

·临床研究·

分化型甲状腺癌术后首次血清刺激性 Tg 水平对远处转移的预测价值

丁颖 李文亮 李强 李德宇 张富强 丁献敏 王丽君 陈鸿彪 贾建敏
杨辉

郑州大学附属肿瘤医院核医学科 450008

通信作者: 杨辉, Email: 13938276142@163.com

【摘要】 **目的** 探讨分化型甲状腺癌(DTC)患者术后首次血清预先刺激性甲状腺球蛋白(ps-Tg)水平对远处转移的预测价值。**方法** 收集2016年8月至2017年8月首次行¹³¹I治疗的113例DTC患者的临床资料,其中男性32例、女性81例,年龄15~68(44.85±12.01)岁。将患者分为无远处转移(M0)组和远处转移(M1)组。所有患者在未服或停药左旋甲状腺素4周后,行甲状腺功能与抗体水平等检测,行¹³¹I治疗后全身显像(Rx-WBS)和局部SPECT/CT断层融合显像。采用 χ^2 检验、独立样本 t 检验和Mann-Whitney秩和检验对比2组患者的基本资料;采用Mann-Whitney秩和检验比较2组之间ps-Tg水平的差异;非参数法建立ps-Tg水平的受试者工作特征(ROC)曲线,获得最佳诊断界值点(DCP)。**结果** M0组(85例)与M1组(28例)的病理类型、颈部淋巴转移情况及¹³¹I治疗剂量均存在差异,且差异有统计学意义($\chi^2=12.588$ 、 12.588 、 12.581 , $P=0.003$ 、 0.003 、 0.002);而性别、年龄、肿瘤分期、手术至首次检测ps-Tg的时间、促甲状腺激素和甲状腺球蛋白抗体水平的差异均无统计学意义。2组患者ps-Tg水平的 $M(P_{25}\sim P_{75})$ 分别为1.95(0.70~6.98) ng/mL和95.05(6.98~278.47) ng/mL,且差异有统计学意义($U=417.5$, $P=0.000$)。ps-Tg水平ROC曲线下面积为0.825(95%CI: 0.713~0.936),灵敏度、特异度和准确率分别为71.4%、91.8%和86.7%,DCP为28.80 ng/mL。**结论** DTC术后首次血清ps-Tg水平对预测DTC远处转移有重要价值。

【关键词】 分化型甲状腺癌; 甲状腺球蛋白; 碘放射性同位素; 肿瘤转移; 单光子发射计算机断层摄影术

DOI: [10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.04.003](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.04.003)

Predictive value of postoperative initial stimulated thyroglobulin level on distant metastasis of differentiated thyroid carcinoma

Ding Ying, Li Wenliang, Li Qiang, Li Deyu, Zhang Fuqiang, Ding Xianmin, Wang Lijun, Chen Hongbiao, Jia Jianmin, Yang Hui

Department of Nuclear Medicine, Henan Cancer Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou 450008, China

Corresponding author: Yang Hui, Email: 13938276142@163.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the predictive value of postoperative initial stimulated thyroglobulin(ps-Tg) level on the distant metastasis of differentiated thyroid carcinoma(DTC). **Methods** A total of 113 patients who suffered from DTC and underwent first radioactive iodine(RAI) therapy from August 2016 to August 2017 were identified. Of these patients, 32 were males and 81 were females. Their ages ranged from 15 years to 68 years (44.85±12.01 years). The patients were classified into a non-distant metastasis(M0) group and a distant metastasis(M1) group. The biochemical parameters of thyroid function and thyroid antibodies were evaluated after 4 weeks of levothyroxine withdrawal. After RAI therapy, whole body imaging and local SPECT/CT were performed. The basic

