

基于 2009 版美国甲状腺协会指南及 2014 版中国指南的分化型甲状腺癌术后复发风险分层软件的应用比较

胡厚洋 梁军 张腾 李慧 刘延晴 林岩松

100730 中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院核医学科(胡厚洋、张腾、李慧、刘延晴、林岩松);100142 北京大学肿瘤医院肿瘤内科(梁军)

通信作者:林岩松, Email: linys@pumch.cn

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.04.010

【摘要】 目的 比较 2 版分化型甲状腺癌(DTC)术后复发风险分层软件(RSS),以更加方便、准确地评估 DTC 患者的复发风险。方法 依据 2009 版美国甲状腺协会(ATA)指南及 2014 版中国 DTC 诊疗指南分别设计 RSS1 及 RSS2,并纳入 2013 年 1 月至 2016 年 1 月间 1 043 例就诊于北京协和医院的无转移 DTC 患者[男 386 例,女 657 例;平均年龄(46.4±10.5)岁],通过 ATA 疗效评估系统验证其危险分层的合理性。采用 χ^2 检验分析数据。结果 中位随访 2 年,RSS1 的低、中、高危患者复发率分别为 2.8%(1/36)、4.7%(34/725)和 42.9%(121/282),RSS2 的低、中、高危患者复发率分别为 0(0/29)、3.7%(26/698)和 41.1%(130/316)。与 RSS1 相比,RSS2 低危组复发率更低,但差异无统计学意义($\chi^2=3.046, P>0.05$),更多的复发患者被分至高危组,但高危组的复发率两者差异无统计学意义($\chi^2=0.082, P>0.05$)。结论 RSS1 与 RSS2 复发危险分层软件均能有效预测患者复发风险,RSS2 还可将更多复发患者分至高危组。

【关键词】 甲状腺肿瘤;预后;肿瘤复发,局部;实践指南;美国;中国

基金项目:国家自然科学基金(81571714)

Performance comparison of intelligent recurrence-risk stratification software based on 2009 American Thyroid Association guidelines and 2014 Chinese guidelines for ^{131}I therapy of differentiated thyroid carcinoma

Hu Houyang, Liang Jun, Zhang Teng, Li Hui, Liu Yanqing, Lin Yansong

Department of Nuclear Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China (Hu HY, Zhang T, Li H, Liu YQ, Lin YS); Department of Oncology, Beijing Cancer Hospital, Beijing 100142, China (Liang J)

Corresponding author: Lin Yansong, Email: linys@pumch.cn

【Abstract】 **Objective** To compare two recurrence-risk stratification software (RSS), which could evaluate the recurrence-risk in patients with differentiated thyroid carcinoma (DTC) intelligently. **Methods** Based on 2009 American Thyroid Association (ATA) guidelines and clinical guidelines for ^{131}I therapy of DTC patients in China (2014), two RSS (RSS1 and RSS2) were designed. From January 2013 to January 2016, 1 043 non-metastasis DTC patients (386 males, 657 females; average age (46.4±10.5) years) in Peking Union Medical College Hospital were involved to be risk-stratified, and the results were evaluated by ATA response evaluation system. χ^2 test was used to analyze the data. **Results** With 2 years' (median) follow-up, the recurrence rates in low, intermediate and high recurrence-risk groups evaluated by RSS1 were 2.8% (1/36), 4.7% (34/725) and 42.9% (121/282), and those were 0 (0/29), 3.7% (26/698) and 41.1% (130/316) evaluated by RSS2. The recurrence rate was lower in low-risk group evaluated by RSS2 than that by RSS1, but there was no significant difference ($\chi^2=3.046, P>0.05$). More patients with recurrence were divided into high-risk group evaluated by RSS2, but the recurrence rates of 2 high-risk groups evaluated by RSS1 and RSS2 were not significantly different ($\chi^2=0.082, P>0.05$). **Conclusion** RSS1 and RSS2 could predict recurrence-risk effectively, and RSS2 could classify more recurrent patients into high-risk group.

