

分化型甲状腺癌远处转移发生放射性碘难治的危险因素及预测指标

单婵婵¹ 仲爱生¹ 蔡刚明² 张健³

¹江苏省原子医学研究所附属江原医院肿瘤科, 无锡 214063; ²江苏省原子医学研究所附属江原医院基因实验室, 无锡 214063; ³江南大学附属中心医院骨科, 无锡 214001

通信作者: 张健, Email: zjxxbj@126.com

【摘要】 目的 探讨分化型甲状腺癌(DTC)远处转移发生放射性碘(RAI)难治(RAIR)的危险因素及预测指标。方法 回顾性分析 2007 年 1 月至 2023 年 11 月在江苏省原子医学研究所附属江原医院接受¹³¹I 治疗的 140 例 DTC 远处转移患者[男 51 例、女 89 例, 年龄 51(14, 82)岁]资料。根据¹³¹I 治疗效果, 分为 RAIR 组(84 例)和 RAI 治疗有效(RAIE)组(56 例)。采用两独立样本 *t* 检验、Mann-Whitney *U* 检验、 χ^2 检验比较 2 组患者的一般临床资料、B-Raf 原癌基因丝/苏氨酸蛋白激酶(BRAF)^{V600E}和端粒酶反转录酶启动子(TERTp)突变, 采用多因素 logistic 回归分析 RAIR 的影响因素。结果 RAIR 组与 RAIE 组在年龄、年龄 ≥ 55 岁、肿瘤最大径、RAI 累积剂量、转移类型、术前甲状腺球蛋白(pre-Tg)差异均有统计学意义(χ^2 值: 7.78, 9.03, *t* 值: 2.44~2.74, *z* = -3.92, 均 $P < 0.05$)。RAIR 组 TERTp 突变率为 39.39%(26/66), 明显高于 RAIE 组(2.17%, 1/46; $\chi^2 = 20.97, P < 0.001$); RAIR 组和 RAIE 组 BRAF^{V600E} 突变率为 41.79%(28/67)和 40.00%(20/50), 差异无统计学意义($\chi^2 = 0.04, P = 0.846$)。Logistic 回归分析示 pre-Tg 高水平 and TERTp 突变是 RAIR 发生的独立危险因素。结论 TERTp 突变和 pre-Tg 高水平为 RAIR 发生的独立危险因素, 二者可能成为具有潜力的预测 RAIR 的指标。

【关键词】 甲状腺肿瘤; 肿瘤转移; 放射疗法; 碘放射性同位素; 危险因素; 预测

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20240129-00043

Risk factors and predictors of radioactive iodine refractory in differentiated thyroid cancer with distant metastasis

Shan Chanchan¹, Zhong Aisheng¹, Cai Gangming², Zhang Jian³

¹Department of Oncology, JiangYuan Hospital Affiliated to Jiangsu Institute of Nuclear Medicine, Wuxi 214063, China; ²Gene Laboratory, JiangYuan Hospital Affiliated to Jiangsu Institute of Nuclear Medicine, Wuxi 214063, China; ³Department of Orthopedics, Central Hospital Affiliated to Jiangnan University, Wuxi 214001, China

Corresponding author: Zhang Jian, Email: zjxxbj@126.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the risk factors and prognostic indicators of radioactive iodide refractory (RAIR) in differentiated thyroid cancer (DTC) with distant metastasis (DM). **Methods** From January 2007 to November 2023, 140 DM-DTC patients who received ¹³¹I therapy in JiangYuan Hospital Affiliated to Jiangsu Institute of Nuclear Medicine were retrospectively conducted. According to the effect of ¹³¹I treatment, 84 cases in the RAIR group and 56 cases in the radioactive iodide efficient (RAIE) group were finally included. The general clinical data, B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase (BRAF)^{V600E} and telomerase reverse transcriptase promoter (TERTp) mutations were compared between the two groups by independent-sample *t* test, Mann-Whitney *U* test and χ^2 test. Multiple logistic regression was used to analyze the influencing factors of RAIR. **Results** There were significant differences between the RAIR group and the RAIE group in age, age ≥ 55 years, tumor maximum diameter, cumulative dose of radioactive iodide, type of metastasis and preoperative thyroglobulin (pre-Tg) (χ^2 values: 7.78 and 9.03, *t* values: 2.44–2.74, *z* = -3.92, all $P < 0.05$). The TERTp mutation rate in RAIR group was 39.39%(26/66), which was significantly higher than that in RAIE group (2.17%(1/46); $\chi^2 = 20.97, P < 0.001$). The BRAF^{V600E} mutation rate was 41.79%(28/67) in the RAIR group and 40.00%(20/50) in the RAIE group, with no significant difference ($\chi^2 = 0.04, P = 0.846$). Logistic regression analysis found that high pre-Tg level and TERTp mutation were independent risk factors for RAIR occurrence. **Conclusion** TERTp mutation and high pre-Tg level are independent risk factors for RAIR occurrence, and they may be potential indicators for predicting RAIR.

