

# 儿童及青少年分化型甲状腺癌患者术后<sup>131</sup>I 治疗前刺激性 Tg 对远处转移的预测价值

孙迪<sup>1</sup> 赵腾<sup>2</sup> 张迎强<sup>1</sup> 林岩松<sup>1</sup>

<sup>1</sup>中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院核医学科、核医学分子靶向诊疗北京市重点实验室 100730; <sup>2</sup>首都医科大学附属北京朝阳医院甲状腺颈部外科 100020

通信作者: 林岩松, Email: linyansong1968@163.com

**【摘要】 目的** 探究儿童及青少年分化型甲状腺癌(DTC)患者术后<sup>131</sup>I 治疗前刺激性甲状腺球蛋白(ps-Tg)水平对远处转移的预测价值。**方法** 回顾性分析 2016 年 1 月至 2020 年 3 月间就诊于北京协和医院的 54 例甲状腺全切除术后的 DTC 患者,依据是否存在远处转移分为 M0 组[29 例,男 10 例,女 19 例,年龄(16.3±3.8)岁]及 M1 组[25 例,男 13 例,女 12 例,年龄(12.4±4.3)岁]。用两独立样本 *t* 检验、 $\chi^2$  检验(或 Fisher 确切概率法)及 Mann-Whitney *U* 检验分析 2 组间的一般特征差异。依据<sup>131</sup>I 治疗时是否合并局部淋巴结(RLN)转移进一步分为 M1RLN+(*n*=8)、M1RLN-(*n*=17)及 M0RLN+(*n*=5)、M0RLN-(*n*=24)组;采用 Mann-Whitney *U* 检验分析 M1 与 M0 组间、M1RLN+与 M1RLN-组间、M0RLN+与 M0RLN-组间 ps-Tg 的差异。建立受试者工作特征(ROC)曲线,获得最佳诊断界值点。**结果** 与 M0 组相比,M1 组 ps-Tg 水平更高(中位数:406.80  $\mu\text{g/L}$  与 7.90  $\mu\text{g/L}$ ; *U*=690.000, *P*<0.001),年龄更小(*t*=-3.559, *P*=0.001),原发灶更大(*t*=3.523, *P*=0.001),T 分期更高(*U*=506.500, *P*=0.010),且更趋多灶性(*P*=0.013)。尽管 M0RLN+与 M0RLN-及 M1RLN+与 M1RLN-组间 ps-Tg 差异均无统计学意义(*U*值:63.000、98.500,均 *P*>0.05),但各 RLN+组的中位 ps-Tg 均有高于 RLN-组的趋势(18.05 与 5.71  $\mu\text{g/L}$ ; 1 698.50 与 216.40  $\mu\text{g/L}$ )。为去除 RLN 对 ps-Tg 预测界值的影响,剔除 13 例 RLN+病例,获得的反映 ps-Tg 与 DTC 单纯远处转移之间关系的 ROC 曲线下面积为 0.946(95% *CI*: 0.883~1.000),当 ps-Tg 界值点为 55.87  $\mu\text{g/L}$  时,区分 M0RLN-与 M1RLN-的灵敏度为 14/17,特异性为 95.8%(23/24)。**结论** Ps-Tg 有助于识别儿童 DTC 远处转移,可辅助判断<sup>131</sup>I 治疗前不明确的影像学结果,避免部分远处转移 DTC 患者可能的<sup>131</sup>I 治疗不足问题。

**【关键词】** 甲状腺肿瘤;肿瘤转移;甲状腺球蛋白;放射疗法;碘放射性同位素;儿童;青少年

**基金项目:** 国家自然科学基金(81771875); 希思科-恒瑞肿瘤研究基金(Y-HR2018-143, Y-HR2018-144)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200220-00058

## Predictive value of preablative stimulated thyroglobulin in detection of distant metastases in children and adolescents with differentiated thyroid cancer

Sun Di<sup>1</sup>, Zhao Teng<sup>2</sup>, Zhang Yingqiang<sup>1</sup>, Lin Yansong<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Nuclear Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences; Beijing Key Laboratory of Molecular Targeted Diagnosis and Therapy in Nuclear Medicine, Beijing 100730, China; <sup>2</sup>Department of Thyroid and Neck Surgery, Beijing Chaoyang Hospital of Capital Medical University, Beijing 100020, China

