

TgAb 在术后评估中对刺激性 Tg<1 μg/L 分化型甲状腺癌患者疾病状态的预测价值

周斯 李汝平 王丽君 陈恺 丁献敏 王森 张战胜 贾建敏 杨辉

郑州大学附属肿瘤医院、河南省肿瘤医院核医学科 450003

通信作者:杨辉, Email: zlyyyanghui0495@zzu.edu.com

【摘要】 目的 分析分化型甲状腺癌(DTC)术后刺激性甲状腺球蛋白(sTg)<1 μg/L时,甲状腺球蛋白抗体(TgAb)与摄碘转移灶的关系。**方法** 回顾性分析 2013 年 3 月至 2017 年 5 月于河南省肿瘤医院治疗的 314 例[男 68 例、女 246 例,年龄(44.5±12.5)岁]DTC 术后 sTg<1 μg/L 的患者,患者于口服¹³¹I 后 5 d 行¹³¹I 全身平面显像(¹³¹I-WBS)及 SPECT/CT 显像。比较 TgAb 阴性组(TgAb<4 kU/L)与阳性组存在摄碘转移灶的情况。以 logistic 回归分析明确 TgAb 阳性各亚组(Q1 亚组:4 kU/L≤TgAb≤9.27 kU/L;Q2 亚组:9.27 kU/L<TgAb≤26.75 kU/L;Q3 亚组:26.75 kU/L<TgAb≤101.43 kU/L;Q4 亚组:TgAb>101.43 kU/L)出现摄碘转移灶的比值比(OR)。采用 χ^2 检验分析数据。**结果** 显像示 16.9%(53/314)的 DTC 患者存在摄碘转移灶,92.5%(49/53)的患者转移部位为颈部与纵隔淋巴结。当 TgAb>26.75 kU/L 时,摄碘转移灶出现的概率较 TgAb 阴性组高[26.0%(19/73)与 13.7%(23/168); $\chi^2=5.382, P=0.02$]。以 TgAb 阴性组为参考,26.75 kU/L<TgAb≤101.43 kU/L 时或存在中~高度复发风险时,TgAb 阳性患者存在摄碘转移灶的 OR 值明显增高[OR(95% CI):3.687(1.397~9.733), $P=0.008$;OR(95% CI):2.489(1.169~5.301), $P=0.018$]。**结论** TgAb 阳性的 DTC 患者术后如果伴有较高的 TgAb 浓度或存在中~高度复发风险时,即使 sTg<1 μg/L,也应警惕存在转移的可能。

【关键词】 甲状腺肿瘤;外科手术;放射疗法;碘放射性同位素;甲状腺球蛋白;抗体;预测

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200514-00193

Predictive value of TgAb for disease status in differentiated thyroid cancer patients with stimulated Tg<1 μg/L during postoperative assessment

Zhou Si, Li Ruping, Wang Lijun, Chen Kai, Ding Xianmin, Wang Sen, Zhang Zhansheng, Jia Jianmin, Yang Hui

Department of Nuclear Medicine, the Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University, Henan Cancer Hospital, Zhengzhou 450003, China

Corresponding author: Yang Hui, Email: zlyyyanghui0495@zzu.edu.com

【Abstract】 Objective To analyze the association between thyroglobulin antibody (TgAb) and differentiated thyroid cancer (DTC) metastases detected by post-radioactive iodine (RAI) therapy scan, when stimulated thyroglobulin (sTg) <1 μg/L. **Methods** A total of 314 (68 males, 246 females, age (44.5±12.5) years) post-thyroidectomy DTC patients whose sTg <1 μg/L between March 2013 and May 2017 in Henan Cancer Hospital were enrolled retrospectively. Patients underwent ¹³¹I whole-body planar imaging (¹³¹I-WBS) and SPECT/CT imaging 5 d after ¹³¹I administration. Iodine avid metastases were compared between TgAb-positive group and TgAb-negative (TgAb<4 kU/L) group. Logistic regression analysis was conducted to assess odds ratio (OR) for iodine avid metastases in each subgroup (Q1: 4 kU/L≤TgAb≤9.27 kU/L; Q2: 9.27 kU/L<TgAb≤26.75 kU/L; Q3: 26.75 kU/L<TgAb≤101.43 kU/L; Q4: TgAb>101.43 kU/L) of TgAb-positive patients, with the TgAb-negative patients as the reference. χ^2 test was used to analyze the data. **Results** Iodine avid metastases were found in 16.9% (53/314) of DTC patients and were more frequently in TgAb-positive group with TgAb>26.75 kU/L than TgAb-negative group (26.0% (19/73) vs 13.7% (23/168); $\chi^2=5.382, P=0.02$). Most metastases (92.5%, 49/53) occurred in cervical and mediastinal lymph nodes. The OR for iodine avid metastases was obviously high in TgAb-positive patients with 26.75 kU/L<TgAb≤101.43 kU/L (OR(95% CI): 3.687(1.397-9.733), $P=0.008$) and with intermediate-high risk of recurrence (OR(95% CI): 2.489(1.169-5.301), $P=0.018$), with the TgAb-negative group as the reference. **Conclusion** The possibility of functional metastasis should be fully considered during ¹³¹I therapy in TgAb-positive DTC patients after surgery who have higher TgAb level and risk stratification, even if sTg<1 μg/L.

