



· 论 著 ·

中低危分化型甲状腺癌低剂量¹³¹I治疗后短期转归的临床分析

宋娟娟^{1,2}, 刘延晴¹, 林岩松¹

1. 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院核医学科, 北京 100730 ;
2. 北京大学国际医院核医学科, 北京 102206

[摘要] 背景与目的: 2015版美国甲状腺协会(American Thyroid Association, ATA)指南首次提出治疗反应评估体系(response-to-therapy assessment system, RTAS)。该研究根据此评估体系,探讨低剂量(1 110 MBq)¹³¹I在中低危分化型甲状腺癌(differentiated thyroid carcinoma, DTC)清甲治疗后短期内不同转归的影响因素。方法: 回顾性分析2015年1月—2017年1月166例中低危DTC患者资料,男性50例,女性116例,平均年龄(39.61±10.23)岁。首次清甲剂量为1 110 MBq,取得清甲前及清甲后6~12个月刺激性甲状腺球蛋白(stimulated thyroglobulin, sTg)及诊断性全身显像(diagnostic whole body scan, Dx-WBS),根据结果分为最佳治疗反应(excellent response, ER)组与非最佳反应(non-excellent response, NER)组。采用两样本 t 检验、Mann-Whitney U 秩和检验及 χ^2 检验进行组间临床病理资料比较,采用Logistic回归分析影响清甲疗效的因素,采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线确定最佳界值。结果: ER组127例,NER组39例,ER率为76.5%(127/166)。治疗后短期随访ER组清甲治疗前sTg(preablative sTg, ps-Tg)明显低于NER组[1.5(0.04-30.57) ng/mL vs 17.6(0.04-21.52) ng/mL; $U=2\ 479$, $P<0.05$],且性别、年龄差异有统计学意义,男性及年龄稍小者更易出现NER。多因素分析显示,ps-Tg水平、肿瘤大小、淋巴结转移数目、性别、年龄及多灶性均为影响清甲疗效的相关因素(OR: 0.361~2.875)。ROC曲线分析显示,ps-Tg最佳临界值为2.0 ng/mL。结论: ps-Tg水平较低、病灶较小、淋巴结转移数目较少、男性、年龄较小及单灶患者清甲治疗后短期内更易达到ER;且以ps-Tg值2.0 ng/mL为最佳临界点,对预测治疗后短期临床转归有较高的灵敏度和特异度。

[关键词] 分化型甲状腺癌; ¹³¹I治疗; 治疗反应; 甲状腺球蛋白

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2019.03.008

中图分类号: R736.1 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2019)03-0207-05

Clinical analysis of short-term outcome in low-to-intermediate-risk thyroid cancer after low-dose ¹³¹I therapy SONG Juanjuan^{1,2}, LIU Yanqing¹, LIN Yansong¹ (1. Department of Nuclear Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College and Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China; 2. Department of Nuclear Medicine, Peking University International Hospital, Beijing 102206, China)

Correspondence to: LIN Yansong E-mail: linyansong1968@163.com

[Abstract] **Background and purpose:** The concept of response-to-therapy assessment system (RTAS) was first proposed in the 2015 American Thyroid Association (ATA) guidelines. This study aimed to investigate the different short-term outcomes of thyroid ablation with low-dose (1 110 MBq) ¹³¹I for low-to-intermediate-risk thyroid cancer based on this system, and its probable influence factors. **Methods:** A total of 166 patients with differentiated thyroid carcinoma (DTC) [50 males, 116 females; average age: (39.61±10.23) years] undergoing first thyroid ablation with 1 100 MBq ¹³¹I from January 2015 to January 2017 were retrospectively observed. All patients underwent diagnostic whole body scan (Dx-WBS), and the stimulated thyroglobulin (sTg) was measured before ablation and 6-12 months after ablation respectively. According to above results, patients were divided into excellent response (ER) group and non-excellent response (NER) group. Clinical and pathological characteristics of 2 groups were compared using

