

甲状腺结节与甲状腺癌专题

· 综述 ·

甲状腺球蛋白在分化型甲状腺癌复发转移诊治中的研究进展

陆东宁¹ 徐加杰^{2,3} 葛明华^{1,2,3}

¹浙江中医药大学第二临床医学院, 杭州 310053; ²浙江省人民医院头颈外科 耳鼻咽喉-头颈外科中心 杭州医学院附属人民医院 310014; ³浙江省内分泌腺体疾病诊治研究重点实验室, 杭州 310014

通信作者: 葛明华, Email: gemingh@163.com

【摘要】 分化型甲状腺癌(differentiated thyroid carcinoma, DTC)的复发转移是临床诊治的难点, 血清甲状腺球蛋白(thyroglobulin, Tg)、淋巴结细针穿刺洗脱液甲状腺球蛋白检测(thyroglobulin measurement in fine-needle aspiration, FNA-Tg)与其他创新性的 Tg 检测手段在复发转移患者的诊断、治疗和随访过程中都具有重要意义, 而如何选择最合适的 Tg 检测模式和确定最佳临界值依然存在一定争议, 需要进一步研究。本文将对这些异议进行综述并分析, 为临床提供一些新的研究思路。

【关键词】 分化型甲状腺癌; 甲状腺球蛋白; 复发; 转移

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目(81802674); 浙江省自然科学基金(LY21H160049); 浙江省医药卫生科学研究基金(2021KY482); 浙江省教育厅一般科研项目(Y202146111)

DOI: 10. 3760/cma. j. cn121383-20210930-09092

Research progress of thyroglobulin in the diagnosis and treatment of recurrence and metastasis of differentiated thyroid cancer Lu Dongning¹, Xu Jiajie^{2,3}, Ge Minghua^{1,2,3}. ¹Second Clinical Medical College, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China; ²Department of Head and Neck Surgery, Center of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Zhejiang Provincial People's Hospital, Affiliated People's Hospital, Hangzhou Medical College, Hangzhou 310014, China; ³Key Laboratory of Endocrine Gland Diseases of Zhejiang Province, Hangzhou 310014, China

Corresponding author: Ge Minghua, Email: gemingh@163.com

【Abstract】 The recurrence and metastasis of differentiated thyroid carcinoma (DTC) has always been the key of clinical treatment. The detection of thyroglobulin (TG), thyroglobulin measurement in fine-needle aspiration (FNA-Tg) and other innovative Tg assays can provide reference for the diagnosis, treatment and follow-up of recurrence and metastasis. However, the selection of the most appropriate Tg assay modality and the determination of the optimal threshold value remain controversial and require further study. In this paper, these objections are reviewed and analyzed to provide some new research ideas for clinical purposes.

【Keywords】 Differentiated thyroid carcinoma; Thyroglobulin; Recurrence; Metastasis

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81802674); Natural Science Foundation of Zhejiang Province (LY21H160049); Medical Health Science and Technology Project of Zhejiang Provincial Health Commission (2021KY482); General Research Projects of Zhejiang Provincial Education Department (Y202146111)

DOI: 10. 3760/cma. j. cn121383-20210930-09092

分化型甲状腺癌(DTC)是最常见的内分泌恶性肿瘤, 占有甲状腺癌的 80% 以上^[1]。根据美国甲状腺协会(ATA)风险分类, 较高风险患者的复发率

约 68%。因此 DTC 患者的术前诊断和术后随访极为重要。血清甲状腺球蛋白(Tg)能用于评估 DTC 淋巴结转移和远处转移, 指导术后放射治疗及检测

治疗后复发,是 DTC 患者诊断和随访的一个重要组成部分。本综述总结了不同治疗阶段及检测方法获得的 Tg 对于 DTC 复发转移的研究进展,旨在为 DTC 的临床诊治提供参考。值得注意的是,因为 Tg 来源于甲状腺组织本身且结果受 Tg 抗体的影响,所以本综述仅讨论接受了甲状腺全切且血清中 Tg 抗体阴性的患者。

