

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.06.010
View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.06.010>

分化型甲状腺癌 ^{131}I 治疗后早期 TgAb 变化幅度与疗效的关系

刘日信¹, 曾凤伟¹, 李建芳², 谢良骏²

(1. 深圳市宝安区人民医院核医学科, 广东 深圳 518101; 2. 中山大学附属第三医院核医学科, 广州 510630)

[摘要] 目的: 探讨分化型甲状腺癌(differentiated thyroid carcinoma, DTC)患者 ^{131}I 治疗后早期甲状腺球蛋白抗体(TgAb)变化幅度与疗效的关系。方法: 回顾性分析2014年10月至2017年2月于中山大学附属第三医院接受 ^{131}I 治疗的TgAb阳性DTC患者72例。 ^{131}I 治疗后12个月行疗效评估, 疗效分为完全缓解、部分缓解、疾病稳定、疾病进展。根据 ^{131}I 治疗后1.5个月及3个月的TgAb变化情况分为下降组、稳定组、升高组, 分析3组间的疗效差异, 再行TgAb变化差值(ΔTgAb)、TgAb变化幅度($\Delta\text{TgAb}\%$)预测疗效的受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析。结果: 各组中年龄及性别构成比等差异无统计学意义。TgAb下降、稳定、升高3组间疗效差异有统计学意义($\chi^2=22.267$, $P<0.001$), 两两比较显示TgAb下降组疗效优于稳定、升高组, 稳定组与升高组间疗效差异无统计学意义($\chi^2=0.372$, $P=0.730$)。分别以 ΔTgAb , $\Delta\text{TgAb}\%$ 作ROC曲线预测疗效, ROC曲线下面积分别为0.808和0.895, 约登指数最大值分别为0.581和0.781。其中 $\Delta\text{TgAb}\%$ 的ROC曲线下面积更大, 对应的敏感度、特异性、阳性预测值、阴性预测值分别为95.24%, 82.86%, 76.9%, 96.7%。结论: TgAb阳性的DTC患者经 ^{131}I 治疗后早期TgAb变化幅度对DTC疗效有较好的预测价值, 可作为临床早期有价值的参考指标之一。

[关键词] 分化型甲状腺癌; ^{131}I ; 甲状腺球蛋白抗体; 疗效

Early change of TgAb and the therapeutic efficiency in differentiated thyroid carcinoma patients after ^{131}I treatment

LIU Rixin¹, ZENG Fengwei¹, LI Jianfang², XIE Liangjun²

(1. Department of Nuclear Medicine, People's Hospital of Bao'an District, Shenzhen Guangdong 518101; 2. Department of Nuclear Medicine, Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China)

Abstract **Objective:** To investigate the relationship between the early change of TgAb and the therapeutic efficiency in differentiated thyroid carcinoma patients after ^{131}I treatment. **Methods:** A total of 72 DTC patients with positive TgAb received ^{131}I therapy in the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University from October 2014 to February 2017 were retrospectively analyzed. Based on the effective assessment conducted 12 months after therapy, the results were crafted as complete response, partial response, stable disease and progressive

收稿日期 (Date of reception): 2018-12-09

通信作者 (Corresponding author): 刘日信, Email: liurixin08@163.com

disease. According to the TgAb variation observed 1.5 and 3 months after therapy, patients were divided into decreased group, stable group and increased group. Differences in therapeutic efficiency between the 3 groups were statistically evaluated. Moreover, receiver operating characteristic (ROC) curves were used to test the performance of Δ TgAb and Δ TgAb% for prediction of treatment response. **Results:** The therapeutic efficiency of TgAb-decreased group was significantly higher compared to that of the other two groups. The clinical efficacy of TgAb was statistically significant among the three groups ($\chi^2=22.267, P<0.001$). Pomeranged comparison showed that the curative effect of TgAb decreased group was better than that of the stable group and the increased group, and there was no statistically significant difference between the stable group and the increased group ($\chi^2=0.372, P=0.730$). Using ROC curve analysis, it was shown that Δ TgAb and Δ TgAb% can be used as prognostic parameter to predict therapy response with an area under the curve of 0.808 and 0.895. The values of sensitivity, specificity, positive prediction and negative prediction were 95.24%, 82.86%, 76.9%, and 96.7%, respectively. **Conclusion:** The Δ TgAb% between 1.5 months and 3 months after 131 I therapy in DTC patients with positive TgAb may be used to predict treatment response, which can be used as a valuable early predictable parameter.

