

· 临床研究 ·

分化型甲状腺癌¹³¹I 治疗的动态疗效随访及最佳疗效反应影响因素分析

常永光 韩青青 武棵柳 谢新立 韩星敏 刘保平 王瑞华

郑州大学第一附属医院核医学科, 郑州 450052

通信作者: 王瑞华, Email: fccwangrh@zzu.edu.cn

【摘要】 目的 探讨分化型甲状腺癌(DTC)患者¹³¹I 治疗后疗效反应的动态演变规律,并分析治疗后 6 个月达最佳疗效反应(ER)的独立影响因素。**方法** 回顾性队列研究。收集 2015 年 3 月至 2020 年 12 月期间于郑州大学第一附属医院接受手术及¹³¹I 治疗的 2 028 例 DTC 患者[男 507 例、女 1 521 例,年龄(42.9±11.0)岁]的临床资料。比较不同随访时间点[6 个月、1 年、长期(≥3 年)]疗效反应的变化。依据治疗后反应将患者分为 ER、生化疗效不佳(BIR)、结构疗效不佳(SIR)和疗效不明确(IDR),其中 BIR、SIR 和 IDR 合称非 ER。行多因素 logistic 回归分析 6 个月随访时达 ER 的独立影响因素。**结果** 随访时间为 36~102(中位时间 62)个月,6 个月时 ER 患者 1 009 例,非 ER 患者 1 019 例,ER 率为 49.8%(1 009/2 028),长期随访(≥3 年)时 ER 率升至 73.0%(1 480/2 028; $\chi^2=142.49$, $P=0.001$)。在 6 个月达 ER 的患者中,96.4%(973/1 009)长期随访仍保持 ER 状态;在 IDR 患者中,64.3%(425/661)长期随访转归为 ER;在 BIR 患者中,13.5%(35/260)长期随访转归为 SIR。多因素 logistic 回归分析显示,性别[女性与男性;比值比(OR)=1.389,95% CI:1.100~1.754]、年龄(≥37.5 岁与<37.5 岁;OR=1.283,95% CI:1.034~1.593)、肿瘤最大径(≤1.25 cm 与>1.25 cm;OR=1.688,95% CI:1.376~2.072)、¹³¹I 治疗前刺激性甲状腺球蛋白(psTg)(≤4.5 μg/L 与>4.5 μg/L;OR=5.207,95% CI:4.160~6.519)、淋巴结转移(有与无;OR=0.417,95% CI:0.314~0.554)及初始复发风险分层(高危与中低危;OR=0.599,95% CI:0.480~0.748)是 6 个月随访时达 ER 的独立影响因素(均 $P<0.05$)。**结论** DTC 患者¹³¹I 治疗后的疗效反应应具有动态演变特征,6 个月时达 ER 者绝大多数可长期维持 ER,超半数的 IDR 患者最终转归为 ER。女性、年龄≥37.5 岁、肿瘤最大径≤1.25 cm、psTg≤4.5 μg/L、无淋巴结转移及初始复发风险分层中低危是患者¹³¹I 治疗后 6 个月达 ER 的有利因素。

【关键词】 甲状腺肿瘤;放射疗法;碘放射性同位素;治疗结果;预测**基金项目:**河南省科技攻关项目(242102311089)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20250711-00240

Predictors of excellent response and dynamic treatment response monitoring in differentiated thyroid cancer following ¹³¹I therapy

Chang Yongguang, Han Qingqing, Wu Keliu, Xie Xinli, Han Xingmin, Liu Baoping, Wang Ruihua

Department of Nuclear Medicine, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

