

· 分化型甲状腺癌与生物标志物 ·

¹³¹I 辅助治疗对 BRAF^{V600E} 突变型非远处转移性甲状腺乳头状癌患者疗效的初步探讨

宋娟娟¹ 慕转转¹ 鲁涛² 张鑫¹ 林岩松¹¹中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院核医学科、核医学分子靶向诊疗北京市重点实验室 100730; ²中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院病理科 100730

宋娟娟现在北京大学国际医院核医学科 102206

通信作者:林岩松, Email: linys@pumch.cn

【摘要】 目的 探讨¹³¹I辅助治疗对B-Raf原癌基因丝/苏氨酸蛋白激酶(BRAF)^{V600E}突变型非远处转移性甲状腺乳头状癌(PTC)患者的长期治疗疗效反应。方法 回顾性分析2008年1月至2019年1月间就诊于北京协和医院仅行1次¹³¹I治疗且临床、随访(中位随访时间63个月)及评估资料完整的181例非远处转移性PTC患者[男65例,女116例,年龄(38.9±11.8)岁]资料。按其原发灶BRAF^{V600E}基因是否突变分为突变型组和野生型组;根据¹³¹I治疗剂量的不同,分为清除残留甲状腺组织(简称清甲)治疗组(1.1 GBq)和辅助治疗组(3.7~5.5 GBq)。采用两独立样本 t 检验、Mann-Whitney U 检验和 χ^2 检验比较各组患者的临床、病理特征及¹³¹I治疗后长期治疗疗效反应。结果 BRAF^{V600E}突变型患者($n=150$)的¹³¹I治疗前刺激性甲状腺球蛋白(ps-Tg)水平明显高于野生型[$n=31$;6.32(0.90,8.70)与3.92(0.40,4.40) $\mu\text{g/L}$; $z=-2.413$, $P=0.016$],但2组的其余临床病理特征(包括年龄、性别、肿瘤大小、多灶性、被膜侵犯、N分期)差异均无统计学意义($t=-0.663$, $z=-1.151$, χ^2 值:0.003~1.491,均 $P>0.05$),2组的治疗疗效反应差异也无统计学意义($\chi^2=1.094$, $P=0.778$)。81例接受¹³¹I辅助治疗的患者中,突变型组($n=69$)的ps-Tg水平高于野生型组[$n=12$;8.70(1.30,11.80)与3.40(0.30,4.50) $\mu\text{g/L}$; $z=-2.194$, $P=0.028$];但2组的治疗疗效反应差异无统计学意义($\chi^2=1.792$, $P=0.617$)。BRAF^{V600E}突变型患者中,与清甲治疗组($n=81$)相比,辅助治疗组($n=69$)肿瘤较大[1.52(0.95,2.00)与1.21(0.60,1.50) cm; $z=-2.728$, $P=0.006$]、N分期较晚($\chi^2=11.460$, $P=0.003$)、ps-Tg水平较高[8.70(1.30,11.80)与4.34(0.50,5.30) $\mu\text{g/L}$; $z=-3.314$, $P=0.001$],但2组的治疗疗效反应差异无统计学意义($\chi^2=6.478$, $P=0.091$)。结论 ¹³¹I辅助治疗有助于改善肿瘤较大、淋巴结分期较晚、ps-Tg水平较高的BRAF^{V600E}突变型非远处转移性PTC患者的较长期治疗疗效反应。

【关键词】 甲状腺肿瘤;原癌基因蛋白质 B-raf;突变;放射疗法;碘放射性同位素;治疗结果

基金项目:国家自然科学基金(81571714, 81771875)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20210202-00026

Preliminary study of ¹³¹I adjuvant therapy in BRAF^{V600E} mutant patients with non-distant metastatic papillary thyroid cancer

Song Juanjuan¹, Mu Zhuanzhuan¹, Lu Tao², Zhang Xin¹, Lin Yansong¹¹Department of Nuclear Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences; Beijing Key Laboratory of Molecular Targeted Diagnosis and Therapy in Nuclear Medicine, Beijing 100730, China; ²Department of Pathology, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

Song Juanjuan is working on the Department of Nuclear Medicine, Peking University International Hospital, Beijing 102206, China