data of the two groups were compared via a chi-square test, Student's *t* test, and a *Mann-Whitney* rank-sum test. ps-Tg values between M0 and M1 were also compared via the *Mann-Whitney* rank-sum test. An receiver operating characteristic(ROC) curve was drawn and analyzed to evaluate the predictive value of ps-Tg, and a diagnostic critical point(DCP) was obtained. **Results** Differences in pathological type, cervical lymph node metastasis, and RAI dose were observed between M0(85 cases) and M1(28 cases) ($\chi^2=12.588, 12.588, 12.581; P=0.003, 0.003, 0.002$). No significant differences were found in gender, age, tumor stage, and time from surgery to the first measurement of Tg, TSH, and TgAb between the two groups. The mean values *M*(*P*₂₅~*P*₇₅) of ps-Tg levels in the two groups were 1.95(0.70~6.98) and 95.05 (6.98~278.47) ng/mL. A significant difference was present between the two groups(*U*=417.5, *P*=0.000). The area under the ROC curve of ps-Tg levels was 0.825(95%*CI*: 0.713~0.936), with a sensitivity of 71.4%, a specificity of 91.8%, and an accuracy of 86.7%. The cut-off value of DCP was 28.80 ng/mL. **Conclusion** The initial ps-Tg level is a meaningful indicator for predicting the distant metastases of DTC.

【 Key words 】 Differentiated thyroid carcinoma; Thyroglobulin; Iodine radioisotopes; Neoplasm metastasis; Single photon emission computed tomography computed tomography

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.04.003

我国甲状腺癌的发病率日益增加,约90%为分化型甲状腺癌(differentiated thyroid carcinoma, DTC)^[1]。DTC在初诊时发生远处转移的概率为1%~23%^[2],此类患者预后较差。血清甲状腺球蛋白(thyroglobulin, Tg)水平是为DTC患者制定治疗计划及治疗后随访的重要参考指标。术后¹³¹I治疗前血清预先刺激性Tg(preablative stimulated thyroglobulin, ps-Tg)是指术后未服或停药左旋T₄后, TSH水平升高(>30 μIU/mL)状态下测定的血清Tg水平,其水平高低与肿瘤术后残留情况及初始治疗后疾病的缓解、持续和复发密切相关。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》^[3](简称2015版ATA指南)强调了高ps-Tg水平在¹³¹I治疗前风险评估中的重要性。本文旨在研究术后首次血清ps-Tg水平对DTC发生远处转移的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析2016年8月至2017年8月在本院本科行首次¹³¹I治疗的113例DTC患者的临床资料,其中男性32例、女性81例,年龄15~68(44.85±12.01)岁。所有患者在未服或停药左旋T₄4周后,行血常规、肝肾功能、甲状腺功能与抗体检测,甲状腺摄碘率检查,⁹⁹Tc^mO₄甲状腺静态显像以及颈部彩超检查。排除¹³¹I治疗禁忌症,在¹³¹I治疗后

行¹³¹I治疗后全身显像(posttreatment whole-body scintigraphy, Rx-WBS)和局部SPECT/CT断层融合显像。纳入标准:(1)临床资料详实完整;(2)均行甲状腺全切除术;(3)术后病理证实为DTC;(4)超声检查提示无甲状腺组织残留或异常肿大淋巴结。排除标准:(1)未规律随访,欠缺病历资料、血清学及影像学资料;(2)甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibodies, TgAb)水平≥4.00 IU/mL。所有纳入的患者均签署了知情同意书。

