

甲状腺球蛋白抗体与分化型甲状腺癌¹³¹I治疗效果的关系研究

Studies on the relationship between thyroglobulin antibody and the therapeutic effect of ¹³¹I in patients with differentiated thyroid carcinoma

Nan Nan, Xianyu Zhiqun, Zhao Ming, Zhu Xiaohua

引用本文:

南楠, 鲜于志群, 赵明, 等. 甲状腺球蛋白抗体与分化型甲状腺癌¹³¹I治疗效果的关系研究[J]. 国际放射医学核医学杂志, 2021, 45(9): 545-551. DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-202007044-00094

Nan Nan, Xianyu Zhiqun, Zhao Ming, et al. Studies on the relationship between thyroglobulin antibody and the therapeutic effect of ¹³¹I in patients with differentiated thyroid carcinoma[J]. *International Journal of Radiation Medicine and Nuclear Medicine*, 2021, 45(9): 545-551. DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-202007044-00094

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202007044-00094>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

甲状腺球蛋白和甲状腺球蛋白抗体在分化型甲状腺癌诊治中的价值

The value of thyroglobulin and thyroglobulin antibody in the diagnosis and treatment of differentiated thyroid carcinoma
国际放射医学核医学杂志. 2020, 44(3): 196-201 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-201812053-00009>

分化型甲状腺癌患者¹³¹I治疗后诊断性全身显像周围剂量当量率动态变化的研究

Study on the dynamic change in ambient dose equivalent rate in patients with differentiated thyroid carcinoma receiving diagnostic whole-body scan after ¹³¹I therapy

国际放射医学核医学杂志. 2020, 44(4): 212-216 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-201907038-00023>

¹³¹I治疗分化型甲状腺癌颈部摄碘组织的吸收剂量与疗效分析

Prognostic values of the cervical lesions absorbed dose in the radioactive iodine treatment of differentiated thyroid carcinoma
国际放射医学核医学杂志. 2019, 43(5): 405-410 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.05.004>

基层医院分化型甲状腺癌¹³¹I规范化诊疗的临床体会

Clinical experience of ¹³¹I standard diagnosis and treatment of differentiated thyroid carcinoma in basic hospital
国际放射医学核医学杂志. 2019, 43(5): 432-436 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.05.009>

分化型甲状腺癌¹³¹I显像假阳性的原因分析

Analysis of the false positive findings on ¹³¹I whole-body scan in differentiated thyroid cancer

国际放射医学核医学杂志. 2018, 42(1): 62-68 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2018.01.012>

¹³¹I治疗分化型甲状腺癌患者体内残留辐射剂量及病房辐射剂量的监测分析

Radiation monitoring in patients with differentiated thyroid carcinoma treated with iodine-131 and their wards

国际放射医学核医学杂志. 2019, 43(5): 400-404 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.05.003>

