

## 血清 sTg 和 TgAb 水平监测甲状腺 乳头状癌患者低剂量碘-131 疗效的研究\*

何凯骅<sup>1</sup>, 章 斌<sup>1</sup>, 陈志强<sup>1</sup>, 何 杨<sup>2</sup>, 桑士标<sup>1</sup>

(1. 苏州大学附属第一医院核医学科, 江苏苏州 215006; 2. 江苏省血液研究所, 江苏苏州 215006)

**摘要:**目的 探讨甲状腺乳头状癌患者在低剂量碘-131 清除残留甲状腺组织(清甲)治疗前后,血清刺激性甲状腺球蛋白(stimulated thyroglobulin, sTg)和甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody, TgAb)水平及其变化趋势对清甲疗效的判断价值。方法 选取2014年5月~2016年12月76例甲状腺乳头状癌患者行1.11GBq <sup>131</sup>I 清甲治疗和碘-131 全身及颈部断层显像,治疗前检测患者sTg-1和TgAb-1水平。第一次清甲治疗半年后复查sTg-2和TgAb-2水平, sTg-2 > 1 μg/L患者再行1.11GBq <sup>131</sup>I 清甲治疗和碘-131 显像。第二次清甲治疗后半年,患者复查sTg和TgAb水平并行185 MBq 碘-131 显像判断清甲治疗疗效。以(sTg-2-sTg-1, ΔsTg)/sTg-1 百分比值(%)代表sTg变化趋势,采用单因素方差分析或配对t检验比较转移组、清甲成功组及正常甲状腺残留组各组间sTg值及ΔsTg/sTg-1比值。结果 两次清甲治疗后显像发现转移患者20例(26.32%, 2例肺部转移, 18例淋巴结转移);清甲成功率合计为83.93%(47/56);残留率合计为16.07%(9/56)。转移组sTg-1值均高于无转移组,差异有统计学意义(F=5.800, P<0.05)。第二次显像发现转移组sTg-2比sTg-1升高比例为55.56%(5/9);sTg-2降低患者中转移组的ΔsTg/sTg-1比值较未发现转移组低,差异有统计学意义(F=3.393, P<0.05)。结论 血清sTg和TgAb水平在判断低剂量清甲治疗后是否存在转移或清甲是否成功有确切的临床应用价值。

**关键词:**刺激性甲状腺球蛋白;甲状腺乳头状癌;碘-131;治疗;低剂量

中图分类号:R736.1;R730.43 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2018)06-142-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2018.06.037

## Value for Clinical Effects of Low-dose <sup>131</sup>I Therapy in Patients with Papillary Thyroid Carcinoma by Monitoring Serum Stimulated Thyroglobulin and Thyroglobulin Antibody

HE Kai-hua<sup>1</sup>, ZHANG Bin<sup>1</sup>, CHEN Zhi-qiang<sup>1</sup>, HE Yang<sup>2</sup>, SANG Shi-biao<sup>1</sup>

(1. Department of Nuclear Medicine, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Suzhou 215006, China; 2. Jiangsu Blood Institute, Jiangsu Suzhou 215006, China)

