



· 综述 ·

甲状腺球蛋白抗体测定在分化型甲状腺癌¹³¹I治疗中的临床意义

张 娜¹ 综述, 林岩松², 梁 军³ 审校

1. 青岛大学附属医院肿瘤科, 山东 青岛 266003;
2. 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院核医学科, 北京 100730;
3. 北京大学国际医院肿瘤科, 北京 102206

[摘要] 甲状腺球蛋白 (thyroglobulin, Tg) 是分化型甲状腺癌 (differentiated thyroid carcinoma, DTC) 患者治疗后随访的主要血清标志物, Tg的测定会受到甲状腺球蛋白抗体 (thyroglobulin antibody, TgAb) 的影响, 限制了Tg作为肿瘤标志物在DTC随访中的作用。因此, 有关TgAb阳性患者的随访一直是临床工作中的难题, 有研究指出TgAb可以作为替补肿瘤标志物用于DTC的监测, 但有关TgAb与DTC治疗后疾病状态与预后间的关系尚存争议。主要就TgAb在DTC患者¹³¹I治疗中的临床意义进行综述, 以期对TgAb阳性患者的临床决策提供更多依据。

[关键词] 甲状腺球蛋白抗体; 分化型甲状腺癌; ¹³¹I治疗; 临床意义

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2019.06.009

中图分类号: R736.1 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2019)06-0452-05

The clinical significance of thyroglobulin antibody measurement in ¹³¹I therapy of differentiated thyroid carcinoma ZHANG Na¹, LIN Yansong², LIANG Jun³ (1. Department of Oncology, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003, Shandong Province, China; 2. Department of Nuclear Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China; 3. Department of Medical Oncology, Peking University International Hospital, Beijing 102206, China)

Correspondence to: LIN Yansong E-mail: linyansong@pumch.cn

[Abstract] Serum thyroglobulin (Tg) is a major tumor marker for follow-up after treatment of patients with differentiated thyroid carcinoma (DTC). However, the accuracy of Tg measurement is interfered by thyroglobulin antibody (TgAb), limiting the predictive value of Tg. Therefore, the follow-up of DTCs with positive TgAb remains a clinical puzzle. Some researchers have proposed that TgAb could also serve as a surrogate tumor marker for the monitoring of DTC, but it remains controversial over the relationship between TgAb and disease status or prognosis after treatment. This article reviewed the clinical significance of TgAb measurement in ¹³¹I therapy of DTC, in order to provide more evidence for clinical decision making in patients with positive TgAb.

[Key words] Thyroglobulin antibody; Differentiated thyroid cancer; Radioactive iodine therapy; Clinical significance

分化型甲状腺癌 (differentiated thyroid carcinoma, DTC) 约占恶性肿瘤的1%, 是最常见的内分泌系统恶性肿瘤, 主要包括甲状腺乳头状癌 (papillary thyroid carcinoma, PTC)、甲状腺滤泡状癌 (follicular thyroid carcinoma, FTC) 及Hürthle细胞甲状腺癌 (Hürthle cell thyroid carcinoma, HTC) [1]。¹³¹I治疗是利用¹³¹I清除术

后残留的甲状腺组织 (残甲) 或手术不能切除的DTC转移灶, 其疗效有赖于¹³¹I进入癌灶的剂量, 这一过程由位于甲状腺细胞基底膜的钠碘同向转运体 (sodium iodide symporter, NIS) 介导。绝大多数DTC患者通过甲状腺全切或次全切术、¹³¹I治疗和促甲状腺激素抑制治疗后预后良好, 可长期生存, 但仍有5%~30%的患者在10年随访过程