Keywords differentiated thyroid carcinoma; iodine-131; thyroglobulin antibody; therapeutic efficiency

分化型甲状腺癌(differentiated thyroid carcinoma, DTC)占甲状腺癌的90%以上^[1], 131 I是治疗DTC的重要手段,不仅可去除残余的甲状腺组织,消除微小DTC,降低DTC的复发率与转移率,且有利于转移灶的诊断和治疗,也方便在后期随访中对甲状腺球蛋白(Tg)的监测^[2]。Tg在DTC患者的长期随访中至关重要,但其结果常会受到甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody, TgAb)的干扰,在TgAb水平较高的患者中,Tg不能准确反映DTC的肿瘤负荷情况,使得Tg在随访中的价值受到影响^[3]。因此有关高滴度TgAb的DTC患者治疗和随访是临床工作中的难题,有学者^[4]建议将TgAb作为替补肿瘤标志物用于DTC患者 131 I治疗的随访。由于TgAb在体内转阴的时间很长^[5],目前有关TgAb在DTC疗效中的价值主要侧重于其长期变化情况,有关 131 I治疗后早期TgAb的变化情况与疗效的关系少见报道。本研究旨在探讨DTC患者 131 I治疗后早期TgAb的变化幅度在疗效评估中的预测价值。

1 对象与方法

1.1 对象

回顾性分析2014年10月至2017年2月于中山大学附属第三医院行 131 I治疗的DTC患者。纳入标准为:患者均行甲状腺全切术,术后病理证实为DTC;治疗前TgAb阳性;定期随访且随访时间≥12个月。排除标准: 131 I治疗前TgAb阴性;不按时复查或随访资料不全,无法进行治

疗反应评估;随访时间<12个月。最终纳入72例患者,其中男26例,女46例(男:女=1:1.8),年龄16~75(42.5 ± 2.3)岁。 131 I治疗次数为1~5次,服用 131 I后第3天开始给予左旋甲状腺素片。 131 I治疗后12个月行全面疗效评估。本研究已通过中山大学附属第三医院医学伦理委员会审核批准,患者均知情同意。

1.2 方法

1.2.1 TgAb 随访时间

患者均于 131 I治疗前、治疗后1.5个月、3个月检测抑制性Tg, TgAb, 治疗后1.5个月的测量值记为TgAb1;治疗后3个月的测量值记为TgAb2;TgAb变化差值 Δ TgAb=TgAb1-TgAb2, TgAb变化幅度 Δ TgAb%= Δ TgAb/TgAb1×100%。血清Tg, TgAb测定采用德国SIEMENS ADVIA Centaur CP全自动化学发光免疫分析仪及配套试剂,所有操作按照仪器要求完成。

1.2.2 TgAb 变化分组标准

参考文献[6-7],按TgAb的变化幅度分为下降组(降低≥20%)、稳定组(上升或降低<20%)及升高组(上升≥20%)。

1.2.3 DTC 疗效评估标准

结合2015年ATA指南及相关研究^[2,8-9]:将DTC患者对 131 I的治疗效果分为:完全缓解、部分缓解、疾病稳定、疾病进展(表1)。其中,完全缓解、部分缓解归为治疗缓解;疾病稳定、疾病进展归为治疗无缓解。

1.3 统计学处理

运用SPSS 22.0统计软件对TgAb3组间的疗效进行卡方检验；两两比较采用卡方检验。分别以 ΔTgAb ， $\Delta \text{TgAb}\%$ 做预测疗效的受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线，比较各指标曲线下面积，获得最佳诊断临界点。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

表1 DTC治疗反应评估分类及判断标准

Table 1 Classification and criteria for assessment of DTC therapeutic response

分类	评判标准
完全缓解	符合以下全部条件： 1) 影像学检查阴性；局部或远处转移； 2) 抑制状态 $\text{Tg}<0.2 \text{ ng/mL}$ 或者刺激状态 $\text{Tg}<1 \text{ ng/mL}$ 。
部分缓解	符合以下条件之一： 1) 影像结果提示病灶范围缩小和 / 或数目减少； 2) Tg 水平较治疗前下降 25% 以上。
疾病稳定	符合以下条件之一： 1) 影像结果提示病灶范围和 / 或数目没有明显变化； 2) Tg 水平较治疗前下降或升高 <25%。
疾病进展	符合以下条件之一： 1) 影像结果提示病灶较前增多或增大、出现新的转移灶； 2) Tg 水平较治疗前升高 25% 以上。

