

首次¹³¹I治疗前刺激性甲状腺球蛋白在 预测颈部及远处转移性分化型甲状腺癌 的意义

陈鹏, 宋长祥, 陆武, 刘永, 杜鹏

徐州医科大学附属连云港医院, 连云港市第一人民医院核医学科, 江苏连云港 222002

[摘要] **背景与目的:** 由于受到残余甲状腺等多种因素的影响, 刺激性甲状腺球蛋白(stimulated thyroglobulin, sTg)在首次¹³¹I治疗前对分化型甲状腺癌(differentiated thyroid carcinoma, DTC)复发转移的诊断价值尚有争议。该研究旨在探讨sTg在首次¹³¹I治疗前预测DTC患者颈部及远处转移的意义。**方法:** 106例行甲状腺全切术及颈淋巴结清扫术的DTC患者, 首次¹³¹I治疗前1天测sTg水平, ¹³¹I治疗后5~7 d行¹³¹I全身显像和SPECT/CT断层融合显像。根据是否存在转移, 将所有患者分为无转移组(M0)和颈部淋巴结转移组(M1)和远处转移组(M2), 比较组间sTg值差异有无统计学意义, 并通过ROC曲线及最佳诊断界值点(diagnostic critical point, DCP)评估sTg值预测转移的价值。**结果:** M0组、M1组和M2组的sTg值的四分位数间距分别为0.47~9.57、12.34~50.86和69.47~462.00 ng/mL。M1组、M2组与M0组的sTg相比差异均有统计学意义($P<0.01$ 和 $P<0.01$)。sTg值的ROC曲线下面积分别为0.872、0.964, DCP分别为23.95和20.93 ng/mL, 灵敏度、特异度、准确度分别为68.42%、100%、92.31%和85.71%、100%、95.40%。**结论:** 首次¹³¹I治疗前检测sTg值对DTC转移有重要的预测价值, 对远处转移的预测价值更大。

[关键词] 分化型甲状腺癌; 甲状腺球蛋白; 放射性碘治疗

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2017.12.006

中图分类号: R736.1 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2017)12-0953-06

The significance of stimulated thyroglobulin in predicting neck and distant metastasis in postoperative patients with differentiated thyroid carcinoma before the first ¹³¹I ablation therapy CHEN Peng, SONG Changxiang, LU Wu, LIU Yong, DU Peng (Department of Nuclear Medicine, the First People's Hospital of Lianyungang, Affiliated Lianyungang Hospital of Xuzhou Medical University, Lianyungang 222002, Jiangsu Province, China)

Correspondence to: SONG Changxiang E-mail: wangfang19820808@163.com

[Abstract] **Background and purpose:** It was controversial that value of the first pre-ablation stimulated thyroglobulin (sTg) in the diagnosis of recurrence or metastasis of differentiated thyroid carcinoma (DTC), due to the influence of many factors such as residual thyroid. In this study, we investigated the significance of the first pre-ablation sTg in predicting neck and distant metastasis in postoperative patients with DTC. **Methods:** The study included 106 patients with DTC who had undergone total thyroidectomy and lymphadenectomy. The pre-ablation sTg of 106 patients was measured one day before the first ¹³¹I ablation therapy, and the patients underwent ¹³¹I whole-body imaging and SPECT/CT fusion imaging 5-7 days after ¹³¹I ablation therapy. Patients were divided into 3 groups as M0 group, M1 group and M2 group according to the presence and absence of metastases, respectively. The sTg values between groups were compared by Mann-Whitney rank-sum test. The ROC curves and diagnostic critical point (DCP) were analyzed to evaluate the predictive value of sTg. **Results:** The pre-ablation sTg of M1 group and M2 group were significantly higher than that of M0 group ($U=143.00, P<0.01$; $U=60.00, P<0.01$). Areas under the ROC curve for sTg were 0.872 and

0.964, respectively. The cut-off values of DCP of sTg were 23.95 ng/mL with a sensitivity of 68.42%, specificity of 100%, accuracy of 92.31%, and 20.93 ng/mL with a sensitivity of 85.71%, specificity of 100%, accuracy of 95.40%, respectively. **Conclusion:** The pre-ablation sTg value may be a useful diagnostic marker for predicting metastasis before the first ¹³¹I ablation therapy, especially for the prediction of distant metastasis.

