



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.11.003
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2016.11.003
Chinese Journal of General Surgery, 2016, 25(11):1536-1543.

· 述评 ·

分化型甲状腺癌的动态风险评估 ——从疾病特点出发的新理念

关海霞¹, 梁楠²

(1. 中国医科大学附属第一医院 内分泌科, 辽宁 沈阳 110001; 2. 吉林大学中日联谊医院 甲状腺外科 / 吉林省外科转化医学重点实验室, 吉林 长春 130033)



专家介绍: 关海霞, 医学博士, 2003年毕业于中国医科大学。2006年11月—2007年12月美国约翰霍普金斯大学医学院访问学者。现为中国医科大学附属第一医院内分泌科教授、主任医师、博士生导师。国家重点学科(内分泌及代谢病学)和省部共建内分泌疾病重点实验室青年学术骨干。美国内分泌学会、美国甲状腺学会、欧洲甲状腺学会会员, 中华医学会内分泌学分会青年委员、核医学分会治疗组副组长, 中国抗癌协会甲状腺癌专业委员会委员、青委会副主委, 辽宁省内分泌学会委员。

研究方向为内分泌代谢疾病, 特别在甲状腺疾病的基础研究和临床诊治方面颇有造诣, 是国内较早参与甲状腺癌诊治管理和多学科合作的内分泌科医生之一。先后承担国家自然科学基金课题、教育部留学归国人员启动基金等课题。以第一作者或通讯作者身份在 *J Clin Endocrinol Metab*、*Cancer*、*Clin Endocrinol* 等国内外知名学术期刊发表论文。参与编写我国《甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南》、《碘-131治疗格雷夫斯甲亢指南》和《甲状腺微小乳头状癌诊断与治疗中国专家共识(2016版)》。主译《解读甲状腺癌》和《格雷夫斯病》。曾获国家科学技术进步二等奖1项(第五完成者)、霍英东教育基金会第十二届高等院校青年教师三等奖。

摘要

对分化型甲状腺癌(DTC)患者在随访期内进行动态风险评估是密切结合疾病特点而提出的新理念, 是向疾病个体化、精确化诊治管理方向迈出的关键、坚实一步。笔者全面阐述DTC动态风险评估的发展历程、指南立场、根据评估结果的后续管理建议, 以及现有风险分层的局限性和未来展望。

关键词

甲状腺肿瘤; 危险性评估; 指南
中图分类号: R736.1

Dynamic risk stratification of differentiated thyroid cancer: a new concept that arose from the view of disease characteristics

GUAN Haixia¹, LIANG Nan²

(1. Department of Endocrinology and Metabolism, the First Hospital, China Medical University, Shenyang 110001, China; 2. Department of Thyroid and Parathyroid Surgery, China-Japan Union Hospital, Jilin University/Jilin Provincial Key Laboratory of Surgical Translational Medicine, Changchun 130033, China)

Abstract

Conducting the dynamic risk assessment in patients with differentiated thyroid cancer (DTC) during follow-up

收稿日期: 2016-10-15; 修订日期: 2016-10-25。

通信作者: 关海霞, Email: hxguan@vip.126.com

period is a newly proposed concept that is closely linked to the characteristics of the disease, and it is a critical and solid step towards individualized and precise management. The present review is to comprehensively illustrate the dynamic risk assessment of DTC from the aspects of the development process, the standpoint of the guidelines, and the follow-up recommendations according to the assessment results, as well as the limitations and prospects of the current risk stratification.

Key words Thyroid Neoplasms; Risk Assessment; Guidebooks

CLC number: R736.1

过去10年间, 分化型甲状腺癌 (differentiated thyroid cancer, DTC) 的风险评估和临床管理方法发生了日新月异的变化, DTC的治疗和随访指南也趋于个体化和精细化^[1-2]。准确的风险评估是DTC个体化管理的基石和精髓, 一方面指导正确的初始治疗方案和随访方案, 另一方面有助于医患病情交流、学术研究和癌症登记。传统理念中, DTC的风险评估与其他恶性肿瘤类似, 主要根据初始治疗时的临床病理特征进行分层。现已广泛在临床中应用的美国癌症联合委员会 (AJCC) /TNM分期和MACIS评分系统评估的是DTC患者的肿瘤相关死亡风险; 美国甲状腺学会 (ATA) 和中国四学会 (中华医学会放射学分会、中华医学会影像技术分会、中国医师协会放射学分会、中国女医师协会) 甲状腺癌指南的复发分层系统评估的是DTC患者的肿瘤复发风险。这两种风险评估所依据的信息, 都来自DTC初始治疗阶段获得的静态的、单时点的信息, 但却成为了伴随DTC患者终生的特定标签, 是既往为患者制订后续治疗和随访方案的主要依据。

