

低水平 sTg 与甲状腺乳头状癌¹³¹I 治疗后临床转归的关系

武 标, 徐慧琴, 汪 会, 张新新, 谯 凤, 朱书田

摘要 目的 评估甲状腺乳头状癌(PTC)术后首次¹³¹I治疗前刺激性甲状腺球蛋白(ps-Tg) < 10 μg/L 的患者¹³¹I治疗后的临床转归并探讨 ps-Tg 水平与临床转归的关系。方法 筛选 98 例 ps-Tg < 10 μg/L PTC 术后患者, 根据¹³¹I 初始治疗后疗效分为 3 组, 即满意(ER)、不确切(IDR)、欠佳(IR) [血清学欠佳(BIR)及影像学欠佳(SIR)]。比较 3 组患者的临床病理特征及 ps-Tg 水平, 将这 3 组患者进一步分为 ER 和非 ER 组, 比较 2 组患者的 ps-Tg 水平, 最后通过分析受试者工作特征(ROC)曲线获得 ps-Tg 诊断界值点, 探讨 ps-Tg 对¹³¹I 治疗后 ER 的预测价值。结果 3 组患者在年龄、性别、颈部超声、复发危险分层、病灶数目、颈部淋巴结转移及病灶大小方面差异无统计学意义(均 $P > 0.05$); 而在 ps-Tg 水平方面, 3 组总体差异有统计学意义($P < 0.001$)。组间两两比较, ER 与 IDR(调整后 $P = 0.001$)、IR(调整后 $P = 0.015$) 差异均有统计学意义, IDR 与 IR(调整后 $P = 0.869$) 差异不明显; ER 组与非 ER 组 ps-Tg 水平差异也有统计学意义($P < 0.001$); ps-Tg 与 ER 关系的 ROC 曲线下面积为 0.777, 最佳诊断界值为 1.95 μg/L, 对应灵敏度、特异度均较高, 分别为 80.00%、70.00%。结论 对于 ps-Tg < 10 μg/L 的 PTC 术后患者, ps-Tg ≤ 1.95 μg/L 可作为提示其临床疗效满意的界值点。

关键词 甲状腺肿瘤; 乳头状; 甲状腺球蛋白; ¹³¹I 治疗; 放射性核素治疗; 临床转归

中图分类号 R 736.1

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2020)04-0602-05
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2020.04.023

甲状腺癌是常见的内分泌腺恶性肿瘤, 甲状腺乳头状癌(papillary thyroid cancer, PTC) 是其最主要的病理类型, 预后一般较好^[1]。PTC 起源于甲状腺滤泡上皮细胞, 甲状腺球蛋白(thyroglobulin, Tg) 分泌相对活跃。研究表明^[2-4], 术后首次¹³¹I 治疗前刺激性甲状腺球蛋白(pre-ablative stimulated thyroglobulin, ps-Tg) 对分化型甲状腺癌(differentiated thyroid cancer, DTC) 患者¹³¹I 治疗后疾病缓解、复发及转移

有一定的预测作用。但目前无论是美国甲状腺协会(American thyroid association, ATA) 指南, 还是国内指南, 关于低水平 ps-Tg 预测 PTC 患者术后¹³¹I 治疗后转归情况的界值点均未确定。该研究将评估低水平 ps-Tg (< 10 μg/L) 的 PTC 术后患者¹³¹I 治疗后临床转归并探讨 ps-Tg 水平与临床转归的关系。

1 资料与方法

1.1 病例资料 收集 2015 年 10 月~2018 年 9 月在安徽医科大学第一附属医院核医学科住院治疗的 PTC 术后患者资料, 均首次¹³¹I 清甲治疗并规律随访, 剔除随访信息不全及失访者, 最终 98 例患者纳入研究。其中, 男性 35 例, 女性 63 例, 年龄 18~69 (43.35 ± 11.06) 岁。选取标准: ①病理证实为 PTC; ②行双侧甲状腺切除(全切、次全切) + 颈部淋巴结清扫; ③ ps-Tg < 10 μg/L 且促甲状腺激素(thyroid-stimulating hormone, TSH) ≥ 30 mIU/L; ④无远处转移。排除标准: 甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody, TgAb) ≥ 1.15 × 10⁵ IU/L 或未检测 TgAb 的患者。

