

· 指南与共识 ·

甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南 (第二版)

中华医学会内分泌学分会

中华医学会外科学分会甲状腺及代谢外科学组

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

中国抗癌协会甲状腺癌专业委员会

中国医师协会外科医师分会甲状腺外科医师委员会

中华医学会超声医学分会

通信作者:滕卫平[中国医科大学附属第一医院内分泌与代谢病科、内分泌研究所、国家卫生健康委员会甲状腺疾病诊治重点实验室(共建),沈阳 110001], Email: twp@vip.163.com

本共识由《中华内分泌代谢杂志》和《国际内分泌代谢杂志》于 2023 年 3 月同步发表

【摘要】 中国《甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南》(第二版)是在第一版(2012 年版)的基础上进行的修订。参与第二版指南修订的国家级学会由 4 个增加为 7 个,内分泌科、甲状腺外科、肿瘤科、核医学科、超声医学科和病理科专家都参与了本指南的编撰,增加了指南的权威性。指南采用最佳的临床证据并综合专家意见给出了 117 条推荐,内容全面而系统。明确了甲状腺结节的筛查人群,增加了超声鉴别甲状腺结节良恶性的中国标准,提出了超声引导下的细针抽吸活检和粗针活检的适应证,对分化型甲状腺癌术前评估、术式、术后分期、随访、¹³¹I 治疗、促甲状腺激素抑制治疗、靶向药物治疗以及新兴的治疗方法给予了比较全面和客观的修订。第二版指南将为进一步指导和规范甲状腺结节和甲状腺癌的诊断治疗发挥积极的推动作用。

【关键词】 甲状腺结节;分化型甲状腺癌;诊治指南

DOI:10.3760/cma.j.cn311282-20221023-00589

Guidelines for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer (Second Edition) Chinese Society of Endocrinology; Thyroid and Metabolism Surgery Group of the Chinese Society of Surgery; China Anti-Cancer Association, Chinese Association of Head and Neck Oncology; Chinese Society of Nuclear Medicine; China Anti-Cancer Association, Chinese Association of Thyroid Oncology; Chinese Thyroid Association, Chinese Collage of Surgeons, Chinese Medical Doctor Association; Chinese Society of Ultrasound in Medicine

【Summary】 The Chinese guidelines for the diagnosis and management of thyroid nodules and differentiated thyroid cancer(Second edition) were revised on the basis of the 2012 edition. The number of national societies involved in the revision increased from four to seven, endocrinology, thyroid surgery, oncology, nuclear medicine, ultrasound, and pathology, which enhanced the authority of the guidelines. The guideline is comprehensive and systematic with 117 recommendations based on the best clinical evidence and expert opinion. The guideline clarifies the population clusters for thyroid nodules screening, draws up the Chinese standard of ultrasound for differentiating benign and malignant thyroid nodules and proposes the indications of ultrasound-guided fine-needle aspirations biopsy and core needle biopsy. It effectuates a more comprehensive and objective revision for preoperative evaluation, surgical procedures, postoperative staging, follow-up strategy, ¹³¹I therapy, thyroid stimulating hormone suppressive therapy, targeted medication, and emerging therapeutic methods for differentiated thyroid cancer. The edition will be an active impetus in improving the diagnosis and therapeutic landscape of thyroid nodules and differentiated thyroid cancer in China.

【Keywords】 Thyroid nodules; Differentiated thyroid cancer; Guidelines

DOI:10.3760/cma.j.cn311282-20221023-00589

英文缩略语

英文缩写	英文全称	中文全称
^{131}I	^{131}I Iodine	碘-131
^{18}F -FDG PET	^{18}F fluorodeoxyglucose positron emission tomography	^{18}F 氟代脱氧葡萄糖正电子发射断层扫描
ABBA	Axillo-bilateral-breast approach	单侧腋窝-乳晕入路
AJCC	American Joint Committee on Cancer	美国癌症联合委员会
APC	Annual percent change	年变化百分比
ATA	American Thyroid Association	美国甲状腺学会
ATC	Anaplastic thyroid cancer	甲状腺未分化癌
BABA	Bilateral axillo-breast approach	双侧腋窝-乳晕入路
BMI	Body mass index	体重指数
CDX-2	Caudal-related homeobox transcription factor-2	尾型同源盒转录因子 2
CK	Cytokeratin	细胞角蛋白
CNB	Core needle biopsy	粗针活检
cN	Clinical N stage	临床 N 分期
CT	Computed tomography	电子计算机断层扫描
C-TIRADS	Chinese-Thyroid Imaging Reporting and Data System	中国版甲状腺影像报告与数据系统
DFS	Disease free survival	无病生存期
DHGT	Differentiated high-grade thyroid carcinoma	分化型高级别甲状腺癌
DTC	Differentiated thyroid carcinoma	分化型甲状腺癌
DxWBS	Diagnostic ^{131}I whole-body scan	诊断剂量 ^{131}I 全身显像
EBRT	External beam radiotherapy	辅助性外照射治疗
ETS	Endoscopic thyroid surgery	腔镜下甲状腺外科手术
FA	Follicular adenoma	滤泡性腺瘤
FN	Follicular neoplasm	滤泡性肿瘤
FNAB	Fine-needle aspirations biopsy	细针抽吸活检
FNAB-Tg	Thyroglobulin FNAB needle wash testing	FNAB 针芯洗脱液甲状腺球蛋白测定
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 carcinoma	甲状腺滤泡癌
FV-PTC	Follicular variant of papillary thyroid carcinoma	滤泡变异亚型乳头状甲状腺癌
GRADE	The Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation	推荐、评估、发展和评价的分级
HIFU	High intensity focused ultrasound	高强度聚焦超声
IONM	Intraoperative neuromonitoring	术中神经监测
LA	Laser ablation	激光消融
LT ₄	Levothyroxine	左甲状腺素
MDT	Multidisciplinary team	多学科联合诊疗
MEN	Multiple endocrine neoplasia	多发性内分泌腺瘤病
MKI	Multikinase inhibitor	多激酶抑制剂
MRI	Magnetic resonance imaging	核磁共振成像
MTC	Medullary thyroid carcinoma	甲状腺髓样癌
MWA	Microwave ablation	微波消融
NCDB	National Cancer Database	美国国家癌症数据库
NIFTP	Non-invasive follicular thyroid neoplasms with papillary-like nuclear features	有乳头状癌细胞核特征的非浸润性滤泡型甲状腺肿瘤
NIS	Na/I symporter	钠碘协同转运蛋白
OCA	Oncocytic carcinoma	嗜酸细胞癌
OP	Osteoporosis	骨质疏松症
PDTC	Poorly differentiated thyroid carcinoma	甲状腺低分化癌
PEI/PLI	Percutaneous ethanol injection/lauromacrogol	经皮无水酒精/聚桂醇注射
pN	Pathological N stage	病理 N 分期
PTC	Papillary thyroid carcinoma	甲状腺乳头状癌
PTH	Parathyroid hormone	甲状旁腺素
PTMC	Papillary thyroid microcarcinoma	甲状腺乳头状微小癌
RAI	Radioactive iodine	放射性碘
RANKL	Receptor activator of nuclear factor- κB ligand	核因子- κB 受体活化因子配体
RFA	Radiofrequency ablation	射频消融
rhTSH	Recombinant human thyrotropin	重组人促甲状腺激素
RR-DTC	Radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer	放射性碘难治性分化型甲状腺癌
RxWBS	Post-therapeutical ^{131}I whole-body scan	治疗后 ^{131}I 全身显像
SPECT/CT	Single photon emission computed tomography/computed tomography	单光子发射型计算机断层显像/计算机断层显像
SRE	Skeletal-related events	骨骼相关事件

英文缩写	英文全称	中文全称
sTg	Stimulated thyroglobulin	刺激性甲状腺球蛋白
TA	Toxic adenoma	自主性高功能腺瘤
TBSRTC	The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology	甲状腺细胞病理学 Bethesda 报告系统
TERT	Telomerase reverse transcriptase	端粒酶逆转录酶
Tg	Thyroglobulin	甲状腺球蛋白
TgAb	Thyroglobulin antibody	甲状腺球蛋白抗体
TIDE	Thyroid disorders, Iodine status and Diabetes Epidemiological survey	甲状腺疾病、碘营养和糖尿病全国流行病学调查
TIRADS	Thyroid Imaging Reporting and Data System	甲状腺影像报告与数据系统
TKI	Tyrosine kinase inhibitor	酪氨酸激酶抑制剂
TMNG	Toxic multi-nodular goiter	毒性多结节性甲状腺肿
TNM	Tumor-node-metastasis	原发灶-区域淋巴结-远处转移
TPOAb	Thyroid peroxidase antibody	甲状腺过氧化物酶抗体
TSH	Thyroid stimulating hormone	促甲状腺激素
TTF-1	Thyroid transcription factor-1	甲状腺转录因子 1
UICC	Union for International Cancer Control	国际抗癌联盟
USPSTF	US Preventive Services Task Force	美国预防服务工作组
VEGFR-2	Vascular endothelial growth factor receptor-2	血管内皮生长因子受体 2
WBS	Whole-body scan	全身显像

目 录

内 容	推荐条目
前言	
第一部分 甲状腺结节	
一、概论	
问题 1-1: 甲状腺结节的定义	
问题 1-2: 甲状腺结节的患病率	
问题 1-3: 甲状腺结节的评估要点	推荐 1
问题 1-4: 甲状腺结节的筛查	推荐 2
二、临床表现	
三、实验室检查	
问题 3-1: 促甲状腺激素 (TSH) 和甲状腺激素	推荐 3
问题 3-2: 甲状腺球蛋白 (Tg)	推荐 4
问题 3-3: 降钙素	推荐 5
四、超声检查	
问题 4-1: 超声结果的描述	推荐 6
问题 4-2: 超声的危险性分类	推荐 7
问题 4-3: 颈部淋巴结超声检查	推荐 8
问题 4-4: 弹性超声	
问题 4-5: 超声造影	推荐 9~10
问题 4-6: 人工智能	
五、超声引导下的细针抽吸活检 (FNAB) 和粗针活检 (CNB)	
问题 5-1: FNAB 和 CNB 的适应证	推荐 11
问题 5-2: FNAB 的细胞学诊断	推荐 12
问题 5-3: 超声引导下淋巴结穿刺活检的适应证	
问题 5-4: FNAB 针芯洗脱液 Tg 和降钙素测定	推荐 13~14
问题 5-5: FNAB 分子诊断	推荐 15
六、其他影像学检查	
问题 6-1: 甲状腺核素显像	推荐 16
问题 6-2: 电子计算机断层扫描 (CT) 和核磁共振成像 (MRI) 检查	
问题 6-3: ¹⁸ 氟脱氧葡萄糖正电子发射断层扫描 (¹⁸ F-FDG PET) 显像	推荐 17
七、甲状腺结节的随访	推荐 18~20
八、良性甲状腺结节的治疗方法	推荐 21
问题 8-1: 手术治疗	推荐 22~26
问题 8-2: 内科治疗	推荐 27~28
问题 8-3: ¹³¹ I 治疗	推荐 29~31
问题 8-4: 消融治疗	推荐 32~33
九、性质未确定结节的处理	推荐 34
十、妊娠妇女甲状腺结节的处理	推荐 35~37
十一、甲状腺结节的临床评估和处理流程	
第二部分 分化型甲状腺癌 (DTC)	
一、概述	
问题 1-1: 甲状腺癌的分型	
问题 1-2: DTC 的发病率	
问题 1-3: DTC 的治疗原则	推荐 38
二、术前临床分期评估	推荐 39~40
三、手术治疗	
问题 3-1: DTC 的甲状腺手术方式选择	推荐 41~44
问题 3-2: 颈部中央区 (VI 区) 淋巴结处理	推荐 45
问题 3-3: 颈部非中央区淋巴结处理	推荐 46~47
问题 3-4: 腔镜/机器人甲状腺外科手术在甲状腺癌中的应用	推荐 48
四、手术并发症	
问题 4-1: 喉返神经损伤	推荐 49
问题 4-2: 甲状旁腺损伤	推荐 50~51
问题 4-3: 术后大出血	推荐 52
问题 4-4: 乳糜漏和淋巴漏	
五、切除标本组织病理评估和预后	推荐 53
问题 5-1: 甲状腺乳头状癌及其变异亚型	
问题 5-2: 滤泡癌	
问题 5-3: 嗜酸细胞癌	
问题 5-4: 分化型高级别甲状腺癌	

内 容	推荐条目
问题 5-5:病理报告内容	
六、术后分期和初始复发风险分层	推荐 54
七、DTC 手术后的 ¹³¹ I 治疗	
问题 7-1: ¹³¹ I 治疗前准备	推荐 55~58
问题 7-2:清甲治疗	推荐 59~61
问题 7-3:辅助治疗	推荐 62~63
问题 7-4:清灶治疗	推荐 64
问题 7-5: ¹³¹ I 全身显像	推荐 65~66
问题 7-6: ¹³¹ I 治疗的最大剂量和安全性	推荐 67~68
问题 7-7: ¹³¹ I 治疗后的随访及评估	
八、DTC 患者治疗后的疗效评估	推荐 69
问题 8-1:血清学疗效评估	推荐 70~74
问题 8-2:结构性病灶的影像学评估	推荐 75~79
问题 8-3:疗效评估标准	
九、TSH 抑制治疗	
问题 9-1:TSH 抑制治疗的目标	推荐 80
问题 9-2:TSH 抑制治疗的药物、剂量及调整	推荐 81~83
问题 9-3:TSH 抑制治疗的骨骼系统的不良反应	推荐 84~85
问题 9-4:TSH 抑制治疗的心血管系统的不良反应	推荐 86~87
十、DTC 复发和转移的治疗	
问题 10-1:DTC 复发和转移的治疗策略	推荐 88~89
问题 10-2:DTC 颈部复发、局部转移的手术治疗	推荐 90~91
问题 10-3:DTC 颈部复发、局部转移的其他治疗	推荐 92~94
问题 10-4:肺转移的治疗	推荐 95~96
问题 10-5:骨转移的治疗	推荐 97~98
问题 10-6:脑转移的治疗	推荐 99
问题 10-7:放射性碘难治性分化型甲状腺癌(RR-DTC)	推荐 100
问题 10-8:生化疗效不佳而影像学检查阴性 DTC 的处理	推荐 101
十一、晚期 DTC 的治疗	
问题 11-1:靶向药物治疗	推荐 102
问题 11-2:辅助性外照射治疗	推荐 103~104
问题 11-3:细胞毒性化疗	推荐 105
问题 11-4:骨导向药物	推荐 106
问题 11-5:粒子植入治疗	推荐 107
十二、DTC 的其他治疗	
问题 12-1:甲状腺乳头状微小癌(PTMC)的主动监测	推荐 108
问题 12-2:PTMC 的热消融治疗	推荐 109~111
十三、妊娠妇女甲状腺癌的处理	
问题 13-1:妊娠期新诊断 DTC 的处理	推荐 112~115
问题 13-2:妊娠对 DTC 复发和进展的影响	推荐 116
问题 13-3:DTC 术后患者妊娠期 TSH 控制目标	推荐 117
十四、DTC 的临床处理流程	

推荐一览表

推荐条目	推荐内容	推荐等级	证据等级
第一部分 甲状腺结节			
推荐 1	评估甲状腺结节的最主要目的是鉴别其良恶性	强推荐	中等质量证据
推荐 2	不建议在非高危的普通人群中进行超声筛查甲状腺结节。推荐在下述情况需要筛查甲状腺癌: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	弱推荐	低质量证据
推荐 3	甲状腺结节患者应检测血清促甲状腺激素 (TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸 (FT ₃) 和游离甲状腺素 (FT ₄)	强推荐	中等质量证据
推荐 4	术前血清甲状腺球蛋白 (Tg) 水平不能鉴别甲状腺结节良恶性	强推荐	中等质量证据
推荐 5	怀疑甲状腺髓样癌 (MTC) 时测定血清降钙素	弱推荐	低质量证据
推荐 6	对所有已知或怀疑的甲状腺结节患者均首选超声检查	强推荐	高质量证据
推荐 7	超声检查可协助鉴别甲状腺结节的良恶性,并预测其恶性风险	强推荐	高质量证据
推荐 8	甲状腺恶性或可疑恶性肿瘤患者均应行颈部淋巴结超声检查	强推荐	中等质量证据
推荐 9	弹性超声和超声造影可作为传统超声鉴别甲状腺结节良恶性的补充手段	弱推荐	中等质量证据
推荐 10	超声造影可用于甲状腺结节消融治疗前后的评估	强推荐	中等质量证据
推荐 11	细针抽吸活检 (FNAB) 是甲状腺结节术前首选的病理诊断方法	强推荐	高质量证据
推荐 12	采用甲状腺细胞病理学 Bethesda 报告系统 (TBSRTC) 作为甲状腺 FNAB 细胞病理学诊断分类依据	强推荐	中等质量证据
推荐 13	超声影像可疑淋巴结,在进行 FNAB 细胞学检查时,可同时进行 FNAB 针芯洗脱液 Tg 测定 (FNAB-Tg)	弱推荐	中等质量证据
推荐 14	细胞学 TBSRTC III 或 IV 类结节,若患者血清降钙素水平升高,有 MTC 家族史或胚系 RET 基因激活突变阳性者,可检测穿刺洗脱液的降钙素	强推荐	中等质量证据
推荐 15	经 FNAB 仍不能确定良恶性的甲状腺结节,或需要危险分层的恶性甲状腺结节,可以对穿刺标本进行分子标志物检测	强推荐	中等质量证据
推荐 16	甲状腺结节伴有血清 TSH 降低时,应行甲状腺 ¹³¹ I 或 ^{99m} Tc 核素显像,判断结节是否有自主摄取功能。核素显像“热结节”,提示为甲状腺自主功能结节,恶性风险低	强推荐	低质量证据
推荐 17	必要时将电子计算机断层扫描 (CT)、核磁共振成像 (MRI) 和 ¹⁸ 氟代脱氧葡萄糖正电子发射断层扫描 (¹⁸ F-FDG PET) 作为评估甲状腺结节的辅助手段	弱推荐	低质量证据
推荐 18	超声表现不符合 FNAB 标准的甲状腺结节,每隔 6~12 个月随访;暂未接受治疗的可疑恶性或恶性结节,可以缩短随访间隔	强推荐	低质量证据
推荐 19	细胞学良性的甲状腺结节,如果超声表现高度怀疑恶性,建议在 12 个月内再次行 FNAB	强推荐	中等质量证据
推荐 20	随访期间出现新的可疑恶性超声征象或体积增大超过 50% 的甲状腺结节,是 FNAB 的适应证	弱推荐	低质量证据
推荐 21	多数良性甲状腺结节仅需定期随访,无须特殊治疗	强推荐	低质量证据
推荐 22	符合手术适应证的良性甲状腺结节患者可选择手术治疗	强推荐	中等质量证据
推荐 23	依据良性结节的病种及分布部位,手术方式可选择患侧腺叶切除术或峡部切除术、甲状腺双侧腺叶次全切除术、一侧腺叶切除+对侧次全切除术、双侧甲状腺近全/全切除术	弱推荐	中等质量证据
推荐 24	良性甲状腺结节术中需注意保护甲状旁腺、喉返神经和喉上神经	强推荐	高质量证据
推荐 25	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治疗手段之一	弱推荐	低质量证据
推荐 26	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 (LT ₄) 替代治疗	强推荐	高质量证据
推荐 27	不推荐对甲状腺功能正常的良性甲状腺结节患者行 TSH 抑制治疗	强推荐	高质量证据
推荐 28	甲状腺结节患者应保证适量碘摄入	强推荐	中等质量证据
推荐 29	具有自主摄取功能的良性甲状腺结节可行 ¹³¹ I 治疗,特别是伴有甲状腺功能亢进 (甲亢) 的结节	强推荐	高质量证据
推荐 30	如 ¹³¹ I 治疗 4~6 个月后甲亢仍未缓解、结节无明显缩小,可考虑再次给予 ¹³¹ I 治疗或采取其他治疗方法	强推荐	中等质量证据
推荐 31	¹³¹ I 治疗良性甲状腺结节后如发生甲减,应及时给予 LT ₄ 替代治疗	强推荐	高质量证据
推荐 32	对于进行性增大、有压迫症状、影响外观或思想顾虑过重影响正常生活,且不愿意接受手术的甲状腺良性结节患者,消融治疗是一种可选择的治疗方法	强推荐	中等质量证据
推荐 33	消融治疗前必须进行 FNAB 或粗针活检 (CNB),且明确结节为良性	强推荐	高质量证据
推荐 34	细胞学性质未确定的结节,重复 FNAB、CNB 或分子检测进一步评估结节的恶性风险,根据临床危险因素、超声特征以及患者意愿进行随访或诊断性外科手术切除	弱推荐	中等质量证据
推荐 35	妊娠期对甲状腺结节患者要详细询问病史、完善体格检查、测定血清 TSH 和进行颈部超声	强推荐	高质量证据
推荐 36	妊娠期间可以进行 FNAB,应根据结节的超声特征决定是否进行 FNAB	强推荐	中等质量证据
推荐 37	对于细胞学性质未确定的结节,建议妊娠期进行监测,产后再评估	强推荐	中等质量证据
第二部分 分化型甲状腺癌 (DTC)			
推荐 38	DTC 的初始治疗方案以规范化外科治疗为主,术后治疗、随访应实施多学科、个体化的管理	强推荐	高质量证据
推荐 39	颈部淋巴结超声检查及可疑淋巴结的超声引导下 FNAB 或 FNAB-Tg,可协助术前判断有无颈部淋巴结转移及转移的部位	强推荐	中等质量证据
推荐 40	对临床上怀疑有淋巴结转移的中高危 DTC,建议术前增强 CT 或 MRI 检查作为超声的辅助手段	强推荐	低质量证据
推荐 41	DTC 标准的腺体手术方式主要为甲状腺单侧腺叶 (加峡部) 切除、甲状腺全切或近全切除术,应综合考虑多种因素进行个体化选择	强推荐	中等质量证据
推荐 42	对于病灶直径 <1 cm 且无高危因素的 DTC,推荐行单侧腺叶 (加峡部) 切除	强推荐	中等质量证据
推荐 43	满足以下任何一项者推荐甲状腺全切或近全切除术:肿瘤直径 >4 cm,肿瘤直径 >1 cm 且位于峡部、阳性切缘、肉眼可见的甲状腺外侵犯、血管浸润、双侧多灶性、临床淋巴结转移 (数目 ≥ 5 枚或直径 ≥ 3 cm)、远处转移、青少年时期头颈部放疗史、明确的非髓样甲状腺癌家族史、其他预后不良的甲状腺乳头状癌 (PTC) 亚型、风险分层属于高危、任何其他因素需要术后行 ¹³¹ I 治疗	强推荐	中等质量证据

推荐条目	推荐内容	推荐等级	证据等级
推荐 44	肿瘤直径在 1~4 cm 范围,应充分评估患者是否具有相对的高危因素并结合患者是否有要求切除对侧腺叶以尽量减少再次手术风险的意愿,在手术并发症可控的情况下行甲状腺全切或近全切除术	强推荐	中等质量证据
推荐 45	DTC 术中在有效保留甲状旁腺和喉返神经的情况下,至少行病灶同侧中央区淋巴结清扫术	强推荐	高质量证据
推荐 46	对临床颈部非中央区(Ⅵ)淋巴结转移(N1b)的 DTC 患者,行侧颈区淋巴结清扫术	强推荐	高质量证据
推荐 47	对部分高危临床 N 分期(cN)1a 患者可以考虑行择区性颈淋巴结清扫术	弱推荐	中等质量证据
推荐 48	腔镜甲状腺癌手术的治疗原则和手术范围必须同开放手术一致;应综合考虑肿瘤因素、患者意愿和手术入路特点等选择腔镜下甲状腺外科手术	强推荐	低质量证据
推荐 49	甲状腺癌术中宜仔细辨认、常规显露喉返神经。有条件时,可使用术中神经监测,特别对再次手术、疑难复杂手术,有利于减少喉返神经的损伤	强推荐	高质量证据
推荐 50	提倡甲状腺手术中尽可能原位保留每个甲状旁腺及其血供,需要时宜及时自体移植未能原位保留的甲状旁腺	强推荐	高质量证据
推荐 51	除快速冰冻病理外,纳米碳负显影、甲状旁腺素(PTH)免疫胶体金试纸、荧光正显影对鉴别甲状旁腺有一定的辅助作用	弱推荐	低质量证据
推荐 52	甲状腺术中宜仔细严密止血,尽量避免术后大出血,一旦观察发现,应打开颈部伤口,清创止血,解除气道压迫,必要时气管插管或切开	强推荐	中等质量证据
推荐 53	PTC 占 DTC 的绝大多数,多呈惰性经过、预后良好。PTC 中高细胞型、鞋钉型、柱状细胞型为高侵袭性亚型,预后相对较差;弥漫硬化型和实性型也可具有侵袭性临床病程	强推荐	高质量证据
推荐 54	对所有 DTC 患者均应进行术后美国癌症联合委员会(AJCC)原发灶-区域淋巴结-远处转移(TNM)分期和初始复发风险(低、中、高危)分层,以助于预测患者预后、指导个体化的术后管理方案和交流患者的医疗信息	强推荐	高质量证据
推荐 55	¹³¹ I 治疗前患者低碘饮食 2~4 周;甲状腺全切术前先行增强 CT 检查者,应间隔至少 1 个月,再行 ¹³¹ I 治疗	弱推荐	低质量证据
推荐 56	¹³¹ I 治疗前应停服 LT ₄ 2~4 周,使 TSH>30 mIU/L	强推荐	中等质量证据
推荐 57	对于低、中危 DTC 患者,可使用重组人促甲状腺激素(rhTSH)辅助 ¹³¹ I 治疗	强推荐	中等质量证据
推荐 58	停服 LT ₄ 2~4 周,TSH 仍未升至 30 mIU/L 以上者;或合并严重的基础性疾病,停服 LT ₄ 可能加重基础疾病者,可使用 rhTSH 辅助 ¹³¹ I 治疗	弱推荐	低质量证据
推荐 59	复发风险分层为中、高危的 DTC 患者建议行 ¹³¹ I 清甲治疗	强推荐	中等质量证据
推荐 60	为进一步提高血清 Tg 测定和诊断剂量 ¹³¹ I 全身显像(DxWBS)监测疾病复发和转移的敏感性,结合患者自己意愿,复发风险分层为低危的 DTC 患者也可推荐行清甲治疗	弱推荐	低质量证据
推荐 61	¹³¹ I 清甲治疗的剂量为 1.11~3.7 GBq(30~100 mCi)	强推荐	高质量证据
推荐 62	DTC 术后复发风险高危且刺激性甲状腺球蛋白(sTg)>1.0 ng/mL、 ¹³¹ I 治疗前未见远处转移及区域残存转移灶的患者应常规行 ¹³¹ I 辅助治疗	强推荐	中等质量证据
推荐 63	DTC 术后复发风险中危且 sTg>1.0 ng/mL 的患者可选择性行 ¹³¹ I 辅助治疗	弱推荐	低质量证据
推荐 64	¹³¹ I 清灶治疗可提高患者无病生存期(DFS)和总生存期	强推荐	中等质量证据
推荐 65	对于术后不能准确进行疾病分期及复发风险分层的 DTC 患者,可考虑行 DxWBS,辅助完成疾病的分期及复发风险分层,指导治疗决策的制定	弱推荐	低质量证据
推荐 66	¹³¹ I 治疗后第 2~7 天应行治疗后 ¹³¹ I 全身显像(RxWBS);有条件的单位应行单光子发射型计算机断层显像/计算机断层显像(SPECT/CT)融合显像,提高诊断的准确性	强推荐	低质量证据
推荐 67	哺乳期女性 DTC 患者应在 ¹³¹ I 治疗前 6 周停止母乳喂养	强推荐	高质量证据
推荐 68	DTC 患者在 ¹³¹ I 治疗后可出现一过性轻度女性和男性性功能紊乱,建议在 ¹³¹ I 治疗后 6 个月内避免妊娠和受孕	强推荐	高质量证据
推荐 69	建议对 DTC 患者手术和 ¹³¹ I 治疗后动态进行疗效评估	强推荐	低质量证据
推荐 70	DTC 术后血清 Tg 和甲状腺球蛋白抗体(TgAb)水平可在一定程度上反映机体甲状腺组织的残留量,是评估肿瘤有无残留或复发的指标	强推荐	高质量证据
推荐 71	DTC 术后应同时检测血清 Tg 与 TgAb,动态比较须采用同一检测试剂和方法	强推荐	高质量证据
推荐 72	DTC 患者全甲状腺切除和清甲后,如果 TgAb 阴性、sTg<1 ng/mL、抑制性 Tg<0.2 ng/mL,多提示为 DFS;抑制性 Tg 水平持续增高、TgAb 阳性且进行性升高或 sTg>10 ng/mL,多提示 DTC 肿瘤残留或复发,建议进一步行影像学检查以明确病灶	弱推荐	中等质量证据
推荐 73	首次抑制性 Tg 检测应在 DTC 术后或清甲后 6~8 周进行,其值可作为治疗反应评估的基线值。DTC 术后随访期间,动态评估复发风险,低-中危且治疗反应良好的 DTC 患者应每 6~12 个月检测 Tg 和 TgAb,2 年后可逐渐延长至 1~2 年复查 1 次;高危复发风险或存在生化疗效不佳、结构性疗效不佳以及疗效不确切者,应适当增加复查频率,每 3~6 个月监测 1 次	弱推荐	低质量证据
推荐 74	在全/近全甲状腺切除术后未行 ¹³¹ I 治疗以及未完全切除甲状腺的 DTC 患者随访中,仍强调每 6 个月检测血清 Tg 和 TgAb 水平,对 Tg 或 TgAb 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	弱推荐	中等质量证据
推荐 75	DTC 随访期间应定期进行颈部超声检查,对可疑淋巴结行穿刺活检和(或)FNAB-Tg	强推荐	中等质量证据
推荐 76	DxWBS 有助于评估前次 ¹³¹ I 治疗疗效,辅助决策后续治疗或随诊方案	强推荐	低质量证据
推荐 77	DxWBS 同时行 SPECT/CT,有助于提高持续/复发或转移灶的定性和定位诊断的准确性	强推荐	中等质量证据
推荐 78	¹⁸ F-FDG PET/CT 可用于 DxWBS/RxWBS 阴性而 Tg 阳性患者可疑不摄碘的复发及转移灶的探查	强推荐	中等质量证据
推荐 79	DTC 随访期间选择性施行 CT、MRI 检查	强推荐	低质量证据
推荐 80	基于 DTC 患者的肿瘤初始复发风险、抑制治疗不良反应风险和患者的治疗转归分层,设立 DTC 患者术后 TSH 抑制治疗的个体化目标	弱推荐	中等质量证据
推荐 81	DTC 术后 TSH 抑制治疗首选 LT ₄ 口服制剂	强推荐	高质量证据
推荐 82	LT ₄ 的起始剂量因患者年龄和伴发疾病情况而异	弱推荐	低质量证据
推荐 83	LT ₄ 剂量调整期间,每 4~6 周测定血清 TSH 及 FT ₄ ,达标后延长检测周期	强推荐	高质量证据

