· 临床研究 ·

中青年甲状腺乳头状癌患者^{131}I 治疗前细胞免疫状态对首次^{131}I 治疗反应的预测价值

卢承慧[1] 刘新峰[1] 李娇[1] 王国强[1] 王增华[1]
韩娜[1] 张莹莹[1] 王叙馥[1,2] 林岩松[3]
[1]青岛大学附属医院核医学科,青岛 266003;[2]国家卫生健康委员会核医学重点实验室、江苏省分子核医学重点实验室、江苏省原子医学研究所,无锡 214063;[3]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,北京 100730
通信作者:王叙馥, Email: wangxufu@sina.com

【摘要】 目的 探讨中青年甲状腺乳头状癌(PTC)患者^{131}I 治疗前细胞免疫状态预测首次^{131}I 治疗反应的价值。**方法** 回顾性研究 2018 年 3 月至 2019 年 4 月于青岛大学附属医院接受过甲状腺全切除术及颈部淋巴结清扫术的中青年 PTC 患者 150 例[男 46 例、女 104 例,年龄(40.0±9.8)岁],所有患者术后 1~2 个月行^{131}I 治疗,且在^{131}I 治疗前 1 d 检测 T 淋巴细胞亚群($CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$、CD4/CD8)和自然杀伤(NK)细胞,将其作为反映细胞免疫的指标。根据^{131}I 治疗后 6~12 个月的治疗反应将患者分为疗效满意(ER)组与非 ER 组,分析可能影响^{131}I 治疗反应的临床病理特征、治疗前刺激性甲状腺球蛋白(psTg)、首次^{131}I 剂量及细胞免疫指标(两独立样本 t 检验、Mann-Whitney U 检验、χ^2 检验、多因素 logistic 回归分析),采用 ROC 曲线分析评估独立影响因素对非 ER 的预测价值。**结果** 150 例患者中,84 例为 ER 组(56.00%),66 例(44.00%)为非 ER 组。单因素分析示,2 组患者在年龄($z=-2.86$, $P=0.004$)、肿瘤 M 分期($\chi^2=13.64$, $P<0.001$)、psTg($z=-8.94$, $P<0.001$)、首次^{131}I 剂量($z=-7.60$, $P<0.001$)、$CD4^+$($t=2.50$, $P=0.014$)、CD4/CD8($z=-2.22$, $P=0.027$)方面的差异均有统计学意义;多因素分析示,psTg[比值比(OR)=1.27, 95% CI: 1.16~1.40, $P<0.001$]与 CD4/CD8(OR=0.39, 95% CI: 0.15~0.99, $P=0.048$)为治疗反应的预测因素。psTg 与 CD4/CD8 预测非 ER 的阈值分别为 6.78 μg/L 和 1.67。**结论** PTC 术后^{131}I 治疗前患者的细胞免疫状态对首次^{131}I 治疗反应具有一定的预测价值,当 psTg 高于 6.78 μg/L、CD4/CD8 低于 1.67 时提示治疗反应不佳。

【关键词】 甲状腺肿瘤;癌, 乳头状;放射疗法;碘放射性同位素;治疗结果;预测

基金项目:国家卫生健康委员会核医学重点实验室、江苏省分子核医学重点实验室开放课题(KF201903)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20210812-00277

Predictive value of cellular immune status before initial ^{131}I treatment for treatment response in young and middle-aged patients with papillary thyroid cancer

Lu Chenghui[1], Liu Xinfeng[1], Li Jiao[1], Wang Guoqiang[1], Wang Zenghua[1], Han Na[1], Zhang Yingying[1], Wang Xufu[1,2], Lin Yansong[3]
[1]Department of Nuclear Medicine, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003, China; [2]NHC Key Laboratory of Nuclear Medicine, Jiangsu Key Laboratory of Molecular Nuclear Medicine, Jiangsu Institute of Nuclear Medicine, Wuxi 214063, China; [3]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
Corresponding author: Wang Xufu, Email: wangxufu@sina.com

【Abstract】 Objective To investigate the value of cellular immune status before initial ^{131}I treatment for predicting treatment response in young and middle-aged patients with papillary thyroid cancer (PTC). **Methods** From March 2018 to April 2019, 150 young and middle-aged patients with PTC (46 males, 104 females, age (40.0±9.8) years) who underwent total thyroidectomy and neck lymph node dissection in the Affiliated Hospital of Qingdao University were enrolled retrospectively. All patients underwent radioablation 1-2 months after operation, and the serum lymphocyte subsets ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, CD4/CD8) as well as natural killer (NK) cells were detected 1 d before the initial ^{131}I treatment. Patients were divided into excellent response (ER) group and non-ER group according to the response of 6-12 months after

