

· 研究论著 ·

PTC 术后 ^{131}I 清甲后刺激性 Tg 水平对预后评估的价值分析

王洋洋 颜文龙 俞灿华 王晨华 刘勇

【摘要】 目的 探讨刺激性甲状腺球蛋白 (sTg) 对乳头状甲状腺癌 (PTC) 转移灶的预测价值。方法 随访 603 例经甲状腺全切除术行 ^{131}I 清除残留甲状腺组织 (清甲) 后 6 个月的 PTC 患者, 将患者分为 M0 组 (无转移)、M1 组 (颈部淋巴结转移 N1a)、M2 组 (颈部淋巴结转移 N1b)、M3 组 (肺转移)、M4 组 (骨及其它脏器转移), 比较 5 组间 sTg 的差异, 通过 M1 组、M2 组、M3 组 +M4 组与 M0 组的受试者工作特征 (ROC) 曲线下面积 (AUC) 及最佳诊断界值点 (DCP) 评估 sTg 对远处转移的预测价值。结果 M0 组 sTg 为 0.34 (0.04, 2.79) ng/ml、M1 组 sTg 为 8.40 (4.00, 18.88) ng/ml、M2 组 sTg 为 39.22 (22.48, 62.29) ng/ml、M3 组 sTg 为 375.09 (158.64, 464.00) ng/ml、M4 组 sTg 为 313.29 (117.63, 464.00) ng/ml, 除 M3 组与 M4 组之间差异无统计学意义外 ($P>0.05$), 其余各组差异均有统计学意义 (P 均 <0.05)。M1 组 sTg ROC 的 AUC 为 0.858, DCP 为 1.8 ng/ml (灵敏度 0.725、特异度 0.896); M2 组 sTg ROC 的 AUC 为 0.986, DCP 为 12.18 ng/ml (灵敏度 0.958、特异度 0.947); M3 组 +M4 组 sTg ROC 的 AUC 为 0.999, DCP 为 32.45 ng/ml (灵敏度 1.000、特异度 0.976)。结论 sTg 对 PTC 术后 ^{131}I 清甲后是否转移以及转移程度有较高的诊断及预测价值。

【关键词】 甲状腺肿瘤; 乳头状; 肿瘤转移; 甲状腺球蛋白; 碘放射性同位素

The value of the stimulated thyroglobulin level in predicting the prognosis of papillary thyroid cancer patients after ^{131}I therapy Wang Yangyang, Yan Wenlong, Yun Canhua, Wang Chenhua, Liu Yong. The Second Hospital of Shandong University, Ji'nan 250033, China

【Abstract】 **Objective** To evaluate the value of stimulated thyroglobulin (sTg) level in predicting the metastasis of papillary thyroid cancer (PTC). **Methods** A total of 603 PTC patients who had undergone total thyroidectomy and ^{131}I therapy for 6 months were enrolled and divided into the M0 (non-metastasis), M1 (cervical lymph node metastasis N1a), M2 (cervical lymph node metastasis N1b), M3 (lung metastasis) and M4 (metastasis of bone and other organs) groups. The sTg levels were statistically compared among five groups. The value of sTg level in predicting the distant metastasis of PTC was assessed by the area under the curve of ROC and diagnostic critical point (DCP) in the M1, M2, M3 +M4 and M0 groups, respectively. **Results** The sTg level was 0.34 (0.04, 2.79) ng/ml in the M0 group, 8.40 (4.00, 18.88) ng/ml in the M1 group, (22.48, 62.29) ng/ml in the M2 group, 375.09 (158.64, 464.00) ng/ml in the M3 group and 313.29 (117.63, 464.00) ng/ml in the M4 group, respectively. No statistical significance was noted between the M3 and M4 groups ($P>0.05$), whereas statistical significance was observed among other groups (all $P<0.05$). In the M1 group, the the area under the curve of ROC was 0.858 and the DCP was 1.8 ng/ml with a sensitivity of 0.725 and a specificity of 0.896, 0.986 and 12.18 ng/ml (sensitivity: 0.958, specificity: 0.947) in the M2 group, 0.999 and 32.45 ng/ml (sensitivity: 1.000, specificity: 0.976) in the M3+M4 group, respectively. **Conclusion** The sTg level possesses relatively high diagnostic and predictive value for the risk and degree of PTC metastasis after ^{131}I therapy.