随着对DTC疾病特点的认识不断加深, 我们意识到对于DTC这类相对缓慢进展、患者存活期长的恶性肿瘤, 仅根据初始治疗时的临床病理特征划分风险对预测患者最终临床结局存在局限性, 可能的原因包括: (1) 未考虑DTC的肿瘤组织学亚型导致分层不足[如乳头状甲状腺癌 (PTC) 的高细胞亚型、柱状细胞弥漫硬化型、实体亚型和滤泡状甲状腺癌 (FTC) 的广泛浸润型, 是生物学侵袭性较高的DTC亚型]; (2) 部分分化较差、病情进展较快的DTC, 在初始阶段可能难以识别, 不能做出准确的生物学行为预判; (3) 未考虑治疗的影响, 而手术范围、是否行淋巴结清扫、是否行¹³¹I治疗及¹³¹I亲和力、TSH抑制治疗等都可能使疾病的预后发生变化。这种局限性会导致根据初始风险评估而制定的某种治疗或随访策略, 面对不同

的病情发展走势, 变得不再适用, 引发诊疗不足或过度。

在这样的背景下, 美国学者Tuttle等于2008年率先提出, 应根据随访过程中获得的最新数据实时修订甲状腺癌患者的死亡风险和复发风险分层, 连续地、实时地、精准地综合评价患者对治疗的反应, 以帮助临床医生提出恰当的治疗方案及修订后续的随访策略, 真正实现个体化管理。本文将结合近年来甲状腺癌动态风险评估领域的研究进展, 以及《2015年美国甲状腺学会甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南》(简称《2015版ATA指南》)^[3], 全面阐述动态风险评估的发展历程、指南立场、根据此风险评估结果的后续管理建议, 以及其仍待改进的局限性等。

1 DTC 动态风险评估的发展历程

1.1 提出概念

2008年Tuttle指出, 不同DTC个体经初始治疗后会产生不同的治疗效果, 表现为随访过程中监测指标的不同变化; 因此, 对于DTC给患者带来的风险也应根据治疗的效果 (即“治疗反应”) 动态、持续地评估, 以便指导后续的治疗和随访方案。但是, 当时没有任何一个DTC的风险分层系统能够评估初始治疗的疗效。因此, 他首次提出“持续风险评估 (ongoing risk stratification)”的概念^[1, 4-5], 即: 对于行甲状腺全切除术和放射性碘 (RAI) 残余甲状腺消融 (简称“清甲”) 的DTC患者, 根据随访获得的甲状腺球蛋白 (Tg)、颈部超声、RAI诊断性全身显像 (Dx-WBS) 和其他影像学检查结果, 将初始治疗后的治疗反应分为良好反应、可接受的反应和不完全反应3种情况; 长期随访过程中, 将根据此分层方法动态评估患者疾病风险度的变化, 进而随时调整治疗和随访方案。

1.2 验证概念

2010年, Tuttle等^[6]对588例甲状腺全切术及RAI清甲后、中位随访达7年之久的成人DTC患者进行回顾性研究, 比较了ATA复发风险分层和他提出的治疗反应分层对DTC持续/复发的预测效果。结果表明: ATA复发风险低危、中危、高危预测的DTC持续/复发率分别是3%、18%、66%。但实际上, 如果ATA复发风险低危的患者对初始治疗的反应为“不完全反应”, DTC持续/复发的比率为13%, 远高于3%; 如果ATA复发风险中的患者对初始治疗的反应为“不完全”, DTC持续/复发的比率进一步增高至41%, 而非原先预测的18%; 如果ATA复发风险高危的患者对初始治疗的反应为“良好或可接受”, DTC持续/复发的比率远低于66%, 仅为9%。由此可见, 与ATA复发风险分层相比, 治疗反应分层对最终临床结局的预测效果显著增加, 提示治疗反应分层更能准确地评估患者经初始治疗后的疾病持续/复发风险。