1 Tg 概述

Tg 是一种 660 kDa 糖蛋白,是甲状腺滤泡内产生 T_4 和 T_3 的来源。对于 DTC 的患者,术后 Tg 阴性表明通过手术治疗切除甲状腺后成功去除了 Tg 来源。相反,则表明疾病可能存在持续或复发。

2 DTC 患者血清 Tg 检测的方法

人血清 Tg 是最常用的 DTC 患者治疗后监测和随访的指标。常用的检验方法有免疫放射分析法、免疫化学发光分析法、电化学发光免疫分析法、免疫计量分析法、免疫荧光分析法、液相色谱/串联质谱等。

2.1 术前血清 Tg 对 DTC 转移的意义 目前最新的 ATA 指南并未推荐术前 Tg 检测,大量研究也表明术前血清 Tg 含量与 DTC 转移无关。Patel 等^[2]对计划接受甲状腺全切术的受试者进行了一项前瞻性研究,发现术前血清 Tg 含量与恶性肿瘤之间缺少相关性。Patell 等^[3]的回顾性研究也表明,术前 Tg 水平与腺体大小、分期显著相关,与 DTC 转移无关。

然而也有一些研究认为术前血清 Tg 含量对 DTC 的转移有一定预测作用。Kim 等^[4]分析了 23 年间 4 029 例 DTC 病例,发现术前血清 Tg > 13.15 ng/ml 能有效预测同侧淋巴结转移,>30.05 ng/ml 则可以预测对侧淋巴结转移。同时,存在远处转移的术前血清 Tg 中位数高于无远处转移组 (328.4 ng/ml 比 10.0 ng/ml)。与之相反,Huang 等^[5]的单中心回顾研究显示,Tg ≤ 77 ng/ml 和 Tg > 77 ng/ml 的跳跃转移发生率分别为 16.1% 和 4.4%。推测术前 Tg 正常的患者比 Tg 升高者更易出现跳跃转移。

笔者推测出现这些不同乃至对立的结果,可能是由于检测方式的限制、不同的研究方式、单中心研究的局限性等原因导致的,因此进一步的研究可以考虑对这些方面进行改进。有研究就提出用 Tg 与促甲状腺激素(TSH)的比值作为预测因子可以更好的预测治疗效果^[6],这为进一步研究提供了新的思路。

2.2 ^{131}I 治疗前血清 Tg 对 DTC 复发转移的意义 Tg 升高提示有肿瘤复发的患者,可以考虑使用经验

性 ^{131}I 治疗^[3]。在这些患者中,给予高活性 ^{131}I 将同时达到诊断和治疗的目的,而 ^{131}I 治疗前血清 Tg 含量是疾病复发或持续存在的预测指标,根据术后血清 Tg 含量可以对 ^{131}I 放射治疗进行调整,制定个性化治疗方案^[7]。

虽然 ^{131}I 治疗前血清 Tg 对 DTC 的复发的价值已成为共识,但对于最佳临界值仍有争议。Tian 等^[8]回顾性分析了 2 524 例 DTC 患者,发现 ^{131}I 治疗前刺激性 Tg(sTg) ≤ 10.1 ng/ml 时中高危患者疾病持续、复发的概率显著降低,且 sTg < 1 ng/ml 提示预后良好。Zheng 等^[6]研究表明, ^{131}I 治疗前 sTg < 9.51 ng/ml 预示着更好的治疗效果。Ciappuccini 等^[9]强调了不同刺激模式对 ^{131}I 治疗前 sTg 的影响,即 rhTSH 刺激或甲状腺激素戒断,甲状腺激素戒断组的 Tg 临界值为 28 ng/ml,而 rhTSH 刺激组的 Tg 临界值为 2.8 ng/ml。远处转移方面,Ren 等^[10]研究了 ^{131}I 治疗前 3~4 d 的血清 Tg 含量,证明 sTg 是远处转移的独立危险因素($P=0.018$),并具有良好的诊断性能($P<0.001$),其最佳临界值为 61.87 ng/ml。得到不同临界值的部分原因是患者疾病分期不同,所以即便 ^{131}I 治疗前血清 Tg 检测对疾病的治疗方案和预测复发转移有积极意义,但仍需进一步明确其临界值。