【Key words】 Thyroid neoplasms; Prognosis; Neoplasm recurrence, local; Practice guideline; United States; China

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81571714)

分化型甲状腺癌(differentiated thyroid carcinoma, DTC)外科术后的 ^{131}I 辅助治疗可有效减少患者复发及死亡率^[1]。目前,DTC患者行 ^{131}I 治疗的主要依据为详细的术后评估,最常用的评估系统为美国肿瘤协会(American Joint Committee

on Cancer, AJCC)提出的基于肿瘤、淋巴结及远处转移(tumor-node-metastases, TNM)的分期系统及美国甲状腺协会(American Thyroid Association, ATA)提出复发风险分层系统^[2-3]。DTC患者经过规范化治疗,预后相对良好,相对于死

亡风险,其复发风险是临床关注的重点^[4]。因此,复发风险分层更多地被用来指导 DTC 患者外科术后的¹³¹I 治疗和促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)抑制治疗。本研究拟探讨 2 版 DTC 术后复发风险分层软件(recurrence-risk stratification software, RSS),两者分别依据 2009 版 ATA 指南^[5]复发风险分层(RSS1)及中国《¹³¹I 治疗分化型甲状腺癌指南(2014 版)》^[6]复发风险分层(RSS2)设计,用于自动提供 DTC 患者的复发风险,指导后续¹³¹I 治疗及 TSH 抑制治疗。采用 2015 版 ATA 指南^[3]中的疗效评估系统对 2 个 RSS 进行评价,拟为其在临床中的应用提供更多临床依据。

资料与方法

1. 软件情况(<http://www.mmednet.com/download>)。RSS1 主要依据为 2009 版 ATA 指南^[5], RSS2 主要依据为《¹³¹I 治疗分化型甲状腺癌指南(2014 版)》^[6]。2 个指南分层标准见表 1。

2. 患者资料。回顾性纳入 2013 年 1 月至 2016 年 1 月就诊于北京协和医院核医学科的 DTC 患者 1 043 例,其中男 386 例,女 657 例,平均年龄(46.4±10.5)岁。纳入标准:(1)行甲状腺全切除术或次全切除术;(2)接受至少 1 次¹³¹I 清除残留甲状腺组织(简称清甲)治疗;(3)随访 6 个月以上,有可以评价的清甲疗效。

3. 治疗方法。所有患者均于北京协和医院行甲状腺全切除术或次全切除术及¹³¹I 治疗^[7]。无甲状腺外明显侵犯(喉、气管、食管、喉返神经、横纹肌等)及远处转移者¹³¹I 治疗剂量为 1 110 MBq,伴甲状腺外明显侵犯及远处转移的高危患者依据病情给予适当¹³¹I 治疗剂量(3 700~7 400 MBq)^[8]。¹³¹I 治疗后 6 个月行首次治疗后评估,随后每 6 个月进行连续动态评估,并根据评估结果对甲状腺激素剂量进行调整^[9]。

疗效反应评价标准主要依据 2015 版 ATA 疗效评估体系^[3](表 2),主要评估内容为影像学、血清学检查及治疗后动态甲状腺球蛋白(thyroglobulin, Tg)监测。

4. 统计学处理。采用 IBM SPSS 22.0 软件,采用 χ^2 检验分析数据, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

将患者基本临床特点与术后病理信息输入 RSS,自动获得患者的复发危险分层。本研究共验证了 1 043 例 DTC 患者。RSS1:低、中、高危患者分别有 36、725、282 例,各组患者达满意疗效的例数分别为 30 例(83.3%)、508 例(70.1%)和 119 例(42.2%);中位随访 2 年疾病复发和(或)持续存在的例数分别为 1 例(2.8%)、34 例(4.7%)和 121 例(42.9%)。RSS2:低、中、高危患者分别有 29、698 和 316 例,各组患者达满意疗效的例数分别为 25 例(86.2%)、505 例(72.3%)和 126 例(39.9%);中位随访 2 年疾病复发和(或)持续存在的例数分别为 0 例(0)、26 例(3.7%)和 130 例(41.1%)。

与 RSS1 相比, RSS2 低、中危分层例数减少(36 与 29 例、725 与 698 例),高危分层例数增多(282 与 316 例)。RSS2 低危分层疗效满意率增高($\chi^2 = 0.344$)、复发率降低($\chi^2 = 3.046$),高危患者疗效满意率降低($\chi^2 = 0.083$),复发率基本不变($\chi^2 = 0.082$),但差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

讨 论

DTC 患者经规范化治疗(包括外科手术、¹³¹I 治疗和 TSH 抑制治疗),复发率仍可达 20%~30%,因此,监测复发是临床工作的重点^[10]。本研究中的 2 版 DTC 术后 RSS 目的是为甲状腺癌相关领域青年医师提供准确、有效的风险分层手段,同时也为 DTC 患者了解自己病情提供便捷方法。

虽然 2015 版 ATA 指南对复发风险分层进行了更新,但其有效性尚需大样本临床研究加以证实,此外其标准中的淋巴结直径、微血管侵犯数量等尚不适用于中国国情,因此未在软件中采纳。本研究观察了 RSS1 及 RSS2 的分层效果,并用 2015 版 ATA 指南的疗效评估系统对两者进行了对比。结果显示,2 版 RSS 分层中患者的疗效满意率均随危险分层的升高(低、中、高危)而逐渐降低,疾病复发率逐渐增高,说明 2 版 RSS 均可有效预测患者的无病生存率及复发风险;RSS2 中低危患者疗效满意率更高,高危患者疾病复发和(或)持续存在率基本不变,但差异均未见统计学意义。

