

¹³¹I 治疗前刺激性 Tg 在分化型甲状腺癌风险评估及治疗决策中的意义

赵腾 梁军 林岩松

【摘要】 甲状腺球蛋白(Tg)是分化型甲状腺癌(DTC)患者长期随访的重要指标之一。DTC 患者的血清 Tg 监测包括刺激性 Tg(sTg)(TSH>30 μIU/ml 刺激状态下的 Tg 水平)和非刺激性 Tg(TSH 抑制状态下的 Tg 水平)测定,前者对于 DTC 患者的病情监测具有更高的灵敏度和特异度。目前,“清甲”治疗后 sTg 是 DTC 患者病情监测的重要手段;而 ¹³¹I 治疗前 sTg(ps-Tg)由于受残余甲状腺组织的影响,在 DTC 病情评估及治疗决策方面的意义尚存在争议。自 2009 年美国甲状腺协会的相关指南中指出 ps-Tg 水平可能对 DTC 患者的疾病状态有一定的预测作用后,近 5 年来有关 ps-Tg 与 ¹³¹I 治疗后疾病状态与预后间关系的研究备受关注。笔者主要就 ps-Tg 在 DTC 风险评估及治疗决策中的意义进行综述。

【关键词】 甲状腺球蛋白;碘放射性同位素;近距离放射疗法;分化型甲状腺癌

The role of preablative stimulated thyroglobulin in guiding risk estimation and therapeutic decisions of differentiated thyroid carcinoma Zhao Teng*, Liang Jun, Lin Yansong. *Department of Nuclear Medicine, Peking Union Medical college Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: Liang Jun, Email: liangjun1959@aliyun.com; Lin Yansong, Email: linys@pumch.cn

【Abstract】 Serum thyroglobulin(Tg) is an important modality in the long term follow-up of patients with differentiated thyroid cancer(DTC). Measurements of serum Tg include stimulated thyroglobulin(sTg) which is usually obtained following TSH stimulation with an elevated TSH level above 30 μIU/ml, and unstimulated Tg which is obtained during thyroid hormone suppression of TSH. Compared with the latter one, the sensitivity and specificity of sTg are better for the surveillance of DTCs. Currently, postablative sTg is well accepted as an important indicator for monitoring residual or recurrent disease. However, because of the influence of thyroid remnant, the value of preablative sTg(ps-Tg) in risk estimation and clinical decision-making remains controversial. According to the American Thyroid Association guidelines revised in 2009, ps-Tg might be helpful in predicting disease status after ablation. In the recent 5 years, several studies focusing on the relationship between ps-Tg and disease status after ablation as well as patients' prognosis have attracted much attention. This article summarizes the relevant advances and controversies about the role of ps-Tg in guiding risk assessment and therapeutic decisions of DTCs.

【Key words】 Thyroglobulin; Iodine radioisotopes; Brachytherapy; Differentiated thyroid carcinoma

甲状腺癌是最常见的内分泌恶性肿瘤,近年来,其发病率在全球范围内逐年上升^[1]。其中,约 90%为分化型甲状腺癌(differentiated thyroid carcinoma, DTC),以甲状腺乳头状癌和甲状腺滤泡状癌为主。DTC 的规范化治疗策略主要包括:手术切除、术后选择性 ¹³¹I 治疗以及 TSH 抑制治疗。其中, ¹³¹I 治疗是 DTC 术后治疗的重要手段,其作用在于:①清除 DTC 术后残留的甲状腺组织,简称“清甲”治疗;②清除手术不能切除的摄碘性转移灶,简称“清灶”治疗。甲状腺球蛋白(thyroglobulin, Tg)是一种由甲状腺滤泡上皮细胞分泌的特异性蛋白,分化程度较好的 DTC 细胞 Tg 分泌活