Corresponding author: Wang Ruihua, Email: fccwangrh@zzu.edu.cn

【Abstract】 Objective To investigate the dynamic evolution of treatment response after ¹³¹I therapy in patients with differentiated thyroid cancer (DTC) and to identify independent predictors of achieving an excellent response (ER) at 6 months after ¹³¹I therapy. **Methods** This was a retrospective cohort study. A total of 2 028 DTC patients (507 males, 1 521 females; age (42.9±11.0) years) who underwent surgery and ¹³¹I therapy between March 2015 and December 2020 at the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University were enrolled. Treatment response was evaluated at multiple follow-up points (6 months, 1 year, and long-term which was ≥3 years in this study) and was classified as ER, biochemical incomplete response (BIR), structural incomplete response (SIR), and indeterminate response (IDR). BIR, SIR, and IDR were collectively defined as non-ER. Multivariate logistic regression was employed to identify independent predictors for achieving ER at 6 months. **Results** Patients were followed for 36–102 (median: 62) months. At 6 months, 1 009 patients achieved ER and 1 019 were classified as non-ER, yielding an ER rate of 49.8%(1 009/2 028). Long-term follow-up (≥3 years) results showed that the ER rate increased to 73.0%(1 480/2 028; $\chi^2=142.49$, $P=0.001$). Among patients who achieved ER at 6 months, 96.4%(973/1 009) maintained ER status during long-term follow-up, among those with IDR at 6 months, 64.3%(425/661) converted to ER during long-term follow-up, while 13.5%(35/260) of patients with BIR progressed to

SIR during long-term follow-up. Multivariate logistic regression identified sex (female *vs* male; odds ratio (*OR*) = 1.389, 95% *CI*: 1.100–1.754), age (≥ 37.5 years *vs* < 37.5 years; *OR* = 1.283, 95% *CI*: 1.034–1.593), maximum tumor diameter (≤ 1.25 cm *vs* > 1.25 cm; *OR* = 1.688, 95% *CI*: 1.376–2.072), preablation stimulated thyroglobulin (psTg) (≤ 4.5 $\mu\text{g/L}$ *vs* > 4.5 $\mu\text{g/L}$; *OR* = 5.207, 95% *CI*: 4.160–6.519), lymph node metastasis (present *vs* absent; *OR* = 0.417, 95% *CI*: 0.314–0.554) and initial risk stratification for recurrence (high-risk *vs* low/intermediate-risk; *OR* = 0.599, 95% *CI*: 0.480–0.748) as independent predictors for achieving ER at 6 months (all $P < 0.05$). **Conclusions** Treatment response after ^{131}I therapy in DTC patients exhibits a dynamic pattern. Most patients achieving ER at 6 months maintain the treatment effect in long-term follow-up, while more than half of patients with IDR eventually convert to ER. Female, age ≥ 37.5 years, maximum tumor diameter ≤ 1.25 cm, psTg ≤ 4.5 $\mu\text{g/L}$, absence of lymph node metastasis and initial low/intermediate risk of recurrence are favorable factors for attaining ER at 6 months after ^{131}I therapy.

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

Fund program: Henan Provincial Science and Technology Research Project (242102311089)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20250711-00240

分化型甲状腺癌 (differentiated thyroid cancer, DTC) 是最常见的内分泌系统恶性肿瘤, 其规范治疗方法包括甲状腺切除术、术后 ^{131}I 治疗和促甲状腺激素 (thyroid stimulating hormone, TSH) 抑制治疗^[1]。TSH 抑制治疗在降低复发风险及改善预后方面作用明确, 但长期 TSH 抑制可能增加心血管事件及骨质疏松等不良结局的风险^[2]。因此, 实现治疗获益与风险的平衡至关重要。2015 年美国甲状腺协会 (American Thyroid Association, ATA) 指南提出, 应基于疗效反应进行实时、动态的危险分层, 以指导个体化随访与治疗^[3]。已有研究表明, ^{131}I 治疗后首次评估即达最佳疗效反应 (excellent response, ER) 的患者的长期复发率仅为 1%~4%^[4-6]。准确识别早期达 ER 的患者并针对性地优化管理策略已成为临床关注的焦点。本研究旨在探讨 DTC 患者 ^{131}I 治疗后疗效反应的动态演变规律, 并筛选早期达 ER 的预测因素, 为临床随访及治疗的调整提供依据。

资料与方法

1. 研究对象。回顾性队列研究。纳入 2015 年 3 月至 2020 年 12 月期间于郑州大学第一附属医院核医学科行 ^{131}I 治疗的 2 028 例 DTC 患者, 其中男 507 例、女 1 521 例, 年龄 18~76 (42.9 $\pm$ 11.0) 岁。纳入标准: (1) 术后病理证实为 DTC; (2) 甲状腺术后首次行 ^{131}I 治疗 [包括清除残留甲状腺组织和 (或) 辅助治疗]; (3) 随访时间 ≥ 3 年且病历资料完整。排除标准: (1) 其他病理类型的甲状腺癌; (2) 失访或病历资料不完整。本研究经本院伦理委员会批准 (2023-KY-1415-002), 豁免知情同意, 研究符合《赫尔辛基宣言》的原则。