Corresponding author: Lin Yansong, Email: linyansong1968@163.com

**【Abstract】 Objective** To explore the value of preablative stimulated thyroglobulin (ps-Tg) in predicting distant metastasis (DM) at the time of <sup>131</sup>I therapy in children and adolescents with differentiated thyroid cancer (DTC). **Methods** From January 2016 to March 2020, 54 children and adolescents who underwent total thyroidectomy due to DTC in Peking Union Medical College Hospital were retrospectively reviewed and divided into 2 groups according to the presence of DM or not: M0 group(*n*=29, 10 males, 19 females, age (16.3±3.8) years) and M1 group(*n*=25, 13 males, 12 females, age (12.4±4.3) years). Independent-sample *t* test,  $\chi^2$  test (or Fisher's exact test) and Mann-Whitney *U* test were used to analyze the general characteristics between the two groups. According to status of regional lymph node (RLN) at the time of <sup>131</sup>I therapy, the two groups were further divided into M1RLN+(*n*=8) and M1RLN-(*n*=17), M0RLN+(*n*=5) and M0RLN-(*n*=24) subgroups. Mann-Whitney *U* test was used to analyze the different ps-Tg levels between M0 and M1, M1RLN+ and M1RLN-, as well as M0RLN+ and M0RLN- groups. The

receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was employed to obtain a cut-off value of ps-Tg as a predictor of DM. **Results** Patients with DM tended to have higher ps-Tg level (medians: 406.80  $\mu\text{g/L}$  vs 7.90  $\mu\text{g/L}$ ,  $U=690.000$ ,  $P<0.001$ ), younger age ( $t=-3.559$ ,  $P=0.001$ ), larger tumor size ( $t=3.523$ ,  $P=0.001$ ), more advanced T stage ( $U=506.500$ ,  $P=0.010$ ) and more multifocality ( $P=0.013$ ) in comparison with those without DM. Though ps-Tg did not significantly differ between M1RLN+ group and M1RLN- group ( $U=98.500$ ,  $P>0.05$ ) or between M0RLN+ group and M0RLN- group ( $U=63.000$ ,  $P>0.05$ ), the two RLN+ groups tended to hold higher medians than the two RLN- groups (18.05 vs 5.71  $\mu\text{g/L}$ ; 1 698.50 vs 216.40  $\mu\text{g/L}$ ). In order to avoid the possible influence on the ps-Tg cut-off value, 13 RLN+ samples were removed, and the area under the ROC curve was 0.946 (95% CI: 0.883-1.000). The ps-Tg level of 55.87  $\mu\text{g/L}$  was established as the optimal cut-off value to distinguish M0RLN- from M1RLN-, with the sensitivity and specificity of 14/17 and 95.8% (23/24), respectively. **Conclusion** Ps-Tg holds a high predictive value in identifying DM, which may be of great help in avoiding inadequate  $^{131}\text{I}$  treatment in children and adolescents with metastatic DTC ignored by radiological examinations.

**【Key words】** Thyroid neoplasms; Neoplasm metastasis; Thyroglobulin; Radiotherapy; Iodine radioisotopes; Child; Adolescent

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81771875); CSCO-Hengrui Research Foundation (Y-HR2018-143, Y-HR2018-144)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200220-00058

近年来,儿童及青少年甲状腺癌发病率逐年上升,是常见的儿童内分泌系统肿瘤。分化型甲状腺癌(differentiated thyroid cancer, DTC)中以甲状腺乳头状癌(papillary thyroid cancer, PTC)最常见。儿童 DTC 与成人 DTC 有着不同的病理及临床特征,与病理类型及原发灶大小相同的成人患者相比,儿童 PTC 更易出现甲状腺外侵犯、局部淋巴结(regional lymph node, RLN)转移及远处转移<sup>[1]</sup>,却有着更低的疾病特异性死亡率<sup>[2]</sup>。远处转移是影响 DTC 患者无病生存期的主要因素之一<sup>[3]</sup>,而  $^{131}\text{I}$  治疗可使远处转移患者获益,部分患者经过治疗后有望达完全缓解<sup>[4-5]</sup>。

如何在早期识别远处转移患者,使其得到及时有效的  $^{131}\text{I}$  治疗,避免可能的治疗不足是临床工作的难点。术后  $^{131}\text{I}$  治疗前刺激性甲状腺球蛋白(preablative stimulated thyroglobulin, ps-Tg)是反映治疗前疾病状态的有效指标,已被证实成人患者中有一定预测远处转移及治疗反应的价值,并被整合于  $^{131}\text{I}$  治疗前评估体系中<sup>[6-8]</sup>;而现存儿童及青少年群体的相关证据仍较少,存在甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody, TgAb)阳性的排除标准不一致( $<40$  mU/L<sup>[9]</sup>、 $0\sim 4$  kU/L<sup>[10]</sup>、“阳性”<sup>[11]</sup>及未说明<sup>[12]</sup>)、未明确合并 RLN 转移对 ps-Tg 预测远处转移的影响、样本量及远处转移组例数少(8~40 例)等缺陷<sup>[9-12]</sup>。本研究旨在探讨排除 TgAb 及 RLN 转移等干扰后儿童 DTC ps-Tg 水平对远处转移的预测价值,为这类患者  $^{131}\text{I}$  治疗前评估及治疗方案决策提供循证医学证据。

