

• 论 著 •

中高风险分化型甲状腺癌患者术后血清甲状腺球蛋白水平与临床结局的相关性研究*

刘茜辉, 贺 勇, 银梦婷, 李贵星[△]

四川大学华西医院实验医学科, 四川成都 610041

摘要:目的 探究中高风险分化型甲状腺癌(DTC)患者术后血清甲状腺球蛋白(Tg)水平对远期临床结局的预测价值。方法 回顾性分析 2011 年 1 月至 2019 年 6 月就诊于四川大学华西医院的 DTC 患者共 296 例,依据最后一次随访结果分为 3 组:A 组为存在结构性复发患者、B 组为生化反应不全患者、C 组为无病生存患者。3 组患者均接受甲状腺全切手术和碘 131(¹³¹I)放射治疗,并规律随访,中位随访时间为 45 个月(2~120 个月)。比较 3 组患者术后¹³¹I 治疗前刺激性 Tg(ps-Tg)和抑制性 Tg(ns-Tg)水平的差异;通过受试者工作特征(ROC)曲线确定 ps-Tg 和 ns-Tg 预测患者无病生存的最佳截断值;采用多因素 Logistic 回归分析疾病复发的危险因素。**结果** ps-Tg 及 ns-Tg 的中位数水平由高到低依次为 A 组、B 组、C 组($P<0.05$)。ps-Tg 和 ns-Tg 预测患者无病生存的最佳截断值分别为 5.21 ng/mL(AUC=0.956,95%CI:0.929~0.984)和 0.28 ng/mL(AUC=0.930,95%CI:0.901~0.959)。颈部淋巴结转移分期($OR=3.076,95\%CI:1.438\sim6.581, P<0.01$)、ps-Tg 水平升高($OR=1.55,95\%CI:1.362\sim1.765, P<0.001$)是患者出现生化反应不全或疾病结构性复发的危险因素。此外,血清 Tg 倍增时间<1 年的患者,更容易出现疾病结构性的复发。**结论** 淋巴结转移分期较高、术后 ps-Tg>5.21 ng/mL、ns-Tg>0.28 ng/mL、Tg 倍增时间<1 年的中高风险 DTC 患者疾病复发的可能性较大。

关键词:分化型甲状腺癌; 甲状腺球蛋白; 碘 131 放射治疗
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.02.010 **中图法分类号:**R736.1
文章编号:1673-4130(2022)02-0178-05 **文献标志码:**A

Correlation between the level of serum thyroglobulin after operation and the clinical outcome in patients with medium-high risk differentiated thyroid cancer*

LIU Qianhui, HE Yong, YIN Mengting, LI Guixing[△]

Department of Experimental Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China

Abstract: Objective To explore the value of serum thyroglobulin (Tg) level in predicting long-term clinical outcome in patients with medium-high risk differentiated thyroid cancer (DTC). **Methods** A total of 296 DTC patients admitted to West China Hospital, Sichuan University from January 2011 to June 2019 were retrospectively analyzed. Based on the results of the last follow-up, these patients were divided into three groups: patients having evidence of structural persistence/recurrence were taken as group A, patients having incomplete biochemical response were taken as group B, patients surviving with disease-free were taken as group C. All patients in the three groups received total thyroidectomy and iodine 131 (¹³¹I) radiotherapy, and were followed up regularly. The median follow-up time was 45 months (2—120 months). The differences between the levels of post-surgery preablative stimulated Tg (ps-Tg) and non-stimulated Tg (ns-Tg) levels among three groups were compared. Receiver operating characteristic (ROC) curves were drawn to find the optimal thresholds for ps-Tg and ns-Tg to predict patients' disease-free survival, and multivariate Logistic regression analysis was used to identify risk factors of disease persistence or recurrence. **Results** The median levels of ps-Tg and ns-Tg from high to low were group A, group B, group C ($P<0.05$). The optimal thresholds of ps-Tg and ns-Tg for predicting clinical outcome were 5.21 ng/mL (AUC=0.956,95%CI:0.929—0.984) and 0.28 ng/mL

