 例患者身上, 而且这些患者多为女性, 这可能与遗传因素、激素水平及环境因素有关<sup>[40]</sup>, 而 RAI 在其中的作用尚不明确。Cowden 综合征是由第 10 号染色体缺失的磷酸酶和张力蛋白同源物 (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten, PTEN) 基因突变导致的常染色体显性遗传病, 可同时引起甲状腺癌和乳腺癌<sup>[41]</sup>。p53 基因突变和 Ras-丝裂原活化蛋白激酶激酶 (mitogen-activated protein kinase kinase, MEK)-细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 通路的异常激活在 2 种肿瘤中都能被发现<sup>[42-43]</sup>。雌激素能

通过雌激素受体(estrogen receptor, ER)-ERK 途径促进肿瘤细胞的发展<sup>[44]</sup>,也能促进甲状腺癌细胞的粘附、侵袭和迁移<sup>[45]</sup>。C677T 基因参与叶酸代谢,其突变可能同时增加 2 种肿瘤的发病率<sup>[46]</sup>。Tran 等<sup>[37]</sup>在 2022 年的研究中发现,对于女性,甲状腺癌患者患乳腺癌的风险是普通人群的 1.5 倍,但不大可能与 RAI 治疗有关。

#### 四、目前研究的局限性及未来研究需要注意的问题

1. 研究类型。目前的研究几乎都是回顾性研究,缺失的病理信息、RAI 治疗史及累积剂量、患者肿瘤史及家族史、基因检测等已无法回溯,证据质量等级不高,且普遍存在病例数量偏少的问题。现有的 Meta 分析也存在各研究间异质性较大的问题。以上问题有待未来的大型前瞻性研究进一步探讨。

2. 甲状腺癌的分期及病理类型。绝大多数研究的甲状腺癌的分期及病理类型细节不清楚,这关系着患者是否需要 RAI 治疗以及 RAI 的治疗剂量。有的研究纳入甲状腺癌所有的组织学类型,而不是仅纳入 DTC<sup>[15]</sup>。

3. 监测偏倚。DTC 术后行 RAI 治疗的患者通常是中高危 DTC 患者,这类患者相较低危 DTC 患者和普通人群通常需要接受更频繁的监测及复查。因此,SPM 被发现的可能性也会更高。

4. 对照设置。部分学者将普通人群作为对照来研究 DTC 术后 RAI 治疗后患者的 SPM 风险。实际上,将 DTC 术后行 RAI 治疗后的患者与 DTC 术后未行 RAI 治疗的患者配对更佳,且应尽量保证性别和年龄等其他混杂因素的可比性。然而受到回顾性研究和病例绝对数量的限制,目前仅有较少研究实现上述对照设置。

5. 随访时间。如果 RAI 治疗是导致 SPM 风险增高的因素之一,那么 SPM 的发生必须在 RAI 治疗之后且需要一定的潜伏期。如果某例患者发生 SPM 的时间与 RAI 治疗的时间间隔明显小于该 SPM 的潜伏期,则不应认为该 SPM 是 RAI 治疗诱发。继发白血病的潜伏期较短,最早 9 个月就可发生<sup>[25]</sup>,而许多实体瘤甚至需要 15~20 年后才会被诊断出来<sup>[47]</sup>。因此,有必要根据研究的 SPM 类型以及人群特征来设置合适的随访时间。

6. 其他混杂因素。(1) 甲状腺功能亢进症(简称甲亢)。接受 RAI 治疗的患者相当一部分是医源性亚临床甲亢,而甲亢本身与癌症发病率增加有关<sup>[48]</sup>,有的研究还认为医源性亚临床甲亢是白血病的独立危险因素<sup>[49]</sup>。因此,通过合理的实验设计(如多因素分析)来研究甲亢在 SPM 风险中的作用更有意义。

(2) 年龄和性别。受激素水平的影响,年龄和性别可能是诱发 SPM 不可忽视的因素,而不能将高 SPM 风险全部归因于 RAI 治疗。

(3) 其他辐射暴露。中高危 DTC 患者通常面临更频繁的放射学检查,这会导致他们受到的辐射总量增加。目前暂没有研究收集到患者体外放疗的信息,而这也是重要的辐射暴露之一。忽略这些因素将高估 RAI 治疗导致 SPM 的风险。

(4) 遗传因素。某些基因突变和通路异常会导致多原发癌的风险增高。然而受限于回顾性研究的性质,患者的基因信息已无法获得,这也会高估 RAI 治疗导致 SPM 的风险。

(5) 生活方式、环境。饮食习惯、体质量指数(body mass index, BMI)、致癌物质(如酒精、烟草等)接触、环境与职业暴露、经济水平(获得医疗服务的机会)、种族等因素都会影响 SPM 的发病率,这将高估或低估 RAI 治疗在诱发 SPM 中的作用。