## 资料与方法

1.研究对象。回顾性收集 2016 年 1 月至 2020 年

3 月间就诊于北京协和医院核医学科、病理确诊为 DTC 的儿童及青少年患者 77 例,依据筛选标准选择符合条件的对象。入组标准:(1)甲状腺癌全切或近全切术后;(2)确诊时年龄小于 21 岁。排除标准:(1)初次  $^{131}\text{I}$  治疗前血清促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH) $<30$  mU/L;(2)血清 TgAb $>115$  kU/L;(3)ps-Tg 无确切数值。

患者分组:按是否存在远处转移将患者分为非远处转移组(M0)和远处转移组(M1),按照美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)TNM 分期第 8 版对 2 组患者进行病理分期;再进行亚组划分,将 M1 组按初次  $^{131}\text{I}$  治疗后全身显像(post-treatment whole-body scan, Rx-WBS)显示是否合并 RLN 转移分为 M1RLN+及 M1RLN-组;同理,M0 组分为 M0RLN+和 M0RLN-组。

2.  $^{131}\text{I}$  治疗。(1)治疗前准备。所有入组患者均在停用左旋甲状腺素至少 14 d 或术后未行替代治疗的情况下同期测定 TSH、ps-Tg 及 TgAb;  $^{131}\text{I}$  治疗前需血清 TSH 升高至 30 mU/L 以上;近 2 个月未行使用碘增强剂的检查并低碘饮食 2 周以上;于  $^{131}\text{I}$  治疗前确认血碘、尿碘、尿碘/肌酐比值已降至低值<sup>[7]</sup>。所有入组患者均在术前评估或  $^{131}\text{I}$  治疗前评估中接受了肺部 CT 检查。

(2)治疗剂量决策及显像。依据美国甲状腺学会(American Thyroid Association, ATA)儿童指南基于相似病情成人的标准剂量来决定,在病情相似的情况下,对 15 岁患者需给予成人剂量的 5/6,10 岁患者给予成人剂量的 1/2,5 岁患者给予成人剂量的 1/3<sup>[1]</sup>;在给予治疗剂量后 7 d,行全身显像。

3.检查方法。(1)血清学检查。所有患者均

在<sup>131</sup>I 治疗前进行 TSH、甲状腺球蛋白(thyroglobulin, Tg)及 TgAb 水平测定。TSH 的测定采用化学发光免疫分析法(德国 Bayer 公司, ADIA CENTAVRXP), 检测范围为 0.004~150.000 mU/L; Tg 及 TgAb 的测定采用电化学发光免疫分析法(瑞士 Roche 公司, EI70), 检测范围分别为 0.04~500 μg/L 和  $1 \times 10^4 \sim 4 \times 10^6$  U/L; 当 Tg>500 μg/L 时采用倍比稀释法测得具体数值。

(2) 影像学检查。本研究中判定患者存在远处转移的影像学方法包括 Rx-WBS 和 CT。先行 Rx-WBS 平面显像, 对平面显像上定位不清或诊断不明确的患者加做 SPECT/CT 显像。显像仪器为美国 GE 双探头 SPECT 仪(Infinia Hawkeye 型), 采用针孔型准直器, 矩阵 256×1 024, 能峰 364 keV, 窗宽 20%; 断层显像探头旋转 180°, 3°/帧, 共采集 60 帧。对断层显像后意义仍不明确的病灶依据后期随访结果来判定是否存在转移灶。CT 判定结果分为肺部结节考虑转移、肺部结节建议随访及无明显异常, 仅肺部结节考虑转移被认定为 CT 结果阳性。

4. 远处转移病灶的判定。存在以下之一即被认为有远处转移病灶: (1) 病理证实的远处转移病灶; (2) 排除污染及生理性摄取后, Rx-WBS 中出现远处局灶性或弥漫性摄取; (3) Rx-WBS 阴性, 但<sup>18</sup>F-脱氧葡萄糖 PET/CT 或骨显像阳性, 伴随访中高 Tg 水平, 且已排除其他恶性肿瘤; (4) 功能影像学阴性, 但排除其他恶性、良性病变后, 数次胸部 CT 提示存在结构性病变、考虑转移, 伴随访中与影像学表现一致的持续可疑增高、逐渐增高或<sup>131</sup>I 治疗后明显下降的 Tg 水平。

