

首次¹³¹I 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

丁献敏 丁颖 王森 杨光 张富强 李德宇 李强 李文亮 杨辉

郑州大学附属肿瘤医院核医学科 450008

通信作者:杨辉, Email: 13938276142@163.com

【摘要】 目的 探讨儿童及青少年分化型甲状腺癌(DTC)术后¹³¹I 治疗前刺激性甲状腺球蛋白(psTg)预测转移的临床价值。方法 纳入2012年3月至2017年12月间郑州大学附属肿瘤医院51例在甲状腺全切术及颈淋巴结清扫术后拟行¹³¹I 治疗的儿童及青少年DTC患者[男20例,女31例,年龄8~18(13.5±3.0)岁],其血清甲状腺球蛋白抗体(TgAb)水平正常。将患者分为无转移组(M0)和转移组(M1),采用Mann-Whitney *U* 检验比较2组间psTg的差异,并通过受试者工作特征(ROC)曲线分析psTg与DTC转移的关系,推算诊断界值。结果 M0组(20例)与M1组(31例)的psTg水平分别为5.76(3.38, 18.51) μg/L和280.46(37.66, 470.00) μg/L,差异有统计学意义($U=41, P<0.05$)。psTg的ROC曲线下面积为0.934(95% CI: 0.869~0.999),灵敏度、特异性及准确性分别为80.6%(25/31)、100%(20/20)和88.2%(45/51),诊断界值为31.98 μg/L。结论 首次¹³¹I 治疗前psTg对儿童及青少年DTC术后转移有重要的预测价值。

【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

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.11.005

Predictive value of stimulated thyroglobulin before the first ¹³¹I ablation for metastasis of differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents

Ding Xianmin, Ding Ying, Wang Sen, Yang Guang, Zhang Fuqiang, Li Deyu, Li Qiang, Li Wenliang, Yang Hui

Department of Nuclear Medicine, the Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450008, China

Corresponding author: Yang Hui, Email: 13938276142@163.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the clinical value of pre-ablation stimulated thyroglobulin (psTg) in the prediction of metastasis of differentiated thyroid carcinoma (DTC) in children and adolescents. **Methods** The study included 51 children and adolescent patients (20 males, 31 females, age: 8–18(13.5±3.0) years) with DTC who had undergone total thyroidectomy and lymphadenectomy and were going to have the first ¹³¹I ablation therapy from March 2012 to December 2017 in the Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University. Patients' serum thyroglobulin antibody (TgAb) levels were normal. They were divided into M0 group (without metastasis) and M1 group (with metastasis). The psTg difference between the two groups was compared using Mann-Whitney *U* test. The receiver operating characteristic (ROC) curves and diagnostic critical point (DCP) of psTg for the metastasis prediction were analyzed. **Results** The psTg levels of M0 group ($n=20$) and M1 group ($n=31$) were 5.76(3.38, 18.51) μg/L and 280.46(37.66, 470.00) μg/L, respectively, and the difference between the two groups was statistically significant ($U=41, P<0.05$). The area under the ROC curve of psTg was 0.934 (95% CI: 0.869–0.999) with the sensitivity, specificity and accuracy of 80.6%(25/31), 100%(20/20) and 88.2%(45/51) respectively, with the DCP value of 31.98 μg/L. **Conclusion** The psTg value detected before the first ¹³¹I treatment has an important predictive value for postoperative metastasis of DTC in children and adolescents.

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

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.11.005

儿童及青少年甲状腺恶性肿瘤的患病率逐年升高,其中多数为分化型甲状腺癌(differentiated thyroid carcinoma, DTC)。儿童及青少年DTC患病特点、治疗及预后与成人DTC存在差异,美国甲状腺学会(America Thyroid Association, ATA)在2015年

颁布了针对儿童甲状腺结节与DTC的管理指南,旨在规范对该年龄段人群的管理^[1]。术后¹³¹I治疗前刺激性甲状腺球蛋白(pre-ablation stimulated thyroglobulin, psTg)水平高低与疾病的缓解、持续及复发密切相关^[2]。国内有关儿童及青少年DTC与psTg

