

· 临床研究 ·

## 影响碘难治性分化型甲状腺癌的预后因素分析

刘颖<sup>1</sup>, 赵莎<sup>2</sup>, 徐丽<sup>3</sup>, 柳卫<sup>4</sup>, 马向华<sup>3\*</sup><sup>1</sup>南京医科大学第一附属医院内分泌科, <sup>2</sup>病理科, <sup>3</sup>营养科, <sup>4</sup>核医学科, 江苏 南京 210029

**[摘要]** 目的:探讨影响碘难治性分化型甲状腺癌(radioiodine refractory-differentiated thyroid cancer, RAIR-DTC)的预后因素及预测碘难治(radioiodine refractory, RAIR)的指标。方法:回顾性分析2009年1月—2017年12月在南京医科大学第一附属医院进行甲状腺癌根治术、术后经<sup>131</sup>I治疗和随访的分化型甲状腺癌(differentiated thyroid cancer, DTC)患者,分析其临床特征、对<sup>131</sup>I治疗反应的动态风险分层及预后分层,探究影响RAIR-DTC预后的因素,计算相关因素的受试者工作特征(receiver operator characteristic, ROC)曲线的曲线下面积(area under curve, AUC)及95%CI,计算重要截点值的敏感性和特异性。结果:①共纳入318例DTC患者,其中272例(85.5%)无远处转移,46例(14.5%)有远处转移;32例(10.1%)为RAIR,286例(89.9%)为非碘难治(non-radioiodine refractory, NRAIR)。RAIR组的年龄、男性比例、癌灶的最长径、接受<sup>131</sup>I治疗的次数、远处转移率、动态风险分层及预后分层更高,癌灶是否存在局部侵犯、合并结节性肿、左右灶、多灶性特点的发生率两组差异无统计学意义( $P < 0.001$ )。②二元Logistic回归分析结果显示,男性、<sup>131</sup>I治疗次数、淋巴结反应均为DTC预后的危险因素( $P < 0.001$ )。③ROC曲线结果显示<sup>131</sup>I治疗次数预测RAIR具有较高的准确性。当<sup>131</sup>I治疗次数 $\geq 3$ 时,预测RAIR的AUC为0.861(95%CI:0.817~0.897),灵敏度为78.12%,特异度为88.85%( $P < 0.001$ )。结论:当DTC患者年龄 $\geq 55$ 岁、接受<sup>131</sup>I治疗 $\geq 3$ 次后仍存在至少1处不摄碘的转移灶或病情进展时,应及时评估RAIR的可能性,尽早采取靶向治疗。

**[关键词]** 碘难治性分化型甲状腺癌;远处转移;动态风险分层;预后;分子靶向治疗

**[中图分类号]** R736.1

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2020)06-846-07

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20200613

## The analysis of prognostic factors influencing the radioiodine refractory - differentiated thyroid cancer

LIU Ying<sup>1</sup>, ZHAO Sha<sup>2</sup>, XU Li<sup>3</sup>, LIU Wei<sup>4</sup>, MA Xianghua<sup>3\*</sup><sup>1</sup>Department of Endocrinology, <sup>2</sup>Department of Pathology, <sup>3</sup>Department of Nutrition Division, <sup>4</sup>Department of Nuclear Medicine, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

**[Abstract]** **Objective:** This study aimed to investigate the prognostic factors affecting the radioiodine refractory - differentiated thyroid cancer(RAIR-DTC)and the predictive index. **Methods:** Differentiated thyroid cancer(DTC) patients who received total thyroid resection were retrospectively collected, with <sup>131</sup>I treatment and follow-up in the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University from January 2009 to December 2017. The clinical characteristics, dynamic risk stratification and prognosis stratification were analyzed. The prognostic factors affecting the RAIR-DTC were explored, and the area under the receiver operating characteristic(ROC) curve and 95% confidence interval(CI), sensitivity and specificity of important intercept points were calculated. **Results:** ①A total of 318 DTCs, 272(85.5%)had no distant metastasis, 46(14.5%)had distant metastasis; 32(10.1%)patients were RAIR, 286(89.9%) were non-radioiodine refractory(NRAIR). Comparing with those of NRAIR patients, age and male proportion of RAIR patients was higher, the longest diameter of thyroid lesions of RAIR patients was larger, and the <sup>131</sup>I treatment frequency, the distant metastasis rate, the dynamic risk stratification and prognosis stratification of RAIR patients were higher. There was no significant difference in the incidence of nodular lesions, lesions on the left and right, and multifocal lesions between RAIR and NRAIR patients. ②Binary logistic regression analysis showed that males, <sup>131</sup>I treatment frequency, cervical lymph node reaction were prognostic factors affecting RAIR-DTC. ③The area under the ROC(AUC) indicated that <sup>131</sup>I treatment frequency was a major prognostic factor. When DTC patients