·临床研究·

甲状腺球蛋白抗体与分化型甲状腺癌¹³¹I治疗效果的 关系研究

南楠 鲜于志群 赵明 朱小华

华中科技大学同济医学院附属同济医院核医学科, 武汉 430030

南楠作者现单位浙江省宁波市第一医院核医学科 315010

通信作者: 朱小华, Email: evazhu@vip.sina.com

【摘要】 目的 探讨分化型甲状腺癌(DTC)患者术后¹³¹I治疗前甲状腺球蛋白抗体(TgAb)水平及¹³¹I治疗后 TgAb的变化趋势对¹³¹I治疗效果的预测作用。方法 回顾性分析 2016年12月至2018年5月于华中科技大学同济医学院附属同济医院接受甲状腺全切除术及¹³¹I治疗的TgAb阳性DTC患者95例,其中男性16例、女性79例,年龄11~63(37.74±11.27)岁。所有患者均在手术后2~6个月进行¹³¹I治疗。根据美国甲状腺协会指南中DTC治疗反应评估体系及影像学表现,按照疗效评价结果将患者分为影像学表现满意组(A组,54例)、影像学表现不满意组(B组,19例)、影像学表现不确切组(C组,22例)。观察3组患者¹³¹I治疗前TgAb水平、治疗后1.5、3~6、6~12个月的TgAb变化率及变化速率等指标,并对其可能影响疗效的因素进行分析。以治疗前TgAb水平、治疗后1.5个月和3~6个月TgAb变化率绘制受试者工作特征(ROC)曲线,确定其预测疗效的最佳临界值及诊断效能。计量资料的组间比较采用方差分析或Kruskal-Wallis秩和检验;计数资料的组间比较采用卡方检验或Fisher确切概率法。对单因素分析中有统计学意义的变量采用多因素Logistic回归分析。结果 单因素分析结果显示,3组DTC患者在年龄($F=3.48, P=0.03$)、淋巴结转移率($\chi^2=10.28, P<0.01$)、治疗前TgAb水平($\chi^2=16.03, P<0.01$)、¹³¹I剂量(Fisher确切概率法, $P=0.002$)和治疗后1.5、3~6、6~12个月复查时的TgAb变化率及变化速率(6~12个月变化速率除外)的差异均有统计学意义($\chi^2=8.55\sim 22.79$, 均 $P<0.05$)。多因素Logistic回归分析显示,3组DTC患者在治疗前TgAb水平($\beta=-0.006, OR=0.994, P<0.01$)和治疗后1.5个月TgAb变化率($\beta=0.327, OR=1.387, P=0.046$)、3~6个月TgAb变化率($\beta=2.521, OR=12.439, P=0.041$)的差异均有统计学意义。ROC曲线分析结果显示,治疗前TgAb水平预测¹³¹I疗效的最佳临界值为201.4 U/mL,灵敏度和特异度分别为74.1%、68.3%,曲线下面积为0.740;治疗后1.5个月和3~6个月TgAb变化率预测¹³¹I治疗效果的最佳临界值分别为9.7%和19.2%,灵敏度和特异度分别为72.2%、61.0%和87.0%、58.5%,曲线下面积分别为0.660和0.752。结论 DTC患者¹³¹I治疗前TgAb水平可以预测¹³¹I治疗效果,TgAb水平较低者疗效较好;¹³¹I治疗后TgAb水平下降越显著,提示治疗效果越好。

【关键词】 分化型甲状腺癌; 甲状腺球蛋白抗体; 碘放射性同位素; 近距离放射疗法; 影像学表现

基金项目: 国家自然科学基金(81671718、81873903、91959119、81271600)

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202007044-00094](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202007044-00094)

Studies on the relationship between thyroglobulin antibody and the therapeutic effect of ¹³¹I in patients with differentiated thyroid carcinoma

Nan Nan, Xianyu Zhiqun, Zhao Ming, Zhu Xiaohua

Department of Nuclear Medicine, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

Nan Nan is working on the Department of Nuclear Medicine, Ningbo First Hospital, Ningbo 315010, China

Corresponding author: Zhu Xiaohua, Email: evazhu@vip.sina.com

【Abstract】 Objective To investigate the predictive effect of thyroglobulin antibody (TgAb) level after operation and the trend of TgAb change after ^{131}I treatment on the curative effect of ^{131}I treatment in patients with differentiated thyroid carcinoma (DTC). **Methods** A total of 95 patients with DTC who were positive for TgAb and who underwent total thyroidectomy and ^{131}I treatment in the Tongji Hospital of Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology from December 2016 to May 2018 were retrospectively analyzed. The patients included 16 males and 79 females, aged 11–63 (37.74 ± 11.27) years old. ^{131}I treatment was administered 2–6 months after surgery. Based on the response to therapy assessment system of DTC in the American Thyroid Association Management Guidelines and according to the images, the curative effect was divided into three groups, namely, structural excellent response group (A group, 54 cases), structural incomplete response group (B group, 19 cases), and structural indeterminate response group (C group, 22 cases). The following parameters were observed among the three groups: TgAb level before ^{131}I treatment; percentage change at 1.5 months, 3–6 months, and 6–12 months; and rate of change of TgAb. The factors that might affect the curative effect were analyzed. Receiver operating characteristic (ROC) curves were drawn with the following: the TgAb level before ^{131}I treatment; percentage change of TgAb at 1.5 months after treatment; and percentage change of TgAb at 3–6 months after treatment. The best critical value for predicting therapeutic effect was determined, and the diagnostic efficiency was calculated. The measurement data were compared through variance analysis or Kruskal-Wallis rank sum test. *Chi*-square test or Fisher's exact text were used to compare the count data among the groups. The multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the factors that may affect the curative effect. **Results** The univariate regression analysis results showed that the mean age ($F=3.48$, $P=0.03$), lymph node metastasis rate ($\chi^2=10.28$, $P<0.01$), TgAb level before ^{131}I treatment ($\chi^2=16.03$, $P<0.01$), ^{131}I dose (Fisher's exact text, $P=0.002$), percentage change and rate of change of TgAb (except percentage change at 6–12 months) at 1.5 months, 3–6 months, and 6–12 months were significantly different among the three groups ($\chi^2=8.55\text{--}22.79$, all $P<0.05$). The multivariate Logistic regression analysis result showed that TgAb levels before ^{131}I treatment were significantly different among the three groups ($\beta=-0.006$, $OR=0.994$; $P<0.01$), percentage change of TgAb at 1.5 months ($\beta=0.327$, $OR=1.387$; $P=0.046$), and percentage change of TgAb at 3–6 months ($\beta=2.521$, $OR=12.439$; $P=0.041$) had statistical significance. The optimal cut-off value of TgAb level on ROC curve was 201.4 U/mL with a sensitivity of 74.1% and specificity of 68.3%. The area under ROC curve (AUC) was 0.740. The optimal cut-off values of the percentage change of TgAb in 1.5 months and for 3–6 months after treatment were 9.7% and 19.2%; the sensitivities were 72.2% and 61.0%; the specificities were 87.0% and 58.5%; and the AUCs were 0.660 and 0.752, respectively. **Conclusions** Postoperative TgAb level enabled the prediction of the therapeutic effect of ^{131}I . Patients with lower TgAb level showed better therapeutic effect. The decrease of TgAb after treatment was more significant than before treatment, suggesting that the ^{131}I therapeutic effect was satisfactory.

