

甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南

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
中华医学会核医学分会

编撰委员会

主 编

滕卫平 刘永锋 高 明 黄 钢

副主编

吴 毅 赵家军 蒋宁一 单忠艳

编写委员会(按姓氏拼音排序)

陈建超 樊友本 高燕明 郭朱明 黄 韬 李 林 李晓曦
林岩松 陆汉魁 施秉银 孙 辉 谭 建 王 坚 王 曙
肖海鹏 徐震纲 张 浩

审阅委员会(按姓氏拼音排序)

白 耀 陈璐璐 高 鑫 葛家璞 葛明华 郭晓蕙 洪天配
匡安仁 李彩萍 李 方 李光伟 李亚明 廖二元 刘 超
刘志民 母义明 宁 光 邱明才 屈婉莹 田嘉禾 童南伟
王深明 王卫庆 邢家骝 邢小平 严 励 张德恒 张永学
曾正陪 朱精强

秘 书

关海霞

2012 年 8 月

缩写注释

缩写	英文全称	中文全称
AACE	American Association of Clinical Endocrinologists	美国临床内分泌医师协会
AJCC	American Joint Committee on Cancer	美国癌症联合委员会
AME	Associazione Medici Endocrinologi	意大利临床内分泌协会
ATA	American Thyroid Association	美国甲状腺学会
BMD	Bone mineral density	骨密度
CEA	carcinoembryonic antigen	癌胚抗原
CT	computed tomography	计算机断层扫描
Ct	calcitonin	降钙素
DTC	differentiated thyroid cancer	分化型甲状腺癌
Dx-WBS	diagnostic whole body scan	诊断性全身显像
ESMO	European Society for Medical Oncology	欧洲肿瘤内科学会
ETA	European Thyroid Association	欧洲甲状腺学会
FDA	Food and Drug Administration	食品与药品监督管理局
FT ₃	free triiodothyronine	游离三碘甲状腺原氨酸
FT ₄	free thyroxine	游离甲状腺素
FTC	follicular thyroid cancer	甲状腺滤泡状癌
¹⁸ F-FDG	2-fluoro-2-deoxy-D-glucose	2-氟-2-脱氧-D-葡萄糖
FNAB	fine needle aspiration biopsy	细针穿刺抽吸活组织检查
L-T ₄	levo-thyroxine	左旋甲状腺素
MEN	multiple endocrine neoplasia	多发性内分泌腺瘤病
MRI	magnetic resonance imaging	磁共振成像
MTC	medullary thyroid cancer	甲状腺髓样癌
NIS	sodium iodide symporter	钠碘协同转运体
OP	osteoporosis	骨质疏松症
PEI	percutaneous ethanol injection	经皮无水酒精注射
PET	positron emission tomography	正电子发射计算机断层摄影术
PLA	percutaneous laser ablation	经皮激光消融术
PTC	papillary thyroid cancer	甲状腺乳头状癌
QOL	quality of life	生存质量
RAI	radioactive iodine	放射性碘
RFA	radiofrequency ablation	射频消融
rhTSH	recombinant human thyrotropin	重组人促甲状腺激素
Rx-WBS	posttreatment whole body scan	治疗后全身显像
SPECT	single-photon emission computed tomography	单光子发射计算机断层摄影术
Tg	thyroglobulin	甲状腺球蛋白
TgAb	thyroglobulin antibody	甲状腺球蛋白抗体
TKI	tyrosine kinase inhibitor	酪氨酸激酶抑制剂
TPOAb	thyroid peroxidase antibody	甲状腺过氧化物酶抗体
TSH	thyroid stimulating hormone	促甲状腺激素
WBS	whole body scan	全身显像

前 言

甲状腺结节是内分泌系统的多发病和常见病。触诊获得的甲状腺结节患病率为 3%~7%，高分辨率 B 超检查获得的甲状腺结节的患病率为 20%~76%。甲状腺结节中的甲状腺癌的患病率为 5%~15%。近年来我国甲状腺癌的发病率呈现增高的趋势，非必要的甲状腺结节的手术率也显著升高。甲状腺癌的术式、放射性碘治疗、促甲状腺激素(TSH)抑制疗法和甲状腺癌复发的监测等方面都缺乏共识和规范。

甲状腺结节和甲状腺癌的诊断和治疗涉及内分泌学、头颈外科学、普通外科学、核医学等多个临床学科，是一个典型的跨学科疾病。为了规范我国甲状腺结节和甲状腺癌的诊断和治疗，提高临床治愈率，2011 年 4 月，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、中华医学会核医学分会决定联合编撰我国首部《甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南》。编撰工作历时一年，四个学会共 56 位专家参加了编写和审阅工作。编写委员会本着“立足国情、循证为本、求新求实、趋同存异”的原则，认真总结了我国甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊断治疗的实践经验，充分汲取国际多个指南和国内各个学科现有指南的精华，编撰了这部目前四个学科都能够接受

和认可的《指南》。

本指南包括甲状腺结节和分化型甲状腺癌(DTC)两个章节，采取问题条款和推荐条款并进的模式，共计 54 项问题条款，72 项推荐条款。推荐条款标示推荐强度。内容包括甲状腺结节的良恶性鉴别、细针穿刺抽吸活组织检查(FNAB)结果判定、甲状腺结节手术治疗的适应证；DTC 甲状腺手术术式的选择和颈部淋巴结的处理、TNM 分期和复发风险评估、¹³¹I 清甲治疗的适应证和具体方法、DTC 转移的¹³¹I 清灶疗法、DTC 的 TSH 抑制疗法、DTC 复发的血清甲状腺球蛋白(Tg)浓度的监测等。

编写委员会以 2009 年美国甲状腺学会(ATA)的《甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南》为蓝本，参考了 2010 年欧洲肿瘤内科学会(ESMO)《甲状腺癌诊治和随访指南》和 2010 年美国临床内分泌医师协会(AACE)/意大利临床内分泌医师协会(AME)/欧洲甲状腺学会(ETA)《甲状腺结节诊治指南》等权威文献，采用了这些指南提供的丰富的循证医学证据，使得本《指南》能够反映本领域的最新进展和普遍共识。根据甲状腺结节和分化型甲状腺癌基础和临床领域的进展情况，我们将适时修订本指南。

《甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南》编撰委员会
2012 年 8 月 8 日

推荐分级

强度分级	推荐强度涵义
A	强力推荐。循证证据肯定，能够改善健康的结局，利大于弊
B	推荐。循证证据良好，能够改善健康的结局，利大于弊
C	推荐。基于专家意见
D	反对推荐。基于专家意见
E	反对推荐。循证证据良好，不能改善健康结局或对于健康结局，弊大于利
F	强力反对推荐。循证医学肯定，不能改善健康结局或对于健康结局，弊大于利
I	不做推荐或者不作为常规推荐。推荐或反对推荐的循证证据不足、缺乏或结果矛盾，利弊无法评判

推荐条款

序号	推 荐 内 容	推荐级别
一、甲状腺结节		
1-1	甲状腺结节的评估要点是良恶性鉴别	A
1-2	所有甲状腺结节患者均应检测血清促甲状腺激素(TSH)水平	A
1-3	不建议用血清甲状腺球蛋白(Tg)来评估甲状腺结节的良恶性	F
1-4	不建议也不反对在甲状腺结节的良恶性评估中使用血清降钙素(Ct)检测	I
1-5	所有甲状腺结节患者均应行颈部超声检查	A
1-6	超声检查可协助鉴别甲状腺结节的良恶性，鉴别能力与超声医师的临床经验相关	C
1-7	直径>1 cm 且伴有血清 TSH 降低的甲状腺结节，应行甲状腺 ¹³¹ I 或 ⁹⁹ Tc ^m 核素显像，判断结节是否有自主摄取功能	A
1-8	不建议将 CT、MRI 和 ¹⁸ F-FDG PET 作为评估甲状腺结节的常规检查	E
1-9	术前评估甲状腺结节良恶性时，细针穿刺抽吸活组织检查(FNAB)是灵敏度和特异性最高的方法	A
1-10	超声引导下 FNAB 可以提高取材成功率和诊断准确率	B
1-11	经 FNAB 仍不能确定良恶性的甲状腺结节，可对穿刺标本进行甲状腺癌分子标记物[如 BRAF 突变、Ras 突变、RET/甲状腺乳头状癌(PTC)重排等]检测	C
1-12	多数甲状腺良性结节的随访间隔为 6~12 个月；暂未接受治疗的可疑恶性或恶性结节，可以缩短随访间隔	C
1-13	体积增大超过 50% 的甲状腺结节，是 FNAB 的适应证	B
1-14	符合手术适应证的良性甲状腺结节患者可选择手术治疗	B
1-15	手术治疗良性甲状腺结节后如发生甲状腺功能减退(甲减)，应及时给予左甲状腺素(L-T ₄)替代治疗	A
1-16	良性甲状腺结节术后，不建议用 TSH 抑制治疗来预防结节再发	E
1-17	不建议常规使用非手术方法治疗良性甲状腺结节，包括 TSH 抑制治疗、 ¹³¹ I 治疗、超声引导下经皮无水酒精注射(PEI)、经皮激光消融术(PLA)和射频消融(RFA)	E

(续表)

序号	推荐内容	推荐级别
1-18	¹³¹ I 主要用于治疗具有自主摄取功能并伴有甲状腺功能亢进症(甲亢)的良性甲状腺结节。妊娠和哺乳期禁忌 ¹³¹ I 治疗	A
1-19	如 ¹³¹ I 治疗 4~6 个月后甲亢仍未缓解,结节无缩小,应结合患者的临床表现、相关实验室检查结果和甲状腺核素显像复查情况,考虑再次给予 ¹³¹ I 治疗或采取其他治疗方法	B
1-20	¹³¹ I 治疗良性甲状腺结节后如发生甲减,应及时给予 L-T ₄ 替代治疗	A
1-21	对儿童甲状腺结节患者的评估和治疗,与成年患者基本一致	A
1-22	儿童甲状腺结节中的“热结节”也要进一步评估	B
1-23	甲状腺结节患儿如有甲状腺髓样癌(MTC)或多发性内分泌腺瘤病(MEN)2 型的家族史,建议进行 RET 基因突变检测	A
二、分化型甲状腺癌(DTC)		
2-1	DTC 手术中,选择性应用全/近全甲状腺切除术或甲状腺腺叶+峡部切除术	C
2-2	DTC 术中在有效保留甲状旁腺和喉返神经情况下,行病灶同侧中央区淋巴结清扫术	B
2-3	对临床颈部中央区淋巴结转移(cN1b)的 DTC 患者,行侧颈部淋巴结清扫术	B
2-4	对部分临床颈部中央区淋巴结转移(cN1a)的 DTC 患者,行择区域性颈淋巴结清扫术	C
2-5	对所有 DTC 患者均应进行术后美国癌症联合委员会(AJCC) TNM 分期和复发危险度低、中、高危分层,以助于预测患者预后、指导个体化的术后治疗和随访方案、交流患者医疗信息	A
2-6	按照良性甲状腺疾病手术、但术后病理诊断为 DTC 者,应根据肿瘤的 TNM 分期和复发危险度分层、再次手术的风险、随访的便利性、患者的意愿和依从性等因素,进行综合分析,确定是否再次手术	C
2-7	DTC 手术后,选择性应用 ¹³¹ I 清甲治疗	A
2-8	妊娠期、哺乳期、计划短期(6 个月)内妊娠者和无法依从辐射防护指导者,禁忌进行 ¹³¹ I 清甲治疗	F
2-9	¹³¹ I 清甲治疗前评估发现有再次手术指征者,应先行手术治疗;仅在患者有再次手术的禁忌证或拒绝再次手术时,可考虑直接进行清甲治疗	A
2-10	清甲治疗前,停用 L-T ₄ 至少 2~3 周或使用重组人 TSH(rhTSH),使血清 TSH 升高至 >30 mU/L	A
2-11	不建议也不反对进行清甲治疗前的诊断性全身核素显像(Dx-WBS)	I
2-12	¹³¹ I 清甲治疗前低碘饮食(<50 μg/d)至少 1~2 周,避免应用含碘造影剂和药物(如胺碘酮等)	B
2-13	¹³¹ I 清甲治疗前对患者进行辐射安全防护指导	B
2-14	非高危 DTC 患者清甲治疗的 ¹³¹ I 剂量为 1.11~3.7 GBq(30~100 mCi)	B
2-15	中、高危 DTC 患者兼顾清灶目的时,清甲治疗的 ¹³¹ I 剂量为 3.7~7.4 GBq(100~200 mCi)	C
2-16	¹³¹ I 清甲治疗后出现的短期不良反应多可自行缓解,无需特殊处置	B
2-17	¹³¹ I 清甲治疗后 2~10 d 之间应进行治疗后 WBS(Rx-WBS)检查	B
2-18	DTC 患者 ¹³¹ I 清甲治疗后 24~72 h 内开始(或继续)L-T ₄ 治疗	B
2-19	对无法手术切除的摄碘性 DTC 转移灶,可选择性应用 ¹³¹ I 清灶治疗	B
2-20	首次 ¹³¹ I 清灶治疗应在 ¹³¹ I 清甲后至少 3 个月后进行。重复清灶治疗宜间隔 4~8 个月	C
2-21	单次 ¹³¹ I 清灶治疗的经验剂量为 3.7~7.4 GBq(100~200 mCi)	C
2-22	尚无 ¹³¹ I 治疗剂量(包括单次剂量和累积剂量)的明确上限,但随 ¹³¹ I 治疗次数增多和 ¹³¹ I 累积剂量加大,辐射不良反应的风险增高	C
2-23	女性 DTC 患者在 ¹³¹ I 治疗后 6~12 个月内避免妊娠	C
2-24	DTC 患者术后应及时给予 TSH 抑制治疗	B
2-25	DTC 术后 TSH 抑制治疗首选 L-T ₄ 口服制剂	A
2-26	基于 DTC 患者的肿瘤复发危险度和 TSH 抑制治疗的不良反应风险,设立 DTC 患者术后 TSH 抑制治疗的个体化目标	C
2-27	TSH 抑制治疗的 L-T ₄ 剂量需根据 TSH 抑制目标调整,存在个体差异	A
2-28	L-T ₄ 的起始剂量因患者年龄和伴疾病情况而异。L-T ₄ 应当清晨空腹顿服	B
2-29	L-T ₄ 剂量调整期间,每 4 周左右测定血清 TSH	A
2-30	对需要将 TSH 抑制到低于 TSH 正常参考范围下限的 DTC 患者,评估治疗前基础骨矿化状态并定期监测	C
2-31	绝经后女性 DTC 者在 TSH 抑制治疗期间应接受骨质疏松症(OP)初级预防;达到 OP 诊断标准者,启动正规抗 OP 治疗	B
2-32	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并定期监测	C
2-33	TSH 抑制治疗期间,可选择性应用 β 受体阻滞剂预防心血管系统不良反应	C
2-34	不建议在 DTC 治疗中常规使用外照射治疗或化学治疗	F
2-35	在常规治疗无效且处于进展状态的晚期 DTC 患者中,可以考虑使用新型靶向药物治疗	C
2-36	对 DTC 患者应当进行长期随访	A
2-37	对已清除全部甲状腺的 DTC 患者,随访血清 Tg 变化是判别患者是否存在肿瘤残留或复发的重要手段	A
2-38	随访血清 Tg 应采用同种检测试剂,每次测定血清 Tg 时均应同时检测甲状腺球蛋白抗体(TgAb)	A
2-39	随访期间可根据 DTC 患者的复发危险度,选择性应用血清基础 Tg(TSH 抑制状态下)或 TSH 刺激后(TSH >30 mU/L)的 Tg 检测	C
2-40	对已清除全部甲状腺的 DTC 患者,提示其无病生存的 Tg 切点值可设定为:基础 Tg(TSH 抑制状态下)1 μg/L;TSH 刺激后(TSH >30 mU/L)的 Tg 2 μg/L	C
2-41	未完全切除甲状腺的 DTC 患者,术后每 6 个月检测血清 Tg(同时检测 TgAb)。对 Tg 有持续升高趋势者,应考虑甲状腺组织或肿瘤生长,需结合颈部超声等其他检查进一步评估	C
2-42	DTC 随访期间应定期(间隔 3~12 个月)进行颈部超声检查	B

