

高细胞亚型及具有高细胞特征的甲状腺乳头状癌患者¹³¹I 治疗的疗效影响因素

韩娜 王聪聪 卢承慧 李娇 刘新峰 司增梅

王国强 张莹莹 王增华 李凤岐 王叙馥

青岛大学附属医院核医学科, 青岛 266003

通信作者: 王叙馥, Email: wangxufu@sina.com

【摘要】 目的 探究高细胞亚型及具有高细胞特征的甲状腺乳头状癌(PTC)患者临床病理学特征有无差异及影响其¹³¹I 治疗疗效的因素。方法 回顾性分析 2018 年 1 月至 2023 年 6 月于青岛大学附属医院核医学科行¹³¹I 治疗的 84 例病理提示高细胞亚型或具有高细胞特征的 PTC 患者, 其中男 28 例、女 56 例, 年龄 43.5(35.0, 55.0) 岁, 按¹³¹I 治疗后的疗效评估结果分为结构性疗效不佳(SIR) 组和非 SIR 组。采用 Wilcoxon 秩和检验、Fisher 确切概率法、Mann-Whitney *U* 检验比较组间差异, 将 $P < 0.1$ 的变量纳入 logistic 多因素回归分析, 采用 ROC 曲线计算刺激性甲状腺球蛋白(sTg) 影响疗效的界值。结果 高细胞亚型组(43 例) 和高细胞特征组(41 例) 中, 非 SIR、SIR 患者分别有 37、6 例和 33、8 例。在高细胞亚型患者中, sTg 在非 SIR 组和 SIR 组间差异有统计学意义($Z = -2.81, P = 0.003$), 而性别、年龄、肿瘤多灶性、肿瘤被膜侵犯、T 分期、N 分期、B-Raf 原癌基因丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(BRAF)^{V600E} 突变、初始复发风险、淋巴结转移个数及肿瘤最大径差异均无统计学意义(Z 值: $-0.74 \sim -0.11$, 均 $P > 0.05$)。在高细胞特征患者中, sTg 亦在非 SIR 组和 SIR 组间差异有统计学意义($Z = -4.40, P < 0.001$), 上述其他临床特征及高细胞占比差异均无统计学意义(Z 值: $-1.90 \sim -0.22$, 均 $P > 0.05$)。Logistic 多因素回归分析显示, sTg 为影响高细胞亚型[比值比(OR) = 25.156, 95% CI: 2.245 ~ 281.812, $P = 0.009$] 及高细胞特征(OR = 19.214, 95% CI: 2.537 ~ 145.502, $P = 0.004$) 患者 SIR 的独立危险因素。ROC 曲线分析得到 sTg 预测高细胞亚型组 SIR 的最佳界值为 20.75 $\mu\text{g/L}$, 预测高细胞特征组 SIR 的最佳界值为 18.55 $\mu\text{g/L}$ 。结论 sTg 是预测高细胞亚型($sTg \geq 20.75 \mu\text{g/L}$) 及高细胞特征($sTg \geq 18.55 \mu\text{g/L}$) PTC 患者 SIR 的独立危险因素, 而其他临床病理学特征在两者间未见明显差异, 提示具有高细胞特征的 PTC 的侵袭性可能并不低于高细胞亚型 PTC, 亦当引起临床重视。

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

基金项目: 山东省自然科学基金(ZR2022QH127)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20240822-00303

Analysis of factors influencing efficacy of ¹³¹I therapy in papillary thyroid cancer patients with tall cell variant and tall cell features

Han Na, Wang Congcong, Lu Chenghui, Li Jiao, Liu Xinfeng, Si Zengmei, Wang Guoqiang, Zhang Yingying, Wang Zenghua, Li Fengqi, Wang Xufu

Department of Nuclear Medicine, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003, China