two-sample *t* test, Mann-Whitney *U* test and χ^2 test. Logistic regression was used to identify the influence factors for efficacy of ¹³¹I ablation, and the cut-off value was determined by receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. **Results:** There were 127 patients in ER group and 39 patients in NER group. The successful ablation rate was 76.5% (127/166). Patients in ER group showed lower preablative sTg (ps-Tg) compared with patients in NER group. The ps-Tg levels were 1.5 (0.04-30.57) ng/mL and 17.6 (0.04-21.52) ng/mL respectively ($U=2\ 479$, $P<0.05$). Male and patient with younger age were more prevalent in NER group ($P<0.05$). Logistic regression showed that ps-Tg, tumor size, the number of metastatic lymph nodes, gender, age and multifocality were independent predictors for efficacy of ¹³¹I ablation (OR: 0.361-2.875). The optimal cut-off value of ps-Tg identified by ROC curve analysis was 2.0 ng/mL. **Conclusion:** The patients with lower ps-Tg, smaller diameter of tumor, fewer lymph node metastases, male, younger age and single lesion are more likely to have ER within a short period following thyroid ablation. Ps-Tg of 2.0 ng/mL is identified as cut-off value for predicting the short-term therapeutic response, which has preferable sensitivity and specificity.

[Key words] Differentiated thyroid cancer; ¹³¹I therapy; Response-to-therapy; Thyroglobulin

¹³¹I治疗作为分化型甲状腺癌 (differentiated thyroid carcinoma, DTC) 术后的重要辅助治疗手段, 在一定程度上降低了中高危及死亡风险^[1]。2015版美国甲状腺学会 (American Thyroid Association, ATA) 指南首次提出了治疗反应评估体系 (response-to-therapy assessment system, RTAS), 这一评估体系纳入了甲状腺球蛋白 (thyroglobulin, Tg)、抗甲状腺球蛋白抗体 (antithyroglobulin antibody, TgAb) 等血清生化评估指标, 以及颈部超声、诊断性全身显像 (diagnostic whole body scan, Dx-WBS)、胸部CT等影像学指标^[2]。并将患者的转归分为4种: 最佳治疗反应 (excellent response, ER)、生化不完全缓解 (biochemical incomplete response, BIR)、不确切反应 (indeterminate response, IR) 及结构性疗效不佳 (structural incomplete response, SIR)。研究显示达到ER的患者, 其10年复发率为1%~4%, 死亡风险低于1%, 而非最佳反应 (non-excellent response, NER), 尤其是存在SIR者死亡风险达11%~50%, 复发率达50%~85%; 此评估体系可实时动态反映患者的病情, 为后续治疗及随访策略制定提供更为客观的依据。目前, 有关这一评估体系在¹³¹I治疗后短期评估的报道较少。本研究回顾性分析2015年1月—2017年1月纳入中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院核医学科低剂量¹³¹I (1 110 MBq) 清甲治疗的中低危DTC患者, 观察¹³¹I治疗后6~12个月的短期治疗反应, 并探讨影响其短期临床转归的因素。

1 资料和方法

1.1 一般资料

回顾性分析2015年1月—2017年1月在中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院核医学科就诊的DTC患者625例, 依据ATA指南复发危险分层体系及入组标准纳入低中危患者166例 (低危152例, 中危为14例), 其中男性50例, 女性116例, 男女比例为1.0:2.3, 年龄18~66 (39.61±10.23) 岁。入组患者需符合以下标准: ① 甲状腺全切或次全切术后; ② 无影像学及组织病理学确诊的远处转移; ③ 所有患者均具备1次¹³¹I低剂量清甲治疗前及治疗后6~12个月内刺激性Tg (stimulated Tg, sTg)、促甲状腺激素 (thyrotropin, TSH)、TgAb等血清学检查及超声、Dx-WBS等影像学检查; ④ 所有患者经¹³¹I治疗前评估均无明确残存及复发病灶, 拟行清甲治疗, 参照国内外指南, 经知情同意后给予1 100 MBq低剂量¹³¹I清甲。本研究患者均签署知情同意书并经本院伦理委员会批准。

¹³¹I治疗前准备: 患者治疗前未服或停药左旋甲状腺素使TSH升高>30 mU/L, 停药同时低碘饮食3~4周。治疗前所有患者均行血清学检测 (TSH、Tg及TgAb), 经¹³¹I治疗后72 h口服左旋甲状腺素抑制治疗, 给药剂量按照2.0~2.2 μg/kg, 6~12个月后停用左旋甲状腺素并行血清学检查及¹³¹I Dx-WBS。

1.2 疗效分组

参照2015年ATA指南，根据治疗后sTg测定、Dx-WBS检查、颈部超声及其他影像学检查，分为两组：Dx-WBS、颈部超声及其他影像学阴性、sTg<1 ng/mL为ER组，共127例；sTg≥1 ng/mL和（或）影像学阳性者为NER组，共39例；且sTg检测均无TgAb干扰，所有TgAb均≤115 U/mL。