(续表)

序号	推荐内容	推荐级别
2-43	对可疑淋巴结可行穿刺活组织检查和(或)穿刺针冲洗液的 Tg 检测	B
2-44	对已清除全部甲状腺的 DTC 患者,可在随访中根据复发危险度,选择性应用 Dx-WBS	C
2-45	不建议在 DTC 随访中常规使用 ¹⁸ F-FDG PET、CT 或 MRI 检查	E
2-46	DTC 的长期随访内容中,应纳入 ¹³¹ I 治疗的长期安全性、TSH 抑制治疗效果和某些伴发疾病(如心脏疾病、其他恶性肿瘤等)的病情变化	C
2-47	针对 DTC 复发或转移病灶,可选择的治疗方案依次为:手术切除(可能通过手术治愈者)、 ¹³¹ I 治疗(病灶可以摄碘者)、外放射治疗、TSH 抑制治疗情况下观察(肿瘤无进展或进展较慢,并且无症状、无重要区域如中枢神经系统等受累者)、化学治疗和新型靶向药物治疗(疾病迅速进展的难治性 DTC 患者)	B
2-48	甲状腺已完全清除的 DTC 患者,如在随访中血清 Tg 水平持续增高(>10 μg/L)、但影像学检查未发现病灶,可经验性给予 3.7~7.4 GBq(100~200 mCi) ¹³¹ I 治疗;如治疗后全身显像(Rx-WBS)发现 DTC 病灶或血清 Tg 水平减低,可重复 ¹³¹ I 治疗,否则应停止 ¹³¹ I 治疗,以 TSH 抑制治疗为主	C
2-49	应根据随访过程中获得的新数据,建立 DTC 的动态危险度评估模式,并积极探索评估时需纳入的参数、评估间隔时间和后续的处理方案	C

一、甲状腺结节

问题 1: 甲状腺结节的定义

甲状腺结节是指甲状腺细胞在局部异常生长所引起的散在病变^[1]。虽能触及、但在超声检查中未能证实的“结节”,不能诊断为甲状腺结节。体检未能触及、而在影像学检查偶然发现的结节称作“甲状腺意外结节”^[2]。

问题 2: 甲状腺结节的患病率

甲状腺结节很常见。一般人群中通过触诊的检出率为 3%~7%,借助高分辨率超声的检出率可高达 20%~76%^[3]。

问题 3: 甲状腺结节的评估要点

5%~15%的甲状腺结节为恶性,即甲状腺癌^[2]。良恶性甲状腺结节的临床处理不同,对患者生存质量(QOL)的影响和涉及的医疗花费也有显著差异。因此,甲状腺结节评估的要点是良恶性鉴别。

推荐 1-1: 甲状腺结节的评估要点是良恶性鉴别(推荐级别 A)。

问题 4: 甲状腺结节的临床表现

大多数甲状腺结节患者没有临床症状。合并甲状腺功能异常时,可出现相应的临床表现。部分患者由于结节压迫周围组织,出现声音嘶哑、压气感、呼吸/吞咽困难等压迫症状。

下述病史和体格检查结果是甲状腺癌的危险因素^[4]: ①童年头颈部放射线照射史或放射性尘埃接触史;②全身放射治疗史;③有 DTC、甲状腺髓样癌(MTC)或多发性内分泌腺瘤病 2 型(MEN2 型)、家族性多发性息肉病、某些甲状腺癌综合征(如 Cowden 综合征、Carney 综合征、Werner 综合征和 Gardner 综合征等)的既往史或家族史;④男性;⑤结节生长迅速;⑥伴持续性声音嘶哑、发音困难,并可排除声带病变(炎症、息肉等);⑦伴吞咽困难或呼吸困难;⑧结节形状不规则、与周围组织粘连固定;⑨伴颈部淋巴结病理性肿大。

问题 5: 甲状腺结节的实验室检查

所有甲状腺结节患者均应检测血清 TSH 水平。研究显示,甲状腺结节患者如伴有 TSH 水平低于正常,其结节为恶性的比例低于伴有 TSH 水平正常或升高者^[5-6]。

Tg 是甲状腺产生的特异性蛋白,由甲状腺滤泡上皮细

胞分泌。多种甲状腺疾病均可引起血清 Tg 水平升高^[7],包括 DTC、甲状腺肿、甲状腺组织炎症或损伤、甲状腺功能亢进症(甲亢)等,因此血清 Tg 不能鉴别甲状腺结节的良恶性。

降钙素(Ct)由甲状腺滤泡旁细胞(C 细胞)分泌。血清 Ct >100 ng/L 提示 MTC^[8]。但是,MTC 的发病率低,血清 Ct 升高但不足 100 ng/L 时,诊断 MTC 的特异性较低^[9],因此不建议也不反对应用血清 Ct 指标筛查 MTC。

推荐 1-2: 所有甲状腺结节患者均应检测血清 TSH 水平(推荐级别 A)。

推荐 1-3: 不建议用血清 Tg 来评估甲状腺结节的良恶性(推荐级别 F)。

推荐 1-4: 不建议也不反对在甲状腺结节的良恶性评估中使用血清 Ct 检测(推荐级别 I)。

问题 6: 超声检查在甲状腺结节评估中的作用

高分辨率超声检查是评估甲状腺结节的首选方法^[10]。对触诊怀疑,或是在 X 线、CT、MRI 或¹⁸F-FDG PET 检查中提示的“甲状腺结节”,均应行颈部超声检查。颈部超声可证实“甲状腺结节”是否真正存在,确定甲状腺结节的大小、数量、位置、质地(实性或囊性)、形状、边界、包膜、钙化、血供和与周围组织的关系等情况,同时评估颈部区域有无淋巴结和淋巴结的大小、形态和结构特点。

某些超声征象有助于甲状腺结节的良恶性鉴别。下述两种超声改变的甲状腺结节几乎全部为良性^[11]: ①纯囊性结节;②由多个小囊泡占据 50% 以上结节体积、呈海绵状改变的结节,99.7% 为良性。而以下超声征象提示甲状腺癌的可能性大^[12-13]: ①实性低回声结节;②结节内血供丰富(TSH 正常情况下);③结节形态和边缘不规则、晕圈缺如;④微小钙化、针尖样弥散分布或簇状分布的钙化;⑤同时伴有颈部淋巴结超声影像异常,如淋巴结呈圆形、边界不规则或模糊、内部回声不均、内部出现钙化、皮髓质分界不清、淋巴门消失或囊性变等。通过超声检查鉴别甲状腺结节良恶性的能力与超声医师的临床经验相关。

近年来,弹性超声和甲状腺超声造影技术在评估甲状腺结节中的应用日益增多,其临床价值有待进一步研究^[14]。

推荐 1-5: 所有甲状腺结节患者均应行颈部超声检查

(推荐级别 A)。

推荐 1-6: 超声检查可协助鉴别甲状腺结节的良恶性, 鉴别能力与超声医师的临床经验相关(推荐级别 C)。

问题 7: 甲状腺核素显像在甲状腺结节评估中的作用

受显像仪分辨率所限, 甲状腺核素显像适用于评估直径 > 1 cm 的甲状腺结节。在单个(或多个)结节伴有血清 TSH 降低时, 甲状腺¹³¹I 或⁹⁹Tc^m 核素显像可判断某个(或某些)结节是否有自主摄取功能(“热结节”)。“热结节”绝大部分为良性, 一般不需 FNAB^[2-3, 15]。

推荐 1-7: 直径 > 1 cm 且伴有血清 TSH 降低的甲状腺结节, 应行甲状腺¹³¹I 或⁹⁹Tc^m 核素显像, 判断结节是否有自主摄取功能(推荐级别 A)。

问题 8: 其他影像学手段在甲状腺结节评估中的作用

在评估甲状腺结节良恶性方面, CT 和 MRI 检查不优于超声^[16]。拟行手术治疗的甲状腺结节, 术前行颈部 CT 或 MRI 检查, 显示结节与周围解剖结构的关系, 寻找可疑淋巴结, 协助制定手术方案。为了不影响术后可能进行的¹³¹I 显像检查和¹³¹I 治疗, CT 检查中应尽量避免使用含碘造影剂。

¹⁸F-FDG PET 显像能够反映甲状腺结节摄取和葡萄糖代谢的状态。并非所有的甲状腺恶性结节都能在¹⁸F-FDG PET 中表现为阳性, 而某些良性结节也会摄取¹⁸F-FDG^[17], 因此单纯依靠¹⁸F-FDG PET 显像不能准确鉴别甲状腺结节的良恶性。

推荐 1-8: 不建议将 CT、MRI 和¹⁸F-FDG PET 作为评估甲状腺结节的常规检查(推荐级别 E)。

问题 9: FNAB 在甲状腺结节评估中的作用

术前通过 FNAB 诊断甲状腺癌的灵敏度为 83% (65% ~ 98%), 特异性为 92% (72% ~ 100%), 阳性预测值为 75% (50% ~ 96%), 假阴性率为 5% (1% ~ 11%), 假阳性率为 5% (0% ~ 7%)^[18]。FNAB 不能区分甲状腺滤泡状癌和滤泡细胞腺瘤。术前 FNAB 检查有助于减少不必要的甲状腺结节手术, 并帮助确定恰当的手术方案。

凡直径 > 1 cm 的甲状腺结节, 均可考虑 FNAB 检查。但在下述情况下, FNAB 不作为常规: ①经甲状腺核素显像证实为有自主摄取功能的“热结节”^[19]; ②超声提示为纯囊性的结节; ③根据超声影像已高度怀疑为恶性的结节。

直径 < 1 cm 的甲状腺结节, 不推荐常规行 FNAB。但如存在下述情况, 可考虑超声引导下 FNAB^[20]: ①超声提示结节有恶性征象; ②伴颈部淋巴结超声影像异常; ③童年有颈部放射线照射史或辐射污染接触史; ④有甲状腺癌或甲状腺癌综合征的病史或家族史; ⑤¹⁸F-FDG PET 显像阳性; ⑥伴血清 Ct 水平异常升高。

与触诊下 FNAB 相比, 超声引导下 FNAB 的取材成功率和诊断准确率更高^[21-22]。为提高 FNAB 的准确性, 可采取下列方法: 在同一结节的多个部位重复穿刺取材; 在超声提示可疑征象的部位取材; 在囊实性结节的实性部位取材, 同时进行囊液细胞学检查。此外, 经验丰富的操作者和细胞病理诊断医师也是保证 FNAB 成功率和诊断准确性的重要环节。

根据国际相关标准^[23] 和国内相关报道, 本指南建议在判定 FNAB 结果方面采用以下分类(表 1)。

表 1 FNAB 结果判定

FNAB 结果	结节为恶性的可能性	可能的病变类型
取材无法诊断或不满意	1% ~ 4%	细胞成分太少或仅为炎性成分
良性	0% ~ 3%	胶质结节、桥本甲状腺炎、亚急性甲状腺炎或囊性病变等
不确定	5% ~ 30%	细胞增生较活跃或滤泡性病变
可疑恶性	60% ~ 75%	可疑乳头状癌、髓样癌、转移癌或淋巴瘤
恶性	97% ~ 99%	乳头状癌、髓样癌、转移癌或淋巴瘤

推荐 1-9: 术前评估甲状腺结节良恶性时, FNAB 是灵敏度和特异性最高的方法(推荐级别 A)。

推荐 1-10: 超声引导下 FNAB 可以提高取材成功率和诊断准确率(推荐级别 B)。

问题 10: 协助评估甲状腺结节良恶性的其他方法

前瞻性研究证实, 经 FNAB 仍不能确定良恶性的甲状腺结节, 对穿刺标本进行某些甲状腺癌的分子标记物检测, 例如 BRAF 突变、Ras 突变、RET/甲状腺乳头状癌(PTC)重排等, 能够提高确诊率^[24]。检测术前穿刺标本的 BRAF 突变状况, 还有助于 PTC 的诊断和临床预后预测, 便于制定个体化的诊治方案^[25-26]。

推荐 1-11: 经 FNAB 仍不能确定良恶性的甲状腺结节, 可对穿刺标本进行甲状腺癌分子标记物(如 BRAF 突变、Ras 突变、RET/PTC 重排等)检测(推荐级别 C)。

问题 11: 甲状腺结节的随访

对甲状腺结节的最佳随访频度缺乏有力证据。对多数甲状腺良性结节, 可每隔 6 ~ 12 个月进行随访。对暂未接受治疗的可疑恶性或恶性结节, 随访问隔可缩短。每次随访必须进行病史采集和体格检查, 并复查颈部超声。部分患者(初次评估中发现甲状腺功能异常者, 接受手术、TSH 抑制治疗或¹³¹I 治疗者)还需随访甲状腺功能。

如随访中发现结节明显生长, 要特别注意是否伴有提示结节恶变的症状、体征(如声音嘶哑、呼吸/吞咽困难、结节固定、颈部淋巴结肿大等)和超声征象。“明显生长”指结节体积增大 50% 以上, 或至少有 2 条径线增加超过 20% (并且超过 2 mm), 这时有 FNAB 的适应证^[27]; 对囊实性结节来说, 根据实性部分的生长情况决定是否进行 FNAB。

推荐 1-12: 多数甲状腺良性结节的随访问隔为 6 ~ 12 个月; 暂未接受治疗的可疑恶性或恶性结节, 可以缩短随访问隔(推荐级别 C)。

推荐 1-13: 体积增大超过 50% 的甲状腺结节, 是 FNAB 的适应证(推荐级别 B)。

问题 12: 良性甲状腺结节的治疗方法

多数良性甲状腺结节仅需定期随访, 无需特殊治疗。少数情况下, 可选择手术治疗、TSH 抑制治疗、放射性碘(RAI)

即¹³¹I 治疗,或者其他治疗手段。

问题 13: 良性甲状腺结节的手术治疗

下述情况下,可考虑手术治疗甲状腺结节^[4]:①出现与结节明显相关的局部压迫症状;②合并甲状腺功能亢进,内科治疗无效者;③肿物位于胸骨后或纵隔内;④结节进行性生长,临床考虑有恶变倾向或合并甲状腺癌高危因素。因外观或思想顾虑过重影响正常生活而强烈要求手术者,可作为手术的相对适应证。

良性甲状腺结节的手术原则为:在彻底切除甲状腺结节的同时,尽量保留正常甲状腺组织。建议慎重使用全/近全甲状腺切除术。后者的适应证为:结节弥漫性分布于双侧甲状腺,导致术中难以保留较多正常甲状腺组织。术中应注意保护甲状旁腺和喉返神经。