1.2 方法

甲状腺功能及抗体检查采用微粒子化学发光免疫分析法(美国贝克曼库尔特有限公司, DIX800)。Tg检测范围:0.1~500.0 ng/mL, Tg>500 ng/mL时以500 ng/mL作为统计数值; TgAb检测范围:0.9~2500.0 IU/mL,本研究参考范围:<4.00 IU/mL。患者仰卧位固定后使用SPECT/CT仪(Infinia Hawkeye 4或Discovery NM/670,美国GE公司)进行¹³¹I Rx-WBS与局部断层融合显像。¹³¹I Rx-WBS显像:患者口服2.59~5.55 MBq ¹³¹I 4 d后,常规行前后位碘全身扫描,采用高能平行孔准直器,能峰364 keV,窗宽20%,6°一帧,每帧15~20 s,矩阵265×1024,放大倍数1,扫描速度20 cm/min。CT断层扫描:层厚3.75 mm,电压120 keV,电流80 mA。常规扫描颈部及胸部,对其他部位的浓聚区加做断层扫描。扫描完成后,使用GE公司后处理系统Xeleris实现同机图像自动融合。所有患

者治疗前均未行诊断剂量¹³¹I显像。

1.3 图像分析

由2位有10年以上工作经验的核医学医师采用盲法独立进行SPECT/CT图像分析,协商诊断,意见不一致时交由诊断组讨论确定。CT未见口腔、胃肠消化道及膀胱内异常组织影,但有放射性异常浓聚的,判断为生理性摄取;颈部及纵隔淋巴结区的软组织肿块影伴放射性异常浓聚,判断为淋巴结转移。

1.4 远处转移的判断标准

通过第八版美国癌症联合委员会甲状腺癌肿瘤,淋巴结,远处转移(TNM)分期标准^[4]、病理结果及影像学检查进行综合判断:(1)病理结果证实的转移灶;(2)影像学表现提示的远处转移:①无污染的¹³¹I Rx-WBS显示异常摄碘病灶,伴或不伴影像学(CT、MRI或¹⁸F-FDG PET/CT等)改变,伴或不伴Tg水平升高;②¹³¹I Rx-WBS显示结果为阴性,但其他影像学检查提示有异常病灶并伴随Tg水平升高。随访6个月以上,无失访,未发现转移者归为M0组;除外颈部及纵隔淋巴结有远处转移者为M1组。

1.5 统计学分析

使用SPSS 24.0分析软件对数据进行统计学分析。计数资料采用 χ^2 检验。符合正态分布的计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,方差齐者采用独立样本 t 检验;不符合正态分布的数据用中位数(上、下四分位数)[$M(P25, P75)$]表示,使用Mann-Whitney秩和检验。非参数法建立ps-Tg水平的受试者工作特征

(receiver operating characteristic, ROC)曲线,获得ps-Tg水平的最佳诊断界值点(diagnostic critical point, DCP),并计算灵敏度、特异度及准确率。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

M0组共纳入患者85例,¹³¹I治疗的剂量为(3.77±0.41)MBq;M1组共纳入患者28例,¹³¹I治疗的剂量为(4.23±0.86)MBq。其他具体数据见表1。

在M1组的28例患者中,19例为双肺转移,6例为骨转移,2例为双肺转移并骨转移,1例为双肺转移、骨转移并盆腔转移。典型病例的¹³¹I Rx-WBS图和SPECT/CT显像图见图1,该患者在¹³¹I治疗前ps-Tg水平较高,为76.54 ng/mL,CT未发现转移灶,但是¹³¹I治疗后行Rx-WBS时发现右侧坐骨存在放射性浓聚异常,这提示存在转移。由表1可见,M1组的病理类型、颈部淋巴结转移情况及¹³¹I治疗剂量与M0组比较,差异有统计学意义;但性别、年龄、肿瘤分期、手术至首次检测ps-Tg时间、TSH水平和TgAb水平的比较,差异无统计学意义。

2.2 ps-Tg预测远处转移的ROC曲线分析结果

ps-Tg预测远处转移的ROC曲线分析结果见图2。ps-Tg水平ROC曲线下面积为0.825,标准误差为0.057,差异有统计学意义(95%CI: 0.713~0.936, $P=0.000$);根据ROC曲线分析结果,以约登指数(灵敏度+特异度-1)为纵坐标、ps-Tg水平

表1 2组DTC患者的临床资料比较

Table 1 Comparison of differentiated thyroid carcinoma patients' basic clinical data between 2 groups