中出现疾病复发^[2]。因此, DTC患者治疗后的随访尤为重要。甲状腺球蛋白(thyroglobulin, Tg)作为甲状腺特异性的蛋白, 是用于监测DTC患者治疗后病情变化的主要血清肿瘤标志物^[3]。TgAb是针对Tg产生的抑制性自身免疫抗体, 高滴度TgAb可干扰Tg检测, 影响其准确性, 限制了Tg作为肿瘤标志物在患者随访过程中的作用^[6-7]。25%~30%的DTC患者呈甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody, TgAb)阳性^[4-5]。因此, 有学者建议TgAb可以作为替补肿瘤标志物用于DTC患者的治疗效果评价及治疗后随访^[8-9]。美国甲状腺协会指南亦建议在TgAb阳性的DTC患者中, TgAb可用作替补的肿瘤标志物^[3]。笔者回顾了近期文献, 对TgAb在¹³¹I治疗中的临床意义进行综述。

1 TgAb对Tg测定的干扰

Tg是甲状腺产生的特异性蛋白, 主要由甲状腺滤泡上皮细胞分泌。DTC细胞仍具有部分甲状腺生理功能, 可以合成分泌Tg, 因此¹³¹I治疗后Tg水平能反映DTC的肿瘤组织残余, 目前已成为DTC患者治疗后随访的重要血清肿瘤标志物。Tg主要有3种检测方法: 放射免疫分析法(radioimmunoassays, RIA)、免疫测定法(immunometric assay, IMA)及液相色谱-串联质谱(liquid chromatography-tandem mass spectrometry, LC-MS/MS)测定法^[4]。TgAb是针对Tg产生的抑制性自身抗体, 当TgAb存在时, Tg检测的精准度会受干扰^[6-7]。不同的Tg检测方法受到的干扰程度不同^[10]。RIA需要较长时间才能使检测的功能敏感性达到最高, 所以它们大部分已被IMA取代, 但是IMA的主要缺点在于即使非常低浓度的TgAb对Tg测定也存在干扰倾向^[4, 11]。LC-MS/MS测定法是最近出现的一种新的Tg检测方法, 研究者预期它可以通过使用胰蛋白酶分解与TgAb结合的Tg并且释放形成Tg肽而被LC-MS/MS检出, 从而克服TgAb的干扰。但这种方法涉及胰蛋白酶处理前的大样本制备, 目前只实现了第一代功能敏感性的应用^[4, 12]。有研究报道可以使用Tg IMA/Tg RIA检测的不一

致性作为TgAb干扰的独立指标^[13]。值得注意的是, 即使Tg测定方法不受TgAb干扰, TgAb的存在也可能会提高Tg的代谢清除率, 扭曲组织分泌的Tg与循环Tg浓度之间的关系^[10]。综上所述, 目前使用的3种Tg检测方法各有利弊, 且都无法克服TgAb带来的干扰, 因此, 临床上目前尚无最佳的TgAb和Tg检测方法, 这也使得我们不能忽视TgAb对Tg测定的干扰作用, 在患者治疗后的随访过程中, 应该在同一实验室使用相同的分析方法同步测量Tg与TgAb水平变化。

2 TgAb与¹³¹I治疗效果

DTC患者的¹³¹I治疗的效果有赖于¹³¹I进入癌灶的剂量, 而这一过程由NIS介导。与正常人群相比, 桥本甲状腺炎(Hashimoto thyroiditis, HT)患者的NIS表达水平下降^[14]; 并且在自身免疫性甲状腺疾病(autoimmune thyroid diseases, AITD)患者中发现了可以抑制NIS表达的自身抗体^[15], 而TgAb与AITD呈正相关; 此外, Tg可以作为NIS表达的抑制剂^[16], TgAb是针对Tg产生的抗体, 因此由于上述机制, TgAb阳性的DTC患者其NIS表达水平可出现下降, 进而降低其治疗效果。研究发现, TgAb高于115 U/mL的PTC患者与低于此滴度的患者相比, ¹³¹I治疗成功率显著降低, 并且TgAb水平越高者成功率越低^[17]。另外有文献报道, 在碘摄入过量地区的TgAb阳性者出现率增高^[18]; 高TgAb水平的出现与甲状腺内淋巴细胞浸润有关^[19], 由此, 高TgAb水平患者体内碘负荷较高或呈淋巴浸润的环境, 这些环境可能会通过抑制NIS的表达水平, 进而造成NIS介导的¹³¹I治疗成功率降低。TgAb可以影响¹³¹I治疗效果, TgAb水平越高的DTC患者其疗效越差, 但是有关TgAb降低¹³¹I治疗效果的具体机制尚不明确, 有待进一步研究。