2.3 治疗后血清 Tg 对 DTC 复发转移的意义 治疗后,血清 Tg 值受残余正常甲状腺组织、肿瘤组织及检测方式、时间的影响。Xing 等^[11]回顾了 6 年内接受甲状腺全切术后因淋巴结复发而再次手术的 DTC 患者的临床数据,证明术后血清 Tg 阳性与较大的复发性淋巴结(直径 ≥ 25 mm)相关($P=0.027$)。同时 Couto 等^[12]证明在术后远处转移的监测上,血清 Tg 检测也能发挥重要作用。所以对于接受甲状腺全切术的患者,治疗后 Tg 监测具有积极意义。与此同时,Verburg 等^[13]进行了一项回顾性研究,认为在甲状腺全切术和 ^{131}I 治疗后对 DTC 复发的判断上,颈部超声检查仅适用于 Tg 抗体阴性且 Tg ≥ 1 ng/ml 的患者,因此治疗后血清 Tg 检测在一定程度上能作为颈部超声等其他检查的补充。

然而,对于治疗后血清 Tg 的检测模式,即 sTg 或非刺激性 Tg(nsTg)检测的选择上出现了不同意见,不同于上文介绍的研究多使用 sTg,Szujo 等^[14]对接受甲状腺全切、近全切或 ^{131}I 治疗中至少一种治疗方法的患者进行随访,最终表明随访期间 nsTg 值相比 sTg 更能准确预测 DTC 患者的术后复发。

Wang 等^[15]也得出同样的结论,且认为第一次¹³¹I 治疗后 nsTg 至少降低大于 21.54% 是治疗效果得到肯定的标准。

正是因为存在这些争议,如何针对不同情况患者设计个性化的预后随访指标及其方式,使之更有利于 DTC 患者治疗后复发转移的监测,将会是接下来研究的重点。

2.4 持续检测血清 Tg 对 DTC 复发转移的意义
针对以上争议,有学者提出可通过在¹³¹I 治疗过程中连续测量血清 Tg 来达到提高对 DTC 复发转移检测准确性的目的。Zhao 等^[16]根据是否存在远处转移分组,测量 DTC 病例¹³¹I 治疗前血清 Tg 含量,与 CT 和治疗后全身核素扫描进行比较,证明在¹³¹I 治疗前连续检测血清 Tg 能使其对 DTC 远处转移的检测价值显著提升。然而对于检测的最佳时间点仍有待进一步研究。Ledwon 等^[17]研究发现,在 rhTSH 刺激的第 1 天和第 3 天(¹³¹I 治疗前)测得的血清 Tg 含量具有独立预测 DTC 结构性复发和远处转移的作用。

3 淋巴结细针穿刺洗脱液 Tg (FNA-Tg) 检测对于 DTC 复发转移的价值

众所周知,超声引导下细针穿刺细胞学(FNAC)有较高的敏感性和特异性,常用于淋巴结转移(LNM)的诊断。而研究证明对可疑 FNA-Tg 检测是一种有效的诊断手段,特别是在诊断侧颈部 LNM 方面 FNA-Tg (临界值 16.8 ng/ml) 的敏感性和特异性分别为 96.25% 和 96.36%,对术式的选择具有较大意义^[18]。Liu 等^[19]进行的荟萃分析表明,与 FNAC 相比,FNA-Tg 对 DTC 的 LNM 检测方面具有更高的敏感性。而 FNAC 联合 FNA-Tg 检测,特别将 FNA-Tg/血清 Tg 的比值作为检测指标时,能显著提高 DTC 患者 LNM 的诊断准确率。

