

头颈肿瘤与智慧外科专题 • 指南与共识 •

中国临床肿瘤学会(CSCO) 分化型甲状腺癌诊疗指南 2021

中国临床肿瘤学会指南工作委员会[△]

[关键词] 分化型甲状腺癌; 诊疗; 指南

[中图分类号] R736.1 [文献标志码] A doi: 10.3969/j.issn.1674-0904.2021.12.013

引文格式: Guidelines Working Committee of Chinese Society of Clinical Oncology. Guidelines of Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) Differentiated Thyroid Cancer [J]. J Cancer Control Treat, 2021, 34(12) : 1164 - 1201. [中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO) 分化型甲状腺癌诊疗指南 2021 [J]. 肿瘤预防与治疗, 2021, 34(12) : 1164 - 1201.]

前言

基于循证医学证据、兼顾诊疗产品的可及性、吸收精准医学新进展, 制定中国常见癌症的诊断和治疗指南, 是中国临床肿瘤学会(CSCO) 的基本任务之一。近年来, 临床诊疗指南的制定出现新的趋向, 即基于诊疗资源的可及性, 这尤其适合发展中或地区差异性显著的国家 and 地区。中国是幅员辽阔, 地区经济和学术发展不平衡的发展中国家, CSCO 指南需要兼顾地区发展差异、药物和诊疗手段的可及性以及肿瘤治疗的社会价值三个方面。因此, CSCO 指南的制定, 要求每一个临床问题的诊疗意见, 需根据循证医学证据和专家共识度形成证据类别, 同时

结合产品的可及性和效价比形成推荐等级。证据类别高、可及性好的方案, 作为 I 级推荐; 证据类别较高、专家共识度稍低, 或可及性较差的方案, 作为 II 级推荐; 临床实用, 但证据类别不高的, 作为 III 级推荐。CSCO 指南主要基于国内外临床研究成果和 CSCO 专家意见, 确定推荐等级, 便于大家在临床实践中参考使用。CSCO 指南工作委员会相信, 基于证据、兼顾可及、结合意见的指南, 更适合我国的临床实际。我们期待得到大家宝贵的反馈意见, 并将在更新时认真考虑、积极采纳合理建议, 保持 CSCO 指南的科学性、公正性和时效性。

中国临床肿瘤学会指南工作委员会

CSCO 诊疗指南证据类别

证据特征			CSCO 专家共识度
类别	水平	来源	
1A	高	严谨的 Meta 分析、大型随机对照临床研究	一致共识(支持意见 ≥ 80%)
1B	高	严谨的 Meta 分析、大型随机对照临床研究	基本一致共识, 但争议小(支持意见 60% ~ 80%)
2A	稍低	一般质量的 Meta 分析、小型随机对照研究、设计良好的大型回顾性研究、病例一对照研究	一致共识(支持意见 ≥ 80%)
2B	稍低	一般质量的 Meta 分析、小型随机对照研究、设计良好的大型回顾性研究、病例一对照研究	基本一致共识, 但争议小(支持意见 60% ~ 80%)
3	低	非对照的单臂临床研究、病例报告、专家观点	无共识, 且争议大(支持意见 < 60%)

[通讯作者] [△] 黄慧强, E-mail: huanghq_sysucc@163.com; 林岩松, E-mail: linyansong1968@163.com; 陈立波, E-mail: libochen888@hotmail.com
来源 《中国临床肿瘤学会(CSCO) 分化型甲状腺癌诊疗指南 2021》(ISBN: 9787117318679) 人民卫生出版社; 本刊已获授权。

CSCO 诊疗指南推荐等级

推荐等级	标准
I 级推荐	1A 类证据和部分 2A 类证据 CSCO 指南将 1A 类证据,和部分专家共识度高且在中国可及性好的 2A 类证据作为 I 级推荐。具体为: 适应症明确可及性好,肿瘤治疗价值稳定,纳入国家医保目录的诊治措施
II 级推荐	1B 类证据和部分 2A 类证据 CSCO 指南将 1B 类证据,和部分在中国可及性欠佳,但专家共识度较高的 2A 类证据,作为 II 级推荐。具体为: ,国内外随机对照研究,提供高级版别证据,但可及性差或效价比不高; 对于临床获益明显但价格较贵的措施,考虑患者可能获益,也可作为 II 级推荐
III 级推荐	2B 类证据和 3 类证据 对于某些临床上习惯使用、或者探索价值的诊治手段,虽然循证医学证据相对不足,但是专家组意见认为可以接受的,可以作为 III 级推荐

甲状腺癌是最为常见的一种内分泌恶性肿瘤,近三十年来,甲状腺癌发病率在包括我国在内的全球多个国家和地区呈现持续快速上涨的态势^[1],2020 年全球新发甲状腺癌病例数约为 58 万例,发病率在所有癌症中列第 11 位^[2],预计 2030 年前后甲状腺癌将成为发病率位列第四的常见癌症。其中,构成比高达 95% 的甲状腺癌为分化型甲状腺癌(differentiated thyroid cancer, DTC),主要包括甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC),甲状腺滤泡癌(follicular thyroid carcinoma, FTC)和嗜酸细胞癌(Hürthle cell carcinoma, HCC),其临床处置涉及超声医学、病理学、外科学、核医学、内分泌学、肿瘤学、放射治疗学、介入医学和检验医学等众多学科,具有鲜明的多学科诊疗特点。为推动甲状腺癌临床处置的规范化,中国临床肿瘤学会甲状腺癌专家委员会充分遵循多学科协作和规范化诊疗原则,

积极参考国内外高质量文献并结合我国实际国情,在前期编写并修订的《持续/复发/转移性分化型甲状腺癌诊疗指南》基础上做了适度外延,组织撰写了第一版专注于分化型甲状腺癌诊断和治疗的多学科指南。

1 实验室诊断及生化疗效评价

DTC 相关实验室诊断指标主要包括促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)、甲状腺球蛋白(thyroglobulin, Tg)和甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibodies, TgAb)等。Tg 是 DTC 诊断、疗效评价和预后判断的重要血清学标志物。TgAb 可干扰 Tg 的测定从而影响 Tg 的结果解读,因此必须与 Tg 同时检测。TSH 检测是 DTC 患者术后随访处置的重要血清学指标,应根据不同疾病复发风险和 TSH 抑制风险制定不同的 TSH 目标范围。

指标	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
血清 TSH	评价甲状腺结节功能、指导 DTC 术前及术后甲状腺激素用量 ^a (1A 类)		
血清 Tg	DTC 术后监测疾病、评估疗效 ^{b,c,d,e,f} (1A 类)		
穿刺洗脱液 Tg		颈部淋巴结转移诊断 ^g (2A 类)	
尿碘			评估体内碘池水平 ^h (3 类)

【注释】

a. TSH 测定应该是每一个甲状腺结节患者应做的检查,并依据结果制订下一步计划^[3]。甲状腺恶性结节 TSH 水平较良性结节高,一项 Meta 分析显示甲状腺恶性与良性结节 TSH 的比值为 1.44^[4],血清 TSH 每升高 1 mU/L, DTC 发生风险增加 14%, PTC 发生风险增加 22%^[5]。巴西一项前瞻性研究利用 ROC 曲线预测恶性甲状腺结节的 TSH 截断值为 2.26 μU/mL^[6]。DTC 术后会根据复发风险和 TSH 抑制风险合理制定患者 TSH 控制范围,调整甲状腺激素用量^[3]。

b. Tg 是甲状腺产生的特异性蛋白,分化良好的 DTC 保留合成 Tg 的能力,甲状腺全切术后测定 Tg 有助于预测疾病持续和复发、动态风险评估分层^[3],疗效评估和预测放射性碘抵抗^[7,8]; Tg 对于甲状腺结节良恶性判别无特殊意义,甲状腺的炎症、损伤会导致 Tg 浓度升高;术前血清 Tg 浓度诊断 DTC 价值有限,但术前 Tg 和 TgAb 检测,为术后 Tg 和 TgAb 评估提供基线参考^[9]。Tg 的半衰期为 1~3 d,因此,需在甲状腺全切术后 3~4 周, Tg 降到最低点检测^[10]。由于受到残余甲状腺组织、血清 TSH 及 TgAb 水平等因素的影响,目前尚无明确的首次¹³¹I 治疗前刺激 Tg(preablative stimulated tg, ps-Tg) 界值点预测远处转

移,部分研究划定 ps-Tg 预测成人远处转移的最佳界值为 52.75 ng/mL^[11],儿童为 156 ng/mL^[12],ps-Tg > 26.75 ng/mL 对治疗后出现结构反应不全(structural incomplete response, SIR) 病灶具有较好的预测价值^[13]。通过术后¹³¹I 治疗前 Tg 的动态监测有助于识别远处转移与大量残余甲状腺组织^[14]。在生化疗效评价上,可对比治疗前后 TSH 基线水平齐同条件下的 Tg 水平变化率($\Delta Tg\% = \frac{\text{治疗前 Tg} - \text{治疗后 Tg}}{\text{治疗前 Tg}} \times 100\%$)来进行生化疗效评价。建议定义:生化缓解, $\Delta Tg\% \geq 25.0\%$;生化稳定: $-25.0\% \leq \Delta Tg\% < 25.0\%$;生化进展, $\Delta Tg\% < -25.0\%$ 。

c. 每次检测 Tg 时均应定量检测 TgAb。TgAb 的存在会降低化学发光免疫分析方法检测血清 Tg 的测定值,从而影响通过 Tg 评估病情的准确性,故须同时监测 Tg 和 TgAb 水平的变化,并动态分析。TgAb 的中位清除时间约 3 年,对治疗后 TgAb 持续不降或下降后再次升高者,应进行相关影像学检查^[15]。推荐同一医院同一检测方法进行 Tg 和 TgAb 的测定^[16]。如不同的实验室,使用的检测方法相同,Tg 和 TgAb 的差异也是可以接受的。

d. 依据 TgAb 的使用目的,TgAb 阳性的判断标准有两个,即参考区间和检测限/分析灵敏度。用于诊断自身免疫性甲状腺疾病时,TgAb 阴性的判断标准为低于参考区间;而用于分析 TgAb 是否干扰 Tg 测定时,TgAb 阴性的判断标准为低于检测限/分析灵敏度^[17,18],因为高于检测限/分析灵敏度说明存在 TgAb,即 TgAb 不为 0,因此,TgAb 结果在检测限/分析灵敏度和参考区间之间时,需要谨慎解读 Tg 结果,需结合超声、CT,¹³¹I 全身显像等影像学检查结果。

e. Tg 测量除受 TgAb 干扰影响外,还受下列一些因素影响:①异嗜性抗体能与多种免疫球蛋白的片段结合,从而可对 Tg 的检测产生干扰^[19];②“钩状效应”,即“HOOK 效应”,当血清 Tg 浓度远高于测定范围上限时,过量 Tg 分别和固相抗体及标记抗体结合,而不再形成夹心复合物,表现为测定值正常或偏低,甚至出现假阴性^[20];③Tg 分子表面有 40 多个抗原决定簇,当所使用的检测抗体未能识别此类肿瘤 Tg 的抗原表位或血液中的 Tg 分子缺乏常有的抗原表位时,可能导致假阴性^[21];④如果 DTC 细胞分化差,不能合成 Tg 或产生的 Tg 有缺陷,也使血清 Tg 降低或无法被测出^[22]。

f. Tg 测定受前面各种因素影响,判断病情变化不能只依赖于 Tg,需结合影像学检查判读病情变化。动态风险评估体系中,在全甲状腺切除后,无 TgAb 干扰下,影像学阴性时 TSH 抑制状态下 Tg 检测 < 0.2 ng/mL 或刺激状态下 Tg < 1 ng/mL,属于反应良好;当无明确病灶而抑制状态下 Tg > 1 ng/mL 或刺激状态下 Tg > 10 ng/mL 或 TgAb 一直存在或者持续升高时列为生化反应不全,如果存在影像或临床证实的结构异常,则不管 Tg 和 TgAb 水平,判断为结构反应不全(附录表 3)^[3]。

g. 颈部淋巴结是 DTC 常见的转移部位,细针穿刺洗脱液中 Tg 值测定(needle washout after fine-needle aspiration, FNA-Tg)可辅助判断淋巴结转移。研究显示 FNA 联合 FNA-Tg 检测较单独 FNA 高,但 Tg 洗脱液检测也可能会出现少数假阳性,尤其是当甲状腺仍存在的情况下检测中央区淋巴结时^[23]。欧洲^[24]和法国甲状腺内分泌研究组^[25]对 DTC 术后淋巴结 FNA-Tg 的建议诊断阳性值:Tg < 1 ng/FNA 为正常;Tg 为 1 ~ 10 ng/FNA,需要同细胞学检查对比;Tg > 10 ng/FNA,提示淋巴结转移。也有研究将 FNA-Tg 检测与血清 Tg 检测结合,FNA-Tg 与血清 Tg 比值 > 1 判断为阳性^[26]。

h. 进入人体内的碘主要从尿中排出,尿碘约占总排出碘的 90%^[27],故正常情况下尿碘基本上反映碘的摄入量;低碘饮食(饮食碘摄入量 < 50 μg/d)可增加摄碘转移灶中的¹³¹I 摄取量和半衰期^[28],但远期治疗获益尚无明确证据。含碘制剂和药物中的稳定性碘可增加体内碘负荷,在¹³¹I 治疗前应避免使用;已使用的,应停用并间隔相应时间;检测尿碘或尿碘肌酐比及血清碘可辅助判断碘负荷状态^[29]。当尿碘水平 < 200 μg/L 时行¹³¹I 治疗并不影响患者达到反应良好(excellent response, ER),而尿碘水平 ≥ 200 μg/L 时患者需谨慎行¹³¹I 治疗^[30]。

2 病理诊断

病理检查方法主要包括手术前或复发性肿瘤/淋巴结超声引导下 FNA(ultrasounic guided-FNA, UG-FNA)、粗针穿刺、术中快速冰冻切片诊断和术后常规病理,以及分子病理检查。病理是诊断的金标准,在甲状腺癌术前评估、复发风险分层、指导临床诊疗过程中发挥重要作用。FNA 细胞学辅助以细胞蜡块和免疫细胞化学方法、粗针穿刺辅助以免疫组织化学染色,有助于术前明确肿瘤性质,以为后续诊疗提供判定依据(如恶性淋巴瘤不推荐手术治

疗)。如有明确的 FNA 细胞病理学报告作为依据,术中快速冰冻切片诊断建议用于淋巴结转移、手术切缘、甲状旁腺的判定。术后病理检查包括大体检查、HE 切片形态学观察、电镜观察、免疫组织化学检查和分子病理检测等方面,从而明确病变性质、肿瘤组织学类型及亚型、肿瘤大小、侵及范围、腺内播散、手术切缘、脉管侵犯、神经侵犯、淋巴结转移数和总数、TNM 分期。分子检测结果有助于肿瘤良恶性鉴别、肿瘤复发风险分层,并为 DTC 靶向治疗提供分子依据。

阶段	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
术前	超声引导下甲状腺细针穿刺细胞学检查 ^a (1A 类)	分子检测 ^{b,c,d} (2A 类)	细胞免疫化学 ^e (2B 类) 分子检测 ^b (3 类) 免疫组织化学检查 ^e (3 类) 粗针穿刺组织学检查 ^f (3 类)
术中	快速冰冻病理检查 ^g (1B 类)		手术标本细胞印片细胞学检查 ^h
术后	常规病理检查 ^{i,j,k,l} (1A 类)	免疫组织化学检查 ^b 和分子检测 ^{m,n,o,p} (2A 类)	

【注释】

a. UG-FNA 适用于首诊可疑恶性的甲状腺结节,考虑复发、转移性甲状腺癌的确诊^[31,32]。

b. 术前 UG-FNA 细胞学检测中的分子检测为 2A 类证据^[33]。包括某些特定的基因变异(如 *BRAF*^{V600E}、*RET/PTC*、*RAS*、*PAX8/PPAR γ* 等)、多基因检测(如基因表达谱分类 GEC)或者单一的基因突变检测^[34-36],建议对 FNA 的 Bethesda III 级(AUS/FLUS,意义不明确的细胞非典型病变/意义不明确的滤泡性病变)以及 Bethesda IV 级(FN/SFN,滤泡性肿瘤或可疑滤泡性肿瘤)进行分子检测(2A 类)^[34,37,38]。分子检测结果需要结合个体的临床、影像学以及 FNA 细胞学结果进行解读。如果分子检测未做或标本量不足,建议重复 FNA。

c. 既往研究认为分子检测对 FNA 标本的 Hürthle 细胞肿瘤的诊断价值有限^[39-41]。近年来研究发现 Afirma Genomic Sequencing Classifier 以及 ThyroSeq v3 Genomic Classifier 两种检测方法对 HCC 的诊断敏感性分别为 88.9% 和 92.9%^[42,43]。

d. FNA 难以诊断 FTC 和 HCC,因其诊断标准为明确血管或包膜浸润。15%~40%“滤泡性肿瘤”或“可疑滤泡性肿瘤”的病变为恶性,其恶性风险因机构、细胞病理医师、是否除外乳头状核为特点的非侵袭性滤泡型甲状腺肿瘤(noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features, NIFTP)而不同^[44]。重复 FNA 无法解决这一诊断难题。但分子检测可能有助于滤泡腺癌的诊断^[45]。

e. 细胞免疫化学方法利用细胞涂片或细胞蜡块进行免疫化学染色,免疫组织化学方法及组织蜡块进行免疫化学染色。两者均可用于肿瘤组织来源、病变性质的诊断与辅助诊断。其中 TTF-1、PAX-8、TG 为甲状腺滤泡上皮细胞标志物。降钙素(calcitonin, Ctn)、神经内分泌标志物(如突触素、嗜铬素等)可用于 C 细胞起源肿瘤(如髓样癌)的鉴别诊断。CD34 为血管标记, D2-40 为淋巴管标志物,可用于肿瘤脉管浸润的辅助诊断,在滤泡性肿瘤的判定中尤为重要^[33]。

f. 术前粗针穿刺病理检查用于细胞学诊断为 Bethesda V 类或 VI 类、考虑恶性淋巴瘤、转移性癌或者不能明确分类、需免疫组织化学方法辅助诊断的病变。

g. 术中快速冰冻检查推荐应用于淋巴结转移的判定、甲状旁腺的判定。术中快速冰冻在滤泡性肿瘤诊断与鉴别诊断中作用有限。

h. 手术标本细胞印片细胞学检查有助于判定甲状腺乳头状癌细胞核特点,在与髓样癌、滤泡性肿瘤的鉴别诊断中具有重要意义。

i. 术后常规病理检查包括大体检查、HE 切片形态学观察。其中大体检查应包括以下内容:标本类型、肿瘤部位、肿瘤大小、大体形态、肿瘤与毗邻组织结构的关系、淋巴结检出数目、大小和分组。光镜检查应包括以下内容:组织学类型(参照 2017 年新版 WHO 甲状腺肿瘤分类)、肿瘤大小、侵及范围、腺内播散、切缘、淋巴管、血管侵犯、神经侵犯、淋巴结转移数和总数、TNM 分期。

j. 根据 2017 年 WHO 甲状腺肿瘤分类^[46],DTC 主要包括 PTC、FTC 和 HCC,共占甲状腺癌的 94%。PTC 是指甲状腺滤泡上皮细胞起源、具有特征性 PTC 细胞核特征的恶性上皮性肿瘤。根据组织学特征,2017 版 WHO 将 PTC 分为 14 个亚型,侵袭性形态特征、甲状腺外浸润和淋巴结转移等提示肿瘤复发风险高。高细胞亚型、鞋钉(hobnail)型、柱状细胞亚型和实性型为高侵袭性 PTC,基因型相对复杂。甲状腺 FTC 定义为甲状腺滤泡上皮细胞起源、缺乏 PTC 细胞核特征的恶性肿瘤,大约占甲状腺癌 10%,5 年生存率近 88%,10 年生存率为 78%。通常具有包膜浸润性生长。诊断 FTC 须判定包膜和/或血管浸润,可分为以下三类:①微小浸润型(仅包膜浸润);②包裹性血管浸润型;③弥漫浸润型。HCC 多呈实性梁状结构,滤泡结构罕见,可见灶性小细胞,可由纤维结缔组织分割为巢团状或簇状,肿瘤含少量间质,可形成假乳头结构。不具有 PTC 细胞核特点。嗜酸细胞肿瘤良恶性诊断标准与 FTC 相同。HCC 不同于 FTC 的特异性表现是可发生颈部淋巴结转移,亦可侵犯静脉经血道转移至肝、肺和其他远处器官。因 HCC 较易出现碘抵抗,临床治疗方案较 PTC 和 FTC 局限。微小浸润性 HCC 总体生存率约 85%,弥漫浸润型约 10%,伴有低分化组织学特征者预后更差。小部分 HCC 转化成间变性癌,可发生在复发性 HCC,也可发生在具有 HCC 的背景病变中^[47]。

k. 对形态学为 PTC 的病例,在可能的情况下进一步报告可能提示不良预后的组织学亚型,如高细胞亚型、柱状细胞亚型、

实体型及鞋钉亚型等;如所含对应肿瘤成分达不到某一亚型的诊断标准,应注明提示不良预后的组织学亚型所占比例。对形态学为 FTC 的病例,需评估血管内癌栓数量。对于淋巴结转移,应评估最大病灶大小、是否微小转移、转移淋巴结被膜外是否有侵犯。

l. 儿童起源于甲状腺滤泡上皮细胞的分化型甲状腺癌组织学类型略少于成人^[48]。具体组织学分型和病理学分型的镜下表现与成人甲状腺癌并无不同。最新流行病学调查显示,PTC 及其亚型约占儿童甲状腺癌 80% 以上,其次是 FTC(10%)和甲状腺髓样癌。在 PTC 中最常见的是经典型(48%)、弥漫硬化型(16%)和滤泡亚型(15%)。儿童甲状腺癌中约 37% 为高危型 PTC。低危型 PTC 包括经典型、滤泡亚型和包裹型三个亚型。高危型 PTC 包括高细胞型、弥漫硬化型、实体型三个亚型^[48-51]。HCC 约占 DTC 的 5.8%。发病年龄趋向更为年幼患者,最小 7 岁。儿童型 HCC 预后与其他类型无差异^[52]。

m. 在 DTC 中,RAS 的突变率仅次于 BRAF。RAS 突变在 FTC 中最为常见,其次是滤泡型 PTC,在经典型 PTC 突变率则较低^[53]。RAS 突变和 BRAF 突变通常是互斥的。中国人群的 PTC 中 RAS 突变率仅为 2.8%,这远低于西方国家,其中 NRAS 的突变最为常见^[54]。对于 FTC,亚洲人群的 RAS 突变率略高于西方国家(34% vs 27%);而一项国内研究发现 FTC 中 RAS 突变率约为 16%^[53]。RAS 基因突变既可以发生在恶性结节中,也可以发生在良性病变中^[53, 55],单独采用 RAS 用于甲状腺结节的良恶性的鉴别诊断以及评估预后存在局限性^[56]。

n. TERT 启动子突变与肿瘤高侵袭性密切相关^[57-59]。在 FNA 标本中联合检测 BRAF、RAS、TERT 启动子等基因变异情况有助于提高确诊率^[55];同样,在手术标本中联合检测 BRAF、RAS、TERT 启动子等有助于评估和预测甲状腺癌的生物行为^[58]。

o. RET 基因融合是 PTC 中最常见的重排变异^[54, 60],在中国人群中发生率约 8.5%;已发现十几种 RET 基因重排类型,最常见两种类型是 RET/PTC1(CCDC6)和 RET/PTC3(ELE1/ARA70/NCOA4)^[61]。对 RET 重排好发于儿童及放射相关 PTC 的观点仍存在争议^[62]。需要注意的是,RET 融合可以发生于腺瘤、桥本甲状腺炎等其他良性甲状腺病变中^[63]。其他 RTKs 的基因变异有 NTRK3(2.5%)、NTRK1(0.8%)、ALK(0.3%)^[54]。NTRK 和 ALK 的变异相对少见,其诊断价值以及临床相关性尚待进一步的研究^[64, 65]。PPAR γ 基因重排主要发生于滤泡性病变,重排类型常见为 PAX8/PPAR γ ,其次是 CREB3L2/PPAR γ ;在 FTC 中发生率最高,在滤泡型 PTC 中也可检测到^[66, 67];此外也会出现在滤泡性腺瘤、恶性潜能未定的滤泡性肿瘤中,既往研究发现该变异与肿瘤侵袭性及预后无关^[66]。

p. 对于晚期的、侵袭性的、危及生命的肿瘤(不能切除的复发性/持续性病变、软组织、骨以及中枢神经系统转移),推荐行基因组检测有指导意义的基因突变(ALK、NTRK、RET 基因融合)、DNA 错配修复(deficiency of Mismatch repair, dMMR)、微卫星不稳定(microsatellite instability, MSI)以及肿瘤突变负荷(tumor mutation burden, TMB)。

表 2-1 术前甲状腺细针穿刺细胞学 Bethesda 诊断系统及临床处理规范^[31, 32]

Bethesda 分类		临床处理规范 ^a		
I	UD/UNS	囊性	结合超声所见,重新穿刺可疑部位	
		实性	超声引导下重新 FNA,马上评估满意样本(推荐) 如重新 FNA 仍为非诊断性 FNAs,考虑手术	
II	Benign	根据 ATA 和/或 TI-RADS 指南监测结节		
III	AUS/FLUS	再次 FNA 和/或考虑分子检测 (2A 类) ^b 或甲状腺腺叶切除	分子诊断提示良性	积极监测
			分子诊断未做或结果未知	积极监测或考虑叶切除明确诊断/治疗
IV	FN/SFN	甲状腺腺叶切除或考虑分子标志物检测(2A 类) ^b	分子诊断结果提示恶性	考虑叶切除或全切明确诊断/治疗
			分子诊断未做或结果未知	
			分子诊断提示良性	积极监测或考虑叶切除明确诊断/治疗
V	SM	如可疑 PTC,建议甲状腺近全切或腺叶切除 ^{c,d} ,考虑对可疑颈部淋巴结行 FNA ^e		
VI	Malignant	如为 PTC,建议甲状腺全切或腺叶切除 ^{c,d} ,考虑对可疑颈部淋巴结行 FNA ^e 甲状腺淋巴瘤(详见 B 细胞淋巴瘤 NCCN 指南) ^[68]		