【Key words】 Thyroid neoplasm; Papillary; Neoplasm metastasis;
Thyroglobulin; Iodine radioisotopes

近年来甲状腺癌的发病率在全球范围内逐年上升,其中约 85% 是乳头状甲状腺癌(PTC)^[1]。甲状腺球蛋白(Tg)是甲状腺组织特有的生化标志物,在 PTC 术后患者行¹³¹I 清除残留甲状腺组织(清甲)后,可作为监测转移的重要指标^[2]。刺激性甲状腺球蛋白(sTg)是在 PTC 术后未服或停用甲状腺激素状态下,TSH 水平升至 30 mIU/L 以上时测定的血清 Tg 水平^[3]。¹³¹I 治疗前 sTg 水平由于受到残余甲状腺、TSH 及甲状腺球蛋白抗体(TgAb)等多种因素的影响,其在病情评估方面的价值仍存在争议^[4]。在本研究中,笔者对 PTC 术后¹³¹I 清甲后且 TgAb 阴性的患者的资料进行分析,比较不同转移灶患者体内 sTg 的水平,探讨两者之间的关联性。

对象与方法

一、研究对象

2010 年 3 月至 2015 年 12 月在山东大学第二医院行¹³¹I 清甲治疗的 PTC 术后患者 603 例,其中男 239 例、女 364 例,年龄(46.72 ± 15.61)岁,随访 29~96 个月。所有患者均行甲状腺全切除术+颈部中央区淋巴结清扫术,其中 461 例同时行双侧颈部淋巴结清扫术,术后常规¹³¹I 清甲,并排除血清 TgAb 阳性及失分化患者。

二、研究方法

1. 仪器设备及检测方法

患者禁碘饮食,停用左甲状腺素,3~4 周后血清 TSH>30 mIU/L 时接受¹³¹I 清甲(残余甲状腺清除 1.11~3.70 GBq,淋巴结转移 3.7~5.55 GBq,肺转移、骨转移 5.55~7.40 GBq)。¹³¹I 清甲前一日常规进行颈部彩色多普勒超声检查(彩超),并检测 sTg 及 TgAb 水平。sTg、TgAb 采用电化学发光免疫分析法(采用美国 Beckman Coulter 公司的 UniCel DxI800 全自动化学发光免疫分析仪),Tg 检测范围(0~464 ng/ml),TgAb 检测范围(0~4.00 IU/ml)。Tg 大于 464 ng/ml,以 464 ng/ml 作为统计数值。¹³¹I 清甲后 5~6 d 行¹³¹I 全身显像(德国西门子的 E.CAM Signature SPECT)。

2. 分 组

将 603 例患者分为 M0 组 142 例(无转移组)、M1 组 115 例(颈部 N1a 淋巴结转移组,包括Ⅵ区淋巴结、气管前、气管旁、喉前淋巴结)、M2 组 152 例[颈部 N1b 淋巴结转移组,包括单侧、双侧或对侧颈部(Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ区)、咽后及上

纵隔淋巴结转移]、M3 组 140 例(肺转移组)及 M4 组 54 例(骨及其它脏器转移),若同时有多部位转移的归为最严重组(118 例),若同时有淋巴结和肺转移,归为肺转移组(89 例),若同时有淋巴结、肺和骨转移,归为骨及其它脏器转移组(29 例)。M0~M4 组性别、年龄比较见表 1。

3. 诊断标准

¹³¹I 清甲后经¹³¹I 全身转移灶显像并结合颈部 B 超、胸部 CT、骨扫描、MRI 等作综合评估。无转移组:¹³¹I 全身显像无异常¹³¹I 摄取灶等情况且颈部彩超未见明显异常;淋巴结转移:¹³¹I 全身显像示颈部或上纵隔区域异常¹³¹I 摄取灶,颈部彩超或胸部 CT 示相应部位有异常淋巴结,或后期随访中有病理学检查证实;肺部转移:¹³¹I 全身显像示双肺弥漫性或局灶性异常¹³¹I 摄取灶,并排除支气管扩张、肺真菌感染等假阳性。骨及其它脏器转移:¹³¹I 全身显像示骨、肝脏、脑、肾等其它脏器的异常¹³¹I 摄取灶,并在 CT、MRI 或骨扫描上显示相应部位的占位病变。