内镜甲状腺手术因其良好的术后外观效果,可作为良性甲状腺结节的手术手段之一。手术径路包括胸骨切迹上径路、锁骨下径路、前胸壁径路、腋窝径路和其他径路。建议选择手术径路时,应尽量减少创伤,并且避免非 I 类切口入路。

手术治疗后,应观察手术并发症(如出血、感染、喉返神经损伤、甲状旁腺损伤等)的发生情况。如果术者有丰富的甲状腺手术经验(年甲状腺手术量超过 100 例),并发症的发生率会明显降低。由于切除了部分或全部甲状腺组织,患者术后有可能发生不同程度的甲状腺功能减退(甲减),伴有高滴度甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)和(或)甲状腺球蛋白抗体(TgAb)者更易发生甲减。接受甲状腺全切术者,术后即应开始左甲状腺素(L-T₄)替代治疗,此后定期监测甲状腺功能,保持 TSH 水平在正常范围;保留部分甲状腺者,术后也应定期监测甲状腺功能(首次检测时间为术后 1 个月),如监测中发现甲减,要及时给予 L-T₄ 替代治疗。良性甲状腺结节术后,不建议采用 TSH 抑制治疗来预防结节复发^[28]。

推荐 1-14: 符合手术适应证的良性甲状腺结节患者可选择手术治疗(推荐级别 B)。

推荐 1-15: 手术治疗良性甲状腺结节后如发生甲减,应及时给予 L-T₄ 替代治疗(推荐级别 A)。

推荐 1-16: 良性甲状腺结节术后,不建议用 TSH 抑制治疗来预防结节复发(推荐级别 E)。

问题 14: 良性甲状腺结节的非手术治疗

TSH 抑制治疗的原理是:应用 L-T₄ 将血清 TSH 水平抑制到正常下限甚至下限以下,以求通过抑制 TSH 对甲状腺细胞的促生长作用,达到缩小甲状腺结节的体积。疗效方面:在碘缺乏地区,TSH 抑制治疗可能有助于缩小结节、预防新结节出现、缩小结节性甲状腺肿的体积;在非缺碘地区,TSH 抑制治疗虽也可能缩小结节,但其长期疗效不确切,停药后可能出现结节再生长;TSH 部分抑制方案(TSH 控制于正常范围下限,即 0.4~0.6 mU/L)与 TSH 完全抑制方案(TSH 控制于 < 0.1 mU/L)相比,减小结节体积的效能相似^[29-31]。不良反应方面:长期抑制 TSH 可导致亚临床甲亢(TSH 降低,FT₃ 和 FT₄ 正常),引发不适症状和一些不良反应(如心率增快、心房颤动、左心室增大、心肌收缩性增加、舒张功能受损等),造成绝经后

妇女的骨密度(BMD)降低^[32]。权衡利弊,不建议常规使用 TSH 抑制疗法治疗良性甲状腺结节;可在小结节性甲状腺肿的年轻患者中考虑采用;如要使用,目标为 TSH 部分抑制。

¹³¹I 主要用于治疗有自主摄取功能并伴有甲亢的良性甲状腺结节。对虽有自主摄取功能但不伴甲亢的结节,¹³¹I 可作为治疗选择之一。出现压迫症状或位于胸骨后的甲状腺结节,不推荐¹³¹I 治疗。处于妊娠期或哺乳期是¹³¹I 治疗的绝对禁忌证。疗效方面:¹³¹I 治疗后 2~3 个月,有自主功能的结节可逐渐缩小,甲状腺体积平均减少 40%;伴有甲亢者在结节缩小的同时,甲亢症状、体征和相关并发症可逐渐改善,甲状腺功能指标可逐渐恢复正常^[33]。如¹³¹I 治疗 4~6 个月后甲亢仍未缓解、结节无缩小,应结合患者的临床表现、相关实验室检查和甲状腺核素显像复查结果,考虑再次予¹³¹I 治疗或采取其他治疗方法^[34]。¹³¹I 治疗后,约 10% 的患者于 5 年内发生甲减,随时间延长甲减发生率逐渐增加。因此,建议治疗后每年至少检测一次甲状腺功能,如监测中发现甲减,要及时给予 L-T₄ 替代治疗。

其他治疗良性甲状腺结节的非手术方法包括^[3]:超声引导下经皮无水酒精注射(PEI)、经皮激光消融术(PLA)和射频消融(RFA)等。其中,PEI 对甲状腺良性囊肿和含有大量液体的甲状腺结节有效,不适用于单发实质性结节或多结节性甲状腺肿。采用这些方法治疗前,必须先排除恶性结节的可能性。

推荐 1-17: 不建议常规使用非手术方法治疗良性甲状腺结节,包括 TSH 抑制治疗、¹³¹I 治疗、PEI、PLA 和 RFA(推荐级别 E)。

推荐 1-18: ¹³¹I 主要用于治疗具有自主摄取功能并伴有甲亢的良性甲状腺结节。妊娠和哺乳期禁忌¹³¹I 治疗(推荐级别 A)。

推荐 1-19: 如¹³¹I 治疗 4~6 个月后甲亢仍未缓解、结节无缩小,应结合患者的临床表现、相关实验室检查结果和甲状腺核素显像复查情况,考虑再次给予¹³¹I 治疗或采取其他治疗方法(推荐级别 B)。

推荐 1-20: ¹³¹I 治疗良性甲状腺结节后如发生甲减,应及时给予 L-T₄ 替代治疗(推荐级别 A)。

问题 15: 儿童甲状腺结节的处理

儿童甲状腺结节的患病率低于成人。美国儿童(触诊诊断)甲状腺结节的患病率约为 2%,年发病率约 7%^[35]。国内报道儿童(超声诊断)甲状腺结节的患病率为 7.04%,多发结节占 66.7%,男女比为 1:1.4^[36]。

儿童的甲状腺恶性结节多为 DTC,另有约 5% 为 MTC。10 岁以上的患儿中,女性甲状腺癌的发病率高于男性^[37]。

对儿童甲状腺结节的评估,包括病史采集、体格检查、实验室指标检测、影像学检查和 FNAB,均与成年患者基本相同。FNAB 诊断儿童甲状腺癌的灵敏度为 86%~100%,特异性为 65%~90%。对儿童甲状腺结节的治疗,也与成年患者基本相同。手术是儿童甲状腺恶性/可疑恶性结节的主要治疗手段^[2-3]。

对儿童甲状腺结节的诊治处理,在下列几个方面与成年患者有所不同:①谨慎颈部 CT 检查,因为大剂量的放射线暴露可能增加儿童甲状腺结节的恶变概率。②儿童甲状腺结节中,恶性结节的比例高于成人,可高达 20% 左右^[38],经甲状腺核素显像证实的“热结节”也存在恶性风险。因此,对儿童的“热结节”要进一步评估。③儿童的恶性结节通常为多病灶,且伴有淋巴结转移、甚至远处转移的概率更高^[39-40]。因此,较大比例的 DTC 患儿治疗上宜选择全或近全甲状腺切除术,术后进行¹³¹I 治疗。④甲状腺结节患儿如有 MTC 或 MEN2 型的家族史,建议进行 RET 基因突变检测^[41]。突变阳性者,MTC 发病率显著增高。此类患者应行预防性全甲状腺切除,切除的年龄视 MTC 发病风险的高低(根据 RET 基因突变位点评估)而定。⑤儿童恶性甲状腺结节即便伴有转移,仍有较好的预后^[39-40]。DTC 的长期生存率超过 90%;MTC 的 5 年和 15 年生存率均超过 85%,但 30 年生存率较低(约 15%)。儿童甲状腺癌的复发率约为 10%~35%。

推荐 1-21: 对儿童甲状腺结节患者的评估和治疗,与成年患者基本一致(推荐级别 A)。

推荐 1-22: 儿童甲状腺结节中的“热结节”也要进一步评估(推荐级别 B)。

推荐 1-23: 甲状腺结节患儿如有 MTC 或 MEN2 型的家族史,建议进行 RET 基因突变检测(推荐级别 A)。

问题 16: 妊娠妇女甲状腺结节的处理

参见《妊娠与产后甲状腺疾病诊治指南》。

问题 17: 甲状腺结节的临床评估和处理流程
见图 1。

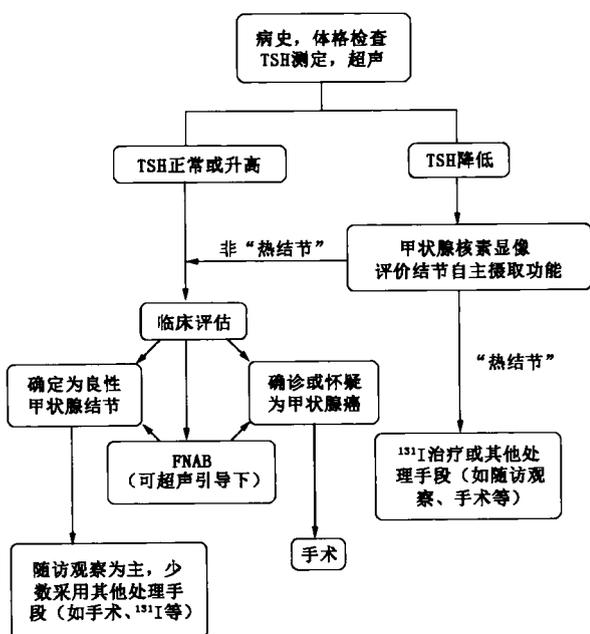


图 1 成人甲状腺结节的临床评估和处理流程

二、DTC

问题 18: DTC 概述

超过 90% 的甲状腺癌为 DTC。DTC 起源于甲状腺滤泡

上皮细胞,主要包括 PTC 和甲状腺滤泡状癌(FTC),少数为 Hürthle 细胞或嗜酸性细胞肿瘤。大部分 DTC 进展缓慢,近似良性病程,10 年生存率很高,但某些组织学亚型(PTC 的高细胞型、柱状细胞型、弥漫硬化型、实体亚型和 FTC 的广泛浸润型等)的 DTC 容易发生甲状腺外侵犯、血管侵袭和远处转移,复发率高,预后相对较差。

低分化型甲状腺癌(poorly differentiated thyroid cancer)也属于 DTC 范畴。此类肿瘤相对少见,有岛状、梁状或实性结构^[42],但不具备典型 PTC 的细胞核特点,且至少有下列三个形态学特征之一:核扭曲、核分裂象 $\geq 3/10$ 个高倍镜视野、坏死。该类型肿瘤的临床生物学特点为高侵袭性、易转移、预后差,是目前 DTC 治疗的难点之一。

DTC 的治疗方法主要包括:手术治疗、术后¹³¹I 治疗和 TSH 抑制治疗。其中,手术治疗最为重要,直接影响本病的后续治疗和随访,并与预后密切相关^[43-44]。DTC 治疗的总体发展趋势是个体化的综合治疗。

问题 19: 如何确定 DTC 手术的甲状腺切除术式

确定 DTC 手术的甲状腺切除范围时,需要考虑以下因素:肿瘤大小;有无侵犯周围组织;有无淋巴结和远处转移;单灶或多灶;童年期有无放射线接触史;有无甲状腺癌或甲状腺癌综合征家族史;性别、病理亚型等其他危险因素。应根据临床 TNM(cTNM)分期、肿瘤死亡/复发的危险度、各种术式的利弊和患者意愿,细化外科处理原则,不可一概而论。

DTC 的甲状腺切除术式主要包括全/近全甲状腺切除术和甲状腺腺叶+峡部切除术。全甲状腺切除术即切除所有甲状腺组织,无肉眼可见的甲状腺组织残存;近全甲状腺切除术即切除几乎所有肉眼可见的甲状腺组织(保留 < 1 g 的非肿瘤性甲状腺组织,如喉返神经入喉处或甲状旁腺处的非肿瘤性甲状腺组织)。

全/近全甲状腺切除术可为 DTC 患者带来下述益处:①一次性治疗多灶性病变;②利于术后监控肿瘤的复发和转移;③利于术后¹³¹I 治疗;④减少肿瘤复发和再次手术的概率(特别是对中、高危 DTC 患者),从而避免再次手术导致的严重并发症发生率增加;⑤准确评估患者的术后分期和危险度分层。另一方面,全/近全甲状腺切除术后,将不可避免地发生永久性甲减;并且,这种术式对外科医生专业技能的要求较高,术后甲状旁腺功能受损和(或)喉返神经损伤的概率增大^[45]。

建议 DTC 的全/近全甲状腺切除术适应证包括:①童年期有头颈部放射线照射史或放射性尘埃接触史;②原发灶最大直径 > 4 cm;③多病灶,尤其是双侧癌灶;④不良的病理亚型,如:PTC 的高细胞型、柱状细胞型、弥漫硬化型、实体亚型,FTC 的广泛浸润型,低分化型甲状腺癌;⑤已有远处转移,需行术后¹³¹I 治疗;⑥伴有双侧颈部淋巴结转移;⑦伴有腺外侵犯(如气管、食管、颈动脉或纵隔侵犯等)。全/近全甲状腺切除术的相对适应证是:肿瘤最大直径介于 1~4 cm 之间,伴有甲状腺癌高危因素或合并对侧甲状腺结节。

与全/近全甲状腺切除术相比,甲状腺腺叶+峡部切除

术更有利于保护甲状旁腺功能、减少对侧喉返神经损伤,也利于保留部分甲状旁腺功能;但这种术式可能遗漏对侧甲状腺内的微小病灶^[46],不利于术后通过血清 Tg 和¹³¹I 全身显像监控病情,如果术后经评估还需要¹³¹I 治疗,则要进行再次手术切除残留的甲状腺。

因此,建议甲状腺腺叶+峡部切除术的适应证为:局限于一侧腺叶内的单发 DTC,并且肿瘤原发灶≤1 cm、复发危险度低、无童年期头颈部放射线接触史、无颈部淋巴结转移和远处转移、对侧腺叶内无结节。甲状腺腺叶+峡部切除术的相对适应证为:局限于一侧腺叶内的单发 DTC,并且肿瘤原发灶≤4 cm、复发危险度低、对侧腺叶内无结节;微小浸润型 FTC。

推荐 2-1: DTC 手术中,选择性应用全/近全甲状腺切除术或甲状腺腺叶+峡部切除术(推荐级别 C)。

问题 20: DTC 手术中如何处理颈部中央区(VI 区)淋巴结
颈部淋巴结转移是 DTC 患者(尤其是≥45 岁者)复发率增高和生存率降低的危险因素^[47-48]。20%~90%的 DTC 患者在确诊时即存在颈部淋巴结转移,多发生于颈部中央区(VI 区,图 2)。28%~33%的颈部淋巴结转移在术前影像学和中检查时未被发现,而是在预防性中央区淋巴结清扫后得到诊断,并因此改变了 DTC 的分期和术后处理方案^[49]。因此,建议 DTC 术中在有效保留甲状旁腺和喉返神经情况下,行病灶同侧中央区淋巴结清扫术。

