



· 论 著 ·

摄碘阳性的分化型甲状腺癌淋巴结转移灶¹³¹I 疗效分析

梅晓然^{1, 2}, 冯 方², 王 辉², 韦智晓¹

1. 广西医科大学第一附属医院核医学科, 广西南宁 530021;
2. 上海交通大学医学院附属新华医院核医学科, 上海 200092

[摘要] 背景与目的: 淋巴结转移 (lymph node metastasis, LNM) 是分化型甲状腺癌 (differentiated thyroid carcinoma, DTC) 最常见的转移, 而¹³¹I对LNM的疗效存在争议, 本研究旨在明确¹³¹I对摄碘良好的LNM的疗效及影响因素。方法: 纳入2015年1月—2019年6月在上海交通大学医学院附属新华医院接受¹³¹I治疗的90例DTC患者, 共计161个摄碘阳性的转移淋巴结。分析患者的临床及影像学资料, 应用SPSS 24.0软件进行统计分析。计量资料按照正态分布, 进行独立样本 t 检验比较, 计数资料的比较采用 χ^2 检验, 用logistic回归进行多因素分析, 建立多个定量指标与结局为¹³¹I治疗无效的关系间的受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线, 并得到最佳诊断阈值。结果: 161个摄碘阳性的转移淋巴结中, 有效组为71个 (44.10%), 无效组为90个 (55.90%)。单因素分析提示, 两组患者在年龄、性别、病理学类型、原发病灶数量、原发病灶位置、有无远处转移及血清甲状腺球蛋白 (thyroglobulin, Tg) 水平等方面差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。多变量logistic回归分析显示, 病理学类型 (OR=11.827, 95% CI: 1.128~123.978, $P=0.039$)、有无远处转移 (OR=0.220, 95% CI: 0.093~0.522, $P=0.001$) 和原发病灶数量 (OR=0.421, 95% CI: 0.212~0.837, $P=0.014$) 与治疗后的转归密切相关。结论: 原发病灶多灶、病理学类型为甲状腺乳头状癌 (papillary thyroid carcinoma, PTC)、远处转移、血清Tg高于43.51 ng/mL及转移淋巴结的最大径大于16.8 mm是摄碘阳性淋巴结¹³¹I治疗无效的危险因素, 建议对此类患者加大治疗剂量或尽早选择手术切除。

[关键词] 分化型甲状腺癌; 摄碘阳性; 淋巴结转移; 疗效分析

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2022.11.007

中图分类号: R736.1 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2022)11-1091-07

Analysis of therapeutic response of iodine positive metastasis lymph nodes in differentiated thyroid cancer after ¹³¹I treatment MEI Xiaoran^{1,2}, FENG Fang², WANG Hui², WEI Zhixiao¹ (1. Department of Nuclear Medical, First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China; 2. Department of Nuclear Medical, Xinhua Hospital Affiliated To Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China)

Correspondence to: WEI Zhixiao, E-mail: weizhixiao196493@126.com

[Abstract] **Background and purpose:** Lymph node metastasis (LNM) is the most common metastasis of differentiated thyroid cancer (DTC), and the efficacy of ¹³¹I on LNM is controversial. The aim of this study was to clarify the efficacy of ¹³¹I on LNM with good iodine uptake and the influencing factors. **Methods:** In this study, 161 iodine positive metastasis lymph nodes from 90 DTC patients treated by ¹³¹I from January 2015 to June 2019 in Xinhua Hospital Affiliated To Shanghai Jiao Tong University School of Medicine were included, and the clinical and imaging data of the patients were analyzed. SPSS 24.0 software was used to make statistical analysis. The measurement data were distributed according to the normal distribution, then the independent sample t -test was compared. The comparison of the counting data was conducted by χ^2 test, and the multivariate analysis was carried out by logistic regression analysis. The receiver operating characteristic (ROC) curve between multiple quantitative indexes and the failure

