

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.05.026

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20211116.1403.004.html>(2021-11-16)

TAM 对 TgAb 阳性分化型甲状腺癌远处转移的预测价值

刘俊朋,高艳山[△]

(天津医科大学宝坻临床学院放射科,天津 301800)

[摘要] **目的** 探讨血清肿瘤相关物质(TAM)对甲状腺球蛋白抗体(TgAb)阳性的分化型甲状腺癌远处转移的预测价值。**方法** 收集 377 例 TgAb 阳性的分化型甲状腺癌(DTC)患者资料,采用免疫比色法测定其血清 TAM 水平。根据有无远处转移将患者分为无远处转移组(321 例)和远处转移组(56 例)。通过受试者工作特性(ROC)曲线评估了 TAM 预测 TgAb 阳性的 DTC 患者远处转移的价值。**结果** 远处转移组 TAM 水平高于无远处转移组($P < 0.05$)。TAM 具有良好的诊断价值,最佳截断值为 94.27 U/mL,诊断 TgAb 阳性 DTC 患者远处转移的灵敏度为 71.43%,特异度为 81.93%,诊断准确率为 80.37%,ROC 曲线下面积为 0.832($P < 0.05$)。**结论** TAM 对 TgAb 阳性 DTC 患者的远处转移具有良好的预测价值。

[关键词] 肿瘤相关物质;分化型甲状腺癌;远处转移;甲状腺球蛋白抗体;准确率

[中图分类号] R739.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)05-0838-04

Predictive value of TAM for distant metastasis in differentiated thyroid cancer with positive TgAb

LIU Junpeng,GAO Yanshan[△]

(Department of Radiology, Baodi Clinical College of Tianjin Medical University, Tianjin 301800, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the predictive value of serum tumor-associated material (TAM) for distant metastasis in differentiated thyroid cancer (DTC) patients with positive thyroglobulin antibody (TgAb). **Methods** A total of 377 DTC patients with positive TgAb were selected, and serum TAM of the patients was measured by immunosorbent colorimetry assay. According to the presence or absence of distant metastasis, patients were divided into the no distant metastasis group (M0 group) and the distant metastasis group (M1 group), 321 patients in the M0 group and 56 patients in the M1 group. The value of TAM in predicting distant metastasis in TgAb positive DTC patients was assessed by the receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** The level of TAM in the M1 group was higher than that in the M0 group ($P < 0.05$). TAM presented a good diagnostic value, with a sensitivity of 71.43%, a specificity of 81.93%, a diagnostic accuracy of 80.37% and an area under the ROC curve of 0.832 ($P < 0.05$) for diagnosing distant metastasis at the optimal cut-off value of 94.27 U/mL. **Conclusion** TAM has a good predictive value for distant metastasis in DTC patients with positive TgAb.

[Key words] tumor-associated material; differentiated thyroid cancer; distant metastasis; thyroglobulin antibody; accuracy rate

近年来甲状腺癌发病率逐渐上升,远处转移是分化型甲状腺癌(differentiated thyroid cancer, DTC)患者最常见的死亡原因^[1],而甲状腺球蛋白(thyroglobulin, Tg)对于 DTC 患者是否发生远处转移具有重要的诊断价值。但当甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody, TgAb)阳性的时候, Tg 则会出现假阴性的

结果^[2]。因此,迫切需要新的肿瘤标志物来判断 TgAb 阳性的 DTC 患者是否发生远处转移。

肿瘤相关物质(tumor associated material, TAM)是一种广谱肿瘤标记物,也被称为肿瘤特异性生长因子(tumor-specific growth factor, TSGF)。TAM 试剂盒中有一种特殊的聚合物试剂,在水浴条

件下可以与唾液酸和羟脯氨酸结合,形成一种呈黄色的共轭物,其对光波的最高吸收峰约为 450 nm,通过测量特定波长状态下的吸光度来计算唾液酸和羟脯氨酸数值。TAM 的优点在于可以去除沉淀中的大分子蛋白复合物,使结果更加准确。在许多恶性肿瘤中 TAM 都具有较好的诊断价值^[3]。本研究通过受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析 TAM 对于 TgAb 阳性的 DTC 患者远处转移的预测价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2018—2020 年于本院进行甲状腺切除术和接受首次¹³¹I 治疗的 377 例 TgAb 阳性的 DTC 患者的临床数据。纳入标准:(1)病理证实为 DTC;(2)TgAb>40 IU/mL。排除标准:(1)有其他肿瘤病史;(2)患有自身免疫性疾病;(3)有结核病史;(4)术后病理提示桥本甲状腺炎。所有患者进行了血清 TAM、Tg、TgAb 和甲状腺功能的测定,并签署知情同意书。本研究符合《赫尔辛基宣言》的原则。

