

## · 述评 ·

# 《甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南(第二版)》: 凝聚共识、规范诊治

李玉姝<sup>1,2</sup> 单忠艳<sup>1</sup> 滕卫平<sup>2</sup>

<sup>1</sup>中国医科大学附属第一医院内分泌与代谢病科, 沈阳 110001; <sup>2</sup>中国医科大学内分泌研究所, 沈阳 110001

通信作者: 单忠艳, Email: cmushanzhongyan@163.com

**Guidelines for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer (Second Edition): condensed consensus, specified diagnosis and treatment** Li Yushu<sup>1,2</sup>, Shan Zhongyan<sup>1</sup>, Teng Weiping<sup>2</sup>. <sup>1</sup>Department of Endocrinology and Metabolism, the First Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China; <sup>2</sup>Institute of Endocrinology, China Medical University, Shenyang 110001, China

Corresponding author: Shan Zhongyan, Email: cmushanzhongyan@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20230312-03034

甲状腺结节是常见病,在中国成年人中,超声发现直径 0.5 cm 以上甲状腺结节的患病率达到 20.43%<sup>[1]</sup>,其中 8%~16% 为恶性肿瘤。分化型甲状腺癌(differentiated thyroid cancer, DTC)是最常见的甲状腺恶性肿瘤。近年我国甲状腺癌发病率显著增加,尽管 DTC 恶性度较低,但仍然威胁患者的生命健康及生活质量,且由于其死亡率低、生存期长的特点,更需要进行规范化诊断评估、治疗及随访,以提高患者的生命质量和生存期。中国首部《甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南》(以下简称《指南》)于 2012 年出版<sup>[2]</sup>,对规范我国甲状腺结节和 DTC 临床诊治做出了重要贡献。2021—2022 年启动并开展了《指南》的修订。

## 1 多学科联合修订的《指南》

近年甲状腺结节与甲状腺癌领域进展迅速,国内外陆续修订或发布相关指南,为保持《指南》的先进性和指导性,决定修订《指南》,修订单位由原来的 4 家增至 7 家。第二版《指南》由来自内分泌科、外科、影像科、病理科、核医学等领域的权威专家联合编撰,内容经过多轮讨论达成共识,充分体现了甲状腺结节和甲状腺癌规范化诊治的多学科协作模式。

第二版《指南》在第一版基础上结合国内外最新循证证据,借鉴美国甲状腺学会(American Thyroid Association, ATA)指南撰写模式,内容包括甲状腺结节的评估和良性结节的处理, DTC 的术前诊断、治疗、疗效评估、随访和复发转移的处理等,顺

序符合临床诊治路径。逐层列出临床关键问题,进行解释,形成推荐。《指南》按照国际公认的 GRADE 证据分级标准给出了明确的推荐/证据质量分级,推荐意见的制定过程科学化、体系化。与第一版《指南》和国际指南相比,第二版《指南》纳入了国内外最新循证证据,并补充了大量中国研究。因此,新版指南更具科学性、系统性,将对临床工作发挥更大的指导作用。

## 2 甲状腺结节的筛查应限于高风险人群

甲状腺结节非常常见,在高分辨率超声检查中,检出率可高达 20%~76%<sup>[3]</sup>,通过超声影像表现及细针穿刺抽吸活检(fine needle aspiration biopsy, FNAB)比较容易诊断甲状腺癌。然而,在没有症状和体征的普通成人中筛查甲状腺癌没有明确获益的证据。相反,国内外越来越关注甲状腺癌的过度治疗问题。多部国际指南均不推荐在无症状和体征的成人中筛查甲状腺癌<sup>[4-5]</sup>。本指南亦不建议在非高危的普通人群中进行超声筛查甲状腺结节。仅推荐在下述高风险人群需要筛查甲状腺癌:童年时期头颈部放射线暴露、全身放射治疗史、一级亲属甲状腺癌家族史以及有甲状腺癌相关的遗传综合征家族史或个人史。对于超声发现的直径 < 1.0 cm 的甲状腺结节,应严格把握 FNAB 适应证。