3 TgAb与DTC患者预后

甲状腺全切术后的DTC患者, 联合¹³¹I治疗后, 完全清除了甲状腺滤泡细胞, 导致抗原刺激停止, 继而TgAb水平呈现进行性下降的趋势。TgAb是针对Tg产生的抑制性自身免疫抗体, 多

见于AITD患者,是机体免疫功能紊乱的标志。经过最初治疗后的DTC患者,若在随访期间出现TgAb持续存在或水平升高,预示着分泌Tg组织或病灶的存在,考虑到正常滤泡细胞已经被清除,因此这可能反映疾病的持续或复发^[20-21]。

在一项包含1 240例DTC患者的多中心研究中(220例TgAb阳性 vs 1 020例TgAb阴性),Durante等^[22]发现在最初治疗后的1年随访期间,与TgAb阴性患者相比,TgAb阳性患者疾病持续的发生率显著升高;对研究对象继续随访发现,TgAb阳性者呈现出较高的疾病复发率;在研究的最后一次随访中,两组中出现疾病持续或复发的患者比例仍然显著不同(TgAb阳性为6.4% vs TgAb阴性为1.7%, $P < 0.000 1$)。Trimboli等^[23]研究得出相似的结论,即在疾病复发更易出现在TgAb阳性的患者中,而TgAb阴性患者的无病生存期要优于阳性患者。另外一项研究中,Seo等^[24]报告了TgAb高于140 U/mL的DTC患者与低于此滴度的患者相比,肿瘤复发率显著增加。TgAb与DTC患者治疗后的预后有关,甲状腺切除术后不久检测到TgAb的患者在长期随访期间具有较高的疾病持续或复发风险,且TgAb水平越高,风险越高^[4, 25]。

对于DTC患者而言,经过治疗滤泡细胞得以消除,缺少抗原刺激使TgAb水平逐渐下降。因此治疗后TgAb阳性持续存在被认为是功能性甲状腺细胞持续存在的证据^[9, 22]。研究显示,TgAb阳性的DTC患者¹³¹I治疗后TgAb下降幅度较大者(>50%初始值)较下降较小(<50%初始值)或升高者更容易获得好的预后^[26]。这也提示我们,对于治疗后的DTC患者,尤其是TgAb阳性患者,TgAb应作为重点的随访指标,在检测单一静态浓度的同时,也要关注TgAb的变化趋势^[8]。

4 TgAb与DTC远处转移

远处转移在DTC中并不少见,6%~20%的患者在随访中出现远处转移,导致不良预后^[27]。美国甲状腺协会指南及2014年中国¹³¹I治疗分化型甲状腺癌指南的复发危险分层均将远处转移列为高危因素^[10, 28],具备这一危险因素的DTC患

者需要更为积极的治疗措施,而治疗后的疾病监测也至关重要。现有的影像学手段对于微小隐匿性转移灶的检出仍有局限性,需要结合血清肿瘤标志物的监测。Tg作为DTC患者随访的重要指标,对远处转移具有预测价值。李田军等^[29]研究显示,¹³¹I治疗前的刺激性Tg(stimulated Tg, sTg)水平可以预测远处转移,其界值点为52.75 μg/L。为了排除TgAb对Tg检测的干扰,该研究已排除了TgAb阳性的DTC患者,对于这部分患者而言,使用Tg作为肿瘤标志物其准确性会受到影响。因此,TgAb与DTC远处转移之间的关系值得探讨。Chai等^[30]研究发现,手术联合¹³¹I治疗后的TgAb水平可以预测DTC远处转移,其最佳诊断界值点为45 kU/L。此外,Vasileiadis等^[31]在对TgAb与DTC的恶性程度关系研究中发现,在TgAb阳性的DTC患者中,淋巴结转移更为多见(20.3% vs 10.0%, $P=0.015$),TgAb阳性是DTC的独立危险因素($P=0.003$,OR=1.86,95% CI: 1.21~2.53),表明TgAb与肿瘤转移之间存在关系,但是目前此类研究较少,TgAb对远处转移的预测作用还需要更多的研究来探索与证实。