* 基金项目:四川省科技计划项目(2020YFS0185)。
作者简介:刘茜辉,女,硕士研究生在读,主要从事疾病发生的生化机制及标志物研究。 [△] 通信作者, E-mail:liguixing27@163.com。
本文引用格式:刘茜辉,贺勇,银梦婷,等.中高风险分化型甲状腺癌患者术后血清甲状腺球蛋白水平与临床结局的相关性研究[J].国际检验医学杂志,2022,43(2):178-182.

(AUC=0.930, 95%CI: 0.901—0.959). Cervical lymph node metastasis (OR=3.076, 95%CI: 1.438—6.581, $P<0.01$) and serum ps-Tg level (OR=1.55, 95%CI: 1.362—1.765, $P<0.001$) were risk factors for incomplete biochemical response or structural disease recurrence. Besides, when the time of Tg level doubling was less than one year, patients were more prone to have disease structural recurrence. **Conclusion** The higher stage of lymph node metastasis, postoperative ps-Tg>5.21 ng/mL, ns-Tg<0.28 ng/mL, and the time of Tg doubling<1 year could predict the disease-free survival of patients with medium-high risk DTC.

Key words: differentiated thyroid cancer; thyroglobulin; iodine 131 radiotherapy treatment

甲状腺癌是最常见的内分泌恶性肿瘤,其中分化型甲状腺癌(DTC)的发病率最高,约占 90%。美国甲状腺协会(ATA)风险分层系统根据 DTC 患者就诊时肿瘤大小、转移情况、病理分型等,将其复发风险分为低风险(<5%)、中风险(5%~20%)、高风险(>20%)^[1-2],但越来越多的研究发现治疗后的动态风险评估对 DTC 患者的结局更有预测价值^[2-4]。血清甲状腺球蛋白(Tg)是 DTC 患者重要的随访指标^[5],当 Tg 水平持续升高时,通常认为有肿瘤复发或转移的可能。国内外关于术后 Tg 水平与 DTC 预后关系的研究多集中在 Tg 对于治疗疗效(治疗后 6~24 个月临床转归)的预测价值^[6-8],而关于术后 Tg 水平对疾病远期结局的预测价值的研究较少。为了避免残余甲状腺组织及促甲状腺激素(TSH)、抗甲状腺球蛋白抗体(TgAb)和抗甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)对 Tg 检测结果的影响,本研究纳入在本院行甲状腺全切术及碘 131(¹³¹I)治疗、激发状态下 TSH 大于检测上限(100 mIU/mL)、TgAb 和 TPOAb 均为阴性的 296 例中高风险 DTC 患者为研究对象,探究术后¹³¹I 治疗前刺激性 Tg(ps-Tg)、抑制性 Tg(ns-Tg)水平对疾病远期结局的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2011 年 1 月至 2019 年 6 月就诊于四川大学华西医院,接受了甲状腺全切术,并且术后行¹³¹I 治疗及 TSH 抑制治疗的中高风险 DTC 患者 296 例为研究对象,排除标准:(1)初诊临床信息不全者;(2)TgAb 或 TPOAb 阳性者;(3)复发风险分层为低危者;(4)未达到终点结局(疾病复发或死亡)但随访时间低于 1 年者;(5)缺少必要研究指标者;(6)术前存在远处转移者。其中,男 83 例,女 213 例;年龄 21~76 岁,平均(43.26±12.28)岁。296 例研究对象在手术及¹³¹I 治疗后规律随访,内容包括:性别、年龄、手术记录、¹³¹I 治疗时间及次数、病理资料、TNM 分期^[9]、复发风险分层^[2]、血清甲状腺功能指标、颈部彩超、胸部 CT、诊断性核素扫描(WBS)等,中位随访时间 45 个月(2~120 个月)。本研究得到四川大学华西医院生物医学伦理审查委员会批准。

