



· 论 著 ·

可疑甲状腺球蛋白增高性分化型甲状腺癌患者经¹³¹I治疗后的临床转归

郭文婷¹, 慕转转^{2, 3}, 李 征^{2, 4}, 张迎强^{2, 3}, 靳晓娜^{2, 3}, 林岩松^{2, 3}

1. 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院医学科学研究中心, 疑难重症及罕见病国家重点实验室, 北京 100730;
2. 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院核医学科, 疑难重症及罕见病国家重点实验室, 北京 100730;
3. 核医学分子靶向诊疗北京市重点实验室, 北京 100730;
4. 北京核工业医院核素诊疗中心, 北京 102413

[摘要] 背景与目的: 分化型甲状腺癌(differentiated thyroid cancer, DTC)中可疑甲状腺球蛋白(thyroglobulin, Tg)水平增高但无明确结构性病灶者预后差异大, 临床治疗决策存在较大争议, 本研究拟探究¹³¹I治疗及不同治疗剂量对于这类患者临床转归的影响。方法: 回顾并分析2007—2021年就诊于北京协和医院核医学科的138例DTC全切术后可疑Tg水平增高的患者, 依据首次¹³¹I治疗剂量分为低(剂量为1.11 GBq)、中(1.11 GBq<剂量≤3.70 GBq)、高(3.70 GBq<剂量≤7.40 GBq)3组, 观察不同剂量¹³¹I治疗后6个月的短期及后续未再行其他干预患者的长期疗效, 并进一步观察经初始治疗评估为生化疗效不佳(biochemical incomplete response, BIR)患者的临床转归。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评估预测结构性疗效不佳(structural incomplete response, SIR)和远处转移的刺激性Tg(stimulated Tg, sTg)的最佳界值点。结果: 低、中、高3个剂量组中分别有6.7%、13.5%、7.0%的患者短期疗效达到疗效满意(excellent response, ER), 3组间总体疗效差异无统计学意义($H=1.02$, $P=0.60$)。常规随访下3组患者的长期疗效同样差异无统计学意义($H=2.94$, $P=0.23$)。经初始治疗评估为BIR的患者经常规随访和再次¹³¹I治疗后的临床转归差异无统计学意义($U=324.5$, $P=0.15$)。预测SIR和远处转移的sTg最佳界值点分别为27.5和61.7 ng/mL。结论: 可疑Tg水平增高的DTC患者复发率较高, 以27.5 ng/mL为sTg界值点有助于尽早识别这部分患者。¹³¹I治疗有助于术后可疑Tg水平增高患者快速达到ER, 但高剂量¹³¹I治疗未对患者的预后产生增益效应; 再次¹³¹I治疗对于BIR患者未显示出进一步获益。

[关键词] 分化型甲状腺癌; 甲状腺球蛋白; ¹³¹I治疗; 生化疗效不佳

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2022.05.006

中图分类号: R736.1 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2022)05-0410-07

Clinical outcome of ¹³¹I therapy in differentiated thyroid cancer patients with suspicious high thyroglobulin concentration GUO Wenting¹, MU Zhuanzhuan^{2,3}, LI Zheng^{2,4}, ZHANG Yingqiang^{2,3}, JIN Xiaona^{2,3}, LIN Yansong^{2,3} (1. Department of Medical Research Center, State Key Laboratory of Complex Severe and Rare Diseases, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China; 2. Department of Nuclear Medicine, State Key Laboratory of Complex Severe and Rare Diseases, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China; 3. Beijing Key Laboratory of Molecular Targeted Diagnosis and Therapy in Nuclear Medicine, Beijing 100730, China; 4. Department of Radionuclide Treatment Center, Beijing Nuclear Industry Hospital, Beijing 102413, China)

基金项目: 国家重点研发计划“政府间国际科技创新合作/港澳台科技创新合作”重点专项(2019YFE0106400); 中国医学科学院中央级公益性科研院所基本科研业务费专项资金(2019XK320009); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程(2020-I2M-2-003)。