## 3 甲状腺结节超声分类的中国标准及分子标志物在诊断中的作用

超声是所有已知或怀疑的甲状腺结节患者的首选检查,并且在恶性或怀疑恶性结节时必须进行

颈部淋巴结的超声检查。甲状腺影像报告和数据系统 (thyroid imaging, reporting and data system, TIRADS) 用于甲状腺结节危险性分类, 便于临床医师解读超声报告。尽管各国存在多种报告系统, 其中关键评估指标基本相同<sup>[6-9]</sup>。中国版的 TIRADS (Chinese TIRADS, C-TIRADS) 简单易行, 较适用于中国人群, 且经过了 2 年的实际运行, 证明了其临床价值<sup>[10]</sup>。本指南在 2020 版 C-TIRADS 基础上稍作更新<sup>[7]</sup>: 增加纯囊性和海绵样的良性预示作用, 强调了实性低回声的恶性风险。结节良性特征包括: 纯囊性、海绵样和伴有“彗星尾征”伪像的点状强回声 (-1 分)。结节可疑恶性特征包括: 垂直位、实性 (低回声或低回声为主时)、极低回声、点状强回声 (可疑微钙化时)、边缘模糊/不规则或甲状腺外侵犯 (各计+1 分)。总分 1 以下时恶性风险低于 2%, C-TIRADS 4A 为 1 分, 恶性风险 2% ~ 10%, C-TIRADS 4B、4C、5 类恶性风险逐渐增加, 5 类的恶性风险大于 90%, 6 类是活检证实的恶性结节。根据超声分类和结节大小, 也包括动态变化, 确定是否进行活检鉴别结节良恶性, 对于直径 1 cm 以下的 4B~5 类结节实施 FNAB 提出限制条件, 以避免过度治疗。

非手术条件下明确诊断甲状腺结节性质的方法主要有 FNAB 和组织学粗针活检, 仍首选 FNAB, 粗针活检作为补充, 但两者均无法区分甲状腺滤泡性腺瘤和腺癌。本指南推荐采用 2017 年版甲状腺细胞病理学 Bethesda 报告系统作为甲状腺 FNAB 细胞病理学的诊断分类<sup>[11-12]</sup>。穿刺活检也是可疑转移征象淋巴结的诊断方法, 细针穿刺物洗脱液甲状腺球蛋白检测可作为辅助手段, 但尚未建立其鉴别切点值。

分子诊断在协助细胞学提高甲状腺结节良恶性判定, 以及对恶性甲状腺结节的危险分层方面具有一定意义。*BRAF*<sup>V600E</sup> 突变与乳头状甲状腺癌 (papillary thyroid cancer, PTC) 高度相关, 一项研究提示 *BRAF*<sup>V600E</sup> 突变诊断 PTC 的特异度为 100%, 敏感度为 69%<sup>[13]</sup>。穿刺标本检测 *BRAF*<sup>V600E</sup> 突变, 在国内已经广泛开展, 辅助恶性结节的诊断, 特别是当 *BRAF* 突变合并端粒酶逆转录酶 (telomerase reverse transcriptase, TERT)、编码磷脂酰肌醇-3-激酶 p110 $\alpha$  催化亚基 (*PIK3CA*)、蛋白激酶 B (*Akt1*)、肿瘤蛋白 p53 (*TP53*) 等基因突变提示预后不良。但应注意, 目前 *BRAF*<sup>V600E</sup> 突变检测仍存在一定的假阴性, 且由于敏感性不足, 突变阴性并不能除外恶性。多基因检测有利于提高诊断敏感性, ThyroSeq V3 和

Afirma 基因分类器包含了上百种分子标记物, 后者主要基于穿刺样本的 RNA 检测, 对于 III 类和 IV 类结节的阴性预测率分别为 61% 和 53%, 用于良性判定, 可使约 50% 的患者避免不必要的手术。

