

❖ 综述

Research progresses of stimulated thyroglobulin in prediction of metastasis of differentiated thyroid carcinoma and the impact factors

PENG Qing, ZHENG Rong*

(Department of Nuclear Medicine, National Cancer Center, National Clinical Research Center for Cancer, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China)

[Abstract] Thyroglobulin (Tg) is commonly used to monitor tumor survival, recurrence and metastasis in patients with differentiated thyroid carcinoma (DTC). Tg can be classified into suppressive Tg and stimulated Tg, the latter include after operation or before the first ^{131}I treatment called postablative stimulated Tg (ps-Tg), and Tg after thyroid remnant ablation. The research progresses of ps-Tg in prediction of metastasis of DTC and the impact factors were reviewed in this article.

[Keywords] thyroid neoplasms; thyroglobulin; iodine radioisotopes

DOI:10.13929/j.1003-3289.201901145

刺激性甲状腺球蛋白预测分化型甲状腺癌转移及其影响因素研究进展

彭 庆, 郑 容*

(国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院核医学科, 北京 100021)

[摘 要] 甲状腺球蛋白(Tg)常用于监测分化型甲状腺癌(DTC)患者的肿瘤残余、复发及转移。Tg 分为抑制性 Tg 和刺激性 Tg, 后者包括术后或首次 ^{131}I 治疗前的 Tg(ps-Tg)和清除残留甲状腺组织治疗成功后的 Tg。本文对 ps-Tg 预测 DTC 术后转移的价值及其影响因素进行综述。

[关键词] 甲状腺肿瘤; 甲状腺球蛋白; 碘放射性同位素

[中图分类号] R736.1; R817 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2019)09-1414-004

甲状腺癌是发病率最高的内分泌系统恶性肿瘤, 其中分化型甲状腺癌(differentiated thyroid carcinoma, DTC)占 90% 以上, 且发病率逐年上升^[1-2]。早期 DTC 无转移者预后一般较好, 患者 10 年生存率可达 90% 以上, 但约 10% 的 DTC 患者发生局部或远处转移, 合并骨转移者 10 年生存率仅 13%~

21%^[3]。临床治疗 DTC 的方法包括手术、促甲状腺激素(thyrotropin, TSH)抑制、 ^{131}I 治疗及介入消融等。 ^{131}I 治疗对清除残余甲状腺组织、辅助治疗潜在微小残余 DTC 癌灶及远处转移灶等均有益处^[4]。甲状腺球蛋白(thyroglobulin, Tg)是甲状腺滤泡上皮细胞合成并储存于甲状腺滤泡腔内的一种甲状腺特异性蛋白, 正常情况下只有极少量 Tg 被释放到血液循环中,

[基金项目] 中国癌症基金会北京希望马拉松专项基金(LC2017A3)。

[第一作者] 彭庆(1992—), 男, 重庆人, 在读硕士。研究方向: 肿瘤放射治疗。E-mail: pengqing19921001@163.com

[通信作者] 郑容, 国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院核医学科, 100021。

E-mail: zrong99@163.com

[收稿日期] 2019-01-23 **[修回日期]** 2019-07-04

具有组织细胞特异性,临床常用 Tg 来监测 DTC 患者的肿瘤残存、复发及转移情况。Tg 分为抑制性 Tg (TSH<0.1 μ IU/ml 状态下的 Tg) 和刺激性 Tg (TSH>30 μ IU/ml 刺激状态下的 Tg),后者包括术后或首次¹³¹I 治疗前 Tg(postablative stimulated Tg, ps-Tg)和清除残留甲状腺组织治疗成功后 Tg。本文对 ps-Tg 预测 DTC 术后转移的价值及 ps-Tg 影响因素进行综述。

