

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2021.04.021

❖ 临床研究 ❖

远处转移分化型甲状腺癌发生放射性碘治疗耐受的 危险因素及预测指标分析

查清

(海军安庆医院核医学科,安徽 安庆 246003)

【摘要】目的:探讨远处转移分化型甲状腺癌(DTC)发生放射性碘治疗耐受(RAIR)的危险因素及预测指标分析。**方法:**将181例远处转移DTC患者分为碘难治组(RAIR组, $n=61$)及碘治疗有效组(RAIE组, $n=120$)。比较两组的临床资料及血清学指标,探究远处转移DTC发生RAIR及血清甲状腺球蛋白(Tg)的预测效能。**结果:**单因素分析显示,两组患者性别、远处转移部位、病灶为单侧或双侧、颈部淋巴结转移数量、是否纵膈淋巴结转移、是否伴发良性甲状腺疾病比较,差异无统计学意义($P>0.05$);两组年龄、病理类型及治疗前血清Tg水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素分析显示,年龄 >45 岁、病理类型为滤泡型甲状腺癌(FTC)、治疗前血清Tg水平 $>46.860\mu\text{g/L}$ 为远处转移DTC发生RAIR的独立危险因素;治疗前血清Tg预测远处转移DTC发生RAIR的AUC为0.831。经过 ^{131}I 治疗后,RAIR组的血清Tg升高,而RAIE组血清Tg下降($P<0.05$)。**结论:**年龄较大、滤泡型甲状腺癌及高血清Tg是远处转移DTC发生RAIR的独立危险因素,及时识别RAIR-DTC能为患者治疗方案选择提供依据。

【关键词】 甲状腺癌;放射性碘治疗耐受;危险因素;甲状腺球蛋白

【中图分类号】 R453.9 **【文献标志码】** A

Risk factors and predictive indexes of radioactive iodine refractory in distant metastatic differentiated thyroid cancer

ZHA Qing

(Department of Nuclear Medicine, Naval Anqing Hospital, Anqing 246003, Anhui, China)

【Abstract】Objective: To explore the risk factors and predictive indexes of radioactive iodine refractory (RAIR) in distant metastatic differentiated thyroid cancer (DTC). **Methods:** A total of 181 patients with distant metastatic DTC were divided into radioactive iodine refractory group (RAIR group, $n=61$) and radioactive iodine efficient group (RAIE group, $n=120$). The clinical data and serological indexes were compared between the two groups. The occurrence of RAIR and predictive efficiency of serum thyroglobulin (Tg) were explored. **Results:** Univariate analysis showed that there were no significant differences between the two groups in gender, distant metastasis sites, unilateral or bilateral lesions, number of cervical lymph node metastases, mediastinal lymph node metastasis and benign thyroid diseases ($P>0.05$), while there were significant differences in age, pathological types and level of serum Tg before treatment ($P<0.05$). Multivariate analysis showed that age older than 45 years old, pathological type of FTC and level of serum Tg before treatment higher than $46.860\mu\text{g/L}$ were independent risk factor of RAIR in distant metastatic DTC. AUC of serum Tg before treatment for predicting RAIR was 0.831. After ^{131}I treatment, level of serum Tg in RAIR group was increased, while which was decreased in RAIE group ($P<0.05$). **Conclusion:** Older age, follicular thyroid cancer and high serum Tg are independent risk factor of RAIR in distant metastatic DTC. Timely identification of RAIR-DTC can provide basis for selection of treatment plans.

