

• 论著 •

治疗前刺激性甲状腺球蛋白、刺激性甲状腺球蛋白和甲状腺球蛋白减少指数对分化型甲状腺癌患者¹³¹I治疗后长期缓解的预测价值研究



扫描二维码查看
原文 + 培训视频

何宇¹, 杨汐^{2*}, 燕红³, 王帅奇⁴

【摘要】 背景 分化型甲状腺癌(DTC)因经治疗后疾病持续存在以及复发的风险较高而需长期随访,故探索有效的预测指标对患者预后评估及随访频次的判断具有重要意义。治疗前刺激性甲状腺球蛋白(ps-Tg)对DTC患者预后的评估具有重要价值,但其在DTC尤其是局部晚期DTC患者预后中的作用在国内尚未见文献报道。**目的** 评估ps-Tg、刺激性甲状腺球蛋白(s-Tg)和甲状腺球蛋白减少指数(TRI)对DTC(包括局部晚期DTC)患者¹³¹I治疗后长期缓解的预测价值,以期个性化管理不同预后的患者,减少预后良好者频繁接受随访的心理负担及经济负担。**方法** 2018年10月—2019年1月选取重庆医科大学附属遂宁市中心医院乳腺甲状腺外科建立的甲状腺癌患者长期随访的数据库中2004年1月—2012年1月在该院进行¹³¹I治疗的DTC患者992例。收集患者一般资料(包括性别、年龄、肿瘤直径、T/N/M分期、甲状腺侵袭情况、淋巴结破裂情况、ps-Tg、s-Tg、TRI)、预后情况。DTC患者预后的影响因素分析采用多因素Cox回归分析;绘制ps-Tg、s-Tg、TRI预测DTC、局部晚期DTC(T3~T4/Nx~N1期)患者长期缓解的受试者工作特征曲线(ROC曲线);生存曲线的比较采用Log-rank检验。**结果** 多因素Cox回归分析结果显示,N分期、ps-Tg、s-Tg、TRI是DTC患者预后的影响因素($P<0.05$);T分期、N分期、ps-Tg情况、s-Tg情况、TRI是DTC患者预后的影响因素($P<0.05$)。ps-Tg预测DTC患者长期缓解的ROC曲线下面积(AUC)为0.831,临界值为10.0 μg/L时,其灵敏度为74.1%,特异度为73.4%;s-Tg预测DTC患者长期缓解的AUC为0.846,临界值为1.0 μg/L时,其灵敏度为76.9%,特异度为74.7%;TRI预测DTC患者长期缓解的AUC为0.722,临界值为60.0%时,其灵敏度为77.7%,特异度为72.8%。ps-Tg预测局部晚期DTC患者长期缓解的AUC为0.864,临界值为10.0 μg/L时,其灵敏度为96.1%,特异度为55.4%;s-Tg预测局部晚期DTC患者长期缓解的AUC为0.859,临界值为1.0 μg/L时,其灵敏度为54.2%,特异度为97.3%;TRI预测局部晚期DTC患者长期缓解的AUC为0.764,临界值为62.5%时,其灵敏度为74.0%,特异度为63.8%。ps-Tg<10.0 μg/L的DTC患者长期缓解率高于ps-Tg≥10.0 μg/L的DTC患者($P<0.05$);s-Tg<1.0 μg/L的DTC患者长期缓解率高于s-Tg≥1.0 μg/L的DTC患者($P<0.05$);TRI>60.0%的DTC患者长期缓解率高于TRI≤60.0%的DTC患者($P<0.05$)。ps-Tg<10.0 μg/L的局部晚期DTC患者长期缓解率高于ps-Tg≥10.0 μg/L的局部晚期DTC患者($P<0.05$);s-Tg<1.0 μg/L的局部晚期DTC患者长期缓解率高于s-Tg≥1.0 μg/L的局部晚期DTC患者($P<0.05$);TRI>62.5%的局部晚期DTC患者长期缓解率高于TRI≤62.5%的局部晚期DTC患者($P<0.05$)。**结论** 当ps-Tg<10.0 μg/L、s-Tg<1.0 μg/L和TRI>60.0%时,可预测DTC患者¹³¹I治疗后能够长期缓解;对于局部晚期DTC(T3~T4/Nx~N1期)患者,ps-Tg<10.0 μg/L、s-Tg<1.0 μg/L和TRI>62.5%可预测其能够长期缓解。

【关键词】 甲状腺肿瘤;分化型甲状腺癌;甲状腺球蛋白;治疗前刺激性甲状腺球蛋白;刺激性甲状腺球蛋白;甲状腺球蛋白减少指数;碘;预测;长期缓解

【中图分类号】 R 736.1 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2020.00.204

何宇, 杨汐, 燕红, 等. 治疗前刺激性甲状腺球蛋白、刺激性甲状腺球蛋白和甲状腺球蛋白减少指数对分化型甲状腺癌患者¹³¹I治疗后长期缓解的预测价值研究[J]. 中国全科医学, 2020, 23(30): 3798-3805, 3811. [www.chinagp.net]

HE Y, YANG X, YAN H, et al. Value of preablation stimulated thyroglobulin, stimulated thyroglobulin, and thyroglobulin reduction index in predicting long-term remission status in differentiated thyroid cancer patients treated with thyroid remnant ablation with ¹³¹I [J]. Chinese General Practice, 2020, 23(30): 3798-3805, 3811.

1.629000 四川省遂宁市, 重庆医科大学附属遂宁市中心医院乳腺甲状腺外科 2.400038 重庆市, 陆军军医大学第一附属医院乳腺甲状腺外科 3.610000 四川省成都市第十一人民医院普外科 4.400000 重庆市肿瘤医院乳腺外科

*通信作者: 杨汐, 主治医师; E-mail: 75979510@qq.com

数字出版日期: 2020-02-17

Value of Preablation Stimulated Thyroglobulin, Stimulated Thyroglobulin, and Thyroglobulin Reduction Index in Predicting Long-term Remission Status in Differentiated Thyroid Cancer Patients Treated with Thyroid Remnant Ablation with ¹³¹I HE Yu¹, YANG Xi^{2*}, YAN Hong³, WANG Shuaiqi⁴

1.Department of Breast & Thyroid Surgery, Suining Central Hospital, An Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Suining 629000, China

2.Department of Breast & Thyroid Surgery, the First Hospital Affiliated to AMU, Chongqing 400038, China

3.Department of General Surgery, Chengdu 11th People's Hospital, Chengdu 610000, China

4.Department of Breast Surgery, Chongqing Cancer Hospital, Chongqing 400000, China

