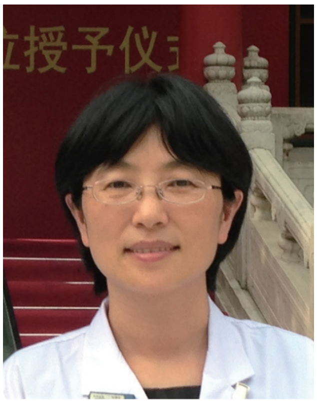

林岩松，北京协和医院主任医师、教授，中国医学科学院博士生导师，北京协和医院核医学科副主任，兼任中国临床肿瘤学会(CSCO)甲状腺癌专业委员会主任委员、中华医学会核医学分会治疗学组副组长、国际原子能机构IAEA RAS6074项目中国区协调员。围绕分化型甲状腺癌病因探讨和^{131}I靶向治疗前评估等进行系列研究，以第一或通信作者发表相关论著40余篇，其中SCI收录文章15篇，其创新性内容被业界最高影响因子杂志J Nucl Med录用并得到优先发表，为^{131}I治疗甲状腺疾病增加了来自中国的循证医学证据。

2015年美国甲状腺学会《成人甲状腺结节与分化型甲状腺癌诊治指南》解读：分化型甲状腺癌^{131}I治疗新进展

林岩松[1]，李 娇[1,2]

1. 中国医学科学院北京协和医院核医学科，北京 100730；
2. 青岛大学附属医院肿瘤科，青岛 山东 266021

［摘要］ 近年来，分化型甲状腺癌(differentiated thyroid carcinoma，DTC)的发病率呈逐年上升趋势。美国甲状腺学会(American Thyroid Association，ATA)于2006年制定了《成人甲状腺结节与分化型甲状腺癌诊治指南》，以规范甲状腺结节和DTC的诊断和治疗。2009年ATA对该指南进行了首次更新(《2009版指南》)，近几年有关甲状腺结节的诊断评估及处置和DTC手术、术后^{131}I治疗等研究取得了长足进展，ATA于2015年再次更新了指南(《2015版指南》)。该文重点针对《2015版指南》的^{131}I治疗相关更新内容进行解读。

［关键词］ 2015年ATA指南；分化型甲状腺癌；^{131}I治疗；研究进展

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2016.01.001

中图分类号：R739.63 文献标志码：A 文章编号：1007-3639(2016)01-0001-12

The interpretation of 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Carcinoma: New progress in radioactive iodine therapy of differentiated thyroid carcinoma LIN Yansong[1], LI Jiao[1,2] (1. Department of Nuclear Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China; 2. Department of Oncology, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003, Shandong Province, China)

Correspondence to: LIN Yansong E-mail: linys@pumch.cn

［**Abstract**］ Recently, the morbidity of differentiated thyroid carcinoma (DTC) has increased annually. American Thyroid Association (ATA) published the management guidelines for patients with thyroid nodules and DTC in 2006

基金项目：国家自然科学基金(81571714)；卫生行业科研专项(201202012)。
通信作者：林岩松 E-mail:linys@pumch.cn

in order to standardize their management. The ATA guidelines was updated for the first time in 2009 and its renewed version was completed in 2015 based on the considerable progress that had been made in the fields such as diagnostic assessment and management of thyroid nodules, surgery and radioactive iodine therapy for DTC in recent years. This article tried to interpret the updated contents about radioactive iodine therapy for DTC in 2015 version of the guidelines.

［**Key words**］ 2015 version of American Thyroid Association Guidelines; Differentiated thyroid carcinoma；Radioactive iodine therapy；Research progress

放射性^{131}I治疗作为分化型甲状腺癌(differentiated thyroid carcinoma，DTC)术后重要的治疗手段之一，在降低患者复发率，改善生存方面起到了显著的作用。针对DTC术后^{131}I治疗前的评估、指征把握、剂量决策、治疗前准备及治疗后随访等，2009年美国甲状腺学会(American Thyroid Association，ATA)发布的《成人甲状腺结节与分化型甲状腺癌诊治指南》(简称《2009版指南》)已经做出较为全面的阐述和指导，并且首次全面引入了DTC术后复发风险分层系统以完善术后评估体系，这对于^{131}I治疗指征的把握具有重要的指导作用；同时提出建立DTC的动态危险度评估的概念，以适时调整DTC的分期和复发风险度分层，修订后续的随访和治疗方案。随着近几年大量相关研究成果相继发表，有关DTC术后^{131}I治疗的决策以及随访监测取得了长足进展，美国ATA于2015年再次适时针对相关热点部分更新了指南，以期为临床治疗决策提供更全面的循证医学证据。本文重点针对2015年美国ATA发布的《成人甲状腺结节与分化型甲状腺癌诊治指南》(简称《2015版指南》)中有关DTC术后^{131}I治疗前的评估、指征把握、剂量决策、治疗前准备及治疗后随访等部分的更新内容进行解读。

1 DTC的术后评估

甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma，PTC)、甲状腺滤泡癌(follicular thyroid carcinoma，FTC)以及Hurthle细胞肿瘤由于在一定程度上保留了甲状腺滤泡上皮细胞的功能，如钠碘转运体(sodium/iodide symporter，NIS)的表达及摄碘的能力、分泌甲状腺球蛋白(thyroglobulin，Tg)的能力、依赖于促甲状腺激素(thyroid-stimulating hormone，TSH)生长的方式等，因此这类肿瘤被称为DTC[1]。多数DTC分化较好，侵袭性低，10年生存率较高，但部分组织学亚型，如PTC的实性亚型、弥漫硬化型、广泛浸润型FTC及低分化型甲状腺癌易发生血管侵犯甚至远处转移，复发率及死亡率均较高。DTC的治疗手段包括手术、术后选择性^{131}I治疗、TSH抑制治疗及局部放化疗、靶向治疗等。其中^{131}I治疗作为DTC术后重要的辅助治疗方法，在清除残余甲状腺及辅助治疗潜在微小残留癌灶甚至远处转移病灶等方面发挥重要作用，而^{131}I治疗决策主要是基于术后评估。

1.1 DTC术后死亡风险评估——TNM分期

美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer，AJCC)与国际抗癌联盟(Union for International Cancer Control，UICC)联合制定的TNM分期系统一直被《成人甲状腺结节与分化型甲状腺癌诊治指南》推荐用于评估DTC患者的术后死亡风险，《2009版指南》及《2015版指南》均肯定了其对预后的预测作用和诊疗的指导作用，推荐根据TNM分期制定个体化的术后治疗及随访方案，该分期亦有助于医疗专业人员准确掌握并与患者交流病情[2-3]。由于该分期主要基于肿瘤局部及远处的侵袭程度(癌灶大小及腺外侵犯程度pT，淋巴结转移pN，远处转移pM)，《2015版指南》特别强调了规范术后病理报告对准确分期及术后治疗决策制定的重要性。同时，也指出了目前TNM分期系统的不足之处，该系统未能将病理组织类型、BARF^{V600E}和端粒酶反转录酶(telomerase reverse transcriptase，TERT)等分子特征、远处转移部位及数目、转移病灶功能状态(如碘或葡萄糖代谢情况)及初始治疗的有效性等与肿瘤死亡相关的因素纳入评估范畴[4]。