【Key words】 Thyroid cancer; Radioactive iodine refractory; Risk factor; Thyroglobulin

甲状腺癌是常见内分泌系统恶性肿瘤,近年我国的发病率日益增高,其中95%为分化型甲状腺癌(differentiated thyroid carcinoma, DTC),预后较为良好,但有1%~23%患者在初诊时发生远处转移,该类患者预后较差^[1]。 ^{131}I 是有效治疗远处转移灶的方法之一,能改善DTC患者的长期预后,但有部分

患者会出现放射性碘治疗耐受(radioiodine refractory, RAIR),该类患者10年生存率小于10%^[2-3]。因此,探究远处转移DTC发生RAIR的危险因素,并寻找合适的预测指标为临床预测其发生及治疗提供参考方案具有重要意义。而甲状腺球蛋白(thyroglobulin, Tg)是由甲状腺滤泡上皮细胞合成,能反映

DTC 患者的肿瘤复核,具有简便、易测等优点^[4]。因而,本研究回顾性分析来本院进行¹³¹I 治疗的 181 例远处转移 DTC,探究其发生 RAIR 的危险因素及 Tg 对远处转移 DTC 发生 RAIR 的预测效能。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本实验符合《赫尔辛基宣言》的原则,获得医院理论委员会批准,患者本人或家属签署知情同意书。回顾性分析 2017 年 6 月至 2019 年 6 月来海军安庆医院进行¹³¹I 治疗的 181 例远处转移 DTC 患者,根据《2015 年美国甲状腺协会(ATA)成人甲状腺结节和分化型甲状腺癌管理指南》^[5]及¹³¹I 治疗后全身显像判断转移灶是否摄碘,将其分为 RAIR 组($n = 61$),及碘治疗有效组(Radioiodine efficient, RAIE)($n = 120$)。纳入标准:(1)行全甲状腺切除或次全切除术,并行病理证实为 DTC;(2)存在远处转移;(3)至少进行两次¹³¹I 治疗;(4)最后 1 次治疗随访时间超过 6 个月。排除标准:(1)未规律随访,缺乏血清学及影像学资料;(2)合并其他重大疾病或恶性肿瘤患者;(3)颈部残留较多甲状腺组织;(4)Tg 抗体阳性。

1.2 治疗方法及判断标准

¹³¹I 治疗前要求患者低碘饮食 1 个月,并停止服用甲状腺素片或左旋甲状腺素 2~3 周,使 TSH 水平升至 30 mU/L 以上。首次治疗根据¹³¹I 全身显像等检查结果给予¹³¹I 3.70~5.55 GBq;对于存在远处功能性转移灶的患者给予¹³¹I 5.55~7.40 GBq,1 周后再次行¹³¹I 全身显像。¹³¹I 治疗后 3 d 开始口服左旋甲状腺素,治疗后 3~6 个月复查,根据检查结果判断是否择期再次¹³¹I 治疗。RAIR 判断标准:符合以下任意一条,(1)转移灶从未摄碘;(2)转移灶最初摄碘后来失去摄碘能力;(3)转移灶部分摄碘,部分不摄碘;(4)转移灶摄碘,但病情进展。RAIE 判断标准:¹³¹I 影像学显示原发灶或转移灶消失,在 TSH 抑制及刺激后血清中 Tg 均 < 1 μg/L 即为治愈;¹³¹I 影像学显示转移灶范围消失或病灶变小,Tg 水平下降即为好转或稳定。

1.3 观察指标

观察患者的年龄、性别、病理类型、远处转移部位、病灶为单侧或双侧、颈部淋巴结转移数量、是否纵膈淋巴结转移、是否伴发良性甲状腺疾病,治疗前及治疗 3 个月血清中 Tg 水平。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 20.0 统计学软件进行统计分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检

验;计数资料以率 [$n(\%)$] 表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验;多因素分析采用二元 Logistic 回归分析,治疗前血清 Tg 水平预测远处转移 DTC 发生 RAIR 的价值做 ROC 曲线分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 DTC 转移灶发生 RAIR 的相关因素的单因素分析

两组患者在性别、远处转移部位、病灶为单侧或双侧、颈部淋巴结转移数量、是否纵膈淋巴结转移、是否伴发良性甲状腺疾病无明显差异($P > 0.05$);两组年龄、病理类型及治疗前血清 Tg 水平方面比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 远处转移 DTC 发生 RAIR 的单因素分析 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