5 TgAb用作替补肿瘤标志物

Tg具有组织特异性,目前已成为DTC患者随访的主要血清标志物^[1],当TgAb尤其是高效价的TgAb存在时,Tg检测的精准度会受到干扰,限制了Tg作为肿瘤标志物在患者随访过程中评估预后的作用^[6, 8],因此有关TgAb阳性患者的治疗及随访一直是临床工作中的难题。基于TgAb与DTC治疗效果、疾病持续与复发相关,并且对DTC的远处转移有预测作用^[17, 22-25, 29],有学者建议TgAb可以作为替补肿瘤标志物用于患者的随访,并且TgAb水平的变化趋势比单一的TgAb浓度值更有预测价值^[8-9, 32]。Kim等^[20]纳入824例手术联合¹³¹I治疗后的DTC患者,对其治疗后TgAb水平分析发现,随访早期(6~12个月)的TgAb阳性与无病生存时间缩短独立相关,TgAb浓度变化可以用来预测DTC的复发,TgAb水平下降超过50%的患者具有较好的预后(没有患者复发),而水平升高者预后最差(37%的患者复

发)。因此, TgAb对DTC患者预后的预测作用不容忽视, 基于以上证据, 美国甲状腺协会2015版指南建议在TgAb阳性的DTC患者中, TgAb可用作替补的肿瘤标志物用于患者治疗后的随访^[3]。

TgAb的预测价值具有时间依赖性。大多数TgAb阳性的患者在随访2~3年内会逐渐转变为TgAb阴性^[20-21], TgAb阳性患者的数量会随着时间的推移进一步降低, 因此持续存在的TgAb阳性或水平升高对预后的预测价值可能会增加。在手术联合¹³¹I治疗后的早期(6~12个月), TgAb浓度变化可用来预测疾病复发, 在6~12个月TgAb下降超过50%的患者预后最好, 而升高者预后最差。在¹³¹I治疗后的第1年, 使用TgAb值作为预后指标较在3年后更为重要^[20]。这可能是由于时间因素的影响, 在随访第3年时TgAb自然下降的比例较随访第1年高。甲状腺全切术后的DTC患者联合¹³¹I治疗可完全清除甲状腺滤泡细胞, 导致抗原刺激停止, 继而TgAb呈现进行性下降的趋势直至消失。Görges等^[21]报道了TgAb的中位血清半衰期仅为10(3~120)周, 而全切加碘清甲后TgAb的中位消失时间为3年。此外, ¹³¹I治疗距手术的时间对TgAb下降速度有显著影响, TgAb阳性的DTC患者在术后6个月内应尽快行¹³¹I治疗, 以期获得更好的预后^[33]。Higashi等^[34]观察到了同样的现象, DTC患者术后6个月内行¹³¹I治疗者预后显著优于间隔时间超过6个月者。因此, 甲状腺全切术后尽早行¹³¹I治疗, 早期监测TgAb水平的变化趋势可能是TgAb阳性患者的重要随访策略。

6 结语

综上所述, TgAb可影响Tg检测的精准度, 限制了Tg在随访中用作肿瘤标志物, 并且TgAb与DTC患者的¹³¹I治疗效果、疾病持续与复发存在相关性, 对DTC的远处转移也有一定的预测作用, 因此对于TgAb阳性的DTC患者而言, TgAb可以作为替补的肿瘤标志物, ¹³¹I治疗后TgAb的动态监测有望为患者的临床预后提供更多的预测依据。

[参 考 文 献]