2. ^{131}I 治疗及随访。收集患者临床病理资料, 并进行初始复发风险分层 (依据 2015 年 ATA 指南^[3])。所有患者于术后 1~3 个月行 ^{131}I 治疗 (治

疗前 TSH > 30 mU/L, 给药剂量 1.11~7.40 GBq), 检测 ^{131}I 治疗前刺激性甲状腺球蛋白 (preablation stimulated thyroglobulin, psTg)、甲状腺球蛋白抗体 (thyroglobulin antibody, TgAb) 及 TSH 水平 (仪器为德国 Roche 公司 Cobas e 601 电化学发光免疫分析仪)。

^{131}I 治疗后, 患者进行 TSH 抑制治疗, 并于治疗后 6 个月 (5 个月时停服左甲状腺素钠片 3~4 周) 行初次疗效评估, 之后每 6~12 个月定期随访。随访内容包括血清甲状腺球蛋白 (thyroglobulin, Tg)、TgAb 水平检测及颈部超声检查。诊断性 ^{131}I 全身显像 (diagnostic ^{131}I whole-body scan, Dx-WBS) 仅于初次疗效评估时或临床需要寻找或定位病灶时酌情使用。收集患者 6 个月、1 年及长期 (≥ 3 年) 的随访资料, 对 6 个月随访时疗效反应的动态演变行亚组分析。

3. 疗效判断。根据 2015 年 ATA 指南^[3], 将疗效反应分为 4 类, 包括 (1) ER: 影像学检查阴性, 且抑制性 Tg < 0.2 $\mu\text{g/L}$ 或刺激性 Tg < 1 $\mu\text{g/L}$; (2) 生化疗效不佳 (biochemical incomplete response, BIR): 影像学检查阴性, 且抑制性 Tg ≥ 1 $\mu\text{g/L}$ 或刺激性 Tg ≥ 10 $\mu\text{g/L}$, 或 TgAb 水平升高; (3) 结构疗效不佳 (structural incomplete response, SIR): 影像学检查提示有病灶, Tg 或 TgAb 可无异常; (4) 疗效不确切 (indeterminate response, IDR): ^{131}I 治疗后 Dx-WBS 示甲状腺床有摄取, 刺激性 Tg 稍高 (< 10 $\mu\text{g/L}$), TgAb 水平稳定或下降。本研究将 BIR、SIR 及 IDR 统称为非 ER。

4. 统计学处理。采用 IBM SPSS Statistics 25.0 软件进行统计分析。符合正态分布的定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 不符合正态分布的定量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示, 组间比较采用两独立样本 t 检验或 Mann-Whitney U 检验。定性资料以例数 (百分比) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验。对差异有统计学意义的定量变量行

ROC 曲线分析,确定判断 ER 的最佳界值。采用多因素 logistic 回归分析筛选 6 个月随访时达 ER 的独立影响因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义(双侧检验)。

结 果

1. DTC 患者¹³¹I 治疗后疗效的动态随访(表 1)。在 2 028 例患者中,低危、中危和高危患者比例分别为 22.34%(453/2 028)、30.42%(617/2 028)和 47.24%(958/2 028)。患者随访时间为 36~102 个月,中位随访时间为 62 个月。ER 率由 6 个月随访时的 49.8%(1 009/2 028)提升至长期随访时的 73.0%(1 480/2 028; $\chi^2=142.49, P=0.001$),IDR 率由 6 个月随访时的 32.6%(661/2 028)下降至长期随访时的 15.3%(311/2 028)。亚组分析显示,在 1 009 例 6 个月随访时达 ER 的患者中,有 96.4%(973/1 009)在长期随访中维持 ER 状态,仅有 3.6%(36/1 009)转为非 ER。在 1 019 例 6 个月随访为非 ER 的患者中,49.8%(507/1 019)在长期随访中转归为 ER,其中以 6 个月时 IDR 患者为主要转归人群,占转归患者的 83.8%(425/507)。