【Key words】 Thyroid neoplasms; Surgical procedures, operative; Radiotherapy; Iodine radioisotopes; Thyroglobulin; Antibodies; Forecasting

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200514-00193

对转移性分化型甲状腺癌(differentiated thyroid cancer, DTC)患者提高首次放射性碘(radioactive iodine, RAI)治疗的剂量,可能使散在的隐匿性摄碘转移灶最大程度地吸收碘,清除残留甲状腺(简称清甲)的同时进一步清除转移灶(简称清灶),从而使患者获益^[1]。高达 25%的 DTC 患者呈甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody, TgAb)阳性^[2],但 TgAb 阳性而甲状腺球蛋白(thyroglobulin, Tg)阴性的 DTC 患者是否存在疾病的持续或转移,目前尚无定论^[3-4]。因此,本研究试图探讨 DTC 患者刺激性 Tg(stimulated Tg, sTg) $<1 \mu\text{g/L}$ 时,TgAb 水平与摄碘转移灶存在的关系,以及可能影响到二者之间关系的其他因素。

资料与方法

1.研究对象。回顾性分析 2013 年 3 月至 2017 年 5 月于河南省肿瘤医院核医学科治疗的 DTC 患者的临床资料。纳入标准:(1)甲状腺全切术后,病理证实为 DTC;(2)RAI 治疗前低碘饮食并停用甲状腺激素 1 个月,促甲状腺激素(thyroid-stimulating hormone, TSH) $>30 \text{ mU/L}$,sTg $<1 \mu\text{g/L}$;(3)患者无远处转移相关证据。排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤;(2)曾在其他医疗机构行 RAI 治疗。本研究经本院伦理委员会审批(批号:2020004),患者签署知情同意书。

根据 TgAb 水平,将研究对象分为 TgAb(+)组和 TgAb(-)组(TgAb $<4 \text{ kU/L}$)。TgAb(+)组分为 4 个亚组:Q1 亚组为 $4 \text{ kU/L} \leq \text{TgAb} \leq 9.27 \text{ kU/L}$;Q2 亚组为 $9.27 \text{ kU/L} < \text{TgAb} \leq 26.75 \text{ kU/L}$;Q3 亚组为 $26.75 \text{ kU/L} < \text{TgAb} \leq 101.43 \text{ kU/L}$;Q4 亚组为 TgAb $>101.43 \text{ kU/L}$ 。另外,根据 2015 年美国甲状腺学会(American Thyroid Association, ATA)指南标准^[5],将 TgAb(+)组和 TgAb(-)组再分为低风险亚组和中~高风险亚组。

2.指标测定。RAI 治疗前 1 d 采用化学发光法(美国 Beckman Coulter 公司 UniCel Dxi 800 Access 免疫分析系统)检测 sTg、TgAb、TSH、甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody, TPOAb)水平。TgAb 的正常范围为 $<4 \text{ kU/L}$,TPOAb 的正常范围为 $0 \sim 9 \text{ kU/L}$ 。

3.摄碘转移灶的判定。患者于口服¹³¹I(购自成都欣科医药有限公司)5 d 后行¹³¹I 全身平面显像(¹³¹I

whole-body planar imaging, ¹³¹I-WBS)及 SPECT/CT(美国 GE Discovery NM670 型)显像(简称碘显像),结果由 2~3 位核医学科医师联合评判,并辅以超声、病理检查手段评估转移灶的存在。