推荐条目	推荐内容	推荐等级	证据等级
推荐 84	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	弱推荐	低质量证据
推荐 85	绝经后女性 DTC 患者在 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	强推荐	低质量证据
推荐 86	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	弱推荐	低质量证据
推荐 87	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的不良反应	弱推荐	低质量证据
推荐 88	针对 DTC 复发或转移病灶,可选择的治疗方案依次为手术治疗、 ^{131}I 治疗、TSH 抑制治疗和新靶点药物治疗	强推荐	中等质量证据
推荐 89	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,可应用热消融等局部治疗方法	弱推荐	低质量证据
推荐 90	对于颈部复发、局部转移的病灶应结合患者的具体情况采取个体化的治疗措施;对体积较小、惰性的复发淋巴结可考虑进行主动监测;对体积较大、侵袭性的复发淋巴结应进行手术治疗	强推荐	中等质量证据
推荐 91	对于可手术切除的复发转移病灶,在之前未清扫过的区域对复发淋巴结进行手术,应行标准的再次区域淋巴结清扫;在之前清扫过的区域对复发淋巴结进行手术,可进行包括复发淋巴结在内的局部淋巴结清扫	强推荐	中等质量证据
推荐 92	DTC 局部复发和淋巴结转移 ^{131}I 治疗剂量为 3.7~5.55 GBq(100~150 mCi)	强推荐	中等质量证据
推荐 93	热消融治疗前应全面告知患者可能获得的益处和潜在的不良反应及风险	强推荐	低质量证据
推荐 94	对于高手术风险、不能耐受手术以及 ^{131}I 治疗无效的淋巴结转移者,可采用热消融治疗,但不应作为手术治疗的标准替代方案	弱推荐	低质量证据
推荐 95	DTC 弥漫性微小肺转移灶 ^{131}I 治疗可获得较高的完全缓解率	强推荐	中等质量证据
推荐 96	对于单发的较大肺转移灶,可优先考虑手术治疗	弱推荐	低质量证据
推荐 97	孤立的有症状的 DTC 骨转移灶可优先考虑外科手术和介入治疗	弱推荐	低质量证据
推荐 98	对具有摄碘功能的骨转移灶可进行 ^{131}I 治疗,能够改善患者生活质量和延长生存期	强推荐	中等质量证据
推荐 99	^{131}I 治疗可作为脑转移灶手术或外照射治疗后的辅助治疗措施。 ^{131}I 治疗前应联合应用包括糖皮质激素在内的综合治疗措施,以预防或减轻脑水肿的发生	弱推荐	低质量证据
推荐 100	放射性碘难治性分化型甲状腺癌(RR-DTC)仅作为界定患者肿瘤组织对 ^{131}I 治疗的应答概率分层,提示患者从后续 ^{131}I 治疗中获益的可能性小,而非决策 ^{131}I 治疗与否的明确标准	弱推荐	低质量证据
推荐 101	随访中生化疗效不佳但影像学检查未发现病灶者可经验性给予 5.55~7.4 GBq(150~200 mCi) ^{131}I 治疗。RxWBS 显示 ^{131}I 摄取病灶或血清 Tg 水平减低,可再次行 ^{131}I 治疗	弱推荐	低质量证据
推荐 102	对于转移的、快速进展的、有症状和(或)即刻威胁生命的 RR-DTC 患者,若无法手术和使用其他方法进行局部控制,则应考虑使用激素抑制剂治疗	弱推荐	中等质量证据
推荐 103	不建议初次行根治性手术治疗的 DTC 患者术后常规行颈部外照射治疗	强推荐	低质量证据
推荐 104	对于无法手术的 DTC 复发或转移灶,若病灶不摄碘或在 ^{131}I 治疗后仍有残留或其他治疗手段无效时,外照射治疗是重要的局部治疗选择之一	弱推荐	低质量证据
推荐 105	不建议在 DTC 治疗中常规使用化学治疗	强推荐	低质量证据
推荐 106	对于 RR-DTC 引起的弥漫性和(或)症状性骨转移患者,应考虑使用骨导向药物(双膦酸盐或地舒单抗)治疗,可以单用或与其他全身治疗联合应用。每次用药前应记录肾功能(双膦酸盐)和钙水平(双膦酸盐和地舒单抗),并应在初次用药前进行口腔科评估	强推荐	中等质量证据
推荐 107	^{125}I 粒子植入治疗可用于 RR-DTC、局部持续存在或复发、远处转移患者的治疗	弱推荐	低质量证据
推荐 108	主动监测是近年来针对低危甲状腺乳头状微癌(PTMC)的新治疗方法。这个方法基于 PTMC 的惰性生物学行为	弱推荐	低质量证据
推荐 109	不推荐将热消融作为 PTMC 治疗的首选手段	强推荐	低质量证据
推荐 110	对符合适应证的单发低危 PTMC 患者,尤其是不能耐受手术或拒绝手术者,超声引导的热消融治疗是一种可选择的治疗方案	弱推荐	低质量证据
推荐 111	消融治疗应由具有甲状腺疾病治疗资质和经验的医师进行,治疗前应全面客观地告知 PTMC 治疗的所有选项及各自利弊,告知消融治疗的潜在风险。术后应进行长期随访	强推荐	低质量证据
推荐 112	妊娠早期发现的 PTC 应进行超声监测,每 3 个月复查甲状腺超声,监测肿瘤的增长速度。如果妊娠中期肿瘤仍然保持稳定或在妊娠后半期诊断的 DTC 患者,手术可以推迟到产后	弱推荐	低质量证据
推荐 113	妊娠早期发现暂不手术的 DTC,若患者血清 TSH>2.0 mU/L,建议给予 LT_4 治疗、将血清 TSH 控制在 0.3~2.0 mU/L	弱推荐	低质量证据
推荐 114	如果 DTC 在 24~26 周前持续增大、发生细胞学确诊的淋巴结转移或在妊娠 24~26 周前诊断为 DTC 晚期,推荐手术治疗	弱推荐	中等质量证据
推荐 115	DTC 的手术时机应当在妊娠中期的后期。此时手术,母亲和胎儿风险最低	强推荐	中等质量证据
推荐 116	有 DTC 治疗史的妇女,如果妊娠前不存在疾病的结构或生化异常证据,妊娠期不需要进行疾病的额外监测。否则,应在妊娠期进行超声和 Tg 监测	强推荐	高质量证据
推荐 117	DTC 患者妊娠后要维持既定的 TSH 抑制目标。定期检测血清 TSH,每 2~4 周 1 次,直至妊娠 20 周。TSH 稳定后可每 4~6 周检测 1 次	强推荐	低质量证据

前 言

甲状腺结节是常见病,在中国成人中通过超声检查发现直径 0.5 cm 以上甲状腺结节的患病率达到 20.43%,其中 8%~16%为恶性肿瘤^[1]。分化型甲状腺癌(DTC)包括甲状腺乳头状癌(PTC)与滤泡

性癌,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 恶性程度较低,但是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治和随访。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

委员会和中华医学会核医学分会 4 个学会联合编撰的《甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南》^[2]的第一版于 2012 年出版,至 2023 年已逾 10 年。该指南是我国首部甲状腺结节和 DTC 指南。该指南紧密跟踪国际学术和临床前沿,密切结合我国临床实际,为我国国民的甲状腺健康事业作出了重要贡献。

为顺应本领域的学术进展和相关临床需求,经相关学会和专家酝酿,决定对原 2012 版指南进行修订,并将修订单位由原来的 4 个扩增为 7 个。本指南修订单位包括中华医学会内分泌学分会、中华医学会外科学分会甲状腺及代谢外科学组、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、中国抗癌协会甲状腺癌专业委员会、中国医师协会外科医师分会甲状腺外科医师委员会和中华医学会超声医学分会。编辑委员会由 7 名主编、7 名副主编、32 名编委组成。审阅委员会由 44 名专家组成。修订工作历时 1 年,先后召开 4 次编委会会议并完成指南审阅稿。审阅稿经来自 7 个学术组织的审阅专家函审后,根据专家意见修改后定稿。

第二版指南在原版指南基础上借鉴了《2015 年美国甲状腺学会(ATA)甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南》^[3]的撰写模式,按临床诊治路径列出临床问题,并进行解释,最后作出推荐。推荐条款按照推荐、评估、发展和评价的分级(GRADE)标准给出推荐强度等级和证据质量分级(表 1)。第二版指南仍分为甲状腺结节和 DTC 两部分,推荐条款增加至 117 条。共引用参考文献 254 篇,其中近 1/3 来自我国。希望本指南能够进一步规范我国甲状腺结节和甲状腺癌的诊治现状,为提高我国甲状腺疾病诊疗水平作出贡献。

第一部分 甲状腺结节

一、概论

问题 1-1: 甲状腺结节的定义

甲状腺结节是指甲状腺内,由甲状腺细胞的异常、局灶性生长引起的离散病变。影像学定义是指在甲状腺内能被影像学检查发现的与周围甲状腺组织

区分开的占位性病变。一些可触及的“结节”可能与影像学的检查不对应,应以影像学检查为准^[4]。

问题 1-2: 甲状腺结节的患病率

甲状腺结节很常见,女性多于男性,一般人群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%^[5]。我国甲状腺疾病、碘营养和糖尿病全国流行病学调查(TIDE)项目调查了 31 个省市自治区的 78 470 名 18 岁以上成人,甲状腺结节的患病率是 20.43%(结节直径>0.5 cm)^[1]。甲状腺结节的患病率随着年龄和体重指数(BMI)增加而增加。

问题 1-3: 甲状腺结节的评估要点

评估甲状腺结节的最主要目的是鉴别其良恶性。8%~16%的甲状腺结节为恶性,即甲状腺癌。Durante 等^[6]报告 1 597 个由细针抽吸活检(FNAB)细胞学诊断确诊的良性甲状腺结节,随访 5 年,15%的患者结节最大径平均增加 0.49 cm,19%结节直径减小。随访期间仅有 5 个结节的诊断转变为恶性(占 0.3%)。我国学者发现,良性甲状腺结节具有区别于 PTC 的独特分子特征,两者遗传分化路径迥异,提示传统的 PTC 和良性结节都具有独立起源^[7]。

推荐 1:评估甲状腺结节的最主要目的是鉴别其良恶性(强推荐,中等质量证据)。

问题 1-4: 甲状腺结节的筛查

恶性肿瘤筛查的三项原则:(1)明确证实患者处于癌症危险。(2)证实通过筛查可以发现早期癌症。(3)早期诊断可以改善癌症的预后,即减少复发率和提高生存率。虽然高分辨率超声和 FNAB 比较容易发现和诊断甲状腺癌,但是无直接证据表明在没有症状和体征的普通成人中筛查甲状腺癌有明确获益。2015 年 ATA 指南提出:找出所有直径<1.0 cm 甲状腺结节进行评估及处理弊大于利^[3]。2017 年美国预防服务工作组(USPSTF)不推荐在无症状和体征的成人中筛查甲状腺癌^[8]。本指南建议对于有甲状腺癌高风险人群进行筛查,包括童年时期头颈部放射线暴露史、全身放射治疗史、一级亲属患甲状腺癌家族史以及有甲状腺癌相关的遗

表 1 GRADE 分级标准

评定分级类型	分级定义
推荐的强度	
强推荐(支持或反对)	在通常情况下适用于大部分患者;获益明显超过风险或负担(反之亦然)
弱推荐(支持或反对)	因患者情况和观念有所差异;获益与风险或负担的关系较为平衡或不确定
无推荐(支持或反对的证据不足)	-
证据的质量	
高质量	偏倚风险低的证据,如通过高质量的随机试验获得一致的结果可直接应用于推荐
中等质量	研究方法存在缺陷,结果不一致或间接的证据
低质量	病例分析或非系统的临床观察,不充分的证据

注:GRADE:推荐、评估、发展和评价的分级

传综合征家族史或个人史[如 Cowden 病、家族性腺瘤性息肉病、Carney 综合征、多发性内分泌腺瘤病(MEN)2 型、Werner 综合征]等^[3,8-10]。对于超声检查发现的直径<1.0 cm 的甲状腺结节,应严格把握 FNAB 适应证(见问题 5-1)。

推荐 2:不建议在非高危的普通人群中进行超声筛查甲状腺结节。推荐在下述情况需要筛查甲状腺癌: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(弱推荐,低质量证据)。

二、临床表现

大多数甲状腺结节没有临床症状。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甲状腺周围组织,出现声音嘶哑、压迫感、呼吸困难和吞咽困难。提示可能恶性的相关体征包括结节生长迅速、排除声带病变而持续性声音嘶哑或发音困难、结节形状不规则、与周围组织粘连固定、颈部淋巴结病理性肿大^[11]。甲状腺结节也可能为单纯性(结节性)甲状腺肿、甲状腺炎(亚急性甲状腺炎、慢性淋巴细胞性甲状腺炎)、转移性癌、甲状旁腺肿瘤、脂肪瘤、副神经节瘤等的表现之一^[11]。

三、实验室检查

问题 3-1:促甲状腺激素(TSH)和甲状腺激素

所有的甲状腺结节均应检测血清 TSH、游离甲状腺素(FT_4)和游离三碘甲状腺原氨酸(FT_3),明确是否甲状腺功能异常。TSH 增高者需要测定甲状腺自身抗体。TSH 降低者需鉴别是否为具有功能性的结节。

推荐 3:甲状腺结节患者应检测血清 TSH、 FT_3 和 FT_4 (强推荐,中等质量证据)。

问题 3-2:甲状腺球蛋白(Tg)

Tg 是甲状腺滤泡细胞产生的特异性蛋白。血清 Tg 水平升高可见于多种甲状腺疾病,如甲状腺肿、甲状腺组织炎症或损伤、甲状腺功能亢进(甲亢)等,因此,血清 Tg 不能鉴别甲状腺结节的良恶性^[12]。血清 Tg 是 DTC 甲状腺全切术后和¹³¹I 治疗后监测残留、复发和转移的指标,对未行¹³¹I 治疗的患者也有一定提示作用。

推荐 4:术前血清 Tg 水平不能鉴别甲状腺结节良恶性(强推荐,中等质量证据)。

问题 3-3:降钙素

降钙素主要由甲状腺滤泡旁细胞(C 细胞)产生和分泌。甲状腺髓样癌(MTC)患者血清水平增高,典型病例降钙素>100 pg/mL。怀疑 MTC 时测定血清降钙素^[13]。

推荐 5:怀疑 MTC 时测定血清降钙素(弱推

荐,低质量证据)。

四、超声检查

问题 4-1:超声结果的描述

高分辨率超声是评估甲状腺结节最重要的影像学检查手段,对所有已知或怀疑的甲状腺结节均首选行超声检查^[14]。甲状腺超声检查有助于明确以下问题:结节是否真正存在;结节的声像图特征,包括大小、数目、位置、质地(实性或囊性)、方位、回声水平、钙化、边缘、包膜完整性、血供、有无合并甲状腺弥漫性病变和与周围组织的关系等情况。同时评估颈部区域有无异常淋巴结,淋巴结的大小、数目、位置、质地、形态及结构特点等^[3,15-16]。

推荐 6:对所有已知或怀疑的甲状腺结节患者均首选超声检查(强推荐,高质量证据)。

问题 4-2:超声的危险性分类

超声的某些征象有助于鉴别甲状腺结节的良恶性,并预测其恶性风险。目前,国内外甲状腺结节危险性分类方法众多,韩国、欧洲、美国和中国都有各自的甲状腺影像报告与数据系统(TIRADS)。尽管各国指南中分类方法不同,但采用的超声评估指标差异不大,基本包括实性、低回声、边缘不规则、垂直位生长及微钙化等可疑恶性指标^[16-19]。其中,中国版甲状腺影像报告与数据系统(C-TIRADS)简单易行,较适用于中国人群,本指南在 2020 版 C-TIRADS 基础上稍作更新^[17]。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(+1 分)、实性(低回声或低回声为主时;+1 分)、极低回声(+1 分)、点状强回声(可疑微钙化时;+1 分)、边缘模糊/不规则或甲状腺外侵犯(+1 分)。根据以上结节的超声特征,计分后的结节危险性分类见表 2。另外,有一些特殊情况无须通过 C-TIRADS 计分评估,如囊性吸收后改变的结节或亚急性甲状腺炎,这些病变可追溯病史给予 C-TIRADS 3 类的诊断;典型的结节性甲状腺肿,也可直接诊断为 C-TIRADS 3 类(图 1)。

表 2 更新的 C-TIRADS

C-TIRADS 分类	分值	恶性率
C-TIRADS 1	无分值 ^a	0%
C-TIRADS 2	-1	0%
C-TIRADS 3	0	<2%
C-TIRADS 4A	1	2%~10%
C-TIRADS 4B	2	10%~50%
C-TIRADS 4C	3~4	50%~90%
C-TIRADS 5	5	>90%
C-TIRADS 6	-	活检证实的恶性结节

注:C-TIRADS:中国版甲状腺影像报告与数据系统;^a:无结节,不予赋分

C-TIRADS 1 0%	C-TIRADS 2 0%	C-TIRADS 3 <2%	C-TIRADS 4A 2%~10%	C-TIRADS 4B 10%~50%	C-TIRADS 4C 50%~90%	C-TIRADS 5 >90%
正常甲状腺无结节	囊性+彗星尾	实性中等回声	实性低回声	极低回声+微钙化	垂直位+微钙+不规则	含5条恶性征象
正常甲状腺无结节	白骑士结节	结甲	等回声+边缘模糊	边缘模糊+微钙化	极低回声+垂直位 边缘不规则	暴风雪样钙化
桥本甲状腺炎 无结节	海绵状	淋巴样结节	微钙化	极低回声+垂直位	微钙化 垂直位+极低回声	弥漫硬化型
桥本甲状腺炎 无结节	僵尸样结节, 无灌注	亚甲炎	低回声+垂直位	极低回声+边缘模糊	微钙化 极低回声+边缘不规则	淋巴结转移

恶性风险

注: C-TIRADS: 中国版甲状腺影像报告与数据系统; 百分比所示为恶性率

图1 C-TIRADS 图解

推荐 7: 超声检查可协助鉴别甲状腺结节的良恶性, 并预测其恶性风险 (强推荐, 高质量证据)。

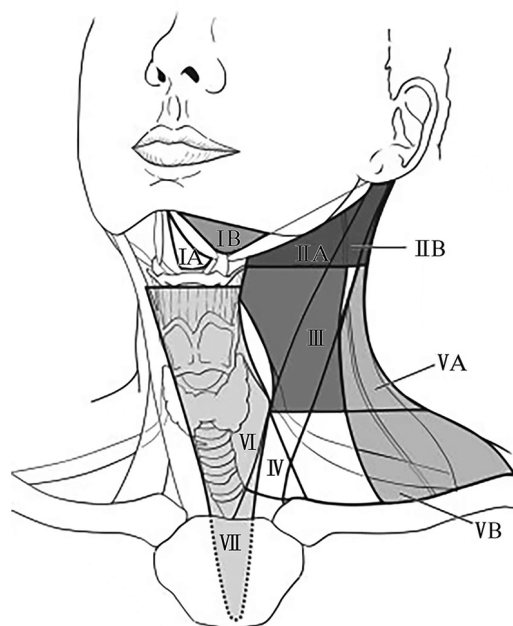
问题 4-3: 颈部淋巴结超声检查

超声是颈部淋巴结的主要检查手段, 用于术前淋巴结的评估和术后复发风险监测。所有甲状腺恶性或可疑恶性肿瘤患者, 均应行颈部淋巴结超声检查^[14]。颈部淋巴结的分区方法以美国癌症联合委员会 (AJCC) 颈部淋巴结七分区法较为常用 (图 2)^[20]。淋巴结的超声评估内容包括区域、大小、多少、形状、边缘、淋巴门、内部回声和血流特征等^[21]。异常淋巴结超声征象主要包括淋巴结内部出现微钙化、囊性变、高回声、异常血流、淋巴结形态趋圆, 此外还有边缘不规则或边界模糊、内部回声不均和淋巴门消失等, 其中微钙化和囊性变特异性较高, 但没有单一指标能鉴别出甲状腺癌的转移淋巴结, 需综合判断 (图 3)^[22-23]。

推荐 8: 甲状腺恶性或可疑恶性肿瘤患者均应行颈部淋巴结超声检查 (强推荐, 中等质量证据)。

问题 4-4: 弹性超声

近年来, 弹性超声在评估甲状腺结节中应用日益增多。弹性成像分为应变力弹性成像和剪切波弹性成像, 主要用于评估组织的硬度, 恶性结节倾向于质硬, 良性结节倾向于质软, 是甲状腺结节良恶性鉴别的补充手段^[24-25]。



注: I 区: 颌下区及下颌下区淋巴结; II 区: 颈内静脉上组淋巴结; III 区: 颈内静脉中组淋巴结; IV 区: 颈内静脉下组淋巴结; V 区: 颈后三角淋巴结; VI 区: 中央区淋巴结; VII 区: 上纵隔淋巴结, 目前归属于中央区淋巴结

图2 美国癌症联合委员会 (AJCC) 颈部淋巴结分区示意图 (2017 年, 第 8 版)^[20]

问题 4-5: 超声造影

超声造影通过观察微泡超声造影剂在血管中的运动和分布, 可实时动态地评估甲状腺结节的血管

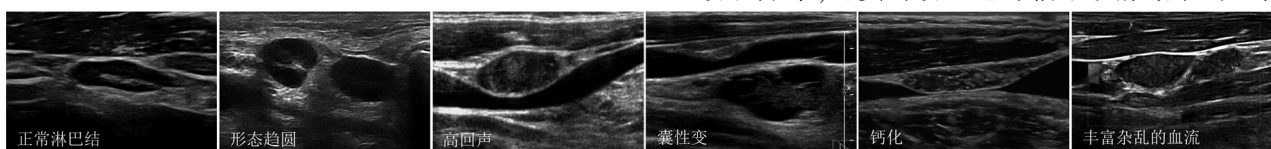


图3 正常及转移性颈部淋巴结超声图像

构筑形态及微循环灌注情况,在鉴别甲状腺结节良恶性方面有一定价值,尤其是对评估甲状腺囊性结节吸收后改变有较高诊断价值^[26]。在甲状腺结节热消融治疗前后,使用超声造影能准确评估消融范围和疗效,结节完全消融呈无回声增强,如有残留,残留组织表现为高或等回声增强^[27]。

推荐 9:弹性超声和超声造影可作为传统超声鉴别甲状腺结节良恶性的补充手段(弱推荐,中等质量证据)。

推荐 10:超声造影可用于甲状腺结节消融治疗前后的评估(强推荐,中等质量证据)。

问题 4-6:人工智能

超声影像组学通过机器学习、深度学习等人工智能算法,可对超声影像数据进行高通量分析,用于辅助诊断甲状腺结节的检出、结节轮廓勾画、大小测量、良恶性鉴别诊断、判断 PTC 的侵袭性、评估预后以及预测颈部淋巴结转移。在甲状腺结节的超声检查中,人工智能对低年资医师或基层医师可能会提供帮助,但目前仅能作为辅助诊断技术使用^[28-30]。

五、超声引导下的 FNAB 和粗针活检(CNB)

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 CNB。FNAB 是通过细针抽吸获取甲状腺结节的病变细胞进行病理学诊断,是评估甲状腺结节准确、经济而有效的方法。FNAB 分无负压切削和负压抽吸两种方式,两种方式在获取涂片质量和诊断准确性方面无明显差异,临床工作中可酌情选择或联合使用^[31]。FNAB 的灵敏度与 CNB 相比差异无统计学意义,但 FNAB 更加安全微创,穿刺后出血的发生率明显低于 CNB^[32-33]。CNB 的优势在于取材量大于 FNAB,可获得组织病理诊断,但无论 CNB 还是 FNAB 的病理均无法区分甲状腺滤泡性腺瘤(FA)和腺癌。综上,目前推荐 FNAB 作为甲状腺结节术前首选的病理诊断方法。

问题 5-1:FNAB 和 CNB 的适应证

1. 超声引导甲状腺结节 FNAB 的适应证(符合以下条件之一):(1) C-TIRADS 3 类的甲状腺结节,最大径 ≥ 2 cm。(2) C-TIRADS 4A 类的甲状腺结节,最大径 ≥ 1.5 cm。(3) C-TIRADS 4B~5 类的甲状腺结节,最大径 ≥ 1 cm。(4) 定期观察的甲状腺结节实性区域的体积增大 50% 以上或至少有 2 个径线增加超过 20%(且最大径 >0.2 cm)的患者。(5) 最大径 <1 cm 的 C-TIRADS 4B~5 类甲状腺结节若存在以下情况之一,需行 FNAB:①拟行手术或消融治疗前。②可疑结节呈多灶性或紧邻被膜、气管、喉返神经等。③伴颈部淋巴结可疑转移。④伴血清降钙素水平异常升高。⑤有甲状腺癌家族史或甲状腺癌综合征病史。

2. 超声引导甲状腺结节 CNB 的适应证:细胞学诊断为 Bethesda I 类或 III 类、考虑淋巴瘤、转移癌或不能明确分类需要免疫组织化学方法辅助诊断的甲状腺病变。

3. FNAB 和 CNB 注意事项:符合适应证的 C-TIRADS 4A 类及以上甲状腺结节,如 FNAB 或 CNB 病理结果为阴性或不确定,建议 3 个月后再次行穿刺活检;如医疗机构具备分子检测条件,可进行 BRAF 等基因检测提高诊断准确率。穿刺活检应在同一结节的多部位取材,在可疑恶性征象部位或囊实性结节的实性部位取材以及对囊液行涂片细胞学检查。

推荐 11:FNAB 是甲状腺结节术前首选的病理诊断方法(强推荐,高质量证据)。

问题 5-2:FNAB 的细胞学诊断

本指南采用 2017 年版甲状腺细胞病理学 Bethesda 报告系统(TBSRTC)作为甲状腺 FNAB 细胞病理学的诊断分类^[34-35]。具体分类和恶性风险度如表 3 所示^[35]。

推荐 12:采用 TBSRTC 作为甲状腺 FNAB 细胞病理学诊断分类依据(强推荐,中等质量证据)。

问题 5-3:超声引导下淋巴结穿刺活检的适应证

具有可疑转移征象的淋巴结,可行穿刺活检明确诊断。此外, FNAB 针芯洗脱液 Tg 测定(FNAB-Tg)也可作为一种辅助诊断方法选择性应用,特别是当淋巴结出现囊性变,细胞学评估较为困难时。

问题 5-4:FNAB 针芯洗脱液 Tg 和降钙素测定

甲状腺滤泡细胞与 DTC 肿瘤细胞特异合成并分泌 Tg,以囊性表现为主的超声影像可疑淋巴结,或者超声影像与 FNAB 细胞学相悖的可疑淋巴结, FNAB-Tg 可增加 DTC 转移淋巴结诊断准确率。一项纳入 24 个研究共 2 865 个淋巴结的 Meta 分析提示, FNAB-Tg 具有良好的诊断灵敏度(95.0%)和特异度(94.5%)^[36]。

甲状腺滤泡旁 C 细胞与 MTC 特异合成并分泌降钙素。MTC 因高度异质性的细胞学形态, FNAB 诊断灵敏度低,阳性预测率低于 50%。在一项纳入 172 个甲状腺结节与淋巴结病灶的前瞻性研究中, FNAB 洗脱液降钙素测定可将 MTC 诊断准确率从 61% 提升至接近 99%,其中直径 <1.0 cm 的甲状腺结节, MTC 诊断准确率由 58% 提升至 98%^[37]。

FNAB-Tg 和 FNAB 针芯洗脱液降钙素测定,可以作为一种补充检测手段,弥补因取材问题或细胞特征不典型造成的 FNAB 细胞学诊断假阴性结果。但目前尚缺少洗脱液 Tg 与降钙素标准检测方法与结果判定的高质量数据。

表 3 FNAB 结果判定

类 别	恶性风险度 (%)	
	NIFTP 不 视作癌	NIFTP 不 视作癌
I 类:不能诊断/不满意 ^a 囊液标本 上皮细胞量少 其他(如血多遮挡细胞、细胞过度干燥等)	5~10	5~10
II 类:良性 符合良性滤泡结节(包括腺瘤样结节和胶质结节等) 符合桥本甲状腺炎 符合亚急性甲状腺炎 其他	0~3	0~3
III 类:意义不明的非典型病变/意义不明的滤泡性病变 ^a	10~30	6~18
IV 类:滤泡性肿瘤/可疑滤泡性肿瘤 ^a (如果是嗜酸细胞肿瘤,需要注明)	25~40	10~40
V 类:可疑恶性 可疑甲状腺乳头状癌 可疑甲状腺髓样癌 可疑转移性癌 可疑淋巴瘤 其他	50~75	45~60
VI 类:恶性 甲状腺乳头状癌 甲状腺低分化癌 甲状腺髓样癌 甲状腺未分化癌 鳞状细胞癌 混合成分的癌(注明具体成分) 转移性恶性肿瘤 非霍奇金淋巴瘤 其他	97~99	94~96

注:FNAB:细针抽吸活检;NIFTP:有乳头状癌细胞核特征的非浸润性滤泡型甲状腺肿瘤;^a:两个名词意义相同

推荐 13:超声影像可疑淋巴结,在进行 FNAB 细胞学检查时,可同时行 FNAB-Tg(弱推荐,中等质量证据)。

推荐 14:细胞学 TBSRTC III 或 IV 类结节,若患者血清降钙素水平升高,有 MTC 家族史或胚系 RET 基因激活突变阳性者,可检测穿刺洗脱液的降钙素(强推荐,中等质量证据)。

问题 5-5:FNAB 分子诊断

目前, FNAB 分子诊断的临床证据主要来自 III 类和 IV 类甲状腺结节的良恶性判定,尤其是良性判定,可避免不必要的手术。BRAF V600E 突变与 PTC 高度相关,一项纳入 9 924 个 FNAB 样本的 *Meta* 分析证实, BRAF V600E 突变诊断 PTC 的特异度为 100%, 灵敏度为 69%^[38]。多基因检测有利于提高诊断灵敏度,早在 2009 年,研究提示对于 FNAB 仍不能确定良恶性的甲状腺结节,检测穿刺标本的 BRAF 突变、RAS 突变、RET/PTC 重排等,能够提高

确诊率^[39]。但也有研究发现,仅包含 BRAF 突变、RAS 突变、RET/PTC 重排等分子标志物的检测,并不改变患者手术治疗的比率(23.4%对 23.2%)^[40]。ThyroSeq V3 和 Afirma 基因分类器包含了更多的分子标志物,后者主要基于穿刺样本的 RNA 检测。近期一项前瞻性研究比较了 ThyroSeq V3 和 Afirma 基因分类器对于 III 类和 IV 类结节的诊断效率,发现两者的阴性预测率分别为 61%和 53%,均使近 50%的患者避免了诊断性手术,作者对分子诊断良性的患者进行了 1 年的超声随访,证实结节性质稳定^[41]。值得注意的是, BRAF 突变合并端粒酶逆转录酶(TERT)、PIK3CA、AKT1、TP53 等基因突变提示预后不良。总之,分子诊断在协助细胞学提高甲状腺结节的良恶性判定,以及对恶性甲状腺结节的危险分层方面,具有很好的前景,但需要更多的数据支持。

推荐 15:经 FNAB 仍不能确定良恶性的甲状腺结节,或需要危险分层的恶性甲状腺结节,可以对穿刺标本进行分子标志物检测(强推荐,中等质量证据)。

六、其他影像学检查

问题 6-1:甲状腺核素显像

当患者有单个(或多个)结节伴有血清 TSH 水平降低时,应当行¹³¹I 或^{99m}Tc 核素显像,判断该结节是否存在自主摄取功能(习惯称之为“热结节”)。“热结节”核素摄取高于周围正常甲状腺组织,绝大多数为良性,不需要再行 FNAB^[42]。

推荐 16:甲状腺结节伴有血清 TSH 降低时,应行甲状腺¹³¹I 或^{99m}Tc 核素显像,判断结节是否有自主摄取功能。核素显像“热结节”,提示为甲状腺自主功能结节,恶性风险低(强推荐,低质量证据)。

问题 6-2:电子计算机断层扫描(CT)和核磁共振成像(MRI)检查

在评估甲状腺结节良恶性方面,增强 CT 和 MRI 检查不优于超声。拟手术治疗的甲状腺结节,术前可选择性行颈部 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,协助术前临床分期及制定手术方案。

问题 6-3:¹⁸氟代脱氧葡萄糖正电子发射断层扫描(¹⁸F-FDG PET)显像

¹⁸F-FDG PET 显像能够反映甲状腺结节葡萄糖代谢水平。¹⁸F-FDG 局灶性摄取的增加提示恶性肿瘤的风险增大。但是,并非所有的甲状腺恶性结节都表现为高代谢。某些良性结节也会摄取¹⁸F-FDG, *Meta* 分析提示,¹⁸F-FDG PET 显像偶然发现的高摄取局限性病灶中,经病理证实仅 35%为恶性^[43]。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 17:必要时将 CT、MRI 和¹⁸F-FDG PET 作为评估甲状腺结节的辅助手段(弱推荐,低质量证据)。