2. 6 个月随访时 ER 组与非 ER 组的临床资料比较(表 2)。6 个月随访时 ER 组 1 009 例,非 ER 组 1 019 例。与非 ER 组相比,ER 组中女性比例更高、年龄更大、肿瘤最大径更小、无肉眼腺外侵犯及无淋巴结转移或淋巴结转移数目 ≤ 5 个者更多、psTg 水平更低且初始复发风险分层以中低危为主($t=4.97, Z$ 值:-19.18~-7.35, χ^2 值:9.15~123.84, 均 $P<0.01$)。而 2 组在肿瘤多灶性、病灶单双侧及首次¹³¹I 治疗剂量方面差异均无统计学意义(χ^2 值:0.54~3.17, 均 $P>0.05$)。

3. 6 个月随访时 IDR 组不同转归结局的临床资料比较(表 3)。在 661 例 6 个月随访时为 IDR 的患者中,有 64.3%(425/661)长期随访转归为 ER。与转归为非 ER 者相比,转归为 ER 者中女性比例更高、单侧或单个病灶更常见、无淋巴结转移或淋巴结转移数目 ≤ 5 个者更多、psTg 水平更低且初始复发风险分层以中低危为主(Z 值:-3.17、-2.65, χ^2 值:5.70~10.35, 均 $P<0.05$);而 2 组在年龄、肿瘤最大径、肉眼腺外侵犯及首次¹³¹I 治疗剂量方面的差异均无统计学意义($t=0.88, Z=-0.61, \chi^2$ 值:0.06、0.80, 均

表 1 ¹³¹I 治疗后 6 个月不同疗效组别 DTC 患者的动态转归情况(例)

6 个月疗效组别	例数	1 年疗效					长期疗效				
		ER	非 ER				ER	非 ER			
			例数	IDR	BIR	SIR		例数	IDR	BIR	SIR
ER 组	1 009	987	22	15	7	0	973	36	19	15	2
非 ER 组	1 019	418	601	346	212	43	507	512	292	176	44
IDR 组	661	376	285	244	35	6	425	236	185	47	4
BIR 组	260	25	235	76	142	17	51	209	84	90	35
SIR 组	98	17	81	26	35	20	31	67	23	39	5
合计	2 028	1 405	623	361	219	43	1 480	548	311	191	46

注:DTC 为分化型甲状腺癌,ER 为最佳疗效反应,非 ER 包括疗效不确切(IDR)、生化疗效不佳(BIR)和结构疗效不佳(SIR);长期疗效指随访时间 ≥ 3 年

表 2 ¹³¹I 治疗后 6 个月 ER 组与非 ER 组 DTC 患者的临床资料比较

组别	例数	性别(例)		年龄 (岁; $\bar{x}\pm s$)	肿瘤最大径 [cm; $M(Q_1,Q_3)$]	肿瘤多灶性(例)		病灶单双侧(例)		肉眼腺外侵犯(例)	
		男	女			单灶	多灶	单侧	双侧	无	有
ER 组	1 009	210	799	44.1±10.6	1.0(0.6,1.5)	491	518	594	415	714	295
非 ER 组	1 019	297	722	41.7±11.2	1.3(0.8,2.0)	456	563	560	459	657	362
检验值		$\chi^2=18.78$		$t=4.97$	$Z=-7.35$	$\chi^2=3.12$		$\chi^2=3.17$		$\chi^2=9.15$	
P 值		0.001		0.001	0.001	0.077		0.075		0.002	

组别	淋巴结转移(例)		淋巴结转移数目(例)		psTg [μg/L; $M(Q_1,Q_3)$]	初始复发风险分层(例)			首次 ¹³¹ I 治疗剂量(例)	
	无	有	≤5 个	>5 个		低危	中危	高危	<3.70 GBq	≥3.70 GBq
ER 组	234	775	578	197	1.3(0.3,3.5)	357	304	348	42	967
非 ER 组	106	913	438	475	7.1(2.0,20.9)	96	313	610	36	983
检验值	$\chi^2=59.42$		$\chi^2=123.84$		$Z=-19.18$	$Z=-14.08$			$\chi^2=0.54$	
P 值	0.001		0.001		0.001	0.001			0.461	