**[基金项目]** 江苏省科技厅临床前沿技术(BE2017736)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail:xianghuama@njmu.edu.cn

receiving  $\geq 3$   $^{131}\text{I}$  treatment, the AUC of predicting RAIR was 0.861 (95% CI 0.817-0.897), the sensitivity was 78.12% and the specificity was 88.85% ( $P < 0.001$ ). **Conclusion:** It is suggested to assess the probability of RAIR in  $\geq 55$  years DTC patients who received  $\geq 3$   $^{131}\text{I}$  treatment still with at least 1 metastasis without  $^{131}\text{I}$  uptake or progressive disease. Once diagnosed as RAIR, molecular targeted therapy should be taken as soon as possible.

[Key words] radioiodine refractory-differentiated thyroid cancer; distant metastasis; dynamic risk stratification; prognosis; molecular targeted therapy

[J Nanjing Med Univ, 2020, 40(00): 846-851, 857]

分化型甲状腺癌(differentiated thyroid cancer, DTC)的发病率和病死率逐年升高<sup>[1]</sup>,5%~15%出现复发或远处转移,最常见的是肺转移和骨转移<sup>[2]</sup>。复发和远处转移的DTC治疗方式包括手术切除、 $^{131}\text{I}$ 治疗、甲状腺激素抑制治疗<sup>[3]</sup>。甲状腺癌切除术后辅助 $^{131}\text{I}$ 清除残余甲状腺灶和远处转移灶,对 $^{131}\text{I}$ 具有高亲和力、体积较小、分化良好的远处转移灶,大部分患者可以达到完全缓解。部分低分化和失去摄碘功能的进展性或转移性病灶对 $^{131}\text{I}$ 的反应较差,称为碘难治性分化型甲状腺癌(radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer, RAIR-DTC),远处转移的患者中有26%~60%进展为碘难治(radioiodine refractory, RAIR)<sup>[2,4]</sup>。一项长期研究结果显示,远处转移的DTC患者对 $^{131}\text{I}$ 摄取的10年生存率约为56%,而没有显著碘摄取的患者10年生存率仅为10%<sup>[5]</sup>。2015年美国甲状腺协会(American Thyroid Association, ATA)指南推荐,诊断为RAIR后应立即终止 $^{131}\text{I}$ 治疗<sup>[6]</sup>,采取靶向药物治疗等综合治疗措施。RAIR-DTC的局部治疗方法包括手术治疗、外放射治疗,有手术指征的患者优先选择手术治疗,临床症状明显或无合适的局部治疗方案时采取全身治疗如分子靶向治疗、促分化治疗、免疫治疗等<sup>[7]</sup>。RAIR-DTC的诊断难点在于如何早期识别RAIR,从而尽早采取靶向治疗改善患者生存和预后。美国癌症委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)发布了第8版甲状腺癌TNM分期,将预后分级的年龄临界值从 $\geq 45$ 岁增加为 $\geq 55$ 岁,使得45~55岁患者的预后分期下调,避免接受过度的诊疗<sup>[8-9]</sup>。本研究回顾性分析318例接受 $^{131}\text{I}$ 治疗的DTC患者,分析影响 $^{131}\text{I}$ 治疗反应的危险因素及RAIR的预测指标。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

回顾性分析2009年1月—2017年12月在南京医科大学第一附属医院接受甲状腺癌根治术、术后

经 $^{131}\text{I}$ 治疗和随访的DTC患者。纳入标准:①接受甲状腺癌根治术,并根据术前评估行中央区淋巴结清扫,术后病理证实为DTC;②无甲状腺激素异常史如甲亢、甲减等;③无颈部手术史、射线接触史;④无甲状腺癌家族史或多发内分泌肿瘤史;⑤术前未接受过 $^{131}\text{I}$ 治疗和抗肿瘤药物治疗;⑥有甲状腺超声随访结果;⑦有全身影像学检查结果。经筛选后纳入符合条件的患者318例,其中272例无远处转移,46例有远处转移;32例为RAIR,286例为非碘难治(non-radioiodine refractory, NRAIR)。本研究经医院伦理委员会批准,所有患者知情同意。

### 1.2 方法

RAIR-DTC的诊断标准:经过规范的 $^{131}\text{I}$ 治疗后仍出现复发及转移或已知病灶进展的DTC患者,在促甲状腺激素刺激及无外源性碘负荷干扰的低碘状态下,符合以下条件之一<sup>[4]</sup>:①肿瘤组织或转移病灶不摄碘,在甲状腺切除术后的首次诊断性或治疗性 $^{131}\text{I}$ 全身显像( $^{131}\text{I}$  whole body scan,  $^{131}\text{I}$ -WBS)未出现甲状腺以外的碘摄取灶;②曾经摄碘的转移病灶在 $^{131}\text{I}$ 治疗后逐渐丧失摄碘能力;③部分转移病灶摄碘,部分不摄碘;④转移病灶存在碘摄取,但经 $^{131}\text{I}$ 治疗后病情仍然出现进展。