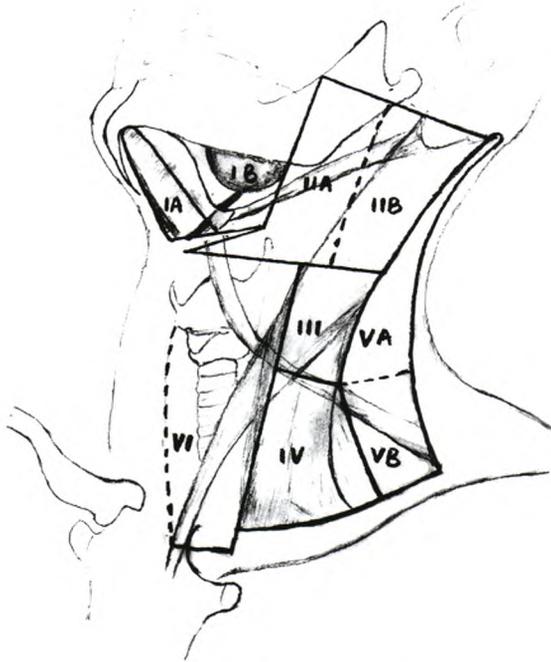


图 2 国际颈部六区分区法

中央区淋巴结清扫术的范围上界至甲状软骨,下界达胸腺,外侧界为颈动脉鞘内侧缘,包括气管前、气管旁、喉前(Delphian)淋巴结等^[50]。

推荐 2-2: DTC 术中在有效保留甲状旁腺和喉返神经情况下,行病灶同侧中央区淋巴结清扫术(推荐级别 B)。

问题 21: DTC 手术中如何处理颈部非中央区淋巴结

DTC 患者的颈部淋巴结转移也可累及侧颈部淋巴结(II~V 区)和 VII 区(前纵隔),罕见情况下还可出现于 I 区^[51]。手术切除这些转移的淋巴结可降低肿瘤的复发率和死亡率;按分区切除优于仅切除受累淋巴结^[52-53]。

建议对临床颈部非中央区淋巴结转移(cN1b)的 DTC 患者,行侧颈部淋巴结清扫术。建议根据 VII 区转移淋巴结的数量和比例、DTC 原发灶的位置、大小、病理分型和术中非 VI 区淋巴结的探查情况等,进行综合评估,对部分临床颈部中央区淋巴结转移(cN1a)患者行择区性颈部淋巴结清扫术^[2]。

侧颈部淋巴结清扫术的范围上至二腹肌,下至锁骨上,内侧界为颈动脉鞘内侧缘,外界至斜方肌前缘,包括 II~V 区的淋巴结和软组织^[54]。

推荐 2-3: 对 cN1b 的 DTC 患者,行侧颈部淋巴结清扫术(推荐级别 B)。

推荐 2-4: 对部分 cN1a 的 DTC 患者,行择区性颈淋巴结清扫术(推荐级别 C)。

问题 22: DTC 手术的并发症

DTC 手术的并发症包括^[55]:出血、切口感染、呼吸道梗阻、甲状旁腺损伤(一过性或永久性低钙血症)、喉返神经损伤、喉上神经损伤和麻醉相关的并发症等。

国外数据显示全甲状腺切除术后,喉返神经损伤率为 4.3%,双侧喉返神经损伤率为 0.6%(其中半数患者行气管切开),有症状的低钙血症发生率为 14.0%(永久性低钙血症为 2.2%),术后出血发生率为 8.0%,切口感染率为 0.4%。手术并发症的发生率与术者经验有关。

为尽量避免发生手术并发症,建议:术前做好充分的手术风险评估(如呼吸功能如何、是否存在呼吸道感染、声带是否正常、气管是否受压、是否伴发其他基础疾病等)。术中做到切口良好暴露、注意甲状旁腺和喉返神经保护,对气管受压软化者应将软化气管被膜悬吊于胸锁乳突肌或颈前肌群上,严重者应及时行气管切开;如不小心将甲状旁腺切除,确认后应将切除甲状旁腺组织切成薄片或颗粒,种植于术区范围内的胸锁乳突肌或带状肌内。

问题 23: DTC 的术后分期和复发危险度分层

DTC 的术后分期和复发危险度分层有助于:①预测患者的预后;②指导个体化的术后治疗方案,包括¹³¹I 治疗和 TSH 抑制治疗等,以减少复发率和死亡率;③指导个体化的随访方案;④交流患者医疗信息。

目前最常用的肿瘤术后分期系统是美国癌症联合委员会(AJCC)的 TNM 分期,这是基于病理学参数(pTNM)和年龄的分期系统,适用于包括 DTC 在内的所有类型肿瘤(见表 2 和 3)。

但是,AJCC TNM 分期系统预测的仅是死亡危险度而非复发危险度。对于 DTC 这种长期生存率很高的恶性肿瘤,更应对患者进行复发危险度分层。目前尚无公认的“最佳”分层系统。本指南建议采用下述的 3 级分层(表 4)。

表 2 AJCC 第七版(2010)甲状腺癌 TNM 定义^[56]

T	原发灶 注:所有的分类可再分为 s(单个病灶),m(多发病灶,以最大的病灶确定分期)
TX	不能评价原发肿瘤
T0	无原发肿瘤的证据
T1	局限于甲状腺内的肿瘤,最大直径≤2 cm
T1a	肿瘤局限于甲状腺内,最大直径≤1 cm
T1b	肿瘤局限于甲状腺内,最大直径>1 cm, ≤2 cm
T2	肿瘤局限于甲状腺内,最大直径>2 cm, ≤4 cm
T3	肿瘤局限于甲状腺内,最大直径>4 cm;或有任何大小的肿瘤伴有最小程度的腺外浸润(如侵犯胸骨甲状肌或甲状腺周围软组织)
T4a	较晚期的疾病。任何大小的肿瘤浸润超出甲状腺包膜至皮下软组织、喉、气管、食管或喉返神经
T4b	很晚期的疾病。肿瘤侵犯椎前筋膜、或包绕颈动脉或纵隔血管
N	区域淋巴结转移 区域淋巴结包括颈正中部淋巴结、颈侧淋巴结、上纵隔淋巴结
NX	不能评价区域淋巴结
N0	无区域淋巴结转移
N1	区域淋巴结转移
N1a	转移至 VI 区淋巴结[包括气管前、气管旁、喉前(Delphian)淋巴结]
N1b	转移至单侧、双侧或对侧颈部(I、II、III、IV、V区)、咽后或上纵隔淋巴结
M	远处转移
M0	无远处转移
M1	有远处转移

表 3 AJCC 第七版(2010)DTC 的 TNM 分期^[56]

	T	N	M
年龄小于 45 岁			
I 期	任何 T	任何 N	M0
II 期	任何 T	任何 N	M1
年龄大于或等于 45 岁			
I 期	T1	N0	M0
II 期	T2	N0	M0
III 期	T3	N0	M0
	T1	N1a	M0
	T2	N1a	M0
	T3	N1a	M0
IV a 期	T4a	N0	M0
	T4a	N1a	M0
	T1	N1b	M0
	T2	N1b	M0
	T3	N1b	M0
	T4a	N1b	M0
IV b 期	T4b	任何 N	M0
IV c 期	任何 T	任何 N	M1

但上述 DTC 的分期和危险度分层方案的制定,还没有充分结合病理学所详细描述的预后因素(如癌细胞频发性核有丝分裂、肿瘤坏死区域等),也没有考虑原发病灶的分子特征及其去分化状态。因此,还应该进一步完善形成更加合理的分期和复发危险度分层系统,并对患者进行动态评估^[57]。

表 4 DTC 的复发危险度分层

复发危险度组别	符合条件
低危组	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 - 肿瘤没有侵犯周围组织 - 肿瘤不是侵袭型的组织学亚型,并且没有血管侵犯 - 如果该患者清甲后行全身 ¹³¹ I 显像,甲状腺床以外没有发现碘摄取
中危组	符合以下任一条件者 - 初次手术后病理检查可在镜下发现肿瘤有甲状腺周围软组织侵犯 - 有颈淋巴结转移或清甲后行全身 ¹³¹ I 显像发现有异常放射性摄取 - 肿瘤为侵袭型的组织学类型,或有血管侵犯
高危组	符合以下任一条件者 - 肉眼下可见肿瘤侵犯周围组织或器官 - 肿瘤未能完整切除,术中有残留 - 伴有远处转移 - 全甲状腺切除后,血清 Tg 水平仍较高 - 有甲状腺癌家族史

推荐 2-5: 对所有 DTC 患者均应进行术后 AJCC TNM 分期和复发危险度低、中、高危分层,以助于预测患者预后、指导个体化的术后治疗和随访方案、交流患者医疗信息(推荐级别 A)。

问题 24: 按照良性甲状腺疾病手术、但术后病理诊断为 DTC 者,是否进行再次手术

根据已有的临床资料评估 DTC 的 TNM 分期和复发危险度分层,确定手术应切除的甲状腺和颈部淋巴结范围。然后结合再次手术的风险、随访的便利性、患者的意愿和依从性等因素,在与患者充分沟通的基础上,决定后续处理方案: ①需要进行再次手术者,建议在患者自身条件允许的情况下及早或待术区水肿消退后(3 个月后)施行。鉴于再次手术的严重手术并发症风险较首次手术增高,因此再次手术时应特别注意保护甲状旁腺和喉返神经。②复发危险度低的患者,若首次手术已行患侧腺叶切除,可予以随访。③复发危险度低的患者,首次手术方式为患侧腺叶部分切除(仅保留少量非肿瘤腺体组织),如随访方便、患者依从性好,也可暂不手术,在 TSH 抑制治疗下密切随访,一旦发现异常,再次外科处理。

推荐 2-6: 按照良性甲状腺疾病手术、但术后病理诊断为 DTC 者,应根据肿瘤的 TNM 分期和复发危险度分层、再次手术的风险、随访的便利性、患者的意愿和依从性等因素,进行综合分析,确定是否再次手术(推荐级别 C)。

问题 25: DTC 术后¹³¹I 治疗的含义

¹³¹I 是 DTC 术后治疗的重要手段之一。¹³¹I 治疗包含两个层次:一是采用¹³¹I 清除 DTC 术后残留的甲状腺组织,简称¹³¹I 清甲;二是采用¹³¹I 清除手术不能切除的 DTC 转移灶,简称¹³¹I 清灶。

问题 26: ¹³¹I 清甲治疗的适应证

DTC 术后¹³¹I 清甲的意义包括^[2,58]: ①利于通过血清 Tg 和¹³¹I 全身显像(WBS)监测疾病进展。②是¹³¹I 清灶治疗的基础。③清甲后的 WBS、单光子发射计算机断层成像

(SPECT)/CT 融合显像^[59]等有助于对 DTC 进行再分期。④可能治疗潜在的 DTC 病灶。

目前对术后¹³¹I 清甲治疗的适应证尚存争议,主要问题集中于低危患者是否从中获益。结合 ATA 的推荐^[2]、国内的实际情况和临床经验,建议对 DTC 术后患者进行实时评估,根据 TNM 分期,选择性实施¹³¹I 清甲治疗(表 5)。总体来说,除所有癌灶均 <1 cm 且无腺外浸润、无淋巴结和远处转移的 DTC 外,均可考虑¹³¹I 清甲治疗。妊娠期、哺乳期、计划短期(6 个月)内妊娠者和无法依从辐射防护指导者,禁忌进行¹³¹I 清甲治疗。

表 5 根据 TNM 分期对 DTC 患者是否¹³¹I 清甲治疗的推荐

TNM 分期	对 ¹³¹ I 清甲治疗的推荐强度	临床解读
T1 ≤1 cm, 癌灶局限于甲状腺内	E	不建议 ¹³¹ I 清甲治疗
1~2 cm, 癌灶局限于甲状腺内	I	不建议也不反对 ¹³¹ I 清甲治疗
T2 >2~4 cm, 癌灶局限于甲状腺内	C	可行 ¹³¹ I 清甲治疗
T3 >4 cm		
<45 岁	B	应行 ¹³¹ I 清甲治疗
≥45 岁	B	应行 ¹³¹ I 清甲治疗
癌灶有显微镜下的甲状腺外浸润(不考虑癌灶大小和年龄)	I	不建议也不反对 ¹³¹ I 清甲治疗
T4 癌灶有肉眼可见的甲状腺外浸润(不考虑癌灶大小和年龄)	B	应行 ¹³¹ I 清甲治疗
Nx, NO 无淋巴结转移	I	不建议也不反对 ¹³¹ I 清甲治疗
N1 有淋巴结转移		
<45 岁	C	可行 ¹³¹ I 清甲治疗
≥45 岁	C	可行 ¹³¹ I 清甲治疗
M1 有远处转移	A	应行 ¹³¹ I 清甲治疗

推荐 2-7: DTC 手术后,选择性应用¹³¹I 清甲治疗(推荐级别 A)。

推荐 2-8: 妊娠期、哺乳期、计划短期(6 个月)内妊娠者和无法依从辐射防护指导者,禁忌进行¹³¹I 清甲治疗(推荐级别 F)。

问题 27: ¹³¹I 清甲治疗前准备

如患者有清甲治疗的适应证,但在治疗前的评估中发现残留甲状腺组织过多,应建议患者先接受再次尽量切除残余甲状腺组织,否则清甲的效果较难保证^[60]。清甲治疗虽有可能清除残余甲状腺腺叶,但不推荐以此替代手术^[61]。如在清甲治疗前的评估中发现可采用手术方法切除的 DTC 转移灶,也应先行再次手术。仅在患者有再次手术的禁忌证或拒绝再次手术时,可考虑直接进行清甲治疗^[62]。一般状态差、伴有其他严重疾病或其他高危恶性肿瘤者,优先纠正一般状态、治疗伴随疾病,之后再考虑清甲治疗。

正常甲状腺滤泡上皮细胞和 DTC 细胞的胞膜上表达钠碘协同转运体(NIS),在 TSH 刺激下可充分摄取¹³¹I。因此,清甲治疗前需要升高血清 TSH 水平。血清 TSH >30 mU/L 后可显著增加 DTC 肿瘤组织对¹³¹I 的摄取^[63]。升高 TSH 水平可通过两种方式实现:①升高内源性 TSH 水平:全/近全甲状腺切除术后 4~6 周内暂不服用 L-T₄,或(已开始 TSH 抑制治

疗者)停用 L-T₄ 至少 2~3 周,使血清 TSH 水平升至 30 mU/L 以上^[64]。②使用重组人 TSH(rhTSH):在清甲治疗前,每日肌肉注射 rhTSH 0.9 mg,连续两日,同时无需停用 L-T₄。rhTSH 尤其适用于老年 DTC 患者、不能耐受甲减者和停用 L-T₄ 后 TSH 升高无法达标者。目前,欧、美、亚多国及中国的香港和台湾地区等均已批准 rhTSH 用于辅助清甲治疗,但此药尚未在大陆地区注册上市^[65]。

清甲治疗前可进行诊断性 WBS(Dx-WBS),其作用包括:①协助了解是否存在摄碘性转移灶;②协助计算¹³¹I 治疗剂量;③预估体内碘负荷对清甲治疗的影响。然而,也有观点认为无需在清甲治疗前进行 Dx-WBS,因为 Dx-WBS 所用的低剂量¹³¹I 几乎全部被残留甲状腺组织摄取^[66],不能有效显示摄碘性转移灶,并且可能造成“顿抑”现象^[67]。“顿抑”是指诊断用途的低剂量¹³¹I 使正常甲状腺组织和摄碘性转移灶降低了对随后用于治疗的高剂量¹³¹I 的摄取。减少“顿抑”现象的方法包括:使用低剂量¹³¹I(<185 MBq),且在诊断用药后 72 h 内实施清甲治疗;以¹²³I 替代¹³¹I 作为 Dx-WBS 的诊断用药,但¹²³I 来源困难且价格昂贵^[68-70]。