1.2 仪器与试剂 血清 TSH、游离三碘甲腺原氨酸、游离甲状腺素、Tg、TgAb、TPOAb 检测均采用罗氏公司 cobas e601(2011 年 1 月至 2020 年 5 月)及

801 分析仪(2020 年 6 月至今)及相应的试剂盒(电化学发光法),检测范围分别为 0.005~100.000 μIU/mL、0.6~50.0 pmol/L、0.5~100.0 pmol/L、0.04~500.00 ng/mL、10~4 000 IU/mL、9~600 IU/mL, Tg 试剂盒于 2014 年 9 月更换,2014 年 9 月前检测范围为 0.1~500.0 ng/mL。

1.3 方法 每例患者在手术后和¹³¹I 治疗前,均检测 ps-Tg 水平,¹³¹I 治疗后 1~6 个月每个月检测 ns-Tg 水平,治疗后 2 年内每 6 个月检测 1 次 ns-Tg 水平,治疗 2 年后每年检测 1 次 ns-Tg 水平,每次 Tg 检测时同时检测 TgAb 及 TPOAb 水平。根据文献[2]及 KARAPANOU 等^[10]的研究,将患者最终的临床结局分为 3 组。A 组:存在结构性的复发,如细胞学/病理学检查阳性;超声显示可疑的淋巴结或甲状腺原区域的结节(血流信号丰富、囊性结构、不均质、类圆形及在随访期间长大);横断面影像检查高度怀疑疾病有转移灶。B 组:生化反应不全,即影像学上没有特异性改变,但 ns-Tg≥0.2 ng/mL。C 组:无病生存,即影像学上无异常发现,且 ns-Tg<0.2 ng/mL。Tg 倍增时间公式: $Tg-DT = (0.693 \times dt) / \ln(r1/r2)$ ^[11],其中 dt 为两次 Tg 测量的间隔时间, r1、r2 为两次 Tg 的测量值。

1.4 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件对数据进行分析,所有的连续变量使用 Kolmogorov-Smirnov(K-S)方法进行正态性检验,服从正态分布的变量使用 $\bar{x} \pm s$ 表示,不服从正态分布的变量使用 $M (Min \sim Max)$ 表示。采用单因素方差分析、 χ^2 检验和 Kruskal-Wallis 秩和检验分别比较 A、B、C 3 组患者的年龄、性别、¹³¹I 治疗的次数、TNM 分期的大小、颈部淋巴结转移情况、复发风险分层、第一次¹³¹I 治疗距离手术的时间、ps-Tg、ns-Tg 的水平差异;采用 Mann-Whitney U 秩和检验分析 A+B 组和 C 组(即疾病持续存在组和无病生存组)间 ps-Tg、ns-Tg 水平的差异;建立受试者工作特征(ROC)曲线,计算 ps-Tg 和 ns-Tg 预测患者无病生存的最佳截断值及相应的灵敏度、特异度、准确度、阳性预测值(PPV)和阴性预测值(NPV);采用多因素 Logistic 回归分析比较前述因素对临床结局的影响。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组一般资料比较 3 组患者¹³¹I 治疗次数、

TNM 分期、颈部淋巴结转移、复发风险分层比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。
异有统计学意义($P<0.05$);3 组性别、年龄比较,差