分组 (例数)	性别 (例)		年龄(岁)	病理类型 (例)		手术至首次 检测ps-Tg 的时间 (个月)	T分期 (例)		N分期 (例)		治疗剂量分组 (例)		TSH (IU/mL) $M(P25\sim P75)$	ps-Tg (ng/mL) $M(P25\sim P75)$	TgAb (mIU/L) $M(P25\sim P75)$
	男 性	女 性		滤泡 癌	乳头 状癌		T3	T4	N1a	N1b	低剂 量组	高剂 量组			
M0组 (85)	21	64	45.45±10.92	0	85	3.18±2.52	59	16	71	7	81	4	100.00 (81.80~100.00)	1.95 (0.70~6.98)	0.40 (0.10~1.20)
M1组 (28)	11	17	43.04±14.93	4	24	2.43±0.88	26	12	14	21	20	8	100.00 (84.92~100.00)	95.05 (6.98~278.47)	0.40 (0.10~1.88)
检验值	$\chi^2=2.206$	$t=36.985$	$\chi^2=12.588$	$t=111$	$\chi^2=1.420$	$\chi^2=12.588$	$\chi^2=12.851$	$U=1044.5$	$U=417.5$	$U=1141.5$					
P值	0.138	0.436	0.003	0.127	0.233	0.003	0.002	0.316	0.000	0.746					

注:表中,M0组:未发现转移的患者;M1组:除外颈部及纵隔淋巴结有远处转移的患者;低剂量组:¹³¹I治疗剂量为(3.77±0.41)MBq;高剂量组:¹³¹I治疗剂量为(4.23±0.86)MBq。DTC:分化型甲状腺癌;ps-Tg:预先刺激性甲状腺球蛋白;TSH:促甲状腺激素;TgAb:甲状腺球蛋白抗体。

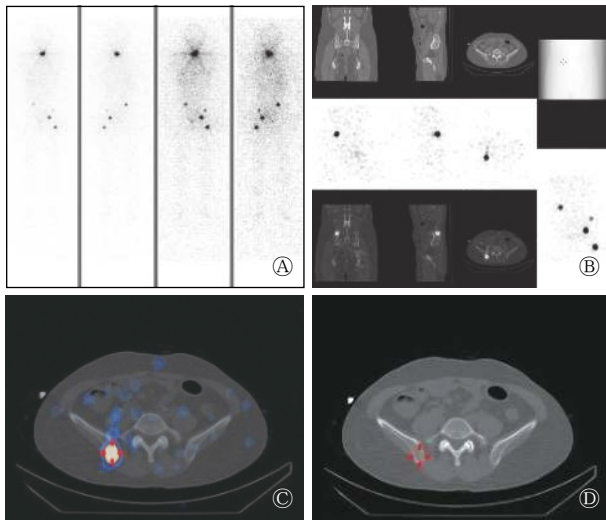


图1 甲状腺乳头状癌患者(女性, 48岁)的¹³¹I Rx-WBS图和SPECT/CT显像图 图中, A: ¹³¹I Rx-WBS图, 提示有甲状腺残留并多处转移灶; B、C: SPECT/CT融合显像图, 右侧坐骨呈异常放射性浓聚灶; D: CT图, 未见明确骨质破坏。

Fig. 1 The ¹³¹I whole body imaging and SPECT/CT imaging of the female patient of 48 years old with thyroid papillary carcinoma

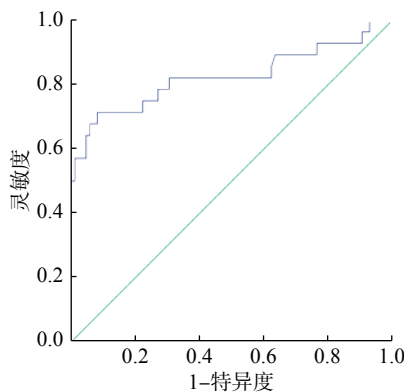


图2 血清预先刺激性甲状腺球蛋白水平预测分化型甲状腺癌发生远处转移的受试者工作特征曲线

Fig. 2 Receiver operating characteristic curve of preoperative stimulated thyroglobulin predicting distant metastasis of differentiated thyroid carcinoma