2 结果

2.1 3组TgAb变化类型的疗效比较

3组的年龄分别为 (40.3 ± 2.8) 岁、 (41.5 ± 1.6) 岁、 (43.5 ± 3.3) 岁，3组间的年龄及性别构成比等差异无统计学意义($P<0.05$)。下降组32例(治疗缓解28例、无缓解4例)、稳定组25例(治疗缓解9例、无缓解16例)，升高组15例(治疗缓解4例、无缓解11例)。治疗无缓解共31例，其中19例为伴淋巴结转移者，8例为伴肺转移，4例伴骨转移。3组间疗效差异有统计学意义($\chi^2=22.267$ ， $P<0.001$ ；表2)。两两比较显示TgAb下降组疗效优于稳定、升高组，稳定组与升高组间疗效差异无统计学意义($\chi^2=0.372$ ， $P=0.730$ ；表3)。

表2 3组TgAb变化类型疗效的卡方分析

Table 2 Chi-square test of the therapeutic effect in the three groups

组别	治疗缓解/例	治疗无缓解/例
下降组	28	9
稳定组	4	16
升高组	4	11
χ^2	22.267	
P	<0.001	

表3 3组间TgAb变化类型疗效比较

Table 3 Multiple comparisons of therapeutic effect in the three groups

组别	χ^2	P
下降组 vs 稳定组	16.344	<0.001
下降组 vs 升高组	17.393	<0.001
稳定组 vs 升高组	0.372	0.730

2.2 ΔTgAb ， $\Delta \text{TgAb}\%$ 预测疗效的ROC曲线分析

分别以 ΔTgAb ， $\Delta \text{TgAb}\%$ 作ROC曲线预测疗效，ROC曲线下面积分别为0.808和0.895，约登指数(灵敏度+特异性-1)最大值分别为0.581和0.781。其中 $\Delta \text{TgAb}\%$ 的ROC曲线下面积更大，对应的最佳诊断界值点为-15%，对应的敏感度、特异性、阳性预测值、阴性预测值分别为95.24%，82.86%，76.9%，96.7%(图1)。

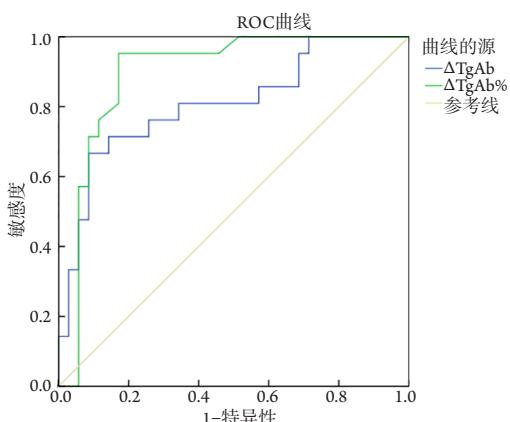


图1 ΔTgAb ， $\Delta \text{TgAb}\%$ 预测DTC患者疗效的ROC曲线

Figure 1 ROC curve for predicting the therapeutic efficiency of DTC by ΔTgAb , $\Delta \text{TgAb}\%$

3 讨论

DTC发病率近年来在世界范围内逐渐上升^[10-11],大部分DTC患者采用“手术+选择性¹³¹I治疗+TSH抑制治疗”三步治疗模式可获得长期生存^[12]。Tg的监测在DTC患者的随访中至关重要,但常会受到TgAb的干扰。当存在TgAb时,采用竞争性放射免疫分析法测定Tg会导致测定值偏高,而采用ECLIA测定时则会导致测定值偏低^[13]。大约25%的甲状腺癌患者会存在TgAb^[5],使得这部分患者Tg的监测价值受到影响,特别是对于TgAb水平较高而Tg阴性的DTC患者,更限制了Tg在患者随访中的预后作用。TgAb多见于甲状腺自身免疫性疾病,DTC患者¹³¹I治疗后如果TgAb持续存在或升高,提示患者体内存在分泌Tg的组织或病灶,可能反应了疾病持续或复发^[14],因此有学者建议将TgAb作为替补肿瘤标志物用于DTC患者的疗效预测或疾病预后。