4.统计学处理。采用 IBM SPSS 22.0 软件分析,符合正态分布的定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,不符合正态分布的定量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验;定性资料的组间比较用 χ^2 检验或 Mann-Whitney U 检验进行;以多变量 logistic 回归分析计算 TgAb(+)不同亚组存在摄碘转移灶的比值比(odds ratio, OR)值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1.临床病理特征。本研究共纳入 DTC 患者 314 例,其中 78.3%(246/314)为女性,年龄(44.5 ± 12.5)岁。患者肿瘤最大径为 $1.5(1.0, 2.5) \text{ cm}$,98.7%(310/314)为乳头状癌;314 例中合并甲状腺炎者 57 例(18.2%),伴多灶者 149 例(47.5%)、甲状腺被膜浸润者 203 例(64.6%);T1+T2 期者 114 例(36.3%),N0 期 52 例(16.6%);中~高风险者 259 例(82.5%)和低风险者 55 例(17.5%);病理显示淋巴结转移(lymph node metastasis, LNM)的个数: ≤ 5 个者 183 例(58.3%), >5 个 LNM 者 131 例(41.7%)。

2.甲状腺功能及碘显像结果。314 例中 TgAb(+)组共 146 例(46.5%),TgAb(-)组 168 例(53.5%);2 组 TSH 水平及¹³¹I 剂量分布差异无统计学意义(U 值: -0.318 、 -0.324 ,均 $P > 0.05$;表 1)。314 例中 TSH 水平为 $30 \sim 59 \text{ mU/L}$ 者 20 例(6.4%), $60 \sim 89 \text{ mU/L}$ 者 50 例(15.9%), $90 \sim 100 \text{ mU/L}$ 者 13 例(4.1%), $>100 \text{ mU/L}$ 者 231 例(73.6%);sTg 水平为 $0.05, 0.44 \mu\text{g/L}$,TgAb 为 $3.20(0.30, 20.43) \text{ kU/L}$,TPOAb 为 $2.55(0.90, 19.35) \text{ kU/L}$,TPOAb 阳性共 98 例(31.2%);¹³¹I 治疗剂量为 5.5 GBq 者 21 例(6.7%), 3.7 GBq 者 292 例(93.0%), 1.8 GBq 者 1 例(0.3%);TgAb(+)组和 TgAb(-)组各指标差异见表 1。

314 例患者中,53 例(16.9%)碘显像发现摄碘转移灶:部位主要为颈部和纵隔淋巴结(49/53, 92.5%;图 1)。TgAb(+)组和 TgAb(-)组存在摄碘转移的概率和转移部位差异无统计学意义(表 1)。

3. TgAb(+)亚组分析。与 TgAb(-)组比较,当

表 1 2 组分化型甲状腺癌术后患者血液学指标及碘显像结果比较

组别	例数	不同 TSH(mU/L) 范围的例数(%)				TPOAb [kU/L; $M(P_{25}, P_{75})$]	TPOAb 阳性例数(%)
		30~59	60~89	90~100	>100		
TgAb(+)	146	14(9.6)	18(12.3)	7(4.8)	107(73.3)	8.25(1.95,40.28)	71(48.6)
TgAb(-)	168	6(3.6)	32(19.0)	6(3.6)	124(73.8)	1.45(0.60,4.28)	27(16.1)
检验值			-0.318 ^a			-7.086 ^a	38.57 ^b
P 值			0.751			<0.001	<0.001

组别	例数	sTg [$\mu\text{g/L}; M(P_{25}, P_{75})$]	不同 ¹³¹ I 剂量(GBq)的例数(%)			碘显像不同转移的例数(%)		
			5.5	3.7	1.8	颈部转移	纵隔转移	远处转移
TgAb(+)	146	0.07(0.02, 0.17)	11(7.5)	134(91.8)	1(0.7)	19(13.0)	9(6.2)	2(1.4)
TgAb(-)	168	0.33(0.14, 0.68)	10(6.0)	158(94.0)	0	12(7.1)	9(5.4)	2(1.2)
检验值		-8.961 ^a		-0.324 ^a			2.618 ^b	
P 值		<0.001		0.746			0.106	

注:sTg 为刺激性甲状腺球蛋白,TgAb 为甲状腺球蛋白抗体,TPOAb 为甲状腺过氧化物酶抗体,TSH 为促甲状腺激素;TgAb<4 kU/L 为 TgAb(-)组;^aU 值,^b χ^2 值