第一作者: 郭文婷(ORCID: 0000-0002-9097-2828), 博士, 研究实习员 E-mail: wtcandy@126.com

通信作者: 林岩松(ORCID: 0000-0001-6095-4728), 博士, 主任医师、教授, 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院核医学科副主任 E-mail: linyansong1968@163.com

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

[**Abstract**] **Background and purpose:** The prognosis of differentiated thyroid cancer (DTC) patients with suspicious high thyroglobulin (Tg) concentration and without explicit structural lesions varies from each other, hence the clinical treatment decisions including ^{131}I therapy remain controversial. This study aimed to explore the effects of ^{131}I treatment and the therapeutic dose on the clinical outcome of these patients. **Methods:** The study included 138 DTC patients treated in Department of Nuclear Medicine, Peking Union Medical College Hospital from 2007 to 2021, who had undergone total thyroidectomy and subsequent ^{131}I therapy. All patients were divided into 3 groups as low dose (dose=1.11 GBq), medium dose (1.11 GBq<dose \leq 3.70 GBq) and high dose (3.70 GBq<dose \leq 7.40 GBq) according to the dose of ^{131}I therapy. We compared the short-term and end-of period response to therapy among these three groups, and further observed the clinical outcome of patients with biochemical incomplete response (BIR) after initial treatment. The receiver operating characteristic (ROC) curve was employed to evaluate the predictive value of stimulated Tg (sTg) levels in patients with structural incomplete response (SIR) and distant metastasis. **Results:** For the short-term response, the rate of excellent response (ER) was 6.7%, 13.5% and 7.0% in low, medium and high dose group, respectively. The short-term response showed no statistically significant difference among three groups ($H=1.02$, $P=0.60$). The end-of-period response among the three groups under routine follow-up also showed no significant difference ($H=2.94$, $P=0.23$). No significant difference was observed in the clinical outcome of patients with BIR after routine follow-up and second ^{131}I treatment ($U=324.5$, $P=0.15$). The diagnostic critical point (DCP) of sTg to predict SIR and distant metastasis was 27.5 and 61.7 ng/mL, respectively. **Conclusion:** DTC patients with suspicious high Tg concentration has high recurrence risk, taking 27.5 ng/mL as the cut-off of sTg is helpful to identify the patients with high recurrence risk early. ^{131}I treatment is helpful for these patients to achieve ER as soon as possible. However, high-dose ^{131}I did not have greater benefits on the prognosis of these patients. Second ^{131}I treatment showed no further benefit for BIR patients.

[**Key words**] Differentiated thyroid cancer; Thyroglobulin; ^{131}I therapy; Biochemical incomplete response

分化型甲状腺癌 (differentiated thyroid cancer, DTC) 的一线治疗方式主要为手术、选择性 ^{131}I 治疗及促甲状腺激素 (thyroid-stimulating hormone, TSH) 抑制治疗。术后 ^{131}I 治疗主要基于3个目的, 即清甲 (清除残余甲状腺组织)、辅助治疗 (清除可疑存在的残存病灶或转移灶) 及清灶治疗 (针对已知存在病灶的治疗)。 ^{131}I 治疗方案的选择常需要基于当下DTC患者疾病状态的评估, 即术后 ^{131}I 治疗前评估来决策。TNM分期和复发风险分层常被用于辅助判断DTC患者的死亡和复发风险, 但由于这两个系统主要依靠手术后病理学检查资料及年龄等静态的临床指标进行分层归类, 未能充分考虑经手术干预后患者当前的疾病状态, 因此对于后续管理方案的辅助决策存在一定局限性。由Tuttle等^[1-3]提出并经2015年美国甲状腺协会 (American Thyroid Association, ATA) 指南修正的动态风险分层 (dynamic risk stratification, DRS) 已被广泛推荐用于DTC患者经初始治疗 (常包括手术及首次 ^{131}I 治疗) 后的疗效评估。2019年《分化型甲状腺癌术后 ^{131}I 治疗前评估专家共识》^[4]提出将DRS这一评估体系提至术后首次 ^{131}I 治疗前应用, 以辅

