

# 高危分化型甲状腺癌手术及<sup>131</sup>I 治疗后疗效分类及影响因素分析

周倩 王瑞华 刘保平 韩星敏

郑州大学第一附属医院核医学科、河南省分子影像医学重点实验室 450052

通信作者:王瑞华, Email: wangruihua2004@126.com

**【摘要】 目的** 探讨高危分化型甲状腺癌(DTC)患者手术及<sup>131</sup>I 治疗后疗效分类,并分析影响治疗疗效的相关因素。**方法** 回顾性分析 2015 年 1 月到 2018 年 1 月就诊于郑州大学第一附属医院的 256 例高危 DTC 患者[男 70 例,女 186 例;年龄(47.6±12.9)岁]。依据 2015 年美国甲状腺协会(ATA)指南以及患者术后半年刺激状态下所测数据将患者分为最佳治疗反应(ER)组、疗效不确定(IDR)组、血清学反应欠佳(BIR)组和影像学反应欠佳(SIR)组,BIR 和 SIR 进一步合并为不完全反应(IR)组。采用 $\chi^2$  检验、Fisher 确切概率法和 Kruskal-Wallis 秩和检验比较 4 个疗效组各临床参数的差异;采用受试者工作特征(ROC)曲线评估<sup>131</sup>I 治疗前刺激性甲状腺球蛋白(psTg)、肿瘤最大径对 ER、IR 的预测价值。采用多因素 logistics 回归分析患者 ER、IR 的独立影响因素。对有 B-Raf 原癌基因丝/苏氨酸蛋白激酶(BRAF)<sup>V006E</sup> 突变检测结果的亚组单独行疗效的 $\chi^2$  检验。**结果** ER、IDR、BIR 和 SIR 组的患者比例分别为 48.05% (123/256)、20.31% (52/256)、19.53% (50/256)、12.11% (31/256)。4 个疗效组患者的性别( $\chi^2 = 11.495, P = 0.008$ )、肿瘤最大径( $H = 21.368, P < 0.001$ )、N 分期( $\chi^2 = 42.012, P < 0.001$ )、远处转移( $P < 0.001$ )、psTg 水平( $H = 142.829, P < 0.001$ ) 差异有统计学意义。通过 ROC 曲线获得的预测 ER 和 IR 的 psTg 界值为 5.38  $\mu\text{g/L}$  和 15.85  $\mu\text{g/L}$ , 灵敏度分别为 84.2% (112/133) 和 88.9% (72/81), 特异性分别为 79.7% (98/123) 和 91.4% (160/175); 预测 ER 和 IR 的肿瘤最大径的界值为 1.45 cm 和 1.95 cm, 灵敏度分别为 66.2% (88/133) 和 53.1% (43/81), 特异性分别为 63.4% (78/123) 和 74.3% (130/175)。女性[比值比(OR) = 2.305, 95% CI: 1.041 ~ 5.104]、N0 期(OR = 2.365, 95% CI: 1.104 ~ 5.066)、psTg < 5.38  $\mu\text{g/L}$  (OR = 17.271, 95% CI: 8.561 ~ 34.841)、肿瘤最大径 < 1.5 cm (OR = 2.194, 95% CI: 1.092 ~ 4.409) 是 ER 的独立影响因素; psTg  $\geq$  15.85  $\mu\text{g/L}$  (OR = 81.544, 95% CI: 30.561 ~ 217.577)、N1b 期(OR = 3.617, 95% CI: 1.276 ~ 10.253)、肿瘤最大径 > 4.0 cm (OR = 47.060, 95% CI: 2.449 ~ 904.360) 是 IR 的独立预测因素。SIR 组中远处转移亚组的 BRAF<sup>V006E</sup> 突变率显著低于其余 3 组疗效组( $\chi^2$  值: 20.852 ~ 40.905, 均  $P < 0.008$ )。**结论** 高危 DTC 患者初始治疗半年后, 48.05% 的患者可以达到 ER 而重新归为低危。女性、N0 分期、psTg < 5.38  $\mu\text{g/L}$ 、肿瘤最大径 < 1.5 cm 的患者初始治疗后的疗效较好; N1b 分期、psTg  $\geq$  15.85  $\mu\text{g/L}$ 、肿瘤最大径 > 4.0 cm 的患者初始治疗后疗效较差。

**【关键词】** 甲状腺肿瘤; 放射疗法; 碘放射性同位素; 治疗结果; 甲状腺球蛋白; 预测

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20200812-00310

## Classification of therapeutic effect and influencing factors in patients with high-risk differentiated thyroid carcinoma after surgery and <sup>131</sup>I treatment