【Key words】 Thyroid neoplasms; Neoplasm metastasis; Radiotherapy; Iodine radioisotopes; Risk factors; Forecasting

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20240129-00043

大约 10% 分化型甲状腺癌 (differentiated thyroid cancer, DTC) 患者具有高度侵袭性病程,其特征为广泛淋巴结转移和远处转移 (distant metastases, DM)^[1]。当发生 DM 时,最常见的转移部位是肺和骨,这些患者大多不能手术,并且由于缺乏碘摄取的能力,往往对放射性碘 (radioactive iodide, RAI) 治疗无反应,可能危及生命^[2]。因此,及早发现 RAI 难治 (RAI refractory, RAIR) DTC 有助于制定治疗方案,避免不必要的 RAI 治疗。

甲状腺球蛋白 (thyroglobulin, Tg) 是一种由甲状腺滤泡细胞分泌的糖蛋白,血清 Tg 有助于预测 DTC 术后复发^[3]。然而,术前 Tg (preoperative Tg, pre-Tg) 的诊断价值仍存在争议。B-Raf 原癌基因丝/苏氨酸蛋白激酶 (B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase, BRAF)^{V600E} 和端粒酶反转录酶启动子 (telomerase reverse transcriptase promoter, TERTp) 突变已被证实与 DM 的甲状腺乳头状癌 RAIR 密切相关^[4],但这些发现仍需要进一步研究证实和推广。本研究回顾性分析经¹³¹I 治疗的 DM-DTC 患者,探讨其 RAIR 的相关危险因素,及早预测发生 RAIR 的可能性,辅助临床制定治疗方案。

资料与方法

1. 研究对象。本研究回顾性收集 2007 年 1 月至 2023 年 11 月在江苏省原子医学研究所附属江原医院接受¹³¹I 治疗的 DM-DTC 患者 143 例,选择符合以下入选标准的患者:(1) 行甲状腺全切除术或次全切除术,病理证实为 DTC;(2) 有 DM;(3) 至少行 1 次¹³¹I 治疗;(4) 末次治疗随访时间大于 6 个月[其中 3 例患者随访时间未满 6 个月,但首次¹³¹I 治疗后的全身扫描 (whole-body scan, WBS) 提示 DM 灶不摄碘也纳入本研究]。排除标准:(1) 无定期随访,缺乏影像学、血清学资料;(2) 其他严重疾病或恶性肿瘤患者;(3) 颈部甲状腺组织残留;(4) 血清 Tg 抗体 (Tg antibody, TgAb) >115 kU/L。DM 的确定方法包括 CT、¹³¹I 诊断性 WBS (diagnostic WBS, Dx-WBS) 和¹³¹I 治疗后 WBS (post-treatment WBS, Rx-WBS) 及手术病理检查。同时性转移定义为术后 6 个月内,围手术期或首次¹³¹I WBS 发现 DM^[5-6]。排除首次¹³¹I 治疗后 3 个月内未到本院随访的患者,最终 140 例患者符合入选条件,其中男 51 例、女 89 例,年龄 51 (14,82) 岁。根据 2015 年美国甲状腺协会 (American Thyroid Association, ATA) 指南及 Rx-WBS,判断转

移部位的碘摄取,并将患者分为 RAIR 组 (84 例) 和 RAI 治疗有效 (RAI efficient, RAIE) 组 (56 例)。本研究遵循《赫尔辛基宣言》的原则,经江苏省原子医学研究所伦理审查委员会批准 (批准号: YLK202322)。所有入组患者签署知情同意书。