助决策 ^{131}I 治疗。

DRS包括疗效满意 (excellent response, ER)、疗效不确切 (indeterminate response, IDR)、生化疗效不佳 (biochemical incomplete response, BIR) 和结构性疗效不佳 (structural incomplete response, SIR)。其中, 甲状腺球蛋白 (thyroglobulin, Tg) 水平可疑增高但结构或功能性影像学检查尚无明确阳性发现的患者符合DRS所界定的BIR状态。针对这部分患者的治疗决策一直是临床的难点, 也是目前 ^{131}I 治疗方案选择存在较大争议的人群。是否应行 ^{131}I 治疗、治疗剂量及目标的选择等均是当下核医学医师关注的重点。本研究拟回顾分析术后刺激性Tg (stimulated Tg, sTg) 可疑增高 (>10 ng/mL) 的患者经不同 ^{131}I 治疗方案后的疗效, 以探索 ^{131}I 治疗及其剂量对于这部分患者临床转归的影响及意义。

1 资料和方法

1.1 研究对象

回顾并分析2007—2021年就诊于北京协和医

院核医学科的DTC全切术后可疑Tg水平增高的患者。纳入标准: ①曾行甲状腺全切或近全切术; ②病理学诊断为DTC [包括甲状腺乳头状癌 (papillary thyroid cancer, PTC) 和甲状腺滤泡癌 (follicular thyroid cancer, FTC)]; ③术后¹³¹I治疗前sTg水平 ≥ 10 ng/mL; ④Tg抗体 (Tg antibody, TgAb) 水平 < 115 kU/L; ⑤影像学检查未发现明确残存或转移性病灶 (残余甲状腺组织除外); ⑥首次¹³¹I治疗前后有可供分析的完整数据。

1.2 分组和方法

所有患者根据首次¹³¹I治疗剂量将患者分为3组。低剂量组: 剂量为1.11 GBq; 中剂量组: 1.11 GBq $<$ 剂量 ≤ 3.70 GBq; 高剂量组: 3.70 GBq $<$ 剂量 ≤ 7.40 GBq。分析3组间在年龄、性别、T分期、N分期、被膜累及情况、多灶性、*BRAF*突变情况及术后首次¹³¹I治疗前sTg水平等特征的差异, 并观察首次¹³¹I治疗后6个月的短期疗效。若此期间进行手术或采取再次¹³¹I治疗等干预措施, 则疗效评估时间截至再次干预或再次干预前最后1次随访。治疗反应依据随访过程中的血清学及影像学检查结果评估为ER、IDR、BIR和SIR; 若患者在疗效评估节点行手术干预, 且术后病理学检查提示残存、复发或转移灶, 则直接评估为SIR。对于经首次¹³¹I治疗后短期疗效评估为BIR的患者, 进一步观察仅TSH抑制治疗下定期随访与再次¹³¹I治疗后的临床转归是否存在差异。进一步用受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线评估术后首次¹³¹I治疗前sTg对SIR及远处转移的预测价值和最佳界值点。

1.3 统计学处理

采用SPSS 26.0统计软件进行数据分析, 患者年龄、¹³¹I治疗前sTg水平不符合正态分布, 用中位数 (P25, P75) 表示, 采用Kruskal-Wallis秩和检验。性别、是否累及被膜、多灶性和*BRAF*突变状态等定性资料以频数 (百分比) 表示, 采用 χ^2 检验。T分期、N分期和治疗反应分类采用Kruskal-Wallis秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

本队列最终纳入138例患者, 低 (15例)、中 (37例)、高 (86例) 3个剂量组在性别 ($\chi^2=0.94$, $P=0.63$)、年龄 ($H=3.09$, $P=0.21$)、T分期 ($H=4.95$, $P=0.08$)、被膜累及情况 ($\chi^2=3.12$, $P=0.21$)、多灶性 ($\chi^2=0.33$, $P=0.85$) 和*BRAF*突变状态 ($\chi^2=2.35$, $P=0.31$) 方面差异均无统计学意义。低、中、高3个剂量组在首次¹³¹I治疗前中位sTg水平分别为26.6 (13.0, 46.6)、26.2 (14.0, 64.0)、29.8 (20.4, 58.0) ng/mL, 差异无统计学意义 ($H=1.28$, $P=0.53$)。高剂量组的N分期更高, 更易出现颈部侧方淋巴结转移, 差异有统计学意义 ($H=7.88$, $P=0.02$, 表1)。