甲状腺癌是最常见的内分泌恶性肿瘤,近年来,其发病率在全球范围内逐年上升^[1]。其中,约 90%为分化型甲状腺癌(differentiated thyroid carcinoma, DTC),以甲状腺乳头状癌和甲状腺滤泡状癌为主。DTC 的规范化治疗策略主要包括:手术切除、术后选择性 ¹³¹I 治疗以及 TSH 抑制治疗。其中, ¹³¹I 治疗是 DTC 术后治疗的重要手段,其作用在于:①清除 DTC 术后残留的甲状腺组织,简称“清甲”治疗;②清除手术不能切除的摄碘性转移灶,简称“清灶”治疗。甲状腺球蛋白(thyroglobulin, Tg)是一种由甲状腺滤泡上皮细胞分泌的特异性蛋白,分化程度较好的 DTC 细胞 Tg 分泌活

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2015.01.013

基金项目:国家自然科学基金(30970850);卫生行业科研专项(201202012)

作者单位:100730,中国医学科学院北京协和医学院,北京协和医院核医学科(赵腾,林岩松);266003,青岛大学附属医院肿瘤科(赵腾,梁军)

通信作者:梁军(Email:liangjun1959@aliyun.com);林岩松(Email:linys@pumch.cn)

跃,因此 Tg 也是目前 DTC 患者长期随访过程中进行病情监测的重要指标。DTC 患者的血清 Tg 监测包括刺激性 Tg(stimulated thyroglobulin, sTg)和非刺激性 Tg 测定,前者是指术后未服或停用甲状腺激素后 TSH 升高($>30 \mu\text{IU/ml}$)状态下测定的血清 Tg。sTg 主要包含两层含义:术后或 ^{131}I 治疗前 sTg (preablative stimulated thyroglobulin, ps-Tg)和经 ^{131}I 成功“清甲”治疗后 sTg。DTC 患者在行甲状腺全切术及 ^{131}I “清甲”治疗后,若无甲状腺残余或转移灶存在,体内不应再有 Tg 来源,因此在没有抗体干扰的情况下,“清甲”治疗后 sTg 对 DTC 患者病情的监测具有较高灵敏度和特异度^[2]。而对于 ps-Tg,由于受到残余甲状腺组织的影响,其在 DTC 诊治中的意义尚存在争议。自 2009 年美国甲状腺协会(American Thyroid Association, ATA)的相关指南中提出 ps-Tg 水平可能对 DTC 患者的疾病状态有一定的预测作用后^[3],近 5 年来国内外关于 ps-Tg 与疾病状态和预后间关系的研究亦有明显进展。我国 2012 年的《甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南》进一步将 ps-Tg 纳入了 ^{131}I 治疗前再评估的内容^[4]。本文主要就 ps-Tg 监测的相关影响因素、ps-Tg 在 DTC 风险评估及治疗决策中的意义及其研究进展进行综述。

1 ps-Tg 监测的相关影响因素

1.1 TSH 的影响

DTC 患者术后的 ps-Tg 水平受到多种因素的影响,主要包括 TSH 水平、甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody, TgAb)水平、检测方法以及残余甲状腺组织多少等^[5]。其中,TSH 是正常甲状腺细胞或 DTC 细胞产生和释放 Tg 最重要的刺激因子。由于 DTC 细胞膜上存在 TSH 受体,患者在接受 TSH 刺激后可以增加一些甲状腺特异性蛋白的表达量,如 Tg、钠碘同向转运体等,并加快细胞生长速度。在 TSH 抑制状态下,DTC 分泌 Tg 的能力也受到抑制,导致部分残留肿瘤无法被灵敏地检出^[6-7];而 TSH 升高可刺激正常甲状腺和 DTC 细胞释放 Tg^[8]。因此,为更灵敏、准确地反映病情,目前多通过停用甲状腺激素或应用人重组 TSH(recombinant human thyrotropin, rhTSH)的方法,使血清 TSH 水平升高至 $>30 \mu\text{IU/ml}$ 后再行 Tg 检测,即为 sTg 测定^[2]。多数患者 TSH 水平随着术后未服

或停用甲状腺激素时间的延长而升高,同一患者在不同 TSH 水平刺激下 Tg 的测量值也常常不同。近期研究显示,将 sTg 测量终点的 TSH 界值定为 $>30 \mu\text{IU/ml}$ 对一些患者而言并不合适^[9],因为许多患者在以 TSH $>30 \mu\text{IU/ml}$ 为截点时测量的 sTg 水平并没有达到峰值,随着停药时间继续延长,其 sTg 水平可能会随 TSH 上升而进一步增高。故不同 TSH 水平会对 ps-Tg 的测量值造成影响。