^{131}I treatment. Clinicopathological characteristics, preablative stimulated thyroglobulin (psTg), initial ^{131}I dose and lymphocyte subsets that might affect the response to ^{131}I treatment were analyzed (independent-sample t test, Mann-Whitney U test, χ^2 test, multiple logistic regression analysis). ROC curve analysis was used to evaluate the predictive value of significant factors for non-ER. **Results** Of 150 patients, 84 cases were in ER group (56.00%), and 66 cases (44.00%) were in non-ER group. Age ($z=-2.86$, $P=0.004$), M stage ($\chi^2=13.64$, $P<0.001$), psTg ($z=-8.94$, $P<0.001$), initial ^{131}I dose ($z=-7.60$, $P<0.001$), CD4$^+$ ($t=2.50$, $P=0.014$), CD4/CD8 ($z=-2.22$, $P=0.027$) of the two groups were significantly different. Multivariate analysis showed that psTg (odds ratio (OR) = 1.27, 95% CI: 1.16-1.40, $P<0.001$) and CD4/CD8 ($OR=0.39$, 95% CI: 0.15-0.99, $P=0.048$) were independent factors for predicting ^{131}I treatment response. The cut-off values of psTg and CD4/CD8 for predicting non-ER were 6.78 μg/L and 1.67, respectively. **Conclusions** Cellular immune status before initial ^{131}I treatment may predict treatment response in young and middle-aged patients with PTC. It indicates non-ER response when Tg is higher than 6.78 μg/L and CD4/CD8 is lower than 1.67.

【Key words】 Thyroid neoplasms; Carcinoma, papillary; Radiotherapy; Iodine radioisotopes; Treatment outcome; Forecasting

Fund program: Opening Project of NHC Key Laboratory of Nuclear Medicine, Jiangsu Key Laboratory of Molecular Nuclear Medicine (KF201903)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20210812-00277

分化型甲状腺癌(differentiated thyroid cancer, DTC)发病率逐年增高,其中大部分为甲状腺乳头状癌(papillary thyroid cancer, PTC),而约 30%的 DTC 患者会在初次手术治疗后出现复发或持续性病灶[1]。2015 年美国甲状腺协会(American Thyroid Association, ATA)指南提出动态评估治疗反应体系,用以实时监测疾病转归情况[2]。治疗前刺激性甲状腺球蛋白(preablative stimulated thyroglobulin, psTg)可预测治疗反应[3],而据报道,DTC 患者的细胞免疫状态与肿瘤局部侵袭和远处转移密切相关[4],但其是否影响治疗反应的相关研究少见。本研究探讨了 PTC 患者^{131}I 治疗前细胞免疫状态对首次^{131}I 治疗反应的预测价值,现报道如下。

资料与方法

1.一般资料。回顾性纳入 2018 年 3 月至 2019 年 4 月在青岛大学附属医院接受过甲状腺全切除术,术后 1~2 个月行^{131}I 治疗的 PTC 患者 150 例,男 46 例、女 104 例,年龄(40.0±9.8)岁。纳入标准:(1) 18~54 岁;(2)肿瘤复发风险为中高危;(3)甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody, TgAb)<115 kU/L;(4) ^{131}I 治疗前 1 d 行淋巴细胞亚群检测。排除标准:(1)合并免疫系统疾病或其他肿瘤;(2)近期使用免疫抑制剂及糖皮质激素;(3)非肿瘤疾病引起的免疫缺陷。

150 例患者中,62 例行甲状腺全切除术+中央区淋巴结清扫术、88 例行甲状腺全切除术+中央区+侧颈区淋巴结清扫术。该研究符合《赫尔辛基宣言》的原则。所有患者签署知情同意书。

2.血液学指标检测。(1)甲状腺功能检测。患者^{131}I 治疗前 3~4 周停服左甲状腺素(L-thyroxine, L-T_4)并严格低碘饮食;治疗前常规检测促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT_3)、游离甲状腺素(free thyroxine, FT_4)、甲状腺球蛋白(thyroglobulin, Tg)、TgAb 水平,TSH 均>30 mU/L。另行颈部超声及胸部 CT 检查。血清 Tg、TgAb(正常参考范围分别为 1.40~78.00 μg/L 和 0~115 kU/L)测定采用电化学发光免疫分析法(瑞士 Roche 公司,E170)。TgAb<115 kU/L 视为阴性,本研究排除 TgAb 阳性者。TSH(正常参考值范围:0.27~4.20 mU/L)测定采用化学发光免疫分析法(德国 Bayer 公司,ADVIA CENTAVRXP)。