Corresponding author: Wang Xufu, Email: wangxufu@sina.com

【Abstract】 **Objective** To explore the clinicopathologic features differences between tall cell variant of papillary thyroid cancer (TCV-PTC) and PTC with tall cell features (PTC-TCF) and the factors influencing efficacy of ¹³¹I therapy in patients with TCV-PTC and PTC-TCF. **Methods** A retrospective analysis was conducted on 84 patients (28 males, 56 females, age 43.5(35.0, 55.0) years) with pathologically confirmed TCV-PTC or PTC-TCF and who were treated with ¹³¹I therapy from January 2018 to June 2023 in the Department of Nuclear Medicine, the Affiliated Hospital of Qingdao University. The patients were divided into structural incomplete response (SIR) group and non-SIR group according to ¹³¹I treatment response. Data differences were analyzed by Wilcoxon rank sum test, Fisher exact test, or Mann-Whitney *U* test. Variables with $P < 0.1$ were enrolled in logistic multivariate regression analysis. The ROC curve was used to obtain the cut-off value of stimulated thyroglobulin (sTg). **Results** A total of 37 patients with non-SIR and 6 patients with SIR were found in TCV-PTC group ($n = 43$), and 33 non-SIR and 8 SIR cases were found in PTC-TCF group ($n = 41$). Univariate analysis revealed that sTg differed significantly between non-SIR patients and SIR patients in TCV-PTC group ($Z = -2.81, P = 0.003$), while no significant differences observed

for sex, age, multifocality, capsular invasion, T stage, N stage, B-Raf proto-oncogene, serine/threonine-protein kinase (BRAF)^{V600E} mutation, initial recurrence risk, number of metastatic lymph nodes, maximum tumor diameter (*Z* values: from -0.74 to -0.11, all $P>0.05$). In TCV-PTC group, sTg also differed significantly between non-SIR patients and SIR patients ($Z=-4.40$, $P<0.001$), while the other clinical factors above and the proportion of tall cells showed no significant difference (*Z* values: from -1.90 to -0.22, all $P>0.05$). The logistic regression analysis confirmed sTg as an independent risk factor of SIR in both TCV-PTC group (odds ratio (*OR*) = 25.156, 95% *CI*: 2.245–281.812, $P=0.009$) and PTC-TCF group ($OR=19.214$, 95% *CI*: 2.537–145.502, $P=0.004$). The ROC curve indicated that the cut-off value of sTg for predicting SIR was 20.75 $\mu\text{g/L}$ in TCV-PTC group and 18.55 $\mu\text{g/L}$ in PTC-TCF group. **Conclusions** sTg is the independent risk factor for predicting the poor prognosis of patients with TCV-PTC (sTg \geq 20.75 $\mu\text{g/L}$) and PTC-TCF (sTg \geq 18.55 $\mu\text{g/L}$). However, other clinical characteristics show no statistical difference between TCV-PTC group and PTC-TCF group, suggesting that the invasiveness of PTC-TCF may not be lower than that of TCV-PTC, which close attention should be paid to in clinical practice.

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

Fund program: Shandong Provincial Natural Science Foundation (ZR2022QH127)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20240822-00303

甲状腺乳头状癌 (papillary thyroid cancer, PTC) 是最常见的内分泌恶性肿瘤, 在世界范围内发病率不断上升^[1]。根据 2022 年第 5 版 WHO 甲状腺疾病分型, PTC 可分为 14 个亚型, 其中有 4 个亚型为高侵袭性 PTC, 即高细胞亚型、靴钉亚型、柱状细胞亚型及浸润性滤泡亚型^[2], 易发生腺外侵犯、血管侵袭及复发转移, 复发率高, 预后相对较差。高细胞亚型是 PTC 最常见的高侵袭性亚型, 约占 12%^[3-4], 其病理学特征是肿瘤细胞高度至少是宽度的 3 倍, 且高细胞占比 \geq 30%^[2]。但在临床工作中, 笔者发现相当一部分患者虽具备高细胞特征, 但其高细胞占比 $<$ 30%, 即该部分患者并不符合高细胞亚型的病理学诊断标准。该类患者是否与高细胞亚型一样具备高侵袭性? 其预后与高细胞亚型 PTC 患者是否存在差异? 目前针对上述问题的临床研究较少。本研究拟分析影响高细胞亚型及具有高细胞特征的 PTC 患者¹³¹I 治疗疗效及其影响因素, 以为临床提供该部分患者的临床决策指导及循证医学证据。