**Abstract:** Objective To investigate the levels and variation tendency of stimulated thyroglobulin (sTg) and thyroglobulin antibody (TgAb) before and after low-dose <sup>131</sup>I therapy in papillary thyroid carcinoma (PTC), and monitor the predictive value of sTg for the efficacy of <sup>131</sup>I therapy. **Methods** From May 2014 to Dec 2016, a total of 76 PTC patients (28 males, 48 females), average age (39.10±11.95) years, were received 1.11GBq <sup>131</sup>I therapy, and <sup>131</sup>I whole body and neck tomography imaging were performed. sTg-1 and TgAb-1 levels were measured before treatment, and sTg-2 and TgAb-2 levels were measured half a year later after first treatment. If sTg-2 > 1 μg/L, patients were received 1.11GBq <sup>131</sup>I therapy again, and also <sup>131</sup>I whole body and neck tomography imaging were performed. Half a year later after second treatment, sTg3 and TgAb3 levels were measured, and 185 MBq <sup>131</sup>I whole body scan and neck tomography imaging were performed to evaluate treatment effect. (sTg-2-sTg-1, ΔsTg)/sTg-1 defined as index of variation tendency. **Results** After the treatment of two times <sup>131</sup>I therapy, a total of 20 cases (26.32%, including 2 patients with pulmonary metastasis and 18 patients with lymph node metastasis) of metastatic patients were detected by <sup>131</sup>I imaging. The rate of successful thyroid remnant ablation was 83.93% (47/56 cases), and the residual rate was 16.07% (9/56). The levels of sTg in metastasis group were high than non-metastasis groups, and there were statistical differences between these groups (F=5.800, P<0.05). The increase ratio of sTg-2 value compared sTg-1 was 55.56% (5/9) in metastasis group detected by the second time <sup>131</sup>I imaging. ΔsTg/sTg-1 values of patients in normal thyroid group with sTg-2 reduction was low than non-metastasis groups, and there were statistical differences between these groups (F=3.393, P<0.05). **Conclusion** The levels of serum sTg and TgAb could be used in clinic to predict the efficacy of <sup>131</sup>I therapy in PTC patients.

**Keywords:** stimulated thyroglobulin; papillary thyroid carcinoma; Iodine-131; therapy; low-dose

\* 作者简介:何凯骅(1991—),男,本科,检验技师,主要从事化学发光免疫研究, Tel:0512-67973116, E-mail: sdfyhykh@163.com。  
通讯作者:章 斌(1972—),男,博士,主任医师,主要从事核医学相关研究, E-mail: zbnucmd@126.com。

甲状腺癌目前位居美国女性常见恶性肿瘤的第五位<sup>[1]</sup>,甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)是最常见的分化型甲状腺癌(differentiated thyroid carcinoma, DTC)。临床诊断主要靠病史、临床表现、B超、细针穿刺细胞学检查(FNA)、术中快速冰冻切片和手术后常规病理检查等进行诊断。目前DTC治疗方案为三步法,首先手术治疗,若颈部有肿大淋巴结和(或)穿刺证实有淋巴结转移应行淋巴结分区清扫;然后根据病情选择是否需要碘-131 (iodine-131, <sup>131</sup>I)治疗;最终需要进行口服左旋甲状腺素的促甲状腺素抑制治疗。

而甲状腺全切术后,行<sup>131</sup>I治疗的指征为:①腺外扩散;②原发瘤>4 cm;③术后6~12周行血清刺激性甲状腺球蛋白(stimulated thyroglobulin, sTg)值测定,如术后血清sTg值>5~10 ng/ml,就需要治疗。清除残留甲状腺组织(清甲)治疗中,<sup>131</sup>I剂量为1.11~3.70 GBq,而对中低危患者进行1.11 GBq的低剂量清甲,与高剂量治疗疗效相似且副作用小<sup>[2]</sup>。本研究通过清甲治疗前后监测血清sTg和甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody, TgAb)的水平对清甲疗效的判断及预测价值。

## 1 材料与方法

1.1 研究对象 根据2017年第二版美国国家综合癌症网络(NCCN)甲状腺肿瘤指南<sup>[1]</sup>选取2014年5月~2016年12月在苏州大学附属第一医院确诊的甲状腺乳头状癌患者76例,其中男性28例,女性48例,年龄39.10±11.95岁。本研究通过医院伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。

1.2 仪器与试剂 采用罗氏Roche cobas e601电化学发光仪对促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)、甲状腺球蛋白(thyroglobulin, Tg)及甲状腺球蛋白抗体(Thyroglobulin Antibody, TgAb)等血清指标测定;采用西门子SPECT/CT显像仪做<sup>131</sup>I全身显像及颈部断层显像。