- [1] COOPER D S, DOHERTY G M, HAUGEN B R, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer [J]. *Thyroid*, 2009,19(11): 1167-1214.
- [2] NA'ARA S, AMIT M, FRIDMAN E, et al. Contemporary management of recurrent nodal disease in differentiated thyroid carcinoma [J]. *Rambam Maimonides Med J*, 2016, 28, 7(1): e0006.
- [3] 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.
- [4] SPENCER C, FATEMI S. Thyroglobulin antibody (TgAb) methods: strengths, pitfalls and clinical utility for monitoring TgAb-positive patients with differentiated thyroid cancer [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2013, 27(5): 701-712.
- [5] VERBURG F A, LUSTER M, CUPINI C, et al. Implications of thyroglobulin antibody positivity in patients with differentiated thyroid cancer: a clinical position statement [J]. *Thyroid*, 2013, 23(10): 1211-1225.
- [6] TUTTLE R M, LEBOEUF R. Follow-up approaches in thyroid cancer: a risk adapted paradigm [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2008, 37(2): 419-435.
- [7] CHIOVATO L, LATROFA F, BRAVERMAN L E, et al. Disappearance of humoral thyroid autoimmunity after complete removal of thyroid antigens [J]. *Ann Intern Med*, 2003, 139(5 Pt 1): 346-351.
- [8] GIANOUKAKIS A G. Thyroglobulin antibody status and differentiated thyroid cancer: what does it mean for prognosis and surveillance? [J]. *Curr Opin Oncol*, 2015, 27(1): 26-32.
- [9] SPENCER C A. Clinical utility of thyroglobulin antibody (TgAb) measurements for patients with differentiated thyroid cancers (DTC) [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(12): 3615-3627.
- [10] SPENCER C. Commentary on: implications of thyroglobulin antibody positivity in patients with differentiated thyroid cancer: a clinical position statement [J]. *Thyroid*, 2013, 23 (10): 1190-1192.
- [11] LOCSEI Z, SZABOLCS I, RÁCZ K, et al. Serum thyroglobulin antibody levels within or near to the reference range may interfere with thyroglobulin measurement [J]. *Biochem Med*, 2012, 22(3): 365-370.
- [12] KUSHNIR M M, ROCKWOOD A L, ROBERTS W L, et al. Measurement of thyroglobulin by liquid chromatography-tandem mass spectrometry in serum and plasma in the presence of anti-thyroglobulin autoantibodies [J]. *Clin Chem*, 2013, 59(6): 982-990.
- [13] SPENCER C, PETROVIC I, FATEMI S. Current thyroglobulin autoantibody (TgAb) assays often fail to detect interfering TgAb that can result in the reporting of falsely low/undetectable serum Tg IMA values for patients with differentiated thyroid cancer

