

# 甲状腺乳头状癌甲状腺球蛋白抗体的动态监测及其预后价值

段莉莉 崔静 武新宇 王鹏 李博 张莹 阮谢妹 徐俊玲 高永举

郑州大学人民医院、河南省人民医院核医学科 450003

通信作者:高永举, Email: gyongju@163.com

**【摘要】 目的** 探讨甲状腺球蛋白抗体(TgAb)阳性(+)甲状腺乳头状癌(PTC)患者 TgAb 变化规律及其与患者预后的关系。**方法** 回顾性分析 2008 年 2 月至 2014 年 12 月间 PTC 术后行放射性<sup>131</sup>I 治疗(RAI)的 817 例患者(男 254 例、女 563 例,中位年龄 45 岁)。RAI 前 TgAb(+) 130 例, TgAb 阴性(-) 687 例。分析 RAI 后 3 年间 TgAb 变化,并得出预测疾病复发和(或)转移的 TgAb 下降百分比阈值。采用 Mann-Whitney *u* 检验、 $\chi^2$  检验和受试者工作特征(ROC)曲线分析处理数据。**结果** TgAb(+)及 TgAb(-)组患者,在性别、是否合并桥本甲状腺炎(HT)、危险度分层及是否复发和(或)转移间的差异均有统计学意义( $\chi^2$  值:13.988~191.059,  $z=2.053$ , 均  $P<0.05$ )。有、无复发和(或)转移的 TgAb(+)患者在肿瘤大小、是否腺外侵犯、危险度分层、RAI 前 TgAb 及是否合并 HT 方面的差异均有统计学意义( $\chi^2$  值:3.865~6.278,  $z$  值:4.624 和 3.641, 均  $P<0.05$ )。有、无复发和(或)转移的 TgAb(-)患者在肿瘤大小、是否腺外侵犯、危险度分层及 TNM 分期方面的差异均有统计学意义( $\chi^2$  值:13.459, 8.215,  $z$  值:5.385, 3.998, 均  $P<0.05$ )。ROC 曲线分析示, TgAb(+)患者 RAI 后 1、2 和 3 年预测复发和(或)转移的 TgAb 下降百分比阈值分别为 54.0%、38.0% 和 59.0%, 曲线下面积分别为 0.847、0.815 和 0.822。**结论** RAI 后 TgAb 的变化趋势与预后有关;RAI 后 1、2、3 年 TgAb 分别下降  $\geq 54.0\%$ 、 $\geq 38.0\%$  和  $\geq 59.0\%$  的 PTC 患者预后较好。

**【关键词】** 甲状腺肿瘤;放射疗法;碘放射性同位素;甲状腺球蛋白;抗体;预后

**基金项目:**国家临床重点专科建设项目(2013);河南省科技攻关计划项目(162102310015)

DOI:10.3760/ema.j.issn.2095-2848.2019.03.005

## Dynamic changes of thyroglobulin antibody and its prognostic value for papillary thyroid carcinoma

Duan Lili, Cui Jing, Wu Xinyu, Wang Peng, Li Bo, Zhang Ying, Ruan Xiemei, Xu Junling, Gao Yongju  
Department of Nuclear Medicine, People's Hospital of Zhengzhou University, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450003, China