5. 统计学处理。采用 IBM SPSS 26.0 软件进行统计学分析。符合正态分布的定量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 不符合的以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示; 定性资料以频数(百分比)表示。采用两独立样本 *t* 检验、 $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法、Mann-Whitney *U* 检验检测 2 组间一般资料的差异; 采用 Mann-Whitney *U* 检验检测 M1 与 M0 组间、M1RLN+ 与 M1RLN- 组间、MORLN+ 与 MORLN- 组间 ps-Tg 的差异。以 ps-Tg 为连续预后变量, M1 2 个亚组为结局变量, 分别描绘受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC) 曲线, 测得曲线下面积(area under the curve, AUC) 来评估 ps-Tg 的诊断价值。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 一般资料。根据入组标准, 77 患者中最终有 54 例被纳入本研究, 排除 23 例[17 例血清 TgAb>

115 kU/L, 2 例 TSH<30 mU/L, 4 例 Tg>500 μg/L(未稀释, 无确切值)]。54 例纳入患者年龄为 (14.5 ± 4.5) 岁, 其中 M0 组 29 例 (53.7%), M1 组 25 例 (46.3%)。M1 组患者 ps-Tg 水平更高 ( $U = 690.000$ ,  $P < 0.001$ )、年龄更小 ( $t = -3.559$ ,  $P = 0.001$ )、原发灶更大 ( $t = 3.523$ ,  $P = 0.001$ )、T 分期更高 ( $U = 506.500$ ,  $P = 0.010$ )、更具多灶性 ( $P = 0.013$ ); 而其他特征的差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ ; 表 1)。

2. M1 组的影像学表现。25 例转移患者中 12 例 (48.0%)<sup>131</sup>I 前 CT 及初次 Rx-WBS 表现均呈阳性, 其中 1 例为肺及骨转移, 剩余 11 例均为肺转移; 8 例 (32.0%) Rx-WBS 阳性 CT 阴性的患者中, 2 例为纵隔淋巴结转移, 6 例为肺转移; 5 例 (20.0%) Rx-WBS 阴性 CT 阳性的患者均为肺转移。

3. 亚组 ps-Tg 水平分析。M1RLN+ 组 (32.0%, 8/25) 与 M1RLN- 组 (68.0%, 17/25) 间 ps-Tg 分别为 1 698.50 (711.93, 3 045.58) 和 216.40 (60.07, 583.60) μg/L, 差异无统计学意义 ( $U = 98.500$ ,  $P > 0.05$ ), 但 M1RLN+ 组中位 ps-Tg 有高于 M1RLN- 组的趋势。MORLN+ 组 (17.2%, 5/29) 与 MORLN- 组 (82.8%, 24/29) 间总体 ps-Tg 差异无统计学意义 [18.05 (6.31, 21.23) 与 5.71 (0.57, 15.96) μg/L;  $U = 63.000$ ,  $P > 0.05$ ], 但 MORLN+ 组的中位 ps-Tg 有高于 M1RLN- 组趋势。

4. ps-Tg 对远处转移的预测意义。考虑到亚组分析中 RLN 对 ps-Tg 水平的可能影响, 本研究在绘制 M1 2 个亚组的 ROC 曲线时去除了 5 例 MORLN+ 患者。ROC 曲线分析示 M1RLN+ 组和 M1RLN- 组的 ps-Tg 界值分别为 91.75 μg/L 与 55.87 μg/L。本研究 ps-Tg 预测儿童及青少年患者单纯远处转移 (M1RLN-) 的最佳界值为 55.87 μg/L, AUC 为 0.946 (95% CI: 0.883~1.000; 图 1), 灵敏度为 14/17, 特异性为 95.8% (23/24)。

因研究设计时以 Rx-WBS 及 CT 阳性为判断远处转移的条件, 故 54 例患者 Rx-WBS 及 CT 的阳性预测值分别为 20/20 和 17/17, 特异性分别为 100% (29/29) 和 100% (29/29); Rx-WBS 阴性预测值为 85.3% (29/34), CT 阴性预测值为 78.4% (29/37)。

## 讨 论

随着人们对甲状腺癌术后管理的认识逐步完善, 近年来术后<sup>131</sup>I 治疗前评估得到了越来越多的重视。ATA 2015 年发布的儿童甲状腺结节及分化型甲状腺癌指南建议, 对中危及高危的患者均应在

表 1 54 例儿童及青少年分化型甲状腺癌(DTC)患者术后有无转移组间特征比较

组别	例数	性别[例(%)]		年龄 (岁; $\bar{x}\pm s$ )	病理[例(%)]		T 分期[例(%)]				
		男	女		乳头状	滤泡状	1a+1b	2	3a+3b	4a+4b	X
M0	29	10(34.5)	19(65.5)	16.3±3.8	27(93.1)	2(6.9)	8+6(48.3)	6(20.7)	0+3(10.3)	3+0(10.3)	3(10.3)
M1	25	13(52.0)	12(48.0)	12.4±4.3	25(100)	0(0)	2+2(16.0)	4(16.0)	1+4(20.0)	9+0(36.0)	3(12.0)
检验值		1.685		-3.559 <sup>a</sup>		-	506.500				
P 值		0.194		0.001		0.493	0.010				