1.2 方法 PTC 术后患者低碘饮食, 停服左甲状腺素钠片 2~3 周, 入院首次清甲治疗当天空腹, 行血清 Tg、TgAb、TSH 等检测, 并行双侧甲状腺床、颈部(包括中央区与侧颈部)及锁骨上淋巴结超声、头颈部胸部 CT 平扫、甲状腺摄碘率等辅助检查。¹³¹I 治疗第 5 天行¹³¹I 全身显像(¹³¹I -whole body scan, ¹³¹I-WBS) (必要时加做局部 SPECT/CT 断层扫描)。血清 Tg、TgAb、TSH 的测定采用电化学免疫分析法(cobas e602 型全自动电化学分析仪, 美国罗氏公司)。Tg 检测范围: 3.5~77 μg/L; TgAb 检测范围: 0~1.15 × 10⁵ IU/L; TSH 检测范围: 0.27~4.20 mIU/L。颈部超声检查仪器采用国产(深圳迈瑞) Resona-7, 探头频率 5~14 MHz。头颈部胸部 CT 平扫及¹³¹I-WBS 显像采用 Siemens Symbia SPECT/CT(德国西门子公司)。

1.3 疗效评估 纳入本研究的患者首次¹³¹I 治疗后规律随访, 中位随访时间 20.5 个月(6~42 个月)。根据 2015 版 ATA 指南^[5], 临床转归有 4 类:

2019-11-13 接收

基金项目: 安徽省科技厅科技攻关项目(编号: 1704a0802164)

作者单位: 安徽医科大学第一附属医院核医学科, 合肥 230022

作者简介: 武 标, 男, 硕士研究生;

徐慧琴, 女, 教授, 主任医师, 博士生导师, 责任作者, E-mail: hfuxhuiqin@163.com

表1 3组患者¹³¹I治疗反应与临床病理特征的关系 [n(%)]

临床病理特征	ER(n=73)	IDR(n=21)	IR(n=4)	统计量	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	42.08 $\pm$ 10.38	47.19 $\pm$ 12.63	46.25 $\pm$ 12.29	$F = 1.920$	0.152
性别				$\chi^2 = 0.705$	0.784
男	25(34.20)	8(38.10)	2(50.00)		
女	48(65.80)	13(62.90)	2(50.00)		
颈部超声				$\chi^2 = 1.196$	0.750
阴性	53(72.60)	15(71.40)	2(50.00)		
可疑	20(27.40)	6(28.60)	2(50.00)		
复发危险分层				$H = 4.961$	0.084
低	44(60.30)	8(38.10)	2(50.00)		
中	27(36.90)	9(42.90)	2(50.00)		
高	2(2.80)	4(19.00)	0(0)		
病灶数目				$\chi^2 = 2.021$	0.363
单发	31(42.50)	12(57.10)	1(25.00)		
多发	42(57.50)	9(42.90)	3(75.00)		
淋巴结转移				$\chi^2 = 0.873$	0.768
有	48(65.80)	16(76.20)	3(75.00)		
无	25(34.20)	5(23.80)	1(25.00)		
病灶大小(cm)				$H = 3.391$	0.183
T $\leq$ 1	25(34.20)	2(9.50)	1(25.00)		
1 < T $\leq$ 2	30(41.10)	12(57.10)	1(25.00)		
2 < T $\leq$ 4	14(19.20)	6(28.50)	2(50.00)		
T > 4	4(5.50)	1(4.90)	0(0)		

①满意(ER): 抑制性 Tg < 0.2 μ g/L 或刺激性 Tg < 1.0 μ g/L, 影像学检查未见异常。②不确切(IDR): 抑制性 Tg < 1.0 μ g/L 或刺激性 Tg < 10 μ g/L; TgAb 水平未见升高; 无影像学证据表明疾病存在; ¹³¹I 治疗后全身显像颈部见轻度聚碘。③血清学欠佳(BIR): 抑制性 Tg > 1.0 μ g/L, 刺激性 Tg > 10 μ g/L 或 TgAb 水平持续升高, 影像学检查阴性。④影像学欠佳(SIR): 血清 Tg、TgAb 水平正常或异常, 影像学提示疾病复发或持续存在。本研究将 BIR 与 SIR 归为预后欠佳(IR)。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 22.0 统计学软件, 正态分布数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较用单因素方差分析; 偏态分布数据用中位数(第 25 百分位数, 第 75 百分位数) [M(P_{25} , P_{75})] 表示, 组间比较用 Kruskal Wallis H 秩和检验; 计数资料比较用 χ^2 检验; ps-Tg 水平与 ¹³¹I 治疗后 ER 的关系, 用 Mann Whitney U 秩和检验, 建立二者受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC) 曲线, 获得最佳诊断界值。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ¹³¹I 治疗反应与临床病理特征的关系 3 组患者在年龄($F = 1.920$, $P = 0.152$)、性别($\chi^2 = 0.705$, $P = 0.784$)、颈部超声($\chi^2 = 1.196$, $P =$