表 1 2009 版美国甲状腺协会(ATA)指南与中国指南复发风险分层标准

| 危险分层 | ATA 指南 ^a 分层标准 | 中国指南 ^b 分层标准 |
|----------|--|--|
| 低危(满足全部) | 1. 无局部或远处转移; 2. 所有肉眼可见的肿瘤均被完全切除; 3. 肿瘤未侵及周围组织或结构; 4. 非侵袭性病理亚型; 5. 若行治疗后 ¹³¹ I 全身显像,未见甲状腺床外转移摄取灶 | 1. 无局部或远处转移; 2. 所有肉眼可见的肿瘤均被完全切除; 3. 肿瘤未侵及周围组织或结构; 4. 非侵袭性病理亚型; 5. 若行治疗后 ¹³¹ I 全身显像,未见甲状腺床外转移摄取灶 |
| 中危(满足任一) | 1. 甲状腺外软组织微小侵犯; 2. 清除残留甲状腺组织治疗后全身显像颈部淋巴结或甲状腺床外的摄取灶; 3. 侵袭性亚型; 4. 甲状腺乳头状癌伴血管侵犯 | 1. 甲状腺外软组织微小侵犯; 2. 有颈部淋巴结转移或清除残留甲状腺组织后 ¹³¹ I 全身显像发现异常放射性摄取; 3. 侵袭性亚型或伴血管侵犯; 4. 伴有 BRAF ^{V600E} 基因突变 |
| 高危(满足任一) | 1. 甲状腺外组织大量侵犯; 2. 肿瘤未完全切除; 3. 远处转移或高水平术后刺激性甲状腺球蛋白提示的可疑远处转移 | 1. 甲状腺外组织大量侵犯; 2. 肿瘤未完全切除; 3. 远处转移; 4. 术后刺激性甲状腺球蛋白>52.75 $\mu\text{g/L}$ |

注: BRAF 为 V-raf 鼠肉瘤滤过性病毒致癌基因同源体 B1; ^a 2009 版美国甲状腺协会(ATA)指南, ^b ¹³¹I 治疗分化型甲状腺癌指南(2014 版)

表 2 分化型甲状腺癌(DTC)患者¹³¹I 治疗后的疗效反应评价标准^a

| 疗效反应 | 评价标准 |
|--------|--|
| 疗效满意 | 抑制性甲状腺球蛋白(Tg) ≤ 0.2 μg/L 或刺激性 Tg ≤ 1 μg/L, 影像学阴性 |
| 疗效不确定 | 抑制性 Tg ≤ 0.2 μg/L 或刺激性 Tg ≤ 1 μg/L, 影像学阴性或 ¹³¹ I 全身显像少量摄取或 Tg 抗体(TgAb)稳定或下降, 无结构或功能改变 |
| 血液生化改变 | 抑制性 Tg > 1 μg/L 或刺激性 Tg > 10 μg/L 或 TgAb 水平增高, 影响学表现为阴性 |
| 结构性改变 | 疾病存在的影像学(和/或)功能性改变 |

注:^a 依据 2015 版美国甲状腺协会疗效评估体系

与 RSS1 相比, RSS2 将伴有 V-raf 鼠肉瘤滤过性病毒致癌基因同源体 B1(V-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1, BRAF)突变的患者由低危升至中危, 使低危组患者复发率进一步下降。研究^[11]显示, BRAF 突变与 DTC 发生、发展密切相关。本课题组此前研究^[12-14]显示, 伴 BRAF 突变的患者钠/碘转运体表达下调, 导致其摄碘能力降低, 疾病有更强的侵袭性及远处转移率。这提示, BRAF 突变影响患者预后, 伴 BRAF 突变的患者需关注其复发风险。

此外, RSS2 将部分术后刺激性甲状腺球蛋白(post-operative stimulated thyroglobulin, ps-Tg)异常升高(>52.75 μg/L)的中、低危患者分至高危组, 高危组患者人数有所增加(316 与 282 例), 但复发率基本无差异(41.1%与 42.9%)。理论上, 经过甲状腺全切和(或)次全切的患者血清不会存在 ps-Tg, 术后 ps-Tg 的异常增高常提示残余甲状腺或潜在病灶。本课题组前期研究^[15]显示, 以 52.75 μg/L 作为界值可有效预测患者的复发风险, 具有较高的灵敏度和特异性。RSS2 中将 ps-Tg 大于 52.75 μg/L 的患者由中危归为高危, 高危组患者例数增加, 但整体复发率并无下降, 提示了此部分患者仍具有较高的复发风险, RSS2 将其分至高危更加合理, 有利于这部分患者更加积极的治疗与随访。