1.3 完善概念

2011年, Tuttle等^[7]对192例行甲状腺全切术及RAI清甲后、中位随访70个月的成人DTC患者进行回顾性研究。研究中, 他们把RAI清甲后24个月内治疗反应为“不完全反应”的患者进行再次分层, 即生化不完全反应(仅Tg异常, 无结构异常)和结构不完全反应(结构异常, 伴有或不伴有Tg异常), 然后评估这种更细致的分层是否可以进一步提高预测效用。结果显示, 与出现生化不完全反应的患者相比, 出现结构不完全反应的患者疾病持续/复发的比率明显升高(37% vs. 17%), 而且DTC相关死亡的比率大幅增高(38% vs. 0%)。可见结构不完全反应与患者的不良预后具有更强的相关性, 有必要将不完全反应进一步细化分层, 以便更准确地评估疾病风险。据此, 治

疗反应的动态风险分层从三分层完善到四分层, 即良好反应、可接受的反应和生化不完全反应和结构不完全反应。

1.4 拓展概念

2014年Tuttle团队^[8]再次回顾分析了各种主流死亡风险评估和复发风险评估体系预测DTC预后的能力, 指出: 这些评估体系对DTC持续/复发的预测准确性最高仅约40%, 据此风险评估结果而设定的后续随访、治疗策略显然难以保证“对症下药”; 造成这种局限性的原因主要是上述风险评估体系仅纳入初始治疗阶段获得的静态点信息, 如年龄、肿瘤大小、淋巴结转移和腺外浸润等, 而对治疗后的反应关注不足。因此, 他们重申了动态风险评估系统的重要意义和必要性。他们对DTC患者甲状腺全切手术和RAI清甲后动态风险分层(治疗反应分层)的界定又一次进行了微小调整。最终定稿的动态风险分层体系(表1)较前更为简明、清晰, 涉及的指标均为临床常用随访指标。该风险评估系统预测临床结局的能力较以往包括AJCC/TNM、MACIS、ATA复发风险分层等在内的评估系统, 有了明显的改善^[6, 9-11]。

同期, 针对并非所有DTC患者均进行甲状腺全切术和术后RAI清甲治疗的临床实际, Tuttle团队将动态风险分层拓展到甲状腺全切后但未行RAI清甲治疗以及仅行腺叶切除术的患者中(表2-3)。由于这两种情况下, DTC患者都可能或明确存在残留的甲状腺组织, 故术后Tg水平仍在一定范围内可以检测得到。因此, 与前面提及的全切及清甲后患者动态风险分层体系相比, 反映这两类患者不同治疗反应的Tg切点界定不同; 而且, 鉴于腺叶切除后剩余甲状腺组织较多, TSH刺激后的Tg测定不适用于此类患者。

表 1 DTC 患者甲状腺全切手术和 RAI 清甲后的动态风险分层

Table 1 Dynamic risk stratification of DTC patients after total thyroidectomy and RAI thyroid remnant ablation

项目	良好反应	生化不完全反应	结构不完全反应	不确定反应
TSH 抑制治疗下的 Tg 水平	<0.2 ng/mL ¹⁾	>1 ng/mL ¹⁾	任何情况	0.2~1 ng/mL ¹⁾
TSH 刺激后的 Tg 水平	<1 ng/mL ¹⁾	>10 ng/mL ¹⁾	任何情况	1~10 ng/mL ¹⁾
TgAb 水平	测不到	高于正常	任何情况	稳定或逐渐下降
影像学检查	阴性结果	阴性结果	提示有结构性或功能性病灶	非特异性发现, 或 RAI 显像提示甲状腺床有微量核素摄取

注: 1) TgAb 阴性情况下

Note: 1) In the absence of TgAb

表 2 DTC 患者仅行甲状腺全切手术后的动态风险分层

Table 2 Dynamic risk stratification of DTC patients after total thyroidectomy alone