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81974269)。

第一作者: 梅晓然 (ORCID: 0000-0003-1289-7778), 硕士。

通信作者: 韦智晓 (ORCID: 0000-0003-3466-2902), 硕士, 教授、主任医师, E-mail: weizhixiao196493@126.com。

of ¹³¹I treatment were established, and the optimal diagnostic threshold was obtained. **Results:** Among 161 iodine positive metastasis lymph nodes, 71 (44.10%) were effective, and 90 (55.90%) were ineffective. Univariate analysis showed that there were significant differences in age, gender, pathological type, number of primary lesions, location of primary lesions, distant metastasis and serum thyroglobulin (Tg) level between the two groups ($P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that the pathological types (OR = 11.827, 95% CI: 1.128-123.978, $P = 0.039$), distant metastasis (OR = 0.220, 95% CI: 0.093-0.522, $P = 0.001$) and number of primary lesions (OR = 0.421, 95% CI: 0.212-0.837, $P = 0.014$) were closely related to the outcome of the treatment. **Conclusion:** Multiple primary foci, papillary thyroid carcinoma (PTC), distant metastasis, serum Tg higher than 43.51 ng/mL and the maximum diameter of metastatic lymph nodes greater than 16.8mm are the risk factors of ineffective ¹³¹I treatment. Increasing the treatment dose or choosing surgical resection as soon as possible is recommended for those patients.

[**Key words**] Differentiated thyroid cancer; Iodine positive; Lymph node metastasis; Efficacy analysis

甲状腺癌是内分泌系统最常见的恶性肿瘤,近年来,甲状腺癌的发病率逐年增高,其中,分化型甲状腺癌(differentiated thyroid carcinoma, DTC)占90%以上^[1]。大多数DTC预后良好,通过手术切除+¹³¹I治疗+促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)抑制治疗可以治愈,但约35%的DTC患者在初次诊断时存在淋巴结转移(lymph node metastasis, LNM),而残余的转移淋巴结是疾病持续及复发的最常见风险因素^[1]。此外,肿瘤通过转移淋巴结向外延伸与疾病持续状态及复发风险的增加有关^[1]。

LNM的治疗方式首选手术清扫,但对于首次术后残留的LNM,特别是在首次清甲之后发现的具有摄取¹³¹I能力的LNM,其治疗方式尚存在争议。二次手术必然增加局部损伤的风险,影响生活质量。进一步大剂量¹³¹I治疗是一个可选的方式,但效果及长期预后尚不明确。还有一部分无法完全手术切除的患者,只能选择¹³¹I治疗或其他治疗手段。因此,本研究通过筛选首次清甲过程中发现具有摄碘阳性LNM的DTC患者,进一步进行大剂量¹³¹I治疗,明确疗效并分析相关的影响因素。

1 资料和方法

1.1 研究对象

在2015年1月—2019年6月于上海交通大学医学院附属新华医院核医学科住院接受¹³¹I治疗的DTC患者中,筛选首次¹³¹I治疗后全身扫描(whole body scan, WBS)+单光子发

射计算机体层成像(single photon emission computed tomography, SPECT)/计算机体层成像(computed tomography, CT)发现存在单个或多个摄碘阳性LNM的患者。所有患者均已经行甲状腺全切除术或次全切除术,伴或不伴颈部淋巴结清扫。病理学检查证实为甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)或滤泡状癌(follicular thyroid carcinoma, FTC)。摄碘阳性淋巴结诊断标准:¹³¹I治疗后WBS发现甲状腺床外有碘浓聚病灶,行SPECT/CT明确为LNM。对于无法明确分辨是否为残留甲状腺或LNM的病例,本研究予以排除。在纳入研究的90例患者中,共有161个摄碘阳性淋巴结。对患者信息、原发肿瘤/淋巴结的特征及¹³¹I治疗的细节等相关临床资料及影像学特征进行分析。

1.2 疗效分类方法

根据2015年美国甲状腺协会(American Thyroid Association, ATA)指南^[2],结合生化及影像学结果,将患者分为4种治疗反应类型:

① 疗效满意(excellent response, ER): 抑制性甲状腺球蛋白(thyroglobulin, Tg) < 0.2 ng/mL或刺激性Tg < 1.0 ng/mL,影像学检查结果均为阴性;② 疗效不确切(indeterminate response, IDR): 抑制性Tg < 1.0 ng/mL或刺激性Tg < 10.0 ng/mL,在无结构性病变或功能性病变时Tg抗体(Tg antibody, TgAb)稳定或呈下降趋势,影像学检查未见特异性病变,治疗后诊断性¹³¹I全身显像可见甲状腺床轻度摄碘;③ 生化疗效不佳(biochemical incomplete response, BIR): 抑制性Tg ≥ 1.0 ng/mL或刺激性Tg ≥

10.0 ng/mL或TgAb呈上升趋势,影像学检查结果均为阴性;④结构性疗效不佳(structural incomplete response, SIR):血清Tg或TgAb呈任何水平,影像学检查证实或功能性病灶存在。根据治疗结果将随访患者分为两组:¹³¹I有效组包括ER和IDR患者,¹³¹I无效组包括BIR和SIR患者。

1.3 随访

¹³¹I治疗后每6~9个月随访1次,并对患者的病情进行评估,在进行相关的影像学 and 血清学检查后,如有必要,患者将接受再次的¹³¹I治疗。在第4次治疗后,随访问隔时间将延长至12个月。评估结果良好的患者也在最后1次治疗后每年复查1次。

1.4 统计学处理

采用SPSS 24.0软件对数据进行分析。使用 χ^2 检验、*t*检验和logistic多因素回归分析来评估有效组和无效组之间的特征差异。建立多个定量指标与¹³¹I无效之间关系的受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,确定最佳诊断阈值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者及原发肿瘤灶的特征

本研究共纳入90例患者,中位年龄为43.52岁,其中女性54例,男性36例。患者最后1次手术至首次¹³¹I治疗之间的间隔时间为(2.2±1.4)个月(1~10个月)。患者所接受的¹³¹I治疗次数有所不同:其中22例患者接受过1次¹³¹I治疗,43例患者接受过2次¹³¹I治疗,20例患者接受过3次¹³¹I治疗,4例患者接受过4次¹³¹I治疗,仅1例患者接受了6次¹³¹I治疗。

研究共纳入161枚摄碘阳性淋巴结,其中¹³¹I治疗有效淋巴结71枚(44.10%),¹³¹I治疗无效淋巴结90枚(55.90%)。有效组与无效组在年龄、性别、原发病灶病理学类型、原发病灶个数、有无远处转移及血清Tg水平等方面差异均有统计学意义($P < 0.05$,表1)。

在¹³¹I有效组的71枚淋巴结中,44枚(62%)

来自女性患者。24枚(34%)来自年龄低于45岁的患者,47枚(66%)来自45岁及以上的患者。65枚(92%)来自原发病灶病理学类型为PTC的患者,6枚(8%)来自原发病灶病理学类型为FTC的患者。

在¹³¹I无效组的90枚淋巴结中,42枚(47%)来自女性患者。45枚(50%)来自年龄低于45岁的患者,45枚(50%)来自45岁及以上的患者。89枚(99%)来自原发病灶病理学类型为PTC的患者,仅1枚(1%)来自原发病灶病理学类型为FTC的患者。

统计结果显示,原发病灶累及双侧甲状腺叶或伴有直径<1 cm的微小癌的患者,其¹³¹I治疗无效的可能性明显高于原发肿瘤位于单侧甲状腺叶或不伴有微小癌的患者(χ^2 分别为0.015和0.025),差异均有统计学意义($P < 0.01$)。同时,来自无远处转移的患者的淋巴结对¹³¹I治疗有更好的反应($P < 0.001$)。

¹³¹I治疗无效患者的血清Tg水平[(341.17±377.94) ng/mL]明显高于¹³¹I治疗有效患者[(121.41±247.27) ng/mL, $P < 0.001$]。

2.2 转移淋巴结对¹³¹I治疗反应的预测因素

本研究结果显示,患者的性别、年龄、原发病灶病理学类型、原发肿瘤的位置和数量都是影响治疗结果的潜在因素。根据患者的血清Tg水平和患者是否有远处转移也可以预测疗效。因此,本研究进一步分析并找出了多种因素与疗效间的相关性,详见表2。