1 ps-Tg 预测 DTC 转移

1.1 ps-Tg 诊断 DTC 转移的截断值 既往研究^[5-6]表明,ps-Tg 升高对 DTC 转移有较高预测价值。陈鹏等^[7]报道,ps-Tg 预测 DTC 转移的截断值为 40.60 ng/ml,DTC 患者 ps-Tg>40.60 ng/ml 提示其可能存在功能性转移灶,在首次¹³¹I 治疗时应加大剂量,以清除残余甲状腺组织和甲状腺癌转移灶。李田军等^[8]指出,52.75 ng/ml 是 ps-Tg 诊断 DTC 转移的截断值,对应的特异度、灵敏度分别为 91.70% 和 78.90%。上述 2 项研究^[7-8] ps-Tg 截断值不同,可能原因是研究对象不同;李田军等^[8]的研究对象为合并远处转移的 DTC 患者,自身存在远处转移灶,且纳入部分甲状腺近全切除 DTC 患者,残余甲状腺组织较多,故 ps-Tg 截断值较高;陈鹏等^[7]的研究对象为甲状腺全切且颈部淋巴结清扫的 DTC 患者,残余甲状腺组织较少,故 ps-Tg 截断值较低。Prabhu 等^[9]报道,排除 Tg 抗体阳性 DTC 患者后,ps-Tg<1 ng/ml 可有效排除 DTC 转移,而 ps-Tg>5 ng/ml 者中 26% 存在颈外转移风险。

1.2 ps-Tg/TSH 对 DTC 转移的预测价值 正常情况下 DTC 患者术后存在少量甲状腺组织,对 TSH 有一定影响。刘永等^[5]研究表明,0.24 ng/U 是 ps-Tg/TSH 预测 DTC 转移的截断值,其预测转移的灵敏度为 80.85%,高于 ps-Tg 的灵敏度(70.21%),提示 ps-Tg/TSH 有助于降低假阴性率,预测 DTC 转移的价值更高。Lin 等^[10]报道,对于接受全甲状腺切除术的 DTC 患者,ps-Tg 及 ps-Tg/TSH 均可作为术后首次¹³¹I 治疗前预测转移的重要指标,特别是对于¹³¹I 治疗前胸部 CT 和其他影像学方法无法检测到的伴有微小转移灶的患者。

1.3 连续 ps-Tg 变化值对预测 DTC 转移的价值 与单一的静态 ps-Tg 值相比,ps-Tg 连续测量值可为识别 DTC 是否伴有远处转移提供更好的预测参数,具有更高的准确率和特异度。由于 DTC 患者术后存在不同量的残余甲状腺,在有较多甲状腺组织且无远处

转移的患者中 ps-Tg 值可能高于有较少甲状腺组织且伴远处转移的患者。Zhao 等^[11]发现连续 ps-Tg 变化值检测可以减少残余甲状腺组织对 ps-Tg 值的影响,即使在大量甲状腺组织残余的情况下,与单次 ps-Tg 测量值相比,较短间隔内 ps-Tg 值的变化也可作为 DTC 转移提供更好的预测参数,提示在¹³¹I 治疗前 8 天内连续测量 ps-Tg 较单次测量获得的 ps-Tg 对预测 DTC 是否伴有远处转移具有更高的特异度及准确率。

2 ps-Tg 影响因素

多种因素影响 ps-Tg 测量值,包括 Tg 抗体(Tg antibody, TgAb)、甲状腺组织和 TSH 水平等^[12],而检测 ps-Tg 的方法及仪器也影响最终值。