注:非 ER 包括 IDR、BIR 和 SIR,psTg 为治疗前刺激性甲状腺球蛋白

表 3 ^{131}I 治疗后 6 个月 661 例 IDR 患者长期(≥ 3 年)随访不同疗效转归组的临床资料比较

组别	例数	性别(例)		年龄 (岁; $\bar{x}\pm s$)	肿瘤最大径 [cm; $M(Q_1, Q_3)$]	肿瘤多灶性(例)		病灶单双侧(例)		肉眼腺外侵犯(例)	
		男	女			单灶	多灶	单侧	双侧	无	有
ER 组	425	103	322	42.2 $\pm$ 10.7	1.0(0.7, 2.0)	214	211	252	173	304	121
非 ER 组	236	85	151	41.4 $\pm$ 11.5	1.2(0.8, 2.0)	96	140	117	119	161	75
检验值		$\chi^2 = 10.35$		$t = 0.88$	$Z = -0.61$	$\chi^2 = 5.70$		$\chi^2 = 5.81$		$\chi^2 = 0.80$	
P 值		0.001		0.378	0.542	0.017		0.016		0.372	

组别	淋巴结转移(例)		淋巴结转移数目(例)		psTg [$\mu\text{g/L}; M(Q_1, Q_3)$]	初始复发风险分层(例)			首次 ^{131}I 治疗剂量(例)	
	无	有	≤ 5 个	> 5 个		低危	中危	高危	< 3.70 GBq	≥ 3.70 GBq
ER 组	62	363	211	152	3.8(1.0, 8.2)	65	184	176	16	409
非 ER 组	19	217	98	119	5.7(2.0, 10.8)	24	91	121	8	228
检验值	$\chi^2 = 6.03$		$\chi^2 = 9.17$		$Z = -3.17$	$Z = -2.65$			$\chi^2 = 0.06$	
P 值	0.014		0.002		0.002	0.008			0.805	

注:IDR 为疗效不明确,ER 为最佳疗效反应,psTg 为治疗前刺激性甲状腺球蛋白

$P > 0.05$)。此外,有 97.4%(644/661)的 IDR 患者在随访期间未接受二次 ^{131}I 治疗,其转归主要基于 TSH 抑制治疗下的动态监测;而对于 6 个月随访时为 BIR 的 260 例患者,13.5%(35/260)于长期随访中转归为 SIR;6 个月随访 SIR 的患者,长期随访向 ER 转归 31 例,IDR 23 例,BIR 39 例。

4. ROC 曲线分析(图 1)。经 ROC 曲线分析获得不同指标预测 DTC 患者 ^{131}I 治疗后 6 个月随访时达 ER 的最佳界值。PsTg:最佳界值为 4.5 $\mu\text{g/L}$,AUC 为 0.747(95% CI:0.726~0.769),灵敏度为 81.0%(817/1 009),特异度为 61.7%(629/1 019);肿瘤最大径:最佳界值为 1.25 cm,AUC 为 0.595(95% CI:0.570~0.620),灵敏度为 65.1%(657/1 009),特异度为 49.8%(507/1 019);年龄:最佳界值为 37.5 岁,AUC 为 0.567(95% CI:0.535~0.586),灵敏度为 71.8%(724/1 009),特异度为 37.6%(383/1 019)。

5. 多因素分析结果(表 4)。将单因素分析中有意义的变量及 ROC 曲线确定的分类界值纳入多因素 logistic 回归分析,结果显示性别、年龄、肿瘤最大径、淋巴结转移、psTg 和初始复发风险分层是 ER 的独立影响因素。对已发生淋巴结转移的亚组($n = 1 688$)进一步分析显示,淋巴结转移数目 > 5 个是非 ER 的独立影响因素[比值比(odds ratio, OR)=0.362, 95% CI: 0.286~0.457; $P = 0.001$]。

讨 论

动态风险分层是 DTC 患者手术及 ^{131}I 治疗后管理的核心;而早期精准识别可能获得 ER 的患者,则是实现个体化随访与治疗策略优化的关键。本研究探讨了 ^{131}I 治疗后疗效反应的动态演变规律,并分析了 ER 的影响因素,发现女性、年龄 ≥ 37.5 岁、肿瘤