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

【Abstract】 Objective To evaluate ¹³¹I adjuvant therapy in B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase (BRAF)^{V600E} mutant patients with non-distant metastatic papillary thyroid cancer (PTC). **Methods** From January 2008 to January 2019, a total of 181 PTC patients (65 males, 116 females, age: (38.9±11.8) years) with non-distant metastases from Peking Union Medical College Hospital were retrospectively enrolled. All patients received only one time ¹³¹I therapy with complete clinicopathological information, data of follow-up (median time: 63 months) and assessment of response to therapy. Patients were divided into mutant and wild type group in terms of BRAF^{V600E} status or ablation group (1.1 GBq) and adjuvant therapy group (3.7–5.5 GBq) in terms of different ¹³¹I dosage. Clinicopathological features and the response to ther-

apy were compared between different groups by using independent-sample *t* test, Mann-Whitney *U* test and χ^2 test. **Results** The levels of preablative stimulated thyroglobulin (ps-Tg) in the BRAF^{V600E} mutant type group ($n=150$) was significantly higher than that in the wild type group ($n=31$; 6.32(0.90, 8.70) vs 3.92(0.40, 4.40) $\mu\text{g/L}$; $z=-2.413$, $P=0.016$), however, there were no significant differences in other clinicopathological characteristics (including age, sex, tumor size, multifocality, capsule invasion and N staging) between the two groups ($t=-0.663$, $z=-1.151$, χ^2 values: 0.003-1.491, all $P>0.05$) and the therapeutic response was also not different between the two groups ($\chi^2=1.094$, $P=0.778$). Of 81 patients who received ¹³¹I adjuvant therapy, the ps-Tg level of BRAF^{V600E} mutant type group ($n=69$) was higher than that of the wild type group ($n=12$; 8.70(1.30, 11.80) vs 3.40(0.30, 4.50) $\mu\text{g/L}$; $z=-2.194$, $P=0.028$), while the therapeutic response was not different between the two groups ($\chi^2=1.792$, $P=0.617$). Compared with BRAF^{V600E} mutant patients received ¹³¹I ablation ($n=81$), BRAF^{V600E} mutant patients received ¹³¹I adjuvant therapy ($n=69$) had larger tumors (1.52(0.95, 2.00) vs 1.21(0.60, 1.50) cm; $z=-2.728$, $P=0.006$), more advanced N staging ($\chi^2=11.460$, $P=0.003$) and higher ps-Tg level (8.70(1.30, 11.80) vs 4.34(0.50, 5.30) $\mu\text{g/L}$; $z=-3.314$, $P=0.001$), but the therapeutic response was not different between the two groups ($\chi^2=6.478$, $P=0.091$). **Conclusion** ¹³¹I adjuvant therapy may improve the longer-term response to therapy in BRAF^{V600E} mutant PTC patients with larger tumors, more advanced N staging and higher ps-Tg level.

【Key words】 Thyroid neoplasms; Proto-oncogene proteins B-raf; Mutation; Radiotherapy; Iodine radioisotopes; Treatment outcome

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81571714, 81771875)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20210202-00026

分化型甲状腺癌 (differentiated thyroid cancer, DTC) 因其发病率在全球持续增加而受到广泛关注, 其中大部分为甲状腺乳头状癌 (papillary thyroid cancer, PTC)。B-Raf 原癌基因丝/苏氨酸蛋白激酶 (B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase, BRAF)^{V600E} 突变作为 PTC 最常见的驱动基因, 不仅与 PTC 的侵袭性病理特征如较晚的 TNM 分期、腺外侵犯等有关, 同时与肿瘤复发等不良预后密切相关^[1-4]。2015 版美国甲状腺协会 (American Thyroid Association, ATA) 指南及我国相关指南也将 BRAF^{V600E} 突变这一因素纳入到术后复发风险评估的考量^[5-6]。本课题组前期观察了 BRAF^{V600E} 突变型非远处转移性 PTC 患者¹³¹I 治疗的短期疗效 (中位时间为 2.34 年), 间接推测¹³¹I 治疗可能在一定程度上改善了 BRAF^{V600E} 突变患者的预后, 但随访时间较短, 且未将不同¹³¹I 治疗目的 [清除残留甲状腺组织 (简称清甲) 或辅助治疗] 对临床转归的影响纳入考虑^[7]。目前针对辅助治疗的界定及决策极富争议^[8-9], 亦无其对 DTC 患者长期临床转归影响的相关证据。本研究在前期¹³¹I 治疗研究的基础上, 回顾性分析不同¹³¹I 剂量尤其是高剂量辅助治疗对 BRAF^{V600E} 突变型非远处转移性 PTC 患者长期的临床转归及预后改善的意义。