资料与方法

1. 研究对象。回顾性分析 2018 年 1 月至 2023 年 6 月于青岛大学附属医院核医学科行¹³¹I 治疗的 84 例病理结果提示高细胞亚型或具有高细胞特征的 PTC 患者, 其中男 28 例、女 56 例, 年龄 43.5(35.0, 55.0) 岁, 中位随访时间 12.5(6.0~70.0) 个月。入组标准: (1) 行双侧甲状腺全切+颈部淋巴结清扫术, 术后病理确诊为 PTC, 且为高细胞亚型或提示具有高细胞特征; (2) ¹³¹I 治疗前甲状腺球蛋白 (thyroglobulin, Tg) 抗体 (Tg antibody, TgAb) 为阴性 (TgAb $<$ 115 kU/L, 正常参考值范围 0~115 kU/L); (3) 病例资料完整且随访时间 \geq 6 个月。排除标准: 伴有其他恶性肿瘤或伴有其

他系统严重疾病。本研究为回顾性研究, 符合《赫尔辛基宣言》的原则, 经本院医学伦理委员会审查 (伦理批件号: QYFYWZLL29243)。

2. ¹³¹I 治疗方法及观察指标。所有患者¹³¹I 治疗前准备和治疗方案参照 2015 年美国甲状腺协会 (American Thyroid Association, ATA) 指南进行^[5]。患者¹³¹I 治疗前停用左甲状腺素片并低碘饮食 3~4 周, 常规评估治疗前刺激性 Tg (stimulated Tg, sTg)、TgAb、促甲状腺激素 (thyroid stimulating hormone, TSH)、血常规、肝肾功能, 行颈部超声、甲状腺静态显像等; ¹³¹I 治疗后 4 d 行¹³¹I 全身显像+SPECT/CT 融合显像。¹³¹I 治疗后规律进行 TSH 抑制治疗, 6 个月后完善血清学、影像学等相关检查, 后续规律随访。观察指标: 患者年龄、性别、肿瘤最大径、肿瘤多灶性、是否被膜外侵犯、首次¹³¹I 治疗前 sTg、肿瘤分期、淋巴结分期、淋巴结个数、TNM 分期、初始危险度分层、B-Raf 原癌基因丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 (B-Raf proto-oncogene, serine/threonine-protein kinase, BRAF)^{V600E} 突变情况、高细胞亚型或高细胞特征。其中肿瘤分期依据 2017 年第 8 版美国癌症联合委员会 (American Joint Committee on Cancer, AJCC) 指南进行^[6]。

3. 疗效评价及分组。根据 2015 年 ATA 指南^[5], 将患者治疗后反应分为疗效满意 (excellent response, ER): 影像学阴性, 抑制性 Tg $<$ 0.2 $\mu\text{g/L}$ 或 sTg $<$ 1 $\mu\text{g/L}$; 疗效不确切 (indeterminate response, IDR): 治疗后¹³¹I 诊断性全身显像 (diagnostic ¹³¹I whole-body scan, Dx-WBS) 示甲状腺床区微弱显影, 0.2 $\mu\text{g/L}$ \leq 抑制性 Tg $<$ 1 $\mu\text{g/L}$ 或 1 $\mu\text{g/L}$ \leq sTg $<$ 10 $\mu\text{g/L}$, TgAb 稳定或下降; 生化疗效不佳 (biochemical incomplete response, BIR): 影像学阴性, 抑制性 Tg \geq

1 μg/L 或 sTg ≥ 10 μg/L; 结构性疗效不佳 (structural incomplete response, SIR); Tg 呈任何水平, 影像学有结构或功能的病灶。将 ¹³¹I 治疗后的最终治疗反应分为 2 组: SIR 组与非 SIR 组 (包括 ER、IDR 和 BIR)。

4. 统计学处理。应用 IBM SPSS Statistics 26.0 软件对数据进行统计分析。不符合正态分布的定量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示, 组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。定性资料以频数 (%) 表示, 组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验、Fisher 确切概率法。将 $P < 0.1$ 的变量纳入 logistic 多因素回归分析。通过 ROC 曲线确定 sTg 影响患者疗效的界值及其灵敏度、特异性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义 (双侧检验)。