注: UD/UNS,标本无法诊断或标本不满意(nondiagnostic or unsatisfactory); Benign,良性。AUS/FLUS,意义不明确的细胞非典型病变/意义不明确的滤泡性病变(atypia of undetermined significance or follicular lesion of undetermined significance); FN/SFN,滤泡性肿瘤或可疑滤泡性肿瘤(follicular neoplasm/suspicious for a follicular neoplasia); SM,可疑恶性肿瘤(suspicious for malignancy); Malignant,恶性。

【注释】

a. 临床处理规范需结合其他检查(如临床表现、超声特点等)

- b. 分子诊断对嗜酸细胞肿瘤作用有限^[33]
- c. 有研究推荐使用分子检测辅助评估甲状腺手术类型(腺叶切除 vs. 全切)
- d. 如细胞学诊断为“可疑转移癌”或“恶性(转移癌)”,本规范不适用
- e. 如细胞学为阴性,淋巴结 FNA-Tg 检查有助于诊断淋巴结转移^[33]

3 影像诊断和影像学疗效评价

超声、CT、MRI、¹³¹I 扫描、¹⁸F-FDG PET 等影像学技术对 DTC 的诊断、治疗方式的选择、疗效评价、随访监测等具有重要作用。在不同疾病阶段宜合理选择:对于初治患者,超声是最常用的影像诊断手段,CT、MRI 等是重要的辅助手段;对于持续/复发/转移患者,多种影像学手段相互结合则可以更全面准确地评估病情。

初治及复发转移的 DTC 患者经过手术治疗、各

种局部或全身治疗后,均应对其疗效进行评价,以指导进一步诊治或随访策略的制订。疗效评价应结合血清学(详见生化疗效评价)及影像学结果进行动态分析。基于测量 CT、MRI 等形态影像所示病灶大小改变的实体肿瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)已被广为接受,而基于 PET 影像的功能性肿瘤体积及其他功能参数的实体肿瘤 PET 疗效评价标准(PET response criteria in solid tumors, PERCIST)正逐渐应用到临床实践中。

3.1 影像诊断

目的	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
局部病灶 诊断	初发 超声 ^{a,b,c,d,e,f,g,h} (1A 类)	CT ^{a,i,j,k} (2A 类)	MRI ^{a,k} (3 类) 超声造影 ^l (2B 类) 弹性成像 ^l (2B 类)
	复发/转移 CT 和 MRI ^{m,n,o} (2A 类证据) 超声 ^p (2A 类)	¹³¹ I-WBS SPECT/CT ^q (2A 类) ¹⁸ F-FDG PET/CT ^r (2A 类)	MRI ^p (2B 类)
远处转移 病灶诊断	¹³¹ I-WBS SPECT/CT ^q (2A 类) CT ^s (2A 类) MRI ^t (2A 类)	¹⁸ F-FDG PET/CT ^r (2A 类)	^{99m} Tc-MDP 骨显像 ^l (2B 类) 超声 ^u (3 类)

【注释】

a. 超声是筛查甲状腺结节的首选影像学手段^[69,70]。甲状腺癌发病的高危人群^[71](如有童年期头颈部放射线照射史或放射性接触史、全身放射治疗史)需要尽早进行甲状腺超声筛查;具有甲状腺癌家族史的人群既不推荐也不反对;其他人群不推荐。颈部 CT、MRI 亦不推荐用于人群筛查。

b. 超声是对甲状腺结节进行风险评估的首要影像学手段^[3,69,70]。所有可疑或明确的甲状腺结节均需行包括甲状腺和淋巴结在内的颈部超声检查,并做出恶性风险评估。常规超声检查可确定甲状腺结节单发或多发、结节的大小、位置、和周围组织器官关系、形态特征、血供状况,通过以上特征评估结节恶性风险^[3,70]。典型良性结节表现为囊性、“蜂巢”征、无回声内部或附壁的点状强回声、“白色骑士”征、亚急性炎性结节,恶性风险低于 1%~3%。典型恶性结节多表现为实性、低/极低回声(包括囊实性结节的实性部分)、纵横比>1、形态不规则、微钙化、被膜外侵犯(包括存在颈部可疑转移淋巴结)、血流信号杂乱,高风险结节往往具备三个或以上特征,其恶性风险为 70%~90%。其余实性或囊实性结节不具备以上所有特征则归类为中低风险,其恶性风险为 5%~20%(图 3-1)^[3,70,72]。

c. FNA 利用细针(23~27G)对甲状腺结节进行穿刺,获取细胞成分,通过细胞学及基因手段对目标病灶性质进行判断。目前大多数中心采用 UG-FNA,诊断准确率 95%~97%^[73]。UG-FNA 有利于对重要组织结构的保护及判断穿刺后有无血肿等其他并发症,推荐作为进一步确定甲状腺结节良恶性的诊断方法^[3]。

d. UG-FNA 的适应证^[69,70,74,75]:直径>1 cm 的高风险结节;直径超过 1.5~2.0 cm 的中低风险结节;直径≤1 cm 的甲状腺结节,不推荐常规行穿刺活检。若存在以下情况之一,可考虑行 FNA:超声提示甲状腺结节有高危征象(可疑被膜侵犯、累及气管或喉返神经、存在淋巴结转移或远处脏器转移);童年期有颈部放射线照射史或辐射污染接触史;有甲状腺癌家族史;¹⁸F-FDG 显像阳性。原则上所有手术患者均需在治疗前获得 FNA 明确结果。对于结节细胞学不确定的患者,如果超声评估为高风险,建议再次 FNA,如果结果仍为不确定,则按照高风险结节处置^[72]。

e. DTC 可侵犯甲状腺被膜、颈部软组织及颈部其他器官,包括颈部肌肉脂肪组织、颈部血管、气管、食管等,超声需评估受侵犯范围及程度。甲状腺周围组织脏器受侵/转移表现:病灶与颈部软组织分界模糊,多为实性结节,部分血流信号增多^[76];静脉瘤栓,彩超内部可见动脉血流信号(图 3-2)。

f. 儿童与青少年甲状腺癌与成人甲状腺癌的超声表现类似,但也存在一些差异,主要表现:径线大,直径 > 4 cm 结节比例高于成人,直径 < 1 cm 结节比例明显低于成人;纵横比大于 1 是一个罕见的特征;囊实性结节的恶性率高于成人^[77];合并微钙化的比例(79.3%~86.4%)高于成人(37.9%~51.5%),特别是弥漫硬化型 PTC 所占比例远高于成人;40%~70% 儿童与青少年甲状腺癌存在颈部异常淋巴结转移^[77]。

g. 一旦发现可疑恶性甲状腺结节,均应评估颈部淋巴结。评估方法成人与儿童类似,包括颈部 I~VII 区(AJCC 分区,具体见外科部分),重点为 II~IV 区及 VI 区, VII 区淋巴结由于位置深在,扫查具有一定难度,必要时可以采取低频探头扫查,并结合 CT 或 MRI 扫查结果进行分析判断。阳性表现包括微钙化、囊性改变、强回声、淋巴结变圆、门样结构消失及周边血流等。其中,门样结构消失灵敏度最高(99.5%~100%);微钙化特异度最高(93%~100%);囊性改变特异度高(91%~100%),但灵敏度低(10%~34%);周边血流的灵敏度及特异度均不高^[78]。但是,任何一个单独的特征都不足以诊断淋巴结性质(图 3-2)。

h. 颈部淋巴结 UG-FNA 的适应证^[3,69,70]:具有可疑转移征象的淋巴结,原则上,II 区淋巴结前后径 > 8 mm, III 区和 IV 区淋巴结 ≥ 5 mm,具体选择需结合患者的复发风险、前序治疗、病理类型及血清 Tg 等。测定 FNA-Tg 的含量有助于明确诊断,特别是转移淋巴结完全呈囊性时,细胞学评估难以诊断。细胞学联合 FNA-Tg,可获得比单独应用更好的诊断效能。

i. 颈部 CT 平扫(和/或增强)通常不适用于已知或可疑的甲状腺结节的初次检查,但对于 FNA 确诊的 DTC,则应作为常规影像学检查方法^[79]。

j. CT 鉴别甲状腺癌和良性结节能力有限^[79],但颈部 CT 的优势在于:①有助于确定胸内甲状腺肿或咽后侵犯范围;②可明确局部晚期肿瘤的侵犯程度(如气管、消化道受累、血管受侵或喉返神经侵犯等);③比超声更能有效地确定气管受压程度;④相比 MRI 检查,其呼吸运动伪影少、扫描时间短且分辨率高,能更有效地评估整个颈部的淋巴结转移情况。CT 的扫描范围应从颅底延伸至主动脉弓上纵隔^[75,80],以准确定义疾病下边界,并评估对手术计划有显著影响的解剖变异(如迷走右侧锁骨下动脉)。

k. 没有足够的证据支持 MRI 能够鉴别甲状腺癌和良性结节,除非有证据表明肿瘤局部有周围组织结构侵犯(如气管、食管、肌肉、颈动脉、颈静脉、甲状软骨、喉等)。甲状腺癌在 MRI 上表现为形态不规则或分叶状软组织信号肿块,T1WI 等低信号,T2WI 稍高信号,当病灶内有囊变、钙化、出血时,信号复杂不均;增强后囊壁和瘤结节不均匀强化,呈现“靶眼征”^[81]。对于局部组织结构侵犯的评价,MRI 增强具有良好的组织对比度,因此具有优势。食管或血管被肿块包绕 180°以上时要考虑受侵,将环周包绕标准提高到 270°会增加诊断的特异性;若同时发现食管和颈动脉在强化时管壁毛糙或管腔变小是受侵的可靠指征。气管移位及狭窄不是气管受侵的可靠指征,若气管壁呈锯齿状或肿块突入管腔是肯定受侵的征象。食管壁外层的局灶性 T2 信号是食管壁受侵的可疑征象。

l. 超声造影有助于甲状腺结节的良恶性鉴别:良性结节多表现为无增强、环状增强,恶性结节多表现为不均匀低增强^[82,83]。超声造影对诊断“木乃伊”结节具有重要作用,“木乃伊”结节系甲状腺良性结节在自然生长过程中,其囊性成分自然吸收或经过抽吸治疗后,径线缩小,可出现类似微钙化、极低回声、纵横比 > 1,按照标准风险分层,可划分至高风险,超声造影如显示为无增强或仅有细线状/点条状少许增强,则诊断为良性(图 3-3)。超声造影目前不适合儿童及青少年(< 18 岁)。弹性成像对甲状腺癌有一定辅助诊断作用。一般情况下,硬度较高的结节恶性风险高^[84]。但弹性成像存在诸多局限,如操作者依赖、加压、纤维化或钙化导致组织硬度增加,并且目前尚缺乏标准化指标。

m. 颈部 CT 可作为检测 DTC 淋巴结转移的主要成像方式,用于评估超声发现的可疑淋巴结。CT 联合超声对颈部淋巴结转移的诊断能力优于单独超声检查^[85,86]。CT 增强检查能够检测到咽后间隙或上纵隔等超声容易漏诊或不可探及的区域的淋巴结^[85]。CT 平扫和增强检查有助于检测钙化转移性淋巴结^[87]。动脉期扫描和薄层重建可能有助于提高颈部 CT 诊断灵敏度^[88]。

n. 根据 CT 影像学表现,可将颈部淋巴结发生转移的风险分为可疑、不确定及良性三级^[24]。可疑特征包括囊性变、钙化(微小钙化/粗大钙化)、不均匀强化、明显强化(局灶或弥漫);不确定特征包括淋巴结门脂肪消失,淋巴结门血管未强化;良性包括淋巴结门脂肪存在、淋巴结门血管强化。对于属于不确定级别的淋巴结同时结合其大小,可能有助于区分良恶性淋巴结,但这一结论尚需进一步验证^[89]。

o. CT 和/或 MRI 通常不作为首次 DTC 术后的一线检查,在下述情况^[3,32,75]:①病灶未完全切除的持续高危患者;②血清 Tg 或 TgAb 水平升高,特别是超声检查阴性患者;③¹³¹I-WBS SPECT 阴性;④怀疑咽后淋巴结、颈深组淋巴结或胸骨后淋巴结转移时^[13]。其中 MRI 增强诊断 DTC 复发及转移病灶,是超声或 CT 的一种可选或补充的成像方法。MRI 对评估甲状腺癌术后有无复发有一定的价值,甲状腺癌复发 T1WI 表现为低信号,T2WI 表现为高信号,而术后瘢痕则在 T1WI 和 T2WI 均表现为低信号,术后感染和血肿可影响术后瘢痕和复发的鉴别而出现假阳性。转移性淋巴结在 T1WI 表现为与周围肌肉信号强度相近,T2WI 信号较肌肉明显增高,增强呈不均匀强化,由于转移性淋巴结囊变的成分中可能含有胶质、Tg 或出血成分,在 T1 和 T2 均表现为高信号^[90]。由于甲状腺癌的转移灶可能很小,且高达 61% 的淋巴结转移灶直径 < 10 mm^[91],常规 MRI 技术对这种小转移灶的检测灵敏度可能低于 CT。此外,MRI 对钙化转移性淋巴结的检测可能不如 CT 敏感。

p. DTC 术后颈部超声评估的内容包括甲状腺床、颈部淋巴结、皮下组织或/和肌肉、颈内静脉。甲状腺床复发灶超声特点为低回声、边缘不规则、出现微钙化和囊性变、纵横比大于 1、血流信号增加^[3,24]。转移淋巴结和颈内静脉受侵的超声表现同前。软组织复发灶超声特点为实性结节、边缘不规则、血流信号增多^[76]。

q. ^{131}I 全身显像(^{131}I whole body scan, ^{131}I -WBS) 可发现具有摄碘能力的 DTC 复发或转移灶,是确定 ^{131}I 治疗指征及剂量方案的重要依据。对摄碘部位进行 SPECT/CT 显像,可进一步提高病灶定位和定性诊断的准确性,其同机 CT 还可提供其他非摄碘灶的形态影像信息^[92,93]。

DTC 术后诊断剂量 ^{131}I -WBS 可显示残留甲状腺组织摄取以及甲状腺床外异常摄碘灶,辅助评估患者疾病状态,指导诊治决策^[3]。与诊断剂量 ^{131}I -WBS 相比,服 ^{131}I 后的治疗剂量 ^{131}I -WBS(Rx-WBS) 可能会发现 6% ~ 13% 的新病灶^[94]。DTC 治疗后随访中行诊断剂量 ^{131}I -WBS 的指征:①治疗剂量 ^{131}I -WBS 见甲状腺床外有异常摄取;②残甲消融治疗后 ^{131}I -WBS 见较大残留甲状腺组织,可能掩盖其他摄碘能力较弱的病灶,应在治疗后 6 ~ 12 个月行诊断剂量 ^{131}I -WBS;③Tg 水平持续上升或 TgAb 持续阳性甚至逐渐升高;④颈部超声或 CT、MRI 等影像学检查提示存在复发或转移灶,拟了解病灶摄碘功能。

r. 不建议 DTC 患者术前及术后常规及 ^{131}I 治疗前评估行 ^{18}F -FDG PET/CT 扫描^[3]。其临床应用^[3]:血清 Tg 水平持续增高(刺激性 Tg > 10 ng/mL),但 ^{131}I -WBS 阴性, ^{18}F -FDG PET/CT 显像可以协助寻找和定位复发/转移灶; ^{18}F -FDG PET/CT 检查对侵袭性病理表型的 DTC 患者更为敏感,包括低分化癌、高细胞亚型乳头状癌和 Hürthle 细胞癌,尤其是当其他影像学检查有阳性发现或 Tg/TgAb 上升时;作为预测性手段辅助制定手术或放疗等治疗方案。

s. DTC 发生远处转移^[95],可推荐胸部、腹盆腔 CT 平扫及增强检查,一般不推荐 MRI 作为 DTC 肺转移的检查手段。对于其他远处转移如骨转移、皮肤/肌肉软组织转移、肾转移等实体脏器及软组织转移的诊断,MRI 增强或平扫可作为二线检查手段。当怀疑脑脊髓转移、脊柱转移伴脊髓压迫、颅骨转移伴颅脑侵犯时,可以考虑首选使用 MRI 增强诊断 DTC 神经系统转移或转移灶累及神经系统的情况^[96]。

t. 怀疑 DTC 骨转移者可行 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP 骨显像,但其诊断效能高低与转移灶骨代谢活跃程度有关。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP 骨显像诊断效能低于 ^{131}I -WBS 和 ^{18}F -FDG PET^[97]。

u. 超声造影和超声引导下穿刺活检对少见的 DTC 远处转移(如肝、肌肉或其他部位软组织)的诊断可提供帮助^[84,98]。

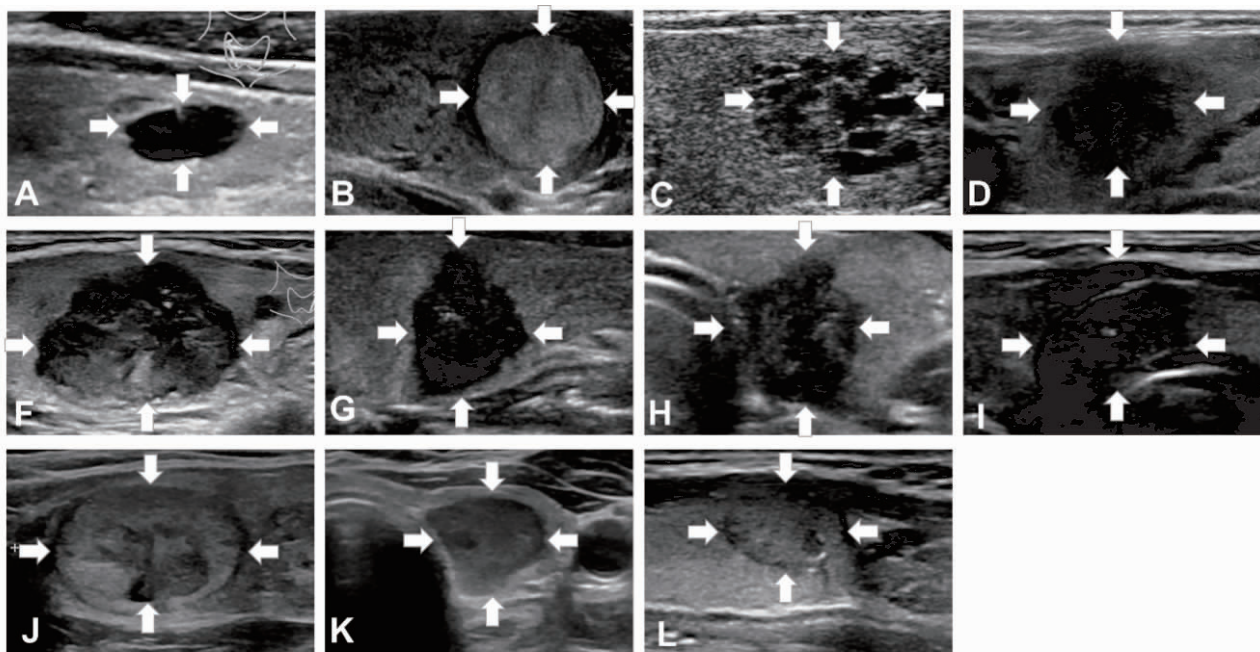


图 3-1

A ~ D 为典型良性结节,表现为囊性(A)、无回声内部或附壁的点状强回声(A)、“白色骑士”征(B)、蜂巢征(C)、亚急性炎性结节(D),恶性风险 < 1% ~ 3%;F ~ I 为典型恶性结节,表现为实性、低/极低回声(包括囊实性结节的实性部分)、纵横比 > 1、形态不规则、微钙化、被膜外侵犯(包括存在颈部可疑转移淋巴结),其恶性风险为 70% ~ 90%;J ~ L 为实性或囊实性结节不具备以上所有特征则归类为中低风险,其恶性风险为 5% ~ 20%。

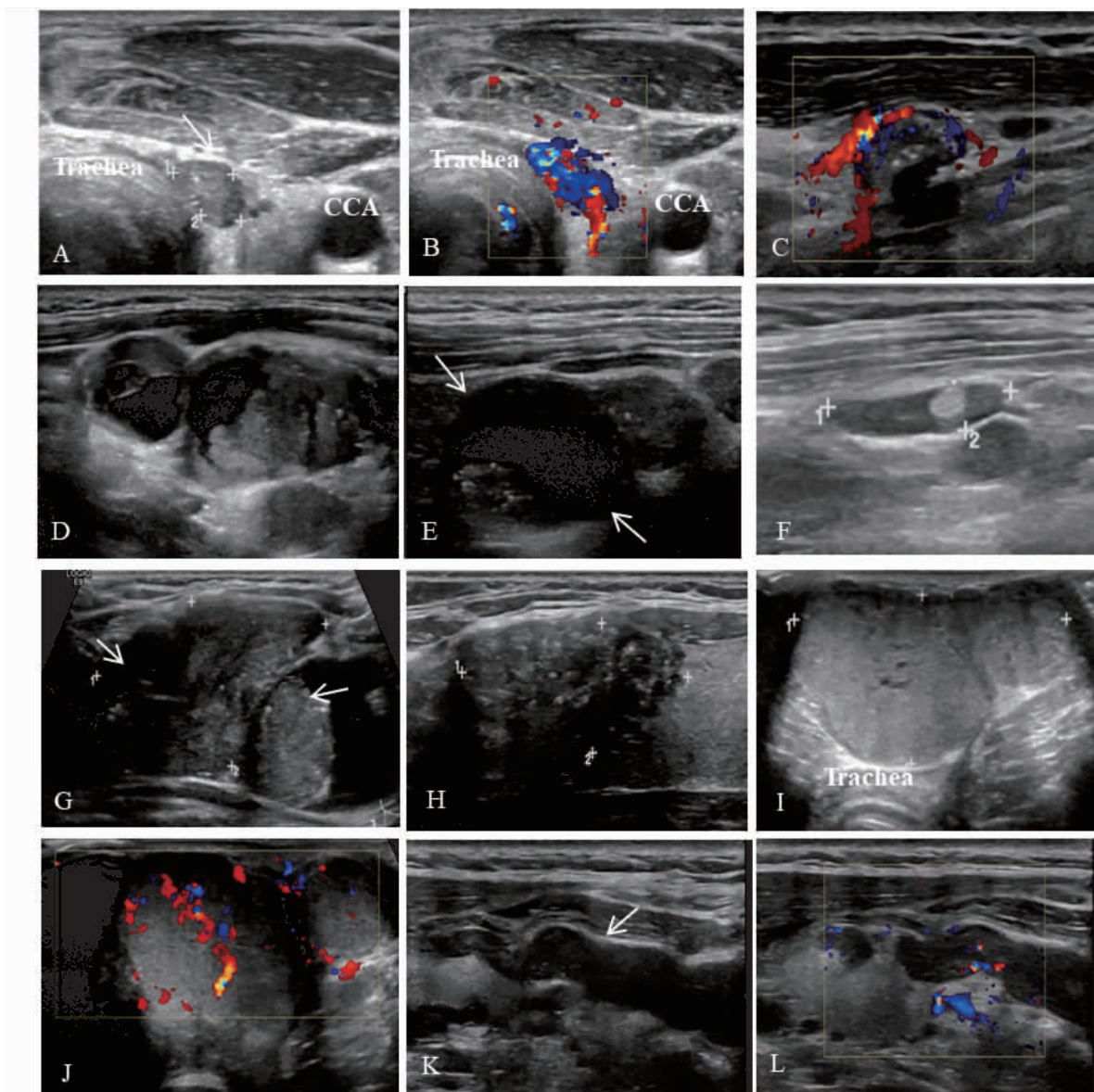


图 3-2 DTC 颈部转移瘤及原发灶主要超声成像特点。

A~G 可疑转移淋巴结: A 淋巴结内见微钙化; B 淋巴结内见弥漫丰富血流信号; C 淋巴结边缘型血流信号; D 淋巴门消失, 淋巴结内可见部分囊性变; E 淋巴结内大部分囊性变, 实性成分见微钙化; F 淋巴结内可见高回声团; G 多个淋巴结融合, 内可见微钙化; H 甲状腺被膜受侵: 原发肿物侵犯甲状腺前方被膜, 导致被膜连续性中断。I~J 甲状腺周围组织脏器转移: I 气管前方实性为主肿物, 形态不规则; J 肿物内可见较丰富血流信号; K~L 静脉瘤栓: K 甲状腺下静脉管腔增宽、内见低回声充填; L 静脉管腔低回声内可见血流信号。(CCA: 颈总动脉; Trachea: 气管)

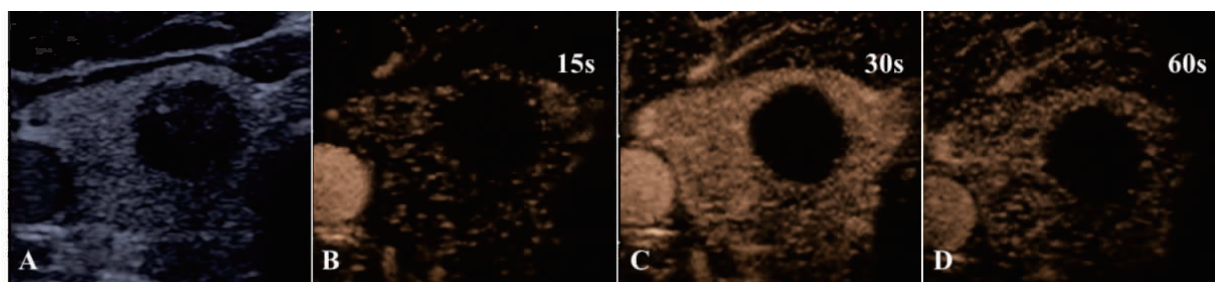


图 3-3 “木乃伊”结节的超声造影表现

A. 二维超声声像图风险评估为高风险结节; B~D. 超声造影始终显示为无增强。

3.2 影像学疗效评价

分层	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
局部可切除病灶	超声 ^a (2A 类) ¹³¹ I-WBS ^b (2A 类)	CT、MRI ^c (2A 类)	
局部不可切除病灶和/或远处转移病灶	CT、MRI ^{c,d} (2A 类) ¹³¹ I-WBS + SPECT/CT ^e (2A 类)		超声 ^f (2B 类) ¹⁸ F-FDG PET/CT ^g (2B 类)