*Corresponding author: YANG Xi, Attending physician; E-mail: 75979510@qq.com

【Abstract】 Background Differentiated thyroid cancer (DTC) patients need long-term follow-up services due to post-treatment persistence and high risks of recurrence. So it is essential to explore effective parameters for estimating the outcome and frequency of follow-up for these patients. Preablation stimulated thyroglobulin (ps-Tg) is an important prognostic parameter for DTC. However, its prognostic value in DTC (especially locally advanced DTC) patients has not been reported in China. **Objective** To evaluate the value of ps-Tg, stimulated thyroglobulin (s-Tg) and thyroglobulin reduction index (TRI) in predicting long-term remission status in DTC (including locally advanced DTC) patients treated with thyroid remnant ablation with ¹³¹I, to identify the responses of the patients to treatment, and based on this, to deliver personalized management, or to alleviate the frequency of follow-ups in those with good responses to decrease psychological and economic burdens caused by frequent follow-ups. **Methods** From the long-term follow-up database of 992 DTC patients developed by Department of Breast & Thyroid Surgery, Suining Central Hospital, An Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, those receiving thyroid remnant ablation with ¹³¹I between January 2004 and January 2012 were selected between October 2018 and January 2019. General characteristics (including gender, age, diameter of DTC, T/N/M staging, DTC invasion, lymph node capsule rupture, ps-Tg, s-Tg and TRI) and prognosis of the patients were collected. Multivariate Cox regression analysis was used to analyze the prognostic factors of patients with DTC. ROC curve analysis was carried out to explore the value of ps-Tg, s-Tg and TRI in predicting the long-term remission status in patients with DTC, and locally advanced DTC (T3-T4/Nx-N1 staging). Log-rank test was performed to compare the survival status between groups. **Results** N staging, ps-Tg, s-Tg and TRI were associated with the prognosis of DTC patients in multivariate Cox regression analysis ($P<0.05$). T staging, N staging, distribution of ps-Tg, s-Tg and TRI were also associated with the prognosis in multivariate Cox regression analysis ($P<0.05$). ROC analysis identified ps-Tg of 10.0 $\mu\text{g/L}$ (AUC=0.831), s-Tg of 1.0 $\mu\text{g/L}$ (AUC=0.846) and TRI of 60% (AUC=0.722) as sensitive predictors for long-term remission in DTC patients. The sensitivity of ps-Tg, s-Tg and TRI was 74.1%, 76.9% and 77.7%, respectively, while the specificity was 73.4%, 74.7% and 72.8%, respectively. In the sub-population with locally advanced DTC, ps-Tg of 10.0 $\mu\text{g/L}$ (AUC=0.864), s-Tg of 1.0 $\mu\text{g/L}$ (AUC=0.859) and TRI of 62.5% (AUC=0.764) were effective indicators for predicting long-term remission with the sensitivity of 96.1%, 54.2% and 74.0%, respectively. The specificity of ps-Tg, s-Tg and TRI was 55.4%, 97.3% and 63.8%, respectively. The rate of long-term remission was significantly reduced when ps-Tg $\geq 10.0 \mu\text{g/L}$ and s-Tg $\geq 1.0 \mu\text{g/L}$ ($P<0.05$). The cutoffs were also applicable to locally advanced DTC. DTC patients with TRI $>60.0\%$ achieved higher rate of long-term remission than that of those with TRI $\leq 60.0\%$ ($P<0.05$), while in locally advanced tumors this cutoff became 62.5% ($P<0.05$). **Conclusion** This study identified ps-Tg $<10.0 \mu\text{g/L}$, sTg $<1.0 \mu\text{g/L}$, and TRI $>60.0\%$ as highly sensitive predictors for excellent response in patients with DTC. And ps-Tg $<10.0 \mu\text{g/L}$, sTg $<1.0 \mu\text{g/L}$, and TRI $>62.5\%$ may be used for those with locally advanced DTC (T3-T4/ Nx-N1 staging).

【Key words】 Thyroid neoplasms; Differentiated thyroid cancer; Thyroglobulin; Preablation stimulated thyroglobulin; Stimulated thyroglobulin; Thyroglobulin reduction index; Iodine; Forecasting; Long-term remission status

作为最常见的内分泌肿瘤,近年来分化型甲状腺癌(DTC)发病率逐年增加^[1-2]。目前普遍认可的DTC治疗方法为甲状腺切除术辅以¹³¹I治疗对残余甲状腺组织进行清除,但疾病持续存在及复发仍不可避免,因此需要长期随访^[3]。甲状腺球蛋白(Tg)是甲状腺滤泡上皮细胞分泌的一种糖蛋白,是随访DTC的重要指标,其中刺激性甲状腺球蛋白(s-Tg)对于DTC患者的病

情监测较Tg具有更高的灵敏度和特异度^[4]。有研究指出,在甲状腺切除术后、¹³¹I治疗前,治疗前刺激性甲状腺球蛋白(ps-Tg)对DTC患者预后的评估具有重要价值^[5],但由于Tg水平易受残余甲状腺组织、免疫因子等多种因素的影响,且之前的研究纳入患者数量较少、得出的临界值相差较大等原因,ps-Tg对DTC患者预后的评估价值仍存在争议^[6-7]。此外,甲状腺球蛋白减少

指数 (TRI) 虽能够反映 ^{131}I 的治疗效果和组织破坏程度, 但其在 DTC 尤其是局部晚期 DTC 患者预后中的作用在国内尚未见文献报道。本研究旨在评估 ps-Tg、s-Tg、TRI 对 ^{131}I 治疗后 DTC (包括局部晚期 DTC) 患者长期缓解的预测价值, 以期个性化管理不同预后的患者, 减少预后良好者频繁接受随访的心理负担及经济负担。

1 资料与方法

1.1 资料来源 重庆医科大学附属遂宁市中心医院乳腺甲状腺外科自 2004 年起建立了甲状腺癌患者长期随访的数据库, 并通过定期电话或门诊随访不断更新患者的临床、病理学、生化等指标。2018 年 10 月—2019 年 1 月选取上述数据库中 2004 年 1 月—2012 年 1 月在重庆医科大学附属遂宁市中心医院进行 ^{131}I 治疗的 DTC 患者的资料。纳入标准: (1) 在本院行全甲状腺切除术, 并在甲状腺素撤药的条件下 (THW) 进行 ^{131}I 治疗; (2) 有至少 7 年的随访记录; (3) 有 ps-Tg 和 s-Tg 的检测记录。排除标准: (1) 肿瘤未能完全切除, 存在甲状腺术后残留; (2) ^{131}I 治疗前使用重组人促甲状腺素 (rhTSH) 刺激而非 THW; (3) 未检测抗甲状腺球蛋白抗体 (TgAb) 或 TgAb 阳性。

1.2 随访方法 自 2018 年 10 月起对数据库中的患者进行电话随访以补充、更新原有信息, 截止时间为 2019 年 1 月。终点事件定义为患者随访期间发生不良预后事件, 包括疾病持续存在或复发。

1.3 资料收集 收集患者一般资料 (包括性别、年龄、肿瘤直径、T/N/M 分期、甲状腺侵袭情况、淋巴结破裂情况、ps-Tg、s-Tg、TRI)、预后情况。

1.3.1 ps-Tg、s-Tg 的检测方法及 TRI 的计算方法 ^{131}I 治疗前 1 d 采用电化学发光免疫分析法检测 ps-Tg, 检测范围为 0~462.00 $\mu\text{g/L}$, 超出此范围记为 462.00 $\mu\text{g/L}$; ^{131}I 清甲治疗后 6~12 个月检测 rhTSH 刺激后 72 h 时的 s-Tg 计算 TRI, $\text{TRI} = (\text{ps-Tg} - \text{s-Tg}) / \text{ps-Tg} \times 100\%$ 。

1.3.2 预后相关定义 根据 Tg、颈部超声检查结果以及放射性同位素检查结果来判断患者预后。长期缓解定义为 s-Tg 阴性、颈部超声检查及放射性同位素检查结果 (^{131}I : 0.18 GBq) 正常, 无须进行二次治疗 (手术或 ^{131}I 治疗)。疾病持续存在定义为随访期间出现任何异常的检查结果。疾病复发定义为长期缓解的患者检查结果出现异常。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析。正态分布计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 两组间比较采用两独立样本 t 检验; 非正态分布计量资料以 $M (P_{25}, P_{75})$ 表示, 两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验; 计数资料以相对数表示, 组间比较采用 χ^2 检验; DTC 患者预后的影响因素分析采用多因素 Cox 回归分析; 绘制 ps-Tg、s-Tg、TRI 预测 DTC、局部晚期 DTC (T3~T4/Nx~N1