资料与方法

1. 研究对象。本研究符合《赫尔辛基宣言》的原则。回顾性分析 2008 年 1 月至 2019 年 1 月就诊于北京协和医院核医学科、经¹³¹I 治疗的 DTC 患者共 2 506 例, 其中仅行 1 次¹³¹I 治疗的患者 1 463 例。入组患者须

符合以下全部标准: (1) 甲状腺全切或次全切术后仅行 1 次¹³¹I 治疗; (2) ¹³¹I 治疗前评估无影像学提示及组织病理学确诊的远处转移; (3) 治疗前后血清甲状腺球蛋白抗体 (thyroglobulin antibody, TgAb) 控制在 115 kU/L 以下^[10-11], 以降低 TgAb 对甲状腺球蛋白 (thyroglobulin, Tg) 检测结果的影响; (4) 具备原发病灶 BRAF^{V600E} 突变检测结果; (5) 临床病理资料完整, ¹³¹I 治疗后定期随访且有最终随访结果。将随访 2 年以上、符合入组标准的 181 例 PTC 患者纳入本研究, 其中男 65 例, 女 116 例, 年龄 15~67 (38.9±11.8) 岁, 中位随访时间 63 (24~116) 个月。所有患者在¹³¹I 治疗前均签署治疗知情同意书。

2. ¹³¹I 治疗剂量分组。基于本课题组前期研究^[12], 本研究兼顾了 TNM 分期^[13]、复发风险分层及治疗前刺激性 Tg (preablative stimulated Tg, ps-Tg) 水平作为决策¹³¹I 治疗剂量的权重因素。其中 ps-Tg 是指促甲状腺激素 (thyroid stimulating hormone, TSH) 升高状态下 (>30 mU/L) 的检测水平。根据患者所接受的¹³¹I 治疗剂量分为清甲治疗组 (1.1 GBq) 和辅助治疗组 (3.7~5.5 GBq)。

3. 治疗疗效及预后评价。参照 2015 版 ATA 指南, 根据治疗后血清学 (Tg、TgAb) 及影像学 (¹³¹I 全身显像、颈部 CT 及超声、胸部 CT、PET/CT 检查) 结果, 将最终治疗疗效分为疗效满意 (excellent response, ER)、疗效不确切 (indeterminate response, IDR)、生化疗效不佳 (biochemical incomplete response, BIR)、结构性疗效不佳 (structural incomplete response, SIR)^[5]。

4. 统计学处理。采用 IBM SPSS 26.0 软件分析数据,符合正态分布的定量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,不符合正态分布的定量资料用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,2 组间数据比较采用两独立样本 t 检验或 Mann-Whitney U 检验;定性资料以频数(百分比)表示,2 组间差异比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 临床及病理特征(表 1)。所有患者依据 BRAF^{V600E} 突变检测结果分为突变型组(150 例)及野生型组(31 例)。突变型组的 ps-Tg 水平明显高于野生型组($z = -2.413, P = 0.016$);而 2 组的性别、年龄、肿瘤大小、多灶性、被膜侵犯、N 分期差异均无统计学意义($t = -0.663, z = -1.151, \chi^2$ 值:0.003 ~ 1.491, 均 $P > 0.05$);末次随访 2 组间的治疗疗效反应差异也无统计学意义($\chi^2 = 1.094, P = 0.778$)。

2. 经 ¹³¹I 辅助治疗的 BRAF^{V600E} 突变型与野生型患者的比较(表 2)。BRAF^{V600E} 突变型患者接受辅助治疗率为 46.0%(69/150),野生型患者接受辅助治疗率为 38.7%(12/31)。81 例接受辅助治疗的患者中,BRAF^{V600E} 突变型和野生型患者的年龄、性别、肿瘤大小、多灶性、被膜侵犯、N 分期方面的差异均无统计学意义($t = 0.433, z = -1.606, \chi^2$ 值:0.028 ~ 2.507, 均 $P > 0.05$);突变型组的 ps-Tg 水平高于野生型组($z = -2.194, P = 0.028$);末次随访 2 组间的治疗疗效反应差异也无统计学意义($\chi^2 = 1.792, P = 0.617$)。