组别	例数	N 分期[例(%)]				原发灶大小 (cm; $\bar{x}\pm s$ )	多灶性[例(%)]			
		0	1a	1b	X		是	否	NA	
M0	29	1(3.4)	6(20.7)	20(69.0)	2(6.9)	1.80±1.16	12(41.4)	14(48.3)	3(10.3)	
M1	25	0(0)	3(12.0)	22(88.0)	0(0)	3.15±1.34	19(76.0)	3(12.0)	3(12.0)	
检验值		386.000				3.523 <sup>a</sup>		-		
P 值		0.574				0.001		0.013		

组别	例数	BRAF <sup>V600E</sup> 基因突变[例(%)]			RLN 转移[例(%)]		ps-Tg[ $\mu\text{g/L}$ ;M( $P_{25}$ , $P_{75}$ )]
		+	-	NA	+	-	
M0	29	8(27.6)	7(24.1)	14(48.3)	5(17.2)	24(82.8)	7.90(0.87,21.23)
M1	25	5(20.0)	13(52.0)	7(28.0)	8(32.0)	17(68.0)	406.80(106.00,1 148.00)
检验值		4.554			1.600		690.000 <sup>b</sup>
P 值		0.099			0.206		<0.001

注:BRAF 为 B-Raf 原癌基因丝/苏氨酸蛋白激酶,NA 为无数据(患者病理报告中未说明或未进行基因检测),ps-Tg 为<sup>131</sup>I 治疗前刺激性甲状腺球蛋白,RLN 为局部淋巴结;<sup>a</sup>为 *t* 值,<sup>b</sup>为 *U* 值,余为 $\chi^2$  值,-为 Fisher 确切概率法,仅有 *P* 值

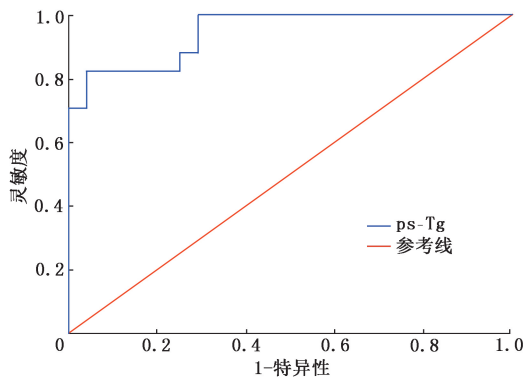


图 1 <sup>131</sup>I 治疗前刺激性甲状腺球蛋白(ps-Tg)预测 41 例儿童及青少年分化型甲状腺癌(DTC)患者单纯远处转移受试者工作特征(ROC)曲线

术后 12 周内进行 ps-Tg 水平的测定及诊断性全身显像(diagnostic whole-body scan, Dx-WBS)<sup>[1]</sup>,而在其他影像学检查如 B 超、CT 阴性的情况下,有效探查全身有无残余的局部及远处转移病灶<sup>[13]</sup>,为后续<sup>131</sup>I 清除不能手术切除的 DTC 转移灶(简称清灶)治疗决策提供依据。因此,对远处转移灶的早期探查不仅有助于明确分期并提示其长期预后,更可为<sup>131</sup>I 清灶治疗的早期实施争取时间。

与成人 DTC 相比,儿童 DTC 转移灶通常具有良好的摄碘能力并对<sup>131</sup>I 治疗亦更为敏感,经过治疗后部分患者甚至可达完全缓解<sup>[4]</sup>。如何早期识别远处转移患者使<sup>131</sup>I 获益最大化是临床研究中的