#### 五、结论

综上,既往的研究结果尚不能证明 RAI 治疗会增加 DTC 术后患者的总体 SPM 风险。但 RAI 治疗是否会增加儿童和青年血液系统恶性肿瘤的风险仍存在争议,且不能确定其他辐射暴露因素、患者本身的遗传特质、生活方式及环境因素在其中的作用。RAI 治疗是否增加 DTC 术后患者总体 SPM 的风险,需要大样本的前瞻性研究结果来进行更科学的验证。

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明** 王宇鑫:研究实施、论文撰写;姜楠、赵爽言、王嘉文:论文修改;林秋玉:论文修改、经费支持;林承赫:研究指导、论文修改、经费支持

#### 参 考 文 献

- [1] Miller KD, Nogueira L, Devasia T, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2022[J]. CA Cancer J Clin, 2022, 72(5): 409-436. DOI:10.3322/caac.21731.
- [2] Tulchinsky M, Binse I, Campenni A, et al. Radioactive iodine therapy for differentiated thyroid cancer: lessons from confronting controversial literature on risks for secondary malignancy[J]. J Nucl Med, 2018, 59(5): 723-725. DOI:10.2967/jnumed.118.211359.
- [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] 中华医学会核医学分会. <sup>131</sup>I 治疗分化型甲状腺癌指南(2021 版)[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2021, 41(4): 218-241. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20201113-00412. Chinese Society of Nuclear Medicine. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer (2021 edition)[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 41(4): 218-241. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20201113-00412.
- [5] Tuttle RM, Ahuja S, Avram AM, et al. Controversies, consensus, and collaboration in the use of <sup>131</sup>I 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.
- [6] Luster M, Aktolun C, Amendoeira I, et al. European Perspective on 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: proceedings of an interactive international symposium[J]. Thyroid, 2019, 29(1): 7-26. DOI:10.1089/thy.2017.0129.
- [7] Parisi MT, Eslamy H, Mankoff D. Management of differentiated thyroid cancer in children: focus on the American Thyroid Association pediatric guidelines[J]. Semin Nucl Med, 2016, 46(2): 147-164. DOI:10.1053/j.semnuclmed.2015.10.006.
- [8] Reinecke MJ, Ahlers G, Burchert A, et al. Second primary malignancies induced by radioactive iodine treatment of differentiated thy-