1.2 方法

1.2.1 患者管理

377 例患者于本院行甲状腺全切手术,病理证实均为 DTC。患者于术后 8~9 周至本院放射科行¹³¹I 治疗。于¹³¹I 治疗前 1 d 测定患者的 TAM、Tg、TgAb 和甲状腺功能数值。在¹³¹I 治疗后 5 d 进行¹³¹I 全身扫描。患者随访期间影像学评估常规检查为 1~3 个月复查 1 次超声,6~12 个月复查 1 次 CT。若超声或 CT 检查无法确诊病灶是否为甲状腺癌的远处转移,则进行病理检查来确诊。

1.2.2 指标测定

使用 BXTM 试剂盒(博兴生物科技股份有限公司

血清 TAM 检测试剂盒,青岛,中国)对所有患者进行 TAM 检测。TAM 正常范围为:0~95 U/mL。在全自动 IMMULITE 2000 分析仪(美国洛杉矶西门子医疗诊断公司)上,采用化学发光免疫反应原理对 Tg、TgAb 及甲状腺功能进行测定。当至少满足下列 1 项则视为发生远处转移:(1)放射性碘(radioactive iodine, RAI)全身扫描和单光子发射计算机断层成像术(single-photon emission computed tomography, SPECT)/CT 证实为转移病灶;(2)超声或计算机断层扫描证实为转移病灶;(3)病理证实为转移病灶。颈部摄碘浓聚灶若考虑为淋巴结转移灶则不纳入本研究^[4]。根据有无远处转移将患者分为无远处转移组和远处转移组,其中无远处转移组 321 例,远处转移组 56 例。

1.3 统计学处理

采用 SPSS23.0 软件进行数据分析,计量资料以 $M(Q1, Q3)$ 表示,比较采用 Mann-Whitney U 检验,采用 ROC 曲线分析预测效能,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 DTC 患者的基线特征

本研究 377 例 TgAb 阳性的 DTC 患者中男 106 例,女 271 例,年龄 13~79 岁,中位年龄 43 岁,全部行全甲状腺切除术。术后病理结果显示:乳头状癌 345 例,滤泡癌 32 例。根据美国癌症联合委员会(AJCC)癌症分期手册第 8 版进行分期,Ⅰ期 254 例,Ⅱ期 103 例,Ⅲ期 7 例,Ⅳa 期 0 例,Ⅳb 期 13 例。

2.2 两组¹³¹I 治疗前血清学指标的比较

远处转移组 TAM 水平明显高于无远处转移组 ($P < 0.05$),两组其余指标比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 1。

表 1 两组¹³¹I 治疗前血清学指标的比较 [$M(Q1, Q3)$]

项目	无远处转移组($n=321$)	远处转移组($n=56$)	Z	P
年龄(岁)	43.00(33.00,52.00)	42.00(29.00,51.00)	1.278	0.201
TAM(U/mL)	89.64(84.17,93.47)	98.02(93.43,102.36)	7.928	<0.001
TgAb(IU/mL)	137.00(100.60,238.45)	137.45(105.43,230.13)	0.034	0.973
Tg(ng/mL)	1.19(0.68,1.60)	1.31(0.92,1.90)	1.754	0.079
FT3(pmol/L)	3.11(2.59,3.70)	3.18(2.79,3.97)	1.222	0.222
FT4(pmol/L)	2.18(0.15,3.50)	2.63(1.33,3.36)	0.533	0.594
TSH(mIU/L)	79.84(66.68,88.33)	81.76(66.73,88.20)	0.361	0.718

FT3:血清游离三碘甲状腺原氨酸;FT4:血清游离甲状腺素;TSH:促甲状腺激素。

2.3 血清 TAM 预测 TgAb 阳性 DTC 患者发生远处转移的价值

ROC 曲线显示血清 TAM 对 TgAb 阳性 DTC 患者是否发生远处转移具有良好的预测价值。当截断

值为 94.27 U/mL 时,诊断灵敏度为 71.43%,特异度为 81.93%,阳性预测值为 40.82%,阴性预测值为 94.27%,诊断准确率为 80.37%,曲线下面积为 0.832($P < 0.05$),见图 1。