七、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,通常结合超声特征和细胞学结果决定。对于超声表现或大小不满足 FNAB 标准的甲状腺结节,每隔 6~12 个月随访。对于超声和细胞学均提示恶性风险低的结节可延长随访问隔。对暂未接受治疗的可疑恶性或恶性结节,可以缩短随访问隔。细胞学良性的甲状腺结节,如果超声表现高度可疑,恶性率达 20%,仍需要在 12 个月内再次行 FNAB^[44]。

每次随访必须进行病史采集和体格检查,并复查甲状腺和颈部超声。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。随访中注意是否伴有提示恶性结节的症状、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。判断结节是否明显生长:结节体积增大 50% 以上或至少 2 条径线增加超过 20% (并且超过 0.2 cm)。出现新的可疑恶性超声征象较结节生长更具有临床意义,这些都是 FNAB 的适应证^[5-6,45]。

推荐 18:超声表现不符合 FNAB 标准的甲状腺结节,每隔 6~12 个月随访;暂未接受治疗的可疑恶性或恶性结节,可以缩短随访问隔(强推荐,低质量证据)。

推荐 19:细胞学良性的甲状腺结节,如果超声表现高度怀疑恶性,建议在 12 个月内再次行 FNAB (强推荐,中等质量证据)。

推荐 20:随访期间出现新的可疑恶性超声征象或体积增大超过 50% 的甲状腺结节,是 FNAB 的适应证(弱推荐,低质量证据)。

八、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,无症状且增长不快的良性结节无须特殊治疗。少数情况下,可选择手术治疗、内科治疗(TSH 抑制治疗)、¹³¹I 治疗等。

推荐 21:多数良性甲状腺结节仅需定期随访,无须特殊治疗(强推荐,低质量证据)。

问题 8-1:手术治疗

需要手术治疗的良性甲状腺结节的大小并无绝对标准。通常认为,Bethesda II 类结节在直径大于 3~4 cm 时,恶性风险增加^[46-47]。手术治疗还适用于有气管、食管、喉返神经和上腔静脉压迫引起临床症状的患者。应注意,多数情况下,包括呼吸急促、吞咽困难和声音改变等症状是非特异性的。此外,还有部分无症状的良性结节患者,因结节体积较大,影响外观或思想顾虑过重影响正常生活和工作而强烈要求手术,也可作为手术的相对适应证。

手术治疗同样适用于无法对甲状腺目标病灶进行活检或病灶位于胸腔内,以及结节数目众多无法评估的情况。此外,胸骨后甲状腺肿患者出现 Pemberton 征阳性时(胸廓入口阻塞而引起的上腔静脉综合征)也需考虑手术。

综上所述,可以考虑手术治疗的良性甲状腺结节^[2,46-48]:(1)出现与结节明显相关的局部压迫的临床症状。(2)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。(3)肿物位于胸骨后或纵隔内。(4)合并甲亢,内科治疗无效,以及甲状腺自主性高功能腺瘤(TA)和毒性多结节性甲状腺肿(TMNG)。

推荐 22:符合手术适应证的良性甲状腺结节患者可选择手术治疗(强推荐,中等质量证据)。

良性甲状腺结节的手术原则为^[2]:在安全切除良性甲状腺结节目标病灶的同时,视情况决定保留正常甲状腺组织的多少。若结节弥漫性分布于双侧甲状腺,导致术中难以保留较多的正常甲状腺组织时,可选择全/近全甲状腺切除术。TMNG 常用的手术方式:甲状腺双侧腺叶次全切除术、一侧腺叶切除+对侧次全切除术、甲状腺近全/全切除术^[2]。TA 因病变局限,手术以切除肿瘤为主,首选患侧腺叶切除术或峡部切除术(结节位于峡部),也可选择腺叶次全切除术^[49]。

推荐 23:依据良性结节的病种及分布部位,手术方式可选择患侧腺叶切除术或峡部切除术、甲状腺双侧腺叶次全切除术、一侧腺叶切除+对侧次全切除术、双侧甲状腺近全/全切除术(弱推荐,中等质量证据)。

良性甲状腺结节术中需注意保护甲状旁腺、喉返神经和喉上神经(详见 DTC 手术的并发症);当甲状旁腺无法原位保留时,应考虑自体甲状旁腺移植术^[48]。由于 TMNG 手术的风险性高、操作难度大,此类患者的手术推荐由经验丰富的外科医师实施。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治疗手段之一。手术径路包括胸前入路、腋窝入路及口腔前庭入路等^[50]。建议选择内镜手术径路时,应综合考虑结节因素、患者意愿和手术入路特点等。

推荐 24:良性甲状腺结节术中需注意保护甲状旁腺、喉返神经和喉上神经(强推荐,高质量证据)。

推荐 25: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治疗手段之一(弱推荐,低质量证据)。

由于切除了部分或全部甲状腺组织,患者手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,术后给予左甲状腺素(LT_4)替代治疗,定期监测甲状腺功能,保持 TSH 水平在正常范围内;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),发现甲减则及时给予 LT_4 替代治疗^[2,51]。良性甲状腺结节术后,不建议采用 TSH 抑制治疗来预防结节再发^[52]。

推荐 26:手术治疗良性甲状腺结节后如发生甲减,应及时给予 LT_4 替代治疗(强推荐,高质量证据)。

问题 8-2:内科治疗

对于良性甲状腺结节通常没有特殊的内科治疗方案,应避免促进结节生长的危险因素,如避免甲减、碘缺乏、吸烟、头颈部电离辐射、肥胖和代谢综合征等危险因素。TSH 抑制治疗的原理:对于甲状腺功能正常的患者,通过服用甲状腺激素将血清 TSH 水平抑制到正常低限甚至低限以下,达到缩小甲状腺结节的目。研究表明,在碘缺乏地区,甲状腺素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;在非缺碘地区疗效不确切^[53]。多数研究表明,TSH 抑制治疗 6~18 个月只能使结节体积平均缩小 5%~15%,停药后可能出现结节再生长。长期医源性过量甲状腺激素抑制 TSH 可出现不适症状、心律失常等心脏不良反应以及加重绝经后妇女骨质疏松症(OP)。因此,不建议常规使用 TSH 抑制疗法治疗良性甲状腺结节。我国 TIDE 项目研究显示,尿碘 200~300 $\mu\text{g/L}$ 和 300~500 $\mu\text{g/L}$ 是甲状腺结节的保护因素(OR 值分别为 0.88 和 0.74)。但碘缺乏(<100 $\mu\text{g/L}$)是甲状腺结节的危险因素(OR 值 1.27)^[1]。碘充足地区患者的前瞻性随机对照研究显示,甲状腺素联合碘化钾(150 $\mu\text{g/d}$)可以进一步缩小结节^[54]。建议所有成人应保证充足的碘摄入。对于年轻的甲状腺结节患者伴有亚临床甲减(如由自身免疫甲状腺炎引起)时,建议进行 LT_4 治疗。

推荐 27:不推荐对甲状腺功能正常的良性甲状腺结节患者行 TSH 抑制治疗(强推荐,高质量证据)。

推荐 28:甲状腺结节患者应保证适量碘摄入(强推荐,中等质量证据)。

问题 8-3: ^{131}I 治疗

^{131}I 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,如 TA 和 TMNG。 ^{131}I 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^[55]。如 ^{131}I 治疗 4~6 个月后甲亢仍未缓解、结节无明显缩小,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 ^{131}I 治疗或采取药物、手术等治疗方法^[56]。TA 患者如前期行抗甲状腺药物预处理,可增加 ^{131}I 治疗后甲减发生的风险;而对于多发结节的患者 ^{131}I 治疗后早期甲减发生率不高,随时间延长甲减发生率逐渐增加,约有半数患者 20 年后出现甲减,其中年龄>45 岁、放射性碘(RAI)摄取率>50%、TPOAb 阳性和经抗甲状腺药物预处理患者风险更高^[57-58]。因此,建议 ^{131}I 治疗后每年至少检测 1 次甲状腺功能,如发现甲减,应及时给予 LT_4 替代治疗。

推荐 29:具有自主摄取功能的良性甲状腺结节可行 ^{131}I 治疗,特别是伴有甲亢的结节(强推荐,高质量证据)。

推荐 30:如 ^{131}I 治疗 4~6 个月后甲亢仍未缓解、结节无明显缩小,可考虑再次给予 ^{131}I 治疗或采取其他治疗方法(强推荐,中等质量证据)。

推荐 31: ^{131}I 治疗良性甲状腺结节后如发生甲减,应及时给予 LT_4 替代治疗(强推荐,高质量证据)。

问题 8-4:消融治疗

消融作为一种非手术治疗方法,其原理是利用化学或物理方法对结节细胞进行原位灭活,病灶发生凝固性坏死,坏死组织被机体吸收,从而达到原位根除或损毁结节的目。目前,超声引导下经皮消融治疗主要包括经皮无水酒精/聚桂醇注射(PEI/PLI)化学消融和射频消融(RFA)、微波消融(MWA)、激光消融(LA)及高强度聚焦超声(HIFU)等热消融方法^[3]。其中,PEI/PLI 适用于甲状腺囊肿和囊性成分>90%的甲状腺结节,热消融治疗主要适用于实性或实性成分 $\geq 10\%$ 的甲状腺结节^[59]。消融治疗具有精准安全、疗效确切、手术时间短、颈部无瘢痕、并发症发生率低、保留甲状腺功能等优势。消融治疗是进行性增大、有压迫症状、影响外观或思想顾虑过重影响正常生活,且不愿意接受手术的甲状腺良性结节患者可选择的治疗方法。但需注意,消融治疗前必须进行 FNAB 或 CNB,明确病理诊断为良性;消融治疗后患者仍需进行长期随访^[60]。

推荐 32:对于进行性增大、有压迫症状、影响外观或思想顾虑过重影响正常生活,且不愿意接受手术的甲状腺良性结节患者,消融治疗是一种可选择的治疗方法(强推荐,中等质量证据)。

推荐 33:消融治疗前必须进行 FNAB 或 CNB,且明确结节为良性(强推荐,高质量证据)。

九、性质未确定结节的处理

性质未确定的结节包括细胞学检测结果报告为 TBSRTCⅢ、Ⅳ和Ⅴ类结节。其中Ⅴ类虽不足以确诊恶性肿瘤,但具有较高恶性风险,这些结节的最终手术

结果中 53%~87% 为恶性肿瘤(平均 75%)。由于罹患恶性肿瘤的高风险,有手术指征,手术方法参见 DTC。

TBSRTC III、IV 类结节占 FNAB 报告的 20%~30%, 术后病理证实大多数为良性。因此,应尽可能排除恶性,以避免不必要的手术。对于报告 TBSRTC III 类的结节,推荐重复 FNAB 或 CNB, 结合分子检测明确诊断。如果检测结果仍不确定,可以根据临床危险因素、超声特征以及患者的意愿进行随访观察或诊断性外科手术切除。对于报告 TBSRTC IV 类的结节, FNAB 或 CNB 均无法准确诊断良恶性, 分子检测有助于提高该类结节的风险预测水平。当这些结节具有实性、低回声、边缘不规则、垂直位生长及微钙化等一项或多项超声可疑特征时, 恶性风险显著增加。TBSRTC IV 类结节 BRAF 基因突变阳性或联合其他分子标志物的改变、超声为可疑恶性、结节大(直径>4 cm)、有甲状腺癌家族史或有辐射暴露史的患者, 鉴于罹患恶性肿瘤的风险较高, 建议诊断性手术切除^[61-62]。

推荐 34: 细胞学性质未确定的结节, 重复 FNAB、CNB 或分子检测进一步评估结节的恶性风险, 根据临床危险因素、超声特征以及患者意愿进行随访或诊断性外科手术切除(弱推荐, 中等质量证据)。

十、妊娠妇女甲状腺结节的处理

妊娠妇女甲状腺结节的患病率为 3%~30%, 且随妊娠次数及年龄的增加而增加。妊娠期甲状腺结

节有增大及新发的可能性, 但结节增大并不意味着发生恶变^[63-65]。

妊娠期发现的甲状腺结节应详细询问病史并完善体格检查。所有甲状腺结节的妊娠妇女均应检测血清 TSH 水平。如果血清 TSH 低于妊娠期特异性的参考范围下限, 要注意鉴别妊娠一过性甲状腺毒症、Graves 病或由于结节的自主功能导致的甲亢。超声也是妊娠期评估甲状腺结节的首选检查。FNAB 是妊娠期一项非常安全的诊断方法, 根据超声特征决定是否进行, 可以在妊娠期任何时期进行。妊娠期间禁用甲状腺核素显像^[65]。

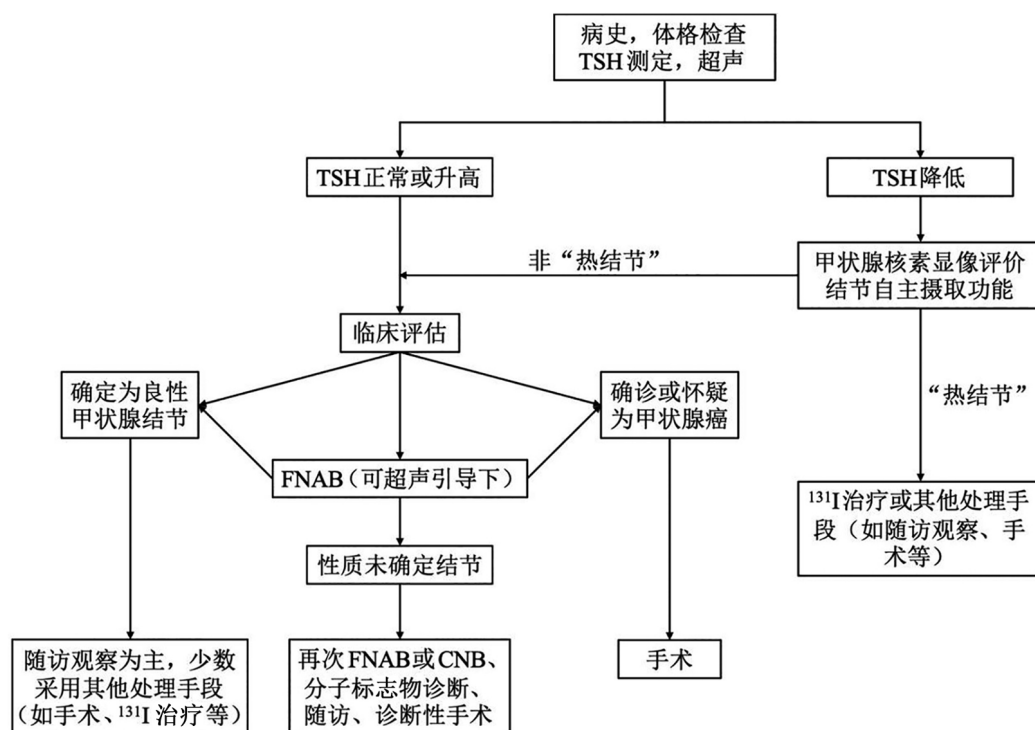
妊娠期良性甲状腺结节通常无须治疗。对于细胞学性质未确定的结节, 建议妊娠期监测为主, 产后再进行评估。理论上, 妊娠会改变基于 RNA 的基因表达谱结果, 但是不会影响基于 DNA 的检测结果, 原则上不推荐妊娠期进行分子标志物检测^[66]。

推荐 35: 妊娠期对甲状腺结节患者要详细询问病史、完善体格检查、测定血清 TSH 和进行颈部超声(强推荐, 高质量证据)。

推荐 36: 妊娠期间可以进行 FNAB, 应根据结节的超声特征决定是否进行 FNAB(强推荐, 中等质量证据)。

推荐 37: 对于细胞学性质未确定的结节, 建议妊娠期进行监测, 产后再评估(强推荐, 中等质量证据)。

十一、甲状腺结节的临床评估和处理流程 具体流程见图 4。



注: TSH: 促甲状腺激素; FNAB: 细针抽吸活检; CNB: 粗针活检

图 4 甲状腺结节的临床评估和处理流程

第二部分 分化型甲状腺癌(DTC)

一、概述

问题 1-1: 甲状腺癌的分型

甲状腺癌是一种起源于甲状腺滤泡上皮或滤泡旁上皮细胞的恶性肿瘤,根据肿瘤起源及分化差异又分为 PTC、甲状腺滤泡癌(FTC)、嗜酸细胞癌(OCA)、分化型高级别甲状腺癌(DHGTc)、甲状腺低分化癌(PDTC)、甲状腺未分化癌(ATC)以及 MTC,前四者被称为 DTC^[67]。其中 PTC 最为常见,约占全部甲状腺癌的 85%~90%。不同病理类型的甲状腺癌,在发病机制、生物学行为、组织学形态、临床表现、治疗方法以及预后等方面均有明显不同,DTC 大多数生物学行为温和,预后较好,ATC 的恶性程度极高,中位生存时间仅 5~6 个月。

问题 1-2: DTC 的发病率

全球范围内甲状腺癌的发病率增长迅速,主要归因于 PTC 发病的增加。全球数据报告的 2008 年至 2012 年期间年龄标准化 PTC 发病率:在女性中,从荷兰、英国和丹麦的(3~4.5)/10 万人年到韩国的 143.3/10 万人年;在男性中,从泰国的 1.2/10 万人年到韩国的 30.7/10 万人年。而同一时期 FTC 的年龄标准化发病率为女性(0.5~2.5)/10 万人年、男性(0.3~1.5)/10 万人年^[68]。PTC 发病率呈增加趋势,尤其在 2000 年后的一些亚洲国家女性中,增加尤为显著。美国甲状腺癌的发病率从 1974 年至 1977 年的 4.6/10 万人年增加到 2010 年至 2013 年的 14.4/10 万人年,其中 PTC 的年变化百分比(APC)为 4.4%,FTC 的 APC 为 0.6%^[69]。从 1983 年至 2011 年,直径<2.0 cm 甲状腺癌的年发病率增加了 4 倍以上^[70]。

我国甲状腺癌的发病率亦快速增长,2003 年至 2011 年的 APC 达 20.1%^[71]。国家癌症中心报告的 2016 年中国甲状腺癌的年龄标准化发病率分别为男性 5.1/10 万人年、女性 15.8/10 万人年。与之对应的甲状腺癌年龄标准化死亡率分别为男性 0.29/10 万人年、女性 0.45/10 万人年^[72]。我国甲状腺癌 5 年生存率为 84.3%,与美国(98.7%)等发达国家仍存在差距^[73]。甲状腺癌发病率的增长,可能是由于超声等影像检查的广泛开展和检查频度增加。此外,其他危险因素也参与甲状腺癌发病的增加^[74]。

问题 1-3: DTC 的治疗原则

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。某些情况下辅以靶向治疗和放射治疗等其他疗法。手术治疗最为重要,直接影响后续治疗和随访,并与预后密切相关。规范化

术后治疗与随访也是降低患者复发率和提高存活率的关键,是 DTC 诊治中的重要组成部分^[75]。因此,DTC 的治疗和随访已发展成由外科联合病理科、影像科、核医学科、放疗科、内分泌科、肿瘤内科等进行的规范化多学科联合诊疗(MDT),针对不同的患者或者同一患者的不同治疗阶段实施个体化精准治疗^[76]。

推荐 38: DTC 的初始治疗方案以规范化外科治疗为主,术后治疗、随访应实施多学科、个体化的管理(强推荐,高质量证据)。

二、术前临床分期评估

DTC 术前通过充分评估(病史、体格检查、辅助检查)确立的临床原发灶-区域淋巴结-远处转移(TNM)分期对判断预后及指导治疗非常重要。

有无颈部淋巴结转移及其所在分区是决定手术方式的重要依据。一般甲状腺癌淋巴结转移的常见位置为颈部Ⅵ区或Ⅲ区、Ⅳ区,但甲状腺上极的肿瘤也可直接转移至Ⅱ区^[77]。术前超声检查甲状腺和颈部淋巴结,当超声提示可疑淋巴结转移时,应进一步行 FNAB 以明确诊断;当细胞学评估困难时,可行 FNAB-Tg,但是对于甲状腺未完全切除的患者,Tg 结果易受干扰^[36]。

纵隔、锁骨下、咽后和咽旁等区域是超声难以探及评估的部位,CT 和 MRI 可以弥补超声的不足。有研究表明,颈部增强 CT 联合超声评估区域淋巴结的准确性优于单独超声检查^[78-79]。MRI 成像易受呼吸伪影的影响,灵敏度相对略低,对于无法行增强 CT 检查的患者可选择颈部 MRI 检查^[80]。¹⁸F-FDG PET/CT 在评估 DTC 淋巴结转移方面灵敏度低,特异度高,但性价比不高^[81]。10%~15%的 DTC 初诊时就呈侵袭性表现,对这类患者应行颈部增强 CT 或 MRI 检查来评估肿瘤病灶与周围结构及器官(如气管、食管、颈动脉鞘)的关系,同时还建议行胸部 CT 评估纵隔及肺部有无肿瘤累犯。对于怀疑有消化道和呼吸道侵犯的患者,内窥镜检查可以明确有无腔内侵犯。术前 Tg 和 TgAb 水平与肿瘤分期无关,作为术前基线参考值可进行测定。

推荐 39: 颈部淋巴结超声检查及可疑淋巴结的超声引导下 FNAB 或 FNAB-Tg,可协助术前判断有无颈部淋巴结转移及转移的部位(强推荐,中等质量证据)。

推荐 40: 对临床上怀疑有淋巴结转移的中高危 DTC,建议术前行增强 CT 或 MRI 检查作为超声的辅助手段(强推荐,低质量证据)。

三、手术治疗

手术作为 DTC 初始治疗最为重要。通过规范的手术完整切除原发灶、周边可能被累及的组织以及规

范淋巴结清扫可降低复发和转移风险,是开展后续治疗的关键,并为临床分期及风险分层提供依据^[82]。

问题 3-1: DTC 的甲状腺手术方式选择

确定 DTC 手术切除范围需要考虑的因素包括以下方面:患者的年龄和性别、是否有甲状腺癌家族史、是否有颈部放疗史(尤其是青少年时期);术前的肿瘤大小、是否多灶、肿瘤位于一侧腺叶还是累及双侧腺叶;术前评估是否有甲状腺包膜外软组织被侵犯的可能(影像学征象或声嘶、吞咽困难等)、是否有临床可疑淋巴结转移;是否为特殊类型的 DTC、肿瘤是否合并 BRAF、RAS 突变和(或) TERT 融合等分子改变;是否合并有其他基础疾病,以及患者由于职业、性格、意愿等原因作出的倾向性选择等。权衡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。

甲状腺全切或近全切除术不仅有利于提高生存率,降低复发风险和尽可能减少残留病灶的可能,也便于术后¹³¹I 治疗和血清 Tg 水平监测的实施。而单侧腺叶(加峡部)切除可以减少低危患者的过度治疗以及手术相关并发症的风险^[82]。由于缺乏前瞻性随机对照临床研究,对于 DTC 的手术切除范围仍存在较多争论,尤其是针对直径 1~4 cm 的肿瘤。但目前对于 DTC 手术治疗的最小范围为患侧腺叶(加峡部)切除已达成广泛共识。

对于无任何高危因素(如青少年头颈部放疗史、甲状腺癌家族史、多灶、甲状腺外侵犯、临床可疑转移淋巴结、血管侵犯、远处转移等)的最大径<1 cm 的 DTC,单侧腺叶(加峡部)切除与甲状腺全切在提高生存和降低复发风险上无明显差异,已得到广泛的循证医学证据支持^[83-85]。

推荐 41: DTC 标准的腺体手术方式主要为甲状腺单侧腺叶(加峡部)切除、甲状腺全切或近全切除术,应综合考虑多种因素进行个体化选择(强推荐,中等质量证据)。

推荐 42: 对于病灶直径<1 cm 且无高危因素的 DTC,推荐行单侧腺叶(加峡部)切除(强推荐,中等质量证据)。

对于双侧甲状腺均有可疑病灶、有明显的甲状腺包膜外侵犯、一级亲属有非髓样甲状腺癌史、青少年时期头颈部放疗史、临床淋巴结转移(数目≥5 枚或直径≥3 cm)、肿瘤无法完整切除等术中即可明确术后需要¹³¹I 治疗、高危复发风险组、预后不良的 PTC 亚型的患者均推荐甲状腺全切术,这样不仅可以显著改善患者生存而且可以降低复发风险^[86-87]。对于直径>4 cm 的 DTC,应选择甲状腺全切术^[3,48]。对于直径>1 cm 的位于峡部的病灶,甲状腺全切是

更好的术式,与单侧腺叶加峡部切除相比可获得更长的无复发生存期^[88-89]。

对于直径<4 cm 的 DTC 患者,单侧腺叶(加峡部)切除术被认为安全有效的,可以替代甲状腺全切术,两者对 10 年总生存、疾病特异性生存和无复发生存的影响无明显差异^[90]。目前,国际上对于直径<4 cm、无高危因素的 DTC,推荐趋于保守,可以仅采用单侧腺叶(加峡部)切除术。但是,这种手术方式上的保守选择,使得相当比例的 DTC 患者在初次手术病理结果将其归于高危组后,又不得不补充残叶切除术^[91]。因此,对癌灶直径 1~4 cm 的 DTC 患者应进行充分的术前评估,若具有相对的危险因素(如风险分层属于中危、肿瘤局限于甲状腺但有包膜浸润、临床可疑转移淋巴结、年龄<20 岁或>50 岁、男性、有 BRAF 或 RAS 突变等分子改变等)或患者有强烈要求切除对侧腺叶以尽量减少再次手术风险的意愿,在手术并发症可控的情况下考虑行甲状腺全切或近全切除术。

虽然病灶大小不是一个决定术式的独立因素。但仅从病灶直径考虑,<2 cm、2~4 cm 之间和>4 cm 的肿瘤的预后存在差异。对于肿瘤大小为 1~4 cm 且无明确指征需要全切的 DTC,手术方式仍存在争论。Adam 等^[92]基于美国国家癌症数据库(NCDB)中 61 775 例 DTC 患者的随访数据,经过多因素变量调整后分析发现,对于直径 1~4 cm 的 DTC,腺叶切除和甲状腺全切术术后的总生存差异无统计学意义,但 2~4 cm 亚组分析显示 HR 值达 1.93。而当肿瘤直径>2 cm、转移淋巴结数目>2 枚时,甲状腺腺叶切除术后的长期复发风险明显增高^[93]。此外,一些多中心研究及 NCDB 数据库数据分析发现,甲状腺全切与腺叶切除相比,主要可以提高直径 2 cm 及以上的 T2N0M0 及高危患者的总生存率^[94]。因此,对于肿瘤直径>2 cm 的 PTC 患者,选择患侧腺叶切除一定要非常慎重。

推荐 43: 满足以下任何一项者推荐甲状腺全切或近全切除术:肿瘤直径>4 cm,肿瘤直径>1 cm 且位于峡部、阳性切缘、肉眼可见的甲状腺外侵犯、血管浸润、双侧多灶性、临床淋巴结转移(数目≥5 枚或直径≥3 cm)、远处转移、青少年时期头颈部放疗史、明确的非髓样甲状腺癌家族史、其他预后不良的 PTC 亚型、风险分层属于高危、任何其他因素需要术后行¹³¹I 治疗(强推荐,中等质量证据)。

推荐 44: 肿瘤直径在 1~4 cm 范围,应充分评估患者是否具有相对的高危因素并结合患者是否有要求切除对侧腺叶以尽量减少再次手术风险的意愿,在手术并发症可控的情况下行甲状腺全切或近全切

除术(强推荐,中等质量证据)。

问题 3-2:颈部中央区(Ⅵ区)淋巴结处理

颈部淋巴结转移是 PTC 主要的转移方式,其中,中央区淋巴结是 PTC 颈部淋巴结常见的转移区域。文献报道,甲状腺乳头状微小癌(PTMC)中央区淋巴结的转移率为 24.1%~64.1%^[95]。临床病理学及超声影像学特征的分析有助于临床医师对中央区淋巴结转移情况的判定^[96-97]。

清扫中央区淋巴结所带来的担忧主要是术后并发症,主要包括甲状旁腺功能低下和喉返神经的损伤,可以通过加强培训、提高手术技能和经验来减少其发生^[98]。再者,由于甲状腺术后,不可避免会带来组织粘连、手术瘢痕等问题,再次手术时,在完整、彻底地清除病变和降低术后并发症方面的困难将极大增加,尤其是喉返神经和甲状旁腺的功能性保留,并且肿瘤复发对患者的生活及心理会造成明显的不良影响^[99-100]。因此,基于中央区淋巴结转移率高、再次手术难度及风险大,建议 DTC 术中在有效保护甲状旁腺和喉返神经的情况下,至少行病灶同侧中央区淋巴结清扫术。

中央区淋巴结的解剖界限及组成的界定^[101]:上界为舌骨,下界为无名动脉平面,外侧界为颈总动脉,前界为颈深筋膜浅层,后界为颈深筋膜深层。由喉前、气管前及左右气管食管沟淋巴结组成(图 2)。

推荐 45: DTC 术中在有效保留甲状旁腺和喉返神经的情况下,至少行病灶同侧中央区淋巴结清扫术(强推荐,高质量证据)。

问题 3-3:颈部非中央区淋巴结处理

DTC 患者的颈部淋巴结转移也可累及侧颈部淋巴结(Ⅱ~Ⅴ区)和上纵隔。罕见情况下还可出现于Ⅰ区。手术切除这些转移的淋巴结可降低肿瘤复发率和患者死亡率;按分区整体切除优于仅切除受累淋巴结^[2,76,102]。

2017 年 AJCC TNM 第八版^[20]发布后,上纵隔淋巴结目前归属于中央区淋巴结, DTC 非中央区淋巴结的概念更新为颈部Ⅰ~Ⅴ区淋巴结。由于 DTC 中Ⅰ区淋巴结鲜少出现转移,常规的 DTC 侧颈区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。

对术前穿刺病理证实或影像学怀疑或术中冰冻病理证实的颈部非中央区(Ⅵ)淋巴结转移(N1b)的 DTC 患者,建议行治疗性侧颈区淋巴结清扫术(Ⅱ~Ⅴ区)^[3,103]。综合考虑 DTC 淋巴结转移特性与患者术后颈部功能保护,平衡肿瘤根治与生活质量,目前 DTC 侧颈清主要采取锁骨上低颈横弧形切

口,Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ、ⅤB 区的颈侧区淋巴结清扫术。对于术前评估Ⅱ、Ⅴ区未见明确转移淋巴结的病例,也可以考虑清扫Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ区^[2,76,102]。

对于 DTC 患者,建议行治疗性的颈侧区淋巴结清扫,不主张进行预防性清扫^[2,76,102]。然而,研究证明,肿瘤突破包膜或肿瘤的直径>1.0 cm 是颈侧区淋巴结转移的重要影响因素^[3,48]。根据Ⅵ区转移淋巴结的情况、DTC 原发灶的位置(上极且有被膜侵犯者)、大小、病理分型等进行综合评估,对部分高危临床 N 分期(cN)1a 患者行择区性颈部淋巴结清扫术。

推荐 46:对临床颈部非中央区(Ⅵ)淋巴结转移(N1b)的 DTC 患者,行侧颈区淋巴结清扫术(强推荐,高质量证据)。

推荐 47:对部分高危 cN1a 患者可以考虑行择区性颈淋巴结清扫术(弱推荐,中等质量证据)。

问题 3-4:腔镜/机器人甲状腺外科手术在甲状腺癌中的应用

随着器械与设备的更新,尤其是高清腔镜与机器人辅助系统的应用,腔镜下甲状腺外科手术(ETS)应用日益广泛^[104]。按入路、工作空间维持(是否二氧化碳充气)、视觉化、使用设备,目前的腔镜甲状腺手术技术可归纳如表 4 所示。

表 4 甲状腺外科腔镜手术

方式	工作空间	视觉化	使用设备
I a 型			
颈前			
传统的	无气	传统+/-放大镜	手动
小切口	无气	传统+腔镜	手动
I b 型			
侧颈	充气/无气	腔镜	手动/机器人辅助
颌下	无气	腔镜	手动/机器人辅助
耳廓后	充气/无气	腔镜	手动/机器人辅助
Ⅱ型			
远处			
前胸壁	充气	腔镜	手动/机器人辅助
ABBA/BABA	充气/无气	腔镜	手动/机器人辅助
经腋窝	充气/无气	腔镜	手动/机器人辅助
经口	充气/无气	腔镜	手动/机器人辅助