除了局部及远处侵袭程度外，年龄也是

TNM分期系统评估死亡风险的权重因素之一。Jonklaas等[5]的研究提示，年龄较大的女性DTC患者预后较差主要是由于女性的性激素水平变化所致，并认为55岁以上患者的疾病特异性生存期(disease specific survival，DSS)不会受到性别的影响。其他研究亦显示DTC死亡风险是随着患者年龄的增长而呈逐渐连续升高趋势，并不存在特异性的年龄界值可对预后进行明确的分层[6-7]。基于此，《2015版指南》对目前DTC的TNM分期将45岁作为界值提出了质疑，但由于尚缺乏随机性前瞻研究的证据而未对其进行更新。

1.2　DTC术后复发风险评估

随着超声等影像学诊断技术的进步以及对甲状腺体检的重视，更多的DTC患者得到了早期诊断及治疗。DTC具有侵袭性较低的特征，使得肿瘤死亡风险仅为0.5/10万[8-9]。因此，研究者对于DTC预后的关注由死亡风险逐渐转向复发风险。鉴于TNM分期系统不足以预测其复发风险，《2009版指南》首次提出了复发风险分层的概念，根据术中病理特征如病灶残留程度、病理亚型、包膜及血管侵犯、淋巴结转移及术后刺激性Tg(stimulated thyroglobulin，sTg)水平和^{131}I治疗后全身显像(post-treatment whole body scan，RxWBS)等权重因素将患者的复发风险分为低、中、高危三层(表1)[2]。这一分层系统使得核医学科医师开始从复发风险分层角度来对DTC患者进行^{131}I治疗。

近年来，大量研究发现，肿瘤大小、淋巴结转移特征、血管侵犯程度及分子病理特征等均是预测DTC复发的重要因素。因此，《2015版指南》对影响复发风险分层的权重因素进行了修正和补充。

1.2.1　肿瘤大小对DTC复发风险的影响

研究显示，对于癌灶局限于腺内的患者，其复发率随着肿瘤直径的增大和病灶的增多呈上升趋势。例如肿瘤直径小于1 cm的微小癌中单灶与多灶者复发率分别为1%~2%和4%~6%，而2~4 cm及4 cm以上者复发率分别为5%~6%和8%~10%[10-12]。据此，《2015版指南》细化了低中危分层肿瘤直径的界定(表1)。

1.2.2　颈部淋巴结转移侵犯程度对DTC复发风险的影响

《2009版指南》将术中发现颈部淋巴结转移且无癌灶残留证据的患者列入中危复发风险分层。近来研究显示，转移淋巴结的数目、大小及结外侵犯等因素也显著影响疾病的复发。Wu等[13]和Park等[14]证实淋巴结转移数目是预后的独立预测因素之一，超过3个淋巴结转移者的无复发生存率显著低于3个者(89.2% *vs* 98.5%)。DTC患者局部复发率随着淋巴结转移数目的增多及受累直径的增大而逐渐增高[15-16]。此外，淋巴结外受累也是DTC患者疾病复发的独立预测因素之一(HR=12.597)，其10年复发率最高可达38%[13,17]。基于以上证据，《2015版指南》将转移淋巴结的数目、受累直径及结外侵犯作为权重因素纳入复发风险分层体系(表1)。这一更新内容对手术及术后详实的病理报告提出了更高的要求，同时有助于临床医师更明确地制定个体化术后治疗及随诊方案，既能有效地降低复发及死亡风险，又能避免过度治疗。

1.2.3　血管侵犯对DTC复发风险的影响

血管侵犯与FTC的复发、远处转移及肿瘤相关死亡显著相关。对于PTC，伴有血管侵犯者的复发率亦显著高于无侵犯者(16%～30% *vs* 3%～15%)[18-20]。《2009版指南》将所有伴血管侵犯的DTC患者均纳入中危复发风险分层。而近期研究发现，FTC患者的复发及死亡风险随着血管侵犯的程度及范围的扩大呈显著上升趋势。受累血管数目较少(小于4个)且局限于血管内者复发率低于5%[21-22]；而血管累及病灶大于4个或侵犯至血管外者复发率高达30%～55%[22-24]。这提示广泛的血管侵犯对于FTC预后的预测作用不容忽视。基于此，《2015版指南》将血管侵犯程度纳入复发分层体系(表1)，强调对于合并广泛血管侵犯的FTC患者应积极地进行^{131}I治疗，以期尽早降低其潜在复发及转移风险。

表 1 2009年与2015年ATA指南复发风险分层对比及不同临床病理特征DTC患者经初始治疗后的复发率

Tab. 1 Comparison of recurrence risk stratification in 2009 and 2015 ATA guidelines and the recurrence rate of DTC patients with different clinicopathological characteristics after initial treatment