多因素logistic回归分析显示,原发病灶病理学类型(OR=11.827, 95% CI: 1.128~123.978, $P = 0.039$)、有无远处转移(OR=0.220, 95% CI: 0.093~0.522, $P = 0.002$)和原发病灶数量(OR=0.421, 95% CI: 0.212~0.837, $P = 0.014$)与¹³¹I治疗反应密切相关。

阳性治疗反应在FTC患者中更为普遍,FTC患者实现有效治疗的可能性是PTC患者的11.8倍。目前已知存在远处转移是DTC复发的危险因素^[3-4],与本研究结果一致:远处转移患者¹³¹I治疗失败的风险是无远处转移患者的近4倍。多因素分析还显示,原发肿瘤为单灶性的DTC患者治

疗失败的风险明显低于多灶性甲状腺癌患者。综上所述, ¹³¹I治疗LNM有效的积极因素是原发肿瘤为单个病灶、原发肿瘤病理学类型为FTC和患者无远处转移。

表1 患者及原发肿瘤灶的特征

Tab.1 Characteristics of patients and primary tumor

Characteristic	¹³¹ I effective	¹³¹ I ineffective	<i>P</i> value	Characteristic	¹³¹ I effective	¹³¹ I ineffective	<i>P</i> value
Female <i>n</i>	44	42	0.101	N _{1b}	32	56	
Median age/year	46.63	42.94	0.056	Unknown	2	5	
Age/year <i>n</i>			0.039	M stage <i>n</i>			<0.001
≥45	47	45		M ₀	9	35	
<45	24	45		M ₁	62	55	
Interval time/month $\bar{x} \pm s$	2.01 ± 1.27	2.33 ± 1.49	0.291	Tg/(ng·mL ⁻¹) $\bar{x} \pm s$	121.41 ± 247.27	341.17 ± 377.94	<0.001
Histology <i>n</i>			0.023	TSH/(U·L ⁻¹) $\bar{x} \pm s$	70.12 ± 53.46	68.71 ± 44.43	0.867
PTC	65	89		Pathological LNM number $\bar{x} \pm s$	6.82 ± 6.75	8.75 ± 8.33	0.145
FTC	6	1		LNM number in PET/CT <i>n</i>			0.679
Number of lesions <i>n</i>			0.044	Single LNM	25	29	
Single lesion	38	29		Multiple LNM	45	60	
Multiple lesions	32	61		LNM location in PET/CT <i>n</i>			0.640
Tumor size/cm $\bar{x} \pm s$	2.30 ± 1.30	2.41 ± 1.37	0.656	N _{1a}	14	15	
Tumor location <i>n</i>			0.015	N _{1b}	57	74	
Unilateral thyroid	37	30		Median maximum LNM diameter in PET/CT <i>n</i>	13.62	15.02	0.227
Bilateral thyroid	33	59		SUV _{max} $\bar{x} \pm s$	3.23 ± 152	3.78 ± 7.87	0.621
Unknown	1	1		Immunohistochemistry <i>n</i>			
Local invasion (+) <i>n</i>	18	23	0.977	Tg	16	6	0.471
Margin carcinoma (+) <i>n</i>	53	67	0.866	TTF1	12	6	0.471
Pathological N stage <i>n</i>			0.344	P53	24	11	0.523
N ₀	12	12		Galectin 3	8	4	0.366
N _{1a}	21	21					

PET/CT: Positron emission tomography and computed tomography; SUV_{max}: Maximum standard uptake value; TTF1: Thyroid transcription factor 1.