结 果

1. 疗效分析结果。84 例 PTC 患者中, 高细胞亚型患者 43 例 (51.19%), 高细胞特征患者 41 例 (48.81%)。高细胞特征组中, 高细胞占比为 5%~25% (<5% 1 例、5%~15% 26 例、16%~25% 14 例)。高细胞亚型患者中, 非 SIR 组和 SIR 组分别有 37 例和 6 例; 高细胞特征患者中, 非 SIR 组和 SIR 组分别有 33 例和 8 例。单因素分析结果显示, 在高细胞亚型患者中, 仅 sTg ($Z = -2.81, P = 0.003$) 在非 SIR 组和 SIR 组间差异有统计学意义, 而性别、年龄、肿瘤多灶性、肿瘤被膜侵犯、T 分期、N 分期、BRAF^{V600E} 突变、初始复发风险、淋巴结转移个数及肿瘤最大径差异均无统计学意义 (Z 值: $-0.74 \sim -0.11$, 均 $P > 0.05$; 表 1); 在高细胞特征患者中有类似的结果: sTg 在非 SIR 组和 SIR 组间差异有统计学意义 ($Z = -4.40, P < 0.001$), 而上述其他临床特征及高细胞占比差异均无统计学意义 (Z 值: $-1.90 \sim -0.22$, 均 $P > 0.05$; 表 2)。Logistic 多因素

回归分析显示: sTg 为影响高细胞亚型患者 SIR 的独立危险因素 [(比值比 (odds ratio, OR) = 25.156, 95% CI: 2.245 ~ 281.812, $P = 0.009$], 而年龄 ($OR = 1.036, 95\% CI: 0.942 \sim 1.138, P = 0.466$) 无影响; 在高细胞特征组中, sTg 亦为影响患者 SIR 的独立危险因素 ($OR = 19.214, 95\% CI: 2.537 \sim 145.502, P = 0.004$), 而肿瘤最大径无影响 ($OR = 2.240, 95\% CI: 0.771 \sim 281.812, P = 0.138$)。

2. ROC 曲线分析结果。ROC 曲线 (图 1) 显示, 高细胞亚型组 sTg 预测 SIR 的 AUC 为 0.860, 预测 SIR 的界值为 20.75 μg/L, 约登指数最大为 0.698, 对应的灵敏度为 86.49% (32/37), 特异性为 5/6; 高细胞特征组 sTg 预测 SIR 的 AUC 为 0.915, 预测 SIR 的界值为 18.55 μg/L, 约登指数最大为 0.732, 对应的灵敏度为 87.50% (28/32), 特异性为 6/7。

讨 论

2004 年 WHO 甲状腺肿瘤分类将肿瘤细胞高: 宽 = 3 : 1 作为高细胞亚型的诊断标准^[7]; 2017 年 WHO 甲状腺肿瘤分类中该标准被修改^[8], 即肿瘤细胞除具有 PTC 典型特征外, 还需满足高度是宽度的 2~3 倍, 且高细胞占所有肿瘤细胞的百分比 ≥ 30% 才可以诊断此变异型。2022 年 WHO 甲状腺肿瘤分类沿用了该诊断标准^[2]。与经典型 PTC 相比, 高细胞亚型 PTC 具有更高的侵袭性, 如甲状腺外侵袭、淋巴结转移、复发、病死率等。有回顾性研究发现, 复发和甲状腺相关病死率统计中, 经典型 PTC 为中等风险 (16.1% 复发, 2.5% 甲状腺相关死亡), 高细胞亚型 PTC 风险较高 (复发率为 27.3%, 甲状腺相关死亡为 6.7%)^[9]。鉴于此, 高细胞亚型 PTC 患