的研究较少,本文拟探讨 psTg 预测儿童及青少年 DTC 转移的临床价值。

资料和方法

1. 研究对象。本研究为回顾性研究,符合《赫尔辛基宣言》的原则。2012 年 3 月至 2017 年 12 月在本科行首次 ^{131}I 治疗的 51 例儿童及青少年 DTC 患者[男 20 例,女 31 例,年龄 8~18(13.5±3.0)岁],均已行甲状腺全切术及颈淋巴结清扫术。超声未发现患者有甲状腺组织残留,甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody, TgAb)阴性(正常参考值范围为 0~4 kU/L)。

2. 患者分组。依据 ^{131}I 全身显像(whole-body scan, WBS)及 SPECT/CT 显像、颈部彩超、颈胸部 CT 及病理、血清学及随访资料等综合判断患者有无转移。无转移(M0)组:彩超、CT 阴性, ^{131}I WBS 及 SPECT/CT 显像未见异常放射性摄取;转移(M1)组: ^{131}I WBS 及 SPECT/CT 显像示有异常 ^{131}I 摄取灶,或彩超、CT 提示有转移病灶,或病理等结果证实存在转移。

3. 血清指标测定及 ^{131}I 治疗。于促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)激发态下行血清甲状腺球蛋白(thyroglobulin, Tg)及 TgAb 测定,检测设备为 DIX800 化学免疫发光分析仪(美国 Beckman Coulter 公司),Tg 检测范围:0.01~500.00 $\mu\text{g/L}$, Tg 大于最高检测限值时以该限值(500.00 $\mu\text{g/L}$)作为统计值;TgAb 检测范围:0.9~2 500.00 kU/L。

^{131}I 治疗:患者术后低碘饮食,未补充甲状腺激素或停药 2~4 周, TSH>30 mU/L, M0 组服 ^{131}I 剂量为 1.85~3.70 GBq, M1 组相应为 2.22~5.55 GBq, 治疗后 4~5 d 行 ^{131}I WBS 及 SPECT/CT 显像,设备为美国 GE Infinia Hawkeye 或 Discovery NM/670 SPECT/CT 仪。

4. 统计学处理。采用 IBM SPSS 24.0 软件,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,非正态分布计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。对患者的一般资料以两独立样本 t 检验、 χ^2 检验进行比较,对 psTg 以

Mann-Whitney U 检验进行比较, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。以 psTg 为检验变量,有无转移为状态变量,绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,获得 psTg 的诊断界值点。

结果

1. 病例一般情况及 psTg 比较。51 例患者中乳头状癌 50 例,滤泡性癌 1 例;M0 组 20 例(11~18 岁), M1 组 31 例(8~17 岁)。2 组的年龄,病灶单、双侧和远处转移情况差异有统计学意义($P<0.05$);而病理类型、性别、腺外浸润和淋巴结转移情况差异无统计学意义($P>0.05$;表 1)。M0 组 psTg 水平为 5.76(3.38, 18.51) $\mu\text{g/L}$, M1 组 psTg 水平为 280.46(37.66, 470.00) $\mu\text{g/L}$, 2 组间差异有统计学意义($U=41, P<0.05$)。M1 组局部转移 7 例,占 22.6%(7/31);远处转移 24 例,占 77.4%(24/31),局部转移和远处转移患者 psTg 差异有统计学意义[33.98(22.79, 108.21) $\mu\text{g/L}$ 与 310.40(77.40, 474.83) $\mu\text{g/L}$; $U=29, P=0.009$]。

2. ROC 曲线分析。图 1 为 psTg 诊断转移的 ROC 曲线,曲线下面积为 0.934(95% CI: 0.869~0.999), psTg 诊断临界值为 31.98 $\mu\text{g/L}$, 对应的灵敏度、特异性和准确性分别为 80.6%(25/31)、100%(20/20)和 88.2%(45/51), 阳性预测值为 100%(25/25), 阴性预测值为 76.9%(20/26)。

假阴性 6 例,其中 3 例伴有远处转移, SPECT/CT 显像示部分病灶不摄碘;3 例淋巴结转移患者随访中发现转移淋巴结增多、增大,患者均进行再次手术,经病理证实。具体资料见表 2。

讨论

儿童和青少年 DTC 与成人 DTC 相比,具有病灶较大,侵袭性高,钠/碘转运体(sodium/iodide symporter, NIS)表达水平高,治疗后复发率高,但总体存活率较高等特点^[3]。确定患儿是否存在不良风险在其管理和随访中有重要的临床意义。