项目	良好反应	生化不完全反应	结构不完全反应	不确定反应
TSH 抑制治疗下的 Tg 水平	<0.2 ng/mL ¹⁾	>5 ng/mL; 或 TSH 水平相似的情况下逐渐升高 ¹⁾	任何情况	0.2~5 ng/mL ¹⁾
TSH 刺激后的 Tg 水平	<2 ng/mL ¹⁾	>10 ng/mL; 或 TSH 水平相似的情况下逐渐升高 ¹⁾	任何情况	2~10 ng/mL ¹⁾
TgAb 水平	测不到	升高趋势	任何情况	稳定或逐渐下降
影像学检查	阴性结果	阴性结果	提示有结构性或功能性病灶	非特异性发现, 或 RAI 显像提示甲状腺床有微量核素摄取

注: 1) TgAb 阴性情况下

Note: 1) In the absence of TgAb

表 3 DTC 患者仅行甲状腺腺叶切除术后的动态风险分层

Table 3 Dynamic risk stratification of DTC patients after thyroid lobectomy

项目	良好反应	生化不完全反应	结构不完全反应	不确定反应
TSH 抑制治疗下的 Tg 水平	稳定, <30 ng/mL ¹⁾	>30 ng/mL, 或 TSH 水平相似的情况下逐渐升高 ¹⁾	任何情况	—
TSH 刺激后的 Tg 水平	不适用	不适用	不适用	不适用
TgAb 水平	测不到	升高趋势	任何情况	无结构或功能性病灶情况下, 稳定或逐渐下降
影像学检查	阴性结果	阴性结果	提示有结构性或功能性病灶	非特异性发现

注: 1) TgAb 阴性情况下

Note: 1) In the absence of TgAb

2 《2015 版 ATA 指南》对 DTC 动态风险评估的立场

尽管国内外学者对《2015 版 ATA 指南》中的部分内容存在争议, 但客观而言, 不能否认这版指南触及到对 DTC 流行病学变化和疾病进展特点的思考, 其中的一些修订也是基于这样的背景。

《2015 版 ATA 指南》采纳了 Tuttle 团队为主提出的应当对 DTC 进行长期、动态风险评估的建议, 并引用相关研究成果, 成为明确推荐和定义动态风险评估策略的首个国际性专业指南。而且, 尽管指南编写组承认该领域的证据质量不高, 但是仍以强烈推荐的推荐级别指出: “由于 DTC 的复发风险和疾病相关病死率会在疾病临床病程和治疗反应的作用下随时改变, 因此初始的复发风险分层不是从一而终, 而应在随访过程中持续修正”^[3]。

与 2014 年 Tuttle 团队发表的最终版动态风险分层评估体系相比, 《2015 版 ATA 指南》认可了其中的分层名称和评估指标, 并结合已有的文献数据, 阐述了各种治疗反应分层的临床涵义, 以及各风险层级别与初始 ATA 复发风险分层的对应关系 (表 4)^[3]。另一方面, 由于大多数循证证据来自于甲状腺全切并 RAI 清甲后的 DTC 患者, 指南在

如何将动态风险评估用于全切但未 RAI 清甲患者和非全切患者的态度上, 一定程度上有所保留, 而是建议开展更多研究, 探寻和验证适合这部分患者的 Tg 评估切点。

更重要的是, 《2015 版 ATA 指南》就如何应用动态风险分层来指导制订后续的 DTC 随访监测和治疗决策, 给出了较为详实的说明: (1) 对治疗有良好反应者, 应降低随访强度和频率, 放宽 TSH 抑制治疗的目标 (正常下限 -2.0 mU/L)。(2) 对治疗有生化不完全反应者, 多数预后较好, 即使未采取任何额外治疗, Tg 水平也会下降^[16, 19]。因此, 若血清 Tg 值稳定或逐渐降低, 大多可在持续 TSH 抑制治疗 (抑制目标 0.1 mU/L - 正常下限) 前提下继续观察, 此时并不推荐立即探查性手术或 RAI 治疗; 若 Tg 或 TgAb 不断升高, 则与复发风险密切相关^[17, 18, 22-25], 故应考虑增加随访频率、进行其他检查或给予可能的额外治疗。(3) 对治疗有结构不完全反应者, 往往病情比较复杂, 最好由多学科合作诊治。应根据患者一般情况、肿瘤的大小、位置、增长速度、RAI 亲和力、FDG 亲和力和病灶的特定病理改变等多个临床病理因素, 权衡利弊, 具体问题具体分析, 最终决策是否再手术, 或是行 RAI、外照射或靶向药物等治疗, 或是 TSH 抑

