

首次¹³¹I 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

卢承慧 李娇 刘新峰 王国强 王增华 王叙馥

青岛大学附属医院核医学科 266003

通信作者:王叙馥, Email: wangxufu@sina.com

【摘要】 目的 探讨甲状腺全切术后、¹³¹I 治疗前刺激性甲状腺球蛋白(psTg)阴性伴¹³¹I 治疗后 SPECT/CT 显像示淋巴结显影的分化型甲状腺癌(DTC)患者的治疗反应及其影响因素。方法 回顾性纳入 2016 年 5 月至 2018 年 10 月间在青岛大学附属医院首次行¹³¹I 治疗的 psTg 阴性(<2 μg/L)且¹³¹I 治疗后 5~6 d SPECT/CT 显像示淋巴结显影的 DTC 术后患者 108 例[男 28 例、女 80 例,年龄(45.7±10.4)岁],根据治疗后 6~24 个月治疗反应将患者分为疗效满意(ER)组与非 ER 组,采用两独立样本 *t* 检验、 χ^2 检验和 Mann-Whitney *U* 检验进行 2 组间年龄、性别、腺外浸润等多个因素差异的比较,再行多因素 logistic 回归分析判断治疗反应的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线评估显影淋巴结大小(长径)对非 ER 的预测价值。结果 108 例患者中 82 例(75.93%)为 ER 组,26 例(24.07%)为非 ER 组,2 组患者在年龄($t = -2.540, P = 0.016$)、腺外浸润($\chi^2 = 5.764, P = 0.016$)、T 分期($\chi^2 = 19.857, P < 0.001$)、N 分期($\chi^2 = 14.145, P = 0.001$)、复发风险分层($\chi^2 = 11.487, P = 0.003$)、治疗前超声结果($\chi^2 = 44.819, P < 0.001$)、首次¹³¹I 剂量($U = 780.0, P = 0.018$)、显影淋巴结大小($U = 184.0, P < 0.001$)、psTg 水平($U = 776.0, P = 0.037$)方面差异有统计学意义。多因素 logistic 回归分析示,年龄、显影淋巴结大小和治疗前超声结果与治疗反应密切相关,其比值比[OR(95% CI)]分别为:1.123(1.025~1.231)、4.275(1.893~9.653)和 260.86(8.123~8 376.764)。显影淋巴结大小以 5.5 mm 为界值时预测非 ER 的灵敏度、特异性、准确性、阳性预测值和阴性预测值分别为 100%(26/26)、70.73%(58/82)、77.78%(84/108)、52.00%(26/50)和 100%(58/58)。结论 首次¹³¹I 治疗后淋巴结显影伴治疗前 psTg 阴性的 DTC 患者中有部分患者治疗反应未达 ER;年龄、治疗前超声、显影淋巴结大小可作为预测其治疗反应的灵敏指标。

【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

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2020.01.005

Treatment response of differentiated thyroid carcinoma with negative preablative stimulated thyroglobulin and iodine-positive lymph node after the first radioablation and influence factors analysis

Lu Chenghui, Li Jiao, Liu Xinfeng, Wang Guoqiang, Wang Zenghua, Wang Xufu

Department of Nuclear Medicine, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003, China

Corresponding author: Wang Xufu, Email: wangxufu@sina.com

【Abstract】 Objective To investigate the response to ¹³¹I therapy and to explore the influence factors in postoperative differentiated thyroid carcinoma (DTC) patients with negative preablative stimulated thyroglobulin (psTg) and iodine-positive lymph node after the first radioablation. **Methods** From May 2016 to October 2018, 108 DTC patients (28 males, 80 females, age: (45.7±10.4) years) with negative psTg who underwent ¹³¹I treatment for the first time in the Affiliated Hospital of Qingdao University were retrospectively enrolled. All patients had iodine-positive lymph nodes, which were showed by SPECT/CT imaging 5-6 d after ¹³¹I treatment. The treatment response was evaluated at 6-24 month after ¹³¹I treatment. Patients were divided into excellent response (ER) group and non-excellent response (non-ER) group according to the response to the first ¹³¹I treatment. Independent-sample *t* test, χ^2 test and Mann-Whitney *U* test were used to analyze differences of factors (e.g. age, gender, extraglandular infiltration) between the 2 groups, and then multivariate logistic regression was performed to find the influence factors for treatment response. The receiver operating characteristic (ROC) curve was employed to evaluate the predictive value of the iodine-positive lymph node size in ¹³¹I treatment response. **Results** A total of 82 patients (75.93%, 82/108) achieved ER, and 26 (24.07%, 26/108) was non-ER patients. There were significant differences in