表 1 2 组甲状腺癌患者的临床病理特征比较

组别	例数	年龄 (岁; $\bar{x}\pm s$)	性别(例)		病理分型(例)		病灶单、双侧(例)		腺外侵犯(例)		淋巴结转移(例)		远处转移(例)	
			男	女	PTC	FTC	单侧	双侧	是	否	是	否	是	否
无转移(M0)组	20	14.9±2.2	5	15	20	0	14	6	8	12	20	0	0	20
有转移(M1)组	31	12.6±3.0	15	16	30	1	12	19	14	17	30	1	24	7
检验值		8.676 ^a	2.789 ^b		1.000 ^b		4.763 ^b		0.132 ^b		1.000 ^b		29.250 ^b	
P 值		0.005	0.095		0.608		0.029		0.716		0.608		<0.01	

注: FTC 为滤泡状甲状腺癌, PTC 为乳头状甲状腺癌; ^a 为 t 值, ^b 为 χ^2 值

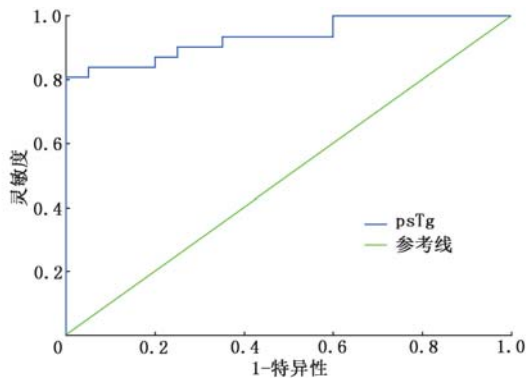


图1 ^{131}I 治疗前刺激性甲状腺球蛋白 (psTg) 预测 51 例儿童及青少年分化型甲状腺癌转移的受试者工作特征 (ROC) 曲线

近年来研究表明, psTg 虽然受到残留甲状腺等因素的影响, 但其水平高低及动态变化与疾病的缓解、持续及复发密切相关, 无 TgAb 干扰的低水平 psTg 预示较低的复发率及较好的预后^[4]。Zanella 等^[5]对 32 例儿童及青少年 DTC 患者进行 5 年的随访, 发现鉴别诊断无病状态和疾病持续状态的 psTg 界值点为 31.5 $\mu\text{g/L}$, 此值高于之前报道的成人 psTg 界值点 (5 ~ 30 $\mu\text{g/L}$)^[6], 这可能与儿童及青少年 DTC 具有不同于成人的特征有关。本研究结果示 M1 组 psTg 水平高于 M0 组, M0 组中远处转移患者 psTg 水平高于局部转移患者, psTg 预测儿童及青少年 DTC 转移的界值点为 31.98 $\mu\text{g/L}$, 与 Zanella 等^[5]的研究结果相近, M1 组的 psTg 明显高于 M0 组, 考虑与儿童及青少年 DTC 大多分化程度较好, 转移灶分泌 Tg 的能力活跃有关。

文献报道儿童及青少年 DTC 更易发生淋巴结转移和肺转移^[7], 本组病例也呈现出此特点。51 例中有 50 例于术中发现有淋巴结转移, M1 组肺转移率为 77.4% (24/31)。本研究中, M1 组年龄低于 M0 组; 同时, M1 组男性比例高于 M0 组, 此与荆凡静等^[8]报道的儿童及青少年 DTC 中青春期前低龄患儿及男性患儿的局部和远处侵袭性更强的结论一致。以 psTg 值 31.98 $\mu\text{g/L}$ 为诊断界值点, 预测转移与否的准确性为 88.2% (45/51), 阳性预测值为 100% (25/

25), 阴性预测值 76.9% (20/26); 有 6 例假阴性, 胡霜等^[9]认为 DTC 清除甲状腺残留组织 (简称清甲) 治疗后 Tg 阴性而全身显像阳性的可能原因是部分患者甲状腺滤泡细胞癌变后 NIS 基因表达增加, 产生 Tg 能力下降, 而摄碘能力没有或较少受影响甚至升高, 此原因的机制待进一步研究。

总之, 血清 psTg 水平及其动态变化作为现有预测 DTC 转移风险手段的补充, 能够帮助判断预后, 指导随访。本研究病例数较少, 后期将扩大样本量作进一步研究。