表2 有效治疗概率的logistic回归分析

Tab.2 Logistic regression analysis of the probability of effective treatment

Covariable	OR (95% CI)	<i>P</i> value
Gender: female/male	1.446 (0.746-2.880)	0.267
Age: per year	1.013 (0.99-1.036)	0.280
Histology: PTC/FTC	11.827 (1.128-123.978)	0.039
Number of lesions: multiple lesions/single lesion	0.421 (0.212-0.837)	0.014
Stage: M ₁ / M ₀	0.220 (0.093-0.522)	0.001

2.3 血清Tg水平对¹³¹I治疗效果的预测价值

虽然某些可能具有临床意义的因素在多因素分析中没有得到差异有统计学意义的结果,但我们不能忽视其重要作用。其中一个因素就是血清Tg水平。因此,本研究进行了队列内分层后重新分析数据,并在此基础上描绘并利用ROC曲线计算出有效队列与无效队列之间的诊断阈值。所得ROC曲线结果见图1。

血清Tg水平的ROC曲线如图1A所示。ROC曲线的曲线下面积(area under curve, AUC)为0.77(95% CI: 0.688~0.853)。当血清Tg水平为66.67 ng/mL时,最大约登指数为0.541,相应的灵敏度和特异度分别为79.5%和74.6%。

考虑到伴有远处转移的患者平均血清Tg水平普遍明显较高,我们将每个队列又分为有远处转移和无远处转移两组。分析发现,当患者不伴有远处转移时,有效队列和无效队列患者的血清Tg值有显著性差异。ROC曲线如图1B所示。AUC为0.68(95% CI: 0.688~0.853)。当血清Tg值为43.51 ng/mL时,最大约登指数为0.504,相应的灵敏度和特异度分别为74.5%和75.9%。

根据上述分析结果,我们可以用66.67 ng/mL作为血清Tg诊断阈值,粗略估计¹³¹I对LNM的治疗效果。当1个淋巴结来自血清Tg>66.67 ng/mL的患者时,该淋巴结的¹³¹I疗效不佳可能性较高。

对于来自无远处转移患者的DTC转移淋巴结,用43.51 ng/mL作为诊断阈值可能更准确。在此基础上,患者血清Tg水平越高,此患者来源的DTC转移淋巴结疗效不佳的风险越高。

2.4 ¹⁸F-FDG PET/CT对¹³¹I治疗效果的预测价值

本研究测量了一些¹⁸F-FDG PET/CT的影像学相关指标,包括淋巴结的最大直径、SUV_{max}、淋巴结的位置和数目。通过ROC曲线的描绘和计算,发现一个有意义的指标:PET/CT中测量出的淋巴结直径ROC曲线如图2所示,AUC为0.587(95% CI: 0.497~0.677)。以16.8 mm为淋巴结直径的诊断阈值时,灵敏度为32.1%,特异度为85.5%(阳性实际状态:治疗无效)。对此,本研究进一步用该界值为分组标准进行 χ^2 检验,发现以16.8 mm为诊断阈值时,差异有统计学意义($P=0.03$)。

获得该诊断阈值后,我们用 χ^2 检验对本研究的两个队列进行了验证,结果差异有统计学意义($P<0.05$)。因此,我们推测PET/CT所测得的淋巴结最大直径可以作为预判转移淋巴结的疗效标准,当最大径大于16.8 mm时,转移淋巴结治疗结果偏向于无效。并且伴随淋巴结最大径的增大,治疗无效的可能性也同时增大。