age ($t=-2.540$, $P=0.016$), extraglandular infiltration ($\chi^2=5.764$, $P=0.016$), T stage ($\chi^2=19.857$, $P<0.001$), N stage ($\chi^2=14.145$, $P=0.001$), risk stratification of recurrence ($\chi^2=11.487$, $P=0.003$), ultrasound results before ^{131}I treatment ($\chi^2=44.819$, $P<0.001$), dose of the first ^{131}I treatment ($U=780.0$, $P=0.018$), size (long diameter) of iodine-positive lymph node ($U=184.0$, $P<0.001$), and psTg level ($U=776.0$, $P=0.037$) between ER and non-ER groups. Multivariate logistic regression showed that age, size of iodine-positive lymph node and ultrasound results before ^{131}I treatment were closely related to ^{131}I treatment response. The odds ratio (OR) values (95% CI) were 1.123 (1.025–1.231), 4.275 (1.893–9.653) and 260.86 (8.123–8 376.764), respectively. The sensitivity, specificity, accuracy, positive predictive value and negative predictive value for non-ER were 100% (26/26), 70.73% (58/82), 77.78% (84/108), 52.00% (26/50) and 100% (58/58) respectively when the cut-off value of iodine-positive lymph node size was 5.5 mm. **Conclusion** The response of some DTC patients with negative psTg and iodine-positive lymph node after the first radioablation were non-ER. Age, ultrasound results before ^{131}I treatment and size of iodine-positive lymph node are sensitive indicators for predicting clinical outcome in DTC patients with negative psTg and iodine-positive lymph node after the first radioablation.

【Key words】 Thyroid neoplasms; Radiotherapy; Iodine radioisotopes; Thyroglobulin

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2020.01.005

血清甲状腺球蛋白 (thyroglobulin, Tg) 测定和 ^{131}I -全身显像 (whole body scan, WBS) 是分化型甲状腺癌 (differentiated thyroid carcinoma, DTC) 患者术后随访的重要方法。通常认为当血清 Tg 升高及 ^{131}I -WBS 阳性时, 患者存在肿瘤复发或转移; 然而临床上常有血清 Tg 与 ^{131}I -WBS 结果不一致的情况。近年来, 关于血清 Tg 阳性而 ^{131}I -WBS 阴性患者的临床预后及诊疗措施的研究已不少见^[1-2], 但血清 Tg 阴性而 ^{131}I -WBS 阳性患者的相关临床研究不多^[3]。一项大样本回顾性研究显示, 在血清刺激性 Tg (stimulated Tg, sTg) 阴性患者中, ^{131}I -WBS 阳性者占 11.7% (不包含仅残余甲状腺显影者), 其中 9.8% 为淋巴结显影^[4]。多项研究表明, sTg 阴性可作为预测 DTC 术后无病生存的独立影响因子^[5-6], 对于 sTg 阴性仅伴甲状腺床摄取 ^{131}I 的患者, 随访观察即可^[7]。目前探讨 sTg 阴性伴淋巴结摄碘患者的临床转归及治疗决策的相关研究较少见, 本文旨在研究甲状腺全切术后 ^{131}I 治疗前 sTg (preablative sTg, psTg) 阴性伴 ^{131}I -SPECT/CT 淋巴结显影的 DTC 患者的治疗反应并分析其影响因素, 以期为本部分患者制定更精准的诊疗策略提供循证依据。

资料与方法

1. 一般资料。回顾性分析 2016 年 5 月至 2018 年 10 月间在本院接受过甲状腺全切除术, 术后 1~3 个月行 ^{131}I 治疗的 845 例 DTC 患者资料。患者 ^{131}I 治疗前 3~4 周停用左甲状腺素 (*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)、Tg、Tg 抗体 (Tg antibody, TgAb) 水平, TSH 均 >30 mU/L; 并行颈部超声检查。纳入标准: psTg 为

阴性 ($<2 \mu\text{g/L}$)^[8], 同期 TgAb 为阴性 (<115 kU/L, 且 ^{131}I 治疗后 5~6 d SPECT/CT 检查仅见残余甲状腺及淋巴结显影。排除标准: psTg $\geq 2 \mu\text{g/L}$ 或 TgAb ≥ 115 kU/L; ^{131}I 显像仅示残余甲状腺显影, 或残余甲状腺及远处转移灶显影, 或淋巴结及远处转移灶显影。本研究符合《赫尔辛基宣言》的原则。