注:ABBA:单侧腋窝-乳晕入路;BABA:双侧腋窝-乳晕入路

国内外应用较广泛的包括颈前入路(如小切口腔镜辅助方法即 Miccoli 术式)、颈外入路(主要包括胸前入路、腋窝入路、腋窝-乳晕入路和口腔前庭入路等),不同方法各有优缺点^[105-115]。ETS 的主要优点在于:(1)隐蔽或缩小了甲状腺手术切口,满足了部分患者的美容需求。(2)放大了手术视野,利于甲状旁腺及喉返/喉上神经的识别与保护。(3)机器人系统的引入进一步提高了手术精细程度、减少了盲区。然而,ETS 也存在诸多缺点,如颈外入路引入了新的潜在并发症,由于设备局限可能

存在盲区,学习曲线较长等。肿瘤手术的彻底性和安全性是最重要的考虑因素。尽管已有部分研究显示,在成人甚至青少年患者中,在严格选择病例的前提下,ETS 手术可取得同开放手术同样的效果;但报道中接受 ETS 的绝大多数是低危 PTC,且随访时间较短;目前,仍缺乏随机对照研究和长期随访数据来评价 ETS 与常规手术的等效性,尚无一种 ETS 可替代传统开放手术^[113-119]。因此,将 ETS 应用于低危 PTC 患者,必须严格把握适应证,在充分评估的基础上,由经验丰富的外科医师来完成。手术治疗原则的顺序:(1)肿瘤切除的彻底性。(2)神经等功能保护。(3)美容需求。由于机器人手术的花费明显增加,因此,机器人甲状腺手术的选择还需综合考量卫生经济学因素。

推荐 48:腔镜甲状腺癌手术的治疗原则和手术范围必须同开放手术一致;应综合考虑肿瘤因素、患者意愿和手术入路特点等选择 ETS (强推荐,低质量证据)。

四、手术并发症

DTC 手术常见的并发症包括喉返神经损伤、甲状旁腺功能减退、大出血、乳糜漏等。

问题 4-1:喉返神经损伤

文献报道,永久性喉返神经损伤的发生率在甲状腺全切除术中为 0.9%~3%^[120-121]。与术中单纯躲避神经相比较,常规显露喉返神经,可以降低损伤率^[120-121]。术中神经监测(IONM)技术可帮助术中快速寻找、辨认喉返神经,预警损伤的发生,从而减少喉返神经损伤^[122]。对二次手术、巨大甲状腺肿物、局部晚期甲状腺癌、术前一侧神经麻痹以及术前预判肿瘤可能侵犯喉返神经等情况,建议尽可能使用 IONM,有利于降低神经损伤的发生率^[123]。

推荐 49:甲状腺癌术中宜仔细辨认、常规显露喉返神经。有条件时,可使用 IONM,特别对再次手术、疑难复杂手术,有利于减少喉返神经的损伤(强推荐,高质量证据)。

问题 4-2:甲状旁腺损伤

甲状腺癌行全甲状腺切除术后暂时性和永久性甲状旁腺功能低下还与是否行中央区淋巴结清扫有关,其发生率分别为 27.7%~51.9% (暂时性)和 6.3%~16.2% (永久性)^[124]。甲状旁腺损伤主要包括挫伤、血供障碍及意外切除。由于甲状旁腺位置变异较大,术中精细解剖、肉眼识别甲状旁腺是甲状旁腺保护最重要的步骤^[125]。

提倡精细解剖甲状腺固有被膜,尽量避免结扎甲状腺上、下动脉的主干、保留营养甲状旁腺的终末血管分支;若发现甲状旁腺血运障碍或无法原位保留,经术中冰冻病理确认后及时将甲状旁腺自体移植到

带状肌或胸锁乳突肌中^[3]。除快速冰冻病理外,纳米碳负显影、甲状旁腺素(PTH)免疫胶体金试纸以及荧光正显影对识别甲状旁腺也有一定的帮助。

推荐 50:提倡甲状腺手术中尽可能原位保留每个甲状旁腺及其血供,需要时宜及时自体移植未能原位保留的甲状旁腺(强推荐,高质量证据)。

推荐 51:除快速冰冻病理外,纳米碳负显影、PTH 免疫胶体金试纸、荧光正显影对鉴别甲状旁腺有一定的辅助作用(弱推荐,低质量证据)。

问题 4-3:术后大出血

甲状腺血运丰富,术中需仔细严密止血,合理使用能量器械如电刀、双极、超声刀等,必要时采用结扎、缝合或夹子可靠止血。术前宜短期停用抗血小板药物,控制高血压等。甲状腺术后出血的发生率为 1%~2%,多见于术后 24 h 以内。主要表现为血性引流量增多,颈部肿胀,甚至出现呼吸困难。当引流量>100 mL/h、考虑存在活动性出血时,建议急诊手术探查,清创止血。如果患者已并发急性呼吸困难,应迅速果断拆开颈部切口,清理血肿,解除气道压迫,重新止血。有时尚需紧急气管插管或切开。术后并发咽食管瘘或严重感染可导致延迟性大出血,须认真防治瘘及其感染。

推荐 52:甲状腺术中宜仔细严密止血,尽量避免术后大出血,一旦观察发现,应打开颈部伤口,清创止血,解除气道压迫,必要时气管插管或切开(强推荐,中等质量证据)。

问题 4-4:乳糜漏和淋巴漏

甲状腺手术后乳糜漏发生率约为 1%~3%^[126]。常由于颈部淋巴结清扫时胸导管或淋巴导管损伤所致。避免此并发症以术中预防为主,若术中发现淋巴漏或离断的淋巴管时需及时结扎、缝扎或钛夹等夹闭,术毕关闭切口前应再次仔细检查术野。术后乳糜漏 24 h 内引流量不多者(少于 500~1 000 mL/d)可禁食或无脂饮食,给予负压引流、局部加压包扎等措施,多可治愈。若引流量多或保守治疗无效,多需再次手术探查缝扎淋巴管瘘口;顽固严重的乳糜漏或并发乳糜胸可通过胸腔镜结扎胸导管^[127]。

五、切除标本组织病理评估和预后

DTC 包括 4 个类型,其中 PTC 约占 65%~93%、FTC 约占 6%~10%、OCA 约占 5% 以及 DHGTC 占不足 1%。不同亚型的甲状腺癌具有不同程度的侵袭性,精确的分类为后续治疗方案的制定以及预后评估等提供重要参考依据。

问题 5-1:PTC 及其变异亚型

PTC 是指显示甲状腺滤泡上皮细胞分化证据且具有一组核特征的恶性上皮性肿瘤,通常为浸润性,诊断 PTC 需具备乳头、浸润或 PTC 细胞核特

点。PTC 主要核特征如下。(1) 大小和形状:核增大、重叠/拥挤、核拉长。(2) 核膜不规则:轮廓不规则、核沟、假包涵体。(3) 染色质特征:染色质边聚、核透明、毛玻璃样核。根据形态学特点,PTC 可分为多个亚型,不同亚型可能有不同的分子改变和生物学行为,其中高细胞型、鞋钉型和柱状细胞型为侵袭性 PTC,具有中等的复发风险,弥漫硬化型和实性型也可具有侵袭性临床病程(表 5)^[67]。

预后:多数 PTC 呈惰性经过且预后良好。与 PTC 相关的独立危险因素包括年龄、肿瘤大小、分期、甲状腺外侵犯以及远处转移。非独立的不良预后因素包括男性、淋巴结转移、手术切除不全和组织学亚型。不良分子预后因素包括 TERT 启动子突变、PIK3CA 及 TP53 突变,BRAF V600E 突变是否为独立的预后因素尚存在争议^[67]。

问题 5-2:滤泡癌

FTC 定义为甲状腺滤泡上皮细胞起源、缺乏 PTC 细胞核特征的恶性肿瘤。FTC 和甲状腺 FA 鉴别诊断的组织学特征为包膜和(或)血管浸润,因此,充分的包膜取材对 FTC 的准确诊断意义较大。FTC 分为三种:(1)微小浸润型(仅包膜侵犯)。(2)包裹性血管浸润型。(3)广泛侵袭型。FTC 常出现以下的基因突变:RAS(50%)、PPARG 融合(30%)、PIK3CA(10%)、PTEN(10%)、TERT 启动子突变(20%)^[128]。

预后:FTC 对¹³¹I 治疗有效,仅有包膜侵犯而无血管侵犯的 FTC 预后良好,有血管侵犯的肿瘤即使只有 1~2 条血管侵犯也可导致血行转移,<4

个血管浸润的 FTC 预后要好于广泛侵袭型,TERT 基因突变者预后差。

问题 5-3:OCA

OCA 是指嗜酸细胞性滤泡来源的肿瘤(>75% 区域为嗜酸性肿瘤细胞),无 PTC 核特征(如果有则归为嗜酸细胞亚型 PTC)及高级别特征(肿瘤性坏死及核分裂象 ≥ 3 个/ 2 mm^2 ,如果有则归为嗜酸细胞性低分化癌)^[67]。OCA 包膜和脉管浸润的判定标准与 FTC 一致,分为微小浸润型(仅有包膜侵犯的)、包裹性血管浸润型、广泛浸润型。但与 FTC 不同的是,除血道转移外,OCA 可转移至颈部淋巴结。OCA 具有广泛的染色体缺失,染色体改变与浸润的范围有关:大部分微小浸润型或包裹性血管浸润型为二倍体,而广泛浸润型一般为多倍体,且几乎总是表现为 7 号染色体扩增;约 60% OCA 出现线粒体 DNA(mtDNA)突变;除此之外,部分 OCA 发现有 RAS 突变(但比 FTC 中的概率低)、EIF1AX、TERT、TP53、NF1、CDKN1A 突变等^[129]。

预后:OCA 更具侵袭性,转移率更高,对¹³¹I 治疗通常无效,临床治疗方案较 PTC 和 FTC 局限。其预后指标有年龄、肿瘤大小、血管浸润、腺外侵犯、有无远处转移。确诊时有无远处转移是最重要的预后指标,OCA 的 5 年总生存率为 85%,但确诊时具有远处转移者这一比例仅为 24%。

问题 5-4:DHGTC

DHGTC 为浸润性、高级别的滤泡细胞来源的癌,但仍具有滤泡细胞来源高分化癌的独特结构和

表 5 PTC 的组织学亚型

PTC 亚型	诊断要点	分子改变	侵袭性/预后
浸润性滤泡亚型(infiltrative follicular subtype)	肿瘤性滤泡 $\geq 90\%$,浸润性生长,间质硬化,多中心性	BRAF V600E 及 K601E 突变、NRAS、CTNNB1 突变;RET 易位、NTRK 及 ALK 融合	与经典型相似
包裹型(encapsulated subtype)	纤维性包膜完整或仅有局灶浸润	BRAF V600E 突变	低,预后良好
弥漫硬化型(diffuse sclerosing subtype)	腺体内弥漫性生长,显著纤维化,广泛淋巴管受累,大量砂砾体,鳞状化生,桥本甲状腺炎背景	RET 重排常见, BRAF V600E 突变(20%), ALK 重排(10%)	可有侵袭性,预后与经典型相似
高细胞型(tall cell subtype)	>30%肿瘤细胞的高度至少 3 倍于宽度	BRAF V600E 突变(90%)、部分病例 TERT、TP53 基因突变	高,预后较差
柱状细胞型(columnar cell subtype)	复层柱状上皮,核下空泡,缺乏 PTC 核特征,CDX-2 常阳性	1/3 病例呈现 BRAF V600E 突变,TERT、TP53 基因突变,CDKN2A 缺失	高,预后取决于包膜型还是浸润型
鞋钉型(hobnail subtype)	复杂乳头或微乳头状结构,超过 30%的 PTC 细胞具有鞋钉样特点	BRAF V600E 突变最常见,其次是 TP53 突变、TERT 启动子、PIK3CA 突变	高,预后较差
伴纤维瘤病/筋膜炎样间质型(with fibromatosis/fasciitis-like stroma subtype)	间质细胞丰富,类似结节性筋膜炎/纤维瘤病, β -catenin 细胞核阳性	BRAF V600E 突变、CTNNB1 突变	无明确信息获得
实性亚型(solid subtype)	>50%实性、小梁或巢状生长,无肿瘤性坏死,核分裂象 < 3 个/ 2 mm^2	CCD6-RET 重排、NCOA4-RET 重排、BRAF V600E 突变、ETV6-NTRK3 融合	可有侵袭性,预后报道不一
嗜酸细胞型(oncocytic subtype)	嗜酸性颗粒状胞质+PTC 核特征	BRAF V600E 突变,GRIM-19(种系突变)及 RET 重排	与经典型相似
Warthin 瘤样型(Warthin-like subtype)	间质大量淋巴浆细胞浸润,形态类似涎腺 Warthin 瘤	75%存在 BRAF V600E 突变	与经典型相似
梭形细胞型(spindle cell subtype)	5%~95%梭形细胞化生,表达广谱 CK 和 TTF-1	无明确信息获得	无明确信息获得
透明细胞型(clear cell subtype)	>50%肿瘤细胞胞质透明变	无明确信息获得	与经典型相似

注:PTC:甲状腺乳头状癌;CDX-2:尾型同源盒转录因子 2;CK:细胞角蛋白;TTF-1:甲状腺转录因子 1

(或)细胞学特征[如 PTC 的细胞核特征和(或)结构特点、FTC 的滤泡状生长]。其特征性组织学表现为坏死和(或)显著核分裂活性(>5 个/ 2 mm^2),常见血管侵犯、淋巴管侵犯、神经周围侵犯、甲状腺外侵犯。DHGTC 大部分为 BRAF V600E 突变驱动,部分为 RAS 的驱动突变或 RET、NTRK3 等较为少见的基因融合。此外,常伴有侵袭性继发突变,如 TERT 启动子、PIK3CA 及 TP53 突变。

预后:DHGTC 的 10 年疾病特异性生存率为 56%,约 50%的 DHGTC 不会摄取 RAI。因此,对于这类患者可能需要新型治疗方案,尤其是针对某些分子异常进行的系统性治疗。

问题 5-5:病理报告内容

1. 大体检查:标本类型,肿瘤部位、大小,大体形态,肿瘤与毗邻组织结构的关系,淋巴结检出数目、大小和分组。

2. 光镜检查:组织学类型及亚型,肿瘤大小和侵及范围、腺内播散,切缘状态,淋巴管、血管侵犯(FTC 及 OCA 需评估血管内癌栓数量)、神经侵犯,淋巴结转移数和总数、转移最大病灶大小、转移淋巴结被膜外是否有侵犯^[130]。

3. 分子病理:BRAF、RAS、TERT 等基因突变及 RET 基因融合情况。

4. pTNM 分期。

推荐 53:PTC 占 DTC 的绝大多数,多呈惰性经

过、预后良好。PTC 中高细胞型、鞋钉型、柱状细胞型为高侵袭性亚型,预后相对较差;弥漫硬化型和实性型也可具有侵袭性临床病程(强推荐,高质量证据)。

六、术后分期和初始复发风险分层

DTC 的术后分期和复发风险分层有助于:(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,最常使用的肿瘤术后分期系统是 AJCC 与国际抗癌联盟(UICC)联合制定的 TNM 分期,这是基于病理学参数(pTNM)和年龄的分期体系,主要用于癌症相关死亡风险的评估。2018 年 1 月 1 日,第八版 AJCC 甲状腺癌 TNM 分期系统正式开始执行^[20](表 6、7)。

但是,对于 DTC 这类相对缓慢进展、患者存活期长的恶性肿瘤,仅考虑死亡风险存在欠缺,更应对患者进行复发风险的分层。2009 年,ATA 根据手术获得的临床病理特征,提出了初始复发风险分层,对指导术后的临床决策起到了重要作用^[131]。随着对 DTC 疾病特点的认识不断加深,2015 年 ATA 对初始复发风险的划分进行了更新和调整(表 8)^[3]。本指南基于 2015 年 ATA 初始复发风险分层进行简化,将 DTC 划分为复发风险低危、中危和高危三层,其对应的预估复发风险分别为 $<5\%$ 、 $5\% \sim 20\%$

表 6 第八版 AJCC 甲状腺癌的 TNM 定义^[20]

分类	定义
原发病灶(T)	
Tx	原发肿瘤灶无法评估
T0	无原发肿瘤灶证据
T1	肿瘤最大直径 $\leq 2\text{ cm}$ 且局限于甲状腺内
T1a	肿瘤最大直径 $\leq 1\text{ cm}$ 且局限于甲状腺内
T1b	肿瘤最大直径 $> 1\text{ cm}$ 但 $\leq 2\text{ cm}$ 且局限于甲状腺内
T2	肿瘤最大直径 $> 2\text{ cm}$ 但 $\leq 4\text{ cm}$ 且局限于甲状腺内
T3	肿瘤最大直径 $> 4\text{ cm}$ 且局限于甲状腺内或任意大小肿瘤出现肉眼可见的甲状腺外侵犯且只侵犯带状肌群
T3a	肿瘤最大直径 $> 4\text{ cm}$ 且局限于甲状腺内
T3b	任意大小肿瘤,伴有肉眼可见的甲状腺外侵犯且只侵犯带状肌群(胸骨舌骨肌、胸骨甲状肌、甲状舌骨肌或肩胛舌骨肌)
T4	肉眼可见的腺体外侵犯且范围超出带状肌群
T4a	任何大小的肿瘤,伴有肉眼可见甲状腺外侵犯累及皮下软组织、喉、气管、食管或喉返神经
T4b	任何大小的肿瘤,伴有肉眼可见甲状腺外侵犯累及椎前筋膜或包绕颈动脉或纵隔血管
区域淋巴结(N)	
Nx	区域淋巴结无法评估
N0	无区域淋巴结转移
N0a	细胞学或组织学病理证实一个或多个淋巴结均为良性
N0b	无区域淋巴结转移的放射学或临床证据
N1	区域淋巴结转移
N1a	Ⅵ和Ⅶ区淋巴结转移(气管前、气管旁、喉前/Delphian 淋巴结、上纵隔淋巴结),可为单侧或双侧病变
N1b	单侧、双侧或者对侧的侧颈部淋巴结转移(Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ或Ⅴ区)或咽后淋巴结
远处转移(M)	
M0	无远处转移
M1	伴有远处转移

注:AJCC:美国癌症联合委员会;TNM:原发灶-区域淋巴结-远处转移

表 7 第八版 AJCC DTC 的预后分期^[20]

分期	原发病灶 (T)	区域淋巴结 (N)	远处转移 (M)
年龄<55 岁			
I	任何 T	任何 N	M0
II	任何 T	任何 N	M1
年龄≥55 岁			
I	T1、T2	N0、Nx	M0
II	T1、T2 T3a/T3b	N1a 任何 N	M0 M0
III	T4a	任何 N	M0
IV A	T4b	任何 N	M0
IV B	任何 T	任何 N	M1

注:AJCC:美国癌症联合委员会;DTC:分化型甲状腺癌

和>20%。

推荐 54: 对所有 DTC 患者均应进行术后 AJCC TNM 分期和初始复发风险(低、中、高危)分层,以助于预测患者预后、指导个体化的术后管理方案和交流患者的医疗信息(强推荐,高质量证据)。

七、DTC 手术后的¹³¹I 治疗

¹³¹I 治疗是 DTC 术后综合治疗的主要措施之一。根据治疗目的可分为 3 个层次:(1) 采用¹³¹I 清除手术后残留的甲状腺组织,称为清甲治疗

(remnant ablation)。(2) 采用¹³¹I 清除手术后影像学无法证实的可能存在的转移或残留病灶,称为辅助治疗(adjuvant therapy)。(3) 采用¹³¹I 治疗手术后已证实的,无法手术切除的局部或远处 DTC 转移灶,称为清灶治疗(therapy of known disease)。以上三种治疗方案不是递进关系,而是根据 TNM 分期和初始复发风险(低、中、高危)分层、术中所见、术后血清学及影像学的结果,综合评估确定出不同的治疗目的。根据患者评估结果和治疗目的选择不同层次的治疗,避免治疗过度或治疗不足。

问题 7-1:¹³¹I 治疗前准备

1. 低碘饮食:为尽量减少患者体内稳定性碘对¹³¹I 的竞争抑制作用,提高残留甲状腺组织和转移灶对¹³¹I 的摄取量,服¹³¹I 前 2~4 周嘱患者低碘饮食(碘摄入量<50 μg/d)。禁食海带、紫菜及海鲜等高碘食物,暂停服用胺碘酮等含碘类药物。

2. 含碘造影剂间隔:DTC 患者甲状腺术前如已行含碘造影剂增强 CT 检查,1 个月后体内碘含量将返回到基线水平^[32]。因此,增强 CT 检查后间隔 1 个月以上即可考虑行¹³¹I 治疗,必要时可参考尿碘检测结果。

 表 8 DTC 的初始复发风险分层^[3]

复发风险分层	定义
低危	
PTC	需满足以下所有要点: 无局部或远处转移; 所有肉眼可见的肿瘤均被完全切除; 无肿瘤侵犯到甲状腺外组织; 原发灶为非侵袭性的病理亚型(侵袭性病理亚型包括高细胞型、鞋钉型、柱状细胞型、高级别 DTC 等) ^a ; 如果给予 RAI 治疗,治疗后显像无甲状腺床以外的碘摄取灶; 未发生血管侵犯; cN0 或者虽发生 pN1 但转移淋巴结数目≤5 枚且淋巴结转移灶直径均<2 mm
FTC、OCA	需满足以下所有要点: 腺内型 FTC 或者分化良好的仅侵及包膜的 FTC、OCA; 无或仅有少量(不多于 4 处)血管侵犯; 原发灶为非高级别 FTC、OCA ^a
中危	
所有 DTC	存在下述任一情况: 原发灶发生向甲状腺外的微小侵犯(腺外侵犯局限于胸骨甲状肌或甲状腺周围软组织); 首次 RAI 治疗后显像提示颈部摄碘灶; 原发灶属于侵袭性病理亚型; 发生血管侵犯的 PTC; cN1; pN1,其中任何一个淋巴结转移灶的最大直径在 2 mm~3 cm 范围或淋巴结转移灶的直径虽均<2 mm 但转移淋巴结数目>5 枚
高危	
所有 DTC	存在下述任一情况: 高级别 DTC ^a ; 原发灶发生向甲状腺外的非微小侵犯; 原发灶和局部转移病灶未能被完全切除; 肿瘤发生远处转移; 甲状腺全切术后仍存在高水平血清 Tg,提示不排除远处转移; pN1,其中任何一个淋巴结转移灶直径≥3 cm; 伴广泛血管侵犯(>4 处)的 FTC; 多基因检测结果提示,病灶携带高危突变组合,如 BRAF V600E/RAS 变异合并 TERT 或 TP53 变异、RAS 变异合并 EIF1AX 变异等

注:DTC:分化型甲状腺癌;PTC:甲状腺乳头状癌;RAI:放射性碘;cN:临床 N 分期;pN:病理 N 分期;FTC:甲状腺滤泡癌;OCA:嗜酸细胞癌;Tg:甲状腺球蛋白;^a:高级别 DTC 为不具有间变性特征、至少满足两个特征之一(有丝分裂计数≥5/2 mm²、肿瘤坏死)的 PTC、FTC 和 OCA^[67]

推荐 55: ^{131}I 治疗前患者低碘饮食 2~4 周;甲状腺全切术前增强 CT 检查者,应间隔至少 1 个月,再行 ^{131}I 治疗(弱推荐,低质量证据)。

3. 停用甲状腺激素:残留甲状腺和 DTC 细胞表达钠碘协同转运蛋白(NIS),接受 TSH 的调控。为了增强残留甲状腺组织和 DTC 转移灶对 ^{131}I 的摄取量,DTC 患者应停用 LT_4 2~4 周,以使 $\text{TSH}>30\text{ mIU/L}$,再行 ^{131}I 治疗。

推荐 56: ^{131}I 治疗前应停用 LT_4 2~4 周,使 $\text{TSH}>30\text{ mIU/L}$ (强推荐,中等质量证据)。

4. 化验和检查:检测甲状腺功能和抗体(TSH 、 FT_3 、 FT_4 、 Tg 及 TgAb)、血常规、尿常规、肝肾功能及电解质;完成心电图、颈部超声及胸部 CT 检查。育龄期女性患者,应行血清人绒毛膜促性腺激素测定,排除妊娠可能。哺乳期患者,如决定行 ^{131}I 治疗,应中断哺乳。

5. 重组人促甲状腺激素(rhTSH)刺激:停用 LT_4 2~4 周,DTC 患者将处于甲减状态,这会一定程度地影响患者的生活质量。对于体质较为虚弱或合并其他疾病者(如心功能不全),更为显著。部分老年或体内肿瘤负荷量较大的 DTC 患者,即使停用 LT_4 2~4 周,TSH 仍难以升至 30 mIU/L ,从而影响了 Tg 测定、诊断剂量 ^{131}I 全身显像(DxWBS)探测 DTC 病灶的敏感性及 ^{131}I 的治疗疗效^[133]。使用 rhTSH 无须停用 LT_4 又可使 TSH 短期内迅速升高,避免甲减对 DTC 患者生活质量的影响。较充足的循证医学证据表明,对于低危、中危 DTC 患者,与停用 LT_4 相比,rhTSH 辅助 ^{131}I 清甲治疗,清甲成功率差异无统计学意义^[134-135]。两项前瞻随机对照研究对比了停用 LT_4 与 rhTSH 辅助 ^{131}I 清甲治疗,对低危、中危 DTC 患者疾病复发率的影响,发现在平均 5.4~6.5 年的随访期内,2 组 DTC 患者的疾病复发率差异无统计学意义^[136-137]。

rhTSH 刺激介导 ^{131}I 治疗 DTC 转移灶,目前在欧美并未获得批准,仅作为“同情性”使用用于因停用甲状腺激素后不能耐受甲减、因垂体疾病导致血清 TSH 无法升高或因停用甲状腺激素导致 ^{131}I 治疗延迟可能产生不利影响的特定患者。采用 rhTSH 辅助 ^{131}I 清灶治疗时,应给予与停用甲状腺激素 ^{131}I 治疗相同或更高的放射性活度^[138]。

推荐 57: 对于低、中危 DTC 患者,可使用 rhTSH 辅助 ^{131}I 治疗(强推荐,中等质量证据)。

推荐 58: 停用 LT_4 2~4 周,TSH 仍未升至 30 mIU/L 以上者;或合并严重的基础性疾病,停用 LT_4 可能加重基础疾病者,可使用 rhTSH 辅助 ^{131}I 治疗(弱推荐,低质量证据)。

问题 7-2: 清甲治疗

1. 清甲治疗的意义:清甲治疗利于 DTC 术后的再分期。借助治疗剂量 ^{131}I 的使用,治疗后 ^{131}I 全身显像(RxWBS)探测术后颈部残留淋巴结转移灶及远处转移灶,敏感性高、准确性好。RxWBS 可进一步明确 DTC 患者术后的疾病分期及初始复发风险分层,指导后续治疗及制定随访方案^[139]。清甲治疗利于监测疾病的复发和转移。血清 Tg 测定和 DxWBS 是监测 DTC 术后复发和转移的主要手段。残留甲状腺本身具有分泌 Tg 、摄取 ^{131}I 的能力,因此,彻底清除术后残留甲状腺组织,有助于增加血清 Tg 测定和 DxWBS 诊断 DTC 复发和转移的敏感性和准确性。

2. 清甲治疗的适应证:(1)复发风险为中危的患者。(2)便于长期随访及肿瘤复发监测,且本人有意愿的低危 DTC 患者。(3)经评估 DxWBS 仅甲状腺床有 ^{131}I 浓聚且 TgAb 阴性和刺激性甲状腺球蛋白(sTg) $<1.0\text{ ng/mL}$ 复发风险为高危的患者。

尽管大部分低危 DTC 患者并不能通过 ^{131}I 清甲治疗降低肿瘤复发及死亡风险,但为便于随访监测病情及发现隐匿的转移灶,及时进行临床再分期,指导后续的治疗决策,也可行 ^{131}I 清甲治疗。

如患者经评估后符合如下所有条件:(1)没有甲状腺癌家族史。(2)既往无头颈部照射史。(3)肿瘤分期 T1aN0M0。(4) TgAb 阴性、 $\text{sTg}<1.0\text{ ng/mL}$ 。这类患者复发风险极低,无须行 ^{131}I 清甲治疗,可以积极随访监测^[3,140]。

推荐 59: 复发风险分层为中、高危的 DTC 患者建议行 ^{131}I 清甲治疗(强推荐,中等质量证据)。

推荐 60: 为进一步提高血清 Tg 测定和 DxWBS 监测疾病复发和转移的敏感性,结合患者自己意愿,复发风险分层为低危的 DTC 患者也可推荐行清甲治疗(弱推荐,低质量证据)。

3. ^{131}I 治疗的禁忌证: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。

4. 清甲治疗的 ^{131}I 剂量:大量循证医学证据表明,对于低危 DTC 患者,使用低剂量 ^{131}I ($1.11\sim 1.85\text{ GBq}$,即 $30\sim 50\text{ mCi}$)或高剂量 ^{131}I (3.7 GBq ,即 100 mCi)清甲,清甲成功率及疾病长期复发率差异均无统计学意义^[134-137,141-143]。对于中危 DTC 患者,多项前瞻随机对照研究及系统评价表明,低剂量或高剂量 ^{131}I 清甲,清甲成功率及疾病长期复发率差异亦无统计学意义^[134-137,141-143]。值得注意的是,中危 DTC 患者间的疾病异质性较大,从颈部转移淋巴结数目来看,差异尤为显著。现有的关于 ^{131}I 清甲剂量与疗效的研究,纳入的中危 DTC 患者,其颈部淋巴结转移的数目较少,属于中危患者中疾病复发风险相对较低者^[134-137,141-143]。因此,中危 DTC 患

者术后清甲治疗时,应综合患者疾病特征(如颈部转移淋巴结数目)、术后血清 Tg 水平等,遵循个体化原则,确定¹³¹I 的剂量。

推荐 61: ¹³¹I 清甲治疗的剂量为 1.11~3.7 GBq (30~100 mCi; 强推荐,高质量证据)。

5. 再次清甲治疗:首次清甲后,如 DxWBS 提示甲状腺床区仍有功能性甲状腺组织,并影响 Tg、TgAb 的监测及疗效的评估,可考虑再次行¹³¹I 清甲治疗。再次清甲时,¹³¹I 剂量确定原则同首次清甲。

清甲后的 RxWBS 显示甲状腺床区以外无异常¹³¹I 摄取灶,随访中血清 sTg<1.0 ng/mL,此时即使 DxWBS 提示甲状腺床区仍有功能性甲状腺组织,无须再行¹³¹I 清甲治疗。

问题 7-3:辅助治疗

1. 辅助治疗的意义:¹³¹I 辅助治疗通过清除术后可疑残存的隐匿于甲状腺组织或侵犯到甲状腺外的微小癌灶从而达到改善疾病特异性生存及无进展生存期、降低肿瘤复发率的目的。其针对的是可疑存在的微小癌灶,而不是已被影像学证实的结构性病变或远处转移^[3]。

2. 辅助治疗的适应证:术后影像学检查无明确肿瘤残留或转移,但是基于患者手术病理特征、血清学指标(Tg、TgAb)或 DxWBS 而高度怀疑局部复发或残存病灶的患者适合行¹³¹I 辅助治疗,包括疾病复发风险中危、高危且 sTg>1.0 ng/mL 的患者,也适用于高血清 Tg 水平或 TgAb 持续升高的患者^[3,103,144-146]。

3. 辅助治疗的实施:辅助治疗实施与否需权衡疾病复发风险、疾病特异性死亡风险及治疗可能产生的获益。同时,识别这类患者具有一定的挑战性。因此,在辅助治疗实施前的综合评估十分关键。除了 sTg、TgAb、颈部淋巴结超声外,根据情况选择肺部 CT、超声引导下穿刺和(或)洗脱液 Tg 检测、颈部 MRI、全身骨扫描、DxWBS,必要时通过多学科讨论决定^[16]。

由于 DTC 细胞的摄碘能力一般低于正常甲状腺组织。因此,辅助治疗的剂量需高于清甲治疗的剂量,推荐的¹³¹I 剂量为 3.7~5.55 GBq (100~150 mCi),具体取决于存在的危险因素(年龄、侵袭性病理类型、血管侵犯、转移淋巴结的数目和大小、结外侵犯等)。