为横坐标作图, 得到约登指数最大为 0.632, 该点对应的 ps-Tg 水平为 28.80 ng/mL。以 ps-Tg 水平 28.80 ng/mL 为 DCP 值, 对应的灵敏度、特异度和准确率分别为 71.4%、91.8% 和 86.7%。

3 讨论

我国与其他国家的情况类似, DTC 发病率呈增长趋势^[1, 5-6]。尽管 DTC 的预后好, 患者的生存期长, 远处转移的发生率低, 但只要发生远处转移就会显著增加患者的死亡风险^[7], 尽早评估 DTC

患者是否存在潜在的远处转移并筛选预后不良的患者具有重要的临床意义。2015 版 ATA 指南^[3]提出: 无论是术后抑制 Tg 还是刺激 Tg, 都有助于评估甲状腺癌术后疾病的持续状态和甲状腺组织的残留状况, 并预测肿瘤复发的可能。由于受到术后残留病灶的影响, 既往认为 ps-Tg 水平的变化对临床的意义不大, 但近年来一系列研究结果表明, ps-Tg 水平在分析 DTC 患者预后方面有重要价值^[8-13]。本研究通过对 DTC 患者术后的首次 ps-Tg 水平进行分析, 证实了 ps-Tg 水平对预测 DTC 远处转移的价值。

Ps-Tg 指术后未服或停用左旋 T₄ 后 TSH 水平升高 (>30 μIU/mL) 状态下测定的血清 Tg 水平。为尽可能减少干扰, 入组患者均行全甲状腺切除术, 并在 ¹³¹I 治疗前统一行甲状腺及双侧颈部超声检查和 ⁹⁹Tc^mO₄ 甲状腺静态显像, 以判断术后甲状腺残留及颈部淋巴结情况, 对血清 TSH、Tg、TgAb 水平的测定使用统一仪器。但是, 无法完全手术清除的甲状腺组织、颈部小淋巴结、远处转移灶, 患者停药时间及停用甲状腺素片后 TSH 水平不一致等^[14-16] 都是需要关注的影响因素。

本研究将 2 组患者的一般情况进行综合分析, 可知 2 组间性别、年龄、肿瘤分期、手术至首次检测 ps-Tg 的时间、TSH 水平和 TgAb 水平的差异无统计学意义, 但病理类型、颈部淋巴结转移情况和治疗剂量存在差异。由于在进行 ¹³¹I 治疗前曾评估患者情况, 进行肿瘤、淋巴结、远处转移 (TNM) 分期及复发风险分组, 对于复发风险高的患者使用了较大剂量^[5], 故 ¹³¹I 治疗剂量在 2 组间存在差异是可以预见并接受的。Do 等^[16] 曾提出滤泡癌发生骨转移的概率较乳头状癌高, 本研究中 M1 组包含数例滤泡癌患者, 且均发生了骨转移。在接下来的研究中, 可将滤泡癌与乳头状癌进一步对比并分析原因。

本研究结果显示, M1 组的 ps-Tg 水平较 M0 组高且差异有统计学意义, ROC 曲线下面积为 0.825, 这说明 ps-Tg 水平对预测远处转移的准确率较高。分析该曲线, 得到 ps-Tg 预测远处转移的界值点为 28.80 ng/mL, 该值的特异度、灵敏度和准确率均较好。分析本研究中的假阳性病例, 我们认为由于受到现有检查手段的限制, 不排除存在无法观测到的病灶^[17], 仍需对此类型患者持续进行随访, 观察 Tg 水平与影像学变化。对于假阴性病