【注释】

a. 甲状腺全切除术后的患者应第 6~12 个月行颈部超声检查评估甲状腺床及颈部淋巴结,之后需结合患者复发风险分层及血清 Tg 水平周期性行颈部超声检查^[3,24,99];甲状腺部分切除术后的患者推荐术后第 6~12 个月行颈部超声检查,之后每 2~3 年定期检查^[100];复发/转移病灶切除的患者应在术后 2~4 周进行超声评估,同时进行了侧方淋巴结清扫的患者宜在术后 4 周进行^[101]。在¹³¹I 治疗后 6 个月进行颈部超声检查,此后定期进行随访,观察病灶的持续性以及有无新发颈部转移病灶等情况^[24,100]。

b. 部分 DTC 患者在接受¹³¹I 治疗后 6~12 个月,可行诊断剂量¹³¹I-WBS 辅助评估疾病状态^[3,102]。¹³¹I-WBS 未见甲状腺床区残留组织显影,且无其他摄碘功能性病灶存在,结合抑制性 Tg < 0.2 ng/mL 或刺激性 Tg < 1.0 ng/mL,其他影像学检查亦无阳性发现,则提示患者达到 ER^[3]。

c. 对于已切除的 DTC 病灶,根据术前病灶分布范围,大小,术后 Tg 水平等选择性进行颈部增强 CT 或 MRI (见 3.1 注释 P) 评估手术疗效;但对于 DTC 不可切除局部复发/转移性病灶及远处转移进行相应治疗后的疗效评估,增强 CT 和/或 MRI 推荐一线检查手段。疗效评价标准参考实体肿瘤的疗效评价标准 1.1 (RECIST Version 1.1)^[103]。

d. 对于 DTC 神经系统转移或转移灶累及神经系统术后的疗效评估,MRI 增强是首选推荐^[104],如,①脑脊髓转移灶治疗后;②脊柱转移伴脊髓压迫/侵犯治疗后;③颅骨转移伴颅脑压迫/侵犯治疗后。其他 DTC 远处转移如骨转移、皮肤/肌肉软组织转移、肾转移等实体脏器及软组织转移治疗后,MRI 增强或平扫可作为二线检查手段供选择进行疗效评价。疗效评估标准 RECIST Version 1.1。

e. ¹³¹I-WBS + SPECT/CT 是评价¹³¹I 治疗 DTC 复发/转移灶疗效、评估疾病状态的重要手段,可作为筛选复发治疗指征的重要依据。¹³¹I 治疗 6 个月以上,可进行疗效评估。目前尚无统一的针对¹³¹I 治疗结构性病灶的疗效评价标准,治疗反应的客观标准应包括病灶结构学体积、功能性体积和血清学改变^[105]。如¹³¹I-WBS 显示病灶浓集范围缩小或浓集程度减淡、病灶减少,同时血清 Tg 或 TgAb 水平持续下降,形态影像提示病灶缓解或维持稳定,则判断治疗有效,可重复进行¹³¹I 治疗,直至病灶消失或对治疗无反应。相反,如¹³¹I-WBS 虽显示病灶摄碘,但血清 Tg 或 TgAb 水平持续上升,形态影像提示病灶增大、增多或即使稳定,则提示患者从本次及后续¹³¹I 治疗中获益有限^[102,106]。¹³¹I 治疗的疗效与病灶摄碘能力相关。一项单中心前瞻性研究显示,治疗剂量¹³¹I-WBS 所见摄碘灶的最大靶(病灶)/本(底)比≥8.1,结合抑制性 Tg 下降超过 25.3%,预示着患者可从下一次¹³¹I 治疗中得到生化获益^[7]。

f. 颈部外照射治疗的患者治疗后 4~6 周超声初步评估局部病灶^[32]。进行热/化学消融治疗后应立即超声评估,彩色多普勒和超声造影可用来评估消融范围;治疗后 1、3、6、12 个月进行,观察病灶大小变化,计算结节体积缩小率,观察是否有新发肿瘤及淋巴结转移^[107]。进行¹²⁵I 粒子植入治疗后 4~6 周及第 3、6 个月随访,协助判断疗效^[108]。

g. ¹⁸F-FDG PET/CT 通常不推荐作为远处转移性 DTC 经治疗后疗效评估的一线检查手段,可考虑用于放射性碘抵抗 DTC (radioiodine refractory DTC, RAI-R-DTC) 患者靶向治疗和其他治疗的疗效评价,疗效评价参照 PERCIST 标准。¹⁸F-FDG PET/CT 可以早期精准反映患者对 TKI 药物治疗反应,减少不必要的治疗。一项对 22 例患者 RAI-R-DTC 行仑伐替尼治疗的临床研究发现,PERCIST 的治疗反应评价优于 RECIST 评估,与患者的临床转归更为相关^[109]。

4 手术治疗

外科手术是大多数 DTC 患者首选的治疗方式,对疾病的预后起到至关重要的作用。一方面,肿瘤能否根治性切除是 DTC 患者预后的重要相关因素^[109,110]。即便 DTC 存在远处转移,手术切除也是放射性碘治疗的前提和基础。而对于局部晚期病灶以及复发性甲状腺癌,能否完整切除原发灶也是影

响肿瘤局部控制率、生存时间及生存质量的一个重要因素^[111]。另一方面,外科新技术的发展逐渐改变了外科医生的手术理念,使得周围脏器的功能、结构保护以及减少、避免手术相关并发症的发生成为手术成功与否的重要判断标准之一^[112-114]。因此明确分化型甲状腺癌的手术适应证、规范甲状腺癌的手术方法以及制定合理化、个性化的治疗策略,是手术治疗的关键。

4.1 甲状腺癌术前准备

评估内容	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
临床资料	回顾既往颈部放疗记录; 对再次手术患者, 回顾既往治疗情况, 包括手术记录、病理结果等		
辅助检查	甲状腺及颈部淋巴结超声 ^a (1A 类) 必要时颈胸部增强 CT 或 MRI 等 ^a (2A 类) 甲状腺、可疑颈淋巴结细针穿刺细胞学检查 (FNA) ^b (2A 类) 必要时喉镜检查评估声带功能 (2A 类) 怀疑气管受累时, 行喉镜或气管镜检查 怀疑食管受累时, 行食管镜、超声内镜或消化道造影	怀疑有颈血管受累时, CT 或磁共振血管成像 (CTA 或 MRA) 检查 ^a (2A 类) 复发转移患者必要时行 ¹³¹ I-WBS + SPECT/CT, ¹⁸ F-FDG PET/CT (2A 类) 必要时行基因检测 (2A 类)	
实验室检查	甲状腺功能; 再次手术者需检测血钙、磷及 PTH ^c		

【注释】

a. 超声检查是目前评估甲状腺结节最有效、常见的检查方法, 并且是决定结节是否需要 FNA 的前提。强调所有甲状腺结节患者均应进行甲状腺超声检查^[3]。甲状腺影像报告与数据系统 (thyroid imaging reporting and data system, TI-RADS) 是超声分类甲状腺结节常用的标准^[115]。增强 CT 或 MRI 作为超声检查的补充, 对于较大的病灶能更好地显示病灶与周围组织解剖关系等情况, 并可能发现超声检查困难部位的病灶。增强 CT 检查的具体指征: 临床或超声显示原发肿瘤具有压迫、侵袭周围结构可能; 原发灶较大或增长较快; 肿块延伸至纵隔或超声无法理想显示的病变; 需要影像学检查评估颈部或纵隔转移淋巴结的情况等。除此以外, CT 还可以显示血管走行、提示喉返神经变异, 有利于指导手术的顺利实施^[116]。MRI 对软组织的分辨力高于 CT, 主要用于评估原发灶是否有腺外侵犯, 及周围组织如喉、咽、食管是否受累及受累范围等情况 (请见影像评价)。

b. 术前进行细胞学穿刺检查除了可以明确甲状腺结节的良恶性, 避免不必要的手术之外, 还可以明确肿瘤的病理类型, 以利于制定合理的手术方案。为保证穿刺的准确性, 一般在超声引导下进行细针穿刺。目前甲状腺细胞学结果报告采用 2017 年更新的 Bethesda 分类系统, 该分类系统有 6 个诊断类别供临床决策 (详见病理诊断)。

c. 虽然 DTC 很常见, 但仍需与其他类型的甲状腺癌进行鉴别。当临床怀疑甲状腺髓样癌时, Ctn 和癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA) 是重要的鉴别指标, 其数值可以显著升高^[117]。当怀疑遗传性甲状腺髓样癌存在时, 应进行遗传咨询。

4.2 原发肿瘤的初始治疗

DTC 主要包括 PTC、FTC 和 HCC, 它们分别约占分化型甲状腺癌的 85%、10%~20%、3%。HCC 的原发肿瘤手术治疗与 FTC 基本一致, 但是其淋巴

转移并不少见, 因此, 淋巴结清扫也需进行^[1]。此节主要对 PTC、FTC 原发病灶的初次手术等治疗进行阐述。

	分层 1	分层 2	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
甲状腺乳头状癌	≤1 cm	如有任一条: 有远处转移 临床上有明确的淋巴结转移	甲状腺全切/近全切除术 ^a (2A 类)		
		满足全部条件: 无远处转移 无临床发现的淋巴结转移 无腺体外侵犯 无既往头颈部放射线暴露史	患侧腺叶 + 峡部切除术 ^{b,c} (2A 类)	低危者, 可主动监测 ^d (2A 类)	
	>1 cm	如有任一条: 有远处转移 明显的腺体外侵犯 肿瘤大于 4cm 临床上有明确的淋巴结转移 分化差的病理亚型 既往头颈部放射线暴露史	甲状腺全切/近全切除术 ^{a,e,f,g,h,i,j,k} (2A 类)		
		满足全部条件: 无既往头颈部放射线暴露史 无远处转移 无临床发现的淋巴结转移 无腺体外侵犯 肿瘤 >1 cm 且 ≤4 cm	甲状腺全切/近全切除术或患侧腺叶 + 峡部切除术 ^{c,f,g,h,j,k} (2A 类)		

	分层 1	分层 2	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
甲状腺滤泡癌	弥漫浸润型 包裹性血管浸润型(4 个 或更多部位血管浸润) 有转移者 肿瘤大于 4 cm		甲状腺全切/近全切除 术 ^{g,h,i,j} (2A 类)		
	微小浸润型 包裹性血管浸润型(少于 4 个部位血管浸润)		患侧腺叶 + 峡部切除 术 ^{h,j} (2A 类)		

【注释】

a. 远处转移(cM1)是 PTC 生存预后最重要的影响因素^[2],虽然淋巴结转移对生存是否存在影响仍有争议,但仍有不少大样本的研究显示临床淋巴结转移(cN1)是影响生存的重要因素^[118, 119]。淋巴结转移的患者 14 年总生存率较无淋巴结转移者明显更差(79% vs 82%, $P < 0.05$),45 岁以下患者的总生存率随淋巴结转移数量(在 6 个转移淋巴结以内时)增加而下降^[119];而且,当临床发现转移淋巴结时,病理证实较多淋巴结转移(≥ 6 个转移淋巴结)的比例可达 47.8%^[120],此类患者疾病复发率显著增高(19% vs 4%, $P < 0.05$)^[121]。因此,对于 cM1、cN1 患者,采取甲状腺全切/近全切除术,并配合术后辅助治疗可能改善预后,而且有利于通过血清 Tg 水平的检测、¹³¹I-WBS 等手段监测病情变化。

b. 甲状腺微小乳头状癌(≤ 1 cm, PTMC)20 年疾病特异性生存率超过 99%^[122],局部复发率为 2%~8%^[123],远处转移率为 1%~2%^[122],与甲状腺全切相比,腺叶切除术没有显著增加疾病的复发率、降低生存率^[124]。因此,对于无风险因素的一侧腺叶内的 PTMC,患侧腺叶 + 峡部切除术即是标准术式;当对侧腺叶同时有明确腺叶切除指征的病变时,应行甲状腺全切/近全切除术^[3]。

c. 甲状腺癌家族史通常被认为是治疗时需要考虑的一个风险因素,5%~10%的 DTC 具有家族聚集性。当家族中有两个及两个以上一级亲属成员患病,则称为家族性非髓样甲状腺癌,且有研究显示此类患者较散发病例相比病情更重、预后稍差^[125],而应予更积极的治疗。但是,家族聚集的 DTC 多数只有两个一级亲属成员患病,这样的 DTC 是散发性的概率达 62%;只有当患病一级亲属达三位或以上时遗传性疾病的可能性才会增加^[126]。也有研究表明家族性 DTC 的预后并不比散发性患者更差^[127]。因此,是否对有甲状腺癌家族史的 DTC 患者采取更积极的治疗策略,尚需探索。

d. 低危 PTMC 需满足以下条件:肿瘤不靠近气管或喉返神经,无临床发现的转移病灶,若行穿刺、结果显示非侵袭性的乳头状癌亚型^[128]。支持其主动监测而非立即手术的理由:一是隐匿的、可以伴随终身的 PTMC 在大样本尸检人群中发现的比例为 5.3%~8.6%^[129];其次,近年来新增的、早期发现治疗的微小癌并未改善疾病的生存预后;而最直接、重要的证据是两项低危 PTMC 主动监测的研究结果,其中 Ito 等^[128]的研究显示:低危 PTMC 观察过程中,5 和 10 年时的肿瘤增大(超声发现增大 3mm)的比例仅分别为 5%和 8%,临床证实的淋巴结转移的比例也仅有 1.7%和 3.8%,延迟手术的患者预后仍然很好,全部观察人群中无远处转移、疾病导致的死亡。已陆续有类似研究得到了相似的结果,这些均表明主动监测低危 PTMC 是可行的。此外,相对于立即手术,主动监测患者不良事件的发生率明显较低,其可能有更好的生活质量^[130]。在决定选择主动监测时,应考虑病灶、患者、医疗团队特征等多方面因素,以最终确定理想、适合观察的患者。主动监测过程中,若出现疾病进展或患者改变意愿,应行手术治疗。除了手术、主动监测外,少量热消融治疗低危 PTMC 的研究显示了其不错的近期疗效^[107],但是这种肿瘤局部治疗方法的远期肿瘤学疗效、相对于主动监测的优劣均尚需验证,目前热消融尚不是低危 PTMC 原发病灶初始治疗的临床常规治疗选择。

e. 肿瘤有明显的腺体外侵犯(cT4)、造成周围重要结构如喉、气管、食管、颈血管侵犯时,疾病预后差^[131]。R0(完全切除且镜下切缘阴性)、R1(镜下切缘阳性)切除 5 年疾病特异性生存率为 94.4%、87.6%,而 R2(肉眼可见病灶残留)切除 5 年疾病特异性生存率仅为 67.9%^[131];若肿瘤仅侵犯带状肌并不影响总生存率,也不是无复发生存率的独立影响因素^[132];而一些 PTC 的亚型预后较差,如高细胞型侵袭性强、生存预后差,实性/梁状型死亡率增高,弥漫硬化型无病生存期较短;当肿瘤大于 4 cm 时,无论是总生存率还是疾病复发率都明显变差,对这些患者采取甲状腺全切、配合术后辅助治疗,可以改善预后^[124]。

f. 对于 PTC 患者来说,手术方式包括开放手术和腔镜手术。严格遵循腔镜手术适应证,外科医生具备开放手术基础、拥有丰富的临床经验和操作技巧,腔镜下甲状腺癌手术的安全性及肿瘤根治效果并不差于传统开放手术^[114, 133]。FTC 通常难以通过术前细胞学和术中冰冻予以证实,只能通过术后石蜡组织切片,找到滤泡细胞浸润包膜的证据才能确诊^[134]。由于缺乏相应数据,目前腔镜下处理这部分病理类型患者还存在挑战,不应作为推荐^[135]。PTC 腔镜手术原发灶适应证:患者有较强美容需求,肿瘤最大径 ≤ 3 cm,腺叶最大径低于 5~6 cm,无明显腺外侵犯^[136]。肿瘤明显腺外侵犯,侵犯周围结构器官的患者为腔镜手术的禁忌证,由于缺乏相应数据,目前腔镜下处理这部分类型原发灶还存在挑战,不作为推荐^[133, 137]。腔镜手术有多种术式可供选择,包括经口腔前庭、胸前、腋乳、腋入路和经耳后发迹入路等^[133]。

g. 甲状旁腺功能减退,尤其是永久性甲状旁腺功能减退造成的持续低钙血症,严重影响患者健康和生活质量,也是甲状腺

手术后医疗纠纷的常见投诉问题。术中甲状旁腺保护的方法:精细化被膜解剖法,即紧贴甲状腺固有被膜分离甲状旁腺,应用此策略能很大程度上减少甲状旁腺的损伤及术后甲状旁腺功能低下的发生率^[138,139];甲状旁腺原位保留,是甲状腺术中保护甲状旁腺的重要措施,术中原位保留的甲状旁腺数量与术后甲状旁腺功能低下发生的风险有关^[139];甲状旁腺功能性保护,即甲状旁腺的血供保护,可有效降低甲状腺术后低钙血症的发生率^[138]。

h. 喉返神经或喉上神经损伤是甲状腺手术中常见并发症。目前,全程显露喉返神经是预防术中神经损伤的最佳方法,甲状腺术中显露和未显露喉返神经的永久性喉返神经损伤率分别为 0.2% 及 2.3%^[140]。甲状腺术中应注意避免卡压、牵拉、钳夹等操作损伤喉返神经,并注意保护喉上神经。然而解剖的完整性并不代表功能的完整性,压迫、挤压、拉伸等均可导致神经麻痹,但不会造成解剖上的中断。近年来,术中神经监测作为肉眼识别喉返神经的补充,普遍应用于甲状腺手术中。术中神经监测不仅有助于神经识别和定位,还能预测术后神经功能,有助于阐明神经损伤的机制和部位。如术中出现信号丢失,可警示术者及时解除损伤因素。但既往研究表明,在所有甲状腺手术中术中神经监测不能降低喉返神经损伤的发生率^[141]。然而对于甲状腺恶性肿瘤及再次手术等高风险甲状腺手术时,术中神经监测能够减少喉返神经损伤的发生率^[142]。因此对于甲状腺癌患者尤其是再次手术等高风险患者推荐术中常规使用神经监测。

i. 甲状腺功能亢进(甲亢)患者,患甲状腺癌的风险增加^[143]。对于甲亢合并甲状腺癌患者,目前以手术治疗为首选^[144],但尚无统一的术式标准。近年来,多提倡甲状腺近全切或甲状腺全切术^[145]。甲状腺全切术治疗甲亢合并甲状腺癌可减少甲亢复发及甲状腺癌复发再次手术风险,并有利于术后内分泌抑制治疗及¹³¹I 治疗。甲亢合并甲状腺癌患者术前,应将甲状腺功能调控至正常或接近正常。术前应用 ATD 控制甲状腺功能,可降低甲亢危象风险^[146]。服用碘剂可减少术中出血,但对于毒性结节性甲状腺肿患者不推荐常规使用碘剂。对于心动过速患者,应用 β 受体阻滞剂可缓解症状。

j. 儿童及青少年 DTC: ATA 儿童甲状腺结节和分化型甲状腺癌的管理指南推荐诊断为 PTC 的大部分儿童病例应进行甲状腺全切除术^[147]。Balachandar 等^[49] 2016 年发表在甲状腺(Thyroid)杂志上的研究提示,儿童及青少年 DTC 病灶累及双侧腺体的概率高达 40%,并且其中 23% 的病灶在术前超声检查中未能被发现。另一项近 40 年的长期随访研究亦发现与单侧腺叶切除相比,全甲状腺切除能够明显降低复发风险。因而对于儿童及青少年 PTC 患者单侧腺叶切除或甲状腺半切手术的手术指征也相对成人更为严格,包括疾病无明显侵袭性特点、病灶局限在甲状腺内并且无颈部淋巴结转移的微小癌、超声提示病灶外侵概率较低和需经治疗组讨论决定^[147]。儿童 FTC 的特点稍不同于 PTC,更易出现血运转移而淋巴结转移概率较低。目前儿童及青少年 FTC 的处理与成人基本相同^[147]。

k. 妊娠期甲状腺癌:妊娠可能会导致甲状腺癌的进展。2016 年 Ito 等^[148]报道显示妊娠女性 PTMC 进展的发生率高于非妊娠女性。而另一方面,既往多项研究提示妊娠期诊断与非妊娠期诊断的 DTC 患者的预后无明显差异。孕期诊断的 DTC,若分娩后再行手术治疗,肿瘤复发风险和死亡率也未见升高^[149]。因此,针对此类情况,建议妊娠早期发现的 PTC 患者,应当进行超声监测;若在妊娠 24~26 周前肿瘤增大明显(体积增加 50%,直径增加 20%)或出现颈部淋巴结转移,应行手术治疗。甲状腺手术可在妊娠第 4~6 月进行,以减少母婴手术并发症的发生。若肿瘤直到妊娠中期仍保持稳定,或在妊娠后半期才诊断为甲状腺癌,手术应在分娩后进行^[150]。

4.3 颈淋巴结清扫的初次手术

病灶部位	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
中央区病灶	术前诊断或术中证实转移,手术 ^a (1A 类)	cN0 患者有高危因素(如 T3~T4 病变、多灶癌、幼年电离辐射接触史等),手术 ^b (2A 类)	
颈侧区病灶	术前诊断或术中证实转移,改良颈侧区淋巴清扫术,并保留关键结构 ^{c,d,e} (1A 类)		

【注释】

a. 临床上高度怀疑或确认淋巴结转移的患者,治疗性中央区淋巴结清扫可改善预后,应常规实施^[3,151,152]。目前对中央区清扫(VI 区)的解剖范围定义比较明确:上界至甲状软骨,下界达胸腺或头臂干水平,外侧界为两侧的颈动脉鞘内侧缘,该区域包括了气管前、食管沟和喉前(Delphian)淋巴结,术中应将其作为一个整体进行系统清扫^[153]。VII 区是指胸骨上缘至主动脉弓上缘的前纵隔区域,DTC 发生该区域转移的情况较少见,但如若临床证据,则应在行中央 VI 区清扫的同时行 VII 区清扫。另外,单侧、还是双侧中央区清扫在疗效/风险间是否更有优势尚未明确,但至少应行病灶同侧中央区清扫^[151]。

b. 对临床未发现淋巴结转移(cN0)的 PTC 是否行预防性中央区淋巴结清扫(prophylactic central neck dissection, PCND)一直存在争议。有研究表明行 PCND 不能改善预后、而可能增加术后并发症的发生,因此不应常规进行 PCND。在一项纳入 11 569 例 cN0 PTC 患者的研究中,预防性 PCND 并未减低局部复发率(HR=0.874, P=0.392),而暂时性声带麻痹、甲状旁腺功能减退及永久性甲状旁腺功能减退均较未清扫组明显增高^[154]。但是,由于 PTC 有较高的淋巴结转移率,PCND 能提供准确的术后分期以指导后续治疗,并可能减少中央区复发再手术的风险,因此在东亚地区国家预防性中央区清扫仍是较常采用的

术式^[151]; 尤其对于存在高危因素的患者, PCND 可以降低局部复发率^[155, 156]。需要注意的是, 由于预防性中央区清扫对甲状腺乳头状癌预后的影响尚未肯定, 因此手术决策时要平衡手术获益和风险, 手术时应尽量减少手术并发症的发生^[89, 157]。

c. 侧颈淋巴结清扫通常都是治疗性清扫(即对术前检查高度怀疑及穿刺病理证实侧颈区淋巴结转移者进行), 而对术前未发现侧颈区淋巴结转移者不建议行预防性清扫^[3]。侧颈淋巴结分区分为 I ~ V 区, PTC 常见的转移部位是 II A、III、IV 区, 转移率为 56%、66% ~ 72%、50% ~ 76%, VB 区淋巴结转移率略低^[158]。因此, 建议的清扫范围包括 II、III、IV、VB 区, 清扫 II A、III、IV 区是侧颈淋巴结清扫术的最小手术范围^[159]。

d. 腔镜手术在淋巴结清扫彻底性方面始终存在一定争议, 不断有文献报道腔镜淋巴结的清扫数量少于开放手术^[160], 但也有数据显示, 经过严格筛选的患者, 腔镜下淋巴结清扫数量并不少于开放手术^[161]。针对 cN0 患者, 腔镜手术和开放手术清扫淋巴结的阳性率可能不会存在明显差异^[162]。对于有美容需求的 cN0 低危 DTC 患者可以考虑采用腔镜手术方式^[133, 163]。对于 cN1 患者是否建议行腔镜手术目前仍存在争议^[163], 尤其是 cN1b 患者不常规推荐行腔镜手术, 但具有强烈美观意愿且经过严格评估与筛选的患者, 高水平中心可进行探索尝试^[164]。

e. 在儿童及青少年甲状腺癌中, 对于病灶存在明显腺外侵犯或术前、术中发现中央区淋巴结转移的患儿, 应常规行中央区淋巴结清扫。而对于淋巴结阴性、非侵袭性病灶的患儿可选择行 PCND。如术前影像学高度怀疑、术前淋巴结穿刺证实或者术中发现提示存在侧颈部淋巴结转移, 则应加行侧颈淋巴结清扫^[147]。

4.4 局部持续/复发及转移病灶的治疗

分期	分层 1	分层 2	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
中央区 and/或颈侧区病灶 ^{a, b}	适宜手术患者	中央区病灶	最小径 ≥ 8mm: 手术 ^{c, d} (2A 类)	病灶稳定, 无症状, 最小径 < 8mm: 密切随访 ^c (2A 类)	
		颈侧区病灶	最小径 ≥ 10mm: 手术 ^{c, d} (2A 类) L-T4 抑制治疗 (1A 类)	最小径 < 10mm: 密切随访 ^c (2A 类)	¹³¹ I 治疗 外照射治疗 热消融治疗
	不适宜手术患者 ^e				¹²⁵ I 粒子治疗 系统性治疗 最佳支持治疗 临床试验