3. BRAF^{V600E} 突变型患者 ¹³¹I 清甲治疗与辅助治疗的比较(表 3)。将 BRAF^{V600E} 突变型患者进一步分为清甲治疗组(81 例)和辅助治疗组(69 例),2 组患

者的肿瘤大小、N 分期和 ps-Tg 水平差异具有统计学意义(z 值: -2.728, -3.314, $\chi^2 = 11.460$, 均 $P < 0.05$);但末次随访 2 组间治疗疗效反应差异无统计学意义($\chi^2 = 6.478, P = 0.091$)。

讨 论

随着疾病精准化及个体化治疗理念的不断深化,近年来 DTC 患者的 ¹³¹I 辅助治疗逐渐被核医学科医师所重视,但其有关的权重因子及临床应用特征目前仍存争议。Xing 等^[14] 通过大样本多中心研究证实 BRAF^{V600E} 突变与肿瘤复发有显著相关性,是预测 PTC 肿瘤复发的独立预测因子。在国内外共识及指南中^[5-6,15-16],虽将 BRAF^{V600E} 突变作为术后复发风险评估的考量,但尚未将其作为独立因素来权重肿瘤的复发及死亡风险,且其在 ¹³¹I 治疗剂量决策方面的意义及作用亦不明了。因此,BRAF^{V600E} 突变作为与 PTC 复发密切相关的分子病理学特征,阐明其与 DTC 患者 ¹³¹I 治疗决策尤其在辅助治疗中的获益显得尤为重要。

本研究纳入具有长期随访(中位随访时间 63 个月)结果的非远处转移性 PTC 患者,根据 BRAF^{V600E} 突变与否分为突变型组及野生型组,2 组患者的临床病理特征如肿瘤大小、被膜侵犯、N 分期差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),但经 ¹³¹I 辅助治疗的 BRAF^{V600E} 突变型患者的 ps-Tg 水平明显高于野生型($z = -2.194, P = 0.028$)。既往研究曾提示高 ps-Tg 水平与 DTC 患者的疾病复发风险相关^[17]。近年来,术后 ps-Tg 水平对于指导 DTC 术后 ¹³¹I 治疗剂量的制定、疗效预测方面的价值受到越来越多的重视。低 ps-Tg 水平的 DTC 患者提示术后残留甲状腺组织

表 1 BRAF^{V600E} 突变型与野生型甲状腺乳头状癌(PTC)患者的临床资料比较

| 组别 | 例数 | 年龄 (岁; $\bar{x} \pm s$) | 男/女 (例) | 肿瘤大小 [cm; $M(P_{25}, P_{75})$] | 多灶性(例) | | 被膜侵犯(例) | |
|-----|-----|-----------------------------|------------|------------------------------------|--------|----|---------|----|
| | | | | | 单灶 | 多灶 | 是 | 否 |
| 突变型 | 150 | 39.1 ± 11.9 | 54/96 | 1.26(0.60, 1.70) | 75 | 75 | 82 | 68 |
| 野生型 | 31 | 37.6 ± 11.1 | 11/20 | 1.38(1.00, 1.80) | 13 | 18 | 16 | 15 |
| 检验值 | | -0.663 ^a | 0.003 | -1.151 ^b | 0.669 | | 0.096 | |
| P 值 | | 0.508 | 0.957 | 0.250 | 0.413 | | 0.756 | |

| 组别 | 例数 | N 分期(例) | | | 治疗疗效(例) | | | | ps-Tg [μg/L; $M(P_{25}, P_{75})$] |
|-----|-----|---------|-------|-------|---------|-------|-----|-----|---------------------------------------|
| | | NO 期 | N1a 期 | N1b 期 | ER | IDR | BIR | SIR | |
| 突变型 | 150 | 29 | 66 | 55 | 126 | 18 | 3 | 3 | 6.32(0.90, 8.70) |
| 野生型 | 31 | 5 | 11 | 15 | 27 | 2 | 1 | 1 | 3.92(0.40, 4.40) |
| 检验值 | | | 1.491 | | | 1.094 | | | -2.413 ^b |
| P 值 | | | 0.475 | | | 0.778 | | | 0.016 |