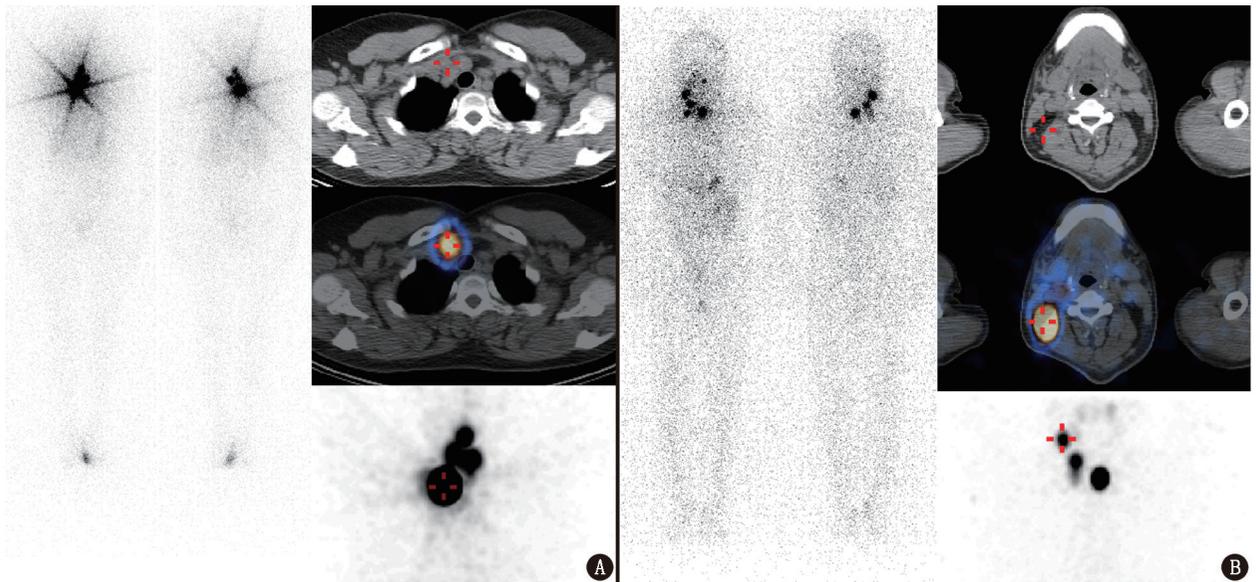


图 1 分化型甲状腺癌患者术后¹³¹I 全身显像及 SPECT/CT 显像图。A.患者女,58 岁,刺激性甲状腺球蛋白(sTg)0.17 $\mu\text{g/L}$,甲状腺球蛋白抗体(TgAb)20.2 kU/L,考虑为上纵隔淋巴结转移;B.患者男,46 岁,sTg 0.32 $\mu\text{g/L}$,TgAb 0.1 kU/L,考虑为右颈淋巴结转移

TgAb>26.75 kU/L 时,摄碘转移灶的发生率明显上升 [13.7% (23/168) 与 26.0% (19/73); $\chi^2 = 5.382, P = 0.02$], 其中 Q3 亚组存在摄碘转移灶的比例更高 [29.7% (11/37) 与 13.7% (23/168); $\chi^2 = 5.638, P = 0.018$]。Logistic 回归分析示,Q3 亚组转移率的 OR 升高(表 2)。中~高复发风险增加了 TgAb(+)组发现转移灶的概率($OR = 2.489, 95\% CI: 1.169 \sim 5.301; P = 0.018$)。TgAb(-)组中,低复发风险亚组与中~高复发风险亚组出现摄碘转移的概率差异无统计学意义[23.1% (6/26) 与 12.0% (17/142); $\chi^2 = 2.294, P = 0.130$]。

讨 论

在低复发风险 DTC TgAb(+) 患者的摄碘转移

灶发生概率方面,本研究与 Nabhan 等^[4]的研究结果一致,即 TgAb(+)组与 TgAb(-)组存在摄碘转移灶的概率差异无统计学意义。Tian 等^[6]通过长期随访发现,术后 TgAb(-)且 sTg<1 $\mu\text{g/L}$ 的 DTC 即使伴有高复发风险仍预后良好。然而,本研究表明 TgAb(+)患者的中~高复发风险 DTC 术后患者转移率明显高于 TgAb(-)患者。

肿瘤相关抗体可显著加速癌细胞向下游淋巴结的趋化^[7]。因此,TgAb 的存在可促进 LNM 的发生。本研究结果示,当 TgAb 水平高达 26.75 kU/L 以上时,出现摄碘转移的概率明显增加。也许升高的 TgAb 正是机体免疫系统对 DTC 转移灶产生的肿瘤抗原 Tg 的免疫反应。但是,当 TgAb 浓度达到 Q4 亚组水平(>101.43 kU/L)时,摄碘转移的发生率反