共纳入 108 例患者, 其中男 28 例、女 80 例, 年龄 (45.7 ± 10.4) 岁。58 例患者行中央区淋巴结清扫术, 50 例患者行中央区+侧颈区淋巴结清扫术。 ^{131}I 治疗剂量: 对术后复发风险为中、高危, 且 ^{131}I 治疗前超声高度怀疑淋巴结转移者, 给予 4 440~5 550 MBq; 对低危患者给予 3 700 MBq^[9]。所有患者均于 ^{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 $\mu\text{g/kg}$)。规律随访 6~24 个月 (中位随访时间 16 个月)。

2. 治疗反应评估。通过诊断性 ^{131}I -SPECT/CT 显像、超声、停药 *L*- T_4 3~4 周后的 sTg 来确定患者的 ^{131}I 治疗反应。根据 2015 年美国甲状腺协会的 DTC 诊治指南^[9], 将患者首次 ^{131}I 治疗后 6~24 个月的治疗反应分为疗效满意 (excellent response, ER)、不确切 (indeterminate response, IDR) 和影像学反应欠佳 (structural incomplete response, SIR), 将 IDR 和 SIR 合并为非 ER [本研究无血清学反应欠佳 (biochemical incomplete response, BIR) 患者]。ER 患者随访期间 sTg $<1 \mu\text{g/L}$ 或逐渐下降, 超声未提示转移淋巴结, 诊断性 ^{131}I -SPECT/CT 显像未见阳性病灶, 未再行 ^{131}I 治疗或手术治疗; IDR 患者随访期间 $1 < \text{sTg} < 2 \mu\text{g/L}$, 超声提示转移淋巴结, 诊断性 ^{131}I -SPECT/CT 显像未见阳性病灶, 未行穿刺或手术确诊, 继续随访观察; SIR 患者随访期间超声持续提示存在转移淋巴结, 或诊断性 ^{131}I -SPECT/CT 显像示原

淋巴结仍显影。

3. 血液学指标检测。血清 Tg、TgAb 测定采用电化学发光免疫分析法 (瑞士 Roche 公司, E170), 检测范围分别为 0.100~500.000 $\mu\text{g/L}$ 和 10~4 000 kU/L (正常参考范围分别为 1.40~78.00 $\mu\text{g/L}$ 和 0~115 kU/L)。Tg $\leq 2 \mu\text{g/L}$ 视为阴性, TgAb $< 115 \text{ kU/L}$ 视为阴性。TSH 测定采用化学发光免疫分析法 (德国 Bayer 公司, ADVIA CENTAVRXP), 检测范围为 0.04~100.00 mU/L (正常参考范围为 0.27~4.20 mU/L)。

4. 影像学检查。 ^{131}I 治疗后 5~6 d 行 ^{131}I -WBS 及局部 SPECT/CT (德国 Siemens Symbia T16 型) 显像。由 2 位高年资的核医学科医师对 SPECT/CT 图像进行分析, 融合图像显示甲状腺床以外孤立的类圆形软组织密度结节摄取 ^{131}I 即定为转移性淋巴结摄取, 并通过 CT 测量淋巴结长径来标记淋巴结大小。

所有患者 ^{131}I 治疗前常规行甲状腺及颈部淋巴结超声检查 (美国 GE Logiq 9 彩色多普勒超声诊断仪), 将有下列 ≥ 3 项超声表现的淋巴结诊断为转移性淋巴结, 定为阳性^[10]: (1) 脂肪门消失, 皮髓质不清; (2) 呈圆形或类圆形, 短轴与长轴之比 > 0.5 ; (3) 内部回声不均、回声偏高; (4) 细点状 (砂粒样) 钙化; (5) 结节内伴囊性暗区; (6) 周边血流丰富。未提示有颈部异常淋巴结或淋巴结为反应增生性者定为阴性。

5. 统计学处理。采用 IBM SPSS 23.0 软件进行分析, 符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 计数资料以频数 (百分比) 表示。采用两独立样本 t 检验比较 2 组患者的年龄; 采用 χ^2 检验比较 2 组患者的性别、腺外浸润、T 分期、N 分期、复发风险分层、治疗前超声结果、显影淋巴结位置; 采用 Mann-Whitney U 检验比较 2 组患者的原发肿瘤大小、淋巴结转移率、psTg 水平、首次 ^{131}I 剂量、显影淋巴结大小、显影淋巴结个数; 采用多因素 logistic 回归分析比较上述因素对治疗反应的影响; 建立显影淋巴结大小与非 ER 关系的受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线, 获得最佳诊断阈值, 分析显影淋巴结大小在预测治疗反应方面的灵敏度、特异性、准确性、阳性预测值 (positive predictive value, PPV) 和阴性预测值 (negative predictive value, NPV)。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 不同治疗反应组的临床病理特征比较。108 例