[Key words] Differentiated thyroid carcinoma; Thyroglobulin; Radioiodine therapy

甲状腺球蛋白(thyroglobulin, Tg)已作为分化型甲状腺癌(differentiated thyroid carcinoma, DTC)术后¹³¹I治疗后长期随访的重要指标^[1]。刺激性甲状腺球蛋白(stimulated thyroglobulin, sTg)是在DTC术后未服或停用甲状腺激素状态下,促甲状腺激素(thyrotropin, TSH)水平升至30 mIU/L以上时测定的血清Tg水平^[1]。¹³¹I治疗前sTg水平由于受到残余甲状腺、TSH及甲状腺球蛋白抗体(anti-thyroglobulin, TgAb)等多种因素的影响^[2],其在病情评估方面的价值仍有争议。目前研究主要侧重于sTg与DTC缓解与复发及¹³¹I治疗效果的关系^[3-5],本研究分析了106例DTC术后首次¹³¹I治疗前sTg水平与颈淋巴结转移及远处转移的关系。

1 资料和方法

1.1 一般资料

2012年10月—2016年1月在徐州医科大学附属连云港医院核医学科首次接受¹³¹I治疗的DTC患者106例,其中男性37例,女性69例,年龄7~74岁,平均年龄(45.4 ± 19.5)岁。病理学证实乳头状癌99例,滤泡癌7例。根据TNM术后分期,Ⅰ期31例,Ⅱ期9例,Ⅲ期55例,Ⅳ期11例。入选标准:①行甲状腺全切术及颈淋巴结清扫术的患者;②常规超声检查未发现甲状腺组织残留(甲状腺组织小于1 g被认为甲状腺已全切^[6])的患者。排除标准:①行甲状腺部分或次全切术的患者;②TgAb阳性(TgAb高于参考值范围上限^[7])或未检测TgAb的患者。

1.2 方法

所有患者¹³¹I治疗均参照美国甲状腺协会(American Thyroid Association, ATA)治疗指南^[1]。术后患者低碘饮食,未补充甲状腺激素,3~4周后血清TSH水平升至30 mIU/L时接

受¹³¹I治疗,首次¹³¹I治疗剂量为1.11~9.25 GBq(残余甲状腺清除1.11~3.70 GBq,颈部淋巴结转移5.55 GBq,肺转移5.55~7.40 GBq,骨转移7.40~9.25 GBq),1例7岁儿童患者的首次治疗剂量为2.22 GBq。¹³¹I治疗前1 d常规进行颈部彩超检查,并检测sTg、TgAb。sTg、TgAb采用电化学发光免疫分析法(罗氏Cobas e601),Tg检测范围(0~462 ng/mL),TgAb检测范围(0~4.00 IU/mL)。Tg大于462 ng/mL,Tg以462 ng/mL作为统计数值。¹³¹I治疗后5~7 d行¹³¹I全身显像和局部SPECT/CT断层融合显像。

1.3 颈部淋巴结及远处转移的判定标准和分组

根据影像学及病理资料综合判定,所有患者随访6个月以上。¹³¹I全身显像和局部SPECT/CT断层融合显像在排除体表或体外放射性污染、体内生理显影部位和假阳性外,有异常¹³¹I摄取灶可视为转移病灶^[8];胸部CT或颈部彩超提示有病变,但无¹³¹I摄取,以手术或穿刺活检病理明确。根据是否存在转移将所有患者分为无转移组(M0)、颈部淋巴结转移组(M1)和远处转移组(M2)。随访6个月以上未发现转移的归为M0组,仅有颈部淋巴结转移的归为M1组,颈部以外转移的归为M2组。

1.4 统计学处理

采用SPSS 13.0统计分析软件对数据进行处理。由于sTg不符合正态分布,sTg值用四分位数间距表示,两组比较采用Mann-Whitney秩和检验;非参数法建立sTg值的ROC曲线,获得sTg值的最佳诊断界值点(diagnostic critical point, DCP),并计算灵敏度、特异度和准确度。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组sTg值的比较

根据颈部淋巴结及远处转移的判定标准,M0组59例,男性19例,女性40例,平均年龄

(47.6 ± 13.1)岁; M1组19例, 男性5例, 女性14例, 平均年龄(49.5 ± 14.5)岁; M2组28例, 男性13例, 女性15例, 平均年龄(49.5 ± 14.5)岁。M0组、M1组和M2组的sTg值的四分位数间距分别为0.47~9.57、12.34~50.86和69.47~462.00 ng/mL。M1组和M0组的sTg水平差异有统计学意义($P < 0.01$)。M2组和M0组的sTg水平差异有统计学意义($P < 0.01$)。