1.3 统计学处理

采用SPSS 17.0统计软件，组间比较采用*t*检验、Mann-Whitney *U*秩和检验及 χ^2 检验，对比患者的性别、年龄、肿瘤大小、是否包膜侵犯、多灶性、TNM分期及清甲治疗前sTg（preablative sTg, ps-Tg）；采用Logistic回归分析影响清甲疗效转归的因素；应用受试者工作特征（receiver operating characteristic, ROC）

曲线评估ps-Tg预测¹³¹I治疗后短期临床转归的价值，并设定最佳临界值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 ER组与NER组一般临床病理学特征对比

166例患者中，清甲治疗后达到ER状态者127例，NER者39例，ER率为76.5%（127/166）。2组患者临床资料见表1，治疗后短期随访ER组ps-Tg明显低于NER组（ $U=2\ 479$ ， $P<0.05$ ），且性别、年龄差异有统计学意义，男性及年龄稍小者更易出现NER；其余指标（肿瘤大小、包膜侵犯、多灶性及TNM分期）两组间差异均无统计学意义（ P 均>0.05）。

表 1 2组患者临床病理特征比较

Tab. 1 Comparison of clinicopathologic features between the two groups

Clinicopathologic features	¹³¹ I ablation efficacy		P value
	ER (127)	NER (39)	
Gender			
Male	32	18	0.017 ($\chi^2=6.226$)
Female	95	21	
Age/year $\bar{x} \pm s$	43.4 ± 10.3	37.7 ± 9.3	0.000 ($F=29.08$)
Tumor size <i>D</i> /cm	1.2 (0.1-5.0)	1.5 (0.4-3.0)	0.180 ($U=534\ 0$)
Capsular invasion			
No	34	10	1.000 ($\chi^2=0.02$)
Yes	93	29	
Multifocality			
No	67	21	1.000 ($\chi^2=0.014$)
Yes	60	18	
TNM 8th stage			
I	85	31	0.067 ($\chi^2=5.419$)
II	0	0	
III	27	2	
IV	15	6	
Ps-Tg	1.5 (0.04-30.57)	17.6 (0.04-21.52)	0.000 ($U=2\ 479$)

2.2 ¹³¹I清甲治疗后短期转归影响因素分析

Logistic多因素回归分析结果显示，¹³¹I治疗后短期的疗效反应与性别（ $P=0.047$ ）、年龄（ $P=0.008$ ）、肿瘤大小（ $P=0.003$ ）、淋巴

结转移数目（ $P=0.000$ ）、多灶性（ $P=0.043$ ）及ps-Tg水平（ $P=0.026$ ）有关，而与包膜侵犯（ $P=0.452$ ）无关（表2）。

表2 多因素分析结果

Tab. 2 Results of multiple linear regression analysis

Characteristics	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>Wald</i>	OR (95% CI)	<i>P</i> value
Gender	-1.019	0.514	3.939	0.361 (0.132-0.987)	0.047
Age	-0.075	0.028	7.000	0.928 (0.878-0.981)	0.008
Tumor size	0.896	0.303	8.731	2.449 (1.352-4.436)	0.003
Capsular invasion	-0.429	0.571	0.566	0.651 (0.213-1.992)	0.452
Number of metastatic lymph nodes	0.188	0.043	18.697	1.207 (1.108-1.314)	0.000
Multifocality	1.056	0.521	4.113	2.875 (1.036-7.977)	0.043
Ps-Tg	0.157	0.070	4.960	1.170 (1.019-1.343)	0.026

B: Partial regression coefficient; *SE*: Standard error; *Wald*: Chi-square values; OR: Odds ratio; ps-Tg: Preablative stimulated thyroglobulin

2.3 Ps-Tg值预测清甲治疗后短期临床转归

进一步采用ROC曲线分析显示, 预测清甲治疗后短期内是否达到ER状态的ps-Tg临界值为2.0 ng/mL, 其灵敏度和特异度分别为83.5%和70.0% (图1)。