患者中 82 例 (75.93%) 治疗反应达到 ER; 26 例 (24.07%) 为非 ER, 包括 6 例 IDR 和 20 例 SIR。74 例治疗前超声阴性的患者中 70 例 (94.59%) 治疗反应为 ER; 34 例治疗前超声阳性的患者中 22 例 (64.71%) 为非 ER。20 例 SIR 患者中 8 例诊断性 ^{131}I -SPECT/CT 显像示原淋巴结仍显影者经淋巴结穿刺证实淋巴结有转移, 行手术治疗; 12 例诊断性 ^{131}I -SPECT/CT 显像阳性者再次行 ^{131}I 治疗。

ER 组与非 ER 组在年龄、腺外浸润、T 分期、N 分期、复发风险分层、治疗前超声结果、首次 ^{131}I 剂量、显影淋巴结大小、psTg 水平方面差异均有统计学意义; 在性别、原发肿瘤大小、淋巴结转移率、显影淋巴结位置、显影淋巴结个数方面差异均无统计学意义, 具体数据见表 1。

2. 多因素分析结果。多因素 logistic 回归分析示, 年龄 [比值比 (odds ratio, OR): 1.123, 95% CI: 1.025~1.231, $P = 0.013$]、显影淋巴结大小 (OR: 4.275, 95% CI: 1.893~9.653, $P < 0.001$) 及治疗前超声结果 (OR: 260.86, 95% CI: 8.123~8 376.764, $P = 0.002$) 与治疗反应密切相关。

3. 显影淋巴结大小对治疗反应的预测价值。显影淋巴结大小的 ROC 曲线如图 1。曲线下面积为 0.914 (95% CI: 0.861~0.966); 当显影淋巴结长径以 5.5 mm 为界值预测非 ER 时, 约登指数最大为 0.707, 对应的灵敏度、特异性、准确性、PPV 和 NPV 分别为 100% (26/26)、70.73% (58/82)、77.78% (84/108)、52.00% (26/50) 和 100% (58/58)。

讨 论

甲状腺全切术后, 血清 Tg 测定是随访过程中监测患者是否存在肿瘤残留或复发的重要手段。近年来 psTg 对 ^{131}I 治疗后疾病的缓解、复发、持续或远处转移的预测作用受到越来越多的关注^[11-12]。Lee 等^[13] 以 2 $\mu\text{g/L}$ 为 psTg 界值预测 DTC 患者无病生存状态, 其 NPV 达 94.9%。Moon 等^[14] 指出 psTg 可作为 DTC 全切术后的独立预后指标, 以 1.79 $\mu\text{g/L}$ 为界值, psTg 的 NPV 达到 99.5%。然而, 临床工作中 psTg $< 2 \mu\text{g/L}$ 的 DTC 患者也不乏复发转移者, Lee 等^[15] 发现中低危甲状腺癌 (中央组淋巴结清扫, 部分侧颈清扫) 患者 ^{131}I 治疗后 SPECT/CT 显像摄碘淋巴结的发生率为 12% (35/292), psTg 均值为 0.8 $\mu\text{g/L}$ 。本研究 ^{131}I 治疗后 SPECT/CT 显像摄碘淋巴结的发生率为 12.78% (108/845), 与上述研究基本一致, 而 psTg 水平略高 [ER 组 1.55 (0.74, 1.85) $\mu\text{g/L}$, 非

表 1 首次¹³¹I 治疗后不同治疗反应的 2 组 DTC 患者临床资料的比较

| 组别 | 例数 | 男(例)/ 女(例) | 年龄 (岁; $\bar{x}\pm s$) | 原发肿瘤大小 [cm; $M(P_{25},P_{75})$] | 腺外浸润(例) | | T 分期(例) | | | | N 分期(例) | | |
|--------|----|--------------------|----------------------------|-------------------------------------|---------|--------------------|---------|----|---------------------|----|---------|-----|---------------------|
| | | | | | 有 | 无 | T1 | T2 | T3 | T4 | N0 | N1a | N1b |
| ER 组 | 82 | 22/60 | 44.1±9.3 | 1.50(0.90,2.50) | 64 | 18 | 28 | 8 | 30 | 16 | 8 | 38 | 36 |
| 非 ER 组 | 26 | 6/20 | 50.8±12.3 | 1.20(0.70,1.63) | 14 | 12 | 20 | 4 | 0 | 2 | 2 | 2 | 22 |
| 检验值 | | 0.145 ^a | -2.540 ^b | 848.0 | | 5.764 ^a | | | 19.857 ^a | | | | 14.145 ^a |
| P 值 | | 0.704 | 0.016 | 0.116 | | 0.016 | | | <0.001 | | | | 0.001 |