Recurrence risk stratification	Updated contents of recurrence risk stratification		Recurrence rate of DTC patients with different clinicopathological characteristics	
	2009 ATA guideline	Updated contents in 2015 ATA guideline	Clinicopathological characteristics	Recurrence rate
ATA low risk	With all of the following:	Added contents of PTC based on 2009 ATA guideline:	Unifocal PTMC; Intrathyroidal encapsulated, FV-PTC; Intrathyroidal unifocal PTMC *BARF*^{V600E}mutated; Intrathyroidal, < 4 cm， *BARF* wild type	1%-2%
	No local or distant metastases	Clinical N_0 or ≤ 5 pathologic N_1 micro metastases (< 0.2 cm in largest dimension)	pN_1 without extranodal extension, ≤3 LN involved	2%
	All macroscopic tumor had been resected	Intrathyroidal, encapsulated follicular variant of papillary thyroid cancer	Minimally invasive FTC	2%-3%
	No tumor invasion of loco-regional tissues or structures	Intrathyroidal, papillary microcarcinoma, unifocal or multifocal, including *BRAF*^{V600E} mutated (if known)	Multifocal PMC	4%-6%
	The tumor did not have aggressive histology or vascular invasion	Added contents of well differentiated FTC:	Intrathyroidal PTC，2-4 cm；pN_1, ≤5 LN involved；pN_1, all LN < 0.2 cm	5%
	If ^{131}I was given, there were no RAI avid metastatic foci outside the thyroid bed on the first post-treatment whole-body RAI scan	Intrathyroidal, well differentiated FTC with capsular invasion and no or minimal (< 4 foci) vascular invasion	pT_3, minor ETE	3%-8%
Intermediate risk	With any of the following:	Added contents of PTC based on 2009 ATA guideline:	Intrathyroidal PTC, < 4 cm，*BARF*^{V600E} mutated	10%
	Microscopic invasion of tumor into the perithyroidal soft tissues at initial surgery	Clinical N_1 or > 5 pathologic N_1 with all involved LN < 3 cm in largest dimension	pN_1, > 5 LN involved；cN_1	20%
	Tumor with aggressive histology or vascular invasion	Intrathyroid, PTC, primary tumor 1-4 cm, *BRAF*^{V600E} mutated (if known)	PTC, vascular invasion	15%-30%
	Cervical LN metastases or ^{131}I uptake outside the thyroid bed on the RxWBS done after thyroid remnant ablation	Multifocal papillary microcarcinoma with extrathyroidal extension and *BRAF*^{V600E} mutated (if known)	PTC, extrathroidal, *BARF*^{V600E}mutated	10%-40%
ATA high risk	With any of the following:	Added contents of PTC based on 2009 ATA guidelines:	pN_1, any LN > 3 cm pN_1	30%
	Macroscopic tumor invasion	Pathologic N_1 with any metastatic LN ≥ 3 cm in largest dimension	PTC, > 1 cm，*TERT* mutated ± *BARF*^{V600E}mutated	> 40%
	Incomplete tumor resection	FTC with extensive vascular invasion (> 4 foci of vascular invasion)	pN_1 with extranodal extension, > 3 LN involved	40%
	Distant metastases, and possibly	-	pT_{4a}, gross ETE	30%-40%
	Thyroglobulinemia out of proportion to what is seen on the posttreatment scan	-	FTC, extensive vascular invasion	30%-55%

PTC: Papillary thyroid carcinoma; PTMC: Papillary thyroid microcarcinoma; FTC: Follicular thyroid carcinoma; FV-PTC; Follicular variant of papillary thyroid cancer; LN: Lymph node; ETE: Extrathyroidal extension; RAI: Radioactive iodine

1.2.4 *BARF*^{V600E}等基因表达蛋白的分子特征对DTC复发风险的影响

近年来，关于*BARF*^{V600E}、*TERT*等分子特征与DTC侵袭性及预后关系的研究日渐深入。其中，*BRAF*^{V600E}基因是目前研究最多的PTC特异性癌基因之一。研究发现，*BRAF*^{V600E}基因突变不仅通过异常激活MAPK信号转导通路，参与PTC的发生、发展[25-26]，而且与PTC的多灶性、包膜侵犯、淋巴结转移、较晚的TNM分期等侵袭性病理特征以及复发、肿瘤相关死亡密切相关[27-30]；但仍有研究认为，*BRAF*^{V600E}突变预测复发的灵敏度(65%)及阳性预测值(25%)较低，尚不足以作为独立因素纳入复发风险评估体系[27]。目前，《2015版指南》仅将*BRAF*^{V600E}基因突变与肿瘤大小、腺外侵犯等特征相结合纳入术后复发风险评估体系(表1)。

除了*BRAF*^{V600E}基因，*TP*53和*TERT*也是目前较为关注的与DTC不良预后相关的分子标志物。如*TERT*基因突变是DTC肿瘤相关死亡的独立预测因子(HR=10.35)，且与*BRAF*^{V600E}突变同时存在时疾病复发率更高[31]。但因证据相对较少，《2015版指南》暂时未将其纳入复发风险评估系统。

1.3 动态评估治疗反应

TNM分期及复发风险分层指导后续的^{131}I治疗及TSH抑制治疗方案主要基于术前、术中及术后短期内获得的实时临床病理特征资料而进行的单时点静态评估。但我们更应考虑到伴随疾病自然转归及其对后续治疗所做出的不同反应，患者的复发及肿瘤相关死亡风险在不断地发生变化。因此，建立连续动态危险度评估模式，根据随访过程中获得的新数据实时修正DTC的分期及复发危险度分层，将更有助于修订后续的随访和治疗方案，对患者实施个体化治疗。

由于缺乏相关研究的支持，《2009版指南》虽提出了动态危险度评估的概念，但未能系统地制定动态评估的标准及方法。2010年，Tuttle等[32]根据甲状腺全切术及首次^{131}I治疗后随访获得血清学［Tg及Tg抗体(thyroglobulin antibody，TgAb)］及影像学(颈部超声、胸部CT及诊断性全身显像(diagnostic whole body scan，DxWBS)等数据对患者疾病状态进行实时评估，并将其分为3种不同的治疗反应，即“疗效满意”(excellent response，ER)、“疗效尚可”(acceptable response，AR)和“疗效不满意”(incomplete response，IR)。其中，ER即血清学和影像学检查均无疾病存在证据，而IR即血清学和(或)影像学随访检查结果中有病灶存在的证据，提示疾病持续或复发(表2)。该动态评估方法最初仅用于评估初始治疗(甲状腺全切术及首次^{131}I治疗)后随访2年之内的疾病状态，后经Vaisman等[33]的完善和修订，将临床转归情况分类由原来的3种治疗反应细化为4种治疗反应：ER、“疗效不确切”(indeterminate response，IDR)、“IR(血清学)”(biochemical incomplete response，BIR)、“IR(影像学)”(structural incomplete response，SIR)，且可用于描述初始治疗后任一时间点的临床转归情况(表3)。

表2 甲状腺全切术及初始^{131}I治疗后DTC患者治疗反应(Tuttle)

Tab. 2 Response to total thyroidectomy and initial ^{131}I therapy in DTC patients (Tuttle)

Type	Response		
	Excellent response (ER) All the following：	Acceptable response (AR) Any of the following：	Incomplete response (IR) Any of the following：
1	Suppressed and stimulated Tg < 1 ng/mL	Suppressed Tg<1 ng/mL and stimulated Tg≥1 and <10 ng/mL	Suppressed Tg≥1 ng/mL or stimulated Tg≥10 ng/mL
2	Neck US without evidence of disease	Neck US with nonspecific changes or stable subcentimeter lymph nodes	Rising Tg values
3	Cross-sectional and/or nuclear medicine imaging negative (if performed)	Cross-sectional and/or nuclear medicine imaging with non-specific changes, although not completely normal	Persistent or newly identified disease on cross-sectional and/or nuclear medicine imaging

Tg: Thyroglobulin; US: Ultrasonography

表 3 DTC患者经甲状腺全切术及初始^{131}I治疗后危险度分层动态评估标准(2015ATA指南)

Tab. 3 Dynamic evaluation criteria of risk stratification after total thyroidectomy and initial ^{131}I therapy in DTC patients (2015 ATA guideline)