重要课题。在临床实践中,识别儿童 DTC 的远处转移往往存在挑战。目前部分学者采取<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>O<sub>4</sub> 显像进行<sup>131</sup>I 治疗前评估,但有研究发现其探查远处转移的灵敏度较低(0~37%)<sup>[14]</sup>,且该显像方法未能获得国际指南的明确推荐;而 Dx-WBS 诊断远处转移的准确性略低于 Rx-WBS<sup>[15]</sup>;故本研究采取 Rx-WBS 与 CT 结合的方法来判断远处转移。有研究报道 12.5%~21.4% 的患儿存在未被 CT 或 Dx-WBS 探查而被 Rx-WBS 发现,或在清除残留甲状腺组织(简称清甲)成功后的二次治疗后 Rx-WBS 上方能显影的 DTC 转移灶<sup>[11,13]</sup>。而在本研究 M1 组患者的诊断中,也体现了诊断手段的多样性及相互补充的意义。除 48.0%(12/25) 的患者<sup>131</sup>I 治疗前 CT 及 Rx-WBS 均为阳性外,其他 M1 患者的 CT 及 Rx-WBS 的表现均不完全吻合,其中 32.0%(8/25) 的患者(中位 ps-Tg 为 248.90  $\mu\text{g/L}$ )呈 CT 阴性 Rx-WBS 阳性;20.0%(5/25) 的患者(中位 ps-Tg 为 182.80  $\mu\text{g/L}$ )呈 CT 阳性 Rx-WBS 阴性。部分患者可能因残留甲状腺较多,在后续<sup>131</sup>I 治疗后 Rx-WBS 上方提示高摄碘的肺转移灶<sup>[13]</sup>,部分患者的病灶不摄碘而由 CT 或 PET/CT 发现,这均提示了儿童 DTC 远处转移识别的复杂性及可能的滞后性,也无疑影响着后续<sup>131</sup>I 治疗决策并引发可能的治疗剂量不足问题。由于 CT 对儿童常见的微转移灶诊断效能欠佳<sup>[13]</sup>,亦不能对结节准确性<sup>[16]</sup>,2015 年 ATA 儿童指南推荐

中高危患者在术后<sup>131</sup>I 治疗前评估中常规行 Dx-WBS 并结合术前 CT 以评估残余甲状腺及转移情况,但 Dx-WBS 病灶探测效能易受残余甲状腺、<sup>131</sup>I 剂量不足、病灶本身摄碘功能等因素影响<sup>[15,17]</sup>; Rx-WBS 的探测发生于治疗之后,其诊断效能虽较高,但对初次<sup>131</sup>I 治疗决策而言为时已晚。因此,在术后<sup>131</sup>I 治疗前评估中,尤其针对影像学诊断不完善或不明确的患者而言,亟待灵敏又简便的检测手段来弥补术后<sup>131</sup>I 治疗前病情评估中可能遗漏转移灶而导致治疗不足的缺陷。

之前多项有关 ps-Tg 的研究已表明其在预测成人远处转移及预后中的作用<sup>[6-8,18-19]</sup>。本研究发现 ps-Tg 对儿童 DTC 远处转移同样具有良好的预测作用(ROC AUC 达 0.946),研究所得用于预测单纯远处转移的 ps-Tg 界值为 55.87 μg/L,与前期本课题组在成人方面的研究数据(52.75 μg/L)相近<sup>[6]</sup>。这一界值与前述其他儿童 DTC 研究(102.35~156 μg/L)有差异<sup>[9,11-12]</sup>,笔者分析原因可能与近年来手术技术逐渐进步使残留甲状腺更少,筛查技术的进步及患者家属对甲状腺健康意识提高使患者就诊更及时、远处转移发现更早、肿瘤转移负荷较小等因素有关。同时,前述研究中未明确排除 TgAb 的影响或排除不一、未讨论局部淋巴结的对 ps-Tg 的影响、转移组例数均较少,上述诸多混杂因素及选择偏倚势必导致研究之间的差异。本研究提示合并 RLN 转移可能导致 ps-Tg 水平增高;可从合并 RLN 转移(MIRLN+)预测远处转移的 ps-Tg 界值达 91.75 μg/L,而剔除 RLN+病例后 ps-Tg 预测单纯远处转移(MIRLN-)的界值下降(55.87 μg/L)中得到印证。笔者推测这与儿童 DTC 局部淋巴结转移多为功能性转移而分泌 Tg 有关,若未排除合并 RLN 的部分病例,可能导致 ps-Tg 预测远处转移界值虚高;而高 ps-Tg 界值会导致对肿瘤负荷较小的远处转移灶的漏诊,进而可能导致治疗不足。这一研究结果再次提示,方便灵敏的 ps-Tg 监测有望解决<sup>131</sup>I 治疗前评估中儿童转移性 DTC 因肿瘤转移负荷较低而易于被 CT 等影像学检查忽略的这一难点;ps-Tg 在这类患者远处转移中的阳性预测价值可以从本研究较高的特异性(95.8%)得到进一步肯定。

除 ps-Tg 外,本研究亦提示肿瘤的多灶性、较大的原发灶、较高的 T 分期及较小的年龄与远处转移之间存在密切联系,这与之前的研究一致<sup>[12]</sup>;提示年龄、T 分期、N 分期等均是儿童及青少年远处转移的危险因素<sup>[20]</sup>;而病理类型、多灶性及甲状腺外侵

犯等成人远处转移的危险因素对儿童及青少年群体远处转移的影响仍不明确<sup>[21]</sup>。儿童 B-Raf 原癌基因丝/苏氨酸蛋白激酶(B-Raf protooncogene, serine/threonine kinase, BRAF)<sup>V600E</sup>基因突变的频率通常较低<sup>[22]</sup>,这提示儿童 PTC 与成人 PTC 多数呈“BRAF-Like”肿瘤分子背景有所不同,从多数儿童 DTC 转移灶所表现的较高的摄碘特征亦能间接证实这一推论<sup>[23]</sup>。