| 组别 | 例数 | 淋巴结转移率 [%; $M(P_{25},P_{75})$] | 复发风险分层(例) | | | psTg [$\mu\text{g/L};M(P_{25},P_{75})$] | 首次 ¹³¹ I 剂量 [MBq; $M(P_{25},P_{75})$] |
|--------|----|------------------------------------|-----------|---------------------|----|--|--|
| | | | 低危 | 中危 | 高危 | | |
| ER 组 | 82 | 40.00(17.64,55.32) | 12 | 32 | 38 | 1.55(0.74,1.85) | 3 700(3 700,4 400) |
| 非 ER 组 | 26 | 30.77(24.70,40.08) | 2 | 20 | 4 | 1.78(1.19,1.97) | 3 700(3 700,3 700) |
| 检验值 | | 890.0 | | 11.487 ^a | | 776.0 | 780.0 |
| P 值 | | 0.204 | | 0.003 | | 0.037 | 0.018 |

| 组别 | 例数 | 治疗前超声结果(例) | | 显影淋巴结大小 [mm; $M(P_{25},P_{75})$] | 显影淋巴结位置(例) | | 每例显影淋巴结个数 [个; $M(P_{25},P_{75})$] |
|--------|----|------------|---------------------|--------------------------------------|------------|--------------------|---------------------------------------|
| | | 阴性 | 阳性 | | Ⅵ、Ⅶ区 | 侧颈区 | |
| ER 组 | 82 | 70 | 12 | 5.0(4.0,6.3) | 30 | 52 | 1(1,1.25) |
| 非 ER 组 | 26 | 4 | 22 | 10.0(7.4,11.0) | 10 | 16 | 1(1,1.25) |
| 检验值 | | | 44.819 ^a | 184.0 | | 0.030 ^a | 1 051.0 |
| P 值 | | | <0.001 | <0.001 | | 0.863 | 0.908 |

注:^a为 χ^2 值,^b为 t 值,余检验值为 U 值;治疗前超声阳性表示超声提示有转移性淋巴结,阴性表示超声提示未见异常淋巴结或肿大淋巴结,考虑反应性增生;显影淋巴结大小为 CT 测得的淋巴结长径值;DTC 为分化型甲状腺癌,ER 为疗效满意,非 ER 包括疗效不确切(IDR)和影像学反应欠佳(SIR),psTg 为¹³¹I 治疗前刺激性甲状腺球蛋白

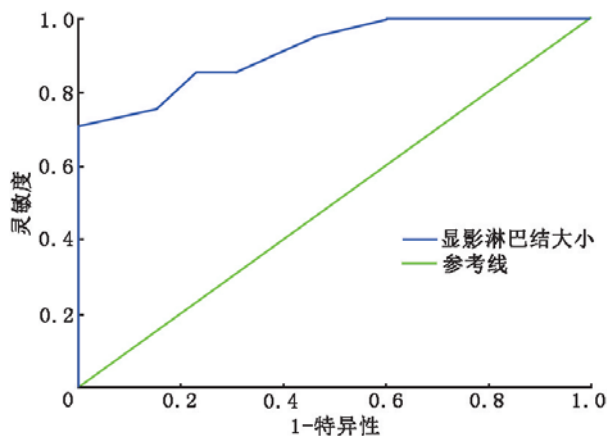


图 1 分化型甲状腺癌(DTC)患者($n=108$)显影淋巴结大小预测非疗效满意(ER)的受试者工作特征(ROC)曲线

ER 组 1.78 (1.19, 1.97) $\mu\text{g/L}$], 可能与样本量及 TSH 刺激水平不同有关。

有学者指出,对于 psTg 阴性而¹³¹I-WBS 阳性的低危 DTC 患者,仅随访观察即可,无需再次行¹³¹I 治疗^[7]。另一项研究表明,对于¹³¹I-WBS 示仅有甲状腺床摄取的患者,psTg 阴性可作为预后良好的早期指标,而¹³¹I-WBS 显示复发转移灶者,治疗前评估及随访不能仅依赖 Tg 或 sTg^[16]。Shen 等^[4]分析了 3 367 例 DTC 术后患者,其中有 71 例(2.1%) psTg 阴性合并¹³¹I-WBS 阳性患者,71 例中 59 例(83.1%)为淋巴结转移者,但该研究未针对这部分患者的临床转归进一步分析讨论。