### 1.3 方法

1.3.1 甲状腺乳头状癌的复发危险度分层:根据中华医学会核医学分会2014版<sup>131</sup>I治疗分化型甲状腺癌指南将甲状腺乳头状癌的复发危险度分为三层:低危,中危,高危。

1.3.2 甲状腺乳头状癌的诊治过程<sup>[3,4]</sup>:复发风险评估为中低危的患者,术后4周待手术切口基本愈合后,停3~4周左旋甲状腺素,检测血清指标FT3, FT4, TSH, sTg, TgAb, 生化全套、血细胞检

测等各项指标均无明显异常且TSH>30 mIU/L,行1.11 GBq <sup>131</sup>I(30 mCi)第一次清甲治疗,治疗后3~5天行<sup>131</sup>I全身及颈部断层显像。在清甲治疗半年后,患者停左旋甲状腺素3~4周,复查甲状腺激素水平、sTg和TgAb,对sTg<1 μg/L的患者行185 MBq (5mCi) <sup>131</sup>I全身及颈部断层显像,对sTg>1 μg/L的患者行第二次1.11 GBq <sup>131</sup>I清甲治疗和显像。第二次<sup>131</sup>I清甲治疗半年后,患者停左旋甲状腺素3~4周,复查甲状腺激素水平, sTg, TgAb和颈部淋巴结B超,并行185 MBq (5mCi) <sup>131</sup>I全身及颈部断层显像。

1.3.3 甲状腺乳头状癌患者分组:清甲治疗成功的判断标准为:<sup>131</sup>I显像甲状腺床无放射性浓聚;或停用左旋甲状腺素后刺激性Tg<1 μg/L,符合上述条件之一即为成功<sup>[5]</sup>。根据清甲治疗成功判断标准将患者分为:第一次显像发现转移组:第一次清甲治疗后显像发现转移,经穿刺或再手术证实;第二次显像发现转移组:第一次清甲治疗后显像未发现转移灶,但在第二次清甲治疗后,显像时发现有转移灶,经穿刺或再手术证实。

1.4 统计学分析 采用SPSS 19.0软件分析处理数据。计量数据以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,多组比较采用单因素方差分析,配对t检验比较治疗后转移组、治疗后未转移组及正常甲状腺残留组各组间sTg, TgAb值及ΔsTg/sTg-1比值。P<0.05为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 低剂量清甲疗效分析 两次治疗后共发现转移患者20例(26.32%, 76例患者, 2例肺部转移, 18例淋巴结转移);清甲成功率合计为83.93%(47/56);残留率合计为16.07%(9/56)。第一次清甲治疗后,显像发现10例患者转移(13.16%, 10/76, 1例肺部转移, 9例淋巴结转移),患者转院进一步治疗,不列入清甲疗效评估;第一次清甲成功率为50%(33/66)。第二次清甲治疗后,显像仍发现10例患者转移(30.30%, 10/33, 1例肺部转移, 9例淋巴结转移);第二次清甲成功率为60.87%(14/23),正常甲状腺残留患者比例为39.13%(9/23)。

2.2 sTg和TgAb检测结果 术后或第一次清甲后出现13人次sTg大于正常上限77 ng/ml,患者均发现转移。第一次显像发现转移组sTg-1高于第一次成功组、第二次成功组和正常甲状腺残留组,差异有统计学意义(F=5.800, P<0.01)。第二次显像发现转移组sTg-1高于第一次成功组和第二次成功组,差异有统计学意义(F=5.800, P<0.05)。第二次显像发现转移组sTg-2高于其他3

组,差异有统计学意义( $F=15.222, P<0.01$ )。TgAb-1和TgAb-2检测结果各组间差异均无统计学意义( $F=0.784, P=0.540; F=1.591, P=$