表 1 3 组一般资料比较

项目	A 组($n=26$)	B 组($n=55$)	C 组($n=215$)	P	$\chi^2/F/H$
性别[$n(\%)$]				0.132	4.052
男	5(19.23)	21(38.18)	57(26.51)		
女	21(80.77)	34(61.82)	158(73.49)		
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	43.77 $\pm$ 14.43	45.73 $\pm$ 13.01	47.46 $\pm$ 13.65	0.549	0.601
^{131}I 治疗次数[$n(\%)$]				<0.01	56.381
<2 次	10(38.46)	42(76.36)	199(92.56)		
≥ 2 次	16(61.54)	13(23.64)	16(7.44)		
TNM分期[$n(\%)$]				<0.01	19.765
T1	5(19.23)	16(29.09)	74(34.42)		
T2	3(11.54)	7(12.73)	12(5.58)		
T3	7(26.92)	19(34.55)	99(46.05)		
T4	11(42.31)	13(23.64)	30(13.95)		
颈部淋巴结转移[$n(\%)$]				<0.01	30.660
N0	4(15.38)	3(5.45)	43(20.00)		
N1a	4(15.38)	25(45.45)	117(54.42)		
N1b	18(69.23)	27(49.09)	55(25.58)		
复发风险分层[$n(\%)$]				<0.001	178.996
中危	11(42.31)	40(72.73)	175(81.40)		
高危	15(57.69)	15(27.27)	40(18.60)		

2.2 3 组血清 Tg 水平比较 3 组中位 ps-Tg 水平由高到低为 A 组、B 组、C 组($P<0.05$)。3 组 ^{131}I 治疗后首次 ns-Tg 中位水平由高到低为 A 组、B 组、C 组($P<0.05$)。见表 2。

表 2 3 组间 ps-Tg 和 ns-Tg 水平比较
[$M(\text{Min}\sim\text{Max})$, ng/mL]

组别	n	ps-Tg	ns-Tg
A 组	26	31.01(0.66~324.90)	2.32(0.10~50.96)
B 组	55	12.24(0.33~181.40) ^a	1.06(0.10~8.73) ^a
C 组	215	1.06(0.04~27.56) ^{ab}	0.07(0.04~7.50) ^{ab}

注:与 A 组比较,^a $P<0.05$;与 B 组比较,^b $P<0.05$ 。

2.3 多因素 Logistic 回归分析 将 A、B 两组合并为 I 组(疾病持续存在组),C 组为 II 组(无病生存组),多因素 Logistic 回归分析结果显示,颈部淋巴结转移($OR=3.076,95\%CI:1.438\sim6.581,P<0.01$)、血清 ps-Tg 水平($OR=1.55,95\%CI:1.362\sim1.765,P<0.001$)与患者无病生存密切相关。

2.4 ps-Tg、ns-Tg 水平对无病生存的预测作用 分别建立 ps-Tg、ns-Tg 的 ROC 曲线,ps-Tg 对预测无病生存的曲线下面积(AUC)为 0.956(95%CI:0.929~0.984),以 5.21 ng/mL 为最佳截断值预测无

病生存结局时,约登指数最大(0.831),对应的灵敏度和特异度分别为 90.10%和 93.00%,准确度为 92.23%(273/296),PPV 为 82.95%(73/88),NPV 为 96.15%(200/208);ns-Tg 的 AUC 为 0.930(95%CI:0.901~0.959),以 0.28 ng/mL 为最佳截断值时,约登指数最大(0.707),灵敏度和特异度分别为 88.90%和 81.90%,准确度为 83.78%,PPV 为 64.86%,NPV 为 95.14%。ps-Tg 的 AUC 大于 ns-Tg($Z=1.785,P<0.01$),ps-Tg 具有更好的诊断效能。见图 1。