表 1 高细胞亚型甲状腺乳头状癌患者不同疗效组间临床特征比较

组别	例数	性别 (例)		年龄 (例)		肿瘤多灶性 (例)		肿瘤被膜外侵犯 (例)		T 分期 (例)				N 分期 (例)		
		男	女	<55 岁	≥55 岁	是	否	是	否	1	2	3	4	0	1a	1b
非 SIR 组	37	11	26	33	4	12	25	32	5	15	3	10	9	3	3	31
SIR 组	6	3	3	3	3	3	3	5	1	2	1	1	2	1	0	5
检验值		-		-		-		-		-0.31 ^a				-0.11 ^a		
<i>P</i> 值		0.373		0.050		0.647		1.000		0.805				0.814		

组别	BRAF ^{V600E} 突变 (例)			初始复发风险 (例)		淋巴结转移个数 [个; $M(Q_1, Q_3)$]	首次 ¹³¹ I 治疗前 sTg [μg/L; $M(Q_1, Q_3)$]	肿瘤最大径 [cm; $M(Q_1, Q_3)$]
	是	否	未测	中危	高危			
非 SIR 组	27	2	8	20	17	9 (6, 12)	3.26 (0.85, 7.62)	1.50 (1.05, 2.40)
SIR 组	4	1	1	1	5	12 (4, 18)	149.00 (18.20, 839.00)	2.15 (1.03, 3.13)
检验值	-			-		-0.67 ^a	-2.81 ^a	-0.74 ^a
<i>P</i> 值	0.389			0.185		0.526	0.003	0.482

注: ^a 为 Z 值, “-” 为 Fisher 确切概率法, 仅有 P 值; T 分期及 N 分期依据美国癌症联合委员会 (AJCC) 第 8 版 TNM 分期标准; SIR 为结构性疗效不佳, BRAF 为 B-Raf 原癌基因丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, sTg 为刺激性甲状腺球蛋白

表 2 高细胞特征甲状腺乳头状癌患者不同疗效组间临床特征比较

组别	例数	性别(例)		年龄(例)		肿瘤多灶性(例)		肿瘤被膜外侵犯(例)		T分期(例)				N分期(例)		
		男	女	<55岁	≥55岁	是	否	是	否	1	2	3	4	0	1a	1b
非 SIR 组	33	12	21	23	10	14	19	29	4	11	7	9	6	1	5	27
SIR 组	8	2	6	3	5	3	5	8	0	0	2	2	4	0	1	7
检验值		-		-		-		-		-1.28 ^a				-0.40 ^a		
P 值		0.692		0.117		1.000		0.569		0.202				0.944		

组别	BRAF ^{V600E} 突变(例)			初始复发风险(例)		淋巴结转移个数 [个;M(Q ₁ ,Q ₃)]	首次 ¹³¹ I治疗前 sTg [μg/L;M(Q ₁ ,Q ₃)]	高细胞占比(例)		肿瘤最大径 [cm;M(Q ₁ ,Q ₃)]
	是	否	未测	中危	高危			≤15%	>15%	
非 SIR 组	26	1	6	15	18	8(4,15)	4.24(1.92,9.91)	23	10	2.20(1.25,3.00)
SIR 组	6	1	1	1	7	9(3,18)	138.00(20.90,1126.00)	4	4	2.60(2.13,3.88)
检验值	-			-		-0.22 ^a	-4.40 ^a	-		-1.90 ^a
P 值	0.374			0.120		0.834	<0.001	0.411		0.058

注:^a为 Z 值,“-”为 Fisher 确切概率法,仅有 P 值;T 分期及 N 分期依据美国癌症联合委员会(AJCC)第 8 版 TNM 分期标准;SIR 为结构性疗效不佳,BRAF 为 B-Raf 原癌基因丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,sTg 为刺激性甲状腺球蛋白