#### 4 规范的手术是 DTC 的标准治疗

DTC 的治疗方法主要包括: 手术治疗、术后<sup>131</sup>I 治疗和促甲状腺激素 (thyroid stimulating hormone, TSH) 抑制治疗, 晚期肿瘤可能需靶向治疗、化疗、放疗等其他疗法。手术治疗直接影响后续治疗和随访, 与预后密切相关。DTC 的标准腺体手术术式包括甲状腺腺叶 (加峡部) 切除或全/近全甲状腺切除术。甲状腺全/近全切除术曾一度是国外指南推荐的标准术式, 但认识到 DTC 肿瘤生物特性温和、进展慢、微小癌占比高的特点, 《指南》第一版领先于 ATA 指南, 首次提出在腺叶切除和全/近全切除之间进行权衡利弊的分析和个体化推荐。第二版《指南》进一步细化了对腺体切除范围的推荐, 对每个患者应综合考虑年龄、性别、肿瘤大小、临床分期、复发高危因素、患者状态和患者意愿等多种因素进行个体化选择。本《指南》推荐采用 2017 年美国癌症联合委员会原发灶-淋巴结-远处转移 (tumor node metastasis, TNM) 第八版更新的颈部淋巴结分区<sup>[14]</sup>, 由于中央区淋巴结转移率高、再次手术难度及风险大, 仍然建议至少行病灶同侧中央区淋巴结清扫术。此外, 随着甲状腺癌发病率的增加, 外科手术量增大, 发生手术副损伤的患者绝对数量可能会增加, 因此进一步强调了如何防治喉返神经损伤、甲状旁腺功能减退等手术并发症, 推荐术中神经监测、纳米碳负显影等新技术的应用。

#### 5 DTC 术后的病理分型、TNM 分期和复发风险分层

DTC 包括 PTC、滤泡状甲状腺癌、嗜酸细胞癌和分化型高级别甲状腺癌, PTC 最为常见, 占 65% ~ 93%。尽管都属于 DTC, 不同病理亚型侵袭性也不同, 精确分类为后续制定治疗方案以及评估预后等提供重要参考依据, 因此第二版《指南》新增各病理亚型的诊断要点、分子改变和侵袭预后, 依据是 2022 版世界卫生组织甲状腺肿瘤分型<sup>[15]</sup>。PTC 的高细胞型、鞋钉型和柱状细胞型为侵袭性 PTC, 具有中等复发风险, 弥漫硬化型和实性型也可具有侵袭性临床病程<sup>[15]</sup>。

本指南使用更新的第八版美国癌症联合委员会甲状腺癌 TNM 分期系统<sup>[14]</sup>进行 DTC 的术后分期, 并基于 2015 年 ATA 初始复发风险分层简化进行 DTC 复发风险分层, 暨低危、中危和高危 3 层, 它

们对应的预估复发风险分别为  $\leq 5\%$ 、 $5\% \sim 20\%$  和  $> 20\%$ <sup>[4]</sup>。DTC 的术后分期和复发风险分层有助于预测患者的预后,指导个体化治疗和随访。该分层中也引入了分子标志物,病灶携带某些高危突变组合,如 *BRAF*<sup>V600E</sup>/*RAS* 变异合并 *TERT* 或 *TP53* 变异、*RAS* 变异合并 *EIF1AX* 变异提示复发高危,但值得注意的是,单纯 *BRAF*<sup>V600E</sup> 或 *RAS* 变异并不预示复发高风险。