Zhou Qian, Wang Ruihua, Liu Baoping, Han Xingmin

Department of Nuclear Medicine, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Henan Provincial Key Medical Laboratory of Molecular Imaging, Zhengzhou 450052, China

Corresponding author: Wang Ruihua, Email: wangruihua2004@126.com

**【Abstract】 Objective** To explore the classification of the therapeutic effect of patients with high-risk differentiated thyroid carcinoma (DTC) after surgery and <sup>131</sup>I treatment, and to analyze the relevant factors that affect the therapeutic effect. **Methods** From January 2015 to January 2018, 256 high-risk DTC patients (70 males, 186 females; age (47.6±12.9) years) in the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University were retrospectively analyzed. According to the 2015 American Thyroid Association (ATA) guidelines for therapeutic effect classification standards and the data measured during 6 months postoperative stimulation state, patients were divided into excellent response (ER) group, indeterminate response (IDR) group, biochemical incomplete response (BIR) group and structurally incomplete response (SIR) group, and the latter two groups were further combined into incomplete response (IR) group.  $\chi^2$  test, Fisher exact test and Kruskal-Wallis rank sum test were used to compare the clinical characteristics among the four groups. The

receiver operating characteristic (ROC) curve of the relationship with ER and IR was established. Multivariate logistic regression was used to analyze the independent influencing factors of ER and IR. The subgroups with B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase (BRAF)<sup>V006E</sup> results were individually tested with  $\chi^2$  test of therapeutic efficacy. **Results** There were 48.05% (123/256), 20.31% (52/256), 19.53% (50/256) and 12.11% (31/256) of DTC patients in ER, IDR, BIR and SIR groups respectively. The differences in gender ( $\chi^2 = 11.495$ ,  $P = 0.008$ ), tumor size ( $H = 21.368$ ,  $P < 0.001$ ), N stage ( $\chi^2 = 42.012$ ,  $P < 0.001$ ), distant metastasis ( $P < 0.001$ ) and pre-ablation stimulated thyroglobulin (psTg) level ( $H = 142.829$ ,  $P < 0.001$ ) were statistically significant among the 4 groups. The cut-off values of psTg for predicting ER and IR were 5.38  $\mu\text{g/L}$  and 15.85  $\mu\text{g/L}$  with the sensitivities of 84.2% (112/133) and 88.9% (72/81), with the specificities of 79.7% (98/123) and 91.4% (160/175) respectively. The cut-off values of tumor size for predicting ER and IR were 1.45 cm and 1.95 cm with the sensitivities of 66.2% (88/133) and 53.1% (43/81), with the specificities of 63.4% (78/123) and 74.3% (130/175) respectively. Multivariate regression analysis showed that female (odds ratio (OR) = 2.305, 95% CI: 1.041–5.104), N0 stage (OR = 2.365, 95% CI: 1.104–5.066), psTg < 5.38  $\mu\text{g/L}$  (OR = 17.271, 95% CI: 8.561–34.841) and tumor size < 1.5 cm (OR = 2.194, 95% CI: 1.092–4.409) were independent predictors of ER; psTg  $\geq$  15.85  $\mu\text{g/L}$  (OR = 81.544, 95% CI: 30.561–217.577), N1b stage (OR = 3.617, 95% CI: 1.276–10.253) and tumor size > 4.0 cm (OR = 47.060, 95% CI: 2.449–904.360) were independent predictors of IR. The BRAF<sup>V006E</sup> mutation rate of patients in the distant metastasis subgroup of the SIR group was significantly lower than that in ER, IDR, and BIR groups ( $\chi^2$  values: 20.852–40.905, all  $P < 0.008$ ). **Conclusions** About 48.05% of high-risk patients can achieve ER half a year after the initial treatment and be classified as low-risk again. Female, patients with N0 stage, psTg < 5.38  $\mu\text{g/L}$  and tumor size < 1.5 cm have better therapeutic effect after initial treatment; patients with N1b stage, psTg  $\geq$  15.85  $\mu\text{g/L}$  and tumor size > 4.0 cm have poor therapeutic effect after initial treatment.