1.2 TgAb 的影响

TgAb 是针对 Tg 产生的抑制性自身抗体,主要来源于甲状腺内淋巴细胞,多见于甲状腺自身免疫性疾病患者,是机体免疫功能紊乱的标志。DTC 患者中约 25%的 TgAb 检测结果呈阳性,这一比例高于正常人群^[10]。TgAb 的存在会降低血清 Tg 的检测值,影响通过 Tg 监测病情的准确性。TgAb 阳性时,血清中的 Tg 可以游离 Tg 和 Tg-TgAb 两种形式存在,由于 TgAb 与 Tg 结合的位点上存在酶的催化位点,故 TgAb 具有酶活性,可以催化 Tg 水解,导致血及甲状腺中的 Tg 减少,对 Tg 的测量值造成干扰^[11],从而降低了 Tg 作为 DTC 肿瘤标志物的灵敏度。TgAb 的干扰在很大程度上造成了临床医生根据血清 Tg 水平对疾病情况判断上的困难。为了减少这种干扰造成的错误判断,应在检测 Tg 水平的同时筛查 TgAb 是否阳性。此外,近期一些研究表明,血清 TgAb 的变化与 DTC 患者的复发及预后相关^[12-13],因此,监测 TgAb 水平也有助于观察患者术后的病情变化、治疗疗效并辅助其治疗决策。

1.3 不同检测方法的影响

检测方法的不同也可能导致 Tg 的测定结果存在较大差异,这就要求每例患者应在随访期间尽可能接受同种测量方法的检查,结果应采用 CRM-457 国际标准来校准。目前,临床常用的血清 Tg 检测方法主要是电化学发光免疫分析法(electrochemiluminescence immunoassay, ECLIA)和放射免疫分析法(radioimmunoassay, RIA)。前者因其检测时间较短、可实现自动操作、试剂有效期长等优点而更多地被采用^[14],但 ECLIA 法较 RIA 法更易受到 TgAb 的干扰,采用 ECLIA 法同时测定 Tg 和 TgAb 时,TgAb 的存在可导致 Tg 的测定值低于真实值,容易造成假阴性,且其干扰程度呈浓度依赖性^[15]。因此,对于 TgAb 阳性的患者,采用 RIA

检测血清 Tg 水平较好, 但并不是所有实验室都具备这种条件, 且该法可能会造成假阳性^[10]。

1.4 残余甲状腺的影响

此外, 绝大多数 DTC 患者术后仍存在残余甲状腺, 而残留的正常甲状腺组织仍是血清 Tg 的来源之一, 目前尚无明确检测方法能够区分“清甲”治疗前 Tg 的产生来源, 如残余的正常甲状腺、肿瘤组织或者转移灶等。因此, 相较于“清甲”治疗后 sTg, 一些研究者认为 ps-Tg 在发现 DTC 残留或复发方面的灵敏度和特异度不高^[15-16]。目前, 关于 ps-Tg 区分正常甲状腺和甲状腺癌组织的界值仍不详^[3], 因此应结合术后残留腺体情况以及其他检查结果进行综合分析。

2 ps-Tg 与 DTC 患者疾病状态、“清甲”效果及预后

ps-Tg 水平与肿瘤的切除和残留情况密切相关。2009 年 ATA 指南指出, 低水平 ps-Tg 对于提示无残余肿瘤具有较高的阴性预测值^[9], 而高水平 ps-Tg 可能提示肿瘤持续存在^[17-19]。

2.1 ps-Tg 与 ¹³¹I 治疗后疾病缓解

低水平 ps-Tg 是甲状腺近完全切除的标志, 通常意味着较低的复发率和较好的预后^[17-18, 20-21]。研究表明, ps-Tg < 1~2 ng/ml 是肿瘤缓解的有效预测因子^[18, 20]。近年来, Kim 等^[22]进一步发现, ps-Tg < 3.3 ng/ml 对治疗后 1 年内达到血清学缓解 (sTg < 2 ng/ml) 具有预测作用; González 等^[23]进一步报道, DTC 术后、¹³¹I “清甲”治疗前的“基线 sTg”是初始治疗后 18~24 个月内疾病缓解的有效预测因子, 并通过受试者工作曲线得出其预测无病状态的最佳诊断界值为 8.55 ng/ml。