0.750)、复发危险分层($H = 4.961$, $P = 0.084$)、病灶数目($\chi^2 = 2.021$, $P = 0.363$)、颈部淋巴结转移($\chi^2 = 0.873$, $P = 0.768$)及病灶大小($H = 3.391$, $P = 0.183$)方面差异均无统计学意义。见表 1。

2.2 3 组患者间 ps-Tg 水平比较 3 组患者在 ps-Tg($P < 0.001$)方面总体差异有统计学意义, 组间两两比较得知, ER 组与 IDR 组(调整后 $P = 0.001$)、ER 组与 IR 组(调整后 $P = 0.015$)在 ps-Tg 方面差异有统计学意义, 而 IDR 组与 IR 组(调整后 $P = 0.869$)在 ps-Tg 方面差异不明显。见表 2。

表2 ER、IDR 及 IR 3 组患者 ps-Tg 水平比较 [M(P_{25} , P_{75})]

组别	ps-Tg(μ g/L)
ER(n=73)	5.10(2.40, 7.10)
IDR(n=21)	6.10(2.99, 7.80)*
IR(n=4)	7.34(5.70, 9.20)* [▲]
H 值	18.140
P 值	< 0.001

与 ER 组比较: * $P < 0.01$, [#] $P < 0.05$; 与 IDR 组比较: [▲] $P > 0.05$

2.3 ROC 曲线分析 根据 ¹³¹I 初始治疗后疗效将 ER、IDR 及 IR 3 组 98 例患者进一步分 2 组, 即 ER 组 73 例、非 ER 组 25 例。初步统计, 非 ER 组 ps-Tg 中位水平 6.60 μ g/L(4.14, 7.80) 明显高于 ER 组 ps-Tg 中位水平 5.10 μ g/L(2.40, 7.10) ($U = 407.000$, $P < 0.001$)。建立 ps-Tg 水平与 ER 关系的

ROC 曲线,曲线下面积为 0.777(95% CI: 0.681 ~ 0.873,图 1),ER 组 ps-Tg 的最佳诊断界值点(diagnostic critical point,DCP)为 1.95 $\mu\text{g/L}$,约登指数最大为 0.499,灵敏度为 80.00%,特异度为 70.00%,准确性为 72.40%,阳性预测值为 47.60%,阴性预测值为 91.10%。

深度分析显示(表 3),PTC 患者术后 ^{131}I 初始治疗中位随访 20.5 个月后,在 $\text{ps-Tg} \leq 1.95 \mu\text{g/L}$ 的患者中,有 91.10% 达 ER,8.90% 达 IDR,无 1 例出现 IR;而在 $1.95 \mu\text{g/L} < \text{ps-Tg} < 10 \mu\text{g/L}$ 的患者中,仅有 52.40% 达到临床治愈,38.10% 疗效不明确,9.50% 处于疗效欠佳状态。其中,1 例患者,女,38 岁,PTC 术后 ps-Tg 值与术后第 2 次 ^{131}I 治疗前刺激性甲状腺球蛋白(stimulated thyroglobulin,sTg)值均偏低(分别为 2.70 $\mu\text{g/L}$ 、1.23 $\mu\text{g/L}$),最后发现颈部淋巴结转移(图 2)。

3 讨论

近年来,甲状腺癌发病率逐年上升,且女性高于男性,疾病相关死亡率较低,但复发率可达 30%,甚至出现远处转移。由于颈部解剖结构复杂,PTC 术后往往会残留一些功能性淋巴结和少许甲状腺组织,为今后肿瘤复发埋下隐患。因此,PTC 预后监测是临床工作的重点^[4]。Tg 主要来源于甲状腺滤泡

上皮细胞,属于一种特异性蛋白。既往报道^[7-8],Tg 是分化型甲状腺癌患者 ^{131}I 治疗后远期随访的敏感指标。ps-Tg 近期也受到一些学者关注,相关研究发现^[9-11],ps-Tg 水平与 DTC 术后肿瘤残存情况、 ^{131}I