【 Key words 】 Differentiated thyroid carcinoma; Thyroglobulin antibody; Iodine radioisotopes; Brachytherapy; Imaging features

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (81671718, 81873903, 91959119, 81271600)

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202007044-00094](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202007044-00094)

分化型甲状腺癌(DTC)是最常见的内分泌系统恶性肿瘤,且发病率呈逐年迅速上升的趋势。甲状腺球蛋白(thyroglobulin, Tg)是DTC患者随访时主要的血清肿瘤标志物,可监测治疗后肿瘤是否复发或转移^[1]。高滴度甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody, TgAb)会影响Tg水平测定的准确性,亦

会降低Tg作为肿瘤标志物的灵敏度^[2]。关于TgAb阳性患者治疗后如何进行病情监测是临床工作中的一个难点问题。既往有研究者认为,TgAb可作为一种DTC替补肿瘤标志物^[3],TgAb阳性患者远期肿瘤复发或转移的概率增加^[4-5]。也有研究者认为,TgAb变化趋势较单一静态TgAb水平对DTC患者

的病情监测更具意义^[6-7]。目前的研究多针对 TgAb 与肿瘤远期复发或转移的关系,而对于治疗后早期疾病状态与 TgAb 的关系研究较少。本研究旨在探讨 DTC 患者术后¹³¹I 治疗前、后 TgAb 水平的变化趋势对¹³¹I 治疗效果的预测价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性分析 2016 年 12 月至 2018 年 5 月在中科大同济医学院附属同济医院核医学科就诊的 95 例 DTC 患者的临床资料,其中男性 16 例、女性 79 例,年龄 11~63(37.74±11.27)岁,随访时间 6~20 个月。纳入标准:(1)接受双侧甲状腺全切术,并根据术前淋巴结转移评估结果进行中央区淋巴结清扫及选择性颈侧区淋巴结清扫;(2)具备详细的组织病理学检查资料;(3)首次行¹³¹I 清甲或清甲及清灶治疗;(4)术后¹³¹I 治疗前 TgAb 阳性(TgAb>60 U/mL);(5)¹³¹I 治疗后定期规律随访,具有完整的¹³¹I 全身显像或其他影像学检查结果和血清学检查结果;(6)随访至少 6 个月,并判断疗效。排除标准:(1)手术方式为甲状腺部分切除或未进行淋巴结清扫;(2)¹³¹I 治疗后未规律随访;(3)血清 Tg、TgAb 水平检测未采用同一种方法。

所有患者在治疗前均签署了知情同意书。本研究符合《赫尔辛基宣言》的原则。

1.2 研究方法

1.2.1 ¹³¹I 治疗方法

患者¹³¹I 清甲或清甲及清灶治疗准备和方案均参照《¹³¹I 治疗分化型甲状腺癌指南(2014 版)》^[8]及美国甲状腺协会(American Thyroid Association, ATA)指南^[1]。所有患者均在术后 2~6 个月进行¹³¹I 治疗。根据患者清甲治疗前的血清学检查、2 h 及 24 h 摄碘率测定、影像学检查及组织病理学检查结果综合评估残留甲状腺的大小及是否存在远处和(或)淋巴结转移。结合治疗前的评估结果给予不同剂量的¹³¹I 治疗。¹³¹I 清甲治疗剂量为 3.7×10³ MBq,¹³¹I 清甲及清灶治疗剂量为 5.55×10³ MBq。