$^{131}\text{I}$ 治疗反应评估标准和动态风险分层和预后分层标准根据2015年ATA指南<sup>[6]</sup>,TNM分期依据第8版AJCC标准<sup>[8-9]</sup>。

### 1.3 统计学方法

数据分析使用SPSS 24.0软件,连续性变量和分类变量分别使用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )和计数的形式进行统计描述,采用两独立样本 $t$ 检验、卡方检验或Fisher精确检验对患者的临床资料特征进行统计分析。单因素分析用于确定与RAIR-DTC相关的因素,对单因素分析中 $P < 0.05$ 的因素进行二元Logistic回归分析探究影响 $^{131}\text{I}$ 治疗反应的危险因素。使用Medcalc软件进行受试者工作特征(receiver operator characteristic, ROC)曲线分析,计算影响RAIR因素

的 ROC 曲线下面积 (area under the curve, AUC) 及 95% 置信区间 (confidence interval, CI)。P < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者临床特征比较

RAIR 组患者年龄为 (51.7±18.4) 岁, 肿瘤原发灶的最长径为 (2.7±1.6) cm, 接受 <sup>131</sup>I 治疗的次数为 (4.3±2.1) 次; NRAIR 组年龄为 (44.3±12.4) 岁, 肿瘤原发灶的最长径为 (1.6±1.0) cm, 接受 <sup>131</sup>I 治疗的次数为 (2.1±0.7) 次。RAIR 组患者的年龄、肿瘤最长径、接受 <sup>131</sup>I 治疗次数都高于 NRAIR 组 (P < 0.001, 表 1)。

表 1 DTC 患者的临床因素分析

指标	RAIR 组 (n=32)	NRAIR 组 (n=286)	t 值	P 值
年龄(岁)	51.7 ± 18.4	44.3 ± 12.4	-3.038	< 0.001
最长径(cm)	2.7 ± 1.6	1.6 ± 1.0	-0.261	< 0.001
<sup>131</sup> I 治疗次数	4.3 ± 2.1	2.1 ± 0.7	-12.838	< 0.001

### 2.2 RAIR 危险因素的单因素分析

RAIR 组共有 32 例, 其中男 17 例, 女 15 例; ≥55 岁 16 例 (50.00%), < 55 岁 16 例 (50.00%); 32 例 (100%) RAIR-DTC 患者均有远处转移; 6 例 (18.75%) 甲状腺癌原发灶有局部侵犯特征, 26 例 (81.25%) 无局部侵犯特征; 13 例 (40.63%) 合并结节性甲状腺肿, 19 例 (59.37%) 未合并结节性甲状腺肿; 13 例 (40.63%) 甲状腺癌原发灶为左、右双侧病灶, 19 例 (59.37%) 甲状腺癌原发灶为单侧病灶; 17 例 (53.13%) 的随访超声提示存在颈部反应性淋巴结, 15 例 (46.87%) 无颈部反应性淋巴结; 13 例 (40.63%) 甲状腺癌原发灶具有多灶性, 19 例 (59.37%) 为单个病灶。

NRAIR 组共有 286 例, 其中男 79 例, 女 207 例; ≥55 岁 64 例 (22.38%), < 55 岁 222 例 (77.62%); 14 例 (4.90%) 有远处转移, 272 例 (95.10%) 无远处转移; 49 例 (17.14%) 甲状腺癌原发灶有局部侵犯特征, 237 例 (82.86%) 无局部侵犯特征; 119 例 (41.61%) 合并结节性甲状腺肿, 167 例 (58.39%) 未合并结节性甲状腺肿; 86 例 (30.07%) 甲状腺癌原发灶为左、右双侧病灶, 200 例 (69.93%) 甲状腺癌原发灶为单侧病灶; 104 例 (36.36%) 的随访超声提示存在颈部反应性淋巴结, 182 例 (63.64%) 无颈部反应性淋巴结; 85 例 (29.72%) 甲状腺癌原发灶具有多灶性, 201 例 (70.28%) 为单个病灶。

卡方检验分析显示, RAIR 组患者的男性比例、≥55 岁比例、伴远处转移率均高于 NRAIR 组, 而两组患者的肿瘤病灶是否存在局部侵犯、合并结节性甲状腺肿、左右灶、多灶性等特点的发生率无显著差异 (表 2)。