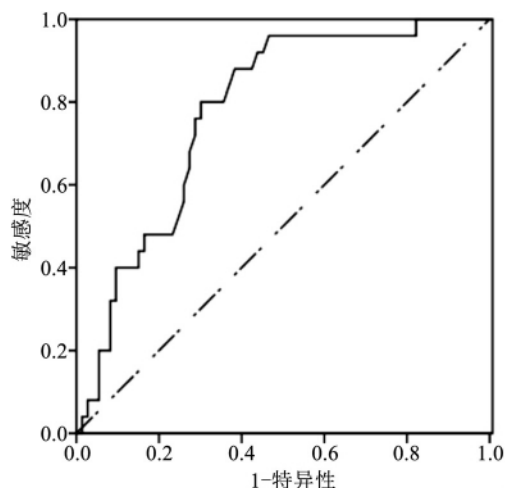


图 1 PTC 患者术后 ps-Tg 界值的 ROC 曲线

表 3 以 1.95 $\mu\text{g/L}$ 为 ps-Tg 界值点,中位随访 20.5 个月后的临床转归 [%]

ps-Tg ($\mu\text{g/L}$)	ER	IDR	IR	合计
≤ 1.95	51(91.10)	5(8.90)	0(0)	56(100)
$1.95 < \text{ps-Tg} < 10$	22(52.40)	16(38.10)	4(9.50)	42(100)
合计	73(74.50)	21(21.40)	4(4.10)	98(100)

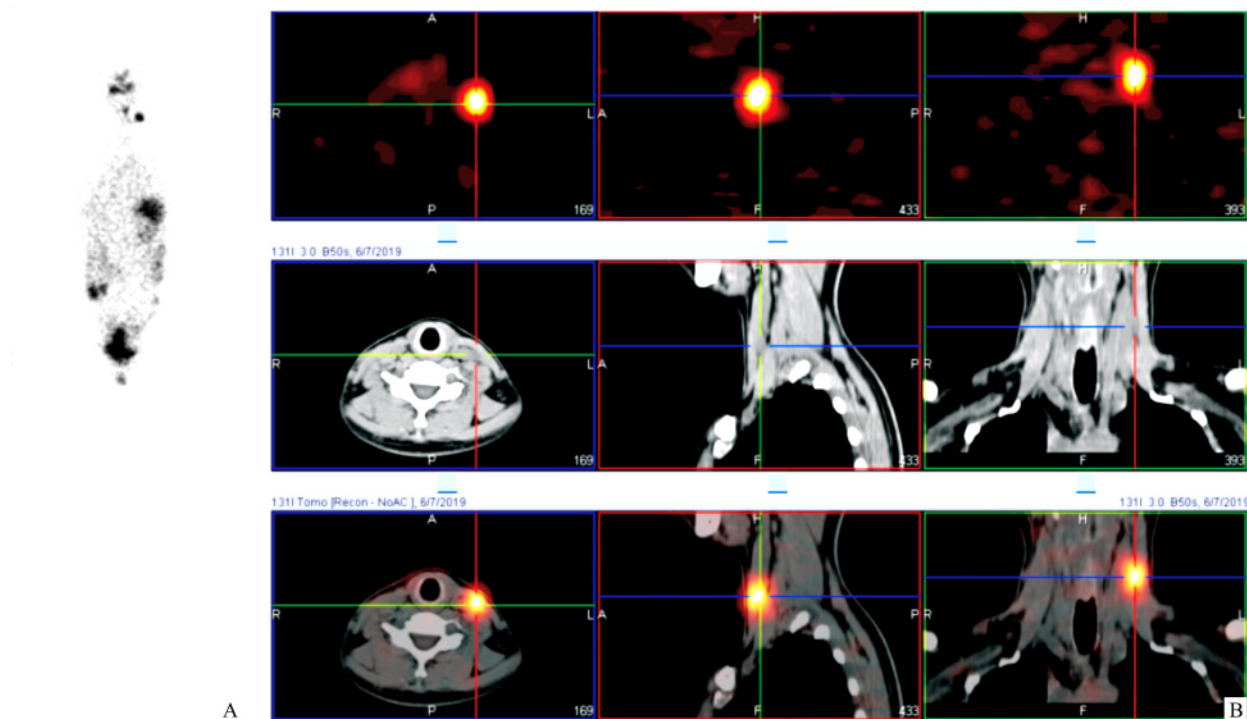


图 2 38 岁女性患者 ps-Tg 值为 2.70 $\mu\text{g/L}$,颈部淋巴结转移灶的全身碘扫及局部断层融合显像

A: ^{131}I -WBS(左颈部见放射性浓聚灶); B: SPECT/CT 局部断层融合显像(左侧下颈部放射性摄取异常浓聚)