TgAb是针对Tg产生的抑制性自身抗体,因此其水平变化容易受甲状腺组织的影响^[15],而不同手术方式的甲状腺残留情况相差较大。为避免残余甲状腺组织对TgAb水平的影响,本研究纳入的对象均行甲状腺全切术并且术后检查提示无甲状腺组织残留,以更准确的反应患者TgAb的变化情况。TgAb在体内转阴的时间较长,有研究^[5]发现甲状腺全切并行¹³¹I治疗后,没有证据存在持续性疾病的患者TgAb通常会消失平均超过3年时间。李田军等^[16]研究发现:DTC患者¹³¹I治疗后TgAb的中位转阴时间为10个月,且与治疗前TgAb水平相关,TgAb值越高则转阴时间越久,因此TgAb的变化需要长期监测。目前已有不少研究关于TgAb的变化与DTC疗效的关系,但主要侧重其长期变化情况与疗效的关系。有报道^[17]认为持续高水平的TgAb可能预示DTC患者存在复发的可能;对于TgAb抗体最初为阳性,然后变为阴性,随后又升高的患者,可能预示患者存在复发病灶或进展性病灶。然而有关DTC患者治疗后TgAb早期变化幅度与疗效的关系较少报道。

虽然TgAb在体内转阴的时间较长,但治疗反应良好的DTC患者其TgAb水平是呈下降趋势的,因此理论上早期的TgAb变化情况亦可能对疗效有一定的预测价值。本研究通过监测DTC患者¹³¹I治疗后1.5个月及3个月的TgAb变化情况,结果发现早期TgAb下降的患者其治疗效果较好,反之则治疗效果不佳。进一步行ΔTgAb,ΔTgAb%预测疗效的ROC曲线分析,发现ΔTgAb,ΔTgAb%对

疗效评估均有一定的诊断价值,其中以变化幅度ΔTgAb%在评估疗效的灵敏度、特异性和准确率更高。ΔTgAb%预测疗效更佳的原因可能是其较ΔTgAb更能反映治疗的效果,如¹³¹I治疗后TgAb从100 U/mL降至50 U/mL和TgAb从60 U/mL降至10 U/mL的2位DTC患者,虽然TgAb下降的差值都为50 U/mL,但两者下降的幅度不一致,后者的TgAb下降幅度更大,因此其疗效可能较前者更佳。本研究中以ΔTgAb%做疗效预测的ROC曲线下面积为0.895,具有中-高度价值,其最佳的诊断界值点为-15%,提示DTC患者¹³¹I后3个月的TgAb值如果较1.5个月升高15%以上,则DTC患者从¹³¹I治疗中获益小,病情无缓解或进展的概率增加。

DTC患者的生存期长,因此其疗效需要长期的动态评估,本研究虽然只分析了DTC患者¹³¹I治疗后1年的早期疗效,但DTC患者的早期疗效对其远期的临床转归有重要的预测作用^[18]。有研究^[19]发现:在肺转移的高危DTC患者中早期¹³¹I治疗反应良好的患者其后期随访中均未出现病情进展,而早期反应较差的患者其后期随访大部分出现了病情进展。本研究后期的随访中(中位时间32个月)发现15例早期TgAb升高患者最终有10例病情出现了不同程度的进展,其中6例进展为碘难治性DTC。因此本研究结果对DTC患者早期及远期治疗的效均有一定的预测价值。

综上所述,TgAb阳性的DTC患者¹³¹I治疗后1.5个月及3个月的TgAb变化幅度(ΔTgAb%)对DTC疗效有较好的预测价值,可以作为临床有价值的早期参考指标之一,能为后续治疗决策提供一定参考价值。由于本研究属于回顾性研究,病例分组存在一定选择偏倚,结论需要进一步的多中心随机对照研究证实。

参考文献

1. Jeon MJ, Kim M, Park S, et al. A follow-up strategy for patients with an excellent response to initial therapy for differentiated thyroid carcinoma: less is better[J]. Thyroid, 2018, 28(2): 187-192.
2. 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.
3. Martins-Costa MC, Maciel R, Kasamatsu TS, et al. Clinical impact of thyroglobulin (Tg) and Tg autoantibody (TgAb) measurements in