**【Key words】** Thyroid neoplasms; Radiotherapy; Iodine radioisotopes; Treatment outcome; Thyroglobulin; Forecasting

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200812-00310

近年来研究发现,经过手术及<sup>131</sup>I治疗,同一危险度分层的分化型甲状腺癌(differentiated thyroid carcinoma, DTC)患者对治疗反应的差异很大,尤其是初始危险度分层为高风险的患者,经过初始治疗后最佳治疗反应(excellent response, ER)的患者甚至可以重新归类为低风险患者<sup>[1-3]</sup>。了解影响疗效的临床病理特征将有助于临床工作者在初始治疗时预测高危DTC患者的治疗效果,甚至可在初始治疗时适当改变治疗策略以得到更好的疗效。然而,国内外大多研究侧重于验证疗效反应重分类系统的实用性及对持续性或复发风险的预测价值,对于患者达到不同疗效的影响因素却鲜有报道。本研究结合2015年美国甲状腺协会(American Thyroid Association, ATA)复发危险度分层和疗效重分类系统,探讨高危DTC患者初始治疗后可能达到的不同疗效及其影响因素,为高危DTC患者早期评估和个性化治疗与随访提供依据。

## 资料与方法

1.研究对象。本研究为回顾性研究,符合《赫尔辛基宣言》的原则,患者均签署知情同意书。选取2015年1月至2018年1月就诊于郑州大学第一附属医院的289例高危DTC患者,除外甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody, TgAb)阳性(>115 kU/L)患者33例,共有256例患者纳入本研究,其中男70例,

女186例,年龄14~71(47.6 $\pm$ 12.9)岁。纳入标准:(1)经病理确诊为DTC,行甲状腺全切或次全切及选择性颈部淋巴结清扫术;(2)术后首次行<sup>131</sup>I治疗;(3)TgAb阴性( $\leq$ 115 kU/L);(4)随访时间大于6个月,病历资料完整;(5)符合2015年ATA指南高度危险分层标准。排除标准:(1)原发灶为高侵袭性病理亚型(包括高细胞型、岛状细胞型、低分化型、弥漫硬化型、间变型或髓样癌);(2)肿瘤镜下侵犯甲状腺周围软组织;(3)失访或病历资料不完整。2015年ATA指南高度危险分层标准(符合以下任意一条标准即可)<sup>[1]</sup>:(1)肿瘤明显甲状腺外侵犯(肉眼腺外侵犯);(2)不完全肿瘤切除;(3)远处转移或术后甲状腺球蛋白(thyroglobulin, Tg)提示有远处转移;(4)病理N1并淋巴结转移最大长径 $\geq$ 3 cm;(5)具有广泛血管侵犯的甲状腺滤泡癌。多灶性指甲状腺单侧腺叶癌肿病灶 $\geq$ 2个。N分期按照按美国癌症联合委员会(American Joint Commission for Cancer, AJCC)第7版标准<sup>[4]</sup>划分。

2.研究方法。患者甲状腺切除术后,在促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)刺激状态下(TSH>30 mU/L),行<sup>131</sup>I治疗(剂量为4.4~7.4 MBq),测量<sup>131</sup>I治疗前刺激性Tg(pre-ablation stimulated Tg, psTg)浓度、TgAb浓度。上述血清学指标均采用化学发光免疫分析法测定(德国Roche公司Cobase601型)。

Tg 正常值范围为 3.5~77.0  $\mu\text{g/L}$ , 检测范围为 0.04~500.00  $\mu\text{g/L}$ , 超出检测范围以 500.00  $\mu\text{g/L}$  计算; TgAb 正常值范围为 0~115 kU/L, 检测范围为 10~4 000 kU/L。<sup>131</sup>I 治疗后规律服用左甲状腺素 (*L*-thyroxine, *L*-T<sub>4</sub>) 进行 TSH 抑制治疗, 5 个月后停用 *L*-T<sub>4</sub>, 3~4 周后在 TSH>30 mU/L 时测量血清刺激性 Tg (stimulated Tg, sTg) 和 TgAb 浓度、行颈部超声检查和诊断性放射性碘全身显像 (radioiodine <sup>131</sup>I diagnostic whole body scan, <sup>131</sup>I-Dx-WBS) 及 SPECT/CT 断层融合显像; 如果出现结构性病变, 可行病理检查, 或者进行额外的诊断显像检查 (CT 或 PET/CT), 以确认局部复发或远处转移。

3. 疗效评价及分组。依据 2015 年 ATA 指南疗效重分类的标准<sup>[1]</sup>、根据患者<sup>131</sup>I 治疗后半年 TSH>30 mU/L 时所测数据将患者分为 ER 组 (<sup>131</sup>I-Dx-WBS 显像阴性及 sTg<1  $\mu\text{g/L}$ ); 疗效不确定 (indeterminate response, IDR) 组 (<sup>131</sup>I-Dx-WBS 显像甲状腺床有微弱摄取或 sTg<10  $\mu\text{g/L}$ ); 血清学反应欠佳 (biochemical incomplete response, BIR) 组 (<sup>131</sup>I-Dx-WBS 显像阴性及 TSH 刺激下的 Tg>10  $\mu\text{g/L}$ ); 影像学反应欠佳 (structurally incomplete response, SIR) 组 (任何 Tg 或 TgAb 水平有结构或功能的病灶)。后两者合并为不完全反应 (incomplete response, IR) 组。