2.1 TgAb 对 ps-Tg 的影响 TgAb 是针对 Tg 产生的抑制性自身免疫抗体,TgAb 阳性(TgAb>4 IU/ml)常见于甲状腺自身免疫性疾病。约 25%~30% 的 DTC 患者 TgAb 阳性^[13],TgAb 干扰 Tg 测量,降低血清 Tg 测定值的准确率。TgAb 阳性时,DTC 患者血清中的 Tg 以游离 Tg 和 Tg-TgAb 两种形式存在,TgAb 和 Tg 的结合位点上存在相关酶的催化位点,TgAb 具有酶的活性,可水解一部分 Tg,导致血清 Tg 含量减少。因 TgAb 对 Tg 的影响,使血清 Tg 水平被低估,导致临床医生误判 DTC 患者的病情。为减少 TgAb 对 Tg 的干扰,应在检测 Tg 的同时检测 TgAb 是否阳性。近期研究^[13]发现,DTC 术后 TgAb 持续阳性者在随访期间具有较高的肿瘤持续存在或复发风险,TgAb 值越高,风险越高;但葛华等^[14]研究指出,DTC 患者术后 Tg 阴性的情况下,仅以单纯 TgAb 水平高低来预测肿瘤复发或转移并无显著意义,监测 TgAb 阳性患者的病情仍有赖于较高质量的影像学检查。多项回顾性研究^[15-16]结果显示,经过甲状腺癌全切术+清除残留甲状腺组织治疗后约 36 个月,DTC 患者 TgAb 可从阳性变为阴性。而一项更早期研究^[17]指出,在证实无甲状腺组织残存的 DTC 患者体内,TgAb 转为阴性或消失的中位时间是术后 3 年,但有些患者体内可检测出 TgAb 的时间甚至长达 20 年。关于 TgAb 阳性对 DTC 复发和转移影响的机制尚未明确,且单纯以 TgAb 水平来监测 DTC 复发和转移尚存争议。研究^[18]发现,TgAb 水平与 DTC 复发或转移无明显关系。临床工作中,DTC 患者术后经¹³¹I 治疗后,部分患者 TgAb 始终不能转为阴性或下降幅度并不显著,其可能原因如下:①随访时间相对短;②患者原本存在甲状腺免疫系统疾病,血清存在能够合成 TgAb 记忆的淋巴细胞等。

2.2 残余甲状腺组织对 ps-Tg 的影响 DTC 患者的甲状腺组织、甲状腺癌组织及甲状腺癌转移灶均可合成并释放 Tg 进入血液循环。绝大多数 DTC 患者术后甲状腺床残留少许甲状腺组织,尤其是接受甲状腺近全切术者。因术后残余甲状腺组织可产生一定量的 Tg,造成刺激性 Tg 值被高估,故一些研究者^[19]认为与清除残留甲状腺组织治疗后的刺激性 Tg 相比,ps-Tg 在预测 DTC 复发与转移方面的特异度及灵敏度均不高。目前尚无明确的区分甲状腺癌组织和甲状腺组织的 ps-Tg 界值,故临床常结合其他检查结果进行综合分析^[20]。

2.3 TSH 对 ps-Tg 的影响 DTC 患者术后¹³¹I 治疗前 TSH 可对 ps-Tg 造成一定影响。TSH 一方面可刺激甲状腺细胞增生和肿瘤生成,另一方面也可刺激甲状腺细胞或 DTC 细胞合成和释放 Tg。TSH 受体同时存在于甲状腺滤泡上皮细胞及 DTC 细胞膜上,TSH 受体与 TSH 相结合后,能够导致甲状腺滤泡上皮细胞及 DTC 细胞产生 Tg 等特异性蛋白^[20],故 TSH 升高可引起继发性 Tg 升高^[21-22],临床上常用术后停药甲状腺激素造成 TSH 升高,至 TSH>30 μ IU/ml 后再行 ps-Tg 测定^[23]。绝大多数 DTC 患者停药甲状腺激素时间越长,则体内 TSH 水平越高。然而近期研究^[24]表明,TSH>80 μ IU/ml 或>100 μ IU/ml 条件下测量 ps-Tg 更为可靠;连续测量 TSH 可更好地校正 Tg 真实水平,从而更加准确地预测 DTC 是否发生转移^[25]。

3 小结

ps-Tg 对预测 DTC 转移具有一定价值,但由于多种因素对 ps-Tg 水平均有影响,ps-Tg 结合 Tg/TSH、连续 ps-Tg 变化值等综合分析预测转移的价值更好。临床诊断 DTC 是否存在转移时,需将 ps-Tg 与¹³¹I 治疗后全身显像及其他影像学结果相结合,并综合分析。