- roid carcinoma—a critical review and evaluation of the existing evidence[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 49(9): 3247-3256. DOI:10.1007/s00259-022-05762-4.
- [9] Silva-Vieira M, Carrilho Vaz S, Esteves S, et al. Second primary cancer in patients with differentiated thyroid cancer; does radioiodine play a role? [J]. *Thyroid*, 2017, 27(8): 1068-1076. DOI: 10.1089/thy.2016.0655.
- [10] 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.
- [11] Khang AR, Cho SW, Choi HS, et al. The risk of second primary malignancy is increased in differentiated thyroid cancer patients with a cumulative <sup>131</sup>I dose over 37 GBq[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2015, 83(1): 117-123. DOI:10.1111/cen.12581.
- [12] Hakala TT, Sand JA, Jukkola A, et al. Increased risk of certain second primary malignancies in patients treated for well-differentiated thyroid cancer[J]. *Int J Clin Oncol*, 2016, 21(2): 231-239. DOI:10.1007/s10147-015-0904-6.
- [13] Teng CJ, Hu YW, Chen SC, et al. Use of radioactive iodine for thyroid cancer and risk of second primary malignancy: a nationwide population-based study[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2016, 108(2): djv314. DOI:10.1093/jnci/djv314.
- [14] Kim S, Bang JI, Boo D, et al. Second primary malignancy risk in thyroid cancer and matched patients with and without radioiodine therapy analysis from the observational health data sciences and informatics[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 49(10): 3547-3556. DOI:10.1007/s00259-022-05779-9.
- [15] Ko KY, Kao CH, Lin CL, et al. <sup>131</sup>I treatment for thyroid cancer and the risk of developing salivary and lacrimal gland dysfunction and a second primary malignancy: a nationwide population-based cohort study[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2015, 42(8): 1172-1178. DOI:10.1007/s00259-015-3055-0.
- [16] Kim M, Kim H, Park S, et al. Risk factors for second primary malignancies following thyroid cancer: a nationwide cohort study[J]. *Eur J Endocrinol*, 2022, 186(5): 561-571. DOI: 10.1530/EJE-21-1208.
- [17] Mei X, Yao X, Feng F, et al. Risk and outcome of subsequent malignancies after radioactive iodine treatment in differentiated thyroid cancer patients[J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 543. DOI: 10.1186/s12885-021-08292-8.
- [18] Souza MC, Momesso DP, Vaisman F, et al. Is radioactive iodine-131 treatment related to the occurrence of non-synchronous second primary malignancy in patients with differentiated thyroid cancer? [J]. *Arch Endocrinol Metab*, 2016, 60(1): 9-15. DOI:10.1590/2359-3997000000078.
- [19] Cybulski C, Górski B, Huzarski T, et al. CHEK2 is a multiorgan cancer susceptibility gene[J]. *Am J Hum Genet*, 2004, 75(6): 1131-1135. DOI:10.1086/426403.
- [20] Shanmugalingam T, Bosco C, Ridley AJ, et al. Is there a role for IGF-1 in the development of second primary cancers? [J]. *Cancer Med*, 2016, 5(11): 3353-3367. DOI:10.1002/cam4.871.
- [21] Verburg FA, Hoffmann M, Iakovou I, et al. Errare humanum est, sed in errare perseverare diabolicum; methodological errors in the assessment of the relationship between I-131 therapy and possible increases in the incidence of malignancies[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 47(3): 519-522. DOI: 10.1007/s00259-019-04580-5.
- [22] Verburg FA, Flux G, Giovanella L, et al. Differentiated thyroid cancer patients potentially benefitting from postoperative I-131 therapy: a review of the literature of the past decade[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 47(1): 78-83. DOI:10.1007/s00259-019-04479-1.
- [23] Lang BH, Wong IO, Wong KP, et al. Risk of second primary malignancy in differentiated thyroid carcinoma treated with radioactive iodine therapy[J]. *Surgery*, 2012, 151(6): 844-850. DOI: 10.1016/j.surg.2011.12.019.
- [24] Cappagli V, Caldarella A, Manneschi G, et al. Nonthyroidal second primary malignancies in differentiated thyroid cancer patients: is the incidence increased comparing to the general population and could it be a radioiodine therapy consequence? [J]. *Int J Cancer*, 2020, 147(10): 2838-2846. DOI:10.1002/ijc.33116.
- [25] Seo GH, Cho YY, Chung JH, et al. Increased risk of leukemia after radioactive iodine therapy in patients with thyroid cancer: a nationwide, population-based study in Korea[J]. *Thyroid*, 2015, 25(8): 927-934. DOI:10.1089/thy.2014.0557.
- [26] Pasqual E, Schonfeld S, Morton LM, et al. Association between radioactive iodine treatment for pediatric and young adulthood differentiated thyroid cancer and risk of second primary malignancies[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(13): 1439-1449. DOI:10.1200/JCO.21.01841.
- [27] Petranović Oščariček P, Giovanella L, Verburg FA. Asinus in Tegulis—basing stark warning messages on insufficient methodology[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 49(9): 3009-3011. DOI:10.1007/s00259-022-05767-z.
- [28] Armstrong GT, Liu Q, Yasui Y, et al. Late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: a summary from the Childhood Cancer Survivor Study[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(14): 2328-2338. DOI:10.1200/JCO.2008.21.1425.
- [29] Waespe N, Belle FN, Redmond S, et al. Cancer predisposition syndromes as a risk factor for early second primary neoplasms after childhood cancer—a national cohort study [J]. *Eur J Cancer*, 2021, 145: 71-80. DOI:10.1016/j.ejca.2020.11.042.
- [30] Molenaar RJ, Sidana S, Radivoyevitch T, et al. Risk of hematologic malignancies after radioiodine treatment of well-differentiated thyroid cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(18): 1831-1839. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.0232.
- [31] Molenaar RJ, Pleyer C, Radivoyevitch T, et al. Risk of developing chronic myeloid neoplasms in well-differentiated thyroid cancer patients treated with radioactive iodine[J]. *Leukemia*, 2018, 32(4): 952-959. DOI:10.1038/leu.2017.323.
- [32] Verburg FA, Giovanella L, Iakovou I, et al. I-131 as adjuvant treatment for differentiated thyroid carcinoma may cause an increase in the incidence of secondary haematological malignancies: an "inconvenient" truth? [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 45(13): 2247-2249. DOI:10.1007/s00259-018-4184-z.
- [33] Eberlein U, Scherthan H, Bluemel C, et al. DNA damage in peripheral blood lymphocytes of thyroid cancer patients after radioiodine therapy[J]. *J Nucl Med*, 2016, 57(2): 173-179. DOI:10.2967/jnumed.115.164814.
- [34] Chen AY, Levy L, Goepfert H, et al. The development of breast carcinoma in women with thyroid carcinoma[J]. *Cancer*, 2001, 92(2): 225-231. DOI:10.1002/1097-0142(20010715)92:2<225::aid-cnrc1313>3.0.co;2-b.
- [35] Zhang Y, Liang J, Li H, et al. Risk of second primary breast cancer after radioactive iodine treatment in thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Nucl Med Commun*, 2016, 37(2):