4. 统计学处理。采用 IBM SPSS 22.0 软件进行数据分析, 符合正态分布的计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示, 不符合正态分布的计量资料以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示; 定性资料以频数 (百分比) 表示。采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法比较 4 个疗效组间性别、肿瘤多灶性、双侧性、N 分期、远处转移的差异; 采用 Kruskal-Wallis 秩和检验比较年龄、肿瘤最大径、psTg 水平; 采用单因素方差分析比较<sup>131</sup>I 治疗剂量的差异。对有统计学意义的连续型变量与 ER、IR 的关系进行受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析; 采用多因素 logistics 回归分析 ER 与 IR 的独立影响因素。不同疗效组 B-Raf 原癌基因丝/苏氨酸蛋白激酶 (B-Raf proto-oncogene serine/threonine kinase, BRAF)<sup>V600E</sup> 突变结果的比较采用  $\chi^2$  检验。 $P<0.05$  为差异有统计学意义, BRAF<sup>V600E</sup> 突变率两组间两两比较以  $P<0.008$  为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 一般资料比较。256 例高危 DTC 患者中, 226 例甲状腺肉眼腺外侵犯, 2 例远处转移, 4 例临床 N1 期且淋巴结最大径  $\geq 3$  cm, 14 例甲状腺肉眼腺外侵

犯伴远处转移, 10 例甲状腺肉眼腺外侵犯伴淋巴结最大径  $\geq 3$  cm。全部患者中 ER 组、IDR 组、BIR 组、SIR 组分别占 48.05% (123/256)、20.31% (52/256)、19.53% (50/256)、12.11% (31/256)。由于<sup>131</sup>I-Dx-WBS 有微弱碘摄取诊断为 IDR 的患者有 7 例, 由可检测到刺激性 Tg<10  $\mu\text{g/L}$  而诊断为 IDR 的患者有 45 例。SIR 患者中有 16 例肺转移患者, 15 例淋巴结转移患者; 其中有 6 例淋巴结转移患者经超声引导下穿刺病理确诊, 其余 9 例淋巴结转移患者和 14 例肺转移患者经<sup>131</sup>I-Dx-WBS 及 SPECT/CT 断层融合显像确诊, 另有 2 例肺转移患者经 PET/CT 检查确诊。ER 组与 BIR 组患者均由 sTg 水平所确诊; 其中 psTg<1  $\mu\text{g/L}$  的患者中有 88.00% (44/50) 达到 ER, ER 组中有 91.06% (112/123) 患者的 psTg<10  $\mu\text{g/L}$ 。4 个疗效组患者年龄、肿瘤多灶性、肿瘤双侧性、<sup>131</sup>I 治疗剂量差异均无统计学意义 ( $\chi^2 = 0.178, 2.839, H = 5.651, F = 3.661$ , 均  $P>0.05$ ); 而性别 ( $\chi^2 = 11.495, P = 0.008$ )、肿瘤最大径 ( $H = 21.368, P < 0.001$ )、N 分期 ( $\chi^2 = 42.012, P < 0.001$ )、远处转移 ( $P < 0.001$ )、psTg 水平 ( $H = 142.829, P < 0.001$ ) 差异有统计学意义 (表 1)。

2. ROC 曲线分析 (图 1)。预测高危患者 ER 和 IR 的 psTg 的界值分别为 5.38  $\mu\text{g/L}$  和 15.85  $\mu\text{g/L}$ , 曲线下面积分别为 0.876 (95% CI: 0.832~0.919) 和 0.924 (95% CI: 0.883~0.925), 对应的灵敏度分别为 84.2% (112/133) 和 88.9% (72/81), 特异性分别为 79.7% (98/123) 和 91.4% (160/175)。预测高危患者 ER 和 IR 的肿瘤最大径的界值分别为 1.45 cm 和 1.95 cm, 曲线下面积分别为 0.658 (95% CI: 0.589~0.727) 和 0.654 (95% CI: 0.579~0.703), 对应的灵敏度分别为 66.2% (88/133) 和 53.1% (43/81), 特异性分别为 63.4% (78/123) 和 74.3% (130/175)。