$0.202$ )。第一次清甲成功组sTg-1和sTg-2检测结果间差异无统计学意义( $t=0.985, P=0.332$ ),见表1。

表1 各组患者sTg(ng/ml)和TgAb(IU/ml)检测结果

| 项 目           | 第一次转移组( $n=10$ )         | 第一次成功组( $n=33$ )  | 第二次转移组( $n=10$ )         | 第二次成功组( $n=14$ )    | 正常甲状腺残留组( $n=9$ ) |
|---------------|--------------------------|-------------------|--------------------------|---------------------|-------------------|
| sTg-1(ng/ml)  | $164.94 \pm 214.88^{**}$ | $14.11 \pm 19.01$ | $113.64 \pm 150.62^{**}$ | $17.84 \pm 16.86^*$ | $24.97 \pm 17.79$ |
| TgAb-1(IU/ml) | $22.63 \pm 14.67$        | $25.13 \pm 22.97$ | $27.96 \pm 33.06$        | $38.88 \pm 40.31$   | $19.88 \pm 3.96$  |
| sTg-2(ng/ml)  | —                        | $10.31 \pm 29.12$ | $78.77 \pm 37.36^{**}$   | $8.04 \pm 16.45$    | $16.62 \pm 22.94$ |
| TgAb-2(IU/ml) | —                        | $16.63 \pm 9.96$  | $16.05 \pm 4.39$         | $23.14 \pm 13.42$   | $23.20 \pm 15.16$ |

注: \* :  $P<0.05$ , \*\* :  $P<0.01$ 。

以高于TgAb正常上限为标准,出现TgAb干扰的患者分别为:第一次显像发现转移的2例(2/10例);第一次清甲成功的2例(2/33);第二次显像发现转移的1例(1/10例);第二次清甲成功的2例(2/14例);正常甲状腺残留组3例(3/9例)。合计清甲成功组8.51%(4/47例),转移组15.00%(3/20例),正常甲状腺残留组33.33%(3/9例)。

表2 治疗后各组患者 $\Delta$ sTg和 $\Delta$ sTg/sTg-1(%)值

| 组 别      | sTg降低                     |                         | sTg升高                  |                    |
|----------|---------------------------|-------------------------|------------------------|--------------------|
|          | $\Delta$ sTg              | $\Delta$ sTg/sTg-1      | $\Delta$ sTg           | $\Delta$ sTg/sTg-1 |
| 第一次成功组   | $-8.24 \pm 14.01(n=28)$   | $-72.15 \pm 20.61^{**}$ | $37.66 \pm 37.39(n=3)$ | $81.76 \pm 39.75$  |
| 第二次成功组   | $-13.31 \pm 15.76$        | $-72.08 \pm 28.05^{**}$ | 28.72                  | 96.80              |
| 正常甲状腺残留组 | $-10.96 \pm 10.79(n=5)$   | $-64.39 \pm 37.38^*$    | 4.71                   | 15.74              |
| 第二次转移组   | $-105.07 \pm 179.11(n=4)$ | $-30.24 \pm 30.98$      | $21.28 \pm 19.27(n=5)$ | $42.56 \pm 32.21$  |

注: \* :  $P<0.05$ , \*\* :  $P<0.01$ ;  $\Delta$ sTg=sTg2-sTg1。

3 讨论 在本研究中,两次低剂量清甲治疗后共发现转移患者20例(26.32%,2例肺部转移,18例淋巴结转移),提示苏州地区2014~2016年甲状腺乳头状癌外科手术后,患者有淋巴结转移比例仍较高,甲状腺切除术和手术中淋巴结清扫范围仍有待规范。

由于国家对清甲治疗出院条件的限制,低剂量治疗适合于隔离治疗3天的患者。二次清甲治疗后,清甲成功率合计为83.93%(47/56);残留率合计为16.07%(9/56),与文献<sup>[6]</sup>报道相似。正常甲状腺残留组患者服用左旋甲状腺素抑制治疗后,随访一年后无转移或复发。