Characteristics	Excellent response (ER)	Indeterminate response (IDR)	Biochemical incomplete response (BIR)	Structural incomplete response (SIR)
Imaging	Negative imaging	Non-specific findings on imaging studies; faint uptake in thyroid bed on RAI scanning	Negative imaging	Structural or functional evidence of disease
Serological	Either suppressed Tg <0.2 ng/mL or TSH stimulated Tg < 1 ng/mL	Non-stimulated Tg detectable, but less than 1 ng/mL; stimulated Tg detectable, but less than 10 ng/mL or Tg antibodies stable or declining in the absence of structural or functional disease	Suppressed Tg > 1 ng/mL or stimulated Tg > 10 ng/mL or rising TgAb levels	Any Tg level +/- TgAb

Tg: Thyroglobulin; TgAb: Thyroglobulin antibody; TSH: Thyroid stimulated hormone; RAI: Radioactive iodine

《2015版指南》将上述4种治疗反应纳入作为初始治疗后的动态危险度评估标准，用以实时监测疾病转归情况，及时调整DTC风险分层及后续的随访和治疗方案。鉴于ER患者的复发率仅1%～4%，肿瘤相关死亡风险不足1%，应适当降低其随访强度及频率，放宽TSH抑制治疗目标。IDR患者在随访过程中15%～20%出现结构性病变，但死亡风险小于1%，应定期监测血清Tg水平，对可疑恶变的非特异性病灶可行结构或功能性显像甚至病理活检。BIR患者出现结构性病变的概率为20%，死亡风险小于1%，其中的血清Tg水平稳定或呈下降趋势者可继续TSH抑制治疗并定期随访；而血清Tg或TgAb水平上升者应立即行相应检查或准备后续相关治疗。SIR患者50%～85%呈疾病持续状态，局部转移者死亡风险为11%，远处转移者死亡率高达50%，应根据病灶的部位、大小、生长速度、摄碘或FDG的能力及病理特征选择再次治疗或随访观察。

2 ^{131}I治疗指征

《2015版指南》明确了^{131}I治疗作为DTC重要的术后辅助治疗手段的3个概念：

⑴ 清甲治疗(remnant ablation)：清除手术残留的甲状腺组织，以便于在随访过程中通过血清Tg水平或^{131}I全身显像(whole body scan，WBS)监测病情进展，利于对DTC进行再分期。

⑵ 辅助治疗(adjuvant therapy)：探测并清除术后潜在的微小残留癌灶，以降低复发及肿瘤相关死亡风险。

⑶ 清灶治疗(therapy)：治疗无法手术切除的局部或远处转移病灶，以改善疾病相关生存率及无病生存率。

2.1 TNM分期及复发风险分层的作用

^{131}I治疗决策制定主要基于TNM分期及术后复发风险分层，《2009版指南》强烈推荐伴有远处转移(M_1)、肉眼可见甲状腺外侵犯(T_4)及病灶直径大于4 cm(T_3)者行^{131}I治疗；而对癌灶小于1 cm、局限于甲状腺内且不伴其他高危因素者($T_{1a}N_0M_0$)不推荐行^{131}I治疗，其他患者是否可从^{131}I治疗中获益仍存在争议。《2015版指南》通过回顾近年有关不同复发风险分层患者经^{131}I治疗获益的研究，在^{131}I治疗适应证中，对高危分层患者强烈推荐^{131}I治疗；对中危分层患者推荐^{131}I治疗，但因其中有镜下甲状腺外侵犯但癌灶较小或淋巴结转移个数少、受累直径小且不伴高侵袭性组织亚型或血管侵犯等危险因素的中危患者经^{131}I治疗后未能改善总体预后，不建议行^{131}I治疗；对低危分层患者，不推荐行^{131}I治疗。在《2009版指南》中，对中危人群中淋巴结受累小于等于5个(无节外侵犯、累及小于0.2 cm)者，已不再推荐行^{131}I治疗。但若从便于通过监测血清Tg水平及WBS后续随访的角度来看，可行^{131}I清甲治疗。

2.2 术后刺激性Tg(post-surgical Tg，ps-Tg)水平在^{131}I治疗前评估中的作用

ps-Tg水平是指术后未服或停服*L*-甲状腺素4(levo-thyroxine 4，LT4)后TSH升高(大于30 μIU/mL)状态下测定的血清Tg水平，其水平高低与肿瘤的术后残留情况以及初始治疗后疾病的缓解、持续及复发密切相关。因此，除了

病理特征外，《2009版指南》也将ps-Tg水平作为^{131}I治疗前风险评估及指导治疗决策的指标之一。

研究显示，低水平的ps-Tg预示着较低的复发率及较好的预后，ps-Tg小于等于1 ng/mL的中、低危患者行^{131}I清甲治疗与否不会对复发率造成影响，可直接过渡到TSH抑制治疗[34-35]。对于甲状腺全切术后T_{1b}/T_2N_0或淋巴结转移数目＜5个的N_{1a} PTC患者，若ps-Tg小于1 ng/mL(无TgAb干扰)且DxWBS中无甲状腺床外摄碘组织，可直接过渡到TSH抑制治疗，无需行^{131}I清甲治疗[36]。在预测疾病持续或复发时，ps-Tg水平的最佳诊断界值点介于20～30 ng/mL之间[37-39]，且ps-Tg大于10 ng/mL时，RxWBS发现摄碘性远处转移病灶的可能性增加[40]。本课题组一项研究显示，ps-Tg预测远处转移的最佳界值为52.75 μg/L[41]。可疑升高的ps-Tg水平也被作为权重因素纳入高危复发风险分层，并被指南推荐行^{131}I清灶治疗。

基于ps-Tg与疾病状态和预后间的研究进展，《2015版指南》仍强调高ps-Tg水平在^{131}I治疗前风险评估中的重要性，用以指导^{131}I治疗决策的合理制定，但未将低ps-Tg的因素纳入^{131}I治疗与否的权重。由于受到残余甲状腺组织、血清TSH及TgAb水平等因素的影响，目前尚无明确的最佳ps-Tg界值点用以指导^{131}I治疗决策。ps-Tg亦尚未作为独立的术后风险评估因素，仅用于与肿瘤病理特征及颈部超声、WBS等影像学手段相结合来评估患者的疾病状态及预后，以制定出合理的治疗方案。

应指出，在分析ps-Tg的临床应用价值时，如何避免残余甲状腺组织及血清TSH、TgAb水平等对检测结果的影响及理想的ps-Tg水平判断界值等问题仍需要进一步探讨。而有关ps-Tg水平与DTC患者初始治疗后疾病状态和预后的关系仍需大宗前瞻性临床研究探索。