因素	RAIR 组($n=61$)	RAIE 组($n=120$)	χ^2/t 值	P 值
性别			0.034	0.855
男	18(29.51)	37(30.83)		
女	43(70.49)	83(69.17)		
年龄(岁)			8.861	0.003
>45	46(75.41)	63(52.50)		
≤45	15(24.59)	57(47.50)		
病理类型			6.084	0.014
FTC	25(40.98)	28(23.33)		
PTC	36(59.02)	92(76.67)		
远处转移			0.025	0.874
肺	42(68.85)	84(70.00)		
骨	19(31.15)	36(30.00)		
单侧或双侧病灶			0.887	0.346
单侧	27(44.26)	62(51.57)		
双侧	34(55.74)	58(48.43)		
颈部淋巴结转移数量(个)			0.550	0.458
<5	31(50.82)	54(45.00)		
≥5	30(49.18)	66(55.00)		
是否纵膈淋巴结转移			1.901	0.168
是	32(52.46)	50(41.67)		
否	29(47.54)	70(58.33)		
是否伴发良性甲状腺疾病			1.281	0.258
是	13(21.31)	35(29.17)		
否	48(79.69)	85(70.83)		
治疗前血清 Tg 水平(μg/L)	50.24 ± 2.12	41.63 ± 8.31	7.952	<0.001

注:FTC 为滤泡型甲状腺癌;PTC 为乳头状甲状腺癌。

2.2 远处转移 DTC 发生 RAIR 的多因素回归分析

以是否发生 RAIR 作为因变量(RAIR = 1, RAIE = 0),将单因素中差异存在统计学意义的因素(年

龄、病理类型及治疗前血清 Tg 水平) 作为自变量, 并进行赋值年龄 (>45 岁 = 1, ≤ 45 岁 = 0), 病理类型 (FTC = 1, PTC = 0), 治疗前血清 Tg 水平 ($>46.860 \mu\text{g/L}$ = 1, $\leq 46.860 \mu\text{g/L}$ = 0), 并将其纳入 Logistic 回归模型中, 回归方程为 $\text{Logit}P = 0.918 \times \text{年龄} + 0.846 \times \text{病理类型} + 1.154 \times \text{治疗前 Tg 水平} + 0.356$ 。结果显示, 年龄 >45 岁、病理类型为 FTC、治疗前血清 Tg 水平 $>46.860 \mu\text{g/L}$ 为远处转移 DTC 发生 RAIR 的独立危险因素。见表 2。

表 2 远处转移 DTC 发生 RAIR 的多因素回归分析

相关因素	β 值	SE 值	Wald 值	OR 值	95% CI	P 值
年龄	0.918	0.225	16.646	2.504	1.611 ~ 3.892	<0.001
病理类型	0.846	0.317	7.122	2.330	1.252 ~ 4.338	0.008
治疗前 Tg 水平	1.154	0.263	19.253	3.171	1.894 ~ 5.309	<0.001

2.3 治疗前血清 Tg 预测远处转移 DTC 发生 RAIR 的 ROC 曲线

治疗前血清 Tg 预测远处转移 DTC 发生 RAIR 的 AUC 为 0.831 (95% CI 为 0.770 ~ 0.891, $P < 0.001$), Cut-off 值为 $46.860 \mu\text{g/L}$, 敏感性为 98.36%, 特异性为 70.83%。

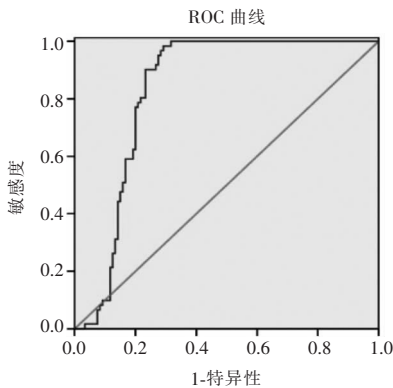


图 1 治疗前血清 Tg 预测远处转移 DTC 发生 RAIR 的 ROC 曲线

2.4 两组对 ^{131}I 治疗的血清 Tg 变化

经过 ^{131}I 治疗后, RAIR 组的血清 Tg 更容易升高, 而 RAIE 组血清 Tg 下降 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组对 ^{131}I 治疗的血清 Tg 水平 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