2.2 不同剂量¹³¹I治疗后患者的短期疗效

经¹³¹I治疗后6个月, 总体ER率为8.7%, IDR率为26.1%, BIR率为44.2%, SIR率为21.0%。低剂量组中分别有6.7% (1/15) 和40.0% (6/15) 的患者转归为ER和IDR, 40.0% (6/15) 为BIR, 13.3% (2/15) 发展为SIR; 中剂量组中分别有13.5% (5/37) 和16.2% (6/37) 的患者转归为ER和IDR, 45.9% (17/37) 为BIR, 24.3% (9/37) 发展为SIR; 高剂量组中ER和IDR的患者分别有7.0% (6/86) 和27.9% (24/86), BIR率为44.2% (38/86), 20.9% (18/86) 发展为SIR。不同剂量组经¹³¹I治疗后的短期疗效差异无统计学意义 ($H=1.02$, $P=0.60$, 图1)。

2.3 未再行其他干预患者的治疗反应变化

中位随访40.3个月, 随访期间有73例患者进行了额外干预包括手术、¹³¹I治疗或靶向治疗, 65例仅在TSH抑制治疗下常规随访。进一步观察未再行其他干预的65例患者随访期间的治疗反应, 发现ER率由随访初期的18.5%升至随访末期的30.8%, IDR率由44.6%降为33.8%, BIR率未见明显变化 (36.9% vs 33.8%)。31.0% (9/29) 的IDR患者转变为ER, 10.3% (3/29) 转变为BIR; 16.7% (4/24) 的BIR患者转变为IDR, 4.2%

(1/24) 发展为SIR。随访初期与末期患者的治疗反应分布见图2, 3组患者随访末期的疗效反应差异无统计学意义 ($H=2.94$, $P=0.23$)。研究结

果表明, 不同剂量 ^{131}I 治疗后患者的长期疗效差异也无统计学意义, 且部分无结构性病灶的患者可在TSH抑制治疗下自行缓解。

表1 138例可疑Tg增高患者的临床病理学特征

Tab. 1 Clinicopathologic features of 138 patients with suspicious high-level Tg concentration

| Characteristic | Low dose group | Medium dose group | High dose group | Statistics value | <i>P</i> value |
|--|-------------------|-------------------|-------------------|------------------|----------------|
| Gender <i>n</i> (%) | | | | $\chi^2=0.94$ | 0.63 |
| Male | 4 (26.6) | 15 (40.5) | 30 (34.8) | | |
| Female | 11 (73.4) | 22 (59.5) | 56 (65.2) | | |
| Age/year median (P25, P75) | 36.0 (33.5, 41.5) | 36.0 (30.0, 44.0) | 33.5 (28.3, 38.0) | $H=3.09$ | 0.21 |
| T staging <i>n</i> (%) | | | | $H=4.95$ | 0.08 |
| T _{1a} | 6 (40.0) | 11 (29.7) | 26 (30.2) | | |
| T _{1b} | 8 (53.3) | 12 (32.4) | 22 (25.5) | | |
| T ₂ | 0 (0.0) | 9 (24.3) | 17 (19.7) | | |
| T _{3a} | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (2.3) | | |
| T _{3b} | 0 (0.0) | 1 (2.7) | 4 (4.6) | | |
| T _{4a} | 0 (0.0) | 3 (8.1) | 11 (12.7) | | |
| T _x | 1 (6.6) | 1 (2.7) | 4 (4.6) | | |
| N staging <i>n</i> (%) | | | | $H=7.88$ | 0.02 |
| N ₀ | 2 (13.3) | 1 (2.7) | 3 (3.5) | | |
| N _{1a} | 7 (46.6) | 13 (35.1) | 21 (24.5) | | |
| N _{1b} | 5 (33.3) | 23 (62.1) | 62 (72.0) | | |
| N _x | 1 (6.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | | |
| Capsular involvement <i>n</i> (%) | | | | $\chi^2=3.12$ | 0.21 |
| Yes | 8 (53.3) | 15 (40.5) | 52 (60.4) | | |
| No | 6 (40.0) | 9 (24.3) | 16 (18.6) | | |
| Unknown | 1 (6.6) | 13 (35.1) | 18 (21.0) | | |
| Multifocality <i>n</i> (%) | | | | $\chi^2=0.33$ | 0.85 |
| Yes | 9 (60.0) | 15 (40.5) | 32 (37.2) | | |
| No | 4 (26.6) | 7 (20.0) | 11 (12.7) | | |
| Unknown | 2 (13.3) | 15 (40.5) | 43 (50.0) | | |
| BRAF status <i>n</i> (%) | | | | $\chi^2=2.35$ | 0.31 |
| Mutant | 6 (40.0) | 9 (24.3) | 19 (22.1) | | |
| Wild type | 0 (0.0) | 4 (10.8) | 5 (5.8) | | |
| Unknown | 9 (60.0) | 24 (64.8) | 62 (72.1) | | |
| sTg level $\rho_{\text{B}}/(\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1})$ median (P25, P75) | 26.6 (13.0, 46.6) | 26.2 (14.0, 64.0) | 29.8 (20.4, 58.0) | $H=1.61$ | 0.45 |