推荐 62: DTC 术后复发风险高危且 sTg>1.0 ng/mL、¹³¹I 治疗前未见远处转移及区域残存转移灶的患者应常规行¹³¹I 辅助治疗(强推荐,中等质量证据)。

推荐 63: DTC 术后复发风险中危且 sTg>1.0 ng/mL 的患者可选择性行¹³¹I 辅助治疗(弱推荐,低质量证据)。

问题 7-4:清灶治疗

1. 清灶治疗的意义:清灶治疗是治疗手术后已知存在的不宜手术切除的局部或远处 DTC 转移灶。¹³¹I 清灶治疗对于摄碘病灶和不摄碘病灶的疗效反应各不相同,有学者将后者纳入经验性治疗概念中。摄碘病灶的清灶治疗可提高患者无病生存期(DFS)和总生存期;而对于不摄碘病灶[一部分最终进展为放射性碘难治性分化型甲状腺癌(RR-DTC)],清灶治疗并未改善这部分患者的生存情况。有研究显示,对于远处转移性 RR-DTC 患者而言,10 年生存率仅为 10%,较摄碘良好的 DTC 患者(60%)显著降低^[147]。

2. 清灶治疗的适应证:(1) 经治疗前评估存在摄碘功能的转移灶或复发灶。(2) 前次¹³¹I 治疗后显像提示病灶摄碘。(3) 病灶摄碘不佳,同时¹⁸F-FDG PET/CT 提示病灶无明显糖代谢增高的经验性治疗。

3. 清灶治疗的实施:根据 TNM 分期、术中所见、术后血清学及影像学的实时评估明确病灶摄碘状况决策治疗利弊;再次治疗者应结合前次¹³¹I 治疗疗效评价预估再次¹³¹I 治疗的预期获益与风险,应基于获益超过其治疗风险时进行¹³¹I 再次治疗。风险的考量包括摄碘不佳病灶在治疗期间高 TSH 刺激下病情可能的进展加快及反复的辐射暴露所致放射性相关不良反应等,结合患者相关意愿综合分析实施¹³¹I 治疗。因此,强调规范的治疗前评估是实施恰当的¹³¹I 清灶治疗的前提。

4. 清灶治疗的剂量:制定¹³¹I 剂量的方法大致有三种,即经验性固定剂量法、器官最大耐受剂量法以及基于病灶吸收剂量的计算剂量法^[148-152]。目前,经验性固定剂量法是临床应用最广泛且最简便的方法,但经验性固定剂量法没有考虑个体间或个体内对碘摄取的差异,而¹³¹I 清灶治疗的效果最终取决于病灶获得的吸收剂量(以 Gy 为单位)及其对电离辐射的敏感性。因此,为获得肿瘤致死性效应和提高¹³¹I 治疗效果,在综合考虑病灶碘摄取情况、治疗不良反应等因素的基础上,可适当增加¹³¹I 口服剂量。肿瘤亚致死剂量可能导致更多 RAI 抵抗的肿瘤细胞克隆存活,并降低后续¹³¹I 治疗效果。提倡基于病灶吸收剂量的个体化治疗的临床研究,实现精准治疗,避免治疗剂量不足或过度治疗。对于 70 岁以上的患者,应注意评估其器官最大耐受剂量,一般不宜超过 5.55 GBq (150 mCi)^[3]。因病情需要,拟给予 5.55 GBq (150 mCi) 以上治疗剂量时,需进行综合评估,慎重处理。

推荐 64: ¹³¹I 清灶治疗可提高患者 DFS 和总生存期(强推荐,中等质量证据)。

问题 7-5:¹³¹I 全身显像(WBS)

1. DxWBS: ^{123}I 或低剂量 (37~111 MBq, 即 1~3 mCi) ^{131}I 的使用、缩短诊断与治疗剂量 ^{131}I 给药的时间间隔 (<72 h), 可有效避免潜在的“顿抑”(stunning) 效应对残留甲状腺组织和 DTC 转移灶摄碘能力的影响^[153]。但 ^{131}I 治疗前 DxWBS 的临床应用价值, 仍未得到广泛认可。有研究报道, DxWBS 有助于发现颈部残留淋巴结转移灶和远处转移灶, 目的是在 ^{131}I 治疗前更全面地了解 DTC 患者体内肿瘤的负荷量, 及时调整 ^{131}I 的用量^[154-157]。

推荐 65: 对于术后不能准确进行疾病分期及复发风险分层的 DTC 患者, 可考虑行 DxWBS, 辅助完成疾病的分期及复发风险分层, 指导治疗决策的制定 (弱推荐, 低质量证据)。

2. RxWBS: 借助治疗剂量 ^{131}I 的使用, ^{131}I 治疗后第 2~7 天行全身显像, 敏感性高、准确性好, 有助于发现颈部残留淋巴结转移灶、证实远处转移灶的摄碘能力及探测未知的远处转移灶, 由此可改变 DTC 患者的分期及危险度分层, 指导后续的治疗及制定随访方案。约 9%~23% 的 DTC 患者, 根据 ^{131}I 治疗后的治疗剂量显像提供的影像信息, 疾病分期得以改变^[139]。此外, ^{131}I 治疗后的治疗剂量显像提供的影像信息, 具有预测预后的价值。治疗剂量显像显示有颈部残留淋巴结转移和远处转移者中, 约 45% 和 25% 有望获得长期缓解; 治疗剂量显像显示仅有残留甲状腺组织者中, 72% 可获得长期缓解^[158]。

由于缺乏细致的解剖学信息、组织前后位重叠及残留甲状腺干扰等因素, 一定程度上影响了 ^{131}I 平面显像的诊断准确性。单光子发射型计算机断层显像/计算机断层显像 (SPECT/CT) 融合显像提供了更好的解剖学信息, 排除了平面显像的假阳性, 对平面显像的不确定病灶进行定性, 使得约 22%~74% 的 DTC 患者获益, 2%~24% 的 DTC 患者治疗决策由此得以改变^[159]。

推荐 66: ^{131}I 治疗后第 2~7 天应行 RxWBS; 有条件的单位应行 SPECT/CT 融合显像, 提高诊断的准确性 (强推荐, 低质量证据)。

问题 7-6: ^{131}I 治疗的最大剂量和安全性

1. 最大剂量和安全性: ^{131}I 治疗属于相对安全的治疗方法, 但迄今为止, 尚无法通过前瞻性临床研究确定 ^{131}I 治疗剂量的上限 (包括单次剂量和累积剂量)。而回顾性统计分析提示, 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也会增高。常见不良反应包括慢性甲状腺炎 (轻度、短暂颈部疼痛和肿胀)、胃肠道反应、唾液腺炎等^[160-161]。少部分广泛肺转移多次 ^{131}I 治疗后患者可能发生放射性肺炎和肺纤维化^[162]。目前, 尚无证据表明 ^{131}I 治疗后的患者继发第二种肿瘤风险是

否增加, 患者仅需接受符合其年龄及性别特征的常规肿瘤筛查即可^[3]。

2. 妊娠、哺乳和性功能问题: 没有足够证据表明 ^{131}I 治疗影响患者生殖系统功能^[163]。哺乳期女性 DTC 患者应在 ^{131}I 治疗前 6 周停止母乳喂养, 避免 ^{131}I 对乳房的辐射影响; 服 ^{131}I 治疗禁止母乳喂养^[163]。 ^{131}I 治疗时生殖腺可能受到来自血液、膀胱尿液和结直肠粪便中的 ^{131}I 间接照射, 治疗时宜适量饮水、勤排尿, 避免便秘等带来的不必要辐射; 25% 女性患者 ^{131}I 治疗后可出现一过性月经不规则, 考虑与围 ^{131}I 治疗期的甲减有关, 治疗后 1~2 个月可自行恢复。总之, ^{131}I 并不会造成女性患者不孕、流产和胎儿畸形, 但建议女性在 ^{131}I 治疗后 6 个月内避免妊娠; 男性患者 ^{131}I 治疗后偶尔出现一过性精液质量下降、卵泡刺激素和黄体生成素水平升高以及睾酮水平降低, 亦建议 ^{131}I 治疗 6 个月内避免受孕^[144, 164]。

推荐 67: 哺乳期女性 DTC 患者应在 ^{131}I 治疗前 6 周停止母乳喂养 (强推荐, 高质量证据)。

推荐 68: DTC 患者在 ^{131}I 治疗后可出现一过性轻度女性和男性性功能紊乱, 建议在 ^{131}I 治疗后 6 个月内避免妊娠和受孕 (强推荐, 高质量证据)。

问题 7-7: ^{131}I 治疗后的随访及评估

^{131}I 治疗后 1 个月应常规随访, 调整甲状腺激素剂量, 以控制 TSH 至合理的抑制水平; 及时了解 ^{131}I 治疗后 Tg 及 TgAb 的变化以及有无治疗后不良反应。在 6 个月后可考虑针对前次 ^{131}I 治疗进行疗效评估, 为是否进行再次 ^{131}I 治疗或其他治疗提供依据。

八、DTC 患者治疗后的疗效评估

DTC 患者手术和 ^{131}I 治疗后应进行治疗反应评估, 结合血清学及影像学两方面结果实时、动态地评估 DTC 病灶持续存在或复发风险。(1) 血清学疗效 (生化疗效) 评估, 包括 Tg、TgAb 的变化及其趋势。(2) 影像学疗效 (结构性疗效) 评估, 包括颈部超声、DxWBS、CT、MRI、全身骨显像、PET/CT 等。

推荐 69: 建议对 DTC 患者手术和 ^{131}I 治疗后动态进行疗效评估 (强推荐, 低质量证据)。

问题 8-1: 血清学疗效评估

1. 血清 Tg 和 TgAb 在 DTC 随访 (肿瘤监测) 中的意义: 血清 Tg 水平是反映体内甲状腺组织 (包括正常组织、DTC 原发或转移瘤体) 负荷量的特异性指标, 其变化往往较影像学结构病变更早、更敏感, 是评估肿瘤残留、复发或转移的重要指标, 既可反映 DTC 术后疾病状态, 还用于评估初始/动态复发风险和反应^[165]。DTC 术后应定期、连续监测 Tg 水平及变化趋势。但影响血清 Tg 测定值的因素众多, 除甲状腺组织负荷量以外, 还包括术后 TSH 状

态(抑制或刺激)、血清 TgAb 的含量以及检测试剂和方法等。因此,对 Tg 结果的解读需要临床综合分析、个体化判断。TgAb 是针对 Tg 产生的自身免疫性抗体,在 10% 正常人群、桥本甲状腺炎、Graves 病等自身免疫性甲状腺疾病以及 25%~30% 的 DTC 患者体内存在^[166]。应用免疫检测方法测定 Tg 水平时,TgAb 阳性会引起血清 Tg 值下降甚至假阴性,从而降低 Tg 对病情监测的敏感性^[167]。因此,监测 Tg 时应同时测定 TgAb。由于血清 Tg、TgAb 水平受不同检测方法、不同试剂盒,以及异嗜性抗体干扰等因素影响,检测结果差异较大,应选用同一种检测试剂和方法来测定^[168]。免疫法测定值需经 CRM-457 国际标准来校准。目前,高敏 Tg 检测试剂盒功能灵敏度可达 0.1 ng/mL 以下,提升了低浓度 Tg 检测结果的可靠性和准确性。

推荐 70: DTC 术后血清 Tg 和 TgAb 水平可在一定程度上反映机体甲状腺组织的残留量,是评估肿瘤有无残留或复发的指标(强推荐,高质量证据)。

推荐 71: DTC 术后应同时检测血清 Tg 与 TgAb,动态比较须采用同一检测试剂和方法(强推荐,高质量证据)。

2. 抑制性 Tg 和 sTg 的检测: DTC 术后血清 Tg 水平的检测,包括抑制性 Tg 和 sTg 测定。TSH 是甲状腺正常细胞或肿瘤细胞产生和释放 Tg 最重要的刺激因子,服用甲状腺激素进行 TSH 抑制治疗时测定的 Tg 称为抑制性 Tg。通过撤除 LT₄ 或应用外源性 rhTSH 刺激,使 TSH 水平升高 >30 mU/L 时测定 sTg,升高的 TSH 使体内残留极少量甲状腺组织或微小转移灶也会分泌较高水平的 Tg 以被检测到,从而提高对结构性复发预测的精准性。因此,对于中、高危复发风险或治疗反应不确定以及生化、结构不良的 DTC 患者在随诊复查时测定 sTg 可较抑制性 Tg 更能反映疾病状态。但随着 Tg 检测灵敏度和特异度的提升,复发风险低、中危或治疗反应良好的 DTC 全甲状腺切除患者不需常规测定 sTg,抑制性 Tg <0.1 ng/mL 足以证明术后疾病处于缓解状态。

3. 全甲状腺切除和¹³¹I 治疗后患者的 Tg 检测: 对于全甲状腺切除和¹³¹I 治疗后的 DTC 患者,理论上血清 Tg 含量极低,若血清 TgAb 阴性一旦检测到 Tg 存在,则高度提示 DTC 病灶残留、复发或转移。目前,普遍认为:(1)抑制性 Tg <0.2 ng/mL,尤其 sTg <0.5~1 ng/mL,则提示 98%~99.5% 的可能性为 DFS,稳定或下降的抑制性 Tg 水平常是预后良好的指标^[169]。(2)Tg 水平持续增高,或者 Tg 虽低甚至阴性,但 TgAb 呈进行性升高,多提示 DTC 肿瘤残留、复发或转移,需进一步行影像学检查以明确病灶^[170]。(3)sTg >10 ng/mL 则是癌细胞存在的高敏

感性指标^[171]。循证医学证据表明,DTC 全甲状腺切除术后 6~8 周多数患者的 Tg 浓度达到最低点^[172]。此时,检测抑制性 Tg 可作为长期随访及动态风险评估的基线值,这也与术后初次调整 LT₄ 剂量的时间相一致。之后 1~2 年应根据初始复发风险进行分层随访,通过 Tg 变化趋势、Tg 倍增时间以及影像学结果等数据进行动态复发风险和治疗反应评估,个体化制定术后随访频率和内容。如,初始复发风险为中-高危的 DTC 患者,应每 3~6 个月检测 Tg 和 TgAb,1~2 年后动态评估为治疗反应良好则可转入低-中危组,延长至每 6~12 个月复查 1 次并减少复查内容;初始复发风险为低危的 DTC 患者,每 6~12 个月检测 Tg 和 TgAb,随访过程中动态评估治疗反应为生化或结构不良则转入中-高危组,调整复查频率为 3~6 个月 1 次并增加影像学检查,视情况适时进行干预(再次手术、¹³¹I 或靶向治疗等)^[173]。

推荐 72: DTC 患者全甲状腺切除或清甲后,如果 TgAb 阴性、sTg <1 ng/mL、抑制性 Tg <0.2 ng/mL,多提示为 DFS;抑制性 Tg 水平持续增高、TgAb 阳性且进行性升高或 sTg >10 ng/mL,多提示 DTC 肿瘤残留或复发,建议进一步行影像学检查以明确病灶(弱推荐,中等质量证据)。

推荐 73: 首次抑制性 Tg 检测应在 DTC 术后或清甲后 6~8 周进行,其值可作为治疗反应评估的基线值。DTC 术后随访期间,动态评估复发风险,低-中危且治疗反应良好的 DTC 患者应每 6~12 个月检测 Tg 和 TgAb,2 年后可逐渐延长至 1~2 年复查 1 次;高危复发风险或存在生化疗效不佳、结构性疗效不佳以及疗效不确切者,应适当增加复查频率,每 3~6 个月监测 1 次(弱推荐,低质量证据)。

4. 未行全甲状腺切除或未行¹³¹I 治疗患者的 Tg 检测: 对于甲状腺全/近全切除但术后未行¹³¹I 清甲或辅助治疗以及甲状腺部分切除的两类低-中危 DTC 患者,由于体内残留的极少量或部分正常甲状腺组织仍会分泌 Tg,此时将较大程度地降低血清 Tg 评估 DTC 残留或复发的灵敏度和特异度。尽管如此,仍然建议对上述两类患者进行定期(每 6 个月)监测。术后血清 Tg 或 TgAb 水平呈进行性升高的 DTC 患者,应考虑甲状腺组织生长、甲状腺自身免疫炎症持续或加重,亦或肿瘤残留、复发或转移,需结合颈部超声等影像检查做进一步评估^[174]。如果影像学结果阴性,可以在 DxWBS 后行¹³¹I 治疗。而没有肿瘤残留、复发或转移的这类患者中,大部分 TSH 抑制下的 Tg 将 <1 ng/mL 或保持低水平(<2 ng/mL)状态,并在相当长一段时间后逐渐下降^[174]。但也有研究认为,约 50% 患者血清 Tg 会逐渐升高(>1 ng/mL),升高程度视残余组织量和炎症程度决

定^[175]。区分是残留正常甲状腺组织还是肿瘤组织分泌 Tg 的切点值目前尚存争议,对 Tg 升高临床意义的判别在必要时可行 MDT。

推荐 74:在全/近全甲状腺切除术后未行¹³¹I 治疗以及未完全切除甲状腺的 DTC 患者随访中,仍强调每 6 个月检测血清 Tg 和 TgAb 水平,对 Tg 或 TgAb 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(弱推荐,中等质量证据)。

5. TgAb 阳性的意义:TgAb 阳性会干扰 Tg 测定值,从而降低 Tg 对病情监测的敏感性^[167]。但是另一方面,TgAb 阳性本身可作为残余正常甲状腺组织、桥本甲状腺炎或肿瘤虽不精准但可参考的血清标志物。DTC 患者行全甲状腺切除和¹³¹I 治疗后,如果机体无桥本甲状腺炎及肿瘤残留,血清 TgAb 在 3 年内逐渐下降并消失,提示疾病缓解、手术治疗成功^[176]。在排除桥本甲状腺炎的情况下,血清 TgAb 阳性或持续性升高则高度提示肿瘤残留/复发或淋巴结转移。DTC 术后已经降低或转阴的 TgAb 再次升高者,提示疾病复发或进展^[177];TgAb 水平稳定被视为无法确定。

问题 8-2:结构性病灶的影像学疗效评估

1. 颈部超声在 DTC 随访中的应用:甲状腺术后进行颈部超声检查的目的是评估甲状腺床区和颈部中央区、颈侧区的淋巴结状态。超声对发现 DTC 患者的颈部转移性淋巴结具有高度特异性,是随访中的重要内容^[3]。颈部超声随访建议为手术或¹³¹I 治疗后第 1 年每 3~6 个月 1 次;此后无瘤生存者每 6~12 个月 1 次;如发现可疑病灶,随访问期应酌情缩短。对超声发现的可疑颈部淋巴结,建议进行穿刺活检;当可疑淋巴结液化、穿刺标本量不足或细胞学病理结果与超声表现不一致时,可行 FNAB-Tg^[14,16]。

推荐 75:DTC 随访期间应定期进行颈部超声检查,对可疑淋巴结行穿刺活检和(或)FNAB-Tg(强推荐,中等质量证据)。

2. 诊断性全身核素显像在 DTC 随访中的应用:¹³¹I 治疗后 6~12 个月,应评估前次¹³¹I 治疗疗效以及决策是否行再次¹³¹I 治疗。DxWBS 有助于评估¹³¹I 治疗效果,监测复发或转移性摄碘病灶;针对已知远处转移或结构性疗效不佳的患者,可实时评价病灶的摄碘功能,以作为决策再次¹³¹I 治疗的重要分子核医学证据。SPECT/CT 有助于鉴别假阳性及假阴性,可提高淋巴结转移和远处转移定性和定位诊断的准确性,改变约 1/4 患者的治疗方案^[178-179]。

低危患者疗效评估为疗效满意后不常规行 DxWBS,但有以下情况可考虑在随访中行 DxWBS:(1)在 RxWBS 中有异常摄碘病灶。(2)已知有局部

复发/残留或远处转移,评价病灶的摄碘功能。(3)RxWBS 提示有明显的甲状腺组织残留而导致图像信息低。(4)TgAb 阳性、Tg 假阴性时,即使颈部超声没有任何可疑发现。

推荐 76:DxWBS 有助于评估前次¹³¹I 治疗疗效,辅助决策后续治疗或随诊方案(强推荐,低质量证据)。

推荐 77:DxWBS 同时行 SPECT/CT,有助于提高持续/复发或转移灶的定性和定位诊断的准确性(强推荐,中等质量证据)。

3. ¹⁸F-FDG PET/CT 在 DTC 随访中的应用:¹⁸F-FDG PET/CT 在 DxWBS/RxWBS 阴性而 Tg 阳性患者的管理中具有重要作用,可辅助探测可疑不摄碘的复发及转移病灶。其检查的阳性率与 Tg 水平呈正相关,随着 Tg 值升高,诊断的灵敏度相应增加^[180-181]。在 sTg<20 ng/mL 时,其阳性率较低。另外,TSH 水平对¹⁸F-FDG PET/CT 检查结果是否产生影响目前尚无定论。在多激酶抑制剂(MKI)治疗中,¹⁸F-FDG PET/CT 可灵敏地监测并反映靶向治疗的疗效。

推荐 78:¹⁸F-FDG PET/CT 可用于 DxWBS/RxWBS 阴性而 Tg 阳性患者可疑不摄碘的复发及转移灶的探查(强推荐,中等质量证据)。

4. CT 和 MRI 在 DTC 随访中的应用:不推荐 DTC 随访中常规行 CT 或 MRI 检查,但以下情况建议行 CT 或 MRI 检查:(1)较大体积或广泛的淋巴结复发。(2)复发性疾病可能呈侵袭性,需要对周围器官和结构(如消化道、呼吸道、大血管等)进行全面评估。(3)对已行全甲状腺切除或¹³¹I 治疗后的患者,如果 Tg 增高(通常>10 ng/mL)或 TgAb 持续升高,但超声未见明确转移灶时,可行增强 CT 或 MRI 寻找颈部复发灶,对高危患者还应行肺部 CT 寻找远处转移灶。(4)第三种情况下,如果颈部和胸部影像学检查阴性,应考虑对其他可能累及的器官进行影像学检查,如脑 MRI、骨骼 MRI、腹部 CT 或 MRI 等。(5)需再次手术者建议行颈部增强 CT 或 MRI,以便明确手术部位和范围。

推荐 79:DTC 随访期间选择性施行 CT、MRI 检查(强推荐,低质量证据)。

问题 8-3:疗效评估标准

采用以上血清学和影像学治疗反应评估体系在 DTC 患者随访中持续进行疗效评估。评估结果包括以下几种情况:疗效满意(无肿瘤残存)、疗效不明确、生化疗效不佳和结构性疗效不佳。

1. DTC 患者无肿瘤残存的标准:在接受全/近全甲状腺切除术联合¹³¹I 治疗的患者中,无肿瘤残存(疗效满意)的标准如下^[3]。(1)无肿瘤存在的

临床证据。(2) 无肿瘤存在的影像学证据:即初次术后 WBS 没有发现甲状腺床外的摄取或既往发现甲状腺床外有摄取而近期的 DxWBS 和颈部超声未发现肿瘤的存在。(3) 在没有抗体干扰的情况下, TSH 抑制状态下血清 $Tg < 0.2 \text{ ng/mL}$ 或血清 $sTg < 1 \text{ ng/mL}$ (表 9)。

2. 疗效不佳和疗效不确切的判定:仅有 Tg 或 TgAb 血清水平异常而影像学未发现明确病灶,称为生化疗效不佳;无论血清学结果如何,若局部病灶持续存在、有新发病灶或有远处转移,称为结构性疗效不佳;血清学或影像学上均不能鉴别良恶性,称为疗效不确切。表 9~11 分别为不同治疗方法后的血清和影像评估标准。

九、TSH 抑制治疗

DTC 术后 TSH 抑制治疗是指 DTC 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,以抑制 DTC 细胞生长。

问题 9-1: TSH 抑制治疗的目标

TSH 抑制水平与 DTC 的复发、转移和癌症相关死亡的关系密切,特别对复发风险高危的 DTC 患者,这种关联性更加明确。TSH $>2 \text{ mU/L}$ 时甲状腺癌相关死亡和复发增加^[182]。高危 DTC 患者术后 TSH

抑制至 $<0.1 \text{ mU/L}$ 时,肿瘤复发转移显著降低^[183]。非高危 DTC 患者术后 TSH 抑制于 $0.1 \sim 0.5 \text{ mU/L}$ 即可使总体预后显著改善,而将 TSH 进一步抑制到 $<0.1 \text{ mU/L}$ 时,并无额外获益^[184]。复发风险低危 DTC 患者的 TSH 抑制治疗获益可能有限^[185-186]。

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,提高患者生活质量^[187-190]。迄今为止,对这一最佳目标值尚无一致意见。本指南参照 2015 年 ATA 指南^[3] 的更新,根据 DTC 的初始复发风险、抑制治疗的不良反应风险和患者治疗转归(动态疗效评估,详见表 12~13),个体化调整 TSH 抑制治疗目标。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。

推荐 80:基于 DTC 患者的肿瘤初始复发风险、抑制治疗的不良反应风险和患者的治疗转归分层,设立 DTC 患者术后 TSH 抑制治疗的个体化目标(弱推荐,中等质量证据)。

问题 9-2: TSH 抑制治疗的药物、剂量及调整

TSH 抑制治疗用药首选 LT_4 口服制剂。干甲状腺片中甲状腺激素的剂量不稳定且 T_3/T_4 的比例

表 9 DTC 患者全甲状腺切除和¹³¹I 治疗后的疗效评估

疗效	抑制性 Tg 水平	刺激性 Tg 水平	TgAb 水平	影像学检查
疗效满意	$<0.2 \text{ ng/mL}^a$	$<1 \text{ ng/mL}^a$	检测不到	阴性结果
生化疗效不佳	$\geq 1 \text{ ng/mL}^{ab}$	$\geq 10 \text{ ng/mL}^{ab}$	逐渐升高 ^b	阴性结果
结构性疗效不佳	任何情况	任何情况	任何情况	提示有结构性或功能性病灶
疗效不确切	$0.2 \sim 1 \text{ ng/mL}^a$	$1 \sim 10 \text{ ng/mL}^a$	稳定或逐渐下降	非特异发现或 DxWBS 提示甲状腺床有微量核素摄取

注:DTC:分化型甲状腺癌;Tg:甲状腺球蛋白;TgAb:甲状腺球蛋白抗体;DxWBS:诊断剂量¹³¹I 全身显像;^a:TgAb 为阴性;^b:三者任一种情况

表 10 DTC 患者仅行全甲状腺切除后的疗效评估

疗效	抑制性 Tg 水平	刺激性 Tg 水平	TgAb 水平	影像学检查
疗效满意	$<0.2 \text{ ng/mL}^a$	$<2 \text{ ng/mL}^a$	检测不到	阴性结果
生化疗效不佳	$>5 \text{ ng/mL}$;或 TSH 水平相似的情况下逐渐增高 ^{ab}	$>10 \text{ ng/mL}$;或 TSH 水平相似的情况下逐渐增高 ^{ab}	逐渐升高 ^b	阴性结果
结构性疗效不佳	任何情况	任何情况	任何情况	提示有结构性或功能性病灶
疗效不确切	$0.2 \sim 5 \text{ ng/mL}^a$	$2 \sim 10 \text{ ng/mL}^a$	稳定或逐渐下降	非特异发现或 DxWBS 提示甲状腺床有微量核素摄取

注:DTC:分化型甲状腺癌;Tg:甲状腺球蛋白;TSH:促甲状腺激素;TgAb:甲状腺球蛋白抗体;DxWBS:诊断剂量¹³¹I 全身显像;^a:TgAb 为阴性;^b:三者任一种情况

表 11 DTC 患者仅行甲状腺腺叶切除术后的疗效评估

疗效	抑制性 Tg 水平	刺激性 Tg 水平	TgAb 水平	影像学检查
疗效满意	稳定, $<30 \text{ ng/mL}^a$	不适用	检测不到	阴性结果
生化疗效不佳	$>30 \text{ ng/mL}$;或 TSH 水平相似的情况下逐渐增高 ^a	不适用	不适用	阴性结果
结构性疗效不佳	任何情况	不适用	任何情况	提示有结构性或功能性病灶
疗效不确切	-	不适用	无结构或功能性病灶情况下稳定或逐步下降	非特异发现

注:DTC:分化型甲状腺癌;Tg:甲状腺球蛋白;TSH:促甲状腺激素;TgAb:甲状腺球蛋白抗体;^a:TgAb 为阴性

表 12 DTC 术后初始期(术后 1 年内)的 TSH 抑制治疗目标

DTC 的初始复发风险分层	TSH 抑制目标 ^a (mU/L)
高危	<0.1
中危	0.1~0.5
低危	
低值 Tg	0.1~0.5
检测不到 Tg	0.5~2
腺叶切除	0.5~2

注: DTC: 分化型甲状腺癌; TSH: 促甲状腺激素; Tg: 甲状腺球蛋白; ^a: 无须进行 TSH 抑制治疗的不良反应风险分层

较高,可能带来 TSH 波动。因此,不建议在长期抑制治疗中将其作为首选。但是,部分接受甲状腺全切及清甲治疗的 DTC 患者,单纯应用 LT₄ 后血清 T₃ 水平和 T₃/T₄ 比值低于正常人,或者甲状腺功能指标已经达标,仍存在乏力、认知减退等症状时,可考虑将部分 LT₄ 更换为干甲状腺片,但目前关于 LT₄/LT₃ 联合治疗的研究有限,且结果不一,建议根据病情决定具体治疗方案^[191]。

LT₄ 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,初始剂量为 50 μg/d;如患者有冠心病或其他高危因素,初始剂量为 12.5~25 μg/d,甚至更少,增量更缓、调整间期更长,并严密监测心脏状况。LT₄ 最终剂量的确定有赖于血清 TSH 的监测。治疗初期,每间隔 4~6 周测定血清 TSH 及 FT₄。根据 TSH 及 FT₄ 水平调整 LT₄ 剂量,直至达到治疗目标。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。

推荐 81: DTC 术后 TSH 抑制治疗首选 LT₄ 口服制剂(强推荐,高质量证据)。

推荐 82: LT₄ 的起始剂量因患者年龄和伴发疾病情况而异(弱推荐,低质量证据)。

推荐 83: LT₄ 剂量调整期间,每 4~6 周测定血清 TSH 及 FT₄,达标后延长检测周期(强推荐,高质量证据)。

问题 9-3: TSH 抑制治疗的骨骼系统的不良反应

TSH 长期抑制会导致骨密度降低,增加绝经后妇女 OP 的发生率,并可能导致其骨折风险增

加^[187-189]。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择测定血清钙/磷、24 h 尿钙/磷、骨转换生化标志物和骨密度。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 1 000 mg/d,补充维生素 D 400~800 U(10~20 μg)/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 800~1 200 U(20~30 μg)/d,并酌情联合其他干预治疗药物[如双膦酸盐类、核因子-κB 受体活化因子配体(RANKL)抑制剂、降钙素类、雌激素类、PTH 类似物、选择性雌激素受体调节剂等]。

推荐 84: 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(弱推荐,低质量证据)。

推荐 85: 绝经后女性 DTC 患者在 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(强推荐,低质量证据)。

问题 9-4: TSH 抑制治疗的心血管系统的不良反应

TSH 需长期维持在很低水平(<0.1 mU/L)时,可能会加重心脏负荷和心肌缺血(老年人尤甚),引发或加重心律失常(特别是心房颤动),引起静息心动过速、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,影响 DTC 患者的生活质量^[189-190]。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 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^[192]。因此,TSH 抑制治疗期间,有心血管系统不良反应(特别是老年患者),如静息心率

表 13 DTC 术后随访期(术后 1 年后)的 TSH 抑制治疗目标(mU/L)

TSH 抑制治疗的不良反应风险	DTC 的动态疗效评估			
	疗效满意	疗效不确切	生化疗效不佳	结构性疗效不佳
无风险或未知风险	0.5~2.0	0.1~0.5	<0.1	<0.1
低风险	0.5~2.0	0.1~0.5	0.1~0.5	<0.1
中风险	0.5~2.0	0.5~2.0	0.1~0.5	<0.1
高风险	0.5~2.0	0.5~2.0	0.5~2.0	0.1~0.5