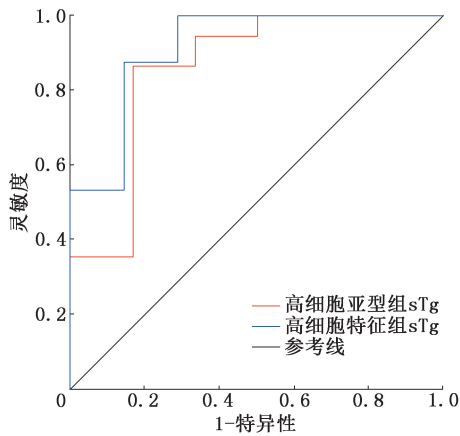


图 1 刺激性甲状腺球蛋白(sTg)预测高细胞亚型(43例)和高细胞特征(41例)甲状腺乳头状癌患者结构性疗效不佳(SIR)的 ROC 曲线

者往往需要更加密切的随访及积极的治疗方案。在临床工作中,笔者发现相当一部分患者虽具有高细胞特征,但高细胞占比达不到高细胞亚型诊断标准。本研究探究了该类患者与高细胞亚型患者在疗效及临床病理学中的差异以及预测疗效的独立风险因素。

本研究发现,影响高细胞亚型组和高细胞特征组患者 SIR 的因素均为 sTg,而年龄、性别、肿瘤最大径、肿瘤多灶性、被膜外侵犯等临床病理学方面均未见明显差异,提示具有高细胞特征但尚未达到高细胞亚型病理学诊断的 PTC 患者,其临床病理学特征与高细胞亚型类似,因此临床工作中仍应对该部分患者提高警惕,在制定¹³¹I治疗剂量时仍应将高细胞特征纳入增加剂量的考量因素中。另外在高细胞特征组患者中,笔者还探究了高细胞占比对疗效的影响,结果提示高细胞占比(≤15%与>15%)并不是影响该部分患者疗效的因素(P=0.411)。但本

研究样本量较小,可能影响统计分析效能,该结果仍需大样本研究进一步验证。

血清 sTg 预测甲状腺癌患者远处转移及预后已在主流观点中达成共识^[10-12]。在无 TgAb 干扰的情况下,低水平的 sTg 预示着较低的复发率和较好的预后^[13]。既往研究针对 sTg 预测疗效的界值多在 4.4~16 μg/L 之间^[14-16],差异较大。本研究发现,首次¹³¹I治疗前 sTg 在高细胞亚型及高细胞特征 PTC 患者中具有良好的疗效预测价值,是预测 SIR 的独立危险因素。ROC 曲线分析进一步发现,sTg 预测高细胞亚型组 SIR 的界值是 20.75 μg/L,灵敏度为 86.49%(32/37),特异性为 5/6;而高细胞特征组 sTg 预测 SIR 的界值为 18.55 μg/L,灵敏度和特异性分别为 87.50%(28/32)、6/7。该结果提示在高细胞亚型及高细胞特征的 PTC 患者中,当首次¹³¹I治疗前 sTg 分别高于 20.75 μg/L、18.55 μg/L 时,患者疗效欠佳,更易发生 SIR。

本研究存在的局限性:(1)属于回顾性单中心研究,样本量偏少,可能会影响统计分析的效能;(2)对于评估复发及预后随访时间尚短,未对长期生存分析进行进一步研究。未来需开展多中心、大样本、前瞻性研究。

综上所述,在高细胞亚型及高细胞特征 PTC 患者中,影响其疗效的因素均为 sTg,而其他临床病理学特征无明显差异,提示具有高细胞特征的 PTC 患者的侵袭性可能并不低于高细胞亚型 PTC,亦应当引起临床重视,在制定¹³¹I治疗剂量时,具有高细胞特征应作为增加剂量的考量因素。首次¹³¹I治疗前 sTg 是影响高细胞亚型和高细胞特征患者 SIR 的独立风险因素。因此,在临床实践中,应加强对高细胞

亚型及高细胞特征 PTC 患者的诊疗监测,尤其是对 $sTg \geq 20.75 \mu\text{g/L}$ 的高细胞亚型及 $sTg \geq 18.55 \mu\text{g/L}$ 的高细胞特征 PTC 患者,应密切关注其治疗反应和预后情况,以便及时调整治疗方案,提高治疗效果和患者生活质量。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 韩娜:论文撰写、统计学分析;王聪聪、卢承慧、李娇、刘新峰、司增梅、王国强、张莹莹、王增华、李凤岐:研究指导;王叙馥:论文设计与修改