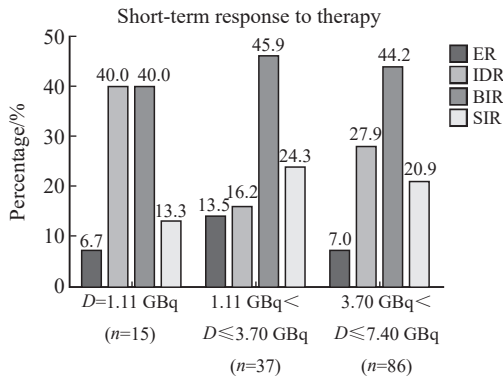


图1 不同剂量¹³¹I治疗后可疑Tg增高患者的短期治疗反应

Fig. 1 Short-term response to different does of ¹³¹I in patients with suspicious high Tg concentration

D: Dose.

2.4 初始治疗后评估为BIR者的临床转归

经首次¹³¹I治疗后61例患者短期治疗反应呈

BIR, 剔除3例再次干预情况不详的患者后, 依据是否行再次¹³¹I治疗分为两组, 其中未行再次¹³¹I治疗仅TSH抑制治疗下常规随访者24例, 行再次¹³¹I治疗者34例。仅TSH抑制治疗组中16.7% (4/24) 转为IDR, 79.2% (19/24) 保持BIR, 4.2% (1/24) 进展为SIR, 为肺转移。再次¹³¹I治疗组中5.9% (2/34) 转为ER, 20.6% (7/34) 转为IDR, 32.4% (11/34) 保持为BIR, 41.2% (14/34) 进展为SIR, 其中26.5% (9/34) 为颈部淋巴结复发, 经手术治疗后好转, 14.7% (5/34) 为肺转移持续。两组BIR患者的疗效反应差异无统计学意义 ($U=324.5, P=0.15$, 图3), 表明相对于仅TSH抑制治疗, 额外¹³¹I治疗未能进一步改善BIR患者的临床转归。