【参考文献】

- [1] 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. *Thyroid*, 2016, 26(1):1-133.
- [2] 中华医学会核医学分会. ¹³¹I 治疗分化型甲状腺癌指南(2014 版). 中华核医学与分子影像杂志, 2014, 34(4):264-278.
- [3] Zanotti-Fregonara P, Rubello D, Hindie E. Bone metastases of differentiated thyroid cancer: The importance of early diagnosis and ¹³¹I therapy on prognosis. *J Nucl Med*, 2008, 49(11):1902-1903.
- [4] 林岩松,李娇. 2015 年美国甲状腺学会《成人甲状腺结节与分化型甲状腺癌诊治指南》解读:分化型甲状腺癌¹³¹I 治疗新进展. 中国癌症杂志, 2016, 26(1):1-12.
- [5] 刘永,陈鹏,宋长祥,等. 分化型甲状腺癌术后首次¹³¹I 治疗前刺激性 Tg 水平与转移灶的关系. 中国临床医学影像杂志, 2017, 28(7):471-474.
- [6] Zhao T, Liang J, Li T, et al. Serial stimulated thyroglobulin measurements are more specific for detecting distant metastatic differentiated thyroid cancer before radioiodine therapy. *Chin J Cancer Res*, 2017, 29(3):213-222.
- [7] 陈鹏,宋长祥,陆武,等. 术后刺激性甲状腺球蛋白水平预测分化型甲状腺癌功能性转移灶的价值. 中国医学影像杂志, 2017, 25(6):422-424, 429.
- [8] 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. 中华核医学与分子影像杂志, 2012, 32(3):189-191.
- [9] Prabhu M, Samson S, Reddy A, et al. Role of preablative stimulated thyroglobulin in prediction of nodal and distant metastasis on iodine whole-body scan. *Indian J Nucl Med*, 2018, 33(2):93-98.
- [10] Lin Y, Li T, Liang J, et al. Predictive value of preablative stimulated thyroglobulin and thyroglobulin/thyroid-stimulating hormone ratio in differentiated thyroid cancer. *Clin Nucl Med*, 2011, 36(12):1102-1105.
- [11] Zhao T, Liang J, Li T, et al. Value of serial preablative thyroglobulin measurements: Can we address the impact of thyroid remnants? *Nucl Med Commun*, 2016, 37(6):632-639.
- [12] 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. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2016, 85(3):459-465.
- [13] Spencer C, Fatemi S. Thyroglobulin antibody (TgAb) methods-strengths, pitfalls and clinical utility for monitoring TgAb-positive patients with differentiated thyroid cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2013, 27(5):701-712.
- [14] 葛华,陈文新,林志毅,等. 抗甲状腺球蛋白抗体动态监测在¹³¹I 治疗分化型甲状腺癌患者预后中的价值. 福建医科大学学报, 2018, 52(4):261-264, 280.
- [15] Gorges 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. *Eur J Endocrinol*, 2005, 153(1):49-55.
- [16] Xu J, Bergren R, Schneider D, et al. Thyroglobulin antibody resolution after total thyroidectomy for cancer. *J Surg Res*, 2015, 198(2):366-370.
- [17] Chiovato L, Latrofa F, Braverman LE, et al. Disappearance of humoral thyroid autoimmunity after complete removal of thyroid antigens. *Ann Intern Med*, 2003, 139(5 Pt 1):346-351.