对于局部复发转移者测得 Tg 阴性的原因可能包括以下几点:(1)病灶已合成 Tg,但未释放至血液循环中^[17],本研究中有 1 例患者 psTg 为 1.68 $\mu\text{g/L}$,但淋巴结穿刺液的 Tg 为 20.56 $\mu\text{g/L}$,明显高于血清 Tg,与文献^[17]相符;(2)转移淋巴结产生的 Tg 量太少,单克隆抗体法难以检出^[17];(3)Tg 自身构象改变,进入血液后很快被清除^[18];(4)高浓度 Tg 的钩状效应^[19];(5) TgAb 对 Tg 测量的干扰^[20];(6)血清 TSH 水平对 Tg 测定的影响^[19];(7)由于 DTC 分化差,Tg 合成和释放减少^[19]。

Schmidt 等^[21]的研究指出¹³¹I 治疗后 SPECT/CT 对摄碘淋巴结 5 个月后是否持续存在有很高的 NPV,20 例有摄碘淋巴结的患者中,17 例(85%)患者 5 个月后 SPECT/CT 显像时摄碘淋巴结消失。本研究选取 psTg 阴性($< 2 \mu\text{g/L}$)伴¹³¹I 治疗后 SPECT/CT 显像示淋巴结摄碘的患者为研究对象,在首次¹³¹I 治疗后随访 6~24 个月,结果发现 75.93%(82/108)的患者摄碘淋巴结消失,即治疗反应达到 ER,但仍有 24.07%(26/108)的患者尚未达到 ER(非 ER)。进一步对非 ER 患者预后不佳的危险因素进行了分析:单因素分析显示影响治疗反应的因素主要包括年龄、腺外浸润、T 分期、N 分期、复发风险分层、治疗前超声结果、首次¹³¹I 剂量、显影淋巴结大小、psTg 水平;多因素分析表明年龄、治疗

前超声、显影淋巴结大小可作为影响治疗反应的独立危险因素,年龄较大、治疗前超声提示淋巴结转移,显影淋巴结较大者提示治疗反应欠佳。

《¹³¹I 治疗分化型甲状腺癌指南(2014 版)》中年龄作为一项重要权重因子已在复发风险分层中得以体现^[22]。本研究发现年龄同样为影响治疗反应的危险因素之一,年龄较小者更易达到 ER,因此可将年龄作为¹³¹I 治疗前评估及预测治疗反应的一项重要指标。¹³¹I 治疗前超声一直在疗效评价中扮演重要角色,本研究显示治疗前超声结果对治疗反应有重要影响。治疗前超声未见转移淋巴结的患者中,94.59%(70/74)患者治疗后诊断性¹³¹I SPECT/CT 显像示显影淋巴结消失,sTg<1 μg/L,提示这部分患者往往¹³¹I 治疗效果好;超声阴性的患者尽管首次治疗后扫描发现淋巴结显影,但暂不需要手术切除,仅随访观察即可。¹³¹I 显像结果与超声不一致的原因可能包括以下几方面:(1)术后短期(1~2 个月)内颈部组织结构紊乱,术后水肿未消除,增加了超声检出异常淋巴结的难度;(2)显影淋巴结较小(<5 mm),受超声仪器分辨率的限制,不能明确小淋巴结内皮髓质改变,难以定性;(3)某些位置较深或较隐蔽的部位(如上纵隔)超声难以探及;(4)超声检查手段主观性较强,诊断医师水平有一定差异^[23]。对于超声提示阳性的患者,本研究在首次¹³¹I 治疗剂量制定上兼顾清除手术不能切除的 DTC 转移灶(简称清灶)治疗,随访发现 64.71%(22/34)患者为非 ER,这其中有部分患者复查超声仍提示转移淋巴结,较前变化不明显,呈疾病稳定状态,诊断性¹³¹I-SPECT/CT 显像未见阳性病灶,可随访观察;另有部分患者则随访超声持续阳性,诊断性¹³¹I-SPECT/CT 显像也为阳性,建议患者首选手术,其次可选¹³¹I 治疗。

有研究回顾性分析了首次¹³¹I-SPECT/CT 发现显影淋巴结的 DTC 患者的临床转归,结果示 88%(74/84)的淋巴结在随访中消失,10 个淋巴结持续存在,病理证实均为转移,多因素分析表明淋巴结大小是淋巴结是否持续存在的可靠预测指标^[24]。本研究亦表明显影淋巴结大小为影响¹³¹I 治疗后临床转归的独立危险因素,进一步行 ROC 曲线分析显示,显影淋巴结大小预测非 ER 的最佳界值为 5.5 mm,其灵敏度、NPV 均达到 100%,但特异性、PPV 及准确性较低,笔者认为可能与样本量不足和非 ER 组占比较低有关,针对显影淋巴结大小界值尚需要大样本前瞻性研究予以确定。在 50 例显影淋巴结长径>5.5 mm 的