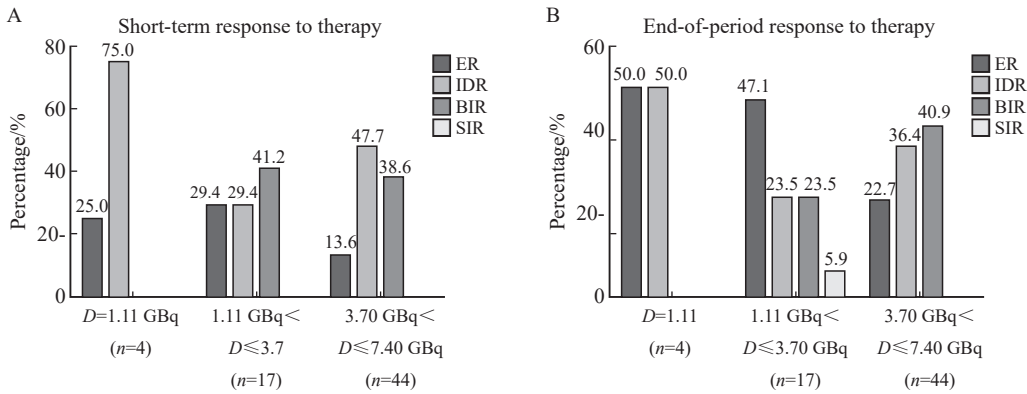


图2 不同剂量¹³¹I治疗后无其他干预患者的治疗反应

Fig. 2 Response to different does of ¹³¹I in patients without other interventions

A: Short-term; B: End-of-period.

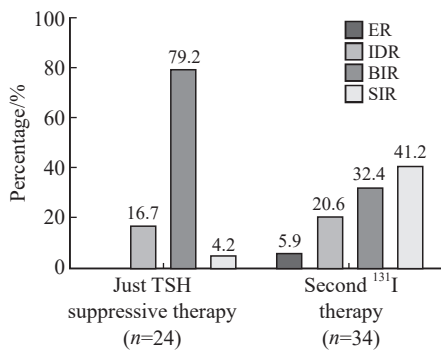


图3 首次¹³¹I治疗后呈BIR的患者在常规随访和再次¹³¹I治疗后的治疗反应

Fig. 3 Clinical outcomes of patients with BIR after routine follow-up and second ¹³¹I treatment

2.5 ¹³¹I治疗前sTg对SIR及远处转移的预测意义

术后¹³¹I治疗前sTg与结构性病灶关系的曲线下面积 (area under curve, AUC) 为0.66 (95% CI: 0.56~0.76)。当sTg以27.5 ng/mL为界值预测结构性病灶的发生时, 约登指数最大 (0.20), 对应的灵敏度和特异度分别为67.6%和52.5%。sTg与远处转移关系的AUC为0.70 (95% CI: 0.57~0.82), 得到的最佳远处转移预测界值为61.7 ng/mL, 对应的灵敏度和特异度分别为52.4%和78.6% (图4)。

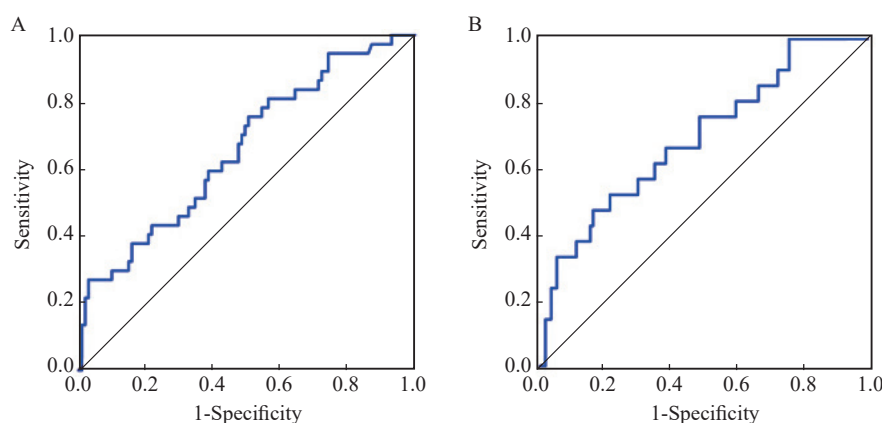


图4 sTg水平与SIR (A) 和远处转移 (B) 关系的ROC曲线

Fig. 4 The ROC curves of sTg levels in SIR (A) and distant metastasis (B) patients