2.2 ps-Tg 与 ¹³¹I 治疗后疾病持续或复发

许多研究表明, ps-Tg 是疾病持续或复发的有力预测指标^[2, 17, 24]。早在 1990 年, Tourniaire 等^[25]就指出, 甲状腺腺叶切除术后及随访过程中若出现 Tg 水平升高, 即可能预示着肿瘤的复发。近年来, 许多研究表明 ps-Tg 在 1~2 ng/ml 以上可能意味着更高的 DTC 复发风险^[15, 17-18, 20, 26-27]。多因素分析均显示 ps-Tg 是疾病持续或复发的独立预测因子^[20, 27]。研究显示, 通过停药左甲状腺素方法得到的 ps-Tg 水平预测疾病持续或复发的最佳诊断界值点介于 20~30 ng/ml^[28-29]。Kim 等^[30]进一步将 ps-Tg 水平与 ATA

指南中的复发风险分层系统相结合来评估 DTC 患者经过高剂量 ¹³¹I 治疗的预后。结果显示, 对于任一复发风险组的患者, ps-Tg > 5.22 ng/ml 均与疾病持续或复发相关。近期的研究表明, 停药后 ps-Tg > 28 ng/ml (或 rhTSH 刺激下 ps-Tg > 2.8 ng/ml) 时即与疾病复发或持续状态有关^[31]。笔者认为, Tg 水平受 TSH 刺激后上升需要一定的反应时限, rhTSH 刺激后得到的 ps-Tg 界值较停药法低可能与 rhTSH 刺激后 TSH 迅速上升而 Tg 分泌响应相对滞后有关。此外, ps-Tg 水平还受肿瘤负荷的影响^[31]。

2.3 ps-Tg 与 DTC 远处转移

ps-Tg 还可用于预测甲状腺床外的远处转移灶。Makarewicz 等^[32]报道, ps-Tg 对 DTC 术后患者转移灶的发现具有一定预测作用; 尽管 ps-Tg < 2 ng/ml 时也不能完全排除远处转移的可能, 研究显示, ps-Tg > 5~10 ng/ml 时, 治疗后 ¹³¹I 全身显像发现摄碘性远处转移灶的可能性增加^[33]。本课题组的一项前期研究显示, ps-Tg 水平异常升高是预测 DTC 远处转移的灵敏指标^[34]。有助于及早发现常规影像学检查无法筛查出的隐匿病灶, 其最佳诊断界值点为 52.75 μg/L^[35]。

2.4 ps-Tg 与 DTC 患者 ¹³¹I “清甲”治疗效果

研究表明, 停药后 ps-Tg 在 5~6 ng/ml 以上与 1.11 GBq (30 mCi) 或 3.7 GBq (100 mCi) ¹³¹I “清甲”治疗失败相关^[36-37], 且停药后 ps-Tg > 6 ng/ml 者应用 1.11 GBq (30 mCi) ¹³¹I 治疗时, 其“清甲”治疗失败的风险可增高 5 倍^[36]。而 Lee 等^[38]报道, 当 ps-Tg < 2 ng/ml 时, 94.9% 的患者对首次 ¹³¹I “清甲”治疗有相当好的治疗反应。近期研究表明, ps-Tg 和与其相应的 Tg/TSH 值都与“清甲”治疗效果显著相关^[39], 其中, ps-Tg 预测“清甲”成功与否的界值为 18 ng/ml, Tg/TSH 的界值为 0.35, 后者是“清甲”治疗成功更好的预测指标。

2.5 ps-Tg 与 DTC 患者预后

ps-Tg 水平是影响 DTC 患者预后的重要因素。Lee 等^[40]报道, ps-Tg 水平是 DTC 患者术后无复发生存的有效预测因子, 当 ps-Tg < 4.4 ng/ml 时, 5 年内无复发生存患者的比例为 91.6%; 而当 ps-Tg ≥ 4.4 ng/ml 时, 则仅有 56.8% 的患者 5 年内未出现疾病复发。ps-Tg 高水平 (> 10~30 ng/ml) 与不良预后相关^[20, 28, 41]。Huang 等^[42]针对 DTC 远处转移的患者进行了长期随访, 结果表明, 发现远处转移时 sTg <