注:^a为 t 值,^b为 z 值,余为 χ^2 值;N 分期依据第 8 版 TNM 分期^[13];BIR 为生化疗效不佳,BRAF 为 B-Raf 原癌基因丝/苏氨酸蛋白激酶,IDR 为疗效不明确,ER 为疗效满意,ps-Tg 为治疗前刺激性甲状腺球蛋白,SIR 为结构性疗效不佳

表 2 经¹³¹I 辅助治疗的 BRAF^{V600E} 突变型与野生型甲状腺乳头状癌 (PTC) 患者的临床资料比较

| 组别 | 例数 | 年龄 (岁; $\bar{x} \pm s$) | 男/女 (例) | 肿瘤大小 [cm; $M(P_{25}, P_{75})$] | 多灶性(例) | | 被膜侵犯(例) | |
|-----|----|-----------------------------|------------|------------------------------------|--------|----|---------|----|
| | | | | | 单灶 | 多灶 | 是 | 否 |
| 突变型 | 69 | 39.1 \pm 10.7 | 28/41 | 1.52(0.95, 2.00) | 36 | 33 | 27 | 42 |
| 野生型 | 12 | 40.5 \pm 10.1 | 2/10 | 1.86(1.35, 2.08) | 5 | 7 | 5 | 7 |
| 检验值 | | 0.433 ^a | 2.507 | -1.606 ^b | 0.451 | | 0.028 | |
| P 值 | | 0.666 | 0.113 | 0.108 | 0.502 | | 0.868 | |

| 组别 | 例数 | N 分期(例) | | | 治疗疗效(例) | | | | ps-Tg [$\mu\text{g/L}; M(P_{25}, P_{75})$] |
|-----|----|---------|-------|-------|---------|-------|-----|-----|---|
| | | NO 期 | N1a 期 | N1b 期 | ER | IDR | BIR | SIR | |
| 突变型 | 69 | 7 | 28 | 34 | 53 | 11 | 2 | 3 | 8.70(1.30, 11.80) |
| 野生型 | 12 | 1 | 3 | 8 | 10 | 1 | 1 | 0 | 3.40(0.30, 4.50) |
| 检验值 | | | 1.279 | | | 1.792 | | | -2.194 ^b |
| P 值 | | | 0.528 | | | 0.617 | | | 0.028 |

注: ^a为 t 值, ^b为 z 值, 余为 χ^2 值; N 分期依据第 8 版 TNM 分期^[13]; BIR 为生化疗效不佳, BRAF 为 B-Raf 原癌基因丝/苏氨酸蛋白激酶, ER 为疗效满意, IDR 为疗效不确切, ps-Tg 为治疗前刺激性甲状腺球蛋白, SIR 为结构性疗效不佳

表 3 BRAF^{V600E} 突变型 PTC 清甲治疗与辅助治疗患者的临床资料比较

| 组别 | 例数 | 年龄 (岁; $\bar{x} \pm s$) | 男/女 (例) | 肿瘤大小 [cm; $M(P_{25}, P_{75})$] | 多灶性(例) | | 被膜侵犯(例) | |
|------|----|-----------------------------|------------|------------------------------------|--------|----|---------|----|
| | | | | | 单灶 | 多灶 | 是 | 否 |
| 清甲治疗 | 81 | 39.2 \pm 12.9 | 26/55 | 1.21(0.60, 1.50) | 39 | 42 | 41 | 40 |
| 辅助治疗 | 69 | 39.1 \pm 10.7 | 28/41 | 1.52(0.95, 2.00) | 36 | 33 | 27 | 42 |
| 检验值 | | 0.059 ^a | 1.163 | -2.728 ^b | 0.242 | | 1.984 | |
| P 值 | | 0.953 | 0.281 | 0.006 | 0.623 | | 0.159 | |

| 组别 | 例数 | N 分期(例) | | | 治疗疗效(例) | | | | ps-Tg [$\mu\text{g/L}; M(P_{25}, P_{75})$] |
|------|----|---------|--------|-------|---------|-------|-----|-----|---|
| | | NO 期 | N1a 期 | N1b 期 | ER | IDR | BIR | SIR | |
| 清甲治疗 | 81 | 22 | 38 | 21 | 73 | 7 | 1 | 0 | 4.34(0.50, 5.30) |
| 辅助治疗 | 69 | 7 | 28 | 34 | 53 | 11 | 2 | 3 | 8.70(1.30, 11.80) |
| 检验值 | | | 11.460 | | | 6.478 | | | -3.314 ^b |
| P 值 | | | 0.003 | | | 0.091 | | | 0.001 |