¹³¹I 的疗效有赖于进入残留甲状腺组织和 DTC 病灶内的¹³¹I 剂量。人体内的稳定碘离子与¹³¹I 竞争进入甲状腺组织和 DTC 病灶,所以¹³¹I 清甲治疗前要求患者低碘饮食(<50 μg/d)至少 1~2 周^[71]。治疗等待期内须避免应用含碘造影剂和药物(如胺碘酮等)。如清甲治疗前曾使用含碘造影剂或摄入含大剂量碘的食物或药物,治疗宜暂缓。有条件可监测尿碘含量^[2]。

实施清甲治疗前,育龄妇女需进行妊娠测试。此外,还应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等,并进行辐射安全防护指导^[72]。

推荐 2-9: ¹³¹I 清甲治疗前评估发现有再次手术指征者,应先行手术治疗;仅在患者有再次手术的禁忌证或拒绝再次手术时,可考虑直接进行清甲治疗(推荐级别 A)。

推荐 2-10: 清甲治疗前,停用 L-T₄ 至少 2~3 周或使用 rhTSH,使血清 TSH 升高至 >30 mU/L(推荐级别 A)。

推荐 2-11: 不建议也不反对进行清甲治疗前的 Dx-WBS(推荐级别 I)。

推荐 2-12: ¹³¹I 清甲治疗前低碘饮食(<50 μg/d)至少 1~2 周,避免应用含碘造影剂和药物(如胺碘酮等)(推荐级别 B)。

推荐 2-13: ¹³¹I 清甲治疗前对患者进行辐射安全防护指导(推荐级别 B)。

问题 28: ¹³¹I 清甲治疗的¹³¹I 剂量

目前首次清甲治疗多采用固定剂量,即 3.7 GBq(100 mCi)的¹³¹I。在部分患者中(尤其是低、中危患者),较低剂量(如 30~75 mCi)也能有效完成清甲治疗,但单次治疗成功率可能偏低^[73-75]。残留甲状腺组织多、合并肾功能异常者,首次清甲治疗剂量要酌减。儿童 DTC 患者需根据体重或体表面积来调整清甲治疗剂量^[76]。

下述情况可直接应用 3.7~7.4 GBq(100~200 mCi)¹³¹I。残留较多手术不能切除的 DTC 病灶;伴发颈部淋巴结或

远处转移,但无法手术或患者拒绝手术;不明原因的血清 Tg 水平明显升高。此时,清甲治疗同时兼顾清灶目的。

推荐 2-14: 非高危 DTC 患者清甲治疗的¹³¹I 剂量为 1.11 ~ 3.7 GBq (30 ~ 100 mCi) (推荐级别 B)。

推荐 2-15: 中、高危 DTC 患者兼顾清灶目的时,清甲治疗的¹³¹I 剂量为 3.7 ~ 7.4 GBq (100 ~ 200 mCi) ¹³¹I (推荐级别 C)。

问题 29: ¹³¹I 清甲治疗的短期不良反应

治疗剂量的¹³¹I 对 DTC 病灶、残留甲状腺组织、邻近组织和其他可摄碘的正常组织器官形成直接辐射损伤,导致不同程度的放射性炎症反应。清甲治疗后短期(1 ~ 15 d)内常见的不良反应包括:乏力、颈部肿胀和咽部不适、口干甚至唾液腺肿痛、味觉改变、鼻泪管阻塞、上腹部不适甚至恶心、泌尿道损伤等。上述症状多出现于清甲治疗 1 ~ 5 d 内,常自行缓解,无需特殊处置。有研究显示在¹³¹I 治疗期采用服用酸性糖果、嚼无糖口香糖、按摩唾液腺或补液等措施,可减轻唾液腺的辐射损伤^[77-78]。但近期一项前瞻性、随机、双盲、对照研究报告,使用¹³¹I 后不同时间含服维生素 C 未明显改变唾液腺的辐射吸收剂量^[79]。大量饮水、多排尿和服用缓泻剂等措施可有助于减轻腹腔和盆腔的辐射损伤,但需注意引发电解质紊乱的可能性。合并其他慢性疾病和(或)高龄 DTC 患者,持续甲减加上清甲后¹³¹I 的损伤,基础疾病病情可能在短期内加重,需密切观察、及时处理。另外,清甲治疗后短期内患者可能出现一些心理方面的改变,如无聊感、焦虑、失眠、恐惧等,这并非¹³¹I 的直接损伤,而是源于治疗实施过程的一些因素(如辐射防护隔离、甲减逐渐加重和其他疾病影响等)。

推荐 2-16: ¹³¹I 清甲治疗后出现的短期不良反应多可自行缓解,无需特殊处置(推荐级别 B)。

问题 30: ¹³¹I 清甲治疗后 WBS(Rx-WBS) 的意义

一般在¹³¹I 清甲治疗后 2 ~ 10 d 之间进行 Rx-WBS。因为清甲所用的¹³¹I 剂量远高于 Dx-WBS 中应用的¹³¹I 剂量,所以在 Dx-WBS 时未见 DTC 转移病灶的患者中,10% ~ 26% 可通过 Rx-WBS 发现 DTC 转移病灶,10% 会因为发现新病灶而改变清甲治疗前的肿瘤分期,9% ~ 15% 会根据 Rx-WBS 结果调整后续的治疗方案^[80-81]。因此,Rx-WBS 是对 DTC 进行再分期和确定后续¹³¹I 治疗适应证的基础。采用¹³¹I SPECT 并组合 CT 检查可能进一步提高 Rx-WBS 诊断的准确性^[59]。

推荐 2-17: ¹³¹I 清甲治疗后 2 ~ 10 d 之间应进行 Rx-WBS 检查(推荐级别 B)。

问题 31: ¹³¹I 清甲治疗后的甲状腺激素治疗

通常清甲治疗后 24 ~ 72 h 开始(或继续)口服甲状腺激素,常规用药为 L-T₄。清甲前残留较多甲状腺组织者,因清甲所用的¹³¹I 破坏甲状腺组织使甲状腺激素不同程度释放入血,故 L-T₄ 治疗的起始时间可适当推迟,补充 L-T₄ 的剂量也宜逐步增加。

推荐 2-18: DTC 患者¹³¹I 清甲治疗后 24 ~ 72 h 内开始(或继续)L-T₄ 治疗(推荐级别 B)。

问题 32: 再次¹³¹I 清甲治疗的指征

部分患者单次清甲治疗不能将残留甲状腺完全清除^[58]。多见于清甲治疗前残留甲状腺组织较多,或残留甲状腺组织和 DTC 病灶摄取¹³¹I 不充分(多因体内存在较大量的稳定碘),或清甲所用¹³¹I 剂量不足,或对¹³¹I 辐射敏感性低等。清甲治疗 4 ~ 6 个月以后,可进行清甲是否完全的评估。如 TSH 刺激后的 Dx-WBS 图像中无甲状腺组织显影,甲状腺摄¹³¹I 率 < 1%,提示¹³¹I 清甲完全。血清 Tg 检测和甲状腺超声检查也可协助判别清甲是否完全。

首次清甲后仍有残留甲状腺组织者,为达到完全清甲的治疗目标,可进行再次清甲治疗。再次清甲的¹³¹I 剂量确定原则与首次治疗相同。但也有研究者认为:若此类患者首次清甲后 Rx-WBS 未见甲状腺外异常¹³¹I 摄取,动态监测血清 Tg 持续 < 1 μg/L,并且颈部超声无明显异常,则无需进行再次清甲。

问题 33: ¹³¹I 清灶治疗的适应证

¹³¹I 清灶治疗适用于无法手术切除、但具备摄碘功能的 DTC 转移灶(包括局部淋巴结转移和远处转移)^[2,15,62]。治疗目的为清除病灶或部分缓解病情。清灶治疗的疗效与转移灶摄取¹³¹I 的程度和¹³¹I 在病灶中的滞留时间直接相关,还受到患者年龄、转移灶的大小和部位,以及病灶对¹³¹I 的辐射敏感性等因素的影响。年轻患者获得治愈的可能性较大,软组织和肺部的微小转移灶易被清除;已形成实质性肿块的转移灶或合并骨质破坏的骨转移,即使病灶明显摄取¹³¹I,清灶治疗的效果也往往欠佳^[82]。高龄、伴随其他严重疾病或无法耐受治疗前甲减者,不宜采用¹³¹I 清灶治疗。位于关键部位的转移灶(如颅内或脊髓旁、气道内、性腺旁转移等),如果无法手术,即使病灶显著摄取¹³¹I,也不适合¹³¹I 清灶治疗,而应采用其他方法处理。

推荐 2-19: 对无法手术切除的摄碘性 DTC 转移灶,可选择性应用¹³¹I 清灶治疗(推荐级别 B)。

问题 34: ¹³¹I 清灶治疗的实施和随访

首次¹³¹I 清灶治疗应在¹³¹I 清甲至少 3 个月后进行。对单次清灶治疗的¹³¹I 剂量尚有争议。经验剂量为 3.7 ~ 7.4 GBq (100 ~ 200 mCi)。治疗剂量还有另外两种确定方法:根据血液和全身的辐射耐受上限计算剂量,根据肿瘤病灶所需的辐射量计算剂量^[83]。无前瞻性研究说明上述三种方法中,哪一种为最佳。围清灶治疗期的处理基本与清甲治疗相同。¹³¹I 清灶治疗后 2 ~ 10 d 进行 Rx-WBS,预估治疗效果和后续清灶治疗的必要性。

清灶治疗 6 个月以后,可进行疗效评估。如治疗有效(血清 Tg 持续下降,影像学检查显示转移灶缩小、减少),可重复清灶治疗,两次清灶治疗间宜相隔 4 ~ 8 个月。若清灶治疗后血清 Tg 仍持续升高,或影像学检查显示转移灶增大、增多,或¹⁸F-FDG PET 发现新增的高代谢病灶,则提示治疗无明显效果,应考虑终止¹³¹I 治疗。

推荐 2-20: 首次¹³¹I 清灶治疗应在¹³¹I 清甲后至少 3 个月后进行。重复清灶治疗宜间隔 4 ~ 8 个月(推荐级别 C)。

推荐 2-21: 单次¹³¹I 清灶治疗的经验剂量为 3.7 ~ 7.4 GBq

(100 ~ 200 mCi; 推荐级别 C)。

问题 35: 重复¹³¹I 治疗的最大剂量和安全性

¹³¹I 治疗属于相对安全的治疗方法^[84]。迄今为止,尚无法通过前瞻性临床研究确定¹³¹I 治疗剂量的上限(包括单次剂量和累积剂量)。但回顾性统计分析提示,随¹³¹I 治疗次数增多和¹³¹I 累积剂量加大,辐射不良反应的风险也会增高。较常见的不良反应包括慢性唾液腺损伤、龋齿、鼻泪管阻塞或胃肠道反应等^[85-86]。¹³¹I 治疗罕见引起骨髓抑制、肾功能异常,可通过治疗前后监测血常规和肾功能及时发现。¹³¹I 治疗与继发性肿瘤的关系无一致结论^[87-90]。没有足够证据表明¹³¹I 治疗影响生殖系统^[91],但建议女性在¹³¹I 治疗后 6 ~ 12 个月内避免妊娠。

推荐 2-22: 尚无¹³¹I 治疗剂量(包括单次剂量和累积剂量)的明确上限,但随¹³¹I 治疗次数增多和¹³¹I 累积剂量加大,辐射不良反应的风险增高(推荐级别 C)。

推荐 2-23: 女性 DTC 患者在¹³¹I 治疗后 6 ~ 12 个月内避免妊娠(推荐级别 C)。

问题 36: 手术行¹³¹I 治疗的 DTC 患者,如何评估肿瘤是否临床治愈

手术行¹³¹I 治疗的 DTC 患者,如满足下列标准,可被认定为“肿瘤临床治愈”:①没有肿瘤存在的临床证据。②没有肿瘤存在的影像学证据。③清甲治疗后的 Rx-WBS 没有发现甲状腺床和床外组织摄取¹³¹I。④TSH 抑制状态下和 TSH 刺激后,在无 TgAb 干扰时,测不到血清 Tg(一般为 Tg < 1 μg/L)。

问题 37: DTC 术后 TSH 抑制治疗的作用和不良反应

DTC 术后 TSH 抑制治疗是指手术后应用甲状腺激素将 TSH 抑制在正常低限或低限以下、甚至检测不到的程度,一方面补充 DTC 患者所缺乏的甲状腺激素,另一方面抑制 DTC 细胞生长^[92]。TSH 抑制治疗用药首选 L-T₄ 口服制剂。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。

TSH 抑制水平与 DTC 的复发、转移和癌症相关死亡的关系密切,特别对高危 DTC 者,这种关联性更加明确。TSH > 2 mU/L 时癌症相关死亡和复发增加^[93]。高危 DTC 患者术后 TSH 抑制至 < 0.1 mU/L 时,肿瘤复发、转移显著降低。低危 DTC 患者术后 TSH 抑制于 0.1 ~ 0.5 mU/L 即可使总体预后显著改善,而将 TSH 进一步抑制到 < 0.1 mU/L 时,并无额外收益^[94]。某些低分化 DTC 的生长、增殖并非依赖于 TSH 的作用,对此类患者,即便将 TSH 抑制到很低的水平,仍难以减缓病情进展^[95]。

长期使用超生理剂量甲状腺激素,会造成亚临床甲亢。特别是 TSH 需长期维持在很低水平(< 0.1 mU/L)时,可能影响 DTC 患者的 QOL,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 长期抑制带来的另一不良反应是增加绝经后妇女骨质疏松症(OP)的发生率,并可能导致其骨折风险增加^[32,96]。

推荐 2-24: DTC 患者术后应及时给予 TSH 抑制治疗(推荐级别 B)。

推荐 2-25: DTC 术后 TSH 抑制治疗首选 L-T₄ 口服制剂(推荐级别 A)。

问题 38: TSH 抑制治疗的目标

TSH 抑制治疗最佳目标值应满足:既能降低 DTC 的复发、转移率和相关死亡率,又能减少外源性亚临床甲亢导致的不良反应,提高 QOL。迄今为止,对这一最佳目标值尚不一致意见。

近年来,TSH 抑制治疗的理念发生了转变,提倡兼顾 DTC 患者的肿瘤复发危险度和 TSH 抑制治疗的不良反应风险,制定个体化治疗目标,摒弃单一标准^[96]。本指南借鉴这一理念,根据双风险评估结果,建议在 DTC 患者的初治期(术后 1 年内)和随访期中,设立相应 TSH 抑制治疗目标(表 6 和 7)。

表 6 TSH 抑制治疗的不良反应风险分层

TSH 抑制治疗的不良反应风险分层	适应人群
低危	符合下述所有情况: (1) 中青年;(2) 无症状者;(3) 无心血管疾病;(4) 无心律失常;(5) 无肾上腺素能受体激动的症状或体征;(6) 无心血管疾病危险因素;(7) 无合并疾病;(8) 绝经前妇女;(9) 骨密度正常;(10) 无 OP 的危险因素
中危	符合下述任一情况: (1) 中年;(2) 高血压;(3) 有肾上腺素能受体激动的症状或体征;(4) 吸烟;(5) 存在心血管疾病危险因素或糖尿病;(6) 围绝经期妇女;(7) 骨量减少;(8) 存在 OP 的危险因素
高危	符合下述任一情况: (1) 临床心脏病;(2) 老年;(3) 绝经后妇女;(4) 伴发其他严重疾病