Corresponding author: Gao Yongju, Email: gyongju@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the change of thyroglobulin antibody (TgAb) level in patients with TgAb-positive papillary thyroid carcinoma (PTC), and explore the relationship between the variation of TgAb level and prognosis. **Methods** A total of 817 PTC postoperative patients (254 males, 563 females, median age 45 years) who underwent radioactive iodine therapy (RAI) from February 2008 to December 2014 were retrospectively analyzed. There were 130 patients with TgAb (+), and 687 patients with TgAb (-). The dynamic changes of TgAb in 3 years after RAI were observed, and the threshold value of TgAb reduction rate in predicting recurrence/metastasis was plotted. Mann-Whitney *u* test,  $\chi^2$  test and receiver operating characteristic (ROC) curve analysis were used to analyze the data. **Results** There were statistically significant differences in gender, concurrent with Hashimoto thyroiditis (HT), risk stratification and recurrence/metastasis between TgAb (+) and TgAb (-) groups ( $\chi^2$  values: 13.988-191.059,  $z=2.053$ , all  $P<0.05$ ). There were statistically significant differences in tumor size, extrathyroidal extension, risk stratification, TgAb before RAI and concurrent with HT between TgAb (+) patients with and without recurrence/metastasis ( $\chi^2$  values: 3.865-6.278;  $z$  values: 4.624, 3.641, all  $P<0.05$ ). There were statistically significant differences in tumor size, extrathyroidal extension, risk stratification and TNM staging between TgAb (-) patients with and without recurrence/metastasis ( $\chi^2$  values: 13.459, 8.215,  $z$  values: 5.385, 3.998; all  $P<0.05$ ). For patients with TgAb (+), the optimum cut-off threshold of TgAb reduction rate in predicting recurrence/metastasis by ROC curve analysis at 1, 2 and 3 years after RAI was 54.0%, 38.0% and 59.0%, respectively, and the corresponding area under the curve (AUC) was 0.847, 0.815 and 0.822, respectively. **Conclusions** The trend of the TgAb after RAI is related to the prognosis of patients. Patients with TgAb decreased  $\geq 54.0\%$ ,  $\geq 38.0\%$ ,  $\geq 59.0\%$  after 1, 2, 3 years post-RAI may have better prognosis.



**【Key words】** Thyroid neoplasms; Radiotherapy; Iodine radioisotopes; Thyroglobulin; Antibodies; Prognosis

**Fund program:** National Clinical Key Specialty Construction Project of China (2013); Henan Province Science and Technology Research Project(162102310015)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.03.005

甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)是内分泌恶性肿瘤最常见的病理类型,约占甲状腺癌的 85%~90%<sup>[1]</sup>,经规范化治疗预后理想。血清甲状腺球蛋白(thyroglobulin, Tg)是临床监测分化型甲状腺癌(differentiated thyroid carcinoma, DTC)持续存在、复发和(或)转移的特异性标志物<sup>[2]</sup>。Tg 的测量受多种因素影响,其中甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody, TgAb)干扰可能会导致 Tg 测定值低于真实值<sup>[3]</sup>。另有研究认为 TgAb 可作为 DTC 患者的替代标志物<sup>[4]</sup>。但目前 TgAb 的诊断价值仍未达成共识,尤其对于 TgAb 阳性(+)患者是否需给予积极干预尚无深入的研究。笔者回顾性分析了 PTC 患者放射性<sup>131</sup>I 治疗(radioactive iodine therapy, RAI)前至 RAI 后 3 年内 TgAb 的变化规律,旨在探讨 TgAb 下降情况对 PTC 患者的预后价值。

## 资料与方法

1.研究对象。回顾性分析 2008 年 2 月至 2014 年 12 月本科收治的 817 例 PTC 患者临床资料,其中男 254 例、女 563 例,中位年龄 45 岁。RAI 前 TgAb(+) 130 例,其中单纯甲状腺切除 16 例,甲状腺切除+区域淋巴结清扫 114 例;RAI 前 TgAb 阴性(-) 687 例,其中单纯甲状腺切除 55 例,甲状腺切除+区域淋巴结清扫 632 例。经手术病理证实合并桥本甲状腺炎(Hashimoto thyroiditis, HT)者 102 例。所有患者同时满足:(1)行全或近全切甲状腺切除术;(2)术后行 RAI 清除残留甲状腺组织(简称清甲)和(或)清除手术不能切除的 DTC 转移灶(简称清灶);(3)在本院采用同法监测 TgAb 及 Tg;(4)清甲后随访≥36 个月。研究符合《赫尔辛基宣言》的原则。

2.研究方法。患者血清 TgAb、Tg 均采用电化学发光免疫法(electrochemiluminescence immunoassay, ECLIA)检测,Tg 检测仪为瑞士罗氏 Cobas E411,TgAb 检测仪为德国 Siemens Centaur XP。TgAb ≥ 60 kU/L 为 TgAb(+),否则 TgAb(-);清甲后 Tg > 1 μg/L [促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)抑制状态]或 Tg > 2 μg/L (TSH 刺激状态)为 Tg(+)。因 TgAb < 15 kU/L 及 TgAb > 500 kU/L 超过本研究设备可测范围,本研究将其分别记为 15 和 500 kU/L。观察并记录清甲前至清甲后 3 年内 TgAb,计算 RAI