本研究价值:

本研究通过长期随访数据库获得大样本数据, 证实治疗前刺激性甲状腺球蛋白 (ps-Tg)、刺激性甲状腺球蛋白 (s-Tg) 和甲状腺球蛋白减少指数 (TRI) 是预测分化型甲状腺癌 (DTC) 患者 ^{131}I 治疗后长期缓解的敏感指标, 其临界值分别为 10.0 $\mu\text{g/L}$ 、1.0 $\mu\text{g/L}$ 和 60.0%; 在局部晚期 DTC (T3~T4/Nx~N1 期) 患者中, ps-Tg、s-Tg 和 TRI 也具有良好的预测价值, 其临界值分别为 10.0 $\mu\text{g/L}$ 、1.0 $\mu\text{g/L}$ 和 62.5%。以上指标可帮助判断 DTC 患者预后, 评估疾病持续存在或复发风险, 从而为患者制定个性化的随访治疗方案。

期) 患者长期缓解的受试者工作特征曲线 (ROC 曲线), 计算 ROC 曲线下面积 (AUC), 确定临界值并计算灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值; 采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, 生存曲线的比较采用 Log-rank 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 最终共纳入 992 例 DTC 患者, 其中男 219 例, 女 773 例; 年龄 20~74 岁, 平均年龄 (38.9 ± 28.1) 岁; 平均肿瘤直径 (1.89 ± 1.50) cm; T 分期: T1 期 547 例, T2 期 194 例, T3 期 224 例, T4 期 27 例; N 分期: Nx 期 712 例, N0 期 129 例, N1a 期 99 例, N1b 期 52 例; M 分期: Mx 期 274 例, M0 期 688 例, M1 期 30 例; 甲状腺侵袭 243 例; 淋巴结破裂 71 例; ps-Tg 127.7 (10.1, 113.0) $\mu\text{g/L}$; ps-Tg 情况: $< 1.0 \mu\text{g/L}$ 305 例, $1.0 \sim 10.0 \mu\text{g/L}$ 458 例, $> 10.0 \mu\text{g/L}$ 229 例; s-Tg 103.5 (12.9, 1 843.1) $\mu\text{g/L}$; s-Tg 情况: $< 1.0 \mu\text{g/L}$ 569 例, $\geq 1.0 \mu\text{g/L}$ 423 例; TRI 35.0% (4.1%, 168.2%); TRI 情况: $< 60.0\%$ 446 例, $\geq 60.0\%$ 546 例; 随访时间 7~15 年, 中位随访时间 8.8 年; 预后: 长期缓解 754 例, 疾病持续存在 / 复发 238 例。

2.2 长期缓解与疾病持续存在 / 复发患者一般资料比较

长期缓解与疾病持续存在 / 复发患者性别、肿瘤直径、T 分期、N 分期、甲状腺侵袭发生率、淋巴结破裂发生率、ps-Tg、ps-Tg 情况、s-Tg、s-Tg 情况、TRI、TRI 情况比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 长期缓解与疾病持续存在 / 复发患者年龄、M 分期比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 见表 1)。

2.3 DTC 患者预后的影响因素分析 以患者预后为因变量 (赋值: 长期缓解 = 0, 疾病持续存在 / 复发 = 1), 性别 (赋值: 男 = 0, 女 = 1)、肿瘤直径 (连续性变量)、T 分期 (赋值: T1=0, T2=1, T3=2, T4=3)、N 分期 (赋值: Nx=0, N0=1, N1a=2, N1b=3)、甲状腺侵袭 (赋值: 发生 = 1, 未发生 = 0)、淋巴结破裂 (赋值: 是 = 1, 否 = 0)、

ps-Tg (连续性变量)、s-Tg (连续性变量)、TRI (连续性变量) 为自变量, 进行多因素 Cox 回归分析, 结果显示, N 分期、ps-Tg、s-Tg、TRI 是 DTC 患者预后的影响因素 ($P<0.05$, 见表 2)。

以患者预后为因变量 (赋值: 长期缓解=0, 疾病持续存在/复发=1), 性别 (赋值: 男=0, 女=1)。

表 1 长期缓解与疾病持续存在/复发患者一般资料比较

Table 1 General information in DTC patients with long-term remission, post-treatment persistence, and recurrence

项目	长期缓解 (n=754)	疾病持续存在 /复发 (n=238)	检验统计 量值	P 值
性别 [n (%)]			17.682 ^a	<0.001
女	611 (81.0)	162 (68.1)		
男	143 (19.0)	76 (31.9)		
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	38.1 \pm 26.4	41.6 \pm 27.1	1.772	0.077
肿瘤直径 ($\bar{x} \pm s$, cm)	1.76 \pm 1.41	2.29 \pm 1.77	4.740	<0.001
T 分期 [n (%), 期]			64.857 ^a	<0.001
T1	451 (59.8)	96 (40.3)		
T2	150 (19.9)	44 (18.5)		
T3	145 (19.2)	79 (33.2)		
T4	8 (1.1)	19 (8.0)		
N 分期 [n (%), 期]			82.200 ^a	<0.001
Nx	577 (76.5)	135 (56.8)		
N0	106 (14.1)	23 (9.6)		
N1a	46 (6.1)	53 (22.3)		
N1b	25 (3.3)	27 (11.3)		
M 分期 [n (%), 期]			0.009 ^a	0.996
Mx	208 (27.6)	66 (27.7)		
M0	523 (69.4)	165 (69.3)		
M1	23 (3.0)	7 (3.0)		
甲状腺侵袭 [n (%)]	155 (20.6)	88 (37.0)	26.363 ^a	<0.001
淋巴结破裂 [n (%)] ^c			6.804 ^a	0.009
是	25 (35.2)	46 (57.5)		
否	46 (64.8)	34 (42.5)		
ps-Tg [$M(P_{25}, P_{75})$, $\mu\text{g/L}$]	11.1 (5.6, 75.2)	497.0 (30.2, 2 201.3)	3.595 ^b	<0.001
ps-Tg 情况 [n (%), $\mu\text{g/L}$]			220.095 ^a	<0.001
<1.0	287 (38.1)	18 (7.6)		
1.0~10.0	374 (49.6)	84 (35.3)		
>10.0	93 (12.3)	136 (57.1)		
s-Tg [$M(P_{25}, P_{75})$, $\mu\text{g/L}$]	0.8 (1.2, 6.0)	429.0 (24.7, 3 593.2)	2.104 ^b	0.036
s-Tg 情况 [n (%), $\mu\text{g/L}$]			37.098 ^a	<0.001
<1.0	473 (62.7)	96 (40.3)		
≥ 1.0	281 (37.3)	142 (59.7)		
TRI [$M(P_{25}, P_{75})$, %]	52.9 (33.2, 206.3)	17.1 (12.9, 303.2)	2.065 ^b	0.039
TRI 情况 [n (%), %]			72.568 ^a	<0.001
<60.0	282 (37.4)	164 (68.9)		
≥ 60.0	472 (62.6)	74 (31.1)		

注: ^a 为 χ^2 值, ^b 为 u 值, 余检验统计量值为 t 值; ^c 为统计的是 N1 期患者, 因为只有此期患者才有可能存在淋巴结破裂; ps-Tg= 治疗前刺激性甲状腺球蛋白, s-Tg= 刺激性甲状腺球蛋白, TRI= 甲状腺球蛋白减少指数