注: ^a为 t 值, ^b为 z 值, 余为 χ^2 值; N 分期依据第 8 版 TNM 分期^[13]; 清甲为清除残留甲状腺组织简称

和(或)残存肿瘤组织较少,疾病的复发及死亡风险较低,预后较好^[18-19]。本课题组既往研究发现 ps-Tg $\leq 5 \mu\text{g/L}$ 的 DTC 患者行低剂量¹³¹I 清甲治疗即有良好的预后^[12]。本研究中, BRAF^{V600E} 突变患者显示的高 ps-Tg 水平提示 BRAF^{V600E} 突变有可能是导致高 ps-Tg 水平及其复发风险的潜在因素。因此, BRAF^{V600E} 突变及高 ps-Tg 水平有可能会成为后续选择¹³¹I 辅助治疗的权重因素。目前有关行辅助治疗的 ps-Tg 界值仍存争议, Cheng 等^[20] 以 ps-Tg $\geq 10 \mu\text{g/L}$ 为界值来决策辅助治疗, 并发现其有助于改善 45% 以上高 ps-Tg 水平且无远处转移的 DTC 患者的临床结局, 但该研究未纳入与复发风险密切相关的 BRAF 等分子特征。本研究在纳入诊断性碘显像及 ps-Tg 因素的基础上, 进一步发现¹³¹I 治疗对高 ps-Tg 水平且 BRAF^{V600E} 突变型患者长期预后的影响, 与相应的低 ps-Tg 水平 BRAF^{V600E} 野生型患者相比, 末次随访中 2 组患者对¹³¹I 辅助治疗的疗效反应差异无

统计学意义($\chi^2 = 1.792, P = 0.617$), 提示 BRAF^{V600E} 突变型 PTC 患者尤其是高 ps-Tg 水平患者经过¹³¹I 辅助治疗预后得到改善, 为将 BRAF^{V600E} 突变及 ps-Tg 水平这 2 个因素纳入临床辅助治疗决策提供了依据。

既往国内指南推荐的¹³¹I 清甲剂量范围较宽泛(1.1~3.7 GBq), 清甲的同时兼顾发挥辅助治疗的目的^[6]。近年来, 国外最新指南在概念和剂量方面都有了进一步明确, 清甲旨在清除术后残留甲状腺组织, 剂量推荐为 1.1 GBq^[5, 15]; 辅助治疗则侧重清除术后潜在残存微小癌灶或隐匿癌灶, 旨在降低肿瘤复发及相关死亡风险, 推荐剂量为 3.7~5.5 GBq^[5]。这提示由于残存微小癌灶或隐匿癌灶与残留甲状腺组织摄碘能力不同, 1.1 GBq 的剂量显然难以达到辅助治疗的作用, 因此, 既往研究中 $\geq 3.7 \text{ GBq}$ 的剂量方可达到辅助治疗的目的。为进一步明确 BRAF^{V600E} 突变型 PTC 患者进行辅助治疗的必要性, 本研究依据¹³¹I

治疗剂量对 BRAF^{V600E} 突变患者分为清甲治疗组 (1.1 GBq) 和辅助治疗组 (3.7~5.5 GBq), 通过比较 2 组患者术后¹³¹I 治疗前临床病理特征发现, 尽管辅助治疗组比清甲治疗组患者的原发肿瘤更大 ($z = -2.728$, $P = 0.006$)、N 分期更晚 ($\chi^2 = 11.460$, $P = 0.003$), 但经过¹³¹I 辅助治疗后, 2 组患者的治疗疗效反应差异无统计学意义 ($\chi^2 = 6.478$, $P = 0.091$)。有研究显示 DTC 瘤灶越大、N 分期越晚, 则肿瘤复发率和肿瘤特异性死亡率相对越高、预后越差^[21]; 本课题组既往研究也提示肿瘤最大径、N 分期及 ps-Tg 水平是影响患者达到 ER 的主要因素^[11,22]。这些证据结合本研究结果均提示¹³¹I 辅助治疗可能起到改善 ps-Tg 水平较高、肿瘤较大、淋巴结分期较晚的 BRAF^{V600E} 突变型 PTC 患者预后的作用。这一结果与以往研究显示较高剂量¹³¹I 治疗有助于不同复发危险度分层患者预后的改善一致^[23-25]。