3. 多因素分析结果。女性 [ 比值比 (odds ratio, OR) = 2.305, 95% CI: 1.041~5.104 ], N0 期 (OR = 2.365, 95% CI: 1.104~5.066)、psTg<5.38  $\mu\text{g/L}$  (OR = 17.271, 95% CI: 8.561~34.841)、肿瘤最大径<1.5 cm (OR = 2.194, 95% CI: 1.092~4.409) 是 ER 的独立影响因素。N1b 分期 (OR = 3.617, 95% CI: 1.276~10.253)、psTg  $\geq 15.85$   $\mu\text{g/L}$  (OR = 81.544, 95% CI: 30.561~217.577)、肿瘤最大径>4.0 cm (OR = 47.060, 95% CI: 2.449~904.360) 是 IR 的独立预测因素。

4. BRAF<sup>V600E</sup> 突变与疗效的关系。共有 181 例患者接受了 BRAF<sup>V600E</sup> 基因检测, 其中 BRAF<sup>V600E</sup> 突变型 147 例, 野生型 34 例。ER、IDR、BIR 和 SIR 组 BRAF<sup>V600E</sup> 突变率分别为 88.17% (82/93)、85.29%

表 1 4 个疗效组高危分化型甲状腺癌患者一般临床资料的比较

组别	例数	性别(例)		年龄 [岁;M( $P_{25}$ , $P_{75}$ )]	肿瘤最大径 [cm;M( $P_{25}$ , $P_{75}$ )]	肿瘤多灶性(例)	
		男	女			单灶	多灶
ER 组	123	22	101	51.0(42.0,56.5)	0.8(1.1,1.7)	99	24
IDR 组	52	17	35	51.0(43.0,56.0)	0.8(1.5,2.0)	36	16
BIR 组	50	18	32	50.0(39.3,56.0)	1.0(1.5,2.5)	37	13
SIR 组	31	13	18	46.0(26.0,52.0)	1.5(2.2,3.0)	23	8
检验值		11.459		5.651 <sup>a</sup>	21.368 <sup>a</sup>	2.839	
P 值		0.008		0.130	<0.001	0.419	

组别	例数	肿瘤双侧性(例)		N 分期(例)			远处转移(例)		psTg [ $\mu\text{g/L}$ ;M( $P_{25}$ , $P_{75}$ )]	<sup>131</sup> I 治疗剂量 (MBq; $\bar{x}\pm s$ )
		单侧	多侧	N0	N1a	N1b	有	无		
ER 组	123	75	48	62	20	41	0	0	1.7(0.6,4.6)	5.04 $\pm$ 0.60
IDR 组	52	31	21	18	7	27	0	0	7.2(3.1,13.5)	5.18 $\pm$ 0.50
BIR 组	50	29	21	9	2	39	0	0	25.9(18.5,45.3)	5.22 $\pm$ 0.60
SIR 组	31	18	13	4	2	25	16	15	167.5(47.1,442.2)	5.27 $\pm$ 0.50
检验值		0.178		42.012			-		142.829 <sup>a</sup>	3.661 <sup>b</sup>
P 值		0.980		<0.001			<0.001		<0.001	0.301

注:<sup>a</sup>为  $H$  值,<sup>b</sup>为  $F$  值,余为  $\chi^2$  值,“-”为 Fisher 确切概率法,仅有  $P$  值;BIR 为血清学反应欠佳,ER 为最佳治疗反应,IDR 为疗效不确定,psTg 为 <sup>131</sup>I 治疗前刺激性甲状腺球蛋白;SIR 为影像学反应欠佳;N 分期按美国癌症联合委员会(AJCC)第 7 版标准<sup>[1]</sup>划分

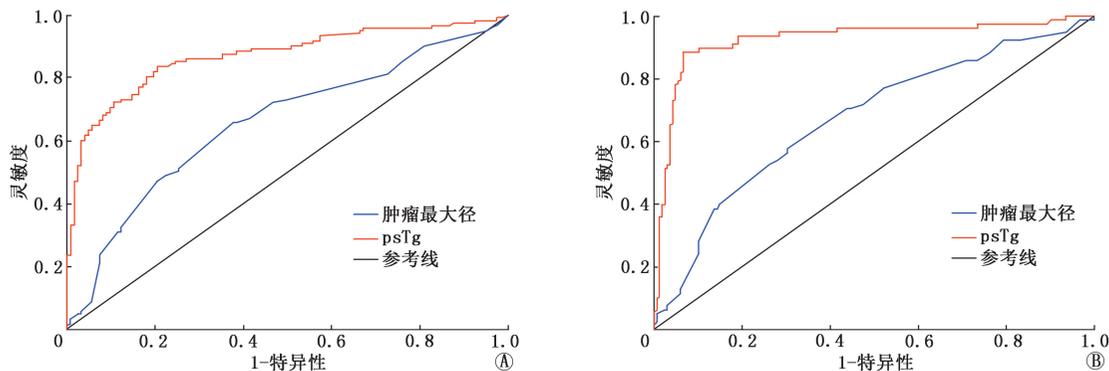


图 1 <sup>131</sup>I 治疗前刺激性甲状腺球蛋白(psTg)、肿瘤最大径预测 256 例高危分化型甲状腺癌(DTC)患者最佳治疗反应(ER; A)和不完全反应(IR; B)的受试者工作特征(ROC)曲线