三、统计学处理

应用 SPSS 20.0 进行统计学分析,正态分布计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较用方差分析;非正态分布计量资料用中位数(四分位数间距)表示,组间比较用秩和检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。多重比较采用 Bonferroni 法校正检验水准,即 $P < 0.005(0.05/10)$ 为差异有统计学意义。M1 组、M2 组、M3 组及 M4 组(合并为远处转移组)分别与 M0 组为状态变量,以 sTg 为检验变量,绘制受试者工作特征(ROC)曲线,采用非参数法计算各自的 ROC 曲线下面积(AUC),并推算各自的最佳诊断界值点(DCP)。

结 果

一、不同转移组患者 sTg 水平的比较。

除 M3 组与 M4 组之间的 sTg 值差异无统计学意义外($Z = -1.116, P = 0.264 > 0.005$),其余各组间差异均有统计学意义(P 均 < 0.005),见表 1。

二、ROC 分析

以 M1 组与 M0 组为状态变量,以 sTg 为检验变量,绘制 ROC 曲线,见图 1A,当发生颈部 N1a 淋巴结转移(包括Ⅵ区淋巴结、气管前、气管旁、喉前淋巴结)时,即约登指数最大(0.621)时,AUC 为 0.858,DCP 为 1.8 ng/ml,灵敏度为 0.725,特异度为 0.896。

表 1 M0~M4 组性别、年龄及 sTg 的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组 别	性别 (例)		年龄 (岁)	sTg (ng/ml)
	男	女		
M0 组	47	95	45.18 \pm 12.62	0.34 (0.04, 2.79)
M1 组	41	74	44.02 \pm 15.89	8.40 (4.00, 18.88)
M2 组	68	84	46.81 \pm 14.25	39.22 (22.48, 62.29)
M3 组	69	71	45.11 \pm 18.50	375.09 (158.64, 464.00)
M4 组	14	40	60.48 \pm 10.13	313.29 (117.63, 464.00)
χ^2/F 值	14.64		13.04	482.52
P 值	0.006		<0.001	<0.001

以 M2 组与 M0 组为状态变量, 以 sTg 为检验变量, 绘制 ROC, 见图 1B, 当发生颈部 N1b 淋巴结转移[包括单侧、双侧或对侧颈部 (I、II、III、IV、V 区)、咽后及上纵隔淋巴结转移]时, 即约登指数最大 (0.905) 时, AUC 为 0.986, DCP 为 12.18 ng/ml, 灵敏度为 0.958, 特异度为 0.947。

M3 组与 M4 组合并为远处转移组, 以远处转移组与 M0 组为状态变量, 以 sTg 为检验变量, 绘制 ROC, 见图 1C, 当发生肺、骨及其它脏器等远处转移时, 即约登指数最大 (0.962) 时, AUC 为 0.999, DCP 为 32.45 ng/ml, 灵敏度为 1.000, 特异度为 0.976。