综上所述, 本研究经过较长时间的随访 (中位随访时间 63 个月) 显示,¹³¹I 辅助治疗有助于改善肿瘤较大、淋巴结分期较晚、ps-Tg 水平较高的 BRAF^{V600E} 突变型 PTC 患者的较长期复发风险。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Zhang Y, Xu T, Cui D, et al. Value of TIRADS, BSRTC and FNA-BRAF^{V600E} mutation analysis in differentiating high-risk thyroid nodules[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 16927. DOI:10.1038/srep16927.
- [2] Tufano RP, Teixeira GV, Bishop J, et al. BRAF mutation in papillary thyroid cancer and its value in tailoring initial treatment: a systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2012, 91(5): 274-286. DOI:10.1097/MD.0b013e31826a9c71.
- [3] Pelizzo MR, Dobrinja C, Casal Ide E, et al. The role of BRAF^{V600E} mutation as poor prognostic factor for the outcome of patients with intrathyroid papillary thyroid carcinoma[J]. *Biomed Pharmacother*, 2014, 68(4): 413-417. DOI:10.1016/j.biopha.2014.03.008.
- [4] Lee MY, Ku BM, Kim HS, et al. Genetic alterations and their clinical implications in high-recurrence risk papillary thyroid cancer [J]. *Cancer Res Treat*, 2017, 49(4): 906-914. DOI:10.4143/crt.2016.424.
- [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] 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] Li J, Liang J, Zhao T, et al. Noninferior response in BRAF^{V600E} mutant nonmetastatic papillary thyroid carcinoma to radioiodine therapy [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2016, 43(6): 1034-1039. DOI:10.1007/s00259-015-3305-1.
- [8] Tuttle RM. Controversial issues in thyroid cancer management [J]. *J Nucl Med*, 2018, 59(8): 1187-1194. DOI:10.2967/jnumed.117.192559.
- [9] Tuttle RM, Ahuja S, Avram AM, 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. DOI:10.1089/thy.2018.0597.
- [10] 孙健雯, 宋红俊, 席闯, 等. 经皮骨水泥成形术联合 ¹³¹I 治疗分化型甲状腺癌骨转移的疗效评价与生存分析 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2020, 40(6): 339-342. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200302-00082. Sun JW, Song HJ, Xi C, et al. Efficacy evaluation of percutaneous osteoplasty combined with ¹³¹I therapy and survival analysis in patients with bone metastasis from differentiated thyroid carcinoma [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 40(6): 339-342. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200302-00082.
- [11] 郑立春, 张腾, 胡厚洋, 等. 非远处转移分化型甲状腺癌低剂量¹³¹I 清甲治疗疗效分析 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2018, 38(3): 160-163. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.03.003. Zheng LC, Zhang T, Hu HY, et al. Ablation efficacy for non-distant metastases differentiated thyroid carcinoma with low-dose ¹³¹I [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 38(3): 160-163. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.03.003.
- [12] 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.
- [13] Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. *AJCC Cancer Staging Manual* [M]. 8th ed. New York: Springer, 2017.
- [14] Xing M, Alzahrani AS, Carson KA, et al. Association between BRAF^{V600E} mutation and mortality in patients with papillary thyroid cancer [J]. *JAMA*, 2013, 309(14): 1493-1501. DOI:10.1001/jama.2013.3190.
- [15] Filetti S, Durante C, Hartl D, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(12): 1856-1883. DOI:10.1093/annonc/mdz400.
- [16] 中国临床肿瘤学会甲状腺癌专业委员会, 中国研究型医院学会分子诊断专业委员会甲状腺癌学组, 医促会甲状腺疾病专业委员会核医学组, 等. 分化型甲状腺癌术后¹³¹I 治疗前评估专家共识 [J]. *中国癌症杂志*, 2019, 29(10): 832-840. DOI:10.19401/j.cnki.1007-3639.2019.10.011. Thyroid Cancer Committee of Chinese Society of Clinical Oncology, Thyroid Cancer Group of Molecular Diagnosis Committee of Chinese Research Hospital Association, Nuclear Medicine Group of Thyroid Disease Committee of China International Exchange and Promotion