注: 不适宜手术定义为患者身体条件不允许或由于各种原因拒绝手术或肿瘤负荷太大无法切除。

【注释】

a. 2015 年 ATA 指南将 DTC 治疗后临床和影像学检查阴性, 并且在无 TgAb 干扰下血清 Tg(刺激和/或非刺激状态下) 水平低于参考值, 定义为无疾病状态^[3]。当无疾病状态在初次手术治疗后持续 1 年后, 发生了疾病相关事件则表明复发^[165]。文献报道中有 5% ~ 20% DTC 患者在初次治疗后复发^[3], 复发时间从 6 个月至数十年^[166, 167], 复发病灶可以出现在甲状腺床, 也可以通过淋巴道、血运或种植等途径出现在甲状腺床以外的部位, 如颈部淋巴结区域。

b. 对于原发灶, 中央区或颈部淋巴结复发的 DTC 患者, 只要有手术指征, 挽救性手术是首选的根治性治疗手段。外科手术主要针对能够经影像学检查识别的结构性复发病灶, 一般可通过 FNA 检查明确诊断后进行手术。再次手术前应了解既往手术范围、肿瘤分期、病理亚型等相关情况, 仔细评估喉返神经、甲状旁腺功能。同时结合患者的年龄、身体情况、基础病以及甲状腺癌全身播散情况, 权衡并告知患者再次手术的风险和获益, 制定合理的手术方案。若患者有更严重威胁生命的合并症、甲状腺癌已经全身广泛播散或局部病灶无法切除时, 应慎重决定是否实施针对局部复发病灶的再手术。若仅为缓解局部严重并发症的姑息性手术, 应尽量缩小手术范围、控制手术并发症的发生^[168]。

c. 由于再次手术的难度、风险明显增加, 所以应由具有丰富临床经验的专科医师进行手术, 术者应对操作的安全性和可能发生的并发症有所预估, 始终权衡手术风险和获益, 在减少医源性损伤的同时降低肿瘤复发风险和死亡风险。手术的方式要根据复发病灶的部位进行调整: ①针对前次未手术区域的复发, 如对侧残留甲状腺的复发, 手术治疗原则同初始治疗原则。未清扫过的区域淋巴结复发(中央区 and/或侧颈区), 应行治疗性颈淋巴结清扫术。如仅为患侧中央区复发, 未发现双侧气管旁病灶时, 可只清扫同侧中央区; 如颈侧方淋巴结复发, 应行治疗性颈侧方淋巴结清扫术的同时根据前次手术的情况, 决定是否补充同侧或双侧预防性中央区淋巴结的清扫。②前次已手术区域内的复发往往与肿瘤残留有关, 再次手术时, 术者应该有足够的经验, 熟知甲状旁腺、喉返神经及颈部重要组织结构的解剖定位, 仔细判断主要器官如神经、气管、食管、颈部大血管的受累情况, 并在术中小心操作, 必要时借助手术放大镜、喉返神经监测仪等设备来提高手术的安全性和彻底性。针对已手术过的侧颈部区域再次手术时, 若前次手术范围不规范, 则需按手术规范再行治疗性颈部淋巴结清扫。如因术野广泛瘢痕、解

剖结构不清无法行规范性切除者,可调整清扫区域使其更为局限,

d. 调整后的颈侧区淋巴结清扫范围一般包括Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ区或其中 1~2 个区域^[169]。侧颈部手术区域内的复发淋巴结往往位置深、较隐蔽(如咽旁、咽后、上纵隔),或受瘢痕、解剖紊乱的影响,再次手术时不易找到病灶,术前增强 CT、MRI 及术中超声辅助定位有利于病变的彻底切除^[170]。

e. 对于累及重要组织结构(气管、食管、颈总动脉、纵隔结构等)的局部晚期持续/复发及转移病灶,提倡 MDT 术前讨论,需要多学科(甲状腺外科、头颈外科、胸外科、血管外科、耳鼻喉科、整形外科、ICU 等)协作共同制定诊疗方案,以明显提高切除率,降低手术风险。在保证手术安全前提下尽可能进行 R0 或 R1 切除,能明显提高生存期,减少复发。手术决策时必须权衡手术并发症、重要结构的功能丧失和肿瘤局部控制率、病灶复发或持续存在、总生存获益方面的利弊等多种问题^[171]。对于喉返神经受累者,术前评估无声带麻痹者,尽可能切除肿瘤、保留神经功能^[171-173];术前评估有声带麻痹、肿瘤完全包裹神经者,切除病灶及受累神经^[171-173],若可能,术中行神经重建。对于气道/消化道(喉气管/食管)受累者,病变未侵入管腔时,可行肿瘤剔除术^[171,172];病变侵入管腔内者,切除病灶及受累的器官,修复、重建或行造口术^[171,172];对无法切除、有窒息或有明显咯血症状时,可行局部姑息性手术,如气管切开造瘘术或胃造瘘术^[171,172]。对于颈血管受累者,单侧颈内静脉明显受累、对侧颈内静脉通畅时,可切除颈内静脉、不进行血管重建;双侧颈内静脉均受累时,可切除受累血管并至少重建一侧颈内静脉,采用自体静脉移植、重建为佳^[172];颈总动脉局限性受累时,切除后需进行血管重建^[172]。

f. 对于不适宜手术的患者,可以考虑¹³¹I 治疗(适用于摄碘的病灶),非手术的局部治疗(外照射治疗、射频或激光消融、¹²⁵I 粒子植入治疗),L-T4 抑制治疗下的随访观察以及参加临床试验等^[3,102,174-176]。对于无法接受局部根治性手术的放射性碘难治性患者,需要和广泛转移性患者一样接受姑息性系统治疗或最佳支持治疗,从而延长生存时间,提高患者的生存质量^[177]。

5 ¹³¹I 治疗

DTC 细胞在一定程度上保留了甲状腺滤泡上皮细胞的特性,如钠/碘转运体(sodium/iodide symporter, NIS)的表达和摄碘、合成 Tg、依赖于 TSH 生长等。这些生物学特点为包括放射性碘在内的 DTC 诊治奠定了坚实的基础。经过约 80 年的临床应用,¹³¹I 治疗已成为 DTC 处置的重要手段之一,成为手术的必要和有益补充。

DTC 的¹³¹I 治疗可以根据适应证、目的和方法的不同细分为清甲、辅助治疗和清灶治疗。清甲可

提升血清 Tg 监测疾病的可靠性,为 DTC 的疗效归类和动态危险度分层奠定了基础;辅助治疗可降低当前影像学检查尚未检出的亚临床疾病患者的复发风险,协助明确高甲状腺球蛋白血症的原因,提升患者无进展生存和疾病特异性生存;清灶治疗可改善具有摄碘功能残留/复发/转移性 DTC 病灶患者的无进展生存、疾病特异性生存和总生存。在临床实践中,根据评估结果、明确治疗目的,合理制订¹³¹I 治疗剂量,避免过度治疗和治疗不足。

5.1 适应证与禁忌证

治疗目的 ^a	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
清甲	需要进行疾病的长期随访及肿瘤复发监测的中高危患者 ^b (1B 类)		需要进行疾病的长期随访及肿瘤复发监测的低危 DTC 患者 ^c (2B 类) 需要进行疾病的长期随访及肿瘤复发监测的甲状腺大部切除术后 (2B 类)
辅助治疗	DTC 术后复发风险高危患者 ^c (1B 类)		DTC 术后复发风险中危患者 ^{d,e} (2B 类) ¹³¹ I 治疗后血清 Tg 水平减低,可再次 ¹³¹ I 治疗 ^f (2B 类)
清灶治疗	具有摄碘性 DTC 转移或复发病灶患者 (1B 类)		

【注释】

a. DTC 术后均应进行 AJCC/UICC 分期预测死亡风险,还需评估复发风险,根据患者术后疾病状态决定下一步治疗方案(¹³¹I、再次手术、外放疗、系统治疗等)^[3]。

b. 对复发风险低危的患者原则上不推荐¹³¹I 治疗,因为大部分研究认为低危患者¹³¹I 治疗并不会取得更好的预后^[178, 179]。

不推荐 $ps-Tg \leq 1 \mu g/L$ 及颈部超声无病灶存在征象的低危患者行¹³¹I 治疗。大多数未行¹³¹I 治疗的低危患者可维持轻度 TSH 抑制治疗,定期随访监测。若随访过程发现疾病存在证据, $ps-Tg$ 可疑升高,可考虑行¹³¹I 治疗。为便于随访监测 Tg 及发现隐匿的转移灶,及时进行临床再分期,指导后续的治疗决策可考虑行¹³¹I 清甲^[3,180]。

c. 对复发风险高危的患者¹³¹I 治疗是改善预后的重要手段之一,推荐对肉眼可见甲状腺外浸润、癌灶未完全切除或高危复发风险 DTC 患者行¹³¹I 辅助治疗^[3]。

d. 对复发风险中危的患者是否均行¹³¹I 辅助治疗尚存争议。研究显示,对于 >45 岁且肿瘤直径 >4 cm 或伴有颈部、纵隔淋巴结转移的中危患者,¹³¹I 治疗可降低复发,改善总体预后^[181]。也有研究显示,对 <45 岁、伴有甲状腺外微小浸润但无淋巴结转移且癌灶较小的低侵袭性中危患者的复发和总体生存率(overall survival, OS) 均无明显影响^[182]。是否施行¹³¹I 需评估患者年龄、肿瘤大小、淋巴结转移数目、直径及结外侵犯,以及组织病理类型、脉管侵犯。高侵袭性组织学类型的中危患者¹³¹I 治疗的 OS 能得到明显改善。FTC 患者血管侵犯易复发,具有较高的远处转移及/和肿瘤相关风险,对于除无血管侵犯的微小侵袭性之外所有 FTC 均应该行¹³¹I 治疗^[183]。出现不能解释的高血清 Tg 水平也是危险因素之一,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。我国的一项前瞻性研究表明高血清 $ps-Tg$ 水平患者经过危险分层系统评估后超过 90% 为中高危,¹³¹I 治疗有助于降低其复发及肿瘤相关死亡风险^[180,184]。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选择性推荐¹³¹I 治疗^[3]。

e. 儿童及青少年 DTC 放射性¹³¹I 治疗不推荐以单纯清甲为目的治疗,清灶是 RAI 治疗的主要目的,清灶治疗的指征与成人基本相同,肿瘤较大明显侵犯(分期为 T3/T4) 或伴有广泛颈部淋巴结转移者(N1a/N1b),也可考虑常规行¹³¹I 辅助治疗,减少疾病复发和转移风险^[147]。

f. 血清 Tg 阳性、¹³¹I-WBS 阴性的经验性¹³¹I 治疗。¹³¹I 治疗后血清 Tg 阳性、¹³¹I-WBS 阴性而无其他影像结构异常在动态疗效评估中属于生化反应不完全,这类患者中约 30% 的患者自然转归为无瘤生存状态,20% 经过治疗后转归为无瘤状态,但 20% 发展为结构性病变^[3]。因其未发现结构病灶而进行的¹³¹I 治疗称为经验性治疗^[181]。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,如 Tg 逐渐下降或保持稳定,仍可考虑再次¹³¹I 治疗并继续随访;如 Tg 进行性升高,则推荐再次行影像学评估寻找责任病灶并决定后续治疗方案。¹⁸F-FDG PET/CT 或 MRI 显像有助于寻找血清 Tg 阳性、¹³¹I 全身显像阴性时异常病灶^[185, 186]。

g. 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。

5.2 剂量决策

目的 ^a	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
清甲	1.11 ~ 3.70 GBq ^b (1A 类)		
辅助	3.7 ~ 5.55 GBq ^c (2A 类)		
清灶	肺转移 5.55 ~ 7.4 GBq ^d (2A 类)	淋巴结转移: 3.7 ~ 5.55 GBq ^e (2A 类) 骨转移: 5.55 ~ 7.4 GBq ^f (2A 类) 脑转移: 5.55 ~ 7.4 GBq ^g (2A 类)	个体化剂量 ^h (2B 类)

【注释】

a. 目前临床上多采用经验性治疗剂量法。对于高龄患者(70 岁以上)及肾功能重度受损患者应酌情减少¹³¹I 剂量。70 岁以上患者应注意评估其血液最大耐受辐射吸收剂量(maximum tolerated radiation absorbed dose, MTRD);采用 7.4 GBq¹³¹I 治疗时,分别有 8% ~ 15% 和 22% ~ 38% 的 70 岁以下和以上患者的血液辐射吸收剂量会超过 MTRD。如因病情需要,拟给予 5.55 GBq (150 mCi) 以上治疗剂量时,需结合患者肾功能,慎重处理^[187]。对于儿童和青少年¹³¹I 治疗剂量可基于年龄分层进行折算:病情相似情况下,患儿 15 岁者给予成人剂量 5/6,10 岁者为成人剂量 1/2,5 岁者为成人剂量 1/3。也可根据体质量或者体表面积进行修正: [儿童体质量(kg) / 70 kg] × ¹³¹I 成人剂量或者 [儿童体表面积 / 1.73 (m² / kg)] × ¹³¹I 成人剂量^[147]。

b. ¹³¹I 清甲剂量常规推荐给予 1.11 ~ 3.7 GBq (30 ~ 100 mCi)。中低危患者的清甲剂量目前国际上多采用 1.11 GBq,个别残余甲状腺较多者可增加至 3.7 GBq,清甲成功标准包括随访诊断剂量显像甲状腺床区未见残留和/或刺激状态下 Tg 不可测。清甲疗效 1.11 GBq 不劣于 3.70 GBq^[188-190]。但不能简单依赖术后初始复发风险选择低剂量¹³¹I 清甲,如全切术后可能残留较多的甲状腺组织(治疗前甲状腺超声、摄碘率测定或甲状腺显像等评估结果)或 Tg 水平高,低剂量¹³¹I,清甲失败率增加^[191, 192]。也并非所有随机对照研究认为低剂量组出现的短期不良反应率少于高剂量组^[189]。对具有¹³¹I 清甲指征的一侧叶切除术后 DTC 患者,倘若前期手术已发生喉返神经损伤或甲状旁腺功能减退等并发症或患者拒绝行补充手术,可考虑选择¹³¹I 消融,剂量可考虑在糖皮质激素辅助抗炎的前提下将¹³¹I 用量增加到 5.55 GBq (150 mCi)^[192, 193]。

c. ¹³¹I 辅助治疗剂量推荐 3.7 ~ 5.55 GBq (100 ~ 150 mCi)。高剂量 5.55 GBq (150 mCi) 是否较低剂量 3.7 GBq (100 mCi) 更

能减少 DTC 复发存在争议^[194, 195],特别是 N1b 转移的年轻人^[195],需要前瞻对比并随访足够时间进行评价。

d. ¹³¹I 是治疗 DTC 术后颈部淋巴结转移的有效方法之一,治疗剂量推荐 3.7 ~ 5.55GBq(100 ~ 150mCi),其治疗疗效与转移淋巴结的大小及摄碘能力有关^[3, 196]。尊重患者意愿的情况下,外科评估有手术指征时可优先考虑手术治疗,较小的转移淋巴结亦可选择保守治疗,积极监测^[197]。

e. 对于具有摄碘能力的肺转移灶, ¹³¹I 治疗是为一线治疗。治疗剂量 5.55 ~ 7.4GBq(150 ~ 200mCi)^[3]。肺转移患者的 ¹³¹I 治疗疗效同样与转移病灶的大小及摄碘能力有关^[198, 199]。较大肺转移结节 ¹³¹I 治疗效果差于微小转移病灶,但都有部分患者完全缓解,或部分缓解,表现为病灶缩小 Tg 下降^[200]。

f. 对于摄碘的骨转移灶, ¹³¹I 治疗也可作为其一线治疗方案,虽然很少能通过 ¹³¹I 治疗达到治愈,但可改善骨痛、延长患者生存期及无疾病进展期^[201]。推荐 5.55 ~ 7.4GBq(150 ~ 200mCi) 的 ¹³¹I 固定剂量法或基于患者个体进行调整或采用计算剂量^[202]。骨转移应是多学科联合治疗,根据病灶具体情况选择手术、外照射、栓塞、消融、¹²⁵I 粒子植入或骨水泥成形术等局部治疗;以及二膦酸盐、地诺单抗抑制破骨细胞的系统治疗或靶向药物治疗^[3, 202]。

g. 即使是对于脑转移病灶摄碘的病灶,手术和立体定向外照射治疗都应首先考虑。¹³¹I 推荐剂量 5.55 ~ 7.4GBq(150 ~ 200mCi),为预防或减轻 ¹³¹I 治疗引起的脑水肿,需结合外照射治疗及糖皮质激素等治疗^[3, 202]。

h. 固定经验剂量法未能将 ¹³¹I 代谢动力学、靶器官以及重要器官吸收剂量的个体化差异等因素考虑在内,导致部分患者出现治疗过量或治疗不足的情况。个体化治疗剂量有助于解决上述问题,主要包括骨髓最大耐受剂量法^[203]和病灶吸收剂量法^[204],前者规定骨髓吸收剂量不超过 2 Gy,旨在保证治疗的安全性,减少骨髓抑制;后者计算残留甲状腺吸收剂量 > 300Gy 或转移病灶吸收达到 > 80Gy 需要给予的治疗剂量,旨在达到病灶缩瘤或治愈。此外,结合临床病理等特征对传统经验活度进行修正的方案,也在经验剂量法的基础上,提供了相对个体化的剂量选择方案^[7]。个体化剂量治疗虽提高 ¹³¹I 疗效,但并不能达到所有病灶完全治愈,因为病灶吸收剂量并不是均匀一致的,同一个患者体内病灶吸收剂量范围波动很大,可从 1.2Gy 到 540Gy^[205]。一项回顾性研究比较两个中心 DTC 转移患者分别接受固定剂量和最大耐受剂量治疗疗效,中位累积剂量分别为 14.8GBq 和 24.2GBq,但最大耐受剂量并没有更好地改善患者预后^[206]。除此之外,个体治疗剂量明显高于固定剂量,为此增加的短期和长期不良反应应得到治疗者重视、客观谨慎,权衡利弊。

5.3 ¹³¹I 治疗前准备

准备内容	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
升高 TSH 水平 (> 30mU/L)	清甲和辅助治疗甲状腺激素撤退或重组 TSH 注射 ^a (1A 类) 清灶治疗采用甲状腺激素撤退 ^a (1A 类)		清灶治疗在特殊情况下采用重组 TSH ^a (2B 类)
降低体内碘负荷	低碘 ^b (2A 类)		
实验室检查	甲状腺激素及 TSH Tg、TgAb 血/尿常规 肝、肾功能,孕龄期 β-hCG(2A 类)		尿碘、尿碘/肌酐比值测定和血碘测定 ^c (3 类)
影像学检查	颈部超声 平扫 CT 诊断性 ¹³¹ I 全身显像 (2A 类)	MRI、 ¹⁸ F-FDG PET/ CT(2A 类)	全身骨显像(2B 类)

【注释】

a. 升高 TSH 水平。DTC 细胞保留依赖 TSH 的生长方式,因此升高 TSH 后可增加残余甲状腺滤泡上皮细胞或 DTC 细胞 NIS、Tg 和 TPO 等碘代谢相关蛋白对 ¹³¹I 的摄取和有机化。推荐血清 TSH 水平升高至 30 mU/L 以上,但可能存在功能性转移病灶能合成和分泌甲状腺激素,停用甲状腺激素后 TSH 上升达不到 30mU/L 以上或直接呈亚临床甚至临床甲亢状态,此时应避免长时间停药延误 ¹³¹I 治疗。升高 TSH 主要有两种方法:一是提高内源性 TSH 的分泌,即停药 L-T₄ 2 ~ 4 周;二是注射外源性重组人促甲状腺激素(recombinant human TSH, rhTSH), 0.9 mg/d,肌肉注射,连续 2 d;美国食品药品监督管理局(FDA)和欧洲药监局已批准 rhTSH 用于 ¹³¹I 清甲和辅助治疗,但尚未批准用于清灶治疗,对于合并严重的基础性疾病不能耐受甲状腺功能减退和停用 L-T₄ 后 TSH 升高无法达标者可考虑 rhTSH 或联合使用^[207]。

b. 降低体内碘负荷。¹³¹I 的疗效取决于进入残留甲状腺组织和 DTC 细胞内的 ¹³¹I 剂量和停留时间。为了减少体内稳定碘与 ¹³¹I 的竞争,提高 ¹³¹I 治疗效果,在 ¹³¹I 治疗前 2 ~ 4 周应保持低碘状态(碘每日摄入量 < 50 μg^[28])。低碘措施:①服用无碘盐、禁食高碘食物(海产品等含碘丰富的食物或保健品);②禁用聚维酮碘、碘酒等含碘外用药物 4 周以上;③增强 CT 检查或冠脉造影检查后 1 ~ 2 个月^[208];④禁服胺碘酮等影响碘摄取或代谢的含碘药物 6 个月以上。因服用食物及药物差异、个人体质及

代谢等不同,具体还可结合患者的尿碘、尿碘/肌酐比值或血碘测定(参见实验室诊断部分),合理选择¹³¹I 治疗时机。

c. 治疗前检查。¹³¹I 治疗前应完善相关检查,发现局部或远处转移,评估复发及死亡风险、排除治疗禁忌,制定合理的治疗方案,并向患者介绍治疗目的、实施过程、治疗后可能出现的不良反应及应对措施等,签署¹³¹I 治疗的知情同意书。

d. 根据我国现行的法规,滞留于患者体内的¹³¹I 低于 400 MBq 时,患者可出院^[209]。实测研究显示,服用 3.7~7.4 GBq¹³¹I 后的第 2~4 天,DTC 患者体内¹³¹I 滞留量将低于 400 MBq;为了确保患者家庭成员的照射剂量不超过 1 mSv,DTC 患者在服用 3.7~7.4 GBq¹³¹I 后的第 2~3 周内应避免密切接触家庭成员,主要是与其不同床时间。

5.4 不良反应处理

¹³¹I 治疗后出现部分患者可能出现胃肠道反应,放射性甲状腺炎、涎腺炎、味觉改变、一过性骨髓抑制等不良反应,发生率与累积治疗剂量呈正相关,治疗前和治疗后根据患者情况可给予糖皮质激素等药物改善症状^[210]。¹³¹I 治疗后 24 小时含服酸性食物,促进唾液分泌。

¹³¹I 治疗具有摄碘能力的肺转移,可造成周围正常组织出现放射性肺炎和肺纤维化。研究证实¹³¹I 治疗后 48 h 体内滞留量小于 2.96GBq(80 mCi)时该不良反应率低于 6%^[203]。因此单次使用¹³¹I 剂量推荐 5.5~7.4 GBq(150~200 mCi)^[3, 211]。

¹³¹I 治疗时生殖腺受到来自血液、膀胱尿液和结直肠粪便里的¹³¹I 间接照射。25%的女性患者¹³¹I 治疗后出现一过性停经、经量减少或月经不规则,可持续 4~10 个月,大剂量多次治疗可使患者提前一年或更早绝经,但¹³¹I 并不会造成女性患者不孕、流产和胎儿畸形^[212,213]。建议¹³¹I 治疗 6~12 个月避孕;治疗时,充分饮水、勤排尿,避免便秘,减少¹³¹I 对生殖腺的辐射。放射性碘可以浓聚在泌乳的乳腺组织,哺乳期妇女不宜接受¹³¹I 治疗。男性患者¹³¹I 治疗后可出现一过性睾丸功能紊乱、暂时性精子数

量减少及血浆卵泡刺激激素(follicle-stimulating hormone,FSH)水平升高;建议¹³¹I 治疗 3 个月内避免受孕,当¹³¹I 累积剂量超过 400mCi 时可考虑储存精子^[214]。

¹³¹I 治疗是否增加第二种原发肿瘤(secondary primary malignancies,SPM)如急性和慢性髓系白血病、结直肠肿瘤,涎腺肿瘤等的发生存在争议^[215, 216],医生制订治疗策略时应平衡¹³¹I 治疗可能的获益和 SPM 发生的潜在风险。

6 内分泌治疗

分化型甲状腺癌术后内分泌治疗主要包括 TSH 抑制治疗和甲状旁腺功能减退治疗。垂体分泌的 TSH 可以促进甲状腺细胞的生长。DTC 细胞尚存分化功能,仍可表达 TSH 受体。因此术后抑制 TSH 水平可有效抑制残存 DTC 细胞的生长,防止肿瘤进展、复发和转移,已成为临床常规推荐。在方案制订中要根据 DTC 复发风险及 TSH 抑制治疗副作用风险,结合动态风险评估,设定个体化 TSH 控制目标,平衡获益和潜在风险。此外,DTC 术后甲状旁腺功能减退严重影响患者的生活质量,相应的治疗亦需制定规范化流程和用药指导。

6.1 TSH 抑制治疗

治疗期分类	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
全程	应基于 DTC 复发风险、治疗反应和 TSH 抑制的副作用风险,设定和调整 DTC 患者术后 TSH 的个体化控制目标 ^a (1A 类) 用药首选左甲状腺素(L-T ₄)口服制剂空腹顿服 ^b (1A 类) L-T ₄ 起始剂量因患者年龄和伴发疾病情况而异,最终剂量根据 TSH 目标和监测结果调整 ^c (1A 类)	L-T ₄ 剂量调整阶段每 4~6 周复查 TSH(2A 类) TSH 达标后复查间隔可放宽至 3~6 个月(2A 类)	
初治期 ^d	基于 DTC 复发风险设定个体化 TSH 目标 ^{e, f} (1A 类)		
随访期	结合患者对治疗反应的动态评估 ^g 和 TSH 抑制治疗副作用风险,调整 TSH 目标 ^{h, i} (1A 类)		