综上, 2 版 RSS 均能有效预测患者复发风险, 相比于 RSS1, RSS2 复发危险分层更趋合理, 避免了对低危组患者过于积极的治疗与随访; 对部分高复发风险患者早期治疗决策的制定也具指导意义。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Van Nostrand D. The benefits and risks of I-131 therapy in patients with well-differentiated thyroid cancer [J]. *Thyroid*, 2009, 19(12): 1381-1391. DOI:10.1089/thy.2009.1611.
- [2] Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM [J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(6): 1471-1474. DOI:10.1245/s10434-010-0985-4.
- [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. DOI:10.1089/thy.2015.0020.
- [4] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017 [J]. *CA*

- Cancer J Clin*, 2017, 67(1): 7-30. DOI:10.3322/caac.21387.
- [5] American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer [J]. *Thyroid*, 2009, 19(11): 1167-1214. DOI:10.1089/thy.2009.0110.
- [6] 中华医学会核医学分会. ¹³¹I 治疗分化型甲状腺癌指南(2014 版) [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2014, 34(4): 264-278. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2014.04.002.
- Chinese Society of Nuclear Medicine. Clinical guidelines for ¹³¹I therapy of differentiated thyroid cancer [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2014, 34(4): 264-278. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2014.04.002.
- [7] Zhao T, Liang J, Guo Z, et al. In patients with low- to intermediate-risk thyroid cancer, a preablative thyrotropin level of 30 μU/ml is not adequate to achieve better response to ¹³¹I therapy [J]. *Clin Nucl Med*, 2016, 41(6): 454-458. DOI:10.1097/RLU.0000000000001167.
- [8] 张英杰, 梁军, 杨雪, 等. 非远处转移性高危分化型甲状腺癌的低剂量碘-131 治疗 [J]. *中国医学科学院学报*, 2015, 37(5): 596-601. DOI:10.3881/j.issn.1000-503X.2015.05.018.
- Zhang YJ, Liang J, Yang X, et al. Low-dose radioiodine for ablation in non-metastatic high-risk thyroid cancer [J]. *Acta Acad Med Sinicae*, 2015, 37(5): 596-601. DOI:10.3881/j.issn.1000-503X.2015.05.018.
- [9] Diessl S, Holzberger B, Mäder U, et al. Impact of moderate vs stringent TSH suppression on survival in advanced differentiated thyroid carcinoma [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2012, 76(4): 586-592. DOI:10.1111/j.1365-2265.2011.04272.x.
- [10] Mazzaferri EL, Kloos RT. Clinical review 128: current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(4): 1447-1463. DOI:10.1210/jcem.86.4.7407.
- [11] Li DD, Zhang YF, Xu HX, et al. The role of BRAF in the pathogenesis of thyroid carcinoma [J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2015, 20: 1068-1078. DOI:10.2741/4332.
- [12] 杨雪, 梁智勇, 孟超, 等. BRAF 突变型甲状腺微小乳头状癌的侵袭性 [J]. *中国医学科学院学报*, 2013, 35(4): 398-403. DOI:10.3881/j.issn.1000-503X.2013.04.008.
- Yang X, Liang ZY, Meng C, et al. Invasiveness of papillary thyroid microcarcinoma with BRAF mutation [J]. *Acta Acad Med Sinicae*, 2013, 35(4): 398-403. DOI:10.3881/j.issn.1000-503X.2013.04.008.
- [13] 杨珂, 梁智勇, 孟超, 等. 甲状腺乳头状癌 BRAF^{V600E} 基因突变与远处转移灶摄碘能力的相关性研究 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2014, 34(4): 287-291. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2014.04.005.
- Yang K, Liang ZY, Meng C, et al. Relationship between BRAF^{V600E} mutation and radioactive iodine uptake in distant metastases from papillary thyroid cancer [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2014, 34(4): 287-291. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2014.04.005.
- [14] Yang K, Wang H, Liang Z, et al. BRAF^{V600E} mutation associated with non-radioiodine-avid status in distant metastatic papillary thyroid carcinoma [J]. *Clin Nucl Med*, 2014, 39(8): 675-679. DOI:10.1097/RLU.0000000000000498.
- [15] Yang X, Liang J, Li TJ, et al. Postoperative stimulated thyroglobulin level and recurrence risk stratification in differentiated thyroid cancer [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2015, 128(8): 1058-1064. DOI:10.4103/0366-6999.155086.

(收稿日期: 2018-01-03)