表 7 基于双风险评估的 DTC 患者术后 TSH 抑制治疗目标

TSH 抑制治疗的不良反应风险	DTC 的复发危险度			
	初治期(术后 1 年)		随访期	
	高中危	低危	高中危	低危
高中危 ^a	< 0.1	0.5 ^e ~ 1.0	0.1 ~ 0.5 ^e	1.0 ~ 2.0 (5 ~ 10 年) ^d
低危 ^b	< 0.1	0.1 ~ 0.5 ^e	< 0.1	0.5 ^e ~ 2.0 (5 ~ 10 年) ^d

注:^aTSH 抑制治疗的不良反应风险为高中危层次者,应个体化抑制 TSH 至接近达标的最大可耐受程度,予以动态评估,同时预防和治理心血管和骨骼系统相应病变;^b对 DTC 的复发危险度为高中危层次、同时 TSH 抑制治疗不良反应危险度为低危层次的 DTC 患者,应定期评价心血管和骨骼系统情况;^c表格中的 0.5 mU/L 因各实验室的 TSH 正常参考范围下限不同而异;^d5 ~ 10 年后如无病生存,可仅进行甲状腺激素替代治疗

推荐 2-26: 基于 DTC 患者的肿瘤复发危险度和 TSH 抑制治疗的不良反应风险,设立 DTC 患者术后 TSH 抑制治疗的个体化目标(推荐级别 C)。

问题 39: TSH 抑制治疗的 $L-T_4$ 剂量和调整

对患者个体而言,抑制治疗的 $L-T_4$ 剂量就是达到其 TSH 抑制目标所需的剂量。对已清除全部甲状腺的 DTC 患者,抑制治疗的 $L-T_4$ 剂量通常高于单纯替代剂量,平均约为 $1.5 \sim 2.5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$;老年(尤其 80 岁以上)患者中,达到 TSH 抑制的 $L-T_4$ 剂量较年轻人低 20% ~ 30%,原因在于老年人甲状腺激素外周降解率的降低大于口服吸收率的下降^[97]。

$L-T_4$ 的起始剂量因患者年龄和伴发疾病情况而异。以甲状腺已完全清除者为例:年轻患者直接启用目标剂量;50 岁以上的患者,如无心脏病及其倾向,初始剂量 $50 \mu\text{g}/\text{d}$;如患者有冠心病或其他高危因素,初始剂量为 $12.5 \sim 25 \mu\text{g}/\text{d}$,甚至更少,增量更缓、调整间期更长,并严密监测心脏状况。 $L-T_4$ 最终剂量的确定有赖于血清 TSH 的监测。 $L-T_4$ 剂量调整阶段,每 4 周左右测定 TSH,达标后 1 年内每 2 ~ 3 个月、2 年内每 3 ~ 6 个月、5 年内每 6 ~ 12 个月复查甲状腺功能,以确定 TSH 维持于目标范围。

早餐前空腹顿服 $L-T_4$ 最利于维持稳定的 TSH 水平^[98]。如有漏服,应服用双倍剂量,直至补足全部漏服剂量。部分患者需要根据冬夏季节 TSH 水平的变化调整 $L-T_4$ 用量(冬增夏减)。应在间隔足够时间后服用某些特殊药物或食物:与维生素、滋补品间隔 1 h;与含铁、钙食物或药物间隔 2 h;与奶、豆类食品间隔 4 h;与消胆胺或降脂树脂间隔 12 h。每次调整 $L-T_4$ 剂量后 4 周左右(年长者较久),TSH 可渐达稳态。妊娠期间切不可盲目停药(参见《妊娠与产后甲状腺疾病诊治指南》)。

推荐 2-27: TSH 抑制治疗的 $L-T_4$ 剂量需根据 TSH 抑制目标调整,存在个体差异(推荐级别 A)。

推荐 2-28: $L-T_4$ 的起始剂量因患者年龄和伴发疾病情况而异。 $L-T_4$ 应当清晨空腹顿服(推荐级别 B)。

推荐 2-29: $L-T_4$ 剂量调整期间,每 4 周左右测定血清 TSH(推荐级别 A)。

问题 40: TSH 抑制治疗期间 OP 的防治

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:根据医疗条件酌情选用血清钙/磷、24 h 尿钙/磷、骨转换生化标志物和 BMD 测定。

由于长期亚临床甲亢是绝经后女性 OP 的危险因素,因此绝经后 DTC 患者在 TSH 抑制治疗期间,应接受 OP 初级预防:确保钙摄入 $1000 \text{ mg}/\text{d}$,补充维生素 D $400 \sim 800 \text{ U}(10 \sim 20 \mu\text{g})/\text{d}$ 。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 $800 \sim 1200 \text{ U}(20 \sim 30 \mu\text{g})/\text{d}$,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类)^[99]。

推荐 2-30: 对需要将 TSH 抑制到低于 TSH 正常参考范围下限的 DTC 患者,评估治疗前基础骨矿化状态并定期监测(推荐级别 C)。

推荐 2-31: 绝经后女性 DTC 者在 TSH 抑制治疗期间应

接受 OP 初级预防;达到 OP 诊断标准者,启动正规抗 OP 治疗(推荐级别 B)。

问题 41: TSH 抑制治疗期间心血管系统不良反应的防治

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。使用肾上腺素受体阻滞剂(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^[100]。因此,TSH 抑制治疗期间,对表 8 中列出的 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毒性及不良反应。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^[96]。

表 8 DTC 患者 TSH 抑制治疗期间 β 受体阻滞剂的治疗指征

	TSH(mU/L)	
	<0.1	0.1 ~ 0.5 ^a
≥65 岁	治疗	考虑治疗
<65 岁,有心脏病	治疗	治疗
<65 岁,有心血管疾病危险因素	治疗	考虑治疗
<65 岁,有甲亢症状	治疗	治疗

注:^a0.5 mU/L 因各实验室的 TSH 正常参考范围下限不同而异

推荐 2-32: 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并定期监测(推荐级别 C)。

推荐 2-33: TSH 抑制治疗期间,可选择性应用 β 受体阻滞剂预防心血管系统不良反应(推荐级别 C)。

问题 42: DTC 的辅助性外照射治疗或化学治疗

侵袭性 DTC 经过手术和¹³¹I 治疗后,外照射治疗降低复发率的作用尚不明确^[101],不建议常规使用。下述情况下,可考虑外照射治疗:①以局部姑息治疗为目的;②有肉眼可见的残留肿瘤,无法手术或¹³¹I 治疗;③疼痛性骨转移;④位于关键部位、无法手术或¹³¹I 治疗(如脊椎转移、中枢神经系统转移、某些纵隔或隆突下淋巴结转移、骨盆转移等)。

DTC 对化学治疗药物不敏感^[102]。化学治疗仅作为姑息治疗或其他手段无效后的尝试治疗。多柔比星(Doxorubicin,阿霉素)是唯一经美国食品与药品监督管理局(FDA)批准用于转移性甲状腺癌的药物,其对肺转移的疗效优于骨转移或淋巴结转移^[103]。

推荐 2-34: 不建议在 DTC 治疗中常规使用外照射治疗或化学治疗(推荐级别 F)。

问题 43: DTC 的靶向药物治疗

肿瘤的靶向治疗药物包括细胞生长因子及其受体抑制剂、多靶点激酶抑制剂、抗血管内皮生长因子药物、表皮生长因子受体抑制剂、DNA 甲基化抑制剂、环氧化酶-2 抑制剂、

NF- κ B 路径靶向药物和细胞周期调控药物等多种类药物。随着对甲状腺癌分子机制研究的不断深入,越来越多的靶向药物开展了针对甲状腺癌的临床试验。酪氨酸激酶抑制剂(TKI)是目前在甲状腺癌中研究最多的靶向治疗药物^[104]。对¹³¹I 难治性 DTC,包括索拉非尼、舒尼替尼、凡得替尼、阿昔替尼、莫替沙尼和吉非替尼等在内的多个 TKIs 已开展了临床试验,证实 TKIs 在一定程度上可以缓解疾病进展。但是,至今尚无一例患者出现完全治愈,部分缓解率最高也不到 50%,而且这种缓解率难以长期维持;有相当一部分患者因为并不少见的不良反应或者肿瘤进展而终止用药。因此,目前仅在常规治疗无效且处于进展状态的晚期 DTC 患者中,可以考虑使用这类药物。

推荐 2-35: 在常规治疗无效且处于进展状态的晚期 DTC 患者中,可以考虑使用新型靶向药物治疗(推荐级别 C)。

问题 44: 为什么需要对 DTC 患者进行长期随访

尽管大多数 DTC 患者预后良好、死亡率较低,但是约 30% 的 DTC 患者会出现复发或转移,其中 2/3 发生于手术后的 10 年内,有术后复发并有远处转移者预后较差^[105]。对 DTC 患者进行长期随访的目的在于:①对临床治愈者进行监控,以便早期发现复发肿瘤和转移;②对 DTC 复发或带瘤生存者,动态观察病情的进展和治疗效果,调整治疗方案;③监控 TSH 抑制治疗的效果;④对 DTC 患者的某些伴发疾病(如心脏疾病、其他恶性肿瘤等)病情进行动态观察。

推荐 2-36: 对 DTC 患者应当进行长期随访(推荐级别 A)。

问题 45: 对已清除全部甲状腺的 DTC 患者,血清 Tg 在长期随访中的应用

对已清除全部甲状腺(手术和¹³¹I 清甲后)的 DTC 患者而言,体内应当不再有 Tg 的来源;如果在血清中检测到 Tg,往往提示 DTC 病灶残留或复发。基于这个原理,对已清除全部甲状腺的 DTC 患者,应定期检测血清 Tg 水平。这是判别患者是否存在肿瘤残留或复发的重要手段。

DTC 随访中的血清 Tg 测定包括基础 Tg 测定(TSH 抑制状态下)和 TSH 刺激后(TSH > 30 mU/L)的 Tg 测定。TSH 是正常甲状腺细胞或 DTC 细胞产生和释放 Tg 的最重要的刺激因子。TSH 抑制状态下,肿瘤细胞分泌 Tg 的能力也会受到抑制。为更准确地反映病情,可通过停用 L-T₄ 或应用 rhTSH 的方法,使血清 TSH 水平升高至 > 30 mU/L,之后再行 Tg 检测,即 TSH 刺激后的 Tg 测定^[106]。停用 L-T₄ 和使用 rhTSH 后测得的 Tg 水平具有高度的一致性^[65]。

TgAb 存在时,会降低血清 Tg 的化学发光免疫分析方法检测值,影响通过 Tg 监测病情的准确性^[107]。如果 DTC 细胞的分化程度低,不能合成和分泌 Tg 或产生的 Tg 有缺陷,则也无法用 Tg 进行随访^[108]。Tg 检测结果应采用 CRM-457 国际标准来校准。不同种 Tg 检测试剂的测定结果可能存在较大差异,随访中应使用同一种 Tg 检测试剂^[109]。

对血清 Tg 的长期随访宜从¹³¹I 清甲治疗后 6 个月起始,此时应检测基础 Tg(TSH 抑制状态下)或 TSH 刺激后(TSH > 30 mU/L)的 Tg。¹³¹I 治疗后 12 个月,宜测定 TSH 刺激后的

Tg^[110]。随后,每 6~12 个月复查基础 Tg。如无肿瘤残留或复发迹象,低危 DTC 患者在随访过程中复查 TSH 刺激后的 Tg 的时机和必要性不确定^[111],而复发危险度中、高危者可在清甲治疗后 3 年内复查 TSH 刺激后的 Tg。

推荐 2-37: 对已清除全部甲状腺的 DTC 患者,随访血清 Tg 变化是判别患者是否存在肿瘤残留或复发的重要手段(推荐级别 A)。

推荐 2-38: 随访血清 Tg 应采用同种检测试剂,每次测定血清 Tg 时均应同时检测 TgAb(推荐级别 A)。

推荐 2-39: 随访期间可根据 DTC 患者的复发危险度,选择性应用血清基础 Tg(TSH 抑制状态下)或 TSH 刺激后(TSH > 30 mU/L)的 Tg 检测(推荐级别 C)。

问题 46: 对已清除全部甲状腺的 DTC 患者,提示无病生存的 Tg 切点值

普遍认为,DTC 患者经手术和¹³¹I 清甲治疗后,TSH 抑制状态下提示无病生存的 Tg 切点值为 1 μ g/L。但是,对预测 DTC 肿瘤残留或复发的 TSH 刺激后血清 Tg 切点值尚存在较大争议。已有的证据表明,TSH 刺激后(TSH > 30 mU/L)的 Tg > 2 μ g/L 可能是提示癌细胞存在的高度敏感指标,其阳性预测值几乎为 100%,阴性预测值也较高^[112]。如果把 TSH 刺激后的 Tg 切点值降低到 1 μ g/L 时,阳性预测值约为 85%^[113];降低到 0.5 μ g/L 时,阳性预测值进一步降低,但阴性预测值可高达 98%^[111,114]。

推荐 2-40: 对已清除全部甲状腺的 DTC 患者,提示其无病生存的 Tg 切点值可设定为:基础 Tg(TSH 抑制状态下) 1 μ g/L;TSH 刺激后(TSH > 30 mU/L)的 Tg 2 μ g/L(推荐级别 C)。

问题 47: 未完全切除甲状腺的 DTC 患者,能否用血清 Tg 进行随访

未完全切除甲状腺的 DTC 患者,残留的正常甲状腺组织仍是血清 Tg 的来源之一,区分正常甲状腺和甲状腺癌组织的 Tg 切点值不详。因此,以血清 Tg 测定为随访手段,发现 DTC 残留或复发的灵敏度和特异性均不高。尽管如此,仍然建议术后定期(每 6 个月)测定血清 Tg,同时检测 TgAb。对术后血清 Tg 水平呈持续升高趋势者,应考虑甲状腺组织或肿瘤生长,需结合颈部超声等其他检查进一步评估。对此类患者无需进行 TSH 刺激后的 Tg 测定。

推荐 2-41: 未完全切除甲状腺的 DTC 患者,术后每 6 个月检测血清 Tg(同时检测 TgAb)。对 Tg 有持续升高趋势者,应考虑甲状腺组织或肿瘤生长,需结合颈部超声等其他检查进一步评估(推荐级别 C)。

问题 48: DTC 随访中颈部超声的应用

随访期间进行超声检查的目的是:评估甲状腺床和颈部中央区、侧颈部的淋巴结状态。超声对早期发现 DTC 患者的颈部转移具有高度的敏感性,是随访中的重要内容^[113,115-116]。建议 DTC 随访期间,颈部超声检查的频率为:手术或¹³¹I 治疗后第 1 年内每 3~6 个月一次;此后,无病生存者每 6~12 个月一次;如发现可疑病灶,检查间隔应酌情缩短。

对超声发现的可疑颈部淋巴结,可进行穿刺活组织检查。研究显示:在对可疑淋巴结进行穿刺后,测定穿刺针冲洗液的 Tg 水平,可提高发现 DTC 转移的灵敏度^[117-118]。