2.3 颈部超声在^{131}I治疗前评估中的作用

在^{131}I治疗前评估疾病状态及预后方面，《2015版指南》提出颈部超声与ps-Tg水平检测相结合较单独检测ps-Tg水平具有更高的预测价值。回顾性研究显示，ps-Tg小于2 ng/mL时的低、中、高危患者经手术及^{131}I治疗后复发的阴性预测值分别为98.4%、94.1%和50.0%，而联合颈部超声后中、高危患者复发的阴性预测值分别升至97.2%和100%[42-43]。提示颈部超声是^{131}I治疗前不可或缺的实时评估手段，是对以肿瘤侵袭性特征及血清学检查为主的术后风险评估体系的有力补充。

2.4 DxWBS在^{131}I治疗前评估中的作用

DxWBS可用于了解是否存在摄碘病灶并协助计算^{131}I治疗剂量。《2009版指南》提出诊断性低剂量^{131}I可能抑制正常甲状腺组织或摄碘病灶对治疗剂量^{131}I的摄取，导致“顿抑”效应而影响治疗效果。除了采用^{123}I替代^{131}I行DxWBS以防止“顿抑”效应外，近几年仍有研究进一步探索诊断性^{131}I剂量对^{131}I清甲效果的影响。截至目前，关于降低诊断性^{131}I剂量是否可以减少甚至避免DxWBS的“顿抑”效应仍存在争议[44-46]。但是，DxWBS在^{131}I治疗前评估中的作用不容忽视。据报道，术后DxWBS可改变25%~53% DTC患者的临床诊疗决策[47-49]。据此《2015版指南》提出，通过采用低剂量^{131}I(1~3 mCi)或替代应用^{123}I行DxWBS，可减轻甚至避免DxWBS对^{131}I清甲治疗效果的“顿抑”效应等不良影响。

2.5 分子病理特征在^{131}I治疗前评估中的作用

病灶具备摄碘能力是决定^{131}I治疗疗效的前提条件。已有研究显示，$BRAF^{V600E}$基因突变这一分子特征与甲状腺滤泡上皮细胞NIS的表达下调及其摄碘能力下降有关[50]。Elisei等[51]对$T_{1a}N_0M_0$的低危PTC患者的研究亦提示$BRAF^{V600E}$突变患者预后相对较差。目前尚缺乏大样本随机对照研究以及远处转移性中、高危患者的研究证据支持，《2015版指南》虽然首次提出了$BRAF^{V600E}$基因特征对^{131}I治疗决策的潜在指导作用，但尚未常规推荐^{131}I治疗前对$BRAF^{V600E}$基因的检测。

3 ^{131}I治疗前的准备

^{131}I治疗前应首先评估甲状腺是否近全切除以及是否存在可手术切除的病灶，若残余甲状

腺或转移病灶无法再次手术切除或患者自身状态差、伴有手术禁忌证，方可行^{131}I治疗，否则应首选手术。采用^{131}I治疗前低碘饮食1～2周，并于治疗前等待期内避免使用含碘造影剂及含碘药物，以保证^{131}I可至残余甲状腺组织或肿瘤病灶。

^{131}I治疗前应升高TSH水平至30 mIU/L以上，以促进甲状腺滤泡上皮细胞或DTC肿瘤细胞的细胞膜上表达NIS对^{131}I的摄取。升高TSH水平的方法有两种：术后不服或停服LT4和给予外源性重组人促甲状腺激素(recombinant human thyroid-stimulating hormone，rhTSH)。《2015版指南》推荐停服TSH的时间较《2009版指南》稍有延长，即术后停服LT4 3～4周或采用LT3替代治疗至少4周后再停服至少2周。关于TSH升高水平与^{131}I治疗后长期临床转归的关系仍存在争议，目前仍无法确定能改善DTC预后的最佳TSH水平。此外，对于外源性注射rhTSH的指征，由于经济等原因，《2009版指南》仅推荐因基础疾病不能耐受甲状腺功能减退状态或停用LT4后TSH无法升高者使用。近几年多项研究显示，对于分期为T_3N_0/N_xM_0的中低危患者群，^{131}I治疗前注射rhTSH者不仅可取得与停服LT4患者同样较好的临床转归，且能避免后者导致的甲状腺功能减退等不适，使得患者在围治疗期的生活质量得到显著改善[52-55]。因此，《2015版指南》推荐该部分患者注射rhTSH辅助^{131}I治疗。由于缺乏可靠的临床数据的支持，《2015版指南》暂未对rhTSH辅助高危患者的^{131}I治疗作出明确推荐。

4　^{131}I清甲治疗剂量

《2009版指南》推荐低危患者^{131}I清甲治疗剂量为30～100 mCi，而对于伴有可疑或已证实的镜下残存病灶或高侵袭性组织学亚型(高细胞型和柱状细胞型等)等DTC患者，^{131}I清甲治疗推荐剂量为100～200 mCi。

近期的7项研究比较了^{131}I剂量(30～60 mCi *vs* 100 mCi)对低、中危患者清甲效果及长期临床转归的影响，证实低剂量^{131}I治疗的清甲成功率均不低于高剂量者，且两种剂量治疗的复发率及肿瘤相关死亡率之间差异无统计学意义[53-54，56-60]。部分研究提示，高剂量组患者出现颈部肿胀、放射性唾液腺炎等短期不良反应的概率有所增高。基于以上研究，为了减少不必要的辐射损伤，避免过度治疗问题，《2015版指南》推荐采用30 mCi进行中、低危患者的清甲治疗。

对于伴有可疑或已证实的镜下残存病灶或高侵袭性组织学亚型(高细胞型、柱状细胞型等)但无远处转移的中、高危患者，通过分析近期多项相关研究发现，没有证据证实增加治疗剂量可明显改善该部分患者的临床转归，因此，《2015版指南》推荐^{131}I辅助治疗剂量为150 mCi。

5　^{131}I治疗后随访

^{131}I治疗后应第3天开始TSH抑制治疗并定期随访，通过监测血清学如Tg、TgAb水平变化及影像学检查如颈部超声、DxWBS、胸部CT甚至PET/CT等指标实时动态评估，以利于DTC再分期和及时修订治疗及随诊方案。通过总结归纳近几年的最新研究成果，《2015版指南》进一步对DTC术后及^{131}I治疗后的随访进行了补充和完善。

5.1　血清Tg水平在随访中的应用

血清抑制性Tg：针对不同复发风险分层的患者，进一步给出了更加细致的随访方案，即高危复发风险患者应更频繁地监测抑制性Tg以便尽早发现疾病进展，及时制定再次治疗方案；而对于达到ER的中、低危患者，建议其随访间隔时间可延长至12~24个月。