2. 治疗方法及标准。在同一实验室使用电化学发光法 (仪器为瑞士 Roche Cobas e 602) 对患者进行血清学检查,项目包括促甲状腺激素 [thyroid stimulating hormone, TSH; 正常参考值范围 (下同): 0.27~4.20 mU/L], Tg (1.4~78.0 μg/L), TgAb (0~115 kU/L)。¹³¹I 治疗前需低碘饮食 4~6 周,停止服用甲状腺片或左旋甲状腺素片 3 周,使 TSH 水平升高至 30 mU/L 以上。治疗前的常规检查主要包括血清甲状腺激素、TSH、Tg、TgAb、血/尿常规、肝肾功能、甲状旁腺激素、电解质、心电图、颈部超声、胸部 CT、育龄期妇女血清人绒毛膜促性腺激素等^[5]。通过影像学检查,如胸部 CT、¹⁸F-FDG PET/CT、RAI 扫描、骨扫描等,结合血清刺激性 Tg (stimulated Tg, sTg) (停左旋甲状腺素 3 周后) 水平判断 DM。首次口服剂量为 3.70~5.55 GBq,治疗前明确 DM 患者口服剂量为 5.55~7.40 GBq。¹³¹I 治疗后第 3 天,口服甲状腺片或左旋甲状腺素片。治疗后第 7 天进行 Rx-WBS。根据随访期间血清学 (如 Tg、TgAb、TSH 等) 及影像学检查 (如颈部超声、Dx-WBS、¹⁸F-FDG PET/CT、骨扫描等) 来实时动态评估患者是否再次选择¹³¹I 治疗。将末次¹³¹I 治疗的 sTg 与首次¹³¹I 治疗前的 sTg 进行比较。血清学应答分为:(1) sTg 升高 >20%;(2) sTg 稳定 (升高或下降 20% 以内);(3) sTg 下降 >20%。在随访结束时,¹³¹I 治疗被归类为疾病控制或难治性。RAIR 的诊断标准:(1) 转移灶在首次 Rx-WBS 表现不摄碘;(2) 原本摄碘的功能性转移灶逐渐丧失摄碘能力;(3) 部分转移灶摄碘、部分转移灶不摄碘,且可被 ¹⁸F-FDG PET/CT、CT 或 MRI 等其他影像学手段显示;(4) 摄碘转移灶在多次¹³¹I 治疗后虽然保持摄碘能力但仍在 1 年内出现病情进展,包括病灶逐渐增长、出现新发病灶、Tg 持续上升等^[6]。RAIE 的诊断标准为:¹³¹I 结合 CT 提示原发病灶或转移灶消失,TSH 抑制血清 Tg 低于 1 μg/L 和血清 sTg 低于 2 μg/L 即认为治愈。¹³¹I 结合 CT 显示转移灶消失或病灶变小,Tg 水平降低,提示改善或稳定。RAIR 危险因素分析包括手术确诊年龄、性别、肿瘤最大径、颈部淋巴结转移情况、多灶性

(指甲状腺内同时存在多个肿瘤病灶)^[7]、腺外侵犯、DM 部位、ATA 风险分层、累积碘治疗剂量、转移类型、pre-Tg、BRAF^{V600E}及 TERTp 突变情况。

3. BRAF^{V600E}和 TERTp 突变检测。对于术前行细针穿刺细胞学检查 (fine-needle aspiration cytology, FNAC) 的患者,其穿刺样品采用等位基因特异性荧光定量 PCR 检测基因突变。对在术前未行穿刺的患者,获取甲状腺肿瘤灶的石蜡包埋组织 (formalin fixed paraffin embedded, FFPE),按试剂盒(厦门艾德生物医药科技股份有限公司)说明书提取 DNA。收集的 DNA 用 TERTp 引物进行 PCR 扩增:上游引物:5'-ATCATGGCCCCCTCCCTCGGGTACC-3';下游引物:5'-AGGGCTTCCCACGTGCGCAGCAGGA-3'。用 PCR 产物纯化试剂盒[生工生物工程(上海)股份有限公司]纯化,并由北京擎科生物科技股份有限公司进行测序。使用 BRAF^{V600E}突变检测试剂盒(厦门艾德生物医药科技股份有限公司)进行荧光 PCR 检测,扩增阶段一:95 °C 5 min;阶段二:95 °C 25 s,64 °C 20 s,72 °C 20 s,15 个循环;阶段三:93 °C 25 s,60 °C 35 s,72 °C 20 s,31 个循环,在阶段三 60 °C 时采集羧基荧光素 (carboxyfluorescein, FAM) 和 VIC (代表绿色荧光蛋白)信号。