表 2 RAIR 与 NRAIR 患者临床因素比较

Table 2 Comparison of clinical characteristics of RAIR patients and NRAIR patients [n(%)]

因素	分组	RAIR 组 (n=32)	NRAIR 组 (n=286)	χ <sup>2</sup> 值	P 值
性别	男	17(53.1)	79(27.6)	8.882	< 0.001
	女	15(46.9)	207(72.4)		
年龄	≥55 岁	16(50.0)	64(22.4)	11.663	< 0.001
	< 55 岁	16(50.0)	222(77.6)		
转移	有	32(100.0)	14(4.9)	—	< 0.001*
	无	0(0)	272(95.1)		
局部侵犯	有	6(18.8)	49(17.1)	0.053	0.819
	无	26(81.2)	237(82.9)		
结节性甲状腺肿	有	13(40.6)	119(41.6)	0.011	0.915
	无	19(59.4)	167(58.4)		
左右灶	有	13(40.6)	86(30.1)	1.495	0.221
	无	19(59.4)	200(69.9)		
淋巴结反应	有	17(53.1)	104(36.4)	3.43	0.064
	无	15(46.9)	182(63.6)		
多灶性	有	13(40.6)	85(29.7)	3.43	0.064
	无	19(59.4)	201(70.3)		

\*使用 Fisher 精确检验。

### 2.3 <sup>131</sup>I 治疗反应分级

卡方检验分析显示, RAIR 组与 NRAIR 组、< 55 岁与 ≥55 岁组的 <sup>131</sup>I 治疗反应分级差异均有统计学意义 (表 3)。

### 2.4 预后分层的影响因素比较

RAIR 组与 NRAIR 组、年龄 < 55 岁与年龄 ≥55 岁组患者对 <sup>131</sup>I 治疗反应的预后分层差异有统计学意义 (P < 0.001, 表 4)。

### 2.5 碘难治二元 Logistic 回归分析

二元 Logistic 回归分析结果显示, 男性 (OR: 3.246, 95% CI: 1.062~9.927)、≥3 次 <sup>131</sup>I 治疗次数

表3 DTC患者的<sup>131</sup>I治疗反应分级

Table 3 <sup>131</sup>I treatment response stages of DTC patients (n)

组别	例数	完全反应	不完全反应	生化学不完全反应	结构学不完全反应	不确定	χ <sup>2</sup> 值	P值
RAIR组	32	0	0	0	32	0	232.944	<0.001
NRAIR组	286	137	35	66	5	43		
<55岁组	238	108	32	52	15	31	17.390	<0.001
≥55岁组	80	29	4	14	16	17		

表4 RAIR-DTC患者接受<sup>131</sup>I治疗的预后反应分层

Table 4 Prognostic stages of RAIR-DTC patients receiving <sup>131</sup>I treatment (n)

组别	例数	I	II	III	IVA	IVB	χ <sup>2</sup> 值	P值
RAIR组	32	0	16	0	0	16	136.481	<0.001
NRAIR组	286	177	106	0	0	3		
<55岁组	238	166	72	0	0	0	106.486	<0.001
≥55岁组	80	11	50	0	0	19		

(OR: 3.554, 95% CI: 2.338~5.404)、淋巴结反应 (OR: 3.966, 95% CI: 1.216~12.930)均为RAIR的预测因素(P均<0.05,表5)。

表5 RAIR-DTC影响因素的二元Logistic回归分析

Table 5 Binary logistic regression analysis of RAIR-DTC factors

变量	β值	SE值	OR值	95%CI		P值
				下限	上限	
男性	1.177	0.57	3.246	1.062	9.927	0.039
<sup>131</sup> I治疗次数	1.268	0.214	3.554	2.338	5.404	<0.001
淋巴结反应	1.378	0.603	3.966	1.216	12.930	0.022

### 2.6 ROC曲线下面积分析

<sup>131</sup>I治疗次数、性别、淋巴结反应的ROC曲线结果显示(表6):<sup>131</sup>I治疗次数的AUC为0.861(95%CI: 0.817~0.897, P<0.001);性别的AUC为0.660(95%CI: 0.605~0.713, P<0.001);淋巴结反应的AUC为0.589(95%CI: 0.532~0.645, P<0.001)。根据ROC曲线结果得出<sup>131</sup>I治疗次数预测RAIR具有较高的准确性。当<sup>131</sup>I治疗次数≥3为最佳截止点,预测RAIR的AUC为0.861(0.817~0.897, P<0.001),灵敏度为78.12%,特异度为88.85%(P<0.001,图1)。