前后 TgAb 变化百分比:  $[(TgAb_{前} - TgAb_{后}) / TgAb_{前}] \times 100\%$ 。

3.复发和(或)转移判断标准。颈部 B 超或 CT 提示异常,<sup>131</sup>I 全身显像或<sup>18</sup>F-脱氧葡萄糖(fluorodeoxyglucose, FDG) PET/CT 有异常放射性浓聚灶(除外体表、体外放射性污染及正常部位生理性摄取),且最终经病理证实为复发和(或)转移<sup>[5]</sup>。

4.统计学处理。采用 SPSS 17.0 软件进行分析,不符合正态分布的计量数据用  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,计数数据用例数或百分比表示,以 Mann-Whitney *u* 检验和  $\chi^2$  检验比较组间临床病理特征及复发和(或)转移率;采用 MedCalc 软件行受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析,得到预测疾病复发和(或)转移的 TgAb 下降百分比阈值,ROC 曲线下面积间的比较采用 *Z* 检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

1.患者临床病理特征(表 1)。中位随访 44(40, 52)个月。TgAb(+)与 TgAb(-)组患者在性别、是否合并 HT、是否复发和(或)转移及危险度分层的差异均有统计学意义( $\chi^2$  值:13.988~191.059,  $z = 2.053$ ;均  $P < 0.05$ ),而年龄、TNM 分期、肿瘤大小及是否腺外侵犯的差异均无统计学意义( $z$  值:1.493、0.576,  $\chi^2$  值:1.417、0.092;均  $P > 0.05$ )。

进一步分析 130 例 TgAb(+)患者,合并 HT 者(64 例)多见于女性[女:90.6%(58/64),男:9.4%(6/64); $\chi^2 = 4.277$ ]及低危险分层[低危:17.2%(11/64),中危:81.2%(52/64),高危:1.6%(1/64); $z = 2.118$ ]的患者(均  $P < 0.05$ ),且合并 HT 复发和(或)转移率较未合并 HT 者低[12.5%(8/64)与 28.8%(19/66); $\chi^2 = 5.238, P < 0.05$ ];余指标差异均无统计学意义( $z$  值:1.428、0.950,  $\chi^2$  值:2.545、0.255;均  $P > 0.05$ )。

2. TgAb(+)及 TgAb(-)患者的预后影响因素。有、无复发和(或)转移的 TgAb(+)患者在肿瘤大小、是否腺外侵犯、是否合并 HT、危险度分层及 RAI 前 TgAb 间的差异均有统计学意义( $\chi^2$  值:3.865~6.278,  $z$  值:4.624、3.641;均  $P < 0.05$ ),而在性别、年龄及 TNM 分期方面的差异均无统计学意义( $\chi^2 <$



表 1 817 例甲状腺乳头状癌(PTC)患者一般资料与临床资料的比较

组别	例数	男/女 (例)	年龄[岁; M(P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> )]	肿瘤大小 (例)		腺外侵犯 (例)		危险度分层(例)			TNM 分期(例)				合并 HT (例)		复发和(或) 转移(例)	
				≥4 cm	<4 cm	是	否	低危	中危	高危	I 期	II 期	III 期	IV 期	是	否	是	否
TgAb(-)	687	233/454	45(33,51)	35	652	68	619	153	494	40	410	28	147	102	38	649	65	622
TgAb(+)	130	21/109	43(34,50)	10	120	14	116	18	103	9	77	4	22	27	64	66	27	103
检验值		16.097	1.493 <sup>a</sup>	1.417	0.092	2.053 <sup>a</sup>	0.576 <sup>a</sup>	191.059	13.988									
P 值		0.000	0.135	0.234	0.762	0.040	0.565	0.000	0.000									