1.2.2 主要仪器

Tg 的检测使用美国罗氏公司 Roche Cobas e411 全自动电化学发光免疫分析仪,检测范围 0.04~500 ng/mL。TgAb 水平的检测使用德国西门子公司 ADVIA Centaur 自动化学发光免疫分析仪,检

测范围 15~500 U/mL,超出测定范围分别记作 15、500 U/mL。TgAb 正常值<60 U/mL。

1.2.3 疗效评价及分组

¹³¹I 治疗后的 DTC 患者均定期复查,复查的首次时间为治疗后 1.5 个月,之后每隔 2~3 个月复查一次。复查项目包括血清学检查(TSH、刺激性 Tg、TgAb 水平)、影像学检查[颈部超声、胸部 CT、¹³¹I 全身显像(¹³¹I-whole body scan, ¹³¹I-WBS)等]。根据 ATA 指南中 DTC 治疗反应评估体系^[9],参考复查时 DTC 患者的影像学表现,将¹³¹I 治疗效果评估为以下 3 种。(1)影像学表现满意:影像学结果证实无疾病存在的临床表现,诊断性全身显像(diagnostic whole body scan, Dx-WBS)未见异常摄碘灶和(或)颈部超声始终无异常表现。(2)影像学表现不满意:有持续存在的或出现新增的颈部淋巴结转移灶和(或)远处转移灶,包括颈部超声检查(≥2 次随访)提示有异常淋巴结^[10],¹³¹I-WBS 显像存在异常摄碘灶,手术或穿刺活检结果证实的淋巴结转移病灶。(3)影像学表现不确切:存在不能判定良恶性的影像学表现,包括颈部超声检查提示有非特异性淋巴结且在¹³¹I-WBS 时表现为不摄碘, Dx-WBS 示残留甲状腺。根据以上影像学疗效评估结果将 95 例患者分为 3 组:影像学表现满意组(A 组)54 例、影像学表现不满意组(B 组)19 例、影像学表现不确切组(C 组)22 例。

1.2.4 观察指标

观察 A、B、C 组患者的年龄、性别、肿瘤的组织病理学特征、是否合并桥本甲状腺炎、¹³¹I 治疗距离手术的天数、2 h 和(或)24 h 摄碘率、¹³¹I 治疗剂量、¹³¹I 治疗前 TSH 水平、¹³¹I 治疗前 TgAb 水平和¹³¹I 治疗后 1.5、3~6、6~12 个月的 TgAb 变化率及变化速率等指标,分析¹³¹I 治疗后 TgAb 变化率和变化速率与疗效的关系,以及影响¹³¹I 治疗疗效的因素。以治疗前 TgAb 水平和治疗后 1.5、3~6 个月 TgAb 变化率绘制 ROC 曲线,确定其预测疗效的最佳临界值及其诊断效能。

$$\text{TgAb 变化率} = (\text{TgAb}_{\text{治疗前}} - \text{TgAb}_{\text{治疗后}}) / \text{TgAb}_{\text{治疗前}} \times 100\%$$
$$\text{TgAb 变化速率} = (\text{TgAb}_{\text{治疗前}} - \text{TgAb}_{\text{治疗后}}) / (\text{复查时间} - \text{治疗时间}) \times 100\%$$

1.3 统计学分析

应用 SPSS 20.0 软件对数据进行统计学分析。

符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,不符合正态分布的以 $M(P_{25}\sim P_{75})$ 表示,计数资料以绝对数(构成比)表示。计量资料的年龄、摄碘率的组间比较采用方差分析,肿瘤大小、距离手术的天数、TSH水平、治疗前TgAb水平、治疗后TgAb的变化率及变化速率的组间比较采用Kruskal-Wallis秩和检验;计数资料的性别、肿瘤组织病理学特征、 ^{131}I 剂量的比较采用卡方检验或Fisher确切概率法。对单因素分析中有统计学意义的变量采用多因素Logistic回归分析,由于变量间存在明显的多重共线性,因此采用逐步回归的方法进行变量选择,确定最终的回归模型。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组DTC患者临床及病理资料的比较

由表1可知,A组患者的年龄较B、C组更大

($F=3.48, P=0.03$),淋巴结转移率更低($\chi^2=10.28, P<0.01$),性别及其他病理基线资料3组间的差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