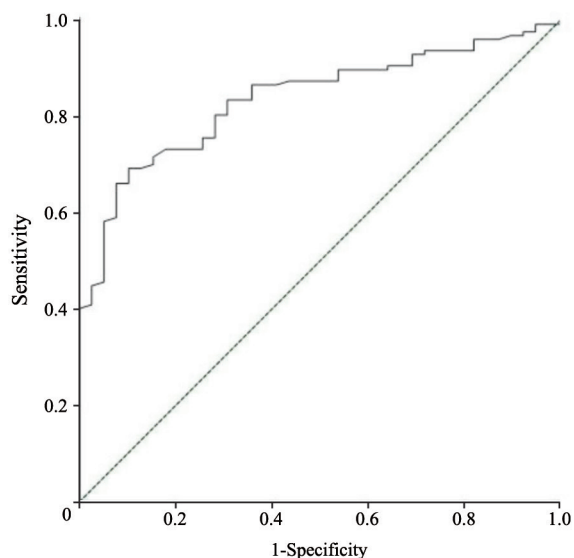


图1 Ps-Tg水平与清甲治疗后短期临床转归关系的ROC曲线

Fig. 1 The ROC curves of ps-Tg values in predicting the short-term therapeutic response

3 讨论

本研究探讨了中低危人群经低剂量¹³¹I治疗后短期的疗效反应 (中位随访时间7.5个月), 经实时动态评估达到ER状态者达76.5%。有研究显示, ER状态下疾病的复发率及相关死亡率极低 (1%~4%) [2], 因此, 可相应减少该部分患者的后续随访频率, 这将降低此类患者对疾病的焦虑状态, 及时减轻其精神压力。值得注意的是,

仍有高达23.5%的患者未达到ER状态 (即NER状态), 提示初始评估仅为清甲, 不代表其后续的无疾病状态, 对于这部分患者仍需给予较高的关注, 持续的随访观察其血清学及影像学指标, 进一步密切随访。为探索哪些因素会影响患者的疗效及预后, 我们对比了2组患者的临床资料, 发现ER组ps-Tg水平明显低于NER组, 进一步Logistic回归分析显示, ps-Tg水平、肿瘤大小、淋巴结转移数目、性别、年龄及多灶性均为影响清甲短期疗效的相关因素。

Ps-Tg水平已成为监测肿瘤复发及转移的重要指标 [3-5], 本研究结果提示, 清甲治疗后NER组ps-Tg水平显著高于ER组, 说明ps-Tg水平低者更易达到ER状态。Tg是由甲状腺滤泡细胞分泌的组织特异性球蛋白, ps-Tg水平与术后残余甲状腺组织和 (或) 残存肿瘤组织成正比, 高ps-Tg水平提示较多的术后残余甲状腺组织和 (或) 残存肿瘤组织 [6]。有研究显示, 约1 g甲状腺组织和 (或) 肿瘤组织产生2~10 ng/mL的ps-Tg [7-8], 因此, 术后残余甲状腺组织越少, Tg水平越低, 而清甲治疗效果越佳 [9-10], 故ps-Tg水平低者经清甲后出现ER者较多。

通过ROC曲线进一步分析, 可以得到ps-Tg水平预测清甲治疗后短期转归的最佳临界值为2.0 ng/mL, 其灵敏度和特异度达到83.5%和70.0%。这一临界值与我们前期13.8 ng/mL判断清甲疗效的临界值相差较远 [11], 主要与纳入研究人群的不同有关, 前期入组人群包括了高危患者, 而本研究则主要纳入中低危患者, 也是对前期研究的进一步细化及补充, 因此, 本研究将有助于核医学科医师通过ps-Tg值提前预测中低危患

者治疗后的转归情况。而对于ps-Tg值 > 2.0 ng/mL的患者是否给予更加积极的治疗如适当增加 ^{131}I 清甲治疗剂量,以期早期达到良好的生存状态,还需要进一步探讨。

肿瘤大小及淋巴结转移数目亦是本研究中影响患者达到ER的主要因素。这与前期研究一致,肿瘤大小、淋巴结转移与疾病预后及死亡风险密切相关^[12]。肿瘤越大,预后相对越差,而肿瘤越小,清甲治疗后越易达到ER^[12-15]。淋巴结转移数目对远处转移及清甲治疗后临床转归具有预测价值,淋巴结转移数目越多,清甲治疗后更易出现较差的临床转归^[12, 16-17]。提示对于肿瘤体积较大、淋巴结转移数目较多的患者应进行更加积极地监测与治疗。