- needle washouts of neck lymph node biopsies in the management of patients with papillary thyroid carcinoma[J]. Arch Endocrinol Metab, 2017, 61(2): 108-114.
4. Chai H, Zhu ZJ, Chen ZQ, 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.
 5. Thomas D, Liakos V, Vassiliou E, et al. Possible reasons for different pattern disappearance of thyroglobulin and thyroid peroxidase autoantibodies in patients with differentiated thyroid carcinoma following total thyroidectomy and iodine-131 ablation[J]. J Endocrinol Invest, 2007, 30(3): 173-180.
 6. Sabra MM, Dominguez JM, Grewal RK, et al. Clinical outcomes and molecular profile of differentiated thyroid cancers with radioiodine-avid distant metastases[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(5): E829-E836.
 7. 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.
CONG Hui, LIANG Jun, LI Fang, et al. Changes in thyroglobulin antibodies after treatment of differentiated thyroid cancer and its influencing factors[J]. Acta Academiae Medicinae Sinicae, 2015, 37(1): 61-65.
 8. 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.
HOU Min, LIN Yansong. Update and progress of the response-to-therapy assessment system in differentiated thyroid cancer[J]. Chinese Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2017, 37(7): 420-425.
 9. Verburg FA, Luster M, Giovanella L. Adjuvant post-operative I-131 therapy in differentiated thyroid carcinoma: are the 2015 ATA guidelines an exact science or a dark art?[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2017, 44(2): 183-184.
 10. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(1): 7-30.
 11. Behroozi-Lak T, Zarei L, Moloody-Tapeh M, et al. Re-ablation I-131 activity does not predict treatment success in low- and intermediate-risk patients with differentiated thyroid carcinoma[J]. Endocrine, 2016, 52(3): 602-608.
 12. Kim JW, Roh JL, Gong G, et al. Treatment outcomes and risk factors for recurrence after definitive surgery of locally invasive well-differentiated papillary thyroid carcinoma[J]. Thyroid, 2016, 26(2): 262-270.
 13. 丛慧, 李慧, 梁军, 等. 硒制剂对甲状腺球蛋白抗体阳性分化型甲状腺癌甲状腺球蛋白抗体水平的影响[J]. 中国医学科学院学报, 2015, 37(5): 591-595.
CONG Hui, LI Hui, LIANG Jun, et al. Effect of selenious yeast tablets on the thyroglobulin antibody level in thyroglobulin antibody-positive patients with differentiated thyroid cancer[J]. Acta Academiae Medicinae Sinicae, 2015, 37(5): 591-595.
 14. 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.
ZHANG Na, LIANG Jun, LIN Yansong. The impact of thyroglobulin antibody on efficacy of ¹³¹I ablation in patients with papillary thyroid carcinoma[J]. China Oncology, 2017, 27 (6): 476-481.
 15. Qiu ZL, Wei WJ, Shen CT, et al. Diagnostic performance of ¹⁸F-FDG PET/CT in papillary thyroid carcinoma with negative ¹³¹I-WBS at first postablation, negative Tg and progressively increased TgAb level[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 2849-2849.
 16. 李田军, 林岩松, 梁军, 等. 甲状腺球蛋白抗体在甲状腺乳头状癌¹³¹I治疗后的转阴时间及其影响因素[J]. 中国医学科学院学报, 2012, 34(3): 258-261.
LI Tianjun, LIN Yansong, LIANG Jun, et al. The time and influencing factors of thyroid globulin antibody in thyroid papillary carcinoma after ¹³¹I treatment[J]. Acta Academiae Medicinae Sinicae, 2012, 34(3): 258-261.
 17. 柴红, 陈泽泉, 余永利. 抗甲状腺球蛋白抗体增高水平及变化趋势对分化型甲状腺癌转移的预测价值[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2014, 30(4): 292-296.
CHAI Hong, CHEN Zequan, YU Yongli. Predictive value of antithyroglobulin antibody on recurrence or metastasis following ablation in differentiated thyroid carcinoma[J]. Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism, 2014, 30(4): 292-296.
 18. van der Wardt RA, Persoon AC, Klein HE, et al. Long-term follow-up for differentiated thyroid carcinoma patients: a reconsideration[J]. Thyroid, 2017, 27(3): 475-476.
 19. 王宸, 赵腾, 李娇, 等. 分化型甲状腺癌肺转移¹³¹I治疗后早期Tg变化与远期临床转归的关系[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2017, 37(9): 555-558.
WANG Chen, ZHAO Teng, LI Jiao, et al. Relationship between the initial change of Tg and outcome in differentiated thyroid carcinoma patients with pulmonary metastases after ¹³¹I treatment[J]. Chinese Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2017, 37(9): 555-558.

本文引用: 刘日信, 曾凤伟, 李建芳, 谢良骏. 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
Cite this article as: LIU Rixin, ZENG Fengwei, LI Jianfang, XIE Liangjun. Early change of TgAb and the therapeutic efficiency in differentiated thyroid carcinoma patients after ¹³¹I treatment[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2019, 39(6): 1215-1219. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.06.010