【注释】

a. 对于正常甲状腺滤泡细胞和 DTC 细胞,TSH 可通过与其表达的 TSH 受体结合刺激其生长。抑制 TSH 水平有助于抑制 DTC 细胞生长、控制疾病进展^[217]。因此,在 DTC 术后,进行甲状腺激素治疗,补充术后甲状腺激素不足的同时,并降低 TSH 水平以减少 DTC 复发,已得到多个国际、国内专业学会指南的明确推荐^[3, 151]。

b. TSH 抑制治疗用药首选 L-T₄ 口服制剂, 早餐前 60 min 空腹顿服 L-T₄ 利于维持稳定的 TSH 水平^[218,219]。干甲状腺片中甲状腺激素的剂量和 T3/T4 的比例不稳定, 可能带来 TSH 波动, 因此不建议在长期抑制治疗中作为首选。

c. L-T₄ 起始剂量需结合患者年龄和伴发疾病情况。年轻患者可足量起始; 老年或伴有冠心病或其他高危因素的患者, 初始剂量为 12.5 ~ 25 μg/d, 甚至更少, 增量更缓、调整间期更长, 并严密监测心脏状况。根据术前 TSH 浓度和合并的自身免疫性甲状腺炎, 对初始剂量进行个体调整^[219]。L-T₄ 终剂量的确定有赖于血清 TSH 的目标和监测结果^[3,151,220]。

d. 初治期通常指 DTC 接受手术、放射性碘等治疗手段后的 1 年内。

e. 研究已表明, ATA 推荐的 DTC 术后复发风险分层系统^[3], 在预测 DTC 复发风险方面具有良好的临床应用价值, 尤其是术后 1 年内^[221]。因此, 推荐采用 ATA 推荐的复发风险分层来制订术后 TSH 初始控制目标, 然后在随访期间结合患者治疗反应调整 TSH 抑制目标。

f. 总体认为, 复发低危 DTC 患者术后的 TSH 水平应控制低于 2.0 mIU/L。近期研究提示, 低危 DTC 患者的 TSH 抑制治疗获益可能有限^[222-224]。对于复发风险较低的患者, TSH 控制目标可能更加宽松。但目前仍缺乏中国人群的相关证据。

g. 通过动态监测评估患者对治疗的反应: 对于结构反应不全的患者, 无特殊禁忌证时血清 TSH 水平应该长时间保持在 0.1 mIU/L 以下; 对于生化不反应不全的患者, 将最初的危险度分级、Tg 水平及 Tg 随时间的变化趋势及 TSH 抑制治疗的危险考虑在内, 血清 TSH 水平应保持在 0.1 ~ 0.5 mIU/L; 对于反应良好(临床及生化均未发现疾病)或反应不确定但存在高风险疾病的患者, 应当考虑将血清 TSH 水平保持在 0.1 ~ 0.5 mIU/L, 5 年以上, 之后若病变不复发 TSH 抑制治疗可以降低; 对于反应良好或反应不确定的患者, 尤其是复发风险低的患者, 血清 TSH 水平可以保持在低参考范围内(0.5 ~ 2 mIU/L)。由于甲状腺癌患者的生存期往往较长, 动态监测评估往往需要持续终生, 而 TSH 抑制治疗目标也应当随着患者对治疗的反应情况及时做以调整^[3]。

h. 妊娠前已确诊 DTC 者, 建议 TSH 抑制治疗达标后再妊娠, 妊娠期间 DTC 患者 TSH 抑制治疗的首选用药为左甲状腺素(L-T₄)。妊娠期间和产后哺乳期根据抑制治疗目标合理使用 L-T₄ 是安全的, 妊娠期间和产后 L-T₄ 的服药方法与普通成人一致。DTC 术后怀孕患者 TSH 抑制目标与妊娠前设定的目标一致, 在妊娠前半期(1 ~ 20 周)根据 TSH 水平、以及药物调整情况, 每 2 ~ 4 周监测 1 次甲状腺功能; 血清 TSH 稳定后, 可每 4 周检测 1 次甲状腺功能直到妊娠 20 周; 26 ~ 32 周至少检测 1 次^[225]。妊娠期末手术的 DTC 通过降低血清 TSH 水平能否改善预后尚无证据, 但结合妊娠期低危 PTMC 积极观察的研究结果^[219], 妊娠期间新诊断且暂不行手术治疗的 DTC 患者, TSH 抑制治疗目标可设定为 0.3 ~ 2.0 mIU/L。产后 DTC 患者 TSH 抑制治疗目标与妊娠前设定的目标一致。孕前 TSH 抑制治疗已达标, 妊娠期间增加 L-T₄ 者, 分娩后可将 L-T₄ 减量至孕前用量; 妊娠期间未增量 L-T₄ 者, 分娩后可继续维持原剂量。

i. 儿童 DTC 术后需接受甲状腺激素治疗。ATA 将儿童 DTC 分为 3 个复发风险等级, 该分层系统主要依据淋巴结转移及病灶局部侵犯程度, 更侧重于识别患者持续存在的淋巴结病变风险而非死亡风险^[147]。低危: 病变局限于甲状腺内, N0/Nx 或偶发 N1a 转移(少量中央区颈部淋巴结的镜下转移); 中危: 广泛的 N1a 转移或小范围的 N1b 转移; 高危: 区域淋巴结广泛转移(广泛的 N1b)或局部侵袭性病灶(T4 期), 伴或不伴远处转移。初治期, 应结合儿童甲状腺癌复发风险, 设定个体化 TSH 目标: 低危, 0.5 ~ 1.0 mIU/L; 中危, 0.1 ~ 0.5 mIU/L; 高危, <0.1 mIU/L。发现或怀疑疾病持续存在, 可继续维持该目标, 否则可在治疗一段时期后将 TSH 恢复到正常低值。对中、高危患者随访 3 ~ 5 年后无疾病证据时, TSH 可控制于正常低值。

表 6-1 成人 DTC 术后初治期 TSH 抑制治疗目标

复发风险分层		TSH 抑制治疗目标(mIU/L) *
高危		<0.1
中危		0.1 ~ 0.5
低危	全切/近全切, 无论是否清甲, 血清 Tg 可测 [#]	0.1 ~ 0.5
	全切/近全切, 无论是否清甲, 血清 Tg 测不到	0.5 ~ 2.0 *
	腺叶切除	0.5 ~ 2.0 *

注: * 对 TSH 抑制治疗副作用风险评估为高危的患者, TSH 治疗目标或可放宽。#是指 TgAb 阴性情况下所测定血清 Tg 水平。Tg, 甲状腺球蛋白。TgAb, 抗甲状腺球蛋白抗体。

6.2 TSH 抑制治疗不良反应及处置

不良反应	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
分类及处置	长期 TSH 抑制治疗, 会造成亚临床甲亢, 有诱发心律失常、骨质疏松、病理性骨折等不良反应的风险, 应在启动 TSH 抑制前评估基础心血管、骨健康 ^a (1A 类)	存在心动过速、房颤等, 抑制治疗之前需接受 β 受体阻滞剂治疗, 并在心血管科接受专科随诊和处置 ^b (2A 类) 骨质疏松症 (OP) 患者需接受抗 OP 治疗 ^c (2A 类)	如存在神经精神系统不良反应, 根据患者情况调整治疗方案 ^d (3 类)
根据不良反应分层的 TSH 抑制目标	结合患者对治疗反应的动态评估 ^e 和 TSH 抑制治疗副作用风险, 调整 TSH 目标 (1A 类)		

【注释】

a. TSH 抑制治疗可预防复发, 提高 DTC 患者生存。长期超生理剂量的 TSH 抑制治疗, 会造成亚临床甲状腺毒症, 有诱发心律失常、骨质疏松、病理性骨折等不良反应的风险。当 TSH 需长期维持在很低水平 (<0.1 mU/L) 时, 可能影响 DTC 患者的生活质量, 加重心脏负荷和心肌缺血 (老年者尤甚), 引发或加重心律失常 (特别是心房颤动), 引起静息心动过速、心肌重量增加、平均动脉压增大、舒张和/或收缩功能失调等, 甚至导致患者心血管病相关事件住院和死亡风险增高。减少甲状腺素剂量后则上述诸多受损情况可逆转。TSH 长期抑制还可增加绝经后妇女骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 的发生率, 并可能导致其骨折风险增加^[217]。另有多项研究提示亚临床甲状腺毒症存在轻度增加一系列情绪障碍与认知功能障碍风险的可能性。

b. 当 TSH 控制到很低水平时 (<0.02 mU/L 时) 则影响心功能较明显, 增加心血管事件的发生率^[226]。另外高龄者进行 TSH 抑制治疗则较易影响心功能, 尤其是老年患者心房颤动发生率高, 需注意老年患者心血管风险^[3, 227]。长期 TSH 抑制治疗患者舒张功能受损的风险更高, 增加冠心病、心力衰竭等严重心血管疾病的风险^[228]。因此, 对需要将 TSH 抑制到低于 TSH 正常参考范围下限的 DTC 患者, 评估治疗前基础心脏情况; 定期监测心电图, 必要时行动态心电图和超声心动图检查; 定期进行血压、血糖和血脂水平监测, 必要时可测定颈动脉内膜中层厚度以协助评估动脉粥样硬化的危险性。使用 β 受体阻滞剂 3~4 个月后, 外源性亚临床甲亢带来的心脏舒张功能和运动耐力受损可以得到显著改善, 并能控制心血管事件 (尤其是心房颤动) 的相关死亡率^[229]。对年龄 ≥ 65 岁或年龄 <65 岁合并心脏病、心血管疾病等危险因素, 并要求 TSH <0.1 mU/L 的 DTC 患者, 如无 β 受体阻滞剂禁忌证, 应考虑给予该类药物预防心血管系统副作用。TSH 抑制前或治疗期间发生心房颤动者, 应给予规范化治疗。有心脏基础疾病或心血管事件高危因素者, 应针对性地给予地高辛、血管紧张素转换酶抑制剂或其他心血管药物治疗, 并适当放宽 TSH 抑制治疗的目标^[217]。

c. 目前多项研究表明, TSH 抑制治疗对男性和绝经前妇女的骨骼无影响, 一些研究提示 TSH 抑制治疗可影响绝经后女性的骨密度, 可明显增加老年患者骨质疏松症发生率^[230], 降低 50 岁以上患者的骨密度^[231], 骨形成指标骨碱性磷酸酶显著升高^[232], 并随着年龄的增长这种影响会扩大^[233], 且与 L-T₄ 使用剂量呈正相关^[234]。TSH 抑制治疗期间需重点关注绝经后女性, 给予 OP 预防, 其他人群则需积极监测。对需要将 TSH 抑制到低于 TSH 正常参考范围下限的 DTC 患者 (特别是绝经后妇女), 评估治疗前基础骨矿化状态并定期监测骨质情况。绝经后 DTC 患者在 TSH 抑制治疗期间, 应接受 OP 初级预防: 确保钙摄入 1 000 mg/d, 补充维生素 D 400~800U/d。对未使用雌激素或双膦酸盐治疗的绝经后妇女、TSH 抑制治疗前或治疗期间达到 OP 诊断标准者, 维生素 D 应增至 800~1200 U/d, 并酌情联合其他干预治疗药物 (如双膦酸盐类、降钙素类、雌激素类、甲状旁腺激素、选择性雌激素受体调节剂等)^[235]。

d. 过量的甲状腺激素可以增加成年人神经兴奋性, 甲状腺毒症可造成多种情绪障碍、神经系统症状。长期亚临床甲状腺毒症人群抑郁症状评分升高。当 TSH <0.1 mU/L 时, 痴呆的风险较正常 TSH 水平人群增加。长期使用 TSH 抑制治疗可能与抑郁有相关性^[236, 237]。目前多项研究提示亚临床甲状腺毒症存在轻度增加一系列情绪障碍与认知功能障碍风险的可能性。在临床实践中应注意接受 TSH 抑制治疗的患者在神经、精神系统的症状改变, 必要时调整治疗方案。

e. 人群前瞻性研究和 Meta 分析均发现, TSH <0.1 mU/L 时心房颤动、心律失常、心力衰竭、主要心血管不良事件、心血管死亡以及全因死亡风险均显著升高^[238, 239]。因此, 应该把房颤视为 TSH 抑制副作用的高度风险, >60 岁、骨质疏松为中度风险。考虑到绝经后女性在 TSH 抑制时骨量显著降低, 可把绝经、心动过速、骨量降低等视为 TSH 抑制副作用低度风险。对存在中高危因素的 DTC 患者, 不宜一味强行追求将 TSH 控制 <0.1 mU/L, 而应兼顾副作用风险, 将 TSH 控制至接近达标的最大可耐受程度。

表 6-2 成人 DTC 随访期长期 TSH 抑制治疗目标(mIU/L)

TSH 抑制目标		DTC 治疗反应评估(动态风险)			
		反应良好	反应不确定	反应生化反应不全	结构反应不全
TSH 抑制治疗 副作用风险	极低危	0.5~2.0*	0.1~0.5	<0.1	<0.1
	低危	0.5~2.0*	0.1~0.5	0.1~0.5	<0.1
	中危	0.5~2.0*	0.5~2.0	0.1~0.5	<0.1
	高危	0.5~2.0*	0.5~2.0	0.5~2.0	0.1~0.5

注: * 对 TSH 抑制治疗副作用风险评估为高危的患者, TSH 治疗目标或可放宽。

表 6-3 成人 DTC 术后 TSH 抑制治疗的副作用风险分层

TSH 抑制治疗的副作用风险分层	适用人群
极低危	无或未知 TSH 抑制副作用相关危险因素
低危	心动过速; 绝经后女性; 骨量减少
中危	≥60 岁; 骨质疏松
高危	临床心脏病, 如心房颤动、冠状动脉性心脏病、心力衰竭等; 伴发其他严重疾病

6.3 甲状旁腺功能减退治疗

治疗期分类	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
预防性治疗	术前留取血钙、PTH 和 25-羟维生素 D3 的基线水平 ^b (1A 类) 术后监测血钙和血镁水平 ^c (1A 类)		术后立即测量血清 PTH 水平 ^d (2B 类)
长期治疗	口服钙剂、活性维生素 D3 或其类似物、普通维生素 D3 ^e (1A 类)	PTH 替代治疗 ^f (1B 类)	应用噻嗪类利尿药 ^g (3 类) 定期查肾脏超声和 24h 尿钙 ^h (3 类)
急性期治疗	静脉补钙后过渡至口服钙剂, 联合口服活性维生素 D3 ⁱ (2A 类)	静脉或口服补镁 ^j (2A)	

【注释】

a. 颈前手术是甲状旁腺功能减退(hypoparathyroidism, HP) 最常见病因, 约占 75%, 术后低钙血症者中 3%~30% 的患者发展为慢性 HP, 其中甲状腺全切术可以造成多达 7% 的患者出现术后 HP。目前认为, 术后血钙 <2.0 mmol/L(8.0 mg/dL) 而甲状旁腺激素(PTH) 显著降低或者全段 PTH(intact PTH, iPTH) <15 ng/L, 即可考虑术后 HP。原位保留的甲状旁腺数目是发生 HP 风险的主要决定性因素^[240]。

b. 根据患者白蛋白校正后的血钙结果进行评估; 如果基线钙水平低于正常水平或在正常低线, 则 HP 风险增加, 需要术前预防性口服补充钙; 如果基线钙水平偏高, 则应监测 PTH 水平; 术前 PTH 升高通常是由于维生素 D 缺乏引起的继发性甲状旁腺功能亢进; 术前维生素 D 缺乏是 HP 的危险因素, 推荐术前纠正维生素 D 缺乏^[241]。

c. 如果术后血钙低于正常水平, 口服补充钙剂和活性维生素 D; 低镁血症常与低钙血症并存, 低镁血症时 PTH 分泌和生理效应均减低, 使低钙血症不易纠正, 对于病程长、低钙血症难以纠正者, 予补镁治疗^[139, 240]。

d. 由于监测钙趋势通常需要 12~24 h 或更长时间, 且术后钙水平可能与预防性钙和骨化三醇的使用或术前低维生素 D 水平相互干扰, 因此术后 24 h 内的 PTH 水平较血钙浓度能更准确地预测 HP 的发生; 术后 PTH 水平 <15 pg/mL 表明急性 HP 风险增加, 建议口服补充钙剂和活性维生素 D^[242]。

e. 口服碳酸钙是最常用的钙剂, 剂量通常为单次 500~625 mg 或 1 000~1 250 mg, 每日 2~3 次; 骨化三醇是维生素 D3 最重要的活性代谢产物之一, 通常剂量为单次 0.25~0.5 μg, 每日 2 次, 可增加口服钙的有效性^[139, 243]。

f. 使用大剂量钙剂和活性维生素 D, 血钙仍不能升至目标水平时, 可考虑 PTH 替代治疗^[244, 245]。

g. 高钙尿(即 24 h 尿钙 >150 mg) 者, 可使用氢氯噻嗪每日 12.5~50 mg; 需联合补钾, 或与保钾保镁利尿药如阿米洛利联用^[246]。

h. 即使治疗后血钙水平正常, 也可能出现肾结石、肾钙质沉着症、基底核钙化症、白内障等并发症, 定期进行肾脏超声和 24 h 尿钙测量可以减小出现并发症的风险^[247]。

i. 血清校正钙水平 ≤7.0 mg/dL, 需静脉补钙: 1~2 g 葡萄糖酸钙加入 50 mL 的 5% 葡萄糖溶液滴注超过 20 min; 当血钙可

稳定在较低的正常范围内时,过渡为口服钙剂,联合活性维生素 D^[237,248]。

j. 可选择的补镁治疗方案包括 10% 硫酸镁缓慢静脉注射、10 ~ 14 mmol/L 氯化镁静脉滴注、口服氯化镁或氧化镁,根据血清镁和肾功能调整剂量^[240,249]。

7 系统治疗

在无外源性碘负荷干扰的情况下,TSH 刺激状态(>30 mIU/L)时,经过规范的¹³¹I 治疗后的 DTC 患者,出现下列情形之一即可界定为 RAIR-DTC^[3,250]:①病灶在¹³¹I 治疗后全身显像上表现为不摄碘,且无法从后续的¹³¹I 治疗中获益(如残留甲状腺太多,可能会影响转移灶摄碘,可清甲后再次治

疗时进行评估);②原本摄碘的病灶经¹³¹I 治疗后逐渐丧失摄碘能力;③同一患者体内部分病灶摄碘,而部分病灶不摄碘,且生化无缓解;④病灶摄碘,但在 1 年内出现疾病进展;⑤¹³¹I 累积用量超过 600 mCi,但疾病无缓解。

判断为 RAIR-DTC 的患者,倘若出现疾病相关症状或影像学进展则需要考虑以分子靶向药物为主的系统治疗。相关药物推荐如下:

分期	分层 1	分层 2	I 级专家推荐	II 级专家推荐	III 级专家推荐
复发 转移性	无症状、疾病稳定或缓慢进展		定期随访 ^a (2A 类)		
	有症状、疾病快速进展	RET 融合基因阴性或未知	仑伐替尼 ^b (1A 类) 索拉非尼 ^b (1A 类)	阿帕替尼 ^c (1B 类) 安罗替尼 ^c (1B 类)	阿霉素 ^a (2B 类)
		RET 融合基因阳性		普拉替尼 ^d (2A 类)	

【注释】

a. 对于复发转移性 RAIR-DTC,如果患者无症状且疾病稳定或缓慢进展,每 3 ~ 6 个月的定期随访是合理的选择,目前没有证据表明提前开始进行系统性治疗有助于改善总生存^[152,251]。对于有症状或疾病快速进展的患者,抗血管小分子多靶点激酶抑制剂是目前的标准治疗;只有在少数情况可以考虑化疗,阿霉素是唯一推荐的药物。

b. 索拉非尼是全球首个获批用于治疗碘难治性复发转移性分化型甲状腺癌的靶向药物,并于 2017 年 3 月在中国获得该适应证。在一项名为 DECISION 的 III 期随机对照临床研究中,针对入组前 14 个月内疾病进展的患者,索拉非尼较安慰剂显著改善了客观缓解率(12% vs 0.5%)和无进展生存期(10.8 个月 vs 5.8 个月,HR=0.59),但总生存期没有差别^[252]。2020 年 11 月,仑伐替尼同样在中国获批用于治疗碘难治性复发转移性分化型甲状腺癌。在一项名为 SELECT 的 III 期随机对照临床研究中,针对入组前 13 个月内疾病进展的患者,仑伐替尼较安慰剂显著改善了客观缓解率(64.8% vs 1.5%)和无进展生存期(18.3 个月 vs 3.6 个月,HR=0.21),总生存期同样和 DECISION 研究一样没有获益,可能由于安慰剂组的患者在疾病进展后接受了试验组的交叉治疗^[253]。为了验证仑伐替尼在中国患者中的疗效和安全性,在一项与 SELECT 研究设计类似 III 期随机对照临床研究中,针对入组前 12 个月内疾病进展的中国患者,仑伐替尼获得了 70% 的客观缓解率,中位无进展生存期(23.9 个月)显著优于安慰剂组(3.7 个月)^[254]。目前缺乏索拉非尼和仑伐替尼的随机对照研究,但鉴于仑伐替尼较高的肿瘤缓解率和降低疾病进展的风险率,ESMO 和 NCCN 指南均优先推荐仑伐替尼^[152,255]。

c. 阿帕替尼作为国内首个原研的抗血管小分子多靶点激酶抑制剂,在 2020 年的 ESMO 会议上报道了其治疗碘难治性复发转移性分化型甲状腺癌的 III 期随机对照临床研究结果^[256]。这项名为 REALITY 的研究针对入组前 12 个月疾病进展的患者,阿帕替尼获得了 54.3% 的客观缓解率,并且在中位无进展生存期和总生存期均显著优于安慰剂组。同样,安罗替尼在 2020 年的 ESMO ASIA 会议上报道了类似的临床研究结果。这项 II 期随机对照临床研究针对碘难治性复发转移性分化型甲状腺癌(其中 80.5% 的患者在入组前 12 个月内疾病进展),安罗替尼获得了 59.2% 的客观缓解率,在无进展生存上显著优于安慰剂组,并且在调整了交叉治疗的影响后获得了总生存的获益^[257]。目前,阿帕替尼和安罗替尼均尚未获得国内治疗 RAIR-DTC 的适应证,但无论是疗效和安全性似乎并不逊色于海外原研的靶向药物。

d. DTC 特别是 PTC 中约有不到 10% 的患者具有 RET 融合基因,最常见的伙伴基因是 CCDC6 和 NCOA4。在一项名为 ARROW 的篮式临床研究中,所有 RET 融合基因的实体瘤患者接受了普拉替尼这一特异性 RET 抑制剂的治疗,其中碘难治性甲状腺癌患者获得了 89% 的肿瘤缓解率,并且缓解时间均超过 6 个月^[258]。基于这项研究,美国 FDA 于 2020 年 12 月批准了普拉替尼治疗具有 RET 融合基因的碘难治性甲状腺癌,但国内尚未批准这一适应证。

e. 在 DECISION 和 SELECT 临床研究中,最常见(≥50%)的不良事件是高血压、腹泻、体重下降和疲劳。仑伐替尼治疗的患者中高血压和蛋白尿更多见,而皮肤毒性包括掌跖红斑感觉不良综合征、皮疹和脱发主要发生于索拉非尼治疗的患者。不良事件主要发生于治疗的早期阶段(3 ~ 12 周),随着治疗继续会呈现出自限性的特点。对于不可耐受性毒性,通常需要暂停

给药或降低剂量,少数患者需要终止治疗。在仑伐替尼针对中国患者的注册研究中,常见的 3/4 级不良事件是高血压和蛋白尿,其中 80.8% 的患者需要降低剂量,67% 的患者需要暂停给药,但只有 8.7% 的患者因为不良事件而终止治疗。更多针对这一类靶向治疗药物毒性管理的内容可以参考相关综述或共识^[259, 260]。

表 7-1 放射性碘难治性复发转移性分化型甲状腺癌的靶向药物

药物名称	用法用量
索拉非尼	400 mg, 口服, 每日 2 次, 连续用
仑伐替尼	24 mg, 口服, 每日 1 次, 连续用
阿帕替尼	500 mg, 口服, 每日 1 次, 连续用
安罗替尼	12 mg, 口服, 每日 1 次, 连续用 2 周, 停药 1 周
普拉替尼	400 mg, 口服, 每日 1 次, 连续用

8 其他局部治疗

8.1 外照射治疗

对于术后高危、持续/复发及转移性 DTC 患者,外照射有利于局部区域控制。对整体治疗可以起到

积极的辅助和补充作用。当有肉眼可见、无法手术的局部残留或复发肿瘤,或位于关键部位无法手术的远处转移,均可考虑外照射治疗,尤其在肿瘤不摄碘或碘治疗效果差出现碘难治性状态时。

病灶部位	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
局部残留/复发灶		外照射(不可切除或碘难治病灶) ^{a, b, c} (2A 类)	
转移性病灶		外照射(寡转移) ^d (2A 类)	外照射(多发转移,局部转移病灶危及生命或伴有严重压迫等症状者) (2B 类)
肺转移			
骨转移		外照射(有症状或承重骨) ^e (2A 类)	
脑转移	外照射(寡转移) ^f (2A 类)	外照射(多发转移) (2A 类)	
其他转移			外照射(不摄碘、姑息减症) ^g (2B 类)