## 6 合理选择 DTC 全/近全切除术后的<sup>131</sup>I 治疗

<sup>131</sup>I 治疗是 DTC 全/近全切除术后综合治疗的主要措施之一,包括清除甲状腺瘤术后的残余甲状腺组织(简称清甲治疗)、辅助治疗和清灶治疗 3 个层次,3 种治疗目的不同,并非递进关系。清甲治疗是为了清除残留的甲状腺组织,并通过治疗后<sup>131</sup>I 全身显像(posttreatment whole-body scan, RxWBS)进行术后再分期,并提高血清甲状腺球蛋白(thyroglobulin, Tg)测定和诊断剂量<sup>131</sup>I 全身显像(diagnostic <sup>131</sup>I whole-body scans, DxWBS)监测疾病复发和转移的敏感性。推荐对复发危险分层为中危、高危(未达到需辅助治疗程度)的患者进行清甲治疗,结合近年的研究证据,对于低危患者的推荐则趋于保守。辅助治疗的目的是清除影像学无法证实但可能存在的转移或残留微小病灶;对于已证实的而未能切除的局部或远处 DTC 转移灶则给予清灶治疗,提高患者无病生存期和总生存期。<sup>131</sup>I 治疗前需停用左甲状腺素(L-thyroxine, L-T4)使 TSH 升高至 30 mU/L 以上,若停药 2~4 周仍未达标或合并严重的基础性疾病,停药 L-T4 可能加重基础疾病者,可使用重组人 TSH 辅助<sup>131</sup>I 治疗。妊娠期和哺乳期妇女、计划 6 个月内妊娠者、手术切口未完全愈合者禁忌行<sup>131</sup>I 治疗,哺乳期 DTC 患者应在<sup>131</sup>I 治疗前 6 周停止母乳喂养。

## 7 个体化设立 DTC 术后的 TSH 抑制治疗目标

TSH 抑制治疗最佳目标值尚无一致意见。最近的研究表明,在复发风险低危患者中,将 TSH 抑制到较低水平(即血清 TSH  $< 0.1$  mU/L)并未获益<sup>[16]</sup>,但回顾性研究仍显示对高危患者有很强的生存获益。长期抑制 TSH 引起的亚临床甲状腺毒症带来很多不良反应,如心血管疾病、心房颤动、骨质疏松和骨折等,尤其对于老年患者和绝经后妇女。2012 版中国《指南》率先提出依据双风险确定 TSH 抑制目标。2015 年 ATA 指南也更新了 TSH 抑制治疗目标,即根据 DTC 的初始复发风险、抑制治疗不良反应风险和患者治疗转归,设立 TSH 抑制治疗的目标<sup>[4]</sup>。第二版《指南》参考 ATA 指南,建议:复发

风险低危和中危患者,如果随访期疗效满意,将血清 TSH 水平控制到 0.5~2.0 mU/L 即可,但对于随访期疗效满意的初始复发风险高危者,建议轻度抑制 TSH 水平在 0.1~0.5 mU/L。轻度 TSH 抑制也推荐用于生化疗效不佳的患者。对于有残留复发或转移病兆的结构性疗效不佳的 DTC 患者,推荐抑制 TSH 在 0.1 mU/L 以下,年轻、绝经前或发生心血管并发症风险低的生化疗效不佳的 DTC 患者也可抑制到该目标。对于长期将 TSH 抑制于较低水平者,应接受心脏方面的评估和骨矿化状态的监测,酌情给予相应的预防或治疗。

## 8 DTC 复发和转移的治疗策略

DTC 的复发或转移约 95% 发生在颈部<sup>[17]</sup>,淋巴结转移占 74%<sup>[18]</sup>,发生远处转移的患者有 5%~21%,最常见的部位是肺部,其次是骨骼<sup>[19-20]</sup>。复发或转移性疾病的治疗原则是:若能通过手术治愈者首选手术治疗,病灶可以摄碘者进行<sup>131</sup>I 治疗,对于肿瘤无进展或进展较慢、无症状、无重要区域如中枢神经系统等受累者也可继续 TSH 抑制治疗,新型靶向药物治疗、外照射治疗等用于疾病迅速进展的放射性碘难治性 DTC (radioiodine-refractory DTC, RR-DTC) 患者<sup>[21]</sup>。