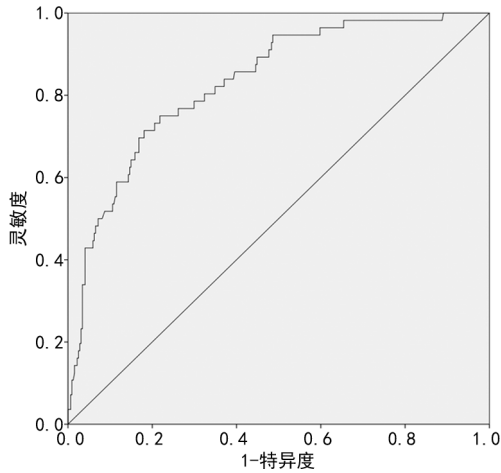


图1 血清 TAM 预测 TgAb 阳性 DTC 患者是否发生远处转移的 ROC 曲线

3 讨论

在临床上,当 DTC 患者 TgAb 呈阳性时,Tg 与 TgAb 相互结合导致 Tg 不能完全与其测定抗体结合进而出现假阴性结果^[4]。此外,有研究表明 Tg 也会受到 TSH 水平、残留甲状腺等多种因素影响^[5-6],所以当 Tg 无法准确评估 DTC 患者有无远处转移时,需要新的肿瘤标志物来辅助诊断。

TAM 作为一种广谱肿瘤标志物,已经应用于卵巢癌、乳腺癌、胃癌等多种恶性肿瘤的临床诊断和预后评价中,具有良好的应用价值^[7-10]。肿瘤由于细胞外基质的结构改变而变得具有侵袭性。这种细胞外基质的结构称为肿瘤的表型,一个特征性的表型是糖基化模式的改变,如 N 链糖基分支数量的增加,额外的末端唾液酸和最终的整体唾液酸化的增加。甲状腺癌的转移灶糖蛋白呈过度表达,并伴随着唾液酸化和岩藻糖基化的改变^[11]。唾液酸反映了甲状腺癌转移灶异常增高的唾液酸化水平。对于骨转移患者,骨转移病灶会破坏骨组织的胶原蛋白和弹性蛋白,导致血清羟脯氨酸升高^[12]。通过对唾液酸和羟脯氨酸的联合测定来反映 TAM 水平。岳阳平^[13]首次将 TAM 应用于甲状腺癌的评估中,发现甲状腺癌患者的 TAM 高于良性结节患者和健康对照人群。本研究结果也显示 TAM 预测 DTC 患者远处转移具有重要的价值,诊断准确率可达 80.37%。

本研究显示当截断值为 94.27 U/mL 时,TAM 预测 TgAb 阳性的 DTC 患者远处转移的灵敏度为 71.43%,特异度为 81.93%,出现假阴性的原因笔者认为与转移病灶的大小有关^[14]。本研究中部分肺转移患者肺部呈弥漫性的摄碘转移灶,但 CT 上未能发

现这些病灶,TAM 预测这类患者远处转移时没有较好的灵敏度。此外,早期骨转移患者由于骨质未被破坏,TAM 不会呈现较高水平,这也是出现假阴性的一个原因。出现假阳性的原因笔者认为可能是部分患者有结核病史或桥本甲状腺炎。蒋正明^[15]通过对 1 000 个病例的 TAM 检查结果分析,发现结核和桥本甲状腺炎的患者具有较高的假阳性。在本研究中,部分患者可能不知道自身有结核病史,且术后病理标本的选择和病理切片大小的局限导致部分桥本甲状腺炎患者未被诊断出来,这些情况可能导致了假阳性的发生。

本研究尚存在一些不足:(1)未讨论白细胞和其他一些炎性因子的影响,潜在的炎症可能会影响部分患者的 TAM 水平;(2)未探讨 TAM 对 DTC 患者预后价值的评估,这需要大规模的前瞻性研究来评估 TAM 的价值;(3)样本量较小,本课题组将在以后的研究中纳入更多的数据。

综上所述,血清 TAM 对预测 DTC 患者远处转移具有重要的临床价值,当 TgAb 阳性时,TAM 可以作为 DTC 患者有无远处转移的重要参考依据。

参考文献

- [1] HAUGEN B R, ALEXANDER E K, BIBLE K C, 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.
- [2] ALGECIRAS-SCHIMNICH A. Thyroglobulin measurement in the management of patients with differentiated thyroid cancer[J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2018, 55(3): 205-218.
- [3] TANG L, ZHANG X M. Serum TSGF and miR-214 levels in patients with hepatocellular carcinoma and their predictive value for the curative effect of transcatheter arterial chemoembolization[J]. *Ann Palliat Med*, 2020, 9(4): 2111-2117.
- [4] SPENCER C, PETROVIC I, FATEMI S, et al. Serum thyroglobulin (Tg) monitoring of patients with differentiated thyroid cancer using sensitive(second-generation) immunometric assays can be disrupted by false-negative and false-positive serum thyroglobulin autoantibody misclassifications[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(12): 4589-4599.