注:<sup>a</sup> 为 Mann-Whitney *u* 检验的 *z* 值,余为  $\chi^2$  检验;肿瘤大小以直径计;危险度分层及 TNM 分期均依据中国<sup>131</sup>I 治疗分化型甲状腺癌指南(2014 版)进行;HT 为桥本甲状腺炎,TgAb 为甲状腺球蛋白抗体

0.001,*z* 值:0.172、0.872;均  $P>0.05$ 。

有、无复发和(或)转移的 TgAb(-) 患者在肿瘤大小、是否腺外侵犯、危险度分层及 TNM 分期期间的差异均有统计学意义( $\chi^2$  值:13.459、8.215,*z* 值:5.385、3.998;均  $P<0.05$ ),而性别、是否合并 HT 及年龄间的差异均无统计学意义( $\chi^2$  值:0.083、0.003,*z*=0.464;均  $P>0.05$ )。

3. TgAb(+) 患者 RAI 后 TgAb 的变化趋势及其与预后的关系。RAI 后 1、2、3 年的 TgAb 水平分别以 TgAb1、TgAb2、TgAb3 表示。RAI 后 1 年,TgAb1 持续高水平(≥500 kU/L)及 TgAb1 升高的患者较 TgAb1 下降者复发和(或)转移率显著增高[69.6%(16/23)与 10.3%(11/107); $\chi^2 = 36.911, P<0.05$ ];RAI 后 2 年,TgAb2 持续高水平及升高患者较 TgAb2 下降者复发和(或)转移率显著增高[13/18 与 12.5%(14/112); $\chi^2 = 30.081, P<0.05$ ];RAI 后 3 年,TgAb3 持续高水平及升高者较 TgAb3 下降者复发和(或)转移率显著增高[11/16 与 14.0%(16/114); $\chi^2 = 22.309, P<0.05$ ]。

4. 预测疾病复发和(或)转移的 TgAb 下降百分比阈值。分别根据 TgAb1、TgAb2 和 TgAb3 较 RAI 前 TgAb 的下降百分比绘制 ROC 曲线(图 1),其预测疾病复发和(或)转移的阈值分别为 54.0%、38.0%和 59.0%,灵敏度分别为 88.9%(24/27)、70.4%(19/27)、70.4%(19/27),特异性分别为 74.8%(77/103)、93.2%(96/103)、91.3%(94/103),曲线下面积分别为 0.847、0.815 和 0.822。以上述 3 个 TgAb 下降百分比阈值将患者分别分组,不同组间患者复发和(或)转移率的差异均有统计学意义[4.9%(4/81)与 46.9%(23/49)、9.4%(10/106)与 70.8%(17/24)、8.7%(9/103)与 66.7%(18/27)]; $\chi^2$  值:32.729~43.625,均  $P<0.05$ 。三者曲线下面积比较差异均无统计学意义(*Z* 值:0.159~0.896,均  $P>0.05$ )。

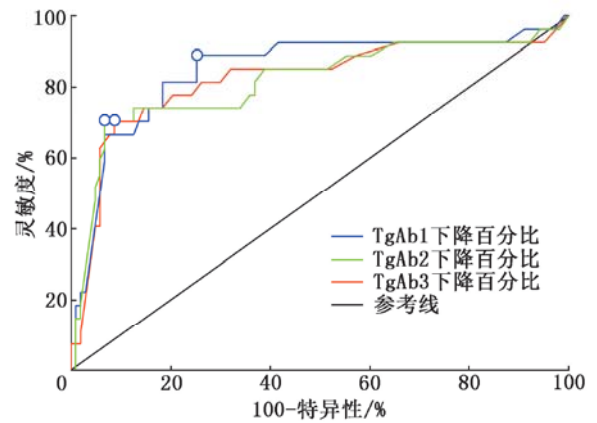


图 1 不同时间点甲状腺球蛋白抗体(TgAb)下降百分比预测 817 例甲状腺乳头状癌患者疾病复发和(或)转移的受试者工作特征(ROC)曲线(o 表示阈值)。TgAb1、TgAb2、TgAb3 分别表示放射性<sup>131</sup>I 治疗(RAI)后 1、2、3 年的 TgAb 水平