肿瘤直径 (连续性变量)、T 分期 (赋值: T1=0, T2=1, T3=2, T4=3)、N 分期 (赋值: Nx=0, N0=1, N1a=2, N1b=3)、甲状腺侵袭 (赋值: 发生=1, 未发生=0)、淋巴结破裂 (赋值: 是=1, 否=0)、ps-Tg 情况 (赋值: $<10.0 \mu\text{g/L}=0$, $\geq 10.0 \mu\text{g/L}=1$)、s-Tg 情况 (赋值: $<1.0 \mu\text{g/L}=0$, $\geq 1.0 \mu\text{g/L}=1$)、TRI (连续性变量) 为自变量, 进行多因素 Cox 回归分析, 结果显示, T 分期、N 分期、ps-Tg 情况、s-Tg 情况、TRI 是 DTC 患者预后的影响因素 ($P<0.05$, 见表 3)。

2.4 ps-Tg、s-Tg、TRI 预测 DTC、局部晚期 DTC

表 2 ps-Tg、s-Tg 为连续性变量时 DTC 患者预后影响因素的多因素 Cox 回归分析

Table 2 Multivariate Cox regression analysis of the factors associated with the prognosis of DTC patients when preablation stimulated thyroglobulin and stimulated thyroglobulin levels being continuous variables

变量	β	SE	Wald χ^2 值	P 值	RR 值	95%CI
性别	0.255	0.265	2.932	0.212	1.290	(0.767, 2.169)
肿瘤直径	-0.807	0.114	3.254	0.183	0.917	(0.733, 1.147)
T 分期 (期)						
T2	0.284	0.203	1.724	0.229	1.328	(0.892, 1.977)
T3	0.569	0.400	2.216	0.155	1.767	(0.807, 3.870)
T4	0.853	0.543	3.592	0.078	2.346	(0.809, 6.800)
N 分期 (期)						
N0	-0.091	0.326	1.057	0.712	0.913	(0.482, 1.730)
N1a	0.683	0.284	6.601	0.013	1.980	(1.135, 3.455)
N1b	0.761	0.301	7.589	0.007	2.140	(1.186, 3.860)
甲状腺侵袭	-0.131	0.371	0.013	0.551	0.877	(0.424, 1.815)
淋巴结破裂	0.817	0.418	2.253	0.129	2.264	(0.998, 5.137)
ps-Tg	1.396	0.230	8.941	<0.001	4.038	(2.573, 6.338)
s-Tg	0.962	0.130	8.527	<0.001	2.616	(2.028, 3.375)
TRI	-0.849	0.360	7.679	0.006	0.428	(0.211, 0.867)

表 3 ps-Tg、s-Tg 为分类变量时 DTC 患者预后影响因素的多因素 Cox 回归分析

Table 3 Multivariate Cox regression analysis of the factors associated with the prognosis in DTC patients when preablation stimulated thyroglobulin and stimulated thyroglobulin levels being categorical variables

变量	β	SE	Wald χ^2 值	P 值	RR 值	95%CI
性别	0.318	0.200	5.019	0.237	1.374	(0.928, 2.033)
肿瘤直径	-0.044	0.104	2.977	0.201	0.957	(0.781, 1.173)
T 分期 (期)						
T2	0.430	0.093	8.061	<0.001	1.538	(1.282, 1.846)
T3	0.865	0.192	7.923	<0.001	2.376	(1.631, 3.462)
T4	1.303	0.278	8.178	<0.001	3.681	(2.135, 6.348)
N 分期 (期)						
N0	-0.147	0.258	1.337	0.644	0.863	(0.520, 1.431)
N1a	1.176	0.593	8.082	<0.001	3.240	(1.013, 10.395)
N1b	1.197	0.512	8.131	<0.001	3.310	(1.213, 9.029)
甲状腺侵袭	-0.166	0.281	0.245	0.611	0.847	(0.488, 1.469)
淋巴结破裂	0.006	0.302	2.314	0.092	1.006	(0.557, 1.818)
ps-Tg $>1.0 \mu\text{g/L}$	1.553	0.152	9.207	<0.001	4.726	(3.508, 6.366)
s-Tg $<1.0 \mu\text{g/L}$	-1.317	0.149	8.786	<0.001	0.268	(0.200, 0.359)
TRI	-1.324	0.524	9.011	<0.001	0.266	(0.095, 0.743)

(T3~T4/Nx~N1期)患者长期缓解的ROC曲线分析
ps-Tg预测DTC患者长期缓解的AUC为0.831,临界值为10.0 $\mu\text{g/L}$ 时,其灵敏度为74.1%,特异度为73.4%,阳性预测值为41.2%,阴性预测值为95.3%;
s-Tg预测DTC患者长期缓解的AUC为0.846,临界值为1.0 $\mu\text{g/L}$ 时,其灵敏度为76.9%,特异度为74.7%,阳性预测值为43.2%,阴性预测值为97.5%;
TRI预测DTC患者长期缓解的AUC为0.722,临界值为60.0%时,其灵敏度为77.7%,特异度为72.8%,阳性预测值为40.9%,阴性预测值为98.6%(见图1)。

ps-Tg预测局部晚期DTC患者长期缓解的AUC为0.864,临界值为10.0 $\mu\text{g/L}$ 时,其灵敏度为96.1%,特异度为55.4%,阳性预测值为50.3%,阴性预测值为97.2%;
s-Tg预测局部晚期DTC患者长期缓解的AUC为0.859,临界值为1.0 $\mu\text{g/L}$ 时,其灵敏度为54.2%,特异度为97.3%,阳性预测值为51.4%,阴性预测值为96.6%;
TRI预测局部晚期DTC患者长期缓解的AUC为0.764,临界值为62.5%时,其灵敏度为74.0%,特异度为63.8%,阳性预测值为43.7%,阴性预测值为97.0%(见图2)。

2.5 不同ps-Tg、s-Tg、TRI的DTC和局部晚期DTC患者长期缓解率比较
ps-Tg<10.0 $\mu\text{g/L}$ 的DTC患者长期缓解率高于ps-Tg $\geq 10.0 \mu\text{g/L}$ 的DTC患者,差异有统计学意义($\chi^2=51.224, P<0.001$,见图3)。
s-Tg<1.0 $\mu\text{g/L}$ 的DTC患者长期缓解率低于s-Tg $\geq 1.0 \mu\text{g/L}$ 的DTC患者,差异有统计学意义($\chi^2=68.843, P<0.001$,见图4)。
TRI>60.0%的DTC患者长期缓解率高于TRI $\leq 60.0\%$ 的DTC患者,差异有统计学意义($\chi^2=15.703, P<0.001$,见图5)。