### 3 讨论

大部分DTC患者经手术、<sup>131</sup>I治疗后获得了长期的无进展生存期,部分伴远处转移的DTC对<sup>131</sup>I治疗的反应较差,或在治疗过程中发生形态和功能的退变,丧失摄碘能力,发展成为RAIR。远处转移灶体积较大或转移灶对<sup>131</sup>I治疗反应欠佳的患者更容易

表6 <sup>131</sup>I治疗次数、性别、淋巴结反应的ROC曲线相关参数

Table 6 ROC curves associated parameters of <sup>131</sup>I treatment frequency, gender and lymph node reaction

检验变量	AUC	标准误差	95%CI	P值
<sup>131</sup> I治疗次数	0.861	0.038	0.817~0.897	<0.001
性别	0.660	0.046	0.605~0.713	<0.001
淋巴结反应	0.589	0.047	0.532~0.645	<0.001

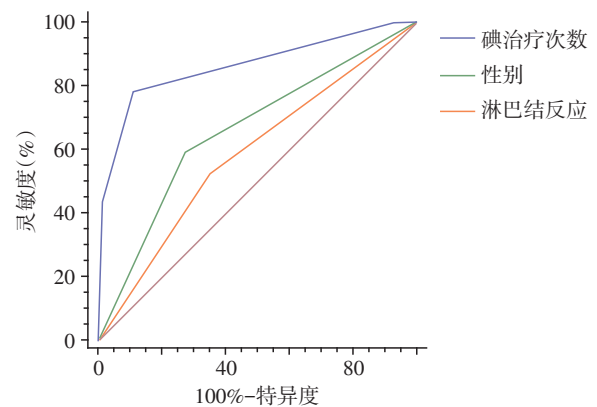


图1 <sup>131</sup>I治疗次数、性别、淋巴结反应的ROC曲线

Figure 1 ROC curves of <sup>131</sup>I treatment frequency, gender and lymph node reaction

发展为RAIR<sup>[4]</sup>。RAIR-DTC的诊断和治疗是当前甲状腺癌领域的难点之一,2015年ATA指南对RAIR-DTC的定义作出了明确阐述,伴远处转移的DTC患者,存在不摄碘的转移病灶或虽然转移病灶存在碘摄取,但病情仍然进展即诊断为RAIR<sup>[4]</sup>。

<sup>131</sup>I治疗的剂量是根据全身血液和辐射耐受上限计算单次的初始治疗剂量,经验剂量为3.7~7.4 GBq(100~200 mCi),2~10 d后进行<sup>131</sup>I-WBS,预估治疗效果及后续是否继续治疗,治疗6个月后进行疗效评估。终止<sup>131</sup>I治疗的指征包括:肿瘤达到完全缓解或诊断为RAIR-DTC或出现严重心血管疾病,预计生存期不足半年,严重并发症如粒细胞减少等情况。研究发现<sup>131</sup>I治疗的累积剂量与剂量依赖性的死亡率相关,在300~1 000 mCi的累积剂量中发现线性且中等强度的相关性,在调整其他变量后没有明显的

截止点<sup>[10]</sup>。

甲状腺癌术后的随访包括监测血清学甲状腺球蛋白(thyroglobulin, Tg)或甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody, TgAb)水平、<sup>131</sup>I-WBS、CT、<sup>131</sup>I单光子发射型计算机断层显像/计算机体层摄影术(<sup>131</sup>I-SPECT/CT)、<sup>99m</sup>Tc-MRI 亲肿瘤显像等影像学依据<sup>[11]</sup>。<sup>131</sup>I-WBS 对于甲状腺癌复发和远处转移的诊断准确性受限,<sup>18</sup>F-脱氧葡萄糖(<sup>18</sup>F-FDG)正电子发射计算机断层显像(PET)/计算机断层摄影(CT)探查RAIR-DTC患者不摄碘灶的灵敏度及特异度均超过80%,并与预后密切相关<sup>[12]</sup>。TNM 分级系统和基于远处转移、年龄、肿瘤是否完全切除、甲状腺外侵犯、肿瘤大小的评分多以术后病理学结果等静态特征为依据预测肿瘤复发和死亡风险<sup>[8]</sup>。2015 版 ATA 指南系统地阐述了治疗反应评估体系,对于接受双侧甲状腺全切术后联合<sup>131</sup>I治疗的患者,根据肿瘤的病理学特征,术后血清学Tg、TgAb等指标,影像学检查结果,动态监测肿瘤复发、转移和死亡的风险,能够更及时、更准确地评估患者的动态风险<sup>[6]</sup>。当患者随访发现血清学指标Tg、TgAb等持续阳性或进行性上升时,应警惕甲状腺癌复发或转移甚至RAIR的可能,及时复查胸部CT、<sup>18</sup>F-FDG PET/CT等影像学检查,评估是否发生远处转移或存在不摄碘的转移灶。使用低剂量<sup>131</sup>I-WBS评估甲状腺癌残余灶和转移灶所需的<sup>131</sup>I剂量存在顿抑效应,当<sup>131</sup>I-WBS结果与临床表现不符合或诊断不明确时,加做<sup>131</sup>I-SPECT/CT有利于提供摄碘灶更准确的定位和定性结果<sup>[13]</sup>。此外,有学者研究认为高锝酸盐WBS及颈胸部SPECT/CT显像用于检测甲状腺残余病灶、颈部淋巴结转移、肺转移等具有重要参考价值<sup>[14]</sup>。有学者认为FDG糖代谢阳性是预测RAIR的主要因素,与预后更差相关<sup>[15]</sup>。