组别	Tg	
	治疗前	治疗 3 个月后
RAIR ($n = 61$)	50.24 ± 2.12	$54.38 \pm 2.67^*$
RAIE ($n = 120$)	41.63 ± 8.31	$30.25 \pm 5.16^*$
t 值	7.952	34.256
P 值	<0.001	<0.001

* $P < 0.05$, 与治疗前比较。

3 讨论

近年来 DTC 的发病率逐渐升高, 尽管其预后较好, 但是 DTC 发生远处转移后肿瘤相关死亡风险明显升高^[6]。 ^{131}I 治疗是 DTC 全切手术后的主要治疗手段, 能够降低大部分患者的复发率, 其治疗基础是 DTC 及转移灶保留正常甲状腺组织的聚碘能力, 然而约 50% 的远处转移性 DTC 患者对 ^{131}I 治疗不敏感, 常规的治疗无法对其肿瘤组织造成影响, 肿瘤恶性程度和侵袭力增高, 疾病进展较快, 预后极差^[7-8]。研究^[9]表明, 发生 RAIR 的远处转移 DTC 患者其 5 年生存率小于 50%, 且目前缺乏有效治疗药物, 因此需探究发生 RAIR 的危险因素, 并寻找合适的预测指标, 为早期预测 RAIR 及制定治疗方案提供参考^[10]。

本研究多因素结果显示, 年龄 >45 岁, 病理类型为 FTC, 治疗前血清 Tg 水平 $>46.86 \mu\text{g/L}$ 为远处转移 DTC 发生 RAIR 的独立危险因素。多数研究^[11]也表示, 年龄是影响 ^{131}I 治疗甲状腺癌转移灶疗效的重要因素, 由于年龄较轻患者其病程较短, 所发现转移灶处于较早期, 同时年轻患者的免疫力较强, 接受辐射敏感性等方面也较强。而病理类型为 FTC 的细胞恶性程度高于 PTC, 其远处转移灶的失分化程度高于 PTC, 因此其细胞代谢过程发生改变, 细胞摄取碘的能力下降, 导致其预后较差^[12]。另一方面, 钠碘转运体 (sodium iodide symporter, NIS) 介导甲状腺组织对碘的主动转运, 并参与甲状腺激素的合成。有研究^[13]表明 NIS 不能正确定位于甲状腺滤泡基底膜, 可能是造成 ^{131}I 治疗效果不佳的主要原因。而 PTC 原发灶 NIS 蛋白表达高于 FTC, 且 FTC 细胞能通过 P13K-AKT-mTOR 信号通路活化间接抑制 NISmRNA 表达, 因而 FTC 细胞摄取 ^{131}I 能力下降^[14]。

正常情况下的 Tg 由甲状腺滤泡细胞合成和分泌, 与甲状腺激素的合成及储存有关, 健康人血清中含量较低^[15]。多数研究表明 Tg 水平在很多甲状腺疾病中升高, 其水平与 DTC 的复发及转移相关, 还有研究^[16]表明, 早期 ^{131}I 治疗后抑制性 Tg 水平变化有助于预测 DTC 肺转移患者的远期临床转归。本研究中 ^{131}I 治疗前血清 Tg 预测远处转移 DTC 发生 RAIR 的 AUC 为 0.831, 且经过 ^{131}I 治疗后, RAIR 组的血清 Tg 更容易升高, 而 RAIE 组血清 Tg 下降, 说明血清 Tg 水平能够有效预测 RAIR 的发生。经 ^{131}I 治疗血清 Tg 升高可能是肿瘤的生长破坏了残存甲状腺组织使 Tg 释放入人血。对于 ^{131}I 治疗后血清 Tg 水平存在明显升高患者, 其进展风险明显高于 Tg

明显下降患者,要考虑其发生 RAIR 的可能^[17]。慕转转等^[18]研究表明,血清 Tg 有助于评估远处转移 DTC¹³¹I 治疗后实体瘤疗效评估无法准确判断的微小变化。DTC 患者生存期较长,本研究研究时长较短,后续将继续研究治疗后的 Tg 水平与患者生存时间的关系。