400 $\mu\text{g/L}$ 是生存率的独立预测因子, 且 sTg 水平较低者其疾病缓解率也相对较高。Kim 等^[43]进一步对远处转移性 DTC 患者生存率的影响因素进行了分析, 结果显示, 发现远处转移时, sTg <215 ng/ml 的远处转移性 DTC 患者可能有着相对较好的预后。

3 ps-Tg 在 ^{131}I 治疗前评估及治疗决策中的意义

2009 年 ATA 指南^[3]中将 DTC 患者的术后复发风险分为低、中、高危 3 层, 其中, 具备以下特点之一即被视为高危复发风险的患者: ①肉眼可见的肿瘤侵犯; ②未完全切除肿瘤; ③有远处转移; ④术后检查发现 Tg 水平超标。而对于 ^{131}I 治疗前评估中 ps-Tg 水平超标的具体判断界值, 各指南中尚未给出明确推荐。

目前一般认为, ps-Tg 用于筛选出可能从 ^{131}I 治疗中获益的 DTC 患者比其在排除无需行 ^{131}I 治疗的患者方面更有意义。比如, 当 ps-Tg 在 5~10 ng/ml 以上时, 为了修正最初危险分级并方便随访, 那些低危复发风险或原本只需选择性应用 ^{131}I 治疗的中危 DTC 患者也可能需要进行 ^{131}I 治疗。我国 2012 年的《甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南》将不明原因的血清 Tg 水平升高纳入 ^{131}I 治疗前评估中, 并推荐对于这部分患者进行 ^{131}I 治疗时可直接应用 3.7~7.4 GBq 的剂量, 以期在“清甲”治疗的同时兼顾“清灶”目的^[4]。然而, 目前对于行经验性 ^{131}I 治疗的 ps-Tg 水平界值尚未给出明确推荐。近期一项前瞻性研究提出将 ps-Tg >5 ng/ml 作为 ^{131}I 治疗的指征^[44], 如前所述, ps-Tg 在 5~30 ng/ml 以上时会增加疾病持续或复发、伴有远处转移、首次“清甲”失败以及不良预后的可能性, 因此, 对于 ps-Tg >5 ng/ml 的 DTC 患者, 可能需要进一步评估及治疗。

目前, ATA 指南和我国指南中尚未明确将 ps-Tg 低水平单独作为 ^{131}I 治疗前评估的一项内容, 但近年来一些研究显示, 在没有 TgAb 干扰的情况下, ps-Tg 低水平是甲状腺近完全切除的标志, 可能对一些患者治疗决策的合理制定具有重要意义。Rosario 等^[45]报道, ps-Tg ≤ 1 ng/ml 时, 低危患者是否行 ^{131}I “清甲”治疗不会对复发率造成影响, 这部分患者可直接过渡到 TSH 抑制治疗。Ibrahimovic 等^[46]的研究进一步显示, 甲状腺全切术后 Tg ≤ 1 ng/ml 时, 低危和中危组患者可不行 ^{131}I “清甲”

治疗。2013 年美国国立综合癌症网络甲状腺癌指南中明确提出, 对于甲状腺全切术后 T1b/T2N0 或少于 3~5 个淋巴结转移的 N1a 的甲状腺乳头状癌患者, 若无 TgAb 干扰时 Tg <1 ng/ml 且诊断性 ^{131}I 全身显像甲状腺床无明确甲状腺组织, 则无需行 ^{131}I “清甲”治疗, 可直接过渡到 TSH 抑制治疗^[47]。在 ^{131}I 治疗剂量方面, 对于 ps-Tg 低水平的非高危 DTC 患者, ATA 指南及我国指南均推荐 1.11~3.7 GBq 的“清甲”治疗剂量。尽管以往认为理论上“清甲”成功率应随着 ^{131}I 活性的增加而增加^[48], 但近年来有研究证实, 应用低剂量放射性碘 (1.11 GBq) 与高剂量放射性碘 (3.7 GBq) 在甲状腺残余组织清除率以及肿瘤复发率方面无明显差异^[49-50], 采用低剂量放射性碘同样可将 Tg 降至理想水平, 且治疗后的不良反应明显少于高剂量组。