2.2 ^{131}I 治疗后TgAb变化率和变化速率与疗效的关系

由表2可知, ^{131}I 治疗后A、B、C组DTC患者除治疗后6~12个月的TgAb变化速率外,在治疗后1.5、3~6、6~12个月复查时的TgAb变化率及变化速率的差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。A组的TgAb变化率和变化速率均明显高于B组。 ^{131}I 治疗后TgAb水平持续上升者有5例,其中B组3例(15.8%)、C组2例(9.1%);其余90例患者TgAb水平均呈下降趋势或保持不变。

2.3 影响 ^{131}I 治疗效果的因素

由表3可知, ^{131}I 治疗前3组DTC患者的TgAb水平的差异有统计学意义($P<0.01$),其中A组治

表1 3组分化型甲状腺癌患者的临床及病理资料比较

Table 1 Comparison of clinical and pathological data between the three groups of differentiated thyroid carcinoma patients

项目	影像学表现满意组(n=54)	影像学表现不满意组(n=19)	影像学表现不明确组(n=22)	检验值	P值
年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)	40.02±11.18	32.42±10.85	36.73±10.61	$F=3.48$	0.03
性别[例(%)]				-	0.10
女	48(88.9)	16(84.2)	15(68.2)		
男	6(11.1)	3(15.8)	7(31.8)		
肿瘤大小[$M(P_{25}\sim P_{75})$, cm]					
左侧	0.80(0~1.50)	1.00(0.95~2.00)	0.30(0~1.45)	$\chi^2=4.28$	0.12
右侧	0.45(0~1.00)	0.50(0~0.95)	0.80(0.75~1.43)	$\chi^2=2.05$	0.36
周围侵犯[例(%)]				-	0.90
是	5(9.3)	2(10.5)	3(13.6)		
否	49(90.7)	17(89.5)	19(86.4)		
双侧性[例(%)]				$\chi^2=1.77$	0.41
是	20(37.0)	9(47.4)	6(27.3)		
否	34(63.0)	10(52.6)	16(72.7)		
多灶性[例(%)]				$\chi^2=0.57$	0.75
是	23(42.6)	10(52.6)	10(45.5)		
否	31(57.4)	9(47.4)	12(54.5)		
淋巴结转移率[$M(P_{25}\sim P_{75})$, %]	22(13~41)	42(25~46)	49(34~59)	$\chi^2=10.28$	<0.01
淋巴结分期[例(%)]				-	0.20
N ₀	2(3.7)	0(0)	1(4.5)		
N _{1a}	38(70.4)	11(57.9)	10(45.5)		
N _{1b}	14(25.9)	8(42.1)	11(50.0)		
合并桥本甲状腺炎[例(%)]				$\chi^2=0.29$	0.86
是	30(55.6)	11(57.9)	11(50.0)		
否	24(44.4)	8(42.1)	11(50.0)		

注:-表示采用Fisher确切概率法,无检验值

表2 3组分化型甲状腺癌患者¹³¹I治疗后 TgAb变化率和变化速率的比较 [M(P₂₅~P₇₅), %]

Table 2 Comparison of percent change and rate of change of thyroglobulin antibody between the three groups of differentiated thyroid carcinoma patients [M (P₂₅~P₇₅), %]

TgAb变化指标	影像学表现满意组(n=54)	影像学表现不满意组(n=19)	影像学表现不确切组(n=22)	χ ² 值	P值
1.5个月变化率	31(2~54)	-8(-53~16)	1(-2~22)	12.70	0.002
1.5个月变化速率	83(1~187)	-27(-201~64)	5(-10~152)	8.55	0.014
3~6个月变化率	48(33~69)	-7(-45~15)	29(5~54)	22.79	<0.01
3~6个月变化速率	44(20~82)	-8(-106~25)	51(10~104)	12.95	0.002
6~12个月变化率	60(44~74)	37(0~49)	53(15~70)	10.41	0.005
6~12个月变化速率	37(19~48)	30(0~50)	39(11~83)	2.08	0.350

注: TgAb为甲状腺球蛋白抗体

表3 3组分化型甲状腺癌患者¹³¹I治疗效果的影响因素

Table 3 Affecting factors of ¹³¹I therapeutic effect between the three groups of differentiated thyroid carcinoma patients