推荐 2-42: DTC 随访期间应定期(间隔 3~12 个月)进行颈部超声检查(推荐级别 B)。

推荐 2-43: 对可疑淋巴结可行穿刺活组织检查和(或)穿刺针冲洗液的 Tg 检测(推荐级别 B)。

问题 49: Dx-WBS 在 DTC 随访中的应用

DTC 患者在手术和¹³¹I 清甲治疗后,可根据复发危险度,在随访中选择性应用 Dx-WBS^[58]。低危复发危险度的 DTC 患者如 Rx-WBS 未提示甲状腺床以外的¹³¹I 摄取,并且随访中颈部超声无异常、基础血清 Tg 水平(TSH 抑制状态下)不高,无需进行 Dx-WBS^[119-120]。对中、高危复发危险度的 DTC 患者,长期随访中应用 Dx-WBS 对发现肿瘤病灶可能有价值,但最佳的检查间隔不确定。如果患者在随访中发现 Tg 水平逐渐升高,或者疑有 DTC 复发,可行 Dx-WBS 检查,但有研究显示其诊断效率有限。检查时最好采用低剂量(不超过 185 MBq)¹³¹I,以免对可能施行的后续¹³¹I 治疗造成“顿抑”。对¹³¹I 治疗反应欠佳者,提示病灶摄取¹³¹I 的能力受损和(或)对¹³¹I 的辐射治疗作用不敏感,因此长期随访中使用 Dx-WBS 的价值有限。

推荐 2-44: 对已清除全部甲状腺的 DTC 患者,可在随访中根据复发危险度,选择性应用 Dx-WBS(推荐级别 C)。

问题 50: ¹⁸F-FDG PET、CT 和 MRI 在 DTC 长期随访中的应用

恶性病灶在¹⁸F-FDG PET 中可呈阳性显像。PET 图像可以与 CT 图像融合,即¹⁸F-FDG PET/CT 显像,更好地显示组织结构与代谢之间的关系。目前不推荐在 DTC 随访中常规使用¹⁸F-FDG PET 显像,但在下述情况下可考虑使用^[121-122]: ①血清 Tg 水平增高(>10 μg/L)而¹³¹I-WBS 阴性时,协助寻找和定位病灶;②对病灶不摄碘者,评估和监测病情;③对侵袭性或转移性 DTC 者,评估和监测病情。由于炎性淋巴结、切口肉芽肿、肌肉活动度增加等因素可能导致¹⁸F-FDG PET 假阳性结果,因此,对¹⁸F-FDG PET 阳性显像部位,宜通过细胞学、组织学等其他检查手段进一步确认是否为 DTC 病灶。

CT 和 MRI 也不是 DTC 随访中的常规检查项目。当疑有 DTC 复发或转移时,可考虑施行。如可能进行后续¹³¹I 治疗,检查时应避免使用含碘造影剂。

推荐 2-45: 不建议在 DTC 随访中常规使用¹⁸F-FDG PET、CT 或 MRI 检查(推荐级别 E)。

问题 51: DTC 的长期随访中包括的其他内容

¹³¹I 治疗的长期安全性:包括对继发性肿瘤、生殖系统的影响。但应避免过度筛查和检查。

TSH 抑制治疗的效果:包括 TSH 抑制治疗是否达标、治疗的不良反应等。

DTC 患者的伴发疾病:由于某些伴发疾病(如心脏病、其他恶性肿瘤等)的临床紧要性可能高于 DTC 本身,所以长期随访中也要对上述伴发疾病的病情进行动态观察。

推荐 2-46: DTC 的长期随访内容中,应纳入¹³¹I 治疗的长期安全性、TSH 抑制治疗效果和某些伴发疾病(如心脏病、其他恶性肿瘤等)的病情变化(推荐级别 C)。

问题 52: 发现 DTC 复发或转移后的处理

随访期间发现的复发或转移,可能是原先治疗后仍然残留的 DTC 病灶,也可能是曾治愈的 DTC 再次出现了病情的进展。局部复发或转移可发生于甲状腺残留组织、颈部软组织和淋巴结,远处转移可发生于肺、骨、脑和骨髓等。针对复发或转移病灶,可选择的治疗方案依次为^[2]:手术切除(可能通过手术治愈者)、¹³¹I 治疗(病灶可以摄碘者)、外放射治疗、TSH 抑制治疗情况下观察(肿瘤无进展或进展较慢,并且无症状、无重要区域如中枢神经系统等受累者)、化学治疗和新型靶向药物治疗(疾病迅速进展的难治性 DTC 患者)。特殊情况下,新型靶向药物治疗可在外放射治疗之前。最终采取的治疗方案必须考虑患者的一般状态、合并疾病和既往对治疗的反应。

部分甲状腺已完全清除的 DTC 患者,在随访中血清 Tg 水平持续增高(>10 μg/L),但影像学检查未发现病灶。对这类患者,可经验性给予 3.7~7.4 GBq(100~200 mCi)¹³¹I 治疗^[123];如治疗后 Rx-WBS 发现 DTC 病灶或血清 Tg 水平减低,可重复¹³¹I 治疗,否则应停止¹³¹I 治疗,以 TSH 抑制治疗为主。

出现远处转移的 DTC 患者,其总体生存率降低,但个体的预后依赖于原发灶的组织学特征、转移灶的数目、大小和分布(如脑部、骨髓、肺)、诊断转移时的年龄、转移灶对¹⁸F-FDG 和¹³¹I 的亲合力,以及对治疗的反应等多重因素。即使无法提高生存率,某些疗法仍可能明显缓解症状或延缓病情进展^[124-125]。

推荐 2-47: 针对 DTC 复发或转移病灶,可选择的治疗方案依次为:手术切除(可能通过手术治愈者)、¹³¹I 治疗(病灶可以摄碘者)、外放射治疗、TSH 抑制治疗情况下观察(肿瘤无进展或进展较慢,并且无症状、无重要区域如中枢神经系统等受累者)、化学治疗和新型靶向药物治疗(疾病迅速进展的难治性 DTC 患者)(推荐级别 B)。

推荐 2-48: 甲状腺已完全清除的 DTC 患者,如在随访中血清 Tg 水平持续增高(>10 μg/L)、但影像学检查未发现病灶,可经验性给予 3.7~7.4 GBq(100~200 mCi)¹³¹I 治疗;如治疗后 Rx-WBS 发现 DTC 病灶或血清 Tg 水平减低,可重复¹³¹I 治疗,否则应停止¹³¹I 治疗,以 TSH 抑制治疗为主(推荐级别 C)。

问题 53: DTC 的动态危险度评估

以往对 DTC 死亡和复发危险度的评估,多为初始治疗结束时的单时点静态评估。近年来美国学者将患者对治疗的反应划分为“很好”、“可接受”和“不完全”三类,并提出根据患者对治疗的反应,进行“连续危险度评估”,以决定后续的随访和治疗方案^[126-127]。本指南也推荐建立动态危险度评估模式,根据随访过程获得的新数据,适时调整 DTC 的分期和复发危险度分层,修订后续的随访和治疗方案。鉴于目

前尚无如何进行 DTC 动态危险度评估的共识,也缺乏对这种评估模式利弊的长期研究,未来需积极探讨动态危险度评估应纳入的参数、评估间隔时间和后续的处理方案。

推荐 2-49: 应根据随访过程中获得的新数据,建立 DTC 的动态危险度评估模式,并积极探索评估时需纳入的参数、评估间隔时间和后续的处理方案(推荐级别 C)。

问题 54: DTC 的临床处理流程

见图 3。

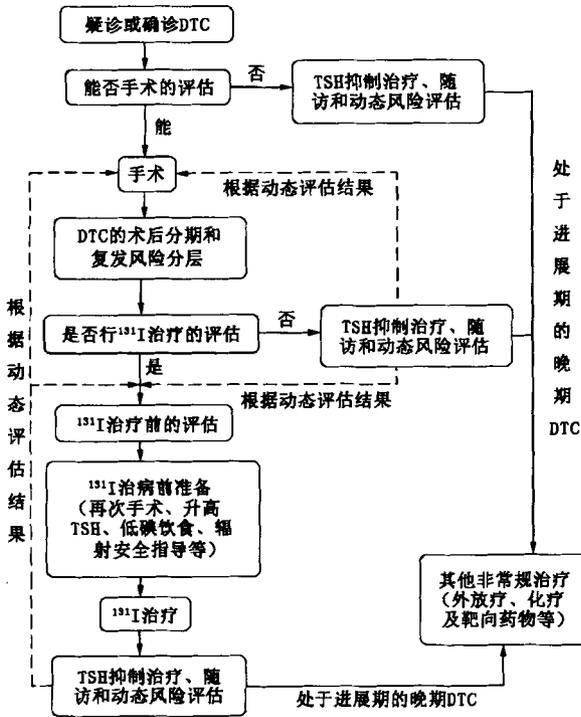


图 3 DTC 的临床处理流程

参 考 文 献

[1] Schlumberger M. Non toxic goiter and thyroid neoplasia//Larsen PR, Williams RH, Kronenberg HM, et al. Williams' Textbook of Endocrinology. 10th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2003: 457-490.

[2] American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*, 2009,19:1167-1214.

[3] Gharib H, Papini E, Paschke R, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules. *Endocr Pract*, 2010, 16 Suppl 1:1-43.

[4] Hegedüs L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med*, 2004, 351: 1764-1771.

[5] Fiore E, Vitti P. Serum TSH and risk of papillary thyroid cancer in nodular thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97: 1134-1145.

[6] McLeod DS, Watters KF, Carpenter AD, et al. Thyrotropin and thyroid cancer diagnosis: a systematic review and dose-response meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97: 2682-2692.

[7] Pacini F, Pinchera A, Giani C, et al. Serum thyroglobulin in thyroid carcinoma and other thyroid disorders. *J Endocrinol Invest*, 1980, 3: 283-292.

[8] Gagel RF, Hoff AO, Cote GJ. Medullary thyroid carcinoma//Braverman LE, Utiger RD. Werner and Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005: 967-988.

[9] Costante G, Meringolo D, Durante C, et al. Predictive value of serum calcitonin levels for preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma in a cohort of 5817 consecutive patients with thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92: 450-455.

[10] Baskin HJ. Ultrasound of thyroid nodules//Baskin HJ. Thyroid Ultrasound and Ultrasound-Guided FNA Biopsy. Boston, MA: Kluwer Academic Publishers, 2000: 71-86.

[11] Moon WJ, Kwag HJ, Na DG. Are there any specific ultrasound findings of nodular hyperplasia ("leave me alone" lesion) to differentiate it from follicular adenoma? *Acta Radiol*, 2009, 50: 383-388.

[12] Moon WJ, Jung SL, Lee JH, et al. Benign and malignant thyroid nodules; US differentiation—multicenter retrospective study. *Radiology*, 2008, 247: 762-770.

[13] Cappelli C, Castellano M, Pirola I, et al. The predictive value of ultrasound findings in the management of thyroid nodules. *QJM*, 2007, 100: 29-35.

[14] Rago T, Santini F, Scutari M, et al. Elastography: new developments in ultrasound for predicting malignancy in thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92: 2917-2922.

[15] Pacini F, Castagna MC, Brilli L, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2010, 21 Suppl 5: v214-v219.

[16] Shetty SK, Maher MM, Hahn PF, et al. Significance of incidental thyroid lesions detected on CT: correlation among CT, sonography, and pathology. *AJR Am J Roentgenol*, 2006, 187: 1349-1356.

[17] 关志伟, 徐白萱, 陈英茂, 等. 大规模人群 FDG PET/CT 意外发现甲状腺高代谢结节的回顾性分析. *中华核医学与分子影像杂志*, 2012, 32: 32-35.

[18] Carmeci C, Jeffrey RB, McDougall IR, et al. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid masses. *Thyroid*, 1998, 8: 283-289.

[19] Boelaert K, Horacek J, Holder RL, et al. Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91: 4295-4301.

[20] Noguchi S, Yamashita H, Uchino S, et al. Papillary microcarcinoma. *World J Surg*, 2008, 32: 747-753.

[21] Can AS, Peker K. Comparison of palpation-versus ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsies in the evaluation of thyroid nodules. *BMC Res Notes*, 2008, 1: 12.

[22] Danese D, Sciacchitano S, Farsetti A, et al. Diagnostic accuracy of conventional versus sonography-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Thyroid*, 1998, 8: 15-21.

[23] Baloch ZW, LiVolsi VA, Asa SL, et al. Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagn Cytopathol*, 2008, 36: 425-437.