制治疗（抑制目标 <0.1 mU/L）前提下继续观察^[8, 26]。
 (4) 对治疗有不确定反应者，预后介于良好反应和生化不完全反应之间，故TSH抑制治疗目标可略有放宽（抑制目标可考虑正常下限 -1.0 mU/L），并进行以颈部超声为主的影像学（每1~2年1次）监测和血清Tg、TgAb监测（每年1次）。一旦排除了DTC复发的可能，即可将其重新分类为良好反

应并进一步放宽TSH抑制治疗目标（抑制目标正常下限 -2.0 mU/L）、降低随访频率；反之，如果随着时间推移，患者由非特异性发现转为存在可疑病灶（生化或结构不完全反应），则应考虑更积极地施行其他影像学检查或病理活检来进一步评估。

表 4 《2015 版 ATA 指南》中甲状腺全切并 RAI 清甲后的 DTC 患者动态风险分层的界定及其临床涵义

Table 4 Definitions and clinical implications of dynamic risk stratification of DTC patients with total thyroidectomy and RAI thyroid remnant ablation in 2015 ATA guidelines

项目	良好反应	生化不完全反应	结构不完全反应	不确定反应
界定 ^[6-9]	TSH 抑制治疗下的 Tg <0.2 ng/mL ¹⁾ ；TSH 刺激后的 Tg <2 ng/mL ¹⁾ ；TgAb 测不到；影像学阴性	TSH 抑制治疗下的 Tg >5 ng/mL ¹⁾ ；TSH 刺激后的 Tg >10 ng/mL ¹⁾ ，或 TSH 水平相似的情况下逐渐升高 ¹⁾ ；TgAb 水平升高趋势；影像学阴性	影像学检查提示有结构性或功能性病灶	TSH 抑制治疗下的 Tg $0.2\sim 5$ ng/mL ¹⁾ ；TSH 刺激后的 Tg $2\sim 10$ ng/mL ¹⁾ ；TgAb 水平稳定或逐渐下降；影像学上有非特异性发现，或 RAI 显像提示甲状腺床有微量核素摄取
简短解读	初始治疗后，临床 / 生化和组织结构上均无疾病持续存在或复发的证据	甲状腺球蛋白异常升高，但影像学未发现确切病灶证据	局部病灶持续存在或新发病灶，或发生转移	生化或组织结构上的发现均不能明确其良恶性
对临床预后的预测	1%~4% 复发； $<1\%$ 疾病相关死亡 ^[6, 9, 11-15]	至少 30% 自发发展为无疾病征象；再治疗后 20% 达到无疾病征象；20% 发展为结构性疾病； $<1\%$ 疾病相关死亡 ^[6, 9, 16-19]	再治疗后仍有 50%~85% 疾病持续；局部转移和远处转移者的疾病相关病死率分别高达 11% 和 50% ^[7, 20-21]	继续随访将有 15%~20% 被发现出结构性疾病；其他患者指标保持稳定或自发缓解； $<1\%$ 疾病相关死亡 ^[6-7, 9, 18]
备注 ^[6, 9]	初始 ATA 复发风险为低危、中危和高危的患者中，分别有 86%~91%、57%~63% 和 14%~16% 发生良好反应。其中，变化最为显著应属 ATA 中危患者，其复发风险从 36%~43% 降至 1%~2%	此类患者分别占初始 ATA 复发风险为低危、中危和高危患者的 11%~19%、21%~22% 和 16%~18%	此类患者分别占初始 ATA 复发风险为低危、中危和高危患者的 2%~6%、19%~28% 和 67%~75%	此类患者分别占初始 ATA 复发风险为低危、中危和高危患者的 12%~29%、8%~23% 和 0%~4%