表 2 不同亚组分化型甲状腺癌术后患者存在摄碘转移灶的 logistic 回归分析结果

组别	例数(%)	摄碘转移患者例数(%)	OR(95% CI)	P 值
TgAb (-) (参照)	168(100)	23(13.7)	-	-
TgAb (+)	146(100)	30(20.5)	1.927(0.940~3.950)	0.073
Q1 亚组	36(24.7)	6(16.7)	1.376(0.496~3.818)	0.540
Q2 亚组	37(25.3)	5(13.5)	1.212(0.380~3.859)	0.745
Q3 亚组	37(25.3)	11(29.7)	3.687(1.397~9.733)	0.008
Q4 亚组	36(24.7)	8(22.2)	2.315(0.810~6.616)	0.117
TPOAb (-)	75(51.4)	16(21.3)	1.930(0.870~4.284)	0.106
TPOAb (+)	71(48.6)	14(19.7)	1.906(0.796~4.560)	0.147
低复发风险	29(19.9)	3(10.3)	0.583(0.136~2.496)	0.467
中~高复发风险	117(80.1)	27(23.1)	2.489(1.169~5.301)	0.018
LNM ≤ 5 个	69(47.3)	13(18.8)	1.868(0.807~4.324)	0.145
LNM > 5 个	77(52.7)	17(22.1)	1.816(0.771~4.280)	0.172

注:校正混杂因素后,确定甲状腺球蛋白抗体(TgAb;+)组各亚组存在摄碘转移灶的比值比(OR)。LNM 为淋巴结转移;Q1 亚组为 4 kU/L ≤ TgAb ≤ 9.27 kU/L, Q2 亚组为 9.27 kU/L < TgAb ≤ 26.75 kU/L, Q3 亚组为 26.75 kU/L < TgAb ≤ 101.43 kU/L, Q4 亚组为 TgAb > 101.43 kU/L; 甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb) > 9 kU/L 为 TPOAb (+); - 为无数据

而较 Q3 亚组有所下降。这可能是由于 Q4 亚组较高浓度的 TPOAb 产生的肿瘤抑制作用抵消了 TgAb 的肿瘤促进作用^[8]。但相关机制尚需进一步的研究阐明。

在研究术后 TgAb 浓度与 DTC 转移发生的关系时,很少有研究考虑到 Tg 水平,本研究只纳入了 sTg < 1 μg/L 的患者,但这也可能会造成一定的选择偏倚。此外,本研究仅为横断面研究,未对患者进行长期随访。因此,还需开展前瞻性随访研究,对终点指标及临床结局加以评判。

总之,本研究证实了 TgAb 阳性与初始 RAI 治疗前 sTg < 1 μg/L 的 DTC 患者存在摄碘 LNM 的潜在相关性。对于伴有较高 TgAb 浓度或中~高复发风险的 DTC 患者,即使 sTg < 1 μg/L,也应该警惕 LNM 存在的可能。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 中华医学会核医学分会. ¹³¹I 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 ¹³¹I 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.
- [2] 刘娇, 刘保平, 杜彪, 等. 颈部超声和 ¹⁸F-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 ultrasonogra-

phy and ¹⁸F-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.

- [3] 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.
- [4] Nabhan F, Porter K, Senter L, et al. Anti-thyroglobulin antibodies do not significantly increase the risk of finding iodine avid metastases on post-radioactive iodine ablation scan in low-risk thyroid cancer patients[J]. J Endocrinol Invest, 2017, 40(9): 1015-1021. DOI: 10.1007/s40618-017-0685-z.
- [5] 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.
- [6] Tian T, Kou Y, Huang R, et al. Prognosis of high-risk papillary thyroid cancer patients with pre-ablation stimulated Tg < 1 ng/ml[J]. Endocr Pract, 2019, 25(3): 220-225. DOI: 10.4158/EP-2018-0436.
- [7] Gu Y, Liu Y, Fu L, et al. Tumor-educated B cells selectively promote breast cancer lymph node metastasis by HSPA4-targeting IgG[J]. Nat Med, 2019, 25(2): 312-322. DOI: 10.1038/s41591-018-0309-y.
- [8] Wen X, Wang B, Jin Q, et al. Thyroid antibody status is associated with central lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma patients with Hashimoto's thyroiditis[J]. Ann Surg Oncol, 2019, 26(6): 1751-1758. DOI: 10.1245/s10434-019-07256-4. (收稿日期: 2020-05-14)