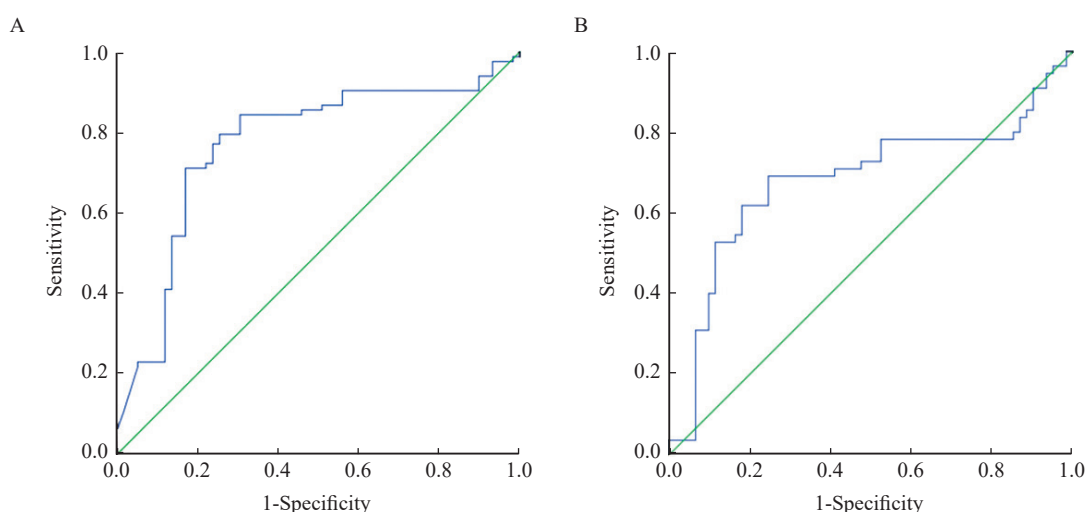


图1 患者血清Tg水平的ROC曲线

Fig. 1 ROC curve of serum Tg level in patients

A: ROC curve of serum Tg level in all patients; B: ROC curve of serum Tg level in patients without distant metastasis.

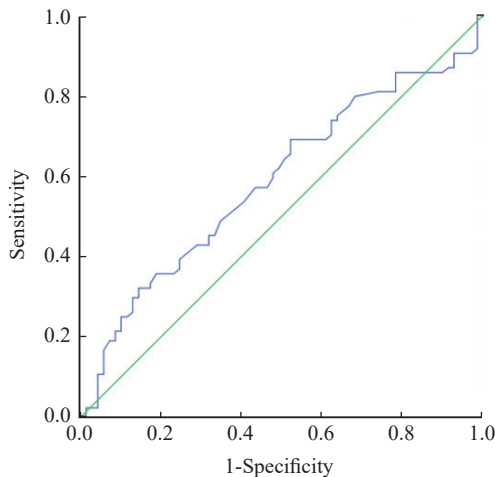


图2 ¹⁸F-FDG PET/CT中测得的转移淋巴结最大径的ROC曲线

Fig. 2 ROC curve of maximum diameter of metastatic lymph nodes measured by ¹⁸F-FDG PET/CT

3 讨 论

本研究发现, 摄碘阳性淋巴结¹³¹I治疗总体有效率为44.1%。Ilhan等^[5]研究显示, 88%的DTC摄碘阳性LNM被放射性碘成功治疗。但该研究中的残余甲状腺和转移淋巴结的判断仅基于治疗后的WBS显像, SPECT/CT和超声均未应用到, 因此存在假阳性可能^[6]。且在该研究中, 有1个以上LNM的患者较少, 无法分析淋巴结数量这一变量的价值。Schmidt等^[7]曾对首次放射消融时¹³¹I-SPECT/CT显示的碘阳性LNM患者和非碘阳性LNM患者进行过5个月随访, 其中碘阳性LNM ($n=19$) 或未确定病变 ($n=1$) 的17例患者中, 5个月后未检测到¹³¹I阳性LNM (有效率为80%)。与本研究相比, 该研究的随访时间较短且样本量较少, 可能是造成其有效率较高的原因。

本研究发现, ¹³¹I治疗无效与原发病灶为多灶性、伴有远处转移、病理学类型为PTC、血清Tg水平、LNM的长径等因素有关。

Tg可以用于反映滤泡细胞的负荷^[8], 较高的Tg水平也可能间接表明了转移淋巴结内肿瘤细胞的高度活跃状态, 或反映出更广泛的微观疾病^[9], 导致对低活性¹³¹I的反应减弱。有研究^[10]发现, 治疗前刺激性Tg水平升高和伴有远

处转移与¹³¹I清灶的疗效不佳有关。Ren等^[11]研究显示, 伴有远处转移的患者治疗前刺激性Tg水平高于无远处转移组, 且治疗前刺激性Tg水平与远处转移呈正相关 ($r=0.599$, $P=0.000$), 这一结论与本研究结果一致。随后ROC曲线分析显示, 治疗前刺激性Tg在治疗远处转移中具有良好的诊断性能 ($AUC=0.964$, $P=0.000$), 最佳阈值为61.87 ng/mL。本研究根据远处转移情况分组后发现的Tg阈值为66.67 ng/mL (有/无远处转移) 和43.51 ng/mL (无远处转移) 也与之相符。