出现TgAb干扰的患者清甲成功组为8.51%(4/47),转移组15.00%(3/20),正常甲状腺残留组33.33%(3/9)。提示正常甲状腺残留组出现TgAb干扰比例更高,其中机制有待进一步研究。目前的研究主要涉及sTg与转移灶之间的关系、TgAb对清甲疗效的影响等,但残留正常甲状腺组织能分泌的甲状腺球蛋白量的研究很少。

甲状腺全切术后,尤其是清甲治疗后,sTg值是良好的肿瘤标志物<sup>[5,6]</sup>。本研究发现转移组sTg值明显高于无转移组,当sTg值高于正常值时,需要密切观察,颈部断层显像有助于鉴别生理性摄取

2.3 治疗后sTg变化趋势 以 $\Delta$ sTg/sTg-1(%)值代表sTg降低的幅度,第二次显像发现转移组 $\Delta$ sTg/sTg-1(%)值较其他3组低,差异有统计学意义( $F=3.393, P<0.05$ )。治疗后sTg升高比例为第一次成功组9.68%(3/31)、第二次成功组8.33%(1/12)、正常甲状腺残留组16.67%(1/6)和第二次转移组55.56%(5/9)。

与淋巴结转移。文献报道,全身碘-131扫描发现有颈部放射性浓聚者均建议行断层扫描,以排除假阳性干扰并增加发现<sup>131</sup>I复发转移灶可能<sup>[6]</sup>。

血清sTg和TgAb水平在判断低剂量清甲治疗后是否存在转移或清甲是否成功有明确的临床应用价值<sup>[7]</sup>。

#### 参考文献:

- [1] 郑向前,侯秀坤,高明. 2017年第二版NCCN甲状腺肿瘤指南解读[J]. 中国肿瘤临床,2018,45(1):14-17.  
Zheng XQ, Hou XK, Gao M. Interpretation of the second edition of the NCCN guidelines for thyroid cancer in 2017 [J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2018,45(1):14-17.
- [2] Pryma DA, Mandel SJ. Radioiodine therapy for thyroid cancer in the era of risk stratification and alternative targeted therapies [J]. Journal of Nuclear Medicine Official Publication Society of Nuclear Medicine, 2014,55(9):1485-1491.
- [3] 中华医学会核医学分会. <sup>131</sup>I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.  
Chinese Society of Nuclear Medicine. Clinical guidelines for <sup>131</sup>I therapy of differentiated thyroid cancer

- (2014)[J]. Chinese Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2014, 34(4): 264-278.
- [4] 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(3): 1-133.
- [5] 徐凌云, 谭建, 张桂芝, 等. 甲状腺乳头状癌<sup>131</sup>I清甲治疗前后刺激性甲状腺球蛋白对清甲疗效的预测价值[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2018, 38(3): 156-159.
- Xu LY, Tan J, Zhang GZ, et al. Predictive value of the stimulated thyroglobulin before and after <sup>131</sup>I therapy for curative effect in patients with papillary thyroid carcinoma[J]. Chinese Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2018, 38(3): 156-159.
- [6] 郑立春, 张腾, 胡厚洋, 等. 非远处转移分化型甲状腺癌低剂量<sup>131</sup>I清甲治疗疗效分析[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2018, 38(3): 160-163.
- Zheng LC, Zhang T, Hu HY, et al. Ablation efficacy for non-distant metastases differentiated thyroid carcinoma with low-dose <sup>131</sup>I[J]. Chinese Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2018, 38(3): 160-163.
- [7] 林岩松. 有关分化型甲状腺癌核医学相关诊治的指南更新[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2018(3): 172-177.
- Lin YS. Updates regarding nuclear medicine in guidelines for differentiated thyroid carcinoma management [J]. Chinese Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2018, 38(3): 172-177.

收稿日期: 2018-09-06

修回日期: 2018-11-06