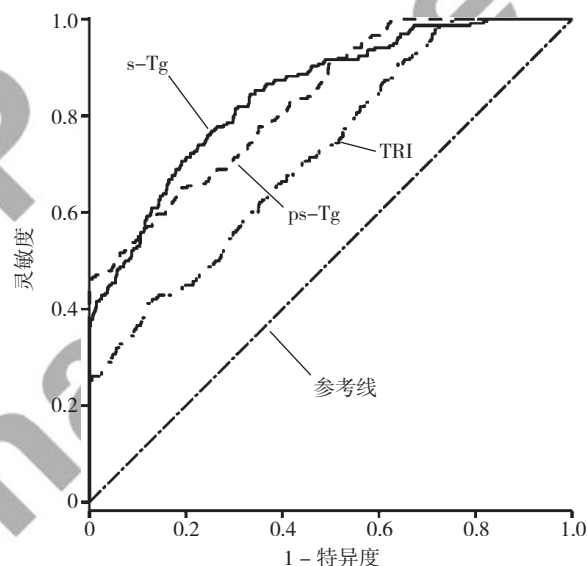
ps-Tg<10.0 $\mu\text{g/L}$ 的局部晚期DTC患者长期缓解率高于ps-Tg $\geq 10.0 \mu\text{g/L}$ 的局部晚期DTC患者,差异有统计学意义($\chi^2=11.709, P<0.001$,见图6)。
s-Tg<1.0 $\mu\text{g/L}$ 的局部晚期DTC患者长期缓解率高于s-Tg $\geq 1.0 \mu\text{g/L}$ 的局部晚期DTC患者,差异有统计学意义($\chi^2=22.248, P<0.001$,见图7)。
TRI>62.5%的局部晚期DTC患者长期缓解率高于TRI $\leq 62.5\%$ 的局部晚期DTC患者,差异有统计学意义($\chi^2=31.897, P<0.001$,见图8)。

3 讨论

DTC患者治疗后的复发率仍可达20%~30%,故治疗后的监测和随访是临床防治DTC工作的重点之一^[8-9]。近年来,有学者建议将DTC持续存在/复发的高风险患者与对治疗反应良好的患者分开,以便个性化管理两个群体后续的治疗和复查,减轻频繁随访带来的经济负担和心理负担^[10]。因此,探索有效的指标来预测DTC患者的转归尤为重要。本研究对在重庆医科大学附属遂宁

市中心医院进行¹³¹I治疗的DTC患者的临床资料进行回顾性分析,以评估ps-Tg、s-Tg、TRI对DTC(包括局部晚期DTC)患者¹³¹I治疗后长期缓解的预测价值。

本研究结果显示,992例DTC患者中长期缓解者754例(76.0%),疾病持续存在者187例(18.9%),疾病复发者51例(5.1%),与国内外研究结果类似^[2,11]。基于以往对DTC患者预后影响因素的分析^[12-19],本研究纳入性别、年龄、肿瘤直径、T/N/M分期、甲状



注: ps-Tg= 治疗前刺激性甲状腺球蛋白, s-Tg= 刺激性甲状腺球蛋白, TRI= 甲状腺球蛋白减少指数

图1 ps-Tg、s-Tg、TRI预测DTC患者长期缓解的ROC曲线
Figure 1 ROC curves of preablation stimulated thyroglobulin, stimulated thyroglobulin and thyroglobulin reduction index in predicting the long-term remission status in DTC patients

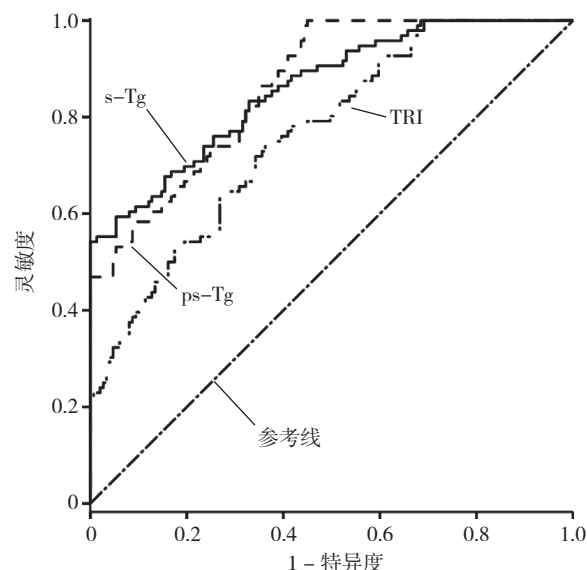
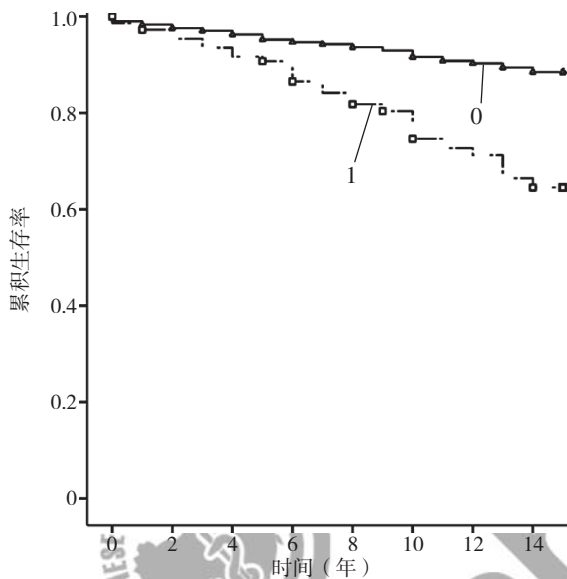


图2 ps-Tg、s-Tg、TRI预测局部晚期DTC患者预后的ROC曲线
Figure 2 ROC curves of preablation stimulated thyroglobulin, stimulated thyroglobulin and thyroglobulin reduction index in predicting the long-term remission status in patients locally advanced DTC

腺侵袭、淋巴结破裂、ps-Tg、s-Tg 和 TRI 进行多因素 Cox 回归分析,结果显示,当 Tg 为分类变量时,T 分期、N 分期、ps-Tg 情况、s-Tg 情况、TRI 是 DTC 患者预后的影响因素,其影响力从大到小依次是 ps-Tg>1.0 $\mu\text{g/L}$ 、T4 期、N1a 期、N1b 期、T3 期、T2 期、s-Tg<1.0 $\mu\text{g/L}$ 和 TRI;但当 Tg 为连续变量时,T 分期在该 Cox 模型中没有统计学意义,这表明在临床实践中应结合 Tg 水平来确定 T 分期。

本研究 ROC 曲线分析结果显示,ps-Tg、s-Tg 和

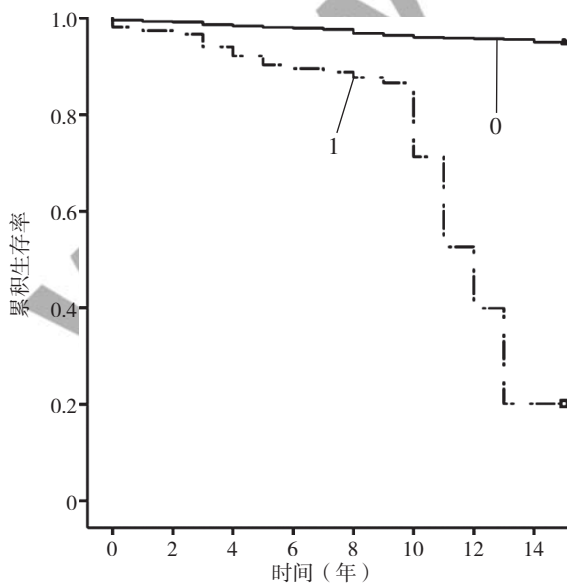
TRI 分别为 10.0 $\mu\text{g/L}$ 、1.0 $\mu\text{g/L}$ 和 60.0% 可作为 DTC 持续存在 / 复发的良好预测因子。有文献报道,ps-Tg 是 DTC 持续存在 / 复发的独立预测因子,低水平 ps-Tg 具有较高的阴性预测值,但这些文献中 ps-Tg 的临界值各不相同,变化范围为 0.27~30.00 $\mu\text{g/L}$ ^[20-21]。本研究 s-Tg 临界值为 1.0 $\mu\text{g/L}$,高于 0.27 $\mu\text{g/L}$,可能原因为前期研究时 s-Tg 的检测灵敏度较低;同时由于测量 s-Tg 前使用 rhTSH 刺激,故范围高值可达 30.00 $\mu\text{g/L}$ 。此外,上述研究纳入的患者例数为 63~450 例,数量相对较少。