注: DTC: 分化型甲状腺癌; TSH: 促甲状腺激素; 表格中的 0.5(mU/L)代表 TSH 的参考范围下限,根据检测试剂盒的具体情况可为 0.3~0.5 mU/L; TSH 抑制治疗的不良反应风险:无风险为无任何风险因素,低风险为绝经、心动过速、骨量减少,中风险为年龄>60 岁、骨质疏松,高风险为心房颤动;初始复发风险为高危的 DTC 患者,如果疗效满意,可将 TSH 控制于 0.1~0.5 mU/L 并持续 5 年,再按照本表格调整 TSH 抑制治疗目标

超过 90 次/min 和(或)伴发心血管疾病的 DTC 患者,如无 β 受体阻滞剂禁忌证,应给予该类药物。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。

推荐 86: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(弱推荐,低质量证据)。

推荐 87: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的不良反应(弱推荐,低质量证据)。

十、DTC 复发和转移的治疗

问题 10-1: DTC 复发和转移的治疗策略

复发或转移性 DTC 临床常见,约 95% 发生在颈部^[193]。颈部或纵隔淋巴结转移占 74%,甲状腺床的复发占 20%,气管或邻近肌肉的受累占 6%^[194-195]。发生远处转移的患者约有 5%~21%,最常见的部位是肺部(占 63%)^[196-197]。复发或转移性疾病可选择的治疗方案依次为:手术治疗(能通过手术治愈者)、¹³¹I 治疗(病灶可以摄碘者)、TSH 抑制治疗(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)、外照射治疗以及新型靶向药物治疗(疾病迅速进展的 RR-DTC 患者)^[197]。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控制转移、避免局部并发症以及延缓系统性辅助治疗的作用^[198-200]。

推荐 88:针对 DTC 复发或转移病灶,可选择的治疗方案依次为手术治疗、¹³¹I 治疗、TSH 抑制治疗和新型靶向药物治疗(强推荐,中等质量证据)。

推荐 89: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,可应用热消融等局部治疗方法(弱推荐,低质量证据)。

问题 10-2: DTC 颈部复发、局部转移的手术治疗

DTC 颈部复发、局部转移的手术治疗应考虑及平衡两方面问题:(1)再次手术的并发症风险和获益。(2)根据个体情况评估手术是否是最佳的治疗方法。多项研究表明,可对体积较小、惰性的复发淋巴结进行主动监测^[201-203]。但对体积较大、侵袭性的复发淋巴结应进行手术治疗^[203-206]。在决定是否手术时还应考虑除淋巴结大小以外的多种因素,包括复发淋巴结是否毗邻重要组织结构、声带的功能状态、患者是否合并其他影响手术、麻醉或生存期的全身组织或器官疾病、患者及家属的意愿以及原发

肿瘤的特性(如组织学类型、Tg 倍增时间、摄碘情况、PET-CT 显像情况、分子标志物提示高侵袭性等)。通过手术治疗颈部复发淋巴结,还应了解患者是否有远处转移病灶及其进展情况。

在之前未清扫过的区域对复发淋巴结进行手术,应行标准的区域淋巴结清扫。在中央区,如果没有双侧转移证据,通常行单侧中央区淋巴结清扫(喉前、气管前和一侧气管旁)。复发性 DTC 在侧颈区,应选择进行标准的治疗性侧颈淋巴结清扫(Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ、VB 区),只有当Ⅰ或ⅤA 区考虑转移时才进行清扫,不推荐淋巴结摘除术^[207]。在之前清扫过的区域对复发淋巴结进行手术,可进行包括复发疾病在内的局部淋巴结清扫。例如,在接受根治性侧颈淋巴结清扫术的患者中发现Ⅱ区淋巴结复发可只选择性进行Ⅱ区淋巴结清扫。在之前接受中央区淋巴结清扫术的患者中发现中央区淋巴结复发可只切除复发的中央区淋巴结。

推荐 90:对于颈部复发、局部转移的病灶应结合患者的具体情况采取个体化的治疗措施;对体积较小、惰性的复发淋巴结可考虑进行主动监测;对体积较大、侵袭性的复发淋巴结应进行手术治疗(强推荐,中等质量证据)。

推荐 91:对于可手术切除的复发转移病灶,在之前未清扫过的区域对复发淋巴结进行手术,应行标准的再次区域淋巴结清扫;在之前清扫过的区域对复发淋巴结进行手术,可进行包括复发淋巴结在内的局部淋巴结清扫(强推荐,中等质量证据)。

问题 10-3: DTC 颈部复发、局部转移的其他治疗

对于术后 DxWBS 提示病灶具有良好¹³¹I 摄取功能的体积较小的淋巴结或局部复发(如气道和食管侵犯等)病灶,可进行¹³¹I 治疗,¹³¹I 治疗的有效率达 80%以上。其疗效与转移淋巴结的大小及摄碘功能的强弱有关,对于术后较大局部复发病灶和转移淋巴结(>2 cm),选择¹³¹I 治疗还是手术治疗,应与外科医师充分讨论,并结合患者意愿,有手术指征者应优先考虑手术治疗。如局部复发、转移灶无¹³¹I 摄取功能或摄取功能较差,则应优先考虑手术治疗。颈部复发和淋巴结转移灶¹³¹I 治疗剂量一般为 3.7~5.55 GBq(100~150 mCi),为提高疗效,经临床综合评估后,可酌情增加¹³¹I 口服剂量。

热消融对甲状腺癌转移灶具有一定的治疗作用,但仍有较多局限性,不作为手术治疗的标准替代方案,对首诊淋巴结转移的患者不应采取热消融治疗。对同时符合以下条件的颈部淋巴结转移患者,在充分知情同意的前提下,可选择热消融治疗:(1)影像学提示转移性,且 FNAB 证实为转移性淋巴结。

(2) 患者经评估手术风险高, 或存在手术困难且自身条件不能耐受外科手术者。(3) 根治性治疗后颈部淋巴结再次复发转移, 且颈侧区淋巴结受累局限者。(4) 转移性淋巴结¹³¹I 治疗无效者。(5) 转移性淋巴结与大血管、重要神经可分离且有足够安全的操作空间。但对伴有对侧声带功能损伤的 VI 区淋巴结转移者, 以及存在严重凝血功能障碍或重要脏器功能不全者, 不建议行热消融治疗。

推荐 92: DTC 局部复发和淋巴结转移¹³¹I 治疗剂量为 3.7~5.55 GBq (100~150 mCi; 强推荐, 中等质量证据)。

推荐 93: 热消融治疗前应全面告知患者可能获得的益处和潜在的不良反应及风险 (强推荐, 低质量证据)。

推荐 94: 对于高手术风险、不能耐受手术以及¹³¹I 治疗无效的淋巴结转移者, 可采用热消融治疗, 但不应作为手术治疗的标准替代方案 (弱推荐, 低质量证据)。

问题 10-4: 肺转移的治疗

DTC 肺转移根据 CT 等影像学检查可有多种表现: (1) 单发结节。(2) 多发小结节 (直径≤1 cm)。(3) 多发大结节。(4) 双肺弥漫性微小转移灶 (直径<0.2 cm, 常规 CT 平扫可为阴性, 但治疗后 RxWBS 表现为肺部弥漫性¹³¹I 摄取) 等。国内研究显示, 如果治疗后 RxWBS 提示转移灶具有¹³¹I 摄取功能, 治疗后 5 年生存率为 87.0%, 10 年生存率为 69.2%, 可获得较好疗效^[208]。推荐胸部 CT 平扫作为肺转移患者¹³¹I 治疗后的定期影像学评价方法。对于肺转移灶, 推荐首先行¹³¹I 治疗, 弥漫性微小肺转移¹³¹I 治疗后可获得较高的完全缓解率。肺转移灶¹³¹I 治疗剂量为 5.55~7.4 GBq (150~200 mCi), 为提高疗效, 经临床综合评估后, 可酌情增加¹³¹I 口服剂量。对于 70 岁以上的患者, 尤其是伴有广泛肺转移的患者, 一般不建议给予大于 5.55 GBq (150 mCi) 的治疗剂量。较大的肺转移结节¹³¹I 治疗后可使结节缩小、血清 Tg 下降, 但完全缓解率不高, 预后仍不佳; 对于单发的较大肺部转移灶, 可优先考虑手术治疗。

推荐 95: DTC 弥漫性微小肺转移灶¹³¹I 治疗可获得较高的完全缓解率 (强推荐, 中等质量证据)。

推荐 96: 对于单发的较大肺转移灶, 可优先考虑手术治疗 (弱推荐, 低质量证据)。

问题 10-5: 骨转移的治疗

单发骨转移灶, 尤其是伴有症状者应考虑外科手术切除后再行¹³¹I 治疗。对于可能导致局部压迫和骨折的关键部位病灶应先考虑介入治疗和外科手

术治疗后再行¹³¹I 治疗, 以降低骨相关事件发生率。无法手术切除的关键部位病灶可以联合介入治疗、外照射治疗、RFA、双膦酸盐药物治疗、¹²⁵I 粒子植入治疗、¹³¹I 治疗等方法进行治疗。研究表明, 经皮骨水泥成形术联合¹³¹I 治疗是一种有效的多学科联合治疗 DTC 骨转移的方法, 治疗后患者 Tg 明显下降, 骨痛等症状明显缓解^[209-210]。国内研究显示, 经¹³¹I 治疗后 DTC 骨转移患者 5 年及 10 年生存率分别为 86.5% 和 57.9%^[211]。骨转移灶¹³¹I 治疗剂量为 5.55~7.4 GBq (150~200 mCi), 为提高疗效, 经临床综合评估后, 可酌情增加¹³¹I 口服剂量。

推荐 97: 孤立的有症状的 DTC 骨转移灶可优先考虑外科手术和介入治疗 (弱推荐, 低质量证据)。

推荐 98: 对具有摄碘功能的骨转移灶可进行¹³¹I 治疗, 能够改善患者生活质量和延长生存期 (强推荐, 中等质量证据)。

问题 10-6: 脑转移的治疗

DTC 脑转移多见于进展期患者, 预后很差。外科手术切除和外照射治疗是主要治疗手段^[212]。不管脑转移灶是否摄取¹³¹I, 都应当优先考虑手术治疗或外照射治疗。¹³¹I 治疗可作为手术或外照射治疗后的辅助治疗措施^[213]。治疗前应联合应用包括糖皮质激素在内的综合治疗措施, 以预防或减轻脑水肿的发生。

推荐 99: ¹³¹I 治疗可作为脑转移灶手术或外照射治疗后的辅助治疗措施。¹³¹I 治疗前应联合应用包括糖皮质激素在内的综合治疗措施, 以预防或减轻脑水肿的发生 (弱推荐, 低质量证据)。

问题 10-7: RR-DTC

5%~23% 的 DTC 患者会发生远处转移^[214]。其中, 约 1/3 在其自然病程或治疗过程中由于肿瘤细胞形态和功能发生失分化, 导致病灶对¹³¹I 摄取功能减低或丧失, 并最终发展为 RR-DTC^[215-216]。RR-DTC 的界定需要核医学、影像学、肿瘤学、内分泌学等多学科的综合评估, 在无外源性碘负荷干扰的情况下, TSH 刺激状态下出现下列情形之一可考虑界定为 RR-DTC (均非绝对标准), 提示患者从后续¹³¹I 治疗中获益的可能性小^[217]。(1) 转移灶在首次 RxWBS 中表现不摄取¹³¹I。(2) 原本摄取¹³¹I 的功能性转移灶逐渐丧失摄取功能而转变为不摄取¹³¹I。(3) 部分转移灶摄取¹³¹I、部分转移灶不摄取¹³¹I, 且病灶可被¹⁸F-FDG PET/CT、CT 或 MRI 等其他影像学检查显示。(4) 转移灶在多次¹³¹I 治疗后虽然仍保持碘摄取功能, 但仍出现病情进展, 包括病灶增大、出现新发病灶、Tg 水平持续上升等。但是, 是否继续应用¹³¹I 治疗, 还要考虑其他因素, 如之前治疗

疗程的反应、之前治疗后高的¹³¹I 摄取、¹⁸F-FDG 摄取水平、¹³¹I 治疗不良反应的耐受程度等。

推荐 100: RR-DTC 仅作为界定患者肿瘤组织对¹³¹I 治疗的应答概率分层,提示患者从后续¹³¹I 治疗中获益的可能性小,而非决策¹³¹I 治疗与否的明确标准(弱推荐,低质量证据)。

问题 10-8: 生化疗效不佳而影像学检查阴性 DTC 的处理

成功清甲治疗后 sTg \geq 10 ng/mL 或 Tg/TgAb 逐渐升高(生化疗效不佳),但影像学检查未发现可疑病灶者,可考虑再次¹³¹I 治疗,剂量为 5.55~7.4 GBq (150~200 mCi)。如 RxWBS 显示¹³¹I 摄取病灶或 Tg 水平降低,可考虑再次¹³¹I 治疗;如治疗后 RxWBS 阴性,建议 TSH 抑制治疗并积极监测 Tg 动态变化,如 Tg 水平逐渐下降或保持稳定,仍可考虑再次¹³¹I 治疗并继续随访;如 Tg 水平进行性升高,则推荐 6 个月或更长时间后再次行影像学评估,包括颈部超声、胸部 CT、¹⁸F-FDG PET/CT、DxWBS 等寻找转移病灶并决定后续治疗方案。

推荐 101: 随访中生化疗效不佳但影像学检查未发现病灶者可经验性给予 5.55~7.4 GBq (150~200 mCi) ¹³¹I 治疗。RxWBS 显示¹³¹I 摄取病灶或血清 Tg 水平减低,可再次行¹³¹I 治疗(弱推荐,低质量证据)。

十一、晚期 DTC 的治疗

问题 11-1: 靶向药物治疗

目前,美国食品药品监督管理局已经批准索拉非尼(sorafenib)、乐伐替尼(lenvatinib)、凡德替尼(vandetanib)和卡博替尼(cabozantinib)等多种酪氨酸激酶抑制剂(TKI)用于晚期甲状腺癌的治疗^[218]。全球多中心Ⅲ期临床随机对照试验表明,索拉非尼和乐伐替尼均较安慰剂组显著延长 RR-DTC 患者的中位无进展生存时间,同时具有较轻的不良反应^[219-221]。索拉非尼已在我国获批用于治疗进展性 RR-DTC。国产靶向血管内皮生长因子受体 2 (VEGFR-2) TKI 阿帕替尼和新型多靶点 TKI 安罗替尼用于治疗 RR-DTC,也具有较好的有效性和安全性,后者已经获得中国食品药品监督管理局批准用于治疗 RR-DTC^[222]。

尽管试验结果令人鼓舞,但 TKI 对患者总生存期延长的影响仍然未知。应用靶向药物治疗时,应综合考虑以下因素:(1) 患者病情进展速度、预期寿命和生存获益。(2) 靶向药物治疗的疗效和药物相关不良反应。(3) 相关基因分子检测可用于筛选敏感靶向药物。(4) 存在耐药可能,且后续治疗手段疗效有限。(5) 患者治疗意愿、身体耐受性、药物可

及性和社会支持等,以决策靶向药物治疗的必要性^[223]。建议对接受靶向治疗的患者开展 MDT 和密切随访管理。TKI 治疗前,应充分评估潜在风险和益处以及替代治疗方法,并全面告知患者。同时,应主动监测和及时干预严重不良反应。在初始 TKI 治疗期间出现疾病进展的患者可考虑在治疗性临床试验的背景下进行二线 TKI 治疗。

推荐 102: 对于转移的、快速进展的、有症状和(或)即刻威胁生命的 RR-DTC 患者,若无法手术和使用其他方法进行局部控制,则应考虑使用激酶抑制剂治疗(弱推荐,中等质量证据)。

问题 11-2: 辅助性外照射治疗(EBRT)

DTC 患者的颈部局部区域 EBRT 的应用仍存在争议,对于侵袭性组织学亚型的甲状腺癌患者,EBRT 是否能够降低初次手术和(或)¹³¹I 治疗后颈部病灶复发风险仍然未知^[224]。特别对于初次行甲状腺癌根治性手术的 DTC 患者,尚无足够高质量的研究证实术后常规颈部外照射治疗的疗效。

对于无法手术的 DTC 局部复发或转移灶,若复发或转移病灶不摄碘或在¹³¹I 治疗后仍有残留或其他治疗手段无效时,EBRT 是重要的局部治疗选择之一^[225-227]。但由于 DTC 对外照射治疗并不敏感,对于无法手术的 DTC 复发转移灶外照射治疗临床主要应用于下述情况^[2,130]:(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) 疼痛性骨转移或严重骨质破坏的承重骨转移。(4) 系统治疗或¹³¹I 治疗后仍有残留或不摄碘的肺转移灶,以及局部转移灶危及生命或严重压迫症状。(5) 脑转移灶。(6) 其他位于关键部位、无法手术或¹³¹I 治疗的病灶(如某些纵隔或隆突下淋巴结转移、骨盆转移等)。

推荐 103: 不建议初次行根治性手术治疗的 DTC 患者术后常规行颈部外照射治疗(强推荐,低质量证据)。

推荐 104: 对于无法手术的 DTC 复发或转移灶,若病灶不摄碘或在¹³¹I 治疗后仍有残留或其他治疗手段无效时,外照射治疗是重要的局部治疗选择之一(弱推荐,低质量证据)。

问题 11-3: 细胞毒性化疗

DTC 对化学治疗药物不敏感,化学治疗仅作为姑息治疗或其他手段无效后的尝试治疗^[2-3]。多柔比星(阿霉素)是唯一经美国食品药品监督管理局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。

推荐 105: 不建议在 DTC 治疗中常规使用化学治疗(强推荐,低质量证据)。

问题 11-4: 骨导向性药物

在 RR-DTC 患者中,患者在出现初始骨病变后,多种骨骼相关事件(SRE)的发生率很高^[228]。骨病变症状较轻者通常采用局部治疗,如放射、手术、热消融等。然而,许多患者存在弥漫性的骨转移,当单独应用局部治疗无法有效控制症状时,需考虑全身治疗。通常可选择的治疗手段包括¹³¹I、靶向治疗、化疗等。激酶抑制剂在控制骨转移方面效果不佳。骨导向药物,包括双膦酸盐(尤其是唑来膦酸)和 RANKL 抑制剂(地舒单抗)在内,可以延迟后续 SRE(骨折、疼痛、神经系统并发症)的发生并改善症状,为弥漫性骨转移患者带来益处^[229-230];即使对计划应用或正在进行激酶抑制剂治疗者,同样应该使用。

双膦酸盐和 RANKL 导向剂的主要并发症为低钙血症,在接受该类治疗时应补充足够的维生素 D 和钙,尤其是在甲状旁腺功能减退的情况下。此外,这些药物还会一定程度地增加口腔治疗不愈合和颌骨坏死的风险。因此,应用该疗法的患者应在用药之前接受牙科/口腔外科评估,以尽量减少此类风险^[229]。

推荐 106:对于 RR-DTC 引起的弥漫性和(或)症状性骨转移患者,应考虑使用骨导向药物(双膦酸盐或地舒单抗)治疗,可以单用或与其他全身治疗联合应用。每次用药前应记录肾功能(双膦酸盐)和钙水平(双膦酸盐和地舒单抗),并应在初次用药前进行口腔科评估(强推荐,中等质量证据)。

问题 11-5: 粒子植入治疗

¹²⁵I 粒子植入在难治性甲状腺癌的骨转移灶、淋巴结转移灶、肺转移灶及局部复发病灶的治疗中逐渐开展,为不能再次手术、RAI 难治及不适合靶向治疗的持续存在、复发及转移病灶提供了一种有效的手段。研究结果初步提示了其对于病灶的局部控制作用,可明显改善患者生存质量^[144,223,231]。但肿瘤的剂量分布不均匀是目前粒子植入的难题。

推荐 107:¹²⁵I 粒子植入治疗可用于 RR-DTC、局部持续存在或复发、远处转移患者的治疗(弱推荐,低质量证据)。

十二、DTC 的其他治疗

问题 12-1: PTMC 的主动监测

2010 年,日本库玛医院首次报告对低危 PTMC 的主动监测^[232]。主动监测的适应证:肿瘤直径<1.0 cm、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、年龄>60 岁、依从性好。经过 10 年的队列随访,没有死亡病例,3.8% 的患者发生新发淋巴结转移,8% 肿瘤增长 ≥ 0.3 cm,7%~16% 需要延期手术但是预后良好^[233]。目前,日本库玛医院 50%~60% 的 PTMC 患者接受主动监测疗

法。2015 年 ATA 指南指出,对于组织学亚型属于极低风险的 PTMC 患者可以实施主动监测疗法^[3]。虽然美国、韩国、意大利等国也相继进行积极观察,总病例已经达到 2 173 例^[232-236]。但目前主动监测的病例依然尚少,主动监测的适应证、超声随访的频率、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。

推荐 108:主动监测是近年来针对低危 PTMC 的新治疗方法。这个方法基于 PTMC 的惰性生物学行为(弱推荐,低质量证据)。

问题 12-2: PTMC 的热消融治疗

手术切除是治疗 PTMC 的首选治疗手段。近年来,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,热消融治疗实现了肿瘤体积较好地缩小甚至消失,但癌灶能否完全消除尚不确定^[237]。与手术切除相比,至今为止仍缺乏持续 5 年以上的前瞻性队列研究证据支持热消融治疗 PTMC 的长期有效性和安全性。由于现有技术手段仍无法在未行手术情况下对诸如肿瘤亚型、腺内播散、脉管神经侵犯、包膜受累等参数提供精准的病情评估,且有可能导致原发肿瘤及转移淋巴结的残留。因此,不推荐将热消融作为 PTMC 的常规治疗手段。对于符合以下适应证的低风险 PTMC,特别是那些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主动监测的患者,热消融是一种潜在的微创治疗选择^[238-242]。

PTMC 热消融的适应证需同时满足以下 9 个条件^[238-240]:(1)PTMC,肿瘤直径 ≤ 0.5 cm(对肿瘤四周均未接近包膜者可放宽至直径 ≤ 1 cm),且病灶距离内侧后包膜 >0.2 cm。(2)经病理证实 PTMC,非病理学高危亚型。(3)非紧邻甲状腺被膜。(4)癌灶不位于峡部。(5)无多灶性甲状腺癌。(6)无淋巴结或远处转移证据。(7)无甲状腺癌家族史。(8)无青少年或童年时期颈部放射暴露史。(9)患者经医护人员充分告知手术切除是治疗 PTMC 的首选治疗手段后,仍拒绝外科手术,也拒绝密切随访的。

消融术应在严格遵循相关法律法规、医学伦理和患者被充分告知手术切除是治疗 PTMC 首选治疗手段的情况下开展。在治疗前应全面告知患者可能获得的益处和潜在的不良反应及风险,包括消融不彻底致肿瘤残留、中央区淋巴结无法消融致转移病灶残留、目前尚不明确的远期疗效和复发率以及外科治疗方法的推荐。而存在对侧声带功能障碍、严重凝血功能障碍、重要脏器功能不全、分子检测发现 TERT 启动子区突变以及 FNAB 诊断为 FN 及嗜酸

性肿瘤者均不推荐行热消融治疗。

PTMC 热消融治疗后应重视长期随访,不仅记录症状改善情况、相关并发症及其治疗、恢复情况,同时还应评估甲状腺功能指标及相应标志物等。首次随访建议在术后 1 个月左右,其后定期随访行甲状腺及颈部淋巴结超声检查^[27]。

推荐 109:不推荐将热消融作为 PTMC 治疗的首选手段(强推荐,低质量证据)。

推荐 110:对符合适应证的单发低危 PTMC 患者,尤其是不能耐受手术或拒绝手术者,超声引导的热消融治疗是一种可选择的治疗方案(弱推荐,低质量证据)。

推荐 111:消融治疗应由具有甲状腺疾病治疗资质和经验的医师进行,治疗前应全面客观地告知 PTMC 治疗的所有选项及各自利弊,告知消融治疗的潜在风险。术后应进行长期随访(强推荐,低质量证据)。

十三、妊娠妇女甲状腺癌的处理

甲状腺癌是妊娠期诊断的仅次于乳腺癌的第二大常见恶性肿瘤。美国加利福尼亚癌症中心对当地 1991 至 1999 年 4 846 505 名产妇的回顾性分析发现,甲状腺癌在妊娠妇女中的发病率为 14.4/10 万,PTC 为最常见的病理类型^[243]。虽然两项大型队列研究未发现妊娠增加甲状腺癌发病率,对这两项及其他共 21 项研究(包括 406 329 名孕妇)的 Meta 分析发现,胎次(3 次及以上妊娠)及上次妊娠 5 年内与甲状腺癌风险增加相关,不过,妊娠并未增加甲状腺癌的淋巴结和远处转移风险^[242,244]。

问题 13-1:妊娠期新诊断 DTC 的处理

妊娠期间经 FNAB 诊断的甲状腺癌,是否立即手术治疗,取决于多种因素,包括对预后的影响以及母亲和胎儿/新生儿并发症的风险。一项回顾性研究发现,DTC 孕妇无论在妊娠期间或分娩后行手术治疗,术后肿瘤复发和生存率并无差异^[245]。日本研究者对 50 例低危 PTMC 孕妇进行了主动监测,只有 8%(4/50)的患者肿瘤生长 ≥ 0.3 cm,90%(44/50)的患者病情稳定,甚至有 2%(1/50)的患者肿瘤缩小 ≥ 0.3 cm,没有患者在妊娠期间发生淋巴结转移^[246]。另一项研究指出,与非妊娠的 DTC 患者手术相比,DTC 患者妊娠期接受手术治疗的术后并发症发生率更高一些^[247]。因此,对于大多数妊娠期的甲状腺癌患者,通常可推迟到产后进行手术^[65-66]。

妊娠早期发现的 PTC 患者,应当进行超声监测;若在妊娠 24~26 周前肿瘤增大明显(体积增加 50%,直径增加 20%)或存在细胞学确诊的颈部淋巴结转移,应行手术治疗。如果为晚期 DTC 或细胞

学提示 MTC 或 ATC,应行手术。甲状腺手术应在妊娠第 4~6 个月进行,以降低母亲及胎儿并发症。在妊娠早期手术,麻醉会影响胎儿器官形成和引起自然流产;在妊娠 7~9 个月手术易发生早产。需注意甲状腺术后母亲有甲减或者甲状旁腺功能减退的风险。

Kim 等^[248]对 127 例 PTMC(非妊娠)患者进行了平均 26 个月的观察,发现 TSH >2.5 mU/L 者肿瘤进展(体增加 50%)风险显著增加。已确诊的 DTC 患者,若手术延期至产后,TSH >2.0 mU/L,应考虑给予 LT₄ 治疗,目标是维持 TSH 在 0.3~2.0 mU/L 之间。¹³¹I 能通过胎盘,妊娠期禁忌使用¹³¹I 治疗。

推荐 112:妊娠早期发现的 PTC 应进行超声监测,每 3 个月复查甲状腺超声,监测肿瘤的增长速度。如果妊娠中期肿瘤仍然保持稳定或在妊娠后半期诊断的 DTC 患者,手术可以推迟到产后(弱推荐,低质量证据)。

推荐 113:妊娠早期发现暂不手术的 DTC,若患者血清 TSH >2.0 mU/L,建议给予 LT₄ 治疗、将血清 TSH 控制在 0.3~2.0 mU/L(弱推荐,低质量证据)。

推荐 114:如果 DTC 在 24~26 周前持续增大、发生细胞学确诊的淋巴结转移或在妊娠 24~26 周前诊断为 DTC 晚期,推荐手术治疗(弱推荐,中等质量证据)。

推荐 115:DTC 的手术时机应当选择在妊娠中期的后期。此时手术,母亲和胎儿风险最低(强推荐,中等质量证据)。

问题 13-2:妊娠对 DTC 复发和进展的影响

几项小样本量(22~235 例)的回顾性研究表明,妊娠前接受 DTC 治疗,Tg 处于抑制水平且颈部超声阴性的妇女,后续妊娠没有显著增加疾病进展和复发^[63,249]。但是 DTC 术后在妊娠前为结构性疗效不佳者,产后 3~12 个月随访中 29%疾病进展(已知疾病增大 ≥ 0.3 cm 或新发转移灶),而在产后 1 年内需要进一步治疗仅有 8%,其他仅随访观察^[63]。Hirsch 等^[250]发现,将 Tg <0.9 ng/mL 和颈部超声阴性定义为无病状态,妊娠前处于疾病状态的 13 例中有 6 例(46%)病情进展;妊娠前就有淋巴结转移者 50%出现颈部淋巴结生长,2/7 基线淋巴结超声阴性者出现新的淋巴结转移。国内一项回顾性研究提示,伴有肺转移的 DTC 患者经过手术和¹³¹I 治疗之后,妊娠与否对其 5 年和 10 年无进展生存无显著影响^[251]。因此,有 DTC 治疗史的妇女,如果妊娠前没有结构或生化复发的证据,妊娠不会增加肿瘤复发的风险,妊娠期间无须额外监测。然而,若患者妊娠前存在结构或生化异常,妊娠对甲状腺癌可能是刺

激因素,需要监测^[65]。

推荐 116:有 DTC 治疗史的妇女,如果妊娠前不存在疾病的结构或生化异常证据,妊娠期不需要进行疾病的额外监测。否则,应在妊娠期进行超声和 Tg 监测(强推荐,高质量证据)。

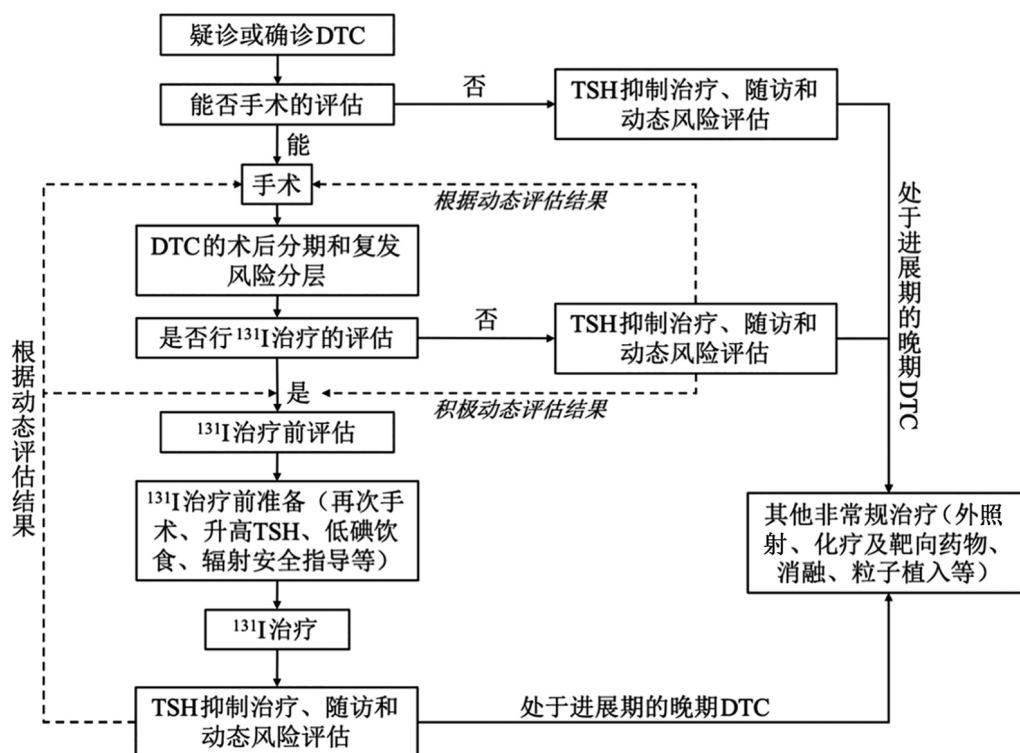
问题 13-3:DTC 术后患者妊娠期 TSH 控制目标
一项 Meta 分析显示,既往 DTC 病史对妊娠结局无显著不良影响^[252]。TSH 抑制治疗在整个妊娠期间是安全的,因为现有研究显示亚临床甲亢不会增加妊娠或新生儿并发症^[253]。对于已经接受手术(有/无¹³¹I 治疗)的 DTC 患者,妊娠前根据肿瘤复发