初始治疗后疾病缓解、持续及复发相关。由于 ps-Tg 易受到术后残余甲状腺组织、血清 TgAb 等因素影响,准确预测¹³¹I 初始治疗后无病生存状态 ps-Tg 界值点仍是一个争论的话题。Lee et al^[12]认为,ps-Tg 以 2 μg/L 为界值点,预测 DTC 患者无病生存状态,阴性预测值可达 94.9%;Diaz et al^[13]研究表明,10 μg/L 可作为 ps-Tg 预测低中危复发风险的 DTC 患者¹³¹I 治疗后无病生存状态的界值点,其阴性预测值高达 99%;国内刘新峰等^[14]发现,ps-Tg < 10 μg/L 的 DTC 患者中也存在一些高危复发风险者,将该部分患者也纳入研究,得出 2.35 ng/ml 为 ps-Tg 界值点时,有 92.11% 的患者在¹³¹I 初始治疗后达到临床治愈。

本研究选取 98 例 ps-Tg < 10 μg/L 低中高危 PTC 患者,¹³¹I 初始治疗后随访 6~42 个月。初步发现,术后 ps-Tg 水平与¹³¹I 治疗后临床转归存在一定的关系。随后,本研究为了探讨 ps-Tg 与¹³¹I 治疗后疗效关系,制定了 ps-Tg 与 ER 组之间关系的 ROC 曲线,得出¹³¹I 治疗后无病生存界值点为 1.95 μg/L,此研究结果非常接近 Lee et al^[12] 的 2 μg/L。该界值对 ER 预测的准确性为 72.45%,明显高于刘新峰等^[14] 的 59.88%,可能与本研究随访时间较长有关;但阴性预测值为 91.10%,稍偏低,笔者认为差别可能在于:①本研究 ER 组严格遵守 2015 版 ATA 指南^[5]:抑制性 Tg < 0.2 μg/L 或刺激性 Tg < 1.0 μg/L,影像学无明显异常,而以往研究参照了 Tuttle et al^[15] 2009 版 ATA 指南;②检测方法的差异导致¹³¹I 治疗后随访指标检测值的不同;③纳入的样本量相对较少。

本研究还提示,对于 ps-Tg ≤ 1.95 μg/L 的绝大部分患者(91.10%) 在¹³¹I 初始治疗后疗效满意,且该部分患者病情一直处于阴性状态。临床上,这类患者可适当延长随访周期,避免过度就医。而在 1.95 μg/L < ps-Tg < 10 μg/L 这部分患者中,近半数患者(47.60%) 在随访过程中出现血清学轻度增高或影像学异常。其中,有 2 例患者 ps-Tg 值均不高,分别为 2.70 μg/L、7.40 μg/L,¹³¹I 初始治疗后,诊断剂量¹³¹I 全身碘扫随访却发现了颈部淋巴结转移。因此,这类患者应缩小随访时间间隔,以及时知晓患者病情进展。

综上所述,本文是关于 ps-Tg 水平预测 DTC 患者¹³¹I 初步治疗后临床转归界值的多中心、积累性研究。对于低水平(ps-Tg < 10 μg/L) 的 PTC 术后患者,ps-Tg 水平对¹³¹I 初步治疗后临床转归有一定的

预测价值,绝大部分 ps-Tg ≤ 1.95 μg/L 的患者在¹³¹I 治疗后疗效满意且病情稳定。本研究也存在一些不足:①本文为回顾性分析,部分数据可能存在细微偏差;②本研究小部分患者随访时间较短;③本研究病例数尚有限。因此,课题组后续将增大样本量并远期随访。