【注释】

a. DTC 术后外照射一直存有争议,目前多推荐术后具有高危复发风险的患者可考虑接受外照射,外照射可改善无局部复发生存,但对总生存无显著影响^[3, 261]。临床常用的外照射适应证:①肿瘤肉眼残存且不能手术切除,单纯依靠放射性碘(RAI)无法控制者;②术后残存或复发灶不摄碘者。

b. 局部残存/复发灶主要包括甲状腺床残存/复发和颈部淋巴结转移。若病灶无法手术切除且摄碘,则¹³¹I 治疗和外照射均为有效的治疗手段。若病灶不摄碘或在¹³¹I 治疗后仍有残留、或其他治疗手段无效时,外照射治疗是重要的局部治疗选择之一^[174, 262]。

c. 最优的外照射范围和剂量仍有争议。关于照射范围主要有两方面意见:①小野照射,主要包括甲状腺床复发灶或残存肿瘤区;②大野照射,包括甲状腺床复发灶和区域淋巴引流区^[263]。常规分割参考剂量:①大体肿瘤区(gross target volume, GTV, 主要包括复发或残存肿瘤区、转移淋巴结):60~70 Gy,建议在保证安全的前提下,外照射给予足够高的剂量;②临床靶区(clinical target volume, CTV, 主要包括亚临床灶):50~60 Gy^[264]。在制定放疗计划时,不但要考虑靶区剂量的覆盖,同时考虑正常组织的耐受量以避免严重的并发症。调强放疗技术具有安全、有效、副作用小等优势,可作为放疗技术首选^[265-267]。

d. DTC 肺转移时,外照射主要适用于:①寡转移^[268](寡转移的定义现尚无统一标准,通常认为转移灶数量在 1~5 个以内);②多发转移灶或大结节病灶,经过系统治疗或¹³¹I 治疗后仍有残留病灶;③不摄碘的肺转移灶;④局部转移灶危及生命或伴有严重压迫等症状者。对于寡转移病灶,立体定向放射治疗在保证充足生物剂量的前提下,可获得不错的临床疗效^[269, 270],但对于弥漫性多发肺转移灶,外照射只作为备选治疗手段。

e. 对于骨转移患者,外照射主要适用于有局部疼痛症状或严重骨质破坏的承重骨转移病灶。外照射可以有效缓解疼痛症状、减少及延缓病理性骨折等事件的发生,提高生活质量^[271]。对于孤立、有症状的转移灶,外照射还可以作为外科手术切除后的补充治疗,特别是一些位于关键部位、手术无法完全切除的病灶。

f. 脑转移的情况有些特殊,由于¹³¹I 治疗可引起肿瘤周围组织的水肿,因此,外照射和外科手术是脑转移的主要治疗手段。且不论转移灶的数量、大小及是否摄碘,外照射均可应用。脑转移的专病死亡率高达 67%,但文献报道手术完全切除后其中位生存期可达 12.4 个月。随着放疗技术的发展,尤其是立体定向放射治疗也可获得与手术近似的疗效^[272,273]。但对于多发颅内转移或肿瘤体积大水肿症状明显时,应同时加强脱水降颅压等辅助治疗,必要时先行手术辅助降颅压。

g. 其他部位远处转移,外照射主要适用于肿瘤不摄碘或¹³¹I 治疗效果差出现碘难治性状态时的姑息治疗。可以减轻局部压迫或疼痛等症状,提高患者生存质量。

h. 远处转移的外照射剂量、分割无统一意见。可以采用大分割短疗程,也可以采用常规分割^[274,275]。外照射的剂量,有研究报道显示 >50 Gy,有利于提高远转病灶的控制率,提高治疗疗效^[276]。大分割治疗有明显的生物学和经济学优势,与新型治疗手段联合可能有潜在临床获益,尚需进一步研究证实^[277]。

i. 外照射相关不良反应主要包括急性期反应和晚期损伤,常见的有急性黏膜、皮肤反应、喉水肿、吞咽困难、颈部纤维化、放射性脊髓炎、放射性肺炎和骨髓抑制等。在给予较高剂量的外照射治疗时,可通过积极的护理支持治疗、合理缩小照射范围、使用三维或调强外照射等技术有利于提高转移灶的局部控制,和降低治疗不良反应的发生率。

8.2 消融治疗

消融治疗是在超声引导下经皮穿刺利用物理或化学的方法对肿瘤细胞进行原位灭活,病灶组织发生凝固性坏死,最后坏死组织自然溶解被机体吸收,从而达到原位根除或毁损肿瘤的目的。超声引导下经皮穿刺消融治疗包括热消融、冷冻消融、化学消融和放射性消融^[278-280]。热消融治疗包括射频消融、

微波消融、激光和聚焦超声消融。常用的化学消融为无水乙醇消融。

消融治疗技术操作简便,定位精确,安全有效,具有损伤小、恢复快、并发症少、不影响美观等特点,避免手术的过度创伤,减轻患者的焦虑,可以作为 DTC 的一种补充治疗选择^[151,281-285]。

8.2.1 分化型甲状腺癌消融治疗适应证

适应证	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
原发性低危甲状腺微小乳头状瘤 ^a			患者有保留腺体功能和美观需求,拒绝手术或观察,可考虑消融治疗 ^b (2B 类)
原位复发灶 ^c		手术风险高或放射性碘难治或患者拒绝手术治疗,可考虑消融治疗 (2A 类)	
持续/复发侧颈淋巴结转移病灶 ^c		手术风险高或放射性碘难治或患者拒绝手术治疗,可考虑消融治疗 (2A 类)	

【注释】

a. PTC 占 DTC 的 85%,生长缓慢,恶性度较低,其中 PTMC 是 PTC 人群中最多种类,占 PTC 发患者群的 50% ~ 60%,尽管近年来发病率逐年上升,但死亡率并无显著变化,预后良好^[286]。原发性低危 PTMC 的特征:单发结节,最大径 ≤1 cm,非病理学高危亚型(如高细胞、岛状细胞、柱状细胞癌等),肿瘤未侵犯甲状腺周围组织,无淋巴结或远处转移证据。近年来超声引导下热消融(射频、微波、激光)技术在部分低危 PTMC 微创治疗中逐渐开展应用,安全有效,并发症少^[107,287-293]。

b. 甲状腺与颈部重要结构如颈总动脉、气管、食管、喉返神经等关系密切,液体隔离法是提高消融治疗安全性的重要措施^[294]。根据结节大小采用固定消融或移动消融法,消融术后即刻行超声造影检查^[295],消融治疗区域呈无增强表现,超过结节边缘 3 mm 以上,确保病灶消融完全^[296]。

c. 2001 年射频消融首次应用于 DTC 复发灶的治疗并取得良好效果^[175]。外科手术、¹³¹I 治疗和甲状腺激素治疗是复发及转移性分化型甲状腺癌的常规治疗方法,但手术瘢痕可能会导致再次手术的并发症提高。此外,高龄患者二次手术的风险及患者拒绝手术也是临床治疗中可能遇到的问题。因此,消融治疗可作为存在手术高风险或拒绝手术治疗的甲状腺癌原位复发灶或侧颈淋巴结转移病灶的替代治疗方法或姑息治疗方法^[290,297]。

附录

分化型甲状腺癌 TNM 分期系统、初始复发风险和动态风险分层

目前多采用美国癌症联合委员会 (American Joint Committee on Cancer, AJCC) 制定的甲状腺癌 TNM 分期系统(第 8 版,2017)^[298]。

表附-1 分化型甲状腺癌 TNM 分期系统

原发病灶(T)

T 分层	分层标准
TX	原发肿瘤无法评估
T0	无原发肿瘤证据
T1	肿瘤最大直径 ≤ 2 cm,并局限于甲状腺内
T1a	肿瘤最大直径 ≤ 1 cm,并局限于甲状腺内
T1b	肿瘤最大直径 > 1 cm 但 ≤ 2 cm,并局限于甲状腺内
T2	肿瘤最大直径 > 2 cm 但 ≤ 4 cm,并局限于甲状腺内
T3	肿瘤最大直径 > 4 cm,并局限于甲状腺内,或任意大小肿瘤出现肉眼可见的甲状腺外侵犯且只侵犯带状肌群
T3a	肿瘤最大直径 > 4 cm,并局限于甲状腺内
T3b	任意大小肿瘤出现肉眼可见的甲状腺外侵犯且只侵犯带状肌群(胸舌骨肌、胸骨甲状肌、甲状舌骨肌或肩胛舌骨肌)
T4	包括肉眼可见的腺体外侵犯
T4a	任意大小的肿瘤,明显甲状腺外侵犯包括扩散超出甲状腺被膜侵入皮下软组织,喉、气管、食管或者喉返神经
T4b	任意大小的肿瘤,明显甲状腺外侵犯包括肿瘤侵入椎前筋膜或者包绕颈动脉或纵隔的脉管

区域淋巴结(N)

N 分层	分层标准
NX	不能评估局部淋巴结
N0	无局部淋巴结转移
N0a	组织细胞病理下无淋巴结转移
N0b	影像学上无淋巴结转移证据
N1	局部淋巴结转移
N1a	Ⅵ区或者Ⅶ区淋巴结转移(气管前、气管旁和喉前/Delphian 或上纵隔),这些转移可以是单侧的也可以是双侧的
N1b	转移至单侧、双侧或者对侧的侧颈部淋巴结(Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ或者Ⅴ区) 或者咽后淋巴结

远处转移(M)

M 分层	分层标准
M0	无远处转移
M1	远处转移

预后分期

诊断时年龄	T	N	M	TNM 分期
<55 岁	任何 T	任何 N	M0	I
	任何 T	任何 N	M1	Ⅱ
≥ 55 岁	T1	N0/NX	M0	I
	T1	N1	M0	Ⅱ
	T2	N0/NX	M0	I
	T2	N1	M0	Ⅱ
	T3a/T3b	任何 N	M0	Ⅱ
	T4a	任何 N	M0	Ⅲ
	T4b	任何 N	M0	Ⅳ A
	任何 T	任何 N	M1	Ⅳ B

表附-2 分化型甲状腺癌复发危险度分层

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 ¹³¹ I治疗,治疗后 ¹³¹ I-WBS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: 显微镜下原发灶向甲状腺外侵袭 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: 肉眼可见原发灶向甲状腺外侵袭 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。

表附-3 分化型甲状腺癌动态风险评估及预后和管理

疗效反应	定义	临床转归	管理措施
反应良好 (excellent response, 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	降低随访频率和 TSH 抑制程度
反应不确定 (indeterminate response, 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
生化反应不全 (biochemical incomplete response, 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	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
结构反应不全 (structural incomplete response, 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访方案

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。

[参考文献]

- [1] 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. *Thyroid*, 2015, 25 (10) : 1127-1136.
- [2] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71 (3) : 209-249.
- [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. *Thyroid*, 2016, 26 (1) : 1-133.
- [4] ZHENG J, LI C, LU W, et al. Quantitative assessment of preoperative serum thyrotropin level and thyroid cancer. *Oncotarget*, 2016, 7 (23) : 34918-34929.
- [5] HU N, LI ZM, LIU JF, et al. An overall and dose-response meta-analysis for thyrotropin and thyroid cancer risk by histological type. *Oncotarget*, 2016, 7 (30) : 47750-47759.
- [6] GOLBERT L, DE CRISTO AP, FACCIN CS, et al. Serum TSH levels as a predictor of malignancy in thyroid nodules: A prospective study. *PLoS One*, 2017, 12 (11) : e0188123.
- [7] SA R, CHENG L, JIN Y, et al. Distinguishing patients with distant metastatic differentiated thyroid cancer who biochemically benefit from next radioiodine treatment. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 587315.
- [8] 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. *PLoS One*, 2017, 12 (7) : e0179664.
- [9] ROELFSEMA F, PEREIRA A M, VELDHUIS J D, et al. Thyrotropin secretion profiles are not different in men and women. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94 (10) : 3964-3967.
- [10] GIOVANELLA L, CERIANI L, MAFFIOLI M. Postsurgery serum thyroglobulin disappearance kinetic in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Head Neck*, 2010, 32(5) : 568-571.
- [11] LIN Y, LI T, LIANG J, et al. Predictive value of preablation stimulated thyroglobulin and thyroglobulin/thyroid-stimulating hormone ratio in differentiated thyroid cancer. *Clin Nucl Med*, 2011, 36 (12) : 1102-1105.
- [12] LIU L, HUANG F, LIU B, et al. Detection of distant metastasis at the time of ablation in children with differentiated thyroid cancer: the value of pre-ablation stimulated thyroglobulin. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2018, 31 (7) : 751-756.
- [13] YANG X, LIANG J, LI T, et al. Preablative stimulated thyroglobulin correlates to new therapy response system in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101 (3) : 1307-1313.
- [14] ZHAO T, LIANG J, LI T, et al. Value of serial preablative thyroglobulin measurements: can we address the impact of thyroid remnants?. *Nucl Med Commun*, 2016, 37(6) : 632-639.
- [15] SPENCER C, FATEMI S. Thyroglobulin antibody (TgAb) methods - Strengths, pitfalls and clinical utility for monitoring TgAb-positive patients with differentiated thyroid cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2013, 27(5) : 701-712.
- [16] CHENG X, YU S, JIN C, et al. Comparison of three different assays for measuring thyroglobulin and thyroglobulin antibodies in patients with chronic lymphocytic thyroiditis. *Clin Biochem*, 2017, 50 (18) : 1183-1187.
- [17] SPENCER C, PETROVIC I, FATEMI S, et al. Serum thyroglobulin (Tg) monitoring of patients with differentiated thyroid cancer using sensitive (second-generation) immunometric assays can be disrupted by false-negative and false-positive serum thyroglobulin autoantibody misclassifications. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99 (12) : 4589-4599.
- [18] NETZEL B C, GREBE S K, CARRANZA LEON B G, et al. Thyroglobulin (Tg) testing revisited: Tg assays, TgAb assays, and correlation of results with clinical outcomes. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100 (8) : E1074-1083.
- [19] ALGECIRAS-SCHIMNICH A. Thyroglobulin measurement in the management of patients with differentiated thyroid cancer. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2018, 55 (3) : 205-218.
- [20] NIXON A M, PROVATOPOULOU X, KALOGERA E, et al. Circulating thyroid cancer biomarkers: Current limitations and future prospects. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2017, 87 (2) : 117-126.
- [21] XAVIER AC, MACIEL RM, VIEIRA JG, et al. Insights into the posttranslational structural heterogeneity of thyroglobulin and its role in the development, diagnosis, and management of benign and malignant thyroid diseases. *Arch Endocrinol Metab*, 2016, 60 (1) : 66-75.
- [22] GÉRARD AC, DAUMERIE C, MESTDAGH C, et al. Correlation between the loss of thyroglobulin iodination and the expression of thyroid-specific proteins involved in iodine metabolism in thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(10) : 4977-83.
- [23] 中国抗癌协会甲状腺癌专业委员会 (CATO) . 甲状腺癌血清标志物临床应用专家共识 (2017 版) . *中国肿瘤临床*, 2018, 45(1) : 7-13.
- [24] LEENHARDT L, ERDOGAN MF, HEGEDUS L, et al. 2013 European thyroid association guidelines for cervical ultrasound scan and ultrasound-guided techniques in the postoperative management of patients with thyroid cancer. *Eur Thyroid J*, 2013, 2(3) : 147-59.
- [25] WÉMEAU JL, SADOUL JL, DHERBOMEZ M, et al. Guidelines of the French society of endocrinology for the management of thyroid nodules. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2011, 72(4) : 251-281.
- [26] LIU RB, ZHOU DL, XU BH, et al. Comparison of the diagnostic performances of US-guided fine needle aspiration cytology and thyroglobulin measurement for lymph node metastases in patients with differentiated thyroid carcinoma: a meta-analysis. *Eur Radiol*, 2021, 31(5) : 2903-2914.
- [27] ZIMMERMANN M B, and ANDERSSON M. Assessment of iodine nutrition in populations: past, present, and future. *Nutr Rev*,

- 2012, 70 (10) : 553-570.
- [28] SAWKA A M, IBRAHIM-ZADA I, GALACGAC P, et al. Dietary iodine restriction in preparation for radioactive iodine treatment or scanning in well-differentiated thyroid cancer: a systematic review. *Thyroid*, 2010, 20 (10) : 1129-1138.
- [29] SILBERSTEIN E B, ALAVI A, BALON H R, et al. The SNMMI practice guideline for therapy of thyroid disease with ¹³¹I 3.0. *J Nucl Med*, 2012, 53 (10) : 1633-1651.
- [30] 曹景佳, 刘勇, 肖娟, 等. 中低危分化型甲状腺癌 ¹³¹I 治疗前尿碘水平与最佳治疗反应的关系. *中华核医学与分子影像杂志*, 2021, 41 (1) : 35-40.
- [31] CIBAS E S, and ALI S Z. The 2017 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid*, 2017, 27 (11) : 1341-1346.
- [32] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology(NCCN Guidelines?), thyroid carcinoma. Version 1. 2021-April 9, 2021. Nccn. org Web site. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf. Accessed July 2, 2021
- [33] HADDAD R I, NASR C, BISCHOFF L, et al. NCCN Guidelines Insights: Thyroid Carcinoma, Version 2. 2018. *J Natl Compr Canc Netw*, 2018, 16 (12) : 1429-1440.
- [34] ALEXANDER E K, KENNEDY G C, BALOCH Z W, et al. Pre-operative diagnosis of benign thyroid nodules with indeterminate cytology. *N Engl J Med*, 2012, 367 (8) : 705-715.
- [35] DUICK D S, KLOPPER JP, DIGGANS JC, et al. The impact of benign gene expression classifier test results on the endocrinologist-patient decision to operate on patients with thyroid nodules with indeterminate fine-needle aspiration cytopathology. *Thyroid*, 2012, 22 (10) : 996-1001.
- [36] ALEXANDER E K, SCHORR M, KLOPPER J, et al. Multicenter clinical experience with the Afirma gene expression classifier. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99 (1) : 119-125.
- [37] OHORI N P, NIKIFOROVA M N, SCHOEDEL K E, et al. Contribution of molecular testing to thyroid fine-needle aspiration cytology of "follicular lesion of undetermined significance/atypia of undetermined significance". *Cancer Cytopathol*, 2010, 118 (1) : 17-23.
- [38] GIORDANO T J, BEAUDENON-HUIBREGTSE S, SHINDE R, et al. Molecular testing for oncogenic gene mutations in thyroid lesions: a case-control validation study in 413 postsurgical specimens. *Hum Pathol*, 2014, 45 (7) : 1339-1347.
- [39] KLOOS R T, REYNOLDS J D, WALSH P S, et al. Does addition of BRAF V600E mutation testing modify sensitivity or specificity of the Afirma Gene Expression Classifier in cytologically indeterminate thyroid nodules? *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98 (4) : E761-E768.
- [40] MCIVER B, CASTRO M R, MORRIS J C, et al. An independent study of a gene expression classifier (Afirma) in the evaluation of cytologically indeterminate thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99 (11) : 4069-4077.
- [41] BRAUNER E, HOLMES B J, KRANE J F, et al. Performance of the Afirma Gene Expression Classifier in Hürthle Cell Thyroid Nodules Differs from Other Indeterminate Thyroid Nodules. *Thyroid*, 2015, 25 (7) : 789-796.
- [42] NIKIFOROVA M N, MERCURIO S, WALD A I, et al. Analytical performance of the ThyroSeq v3 genomic classifier for cancer diagnosis in thyroid nodules. *Cancer*, 2018, 124 (8) : 1682-1690.
- [43] DUH Q, ANGELL T E, BABIARZ J, et al. Development and validation of classifiers to enhance the Afirma genomic sequencing classifier performance among Hürthle cell specimens 87th Annual Meeting of the American Thyroid Association, October 18-22, 2017 [C]. Paper presented at: (Victoria : [s. n.], 2017 : A-168. *Thyroid*.
- [44] BALOCH Z W, SEETHALA R R, FAQUIN W C, et al. Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP) : A changing paradigm in thyroid surgical pathology and implications for thyroid cytopathology. *Cancer Cytopathol*, 2016, 124 (9) : 616-620.
- [45] HODAK S P, ROSENTHAL D S, AMERICAN THYROID ASSOCIATION CLINICAL AFFAIRS C. Information for clinicians: commercially available molecular diagnosis testing in the evaluation of thyroid nodule fine-needle aspiration specimens. *Thyroid*, 2013, 23 (2) : 131-134.
- [46] LLOYD RV, OSAMURA RY, KL? PPEL G, et al. WHO classification of tumours: Pathology and genetics of tumours of endocrine organs. Lyon: IARC, 2017.
- [47] CHINDRIS A M, CASLER J D, BERNET V J, et al. Clinical and molecular features of Hurthle cell carcinoma of the thyroid. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100 (1) : 55-62.
- [48] CHAN C M, YOUNG J, PRAGER J, et al. Pediatric Thyroid Cancer. *Adv Pediatr*, 2017, 64 (1) : 171-190.
- [49] BALACHANDAR S, LA QUAGLIA M, TUTTLE R M, et al. Pediatric Differentiated Thyroid Carcinoma of Follicular Cell Origin: Prognostic Significance of Histologic Subtypes. *Thyroid*, 2016, 26 (2) : 219-226.
- [50] LAZAR L, LEBENTHAL Y, SEGAL K, et al. Pediatric Thyroid Cancer: Postoperative Classifications and Response to Initial Therapy as Prognostic Factors. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101 (5) : 1970-1979.
- [51] MILLER K D, FIDLER-BENAOUDIA M, KEEGAN T H, et al. Cancer statistics for adolescents and young adults, 2020. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70 (6) : 443-459.
- [52] ZIRILLI G, VALENZISE M, DIONIGI G, et al. Hurthle cell carcinoma in childhood: A retrospective analysis of five cases and review of pediatric literature. *Pediatr Blood Cancer*, 2020, 67 (9) : e28300.
- [53] 刘莉萍, 郝金燕, 潘慧, 等. RAS 基因在甲状腺滤泡分化肿瘤中的突变及意义. *中华病理学杂志*, 2020, 49 (3) : 256-261.
- [54] LIANG J, CAI W, FENG D, et al. Genetic landscape of papillary thyroid carcinoma in the Chinese population. *J Pathol*, 2018, 244 (2) : 215-226.
- [55] DECAUSSIN-PETRUCCI M, DESCOTES F, DEPAEPE L, et al. Molecular testing of BRAF, RAS and TERT on thyroid FNAs with indeterminate cytology improves diagnostic accuracy. *Cytopathology*, 2017, 28 (6) : 482-487.

- [56] GUAN H, TORALDO G, CERDA S, et al. Utilities of RAS mutations in preoperative fine needle biopsies for decision making for thyroid nodule management: results from a single-center prospective cohort. *Thyroid*, 2020, 30 (4) : 536-547.
- [57] 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 Clin Oncol*, 2014, 32 (25) : 2718-2726.
- [58] MELO M, GASPAR DA ROCHA A, BATISTA R, et al. TERT, BRAF, and NRAS in primary thyroid cancer and metastatic disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(6) : 1898-1907.
- [59] BOURNAUD C, DESCOTES F, DECAUSSIN-PETRUCCI M, et al. TERT promoter mutations identify a high-risk group in metastasis-free advanced thyroid carcinoma. *Eur J Cancer*, 2019, 108 : 41-49.
- [60] CANCER GENOME ATLAS RESEARCH NETWORK. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell*, 2014, 159 (3) : 676-690.
- [61] PEKOVA B, SYKOROVA V, DVORAKOVA S, et al. RET, NTRK, ALK, BRAF, and MET Fusions in a large cohort of pediatric papillary thyroid carcinomas. *Thyroid*, 2020, 30 (12) : 1771-1780.
- [62] ELISEI R, ROMEI C, VORONTSOVA T, et al. RET/PTC rearrangements in thyroid nodules: studies in irradiated and not irradiated, malignant and benign thyroid lesions in children and adults. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86 (7) : 3211-3216.
- [63] MAROTTA V, GUERRA A, SAPIO M R, et al. RET/PTC rearrangement in benign and malignant thyroid diseases: a clinical standpoint. *Eur J Endocrinol*, 2011, 165 (4) : 499-507.
- [64] CHOU A, FRASER S, TOON CW, et al. A detailed clinicopathologic study of ALK-translocated papillary thyroid carcinoma. *Am J Surg Pathol*, 2015, 39(5) : 652-9.
- [65] CHU YH, DIAS-SANTAGATA D, FARAHANI AA, et al. Clinicopathologic and molecular characterization of NTRK-rearranged thyroid carcinoma (NRTC). *Mod Pathol*, 2020, 33(11) : 2186-2197.
- [66] BOOS L A, DETTMER M, SCHMITT A, et al. Diagnostic and prognostic implications of the PAX8-PPAR γ translocation in thyroid carcinomas—a TMA-based study of 226 cases. *Histopathology*, 2013, 63 (2) : 234-241.
- [67] MCFADDEN D G, DIAS-SANTAGATA D, SADOW P M, et al. Identification of oncogenic mutations and gene fusions in the follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99 (11) : E2457-2462.
- [68] ZELENETZ A D, GORDON L I, ABRAMSON J S, et al. NCCN Guidelines Insights: B-Cell Lymphomas, Version 3. 2019. *J Natl Compr Canc Netw*, 2019, 17 (6) : 650-661.
- [69] RUSS G, BONNEMA SJ, ERDOGAN MF, et al. European Thyroid Association Guidelines for ultrasound malignancy risk stratification of thyroid nodules in adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J*, 2017, 6(5) : 225-237.
- [70] TESSLER FN, MIDDLETON WD, GRANT EG, et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS) : white paper of the ACR TI-RADS Committee. *J Am Coll Radiol*, 2017, 14 (5) : 587-595.
- [71] ZUPUNSKI L, OSTROUMOVA E, DROZDOVITCH V, et al. Thyroid Cancer after Exposure to Radioiodine in Childhood and Adolescence: (131) I-Related Risk and the Role of Selected Host and Environmental Factors. *Cancers (Basel)*, 2019, 11 (10) : 1481.
- [72] ZHOU J, YIN L, WEI X, et al. 2020 Chinese guidelines for ultrasound malignancy risk stratification of thyroid nodules: the C-TIRADS. *Endocrine*, 2020, 70 (2) : 256-279.
- [73] BOI F, BAGHINO G, ATZENI F, et al. The diagnostic value for differentiated thyroid carcinoma metastases of thyroglobulin (Tg) measurement in washout fluid from fine-needle aspiration biopsy of neck lymph nodes is maintained in the presence of circulating anti-Tg antibodies. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91 (4) : 1364-1369.
- [74] ZUPUNSKI L, OSTROUMOVA E, DROZDOVITCH V, et al. Thyroid cancer after exposure to radioiodine in childhood and adolescence: (131) I-related risk and the role of selected host and environmental factors. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(10) .
- [75] HOANG JK, OLDAN JD, MANDEL SJ, et al. ACR Appropriateness Criteria (?) thyroid disease. *J Am Coll Radiol*, 2019, 16 (5S) : S300-S314.
- [76] GAO L, JIANG Y, LIANG Z, et al. Cervical soft tissue recurrence of differentiated thyroid carcinoma after thyroidectomy indicates a poor prognosis. *Int J Surg*, 2017, 48 : 254-259.
- [77] MARTINEZ-RIOS C, DANEMAN A, BAJNO L, et al. Utility of adult-based ultrasound malignancy risk stratifications in pediatric thyroid nodules. *Pediatr Radiol*, 2018, 48(1) : 74-84.
- [78] COBIN R H, GHARIB H, BERGMAN D A, et al. AACE/AAES medical/surgical guidelines for clinical practice: management of thyroid carcinoma. American Association of Clinical Endocrinologists. American College of Endocrinology. *Endocr Pract*, 2001, 7 (3) : 202-220.
- [79] HOANG JK, LANGER JE, MIDDLETON WD, et al. Managing incidental thyroid nodules detected on imaging: white paper of the ACR Incidental Thyroid Findings Committee. *J Am Coll Radiol*, 2015, 12(2) : 143-150.
- [80] YEH M W, BAUER A J, BERNET V A, et al. American Thyroid Association statement on preoperative imaging for thyroid cancer surgery. *Thyroid*, 2015, 25 (1) : 3-44.
- [81] TRAYLOR KS. Computed Tomography and MR Imaging of Thyroid Disease. *Radiol Clin North Am*, 2020, 58(6) : 1059-1070.
- [82] ZHANG B, JIANG YX, LIU JB, et al. Utility of contrast-enhanced ultrasound for evaluation of thyroid nodules. *Thyroid*, 2010, 20 (1) : 51-57.
- [83] MA X, ZHANG B, LING W, et al. Contrast-enhanced sonography for the identification of benign and malignant thyroid nodules: Systematic review and meta-analysis. *J Clin Ultrasound*, 2016, 44 (4) : 199-209.
- [84] QIU Y, XING Z, LIU J, et al. Diagnostic reliability of elastography in thyroid nodules reported as indeterminate at prior fine-needle aspiration cytology (FNAC) : a systematic review and Bayesian