血清刺激性Tg(sTg)：血清sTg是指随访过程中停服LT4至TSH大于30 mIU/L时测得的血清Tg水平。与ps-Tg相同，血清sTg对疾病的缓解、复发及持续状态具有预测价值，且较抑制性Tg，能更敏感地发现潜在病灶的存在。《2009版指南》仅推荐初始治疗后12个月对低危患者首次进行血清sTg的监测。而《2015版指南》将患者范围扩大至中、低危人群，且推荐首次监测时间为初始治疗后6～18个月，但考虑甲状腺功能减退引起的不适症状，不建议该部

分患者反复停服LT4复查sTg。对于初始治疗后因IDR、BIR或SIR而再次治疗的DTC患者，为了继续动态评估其治疗反应，推荐对抑制性及刺激性的Tg水平的再次评估。

5.2　DxWBS在随访中的应用

《2009版指南》推荐中、高危患者在初始治疗后6～12个月停服LT4或注射rhTSH，当TSH升至30 mIU/L后行DxWBS，以评估残余甲状腺是否清除完全和(或)转移病灶是否缩小或消失。《2015版指南》仅推荐具有高危侵袭特征的中、高危患者于初始治疗后6～12个月行DxWBS，而对于治疗评估达到ER的中、低危患者不推荐行DxWBS。

5.3　Tg(+)^{131}I(－)患者的治疗原则

Tg(+)^{131}I(－)是指甲状腺已完全清除的患者，sTg可疑升高或呈升高趋势，但DxWBS未发现转移病灶，这提示疾病存在复发或转移的可能。《2015版指南》根据不同方法刺激下的sTg升高的水平将此类患者分为两类：

⑴ 停服LT4所致的sTg小于10 ng/mL或应用rhTSH所致的sTg小于5 ng/mL。根据《2015版指南》，仍建议此类患者继续行TSH抑制治疗，并密切随访。

⑵ 停服LT4所致的sTg大于10 ng/mL或应用rhTSH所致的sTg大于5 ng/mL或Tg水平持续升高。对于该部分患者，《2015版指南》亦推荐行^{18}F-FDG PET/CT进一步明确病灶或直接行100~200 mCi的经验性^{131}I治疗，但若RxWBS仍为阴性，《2015版指南》将其归为碘难治性DTC的范畴，需终止^{131}I治疗，然后选择化疗或靶向治疗、放射治疗等其他治疗方法。

5.4　随访中出现局部或远处转移患者的治疗原则

对于随访过程中出现的局部或远处转移病灶，手术仍是首选的治疗方法。仅对于无法手术切除的摄碘病灶推荐^{131}I治疗。

有关^{131}I治疗在局部复发性或远处转移的DTC患者中的应用，最关键的前提是病灶的摄碘能力。对于DxWBS发现的局部转移淋巴结或气管、食管转移病灶，^{131}I治疗可作为治疗方法之一于再次术前或术后凭经验施行。但是，目前仍缺乏随机对照临床试验证实局部转移病灶经^{131}I治疗后，可获得更好的预后。有关复发性、转移性的DTC患者的^{131}I治疗剂量，由于缺乏足够的数据支持，对于最优计算方法仍无明确的推荐。但基于近期的研究，《2015版指南》对于经验性治疗中组织的最大耐受剂量上限由此前的200 mCi降低为150 mCi，超过该剂量的^{131}I治疗同样禁用于70岁以上的DTC患者。

有关远处转移的^{131}I治疗原则因病灶部位、摄碘能力等的不同而存在差异。肺部转移病灶对^{131}I治疗的摄取及反应较好，《2015版指南》仍推荐肺转移患者行^{131}I治疗，并且对于病灶逐渐缩小或减少的患者，每隔6~12个月再次施行治疗。经验性治疗剂量推荐为100~200 mCi，并且《2015版指南》中强调对于70岁以上患者的剂量为100～150 mCi。骨转移灶虽然不能经^{131}I治疗治愈，但是病灶摄碘的骨转移患者仍可通过^{131}I治疗改善生存，故《2015版指南》推荐该部分患者行^{131}I治疗，且推荐治疗剂量仍为100~200 mCi。

《2015版指南》首次提出了BRAF^{V600E}、TERT和Ras等分子特征在远处转移DTC患者对治疗的反应、预后方面的预测作用以及对分子靶向治疗的指导作用。目前有研究发现摄碘较好的转移病灶*Ras*基因突变率较高，然而*Ras*基因突变患者并未被证实可获得更好的^{131}I治疗疗效[61]。《2015版指南》中未叙述有关*BRAF*^{V600E}突变与远处转移患者预后之间的关系。Yang等[62]的一项研究发现，*BRAF*^{V600E}突变组的远处转移灶摄碘率明显低于野生组(15.8% *vs* 94.4%)，且经^{131}I治疗后突变组患者更易出现血清学进展(血清Tg水平无明显下降甚至出现升高)。这表明*BRAF*^{V600E}突变患者更容易出现远处转移病灶不摄碘的特征，且经^{131}I治疗后疗效较差，提示*BRAF*^{V600E}基因突变这一分子特征有望在评估高危人群远处转移灶摄碘特征方面起到预测作用，这将有助于在^{131}I治疗前预判断远处转移灶的碘难治性可能，为尽早地诱导分化治疗干预或及时地终止不必要的^{131}I治疗争

取时间。由于目前缺乏足够的数据支持，基因突变检测仍主要用于研究阶段而未推荐常规用于临床。

综合近5年的循证证据，《2015版指南》主要在以下方面对^{131}I治疗部分进行更新：① 在复发风险分层中纳入了淋巴结转移特征、基因特征等权重因素；② 重视^{131}I治疗在不同风险分层DTC患者的获益并审慎作出相关推荐；③ 在中低危人群更强调用最小的辐射剂量达到^{131}I清甲甚至辅助治疗的目的；④ 综合血清学及影像学动态评估提出新的治疗反应体系；⑤ 强调动态评估的概念及其对实时动态风险分层及后续治疗和随访策略的影响。

应指出，任何指南都会受到检索文献范围、时效性甚至区域医疗保险制度等多种因素的影响。因此，更提倡用“扬弃”的观点辩证看待其相关推荐意见。同时还应看到，在这样一部包容性极强的国际指南中，来自中国核医学领域研究的证据仍相对较少，提示这仍将是中国学者今后的努力方向。

［参　考　文　献］

［1］ 林岩松, 张　彬, 梁智勇, 等. 复发转移性分化型甲状腺癌诊治共识［J］. 中国癌症杂志, 2015, 25(7): 481–496.

［2］ AMERICAN THYROID ASSOCIATION (ATA) GUIDELINES TASKFORCE ON THYROID NODULES AND DIFFERENTIATED THYROID CANCER, COOPER D S, DOHERTY G M, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer［J］. Thyroid, 2009, 19(11): 1167–214.

［3］ 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［J］. Thyroid, 2015.［Epub ahead of print］.