参 考 文 献

- [1] Kim J, Gosnell JE, Roman SA. Geographic influences in the global rise of thyroid cancer[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2020, 16(1): 17-29. DOI:10.1038/s41574-019-0263-x.
- [2] 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.
- [3] Baloch Z, LiVolsi VA, Tondon R. Aggressive variants of follicular cell derived thyroid carcinoma; the so called 'real thyroid carcinomas'[J]. *J Clin Pathol*, 2013, 66(9): 733-743. DOI:10.1136/jclinpath-2013-201626.
- [4] Nath MC, Erickson LA. Aggressive variants of papillary thyroid carcinoma; hobnail, tall cell, columnar, and solid[J]. *Adv Anat Pathol*, 2018, 25(3): 172-179. DOI:10.1097/PAP.000000000000184.
- [5] 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.
- [6] Tuttle RM, Haugen B, Perrier ND. Updated American Joint Committee on Cancer/tumor-node-metastasis staging system for differentiated and anaplastic thyroid cancer (eighth edition): what changed and why? [J]. *Thyroid*, 2017, 27(6): 751-756. DOI:10.1089/thy.2017.0102.
- [7] De Lellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, et al. World Health Organization classification of tumors: pathology and genetics of tumours of endocrine organs[M]. Lyon: IARC, 2004, 57-58.
- [8] Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, et al. WHO classification of tumors of endocrine organs[M]. Lyon: IARC, 2017, 66-95.
- [9] Shi X, Liu R, Basolo F, et al. Differential clinicopathological risk and prognosis of major papillary thyroid cancer variants[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(1): 264-274. DOI:10.1210/jc.2015-2917.
- [10] Trevizam PG, Tagliarini JV, Castilho EC, et al. Thyroglobulin levels and thyroglobulin/thyrotropin ratio could predict the success of the ablative/therapeutic ^{131}I in the differentiated thyroid cancers [J]. *Endocr Res*, 2017, 42(1): 42-48. DOI:10.3109/07435800.2016.1173056.
- [11] Zheng W, Rui Z, Wang X, et al. The influences of TSH stimulation level, stimulated Tg level and Tg/TSH ratio on the therapeutic effect of ^{131}I treatment in DTC patients[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 601960. DOI:10.3389/fendo.2021.601960.
- [12] Li Y, Rao M, Zheng C, et al. Analysis of factors influencing the clinical outcome after surgery and ^{131}I therapy in patients with moderate-risk thyroid papillary carcinoma[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 1015798. DOI:10.3389/fendo.2022.1015798.
- [13] 中华医学会核医学分会. ^{131}I 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. Chinese Society of Nuclear Medicine. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer (2021 edition)[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 41(4): 218-241. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20201113-00412.
- [14] 周倩,王瑞华,刘保平,等.高危分化型甲状腺癌手术及 ^{131}I 治疗后疗效分类及影响因素分析[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2021, 41(11): 664-669. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200812-00310. Zhou Q, Wang RH, Liu BP, et al. Classification of therapeutic effect and influencing factors in patients with high-risk differentiated thyroid carcinoma after surgery and ^{131}I treatment[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 41(11): 664-669. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200812-00310.
- [15] 李奕璇,郑晨曦,饶茂华,等.中危甲状腺乳头状癌患者手术及 ^{131}I 治疗后临床转归的影响因素分析[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2023, 43(9): 538-542. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20220506-00142. Li YX, Zhen CX, Rao MH, et al. Analysis of influencing factors of clinical outcome after surgery and ^{131}I treatment in patients with moderate-risk papillary thyroid cancer[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2023, 43(9): 538-542. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20220506-00142.
- [16] 韩娜,李娇,卢承慧,等.高侵袭性病理亚型甲状腺乳头状癌患者初始治疗疗效影响因素分析[J]. *中华转移性肿瘤杂志*, 2023, 6(3): 223-228. DOI:10.3760/cma.j.cn101548-20230412-00048. Han N, Li J, Lu CH, et al. Analysis of the influencing factors of initial treatment efficacy in patients with aggressive variants of papillary thyroid carcinoma[J]. *Chin J Metastatic Cancer*, 2023, 6(3): 223-228. DOI:10.3760/cma.j.cn101548-20230412-00048.

(收稿日期:2024-08-22)