### 讨 论

Spencer<sup>[6]</sup>报道约 20%的 DTC 可检测到 TgAb,尤其在 DTC 合并 HT 患者中。美国甲状腺协会指南提出所有 Tg 的测量都要同时检测 TgAb<sup>[2]</sup>。甲状腺组织完全去除后,理论上 TgAb 应持续下降并最终完全消失。本研究发现,RAI 后 3 年仍有 27.7%(36/130)患者 TgAb(+),因此对 RAI 前至 RAI 后 3 年内 TgAb 变化与 PTC 患者预后的关系进行了探讨。结果显示,TgAb(+)多见于女性、高危及合并 HT 患者,且 TgAb(+)复发和(或)转移率较 TgAb(-)者高。TgAb(+)患者肿瘤越大、RAI 前 TgAb 越高、有腺外侵犯及高危提示预后可能较差;TgAb(-)患者肿瘤越大、有腺外侵犯、高危及高 TNM 分期提示预后可能较差。PTC 合并 HT 日益增多,目前尚不清楚此类患者高 TgAb 是来自甲状腺炎还是对 Tg 抗原的免疫应答。本研究 TgAb(+)组中合并 HT 复发和(或)转移率较未合并 HT 者低(12.5%与 28.8%),与 Jo 等<sup>[7]</sup>的研究结论一致,这意味着对于合并 HT 患者,大部分 TgAb 可能是自身免疫产生。

研究表明,在 TgAb 不降低组中 73%的 PTC 有活性病灶,而 TgAb 降低组中仅 10%患者有活性病灶,



TgAb 不降低组 PTC 持续和(或)复发风险明显增高<sup>[8]</sup>。另有研究表明 RAI 后 1 年血清 TgAb 仍阳性者比 TgAb 转阴者更可能发生持续性或复发性疾病<sup>[9]</sup>。本研究中,患者 RAI 后 1、2 和 3 年,TgAb 持续高水平及升高患者复发和(或)转移率均较 TgAb 下降者显著增高,与上述结论相符,表明 PTC 患者 RAI 后 TgAb 无明显下降或不降反升,提示可能有产生 Tg 组织存在,预示患者预后可能不好。本研究有 6 例 TgAb 转阴但最终证实为复发和(或)转移的患者,其中 1 例随访 TgAb 再次升高,另 1 例 TgAb 转阴后始终未见升高但 Tg 较前有所升高,另 4 例 TgAb 及 Tg 均未见升高,其原因可能是病灶较小,分泌 Tg 无法被检测出或病灶失分化失去分泌 Tg 的能力。本研究中另有 4 例 TgAb 升高但未发现复发和(或)转移,可能因自身免疫导致。TgAb(+)组复发和(或)转移的 27 例中,仅有 4 例 Tg 较前轻度升高,2 例明显升高,对应 TgAb 较前下降,余 21 例 Tg 较前均未见升高,对应 TgAb 升高或未见明显下降;而 TgAb(-)组复发和(或)转移者 Tg 较前均明显升高,进一步表明 TgAb(+)对 Tg 检测的影响及动态监测 TgAb 在 TgAb(+)患者中的重要性。

部分 TgAb 下降患者中也会出现复发和(或)转移。Rosario 等<sup>[10]</sup>按下 50%为阈值,发现 RAI 后 8~12 个月 TgAb 下降>50%的患者复发和(或)转移率<5%,明显低于没有显著降低的患者。本研究 RAI 后 1 年预测复发和(或)转移的 TgAb 下降百分比阈值为 54.0%,与上述研究结果相似。TgAb 会随着时间推移继续下降,RAI 后 2 和 3 年预测阈值分别为 38.0%和 59.0%。