注：1) TgAb 阴性情况下

Note: 1) In the absence of TgAb

3 动态风险评估在未行甲状腺全切联合 RAI 清甲的 DTC 患者中的应用建议

动态风险分层系统中的重要指标之一是血清 Tg。术后血清 Tg 水平受多种因素影响，包括未彻底切除的甲状腺癌病灶、残留的正常甲状腺组织、血清 TSH 水平、Tg 检测方法的敏感性、TgAb，以及术后时间等^[27]。血清 Tg 的半衰期为 1~6 d

不等^[28]，通常患者的 Tg 在甲状腺切除术后 3~4 周降至最低点，因此，应该在手术 4~6 周后再行 Tg 水平检测。

对于仅行甲状腺全切而未联合 RAI 清甲的 DTC 患者而言，体内可能仍残留有少量正常甲状腺组织，因此 TSH 刺激后的 Tg 水平难以保持在 1 ng/mL 以下。但另一方面，随着 TSH 刺激的 Tg 水平增加，这类患者的复发风险也随之增加^[15, 18, 29-30]，刺激

后Tg<2 ng/mL、刺激后Tg 2~10 ng/mL、刺激后Tg>10 ng/mL的DTC患者复发风险分别为1%~3%、2%~8%、>20%^[8]。因此, Tuttle等建议此类患者术后如能达到TSH刺激的Tg水平低于2 ng/mL(而非<1 ng/mL)即可确定为良好反应,但如果TSH抑制治疗下的Tg水平超过5 ng/mL(而非>1 ng/mL),则需考虑为生化不完全反应。

对于仅行甲状腺腺叶切除术的DTC患者而言,选择腺叶切除术的本身即意味着其初始复发风险不高,因此通常预后良好。研究显示,ATA复发风险低危/中危患者行腺叶切除术后,剩余甲状腺复发、局部淋巴结转移和远处转移的发病风险分别为4.1%~5.7%、1%~8.5%和0%~3.2%,死亡风险为0%~2%^[31-33]。鉴于这种情况下的患者残留甲状腺组织更多,因此动态风险分层中的Tg切点明显抬高,TSH抑制治疗情况下低于30 ng/mL即可归类为良好反应^[8]。对这类患者而言,更有意义的应当是每6~12个月监测Tg水平,观察其动态变化,若呈现持续增高的趋势,则意味其复发几率远高于Tg稳定者(80% vs. 21.5%)^[33],进而需要进一步行影像学检查探究是否存在结构性病灶。

显然,相比通过手术和RAI清甲清除了全部甲状腺的患者而言,在上述两类DTC患者中进行动态风险评估难度增大,主要原因之一是预示疾病有所进展的Tg切点值难以确定,目前风险分层的建议还需要大样本前瞻性研究验证。也有学者提出,随访过程中Tg倍增时间(Tg-doubling time, Tg-DT)可能较单次Tg测定结果评估预后的效果更好^[34-36];通过定期监测Tg,很容易计算得到Tg-DT。该指标有望加入现有的动态分层系统。

4 现有 DTC 动态风险评估系统的局限性和对未来的展望

尽管以Tuttle团队为代表的学者们在DTC的动态风险评估领域已经开展了大量工作,建立起具体的动态风险分层系统,并受到ATA新版指南的认可和采纳,但该评估系统依旧存在局限性,影响其临床应用的广泛性和可操作性。首先,如前所述,对于行非甲状腺全切术或未行RAI清甲的DTC患者,动态风险分层中的Tg切点值是否合理,缺少大样本研究的验证。第二,目前动态风

险评估系统的确定依据均来自回顾性研究,而缺少前瞻性研究验证。第三,该系统依赖于高精度的生化(Tg、TgAb等指标)检测结果和高分辨率的结构、功能影像学检查结果,而某些单位不能开展或水平有限。第四,对于TgAb阳性的DTC患者,动态风险评估中如何对TgAb的变化进行解读缺乏具体化指导。第五,对于随访中影像学改变的确定标准,不同学者的观点存在差异。最后,该动态风险评估系统仅能指导初始治疗之后随访阶段的风险评估,其对初始治疗方案的指导价值尚不知晓。