注: 0 为 ps-Tg<10.0 $\mu\text{g/L}$, 1 为 ps-Tg $\geq 10.0 \mu\text{g/L}$

图3 不同 ps-Tg DTC 患者长期缓解率的生存曲线

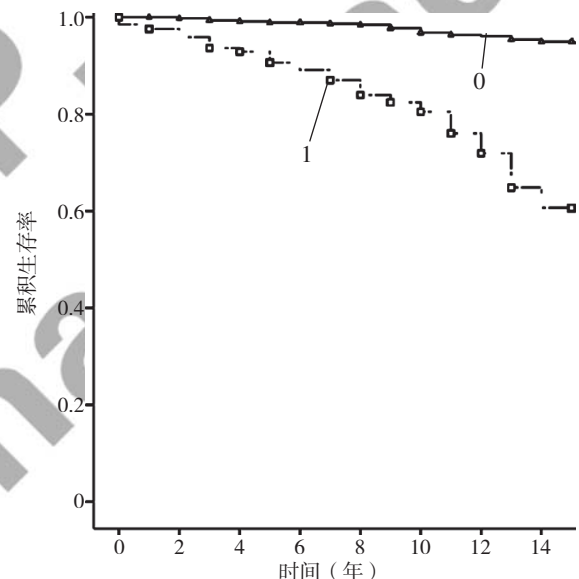
Figure 3 Kaplan-Meier curve of long-term remission rate in DTC patients by preablation stimulated thyroglobulin level



注: 0 为 s-Tg<1.0 $\mu\text{g/L}$, 1 为 s-Tg $\geq 1.0 \mu\text{g/L}$

图4 不同 s-Tg DTC 患者长期缓解率的生存曲线

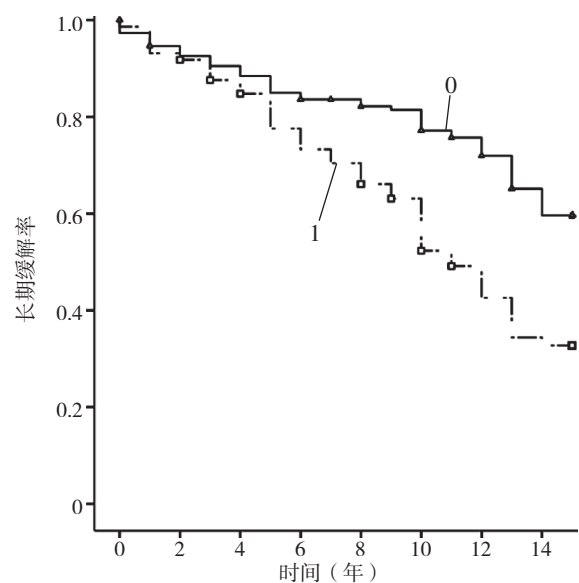
Figure 4 Kaplan-Meier curve of long-term remission rate in DTC patients by stimulated thyroglobulin level



注: 0 为 TRI>60.0%, 1 为 TRI $\leq 60.0\%$

图5 不同 TRI DTC 患者长期缓解率的生存曲线

Figure 5 Kaplan-Meier curve of long-term remission rate in DTC patients by thyroglobulin reduction index



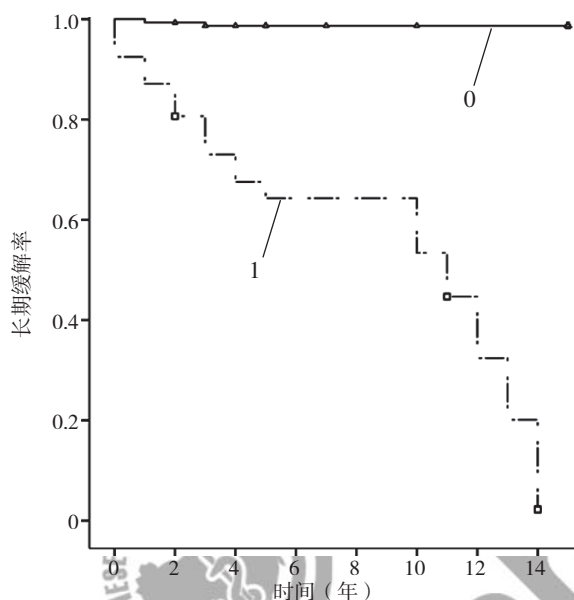
注: 0 为 ps-Tg<10.0 $\mu\text{g/L}$, 1 为 ps-Tg $\geq 10.0 \mu\text{g/L}$

图6 不同 ps-Tg 局部晚期 DTC 患者长期缓解率的生存曲线

Figure 6 Kaplan-Meier curve of long-term remission rate in patients with locally advanced DTC by preablation stimulated thyroglobulin level

WEBB 等^[22]在包含 13 项研究 (包含 3 900 例患者) 的 meta 分析中发现, 当 ps-Tg 临界值为 10 $\mu\text{g/L}$ 时, 其对 DTC 预后的阴性预测值最高, 本研究结果与其相似。

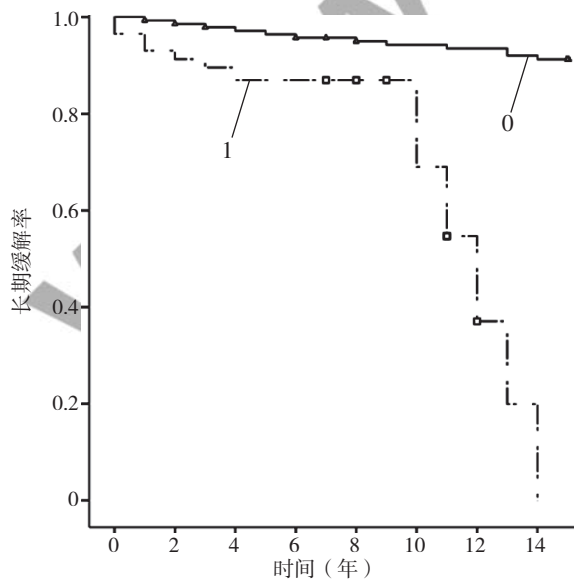
BAUDIN 等^[19]的研究发现, DTC 的复发与局部晚期相关。许多研究也证实, 局部晚期 DTC (局部浸润或 T3~T4/Nx~N1 期) 是疾病持续和复发的主要预测因素^[16, 23]。因此, 本研究探索了 ps-Tg 对 T3~T4/Nx~N1 期患者的预测价值, 发现在局部晚期 DTC 患者中, ps-Tg<10.0 $\mu\text{g/L}$ 、s-Tg<1.0 $\mu\text{g/L}$ 是对患者能够长期缓解



注: 0 为 s-Tg<1.0 $\mu\text{g/L}$, 1 为 s-Tg $\geq 1.0 \mu\text{g/L}$

图 7 不同 s-Tg 局部晚期 DTC 患者长期缓解率的生存曲线

Figure 7 Kaplan-Meier curve of long-term remission rate in patients with locally advanced DTC by stimulated thyroglobulin level