2.2 sTg预测颈部淋巴结转移的ROC曲线分析结果

sTg预测颈部淋巴结转移的ROC曲线分析结果见图1。sTg值ROC曲线下面积为0.872, 标准误为0.058, 差异有统计学意义($P = 0.000$, 95%CI: 0.758~0.987), sTg值的DCP为23.95 ng/mL。以sTg值为23.95 ng/mL为诊断界值, 对应的灵敏度、特异度和准确度分别为68.42%(13/19)、100%(59/59)和92.31%(72/78)。

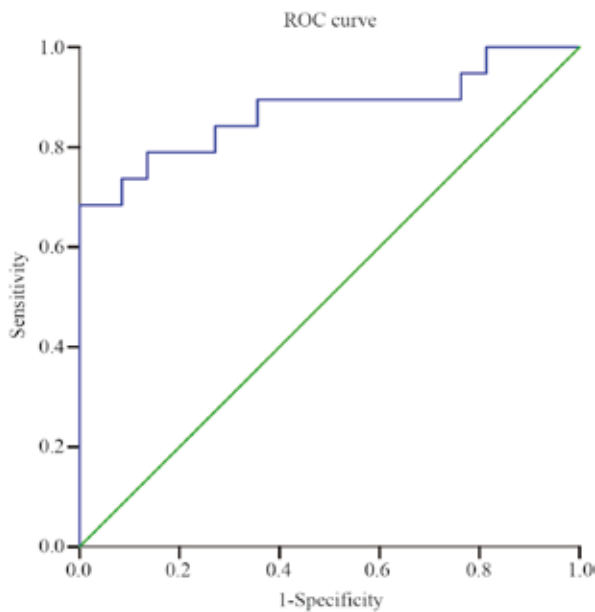


图1 sTg值预测颈部淋巴结转移的ROC曲线

Fig. 1 ROC curve of sTg levels in predicting cervical lymph node metastasis

2.3 sTg预测远处转移的ROC曲线分析结果

sTg预测远处转移的ROC曲线分析结果见图2。sTg值ROC曲线下面积为0.964, 标准误为0.020, 差异有统计学意义($P = 0.000$, 95%CI: 0.925~1.002), sTg值的DCP为20.93 ng/mL。以

sTg值为20.93 ng/mL为诊断界值, 对应的灵敏度、特异度和准确度分别为85.71%(24/28)、100%(59/59)和95.40%(83/87)。

本研究有一些被证实伴有单纯颈淋巴结转移的患者, 首次 ^{131}I 治疗前sTg水平仍较高(图3)。亦有患者 ^{131}I 治疗前sTg水平明显增高, ^{131}I 全身显像示双肺弥漫性放射性摄取(图4)。