4. 统计学分析。采用 IBM SPSS 26.0 软件进行统计分析。符合正态分布的定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,不符合正态分布的定量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验或 Mann-Whitney U 检验;定性资料以频数(百分比)表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。对单因素分析差异有统计学意义的指标进行多因素 logistic 回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 患者基线资料(表 1)。RAIR 组患者年龄明显高于 RAIE 组($z = -3.92, P < 0.001$),且 RAIR 组年龄 ≥ 55 岁的患者明显多于 RAIE 组($\chi^2 = 9.03, P = 0.003$)。RAIR 组血清 pre-Tg 水平高于 RAIE 组($t = 2.74, P = 0.007$),2 组肿瘤最大径、RAI 累积剂量、转移类型差异均有统计学意义(t 值:2.69、2.44, $\chi^2 = 7.78, P$ 值:0.008、0.016、0.005)。2 组的性别、病理类型、是否多灶性、腺外侵犯、淋巴结转移数目、转移部位、ATA 风险分层差异均无统计学意义(χ^2 值:0.49~5.92, 均 $P > 0.05$)。RAIR 组 TERTp 突变率为 39.39% (26/66),明显高于 RAIE 组(2.17%, 1/46; $\chi^2 = 20.97, P < 0.001$);突变均为 C228T,未发现 C250T 突变。RAIR 组和 RAIE 组 BRAF^{V600E}突变率为 41.79% (28/67)和 40.00% (20/50),差异无统计学意义($\chi^2 = 0.04, P = 0.846$)。

2. RAIR 的危险因素。多因素 logistic 回归分析进一步发现,pre-Tg 高水平[比值比(odds ratio, OR) = 1.003, 95% CI: 1.000 ~ 1.006, $P = 0.042$]和 TERTp 突变(OR = 8.442×10^{-9} , 95% CI: $8.442 \times 10^{-9} \sim 8.442 \times 10^{-9}, P < 0.001$)是 RAIR 的独立危险因素。RAIR 组有 65 例患者均检测了 BRAF^{V600E}和 TERTp 突变情况,其中两者均突变 15 例(23.08%);RAIE 组有 45 例患者均检测了 BRAF^{V600E}和 TERTp 突变情况,两者均突变 1 例(2.22%),2 组差异有统计学意义($\chi^2 = 9.30, P = 0.002$)。RAIR 组随访期间死亡 4 例,均为 TERTp 突变,其中 2 例同时携带 BRAF^{V600E}和 TERTp 突变;在 15 例 2 个基因均突变患者中,11 例转移灶不摄碘。RAIR 患者按照不同

表 1 不同组远处转移的分化型甲状腺癌患者基线特征比较[$\bar{x} \pm s$ 或 $M(Q_1, Q_3)$ 或例]

组别	例数	性别		年龄 (岁)	年龄分组		病理学类型		肿瘤最大径 (cm)	多灶性		pre-Tg ($\mu\text{g/L}$)	腺外侵犯		ATA 风险分层				
		男	女		<55 岁	≥ 55 岁	乳头状	滤泡状		是	否		是	否	低	中	高		
RAIR 组	84	33	51	55(45,65)	40	44	63	21	3.17 \pm 1.67	27	57	397.89 \pm 687.97	53	31	3	24	57		
RAIE 组	56	18	38	40(30,55)	41	15	45	11	2.40 \pm 1.55	25	31	117.06 \pm 166.09	32	24	3	18	35		
检验值		0.74		-3.92 ^a	9.03		0.55		2.69 ^b	2.25		2.74 ^b	0.49		0.54				
P 值		0.390		<0.001	0.003		0.460		0.008	0.134		0.007	0.480		0.764				
组别	例数	淋巴结转移数目			远处转移部位				转移类型		BRAF ^{V600E} 突变			TERTp 突变			RAI 累积剂量 (MBq)		
		$n > 5$	$n \leq 5$	未清扫/未知	肺	骨	肺+骨	其他	同时性	异时性	是	否	未知	是	否	未知			
RAIR 组	84	33	42	9	54	7	22	1	44	40	28	39	17	26	40	18	17	718.93 \pm 11	195.09
RAIE 组	56	32	21	3	45	5	6	0	40	16	20	30	6	1	45	10	13	584.18 \pm 7	160.61
检验值		3.33			5.92				7.78		0.04			20.97			2.44 ^b		
P 值		0.068			0.115				0.005		0.846			<0.001			0.016		