- meta-analysis. *Eur Radiol*, 2020,30(12) :6624-6634.
- [85] LEE Y, KIM JH, BAEK JH, et al. Value of CT added to ultrasonography for the diagnosis of lymph node metastasis in patients with thyroid cancer. *Head Neck*, 2018,40(10) :2137-2148.
- [86] SUH CH, BAEK JH, CHOI YJ, et al. Performance of CT in the preoperative diagnosis of cervical lymph node metastasis in patients with papillary thyroid cancer: a systematic review and Meta-analysis. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2017,38(1) :154-161.
- [87] HOANG JK, VANKA J, LUDWIG BJ, et al. Evaluation of cervical lymph nodes in head and neck cancer with CT and MRI: tips, traps, and a systematic approach. *AJR Am J Roentgenol*, 2013, 200(1) :W17-25.
- [88] CHO SJ, SUH CH, BAEK JH, et al. Diagnostic performance of CT in detection of metastatic cervical lymph nodes in patients with thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*, 2019,29(9) :4635-4647.
- [89] RANDOLPH G W, DUH Q Y, HELLER K S, 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. *Thyroid*, 2012, 22 (11) :1144-1152.
- [90] CHO SJ, SUH CH, BAEK JH, et al. Diagnostic performance of MRI to detect metastatic cervical lymph nodes in patients with thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Radiol*, 2020,75(7) :562. e1-562. e10.
- [91] CHOI JY, CHOI YS, PARK YH, et al. Experience and analysis of level VII cervical lymph node metastases in patients with papillary thyroid carcinoma. *J Korean Surg Soc*, 2011,80(5) :307-12.
- [92] CHEN L, LUO Q, SHEN Y, et al. Incremental value of 131I SPECT/CT in the management of patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med*, 2008, 49 (12) :1952-1957.
- [93] KOHLFUERST S, IGERC I, LOBNIG M, et al. Posttherapeutic (131I) I SPECT-CT offers high diagnostic accuracy when the findings on conventional planar imaging are inconclusive and allows a tailored patient treatment regimen. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2009, 36 (6) :886-893.
- [94] FATOURECHI V, HAY I D, MULLAN B P, et al. Are posttherapy radioiodine scans informative and do they influence subsequent therapy of patients with differentiated thyroid cancer? *Thyroid*, 2000, 10 (7) :573-577.
- [95] REN H, KE N, TAN C, et al. Unusual metastasis of papillary thyroid cancer to the pancreas, liver, and diaphragm: a case report with review of literature. *BMC Surg*, 2020,20(1) :82.
- [96] GOMES-LIMA CJ, WU D, RAO SN, et al. Brain metastases from differentiated thyroid carcinoma: prevalence, current therapies, and outcomes. *J Endocr Soc*, 2019,3(2) :359-371.
- [97] QIU ZL, XUE YL, SONG HJ, et al. Comparison of the diagnostic and prognostic values of 99mTc-MDP-planar bone scintigraphy, 131I-SPECT/CT and 18F-FDG-PET/CT for the detection of bone metastases from differentiated thyroid cancer. *Nucl Med Commun*, 2012,33(12) :1232-42.
- [98] ALESSANDRI AJ, GODDARD KJ, BLAIR GK, et al. Age is the major determinant of recurrence in pediatric differentiated thyroid carcinoma. *Med Pediatr Oncol*, 2000,35(1) :41-6.
- [99] LEE YJ, KIM DW, SHIN GW, et al. Appropriate Frequency and interval of neck ultrasonography surveillance during the First 10? Years after Total Thyroidectomy in Patients with Papillary Thyroid Carcinoma. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018,9 :79.
- [100] SANTHANAM P, LADENSON PW. Surveillance for differentiated thyroid cancer recurrence. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2019,48(1) :239-252.
- [101] 刘如玉, 张波. 超声在甲状腺结节和甲状腺癌全程管理中的作用. *中国医学科学院学报*, 2017,39(3) :445-450.
- [102] 中华医学会核医学分会. 131I 治疗分化型甲状腺癌指南 (2021 版). *中华核医学与分子影像杂志*, 2021, 41(4) :218-241.
- [103] EISENHAEUER EA, THERASSE P, BOGAERTS J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) . *Eur J Cancer*, 2009,45(2) :228-47.
- [104] HONG YW, LIN JD, YU MC, et al. Outcomes and prognostic factors in thyroid cancer patients with cranial metastases: A retrospective cohort study of 4,683 patients. *Int J Surg*, 2018,55 :182-187.
- [105] GULEC SA, AHUJA S, AVRAM AM, et al. A joint statement from the American Thyroid Association, the European Association of Nuclear Medicine, the European Thyroid Association, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging on Current Diagnostic and Theranostic Approaches in the Management of Thyroid Cancer. *Thyroid*, 2021.
- [106] 丁勇, 马庆杰, 王任飞, 等. 分化型甲状腺癌术后 ~ (131I) I 治疗前评估专家共识. *中国癌症杂志*, 2019,29(10) :832-840.
- [107] ZHANG M, LUO Y, ZHANG Y, et al. Efficacy and safety of ultrasound-guided radiofrequency ablation for treating low-risk papillary thyroid microcarcinoma: a prospective study. *Thyroid*, 2016, 26 (11) :1581-1587.
- [108] 苑德月, 高贞, 杨智杰, 等. 125I 粒子植入治疗难治性甲状腺癌的疗效与安全性. *中华内分泌外科杂志*, 2019,13(4) :297-300.
- [109] AHMADDY F, BURGARD C, BEYER L, et al. (18) F-FDG-PET/CT in Patients with Advanced, Radioiodine Refractory Thyroid Cancer Treated with Lenvatinib. *Cancers (Basel)*, 2021,13 (2) .
- [110] LIM H, DEVESA S S, SOSA J A, et al. Trends in thyroid cancer incidence and mortality in the United States, 1974-2013. *JAMA*, 2017, 317 (13) :1338-1348.
- [111] KIM B Y, CHOI J E, LEE E, et al. Prognostic factors for recurrence of locally advanced differentiated thyroid cancer. *J Surg Oncol*, 2017, 116 (7) :877-883.
- [112] CHEN H C, PEI Y C, and FANG T J. Risk factors for thyroid surgery-related unilateral vocal fold paralysis. *Laryngoscope*, 2019, 129 (1) :275-283.
- [113] KIM HK, PARK D, KIM HY. Robotic transoral thyroidectomy: Total thyroidectomy and ipsilateral central neck dissection with da Vinci Xi Surgical System. *Head Neck*, 2019,41(5) :1536-1540.

- [114] ANUWONG A, KETWONG K, JITPRATOOM P, et al. Safety and outcomes of the transoral endoscopic thyroidectomy vestibular approach. *JAMA Surg*, 2018, 153 (1) : 21-27.
- [115] DURANTE C, GRANI G, LAMARTINA L, et al. The Diagnosis and management of thyroid nodules: a review. *JAMA*, 2018, 319 (9) : 914-924.
- [116] YE H M W, BAUER A J, BERNET V A, et al. American Thyroid Association statement on preoperative imaging for thyroid cancer surgery. *Thyroid*, 2015, 25 (1) : 3-14.
- [117] DIAZZI C, MADEO B, TALIANI E, et al. The diagnostic value of calcitonin measurement in wash-out fluid from fine-needle aspiration of thyroid nodules in the diagnosis of medullary thyroid cancer. *Endocr Pract*, 2013, 19 (5) : 769-779.
- [118] ZHOU L, LI Q, CHEN S, et al. Synergic effects of histology subtype, lymph node metastasis, and distant metastasis on prognosis in differentiated thyroid carcinoma using the SEER database. *Gland Surg*, 2020, 9 (4) : 907-918.
- [119] ADAM M A, PURA J, GOFFREDO P, et al. Presence and number of lymph node metastases are associated with compromised survival for patients younger than age 45 years with papillary thyroid cancer. *J Clin Oncol*, 2015, 33 (21) : 2370-2375.
- [120] LIU C, ZHANG L, LIU Y, et al. Ultrasonography for the prediction of high-volume lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma: should surgeons believe ultrasound results? *World J Surg*, 2020, 44 (12) : 4142-4148.
- [121] 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. *Thyroid*, 2012, 22 (11) : 1144-1152.
- [122] HAY I D. Management of patients with low-risk papillary thyroid carcinoma. *Endocr Pract*, 2007, 13 (5) : 521-533.
- [123] CHO S Y, LEE T H, KU Y H, et al. Central lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma can be stratified according to the number, the size of metastatic foci, and the presence of desmoplasia. *Surgery*, 2015, 157 (1) : 111-118.
- [124] BILIMORIA K Y, BENTREM D J, KO C Y, et al. Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer. *Ann Surg*, 2007, 246 (3) : 375-381; discussion 381-374.
- [125] PARK YJ, AHN HY, CHOI H S, et al. The long-term outcomes of the second generation of familial nonmedullary thyroid carcinoma are more aggressive than sporadic cases. *Thyroid*, 2012, 22 (4) : 356-362.
- [126] CHARKES N D. On the prevalence of familial nonmedullary thyroid cancer in multiply affected kindreds. *Thyroid*, 2006, 16 (2) : 181-186.
- [127] ROBENSHTOK E, TZVETOV G, GROZINSKY-GLASBERG S, et al. Clinical characteristics and outcome of familial nonmedullary thyroid cancer: a retrospective controlled study. *Thyroid*, 2011, 21 (1) : 43-48.
- [128] ITO Y, MIYAUCHI A, KIHARA M, et al. Patient age is significantly related to the progression of papillary microcarcinoma of the thyroid under observation. *Thyroid*, 2014, 24 (1) : 27-34.
- [129] SOARES P, CELESTINO R, GASPAR DA ROCHA A, et al. Papillary thyroid microcarcinoma: how to diagnose and manage this epidemic? *Int J Surg Pathol*, 2014, 22 (2) : 113-119.
- [130] KONG S H, RYU J, KIM M J, et al. Longitudinal assessment of quality of life according to treatment options in low-risk papillary thyroid microcarcinoma patients: Active Surveillance or Immediate Surgery (Interim Analysis of MAeSTro). *Thyroid*, 2019, 29 (8) : 1089-1096.
- [131] WANG L Y, NIXON I J, PATEL S G, et al. Operative management of locally advanced, differentiated thyroid cancer. *Surgery*, 2016, 160 (3) : 738-746.
- [132] LI G, LI R, SONG L, et al. Implications of extrathyroidal extension invading only the strap muscles in papillary thyroid carcinomas. *Thyroid*, 2020, 30 (1) : 57-64.
- [133] BERBER E, BERNET V, FAHEY T J 3RD, et al. American thyroid association statement on remote-access thyroid surgery. *Thyroid*, 2016, 26 (3) : 331-337.
- [134] 甲状腺癌诊疗规范(2018年版). 中华普通外科学文献(电子版), 2019, 13(01) : 1-45.
- [135] STANG MT, YIP L, WHARRY L, et al. Gasless transaxillary endoscopic thyroidectomy with robotic assistance: a high-volume experience in North America. *Thyroid*, 2018, 28 (12) : 1655-1661.
- [136] YANG Y, SUN D, YANG J, et al. Endoscopic thyroidectomy in anterior chest approach versus open thyroidectomy for patients with papillary thyroid carcinomas, a retrospective study. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*, 2020, 30 (5) : 488-494.
- [137] 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, 海峡两岸医药卫生交流协会海西甲状腺微创美容外科专家委员会, 等. 经胸前入路腔镜甲状腺手术专家共识(2017版). 中国实用外科杂志, 2017, 37(12) : 1369-1373.
- [138] 朱精强, 苏安平, 王明俊. 《甲状腺围手术期甲状旁腺功能保护指南(2018版)》解读. 中国普外基础与临床杂志, 2019, 26 (10) : 1145-1148.
- [139] ORLOFF L A, WISEMAN S M, BERNET V J, et al. American Thyroid Association Statement on postoperative hypoparathyroidism: diagnosis, prevention, and management in adults. *Thyroid*, 2018, 28 (7) : 830-841.
- [140] 孙辉, 刘晓莉. 甲状腺及甲状旁腺手术中神经电生理监测临床指南(中国版)——解读与进展. 中华内分泌外科杂志, 2014, 8(1) : 1-3, 11.
- [141] LOMBARDI C P, CARNASSALE G, DAMIANI G, et al. "The final countdown": Is intraoperative, intermittent neuromonitoring really useful in preventing permanent nerve palsy? Evidence from a meta-analysis. *Surgery*, 2016, 160 (6) : 1693-1706.
- [142] SUN W, LIU J, ZHANG H, et al. A meta-analysis of intraoperative neuromonitoring of recurrent laryngeal nerve palsy during thyroid reoperations. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2017, 87 (5) : 572-580.
- [143] YE H N C, CHOU C W, WENG S F, et al. Hyperthyroidism and thyroid cancer risk: a population-based cohort study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2013, 121 (7) : 402-406.

- [144] ALVAREZ A L, MULDER M, HANDELSMAN R S, et al. High rates of underlying thyroid cancer in patients undergoing thyroidectomy for hyperthyroidism. *J Surg Res*, 2020, 245 523-528.
- [145] DIGONNET A, WILLEMSE E, DEKEYSER C, et al. Near total thyroidectomy is an optimal treatment for graves' disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2010, 267 (6) :955-960.
- [146] ROSS D S, BURCH H B, COOPER D S, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid*, 2016, 26 (10) :1343-1421.
- [147] FRANCIS G L, WAGUESPACK S G, BAUER A J, et al. Management guidelines for children with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*, 2015, 25 (7) :716-759.
- [148] ITO Y, MIYAUCHI A, KUDO T, et al. Effects of pregnancy on papillary microcarcinomas of the thyroid re-evaluated in the entire patient series at KUMA hospital. *Thyroid*, 2016, 26 (1) :156-160.
- [149] URUNO T, SHIBUYA H, KITAGAWA W, et al. Optimal timing of surgery for differentiated thyroid cancer in pregnant women. *World J Surg*, 2014, 38 (3) :704-708.
- [150] ALEXANDER EK, PEARCE EN, BRENT GA, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid*, 2017, 27 (3) :315-389.
- [151] 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. *中华内分泌代谢杂志*, 2012, 28 (10) :779-797.
- [152] FILETTI S, DURANTE C, HARTL D, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-updagger. *Ann Oncol*, 2019, 30 (12) :1856-1883.
- [153] ROBBINS K T, SHAHA A R, MEDINA J E, et al. Consensus statement on the classification and terminology of neck dissection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2008, 134 (5) :536-538.
- [154] KIM S K, WOO J W, LEE J H, et al. Prophylactic central neck dissection might not be necessary in papillary thyroid carcinoma: analysis of 11,569 cases from a single institution. *J Am Coll Surg*, 2016, 222 (5) :853-864.
- [155] POPADICH A, LEVIN O, LEE J C, et al. A multicenter cohort study of total thyroidectomy and routine central lymph node dissection for cN0 papillary thyroid cancer. *Surgery*, 2011, 150 (6) :1048-1057.
- [156] LANG B H, NG S H, LAU L L, et al. A systematic review and meta-analysis of prophylactic central neck dissection on short-term locoregional recurrence in papillary thyroid carcinoma after total thyroidectomy. *Thyroid*, 2013, 23 (9) :1087-1098.
- [157] SANCHO J J, LENNARD T W, PAUNOVIC I, et al. Prophylactic central neck dissection in papillary thyroid cancer: a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). *Langenbecks Arch Surg*, 2014, 399 (2) :155-163.
- [158] ROH J L, KIM J M, and PARK C I. Lateral cervical lymph node metastases from papillary thyroid carcinoma: pattern of nodal metastases and optimal strategy for neck dissection. *Ann Surg Oncol*, 2008, 15 (4) :1177-1182.
- [159] 郭凯, 王卓颖, 李端树, 等. 低位弧形切口用于甲状腺癌功能性颈部淋巴结清扫术价值研究. *中国实用外科杂志*, 2015, 35 (8) :867-869.
- [160] JIANG W J, YAN P J, ZHAO C L, et al. Comparison of total endoscopic thyroidectomy with conventional open thyroidectomy for treatment of papillary thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc*, 2020, 34 (5) :1891-1903.
- [161] CHEN C, HUANG S, HUANG A, et al. Total endoscopic thyroidectomy versus conventional open thyroidectomy in thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag*, 2018, 14 2349-2361.
- [162] CHO M J, PARK K S, CHO M J, et al. A comparative analysis of endoscopic thyroidectomy versus conventional thyroidectomy in clinically lymph node negative thyroid cancer. *Ann Surg Treat Res*, 2015, 88 (2) :69-76.
- [163] 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, 海峡两岸医药卫生交流协会海西甲状腺微创美容外科专家委员会, 等. 经胸前入路腔镜甲状腺手术专家共识(2017 版). *中国实用外科杂志*, 2017, 37 (12) :1369-1373.
- [164] HE Q, ZHU J, ZHUANG D, et al. Robotic lateral cervical lymph node dissection via bilateral axillo-breast approach for papillary thyroid carcinoma: a single-center experience of 260 cases. *J Robot Surg*, 2020, 14 (2) :317-323.
- [165] SAPUPPO G, TAVARELLI M, BELFIORE A, et al. Time to separate persistent from recurrent differentiated thyroid cancer: different conditions with different outcomes. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104 (2) :258-265.
- [166] DURANTE C, MONTESANO T, TORLONTANO M, et al. Papillary thyroid cancer: time course of recurrences during postsurgery surveillance. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98 (2) :636-642.
- [167] GROGAN R H, KAPLAN S P, CAO H, et al. A study of recurrence and death from papillary thyroid cancer with 27 years of median follow-up. *Surgery*, 2013, 154 (6) :1436-1446; discussion 1446-1437.
- [168] 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. *肿瘤预防与治疗*, 2019, 32(12) :1051-1079.
- [169] CHINN SB, ZAFEREO ME, WAGUESPACK SG, et al. Long-term outcomes of lateral neck dissection in patients with recurrent or persistent well-differentiated thyroid cancer. *Thyroid*, 2017, 27 (10) :1291-1299.
- [170] MOUSTAFA AE, ROBERT GREEN F, FRASER S, et al. The use of ultrasound-guided preoperative colloidal charcoal injection in the surgical management of recurrent differentiated thyroid cancer-A pilot study in 3 patients. *Clin Otolaryngol*, 2021, 46(2) :421-424.
- [171] SCHARPF J, TUTTLE M, WONG R, et al. Comprehensive management of recurrent thyroid cancer: An American Head and Neck Society consensus statement: AHNS consensus statement. *Head Neck*, 2016, 38(12) :1862-1869.

- [172] SHINDO ML, CARUANA SM, KANDIL E, et al. Management of invasive well-differentiated thyroid cancer: an American Head and Neck Society consensus statement. *AHNS consensus statement. Head Neck*, 2014, 36(10): 1379-90.
- [173] NIXON I J, SIMO R, NEWBOLD K, et al. Management of invasive differentiated thyroid cancer. *Thyroid*, 2016, 26(9): 1156-1166.
- [174] TEREZAKIS S A, LEE K S, GHOSSEIN R A, et al. Role of external beam radiotherapy in patients with advanced or recurrent nonanaplastic thyroid cancer: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 73(3): 795-801.
- [175] DUPUY D E, MONCHIK J M, DECREA C, et al. Radiofrequency ablation of regional recurrence from well-differentiated thyroid malignancy. *Surgery*, 2001, 130(6): 971-977.
- [176] 张文文, 郝珊瑚, 王治国, 等. 125I 粒子植入治疗 131I 难治性分化型甲状腺癌淋巴结转移的临床价值. *中华核医学与分子影像杂志*, 2018, 38(1): 9-13.
- [177] 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. *Thyroid*, 2011, 21(2): 119-124.
- [178] SCHVARTZ C, BONNETAIN F, DABAKUYO S, et al. Impact on overall survival of radioactive iodine in low-risk differentiated thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(5): 1526-1535.
- [179] JONKLAAS J, COOPER D S, AIN KB, et al. Radioiodine therapy in patients with stage I differentiated thyroid cancer. *Thyroid*, 2010, 20(12): 1423-1424.
- [180] 中华医学会核医学分会. 131I 治疗分化型甲状腺癌指南 (2021 版). *中华核医学与分子影像杂志*, 2021, 41(4): 218-241.
- [181] TAM S, AMIT M, BOONSRIPIYANON M, et al. Effect of Tumor Size and Minimal Extrathyroidal Extension in Patients with Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*, 2018, 28(8): 982-990.
- [182] JEON YW, AHN YE, CHUNG WS, et al. Radioactive iodine treatment for node negative papillary thyroid cancer with capsular invasion only: Results of a large retrospective study. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2016, 12(1): e167-73.
- [183] O', NEILL CJ, VAUGHAN L, et al. Management of follicular thyroid carcinoma should be individualised based on degree of capsular and vascular invasion. *Eur J Surg Oncol*, 2011, 37(2): 181-5.
- [184] 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 Nucl Med*, 2021, 62(1): 62-68.
- [185] LI H, CHEN X, ZHANG Y, et al. Value of (18) F-FDG Hybrid PET/MR in differentiated thyroid cancer patients with negative (131) I Whole-body scan and elevated thyroglobulin levels. *Cancer Manag Res*, 2021, 13: 2869-2876.
- [186] LIU Y. The role of 18F-FDG PET/CT in the follow-up of well-differentiated thyroid cancer with negative thyroglobulin but positive and/or elevated antithyroglobulin antibody. *Nucl Med Commun*, 2016, 37(6): 577-82.
- [187] TUTTLE R M, LEBOEUF R, ROBBINS R J, et al. Empiric radioactive iodine dosing regimens frequently exceed maximum tolerated activity levels in elderly patients with thyroid cancer. *J Nucl Med*, 2006, 47(10): 1587-1591.
- [188] MALLICK U, HARMER C, YAP B, et al. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. *N Engl J Med*, 2012, 366(18): 1674-1685.
- [189] SCHLUMBERGER M, CATARGI B, BORGET I, et al. Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. *N Engl J Med*, 2012, 366(18): 1663-1673.
- [190] VARDARLI I, WEIDEMANN F, ABOUKOURA M, et al. Long-term recurrence rate after low versus high dose radioiodine ablation for differentiated thyroid Cancer in low and intermediate risk patients: a meta-analysis. *BMC Cancer*, 2020, 20(1): 550.
- [191] SCHLUMBERGER M, LEBOLLEUX S, CATARGI B, et al. Outcome after ablation in patients with low-risk thyroid cancer (ESTIMABL1): 5-year follow-up results of a randomised, phase 3, equivalence trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018, 6(8): 618-626.
- [192] JIN Y, RUAN M, CHENG L, et al. Radioiodine uptake and thyroglobulin-guided radioiodine remnant ablation in patients with differentiated thyroid cancer: a prospective, randomized, open-label, controlled trial. *Thyroid*, 2019, 29(1): 101-110.
- [193] PICCARDO A, TRIMBOLI P, BOTTONI G, et al. Radioiodine ablation of remaining thyroid lobe in patients with differentiated thyroid cancer treated by lobectomy: a systematic review and meta-analysis. *J Nucl Med*, 2020, 61(12): 1730-1735.
- [194] KIM K, BAE J S, and KIM J S. Long-term oncological outcome comparison between intermediate- and high-dose radioactive iodine ablation in patients with differentiated thyroid carcinoma: A Propensity Score Matching Study. *Int J Endocrinol*, 2021, 2021: 6642971.
- [195] SABRA M M, GREWAL R K, GHOSSEIN R A, et al. Higher administered activities of radioactive iodine are associated with less structural persistent response in older, but not younger, papillary thyroid cancer patients with lateral neck lymph node metastases. *Thyroid*, 2014, 24(7): 1088-1095.
- [196] CAO C J, DOU C Y, LIAN J, et al. Clinical outcomes and associated factors of radioiodine-131 treatment in differentiated thyroid cancer with cervical lymph node metastasis. *Oncol Lett*, 2018, 15(5): 8141-8148.
- [197] PICCARDO A, PUNTONI M, BOTTONI G, et al. Differentiated thyroid cancer lymph-node relapse. Role of adjuvant radioactive iodine therapy after lymphadenectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2017, 44(6): 926-934.
- [198] SONG H J, QIU Z L, SHEN C T, et al. Pulmonary metastases in differentiated thyroid cancer: efficacy of radioiodine therapy and prognostic factors. *Eur J Endocrinol*, 2015, 173(3): 399-408.
- [199] 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*