3 讨 论

DTC经初始治疗后疗效评估为BIR的这部分患者预后差异大。既往研究^[5-6]报道, BIR患者中30%以上可自行缓解, 20%左右经额外干预后缓解, 而仍有约20%会最终发展为SIR^[2, 7]。这使得临床上针对BIR患者的管理存在较大争议, 部分机构或医师在首次¹³¹I治疗时倾向于选择清甲的剂量, 部分选择辅助或更高剂量的¹³¹I治疗。然而不同剂量组¹³¹I治疗后的临床转归目前仍不明确。由于DTC患者个体化的临床表现与疾病转归, 诊疗方案的制定尤其需要建立在对疾病状态准确评估的基础之上。因此依据2019年《分化型甲状腺癌术后¹³¹I治疗前评估专家共识》^[4], 在DTC患者术后首次¹³¹I治疗前即应进行疾病状态评估。本研究纳入并分析了138例首次¹³¹I治疗前可疑Tg增高至BIR水平但影像学检查无确切DTC相关病灶的患者的动态治疗反应, 以明确不同治疗方案对于这部分患者临床转归的影响。经¹³¹I治疗后, 短期疗效评估显示, 8.7%的患者缓解至ER, 提示初始¹³¹I治疗有助于无潜在病灶的患者尽快达到ER; 同时需注意的是, 21.0%的患者因发现结构性病灶呈SIR, 提示这部分患者的复发率仍然较高。然而, 低、中、高3个剂量组之间患者的治疗反应差异并无统计学意义, 提示¹³¹I治疗似乎仅达到清甲的作用, 但低剂量¹³¹I即可达到

此目的, 更高的¹³¹I剂量并未对这部分患者产生额外的增益效应。有研究^[8]显示, 75%的DTC患者术后服用3.7 GBq的放射性碘后, 残余甲状腺中¹³¹I的吸收剂量已超过“清甲”所需的300 Gy。此外有研究^[9]提示, 2.22 GBq可起到相当于3.7 GBq的¹³¹I的“清甲”作用。针对后续未再行其他干预仅TSH抑制治疗下随访的患者, 进一步观察发现, 3组的长期疗效也未见明显差异, 且初始评估31%呈IDR及16.7%呈BIR的患者可在后续随访过程中出现好转。尽管无法区分这是由于疾病的自然转归抑或¹³¹I治疗后的长期疗效所致, 但提示对于部分无确切结构性病灶的患者, 可在TSH抑制治疗下密切观察, 而不急于再次采取¹³¹I治疗。在这组人群中, 通过ROC曲线分析得到预测SIR的sTg最佳界值点为27.5 ng/mL, 这与本课题组前期研究^[10]得到的26.75 ng/mL很接近。预测远处转移的sTg界值点为61.7 ng/mL, 与前期研究^[11]得到的47.1 ng/mL虽略有不同, 但由于样本量及研究人群的不同, 这一偏差在合理范围内。预测界值的确定可有助于引起我们对可疑高水平sTg患者的警惕, 以尽早识别SIR病灶或远处转移, 从而制定后续管理方案。

针对首次¹³¹I治疗后6个月仍呈BIR的患者, 进一步比较在仅行TSH抑制治疗下常规随访和再次¹³¹I治疗后的临床转归。经中位40.3个月的随访, 发现两种治疗选择下患者的总体治疗反应并无显著差异。总体BIR患者的复发率达

25.9%，仅TSH抑制治疗下有4.2%发展为SIR，而在行再次¹³¹I治疗的患者中高达41.2%，提示尽管BIR患者的复发率较高，但¹³¹I治疗似乎并未阻止生化指标提示的隐匿性疾病发展为结构性病灶的进程。仅极少部分患者可经¹³¹I治疗达ER，然而这种仅生化指标所反映的缓解是否有助于患者的生存期延长或复发风险降低，目前尚无定论^[12]。此外，对于最终发展为结构性病灶的患者，针对颈部淋巴结转移的患者采取手术治疗的效果更为显著，而远处转移病灶由于未显示明确摄碘，¹³¹I治疗的效果极为有限^[13]；同时考虑到每次¹³¹I治疗前升高TSH水平对病灶的刺激性作用，对这部分患者的¹³¹I治疗尤其需要慎重决策。Tuttle^[12]曾于2014年提出，针对无确切结构或功能性病灶的患者，谨慎的随访评估或可替代积极过度的影像学检查和临床诊疗。