例,临床上确实存在 Tg 与 TgAb 呈阴性但 Rx-WBS 提示存在远处转移的情况, Park 等^[18]的研究正是针对这个问题,其结果显示 Tg 与 TgAb 阴性、Rx-WBS 阳性的情况可能预示着颈部淋巴结转移有更大概率,但这种显像的机制尚未明确,因此 ps-Tg 低水平伴远处转移的情况应引起重视并进行深入研究。

对既往研究进行回顾,陈鹏等^[19]分析了 106 例 DTC 患者在行首次¹³¹I 治疗前一天测得的 ps-Tg 水平,结果得出预测远处转移的 DCP 为 20.93 ng/mL,预测颈部淋巴结转移的 DCP 为 23.95 ng/mL,并认为刺激性 Tg 水平对预测远处转移有更高的价值。赵腾等^[2]分析了 168 例 DTC 患者在清甲前的首次和末次刺激性 Tg 水平,得到的预测远处转移的 DCP 分别为 12.35 ng/mL 和 24.30 ng/mL,在刺激性 Tg 水平为 24.30 ng/mL 时的特异度和准确率均更高,但此研究未提供术后至测量刺激性 Tg 的时间。李田军等^[7]分析了 231 例 DTC 患者的 ps-Tg 水平,得到预测远处转移的 DCP 为 52.75 μg/L,此研究排除了甲状腺残留与颈部淋巴结有转移的患者,其结果比本研究的 28.80 ng/mL 高。

张桂芝等^[20]研究结果表明,DTC 患者术后 3 个月内进行¹³¹I 治疗可获得更好的疗效;李从心等^[21]研究结果表明,低中危 DTC 患者中血清 Tg 水平阳性者多在术后 4 周转为阴性。本研究中 2 组患者的手术至首次测量血清 ps-Tg 平均时间分别为(3.18±2.52)个月和(2.43±0.88)个月,此时可忽略手术对血清 Tg 水平的影响。由于本研究随访时间短、纳入的病例数少,无法完全排除统计误差的存在。而对 ps-Tg 水平超过机器测定上限的部分病例,未进一步进行稀释后测量,这可能会导致统计界值点偏低。但由于排除了单纯颈部淋巴结转移的影响,ps-Tg 水平对远处转移的预测较客观,得到的界值点有很大的参考价值。

血清 ps-Tg 水平作为现有诊断 DTC 远处转移手段的补充,其水平的升高意味着肿瘤有极大可能存在远处转移。通过对术后¹³¹I 治疗前首次检测的 ps-Tg 水平进行分析,可以尽早判断患者疾病情况,较动态观察 Tg 变化更为便捷。在临床工作中,ps-Tg 水平异常升高时,可优先考虑使用 3.70~5.50 GBq 剂量的¹³¹I 进行清甲治疗,不仅提高了清甲疗效,还能用最小剂量使转移病灶得到更早更有

效的治疗。因此,术后首次检测的 ps-Tg 水平可作为独立且有效的辅助判断 DTC 发生远处转移的指标,应当引起临床工作者的重视。

利益冲突 本研究由署名作者按以下贡献声明独立开展,不涉及任何利益冲突。

作者贡献声明 丁颖负责数据的分析、论文的撰写与修订;李文亮负责研究命题的设计、数据的获取、论文的修订;李强负责研究命题的设计、数据的提供与获取;李德宇、张富强、陈鸿彪负责数据的提供;丁献敏、王丽君、贾建敏负责论文的修订;杨辉负责命题的提出、论文的审阅。