总之,TgAb(+)者复发和(或)转移率较 TgAb(-)者高,TgAb(+)者中合并 HT 者较未合并 HT 者预后好。RAI 后 TgAb 变化与 TgAb(+)者预后相关,TgAb1 下降 $\geq$ 54.0%、TgAb2 下降 $\geq$ 38.0%、TgAb3 下降 $\geq$ 59.0%的 PTC 患者可能有较好预后。本研究亦存在不足:(1) Tg 是很好的预测 DTC 复发和(或)转移的指标<sup>[11]</sup>,但本研究重点讨论 TgAb(+)者 TgAb 变化的预后价值,未根据 Tg 升高与否对 TgAb(-)者进一步观察;(2) 随访时间短。鉴于目前检验技术无法消除 TgAb 对 Tg 的干扰,故对 TgAb(+)者应监测 TgAb,对可疑复发患者行进一步影像学检查 and (或)穿刺活组织检查以明确诊断。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics, 2014[J]. *CA Cancer J Clin*, 2014, 64(1): 9-29. DOI:10.3322/caac.21208.
- [2] Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, 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.
- [3] 戴庆靖,匡安仁.甲状腺球蛋白抗体对电化学发光免疫分析法测定甲状腺球蛋白的影响[J].*生物医学工程学杂志*, 2011, 28(4): 780-783. DOI:1001-5515(2011)04-0780-04.  
Dai QJ, Kuang AR. Evaluation of interference of thyroglobulin autoantibodies with assay of thyroglobulin using electrochemiluminescent assay[J]. *J Biomed Eng*, 2011, 28(4): 780-783. DOI: 1001-5515(2011)04-0780-04.
- [4] Feldt-Rasmussen U, Verburg FA, Luster M, et al. Thyroglobulin autoantibodies as surrogate biomarkers in the management of patients with differentiated thyroid carcinoma[J]. *Curr Med Chem*, 2014, 21(32): 3687-3692. DOI:10.2174/0929867321666140826120844.
- [5] 刘娇,刘保平,杜彪,等.颈部超声和<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 显像在血清 TgAb 阳性 DTC 患者随访中的诊断价值[J].*中华核医学与分子影像杂志*, 2017, 37(12): 772-776. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.12.005.  
Liu J, Liu BP, Du B, et al. Diagnostic value of neck ultrasonography and <sup>18</sup>F-FDG PET/CT imaging during the follow-up of differentiated thyroid carcinoma patients with elevated serum TgAb[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2017, 37(12): 772-776. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.12.005.
- [6] Spencer CA. Clinical review: clinical utility of thyroglobulin antibody (TgAb) measurements for patients with differentiated thyroid cancers(DTC) [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(12): 3615-3627. DOI:10.1210/jc.2011-1740.
- [7] Jo K, Kim MH, Ha J, et al. Prognostic value of preoperative anti-thyroglobulin antibody in differentiated thyroid cancer[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2017, 87(3): 292-299. DOI:10.1111/cen.13367.
- [8] Hsieh CJ, Wang PW. Sequential changes of serum antithyroglobulin antibody levels are a good predictor of disease activity in thyroglobulin-negative patients with papillary thyroid carcinoma [J]. *Thyroid*, 2014, 24(3): 488-493. DOI:10.1089/thy.2012.0611.
- [9] Durante C, Tognini S, Montesano T, et al. Clinical aggressiveness and long-term outcome in patients with papillary thyroid cancer and circulating anti-thyroglobulin autoantibodies [J]. *Thyroid*, 2014, 24(7): 1139-1145. DOI:10.1089/thy.2013.0698.
- [10] Rosario PW, Carvalho M, Mourão GF, et al. Comparison of anti-thyroglobulin antibody concentrations before and after ablation with <sup>131</sup>I as a predictor of structural disease in differentiated thyroid carcinoma patients with undetectable basal thyroglobulin and negative neck ultrasonography[J]. *Thyroid*, 2016, 26(4): 525-531. DOI: 10.1089/thy.2015.0445.
- [11] 胡霜,吉婷,刘斌,等.分化型甲状腺癌患者清甲疗效评价中 Tg 阴性和诊断性全身显像阳性的临床意义[J].*中华核医学与分子影像杂志*, 2015, 35(2): 154-156. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2015.02.019.  
Hu S, Ji T, Liu B, et al. Clinical significance of negative thyroglobulin and positive diagnostic whole body scan in patients with differentiated thyroid carcinoma who underwent thyroid remnant ablation[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2015, 35(2): 154-156. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2015.02.019.

(收稿日期:2018-07-12)