对于颈部复发、局部转移的病灶:若体积较大、侵袭性的复发淋巴结应进行手术治疗;对术后 DxWBS 提示病灶具有良好<sup>131</sup>I 摄取功能的体积较小的淋巴结或局部复发病灶可行<sup>131</sup>I 治疗;对体积较小、惰性的复发淋巴结可考虑进行主动监测及 TSH 抑制治疗。DTC 弥漫性微小肺转移灶<sup>131</sup>I 治疗可获得较高的完全缓解率,对于单发的较大肺转移灶,可优先考虑手术治疗。对术后复发或转移的单个或几个病灶且具有较高手术风险的患者,局部应用热消融、乙醇消融、外照射、粒子植入治疗等可能会起到延缓疾病进展的作用,但不作为手术的标准替代方案<sup>[22-24]</sup>。对于晚期迅速进展的 RR-DTC 患者,多种新型靶向药物酪氨酸激酶抑制剂在临床试验中观察到一定疗效,延长了患者生存期。颈部外照射治疗和细胞毒性化疗不是 DTC 治疗的常规方法。

## 9 联合应用血清 Tg、甲状腺球蛋白抗体 (thyroglobulin antibody, TgAb) 检测和影像学检查评估 DTC 的疗效反应

DTC 患者手术和<sup>131</sup>I 治疗后应进行治疗反应评估,结合血清学 Tg、TgAb 的变化及其趋势与颈部超声、DxWBS、CT、磁共振成像(MRI)、全身骨显像及正电子发射断层显像(PET)/CT 等影像学结果实时、动态评估 DTC 病灶持续存在或复发风险。血清

Tg 水平是反映体内甲状腺组织负荷量的特异性指标,可用于 DTC 术后肿瘤有无残留或复发的评估,其变化往往较影像学结构病变更早、更敏感<sup>[25]</sup>。但是,Tg 水平受残留正常甲状腺组织、TSH 抑制程度的影响。抗 TgAb 阳性会干扰免疫法测定的血清 Tg 值,使 Tg 下降甚至假阴性<sup>[26]</sup>,因此监测 Tg 时应同时测定 TgAb。甲状腺全切手术及<sup>131</sup>I 治疗后 TgAb 升高同样具有临床意义。通过 Tg 和 TgAb 的血清学变化和影像学表现,在 DTC 患者随访中持续进行疗效评估。评估结果包括:疗效满意(无肿瘤残存)、疗效不确切、生化疗效不佳和结构性疗效不佳。甲状腺是否全切或腺叶切除、是否接受过<sup>131</sup>I 治疗、TSH 处于抑制状态还是停用 L-T4 后的刺激状态以及 TgAb 是否阳性,评估疗效反应的 Tg 切点值不同。DTC 患者全甲状腺切除和清甲后,如果 TgAb 阴性,刺激性 Tg<1 ng/ml,抑制性 Tg<0.2 ng/ml,没有临床和影像学可疑病兆则提示为无病生存。对超声发现的可疑颈部淋巴结进行穿刺活检洗脱液 Tg 水平测定是辅助评估 DTC 淋巴结转移的重要补充手段<sup>[27-28]</sup>。