患者中,多数超声结果为阳性,随访发现 52.0%(26/50)患者病灶持续存在,表明显影淋巴结较大,尤其合并超声阳性的患者,尽管 Tg 水平已经很低,仍易发生病灶持续或复发的可能,应对其密切监测,及时对病情进展患者进一步干预。在显影淋巴结长径<5.5 mm 的患者中,100%(58/58)患者在初始¹³¹I 治疗后 6~24 个月达到 ER,且无患者出现病情持续或复发,因此,显影淋巴结长径<5.5 mm 的 DTC 患者¹³¹I 治疗后可适当延长随访问隔时间,避免过度检查。本研究的不足之处在于 108 例患者中仅 8 例行淋巴结穿刺活组织检查,均证实为转移性淋巴结。然而本研究通过 16 排 CT 精准定位,从形态学上基本可以有效排除残余甲状腺组织、甲状腺外器官的生理性摄取与排泄及体表污染等假阳性可能,且后续的治疗评估中诊断性¹³¹I-SPECT/CT 显像也可以再次排除假阳性的情况。此外,关于¹³¹I 假阳性分析的研究均未提及颈部淋巴结假阳性摄取的情况^[25-26]。

综上所述,对于首次¹³¹I 治疗后淋巴结显影伴 psTg 阴性的 DTC 患者,有部分患者治疗反应未达 ER;年龄、治疗前超声、显影淋巴结大小可作为预测其治疗反应的灵敏指标,年龄较大、治疗前超声阳性、显影淋巴结长径>5.5 mm 者不易达到 ER。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Treglia G, Muoio B, Giovanella L, et al. The role of positron emission tomography and positron emission tomography/computed tomography in thyroid tumours: an overview[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2013, 270(6): 1783-1787. DOI:10.1007/s00405-012-2205-2.
- [2] Riemann B, Uhrhan K, Dietlein M, et al. Diagnostic value and therapeutic impact of ¹⁸F-FDG PET/CT in differentiated thyroid cancer. Results of a German multicentre study[J]. *Nuklearmedizin*, 2013, 52(1): 1-6. DOI:10.3413/nukmed-0489-12-03.
- [3] Kim EY, Kim WG, Kim WB, et al. Clinical outcomes of persistent radioiodine uptake in the neck shown by diagnostic whole body scan in patients with differentiated thyroid carcinoma after initial surgery and remnant ablation[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2010, 73(2): 257-263. DOI:10.1111/j.1365-2265.2010.03788.x.
- [4] Shen CT, Wei WJ, Qiu ZL, et al. Value of post-therapeutic ¹³¹I scintigraphy in stimulated serum thyroglobulin-negative patients with metastatic differentiated thyroid carcinoma [J]. *Endocrine*, 2016, 51(2): 283-290. DOI:10.1007/s12020-015-0660-4.
- [5] 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.
- [6] Peltari H, Välimäki MJ, Löytyniemi E, et al. Post-ablative serum thyroglobulin is an independent predictor of recurrence in low-risk