[24] Nikiforov YE, Steward DL, Robinson-Smith TM, et al. Molecular

- testing for mutations in improving the fine-needle aspiration diagnosis of thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94:2092-2098.
- [25] Lee ST, Kim SW, Ki CS, et al. Clinical implication of highly sensitive detection of the BRAF V600E mutation in fine-needle aspirations of thyroid nodules: a comparative analysis of three molecular assays in 4585 consecutive cases in a BRAF V600E mutation-prevalent area. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97:2299-2306.
- [26] Rossi M, Buratto M, Bruni S, et al. Role of ultrasonographic/clinical profile, cytology, and BRAF V600E mutation evaluation in thyroid nodule screening for malignancy: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97:2354-2361.
- [27] Oertel YC, Miyahara-Felipe L, Mendoza MG, et al. Value of repeated fine needle aspirations of the thyroid: an analysis of over ten thousand FNAs. *Thyroid*, 2007, 17:1061-1066.
- [28] Hermus AR, Huysmans DA. Treatment of benign nodular thyroid disease. *N Engl J Med*, 1998, 338:1438-1447.
- [29] Castro MR, Caraballo PJ, Morris JC. Effectiveness of thyroid hormone suppressive therapy in benign solitary thyroid nodules: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87:4154-4159.
- [30] Sdano MT, Falciglia M, Welge JA, et al. Efficacy of thyroid hormone suppression for benign thyroid nodules: meta-analysis of randomized trials. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2005, 133:391-396.
- [31] Koc M, Ersoz HO, Akpınar I, et al. Effect of low- and high-dose levothyroxine on thyroid nodule volume: a crossover placebo-controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2002, 57:621-628.
- [32] Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev*, 2008, 29:76-131.
- [33] Nygaard B, Hegedüs L, Nielsen KG, et al. Long-term effect of radioactive iodine on thyroid function and size in patients with solitary autonomously functioning toxic thyroid nodules. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1999, 50:197-202.
- [34] Ross DS. Radioiodine therapy for hyperthyroidism. *N Engl J Med*, 2011, 364:542-550.
- [35] Rallison ML, Dobyns BM, Keating FR Jr, et al. Thyroid nodularity in children. *JAMA*, 1975, 233:1069-1072.
- [36] 王珉, 吕宏彦, 罗艳华, 等. 吉林省 1193 例 8-10 岁儿童甲状腺容积及结节调查. *中国地方病防治杂志*, 2011, 26:57-58.
- [37] Zhu C, Zheng T, Kilfoy BA, et al. A birth cohort analysis of the incidence of papillary thyroid cancer in the United States, 1973-2004. *Thyroid*, 2009, 19:1061-1066.
- [38] Raab SS, Silverman JF, Elsheikh TM, et al. Pediatric thyroid nodules: disease demographics and clinical management as determined by fine needle aspiration biopsy. *Pediatrics*, 1995, 95:46-49.
- [39] Rachmiel M, Charron M, Gupta A, et al. Evidence-based review of treatment and follow up of pediatric patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2006, 19:1377-1393.
- [40] Hogan AR, Zhuge Y, Perez EA, et al. Pediatric thyroid carcinoma: incidence and outcomes in 1753 patients. *J Surg Res*, 2009, 156:167-172.
- [41] American Thyroid Association Guidelines Task Force, Kloos RT, Eng C, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid*, 2009, 19:565-612.
- [42] Volante M, Landolfi S, Chiusa L, et al. Poorly differentiated carcinomas of the thyroid with trabecular, insular, and solid patterns: a clinicopathologic study of 183 patients. *Cancer*, 2004, 100:950-957.
- [43] Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med*, 1994, 97:418-428.
- [44] Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, et al. Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer. *Ann Surg*, 2007, 246:375-381.
- [45] Sosa JA, Bowman HM, Tielsch JM, et al. The importance of surgeon experience for clinical and economic outcomes from thyroidectomy. *Ann Surg*, 1998, 228:320-330.
- [46] Pacini F, Elisei R, Capezzone M, et al. Contralateral papillary thyroid cancer is frequent at completion thyroidectomy with no difference in low- and high-risk patients. *Thyroid*, 2001, 11:877-881.
- [47] Podnos YD, Smith D, Wagman LD, et al. The implication of lymph node metastasis on survival in patients with well-differentiated thyroid cancer. *Am Surg*, 2005, 71:731-734.
- [48] Zaydfudim V, Feurer ID, Griffin MR, et al. The impact of lymph node involvement on survival in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma. *Surgery*, 2008, 144:1070-1077.
- [49] Moo TA, McGill J, Allendorf J, et al. Impact of prophylactic central neck lymph node dissection on early recurrence in papillary thyroid carcinoma. *World J Surg*, 2010, 34:1187-1191.
- [50] American Thyroid Association Surgery Working Group, American Association of Endocrine Surgeons, American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, et al. Consensus statement on the terminology and classification of central neck dissection for thyroid cancer. *Thyroid*, 2009, 19:1153-1158.
- [51] Machens A, Hinze R, Thomusch O, et al. Pattern of nodal metastasis for primary and reoperative thyroid cancer. *World J Surg*, 2002, 26:22-28.
- [52] Gemenjäger E, Perren A, Seifert B, et al. Lymph node surgery in papillary thyroid carcinoma. *J Am Coll Surg*, 2003, 197:182-190.
- [53] Goropoulos A, Karamoshos K, Christodoulou A, et al. Value of the cervical compartments in the surgical treatment of papillary thyroid carcinoma. *World J Surg*, 2004, 28:1275-1281.
- [54] Robbins KT, Saha AR, Medina JE, et al. Consensus statement on the classification and terminology of neck dissection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2008, 134:536-538.
- [55] Röher HD, Goretzki PE, Hellmann P, et al. Complications in thyroid surgery. Incidence and therapy. *Chirurg*, 1999, 70:999-1010.
- [56] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Version 2. 2011 of thyroid carcinoma. [EB/OL]. [2012-08-22]. www.nccn.org.
- [57] Tuttle RM, Leboeuf R. Follow up approaches in thyroid cancer: a risk adapted paradigm. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2008, 37:419-435.
- [58] Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med*, 1998, 338:297-306.
- [59] 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, 49:1952-1957.
- [60] 张桂芝, 谭建, 刘雪辉, 等. ¹³¹I 治疗分化型甲状腺癌术后患者疗效影响因素研究. *中华核医学杂志*, 2010, 30:259-263.
- [61] Randolph GW, Daniels GH. Radioactive iodine lobe ablation as an alternative to completion thyroidectomy for follicular carcinoma of the thyroid. *Thyroid*, 2002, 12:989-996.
- [62] Luster M, Clarke SE, Dietlein M, et al. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2008, 35:1941-1959.
- [63] Edmonds CJ, Hayes S, Kermodé JC, et al. Measurement of serum

- TSH and thyroid hormones in the management of treatment of thyroid carcinoma with radioiodine. *Br J Radiol*, 1977, 50:799-807.
- [64] Grigsby PW, Siegel BA, Bekker S, et al. Preparation of patients with thyroid cancer for ^{131}I scintigraphy or therapy by 1-3 weeks of thyroxine discontinuation. *J Nucl Med*, 2004, 45:567-570.
- [65] 关海霞, 陆汉魁. 重组人促甲状腺激素在甲状腺疾病诊治中的应用. *中华核医学与分子影像杂志*, 2012, 32:311-314.
- [66] Carril JM, Quirce R, Serrano J, et al. Total-body scintigraphy with thallium-201 and iodine-131 in the follow-up of differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med*, 1997, 38:686-692.
- [67] Muratet JP, Giraud P, Daver A, et al. Predicting the efficacy of first iodine-131 treatment in differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med*, 1997, 38:1362-1368.
- [68] Morris LF, Waxman AD, Braunstein GD. The nonimpact of thyroid stunning; remnant ablation rates in ^{131}I -scanned and non-scanned individuals. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86:3507-3511.
- [69] Lassmann M, Luster M, Häscheid H, et al. Impact of ^{131}I diagnostic activities on the biokinetics of thyroid remnants. *J Nucl Med*, 2004, 45:619-625.
- [70] Silberstein EB. Comparison of outcomes after ^{123}I versus ^{131}I pre-ablation imaging before radioiodine ablation in differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med*, 2007, 48:1043-1046.
- [71] Pluijmen MJ, Eustatia-Rutten C, Goslings BM, et al. Effects of low-iodide diet on postsurgical radioiodide ablation therapy in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2003, 58:428-435.
- [72] American Thyroid Association Taskforce On Radioiodine Safety, Sisson JC, Freitas J, et al. Radiation safety in the treatment of patients with thyroid diseases by radioiodine ^{131}I : practice recommendations of the American Thyroid Association. *Thyroid*, 2011, 21:335-346.
- [73] Mäenpää HO, Heikkinen J, Vaalavirta L, et al. Low vs. high radioiodine activity to ablate the thyroid after thyroidectomy for cancer: a randomized study. *PLoS ONE*, 2008, 3:e1885.
- [74] Schlumberger M, Catargi B, Borget I, et al. Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. *N Engl J Med*, 2012, 366:1663-1673.
- [75] Mallick U, Harmer C, Yap B, et al. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. *N Engl J Med*, 2012, 366:1674-1685.
- [76] Jarzab B, Handkiewicz-Junak D, Wloch J. Juvenile differentiated thyroid carcinoma and the role of radioiodine in its treatment; a qualitative review. *Endocr Relat Cancer*, 2005, 12:773-803.
- [77] Mandel SJ, Mandel L. Radioactive iodine and the salivary glands. *Thyroid*, 2003, 13:265-271.
- [78] Nakada K, Ishibashi T, Takei T, et al. Does lemon candy decrease salivary gland damage after radioiodine therapy for thyroid cancer? *J Nucl Med*, 2005, 46:261-266.
- [79] Liu B, Kuang A, Huang R, et al. Influence of vitamin C on salivary absorbed dose of ^{131}I in thyroid cancer patients: a prospective, randomized, single-blind, controlled trial. *J Nucl Med*, 2010, 51:618-623.
- [80] Fatourechi V, Hay ID, Mullan BP, et al. Are posttherapy radioiodine scans informative and do they influence subsequent therapy of patients with differentiated thyroid cancer? *Thyroid*, 2000, 10:573-577.
- [81] Souza Rosário PW, Barroso AL, Rezende LL, et al. Post ^{131}I therapy scanning in patients with thyroid carcinoma metastases: an unnecessary cost or a relevant contribution? *Clin Nucl Med*, 2004, 29:795-798.
- [82] Schlumberger M, Challeton C, De Vathaire F, et al. Radioactive iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastases from thyroid carcinoma. *J Nucl Med*, 1996, 37:598-605.
- [83] Robbins RJ, Schlumberger MJ. The evolving role of ^{131}I for the treatment of differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med*, 2005, 46 Suppl 1: 28S-37S.
- [84] Zhu RS, Yu YL, Lu HK, et al. Clinical study of 312 cases with metastatic differentiated thyroid cancer treated with large doses of ^{131}I . *Chin Med J*, 2005, 118:425-428.
- [85] Walter MA, Turtshi CP, Schindler C, et al. The dental safety profile of high-dose radioiodine therapy for thyroid cancer: long-term results of a longitudinal cohort study. *J Nucl Med*, 2007, 48:1620-1625.
- [86] Kloos RT, Duvuuri V, Jhiang SM, et al. Nasolacrimal drainage system obstruction from radioactive iodine therapy for thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87:5817-5820.
- [87] Rubino C, de Vathaire F, Dottorini ME, et al. Second primary malignancies in thyroid cancer patients. *Br J Cancer*, 2003, 89:1638-1644.
- [88] Brown AP, Chen J, Hitchcock YJ, et al. The risk of second primary malignancies up to three decades after the treatment of differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93:504-515.
- [89] Sawka AM, Thabane L, Parlea L, et al. Second primary malignancy risk after radioactive iodine treatment for thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid*, 2009, 19:451-457.
- [90] Chen AY, Levy L, Goepfert H, et al. The development of breast carcinoma in women with thyroid carcinoma. *Cancer*, 2001, 92:225-231.
- [91] Sawka AM, Lakra DC, 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, 69:479-490.
- [92] Brabant G. Thyrotropin suppressive therapy in thyroid carcinoma: what are the targets? *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93:1167-1169.
- [93] Hovens GC, Stokkel MP, Kievit J, et al. Associations of serum thyrotropin concentrations with recurrence and death in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92:2610-2615.
- [94] Jonklaas J, Sarlis NJ, Litofsky D, et al. Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy. *Thyroid*, 2006, 16:1229-1242.
- [95] Biondi B, Filetti S, Schlumberger M. Thyroid-hormone therapy and thyroid cancer: a reassessment. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 2005, 1:32-40.
- [96] Biondi B, Copper DS. Benefits of thyrotropin suppression versus the risks of adverse effects in differentiated thyroid cancer. *Thyroid*, 2010, 20:135-146.
- [97] Mariotti S, Franceschi C, Cossarizza A. The aging thyroid. *Endocrine Rev*, 1995, 16:686-715.
- [98] Bach-Huyng TG, Nayak B, Loh J, et al. Timing of levothyroxine administration affects serum thyrotropin concentration. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94:3905-3912.
- [99] 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(2011年). *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2011, 4:2-18.

- [100] Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid*, 2011, 21:593-646.
- [101] Sanders LE, Silverman M. Follicular and Hürthle cell carcinoma: predicting outcome and directing therapy. *Surgery*, 1998, 124:967-974.
- [102] Middendorp M, Grünwald F. Update on recent developments in the therapy of differentiated thyroid cancer. *Semin Nucl Med*, 2010, 40:145-152.
- [103] Matuszczyk A, Petersenn S, Bockisch A, et al. Chemotherapy with doxorubicin in progressive medullary and thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Horm Metab Res*, 2008, 40:210-213.
- [104] Ye L, Santarpia L, Gagel RF. The evolving field of tyrosine kinase inhibitors in the treatment of endocrine tumors. *Endocr Rev*, 2010, 31:578-599.
- [105] Shoup M, Stojadinovic A, Nissan A, et al. Prognostic indicators of outcomes in patients with distant metastases from differentiated thyroid carcinoma. *J Am Coll Surg*, 2003, 197:191-197.
- [106] Eustatia-Rutten CF, Smit JW, Romijn JA, et al. Diagnostic value of serum thyroglobulin measurements in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma, a structured meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2007, 61:61-74.
- [107] Spencer CA. Challenges of serum thyroglobulin (Tg) measurement in the presence of Tg autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89:3702-3704.
- [108] Bachelot A, Leboulleux S, Baudin E, et al. Neck recurrence from thyroid carcinoma: serum thyroglobulin and high-dose total body scan are not reliable criteria for cure after radioiodine treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2005, 62:376-379.
- [109] Woodmansee WW, Haugen BR. Uses for recombinant human TSH in patients with thyroid cancer and nodular goiter. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2004, 61:163-173.
- [110] Schlumberger M, Berg G, Cohen O, et al. Follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma: a European perspective. *Eur J Endocrinol*, 2004, 150:105-112.
- [111] Castagna MG, Brilli L, Pilli T, et al. Limited value of repeat recombinant thyrotropin (rhTSH)-stimulated thyroglobulin testing in differentiated thyroid carcinoma patients with previous negative rhTSH stimulated thyroglobulin and undetectable basal serum thyroglobulin levels. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93:76-81.
- [112] Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA, et al. A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88:1433-1441.
- [113] Pacini F, Molinaro E, Castagna MG, et al. Recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin combined with neck ultrasonography has the highest sensitivity in monitoring differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88:3668-3673.
- [114] Kloos RT, Mazzaferri EL. A single recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin measurement predicts differentiated thyroid carcinoma metastases three to five years later. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90:5047-5057.
- [115] Kouvaraki MA, Shapiro SE, Fornage BD, et al. Role of preoperative ultrasonography in the surgical management of patients with thyroid cancer. *Surgery*, 2003, 134:946-954.
- [116] Torlontano M, Crocetti U, Augello G, et al. Comparative evaluation of recombinant human thyrotropin-stimulated thyroglobulin levels, ¹³¹I whole-body scintigraphy, and neck ultrasonography in the follow-up of patients with papillary thyroid microcarcinoma who have not undergone radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91:60-63.
- [117] Snozek CL, Chambers EP, Reading CC, et al. Serum thyroglobulin, high-resolution ultrasound, and lymph node thyroglobulin indigagnosis of differentiated thyroid carcinoma nodal metastases. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92:4278-4281.
- [118] Cunha N, Rodrigues F, Curado F, et al. Thyroglobulin detection in fine-needle aspirates of cervical lymph nodes: a technique for the diagnosis of metastatic differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol*, 2007, 157:101-107.
- [119] Pacini F, Capezzone M, Elisei R, et al. Diagnostic ¹³¹I whole-body scan may be avoided in thyroid cancer patients who have undetectable stimulated serum Tg levels after initial treatment. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87:1499-1501.
- [120] Torlontano M, Crocetti U, D'Aloiso L, et al. Serum thyroglobulin and ¹³¹I whole body scan after recombinant human TSH stimulation in the follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol*, 2003, 148:19-24.
- [121] Larson SM, Robbins R. Positron emission tomography in thyroid cancer management. *Semin Roentgenol*, 2002, 37:169-174.
- [122] Leboulleux S, Schroeder PR, Busaidy NL, et al. Assessment of the incremental value of recombinant thyrotropin stimulation before ^{2-¹⁸F-Fluoro-2-deoxy-D-glucose} positron emission tomography/computed tomography imaging to localize residual differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94:1310-1316.
- [123] van Tol KM, Jager PL, de Vries EG, et al. Outcome in patients with differentiated thyroid cancer with negative diagnostic whole-body scanning and detectable stimulated thyroglobulin. *Eur J Endocrinol*, 2003, 148:589-596.
- [124] Sampson E, Brierley JD, Le LW, et al. Clinical management and outcome of papillary and follicular (differentiated) thyroid cancer presenting with distant metastasis at diagnosis. *Cancer*, 2007, 110:1451-1456.
- [125] 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, 91:2892-2899.
- [126] Tuttle RM. Risk-adapted management of thyroid cancer. *Endocr Pract*, 2008, 14:764-774.
- [127] Tuttle RM, 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. *Thyroid*, 2010, 20:1341-1349.

(收稿日期:2012-08-22)