参 考 文 献

- [1] 杨雷,郑荣寿,王宁,等. 2013 年中国甲状腺癌发病与死亡情况[J]. *中华肿瘤杂志*, 2017, 39(11): 862-867. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2017.11.010.
Yang L, Zheng RS, Wang N, et al. Analysis of Incidence and Mortality of Thyroid Cancer in China, 2013[J]. *Chin J Oncol*, 2017, 39(11): 862-867. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2017.11.010.
- [2] 赵腾,梁军,李田军,等. 分化型甲状腺癌¹³¹I 治疗前刺激性 Tg 动态变化与远处转移的关系[J]. *中国医学科学院学报*, 2015, 37(3): 315-319. DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.2015.03.013.
Zhao T, Liang J, Li TJ, et al. Relationship between Variation of Pre-ablation Stimulated Thyroglobulin and Distant Metastasis in Patients with Differentiated Thyroid Cancer[J]. *Acta Acad Med Sin*, 2015, 37(3): 315-319. DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.2015.03.013.
- [3] Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer[J]. *Thyroid*, 2016, 26(1): 1-133. DOI: 10.1089/thy.2015.0020.
- [4] Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. *AJCC cancer staging manual*[M]. 8th ed. New York: Springer, 2017.
- [5] 韩婧,康骅. 甲状腺癌的发病现状及其影响因素[J]. *实用预防医学*, 2018, 25(7): 894-897. DOI: 10.3969/j.issn.1006-3110.2018.07.037.
Han J, Kang H. Prevalence and influencing factors of thyroid cancer[J]. *Pract Prev Med*, 2018, 25(7): 894-897. DOI: 10.3969/j.issn.1006-3110.2018.07.037.
- [6] Lin JD, Hsueh C, Chao TC. Long-Term Follow-Up of the Therapeutic Outcomes for Papillary Thyroid Carcinoma With Distant Metastasis[J]. *Medicine*, 2015, 94(26): e1063. DOI: 10.1097/MD.0000000000001063.
- [7] 李田军,林岩松,梁军,等. ¹³¹I 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2012.