- differentiated thyroid carcinoma: a 16-year follow-up study[J]. *Eur J Endocrinol*, 2010, 163(5): 757-763. DOI:10.1530/EJE-10-0553.
- [7] Lim DJ, O JH, Kim MH, et al. Clinical significance of observation without repeated radioiodine therapy in differentiated thyroid carcinoma patients with positive surveillance whole-body scans and negative thyroglobulin[J]. *Korean J Intern Med*, 2010, 25(4): 408-414. DOI:10.3904/kjim.2010.25.4.408.
- [8] 中国抗癌协会甲状腺癌专业委员会(CATO). 甲状腺癌血清标志物临床应用专家共识(2017版)[J]. *中国肿瘤临床*, 2018, 45(1): 7-13. DOI:10.3969/j.issn.1000-8179.2018.01.265. Professional Committee on Thyroid Cancer of Chinese Anticancer Association. Expert consensus on clinical application of serum markers in thyroid cancer (2017)[J]. *Chin J Clin Oncol*, 2018, 45(1): 7-13. DOI:10.3969/j.issn.1000-8179.2018.01.265.
- [9] 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.
- [10] Leenhardt L, Erdogan MF, Hegedus L, et al. 2013 European Thyroid Association guidelines for cervical ultrasound scan and ultrasound-guided techniques in the postoperative management of patients with thyroid cancer[J]. *Eur Thyroid J*, 2013, 2(3): 147-159. DOI:10.1159/000354537.
- [11] Ciappuccini R, Hardouin J, Heutte N, et al. Stimulated thyroglobulin level at ablation in differentiated thyroid cancer: the impact of treatment preparation modalities and tumor burden[J]. *Eur J Endocrinol*, 2014, 171(2): 247-252. DOI:10.1530/EJE-14-0192.
- [12] 李田军, 林岩松, 梁军, 等. ^{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[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.
- [13] Lee JI, Chung YJ, Cho BY, et al. Postoperative-stimulated serum thyroglobulin measured at the time of ^{131}I ablation is useful for the prediction of disease status in patients with differentiated thyroid carcinoma[J]. *Surgery*, 2013, 153(6): 828-835. DOI:10.1016/j.surg.2012.12.008.
- [14] Moon JH, Choi JY, Jeong WJ, et al. Recombinant human thyrotropin-stimulated thyroglobulin level at the time of radioactive iodine ablation is an independent prognostic marker of differentiated thyroid carcinoma in the setting of prophylactic central neck dissection[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2016, 85(3): 459-465. DOI:10.1111/cen.13029.
- [15] Lee CH, Jung JH, Son SH, et al. Risk factors for radioactive iodine-avid metastatic lymph nodes on post I-131 ablation SPECT/CT in low- or intermediate-risk groups of papillary thyroid cancer[J]. *PLoS One*, 2018, 13(8): e0202644. DOI:10.1371/journal.pone.0202644.
- [16] Vaisman F. Low but detectable suppressed thyroglobulin levels in the follow-up of differentiated thyroid cancer[J]. *Thyroid Cancer*, 2016; 127-133. DOI:10.1007/978-3-319-22401-5_14.
- [17] Han JM, Kim WB, Yim JH, et al. Long-term clinical outcome of differentiated thyroid cancer patients with undetectable stimulated thyroglobulin level one year after initial treatment[J]. *Thyroid*, 2012, 22(8): 784-790. DOI:10.1089/thy.2011.0322.
- [18] Ma C, Kuang A, Xie J, et al. Possible explanations for patients with discordant findings of serum thyroglobulin and ^{131}I whole-body scanning[J]. *J Nucl Med*, 2005, 46(9): 1473-1480.
- [19] 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.
- [20] Rahmoun MN, Bendahmane I. Anti-thyroglobulin antibodies in differentiated thyroid carcinoma patients: Study of the clinical and biological parameters[J]. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2014, 75(1): 15-18. DOI:10.1016/j.ando.2014.01.001.
- [21] Schmidt D, Linke R, Uder M, et al. Five months' follow-up of patients with and without iodine-positive lymph node metastases of thyroid carcinoma as disclosed by ^{131}I -SPECT/CT at the first radio-ablation[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2010, 37(4): 699-705. DOI:10.1007/s00259-009-1299-2.
- [22] 中华医学会核医学分会. ^{131}I 治疗分化型甲状腺癌指南(2014版)[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2014, 34(4): 264-278. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2014.04.002. Chinese Society of Nuclear Medicine. Clinical guidelines for ^{131}I therapy of differentiated thyroid cancer[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2014, 34(4): 264-278. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2014.04.002.
- [23] 徐景竹, 王兴华, 吴琼, 等. 颈部超声、甲状腺球蛋白诊断复发分化型甲状腺癌[J]. *中国癌症杂志*, 2016, 26(1): 97-101. DOI:10.3969/j.issn.1007-3969.2016.01.015. Xu JZ, Wang XH, Wu Q, et al. Cervical ultrasound and thyroglobulin in diagnosis of recurrence of differentiated thyroid carcinoma[J]. *China Oncology*, 2016, 26(1): 97-101. DOI:10.3969/j.issn.1007-3969.2016.01.015.
- [24] Ilhan H, Mustafa M, Bartenstein P, et al. Rate of elimination of radioiodine-avid lymph node metastases of differentiated thyroid carcinoma by postsurgical radioiodine ablation. A bicentric study[J]. *Nuklearmedizin*, 2016, 55(6): 221-227. DOI:10.3413/Nukmed-0794-16-01.
- [25] 南楠, 朱小华. 分化型甲状腺癌 ^{131}I 显像假阳性的原因分析[J]. *国际放射医学核医学杂志*, 2018, 42(1): 62-68. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2018.01.012. Nan N, Zhu XH. Analysis of the false positive findings on ^{131}I whole-body scan in differentiated thyroid cancer[J]. *Int J Radiat Med Nucl Med*, 2018, 42(1): 62-68. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2018.01.012.
- [26] Chudgar AV, Shah JC. Pictorial review of false-positive results on radioiodine scintigrams of patients with differentiated thyroid cancer[J]. *Radiographics*, 2017, 37(1): 298-315. DOI:10.1148/rg.2017160074.

(收稿日期:2019-06-27)