综上,年龄较大(>45 岁)、病理类型为 FTC 及治疗前高血清 Tg 水平(>46.860 μg/L)是远处转移 DTC 发生 RAIR 的独立危险因素,及时识别 RAIR-DTC 能为患者的治疗方案选择提供依据。

参考文献

[1] Moore MD, Postma E, Gray KD, et al. Less is More: The Impact of Multidisciplinary Thyroid Conference on the Treatment of Well-Differentiated Thyroid Carcinoma [J]. World J Surg, 2018, 42(2): 343-349.

[2] 吴旻, 夏欢, 王新华, 等. 肺转移性甲状腺癌碘治疗耐受的危险因素及患者生存情况分析[J]. 现代医学, 2019, 47(10): 1260-1262.

[3] 李飞, 邓庆梅, 黄山. 血清刺激性甲状腺球蛋白水平监测诊断分化型甲状腺癌转移的意义[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2018, 38(9): 660-663.

[4] 李春旭, 代文杰. 碘难治性分化型甲状腺癌诊断与治疗的研究进展[J]. 医学综述, 2018, 24(12): 80-84.

[5] 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.

[6] 王鑫, 宋清斌, 徐冬冬, 等. 术后首次放射性碘治疗时机的选择对分化型甲状腺癌早期疗效的影响[J]. 中国医科大学学报, 2019, 48(4): 359-362, 369.

[7] 刘延晴, 林岩松. 碘难治性分化型甲状腺癌诊治策略及预后

[J]. 中国实用外科杂志, 2019, 39(3): 216-220.

[8] 林岩松. 分化型甲状腺癌的碘-¹³¹I 治疗现状和进展[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2019, 54(1): 62-68.

[9] Zhang X, Wang C, Lin Y. Pilot Dose Comparison of Apatinib in Chinese Patients With Progressive Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2018, 103(10): 3640-3646.

[10] Luo H, Tobey A, Auh S, et al. The effect of lithium on the progression-free and overall survival in patients with metastatic differentiated thyroid cancer undergoing radioactive iodine therapy [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2018, 89(4): 481-488.

[11] 王任飞, 高再荣, 欧阳伟, 等. 分化型甲状腺癌转移灶摄碘能力与¹³¹I 清灶疗效关系的回顾性多中心研究[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2020, 40(6): 334-338.

[12] 李敏, 文鹏, 钱秋琴, 等. 碘-125 粒子植入治疗碘难治性分化型甲状腺癌淋巴结转移灶的临床研究[J]. 中国癌症杂志, 2020, 30(2): 47-52.

[13] 吕彦利, 康秀梅, 岳胜南, 等. 分化型甲状腺癌患者的 NIS 表达情况及其与甲状腺超声特征的关系[J]. 癌症进展, 2018, 16(12): 1477-1480.

[14] 孙蓓, 胡琳斐, 王会娟, 等. 维罗非尼联合 E3330 对 BRAFV600E 突变甲状腺癌乳头状癌细胞系 NIS 水平影响[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2019, 26(15): 1084-1089.

[15] 张娜. 甲状腺球蛋白抗体测定在分化型甲状腺癌¹³¹I 治疗中的临床意义[J]. 中国癌症杂志, 2019, 29(6): 452-456.

[16] 李飞, 邓庆梅, 黄山. 血清刺激性甲状腺球蛋白水平监测诊断分化型甲状腺癌转移的意义[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2018, 38(9): 660-663.

[17] 费扬帆, 马徐颖, 王亚平, 等. 血清 Tg, TSH 对分化型甲状腺癌的诊断价值[J]. 癌症进展, 2019, 17(15): 1786-1788.

[18] 慕转转, 刘杰蕊, 鲁涛, 等. 血清 Tg 用于远处转移性分化型甲状腺癌¹³¹I 治疗的疗效评估[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2020, 40(6): 329-333.

(收稿日期: 2020-10-13

修回日期: 2020-11-14)