注: 0 为 TRI>62.5%, 1 为 TRI $\leq 62.5\%$

图 8 不同 TRI 局部晚期 DTC 患者长期缓解率的生存曲线

Figure 8 Kaplan-Meier curve of long-term remission rate in patients with locally advanced DTC by thyroglobulin reduction index

的有效预测因子; 而当 TRI 临界值取 62.5% 时, 其在局部晚期 DTC 患者中的预测价值较高。据报道, 测量值之间的增量与疾病的高复发风险具有很强的相关性^[18]。SCIUTO 等^[24]证实对 ^{131}I 治疗的反应是 DTC 复发率和死亡率的有效预测因子, 该研究用 Tg 的最大减少量来反映患者对 ^{131}I 治疗的反应, 但文中并未对 Tg 进行详细描述。据此, 美国甲状腺协会建议根据初始治疗反应对 DTC 重新进行危险分层^[25]。因此 TRI 也间接反映了 DTC 的分化程度及其对 ^{131}I 的摄入能力。

本研究生存分析结果显示, ps-Tg<10.0 $\mu\text{g/L}$ 、s-Tg<1.0 $\mu\text{g/L}$ 和 TRI>60.0% 能够很好地预测 DTC 患者长期缓解率。根据美国甲状腺协会的建议, s-Tg 是对初始治疗反应良好的敏感预测指标^[25]。有研究显示, 在低、中、高风险的患者中, s-Tg<1.0 $\mu\text{g/L}$ 时 DTC 患者的长期缓解率分别为 97%、92% 和 84%^[16]。

本研究结果显示, 在局部晚期 DTC 患者中, ps-Tg<10.0 $\mu\text{g/L}$ 、s-Tg<1.0 $\mu\text{g/L}$ 和 TRI>62.5% 时长期缓解率明显升高。研究表明, T1/T2 期 DTC 具有很高的无复发生存率 (>90%), 而 T3~T4/N1 期 DTC 的复发风险增加 20%~40%^[26], 说明在局部晚期 DTC 中 TRI 有重要意义, TRI 的增加表明患者具有良好的治疗反应。因此, TRI 可作为 ^{131}I 治疗反应的良好预测指标。

本研究基于已建立的随访数据库, 纳入了足够的样本量, 并保证了足够长的随访时间, 以了解 DTC 患者 ^{131}I 治疗后长期缓解和疾病持续存在 / 复发的情况。此外, TRI 作为一个新的概念被引入, 可反映 ^{131}I 治疗反应。TRI 结合 ps-Tg 与 s-Tg, 可为 ^{131}I 治疗后尚未出现影像学改变而组织病理学呈现出侵袭性特点^[27] 的 DTC 患者提供有效的预测价值。但是, 本研究仍有一定的局限性: 首先, 本研究为回顾性分析; 再者, 关于 TRI 能否作为肿瘤相关风险分层的敏感指标, 还需要进一步研究确认。

综上所述, 当 ps-Tg<10.0 $\mu\text{g/L}$ 、s-Tg<1.0 $\mu\text{g/L}$ 和 TRI>60.0% 时, 可预测 DTC 患者 ^{131}I 治疗后能够长期缓解; 对于局部晚期 DTC (T3~T4/Nx~N1 期) 患者, ps-Tg<10.0 $\mu\text{g/L}$ 、s-Tg<1.0 $\mu\text{g/L}$ 和 TRI>62.5% 可预测其能够长期缓解。据此可进一步对 ^{131}I 治疗后不同预后的 DTC 患者进行个性化管理和随访。

作者贡献: 何宇进行文章的构思与设计、研究的实施与可行性分析、结果的分析与解释, 撰写论文, 并进行论文与英文的修订; 燕红进行数据收集、整理; 王帅奇进行统计学处理; 杨汐负责文章的质量控制及审校, 对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] LA VECCHIA C, MALVEZZI M, BOSETTI C, et al. Thyroid

- cancer mortality and incidence: a global overview [J]. *Int J Cancer*, 2015, 136 (9): 2187–2195. DOI: 10.1002/ijc.29251.
- [2] VACCARELLA S, DAL MASO L, LAVERSANNE M, et al. The impact of diagnostic changes on the rise in thyroid cancer incidence: a population-based study in selected high-resource countries [J]. *Thyroid*, 2015, 25 (10): 1127–1136. DOI: 10.1089/thy.2015.0116.
- [3] Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) diagnosis and treatment guidelines for persistent/recurrent and metastatic differentiated thyroid cancer 2018 (English version) [J]. *Chung - Kuo Yen Cheng Yen Chiu*, 2019, 31 (1): 99–116. DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2019.01.06.
- [4] BANDEIRA L, PADOVANI R D P, TICLY A L, et al. Thyroglobulin levels before radioactive iodine therapy and dynamic risk stratification after 1 year in patients with differentiated thyroid cancer [J]. *Arch Endocrinol Metab*, 2017, 61 (6): 590–599. DOI: 10.1590/2359-3997000000308.
- [5] SPAAS M, DECALLONNE B, LAENEN A, et al. Prognostic value of stimulated thyroglobulin levels at the time of radioiodine administration in differentiated thyroid cancer [J]. *Eur Thyroid J*, 2018, 7 (4): 211–217. DOI: 10.1159/000489849.
- [6] WONG K C W, NG T Y, YU K S, et al. The use of post-ablation stimulated thyroglobulin in predicting clinical outcomes in differentiated thyroid carcinoma—what cut-off values should we use? [J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2019, 31 (2): e11–20. DOI: 10.1016/j.clon.2018.10.009.
- [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. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2012.04342.x.
- [8] 胡厚洋, 梁军, 张腾, 等. 分化型甲状腺癌被膜及被膜外微小侵犯与复发风险 [J]. *中国癌症杂志*, 2017, 27 (12): 946–952. DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2017.12.005.
HU H Y, LIANG J, ZHANG T, et al. Correlation between minimal extrathyroid invasion and recurrence in differentiated thyroid cancer [J]. *China Oncology*, 2017, 27 (12): 946–952. DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2017.12.005.
- [9] 李斐, 李舍予. 全球甲状腺癌疾病负担 [J]. *中国全科医学*, 2018, 21 (26): 3155–3159. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2018.00.174.
LI F, LI S Y. Global burden of thyroid cancer [J]. *Chinese General Practice*, 2018, 21 (26): 3155–3159. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2018.00.174.
- [10] LEBoulLEUX S, RUBINO C, BAUDIN E, et al. Prognostic factors for persistent or recurrent disease of papillary thyroid carcinoma with neck lymph node metastases and/or tumor extension beyond the thyroid capsule at initial diagnosis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90 (10): 5723–5729. DOI: 10.1210/jc.2005-0285.
- [11] GRIFFIN A, BRITO J P, BAHL M, et al. Applying criteria of active surveillance to low-risk papillary thyroid cancer over a decade: how many surgeries and complications can be avoided? [J]. *Thyroid*, 2017, 27 (4): 518–523. DOI: 10.1089/thy.2016.0568.
- [12] KIM H J, SOHN S Y, JANG H W, et al. Multifocality, but not bilaterality, is a predictor of disease recurrence/persistence of papillary thyroid carcinoma [J]. *World J Surg*, 2013, 37 (2): 376–384. DOI: 10.1007/s00268-012-1835-2.
- [13] KRUIJFF S, PETERSEN J F, CHEN P, et al. Patterns of structural recurrence in papillary thyroid cancer [J]. *World J Surg*, 2014, 38 (3): 653–659. DOI: 10.1007/s00268-013-2286-0.
- [14] 何琳赞. 中国广东省分化型甲状腺癌患者淋巴结转移及预后相关预测因素回顾性研究 [D]. 广州: 南方医科大学, 2018.
HE L Y. The retrospective study of related predictors of lymph node metastasis and prognosis in patients with differentiated thyroid carcinoma from Guangdong Province, China [D]. Guangzhou: Southern Medical University, 2018.
- [15] MERCANTE G, FRASOLDATI A, PEDRONI C, et al. Prognostic factors affecting neck lymph node recurrence and distant metastasis in papillary microcarcinoma of the thyroid: results of a study in 445 patients [J]. *Thyroid*, 2009, 19 (7): 707–716. DOI: 10.1089/thy.2008.0270.
- [16] 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. DOI: 10.1089/thy.2015.0020.
- [17] PICCARDO A, ARECCO F, PUNTONI M, et al. Focus on high-risk DTC patients: high postoperative serum thyroglobulin level is a strong predictor of disease persistence and is associated to progression-free survival and overall survival [J]. *Clin Nucl Med*, 2013, 38 (1): 18–24. DOI: 10.1097/RLU.0b013e318266d4d8.
- [18] POLACHEK A, HIRSCH D, TZVETOV G, et al. Prognostic value of post-thyroidectomy thyroglobulin levels in patients with differentiated thyroid cancer [J]. *J Endocrinol Invest*, 2011, 34 (11): 855–860. DOI: 10.3275/7768.
- [19] BAUDIN E, DO CAO C, CAILLEUX A F, et al. Positive predictive value of serum thyroglobulin levels, measured during the first year of follow-up after thyroid hormone withdrawal, in thyroid cancer patients [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88 (3): 1107–1111. DOI: 10.1210/jc.2002-021365.
- [20] 李飞, 邓庆梅, 黄山. 血清刺激性甲状腺球蛋白水平监测诊断分化型甲状腺癌转移的意义 [J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2018, 38 (9): 660–663. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2018.09.004.
LI F, DENG Q M, HUANG S. The significance of serum stimulating thyroglobulin level in monitoring and diagnosis of differentiated thyroid carcinoma metastasis [J]. *Chinese Journal of Radiological Medicine and Protection*, 2018, 38 (9): 660–663. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2018.09.004.