关于DTC复发、转移、预后的分子诊断一直在探索过程中,多项研究发现BRAF V600E突变、TERT启动子突变与PTC的侵袭性病理特征如甲状腺外侵犯、远处转移、复发、死亡相关<sup>[16-17]</sup>,TERT启动子与BRAF均突变可导致更高的侵袭性及复发风险<sup>[18]</sup>。Yang等<sup>[19]</sup>分析66例发生远处转移的PTC患者发现,与仅存在BRAF突变比较,BRAF突变合并TERT启动子突变的患者更容易在第1次<sup>131</sup>I治疗中表现为摄碘能力差,因而TERT突变有望被用于早期预测RAIR。2015年ATA指南推荐将BRAF突变结合其他侵袭性临床病理特征进行复发风险分层评估<sup>[6]</sup>。RAIR-DTC患者检测甲状腺癌相关的高危

基因突变如BRAF V600E突变、间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, AIK)突变等,可选择多激酶抑制剂索拉菲尼等靶向药物治疗<sup>[20]</sup>。

本研究结果显示男性DTC患者、颈部淋巴结反应、<sup>131</sup>I治疗次数是RAIR-DTC的预测因素。颈部淋巴结反应是指DTC患者术后随访颈部超声提示存在反应性淋巴结,与患者的肿瘤原发灶体积较大、复发、转移等因素相关。而肿瘤原发灶是否合并结节性甲状腺肿,侵犯局部血管、神经等特征与RAIR无显著关联,因为<sup>131</sup>I治疗效果主要与甲状腺癌细胞对碘的摄取能力有关,这些结果与前人的研究结果一致<sup>[21]</sup>。也有研究认为RAIR-DTC在组织学上多为有侵袭性的亚型,也观察到了分化良好的亚型进展为RAIR-DTC<sup>[22]</sup>。甲状腺嗜酸性细胞肿瘤(Hürthle cell neoplasma, HCN)包括嗜酸性细胞癌腺瘤(Hürthle cell adenoma, HCA)和嗜酸性细胞癌(Hürthle carcinoma, HCC)。HCC在DTC中的比例为3%~7%,在复发的甲状腺癌中占10.5%~43.0%,其具有更大的远处转移倾向和淋巴结转移倾向,易复发且对<sup>131</sup>I治疗效果欠佳<sup>[23-24]</sup>。2015 版 ATA 指南将具有侵袭性组织特征如HCC等或血管侵犯、多灶性乳头状微小癌伴腺外侵犯合并BRAF V600E突变等特征列入中等风险组,将远处转移、术后血清学Tg提示远处转移、肿瘤切除不完全等特征列为高风险群体<sup>[6]</sup>。细针穿刺细胞学活检、分子诊断和免疫组化标记区分HCC的准确性较差,假阳性过高。对HCN的确诊依赖石蜡切片的病理诊断结果,由于HCN的分化阶段和甲状腺滤泡癌相似,对<sup>131</sup>I治疗反应均差,不建议做<sup>131</sup>I治疗,应直接采取靶向治疗等措施。

关于RAIR-DTC患者的综合治疗方案,有局部压迫等症状的应优先接受局部治疗,包括手术切除、外照射治疗、消融治疗等方式,降低肿瘤负荷。对于转移灶具有摄碘能力但经过多次<sup>131</sup>I治疗后病情仍然出现进展者,如肿瘤体积增大、出现新发病灶、血清Tg水平持续升高等,一旦发现,应立即终止<sup>131</sup>I治疗<sup>[25]</sup>,采取局部外放射治疗、靶向药物治疗、免疫治疗等手段可以提高此类患者的生存时间,降低肿瘤负荷,改善生活质量<sup>[26]</sup>。对于同时存在部分转移灶摄碘和部分病灶不摄碘的病例,对于不摄碘灶可视具体病情采取维甲酸诱导分化治疗或使用索拉菲尼等靶向药物治疗,对于摄碘灶继续采用<sup>131</sup>I治疗。一些肿瘤负荷较大、无放射性碘摄取并且没有病情进展证据或者疾病并发症风险很高的患者可