本研究的样本量相对较小，同时无法避免回顾性研究固有的不足如选择偏倚等。尽管本研究中3组的其他临床病理学特征差异均无统计学意义，但高剂量组患者的N分期更高，更易出现颈侧方淋巴结转移，提示作出¹³¹I治疗剂量决策时可能存在倾向性，相关结论需结合更大样本量或更优的研究设计来进一步验证。

综上所述，可疑Tg水平增高的DTC患者复发率较高，以27.5 ng/mL为sTg界值点有助于尽早识别这部分患者。¹³¹I治疗有助于术后可疑Tg水平增高的患者快速达到ER，但更高剂量的¹³¹I治疗并未产生除清甲之外更多的治疗获益；再次¹³¹I治疗对于初始治疗后评估为BIR的患者未显示出进一步获益。

利益冲突声明：所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] TUTTLE R M, LEBOEUF R. Follow up approaches in thyroid cancer: a risk adapted paradigm [J]. *Endocrinol Metab Clin N Am*, 2008, 37(2): 419-435, ix-x.
- [2] TUTTLE R M, TALA H, SHAH J, et al. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system [J]. *Thyroid*, 2010, 20(12): 1341-1349.
- [3] 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: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer [J]. *Thyroid*, 2016, 26(1): 1-133.
- [4] 丁 勇, 马庆杰, 王任飞, 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. DING Y, MA Q J, WANG R F, et al. Expert consensus on preoperative evaluation of ¹³¹I after surgery for differentiated thyroid cancer [J]. *China Oncol*, 2019, 29(10): 832-840.
- [5] ALZHRANI A S, MOHAMED G, AL SHAMMARY A, et al. Long-term course and predictive factors of elevated serum thyroglobulin and negative diagnostic radioiodine whole body scan in differentiated thyroid cancer [J]. *J Endocrinol Invest*, 2005, 28(6): 540-546.
- [6] CASTAGNA M G, TALA JURY H P, CIPRI C, et al. The use of ultrasensitive thyroglobulin assays reduces but does not abolish the need for TSH stimulation in patients with differentiated thyroid carcinoma [J]. *J Endocrinol Invest*, 2011, 34(8): e219-e223.
- [7] VAISMAN F, MOMESSO D, BULZICO D A, et al. Spontaneous remission in thyroid cancer patients after biochemical incomplete response to initial therapy [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2012, 77(1): 132-138.
- [8] SZUMOWSKI P, ABDELRAZEK S, IWANICKA D, et al. Dosimetry during adjuvant ¹³¹I therapy in patients with differentiated thyroid cancer—clinical implications [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 13930.
- [9] CAMPENNI A, GIOVANELLA L, PIGNATA S A, et al. Thyroid remnant ablation in differentiated thyroid cancer: searching for the most effective radioiodine activity and stimulation strategy in a real-life scenario [J]. *Nucl Med Commun*, 2015, 36(11): 1100-1106.
- [10] YANG X, LIANG J, LI T J, et al. Preablative stimulated thyroglobulin correlates to new therapy response system in differentiated thyroid cancer [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(3): 1307-1313.
- [11] YANG X, LIANG J, LI T J, et al. Postoperative stimulated thyroglobulin level and recurrence risk stratification in differentiated thyroid cancer [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2015, 128(8): 1058-1064.
- [12] TUTTLE R M. Optimal management of a biochemical incomplete response to therapy in differentiated thyroid cancer: aggressive treatment or cautious observation? [J]. *Endocrine*, 2014, 46(3): 363-364.
- [13] 慕转转, 李 征, 张 鑫, 等. 经验性¹³¹I治疗对甲状腺乳头状癌不摄碘肺转移患者价值存疑 [J]. *中国癌症杂志*, 2020, 30(12): 991-995.

(收稿日期: 2022-04-18 修回日期: 2022-05-02)