风险设定 TSH 抑制目标,妊娠期可以继续维持该目标。妊娠期常同时服用铁、钙等营养补充剂,可能影响 LT₄ 的吸收,加之妊娠后对甲状腺素需求的增多,应密切监测甲状腺功能,及时调整药量,监测频次与其他甲减治疗的妊娠妇女相同^[254]。

推荐 117:DTC 患者妊娠后要维持既定的 TSH 抑制目标。定期检测血清 TSH,每 2~4 周 1 次,直至妊娠 20 周。TSH 稳定后可每 4~6 周检测 1 次(强推荐,低质量证据)。

十四、DTC 的临床处理流程

具体流程见图 5。



注:DTC:分化型甲状腺癌;TSH:促甲状腺激素

图 5 DTC 的临床处理流程

《甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南》(第二版)编审委员会

主 编:滕卫平 刘金钢 高 明 李思进 葛明华 田 文
梁 萍

副主编:单忠艳 张 浩 郑向前 高再荣 程若川 邬一军
蒋天安

编撰委员会专家(按姓氏笔画排序):

刁 畅 于 杰 王 平 王 宇 王佳峰 卢秀波 叶 蕾
代文杰 刘 超 刘绍严 关海霞 孙 辉 李 林 李 超
李玉姝 李庆昌 李兴睿 肖海鹏 张海清 张清富 陆克义
林岩松 罗全勇 赵文新 施秉银 贺青卿 秦建武 黄 韬
彭成忠 韩治宇 詹维伟 樊友本

内分泌学科审阅委员会专家(按姓氏笔画排序):

宁 光 王卫庆 王养维 石勇铨 冯 波 母义明 曲 伸
刘 铭 刘礼斌 刘建民 严 励 李 强 李成江 肖建中
余学锋 宋勇峰 陈 刚 郑宏庭 赵家军 洪天配 夏维波

高政南 盛志峰 彭永德 焦 凯

外科学审阅委员会专家(按姓氏笔画排序):

朱精强 李小毅 李新营 杨安奎 吴 毅 张 园 赵代伟
秦华东 徐震纲 郭朱明 雷大鹏

核医学科审阅委员会专家(按姓氏笔画排序):

石洪成 匡安仁 李亚明 蒋宁一 谭 建

超声医学科审阅委员会专家(按姓氏笔画排序):

李建初 徐 栋 徐辉雄

秘 书(按姓氏笔画排序):

王志宏 王佳峰 李玉姝 许 敏 池嘉栋 张雅婧 费 阳

专家单位:

主 编

滕卫平 中国医科大学附属第一医院

刘金钢 中国医科大学附属第四医院

高 明 南开大学人民医院

李思进 山西医科大学第一医院

葛明华 浙江省人民医院
 田 文 中国人民解放军总医院第一医学中心
 梁 萍 中国人民解放军总医院第五医学中心
副主编
 单忠艳 中国医科大学附属第一医院
 张 浩 中国医科大学附属第一医院
 郑向前 天津市肿瘤医院
 高再荣 华中科技大学同济医学院附属协和医院
 程若川 昆明医科大学第一附属医院
 邬一军 浙江大学医学院附属第一医院
 蒋天安 浙江大学医学院附属第一医院
编撰委员会专家
 刁 畅 昆明医科大学第一附属医院
 于 杰 中国人民解放军总医院第五医学中心
 王 平 浙江大学医学院附属第二医院
 王 宇 复旦大学附属肿瘤医院
 王佳峰 浙江省人民医院
 卢秀波 郑州大学第一附属医院
 叶 蕾 上海交通大学医学院附属瑞金医院
 代文杰 哈尔滨医科大学附属第一医院
 刘 超 南京中医药大学附属中西医结合医院
 刘绍严 中国医学科学院肿瘤医院
 关海霞 广东省人民医院
 孙 辉 吉林大学中日联谊医院
 李 林 四川大学华西医院
 李 超 电子科技大学医学院附属肿瘤医院
 李玉姝 中国医科大学附属第一医院
 李庆昌 中国医科大学
 李兴睿 华中科技大学同济医学院附属同济医院
 肖海鹏 中山大学
 张海清 山东第一医科大学附属省立医院
 张清富 中国医科大学附属第一医院
 陆克义 山西医科大学第一医院
 林岩松 中国医学科学院北京协和医院
 罗全勇 上海交通大学医学院附属第六人民医院
 赵文新 福建医科大学附属协和医院
 施秉银 西安交通大学第一附属医院
 贺青卿 解放军第九六〇医院
 秦建武 河南省肿瘤医院
 黄 韬 华中科技大学同济医学院附属协和医院
 彭成忠 同济大学附属第十人民医院
 韩治宇 中国人民解放军总医院第五医学中心
 詹维伟 上海交通大学医学院附属瑞金医院
 樊友本 上海交通大学医学院附属第六人民医院
内分泌学科审阅委员会专家
 宁 光 上海市内分泌代谢病研究所
 王卫庆 上海交通大学医学院附属瑞金医院
 王养维 陕西省人民医院
 石勇铨 第二军医大学附属长征医院
 冯 波 上海市东方医院
 母义明 中国人民解放军总医院第一医学中心
 曲 伸 同济大学附属第十人民医院
 刘 铭 天津医科大学总医院

刘礼斌 福建医科大学附属协和医院
 刘建民 上海交通大学医学院附属瑞金医院
 严 励 中山大学孙逸仙纪念医院
 李 强 深圳大学总医院
 李成江 浙江大学医学院附属第一医院
 肖建中 清华大学附属北京清华长庚医院
 余学锋 华中科技大学同济医学院附属同济医院
 宋勇峰 山东第一医科大学附属省立医院
 陈 刚 福建省立医院
 郑宏庭 陆军军医大学新桥医院
 赵家军 山东第一医科大学附属省立医院
 洪天配 北京大学第三医院
 夏维波 中国医学科学院北京协和医院
 高政南 大连市中心医院
 盛志峰 中南大学湘雅二医院
 彭永德 上海交通大学医学院附属第一人民医院
 焦 凯 西安国际医学高新医院
外科审阅委员会专家
 朱精强 四川大学华西医院
 李小毅 中国医学科学院北京协和医院
 李新营 中南大学湘雅医院
 杨安奎 中山大学肿瘤防治中心
 吴 毅 复旦大学肿瘤医院
 张 园 江苏省肿瘤医院
 赵代伟 贵州省第二人民医院
 秦华东 哈尔滨医科大学附属第二医院
 徐震纲 国家癌症中心/中国医学科学院肿瘤医院
 郭朱明 中山大学肿瘤防治中心
 雷大鹏 山东大学齐鲁医院
核医学科审阅委员会专家
 石洪成 复旦大学附属中山医院
 匡安仁 四川大学华西医院
 李亚明 中国医科大学附属第一医院
 蒋宁一 中山大学附属第七医院
 谭 建 天津医科大学总医院
超声医学科审阅委员会专家
 李建初 中国医学科学院北京协和医院
 徐 栋 中国科学院大学附属肿瘤医院
 徐辉雄 复旦大学附属中山医院
秘 书
 王志宏 中国医科大学附属第一医院
 王佳峰 浙江省人民医院
 李玉姝 中国医科大学附属第一医院
 许 敏 浙江大学医学院附属第一医院
 池嘉栋 天津市肿瘤医院
 张雅婧 华中科技大学同济医学院附属协和医院
 费 阳 中国人民解放军总医院第一医学中心

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] 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] Marqusee E, Benson CB, Frates MC, et al. Usefulness of ultrasonography in the management of nodular thyroid disease[J]. *Ann Intern Med*, 2000, 133(9): 696-700. DOI: 10.7326/0003-4819-133-9-200011070-00011.
- [5] 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.
- [6] Durante C, Costante G, Lucisano G, et al. The natural history of benign thyroid nodules[J]. *JAMA*, 2015, 313(9): 926-935. DOI: 10.1001/jama.2015.0956.
- [7] Ye L, Zhou X, Huang F, et al. The genetic landscape of benign thyroid nodules revealed by whole exome and transcriptome sequencing[J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 15533. DOI: 10.1038/ncomms15533.
- [8] Lin JS, Bowles E, 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.
- [9] Lee YS, Lim H, Chang HS, et al. Papillary thyroid microcarcinomas are different from latent papillary thyroid carcinomas at autopsy[J]. *J Korean Med Sci*, 2014, 29(5): 676-679. DOI: 10.3346/jkms.2014.29.5.676.
- [10] La Vecchia C, Negri E. Thyroid cancer: The thyroid cancer epidemic-overdiagnosis or a real increase? [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, 13(6): 318-319. DOI: 10.1038/nrendo.2017.53.
- [11] 陈孝平, 汪建平, 赵继宗. 外科学[M]. 9版. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
- [12] Suh I, Vriens MR, Guerrero MA, et al. Serum thyroglobulin is a poor diagnostic biomarker of malignancy in follicular and Hurthle-cell neoplasms of the thyroid[J]. *Am J Surg*, 2010, 200(1): 41-46. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2009.08.030.
- [13] Chambon G, Alovisei C, Idoux-Louche C, et al. The use of preoperative 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.
- [14] Gharib H, Papini E, Garber JR, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules—2016 Update [J]. *Endocr Pract*, 2016, 22(5): 622-639. DOI: 10.4158/EP161208.GL.
- [15] 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.
- [16] Lee JY, Baek JH, Ha EJ, et al. 2020 Imaging Guidelines for Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: Korean Society of Thyroid Radiology[J]. *Korean J Radiol*, 2021, 22(5): 840-860. DOI: 10.3348/kjr.2020.0578.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] Amin MB, Edge SB, Greene FL. *AJCC Cancer Staging Manual* (8th Edition) [M]. New York: Springer, 2017.
- [21] Prativadi R, Dahiya N, Kamaya A, et al. Chapter 5 Ultrasound Characteristics of Benign vs Malignant Cervical Lymph Nodes[J]. *Semin Ultrasound CT MR*, 2017, 38(5): 506-515. DOI: 10.1053/j.sult.2017.05.005.
- [22] Ryu KH, Lee KH, Ryu J, et al. Cervical Lymph Node Imaging Reporting and Data System for Ultrasound of Cervical Lymphadenopathy: A Pilot Study[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2016, 206(6): 1286-1291. DOI: 10.2214/AJR.15.15381.
- [23] Xing Z, Qiu Y, Yang Q, et al. Thyroid cancer neck lymph nodes metastasis: Meta-analysis of US and CT diagnosis[J]. *Eur J Radiol*, 2020, 129: 109103. DOI: 10.1016/j.ejrad.2020.109103.
- [24] Zhao CK, Xu HX. Ultrasound elastography of the thyroid: principles and current status[J]. *Ultrasonography*, 2019, 38(2): 106-124. DOI: 10.14366/usg.18037.
- [25] Cosgrove D, Barr R, Bojunga J, et al. WFUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Ultrasound Elastography: Part 4. Thyroid[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2017, 43(1): 4-26. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2016.06.022.
- [26] Zhang B, Jiang YX, Liu JB, et al. Utility of contrast-enhanced ultrasound for evaluation of thyroid nodules[J]. *Thyroid*, 2010, 20(1): 51-57. DOI: 10.1089/thy.2009.0045.
- [27] Yue WW, Qi L, Wang DD, et al. US-guided Microwave Ablation of Low-Risk Papillary Thyroid Microcarcinoma: Longer-Term Results of a Prospective Study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(6): 1791-1800. DOI: 10.1210/clinem/dgaa128.
- [28] Li X, Zhang S, Zhang Q, et al. Diagnosis of thyroid cancer using deep convolutional neural network models applied to sonographic images: a retrospective, multicohort, diagnostic study[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(2): 193-201. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30762-9.
- [29] Zhao CK, Ren TT, Yin YF, et al. A Comparative Analysis of Two Machine Learning-Based Diagnostic Patterns with Thyroid Imaging Reporting and Data System for Thyroid Nodules: Diagnostic Performance and Unnecessary Biopsy Rate[J]. *Thyroid*, 2021, 31(3): 470-481. DOI: 10.1089/thy.2020.0305.
- [30] Chan WK, Sun JH, Liou MJ, et al. Using Deep Convolutional Neural Networks for Enhanced Ultrasonographic Image Diagnosis of Differentiated Thyroid Cancer[J]. *Biomedicine*, 2021, 9(12): 1771.

- DOI: 10.3390/biomedicines9121771.
- [31] 郭义铭, 霍金龙, 瞿锐, 等. 无负压对比负压细针穿刺在甲状腺结节中比较的 Meta 分析[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2018, 32 (11): 868-872. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1781.2018.11.017.
- [32] Suh CH, Baek JH, Lee JH, et al. The role of core-needle biopsy in the diagnosis of thyroid malignancy in 4580 patients with 4746 thyroid nodules: a systematic review and meta-analysis [J]. *Endocrine*, 2016, 54 (2): 315-328. DOI: 10.1007/s12020-016-0991-9.
- [33] Chae IH, Kim EK, Moon HJ, et al. Ultrasound-guided fine needle aspiration versus core needle biopsy: comparison of post-biopsy hematoma rates and risk factors [J]. *Endocrine*, 2017, 57 (1): 108-114. DOI: 10.1007/s12020-017-1319-0.
- [34] 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.
- [35] 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.
- [36] Grani G, Fumarola A. Thyroglobulin in lymph node fine-needle aspiration washout: a systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99 (6): 1970-1982. DOI: 10.1210/jc.2014-1098.
- [37] Liu Z, Zhou W, Han R, et al. Cytology versus calcitonin assay in fine-needle aspiration biopsy wash-out fluid (FNAB-CT) in diagnosis of medullary thyroid microcarcinoma [J]. *Endocrine*, 2021, 74 (2): 340-348. DOI: 10.1007/s12020-021-02759-1.
- [38] Fnaies 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.2015.06.001.
- [39] Nikiforov YE, Steward DL, Robinson-Smith TM, et al. Molecular testing for mutations in improving the fine-needle aspiration diagnosis of thyroid nodules [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94 (6): 2092-2098. DOI: 10.1210/jc.2009-0247.
- [40] Fazeli SR, Zehr B, Amraei R, et al. ThyroSeq v2 Testing: Impact on Cytologic Diagnosis, Management, and Cost of Care in Patients with Thyroid Nodule [J]. *Thyroid*, 2020, 30 (10): 1528-1534. DOI: 10.1089/thy.2019.0191.
- [41] Livhits MJ, Zhu CY, Kuo EJ, et al. Effectiveness of Molecular Testing Techniques for Diagnosis of Indeterminate Thyroid Nodules: A Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA Oncol*, 2021, 7 (1): 70-77. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.5935.
- [42] Giovannella L, Avram AM, Iakovou I, et al. EANM practice guideline/SNMMI procedure standard for RAIU and thyroid scintigraphy [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2019, 46 (12): 2514-2525. DOI: 10.1007/s00259-019-04472-8.
- [43] Soelberg KK, Bonnema SJ, Brix TH, et al. Risk of malignancy in thyroid incidentalomas detected by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography: a systematic review [J]. *Thyroid*, 2012, 22 (9): 918-925. DOI: 10.1089/thy.2012.0005.
- [44] Kwak JY, Koo H, Youk JH, et al. Value of US correlation of a thyroid nodule with initially benign cytologic results [J]. *Radiology*, 2010, 254 (1): 292-300. DOI: 10.1148/radiol.2541090460.
- [45] 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 [J]. *Thyroid*, 2007, 17 (11): 1061-1066. DOI: 10.1089/thy.2007.0159.
- [46] Wharry LI, McCoy KL, Stang MT, et al. Thyroid nodules (≥ 4 cm): can ultrasound and cytology reliably exclude cancer? [J]. *World J Surg*, 2014, 38 (3): 614-621. DOI: 10.1007/s00268-013-2261-9.
- [47] Bakkar S, Poma AM, Corsini C, et al. Underestimated risk of cancer in solitary thyroid nodules ≥ 3 cm reported as benign [J]. *Langebecks Arch Surg*, 2017, 402 (7): 1089-1094. DOI: 10.1007/s00423-017-1600-y.
- [48] Patel KN, Yip L, Lubitz CC, et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for the Definitive Surgical Management of Thyroid Disease in Adults [J]. *Ann Surg*, 2020, 271 (3): e21-e93. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003580.
- [49] 中国医师协会外科医师分会甲状腺外科医师委员会, 中国研究型医院学会甲状腺疾病专业委员会, 中国医疗保健国际交流促进会临床实用技术分会. 甲状腺功能亢进症外科治疗中国专家共识 (2020 版) [J]. *中国实用外科杂志*, 2020, 40 (11): 1229-1233. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2020.11.01.
- [50] 田文, 费阳, 郝洪庆. 甲状腺手术新技术的合理应用及展望 [J]. *中国实用外科杂志*, 2018, 38 (6): 600-604. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2018.06.03.
- [51] 中华医学会内分泌学分会. 成人甲状腺功能减退症诊治指南 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2017, 33 (2): 167-180. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2017.02.018.
- [52] Hermus AR, Huysmans DA. Treatment of benign nodular thyroid disease [J]. *N Engl J Med*, 1998, 338 (20): 1438-1447. DOI: 10.1056/NEJM199805143382007.
- [53] Papini E, Petrucci L, Guglielmi R, et al. Long-term changes in nodular goiter: a 5-year prospective randomized trial of levothyroxine suppressive therapy for benign cold thyroid nodules [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, 83 (3): 780-783. DOI: 10.1210/jcem.83.3.4615.
- [54] Grussendorf M, Reiners C, Paschke R, et al. Reduction of thyroid nodule volume by levothyroxine and iodine alone and in combination: a randomized, placebo-controlled trial [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96 (9): 2786-2795. DOI: 10.1210/jc.2011-0356.
- [55] 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 [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1999, 50 (2): 197-202. DOI: 10.1046/j.1365-2265.1999.00635.x.
- [56] Ross DS. Radioiodine therapy for hyperthyroidism [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364 (6): 542-550. DOI: 10.1056/NEJMe1007101.
- [57] Ceccarelli C, Bencivelli W, Vitti P, et al. Outcome of radioiodine-131 therapy in hyperfunctioning thyroid nodules: a 20 years' retrospective study [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2005, 62 (3): 331-335. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2005.02218.x.
- [58] Mariani G, Tonacchera M, Grosso M, et al. The Role of Nuclear Medicine in the Clinical Management of Benign Thyroid Disorders, Part 1: Hyperthyroidism [J]. *J Nucl Med*, 2021, 62 (3): 304-312. DOI: 10.2967/jnumed.120.243170.
- [59] Yang CC, Hsu Y, Liou JY. Efficacy of Ethanol Ablation for Benign Thyroid Cysts and Predominantly Cystic Nodules: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2021, 36 (1): 81-95. DOI: 10.3803/EnM.2020.833.
- [60] Cai W, Liu S, Yu X, et al. Is partial ablation appropriate for benign

- thyroid nodules? A retrospective study with long-term follow-up after microwave ablation [J]. *Int J Hyperthermia*, 2021, 38 (1): 923-930. DOI: 10.1080/02656736.2021.1936217.
- [61] Alexander EK, Kennedy GC, Baloch ZW, et al. Preoperative diagnosis of benign thyroid nodules with indeterminate cytology [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367 (8): 705-715. DOI: 10.1056/NEJMoa1203208.
- [62] Rosario PW. Thyroid nodules with atypia or follicular lesions of undetermined significance (Bethesda Category III): importance of ultrasonography and cytological subcategory [J]. *Thyroid*, 2014, 24 (7): 1115-1120. DOI: 10.1089/thy.2013.0650.
- [63] Papaleontiou M, Haymart MR. Thyroid nodules and cancer during pregnancy, post-partum and preconception planning: Addressing the uncertainties and challenges [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2020, 34 (4): 101363. DOI: 10.1016/j.beem.2019.101363.
- [64] Kung AW, Chau MT, Lao TT, et al. The effect of pregnancy on thyroid nodule formation [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87 (3): 1010-1014. DOI: 10.1210/jeem.87.3.8285.
- [65] 《妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南》(第 2 版)编撰委员会, 中华医学会内分泌学分会, 中华医学会围产医学分会. 妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南 (第 2 版) [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2019, 35 (8): 636-665. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2019.08.003.
- [66] Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum [J]. *Thyroid*, 2017, 27 (3): 315-389. DOI: 10.1089/thy.2016.0457.
- [67] 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.
- [68] Miranda-Filho A, Lortet-Tieulent J, Bray F, et al. Thyroid cancer incidence trends by histology in 25 countries: a population-based study [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021, 9 (4): 225-234. DOI: 10.1016/S2213-8587(21)00027-9.
- [69] Lim H, Devesa SS, Sosa JA, et al. Trends in Thyroid Cancer Incidence and Mortality in the United States, 1974-2013 [J]. *JAMA*, 2017, 317 (13): 1338-1348. DOI: 10.1001/jama.2017.2719.
- [70] Davies L, Morris LG, Haymart M, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Disease State Clinical Review: The Increasing Incidence of Thyroid Cancer [J]. *Endocr Pract*, 2015, 21 (6): 686-696. DOI: 10.4158/EP14466.DSCR.
- [71] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66 (2): 115-132. DOI: 10.3322/caac.21338.
- [72] Zheng RS, Zhang SW, Zeng HM, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016 [J]. *J Natl Cancer Cent*, 2022, 2 (1): 1-9. DOI: 10.1016/j.jncc.2022.02.002.
- [73] 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 等. 2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2019, 41 (1): 19-28. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2019.01.008.
- [74] Kitahara CM, Pfeiffer RM, Sosa JA, et al. Impact of Overweight and Obesity on US Papillary Thyroid Cancer Incidence Trends (1995-2015) [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2020, 112 (8): 810-817. DOI: 10.1093/jnci/djz202.
- [75] 中国医师协会外科医师分会甲状腺外科医师委员会, 中国研究型医院学会甲状腺疾病专业委员会. 分化型甲状腺癌术后管理中国专家共识 (2020 版) [J]. *中国实用外科杂志*, 2020, 40 (9): 1021-1028. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2020.09.04.
- [76] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 甲状腺癌诊疗规范 (2018 年版) [J]. *中华普通外科学文献 (电子版)*, 2019, 13 (1): 1-15. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0793.2019.01.001.
- [77] 中国超声医学工程学会浅表器官及外周血管专业委员会. 甲状腺及相关颈部淋巴结超声若干临床常见问题专家共识 (2018 版) [J]. *中国超声医学杂志*, 2019, 35 (3): 193-204. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0101.2019.03.001.
- [78] Lee Y, Kim JH, Baek JH, et al. Value of CT added to ultrasonography for the diagnosis of lymph node metastasis in patients with thyroid cancer [J]. *Head Neck*, 2018, 40 (10): 2137-2148. DOI: 10.1002/hed.25202.
- [79] Suh CH, Baek JH, Choi YJ, et al. Performance of CT in the Preoperative Diagnosis of Cervical Lymph Node Metastasis in Patients with Papillary Thyroid Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2017, 38 (1): 154-161. DOI: 10.3174/ajnr.A4967.
- [80] Kaplan SL, Mandel SJ, Muller R, et al. The role of MR imaging in detecting nodal disease in thyroidectomy patients with rising thyroglobulin levels [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2009, 30 (3): 608-612. DOI: 10.3174/ajnr.A1405.
- [81] Kim DH, Kim SJ. Diagnostic role of F-18 FDG PET/CT for preoperative lymph node staging in thyroid cancer patients: A systematic review and metaanalysis [J]. *Clin Imaging*, 2020, 65: 100-107. DOI: 10.1016/j.clinimag.2020.04.030.
- [82] Hauch A, Al-Qurayshi Z, Randolph G, et al. Total thyroidectomy is associated with increased risk of complications for low- and high-volume surgeons [J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21 (12): 3844-3852. DOI: 10.1245/s10434-014-3846-8.
- [83] Lee J, Park JH, Lee CR, et al. Long-term outcomes of total thyroidectomy versus thyroid lobectomy for papillary thyroid microcarcinoma: comparative analysis after propensity score matching [J]. *Thyroid*, 2013, 23 (11): 1408-1415. DOI: 10.1089/thy.2012.0463.
- [84] Zhang C, Li Y, Li J, et al. Total thyroidectomy versus lobectomy for papillary thyroid cancer: A systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99 (6): e19073. DOI: 10.1097/MD.00000000000019073.
- [85] Kim SK, Park I, Woo JW, et al. Total thyroidectomy versus lobectomy in conventional papillary thyroid microcarcinoma: Analysis of 8, 676 patients at a single institution [J]. *Surgery*, 2017, 161 (2): 485-492. DOI: 10.1016/j.surg.2016.07.037.
- [86] Takami H, Ozaki O, Ito K. Familial nonmedullary thyroid cancer: an emerging entity that warrants aggressive treatment [J]. *Arch Surg*, 1996, 131 (6): 676. DOI: 10.1001/archsurg.1996.01430180102023.
- [87] Deaconson TF, Wilson SD, Cerletty JM, et al. Total or near total thyroidectomy versus limited resection for radiation-associated thyroid nodules: a twelve-year follow-up of patients in a thyroid screening program [J]. *Surgery*, 1986, 100 (6): 1116-1120.
- [88] Lim ST, Jeon YW, Suh YJ. Correlation Between Surgical Extent and Prognosis in Node-Negative, Early-Stage Papillary Thyroid Carcinoma Originating in the Isthmus [J]. *World J Surg*, 2016, 40 (2): 344-349. DOI: 10.1007/s00268-015-3259-2.
- [89] Vasileiadis I, Boutzios G, Karalaki M, et al. Papillary thyroid carcinoma of the isthmus: Total thyroidectomy or isthmusectomy? [J]. *Am J Surg*, 2018, 216 (1): 135-139. DOI: 10.1016/j.amjsurg.

2017. 09. 008.
- [90] Nixon IJ, Ganly I, Patel SG, et al. Thyroid lobectomy for treatment of well differentiated intrathyroid malignancy[J]. *Surgery*, 2012, 151(4):571-579. DOI: 10. 1016/j. surg. 2011. 08. 016.
- [91] Kluijfhout WP, Pasternak JD, Lim J, et al. Frequency of High-Risk Characteristics Requiring Total Thyroidectomy for 1-4 cm Well-Differentiated Thyroid Cancer[J]. *Thyroid*, 2016, 26(6):820-824. DOI: 10. 1089/thy. 2015. 0495.
- [92] Adam MA, Pura J, Gu L, et al. Extent of surgery for papillary thyroid cancer is not associated with survival: an analysis of 61,775 patients[J]. *Ann Surg*, 2014, 260(4):601-607. DOI: 10. 1097/SLA. 0000000000000925.
- [93] Hwangbo Y, Kim JM, Park YJ, et al. Long-Term Recurrence of Small Papillary Thyroid Cancer and Its Risk Factors in a Korean Multicenter Study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(2):625-633. DOI: 10. 1210/jc. 2016-2287.
- [94] Zhang HS, Lee EK, Jung YS, et al. Total thyroidectomy's association with survival in papillary thyroid cancers and the high proportion of total thyroidectomy in low-risk patients: Analysis of Korean nationwide data [J]. *Surgery*, 2019, 165(3):629-636. DOI: 10. 1016/j. surg. 2018. 08. 030.
- [95] Zheng X, Peng C, Gao M, et al. Risk factors for cervical lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: a study of 1,587 patients[J]. *Cancer Biol Med*, 2019, 16(1):121-130. DOI: 10. 20892/j. issn. 2095-3941. 2018. 0125.
- [96] Sun RH, Li C, Zhou YQ, et al. Predictive role of intraoperative clinicopathological features of the central compartment in estimating lymph nodes metastasis status [J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7(18):471. DOI: 10. 21037/atm. 2019. 08. 01.
- [97] Xu SY, Yao JJ, Zhou W, et al. Clinical characteristics and ultrasonographic features for predicting central lymph node metastasis in clinically node-negative papillary thyroid carcinoma without capsule invasion[J]. *Head Neck*, 2019, 41(11):3984-3991. DOI: 10. 1002/hed. 25941.
- [98] Sun R, Sheng J, Zhou Y, et al. Relationship between the extent of central node dissection and parathyroid function preservation in thyroid cancer surgery[J]. *Gland Surg*, 2021, 10(3):1093-1103. DOI: 10. 21037/gs-21-121.
- [99] Ondik MP, Dezfoli S, Lipinski L, et al. Secondary central compartment surgery for thyroid cancer [J]. *Laryngoscope*, 2009, 119(10):1947-1950. DOI: 10. 1002/lary. 20589.
- [100] Lefevre JH, Tresallet C, Leenhardt L, et al. Reoperative surgery for thyroid disease[J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2007, 392(6):685-691. DOI: 10. 1007/s00423-007-0201-6.
- [101] 汪菁, 王圣应. 中央区界定及细化在甲状腺癌治疗中的意义[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2018, 53(4):312-316. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-0860. 2018. 04. 016.
- [102] 中国抗癌协会甲状腺癌专业委员会(CATO). 甲状腺微小乳头状癌诊断与治疗中国专家共识(2016版)[J]. *中国肿瘤临床*, 2016, 43(10):405-411. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-8179. 2016. 10. 001.
- [103] Ito Y, Onoda N, Okamoto T. The revised clinical practice guidelines on the management of thyroid tumors by the Japan Associations of Endocrine Surgeons: Core questions and recommendations for treatments of thyroid cancer[J]. *Endocr J*, 2020, 67(7):669-717. DOI: 10. 1507/endocrj. EJ20-0025.
- [104] Berber E, Bernet V, Fahey TJ 3rd, et al. American Thyroid Association Statement on Remote-Access Thyroid Surgery[J]. *Thyroid*, 2016, 26(3):331-337. DOI: 10. 1089/thy. 2015. 0407.
- [105] 中国医师协会外科医师分会甲状腺外科医师委员会, 中国研究型医院学会甲状腺疾病专业委员会. 机器人手术系统辅助甲状腺和甲状旁腺手术专家共识[J]. *中国实用外科杂志*, 2016, 36(11):1165-1170. DOI: 10. 7504/CJPS. ISSN1005-2208. 2016. 11. 08.
- [106] 中国医师协会外科医师分会甲状腺外科医师委员会, 中国研究型医院学会甲状腺疾病专业委员会, 海峡两岸医药卫生交流协会海西甲状腺微创美容外科专家委员会, 等. 经胸前入路腔镜甲状腺手术专家共识(2017版)[J]. *中国实用外科杂志*, 2017, 37(12):1369-1373. DOI: 10. 19538/j. cjps. issn1005-2208. 2017. 12. 14.
- [107] 王平, 吴国洋, 田文, 等. 经口腔前庭入路腔镜甲状腺手术专家共识(2018版)[J]. *中国实用外科杂志*, 2018, 38(10):1104-1107. DOI: 10. 19538/j. cjps. issn1005-2208. 2018. 10. 02.
- [108] 王宇, 李崔伟, 史潇, 等. 腔镜辅助手术与开放手术治疗 cN0 期甲状腺乳头状癌的对比如[J]. *中国肿瘤临床*, 2019, 46(20):1051-1055. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-8179. 2019. 20. 760.
- [109] 郑传铭, 徐加杰, 蒋烈浩, 等. 无充气腋窝入路完全腔镜下甲状腺叶切除的方法——葛-郑氏七步法[J]. *中国普通外科杂志*, 2019, 28(11):1336-1341. DOI: 10. 7659/j. issn. 1005-6947. 2019. 11. 003.
- [110] 王佳峰, 徐加杰, 蒋烈浩, 等. 无充气腋窝入路完全腔镜下甲状腺癌根治术对术后颈部功能影响的初步研究[J]. *中华内分泌外科杂志*, 2021, 15(1):10-14. DOI: 10. 3760/cma. j. cn. 115807-20200508-00151.
- [111] 李秀萍, 俞红梅, 徐志伟, 等. 改良无充气经腋窝腔镜甲状腺手术治疗甲状腺微小乳头状癌的疗效分析[J]. *中华内分泌外科杂志*, 2021, 15(3):273-277. DOI: 10. 3760/cma. j. cn. 115807-20200701-00206.
- [112] Zheng G, Xu J, Wu G, et al. Transoral versus gasless transaxillary endoscopic thyroidectomy: a comparative study [J]. *Updates Surg*, 2022, 74(1):295-302. DOI: 10. 1007/s13304-021-01062-y.
- [113] Son SK, Kim JH, Bae JS, et al. Surgical safety and oncologic effectiveness in robotic versus conventional open thyroidectomy in thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(9):3022-3032. DOI: 10. 1245/s10434-015-4375-9.
- [114] Tae K, Ji YB, Song CM, et al. Robotic and Endoscopic Thyroid Surgery: Evolution and Advances[J]. *Clin Exp Otorhinolaryngol*, 2019, 12(1):1-11. DOI: 10. 21053/ceo. 2018. 00766.
- [115] Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis[J]. *Thyroid*, 2016, 26(10):1343-1421. DOI: 10. 1089/thy. 2016. 0229.
- [116] 章德广, 高力, 谢磊, 等. 改良 Miccoli 手术颈侧区淋巴结清扫术治疗甲状腺乳头状癌 130 例临床分析[J]. *中华外科杂志*, 2016, 54(11):864-869. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0529-5815. 2016. 11. 015.
- [117] He Q, Zhu J, Zhuang D, et al. Robotic lateral cervical lymph node dissection via bilateral axillo-breast approach for papillary thyroid carcinoma: a single-center experience of 260 cases [J]. *J Robot Surg*, 2020, 14(2):317-323. DOI: 10. 1007/s11701-019-00986-3.
- [118] Lee IA, Kim K, Kim JK, et al. Comparison of Surgical Outcomes between Robotic Transaxillary and Conventional Open Thyroidecto-