综上所述,本研究结果显示 ps-Tg 可以作为预测远处转移的灵敏指标,在界值为 55.87 μg/L 时其特异性较高;其与影像学评估结合有助于在儿童 DTC 术后<sup>131</sup>I 治疗前准确判断患者的疾病状态,避免影像学结果不确切的远处转移患者可能发生的<sup>131</sup>I 治疗不足。另外,儿童甲状腺癌相对较低的发生率及较小的样本量不可避免地影响了本研究的客观性及说服力,扩大样本量、延长随访时间以及深入的分子机制探讨仍是本课题组今后努力的方向。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ, et al. Management guidelines for children with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer[J]. *Thyroid*, 2015, 25(7): 716-759. DOI:10.1089/thy.2014.0460.
- [2] Hay ID, Johnson TR, Kaggal S, et al. Papillary thyroid carcinoma (PTC) in children and adults: comparison of initial presentation and long-term postoperative outcome in 4 432 patients consecutively treated at the Mayo Clinic during eight decades (1936-2015)[J]. *World J Surg*, 2018, 42(2): 329-342. DOI:10.1007/s00268-017-4279-x.
- [3] Pires BP, Alves PA Jr, Bordallo MA, et al. Prognostic factors for early and long-term remission in pediatric differentiated thyroid carcinoma: the role of sex, age, clinical presentation, and the newly proposed American Thyroid Association risk stratification system[J]. *Thyroid*, 2016, 26(10): 1480-1487. DOI:10.1089/thy.2016.0302.
- [4] Biko J, Reiners C, Kreissl MC, et al. Favourable course of disease after incomplete remission on <sup>131</sup>I therapy in children with pulmonary metastases of papillary thyroid carcinoma: 10 years follow-up[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2011, 38(4): 651-655. DOI:10.1007/s00259-010-1669-9.
- [5] 安小利,王喆,邓敬兰,等. <sup>131</sup>I 临床治愈儿童分化型甲状腺癌多发转移一例[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2013, 33(5): 388-389. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2013.05.021. An XL, Wang Z, Deng JL, et al. Multi-organ metastasis of differentiated thyroid carcinoma cured by <sup>131</sup>I therapy in a child patient[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2013, 33(5): 388-389. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2013.05.021.
- [6] Lin Y, Li T, Liang J, et al. Predictive value of preablation stimulated thyroglobulin and thyroglobulin/thyroid-stimulating hormone ratio in differentiated thyroid cancer[J]. *Clin Nucl Med*, 2011, 36(12): 1102-1105. DOI:10.1097/RLU.0b013e3182291c65.