影响因素	影像学表现满意组(n=54)	影像学表现不满意组(n=19)	影像学表现不确切组(n=22)	检验值	P值
距离手术的天数[M(P ₂₅ ~P ₇₅), d]	90.50(66.25~106.75)	94.00(75.50~124.50)	81.50(63.25~98.25)	χ ² =4.93	0.08
2 h摄碘率(̄x±s, %)	2.20±0.68	2.19±1.10	2.30±0.74	F=0.16	0.86
24 h摄碘率[M(P ₂₅ ~P ₇₅), %]	1.20(0.80~1.78)	1.10(0.45~2.25)	1.20(0.58~1.78)	χ ² =0.75	0.69
TSH [M(P ₂₅ ~P ₇₅), μIU/mL]	98.84(71.74~144.17)	102.00(71.12~150.00)	113.95(68.27~137.22)	χ ² =0.33	0.85
治疗前TgAb [M(P ₂₅ ~P ₇₅), U/mL]	111.90(83.78~214.70)	258.40(136.25~500.00)	294.95(149.75~500.00)	χ ² =16.03	<0.01
¹³¹ I剂量[例(%)]				-	0.002
3.70×10 ³ MBq	49(90.7)	10(52.6)	19(86.4)		
5.55×10 ³ MBq	5(9.3)	9(47.4)	3(13.6)		

注: TSH为促甲状腺激素; TgAb为甲状腺球蛋白抗体。-表示采用Fisher确切概率法, 无检验值

术前的 TgAb 水平明显低于 B 组和 C 组。多因素 Logistic 回归分析结果显示, ¹³¹I 治疗前 TgAb 水平 (β=-0.006, OR=0.994, P<0.01) 和治疗后 1.5 个月 TgAb 变化率 (β=0.327, OR=1.387, P=0.046)、3~6 个月 TgAb 变化率 (β=2.521, OR=12.439, P=0.041) 可能为¹³¹I 治疗效果的独立影响因素(表 4)。

2.4 ¹³¹I 治疗前 TgAb 水平及治疗后 TgAb 变化率的诊断效能

ROC 曲线分析结果表明, ¹³¹I 治疗前 TgAb 水平预测¹³¹I 疗效的最佳临界值为 201.4 U/mL, 其灵敏度、特异度和曲线下面积(AUC)分别为 74.1%、68.3% 和 0.740; 治疗后 1.5 个月及 3~6 个月 TgAb 变化率预测疗效的最佳临界值分别为 9.7% 和 19.2%, 其灵敏度、特异度、曲线下面积分别为 72.2%、61.0%、0.660 和 87.0%、58.5%、0.752。其他具体数据见表 5。

3 讨论

TgAb 是针对 Tg 产生的抑制性自身抗体, 其异常增高可见于 25%~30% 的 DTC 患者。当 TgAb

表4 3组分化型甲状腺癌患者¹³¹I治疗效果的多因素 Logistic 回归分析

Table 4 The multivariate Logistic regression analysis of ¹³¹I therapeutic effect between the three groups of differentiated thyroid carcinoma patients

因素	β	标准差	P值	OR值
年龄	0.078	0.046	0.088	1.082
淋巴结转移率	-2.015	1.251	0.107	0.133
治疗前TgAb水平	-0.006	0.002	<0.01	0.994
治疗后1.5个月TgAb变化率	0.327	0.164	0.046	1.387
治疗后3~6个月TgAb变化率	2.521	1.236	0.041	12.439
治疗后6~12个月TgAb变化率	-2.140	1.450	0.140	0.118

注: TgAb为甲状腺球蛋白抗体

存在时, Tg 检测的准确性会受到干扰, 限制了其作为肿瘤标志物在 DTC 患者随访中的应用^[2]。理论上, 通过甲状腺全切及随后的¹³¹I 治疗, 完全清除了残留的甲状腺组织及 DTC 组织, 可以导致抗原刺激的停止以及 TgAb 水平的逐渐下降, 最终完全消失^[11]。因此, 有研究结果表明, 可以将 TgAb 作为 DTC 患者的替补肿瘤标志物^[3]。既往一

表5 95例分化型甲状腺癌患者¹³¹I治疗前TgAb水平及治疗后TgAb变化率的诊断效能**Table 5** Diagnostic efficacy of TgAb level before ¹³¹I treatment and percent change of TgAb after treatment in 95 patients with differentiated thyroid carcinoma

指标	最佳临界值	灵敏度(%)	特异度(%)	准确率(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)	曲线下面积
治疗前TgAb水平	201.4 U/mL	74.1(40/54)	68.3(28/41)	71.6(68/95)	75.5(40/53)	66.7(28/42)	0.740
治疗后1.5个月TgAb变化率	9.7%	72.2(39/54)	61.0(25/41)	67.4(64/95)	70.9(39/55)	62.5(25/40)	0.660
治疗后3~6个月TgAb变化率	19.2%	87.0(47/54)	58.5(24/41)	74.7(71/95)	73.4(47/64)	77.4(24/31)	0.752