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] 中华医学会内分泌学分会, 中华医学会外科学分会内分泌学组, 中国抗癌协会头颈肿瘤专业委员会, 等. 甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2013, 32(2): 96-115. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2013.02.003.
Chinese Society of Endocrinology, Endocrine Group of Surgery Branch of Chinese Medical Association, Committee for Head and Neck Oncology of Chinese Anti-Cancer Association, et al. Clinical guidelines for the diagnosis and management of thyroid nodules and differentiated thyroid cancer[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2013, 33(2): 96-115. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2013.02.003.
- [3] 瞿源, 黄蕤, 李林. 儿童和青少年分化型甲状腺癌的 ^{131}I 治疗[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2014, 34(1): 76-78. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2014.01.025.
Qu Y, Huang R, Li L. ^{131}I treatment of differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2014, 34(1): 76-78. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2014.01.025.
- [4] 林岩松. 有关分化型甲状腺癌核医学相关诊治的指南更新[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2018, 38(3): 172-177. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.03.006.
Lin YS. Updates regarding nuclear medicine in guidelines for differentiated thyroid carcinoma management [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 38(3): 172-177. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.03.006.
- [5] Zanella A, Scheffel RS, Pasa MW, et al. Role of postoperative

表2 ^{131}I 治疗前刺激性甲状腺球蛋白 (psTg) 预测转移结果为假阴性的 6 例患者资料

序号	性别	年龄(岁)	psTg($\mu\text{g/L}$)	转移部位	^{131}I 显像	转移确诊方法
1	男	12	11.44	淋巴结+肺	部分摄取	超声+SPECT/CT
2	女	9	5.31	肺	部分摄取	胸部 CT+SPECT/CT
3	女	14	18.14	淋巴结+肺	部分摄取	超声+SPECT/CT
4	女	11	28.19	淋巴结	轻度摄取	手术病理
5	男	15	5.13	淋巴结	轻度摄取	手术病理
6	男	14	22.79	淋巴结	轻度摄取	手术病理

- 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.
- [6] Webb RC, Howard RS, 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 3 947 patients [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(8): 2754-2763. DOI:10.1210/jc.2012-1533.
- [7] Agac Ay A, Kutun S, Cetin A. Are the characteristics of thyroid cancer different in young patients? [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2014, 27(5-6): 497-502. DOI: 10.1515/jpem-2013-0192.
- [8] 荆凡静,梁智勇,龙文,等.儿童及青少年分化型甲状腺癌的侵袭特征[J].*中国医学科学院学报*, 2013, 35(1): 80-83. DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.2013.01.015.
- Jing FJ, Liang ZY, Long W, et al. Invasive capacity of differentiated thyroid carcinoma in pediatric and adolescent patients[J]. *Acta Acad Med Sin*, 2013, 35(1): 80-83. DOI:10.3881/j.issn.1000-503X.2013.01.015.
- [9] 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:2019-04-03)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

关于论著文稿中中、英文摘要的书写要求

根据 GB6447-86 的定义,文摘是以提供文献内容梗概为目的,不加评价和解释,简明确切地记述文献重要内容的短文。摘要应具有自明性和独立性,并拥有与一次文献同等量的主要信息。即不阅读全文就能获得必要的信息。它的详略程度取决于文献的内容,通常中文文摘以不超过 400 字为宜。应以第三人称的语气书写。不要使用“本人”、“作者”、“我们”等作为陈述的主语。

摘要的内容应包括四个要素,即目的、方法、结果、结论。(1)目的:指研究的前提和缘起,即为什么要作此项研究,可以有简单的背景材料。(2)方法:指研究所用的原理、对象、观察和实验的具体方法等。(3)结果:指研究的结果、效果、数据等,着重反映创新性的、切实可行的成果,包括本组研究中的重要数据。(4)结论:指对结果进行综合分析,逻辑推理得出的判断。有的可指出实用价值和推广价值;如有特殊例外的发现或难以解决的问题,可以提出留待今后深入探讨。英文摘要的内容与中文摘要的内容要求大体一致。

英文摘要要求做到语法正确,用词准确,与中文摘要对应,方法、结果可略详于中文摘要。必要时,作者在投稿前请英文书写水平高的人员帮助修改。英文文题后列出全部作者及其单位、科室(包括城市、邮编)的英文规范表达。要求使用 A4 纸打印,行间距为 2 行,纸边距两边各留 2~3 cm。

敬请广大读者、作者周知,并遵照此要求投稿。

本刊编辑部