［4］ MELO M, DA ROCHA A G, VINAGRE J, et al. TERT promoter mutations are a major indicator of poor outcome in differentiated thyroid carcinomas［J］. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(5): 754–765.

［5］ JONKLAAS J, NOGUERAS–GONZALEZ G, MUNSELL M, et al. The impact of age and gender on papillary thyroid cancer survival［J］. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(6): 878–887.

［6］ BISCHOFF L A, CURRY J, AHMED I, et al. Is above age 45 appropriate for upstaging well–differentiated papillary thyroid cancer?［J］. Endocr Pract, 2013, 19(6): 995–997.

［7］ GANLY I, NIXON I J, WANG L Y, et al. Survival from differentiated thyroid cancer: What has age got to do with it?［J］Thyroid, 2015, 25(10): 1106–1114.

［8］ National Cancer Institute. SEER Cancer Statistics Factsheets: Thyroid Cancer.［EB/OL］. http://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html, 2015–10–08.

［9］ DAVIES L, WELCH H G. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973–2002［J］. JAMA, 2006, 295(18): 2164–2167.

［10］ MAZZAFERRI E L. Management of low–risk differentiated thyroid cancer［J］. Endocr Pract, 2007, 13(5): 498–512.

［11］ ROTI E, DEGLI UBERTI E C, BONDANELLI M, et al. Thyroid papillary microcarcinoma: a descriptive and meta–analysis study［J］. Eur J Endocrinol, 2008, 159(6): 659–673.

［12］ ITO Y, KUDO T, KIHARA M, et al. Prognosis of low–risk papillary thyroid carcinoma patients: its relationship with the size of primary tumors［J］. Endocr J, 2012, 59(2): 119–125.

［13］ WU M H, SHEN W T, GOSNELL J, et al. Prognostic significance of extranodal extension of regional lymph node metastasis in papillary thyroid cancer［J］. Head Neck, 2015, 37(9): 1336– 1343.

［14］ PARK Y M, WANG S G, LEE J C, et al. Metastatic lymph node status in the central compartment of papillary thyroid carcinoma: A prognostic factor of locoregional recurrence［J］. Head Neck, 2015, 13［Epub ahead of print］. doi: 10.1002/hed.24186.

［15］ 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［J］. Thyroid, 2012, 22(11): 1144–1152.

［16］ LEE J, SONG Y, SOH E Y. Prognostic significance of the number of metastatic lymph nodes to stratify the risk of recurrence［J］. World J Surg, 2014, 38(4): 858–862.

［17］ LANGO M, FLIEDER D, ARRANGOIZ R, et al. Extranodal extension of metastatic papillary thyroid carcinoma: correlation with biochemical endpoints, nodal persistence, and systemic disease progression［J］. Thyroid, 2013, 23(9): 1099–1105.

［18］ FALVO L, CATANIA A, D’ANDREA V, et al. Prognostic importance of histologic vascular invasion in papillary thyroid carcinoma［J］. Ann Surg, 2005, 241(4): 640–646.

［19］ GARDNER R E, TUTTLE R M, BURMAN K D, et al. Prognostic importance of vascular invasion in papillary thyroid carcinoma［J］. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2000, 126(3): 309 –312.

［20］ NISHIDA T, KATAYAMA S, TSUJIMOTO M. The clinicopathological significance of histologic vascular invasion in differentiated thyroid carcinoma［J］. Am J Surg, 2002, 183(1): 80–86.

[21] LANG W, CHORITZ H, HUNDESHAGEN H. Risk factors in follicular thyroid carcinomas. A retrospective follow-up study covering a 14-year period with emphasis on morphological findings [J]. Am J Surg Pathol, 1986, 10(4): 246-255.

[22] HUANG C C, HSUEH C, LIU F H, et al. Diagnostic and therapeutic strategies for minimally and widely invasive follicular thyroid carcinomas [J]. Surg Oncol, 2011, 20(1): 1-6.

[23] O'NEILL C J, VAUGHAN L, LEAROYD D L, et al. Management of follicular thyroid carcinoma should be individualised based on degree of capsular and vascular invasion [J]. Eur J Surg Oncol, 2011, 37(2): 181-185.

[24] SUGINO K, ITO K, NAGAHAMA M, et al. Prognosis and prognostic factors for distant metastases and tumor mortality in follicular thyroid carcinoma [J]. Thyroid, 2011, 21(7): 751-757.

[25] WAN P T, GARNRTT M J, ROE S M, et al. Mechanism of activation of the RAF-ERK signaling pathway by oncogenic mutations of B-RAF [J]. Cell, 2004, 116(6): 855-867.

[26] NIKIFOROV Y E. Thyroid carcinoma: molecular pathways and therapeutic targets [J]. Mod Pahtol, 2008, 21(Supp 2): 37-43.

[27] TUFANO R P, TEIXEIRA G V, BISHOP J, et al. BRAF mutation in papillary thyroid cancer and its value in tailoring initial treatment: a systematic review and meta-analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2012, 91(5): 274-286.

[28] LIU X, YAN K, LIN X, et al. The association between *BRAF*^{V600E} mutation and pathological features in PTC [J]. Eur Arch Otorhinolaryngol , 2014, 271(11): 3041-3052.

[29] ELISEI R, VIOLA D, TORREGROSSA L, et al. The *BRAF*^{V600E} mutation is an independent, poor prognostic factor for the outcome of patients with low-risk intrathyroid papillary thyroid carcinoma: single-institution results from a large cohort study [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(12): 4390- 4398.

[30] PRESCOTT J D, SADOW P M, HODIN R A, et al. *BRAF*^{V600E} status adds incremental value to current risk classification systems in predicting papillary thyroid carcinoma recurrence [J]. Surgery, 2012, 152(6): 984-990.

[31] XING M, LIU R, LIU X, et al. *BRAF*^{V600E} and *TERT* promoter mutations cooperatively identify the most aggressive papillary thyroid cancer with highest recurrence [J]. J Clin Oncol, 2014, 32(25): 2718-2726.

[32] TUTTLE R M, TALA H, SHAH J, et al. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system [J]. Thyroid, 2010, 20(12): 1341-1349.

[33] VAISMAN F, SHAHA A, FISH S, et al. Initial therapy with either thyroid lobectomy or total thyroidectomy without radioactive iodine remnant ablation is associated with very low rates of structural disease recurrence in properly selected patients with differentiated thyroid cancer [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2011, 75(1): 112-119.

[34] ROSARIO P W, MINEIRO FILHO A F, PRATES B S, et al. Postoperative stimulated thyroglobulin of less than 1 ng/mL as a criterion to spare low-risk patients with papillary thyroid cancer from radioactive iodine ablation [J]. Thyroid, 2012, 22(11): 1140-1143.