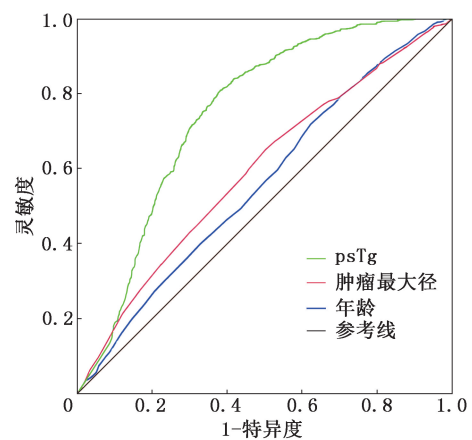


图 1 不同指标预测 2 028 例分化型甲状腺癌(DTC)患者 6 个月随访时最佳疗效反应(ER)的 ROC 曲线 psTg 为治疗前刺激性甲状腺球蛋白

最大径 ≤ 1.25 cm、psTg ≤ 4.5 $\mu\text{g/L}$ 、无淋巴结转移及初始复发风险分层中低危是患者 ^{131}I 治疗后 6 个月达 ER 的有利因素。

本研究中,DTC 患者 ^{131}I 治疗后疗效反应呈动态演变的过程:ER 率由 6 个月随访时的 49.8%(1 009/2 028)提升至长期随访时的 73.0%(1 480/2 028),这一结果略低于 Mukhtar 等^[7]的研究(首次评估 52.2%,末次评估 83.2%),而高于 Momesso 等^[8]的研究结果;Momesso 等随访了 320 例行甲状腺全切术但未接受 ^{131}I 治疗的 DTC 患者,发现 1~2 年随访时 ER 率仅为 16.5%。这凸显了 ^{131}I 治疗与 TSH 抑制治疗的有效性及持续作用。尤为重要,本研究发现 96.4%(973/1 009)在 6 个月随访时达 ER 的患者能够长期维持该状态,仅有 3.6%转归为非 ER,这与刘杰蕊等^[9]的研究结果(5.2%)相近。Jeon 等^[5]对 1 359 例初始疗效为 ER 的 DTC 患者进行中位时间为 8.7 年的随访,结果显示仅 13 例(约 1%)出

表 4 影响 2 028 例 DTC 患者 ER 的多因素 logistic 回归分析

临床病理特征	β 值	Wald χ^2 值	OR (95% CI)	P 值
性别(女=1/男=0)	0.328	7.605	1.389(1.100~1.754)	0.006
年龄(≥ 37.5 岁=1/ <37.5 岁=0)	0.249	5.102	1.283(1.034~1.593)	0.024
肿瘤最大径(≤ 1.25 cm=1/ >1.25 cm=0)	0.524	25.171	1.688(1.376~2.072)	0.001
肉眼腺外侵犯(有=1/无=0)	0.237	1.477	1.267(0.865~1.857)	0.224
淋巴结转移(有=1/无=0)	-0.874	36.390	0.417(0.314~0.554)	0.001
psTg(≤ 4.5 $\mu\text{g/L}$ =1/ >4.5 $\mu\text{g/L}$ =0)	1.650	207.305	5.207(4.160~6.519)	0.001
初始复发风险分层(高危=1/中低危=0)	-0.512	20.428	0.599(0.480~0.748)	0.001

注:DTC 为分化型甲状腺癌,ER 为最佳疗效反应,psTg 为治疗前刺激性甲状腺球蛋白,OR 为比值比

现结构性复发,且均为局部复发,无远处转移发生。Seejore 等^[6]对 756 例 ER 患者进行长期随访(中位时间 10 年),亦仅 13 例(1.7%)发生影像学复发。上述研究均以治疗后 6~12 个月作为首次疗效评估节点,一致证实 ER 患者长期预后良好。因此,对于 6 个月随访已达 ER 的患者,可考虑降低 TSH 抑制强度或延长随访间隔,以降低长期 TSH 抑制相关不良反应及频繁随访所致心理负担^[10]。然而,Mayo Clinic 数据显示,即使是低危甲状腺癌患者,其累积局部复发率在术后 10 年约 5%,术后 30 年可升至约 20%,远处转移风险亦随时间推移累积上升^[11]。因此,对于 ER 患者,实施长期、低频次的随访策略可能更具临床合理性与可行性。