除了在 DTC 的诊断过程中对 LNM 的检测有较好的效果外,FNA-Tg 在术中也能起到积极作用。Wang 等^[20]认为术中可疑颈淋巴结的 FNA-Tg 有助于明确 DTC 是否存在 LNM 并对手术方式的选择提供指导。同时对待 DTC 远处转移,引导穿刺的方式可以根据检查转移的部位进行调整,Righi 等^[21]首次报道了 1 例在 CT 引导下肺病变组织穿刺洗脱液的 Tg 测量,并证明其有效性和可靠性。显而易见,FNA-Tg 在术前、术中、术后对 DTC 复发转移都具有较好的检测效果。因此 Yap 等^[22]认为应该对所有接受淋巴结 FNA 的患者进行 Tg 检测以监测 DTC 的复发,并且 FNA-Tg 的样本收集和数据处理应实

现标准化,以便更准确地收集来自不同中心的数据。

然而,研究者们对于 FNA-Tg 临界值的界定持不同的看法,Jia 等^[18]研究发现 FNA-Tg 的临界值为 28.3 ng/ml 时具有最佳的诊断性能(敏感性 93.38%,特异性 70.27%)。并且证明对颈侧区的诊断价值优于中央区,在侧颈组中推荐 FNA-Tg 的临界值为 16.8 ng/ml (敏感性 96.25%、特异性 96.36%)。Jeon 等^[23]研究认为对于转移性颈部淋巴结的术前诊断,根据血清 Tg 水平可采用不同的 FNA-Tg 临界值,建议在血清 Tg ≤ 1 ng/ml 的患者中 FNA-Tg 的临界值取 1.0 ng/ml,而在血清 Tg > 1.0 ng/ml 的患者中,推荐使用 FNA-Tg 与血清 Tg 的比值(临界值:0.5 ng/ml)。也有学者对 FNA-Tg 持谨慎态度,Wang 等^[24]认为仅当血清 Tg 高于 10 ng/ml 时才能采用 FNA-Tg 诊断。Kahramangil 等^[25]则比较了 FNA-Tg、FNA-Tg 与血清 Tg 比值和绝对 Tg 量,认为由于技术原因,使用 FNA-Tg 作为 DTC 复发转移的检测手段可靠性有限。因此纵使 FNA-Tg 的使用可以明显降低诊断成本,然而在明确 FNA-Tg 的临界值、FNA-Tg 单独使用的临床价值上还需更多、更全面的研究。

4 新的 Tg 检测方式对 DTC 复发转移的价值

除了最常用的血清 Tg 和 FNA-Tg 外,近些年也产生了很多新的 Tg 检测方法。Broecker-Preuss 等^[26]推荐了 Medizym® Tg Rem 方法,即一种“三明治”型免疫放射测定法,包含两个单克隆抗体针对 Tg 分子的不同表位。使用更高灵敏度的新的检测方法也具有可行性,Trimboli 等^[27]在更高灵敏度的 Kryptor Compact Plus 仪器上检测 Tg 来评估其在 DTC 患者随访期间的价值,得到了更为精确的结果。同时,探索不同的检测样本也具有一定意义,Huang 等^[28]通过检测 DTC 患者术前、术后尿液的 Tg,来研究其在 DTC 复发诊断、监测中的价值,证明尿液中 Tg 含量在明确复发方面可能比现有血清学检测更敏感。

综上所述,检测血清 Tg 对术后监测 DTC 复发转移有不可忽视的意义,且对¹³¹I 治疗有重要的指导作用,但术前 Tg 的作用仍存在争议,治疗过程中最佳检测时间点的选择和最佳临界值还有待进一步研究明确。FNA-Tg 已被普遍接受,在术前的诊断、对手术方式的指导及术后对疾病复发转移的检测上都有积极意义,同样,最佳临界值仍需进一步明确。对于这些争论和问题,根据多项指标和病人病情制