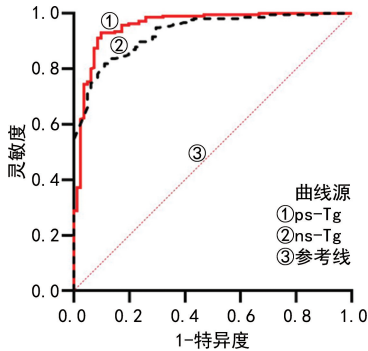
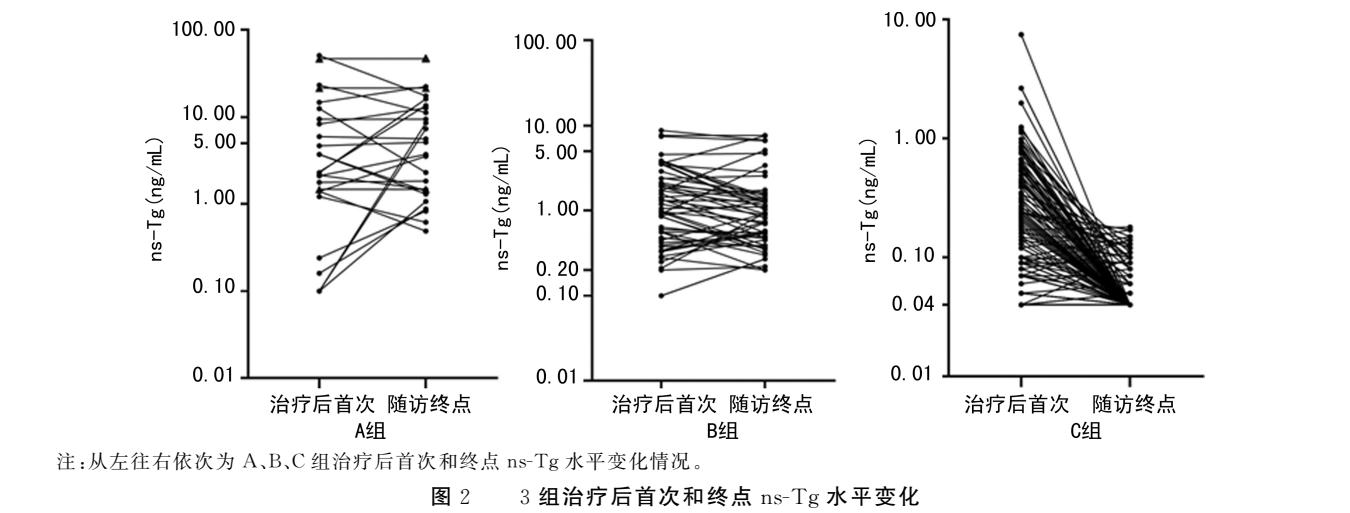


图 1 ps-Tg、ns-Tg 预测临床无病生存结局的 ROC 曲线

2.5 3 组治疗后首次与终点 ns-Tg 水平变化 以患者首次 ns-Tg 检测时间为起点,最后随访时间为终

点,观察血清 ns-Tg 水平的变化。A 组 11 例 (42.31%)ns-Tg 水平上升,有 3 例 ps-Tg 低于临界值 5.21 ng/mL(分别为 0.66、1.56、2.32 ng/mL),计算得出 Tg-DT 在 1~14 个月不等(1、2、2、4、7、9、10、10、11、12、14 个月),ps-Tg 低于临界值的 3 例患者 Tg-DT 均小于 1 年(分别为 1、2、9 个月);B 组 10 例

(18.18%)ns-Tg 水平缓慢上升,Tg-DT 在 13~40 个月不等(13、13、15、16、20、24、26、30、39、40 个月);C 组大多数患者治疗后 ns-Tg 持续下降,终点水平降至 0.1 ng/mL 以下甚至检测范围下限(0.04 ng/mL)。见图 2。



3 讨 论

对于 DTC 患者而言,甲状腺切除术及术后¹³¹I 治疗是主要的治疗手段^[12]。经治疗大多数患者预后良好,然而 10%~50% 的患者存在持续性的生化反应不全(血清中持续存在可检测到 Tg),且其中约有一半会发展为结构性的复发^[13],因此建议 DTC 患者治疗后进行长期随访,尤其是中高风险的 DTC 患者^[14]。近年来,研究发现,ATA 风险分层系统已不足以预测患者的远期结局,低风险组的患者仍有 14% 的可能性发展为生化反应不全或结构性的复发^[12]。因此,还需增加更有预测效力的指标辅助判断 DTC 患者的预后。