(2)淋巴细胞亚群检测。以自然杀伤(natural killer, NK)细胞与 T 细胞亚群(CD3$^+$、CD4$^+$、CD8$^+$、CD4/CD8)作为反映细胞免疫的指标,采用流式细胞仪(美国 Beckman Coulte 公司)测定^{131}I 治疗前 1 d 上述细胞免疫指标。正常值参考范围:(1)NK 细胞,8.1%~25.6%;(2)CD3$^+$ T 淋巴细胞,61.1%~77.0%;(3)CD4$^+$ T 细胞,31.5%~41.6%;(4)CD8$^+$ T 细胞,18.1%~29.6%;(5)CD4/CD8,0.98~1.94。

3. ^{131}I 治疗。对于复发风险为中危,术后仅有少量残余甲状腺组织的无局部或远处转移者,给予 3 700 MBq;对术后高水平 Tg(>10 μg/L)但影像学阴性的患者,给予辅助治疗剂量 4 440~5 550 MBq;对于复发风险为中高危,且影像学证实有局部转移或远处转移者,给予 5 550~7 400 MBq。患者均于^{131}I 治疗后 48~72 h 给予 L-T_4 抑制治疗(按患者体质量每日 2.0~2.5 μg/kg),规律随访 6~12 个月(中位随访 10 个月)。

4.治疗反应评估。根据 2015 年 ATA 的 DTC 诊

治指南[2],依据血清学证据(Tg 和 TgAb)和影像学证据(^{131}I 显像、颈部超声、CT 扫描、MRI 和 PET/CT 显像)将患者首次^{131}I 治疗后 6~12 个月的治疗反应分为疗效满意(excellent response, ER)、疗效不确切(indeterminate response, IDR)、生化疗效不佳(biochemical incomplete response, BIR)、结构性疗效不佳(structural incomplete response, SIR) 4 组,再将后 3 组合并为非 ER 组[5]。IDR 或 BIR 者继续 TSH 抑制治疗,密切随访;对于 SIR 者,部分局部复发、转移病灶者行手术切除,有病灶摄碘者再行^{131}I 治疗。

5.统计学处理。采用 IBM SPSS 23.0 软件处理数据,符合正态分布的定量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,比较采用两独立样本 t 检验;不符合正态分布的定量资料以 $M(Q_1,Q_3)$ 表示,比较采用 Mann-Whitney U 检验;定性资料以频数和(或)百分比表示,比较采用 χ^2 检验。对患者临床病理特征、治疗剂量及细胞免疫指标行单因素分析,再将有意义的因素行多因素 logistic 回归分析;行 ROC 曲线分析获得预测非 ER 的诊断阈值。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结　果

1.不同治疗反应组患者的临床病理特征比较(表 1)。150 例患者中 84 例(56.00%)达 ER,66 例(44.00%)为非 ER(10 例 IDR、18 例 BIR、38 例 SIR)。单因素分析显示,ER 组与非 ER 组在年龄、肿瘤 M 分期、psTg、首次^{131}I 剂量、CD4$^+$、CD4/CD8 间的差异均有统计学意义(z 值:−8.94~−2.22, χ^2=13.64, t=2.50,均 $P<0.05$),余指标差异均无统计学意义(χ^2 值:0.16~2.82, z 值:−1.12~−0.78, t=−1.73,均 $P>0.05$)。多因素 logistic 回归分析示,psTg[比值比(odds ratio, OR) = 1.27, 95% CI: 1.16~1.40, $P<0.001$]与 CD4/CD8(OR=0.39, 95% CI: 0.15~0.99, P=0.048)为影响治疗反应的独立因素。

2. psTg 与 CD4/CD8 水平对治疗反应的预测价值。psTg 预测非 ER 的 ROC AUC 为 0.926,当 psTg 以 6.78 μg/L 为阈值预测非 ER 时,约登指数最大(为 0.75),相应的灵敏度为 83.3%(55/66),特异性为 91.7%(77/84);CD4/CD8 预测非 ER 的 ROC AUC 为 0.606,当 CD4/CD8 以 1.67 为阈值预测非 ER 时,约登指数最大(为 0.19),相应的灵敏度为 84.8%(56/66),特异性为 34.5%(29/84)。当 psTg 高于 6.78 μg/L、CD4/CD8 低于 1.67 时提示治疗反应不佳。