但是,瑕不掩瑜,动态风险评估是密切结合DTC疾病特点而提出的新理念,是向疾病个体化、精确化诊治管理方向迈出的关键、坚实一步。初始风险评估对制定疾病早期的治疗措施至关重要,而持续的动态风险评估则有助于实时修订长期管理方案、调整随访周期和决策治疗方法。在2012版中国《甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南》曾提到“长期随访中可使用动态危险度分层模式再次评估患者初始治疗效果并指导后续方案”,但是由于缺乏足够的循证证据,这只是一句没有具体操作方法的理论。如今,国外学者已在其实践中总结出动态风险评估的基本框架。期待接下来,我国甲状腺学者能够开展多学科、多中心合作,回顾性研究和前瞻性研究结合,踏实、规范的积累DTC患者长期随访资料,验证、探索符合中国DTC患者人群的动态风险分层系统,为DTC个体化诊治提供更多数据。可喜的是,北京协和医院林岩松教授团队今年已经在国际著名期刊发表了相关的研究成果^[37]。相信不久以后,会有更多中国学者积极投入到这个极富临床实用价值和发展前景的研究领域中。

参考文献

- [1] Tuttle RM, Leboeuf R. Follow up approaches in thyroid cancer: a risk adapted paradigm[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2008, 37(2):419-435.
- [2] Tuttle RM, Leboeuf R, Martorella AJ. Papillary thyroid cancer: monitoring and therapy[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2007, 36(3):753-778.
- [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.
- [4] Malandrino P, Latina A, Marescalco S, et al. Risk-adapted management of differentiated thyroid cancer assessed by a sensitive measurement of basal serum thyroglobulin[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(6):1703-1709.
- [5] Tuttle RM, Leboeuf R, Shaha AR. Medical management of thyroid cancer: a risk adapted approach[J]. *J Surg Oncol*, 2008, 97(8):712-716.
- [6] Tuttle RM, Tala H, Shah J, et al. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system[J]. *Thyroid*, 2010, 20(12):1341-1349.
- [7] Vaisman F, Tala H, Grewal R, et al. In differentiated thyroid cancer, an incomplete structural response to therapy is associated with significantly worse clinical outcomes than only an incomplete thyroglobulin response[J]. *Thyroid*, 2011, 21(12):1317-1322.
- [8] Momesso DP, Tuttle RM. Update on differentiated thyroid cancer staging[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2014, 43(2):401-421.
- [9] Vaisman F, Momesso D, Bulzico DA, et al. Spontaneous remission in thyroid cancer patients after biochemical incomplete response to initial therapy[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2012, 77(1):132-138.
- [10] Pitoia F, Bueno F, Urciuoli C, et al. Outcomes of patients with differentiated thyroid cancer risk-stratified according to the American Thyroid Association and Latin American Thyroid Society risk of recurrence classification systems[J]. *Thyroid*, 2013, 23(11):1401-1407.
- [11] Castagna MG, Maino F, Cipri C, et al. Delayed risk stratification, to include the response to initial treatment (surgery and radioiodine ablation), has better outcome predictivity in differentiated thyroid cancer patients[J]. *Eur J Endocrinol*, 2011, 165(3):441-446.
- [12] Soyuluk O, Boztepe H, Aral F, et al. Papillary thyroid carcinoma patients assessed to be at low or intermediary risk after primary treatment are at greater risk of long term recurrence if they are thyroglobulin antibody positive or do not have distinctly low thyroglobulin at initial assessment[J]. *Thyroid*, 2011, 21(12):1301-1308.
- [13] Castagna MG, Brilli L, Pilli T, et al. Limited value of repeat recombinant human thyrotropin (rhTSH)-stimulated thyroglobulin testing in differentiated thyroid carcinoma patients with previous negative rhTSH-stimulated thyroglobulin and undetectable basal serum thyroglobulin levels[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(1):76-81.
- [14] 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.
- [15] Rosario PW, Mineiro Filho A F, 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.
- [16] Castagna MG, Tala Jury HP, Cipri C, et al. The use of ultrasensitive thyroglobulin assays reduces but does not abolish the need for TSH stimulation in patients with differentiated thyroid carcinoma[J]. *J Endocrinol Invest*, 2011, 34(8):e219-223.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] Crocetti U, Durante C, Attard M, et al. Predictive value of recombinant human TSH stimulation and neck ultrasonography in differentiated thyroid cancer patients[J]. *Thyroid*, 2008, 18(10):1049-1053.
- [20] Schuff KG, Weber SM, Givi B, et al. Efficacy of nodal dissection for treatment of persistent/recurrent papillary thyroid cancer[J]. *Laryngoscope*, 2008, 118(5):768-775.
- [21] Al-Saif O, Farrar WB, Bloomston M, et al. Long-term efficacy of lymph node reoperation for persistent papillary thyroid cancer[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(5):2187-2194.
- [22] 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.
- [23] Kim WG, Yoon JH, Kim WB, et al. Change of serum antithyroglobulin antibody levels is useful for prediction of clinical recurrence in thyroglobulin-negative patients with differentiated thyroid carcinoma[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(12):4683-4689.
- [24] 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.