在本研究中, PTC与FTC相比, 摄碘阳性LNM显现出了疗效不佳的倾向, FTC尽管预后相对较差, 更容易发生血行转移如骨转移, 但转移早、摄碘能力较好, 因此仅发生LNM时¹³¹I治疗效果要优于PTC。*BRAF*突变是PTC中最常见的遗传事件^[12], 最常见的是*BRAF* V600E突变^[13]。研究证实, PTC中*BRAF*突变可能是导致其肿瘤体积较大^[14]、多灶性生长^[15]、倾向于肺部转移^[2]的原因。有研究^[16]发现, *BRAF* V600E突变会导致PTC细胞钠碘同向转运体 (Na/I symporter, NIS) 启动子的转录活性明显下降, 导致摄碘能力下降。另一分化标志蛋白Tg的下降幅度较小, 出现细胞的碘亲和力降低, 对¹³¹I的抵抗力增强, 但Tg生成相对保留, 这种差异性可以解释WBS阴性患者可检测Tg的情况^[17]。

临床上, PTC患者甲状腺内出现 ≥ 2 个解剖学上分离的病灶被定义为多灶性PTC, 多表现为多发性微癌 (肿瘤直径不超过1 cm)^[18]。多灶性瘤体可能来自于单个恶性克隆体的甲状腺内转移, 也可能是伴随着甲状腺内转移的多个独立肿瘤源^[19]。与正常的甲状腺滤泡上皮细胞相比, PTC细胞的碘摄取能力下降, 转移淋巴结中肿瘤细胞的摄碘能力可能下降更为明显。因此, 当LNM体积较大时, 由于射线的作用距离有限, ¹³¹I的吸收量又不足, 灶内的恶性细胞并不能完全消除。另外, 由于不同病灶间基因背景的不同, 不同区域之间的细胞可能在NIS表达、Tg分泌等功能上均有不同程度的差别, 从而造成¹³¹I的吸收和分布不均匀, 使射线的物理杀伤过程存在死角。

在本研究中, 有效组与无效组患者原发DTC病灶在¹⁸F-FDG PET/CT中SUVmax的差异无统计

学意义，可能与甲状腺癌中碘与FDG摄取成反比的触发现象有关。但在PET/CT中测得，当以16.8 mm为淋巴结直径的诊断阈值时，两组间的疗效差异有统计学意义，淋巴结越大，疗效越差。卢承慧等^[20]的相关研究，也表明淋巴结的大小是反映预后的指标。然而该研究发现，显影淋巴结长径>5.5 mm者不易达到ER，与我们计算出的阈值相比明显较小，可能是由于该研究中均为治疗前刺激性Tg阴性的LNM，其研究对象在肿瘤的恶性程度上与本研究不同。