考虑进行全身治疗<sup>[4]</sup>。

本研究结果提示当DTC患者接受<sup>131</sup>I治疗次数 $\geq 3$ 次仍存在不摄碘的转移灶时,且同时存在年龄 $\geq 55$ 岁、男性、颈部淋巴结反应、BRAF V600E突变和/或TERT启动子突变等危险因素时,应评估RAIR的风险。及早诊断RAIR,采取分子靶向治疗、免疫治疗等综合方案是延长患者生存期、改善生存质量的关键。

#### [参考文献]

[1] LIM H, DEVESA S S, SOSA J A, et al. Trends in thyroid cancer incidence and mortality in the United States, 1974-2013[J]. JAMA, 2017, 317(13):1338-1348

[2] HIRSCH D, LEVY S, TSVETOV G, et al. Long-term outcomes and prognostic factors in patients with differentiated thyroid cancer and distant metastases [J]. Endocr Pract, 2017, 23(10):1193-1200

[3] HADDAD R I, NASR C, BISCHOFF L, et al. NCCN guidelines insights: thyroid carcinoma, version 2.2018 [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2018, 16(12):1429-1440

[4] SCHLUMBERGER M, BROSE M, ELISEI R, et al. Definition and management of radioactive iodine - refractory differentiated thyroid cancer [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2014, 2(5):356-358

[5] DURANTE C, HADDY N, BAUDIN E, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91(8):2892-2899

[6] 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

[7] CAPDEVILA J, GALOFRE J C, GRANDE E, et al. Consensus on the management of advanced radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer on behalf of the Spanish Society of Endocrinology Thyroid Cancer Working Group (GTSEEN) and Spanish Rare Cancer Working Group (GETHI) [J]. Clin Transl Oncol, 2017, 19(3):279-287

[8] PERRIER N D, BRIERLEY J D, TUTTLE R M. Differentiated and anaplastic thyroid carcinoma: major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual [J]. CA: Cancer J Clin, 2018, 68(1):55-63

[9] METERE A, ACETI V, GIACOMELLI L. The surgical

management of locally advanced well-differentiated thyroid carcinoma: changes over the years according to the AJCC 8th edition Cancer Staging Manual [J]. Thyroid research, 2019, 12:10

[10] YANG J, ZHENG R, LIANG M, et al. Association of the cumulative dose of radioactive iodine therapy with overall survival in patients with differentiated thyroid cancer and pulmonary metastases [J]. Front Oncol, 2019, 9:558

[11] ZERDOUD S, GIRAUDET A L, LEBoulLEUX S, et al. Radioactive iodine therapy, molecular imaging and serum biomarkers for differentiated thyroid cancer: 2017 guidelines of the French Societies of Nuclear Medicine, Endocrinology, Pathology, Biology, Endocrine Surgery and Head and Neck Surgery [J]. Ann Endocrinol (Paris), 2017, 78(3):162-175

[12] MANOHAR P M, BEESLEY L J, BELLILE E L, et al. Prognostic value of FDG-PET/CT metabolic parameters in metastatic radioiodine - refractory differentiated thyroid cancer [J]. Clin Nucl Med, 2018, 43(9):641-647

[13] 李永军,徐兆强,柳卫,等.<sup>131</sup>IWBS与<sup>131</sup>ISPECT/CT对分化型甲状腺癌诊治价值比较研究[J].南京医科大学学报(自然科学版),2013,33(11):1608-1612

[14] 卢志强,袁冬兰,陈蓉.<sup>99m</sup>Tc<sup>m</sup>-高锝酸盐全身及SPECT/CT显像评估分化型甲状腺癌术后残余灶和转移灶的价值[J].南京医科大学学报(自然科学版),2019,39(10):1525-1528

[15] HONG C M, AHN B C, JEONG S Y, et al. Distant metastatic lesions in patients with differentiated thyroid carcinoma. Clinical implications of radioiodine and FDG uptake [J]. Nuklearmedizin, 2013, 52(4):121-129

[16] LI C, LEE K C, SCHNEIDER E B, et al. BRAF V600E mutation and its association with clinicopathological features of papillary thyroid cancer: a meta-analysis [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(12):4559-4570

[17] LIU X, QU S, LIU R, et al. TERT promoter mutations and their association with BRAF V600E mutation and aggressive clinicopathological characteristics of thyroid cancer [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(6):E1130-E1136

[18] LIU J, LIU R, SHEN X, et al. The genetic duet of BRAF V600E and TERT promoter mutations robustly predicts loss of radioiodine avidity in recurrent papillary thyroid cancer [J]. J Nucl Med, 2020, 61(2):177-182