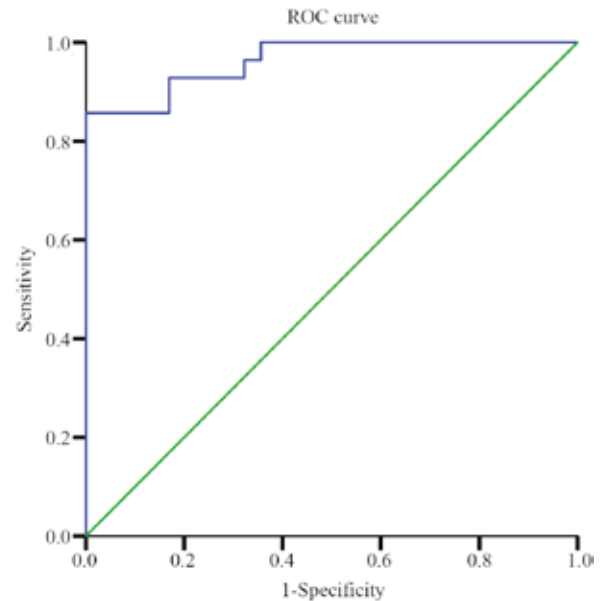


图2 sTg值预测远处转移的ROC曲线

Fig. 2 ROC curve of sTg levels in predicting distant metastasis

3 讨论

甲状腺癌是最常见的甲状腺恶性肿瘤, 约90%为DTC^[9]。DTC初始诊断远处转移发生率为1%~9%^[10], 乳头状癌区域淋巴结转移发生率为40%~72%^[11]。由于颈部解剖结构复杂, 甲状腺癌手术总会残留一些转移淋巴结和残余甲状腺, 为今后的复发埋下隐患。 ^{131}I 治疗是国际公认的DTC治疗手段之一, 早期诊断转移可及时调整 ^{131}I 治疗时的剂量, 改善预后。根据《 ^{131}I 治疗分化型甲状腺癌指南(2014)》^[12], ^{131}I 清甲剂量一般给予1.11~3.7 GBq(30~100 mci), 中、高危患者兼顾清灶目的时, ^{131}I 治疗推荐剂量为3.7~7.4 GBq(100~200 mci)。近年来, 越来越多的证据显示, 清甲前sTg较低且不伴远处转移的非高危DTC, 低剂量 ^{131}I 治疗(30 mci)与

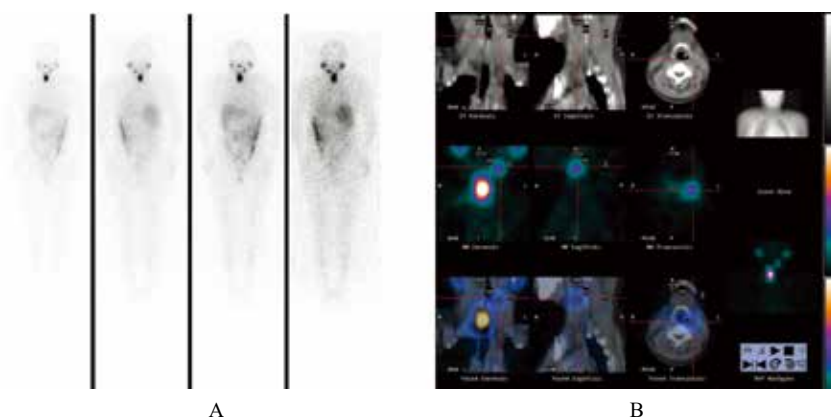


图 3 1例43岁女性甲状腺乳头状癌患者的¹³¹I全身显像及SPECT/CT断层融合显像

Fig. 3 The ¹³¹I whole body imaging and SPECT/CT tomography fusion imaging of the female patient of 43 years old with thyroid papillary carcinoma

¹³¹I whole body imaging (A) and SPECT/CT tomography fusion imaging (B) showed abnormal ¹³¹I uptake in the left cervical region, and lymph node metastasis was confirmed by surgery and pathology

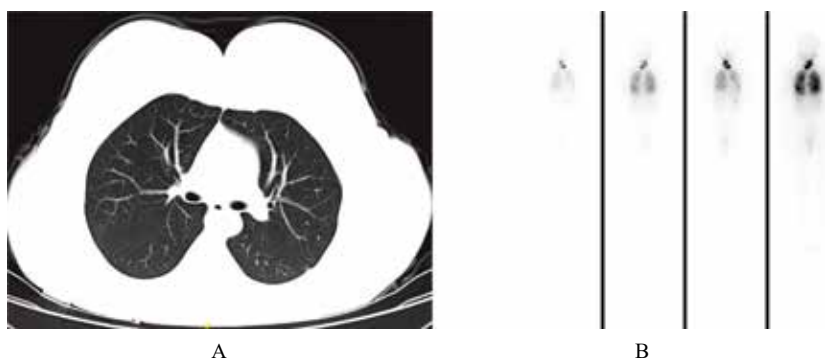


图 4 1例23岁女性甲状腺乳头状癌患者¹³¹I治疗前胸部CT诊断和¹³¹I治疗后7 d的SPECT/CT全身显像

Fig. 4 The chest CT scan before ¹³¹I therapy and whole body SPECT/CT imaging 7 days after ¹³¹I therapy of the 23-year old female patient with thyroid papillary carcinoma

A: The lung scan with CT did not find any nodules pre-ablation; B: The whole body scan with SPECT/CT showed increased diffuse radioactive uptake 7 days after ablation which was typical pulmonary metastasis

高剂量¹³¹I治疗(100 mci)的清甲效果并无明显差异^[13-14]。因此,首次¹³¹I治疗前明确有无颈部淋巴结转移和远处转移是决定¹³¹I治疗时剂量的重要依据。

由于¹³¹I治疗前sTg水平受残余甲状腺等其他因素的影响^[2],术后首次“清甲”治疗前检测sTg的价值仍不明确。2011年,林岩松等^[9]报道了¹³¹I治疗前sTg对甲状腺癌远处转移有重要的预测价值。近年来,越来越多的研究表