注: TgAb为甲状腺球蛋白抗体

些研究结果显示, ¹³¹I治疗后 TgAb 阳性对 DTC 预后可能有预测作用。Chung 等^[12]的研究结果显示, TgAb 阳性患者的复发率高于 TgAb 阴性患者(49%对 3.4%, $P < 0.0001$)。范群等^[13]的研究结果也表明, TgAb 可作为监测¹³¹I 清甲治疗后 TgAb 阳性患者复发和(或)转移的指标, 并计算 TgAb 的临界值为 204 IU/mL, 且 TgAb 水平越高, 发生复发和(或)转移的概率越大。以上研究结果表明, TgAb 阳性与 DTC 复发和(或)转移有相关性, 但关于 TgAb 预测¹³¹I 治疗效果的研究较少。本研究结果显示, 影像学表现满意组的术后 TgAb 水平较影像学表现不满意组和影像学表现不确切组更低, 这表明术后 TgAb 水平可以预测¹³¹I 治疗效果, TgAb 水平较低者疗效较好, 其最佳临界值为 201.4 U/mL。

有研究结果表明, 动态监测无复发和(或)转移的 TgAb 阳性的 DTC 患者手术及¹³¹I 治疗后 TgAb 水平的变化趋势, 其中 90% 以上的患者经治疗后 TgAb 水平呈持续下降趋势; 相反的, 大多数疾病持续状态的 DTC 患者 TgAb 水平无变化或升高^[11]。Kim 等^[3]的研究结果显示, 手术+¹³¹I 治疗后 6~12 个月 TgAb 水平下降至小于基线值(治疗前)50% 的患者有较好的预后; 治疗后 TgAb 水平与基线值相比没有增加的患者, 无病生存率大约为 80%, 而 TgAb 水平上升的患者, 只有 55% 的无病生存率。有研究者认为, 治疗后早期 TgAb 水平呈下降趋势者的预后较好; TgAb 水平的变化趋势比任何一次测定的 TgAb 值都重要, 尤其是对于 DTC 治疗后早期。张娜和梁军^[14]的研究结果表明, TgAb 水平的变化趋势与甲状腺乳头状癌患者的清甲疗效相关, TgAb 水平下降幅度小或升高者清甲的疗效较差。刘日信等^[15]的研究结果显示, ¹³¹I 治疗效果在 TgAb 下降组、TgAb 稳定组、TgAb 升高组间的疗效比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 22.267$, $P < 0.001$), 两两组间比较显示 TgAb 下降组¹³¹I 治疗效果优于

TgAb 稳定组和升高组。本研究中, 影像学表现满意组患者治疗后 TgAb 水平均呈持续下降状态或仅在第 1 次复查时升高而后持续下降, 无持续升高的情况; 治疗后 TgAb 水平持续升高者有 5 例, 其中影像学表现不满意组有 3 例(15.8%)、影像学表现不确切组有 2 例(9.1%)。1.5 个月 TgAb 变化率和 3~6 个月 TgAb 变化率在 3 组间的差异有统计学意义, 两两比较显示影像学表现满意组在治疗后 1.5 个月和 3~6 个月复查时的 TgAb 水平下降率均显著高于影像学表现不满意组, TgAb 水平下降越显著, ¹³¹I 治疗的效果越好。ROC 曲线分析结果显示, 治疗后 1.5 个月时 TgAb 水平下降 > 9.7%、3~6 个月时 TgAb 水平下降 > 19.2%, 这提示¹³¹I 治疗后达到影像学表现满意的可能性大。

综上所述, TgAb 阳性的 DTC 患者¹³¹I 治疗前 TgAb 水平及治疗后 1.5、3~6 个月的 TgAb 变化率均对¹³¹I 治疗效果具有较好的预测价值, 可以作为临床有价值的早期参考指标, 为后续治疗提供参考。由于本研究属于回顾性单中心研究, 病例数较少, 存在一定的选择偏倚, 结论需要进一步的多中心随机对照研究进行证实。

利益冲突 本研究由署名作者按以下贡献声明独立开展, 不涉及任何利益冲突。

作者贡献声明 南楠负责研究命题的设计、试验过程的实施、数据的采集与分析、论文的撰写; 鲜于志群、赵明负责试验的实施、数据的采集; 朱小华负责研究命题的提出与设计、论文最终版本的修订。