上述证据提示: ps-Tg 在 DTC 患者 ^{131}I 治疗前的风险评估中具有重要意义, 影响着 ^{131}I 治疗决策及治疗剂量的合理制定。

4 小结与展望

综上所述, 近年来有关 ps-Tg 与患者 ^{131}I 治疗后疾病状态、“清甲”效果以及预后等关系的研究已经取得了较大进展, 但尚缺乏大宗临床研究以及长期随访资料, 许多问题仍有待今后深入研究。在分析其临床价值时如何避免 TSH、TgAb 及残余甲状腺组织对检测结果的影响, 以及如何确定合适的 ps-Tg 判断界值等问题仍需要进一步探讨和解决。在将来的工作中, ps-Tg 在 DTC 患者风险评估中的应用价值将会得到进一步研究, 其在指导 DTC 治疗策略的合理制定方面也将起到重要作用。

参 考 文 献

- [1] SEER Cancer Statistics Fact sheets: Thyroid Cancer. National Cancer Institute[DB/OL]. Bethesda (MD): National Cancer Institute[2015-01-06]. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html>.
- [2] Eustatia-Rutten CF, Smit JW, Romijn JA, et al. Diagnostic value of serum thyroglobulin measurements in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma, a structured meta-analysis[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2004, 61(1): 61-74.
- [3] American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, et al. Revised American thyroid association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated

- thyroid cancer[J]. *Thyroid*, 2009, 19(11): 1167-1214.
- [4] 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.
- [5] Lima N, Cavaliere H, Tomimori E, et al. Prognostic value of serial serum thyroglobulin determinations after total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer[J]. *J Endocrinol Invest*, 2002, 25(2): 110-115.
- [6] 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.
- [7] Bachelot A, Leboulleux S, Baudin E, et al. Neck recurrence from thyroid carcinoma: serum thyroglobulin and high-dose total body scan are not reliable criteria for cure after radioiodine treatment[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2005, 62(3): 376-379.
- [8] Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease[J]. *Thyroid*, 2003, 13(1): 3-126.
- [9] Valle LA, Gorodeski Baskin RL, Porter K, et al. In thyroidectomized patients with thyroid cancer, a serum thyrotropin of 30 $\mu\text{U}/\text{mL}$ after thyroxine withdrawal is not always adequate for detecting an elevated stimulated serum thyroglobulin[J]. *Thyroid*, 2013, 23(2): 185-193.
- [10] Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M, et al. Serum thyroglobulin autoantibodies: Prevalence, influence on serum thyroglobulin measurement, and prognostic significance in patients with differentiated thyroid carcinoma[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, 83(4): 1121-1127.
- [11] Rahmoun MN, Bendahmane I. Anti-thyroglobulin antibodies in differentiated thyroid carcinoma patients: study of the clinical and biological parameters[J]. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2014, 75(1): 15-18.
- [12] Durante C, Tognini S, Montesano T, et al. Clinical aggressiveness and long-term outcome in patients with papillary thyroid cancer and circulating anti-thyroglobulin autoantibodies[J]. *Thyroid*, 2014, 24(7): 1139-1145.
- [13] Tsushima Y, Miyauchi A, Ito Y, et al. Prognostic significance of changes in serum thyroglobulin antibody levels of pre- and post-total thyroidectomy in thyroglobulin antibody-positive papillary thyroid carcinoma patients[J]. *Endocr J*, 2013, 60(7): 871-876.
- [14] 戴庆靖, 匡安仁. 甲状腺球蛋白抗体对电化学发光免疫分析法测定甲状腺球蛋白的影响[J]. *生物医学工程学杂志*, 2011, 28(4): 780-783.
- [15] Phan HT, Jager PL, van der Wal JE, et al. The follow-up of patients with differentiated thyroid cancer and undetectable thyroglobulin (Tg) and Tg antibodies during ablation[J]. *Eur J Endocrinol*, 2008, 158(1): 77-83.
- [16] Salvatori M, Raffaelli M, Castaldi P, et al. Evaluation of the surgical completeness after total thyroidectomy for differentiated thyroid carcinoma[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2007, 33(5): 648-654.
- [17] Toubeau M, Touzery C, Arveux P, et al. Predictive value for disease progression of serum thyroglobulin levels measured in the postoperative period and after I-131 ablation therapy in patients with differentiated thyroid cancer[J]. *J Nucl Med*, 2004, 45(6): 988-994.
- [18] Kim TY, Kim WB, Kim ES, et al. Serum thyroglobulin levels at the time of ^{131}I remnant ablation just after thyroidectomy are useful for early prediction of clinical recurrence in low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(3): 1440-1445.
- [19] 邱忠领, 罗全勇. 甲状腺球蛋白与分化型甲状腺癌[J]. *国际放射医学核医学杂志*, 2009, 33(2): 89-92.
- [20] Piccardo A, Arecco F, Puntoni M, et al. Focus on high-risk DTC patients: high postoperative serum thyroglobulin level is a strong predictor of disease persistence and is associated to progression-free survival and overall survival[J]. *Clin Nucl Med*, 2013, 38(1): 18-24.
- [21] Rosario PW, Xavier AC, Calsolari MR. Value of postoperative thyroglobulin and ultrasonography for the indication of ablation and ^{131}I activity in patients with thyroid cancer and low risk of recurrence[J]. *Thyroid*, 2011, 21(1): 49-53.
- [22] Kim H, Kim SJ, Kim IJ, et al. Limited clinical value of periablative changes of serum markers in the prediction of biochemical remission in patients with papillary thyroid cancer[J]. *Nucl Med Mol Imaging*, 2013, 47(4): 268-272.
- [23] González C, Aulinas A, Colom C, et al. Thyroglobulin as early prognostic marker to predict remission at 18-24 months in differentiated thyroid carcinoma[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2014, 80(2): 301-306.
- [24] Pacini F, Molinaro E, Lippi F, et al. Prediction of disease status by recombinant human TSH-stimulated serum Tg in the postsurgical follow-up of differentiated thyroid carcinoma[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(12): 5686-5690.
- [25] Tourmaire J, Bernard MH, Ayzac L, et al. Serum thyroglobulin assay after total unilateral thyroid lobectomy for differentiated thyroid cancer[J]. *Presse Med*, 1990, 19(28): 1309-1312.
- [26] Webb RC, Howard RS, Stojadinovic A, et al. The utility of serum thyroglobulin measurement at the time of remnant ablation for predicting disease-free status in patients with differentiated thyroid cancer: a meta-analysis involving 3947 patients[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(8): 2754-2763.
- [27] Giovanella L, Ceriani L, Chelfo A, et al. Thyroglobulin assay 4 weeks after thyroidectomy predicts outcome in low-risk papillary thyroid carcinoma[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2005, 43(8): 843-847.
- [28] Heemstra KA, Liu YY, Stokkel M, et al. Serum thyroglobulin concentrations predict disease-free remission and death in differentiated thyroid carcinoma[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2007, 66(1): 58-64.