## 10 甲状腺微小乳头状癌(papillary thyroid microcarcinoma, PTMC)的其他初始治疗方法

是否所有确诊的 PTMC 都需要立刻进行手术治疗?基于 PTMC 的惰性生物学行为,Ito 等<sup>[29]</sup>从 1993 年开始对一些低危 PTMC 进行主动监测(active surveillance,AS),在观察了 10 年的 PTMC 患者中,无死亡病例,仅 3.8% 的患者出现新发淋巴结转移,8% 肿瘤增长 $\geq 0.3$  cm,7%~16% 需要延期手术但是预后良好,年轻患者疾病进展风险相对高,70 岁以上仅有 3.6% 疾病进展<sup>[30]</sup>。低危患者是指:无局部侵袭、无颈部淋巴结转移、穿刺未见恶性度高的 PTC 亚型。2015 年 ATA 指南指出,对于组织学亚型属于极低风险的 PTMC 患者可以实施 AS 疗法<sup>[4]</sup>。ATA 指南不建议对 1 cm 以下结节行 FNAB,即使超声提示高风险结节,因此实际上是对部分微小癌患者进行观察。但是目前缺乏对 AS 和立即手术进行比较的大样本随机对照研究,报告的 AS 病例依然尚少,AS 的适应证、超声随访的频度、血清 TSH 的控制目标、血清 Tg 的监测作用、延期手术的指征等都需要进一步研究。

超声引导的热消融(包括射频、微波和激光)也尝试用于 PTMC 的初始治疗。在一些经严格选择的低危 PTMC 中,热消融可以使肿瘤体积缩小甚至消失<sup>[31]</sup>,但癌灶能否完全消除尚不确定。与 AS 疗法相同,缺乏热消融治疗与手术对比的随机对照

前瞻性队列研究,热消融治疗 PTMC 的长期有效性和安全性仍需临床证据,因此不推荐将热消融作为 PTMC 的常规治疗手段,国内有滥用热消融治疗的趋势,亟需规范热消融治疗的适应证。对于不能耐受手术或知道手术切除是治疗 PTMC 的首选治疗手段依然拒绝手术且不同意 AS 的低风险 PTMC 患者,热消融是一种潜在的微创治疗选择<sup>[32-36]</sup>。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Li Y, Teng D, Ba J, et al. Efficacy and safety of long-term universal salt iodization on thyroid disorders: epidemiological evidence from 31 provinces of mainland China [J]. *Thyroid*, 2020, 30(4): 568-579. DOI: 10.1089/thy.2019.0067.
- [2] 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, 等. 甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2012, 28(10): 779-797. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2012.10.002.
- [3] Durante C, Grani G, Lamartina L, et al. The diagnosis and management of thyroid nodules: a review [J]. *JAMA*, 2018, 319(9): 914-924. DOI: 10.1001/jama.2018.0898.
- [4] 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.
- [5] Lin JS, Bowles EJA, Williams SB, et al. Screening for thyroid cancer: updated evidence report and systematic review for the US preventive services task force [J]. *JAMA*, 2017, 317(18): 1888-1903. DOI: 10.1001/jama.2017.0562.
- [6] Lee JY, Baek JH, Ha EJ, et al. Korean Society of Thyroid Radiology (KSThR) and Korean Society of Radiology. 2020 Imaging Guidelines for Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: Korean Society of Thyroid Radiology [J]. *Korean J Radiol*, 2021, 22(5): 840-860. DOI: 10.3348/kjr.2020.0578.
- [7] 中华医学会超声医学分会浅表器官和血管学组, 中国甲状腺与乳腺超声人工智能联盟. 2020 甲状腺结节超声恶性危险分层中国指南: C-TIRADS [J]. *中华超声影像学杂志*, 2021, 30(3): 185-200. DOI: 10.3760/cma.j.cn131148-20210205-00092.
- [8] Leenhardt L, Erdogan MF, Hegedus L, et al. 2013 European thyroid association guidelines for cervical ultrasound scan and ultrasound-guided techniques in the postoperative management of patients with thyroid cancer [J]. *Eur Thyroid J*, 2013, 2(3): 147-159. DOI: 10.1159/000354537.
- [9] Kwak JY, Han KH, Yoon JH, et al. Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk [J]. *Radiology*, 2011, 260(3): 892-899. DOI: 10.1148/radiol.11110206.
- [10] Hu Y, Xu S, Zhan W. Diagnostic performance of C-TIRADS in malignancy risk stratification of thyroid nodules: a systematic review and meta-analysis [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*,