- 110-115. DOI:10.1097/MNM.0000000000000419.
- [36] Nappi C, Klain M, Cantoni V, et al. Risk of primary breast cancer in patients with differentiated thyroid cancer undergoing radioactive iodine therapy: a systematic review and meta-analysis [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2022, 49(5): 1630-1639. DOI:10.1007/s00259-021-05625-4.
- [37] Tran TV, Rubino C, Allodji R, et al. Breast cancer risk among thyroid cancer survivors and the role of I-131 treatment [J]. Br J Cancer, 2022, 127(12): 2118-2124. DOI:10.1038/s41416-022-01982-5.
- [38] Joseph KR, Edirimanne S, Eslick GD. The association between breast cancer and thyroid cancer: a meta-analysis [J]. Breast Cancer Res Treat, 2015, 152(1): 173-181. DOI:10.1007/s10549-015-3456-6.
- [39] Huang NS, Chen XX, Wei WJ, et al. Association between breast cancer and thyroid cancer: a study based on 13 978 patients with breast cancer [J]. Cancer Med, 2018, 7(12): 6393-6400. DOI: 10.1002/cam4.1856.
- [40] Nielsen SM, White MG, Hong S, et al. The breast-thyroid cancer link: a systematic review and meta-analysis [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2016, 25(2): 231-238. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0833.
- [41] Garofola C, Jamal Z, Gross GP. Cowden disease [M/OL]. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023 [2023-03-27]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525984/>.
- [42] Granja F, Morari J, Morari EC, et al. Proline homozygosity in codon 72 of p53 is a factor of susceptibility for thyroid cancer [J]. Cancer Lett, 2004, 210(2): 151-157. DOI: 10.1016/j.canlet.2004.01.016.
- [43] Duffy MJ, Synnott NC, Crown J. Mutant p53 in breast cancer: potential as a therapeutic target and biomarker [J]. Breast Cancer Res Treat, 2018, 170(2): 213-219. DOI:10.1007/s10549-018-4753-7.
- [44] Dong W, Zhang H, Li J, et al. Estrogen induces metastatic potential of papillary thyroid cancer cells through estrogen receptor  $\alpha$  and  $\beta$  [J]. Int J Endocrinol, 2013, 2013: 941568. DOI: 10.1155/2013/941568.
- [45] Rajoria S, Suriano R, Shanmugam A, et al. Metastatic phenotype is regulated by estrogen in thyroid cells [J]. Thyroid, 2010, 20(1): 33-41. DOI:10.1089/thy.2009.0296.
- [46] Zara-Lopes T, Gimenez-Martins AP, Nascimento-Filho CH, et al. Role of MTHFR C677T and MTR A2756G polymorphisms in thyroid and breast cancer development [J]. Genet Mol Res, 2016, 15(2): gmr8222. DOI:10.4238/gmr.15028222.
- [47] Tubiana M, Aurengo A, Averbek D, et al. Recent reports on the effect of low doses of ionizing radiation and its dose-effect relationship [J]. Radiat Environ Biophys, 2006, 44(4): 245-251. DOI: 10.1007/s00411-006-0032-9.
- [48] Krashin E, Piekietko-Witkowska A, Ellis M, et al. Thyroid hormones and cancer: a comprehensive review of preclinical and clinical studies [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2019, 10: 59. DOI:10.3389/fendo.2019.00059.
- [49] Greenspan BS. Radioiodine treatment of well-differentiated thyroid cancer: balancing risks and benefits [J]. J Clin Oncol, 2018, 36(18): 1785-1787. DOI:10.1200/JCO.2018.78.6384.

(收稿日期:2023-06-19)

## · 读者 · 作者 · 编者 ·

### 关于论文写作中的“志谢”

对给予实质性帮助但不符合作者条件的单位或个人可在文后给予志谢,但必须征得志谢人的书面同意。被志谢者包括:(1)对研究提供资助的单位和个人、合作单位;(2)协助完成研究工作和提供便利条件的组织和个人;(3)协助诊断和提出重要建议的人;(4)给予转载和引用权的资料、图片、文献、研究思想和设想的所有者;(5)做出贡献又不能成为作者的人,如提供技术帮助和给予财力、物力支持的人,此时应阐明其支援的性质;(6)其他。不宜将应被志谢人放在作者的位置上,混淆作者和被志谢者的权利和义务。

本刊编辑部