- Association for Medical and Health Care, et al. Consensus on post-operative radioiodine therapy assessment for differentiated thyroid cancer[J]. China Oncology, 2019, 29(10): 832-840. DOI:10.19401/j.cnki.1007-3639.2019.10.011.
- [17] Webb RC, Howard RS, 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 Metab, 2012, 97(8): 2754-2763. DOI:10.1210/jc.2012-1533.
- [18] Evans C, Tennant S, Perros P. Thyroglobulin in differentiated thyroid cancer[J]. Clin Chim Acta, 2015, 444: 310-317. DOI:10.1016/j.cca.2014.10.035.
- [19] 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.
- [20] Cheng L, Sa R, Luo Q, et al. Unexplained hyperthyroglobulinemia in differentiated thyroid cancer patients as an indication for radioiodine adjuvant therapy: a prospective multicenter study[J]. J Nucl Med, 2021, 62(1): 62-68. DOI:10.2967/jnumed.120.243642.
- [21] Erol V, Makay O, Icoz G, et al. Prognostic factors of survival and recurrence pattern in differentiated thyroid cancer: a retrospective study from Western Turkey[J]. Endocr Regul, 2014, 48(4): 173-181. DOI:10.4149/endo_2014_04_173.
- [22] 胡厚洋, 梁军, 林岩松. 影响分化型甲状腺癌¹³¹I 治疗获得最佳疗效反应的因素分析及治疗后的动态评估[J]. 中国肿瘤临床, 2018, 45(1): 18-21. DOI:10.3969/j.issn.1000-8179.2018.01.715.
- Hu HY, Liang J, Lin YS. Influencing factors to excellent response in differentiated thyroid cancer after ¹³¹I therapy and ongoing assessment[J]. Chin J Clin Oncol, 2018, 45(1): 18-21. DOI:10.3969/j.issn.1000-8179.2018.01.715.
- [23] 姜玉艳, 谭建, 张桂芝, 等. 1.1 GBq 和 3.7 GBq ¹³¹I 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 ¹³¹I 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.
- [24] 刘娇, 程兵, 常伟, 等. 非高危分化型甲状腺癌低剂量和高剂量¹³¹I 清甲疗效的分析[J]. 国际放射医学核医学杂志, 2016, 40(6): 419-423. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2016.06.004.
- Liu J, Cheng B, Chang W, et al. Ablation efficacy in non-high-risk differentiated thyroid carcinoma patients with low-dose and high-dose ¹³¹I [J]. Int J Radiat Med Nucl Med, 2016, 40(6): 419-423. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2016.06.004.
- [25] Jeong JH, Kong EJ, Jeong SY, et al. Clinical outcomes of low-dose and high-dose postoperative radioiodine therapy in patients with intermediate-risk differentiated thyroid cancer[J]. Nucl Med Commun, 2017, 38(3): 228-233. DOI:10.1097/MNM.0000000000000636.
- (收稿日期:2021-02-02)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

关于论著文稿中中、英文摘要的书写要求

根据 GB 6447-86 的定义,文摘是以提供文献内容梗概为目的,不加评价和解释,简明确切地记述文献重要内容的短文。摘要应具有自明性和独立性,并拥有与一次文献同等量的主要信息。即不阅读全文就能获得必要的信息。它的详简程度取决于文献的内容,通常中文文摘以不超过 400 字为宜。应以第三人称的语气书写。不要使用“本人”、“作者”、“我们”等作为陈述的主语。

摘要的内容应包括四个要素,即目的、方法、结果、结论。(1)目的:指研究的前提和缘起,即为为什么要作此项研究,可以有简单的背景材料。(2)方法:指研究所用的原理、对象、观察和实验的具体方法等。(3)结果:指研究的结果、效果、数据等,着重反映创新性的、切实可行的成果,包括本组研究中的重要数据。(4)结论:指对结果进行综合分析,逻辑推理得出的判断。有的可指出实用价值和推广价值;如有特殊例外的发现或难以解决的问题,可以提出留待今后深入探讨。英文摘要的内容与中文摘要的内容要求大体一致。

英文摘要要求做到语法正确,用词准确,与中文摘要对应,方法、结果可略详于中文摘要。必要时,作者在投稿前请英文书写水平高的人员帮助修改。英文文题后列出全部作者及其单位、科室(包括城市、邮编)的英文规范表达。要求使用 A4 纸打印,行间距为 2 行,纸边距两边各留 2~3 cm。

敬请广大读者、作者周知,并遵照此要求投稿。

本刊编辑部