(29/34)、82.35%(28/34)和 8/20,差异有统计学意义( $\chi^2=25.619, P<0.001$ ),其中 SIR 组 BRAF<sup>V600E</sup> 突变率显著低于其余 3 组( $\chi^2$  值:10.165~23.662,均  $P<0.008$ ),而其余 3 组组间两两比较差异均无统计学意义( $\chi^2$  值:0.025~0.842,均  $P>0.008$ )。将 SIR 组进一步分为远处转移亚组和淋巴结转移亚组,远处转移亚组的 BRAF<sup>V600E</sup> 突变率(1/12)显著低于 ER、IDR 和 BIR 组( $\chi^2$  值:20.852~40.905,均  $P<0.008$ ),而淋巴结转移亚组突变率(7/8)与这 3 组间差异均无统计学意义( $\chi^2$  值:0.003~0.124,均  $P>0.008$ )。

## 讨 论

高危 DTC 患者复发风险较高,但经过手术及<sup>131</sup>I 治疗后总体疾病特异性死亡率与无瘤生存期有明显的改善<sup>[1]</sup>。本研究发现,具有不同临床病理特征的高危 DTC 患者经过初始治疗后,ER、IDR、BIR、SIR

这 4 种疗效均有分布,疗效有较大差异,对可能达到不同疗效的患者采用相同的<sup>131</sup>I 治疗方案和 TSH 抑制程度显然是不合理的,提示迫切需要寻找高危 DTC 患者治疗疗效的影响因素,以便对患者进行精确分类,进而优化个性化治疗和随访方案。

本研究中 48.05%(123/256)的患者达到 ER,而仅有 12.11%(31/256)的患者达到 SIR,总体疗效相对较好。达到 SIR 的患者比例类似于 Lee 等<sup>[5]</sup>的研究(为 7.7%),而低于 Pitoia 等<sup>[3]</sup>和 van Velsen 等<sup>[6]</sup>的研究(分别为 48%和 51%),这一差异可能是由于纳入患者不同,后 2 个研究纳入的高危患者分别有 33%和 58%都是远处转移患者,这些患者初始治疗后多为 SIR;相反,本研究中 ER 的比例高于 Pitoia 等<sup>[3]</sup>和 van Velsen 等<sup>[6]</sup>的研究(分别为 31%和 29%),本研究中这部分达到 ER 的患者中有 91.06%(112/123) psTg<10  $\mu\text{g/L}$ 。近年来研究表明,psTg

虽然受到残留甲状腺组织(简称残甲)等因素的影响,但是其水平高低及动态变化与疾病的缓解、持续及复发密切相关;无 TgAb 干扰的低水平 psTg 表明术后残甲较少、预示着较低的复发率及较好的预后<sup>[7-8]</sup>。Tian 等<sup>[9]</sup>对 69 例 psTg<1 μg/L 的高危 DTC 患者进行研究,结果发现 97% 的患者在 9~12 个月随访中获得 ER,本研究得出相似的结论,即 psTg<5.35 μg/L 的患者中 88% (44/50) 可以达到 ER。相反高水平的 psTg 值往往存在术后残余或者隐匿性病灶、预示疗效较差<sup>[10]</sup>。Hall 等<sup>[11]</sup>对 278 例 DTC 患者的研究表明,psTg>20 μg/L 的患者复发风险较高,本研究得出预测 IR 的界值为 15.85 μg/L,与上述研究较为接近,提示即使是高危患者,如果 psTg 值较低,也往往预示着较好的疗效,对于这部分患者可以在治疗初期适当减少<sup>131</sup>I 治疗的剂量,以减少<sup>131</sup>I 治疗对患者的不良反应和不必要的心理、经济负担。