注:^a为 z 值,^b为 t 值,余检验值为 χ^2 值;ATA 为美国甲状腺协会,BRAF 为 B-Raf 为原癌基因丝/苏氨酸蛋白激酶,pre-Tg 为术前甲状腺球蛋白,RAI 为放射性碘,RAIE 为 RAI 治疗有效,RAIR 为 RAI 难治,TERTp 为端粒酶反转录酶启动子

突变类型分组,对应转移灶碘摄取特征如表 2 所示, TERTp 突变患者远端转移病灶不摄碘率高于 TERTp 未突变组,但差异无统计学意义[61.54% (16/26) 和 35.90% (14/39); $P=0.042$]。

表 2 不同突变类型组 RAIR-DTC 患者的远处转移灶摄碘特征分布

组别	例数	摄碘特征(例)			
		A	B	C	D
BRAF ^{V600E} +TERTp ⁺	15	11	1	0	3
BRAF ^{V600E} +TERTp ⁻	11	4	4	2	1
BRAF ^{V600E} -TERTp ⁺	11	5	3	0	3
BRAF ^{V600E} -TERTp ⁻	28	10	5	4	9

注:A 表示转移灶不摄碘,B 表示曾经摄碘的转移灶经¹³¹I 治疗后失去摄碘能力,C 表示转移灶部分不摄碘,D 表示转移灶虽保持摄碘能力,但病情发展;BRAF 为 B-Raf 原癌基因丝/苏氨酸蛋白激酶,RAIR-DTC 为放射性碘难治性分化型甲状腺癌,TERTp 为端粒酶反转录酶启动子;+表示突变,-表示未突变

讨 论

近年来,DM-DTC 发生 RAIR 的机制一直是国内外研究的热点。转移性 DTC 的不良预后与 DM 灶摄碘能力下降密切相关,最终诱发 RAIR 状态,对预后和治疗提出了特别严峻的挑战。早期发现 RAIR-DTC 可为进一步调整手术范围和治疗提供指导,同时可以避免不必要的¹³¹I 重复治疗。本研究纳入治疗的 DM-DTC 患者,根据其¹³¹I 治疗的特点,分为 RAIR 组和 RAIE 组,单因素研究发现 RAIR 组的年龄、肿瘤最大径、RAI 累积剂量、异时性转移比例、pre-Tg、TERTp 突变均高于 RAIE 组;多因素研究进一步发现,pre-Tg 和 TERTp 突变是 RAIR 的独立危险因素。有研究发现甲状腺癌异时性转移患者的预后差^[8],本研究发现 RAIR 组异时性转移的 DM-DTC 比例(47.6%, 40/84)明显高于 RAIE 组(28.6%, 16/56; $\chi^2=7.78, P=0.005$),提示异时性转移的 DTC 患者发生 RAIR 的可能性更大。本研究中,BRAF^{V600E} 突变率为 41.0% (48/117), TERTp 突变率为 24.1% (27/112),与文献报道相似^[9]。BRAF^{V600E} 和 TERTp 共突变的患病率为 14.5% (16/110);在 16 例共突变患者中,15 例出现 RAI 耐药,其中 11 例转移灶不摄碘,表明 BRAF^{V600E} 和 TERTp 的共突变与 RAI 耐药有关。BRAF^{V600E} 和 TERTp 的突变同时存在时具有协同作用,两者同时突变可能造成¹³¹I 疗效更差^[9]。BRAF^{V600E} 和 TERTp 共突变通过激活一种新的 BRAF/丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)/成纤维细胞生长因子诱导的即时早期反应蛋白(fibroblast

growth factor-inducible immediate-early response protein, FOS)/GA 结合蛋白(GA-binding protein, GABP)/TERT 通路系统,发展成为一种遗传背景^[10],这可能为 2 种突变与 RAI 耐药之间的联系提供了分子解释,从而导致临床结果不佳。