- [J] . *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(5): 1283–1291.
- [14] POPLAWSKA-KITA A, TELEJKO B, SIEWKO K, et al. Decreased expression of thyroglobulin and sodium iodide symporter genes in Hashimoto's thyroiditis [J] . *Int J Endocrinol*, 2014, 2014: 690704.
- [15] SEISSLER J, WAGNER S, SCHOTT M, et al. Low frequency of autoantibodies to the human Na(+)/I(-) symporter in patients with autoimmune thyroid disease [J] . *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85 (12): 4630–4634.
- [16] DOHÁN O, DE LA VIEIA A, PARODER V, et al. The sodium/iodide symporter (NIS): characterization, regulation, and medical significance [J] . *Endocr Rev*, 2003, 24(1): 48–77.
- [17] 张娜, 梁军, 林岩松. 甲状腺球蛋白抗体对甲状腺乳头状癌¹³¹I清甲疗效的影响 [J] . *中国癌症杂志*, 2017, 27(6): 476–481.
- [18] LI Y, TENG D, SHAN Z, et al. Antithyroperoxidase and antithyroglobulin antibodies in a five-year follow-up survey of populations with different iodine intakes [J] . *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(5): 1751–1757.
- [19] MATSUBAYASHI S, KAWAI K, MATSUMOTO Y, et al. The correlation between papillary thyroid carcinoma and lymphocytic infiltration in the thyroid gland [J] . *J Clin Endocrinol Metab*, 1995, 80(12): 3421–3424.
- [20] KIM W G, YOON J H, KIM W B, et al. Change of serum antithyroglobulin antibody levels is useful for prediction of clinical recurrence in thyroglobulin-negative patients with differentiated thyroid carcinoma [J] . *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(12): 4683–4689.
- [21] GÖRGES R, MANIECKI M, JENTZEN W, et al. Development and clinical impact of thyroglobulin antibodies in patients with differentiated thyroid carcinoma during the first 3 years after thyroidectomy [J] . *Eur J Endocrinol*, 2005, 153(1): 49–55.
- [22] DURANTE C, TOGNINI S, MONTESANO T, et al. Clinical aggressiveness and long-term outcome in patients with papillary thyroid cancer and circulating anti-thyroglobulin autoantibodies [J] . *Thyroid*, 2014, 24(7): 1139–1145.
- [23] TRIMBOLI P, ZILIOLO V, IMPERIALI M, et al. Thyroglobulin autoantibodies before radioiodine ablation predict differentiated thyroid cancer outcome [J] . *Clin Chem Lab Med*, 2017, 55 (12): 1995–2001.
- [24] SEO J H, LEE S W, AHN B C, et al. Recurrence detection in differentiated thyroid cancer patients with elevated serum level of antithyroglobulin antibody: special emphasis on using ¹⁸F-FDG PET/CT [J] . *Clin Endocrinol*, 2010, 72(4): 558–563.
- [25] SOYLUK O, BOZTEPE H, ARAL F, et al. Papillary thyroid carcinoma patients assessed to be at low or intermediary risk after primary treatment are at greater risk of long term recurrence if they are thyroglobulin antibody positive or do not have distinctly low thyroglobulin at initial assessment [J] . *Thyroid*, 2011, 21(12): 1301–1308.
- [26] 张娜, 梁军, 林岩松. 甲状腺乳头状癌¹³¹I清甲后TgAb变化趋势及其与疗效的关系 [J] . *中华核医学与分子影像杂志*, 2018, 38(3): 168–171.
- [27] NIXON I J, WHITCHER M M, PALMER F L, et al. The impact of distant metastases at presentation on prognosis in patients with differentiated carcinoma of the thyroid gland [J] . *Thyroid*, 2012, 22(9): 884–889.
- [28] 中华医学会核医学分会. ¹³¹I治疗分化型甲状腺癌指南 [J] . *中华核医学与分子影像杂志*, 2014, 34(4): 264–278.
- [29] 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.
- [30] CHAI H, ZHU Z J, CHEN Z Q, et al. Diagnostic value of Tg and TgAb for metastasis following ablation in patients with differentiated thyroid carcinoma coexistent with Hashimoto thyroiditis [J] . *Endocr Res*, 2016, 41(3): 218–222.
- [31] VASILEIADIS I, BOUTZIOS G, CHARITOU DIS G, et al. Thyroglobulin antibodies could be a potential predictive marker for papillary thyroid carcinoma [J] . *Ann Surg Oncol*, 2014, 21 (8): 2725–2732.
- [32] YAMADA O, MIYAUCHI A, ITO Y, et al. Changes in serum thyroglobulin antibody levels as a dynamic prognostic factor for early-phase recurrence of thyroglobulin antibody-positive papillary thyroid carcinoma after total thyroidectomy [J] . *Endocr J*, 2014, 61(10): 961–965.
- [33] 丛慧, 梁军, 李方, 等. 分化型甲状腺癌治疗后TgAb变化趋势及其影响因素 [J] . *中国医学科学院学报*, 2015, 37(1): 61–65.
- [35] HIGASHI T, NISHII R, YAMADA S, et al. Delayed initial radioactive iodine therapy resulted in poor survival in patients with metastatic differentiated thyroid carcinoma: a retrospective statistical analysis of 198 cases [J] . *J Nucl Med*, 2011, 52(5): 683–689.

(收稿日期: 2019-01-15 修回日期: 2019-03-30)