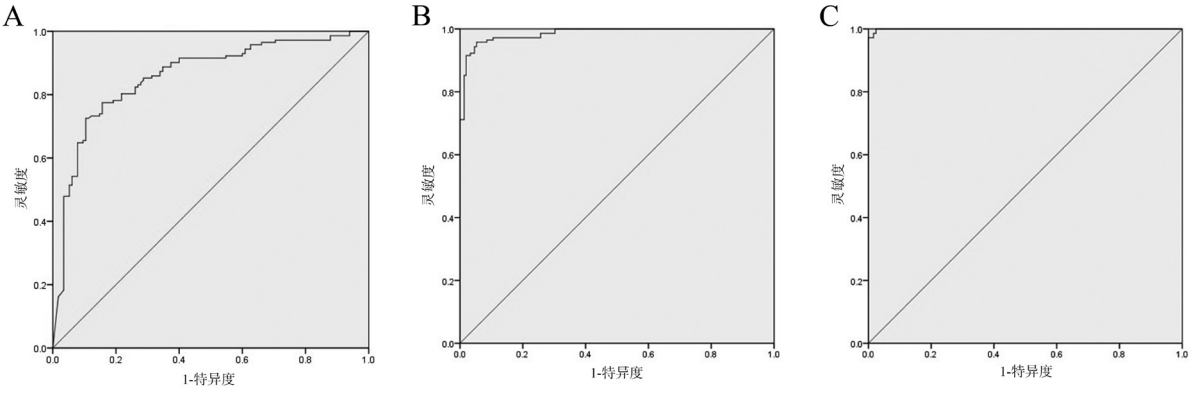


图 1 ROC 分析图

A: M1 组与 M0 组为状态变量; B: M2 组与 M0 组为状态变量; C: 远处转移组与 M0 组为状态变量

讨 论

Tg 作为一种只存在于正常甲状腺组织和分化型甲状腺癌细胞中的大分子糖蛋白, 由于非甲状腺组织内无 Tg 基因转录的证据, 因此常把它作为甲状腺组织特有的生化标志物^[5]。分化型甲状腺癌以 PTC 为主, 其分化程度高, 保留甲状腺组织的部分功能, 具有摄碘及分泌 Tg 的能力。在行甲状腺全切术及 ¹³¹I 清甲后的患者, 机体已没有分泌 Tg 的来源, 外周血中 Tg 应处于极低水平, 当 Tg 水平升高, 提示体内存在 PTC 转移灶, 因此 Tg 被作为分化型甲状腺癌的肿瘤标志物, 成为了诊断肿瘤残余及复发与转移的重要指标^[6]。

Tg 值的测定受到一些因素的影响, 目前较清楚的是受 TgAb、TSH 的影响^[4]。本研究排除血清 TgAb 阳性患者, 且均在 TSH>30 mIU/L 的刺激状态下测定 sTg。

本研究依据 2015 年美国 ATA 发布的《成人甲

状腺结节与分化型甲状腺癌诊治指南》中 TNM 分期分为无转移组、颈部 N1a 淋巴结转移组、颈部 N1b 淋巴结转移组、肺转移组、骨及其它脏器转移组共 5 组。结果显示颈部 N1a 淋巴结转移组、颈部 N1b 淋巴结转移组、肺转移组、骨及其它脏器转移组患者血清中 sTg 水平均高于无转移组。提示行甲状腺全切术及 ¹³¹I 清甲后的 PTC 患者, 较高水平的 sTg 往往预示转移病灶复发和残留^[7]。另外结果也显示, 肺转移组与骨及其它脏器转移组的 sTg 水平无差异, 分析原因可能为骨转移组患者往往伴发肺转移, 两者之间存在部分重叠, 且均为远处转移, 往往病灶多且分布广泛, sTg 水平均处于较高水平。

本研究中 sTg 水平预测颈部 N1a 淋巴结转移的 ROC AUC 为 0.858, 以 1.8 ng/ml 为 DCP 的灵敏度、特异度分别为 0.725 和 0.896。无转移组中有 27.5% (39/142) 的患者 sTg 高于 DCP 1.8 ng/ml,

且最高者为 26.91 ng/ml。分析原因:无转移组诊断标准为 ^{131}I 全身显像无异常 ^{131}I 摄取灶等情况且颈部彩超未见明显异常,故考虑这部分患者可能存在的肿瘤细胞摄碘能力丧失但合成 Tg 功能仍存在或可能存在的肿瘤细胞以少量弥散的方式存在,尚未成块,故表现为 ^{131}I 全身显像无异常 ^{131}I 摄取灶且颈部彩超未见明显异常^[8]。对于该部分患者仍需密切随访。