- [7] 中国临床肿瘤学会甲状腺癌专业委员会,中国研究型医院学会分子诊断专业委员会甲状腺癌学组,医促会甲状腺疾病专业委员会核医学组,等.分化型甲状腺癌术后<sup>131</sup>I治疗前评估专家共识[J].中国癌症杂志, 2019, 29(10): 832-840. DOI:10.19401/j.cnki.1007-3639.2019.10.011.  
Thyroid Cancer Committee of Chinese Society of Clinical Oncology, Thyroid Cancer Group of Molecular Diagnosis Committee of Chinese Research Hospital Association, Nuclear Medicine Group of Thyroid Disease Committee of Medical Promotion Association, et al. Consensus of experts on the postoperation evaluation before <sup>131</sup>I therapy of differentiated thyroid carcinoma [J]. Chin Oncol, 2019, 29(10): 832-840. DOI:10.19401/j.cnki.1007-3639.2019.10.011.
- [8] 李成乾,王国强,王叙馥,等.首次<sup>131</sup>I治疗前刺激性Tg对分化型甲状腺癌转移的预测价值[J].中华核医学与分子影像杂志, 2019, 39(7): 395-399. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.07.003.  
Li CQ, Wang GQ, Wang XF, et al. Predictive value of stimulated thyroglobulin for metastases from differentiated thyroid carcinoma before the first <sup>131</sup>I treatment [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2019, 39(7): 395-399. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.07.003.
- [9] Liu L, Huang F, Liu B, et al. Detection of distant metastasis at the time of ablation in children with differentiated thyroid cancer: the value of pre-ablation stimulated thyroglobulin [J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2018, 31(7): 751-756. DOI:10.1515/jpem-2018-0075.
- [10] 丁敏敏,丁颖,王森,等.首次<sup>131</sup>I治疗前刺激性Tg对儿童及青少年分化型甲状腺癌转移的预测价值[J].中华核医学与分子影像杂志, 2019, 39(11): 661-664. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.11.005.  
Ding XM, Ding Y, Wang S, et al. Predictive value of stimulated thyroglobulin before the first <sup>131</sup>I ablation for metastasis of differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2019, 39(11): 661-664. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.11.005.
- [11] Livhits MJ, Pasternak JD, Xiong M, et al. Pre-ablation thyroglobulin and thyroglobulin to thyroid-stimulating hormone ratio may be associated with pulmonary metastases in children with differentiated thyroid cancer [J]. Endocr Pract, 2016, 22(11): 1259-1266. DOI:10.4158/EP161360.OR.
- [12] 眭慧敏,刘杰蕊,王瞳,等.儿童及青少年分化型甲状腺癌远处转移的临床病理学危险因素分析[J].中国癌症杂志, 2019, 29(6): 423-428. DOI:10.19401/j.cnki.1007-3639.2019.06.004.  
Sui HM, Liu JR, Wang T, et al. Clinicopathological risk factors for distant metastasis of differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents [J]. Chin Oncol, 2019, 29(6): 423-428. DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2019.06.004.
- [13] Bal CS, Kumar A, Chandra P, et al. Is chest x-ray or high-resolution computed tomography scan of the chest sufficient investigation to detect pulmonary metastasis in pediatric differentiated thyroid cancer? [J]. Thyroid, 2004, 14(3): 217-225. DOI:10.1089/105072504773297894.
- [14] Lou K, Gu Y, Hu Y, et al. Technetium-99m-pertechnetate whole-body SPET/CT scan in thyroidectomized differentiated thyroid cancer patients is a useful imaging modality in detecting remnant thyroid tissue, nodal and distant metastases before <sup>131</sup>I therapy. A study of 416 patients [J]. Hell J Nucl Med, 2018, 21(2): 121-124.
- [15] Tachi Y, Iwano S, Kato K, et al. Diagnostic whole-body scanning before radioiodine therapy for pulmonary metastases of differentiated thyroid cancer: predictive value and recommendations [J]. Clin Nucl Med, 2008, 33(12): 845-851. DOI:10.1097/RLU.0b013e-31818bf146.
- [16] Ilgan S, Karacalioglu AO, Pabuscü Y, et al. Iodine-131 treatment and high-resolution CT: results in patients with lung metastases from differentiated thyroid carcinoma [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2004, 31(6): 825-830. DOI:10.1007/s00259-004-1460-x.
- [17] 田蓉,匡安仁,秦卫仕,等.分化型甲状腺癌患者<sup>131</sup>I治疗后全身显像的临床价值[J].中华核医学杂志, 2000, 20(4): 162-164. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2000.04.007.  
Tian R, Kuang AR, Qin WS, et al. Value of post-therapy whole-body <sup>131</sup>I scan in the evaluation of patients with differentiated thyroid cancer [J]. Chin J Nucl Med, 2000, 20(4): 162-164. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2000.04.007.
- [18] Zanella A, Scheffel RS, Pasa MW, et al. Role of postoperative stimulated thyroglobulin as prognostic factor for differentiated thyroid cancer in children and adolescents [J]. Thyroid, 2017, 27(6): 787-792. DOI:10.1089/thy.2016.0559.
- [19] 李田军,林岩松,梁军,等.<sup>131</sup>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[J].中华核医学与分子影像杂志, 2012, 32(3): 189-191. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2012.03.007.  
Li TJ, Lin YS, Liang J, et al. The value of pre-ablation stimulated thyroglobulin in predicting distant metastasis of papillary thyroid cancer [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2012, 32(3): 189-191. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2012.03.007.
- [20] Liu Z, Hu D, Huang Y, et al. Factors associated with distant metastasis in pediatric thyroid cancer: evaluation of the SEER database [J]. Endocr Connect, 2019, 8(2): 78-85. DOI:10.1530/EC-18-0441.
- [21] Liu Z, Chen S, Huang Y, et al. Synergic effects of histology subtype, tumor size, and lymph node metastasis on distant metastasis in differentiated thyroid cancer [J]. Ann Transl Med, 2019, 7(20): 533. DOI:10.21037/atm.2019.09.137.
- [22] Gertz RJ, Nikiforov Y, Rehrauer W, et al. Mutation in BRAF and other members of the MAPK pathway in papillary thyroid carcinoma in the pediatric population [J]. Arch Pathol Lab Med, 2016, 140(2): 134-139. DOI:10.5858/arpa.2014-0612-OA.
- [23] Sabra MM, Dominguez JM, Grewal RK, et al. Clinical outcomes and molecular profile of differentiated thyroid cancers with radioiodine-avid distant metastases [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(5): E829-836. DOI:10.1210/jc.2012-3933.

(收稿日期:2020-02-20)