- 2022, 13: 938961. DOI: 10. 3389/fendo.
- [11] Ito Y, Amino N, Yokozawa T, et al. Ultrasonographic evaluation of thyroid nodules in 900 patients; comparison among ultrasonographic, cytological, and histological findings [J]. *Thyroid*, 2007, 17(12): 1269-1276. DOI: 10. 1089/thy. 2007. 0014.
- [12] Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology [J]. *Thyroid*, 2017, 27(11): 1341-1346. DOI: 10. 1089/thy. 2017. 0500.
- [13] Fnais N, Soobiah C, Al-Qahtani K, et al. Diagnostic value of fine needle aspiration BRAF(V600E) mutation analysis in papillary thyroid cancer; a systematic review and meta-analysis [J]. *Hum Pathol*, 2015, 46(10): 1443-1454. DOI: 10. 1016/j. humpath.
- [14] Amin MB, Edge SB, Greene FL. AJCC cancer staging manual, eighth Edition [M]. New York: Springer, 2017.
- [15] Baloch ZW, Asa SL, Barletta JA, et al. Overview of the 2022 WHO classification of thyroid neoplasms [J]. *Endocr Pathol*, 2022, 33(1): 27-63. DOI: 10. 1007/s12022-022-09707-3.
- [16] Park S, Kim WG, Han M, et al. Thyrotropin suppressive therapy for low-risk small thyroid cancer; a propensity score-matched cohort study [J]. *Thyroid*, 2017, 27(9): 1164-1170. DOI: 10. 1089/thy. 2017. 0177.
- [17] Scharpf J, Tuttle M, Wong R, et al. Comprehensive management of recurrent thyroid cancer; An American Head and Neck Society consensus statement; AHNS consensus statement [J]. *Head Neck*, 2016, 38(12): 1862-1869. DOI: 10. 1002/hed. 24513.
- [18] Tufano RP, Clayman G, Heller KS, et al; American Thyroid Association Surgical Affairs Committee Writing Task Force. Management of recurrent/persistent nodal disease in patients with differentiated thyroid cancer; a critical review of the risks and benefits of surgical intervention versus active surveillance [J]. *Thyroid*, 2015, 25(1): 15-27. DOI: 10. 1089/thy. 2014. 0098.
- [19] Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer [J]. *Am J Med*, 1994, 97(5): 418-428. DOI: 10. 1016/0002-9343(94)90321-2.
- [20] Ruegemer JJ, Hay ID, Bergstralh EJ, et al. Distant metastases in differentiated thyroid carcinoma; a multivariate analysis of prognostic variables [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1988, 67(3): 501-508. DOI: 10. 1210/jcem-67-3-501.
- [21] 张浩, 孙威, 田文. 分化型甲状腺癌基础研究热点及未来方向 [J]. *中国实用外科杂志*, 2021, 41(1): 76-79. DOI: 10. 19538/j. cips. issn1005-2208. 2021. 01. 13.
- [22] Eustatia-Rutten CF, Romijn JA, Guijt MJ, et al. Outcome of palliative embolization of bone metastases in differentiated thyroid carcinoma [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(7): 3184-3189. DOI: 10. 1210/jc. 2003-030231.
- [23] Suh CH, Baek JH, Choi YJ, et al. Efficacy and safety of radiofrequency and ethanol ablation for treating locally recurrent thyroid cancer; a systematic review and meta-analysis [J]. *Thyroid*, 2016, 26(3): 420-428. DOI: 10. 1089/thy. 2015. 0545.
- [24] Zhao Q, Tian G, Kong D, et al. Meta-analysis of radiofrequency ablation for treating the local recurrence of thyroid cancers [J]. *J Endocrinol Invest*, 2016, 39(8): 909-916. DOI: 10. 1007/s40618-016-0450-8.