本研究结果中 sTg 水平预测颈部 N1b 淋巴结转移的 ROC AUC 为 0.986,以 12.18 ng/ml 为 DCP 的灵敏度、特异度分别为 0.958 和 0.947。颈部 N1b 淋巴结转移包括单侧、双侧或对侧颈部 (I、II、III、IV、V 区)、咽后及上纵隔淋巴结转移,较颈部 N1a 淋巴结转移组患者病灶多为多发、病灶大小较大且分布广泛,sTg 水平多较颈部 N1a 淋巴结转移组高,故 sTg DCP 较颈部 N1a 淋巴结转移组高。

另外本研究中 sTg 水平预测肺、骨及其它脏器等远处转移的 ROC AUC 为 0.999,DCP 为 32.45 ng/ml 对应的灵敏度为 1.000,特异度为 0.976。本研究得到的 DCP 32.45 ng/ml 低于文献报道的 DCP 52.75 ng/ml,考虑文献报道中纳入患者为甲状腺全切术后、 ^{131}I 治疗前,即未行 ^{131}I 清甲,因此较多的甲状腺腺体残余可能导致诊断临界值偏高,且研究对象仅 38 例,故该文献结论尚有一定局限性^[6,9]。

ROC AUC 表示诊断系统的诊断效能,AUC 一般处于 0.5~1.0,AUC 值越接近 1.0 诊断效能越高,本研究结果提示 sTg 水平对 PTC 远处转移的预测价值更大。

综上所述,PTC 术后 (接受甲状腺全切除术+颈部中央区淋巴结清扫术)并行 ^{131}I 清甲后且 TgAb 阴性的患者,sTg 水平不同程度升高是预测 PTC 不同程度转移的灵敏指标。sTg 水平对于肺、骨及其它脏器等远处转移的诊断价值最大;sTg 水平可对 PTC 不同程度转移的预测诊断、最佳治疗策略的制定及预后评估提供依据。

参 考 文 献

- [1] 凌煜玮,赵菁,韩婧,李开富,康骅.桥本甲状腺炎对甲状腺微小乳头状癌的影响及相关因素分析.新医学,2018,49(7):511-516.
- [2] 武新宇,高永举,尤伟,闫新慧,崔静,王鹏. ^{131}I 治疗甲状腺乳头状癌颈部淋巴结转移的疗效观察及影响因素分析.中华核医学与分子影像杂志,2015,35(2):112-115.
- [3] Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M, Schuff KG, Sherman SI, Sosa JA, Steward DL, Tuttle RM, Wartofsky L. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*, 2016, 26(1): 1-133.
- [4] Locsei Z, Szabolcs I, Rácz K, Kovács GL, Horváth D, Toldy E. Serum thyroglobulin antibody levels within or near to the reference range may interfere with thyroglobulin measurement. *Biochem Med (Zagreb)*, 2012, 22(3): 365-370.
- [5] Giovannella L. Highly sensitive thyroglobulin measurements in differentiated thyroid carcinoma management. *Clin Chem Lab Med*, 2008, 46(8): 1067-1073.
- [6] 李田军,林岩松,梁军,李小毅,邱李恒,王莎莎,陈永辉,康增寿,李方. ^{131}I 治疗前刺激性 Tg 对乳头状甲状腺癌远处转移的预测价值.中华核医学与分子影像杂志,2012,32(3): 189-191.
- [7] Piccardo A, Arecco F, Puntoni M, Foppiani L, Cabria M, Corvisieri S, Arlandini A, Altrinetti V, Bandelloni R, Orlandi F. 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. *Clin Nucl Med*, 2013, 38(1): 18-24.
- [8] 李夏黎,武新宇,闫新慧,王鹏,汤敏敏,崔静,李晓飞,徐俊玲,高永举.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.中华核医学与分子影像杂志,2017,37(3): 153-156.
- [9] Suh I, Vriens MR, Guerrero MA, Griffin A, Shen WT, Duh QY, Clark OH, Kebebew E. Serum thyroglobulin is a poor diagnostic biomarker of malignancy in follicular and Hurthle-cell neoplasms of the thyroid. *Am J Surg*, 2010, 200(1): 41-46.

(收稿日期:2018-08-01)

(本文编辑:洪悦民)