一项 Meta 分析指出,尽管女性 DTC 发病率高于男性,但其预后相对更好^[12]。雌激素可能在甲状腺癌发生中起促进作用,但女性患者的肿瘤分化程度通常更高,而男性更易发生淋巴结转移^[12]。因此,对合并其他高危因素的男性患者应加强复发监测。本研究发现,年龄 ≥ 37.5 岁的患者 6 个月随访疗效较好,这与既往“年龄越大,DTC 远期预后越差”的共识似乎存在矛盾。实际上,年轻患者相较于年长患者初始临床病理特征往往更具侵袭性,如更大的肿瘤直径、更高的淋巴结转移率等^[13],使得其在短期随访时更难达到 ER;此外年长患者在治疗中的依从性更好,这也有助于其短期理想疗效的实现。然而,随着年龄的增长,DTC 肿瘤细胞发生去分化的风险增加,肿瘤生物学行为可能更具侵袭性,因此其远期复发风险及肿瘤相关死亡率仍高于年轻患者。综上,年龄对短期疗效与长期预后的影响机制不同,二者并不矛盾。在临床实践中,评估短期疗效时应结合患者年龄、病理特征及肿瘤生物学行为,综合判断其远期预后风险。

肿瘤大小是预测 DTC 患者术后转移或复发的重要指标。肿瘤体积越小,局部浸润程度通常越低,手术及后续治疗更易实现病灶的彻底清除,从而有

助于获得良好疗效。Ye 等^[14]对 955 例 DTC 患者的回顾性分析表明,肿瘤最大径每增加 1 cm,复发风险相应增加 49.6%。本研究同样证实,肿瘤最大径 ≤ 1.25 cm 是患者接受¹³¹I 治疗后 6 个月达 ER 的独立预测因素。PsTg 水平是评估术后残留甲状腺组织及潜在微小病灶的生物学标志,其数值高低及动态演变与疾病缓解、持续存在或复发密切相关。Fatima 等^[15]对 64 例接受术后¹³¹I 治疗的 DTC 患者进行随访,发现 psTg 是预测¹³¹I 治疗后 7~12 个月消融成功的独立影响因素,其最佳界值为 14.5 $\mu\text{g/L}$,并建议将 psTg 纳入 DTC 术后随访评估体系。后续研究进一步明确,低水平 psTg 是患者达 ER 的独立预测因子^[16],本研究结果与此一致。值得注意的是,本研究得出的预测界值(4.5 $\mu\text{g/L}$)明显低于上述报道,这可能与随访时间节点、疗效评价标准及基线水平的差异有关;Fatima 等^[15]的研究以治疗后 7~12 个月作为随访节点,采用相对宽松的“刺激性 Tg < 2 $\mu\text{g/L}$ ”作为成功清除残留甲状腺组织(简称清甲)的标准且研究对象基线 psTg 水平中位数高达 16.9 $\mu\text{g/L}$,以上因素均可能导致界值升高。此外,初始复发风险分层、淋巴结转移及其数目是评估肿瘤侵袭性的关键病理学指标,也被认为是 DTC 复发和不良预后的危险因素。本研究结果同样支持上述指标对患者 6 个月疗效的负面影响。

本研究中,64.3%(425/661)的¹³¹I 治疗后 6 个月为 IDR 的患者在长期随访中转归为 ER。与转归为非 ER 者相比,该类患者肿瘤负荷更小,具体表现为单侧或单个病灶比例更高、无淋巴结转移或转移数目 ≤ 5 个者更多、psTg 水平更低,且女性及初始复发风险分层中低危者占比较高。该结果提示,部分初始评估为 IDR 的患者仍具有良好预后,过度积极的随访与治疗策略对其获益有限,Mukhtar 等^[7]的研究亦支持此结论。相比之下,6 个月随访时为 BIR 的患者是后续进展为 SIR 的主要高危人群,应密切监测其血清 Tg、TgAb 水平及影像学变化,以便及时

调整治疗策略。

本研究存在局限性。(1)为单中心回顾性研究设计,不可避免存在选择偏倚;(2)仅纳入部分临床病理参数进行分析,未来可整合分子标志物构建更精准的预测模型;(3)受随访时间所限,未能评估疗效的远期演变规律;(4)因行次全切术的患者比例较低(2.17%),未按手术方式进一步分层,可能影响 psTg 界值的普适性。今后研究应结合分子生物学特征,进一步优化 DTC 患者的个体化随访与治疗策略,从而提升患者的长期生存获益。