- [25] Yamada O, Miyauchi A, Ito Y, et al. Changes in serum thyroglobulin antibody levels as a dynamic prognostic factor for early-phase recurrence of thyroglobulin antibody-positive papillary thyroid carcinoma after total thyroidectomy[J]. *Endocr J*, 2014, 61(10):961-965.
- [26] 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.
- [27] Grewal RK, Tuttle RM, Fox J, et al. The effect of posttherapy 131I SPECT/CT on risk classification and management of patients with differentiated thyroid cancer[J]. *J Nucl Med*, 2010, 51(9):1361-1367.
- [28] Giovanella L, Ceriani L, Maffioli M. Postsurgery serum thyroglobulin disappearance kinetic in patients with differentiated thyroid carcinoma[J]. *Head Neck*, 2010, 32(5):568-571.
- [29] 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.
- [30] 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.
- [31] Matsuzaki K, Sugino K, Masudo K, et al. Thyroid lobectomy for papillary thyroid cancer: long-term follow-up study of 1,088 cases[J]. *World J Surg*, 2014, 38(1):68-79.
- [32] Nixon IJ, Ganly I, Patel SG, et al. Thyroid lobectomy for treatment of well differentiated intrathyroid malignancy [J]. *Surgery*, 2012, 151(4): 571-579.
- [33] 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.
- [34] Miyauchi A, Kudo T, Miya A, et al. Prognostic impact of serum thyroglobulin doubling-time under thyrotropin suppression in patients with papillary thyroid carcinoma who underwent total thyroidectomy[J]. *Thyroid*, 2011, 21(7):707-716.
- [35] Miyauchi A, Kudo T, Hirokawa M, et al. Ki-67 labeling index is a predictor of postoperative persistent disease and cancer growth and a prognostic indicator in papillary thyroid carcinoma[J]. *Eur Thyroid J*, 2013, 2(1):57-64.
- [36] Miyauchi A, Kudo T, Kihara M, et al. Relationship of biochemically persistent disease and thyroglobulin-doubling time to age at surgery in patients with papillary thyroid carcinoma[J]. *Endocr J*, 2013, 60(4):415-421.
- [37] Yang X, Liang J, Li T, et al. Preablative stimulated thyroglobulin correlates to new therapy response system in differentiated thyroid cancer[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(3):1307-1313.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 关海霞, 梁楠. 分化型甲状腺癌的动态风险评估——从疾病特点出发的新理念[J]. 中国普通外科杂志, 2016, 25(11):1536-1543. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.11.003

Cite this article as: Guan HX, Liang N. Dynamic risk stratification of differentiated thyroid cancer: a new concept that arose from the view of disease characteristics[J]. *Chin J Gen Surg*, 2016, 25(11):1536-1543. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.11.003



微信扫一扫
关注该公众号

敬请关注《中国普通外科杂志》官方微信平台

《中国普通外科杂志》官方公众微信正式上线启动(微信号: ZGPTWKZZ), 我们将通过微信平台定期或不定期推送本刊的优秀文章、工作信息、活动通知等, 以及国内外最新研究成果与进展等。同时, 您也可在微信上留言, 向我们咨询相关问题, 并对我们的工作提出意见和建议。《中国普通外科杂志》公众微信号的开通是我们在移动互联网时代背景下的创新求变之举, 希望能为广大读者与作者带来更多的温馨和便利。

欢迎扫描二维码, 关注《中国普通外科杂志》杂志社官方微信服务平台。

中国普通外科杂志编辑部