最新一项研究,收集了局部晚期(N1b 或 T4)或 DM-DTC 患者中 278 份肿瘤样本,使用 26 基因 ThyroLead panel 对这些样本进行靶向二代测序癌基因,结果发现在成人 DTC 中,TERTp 突变的高发生率是 RAIR 最突出的遗传危险因素^[11]。本研究中,3 例患者组织学诊断为高细胞亚型(最具侵袭性的组织学亚型之一),其中 2 例患者有 TERTp 突变;RAIR 组死亡 4 例,均为 TERTp 突变,提示 TERTp 突变可能与预后不良有关,与以往研究结果一致^[9,12]。此外,本研究 RAIR 组检测到的 TERTp 突变率远高于 RAIE 组[39.39% (26/66) 和 2.17% (1/46); $\chi^2=20.97, P<0.001$],且多因素 logistic 回归分析发现 TERTp 突变的 OR 值异常小,提示 TERTp 突变可能是 RAIR 的突出影响因素;另一方面由于样本量少,也可能造成统计上的偏倚,需要扩大样本量进行多中心验证。

既往研究发现 pre-Tg 在预测甲状腺癌转移中有预后价值,包括早期 DM^[13] 和局部淋巴结转移^[14]。且随着肿瘤负荷(即原发肿瘤大小和转移淋巴结数量)和肿瘤范围(即存在侧颈区转移淋巴结和 DM)的增加,pre-Tg 水平也增加^[15]。本中心既往研究发现 pre-Tg 的显著升高可以作为 RAIR-DTC 的独立预测因子^[16],本研究进一步表明 pre-Tg 是 DM-DTC 患者 RAIR 的预测因素,但具体可能的机制尚不明确,可能与高水平的 pre-Tg 与 DM-DTC 总体预后差相关。本研究中 pre-Tg 的 OR=1.003 (95% CI: 1.000~1.006),作为回顾性研究存在一定局限性,样本量不足,且部分患者的 pre-Tg 数据缺失,未来需要更多中心的研究数据进一步验证这一结论。Pre-Tg 在 RAIR 预测中的预后价值提示了临床常规检查 pre-Tg 的重要性。本研究的发现可以帮助临床医师提前识别 RAIR 的高危患者。总的来说,关于 pre-Tg 在甲状腺癌中的价值,仍需要进一步的研究,包括前瞻性研究。

本研究作为一项回顾性研究存在一些局限性。由于随访时间短,也无法对患者生存及预后随访,进一步分析 RAIR 患者疾病进展的危险因素。没有检测其他重要的碘代谢基因,在未来的研究中,将考虑在同一病例中检测原发病变和转移病变,使研究更

加准确。本研究虽提出高水平的 pre-Tg 可以预测 DM-DTC 发生 RAIR,但没有提出具体的阈值,未来需要多家医疗中心的研究来确定临床 DM-DTC 患者发生 RAIR 的 pre-Tg 的最佳阈值。影响 DM-DTC 患者 RAIR 的因素还有很多,如表观遗传学、垂体肿瘤转化基因结合子(pituitary tumor transforming gene binding factor, PBF)表达差异等,DM-DTC 发生 RAIR 的机制还有待于进一步研究。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 单婵婵:数据收集及整理、论文撰写;仲爱生:入组患者评估随访;蔡刚明:基因检测;张健:数据统计、论文修改