- [25] d'Herbomez M, Lion G, Béron A, et al. [Advances in thyroglobulin assays and their impact on the management of differentiated thyroid cancers] [J]. *Ann Biol Clin (Paris)*, 2016, 74(1): 21-27. DOI: 10. 1684/abc. 2015. 1106.
- [26] Loh TP, Chong HW, Kao SL. Thyroglobulin and thyroglobulin autoantibodies; interpret with care [J]. *Endocrine*, 2014, 46(2): 360-361. DOI: 10. 1007/s12020-013-0103-z.
- [27] Chambon G, Aloviseti C, Idoux-Louche C, et al. The use of pre-operative routine measurement of basal serum thyrocalcitonin in candidates for thyroidectomy due to nodular thyroid disorders; results from 2733 consecutive patients [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(1): 75-81. DOI: 10. 1210/jc. 2010-0162.
- [28] Grant EG, Tessler FN, Hoang JK, et al. Thyroid Ultrasound Reporting Lexicon; White Paper of the ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TIRADS) Committee [J]. *J Am Coll Radiol*, 2015, 12(12 Pt A): 1272-1279. DOI: 10. 1016/j. jacr. 2015. 07. 011.
- [29] Ito Y, Miyauchi A, Inoue H, et al. An observational trial for papillary thyroid microcarcinoma in Japanese patients [J]. *World J Surg*, 2010, 34(1): 28-35. DOI: 10. 1007/s00268-009-0303-0.
- [30] Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, et al. Patient age is significantly related to the progression of papillary microcarcinoma of the thyroid under observation [J]. *Thyroid*, 2014, 24(1): 27-34. DOI: 10. 1089/thy. 2013. 0367.
- [31] Bernardi S, Palermo A, Grasso RF, et al. Current status and challenges of US-guided radiofrequency ablation of thyroid nodules in the long term; a systematic review [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(11): 2746. DOI: 10. 3390/cancers13112746.
- [32] 中国医师协会超声医师分会. 甲状腺微小乳头状癌热消融诊疗指征专家共识 [J]. *中华医学超声杂志 (电子版)*, 2019, 16(8): 571-574. DOI: 10. 3877/cma. j. issn. 1672-6448. 2019. 08. 004.
- [33] 中国医师协会甲状腺肿瘤消融治疗技术专家组, 中国抗癌协会甲状腺癌专业委员会, 中国医师协会介入医师分会超声介入专业委员会, 等. 甲状腺良性结节、微小癌及颈部转移性淋巴结热消融治疗专家共识 (2018 版) [J]. *中国肿瘤*, 2018, 27(10): 768-773. DOI: 10. 11735/j. issn. 1004-0242. 2018. 10. A006.
- [34] Kim JH, Baek JH, Lim HK, et al. 2017 Thyroid Radiofrequency Ablation Guideline; Korean Society of Thyroid Radiology [J]. *Korean J Radiol*, 2018, 19(4): 632-655. DOI: 10. 3348/kjr. 2018. 19. 4. 632.
- [35] Orloff LA, Noel JE, Stack BC, Jr, et al. Radiofrequency ablation and related ultrasound-guided ablation technologies for treatment of benign and malignant thyroid disease; An international multidisciplinary consensus statement of the American Head and Neck Society Endocrine Surgery Section with the Asia Pacific Society of Thyroid Surgery, Associazione Medici Endocrinologi, British Association of Endocrine and Thyroid Surgeons, European Thyroid Association, Italian Society of Endocrine Surgery Units, Korean Society of Thyroid Radiology, Latin American Thyroid Society, and Thyroid Nodules Therapies Association [J]. *Head Neck*, 2022, 44(3): 633-660. DOI: 10. 1002/hed. 26960.
- [36] Mauri G, Hegedüs L, Bandula S, et al. European Thyroid Association and Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe 2021 Clinical Practice Guideline for the Use of Minimally Invasive Treatments in Malignant Thyroid Lesions [J]. *Eur Thyroid J*, 2021, 10(3): 185-197. DOI: 10. 1159/000516469.

(收稿日期: 2023-03-12)