本研究表明 N1b 期患者比 N0、N1a 期患者疗效较差。非 N1b 期患者 ER 率(66.13%, 82/124) 高于 N1b 期患者 ER 率(31.06%, 41/132), 而 IR 率(13.71%, 17/124) 则低于 N1b 期患者(48.48%, 64/132)。多因素回归分析结果表明,N1b 期是预测 IR 的独立危险因素,而 N0 是 ER 的独立预测因素。既往研究同样表明,N1b 分期会增加 DTC 患者的复发及死亡风险,Liu 等<sup>[12]</sup>对 538 例淋巴结转移患者的分析发现,N1b 期患者比 N1a 期患者 psTg 水平高、达到 ER 所需时间较长、转移淋巴结个数较多,进一步回归分析显示 N1b 是非 ER (IDR、BIR、SIR) 独立的预测因素。因此,对于 N1b 期患者应适当增加<sup>131</sup>I 治疗的剂量和 TSH 抑制程度以降低患者复发风险。

既往研究表明 DTC 患者中肿瘤大小是预测消融失败、局部转移和远处转移的独立因素,肿瘤大小界值为 2 cm 时具有重要的预后价值<sup>[13-14]</sup>。然而,在本研究中,肿瘤最大径<1.5 cm 可以独立预测 ER,但在预测 IR 时,肿瘤最大径>4 cm 是其独立危险因素,2 cm 的界值却无预测价值。这些结果表明,当肿瘤最大径较小(≤4 cm)时,高危患者的治疗疗效与生化指标(如 psTg)和侵略性生物学行为(如 N1b 分期)可能比肿瘤最大径更重要。类似的研究表明,在 T4 期(TNM 分期第 8 版<sup>[15]</sup>) DTC 患者中,肿瘤最大径≤2 cm 和 2~4 cm 组之间差异无统计学意义,而以 4 cm 为界值时,即使排除了其他协变量(年龄、侵袭性特征),肿瘤最大径也可以独立预测患者的死亡风险<sup>[16]</sup>。Tam 等<sup>[17]</sup>研究表明在 T1~T3 期(TNM 分期第 7 版<sup>[4]</sup>)患者中,肿瘤大小>4 cm 是复发的独立

预测因子。

BRAF<sup>V600E</sup> 基因突变与 DTC 的预后一直是个争议的话题,部分研究表明其可作为甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)患者复发风险的独立预测指标<sup>[18-19]</sup>。然而,其他研究表明,由于 BRAF<sup>V600E</sup> 突变与淋巴结转移或甲状腺外侵犯等其他侵袭性特征联系紧密,无法确定其对复发风险的独立贡献<sup>[1]</sup>;此外,Trybek 等<sup>[20]</sup>对 568 例有 BRAF<sup>V600E</sup> 基因检测结果的患者进行研究,结果表明虽然 BRAF<sup>V600E</sup> 突变和晚期风险分层之间有关,但没有观察到对治疗或最终结果的显著差异。在本研究中,只观察到了 SIR 组与其他疗效组的差异,并且这种差异是由于远处转移的患者突变率低造成的,这一结论与贾祯等<sup>[21]</sup>的研究类似,即在高危 DTC 患者中肺转移组的突变率低于淋巴结转移组。除此之外,本研究 BRAF<sup>V600E</sup> 野生型患者例数较少,尚不足以说明 BRAF<sup>V600E</sup> 突变对疗效的影响,未来仍需增加 BRAF<sup>V600E</sup> 野生型患者进一步研究。

综上所述,女性、N0 期、肿瘤最大径<1.5 cm、psTg<5.38 μg/L 的高危 DTC 患者疗效较好;N1b 期、肿瘤最大径>4 cm、psTg≥15.85 μg/L 的高危 DTC 患者疗效较差。本研究结果提示在治疗早期依据这些因素对高危 DTC 患者进一步精准分类,以便个性化地对患者进行临床治疗和调整监测强度,这对于优化治疗、改善预后、减轻患者负担至关重要。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] 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. DOI:10.1089/thy.2010.0178.
- [3] 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. DOI:10.1089/thy.2013.0011.
- [4] Edge SB, Compton CC, Fritz AG, et al. *AJCC Cancer Staging Manual* [M]. 7th ed. New York: Springer, 2010.
- [5] Lee SG, Lee WK, Lee HS, et al. Practical performance of the 2015 American Thyroid Association guidelines for predicting tumor