讨　论

甲状腺癌发病率逐年增高,以 PTC 增高为主,其诱因与发病机制越来越引人关注。研究显示,甲状腺癌患者 CD4$^+$ T 细胞、CD4/CD8、NK 细胞活性明显低于正常人,而 CD8$^+$ T 淋巴细胞活性增高,且该现象随 TNM 分期进展趋于明显[6]。CD4$^+$ T 细胞和 CD4/CD8 持续下降可能与甲状腺癌复发有关[7]。这提示,细胞免疫在甲状腺癌患者中可能发挥一定作用。

表 1　不同治疗反应组甲状腺乳头状癌患者的临床病理特征比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $M(Q_1,Q_3)$]

组别	例数	男/女(例)	年龄(岁)	肿瘤最大径(cm)	侵犯邻近组织(例)		N 分期(例)			M 分期(例)	
					否	是	N0 期	N1a 期	N1b 期	M0 期	M1 期
ER 组	84	23/61	40.0(36.0,49.0)	1.20(0.80,2.00)	46	38	5	26	53	84	0
非 ER 组	66	23/43	35.5(28.0,46.0)	1.30(1.00,2.00)	34	32	2	15	49	56	10
检验值		0.97[a]	−2.86[b]	−0.78[b]	0.16[a]			2.27[a]		13.64[a]	
P 值		0.325	0.004	0.433	0.692			0.322		<0.001	

组别	例数	psTg(μg/L)	复发风险分层(例)		BRAF 基因(例)[c]		首次^{131}I 剂量(MBq)
			中危	高危	阴性	阳性	
ER 组	84	1.33(0.20,3.20)	51	33	9	36	3 700(3 700,4 400)
非 ER 组	66	24.10(9.71,62.95)	31	35	12	33	5 550(4 440,5 550)
检验值		−8.94[b]	2.82[a]		0.56[a]		−7.60[b]
P 值		<0.001	0.093		0.455		<0.001

组别	例数	CD3$^+$(%)	CD4$^+$(%)	CD8$^+$(%)	CD4/CD8	自然杀伤(NK)细胞(%)
ER 组	84	71.60(67.20,76.35)	37.71±8.74	27.51±7.09	1.35(1.02,1.83)	9.35(6.78,14.65)
非 ER 组	66	70.10(65.20,75.85)	34.21±8.24	29.48±6.62	1.22(0.94,1.56)	11.50(6.95,15.65)
检验值		−1.01[b]	2.50	−1.73	−2.22[b]	−1.12[b]
P 值		0.312	0.014	0.085	0.027	0.262

注:[a]为 χ^2 值,[b]为 z 值,余为 t 值;[c]有 B-Raf 原癌基因丝/苏氨酸蛋白激酶(BRAF)基因检测结果的患者 90 例,疗效满意(ER)组、非 ER 组各 45 例;psTg 为治疗前刺激性甲状腺球蛋白

以往研究报道,psTg 为影响^{131}I 治疗反应的独立危险因素[8]。本研究同时分析了 PTC 患者^{131}I 治疗前临床病理特征与细胞免疫指标对首次^{131}I 治疗反应的影响,结果示 psTg 与 CD4/CD8 对治疗反应均有预测价值。psTg 的 AUC 达 0.926,灵敏度为 83.3%(55/66),特异性为 91.7%(77/84),具有良好的诊断价值,其预测非 ER 的阈值为 6.78 μg/L,略低于既往报道的 9.05 μg/L[9],可能与选取的研究对象不同有关。CD4/CD8 预测非 ER 的阈值为 1.67,灵敏度达 84.8%(56/66),提示其预测非 ER 的价值较高;特异性为 34.5%(29/84),表明其假阳性率较高。笔者建议,DTC ^{131}I 治疗前可常规监测淋巴细胞亚群,将 psTg 与 CD4/CD8 结合更有利于预测^{131}I 治疗后的疗效。

有研究报道,老年人群 T 淋巴细胞水平明显低于年轻人[10]。为排除年龄对淋巴细胞亚群的干扰,本研究选取年龄小于 55 岁的 PTC 患者为研究对象。罗全勇等[7]指出,^{131}I 治疗后恢复左甲状腺素钠治疗后 3 个月,患者外周血 T 细胞,NK 细胞,CD4、CD8 亚群百分比与治疗前相比均无明显变化;韩婷等[4]分析 DTC 患者在术后、行核素治疗前的细胞免疫指标与肿瘤侵袭性的关系中指出,当 DTC 患者免疫指标出现异常时,包膜侵犯和远处转移风险增高。笔者认为,^{131}I 治疗前短暂的甲状腺功能减退状态不会导致细胞免疫状态改变。此外,本研究中细胞免疫其他指标,如 CD4、CD8、NK 细胞对治疗反应影响不大,与既往研究有所不同,可能与选取的研究对象不同且受样本量限制有关[6-7]。