[35] IBRAHIMPASIC T, NIXON IJ, PALMER FL, et al. Undetectable thyroglobulin after total thyroidectomy in patients with low- and intermediate-risk papillary thyroid cancer--is there a need for radioactive iodine therapy? [J]. Surgery, 2012, 152(6): 1096-1105.

[36] NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. NCCN Guidelines Version 1. 2013 thyroid carcinoma [EB/OL]. http: // www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid. Pdf, 2015-01-06.

[37] HALL F T, BEASLEY N J, ESKI S J, et al. Predictive value of serum thyroglobulin after surgery for thyroid carcinoma [J]. Laryngoscope, 2003, 113(1): 77-81.

[38] HEEMSTRA K A, LIU Y Y, STOKKEL M, et al. Serum thyroglobulin concentrations predict disease-free remission and death in differentiated thyroid carcinoma [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2007, 66(1): 58-64.

[39] RONGA G, FILESI M, VENTRONI G, et al. Value of the first serum thyroglobulin level after total thyroidectomy for the diagnosis of metastases from differentiated thyroid carcinoma [J]. Eur J Nucl Med, 1999, 26(11): 1448-1452.

[40] DE ROSÁRIO P W, GUIMARÃES V C, MAIA F F, et al. Thyroglobulin before ablation and correlation with posttreatment scanning [J]. Laryngoscope, 2005, 115(2): 264-267.

[41] 李田军, 林岩松, 梁 军, 等. ^{131}I治疗前刺激性Tg对乳头状甲状腺癌远处转移的预测价值[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2012, 32 (3): 189-191.

[42] LEE J I, CHUNG Y J, CHO B Y, et al. Postoperative-stimulated serum thyroglobulin measured at the time of ^{131}I ablation is useful for the prediction of disease status in patients with differentiated thyroid carcinoma [J]. Surgery, 2013, 153(5): 828-835.

[43] LEPOUTRE-LUSSEY C, MADDAH D, GOLMARD J L, et al. Post-operative neck ultrasound and risk stratification in differentiated thyroid cancer patients with initial lymph node involvement [J]. Eur J Endocrinol, 2014, 170(6): 837-846.

[44] VERKOOIJEN R B, VERBURG F A, VAN ISSELT J W, et al. The success rate of I-131 ablation in differentiated thyroid cancer: comparison of uptake-related and fixed-dose strategies [J]. Eur J Endocrinol, 2008, 159(3): 301-307.

[45] VERBURG F A, VERKOOIJEN R B, STOKKEL M P, et al. The success of ^{131}I ablation in thyroid cancer patients is significantly reduced after a diagnostic activity of 40 MBq ^{131}I [J]. Nuklearmedizin, 2009, 48(4): 138-142.

[46] YAP B K, MURBY B. No adverse affect in clinical outcome using low preablation diagnostic ^{131}I activity in differentiated thyroid cancer: refuting thyroid-stunning effect [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(7): 2433-2440.

[47] CHEN M K, YASREBI M, SAMII J, et al. The utility of I-123 pre-therapy scan in I-131 radioiodine therapy for thyroid cancer [J]. Thyroid, 2012, 22(3): 304- 309.

[48] VAN NOSTRAND D, AIKEN M, ATKINS F, et al. The utility of radioiodine scans prior to iodine 131 ablation in patients with well-differentiated thyroid cancer [J]. Thyroid, 2009, 19(8): 849-855.

[49] AVRAM A M, FIG L M, FREY K A, et al. Preablation ^{131}I scans with SPECT/CT in postoperative thyroid cancer patients: what is the impact on staging? [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(3): 1163-1171.

[50] VERKOOIJEN R B, VERBURG F A, VAN ISSELT J W, et al. The success rate of I-131 ablation in differentiated thyroid cancer: comparison of uptake-related and fixed-dose strategies [J]. Eur J Endocrinol, 2008, 159(3): 301-307.

[51] ELISEI R, VIOLA D, TORREGROSSA L, et al. The $BRAF^{V600E}$ mutation is an independent, poor prognostic factor for the outcome of patients with low-risk intrathyroid papillary thyroid carcinoma: single-institution results from a large cohort study [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(12): 4390- 4398.

[52] LEE J, YUN M J, NAM K H, et al. Quality of life and effectiveness comparisons of thyroxine withdrawal, triiodothyronine withdrawal, and recombinant thyroid-stimulating hormone administration for low-dose radioiodine remnant ablation of differentiated thyroid carcinoma [J]. Thyroid, 2010, 20(2): 173-179.

[53] MALLICK U, HARMER C, YAP B, et al. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer [J]. N Engl J Med, 2012, 366(18): 1674-1685.

[54] SCHLUMBERGER M, CATARGI B, BORGET I, et al. Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer [J]. N Engl J Med, 2012, 366(18): 1663-1673.

[55] TU J, WANG S, HUO Z, et al. Recombinant human thyrotropin-aided versus thyroid hormone withdrawal-aided radioiodine treatment for differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy: a meta-analysis [J]. Radiother Oncol, 2014, 110(1): 25-33.

[56] FALLAHI B, BEIKI D, TAKAVAR A, et al. Low versus high radioiodine dose in postoperative ablation of residual thyroid tissue in patients with differentiated thyroid carcinoma: a large randomized clinical trial [J]. Nucl Med Commun, 2012, 33(3): 275-282.

[57] MAENPAA H O, HEIKKONEN J, VAALAVIRTA L, et al. Low vs. high radioiodine activity to ablate the thyroid after thyroidectomy for cancer: a randomized study [J]. PLoS One, 2008, 3(4): e1885.

[58] PILLI T, BRIANZONI E, CAPOCCETTI F, et al. A comparison of 1850 (50 mCi) and 3 700 MBq (100 mCi) 131-iodine administered doses for recombinant thyrotropin-stimulated postoperative thyroid remnant ablation in differentiated thyroid cancer [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92(9): 3542-3546.

[59] ZAMAN M U, TOOR R, KAMAL S, et al. A randomized clinical trial comparing 50 mCi and 100 mCi of iodine-131 for ablation of differentiated thyroid cancers [J]. J Pak Med Assoc, 2006, 56(8): 353-356.

[60] KUKULSKA A, KRAJEWSKA J, GAWKOWSKA-SUWINSKA M, et al. Radioiodine thyroid remnant ablation in patients with differentiated thyroid carcinoma (DTC): prospective comparison of long-term outcomes of treatment with 30, 60 and 100 mCi [J]. Thyroid, 2010, 3(1): 9.

[61] SABRA M M, DOMINGUEZ J M, GREWAL R K, et al. Clinical outcomes and molecular profile of differentiated thyroid cancers with radioiodine-avid distant metastases [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(5): 829-836.

[62] YANG K, LIANG J, LIN Y, 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.

（收稿日期：2015-12-08）