- 03.007.
Li TJ, Lin YS, Liang J, et al. The value of pre-ablation stimulated thyroglobulin in predicting distant metastasis of papillary thyroid cancer[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2012, 32(3): 189-191. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2012.03.007.
- [8] 王宸, 赵腾, 李娇, 等. 分化型甲状腺癌肺转移¹³¹I治疗后早期Tg变化与远期临床转归的关系[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2017, 37(9): 555-558. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.09.007.
- Wang C, Zhao T, Li J, et al. Relationship between the initial change of Tg and outcome in differentiated thyroid carcinoma patients with pulmonary metastases after ¹³¹I treatment[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2017, 37(9): 555-558. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.09.007.
- [9] González C, Aulinas A, Colom C, et al. Thyroglobulin as early prognostic marker to predict remission at 18-24 months in differentiated thyroid carcinoma[J]. *Clin Endocrinol*, 2014, 80(2): 301-306. DOI: 10.1111/cen.12282.
- [10] Piccardo A, Arecco F, Puntoni M, et al. Focus on High-Risk DTC Patients: High Postoperative Serum Thyroglobulin Level Is a Strong Predictor of Disease Persistence and Is Associated to Progression-Free Survival and Overall Survival[J]. *Clin Nucl Med*, 2013, 38(1): 18-24. DOI: 10.1097/RLU.0b013e318266d4d8.
- [11] Toubeau M, Touzery C, Arveux P, et al. Predictive value for disease progression of serum thyroglobulin levels measured in the postoperative period and after ¹³¹I ablation therapy in patients with differentiated thyroid cancer[J]. *J Nucl Med*, 2004, 45(6): 988-994.
- [12] 林岩松, 李娇. 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¹³¹I治疗新进展[J]. *中国癌症杂志*, 2016, 26(1): 1-12. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2016.01.001.
- Lin YS, Li J. 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[J]. *China Oncol*, 2016, 26(1): 1-12. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2016.01.001.
- [13] 周琼, 陈森良, 罗森, 等. 血清Tg和TgAb水平监测在分化型甲状腺癌患者¹³¹I清甲治疗中的临床意义[J/OL]. *中国医学前沿杂志: 电子版*, 2017, 9(9): 105-108[2018-11-14]. http://mall.cnki.net/onlineview/MagaView.aspx?fn=yxqy201709*1. DOI: 10.12037/YXQY.2017.09-25.
- Zhou Q, Chen SL, Luo M, et al. Clinical significance of the levels of serum Tg and TgAb in the ¹³¹I ablation therapy for patients with differentiated thyroid cancer[J/OL]. *Chin J Front Med Sci: Electron Version*, 2017, 9(9): 105-108[2018-11-14]. http://mall.cnki.net/onlineview/MagaView.aspx?fn=yxqy201709*1. DOI: 10.12037/YXQY.2017.09-25.
- [14] Dufour DR. Thyroglobulin Antibodies-Failing the Test[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(5): 1276-1278. DOI: 10.1210/jc.2011-0681.
- [15] 赵腾, 梁军, 林岩松. ¹³¹I治疗前刺激性Tg在分化型甲状腺癌风险评估及治疗决策中的意义[J]. *国际放射医学核医学杂志*, 2015, 39(1): 61-66. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2015.01.013.
- Zhao T, Liang J, Lin YS. The role of preablative stimulated thyroglobulin in guiding risk estimation and therapeutic decisions of differentiated thyroid carcinoma[J]. *Int J Radiat Med Nucl Med*, 2015, 39(1): 61-66. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2015.01.013.
- [16] Do MY, Rhee Y, Kim DJ, et al. Clinical Features of Bone Metastases Resulting from Thyroid Cancer: A Review of 28 Patients over a 20-year Period[J]. *Endocr J*, 2005, 52(6): 701-707. DOI: 10.1507/endocrj.52.701.
- [17] 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. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2015.07.001.
- Lin YS, Zhang B, Liang ZY, et al. Consensus on diagnosis and treatment of recurrent and metastasis differentiated thyroid carcinoma[J]. *China Oncol*, 2015, 25(7): 481-496. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2015.07.001.
- [18] Park EK, Chung JK, Lim IH, et al. Recurrent/metastatic thyroid carcinomas false negative for serum thyroglobulin but positive by posttherapy I-131 whole body scans[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2009, 36(2): 172-179. DOI: 10.1007/s00259-008-0912-0.
- [19] 陈鹏, 宋长祥, 陆武, 等. 首次¹³¹I治疗前刺激性甲状腺球蛋白在预测颈部及远处转移性分化型甲状腺癌的意义[J]. *中国癌症杂志*, 2017, 27(12): 953-958. DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2017.12.006.
- Chen P, Song CX, Lu W, et al. The significance of stimulated thyroglobulin in predicting neck and distant metastasis in postoperative patients with differentiated thyroid carcinoma before the first ¹³¹I ablation therapy[J]. *China Oncol*, 2017, 27(12): 953-958. DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2017.12.006.
- [20] 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[J]. *中华核医学杂志*, 2010, 30(4): 259-263. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9780.2010.04.011.
- Zhang GZ, Tan J, Liu XH, et al. Influential factors on the effectiveness of ¹³¹I treatment on post-surgical differentiated thyroid cancer patients[J]. *Chin J Nucl Med*, 2010, 30(4): 259-263. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9780.2010.04.011.
- [21] 李从心, 侯敏, 任超, 等. 中低危分化型甲状腺癌经¹³¹I治疗后短期Tg转阴情况的动态监测[J]. *中国医学科学院学报*, 2016, 38(3): 351-355. DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.2016.03.020.
- Li CX, Hou M, Ren C, et al. Serial Thyroglobulin Variation Trend Shortly after Radioiodine Therapy in Poorly to Moderately Differentiated Recurrent Thyroid Cancer[J]. *Acta Acad Med Sin*, 2016, 38(3): 351-355. DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.2016.03.020.