利益冲突声明：所有作者均声明不存在利益冲突。

参 考 文 献

- [1] LEE J Y, BAEK J H, HA E J, et al. 2020 imaging guidelines for thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: Korean society of thyroid radiology [J] . Korean J Radiol, 2021, 22(5): 840–860.
- [2] HAUGEN B R, ALEXANDER E K, BIBLE K C, et al. 2015 American thyroid association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer [J] . Thyroid, 2016, 26(1): 1–133.
- [3] TAN L C, HUANG N S, YU P C, et al. Different clinicopathologic features predispose to different patterns of distant metastasis with heterogeneous short-term prognosis in patients with differentiated thyroid cancer [J] . Clin Endocrinol (Oxf), 2022, 96(3): 402–412.
- [4] GRØNLUND M P, JENSEN J S, HAHN C H, et al. Risk factors for recurrence of follicular thyroid cancer: a systematic review [J] . Thyroid, 2021, 31(10): 1523–1530.
- [5] ILHAN H, MUSTAFA M, BARTENSTEIN P, et al. Rate of elimination of radioiodine-avid lymph node metastases of differentiated thyroid carcinoma by postsurgical radioiodine ablation. A bicentric study [J] . Nuklearmedizin, 2016, 55(6): 221–227.
- [6] CHUDGAR A V, SHAH J C. Pictorial review of false-positive results on radioiodine scintigrams of patients with differentiated thyroid cancer [J] . Radiographics, 2017, 37(1): 298–315.
- [7] SCHMIDT D, LINKE R, UDER M, et al. Five months' follow-up of patients with and without iodine-positive lymph node metastases of thyroid carcinoma as disclosed by (131)I-SPECT/CT at the first radioablation [J] . Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2010, 37(4): 699–705.
- [8] KIM H, KIM Y N, KIM H I, et al. Preoperative serum thyroglobulin predicts initial distant metastasis in patients with differentiated thyroid cancer [J] . Sci Rep, 2017, 7(1): 16955.
- [9] LI S, REN C T, GONG Y, et al. The role of thyroglobulin in preoperative and postoperative evaluation of patients with differentiated thyroid cancer [J] . Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 872527.
- [10] 郭彦君, 王叙馥, 王国强, 等. 分化型甲状腺癌术后¹³¹I清灶疗效及影响因素分析 [J] . 中华核医学与分子影像杂志, 2017, 37(11): 705–709.
GUO Y J, WANG X F, WANG G Q, et al. Efficacy and influential factors of post-resection ¹³¹I therapy on metastases from differentiated thyroid carcinoma [J] . Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2017, 37(11): 705–709.
- [11] REN L, ZHANG C L, SHEN Y, et al. The value of stimulated thyroglobulin before the first radioactive iodine treatment in metastasis for differentiated thyroid carcinoma [J] . Clin Lab, 2021, 67(6).
- [12] HAN Y, HOU L, ZHAO B W, et al. Risk factors for neck nodal metastasis in papillary thyroid cancer with *BRAF* V600E mutation [J] . Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 884428.
- [13] WEI X J, WANG X D, XIONG J, et al. Risk and prognostic factors for *BRAF* V600E mutations in papillary thyroid carcinoma [J] . Biomed Res Int, 2022, 2022: 9959649.
- [14] RASHID F A, MUNKHDELGER J, FUKUOKA J, et al. Prevalence of *BRAF* V600E mutation in Asian series of papillary thyroid carcinoma—a contemporary systematic review [J] . Gland Surg, 2020, 9(5): 1878–1900.
- [15] SCHOULTZ E, JOHANSSON E, MOCCIA C, et al. Tissue architecture delineates field cancerization in *BRAF* V600E-induced tumor development [J] . Dis Model Mech, 2022, 15(2): dmm048887.
- [16] CAZARIN J, DUPUY C, PIRES DE CARVALHO D. Redox homeostasis in thyroid cancer: implications in Na⁺/I⁻ symporter (NIS) regulation [J] . Int J Mol Sci, 2022, 23(11): 6129.
- [17] DI GIUSTO P, MARTÍN M, FUNES CHABÁN M, et al. Transcription factor CREB3L1 regulates the expression of the sodium/iodide symporter (NIS) in rat thyroid follicular cells [J] . Cells, 2022, 11(8): 1314.
- [18] KIM K J, KIM S G, TAN J, et al. *BRAF* V600E status may facilitate decision-making on active surveillance of low-risk papillary thyroid microcarcinoma [J] . Eur J Cancer, 2020, 124: 161–169.
- [19] WANG T T, SHI J Y, LI L C, et al. Single-cell transcriptome analysis reveals inter-tumor heterogeneity in bilateral papillary thyroid carcinoma [J] . Front Immunol, 2022, 13: 840811.
- [20] 卢承慧, 李 娇, 刘新峰, 等. 首次¹³¹I治疗后淋巴结显影伴治疗前刺激性Tg阴性的分化型甲状腺癌的治疗反应及影响因素分析 [J] . 中华核医学与分子影像杂志, 2020, 40(1): 21–26.
LU C H, LI J, LIU X F, et al. Treatment response of differentiated thyroid carcinoma with negative preablative stimulated thyroglobulin and iodine-positive lymph node after the first radioablation and influence factors analysis [J] . Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2020, 40(1): 21–26.

(收稿日期: 2022-05-31 修回日期: 2022-08-17)