- [18] Quevedo I, Campino C, Rodriguez PJ, et al. Anti thyroglobulin antibodies in the follow up of patients with differentiated thyroid cancer: Residual or relapsing disease markers? Rev Med Chil, 2002,130(2):167-172.
- [19] Phan HT, Jager PL, van der Wal JE, et al. The follow-up of patients with differentiated thyroid cancer and undetectable thyroglobulin (Tg) and Tg antibodies during ablation. Eur J Endocrinol, 2008,158(1):77-83.
- [20] 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. 国际放射医学核医学杂志, 2015, 39(1):61-66.
- [21] Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. Thyroid, 2003, 13(1):3-126.
- [22] Pellegriti G, Scollo C, Regalbuto C, et al. The diagnostic use of the rhTSH/thyroglobulin test in differentiated thyroid cancer patients with persistent disease and low thyroglobulin levels. Clin Endocrinol (Oxf), 2003,58(5):556-561.
- [23] Kim H, Kim SJ, Kim IJ, et al. Limited clinical value of periablative changes of serum markers in the prediction of biochemical remission in patients with papillary thyroid cancer. Nucl Med Mol Imaging, 2013,47(4):268-272.
- [24] Valle LA, Gorodeski Baskin RL, Porter K, et al. In thyroidectomized patients with thyroid cancer, a serum thyrotropin of 30 μ U/mL after thyroxine withdrawal is not always adequate for detecting an elevated stimulated serum thyroglobulin. Thyroid, 2013,23(2):185-193.
- [25] Lee JW, Kim SH, Lee SA, et al. Serial measurements of off-thyroxine serum TSH and thyroglobulin levels to predict local and/or systemic metastasis of papillary thyroid cancer after total thyroidectomy. J Korean Thyroid Associat, 2012,5(2):148.

《中国医学影像技术》投稿要求(三)

15 计量单位 采用国际单位制并严格执行国家标准 GB 3100~3201《量和单位》的规定,使用法定计量单位,不再使用 N(当量浓度)、M(克分子浓度)、百分比浓度[% (V/V)、%(m/m)]等已废除的非标准计量单位和符号。

16 统计学符号 以国家标准 GB/T 3358.1-1993《统计学名词及符号》为准,样本算术平均数用英文小写斜体 $\bar{x}$;标准差用英文小写斜体 s ; t 检验用英文小写 t ; F 检验用英文大写 F ;卡方检验用希文斜体 χ^2 ;相关系数用英文小写斜体 r ;自由度用希文斜体 γ ;概率用英文大写斜体 P ;样本数用英文小写斜体 n 。

17 统计学方法 需注明使用的统计学软件名称和版本,以及所使用的统计学方法。率的计算保留小数点后两位,年龄需要提供 $\bar{x}$ 或者中位年龄,保留小数点后一位。

18 图片 研究论著类论文和短篇报道均需附有相应患者的影像学资料,图片分辨率应在 300 dpi 以上, JPG/JEPG 格式,有良好的清晰度和对比度,最好是医院图像工作站中直接提取的图像。每图下面应标有图序号、图题、图说(解释图片内容的文字),文中应有图位。图中箭示或文字应有说明,病理图应注明染色方法及放大倍数。

19 表格 本刊采用三线表,表格列于文后,每表应标有表序号、表题,文中应有表位。

20 参考文献 严格按照国家标准 GB 7714-2015《文后参考文献著录规则》中规定,采用“顺序编码制”。仅限于作者直接阅读的近 5 年的文献,尽量不用二次文献,无特殊需要不必罗列众所周知的教科书或某些陈旧史料,提倡引用国内外同行新近发表的研究论文为参考文献,引用论点必须准确无误,不能断章取义。除短篇报道外,论文参考文献应至少来源于 5 种以上的期刊,研究论著类论文参考文献不少于 13 条,综述类论文参考文献应在 20 条以上,以反映论文的科学依据,以及对前人科学工作的继承性。参考文献的编排应按每条文献在文中出现的先后顺序逐条列于文后,并在文内引用处用右上角加方括号注明角码。参考文献书写格式如下:

- [1] Lopera JE, Trimmer CK, Lamba R, et al. MDCT angiography of mesenteric bypass surgery for the treatment of chronic mesenteric ischemia. AJR Am J Roentgenol, 2009,193(5):1439-1445.
- [2] 陈奇琦,吴婷,康冰,等. 脑磁图观察针刺太冲穴所致脑部能量变化. 中国医学影像技术, 2013, 29(12): 1927-1930.