术后 Tg 水平与肿瘤组织的残留及疾病的复发密切相关,ps-Tg 是指未服用或停用 L-甲状腺素 4 (LT4)后 TSH 水平升高(>30 mIU/mL)状态下测定的血清 Tg 水平^[15];术后 ns-Tg 是指服用 LT4 将 TSH 水平抑制在正常底线或以下时的 Tg 水平。2015 年 ATA 指南推荐将术后 Tg 水平作为 DTC 疗效的评价指标^[2],但具体的临界值尚未确定,需在更多的临床实践中进行验证。本研究以 2011 年 1 月至 2019 年 6 月就诊于四川大学华西医院的 296 例中高风险 DTC 患者为研究对象,评估术后血清 Tg 水平与患者临床结局的相关性,发现当 ps-Tg 为 5.21 ng/mL、¹³¹I 治疗后首次 ns-Tg 为 0.28 ng/mL 时,对患者无病生存具有很好的预测价值,其中 ps-Tg 的 NPV 高达 96.15%,与 WEBB 等^[16]和 SZABINA 等^[17]的研究结果相似,说明 ps-Tg<5.21 ng/mL、¹³¹I 治疗后首次 ns-Tg<0.28 ng/mL 的中高风险 DTC 患者治疗效果良好,体内肿瘤组织残留极少,疾病持续或

复发的可能性低。多因素 Logistic 回归分析结果显示,颈部淋巴结转移,血清 ps-Tg 水平与患者无病生存密切相关,但血清 ns-Tg 水平与患者无病生存不相关,提示颈部淋巴结转移分期较低、ps-Tg<5.21 ng/mL 的中高风险 DTC 患者可适当减低随访频率,避免过度医疗。除了探究单个 Tg 水平的预后价值,本研究还观察了 Tg 水平的动态变化。A 组 11 例 Tg 水平上升的患者,Tg-DT 在 1~14 个月不等;而 B 组 10 例 Tg 水平上升的患者,Tg-DT 在 13~40 个月不等,说明 Tg-DT<1 年可能与疾病结构性的复发相关,这与 GIOVANELLA 等^[18]的研究结论相似。A 组 11 例 Tg 水平上升的患者中,有 3 例 ps-Tg 低于临界值 5.21 ng/mL(分别为 0.66、1.56、2.32 ng/mL),但其 Tg-DT 都小于 1 年(分别为 1、2、9 个月),说明即使 ps-Tg 提示体内肿瘤组织残余量极低,但 Tg 水平在短期内快速上升仍要警惕疾病复发。

为了排除 TgAb 及 TPOAb 对 Tg 检测的影响,本研究没有纳入 TgAb 及 TPOAb 阳性的患者。然而根据初步统计,有 20%~30% 的 DTC 患者抗体阳性,此时测定的 Tg 值不能反映疾病的真实状态。如何观察抗体阳性患者的甲状腺功能指标变化、探究抗体水平与疾病结局的关系是下一步亟待解决的问题。DTC 患者治疗后过度监测不仅会造成医疗资源的浪费,也会增加患者的经济负担。同时过度监测如频繁使用颈部彩超可能导致假阳性结果出现,进而引起患者的焦虑和痛苦;过度治疗会增加声带麻痹和甲状旁腺功能减退等并发症发生的风险。本研究发现,即使是中高风险的 DTC 患者,若淋巴结转移分期较早、ps-

Tg<5.21 ng/mL、ns-Tg<0.28 ng/mL、Tg-DT>1 年,其远期无病生存的可能性很高,可适当减少监测频率和强度,有助于减少患者的经济负担、焦虑情绪和并发症发生的风险。