综上,对于 PTC 术后首次行^{131}I 治疗的中青年患者,psTg 可作为独立预测治疗反应欠佳的灵敏指标,其与 CD4/CD8 结合可以更有效地预测初始^{131}I 治疗后的疗效。

利益冲突　所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明　卢承慧:研究设计与实施、论文撰写;刘新峰、李娇:数据整理、论文修改;王国强、王增华、韩娜、张莹莹:研究实施、数据整理;王叙馥:研究指导、论文审阅、经费支持;林岩松:研究指导、论文审阅

参 考 文 献

[1] 中华医学会核医学分会. ^{131}I 治疗分化型甲状腺癌指南(2021 版)[J].中华核医学与分子影像杂志, 2021, 41(4): 218-241. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20201113-00412.
Chinese Society of Nuclear Medicine. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer (2021 edition)[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 41(4): 218-241. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20201113-00412.

[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] 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.

[4] 韩婷,梁军,孟超,等.分化型甲状腺癌细胞免疫与侵袭性的相关性[J].中国医学科学院学报, 2014, 36(1): 42-46. DOI:10.3881/j.issn.1000-503X.2014.01.008.
Han T, Liang J, Meng C, et al. Correlations between cellular immunity and invasiveness in differentiated thyroid cancer[J]. Acta Acad Med Sin, 2014, 36(1): 42-46. DOI:10.3881/j.issn.1000-503X.2014.01.008.

[5] 卢承慧,李娇,刘新峰,等.首次^{131}I 治疗后淋巴结显影伴治疗前刺激性 Tg 阴性的分化型甲状腺癌的治疗反应及影响因素分析[J].中华核医学与分子影像杂志, 2020, 40(1): 21-26. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2020.01.005.
Lu CH, Li J, Liu XF, et al. Treatment response of differentiated thyroid carcinoma with negative preablative stimulated thyroglobulin and iodine-positive lymph node after the first radioablation and influence factors analysis[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2020, 40(1): 21-26. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2020.01.005.

[6] Cunha LL, Marcello MA, Nonogaki S, et al. $CD8^+$ tumour-infiltrating lymphocytes and COX2 expression may predict relapse in differentiated thyroid cancer[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2015, 83(2): 246-253. DOI:10.1111/cen.12586.

[7] 罗全勇,陈立波,余永利,等. ^{131}I 治疗后分化型甲状腺癌患者外周血淋巴细胞亚群的变化[J].中华内分泌代谢杂志, 2006, 22(1): 52-54. DOI:10.3760/j.issn:1000-6699.2006.01.017.
Luo QY, Chen LB, Yu YL, et al. Changes in lymphocyte subsets in differentiated thyroid cancer treated with ^{131}I[J]. Chin J Endocrinol Metab, 2006, 22(1): 52-54. DOI:10.3760/j.issn:1000-6699.2006.01.017.

[8] 孙迪,赵腾,张迎强,等.儿童及青少年分化型甲状腺癌患者术后^{131}I 治疗前刺激性 Tg 对远处转移的预测价值[J].中华核医学与分子影像杂志, 2021, 41(6): 350-355. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200220-00058.
Sun D, Zhao T, Zhang YQ, et al. Predictive value of preablative stimulated thyroglobulin in detection of distant metastases in children and adolescents with differentiated thyroid cancer[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 41(6): 350-355. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200220-00058.

[9] 刘杰蕊,梁军,林岩松.分化型甲状腺癌^{131}I 治疗前刺激性 Tg 与最佳治疗反应的关系[J].中国癌症杂志, 2019, 29(2): 125-130. DOI:10.19401/j.cnki.1007-3639.2019.02.005.
Liu JR, Liang J, Lin YS. Relationship between preablative stimulated thyroglobulin and the excellent response in differentiated thyroid carcinoma[J]. China Oncology, 2019, 29(2): 125-130. DOI:10.19401/j.cnki.1007-3639.2019.02.005.

[10] 赵睿,董晨,周为,等.人体免疫衰老与肿瘤及感染的关系研究进展[J].中华医学杂志, 2019, 99(16): 1278-1280. DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.16.018.
Zhao R, Dong C, Zhou W, et al. Research progress on the relationship between human immune senescence and tumors and infections[J]. Natl Med J China, 2019, 99(16): 1278-1280. DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.16.018.

(收稿日期:2021-08-12)