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[J]. *Thyroid*, 2016, 26(1): 1-133. DOI: 10.1089/thy.2015.0020.
- [2] 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. DOI: 10.1016/j.beem.2013.07.003.
- [3] Kim WG, Yoon JH, Kim WB, 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. DOI: 10.1210/jc.2008-0962.
- [4] 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. DOI: 10.1089/thy.2013.0698.
- [5] Trimboli P, Zilioli 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. DOI: 10.1515/cclm-2017-0033.
- [6] Ernaga-Lorea A, Hernández-Morhain MC, Anda-Apiñániz E, et al. Prognostic value of change in anti-thyroglobulin antibodies after thyroidectomy in patients with papillary thyroid carcinoma [J]. *Clin Transl Oncol*, 2018, 20(6): 740–744. DOI: 10.1007/s12094-017-1782-3.
- [7] Rosario PW, Carvalho M, Mourão GF, et al. Comparison of antithyroglobulin antibody concentrations before and after ablation with ¹³¹I as a predictor of structural disease in differentiated thyroid carcinoma patients with undetectable basal thyroglobulin and negative neck ultrasonography[J]. *Thyroid*, 2016, 26(4): 525–531. DOI: 10.1089/thy.2015.0445.
- [8] 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.
- Nuclear Medicine Association of the Chinese Medical Association. ¹³¹I guidelines of the treatment of differentiated thyroid carcinoma (version 2014)[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2014, 34(4): 264–278. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2014.04.002.
- [9] 侯敏, 林岩松. 有关分化型甲状腺癌治疗反应评估体系的解读[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2017, 37(7): 420–425. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.07.010.
- Hou M, Lin YS. Update and progress of the response-to-therapy assessment system in differentiated thyroid cancer[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2017, 37(7): 420–425. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.07.010.
- [10] 中华医学超声杂志 (电子版) 编辑委员会浅表器官学组. 甲状腺结节超声诊断规范[J]. *中华医学超声杂志 (电子版)*, 2017, 14(4): 241–244. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1672-6448.2017.04.001.
- Superficial Organ Science Group of Editorial Committee of Chinese Journal of Medical Ultrasound (Electron Ed). Specification for ultrasonic diagnosis of thyroid nodules[J]. *Chin J Med Ultrasound: Electron Ed*, 2017, 14(4): 241–244. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1672-6448.2017.04.001.
- [11] 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. DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.2015.01.011.
- Cong H, Liang J, Li F, et al. Changes in thyroglobulin antibodies after treatment of differentiated thyroid cancer and its influencing factors[J]. *Acta Acad Med Sin*, 2015, 37(1): 61–65. DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.2015.01.011.
- [12] Chung JK, Park YJ, Kim TY, et al. Clinical significance of elevated level of serum antithyroglobulin antibody in patients with differentiated thyroid cancer after thyroid ablation[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2002, 57(2): 215–221. DOI: 10.1046/j.1365-2265.2002.01592.x.
- [13] 范群, 匡安仁, 袁耿彪. 血清抗甲状腺球蛋白抗体对分化型甲状腺癌术后复发/转移的诊断价值[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2007, 23(6): 494–497. DOI: 10.3760/j.issn:1000-6699.2007.06.005.
- Fan Q, Kuang AR, Yuan GB. Diagnostic value of serum thyroglobulin autoantibody on recurrence and/or metastasis following surgery in patients with differentiated thyroid carcinoma[J]. *Chin J Endocrinol Metab*, 2007, 23(6): 494–497. DOI: 10.3760/j.issn:1000-6699.2007.06.005.
- [14] 张娜, 梁军. 甲状腺乳头状癌¹³¹I 清甲后甲状腺球蛋白抗体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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.03.005.
- Zhang N, Liang J. Changes of thyroglobulin antibody after ¹³¹I ablation in patients with papillary thyroid carcinoma and its relationship with efficacy[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 38(3): 168–171. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.03.005.
- [15] 刘日信, 曾凤伟, 李建芳, 等. 分化型甲状腺癌¹³¹I 治疗后早期 TgAb 变化幅度与疗效的关系[J]. *临床与病理杂志*, 2019, 39(6): 1215–1219. DOI: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.06.010.
- Liu RX, Zeng FW, Li JF. Early change of TgAb and the therapeutic efficiency in differentiated thyroid carcinoma patients after ¹³¹I treatment[J]. *Int J Path Clin Med*, 2019, 39(6): 1215–1219. DOI: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.06.010.

(收稿日期: 2020-07-28)