明^[15-18],即使受到残余甲状腺等其他因素的影响,¹³¹I治疗前sTg水平及其动态变化是预测远处转移的灵敏指标。冯会娟等^[19]报道,Tg对颈部淋巴结转移的诊断价值不高,尤其是病灶较小,数量较少时。但本研究有一些被证实伴有单纯颈淋巴结转移的患者,首次¹³¹I治疗前sTg水平仍较高,这说明¹³¹I治疗前sTg水平异常增高对单纯颈部淋巴结转移仍可能有一定的预测价值。

为了尽可能减少相关因素对sTg检测的影响,本研究入选的所有患者均行甲状腺全切术及颈淋巴结清扫术,¹³¹I治疗前颈部彩超均未见残余甲状腺组织,且排除TgAb阳性者。ROC曲线下面积表示诊断系统的诊断效能,AUC值一般位于0.5~1.0之间,AUC值越接近1.0诊断效能就越高,当AUC为0.5~0.7时,诊断准确率较低,0.7~0.9时诊断准确率中等,而0.9~1.0时诊断准确率较高^[20]。本研究结果显示,M1组和M2组的平均sTg值均高于M0组,sTg值ROC曲线下面积分别为0.872和0.964。sTg值预测远处转移的ROC曲线下面积较大,诊断效能较高,其以20.93 ng/mL为界值判断远处转移的灵敏度、特异度和准确度分别为85.71%、100%和95.40%,提示sTg值对DTC远处转移的预测价值更大。本研究有2例患者胸部CT未见明显异常,但¹³¹I治疗前sTg水平明显增高,¹³¹I全身显像示双肺弥漫性放射性摄取,为典型肺转移表现,表明¹³¹I治疗前检测sTg水平有可能发现常规影像学检查难以发现的体内微小转移灶。本研究得到的sTg预测远处转移的临界值为20.93 ng/mL,低于文献报道的诊断界值:52.75 μg/L^[15],考虑后者纳入了部分近全切除的患者,较多的甲状腺残余可能导致诊断界值增高^[21]。但本组研究患者数较少,需今后大样本资料进一步证实。

本研究得到的sTg值预测颈部淋巴结转移的ROC曲线下面积为0.872,诊断准确率中等,低于对远处转移的诊断准确率。以23.95 ng/mL为诊断界值,特异度、准确度分别为100%和92.31%,但灵敏度较差,假阴性率达31.58%,提示有近1/3的单纯颈部淋巴结转移未被发现,结合文献^[19]考虑与颈部存在小的转移性淋巴结有关。

总之,sTg对于颈部以外的远处转移的诊断价值最佳,DTC术后(接受甲状腺全切术及颈淋巴结清扫术,TgAb阴性)的患者,首次¹³¹I治疗前sTg值异常增高是预测DTC远处转移的灵敏指标,sTg值升高意味着患者体内存在远处转移的可能,可在¹³¹I治疗前对DTC远处转移的诊断及

治疗策略的合理制定提供依据。颈淋巴结转移的假阴性率较高,此时¹³¹I全身显像和颈部彩超等其他的影像学检查的辅助是非常必要的。

[参 考 文 献]