定个性化治疗方案,以及选用更新、更灵敏的检测方式尽可能的排除干扰因素,结合以上两种措施或可为临床应用提供更为明确的指导。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Lim H, Devesa SS, Sosa JA, et al. Trends in thyroid cancer incidence and mortality in the United States, 1974-2013[J]. JAMA, 2017, 317(13): 1338-1348. DOI: 10. 1001/jama. 2017. 2719.
- [2] Patel A, Shostrom V, Treude K, et al. Serum thyroglobulin: preoperative levels and factors affecting postoperative optimal timing following total thyroidectomy[J]. Int J Endocrinol, 2019, 2019: 1384651. DOI: 10. 1155/2019/1384651.
- [3] Patell R, Mikhael A, Tabet M, et al. Assessing the utility of preoperative serum thyroglobulin in differentiated thyroid cancer: a retrospective cohort study[J]. Endocrine, 2018, 61(3): 506-510. DOI: 10. 1007/s12020-018-1643-z.
- [4] Kim H, Park SY, Choe JH, et al. Preoperative serum thyroglobulin and its correlation with the burden and extent of differentiated thyroid cancer[J]. Cancers (Basel), 2020, 12(3): 625. DOI: 10. 3390/cancers12030625.
- [5] Huang Z, Song M, Wang S, et al. Preoperative serum thyroglobulin is a risk factor of skip metastasis in papillary thyroid carcinoma[J]. Ann Transl Med, 2020, 8(6): 389. DOI: 10. 21037/atm. 2019. 10. 92.
- [6] Zheng W, Rui Z, Wang X, et al. The influences of TSH stimulation level, stimulated Tg level and Tg/TSH ratio on the therapeutic effect of ¹³¹I treatment in DTC patients[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12: 601960. DOI: 10. 3389/fendo. 2021. 601960.
- [7] Jin Y, Ruan M, Cheng L, et al. Radioiodine uptake and thyroglobulin-guided radioiodine remnant ablation in patients with differentiated thyroid cancer: a prospective, randomized, open-label, controlled trial[J]. Thyroid, 2019, 29(1): 101-110. DOI: 10. 1089/thy. 2018. 0028.
- [8] Tian T, Xu Y, Zhang X, et al. Prognostic implications of preablation stimulated Tg: a retrospective analysis of 2500 thyroid cancer patients[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2021, 106(11): e4688-e4697. DOI: 10. 1210/clinem/dgab445.
- [9] Ciappuccini R, Hardouin J, Heutte N, et al. Stimulated thyroglobulin level at ablation in differentiated thyroid cancer: the impact of treatment preparation modalities and tumor burden[J]. Eur J Endocrinol, 2014, 171(2): 247-252. DOI: 10. 1530/EJE-14-0192.
- [10] Ren L, Zhang C, Shen Y, et al. The value of stimulated thyroglobulin before the first radioactive iodine treatment in metastasis for differentiated thyroid carcinoma[J]. Clin Lab, 2021, 67(6): 10. DOI: 10. 7754/Clin. Lab. 2020. 201032.
- [11] Xing Z, Qiu Y, Li Z, et al. Predictors of thyroglobulin in the lymph nodes recurrence of papillary thyroid carcinoma undergoing total thyroidectomy[J]. BMC Surg, 2021, 21(1): 53. DOI: 10. 1186/s12893-021-01063-z.
- [12] Couto JS, Almeida MFO, Trindade VCG, et al. A cutoff thyroglobulin value suggestive of distant metastases in differentiated thyroid cancer patients[J]. Braz J Med Biol Res, 2020, 53(11): e9781. DOI: 10. 1590/1414-431X20209781.
- [13] Verburg FA, Mäder U, Giovanella L, et al. Low or undetectable basal thyroglobulin levels obviate the need for neck ultrasound in differentiated thyroid cancer patients after total thyroidectomy and ¹³¹I ablation[J]. Thyroid, 2018, 28(6): 722-728. DOI: 10. 1089/thy. 2017. 0352.
- [14] Szujo S, Bajnok L, Bodis B, et al. The prognostic role of postablative non-stimulated thyroglobulin in differentiated thyroid cancer[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(2): 310. DOI: 10. 3390/cancers13020310.
- [15] Wang C, Zhang R, Wang R, et al. Predictive value of thyroglobulin changes for the curative effect of radioiodine therapy in patients with metastatic differentiated thyroid carcinoma[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12: 667544. DOI: 10. 3389/fendo. 2021. 667544.