综上,绝大多数在 6 个月随访达 ER 患者可长期维持,超半数的 IDR 患者最终可转归为 ER。女性、年龄 ≥ 37.5 岁、肿瘤最大径 ≤ 1.25 cm、psTg ≤ 4.5 $\mu\text{g/L}$ 、无淋巴结转移及初始复发风险分层中低危是 ^{131}I 治疗后 6 个月达 ER 的有利因素。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 常永光:研究实施、论文撰写;韩青青:数据收集与整理;武棵柳:统计学分析;谢新立、韩星敏:研究指导;刘保平、王瑞华:研究设计、论文修改

参 考 文 献

- [1] Haugen BR. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: what is new and what has changed? [J]. Cancer, 2017, 123(3): 372-381. DOI:10.1002/cncr.30360.
- [2] 候丽影, 张国强, 罗全勇. 促甲状腺激素与分化型甲状腺癌关系的研究进展[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2024, 44(3): 179-182. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20221110-00340.
- [3] Hou LY, Zhang GQ, Luo QY. Research progress of relation between thyroid stimulating hormone and differentiated thyroid cancer [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2024, 44(3): 179-182. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20221110-00340.
- [4] 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.
- [5] 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 Metab, 2011, 96(5): 1352-1359. DOI:10.1210/jc.2010-2708.
- [6] Jeon MJ, Kim M, Park S, et al. A follow-up strategy for patients with an excellent response to initial therapy for differentiated thyroid carcinoma: less is better [J]. Thyroid, 2018, 28(2): 187-192. DOI:10.1089/thy.2017.0130.
- [7] Seejore K, Gerrard GE, Gill VM, et al. Can we discharge dynamically risk-stratified low-risk (excellent response to treatment) thyroid cancer patients after 5 years of follow-up? [J]. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2019, 31(4): 219-224. DOI:10.1016/j.clon.2019.01.005.
- [8] Mukhtar N, Aljamei H, Aljomaiah A, et al. Natural course of the American Thyroid Association response to therapy statuses (dynamic risk stratification) in differentiated thyroid cancer [J]. Eur Thyroid J, 2021, 10(3): 198-207. DOI:10.1159/000511708.
- [9] Momesso DP, Vaisman F, Yang SP, et al. Dynamic risk stratification in patients with differentiated thyroid cancer treated without radioactive iodine [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101(7): 2692-2700. DOI:10.1210/jc.2015-4290.
- [10] 刘杰蕊, 刘延晴, 李慧, 等. 动态危险度评估在中高危无远处转移分化型甲状腺癌患者随访中的意义 [J]. 中国医学科学院学报, 2020, 42(2): 222-227. DOI:10.3881/j.issn.1000-503X.11263.
- [11] Liu JR, Liu YQ, Li H, et al. Significance of dynamic risk assessment in the follow-up of non-distant metastatic differentiated thyroid cancer patients with intermediate and high risk [J]. Acta Acad Med Sin, 2020, 42(2): 222-227. DOI:10.3881/j.issn.1000-503X.11263.
- [12] 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.
- [13] Li YX, Zheng 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.
- [14] Lamartina L, Handkiewicz-Junak D. Follow-up of low risk thyroid cancer patients: can we stop follow-up after 5 years of complete remission? [J]. Eur J Endocrinol, 2020, 182(5): D1-D16. DOI:10.1530/EJE-19-0960.
- [15] Mannathazhathu AS, George PS, Sudhakaran S, et al. Reproductive factors and thyroid cancer risk: meta-analysis [J]. Head Neck, 2019, 41(12): 4199-4208. DOI:10.1002/hed.25945.
- [16] Kim SY, Yun HJ, Chang H, et al. Aggressiveness of differentiated thyroid carcinoma in pediatric patients younger than 16 years: a propensity score-matched analysis [J]. Front Oncol, 2022, 12: 872130. DOI:10.3389/fonc.2022.872130.
- [17] Ye T, Lai S, Cao B, et al. Analysis of risk factors for recurrence of differentiated thyroid carcinoma after surgical resection combined with iodine-131 and TSH suppression therapy [J]. Lin Chuang Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi, 2023, 37(5): 370-374. DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2023.05.010.
- [18] Fatima N, uz Zaman M, Ikram M, et al. Baseline stimulated thyroglobulin level as a good predictor of successful ablation after adjuvant radioiodine treatment for differentiated thyroid cancers [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(15): 6443-6447. DOI:10.7314/apjcp.2014.15.15.6443.
- [19] 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.
- [20] 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.

(收稿日期:2025-07-11)