- [1] HAUGEN B R, ALEXANDER E K, BIBLE K C, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer [J]. *Thyroid*, 2016, 26(1): 1-133.
- [2] 赵 腾, 梁 军, 林岩松. ¹³¹I治疗前刺激性Tg在分化型甲状腺癌风险评估及治疗决策中的意义 [J]. *国际放射医学核医学杂志*, 2015, 39(1): 61-66.
- [3] KIM H, KIM S J, KIM L J, et al. Limited clinical value of periablative changes of serum markers in the prediction of biochemical remission in patients with papillary thyroid cancer [J]. *Nucl Med Mol Imaging*, 2013, 47(4): 268-272.
- [4] 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.
- [5] YANG X, LIANG J, LI T, et al. Preablative stimulated thyroglobulin correlates to new therapy response system in differentiated thyroid cancer [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(3): 1307-1313.
- [6] 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.
- [7] 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]. *J Clin Nucl Med*, 2011, 36(12): 1102-1105.
- [8] 李永军, 徐兆强, 柳 卫, 等. ¹³¹I全身扫描及¹⁸F-FDG PET/CT对分化型甲状腺癌术后转移诊治价值的比较 [J]. *中国医学影像学杂志*, 2014, 22(11): 805-809.
- [9] 林岩松, 张 彬, 梁智勇, 等. 复发转移性分化型甲状腺癌诊治共识 [J]. *中国癌症杂志*, 2015, 25(7): 481-496.
- [10] LIM J S, KIM M J, YUN M J, et al. Comparison of CT and ¹⁸F-FDG pet for detecting peritoneal metastasis on the preoperative evaluation for gastric carcinoma [J]. *Korean J Radiol*, 2006, 7(4): 249-256.
- [11] 王圣应, 朱正志, 彭德峰, 等. cN₀期分化型甲状腺癌颈淋巴结转移规律的临床研究 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2009, 23(12): 561-562.
- [12] 中华医学会核医学分会. ¹³¹I治疗分化型甲状腺癌指南(2014) [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2014, 34(4): 264-278.
- [13] 张英杰, 梁 军, 杨 雪, 等. 非远处转移性高危分化型甲状腺癌的低剂量碘-131治疗 [J]. *中国医学科学院学报*, 2015, 37(5): 596-601.
- [14] CASTAGNA M G, CEVENINI G, THEODOROPOULOU A, et

- al. Post-surgical thyroid ablation with low or high radioiodine activities results in similar outcomes in intermediate risk differentiated thyroid cancer patients [J]. *Eur J Endocrinol*, 2013, 169(1): 23-29.
- [15] 李田军, 林岩松, 梁军, 等. ¹³¹I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.
- [16] 赵腾, 梁军, 李田军, 等. 分化型甲状腺癌¹³¹I治疗前刺激性Tg动态变化与远处转移的关系 [J]. *中国医学科学院学报*, 2015, 37(3): 315-319.
- [17] 赵腾, 李田军, 从慧, 等. 动态监测¹³¹I治疗前刺激性Tg在DTC远处转移诊治中的增益效应 [J]. *肿瘤学杂志*, 2015, 21(6): 459-464.
- [18] ZHAO T, LIANG J, LI T, et al. Value of serial preablative thyroglobulin measurements: can we address the impact of thyroid remnants? [J]. *Nucl Med Commun*, 2016, 37(6): 632-639.
- [19] 冯会娟, 欧阳伟, 孙云钢, 等. 甲状腺球蛋白水平与分化型甲状腺癌转移灶的关系 [J]. *广东医学*, 2014, 35(6): 878-881.
- [20] 董安珂, 张勇, 程敬亮, 等. ROC曲线分析ADC值在髓母细胞瘤复发风险评估中的应用 [J]. *中国介入影像与治疗学*, 2016, 13(6): 361-364.
- [21] SUH I, VRIENS M R, GUERRERO M A, et al. Serum thyroglobulin is a poor diagnostic biomarker of malignancy in follicular and Hurthle-cell neoplasms of the thyroid [J]. *Am J Surg*, 2010, 200(1): 41-46.

(收稿日期: 2017-07-05 修回日期: 2017-11-02)

《肿瘤影像学》杂志2018年征订启事

《肿瘤影像学》杂志自1992年创刊以来深受医学界赞颂, 1998年经原国家科委、中央新闻出版总署批准为国内外公开正式发行的期刊, 刊号: ISSN 1008-617X, CN31-2087/R。杂志由优质铜版纸印制, 大16开, 64页/期, 双月刊。被中国科技核心期刊、中国学术期刊综合评价数据库、中国核心期刊(遴选)数据库、中国期刊全文数据库等收录。主要报道医学影像领域中科研成果、临床应用、综述、病例报告、讲座及与理工结合的有关论文等。

《肿瘤影像学》坚持学术性与科学性, 信息量大, 具有临床实用价值。是医院图书馆、影像科室及高等医药院校收存和使用的学术刊物, 是临床医学影像医务人员晋升中、高级职称的重要论文发表园地。欢迎各医学院校、医学图书馆、影像科室及个人向当地邮局订阅。

本刊季末出版, 邮发代号4-653, 定价每期15元, 每年共90元整。

单位全称: 《肿瘤影像学》编辑部

通讯地址: 上海市东安路270号复旦大学附属肿瘤医院

邮 编: 200032

电 话: 021-64188274 021-64175590-83574

传 真: 021-64043766

E-mail: imaging109@163.com

网 址: www.ZHONGLIUYINGXIANGXUE.com

《肿瘤影像学》编辑部