参考文献

- Aschebrook-Kilfoy B, Ward M H, Sabra M M, et al. Thyroid cancer incidence patterns in the United States by histologic type, 1992–2006 [J]. *Thyroid*, 2011, 21(2): 125–34.
- 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): 211–7.
- 陈鹏, 宋长祥, 陆武, 等. 首次¹³¹I 治疗前刺激性甲状腺球蛋白在预测颈部及远处转移性分化型甲状腺癌的意义 [J]. *中国癌症杂志*, 2017, 27(12): 953–8.
- Ciappuccini R, Hardouin J, Heutte N, et al. Stimulated thyroglobulin level at ablation in differentiated thyroid cancer: the impact of treatment preparation modalities and tumor burden [J]. *Eur J Endocrinol*, 2014, 171(2): 247–52.
- 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.
- Siegel R L, Miller K D, Jemal A. Cancer statistics, 2017 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(1): 7–30.
- Ha S, Oh S W, Kim Y K, et al. Clinical outcome of remnant thyroid ablation with low dose radioiodine in Korean patients with low to intermediate-risk thyroid cancer [J]. *J Korean Med Sci*, 2015, 30(7): 876–81.
- Lim I, Kim S K, Hwang S S, et al. Prognostic implication of thyroglobulin and quantified whole body scan after initial radioiodine therapy on early prediction of ablation and clinical response for the patients with differentiated thyroid cancer [J]. *Ann Nucl Med*, 2012, 26(10): 777–86.
- 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): 2754–63.
- González C, Aulinas A, Colom C, et al. Thyroglobulin as early prognostic marker to predict remission at 18–24 months in differentiated thyroid carcinoma [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2014, 80(2): 301–6.
- Liu N, Meng Z, Jia Q, et al. Multiple-factor analysis of the first radioactive iodine therapy in post-operative patients with differentiated thyroid cancer for achieving a disease-free status [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 34915.

- [2] Lee J I, Chung Y J, Cho B Y, et al. Postoperative-stimulated serum thyroglobulin measured at the time of ^{131}I ablation is useful for the prediction of disease status in patients with differentiated thyroid carcinoma [J]. *Surgery*, 2013, 153 (6): 828 - 35.
- [3] Díaz RE, Véliz J, Wohllk N. Preablative serum thyroglobulin as predictor of disease-free survival in differentiated thyroid cancer [J]. *Rev Med Chil*, 2013, 141 (12): 1506 - 11.
- [4] 刘新峰, 李 娇, 赵 腾, 等. 刺激性甲状腺球蛋白 < 10 ng/ml 的分化型甲状腺癌 ^{131}I 治疗后的临床转归 [J]. *中国医学科学院学报*, 2016, 38 (1): 88 - 92.
- [5] 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 - 9.

Correlation between low-level stimulated thyroglobulin and clinical outcome of ^{131}I therapy in papillary thyroid cancer

Wu Biao, Xu Huiqin, Wang Hui, et al

(Dept of Nuclear Medicine, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

Abstract Objective To evaluate the clinical outcome of ^{131}I therapy in papillary thyroid Cancer (PTC) with preablative stimulated thyroglobulin (ps-Tg) below 10 $\mu\text{g/L}$ and explore correlation between ps-Tg level and the clinical outcome. **Methods** Ninety eight PTC patients with ps-Tg below 10 $\mu\text{g/L}$ were selected and divided into four groups [excellent response (ER), indeterminate response (IDR), biochemical incomplete response (BIR) and structural incomplete response (SIR)] according to the response to initial ^{131}I therapy. BIR and SIR were classified as incomplete response (IR). The clinicopathological features and ps-Tg level were compared among the three groups. Three groups of patients were further divided into ER and non-ER groups and the ps-Tg level was compared between them. Lastly, the optimal cut-off point was obtained by analyzing ROC curve to explore the value of ps-Tg for predicting excellent response (ER). **Results** There was no significant difference in age, sex, neck ultrasound, recurrence risk, number of lesions, cervical lymph node metastasis and tumor size among the three groups (all $P > 0.05$), but there was significant difference in ps-Tg level among them ($P < 0.001$). Two comparisons further made between groups in ps-Tg level, and there was significant difference between ER and IDR (adjusted $P = 0.001$), IR (adjusted $P = 0.015$), but there was no significant difference between IDR and IR (adjusted $P = 0.869$). There was also significant difference in ps-Tg level between ER and non-ER ($P < 0.001$). Area under the ROC curve was 0.777. The diagnostic optimal cut-off point was 1.95 $\mu\text{g/L}$, with a higher sensitivity and specificity (80.00% and 70.00%, respectively). **Conclusion** Ps-Tg of no more than 1.95 $\mu\text{g/L}$ can be used to indicate satisfactory clinical outcome in postoperative PTC patients whose ps-Tg was below 10 $\mu\text{g/L}$.

Key words thyroid neoplasms; papillary; thyroglobulin; ^{131}I therapy; radionuclide therapy; clinical outcome