[19] YANG X, LI J, LI X, et al. TERT promoter mutation predicts radioiodine-refractory character in distant metastatic differentiated thyroid cancer [J]. J Nucl Med, 2017, 58(2):258-265

[20] WORDEN F. Treatment strategies for radioactive iodine-

(下转第857页)

- treatment in obese patients with type 2 diabetes: 5 year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2015, 386(9997):964-973
- [6] NGUYEN N T, VARELA J E. Bariatric surgery for obesity and metabolic disorders: state of the art[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14(3):160-169
- [7] EJAZ A, PATEL P, GONZALEZ-HEREDIA R, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy as first-line surgical treatment for morbid obesity among adolescents[J]. *J Pediatr Surg*, 2017, 52(4):544-548
- [8] WANG X, CHANG X, GAO L, et al. Effectiveness of laparoscopic sleeve gastrectomy for weight loss and obesity-associated co-morbidities: a 3-year outcome from Mainland Chinese patients[J]. *Surg Obes Relat Dis*, 2016, 12(7):1305-1311
- [9] BURKE J P, HALE D E, HAZUDA H P, et al. A quantitative scale of acanthosis nigricans[J]. *Diabetes Care*, 1999, 22(10):1655-1659
- [10] BELLOT-ROJAS P, POSADAS-SANCHEZ R, CARACAS-PORTILLA N, et al. Comparison of metformin versus rosiglitazone in patients with acanthosis nigricans: a pilot study[J]. *J Drugs Dermatol*, 2006, 5(9):884-889
- [11] MATTHEWS D R, HOSKER J P, RUDENSKI A S, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man[J]. *Diabetologia*, 1985, 28(7):412-419
- [12] FUI M N, DUPUIS P, GROSSMANN M. Lowered testosterone in male obesity: mechanisms, morbidity and management[J]. *Asian J Androl*, 2014, 16(2):223-231
- [13] WALKER R F, ZAKAI N A, MACLEHOSE R F, et al. Association of testosterone therapy with risk of venous thromboembolism among men with and without hypogonadism[J]. *JAMA Intern Med*, 2020, 180(2):190-197
- [14] JUNGWIRTH A, GIWERCMAN A, TOURNAYE H, et al. European association of urology guidelines on male infertility: the 2012 update[J]. *Eur Urol*, 2012, 62(2):324-332
- [15] GROSSMANN M. Hypogonadism and male obesity: focus on unresolved questions[J]. *Clinical Endocrinology*, 2018, 89(1):11-21
- [16] FERNANDEZ C J, CHACKO E C, PAPPACHAN J M. Male obesity-related secondary hypogonadism- pathophysiology, clinical implications and management[J]. *Euro Endocrin*, 2019, 15(2):83-90
- [17] GARVEY W T, MECHANICK J I, BRETT E M, et al. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity[J]. *Endocrine Practice*, 2016, 22(Suppl 3):1-203
- [18] 钱春花,朱翠玲,高晶扬,等.不同体重指数肥胖患者的尿酸变化及机制探讨[J].南京医科大学学报(自然科学版),2018,38(5):622-627

[收稿日期] 2019-10-31

(上接第851页)

- refractory differentiated thyroid cancer[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2014, 6(6):267-279
- [21] SHOBAB L, GOMES-LIMA C, ZEYMO A, et al. Clinical, pathological, and molecular profiling of radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer[J]. *Thyroid*, 2019, 29(9):1262-1268
- [22] RIVERA M, GHOSSEIN R A, SCHODER H, et al. Histopathologic characterization of radioactive iodine-refractory fluorodeoxyglucose-positron emission tomography-positive thyroid carcinoma[J]. *Cancer*, 2008, 113(1):48-56
- [23] AYDEMIRLI M D, CORVER W, BEUK R, et al. Targeted treatment options of recurrent radioactive iodine refractory hurthle cell cancer[J]. *Cancers(Basel)*, 2019, 11(8):1185
- [24] OLUIC B, PAUNOVIC I, LONCAR Z, et al. Survival and prognostic factors for survival, cancer specific survival and disease free interval in 239 patients with Hurthle cell carcinoma: a single center experience[J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1):371
- [25] 林岩松,黄慧强,郭晔,等.中国临床肿瘤学会(CSCO)持续/复发及转移性甲状腺癌诊疗指南(2018版)[M].北京:人民卫生出版社,2018:23
- [26] 中国临床肿瘤学会(CSCO)甲状腺癌专业委员会,中国研究型医院学会甲状腺疾病专业委员会,中国医师协会外科医师分会甲状腺外科医师委员会,等.碘难治性分化型甲状腺癌的诊治管理共识(2019年版)[J].*中国癌症杂志*, 2019, 29(6):476-480

[收稿日期] 2019-09-08