此外,本研究还发现,男性、低龄及多灶性亦是影响患者经 ^{131}I 清甲治疗短期内达到ER的因素。而既往研究显示,性别、年龄及多灶性尚不能确定与达到ER有关^[11, 13, 18],分析原因主要与确定随访疗效时间不同有关,既往研究多以2年为截点,而本研究观察的是短期疗效反应(6~12个月,中位随访时间为7.5个月),提示这三者对短期疗效反应影响较大,随着时间推移及 ^{131}I 治疗的持续作用,转变为非相关因素的可能性较大。

综上所述,3/4的中低危患者经低剂量 ^{131}I 治疗后短期内可达到ER,ps-Tg水平、肿瘤大小、淋巴结转移数目、性别、年龄及多灶性均为影响患者治疗后短期转归的因素,且以ps-Tg值 2.0 ng/mL为临界点有助于治疗前预判短期疗效反应,可为临床决策提供辅助依据。

[参 考 文 献]

[1] 李 娇, 林岩松. 不同复发风险分层分化型甲状腺癌的 ^{131}I 治疗获益 [J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2017, 37(8): 506-510.

[2] HAUGEN B R, ALEXANDER E K, BIBLE K C, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: what is new and what has changed? [J]. *Thyroid*, 2016, 26(1): 1-133.

[3] 陈 鹏, 宋长祥, 陆 武, 等. 首次 ^{131}I 治疗前监测甲状腺球蛋白预测分化型甲状腺癌转移的临床价值 [J]. 中华内分泌杂志, 2018, 34(2): 102-105.

[4] WEBB R C, HOWARD R S, 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

3947 patients [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(8): 2754-2763.

[5] 李夏黎, 武新宇, 闽新慧, 等. 激发态甲状腺球蛋白评估分化型甲状腺癌 ^{131}I 清甲治疗后转移的临床价值 [J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2017, 37(3): 153-156.

[6] EVANS C, TENNANT S, PERROS P. Thyroglobulin in differentiated thyroid cancer [J]. *Clin Chim Acta*, 2015, 444: 310-317.

[7] SPENCER C, FATEMI S, SINGER P, et al. Serum basal thyroglobulin measured by a second-generation assay correlates with the recombinant human thyrotropin-stimulated thyroglobulin response in patients treated for differentiated thyroid cancer [J]. *Thyroid*, 2010, 20(6): 587-595.

[8] BACHELOT A, CAILLEUX A F, KLAIN M, et al. Relationship between tumor burden and serum thyroglobulin level in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma [J]. *Thyroid*, 2002, 12(8): 707-711.

[9] QU Y, HUANG R, LI L. Low- and high-dose radioiodine therapy for low-/intermediate-risk differentiated thyroid cancer: a preliminary clinical trial [J]. *Ann Nucl Med*, 2017, 31(1): 71-83.

[10] LAWAL I O, NYAKALE N E, HARRY L M, et al. Higher preablative serum thyroid-stimulating hormone level predicts radioiodine ablation effectiveness in patients with differentiated thyroid carcinoma [J]. *Nucl Med Commun*, 2017, 38(3): 222-227.

[11] 郑立春, 张腾胡, 胡厚祥, 等. 非远处转移分化型甲状腺癌低剂量 ^{131}I 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.

[12] 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.

[13] 胡厚祥, 梁 军, 林岩松. 影响分化型甲状腺癌 ^{131}I 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.

[14] CHO S W, CHOI H S, YEOM G J, et al. Long-term prognosis of differentiated thyroid cancer with lung metastasis in Korea and its prognostic factors [J]. *Thyroid*, 2014, 24(2): 277-286.

[15] KONTUREK A, BARCZYNSKI M, NOWAK W, et al. Prognostic factors in differentiated thyroid cancer—a 20-year surgical outcome study [J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2012, 397(5): 809-815.

[16] 高 文, 梁 军, 赵 腾, 等. 甲状腺乳头状癌淋巴结转移率与 ^{131}I 治疗后临床转归的关系 [J]. 中国癌症杂志, 2016, 26(1): 67-72.

[17] 高 文, 梁 军, 李小毅, 等. 甲状腺乳头状癌淋巴结转移率和远处转移的关系 [J]. 中国癌症杂志, 2017, 27(1): 26-30.

[18] ZHAO T, LIANG J, GUO Z, et al. In patients with low-to intermediate-risk thyroid cancer, a preablative thyrotropin level of $30 \mu\text{IU/mL}$ is not adequate to achieve better response to ^{131}I therapy [J]. *Clin Nucl Med*, 2016, 41(6): 454-458.

(收稿日期: 2018-10-15 修回日期: 2019-01-03)