- recurrence in patients with papillary thyroid cancer in South Korea [J]. *Thyroid*, 2017, 27(2): 174-181. DOI:10.1089/thy.2016.0252.
- [6] van Velsen E, Stegenga MT, van Kemenade FJ, et al. Evaluating the 2015 American Thyroid Association risk stratification system in high-risk papillary and follicular thyroid cancer patients [J]. *Thyroid*, 2019, 29(8): 1073-1079. DOI:10.1089/thy.2019.0053.
- [7] 林岩松. 有关分化型甲状腺癌核医学相关诊治的指南更新 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2018, 38(3): 172-177. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.03.006.
- Lin YS. Updates regarding nuclear medicine in guidelines for differentiated thyroid carcinoma management [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 38(3): 172-177. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.03.006.
- [8] 刘丽娜, 张歆玥, 刘斌, 等. 首次  $^{131}\text{I}$  治疗前刺激性 Tg 对儿童及青少年分化型甲状腺癌疗效的预测价值 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2020, 40(6): 324-328. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200219-00054.
- Liu LN, Zhang XY, Liu B, et al. Predictive value of stimulated thyroglobulin before the first  $^{131}\text{I}$  therapy for children and adolescents with differentiated thyroid carcinoma [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 40(6): 324-328. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200219-00054.
- [9] Tian T, Kou Y, Huang R, et al. Prognosis of high-risk papillary thyroid cancer patients with pre-ablation stimulated Tg < 1 ng/mL [J]. *Endocr Pract*, 2019, 25(3): 220-225. DOI:10.4158/EP-2018-0436.
- [10] 姜玉艳, 谭建, 张桂芝, 等. 1.1 GBq 和 3.7 GBq  $^{131}\text{I}$  对中低危分化型甲状腺癌的清甲疗效比较 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2019, 39(9): 526-531. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.09.004.
- Jiang YY, Tan J, Zhang GZ, et al. Comparison between ablation efficacy of 1.1 GBq and 3.7 GBq  $^{131}\text{I}$  for low- and intermediate-risk differentiated thyroid carcinoma [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2019, 39(9): 526-531. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.09.004.
- [11] 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. DOI:10.1097/00005537-200301000-00014.
- [12] Liu YQ, Li H, Liu JR, et al. Unfavorable responses to radioiodine therapy in N1b papillary thyroid cancer: a propensity score matching study [J]. *Endocr Pract*, 2019, 25(12): 1286-1294. DOI:10.4158/EP-2019-0155.
- [13] Jeon EJ, Jeong YJ, Park SH, et al. Ultrasonographic characteristics of the follicular variant papillary thyroid cancer according to the tumor size [J]. *J Korean Med Sci*, 2016, 31(3): 397-402. DOI:10.3346/jkms.2016.31.3.397.
- [14] Ito Y, Fukushima M, Higashiyama T, et al. Tumor size is the strongest predictor of microscopic lymph node metastasis and lymph node recurrence of N0 papillary thyroid carcinoma [J]. *Endocr J*, 2013, 60(1): 113-117. DOI:10.1507/endocrj.ej12-0311.
- [15] Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. *AJCC Cancer Staging Manual* [M]. 8th ed. New York: Springer, 2017.
- [16] Wang Z, Zhang Q, Ye H, et al. Tumor size is an independent predictor of mortality risk in differentiated thyroid cancer patients with T4 disease [J]. *Endocr Pract*, 2020, 26(5): 499-507. DOI:10.4158/EP-2019-0385.
- [17] Tam S, Amit M, Boonsripitayanon M, et al. Effect of tumor size and minimal extrathyroidal extension in patients with differentiated thyroid cancer [J]. *Thyroid*, 2018, 28(8): 982-990. DOI:10.1089/thy.2017.0513.
- [18] Fernandez IJ, Piccin O, Sciascia S, et al. Clinical significance of BRAF mutation in thyroid papillary cancer [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2013, 148(6): 919-925. DOI:10.1177/0194599813481942.
- [19] Li C, Lee KC, Schneider EB, et al. BRAF<sup>V600E</sup> mutation and its association with clinicopathological features of papillary thyroid cancer: a meta-analysis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(12): 4559-4570. DOI:10.1210/jc.2012-2104.
- [20] Trybek T, Walczyk A, Gąsior-Perczak D, et al. Impact of BRAF<sup>V600E</sup> and TERT promoter mutations on response to therapy in papillary thyroid cancer [J]. *Endocrinology*, 2019, 160(10): 2328-2338. DOI:10.1210/en.2019-00315.
- [21] 贾祯, 闫瑞红, 张长明, 等. BRAF<sup>V600E</sup> 突变与不同复发风险的甲状腺乳头状癌患者术后转移的关系 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2019, 39(11): 657-660. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.11.004.
- Jia Z, Yan RH, Zhang CM, et al. Relationship between BRAF<sup>V600E</sup> mutation and metastasis after thyroidectomy in papillary thyroid carcinoma with different recurrence risk stratification [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2019, 39(11): 657-660. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.11.004.

(收稿日期:2020-08-12)