- my in Pediatric Thyroid Cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13 (13):3293. DOI: 10.3390/cancers13133293.
- [119] Liu Z, Li Y, Wang Y, et al. Comparison of the transoral endoscopic thyroidectomy vestibular approach and open thyroidectomy: A propensity score-matched analysis of surgical outcomes and safety in the treatment of papillary thyroid carcinoma[J]. *Surgery*, 2021, 170 (6):1680-1686. DOI: 10.1016/j.surg.2021.06.032.
- [120] Hermann M, Alk G, Roka R, et al. Laryngeal recurrent nerve injury in surgery for benign thyroid diseases: effect of nerve dissection and impact of individual surgeon in more than 27,000 nerves at risk[J]. *Ann Surg*, 2002, 235 (2):261-268. DOI: 10.1097/0000658-200202000-00015.
- [121] Chandrasekhar SS, Randolph GW, Seidman MD, et al. Clinical practice guideline: improving voice outcomes after thyroid surgery[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2013, 148(6 Suppl):S1-S37. DOI: 10.1177/0194599813487301.
- [122] 孙辉, 刘晓莉. 甲状腺及甲状旁腺手术中神经电生理监测临床指南(中国版)——解读与进展[J]. *中华内分泌外科杂志*, 2014, 8(1):1-3, 11. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-6090.2014.01.001.
- [123] Chan WF, Lang BH, Lo CY. The role of intraoperative neuromonitoring of recurrent laryngeal nerve during thyroidectomy: a comparative study on 1000 nerves at risk[J]. *Surgery*, 2006, 140(6):866-873. DOI: 10.1016/j.surg.2006.07.017.
- [124] Giordano D, Valcavi R, Thompson GB, et al. Complications of central neck dissection in patients with papillary thyroid carcinoma: results of a study on 1087 patients and review of the literature[J]. *Thyroid*, 2012, 22(9):911-917. DOI: 10.1089/thy.2012.0011.
- [125] Lorente-Poch L, Sancho JJ, Ruiz S, et al. Importance of in situ preservation of parathyroid glands during total thyroidectomy[J]. *Br J Surg*, 2015, 102(4):359-367. DOI: 10.1002/bjs.9676.
- [126] Li ZY, Tian W, Cai HK, et al. Clinical manifestations and managements of post-neck dissection chylothorax[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2013, 126(13):2570-2572.
- [127] 樊友本, 郑起. 局部晚期甲状腺癌的多科联合诊治[M]. 上海:上海交通大学出版社, 2017.
- [128] 刘志艳, 周庚寅, Kennichi Kakudo, 等. 2017 版 WHO 甲状腺肿瘤分类解读[J]. *中华病理学杂志*, 2018, 47(4):302-306. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2018.04.017.
- [129] 刘志艳. 分化性甲状腺癌形态学谱系与分子生物学特征[J]. *中华病理学杂志*, 2020, 49(3):284-288. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2020.03.018.
- [130] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)分化型甲状腺癌诊疗指南 2021[J]. *肿瘤预防与治疗*, 2021, 34(12):1164-1200. DOI: 10.3969/j.issn.1674-0904.2021.12.013.
- [131] Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer[J]. *Thyroid*, 2009, 19 (11):1167-1214. DOI: 10.1089/thy.2009.0110.
- [132] Padovani RP, Kasamatsu TS, Nakabashi CC, et al. One month is sufficient for urinary iodine to return to its baseline value after the use of water-soluble iodinated contrast agents in post-thyroidectomy patients requiring radioiodine therapy[J]. *Thyroid*, 2012, 22(9):926-930. DOI: 10.1089/thy.2012.0099.
- [133] Giovannella L, Duntas LH. Management of endocrine disease: The role of rhTSH in the management of differentiated thyroid cancer: pros and cons[J]. *Eur J Endocrinol*, 2019, 181(4):R133-R145. DOI: 10.1530/EJE-19-0149.
- [134] Mallick U, Harmer C, Yap B, et al. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(18):1674-1685. DOI: 10.1056/NEJMoa1109589.
- [135] Schlumberger M, Catargi B, Borget I, et al. Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366 (18):1663-1673. DOI: 10.1056/NEJMoa1108586.
- [136] Dehbi HM, Mallick U, Wadsley J, et al. Recurrence after low-dose radioiodine ablation and recombinant human thyroid-stimulating hormone for differentiated thyroid cancer (HiLo): long-term results of an open-label, non-inferiority randomised controlled trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7(1):44-51. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30306-1.
- [137] Schlumberger M, Leboulleux S, Catargi B, et al. Outcome after ablation in patients with low-risk thyroid cancer (ESTIMABL1): 5-year follow-up results of a randomised, phase 3, equivalence trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018, 6(8):618-626. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30113-X.
- [138] Robenshtok E, Tuttle RM. Role of Recombinant Human Thyrotropin (rhTSH) in the Treatment of Well-Differentiated Thyroid Cancer[J]. *Indian J Surg Oncol*, 2012, 3(3):182-189. DOI: 10.1007/s13193-011-0115-1.
- [139] Donahue KP, Shah NP, Lee SL, et al. Initial staging of differentiated thyroid carcinoma: continued utility of posttherapy 131I whole-body scintigraphy[J]. *Radiology*, 2008, 246(3):887-894. DOI: 10.1148/radiol.2463061328.
- [140] Durante C, Attard M, Torlontano M, et al. Identification and optimal postsurgical follow-up of patients with very low-risk papillary thyroid microcarcinomas[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95 (11):4882-4888. DOI: 10.1210/jc.2010-0762.
- [141] Ma C, Feng F, Wang S, et al. Chinese Data of Efficacy of Low- and High-Dose Iodine-131 for the Ablation of Thyroid Remnant[J]. *Thyroid*, 2017, 27(6):832-837. DOI: 10.1089/thy.2015.0658.
- [142] Dong P, Wang L, Qu Y, et al. Low- and high-dose radioiodine ablation for low-/intermediate-risk differentiated thyroid cancer in China: Large randomized clinical trial[J]. *Head Neck*, 2021, 43 (4):1311-1320. DOI: 10.1002/hed.26594.
- [143] James DL, Ryan EJ, Davey MG, et al. Radioiodine Remnant Ablation for Differentiated Thyroid Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis[J]. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2021, 147 (6):544-552. DOI: 10.1001/jamaoto.2021.0288.
- [144] 中华医学会核医学分会. 131I 治疗分化型甲状腺癌指南(2021 版)[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2021, 41(4):218-241. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20201113-00412.
- [145] Cheng L, Sa R, Luo Q, et al. Unexplained Hyperthyroglobulinemia in Differentiated Thyroid Cancer Patients as an Indication for Radioiodine Adjuvant Therapy: A Prospective Multicenter Study[J]. *J Nucl Med*, 2021, 62(1):62-68. DOI: 10.2967/jnumed.120.243642.
- [146] Chow SM, Yau S, Kwan CK, et al. Local and regional control in patients with papillary thyroid carcinoma: specific indications of external radiotherapy and radioactive iodine according to T and N categories in AJCC 6th edition[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2006, 13 (4):1159-1172. DOI: 10.1677/erc.1.01320.
- [147] 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]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91 (8): 2892-2899. DOI: 10.1210/jc.2005-2838.
- [148] Van Nostrand D, Atkins F, Yeganeh F, et al. Dosimetrically determined doses of radioiodine for the treatment of metastatic thyroid carcinoma [J]. *Thyroid*, 2002, 12 (2): 121-134. DOI: 10.1089/105072502753 522356.
- [149] Lassmann M, Reiners C, Luster M. Dosimetry and thyroid cancer; the individual dosage of radioiodine [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2010, 17 (3): R161-R172. DOI: 10.1677/ERC-10-0071.
- [150] Verburg FA, Häscheid H, Biko J, et al. Dosimetry-guided high-activity (^{131}I) therapy in patients with advanced differentiated thyroid carcinoma; initial experience [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2010, 37 (5): 896-903. DOI: 10.1007/s00259-009-1303-x.
- [151] Thomas SR, Maxon HR, Kereiakes JG. In vivo quantitation of lesion radioactivity using external counting methods [J]. *Med Phys*, 1976, 3 (4): 253-255. DOI: 10.1118/1.594287.
- [152] Maxon HR, Thomas SR, Hertzberg VS, et al. Relation between effective radiation dose and outcome of radioiodine therapy for thyroid cancer [J]. *N Engl J Med*, 1983, 309 (16): 937-941. DOI: 10.1056/NEJM198310203091601.
- [153] Yap BK, Murby B. No adverse affect in clinical outcome using low preablation diagnostic (^{131}I) activity in differentiated thyroid cancer; refuting thyroid-stunning effect [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99 (7): 2433-2440. DOI: 10.1210/jc.2014-1405.
- [154] Avram AM, Esfandiari NH, Wong KK. Preablation ^{131}I scans with SPECT/CT contribute to thyroid cancer risk stratification and ^{131}I therapy planning [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100 (5): 1895-1902. DOI: 10.1210/jc.2014-4043.
- [155] Song H, Mosci C, Akatsu H, et al. Diagnostic ^{123}I Whole Body Scan Prior to Ablation of Thyroid Remnant in Patients With Papillary Thyroid Cancer; Implications for Clinical Management [J]. *Clin Nucl Med*, 2018, 43 (10): 705-709. DOI: 10.1097/RLU.0000000000002246.
- [156] Schlumberger MJ, Pacini F. The low utility of pretherapy scans in thyroid cancer patients [J]. *Thyroid*, 2009, 19 (8): 815-816. DOI: 10.1089/thy.2009.1584.
- [157] Arjani S, Quinn PL, Chokshi RJ. Preablation Diagnostic Whole-Body Scan vs Empiric Radioactive Iodine Ablation in Differentiated Thyroid Cancer: Cost-effectiveness Analysis [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2021, 164 (6): 1172-1178. DOI: 10.1177/0194599820966982.
- [158] Zhang X, Liu L, Chen Y, et al. Prognostic value of post-ablation (^{131}I) scintigraphy in children with thyroid cancer [J]. *Head Neck*, 2020, 42 (8): 1738-1745. DOI: 10.1002/hed.26088.
- [159] Xue YL, Qiu ZL, Song HJ, et al. Value of ^{131}I SPECT/CT for the evaluation of differentiated thyroid cancer; a systematic review of the literature [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2013, 40 (5): 768-778. DOI: 10.1007/s00259-012-2310-x.
- [160] Fard-Esfahani A, Emami-Ardekani A, Fallahi B, et al. Adverse effects of radioactive iodine- ^{131}I treatment for differentiated thyroid carcinoma [J]. *Nucl Med Commun*, 2014, 35 (8): 808-817. DOI: 10.1097/MNM.000000000000132.
- [161] Wu JQ, Feng HJ, Ouyang W, et al. Systematic evaluation of salivary gland damage following ^{131}I therapy in differentiated thyroid cancer patients by quantitative scintigraphy and clinical follow-up [J]. *Nucl Med Commun*, 2015, 36 (8): 819-826. DOI: 10.1097/MNM.000000000000325.
- [162] Chen P, Feng HJ, Ouyang W, et al. Risk factors for non-remission and progression-free survival after ^{131}I therapy in patients with lung metastasis from differentiated thyroid cancer; a single-institute, retrospective analysis in southern China [J]. *Endocr Pract*, 2016, 22 (9): 1048-1056. DOI: 10.4158/EP151139. OR.
- [163] International Atomic Energy Agency. Radiation Protection and Safety in Medical Uses of Ionizing Radiation [M/OL]. IAEA Safety Standards Series No SSG-46, Vienna: IAEA, 2018. [2022-12-30]. <https://www.iaea.org/publications/11102/radiation-protection-and-safety-in-medical-uses-of-ionizing-radiation>.
- [164] Nies M, Cantineau A, Arts E, et al. Long-Term Effects of Radioiodine Treatment on Female Fertility in Survivors of Childhood Differentiated Thyroid Carcinoma [J]. *Thyroid*, 2020, 30 (8): 1169-1176. DOI: 10.1089/thy.2019.0560.
- [165] D'Herbomez M, Lion G, 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.
- [166] Giovannella L, Clark PM, Chiovato L, et al. Thyroglobulin measurement using highly sensitive assays in patients with differentiated thyroid cancer; a clinical position paper [J]. *Eur J Endocrinol*, 2014, 171 (2): R33-R46. DOI: 10.1530/EJE-14-0148.
- [167] 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.
- [168] Giovannella L, Feldt-Rasmussen U, Verburg FA, et al. Thyroglobulin measurement by highly sensitive assays; focus on laboratory challenges [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2015, 53 (9): 1301-1314. DOI: 10.1515/cclm-2014-0813.
- [169] Han JM, Kim WB, Yim JH, et al. Long-term clinical outcome of differentiated thyroid cancer patients with undetectable stimulated thyroglobulin level one year after initial treatment [J]. *Thyroid*, 2012, 22 (8): 784-790. DOI: 10.1089/thy.2011.0322.
- [170] Vaisman F, Momesso D, Bulzico DA, et al. Thyroid Lobectomy Is Associated with Excellent Clinical Outcomes in Properly Selected Differentiated Thyroid Cancer Patients with Primary Tumors Greater Than 1 cm [J]. *J Thyroid Res*, 2013, 2013: 398194. DOI: 10.1155/2013/398194.
- [171] 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]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88 (4): 1433-1441. DOI: 10.1210/jc.2002-021702.
- [172] Brun VH, Eriksen AH, Selseth R, et al. Patient-Tailored Levothyroxine Dosage with Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling; A Novel Approach After Total Thyroidectomy [J]. *Thyroid*, 2021, 31 (9): 1297-1304. DOI: 10.1089/thy.2021.0125.
- [173] Algeciras-Schimmich A. Thyroglobulin measurement in the management of patients with differentiated thyroid cancer [J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2018, 55 (3): 205-218. DOI: 10.1080/10408363.2018.1450830.
- [174] Durante C, Montesano T, Attard M, et al. Long-term surveillance of papillary thyroid cancer patients who do not undergo postoperative radioiodine remnant ablation; is there a role for serum thyroglobulin measurement? [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97 (8): 2748-2753. DOI: 10.1210/jc.2012-1123.

- [175] 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]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(1):60-63. DOI: 10.1210/jc.2005-1185.
- [176] Spencer C, Fatemi S. Thyroglobulin antibody (TgAb) methods - Strengths, pitfalls and clinical utility for monitoring TgAb-positive patients with differentiated thyroid cancer[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2013, 27(5):701-712. DOI: 10.1016/j.beem.2013.07.003.
- [177] Seo JH, Lee SW, Ahn BC, et al. Recurrence detection in differentiated thyroid cancer patients with elevated serum level of antithyroglobulin antibody: special emphasis on using (18)F-FDG PET/CT [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2010, 72(4):558-563. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2009.03693.x.
- [178] Schmidt D, Szikszai A, Linke R, et al. Impact of 131I SPECT/spiral CT on nodal staging of differentiated thyroid carcinoma at the first radioablation[J]. *J Nucl Med*, 2009, 50(1):18-23. DOI: 10.2967/jnumed.108.052746.
- [179] Zilioli V, Peli A, Panarotto MB, et al. Differentiated thyroid carcinoma: Incremental diagnostic value of (131)I SPECT/CT over planar whole body scan after radioiodine therapy[J]. *Endocrine*, 2017, 56(3):551-559. DOI: 10.1007/s12020-016-1086-3.
- [180] Dong MJ, Liu ZF, Zhao K, et al. Value of 18F-FDG-PET/PET-CT in differentiated thyroid carcinoma with radioiodine-negative whole-body scan: a meta-analysis[J]. *Nucl Med Commun*, 2009, 30(8):639-650. DOI: 10.1097/MNM.0b013e32832d7fa7.
- [181] Qichang W, Lin B, Gege Z, et al. Diagnostic performance of 18F-FDG-PET/CT in DTC patients with thyroglobulin elevation and negative iodine scintigraphy: a meta-analysis[J]. *Eur J Endocrinol*, 2019, 181(2):93-102. DOI: 10.1530/EJE-19-0261.
- [182] Hovens GC, Stokkel MP, Kievit J, et al. Associations of serum thyrotropin concentrations with recurrence and death in differentiated thyroid cancer[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(7):2610-2615. DOI: 10.1210/jc.2006-2566.
- [183] Diessl S, Holzberger B, Mäder U, et al. Impact of moderate vs stringent TSH suppression on survival in advanced differentiated thyroid carcinoma[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2012, 76(4):586-592. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2011.04272.x.
- [184] Jonklaas J, Sarlis NJ, Litofsky D, et al. Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy[J]. *Thyroid*, 2006, 16(12):1229-1242. DOI: 10.1089/thy.2006.16.1229.
- [185] Lamartina L, Montesano T, Falcone R, et al. Is It Worth Suppressing Tsh in Low- and Intermediate-Risk Papillary Thyroid Cancer Patients before the First Disease Assessment? [J]. *Endocr Pract*, 2019, 25(2):165-169. DOI: 10.4158/EP-2018-0393.
- [186] Lee MC, Kim MJ, Choi HS, et al. Postoperative Thyroid-Stimulating Hormone Levels Did Not Affect Recurrence after Thyroid Lobectomy in Patients with Papillary Thyroid Cancer[J]. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2019, 34(2):150-157. DOI: 10.3803/EnM.2019.34.2.150.
- [187] Sawin CT, Geller A, Wolf PA, et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons[J]. *N Engl J Med*, 1994, 331(19):1249-1252. DOI: 10.1056/NEJM199411103311901.
- [188] Pajamäki N, Metso S, Hakala T, et al. Long-term cardiovascular morbidity and mortality in patients treated for differentiated thyroid cancer[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2018, 88(2):303-310. DOI: 10.1111/cen.13519.
- [189] Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction[J]. *Endocr Rev*, 2008, 29(1):76-131. DOI: 10.1210/er.2006-0043.
- [190] Mazziotti G, Formenti AM, Frara S, et al. High Prevalence of Radiological Vertebral Fractures in Women on Thyroid-Stimulating Hormone-Suppressive Therapy for Thyroid Carcinoma[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(3):956-964. DOI: 10.1210/jc.2017-01986.
- [191] Jonklaas J, Bianco AC, Cappola AR, et al. Evidence-Based Use of Levothyroxine/Liothyronine Combinations in Treating Hypothyroidism: A Consensus Document[J]. *Thyroid*, 2021, 31(2):156-182. DOI: 10.1089/thy.2020.0720.
- [192] Bahn CR, 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[J]. *Thyroid*, 2011, 21(6):593-646. DOI: 10.1089/thy.2010.0417.
- [193] 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.
- [194] Tufano RP, Clayman G, Heller KS, et al. 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.
- [195] 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.
- [196] 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.
- [197] 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.cjps.issn1005-2208.2021.01.13.
- [198] Eustatia-Rutten CF, Romijn JA, Gijbels 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.
- [199] 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.
- [200] 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.
- [201] Rondeau G, Fish S, Hann LE, et al. Ultrasonographically detected small thyroid bed nodules identified after total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer seldom show clinically significant structural progression[J]. *Thyroid*, 2011, 21(8):845-853. DOI: 10.

- 1089/thy. 2011. 0011.
- [202] Robenshtok E, Fish S, Bach A, et al. Suspicious cervical lymph nodes detected after thyroidectomy for papillary thyroid cancer usually remain stable over years in properly selected patients [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97 (8) : 2706-2713. DOI: 10. 1210/jc. 2012-1553.
- [203] Grant CS, Hay ID, Gough IR, et al. Local recurrence in papillary thyroid carcinoma: is extent of surgical resection important? [J]. Surgery, 1988, 104 (6) : 954-962.
- [204] Ito Y, Higashiyama T, Takamura Y, et al. Prognosis of patients with papillary thyroid carcinoma showing postoperative recurrence to the central neck [J]. World J Surg, 2011, 35 (4) : 767-772. DOI: 10. 1007/s00268-010-0924-3.
- [205] Uchida H, Imai T, Kikumori T, et al. Long-term results of surgery for papillary thyroid carcinoma with local recurrence [J]. Surg Today, 2013, 43 (8) : 848-853. DOI: 10. 1007/s00595-012-0353-z.
- [206] Newman KD, Black T, Heller G, et al. Differentiated thyroid cancer: determinants of disease progression in patients <21 years of age at diagnosis: a report from the Surgical Discipline Committee of the Children's Cancer Group [J]. Ann Surg, 1998, 227 (4) : 533-541. DOI: 10. 1097/0000658-199804000-00014.
- [207] Eskander A, Merdad M, Freeman JL, et al. Pattern of spread to the lateral neck in metastatic well-differentiated thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. Thyroid, 2013, 23 (5) : 583-592. DOI: 10. 1089/thy. 2012. 0493.
- [208] Song HJ, Qiu ZL, Shen CT, et al. Pulmonary metastases in differentiated thyroid cancer: efficacy of radioiodine therapy and prognostic factors [J]. Eur J Endocrinol, 2015, 173 (3) : 399-408. DOI: 10. 1530/EJE-15-0296.
- [209] Song HJ, Wu CG, Xue YL, et al. Percutaneous osteoplasty combined with radioiodine therapy as a treatment for bone metastasis developing after differentiated thyroid carcinoma [J]. Clin Nucl Med, 2012, 37 (6) : e129-e133. DOI: 10. 1097/RLU. 0b013e31824786d0.
- [210] 孙健雯, 宋红俊, 席闯, 等. 经皮骨水泥成形术联合¹³¹I治疗分化型甲状腺癌骨转移的疗效评价与生存分析 [J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2020, 40 (6) : 339-342. DOI: 10. 3760/cma. j. cn321828-20200302-00082.
- [211] Qiu ZL, Song HJ, Xu YH, et al. Efficacy and survival analysis of ¹³¹I therapy for bone metastases from differentiated thyroid cancer [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96 (10) : 3078-3086. DOI: 10. 1210/jc. 2011-0093.
- [212] Bunevicius A, Friance S, Pikis S, et al. Stereotactic Radiosurgery for Differentiated Thyroid Cancer Brain Metastases: An International, Multicenter Study [J]. Thyroid, 2021, 31 (8) : 1244-1252. DOI: 10. 1089/thy. 2020. 0947.
- [213] Henriques de Figueiredo B, Godbert Y, Soubeyran I, et al. Brain metastases from thyroid carcinoma: a retrospective study of 21 patients [J]. Thyroid, 2014, 24 (2) : 270-276. DOI: 10. 1089/thy. 2013. 0061.
- [214] Mitchell AL, Gandhi A, Scott-Coomes D, et al. Management of thyroid cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines [J]. J Laryngol Otol, 2016, 130 (S2) : S150-S160. DOI: 10. 1017/S0022215116000578.
- [215] Schlumberger M, Brose M, Elisei R, et al. Definition and management of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2014, 2 (5) : 356-358. DOI: 10. 1016/S2213-8587 (13) 70215-8.
- [216] Rivera M, Ghossein RA, Schoder H, et al. Histopathologic characterization of radioactive iodine-refractory fluorodeoxyglucose-positron emission tomography-positive thyroid carcinoma [J]. Cancer, 2008, 113 (1) : 48-56. DOI: 10. 1002/cncr. 23515.
- [217] Tuttle RM, Ahuja S, Avram AM, et al. Controversies, Consensus, and Collaboration in the Use of (¹³¹) I Therapy in Differentiated Thyroid Cancer: A Joint Statement from the American Thyroid Association, the European Association of Nuclear Medicine, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the European Thyroid Association [J]. Thyroid, 2019, 29 (4) : 461-470. DOI: 10. 1089/thy. 2018. 0597.
- [218] Fullmer T, Cabanillas ME, Zafereo M. Novel Therapeutics in Radioactive Iodine-Resistant Thyroid Cancer [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12: 720723. DOI: 10. 3389/fendo. 2021. 720723.
- [219] Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial [J]. Lancet, 2014, 384 (9940) : 319-328. DOI: 10. 1016/S0140-6736 (14) 60421-9.
- [220] Chen L, Shen Y, Luo Q, et al. Response to sorafenib at a low dose in patients with radioiodine-refractory pulmonary metastases from papillary thyroid carcinoma [J]. Thyroid, 2011, 21 (2) : 119-124. DOI: 10. 1089/thy. 2010. 0199.
- [221] Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer [J]. N Engl J Med, 2015, 372 (7) : 621-630. DOI: 10. 1056/NEJMoa1406470.
- [222] 林岩松, 王宸, 李慧, 等. 甲磺酸阿帕替尼治疗进展性碘难治性甲状腺癌的短期疗效及安全性初步报告 [J]. 中国癌症杂志, 2016, 26 (9) : 721-726. DOI: 10. 19401/j. cnki. 1007-3639. 2016. 09. 001.
- [223] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会甲状腺癌专家委员会. 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 持续/复发及转移性分化型甲状腺癌诊疗指南-2019 [J]. 肿瘤预防与治疗, 2019, 32 (12) : 1051-1079. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-0904. 2019. 12. 003.
- [224] Sanders EM Jr, LiVolsi VA, Brierley J, et al. An evidence-based review of poorly differentiated thyroid cancer [J]. World J Surg, 2007, 31 (5) : 934-945. DOI: 10. 1007/s00268-007-9033-3.
- [225] Terezakis SA, Lee KS, Ghossein RA, et al. Role of external beam radiotherapy in patients with advanced or recurrent nonanaplastic thyroid cancer: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009, 73 (3) : 795-801. DOI: 10. 1016/j. ijrobp. 2008. 05. 012.
- [226] Hamilton SN, Tran E, Berthelet E, et al. The role of external beam radiation therapy in well-differentiated thyroid cancer [J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2017, 17 (10) : 905-910. DOI: 10. 1080/14737140. 2017. 1361324.
- [227] Mikalsen L, Amesen MR, Bogsrud TV, et al. Combining radioiodine and external beam radiation therapy: the potential of integrated treatment planning for differentiated thyroid cancer [J]. Acta Oncol, 2017, 56 (6) : 894-897. DOI: 10. 1080/0284186X. 2017. 1286384.
- [228] Farooki A, Leung V, Tala H, et al. Skeletal-related events due to bone metastases from differentiated thyroid cancer [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97 (7) : 2433-2439. DOI: 10. 1210/jc. 2012-1169.

- [229] Coleman R, Woodward E, Brown J, et al. Safety of zoledronic acid and incidence of osteonecrosis of the jaw (ONJ) during adjuvant therapy in a randomised phase III trial (AZURE; BIG 01-04) for women with stage II/III breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, 127 (2): 429-438. DOI: 10.1007/s10549-011-1429-y.
- [230] Wardley A, Davidson N, Barrett-Lee P, et al. Zoledronic acid significantly improves pain scores and quality of life in breast cancer patients with bone metastases: a randomised, crossover study of community vs hospital bisphosphonate administration [J]. *Br J Cancer*, 2005, 92 (10): 1869-1876. DOI: 10.1038/sj.bjc.6602551.
- [231] 陈志军, 谭丽玲, 栗宇, 等. ^{125}I 粒子植入治疗难治性甲状腺癌骨转移临床应用 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2018, 38 (1): 14-16. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.01.004.
- [232] 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.
- [233] 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.
- [234] Sugitani I, Toda K, Yamada K, et al. Three distinctly different kinds of papillary thyroid microcarcinoma should be recognized; our treatment strategies and outcomes [J]. *World J Surg*, 2010, 34 (6): 1222-1231. DOI: 10.1007/s00268-009-0359-x.
- [235] Kwon H, Oh HS, Kim M, et al. Active Surveillance for Patients With Papillary Thyroid Microcarcinoma: A Single Center's Experience in Korea [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102 (6): 1917-1925. DOI: 10.1210/jc.2016-4026.
- [236] Tuttle RM, Fagin JA, Minkowitz G, et al. Natural History and Tumor Volume Kinetics of Papillary Thyroid Cancers During Active Surveillance [J]. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2017, 143 (10): 1015-1020. DOI: 10.1001/jamaoto.2017.1442.
- [237] 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.
- [238] 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.
- [239] 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.
- [240] 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.
- [241] 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.
- [242] 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.
- [243] Smith LH, Danielsen B, Allen ME, et al. Cancer associated with obstetric delivery: results of linkage with the California cancer registry [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2003, 189 (4): 1128-1135. DOI: 10.1067/s0002-9378(03)00537-4.
- [244] Zhou YQ, Zhou Z, Qian MF, et al. Association of thyroid carcinoma with pregnancy: A meta-analysis [J]. *Mol Clin Oncol*, 2015, 3 (2): 341-346. DOI: 10.3892/mco.2014.472.
- [245] Moosa M, Mazzaferri EL. Outcome of differentiated thyroid cancer diagnosed in pregnant women [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82 (9): 2862-2866. DOI: 10.1210/jcem.82.9.4247.
- [246] Ito Y, Miyauchi A, Kudo T, et al. Effects of Pregnancy on Papillary Microcarcinomas of the Thyroid Re-Evaluated in the Entire Patient Series at Kuma Hospital [J]. *Thyroid*, 2016, 26 (1): 156-160. DOI: 10.1089/thy.2015.0393.
- [247] Kuy S, Roman SA, Desai R, et al. Outcomes following thyroid and parathyroid surgery in pregnant women [J]. *Arch Surg*, 2009, 144 (5): 399-406. DOI: 10.1001/archsurg.2009.48.
- [248] Kim HI, Jang HW, Ahn HS, et al. High Serum TSH Level Is Associated With Progression of Papillary Thyroid Microcarcinoma During Active Surveillance [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103 (2): 446-451. DOI: 10.1210/jc.2017-01775.
- [249] Rakhlin L, Fish S, Tuttle RM. Response to Therapy Status Is an Excellent Predictor of Pregnancy-Associated Structural Disease Progression in Patients Previously Treated for Differentiated Thyroid Cancer [J]. *Thyroid*, 2017, 27 (3): 396-401. DOI: 10.1089/thy.2016.0501.
- [250] Hirsch D, Levy S, Tsvetov G, et al. Impact of pregnancy on outcome and prognosis of survivors of papillary thyroid cancer [J]. *Thyroid*, 2010, 20 (10): 1179-1185. DOI: 10.1089/thy.2010.0081.
- [251] Xi C, Zhang Q, Song HJ, et al. Pregnancy Does not Affect the Prognoses of Differentiated Thyroid Cancer Patients With Lung Metastases [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106 (8): e3185-e3197. DOI: 10.1210/clinem/dgab111.
- [252] Moon S, Yi KH, Park YJ. Risk of Adverse Pregnancy Outcomes in Young Women with Thyroid Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14 (10): 2382. DOI: 10.3390/cancers14102382.
- [253] Casey BM, Dashe JS, Wells CE, et al. Subclinical hyperthyroidism and pregnancy outcomes [J]. *Obstet Gynecol*, 2006, 107 (2 Pt 1): 337-341. DOI: 10.1097/01.AOG.0000197991.64246.9a.
- [254] Loh JA, Wartofsky L, Jonklaas J, et al. The magnitude of increased levothyroxine requirements in hypothyroid pregnant women depends upon the etiology of the hypothyroidism [J]. *Thyroid*, 2009, 19 (3): 269-275. DOI: 10.1089/thy.2008.0413.