参 考 文 献

- [1] Durante C, Montesano T, Torlontano M, et al. Papillary thyroid cancer; time course of recurrences during postsurgery surveillance [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(2): 636-642. DOI:10.1210/jc.2012-3401.
- [2] Haq M, Harmer C. Differentiated thyroid carcinoma with distant metastases at presentation; prognostic factors and outcome[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2005, 63(1): 87-93. DOI:10.1111/j.1365-2265.2005.02304.x.
- [3] Lin JD. Thyroglobulin and human thyroid cancer[J]. *Clin Chim Acta*, 2008, 388(1-2): 15-21. DOI:10.1016/j.cca.2007.11.002.
- [4] Yang K, Wang H, Liang Z, et al. BRAF^{V600E} mutation associated with non-radioiodine-avid status in distant metastatic papillary thyroid carcinoma[J]. *Clin Nucl Med*, 2014, 39(8): 675-679. DOI:10.1097/RLU.0000000000000498.
- [5] 中华医学会核医学分会. ¹³¹I 治疗分化型甲状腺癌指南(2021 版) [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2021, 41(4): 218-241. DOI:10.3760/cma.j.cn.321828-20201113-00412. Chinese Society of Nuclear Medicine. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer (2021 edition) [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 41(4): 218-241. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20201113-00412.
- [6] 中国临床肿瘤学会核医学专家委员会,中国临床肿瘤学会甲状腺癌专家委员会,中华医学会核医学分会,等.放射性碘难治性分化型甲状腺癌诊治管理指南(2024 版) [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2024, 44(6): 359-372. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20240125-00034. Nuclear Medicine Expert Committee of Chinese Society of Clinical Oncology, Thyroid Cancer Expert Committee of Chinese Society of Clinical Oncology, Chinese Society of Nuclear Medicine, et al. Management guidelines for radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer (2024 edition)[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2024, 44(6): 359-372. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20240125-00034.
- [7] Wu ZJ, Xia BY, Chen ZW, et al. The value of total tumor diameter in unilateral multifocal papillary thyroid carcinoma: a propensity score matching analysis[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1217613. DOI:10.3389/fendo.2023.1217613.
- [8] González-Clavijo AM, Cuellar AA, Triana-Urrego J, et al. Metastatic differentiated thyroid cancer: worst prognosis in patients with metachronous metastases[J]. *Endocrine*, 2023, 81(1): 90-97. DOI:10.1007/s12020-023-03302-0.
- [9] Yang X, Li J, Li X, et al. TERT promoter mutation predicts radioiodine-refractory character in distant metastatic differentiated thyroid cancer[J]. *J Nucl Med*, 2017, 58(2): 258-265. DOI:10.2967/jnumed.116.180240.
- [10] Liu R, Zhang T, Zhu G, et al. Regulation of mutant TERT by BRAF^{V600E}/MAP kinase pathway through FOS/GABP in human cancer[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 579. DOI:10.1038/s41467-018-03033-1.
- [11] Ju G, Sun Y, Wang H, et al. Fusion oncogenes in patients with locally advanced or distant metastatic differentiated thyroid cancer [J]. *Clin Endocrinol Metab*, 2024, 109(2): 505-515. DOI:10.1210/clinem/dgad500.
- [12] 王婷婷,蔡刚明,潘懿,等.端粒酶反转录酶启动子突变在放射性碘难治性甲状腺乳头状癌中的意义[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2022, 42(2): 90-95. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20210427-00137. Wang TT, Cai GM, Pan Y, et al. Clinical significance of telomerase reverse transcriptase promoter mutation in radioactive iodine refractory papillary thyroid cancer [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 42(2): 90-95. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20210427-00137.
- [13] Kim H, Kim YN, Kim HI, et al. Preoperative serum thyroglobulin predicts initial distant metastasis in patients with differentiated thyroid cancer[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 16955. DOI:10.1038/s41598-017-17176-6.
- [14] Huang Z, Song M, Wang S, et al. Preoperative serum thyroglobulin is a risk factor of skip metastasis in papillary thyroid carcinoma [J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(6): 389. DOI:10.21037/atm.2019.10.92.
- [15] Kim H, Park SY, Choe JH, et al. Preoperative serum thyroglobulin and its correlation with the burden and extent of differentiated thyroid cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(3): 625. DOI:10.3390/cancers12030625.
- [16] Cheng X, Xu S, Zhu Y, et al. Markedly elevated serum preoperative thyroglobulin predicts radioiodine-refractory thyroid cancer[J]. *Eur J Clin Invest*, 2022, 52(4): e13721. DOI:10.1111/eci.13721.

(收稿日期:2024-01-29)