参考文献

- [1] LIVIA L, GIORGIO G, COSIMO D, et al. Follow-up of differentiated thyroid cancer-what should (and what should not) be done[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14(9):538-551.
- [2] HAUGEN B R, ALEXANDER E K, BIBEL K C, 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.
- [3] TUTTLE R M, ALZAHIRANI A S. Risk stratification in differentiated thyroid cancer; from detection to final follow-up[J]. *J Clin Endocrinol Metabol*, 2019, 104(9):4087-4100.
- [4] CAMPENNI A, RUGGERI R M, SIRACUSA M, et al. Early preablation rhTSH-stimulated thyroglobulin predicts outcome of differentiated thyroid cancer (DTC) patients[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(8):2466-2475.
- [5] CAROL E, SARAH T, PETROS P. Serum thyroglobulin in the monitoring of differentiated thyroid cancer[J]. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*, 2016, 76(245):119-123.
- [6] 王源波, 贾茜, 鲁雪妮, 等. 中高危分化型甲状腺癌患者¹³¹I 碘治疗前刺激性甲状腺球蛋白与治疗后临床转归的相关性[J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2019, 40(3):437-441.
- [7] 侯敏, 赵腾, 杨雪, 等. 治疗前刺激性甲状腺球蛋白>10 ng/mL 的非远处转移性分化型甲状腺癌¹³¹I 治疗后的临床转归[J]. *中国医学科学院学报*, 2016, 38(1):83-87.
- [8] FERNANDA V, MICHAEL T R. Clinical assessment and risk stratification in differentiated thyroid cancer[J]. *Endocrinol Metabol Clin North Am*, 2019, 48(1):99-108.
- [9] PERRIER N D, BRIERLEY J D, TUTTLE R M. Differentiated and anaplastic thyroid carcinoma; major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(1):56-63.
- [10] KARAPANOU O, TZANELA M, RONDOGIANNI P, et al. Long-term outcome of differentiated thyroid cancer in children and young adults; risk stratification by ATA criteria and assessment of pre-ablation stimulated thyroglobulin as predictors of disease persistence[J]. *Endocrine*, 2020, 70(3):566-74.
- [11] JEAN-MICHEL B, FRANCOIS T, CHRISTINE A, et al. Kinetics of serum tumor marker concentrations and usefulness in clinical monitoring[J]. *Clin Chem*, 1999, 45(10):1695-1707.
- [12] MICHAEL T R, SUKHJEET A, ANCA M A, et al. Controversies, consensus, and collaboration in the use of ¹³¹I 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.
- [13] BRASSARD M, BORGET I, EDET-SANSON A, et al. Long-term follow-up of patients with papillary and follicular thyroid cancer; a prospective study on 715 patients[J]. *J Clin Endocrinol Metabol*, 2011, 96(5):1352-1359.
- [14] ALFREDO C, DANIELE B, MARCO G, et al. Personalized management of differentiated thyroid cancer in real life; practical guidance from a multidisciplinary panel of experts[J]. *Endocrine*, 2020, 70(7):280-291.
- [15] 林岩松, 李娇. 2015 年美国甲状腺学会《成人甲状腺结节与分化型甲状腺癌诊治指南》解读: 分化型甲状腺癌¹³¹I 治疗新进展[J]. *中国癌症杂志*, 2016, 26(1):1-12.
- [16] WEBB R C, HOWARD R S, 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 3 947 patients[J]. *J Clin Endocrinol Metabol*, 2012, 97(8):2754-2763.
- [17] SZABINA S, LASZLO B, BEATA B, et al. The prognostic role of postablative non-stimulated thyroglobulin in differentiated thyroid cancer[J]. *Cancers*, 2021, 13(2):310-320.
- [18] GIOVANELLA L, TRIMBOLI P, VERBURG F A, et al. Thyroglobulin levels and thyroglobulin doubling time independently predict a positive 18 F-FDG PET/CT scan in patients with biochemical recurrence of differentiated thyroid carcinoma[J]. *Europ J Nucl Med Mol Imag*, 2013, 40(6):874-880.

(收稿日期:2021-09-12 修回日期:2021-11-20)