floor muscle exercise on mode of delivery: a randomized controlled trial [J]. *Integr Med Int*, 2018, 4 (3/4): 187-197. DOI: 10.1159/000488351.

- [18] LIN Y H, CHANG S D, HSIEH W C, et al. Persistent stress urinary incontinence during pregnancy and one year after delivery; its prevalence, risk factors and impact on quality of life in Taiwanese women: an observational cohort study [J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2018, 57 (3): 340-345. DOI: 10.1016/j.tjog.2018.04.003.
- [19] TRIVIÑO-JUÁREZ J M, ROMERO-AYUSO D, NIETO-PEREDA B, et al. Health related quality of life of women at the sixth week and sixth month postpartum by mode of birth [J]. *Women Birth*, 2017, 30 (1): 29-39. DOI: 10.1016/j.wombi.2016.06.005.
- [20] DOLAN L M, HOSKER G L, MALLETT V T, et al. Stress incontinence and pelvic floor neuropsychology 15 years after the first delivery [J]. *BJOG*, 2003, 110 (12): 1107-1114.
- [21] JELOVSEK J E, CHAGIN K, GYHAGEN M, et al. Predicting risk of pelvic floor disorders 12 and 20 years after delivery [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2018, 218 (2): 222.e1-222.e19. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.10.014.
- [22] ASKLUND I, SAMUELSSON E, HAMBERG K, et al. User experience of an app-based treatment for stress urinary incontinence: qualitative interview study [J]. *J Med Internet Res*, 2019, 21 (3): e11296. DOI: 10.2196/11296.
- [23] ARAUJO C C, MARQUES A A, JULIATO C R T. The adherence of home pelvic floor muscles training using a mobile device application

for women with urinary incontinence: a randomized controlled trial [J]. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*, 2019. DOI: 10.1097/SPV.0000000000000670.

- [24] HAMINE S, GERTH-GUYETTE E, FAULX D, et al. Impact of mHealth chronic disease management on treatment adherence and patient outcomes: a systematic review [J]. *J Med Internet Res*, 2015, 17 (2): e52. DOI: 10.2196/jmir.3951.
- [25] HILL A M, MCPHAIL S M, WILSON J M, et al. Pregnant women's awareness, knowledge and beliefs about pelvic floor muscles: a cross-sectional survey [J]. *Int Urogynecol J*, 2017, 28 (10): 1557-1565. DOI: 10.1007/s00192-017-3309-4.
- [26] MICHIE S, VAN STRALEN M M, WEST R. The behaviour change wheel: a new method for characterising and designing behaviour change interventions [J]. *Implement Sci*, 2011, 6: 42. DOI: 10.1186/1748-5908-6-42.
- [27] NIE X F, OUYANG Y Q, WANG L, et al. A meta-analysis of pelvic floor muscle training for the treatment of urinary incontinence [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2017, 138 (3): 250-255. DOI: 10.1002/ijgo.12232.
- [28] HAHN I, MILSOM I, FALL M, et al. Long-term results of pelvic floor training in female stress urinary incontinence [J]. *Br J Urol*, 1993, 72 (4): 421-427. DOI: 10.1111/j.1464-410x.1993.tb16170.x.

(收稿日期: 2019-10-25; 修回日期: 2019-12-05)

(本文编辑: 赵跃翠)

(上接第3805页)

- [21] HEEMSTRA K A, LIU Y Y, STOKKEL M, et al. Serum thyroglobulin concentrations predict disease-free remission and death in differentiated thyroid carcinoma [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2007, 66 (1): 58-64. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2006.02685.x.
- [22] 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. DOI: 10.1210/jc.2012-1533.
- [23] PELTTARI H, VÄLIMÄKI M J, LÖYTTYNIEMI E, et al. Post-ablative serum thyroglobulin is an independent predictor of recurrence in low-risk differentiated thyroid carcinoma: a 16-year follow-up study [J]. *Eur J Endocrinol*, 2010, 163 (5): 757-763. DOI: 10.1530/EJE-10-0553.
- [24] SCIUTO R, ROMANO L, REA S, et al. Natural history and clinical outcome of differentiated thyroid carcinoma: a retrospective analysis of 1503 patients treated at a single institution [J]. *Ann Oncol*, 2009, 20 (10): 1728-1735. DOI: 10.1093/annonc/mdp050.

- [25] 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. DOI: 10.1089/thy.2010.0178.
- [26] RADOWSKY J S, HOWARD R S, BURCH H B, et al. Impact of degree of extrathyroidal extension of disease on papillary thyroid cancer outcome [J]. *Thyroid*, 2014, 24 (2): 241-244. DOI: 10.1089/thy.2012.0567.
- [27] 季新强, 孙俊勇, 刘晶. 北京大学肿瘤医院 1996—2015 年甲状腺癌手术患者临床病理资料回顾性研究 [J]. *中国全科医学*, 2018, 21 (27): 3360-3365. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2018.00.001.

JI X Q, SUN J Y, LIU J. Clinicopathological characteristics of thyroid cancer patients receiving surgical treatment in Peking University Cancer Hospital between 1996 and 2015: a retrospective cohort study [J]. *Chinese General Practice*, 2018, 21 (27): 3360-3365. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2018.00.001.

(收稿日期: 2019-07-15; 修回日期: 2019-11-28)

(本文编辑: 崔丽红)