- Clin Endocrinol Metab, 2006, 91 (8) : 2892-2899.
- [200] QUTBI M, SHAFEIE B, AMOUI M, et al. Evaluation of prognostic factors associated with differentiated thyroid carcinoma with pulmonary metastasis. Clin Nucl Med, 2016, 41 (12) : 917-921.
- [201] MAZZIOTTI G, FORMENTI A M, PANAROTTO M B, et al. Real-life management and outcome of thyroid carcinoma-related bone metastases: results from a nationwide multicenter experience. Endocrine, 2018, 59 (1) : 90-101.
- [202] 中华医学会核医学分会. ¹³¹I 治疗分化型甲状腺癌指南(2021 版). 中华核医学与分子影像杂志, 2021, 41 (4) : 218-241.
- [203] BENUA R S, CICALA N R, SONENBERG M, et al. The relation of radioiodine dosimetry to results and complications in the treatment of metastatic thyroid cancer. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med, 1962, 87 171-182.
- [204] MAXON H R, THOMAS S R, HERTZBERG V S, et al. Relation between effective radiation dose and outcome of radioiodine therapy for thyroid cancer. N Engl J Med, 1983, 309 (16) : 937-941.
- [205] SGOUROS G, KOLBERT K S, SHEIKH A, et al. Patient-specific dosimetry for ¹³¹I thyroid cancer therapy using ¹²⁴I PET and 3-dimensional-internal dosimetry (3D-ID) software. J Nucl Med, 2004, 45 (8) : 1366-1372.
- [206] DEANDREIS D, RUBINO C, TALA H, et al. Comparison of empiric versus whole-body/-blood clearance dosimetry-based approach to radioactive iodine treatment in patients with metastases from differentiated thyroid cancer. J Nucl Med, 2017, 58 (5) : 717-722.
- [207] BACHER R, HOHBERG M, DIETLEIN M, et al. Thyroid uptake and effective half-life of radioiodine in thyroid cancer patients at radioiodine therapy and follow-up whole-body scintigraphy either in hypothyroidism or under rhTSH. J Nucl Med, 2019, 60 (5) : 631-637.
- [208] PADOVANI R P, KASAMATSU T S, NAKABASHI C C, et al. One month is sufficient for urinary iodine to return to its baseline value after the use of water-soluble iodinated contrast agents in post-thyroidectomy patients requiring radioiodine therapy. Thyroid, 2012, 22 (9) : 926-930.
- [209] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. GBZ120-2020 核医学放射防护要求. 北京: 中国质量标准出版传媒有限公司, 2020.
- [210] 中国抗癌协会癌症康复与姑息治疗专业委员会, 中国临床肿瘤学会抗肿瘤药物安全管理专家委员会. 肿瘤治疗相关呕吐防治指南(2014 版). 临床肿瘤学杂志, 2014, 19 (3) : 263-273.
- [211] CHEN L, SHEN Y, LUO Q, et al. Pulmonary fibrosis following radioiodine therapy of pulmonary metastases from differentiated thyroid carcinoma. Thyroid, 2010, 20 (3) : 337-340.
- [212] SAWKA A M, LAKRA D C, 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. Clin Endocrinol (Oxf), 2008, 69 (3) : 479-490.
- [213] NIES M, CANTINEAU A E P, ARTS E, et al. Long-term effects of radioiodine treatment on female fertility in survivors of childhood differentiated thyroid carcinoma. Thyroid, 2020, 30 (8) : 1169-1176.
- [214] SAWKA A M, LEA J, ALSHEHRI B, et al. A systematic review of the gonadal effects of therapeutic radioactive iodine in male thyroid cancer survivors. Clin Endocrinol (Oxf), 2008, 68 (4) : 610-617.
- [215] BHATTACHARYA N, and CHIEN W. Risk of second primary malignancy after radioactive iodine treatment for differentiated thyroid carcinoma. Ann Otol Rhinol Laryngol, 2006, 115 (8) : 607-610.
- [216] MOLENAAR R J, SIDANA S, RADIVOYEVIATCH T, et al. Risk of hematologic malignancies after radioiodine treatment of well-differentiated thyroid cancer. J Clin Oncol, 2018, 36 (18) : 1831-1839.
- [217] BIONDI B, and COOPER D S. Benefits of thyrotropin suppression versus the risks of adverse effects in differentiated thyroid cancer. Thyroid, 2010, 20 (2) : 135-146.
- [218] 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. 2017, 2017, 33 (2) : 14.
- [219] WANG Z, ANGELL T E, SUN W, et al. Analysis of the strategy of LT4 prescribing and TSH monitoring for thyroid carcinoma after lobectomy. Ann Transl Med, 2020, 8 (19) : 1238.
- [220] BIONDI B, and WARTOFSKY L. Treatment with thyroid hormone. Endocr Rev, 2014, 35 (3) : 433-512.
- [221] GRANI G, ZATELLI MC, ALFò M, et al. Real-world performance of the American thyroid association risk estimates in predicting 1-year differentiated thyroid cancer outcomes: a prospective multicenter study of 2000 patients. Thyroid, 2021, 31 (2) : 264-271.
- [222] LAMARTINA L, MONTESANO T, FALCONE R, et al. Is It Worth suppressing TSH in low-and intermediate-risk papillary thyroid cancer patients before the first disease assessment? Endocr Pract, 2019, 25 (2) : 165-169.
- [223] LEE M C, KIM M J, CHOI H S, et al. Postoperative thyroid-stimulating hormone levels did not affect recurrence after thyroid lobectomy in patients with papillary thyroid cancer. Endocrinol Metab (Seoul), 2019, 34 (2) : 150-157.
- [224] LEE Y M, JEON M J, KIM W W, et al. Optimal thyrotropin suppression therapy in low-risk thyroid cancer patients after lobectomy. J Clin Med, 2019, 8 (9) : 1279.
- [225] 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. 妊娠期和产后分化型甲状腺癌促甲状腺激素抑制治疗中国专家共识(2019 版). 中国实用外科杂志, 2020, 40 (3) : 255-259.
- [226] KLEIN HESSELINK E N, KLEIN HESSELINK MS, DE BOCK GH, et al. Long-term cardiovascular mortality in patients with differentiated thyroid carcinoma: an observational study. J Clin Oncol, 2013, 31 (32) : 4046-4053.
- [227] ABONOWARA A, QURAIISHI A, SAPP J L, et al. Prevalence of atrial fibrillation in patients taking TSH suppression therapy for management of thyroid cancer. Clin Invest Med, 2012, 35 (3) : E152-156.
- [228] PACINI F, CASTAGNA M G, BRILLI L, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and

- follow-up. *Ann Oncol*, 2012, 23(Suppl 7) : vii110-vii 119.
- [229] BAHN CHAIR R S, BURCH H B, COOPER D S, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid*, 2011, 21 (6) : 593-646.
- [230] XIA Q, DONG S, BIAN PD, et al. Effects of endocrine therapy on the prognosis of elderly patients after surgery for papillary thyroid carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2016, 273 (4) : 1037-1043.
- [231] SUGITANI I, FUJIMOTO Y. Effect of postoperative thyrotropin suppressive therapy on bone mineral density in patients with papillary thyroid carcinoma: a prospective controlled study. *Surgery*, 2011, 150(6) : 1250-7.
- [232] ITO M, MIYAUCHI A, HISAKADO M, et al. Biochemical markers reflecting thyroid function in athyreotic patients on levothyroxine monotherapy. *Thyroid*, 2017, 27 (4) : 484-490.
- [233] WANG LY, SMITH AW, PALMER FL, et al. Thyrotropin suppression increases the risk of osteoporosis without decreasing recurrence in ATA low- and intermediate-risk patients with differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid*, 2015, 25 (3) : 300-307.
- [234] SHIN D W, SUH B, LIM H, et al. J-shaped association between postoperative levothyroxine dosage and fracture risk in thyroid cancer patients: a retrospective cohort study. *J Bone Miner Res*, 2018, 33 (6) : 1037-1043.
- [235] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松诊治指南(2017). *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2017, 10 (5) : 413-443.
- [236] KVETNY J, ELLERVIK C, and BECH P. Is suppressed thyroid-stimulating hormone (TSH) associated with subclinical depression in the Danish General Suburban Population Study? *Nord J Psychiatry*, 2015, 69 (4) : 282-286.
- [237] BLUM M R, WIJSMAN L W, VIRGINI V S, et al. Subclinical thyroid dysfunction and depressive symptoms among the Elderly: a prospective cohort study. *Neuroendocrinology*, 2016, 103 (3-4) : 291-299.
- [238] SUH B, SHIN D W, PARK Y, et al. Increased cardiovascular risk in thyroid cancer patients taking levothyroxine: a nationwide cohort study in Korea. *Eur J Endocrinol*, 2019, 180 (1) : 11-20.
- [239] COLLET T H, GUSSEKLOO J, BAUER D C, et al. Subclinical hyperthyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *Arch Intern Med*, 2012, 172 (10) : 799-809.
- [240] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会, 中华医学会内分泌分会代谢性骨病学组. 甲状腺腺功能减退症临床诊疗指南. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2018, 11 (4) : 323-337.
- [241] STACK B C, JR., BIMSTON D N, BODENNER D L, et al. American Association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology disease state clinical review: postoperative hypoparathyroidism—definitions and management. *Endocr Pract*, 2015, 21 (6) : 674-685.
- [242] GENTILESCHI P, GACEK I A, MANZELLI A, et al. Early (1 hour) post-operative parathyroid hormone (PTH) measurement predicts hypocalcaemia after thyroidectomy: a prospective case-control single-institution study. *Chir Ital*, 2008, 60 (4) : 519-528.
- [243] TARTAGLIA F, GIULIANI A, SGUEGLIA M, et al. Randomized study on oral administration of calcitriol to prevent symptomatic hypocalcemia after total thyroidectomy. *Am J Surg*, 2005, 190 (3) : 424-429.
- [244] MANNSTADT M, CLARKE B L, VOKES T, et al. Efficacy and safety of recombinant human parathyroid hormone (1-84) in hypoparathyroidism (REPLACE) : a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2013, 1 (4) : 275-283.
- [245] RUBIN MR, CUSANO NE, FAN WW, et al. Therapy of hypoparathyroidism with PTH(1-84) : a prospective six year investigation of efficacy and safety. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(7) : 2742-2750.
- [246] SHOBACK D. Clinical practice. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med*, 2008, 359 (4) : 391-403.
- [247] BOYCE A M, SHAWKER T H, HILL S C, et al. Ultrasound is superior to computed tomography for assessment of medullary nephrocalcinosis in hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98 (3) : 989-994.
- [248] 陈家伦. 临床内分泌学. 上海: 上海科学技术出版社, 2011.
- [249] HAMMERSTAD S S, NORHEIM I, PAULSEN T, et al. Excessive decrease in serum magnesium after total thyroidectomy for Graves' disease is related to development of permanent hypocalcemia. *World J Surg*, 2013, 37 (2) : 369-375.
- [250] TUTTLE R M, AHUJA S, AVRAM A M, et al. Controversies, consensus, and collaboration in the use of (131) 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. *Thyroid*, 2019, 29 (4) : 461-470.
- [251] FUGAZZOLA L, ELISEI R, FUHRER D, et al. 2019 European Thyroid Association Guidelines for the treatment and follow-up of advanced radioiodine-refractory thyroid cancer. *Eur Thyroid J*, 2019, 8(5) : 227-245.
- [252] BROSE M S, NUTTING C M, JARZAB B, et al. Sorafenib in radioiodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*, 2014, 384 (9940) : 319-328.
- [253] SCHLUMBERGER M, TAHARA M, WIRTH L J, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med*, 2015, 372 (7) : 621-630.
- [254] GAO M, GE M, XU Z, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo (PBO) -controlled, phase III trial of lenvatinib (LEN) in patients (pts) with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (RR-DTC) in China. *Ann Oncol*, 2020, 31 (suppl_6) : S1407.
- [255] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines: head and neck cancers, version 1, 2021. Washington : NCCN, 2021,
- [256] LIN Y S, QIN S K, LI Z Y, et al. A randomized multicentered

- phase III study to evaluate apatinib in subjects with locally advanced or metastatic radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Ann Oncol*, 2020, 21 (suppl_6) : S1142.
- [257] CHI Y, GAO M, ZHANG Y, et al. Anlotinib in locally advanced or metastatic radioiodine-refractory differentiated thyroid carcinoma: A randomized, double-blind, multicenter phase II trial. *Ann Oncol*, 2020, 31 (suppl_6) : S1347.
- [258] SUBBIAH V, HU MI, WIRTH LJ, et al. Pralsetinib for patients with advanced or metastatic RET-altered thyroid cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, registrational, phase 1/2 study [J/OL] *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021 [2021-06-09] https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34118198. Doi: 10.1016/S2213-8587(21)00120-0.
- [259] LORUSSO L, PIERUZZI L, BIAGINI A, et al. Lenvatinib and other tyrosine kinase inhibitors for the treatment of radioiodine refractory, advanced, and progressive thyroid cancer. *Onco Targets Ther*, 2016, 9 : 6467-6477.
- [260] REED N, GLEN H, GERRARD G, et al. Expert Consensus on the Management of Adverse Events During Treatment with Lenvatinib for Thyroid Cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2020, 32 (5) : e145-e153.
- [261] PERROS P, BOELAERT K, COLLEY S, et al. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2014, 81 (Suppl 1) : 1-122.
- [262] JACOMINA LE, JACINTO J, CO L, et al. The role of postoperative external beam radiotherapy for differentiated thyroid carcinoma: A Systematic review and meta-analysis. *Head Neck*, 2020, 42 (8) : 2181-2193.
- [263] VULPE H, KWAN J, MCNIVEN A, et al. Patterns of failure in anaplastic and differentiated thyroid carcinoma treated with intensity-modulated radiotherapy. *Curr Oncol*, 2017, 24 (3) : e226-e232.
- [264] MANGONI M, GOBITTI C, AUTORINO R, et al. External beam radiotherapy in thyroid carcinoma: clinical review and recommendations of the AIRO "Radioterapia Metabolica" Group. *Tumori*, 2017, 103 (2) : 114-123.
- [265] SCHWARTZ DL, LOBO MJ, ANG KK, et al. Postoperative external beam radiotherapy for differentiated thyroid cancer: outcomes and morbidity with conformal treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 74 (4) : 1083-1091.
- [266] LEE EK, LEE YJ, JUNG YS, et al. Postoperative simultaneous integrated boost-intensity modulated radiation therapy for patients with locoregionally advanced papillary thyroid carcinoma: preliminary results of a phase II trial and propensity score analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100 (3) : 1009-1017.
- [267] TAM S, AMIT M, BOONSRIPITAYANON M, et al. Adjuvant external beam radiotherapy in locally advanced differentiated thyroid cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2017, 143 (12) : 1244-1251.
- [268] OTAKE S, GOTO T. Stereotactic radiotherapy for oligometastasis. *Cancers (Basel)*, 2019, 11 (2) .
- [269] RIEBER J, STREBLOW J, UHLMANN L, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for medically inoperable lung metastases-A pooled analysis of the German working group " stereotactic radiotherapy". *Lung Cancer*, 2016, 97 : 51-8.
- [270] IYENGAR P, WARDAK Z, GERBER DE, et al. Consolidative radiotherapy for limited metastatic non-small-cell lung cancer: a phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Oncol*, 2018, 4 (1) : e173501.
- [271] NERVO A, RAGNI A, RETTA F, et al. Bone metastases from differentiated thyroid carcinoma: current knowledge and open issues. *J Endocrinol Invest*, 2021, 44 (3) : 403-419.
- [272] LINSKEY ME, ANDREWS DW, ASHER AL, et al. The role of stereotactic radiosurgery in the management of patients with newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol*, 2010, 96 (1) : 45-68.
- [273] KALKANIS SN, KONDZIOLKA D, GASPAR LE, et al. The role of surgical resection in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol*, 2010, 96 (1) : 33-43.
- [274] HARIRI O, TAKAYANAGI A, LISCHALK J, et al. Clinical Efficacy of Frameless Stereotactic Radiosurgery in the Management of Spinal Metastases From Thyroid Carcinoma. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2019, 44 (20) : E1188-E1195.
- [275] ISHIGAKI T, URUNO T, SUGINO K, et al. Stereotactic radiotherapy using the CyberKnife is effective for local control of bone metastases from differentiated thyroid cancer. *J Radiat Res*, 2019, 60 (6) : 831-836.
- [276] MAKITA K, HAMAMOTO Y, TSURUOKA S, et al. Treatment intensity and control rates in combining external-beam radiotherapy and radioactive iodine therapy for metastatic or recurrent differentiated thyroid cancer. *Int J Clin Oncol*, 2020, 25 (4) : 691-697.
- [277] BERNSTEIN MB, KRISHNAN S, HODGE JW, et al. Immunotherapy and stereotactic ablative radiotherapy (ISABR) : a curative approach?. *Nat Rev Clin Oncol*, 2016, 13 (8) : 516-24.
- [278] AHMED M, SOLBIATI L, BRACE C L, et al. Image-guided tumor ablation: standardization of terminology and reporting criteria-a 10-year update. *Radiology*, 2014, 273 (1) : 241-260.
- [279] KANG TW, RHIM H, LEE MW, et al. Terminology and reporting criteria for radiofrequency ablation of tumors in the scientific literature: systematic review of compliance with reporting standards. *Korean J Radiol*, 2014, 15 (1) : 95-107.
- [280] MAURI G, PACELLA C M, PAPINI E, et al. Image-guided thyroid ablation: proposal for standardization of terminology and reporting criteria. *Thyroid*, 2019, 29 (5) : 611-618.
- [281] PAZ-FUMAGALLI R, LI X, and SMALLRIDGE RC. Ethanol ablation of neck metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Semin Intervent Radiol*, 2019, 36 (5) : 381-385.
- [282] BIAMONTE E, SOLBIATI L, IERACE T, et al. Medullary thyroid carcinoma treated with percutaneous ultrasound-guided radiofrequency ablation. *Endocrine*, 2019, 65 (3) : 515-519.
- [283] 中国医师协会甲状腺肿瘤消融治疗技术专家组, 中国抗癌协会甲状腺癌专业委员会, 中国医师协会介入医师分会超声介入专业委员会, 等. 甲状腺良性结节、微小癌及颈部转移性淋巴结热消融治疗专家共识 (2018 版). *中国肿瘤*, 2018, 27

- (10) : 768-773.
- [284] KIM JH, BAEK JH, LIM HK, et al. 2017 Thyroid radiofrequency ablation guideline: Korean society of thyroid radiology. Korean J Radiol, 2018, 19(4) : 632-655.
- [285] HAHN SY, SHIN JH, NA DG, et al. Ethanol ablation of the thyroid nodules: 2018 consensus statement by the Korean Society of Thyroid Radiology. Korean J Radiol, 2019, 20(4) : 609-620.
- [286] MIYAUCHI A, ITO Y. Conservative surveillance management of low-risk papillary thyroid microcarcinoma. Endocrinol Metab Clin North Am, 2019, 48(1) : 215-226.
- [287] CHOI Y, JUNG SL. Efficacy and safety of thermal ablation techniques for the treatment of primary papillary thyroid microcarcinoma: a systematic review and Meta-Analysis. Thyroid, 2020, 30(5) : 720-731.
- [288] SUH C H, BAEK J H, CHOI Y J, et al. Efficacy and safety of radiofrequency and ethanol ablation for treating locally recurrent thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. Thyroid, 2016, 26(3) : 420-428.
- [289] TENG D, SUI G, LIU C, et al. Long-term efficacy of ultrasound-guided low power microwave ablation for the treatment of primary papillary thyroid microcarcinoma: a 3-year follow-up study. J Cancer Res Clin Oncol, 2018, 144(4) : 771-779.
- [290] KIM J H, BAEK J H, SUNG J Y, et al. Radiofrequency ablation of low-risk small papillary thyroid carcinoma: preliminary results for patients ineligible for surgery. Int J Hyperthermia, 2017, 33(2) : 212-219.
- [291] VALCAVI R, PIANA S, BORTOLAN G S, et al. Ultrasound-guided percutaneous laser ablation of papillary thyroid microcarcinoma: a feasibility study on three cases with pathological and immunohistochemical evaluation. Thyroid, 2013, 23(12) : 1578-1582.
- [292] YUE W, WANG S, YU S, et al. Ultrasound-guided percutaneous microwave ablation of solitary T1N0M0 papillary thyroid microcarcinoma: initial experience. Int J Hyperthermia, 2014, 30(2) : 150-157.
- [293] CHO S J, BAEK S M, LIM H K, et al. Long-term follow-up results of ultrasound-guided radiofrequency ablation for low-risk papillary thyroid microcarcinoma: more than 5-year follow-up for 84 tumors. Thyroid, 2020, 30(12) : 1745-1751.
- [294] YAN L, LAN Y, XIAO J, et al. Long-term outcomes of radiofrequency ablation for unifocal low-risk papillary thyroid microcarcinoma: a large cohort study of 414 patients. Eur Radiol, 2021, 31(2) : 685-694.
- [295] YAN L, LUO Y, XIAO J, et al. Non-enhanced ultrasound is not a satisfactory modality for measuring necrotic ablated volume after radiofrequency ablation of benign thyroid nodules: a comparison with contrast-enhanced ultrasound. Eur Radiol, 2021, 31(5) : 3226-3236.
- [296] XIAO J, ZHANG M, ZHANG Y, et al. Efficacy and safety of ultrasonography-guided radiofrequency ablation for the treatment of T1bN0M0 papillary thyroid carcinoma: a retrospective study. Int J Hyperthermia, 2020, 37(1) : 392-398.
- [297] LEE SJ, JUNG SL, KIM BS, et al. Radiofrequency ablation to treat loco-regional recurrence of well-differentiated thyroid carcinoma. Korean J Radiol, 2014, 15(6) : 817-826.
- [298] AMIN MB, EDGE SB, GREENE FL, et al. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York: Springer, 2017

中国临床肿瘤学会指南工作委员会

组 长 赫 捷 李 进

副组长(以姓氏汉语拼音为序) 程 颖 樊 嘉 郭 军 江泽飞 梁 军 马 军 秦叔逵 王 洁
吴一龙 徐瑞华 于金明

中国临床肿瘤学会(CSCO)分化型甲状腺癌诊疗指南 2021 编写组

组 长 黄慧强 林岩松

执行组长 陈立波

副组长(以姓氏汉语拼音为序)

程歆琦 郭 晔 高再荣 侯晓荣 刘志艳
武晓泓 王卓颖 张 波

编写专家委员会(以姓氏汉语拼音为序)

包建东 江苏省原子医学研究所 江苏省江原医院

陈立波 上海交通大学附属第六人民医院核医学科

樊友本 上海交通大学附属第六人民医院普外科

郭 晔 同济大学附属东方医院肿瘤科

高再荣 华中科技大学同济医学院附属协和医院核医学科

黄慧强 中山大学肿瘤防治中心肿瘤内科

黄 巍 四川大学华西医院核医学科

侯晓荣 北京协和医院放疗科

何霞云 复旦大学肿瘤医院放疗科
 李 超 四川省肿瘤医院头颈肿瘤外科
 李林法 中国科学院大学附属肿瘤医院核医学科
 李乃适 北京协和医院内分泌科
 李少华 南京市第一医院核医学科
 李素平 川北医学院附属医院核医学科
 李小毅 北京协和医院基本外科
 罗渝昆 中国人民解放军总医院第一医学中心超声诊断科
 林承赫 吉林大学第一医院核医学科
 林岩松 北京协和医院核医学科
 柳 卫 江苏省人民医院核医学科
 刘志艳 上海交通大学附属第六人民医院病理科
 陆克义 山西医科大学第一医院核医学科
 牛丽娟 中国医学科学院肿瘤医院超声科
 沈春英 复旦大学附属肿瘤医院放疗科
 孙宏亮 中日友好医院放射科
 孙贞魁 上海交通大学附属第六人民医院核医学科
 王继纲 青岛大学附属医院西海岸院区病理科
 王 军 甘肃省肿瘤医院头颈外科
 王任飞 天津医科大学总医院核医学科
 王学菊 吉林大学中日联谊医院病理科
 王玉龙 复旦大学附属肿瘤医院头颈外科
 王卓颖 上海交通大学附属仁济医院头颈外科
 魏 枫 内蒙古科技大学包头医学院第一附属医院内分泌科
 武晓泓 浙江省人民医院内分泌科
 徐书杭 江苏省中西医结合医院内分泌科
 夏 宇 北京协和医院超声医学科
 杨爱民 西安交通大学第一附属医院核医学科
 杨 辉 郑州大学附属肿瘤医院核医学科
 张 波 中日友好医院超声医学科
 张福泉 北京协和医院放疗科
 张 广 吉林大学中日联谊医院甲状腺外科
 张 杰 天津医科大学总医院普外科超声介入室

郑向前 天津医科大学肿瘤医院甲状腺颈部肿瘤科

审核专家委员会(以姓氏汉语拼音为序)

陈路增 北京大学第一医院超声科
 关海霞 广东省人民医院内分泌科
 高 明 天津市人民医院
 郭朱明 中山大学肿瘤防治中心头颈外科
 姜玉新 北京协和医院超声医学科
 李高峰 北京医院放射治疗科
 李贵星 四川大学华西医院实验医学科
 李晔雄 中国医学科学院肿瘤医院放疗科
 李 林 四川大学华西医院核医学科
 李小秋 复旦大学附属肿瘤医院病理科
 李智勇 徐州医科大学附属医院核医学科
 梁智勇 北京协和医院病理科
 吕 静 青岛医科大学附属医院肿瘤科
 谭 建 天津医科大学总医院核医学科
 单忠艳 中国医科大学附属第一医院内分泌科
 王 辉 吉林长春中日联谊医院超声科
 王 勇 中国医学科学院肿瘤医院超声科

学术秘书组 组长

黄 蕤 四川大学华西医院核医学科

成员

董 萍 四川大学华西医院核医学科
 冯 莉 中国医学科学院肿瘤医院超声科
 高璐滢 北京协和医院超声医学科
 马姣姣 中日友好医院超声诊断科
 钱 凯 上海交通大学附属仁济医院头颈外科
 邱 嫻 上海市第六人民医院核医学科
 施 良 南京市第一医院核医学科
 王莎莎 青岛大学附属医院肿瘤科
 易贺庆 中国科学院大学附属肿瘤医院核医学科