- [16] 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[J]. Chin J Cancer Res, 2017, 29(3): 213-222. DOI: 10. 21147/j. issn. 1000-9604. 2017. 03. 07.
- [17] Ledwon A, Paliczka-Cieslik E, Sygula A, et al. Only peak thyroglobulin concentration on day 1 and 3 of rTSH-aided RAI adjuvant treatment has prognostic implications in differentiated thyroid cancer[J]. Ann Nucl Med, 2021, 35(11): 1214-1222. DOI: 10. 1007/s12149-021-01663-y.
- [18] Jia X, Wang Y, Liu Y, et al. Thyroglobulin measurement through fine-needle aspiration for optimizing neck node dissection in papillary thyroid cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2021, 29(1): 88-96. DOI: 10. 1245/s10434-021-10549-2.
- [19] Liu RB, Zhou DL, Xu BH, et al. Comparison of the diagnostic performances of US-guided fine needle aspiration cytology and thyroglobulin measurement for lymph node metastases in patients with differentiated thyroid carcinoma: a meta-analysis[J]. Eur Radiol, 2021, 31(5): 2903-2914. DOI: 10. 1007/s00330-020-07400-9.
- [20] Wang Y, Liu Y, Wang X, et al. Intraoperative measurement of thyroglobulin in lymph node aspirates for the detection of metastatic papillary thyroid carcinoma[J]. Onco Targets Ther, 2017, 10: 4435-4441. DOI: 10. 2147/OTT. S140643.
- [21] Righi I, Rosso L, Grisorio G, et al. Fine needle aspiration wash out for thyroglobulin determination in the differential diagnosis of lung lesions[J]. Endocrine, 2021, 71(1): 253-255. DOI: 10. 1007/s12020-020-02363-9.
- [22] Yap NS, Maher R, Learoyd DL. Any detectable thyroglobulin in lymph node biopsy washouts suggests local recurrence in differentiated thyroid cancer[J]. Endocr Connect, 2014, 3(4): 150-155. DOI: 10. 1530/EC-14-0071.
- [23] Jeon MJ, Kim WG, Jang EK, et al. Thyroglobulin level in fine-needle aspirates for preoperative diagnosis of cervical lymph node metastasis in patients with papillary thyroid carcinoma: two different cutoff values according to serum thyroglobulin level[J]. Thyroid, 2015, 25(4): 410-416. DOI: 10. 1089/thy. 2014. 0544.
- [24] Wang J, Jiang X, Xiao G, et al. Excellent diagnostic performance of FNA-Tg in detecting lymph nodes metastases from papillary thyroid cancer[J]. Future Oncol, 2020, 16(33): 2735-2746. DOI: 10. 2217/fon-2020-0213.
- [25] Kahramangil B, Kose E, Donmez M, et al. Thyroglobulin washout from cervical lymph node fine needle aspiration biopsies in patients with differentiated thyroid cancer: an analysis of different expressions to use in post-total thyroidectomy follow-up[J]. Surgery, 2020, 167(1): 34-39. DOI: 10. 1016/j. surg. 2019. 05. 083.
- [26] Broecker-Preuss M, Mehnert I, Gilman E, et al. Evaluation of a new automated assay for high-sensitivity thyroglobulin measurement and comparison with two established high-sensitivity thyroglobulin assays[J]. Pract Lab Med, 2021, 26: e00250. DOI: 10. 1016/j. plabm. 2021. e00250.
- [27] Trimboli P, Zilioli V, Imperiali M, et al. High-sensitive basal serum thyroglobulin 6-12 months after thyroid ablation is strongly associated with early response to therapy and event-free survival in patients with low-to-intermediate risk differentiated thyroid carcinomas[J]. Eur J Endocrinol, 2017, 176(5): 497-504. DOI: 10. 1530/EJE-16-1011.
- [28] Huang TY, Wang CY, Chen KY, et al. Urinary exosomal thyroglobulin in thyroid cancer patients with post-ablative therapy: a new biomarker in thyroid cancer[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2020, 11: 382. DOI: 10. 3389/fendo. 2020. 00382.

(收稿日期: 2021-09-30)