- [29] Hall FT, Beasley NJ, Eski SJ, et al. Predictive value of serum thyroglobulin after surgery for thyroid carcinoma[J]. *Laryngoscope*, 2003, 113(1): 77-81.
- [30] Kim MH, Ko SH, Bae JS, et al. Combination of initial stimulation thyroglobulins and staging system by revised ATA guidelines can elaborately discriminate prognosis of patients with differentiated thyroid carcinoma after high-dose remnant ablation[J]. *Clin Nucl Med*, 2012, 37(11): 1069-1074.
- [31] Ciappuccini R, Hardouin J, Heutte N, et al. Stimulated thyroglobulin level at ablation in differentiated thyroid cancer: the impact of treatment preparation modalities and tumor burden[J]. *Eur J Endocrinol*, 2014, 171(2): 247-252.
- [32] Makarewicz J, Adamczewski Z, Knapska-Kucharska M. Evaluation of the diagnostic value of the first thyroglobulin determination in detecting metastases after differentiated thyroid carcinoma surgery [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2006, 114(9): 485-489.
- [33] de Rosário PW, Guimarães VC, Maia FF, et al. Thyroglobulin before ablation and correlation with posttreatment scanning[J]. *Laryngoscope*, 2005, 115(2): 264-267.
- [34] Lin Y, Li T, Liang J, et al. Predictive value of preablation stimulated thyroglobulin and thyroglobulin/thyroid-stimulating hormone ratio in differentiated thyroid cancer[J]. *Clin Nucl Med*, 2011, 36(12): 1102-1105.
- [35] 李田军, 林岩松, 梁军, 等. ^{131}I 治疗前刺激性 Tg 对乳头状甲状腺癌远处转移的预测价值[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2012, 32(3): 189-191.
- [36] Tamilya M, Al-Kahtani N, Rochon L, et al. Serum thyroglobulin predicts thyroid remnant ablation failure with 30mCi iodine-131 treatment in patients with papillary thyroid carcinoma[J]. *Nucl Med Commun*, 2011, 32(3): 212-220.
- [37] Bernier MO, Morel O, Rodien P, et al. Prognostic value of an increase in the serum thyroglobulin level at the time of the first ablative radioiodine treatment in patients with differentiated thyroid cancer[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2005, 32(12): 1418-1421.
- [38] Lee JI, Chung YJ, Cho BY, et al. Postoperative-stimulated serum thyroglobulin measured at the time of ^{131}I ablation is useful for the prediction of disease status in patients with differentiated thyroid carcinoma[J]. *Surgery*, 2013, 153(6): 828-835.
- [39] Zubair Hussain S, Zaman MU, Malik S, et al. Preablation Stimulated Thyroglobulin/TSH Ratio as a Predictor of Successful I^{131} Remnant Ablation in Patients with Differentiated Thyroid Cancer following Total Thyroidectomy[J/OL]. *J Thyroid Res*, 2014, 2014[2015-01-06]. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/610273>. [published online ahead of print Apr 9, 2014].
- [40] Lee CW, Roh JL, Gong G, et al. Risk factors for recurrence of papillary thyroid carcinoma with clinically node-positive lateral neck[J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(1): 117-124.
- [41] Lin JD, Huang MJ, Hsu BR, et al. Significance of postoperative serum thyroglobulin levels in patients with papillary and follicular thyroid carcinomas[J]. *J Surg Oncol*, 2002, 80(1): 45-51.
- [42] Huang IC, Chou FF, Liu RT, et al. Long-term outcomes of distant metastasis from differentiated thyroid carcinoma[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2012, 76(3): 439-447.
- [43] Kim HJ, Lee JI, Kim NK, et al. Prognostic implications of radioiodine avidity and serum thyroglobulin in differentiated thyroid carcinoma with distant metastasis[J]. *World J Surg*, 2013, 37(12): 2845-2852.
- [44] Vaisman A, Orlov S, Yip J, et al. Application of post-surgical stimulated thyroglobulin for radioiodine remnant ablation selection in low-risk papillary thyroid carcinoma[J]. *Head Neck*, 2010, 32(6): 689-698.
- [45] Rosario PW, Mineiro Filho AF, Prates BS, et al. Postoperative stimulated thyroglobulin of less than 1 ng/ml as a criterion to spare low-risk patients with papillary thyroid cancer from radioactive iodine ablation[J]. *Thyroid*, 2012, 22(11): 1140-1143.
- [46] Ibrahimspasic T, Nixon I J, Palmer F L, et al. Undetectable thyroglobulin after total thyroidectomy in patients with low- and intermediate-risk papillary thyroid cancer—is there a need for radioactive iodine therapy?[J]. *Surgery*, 2012, 152(6): 1096-1105.
- [47] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Version 1. 2013 thyroid carcinoma [EB/OL]. [2015-01-06]. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf.
- [48] Hackshaw A, Harmer C, Mallick U, et al. ^{131}I activity for remnant ablation in patients with differentiated thyroid cancer: a systematic review[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(1): 28-38.
- [49] Mäenpää HO, Heikkonen J, Vaalavirta L, et al. Low vs. high radioiodine activity to ablate the thyroid after thyroidectomy for cancer: a randomized study[J/OL]. *PLoS One*, 2008, 3(4): e1885 [2015-01-06]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0001885>.
- [50] 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.

(收稿日期: 2015-01-06)