- [5] LIU L, HUANG F, LIU B, et al. Detection of distant metastasis at the time of ablation in children with differentiated thyroid cancer: the value of pre-ablation stimulated thyroglobulin [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2018, 31(7): 751-756.
- [6] ZABCZYNSKA M, KOZLOWSKA K, POCHEC E. Glycosylation in the thyroid gland: vital aspects of glycoprotein function in thyrocyte physiology and thyroid disorders [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(9): 2792.
- [7] MONTGOMERY H, RUSTOGI N, HADJISAVVAS A, et al. Proteomic profiling of breast tissue collagens and site-specific characterization of hydroxyproline residues of collagen alpha-1(I) [J]. *J Proteome Res*, 2012, 11(12): 5890-5902.
- [8] SONG X, LIANG B, WANG C, et al. Clinical value of color doppler ultrasound combined with serum CA153, CEA and TSGF detection in the diagnosis of breast cancer [J]. *Exp Ther Med*, 2020, 20(2): 1822-1828.
- [9] SHAO T, HUANG J, ZHENG Z, et al. SCCA, TSGF, and the long non-coding RNA AC007271.3 are effective biomarkers for diagnosing oral squamous cell carcinoma [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 47(1): 26-38.
- [10] YIN L K, SUN X Q, MOU D Z. Value of combined detection of serum CEA, CA72-4, CA19-9 and TSGF in the diagnosis of gastric cancer [J]. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015, 16(9): 3867-3870.
- [11] LI P L, ZHANG X, LI T F, et al. Combined detection of sialic acid and hydroxyproline in diagnosis of ovarian cancer and its comparison with human epididymis protein 4 and carbohydrate antigen 125 [J]. *Clin Chim Acta*, 2015, 439: 148-153.
- [12] WANG G, QIN Y, ZHANG J, et al. Nipple discharge of CA15-3, CA125, CEA and TSGF as a new biomarker panel for breast cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(6): 9546-9565.
- [13] 岳阳平. 血清肿瘤相关物质检测在甲状腺癌中的诊断价值 [J]. *中国医学创新*, 2017, 14(15): 114-117.
- [14] ZHOU K, YAN Y, ZHAO S, et al. Clinical application and prognostic assessment of serum tumor associated material (TAM) from esophageal cancer patients [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2014, 18(24): 3870-3876.
- [15] 蒋正明. 血清肿瘤特异性生长因子检测的临床意义 [J]. *检验医学与临床*, 2012, 9(18): 2331-2333.

(收稿日期: 2021-06-23 修回日期: 2021-09-30)

(上接第 837 页)

- [6] 胡大一. 中国心脏康复的现状与发展思路 [J]. *中国实用内科杂志*, 2017, 37(7): 581-582.
- [7] 谢勇, 张丽华, 董能斌, 等. 有氧运动训练对老年冠心病慢性心力衰竭患者血清和肽素水平影响 [J]. *心血管康复医学杂志*, 2016, 25(6): 565-568.
- [8] 张绍华, 王玉龙, 张天奉, 等. 抗阻力训练对冠心病 PCI 术后患者运动耐量和生存质量的影响 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2018, 16(11): 1553-1555.
- [9] 张振英, 孙兴国, 席家宁, 等. 心肺运动试验制订运动强度对慢性心力衰竭患者心脏运动康复治疗效果影响的临床研究 [J]. *中国全科医学*, 2016, 19(35): 4302-4309.
- [10] 黎叶飞, 盛臻强, 王毅, 等. 内皮祖细胞和胰岛素样生长因子-1 联合移植治疗急性心肌梗死的实验研究 [J]. *南通大学学报(医学版)*, 2016, 36(1): 29-32.
- [11] 任斌, 刘达瑾, 孔永梅, 等. 心脏运动康复对 PCI 术后冠心病患者心肺功能及生活质量的影响 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2019, 27(9): 779-782.
- [12] 赵海鸿, 宋炜, 董继革, 等. 系统心脏康复改善老年冠心病患者运动耐力及生活质量的研究 [J]. *中国老年保健医学*, 2019, 17(5): 11-13.
- [13] 刘顺民, 王顺楷, 徐顺霖. 心脏康复运动训练持续时间对介入治疗后冠心病患者心肺功能、运动能力及内皮细胞功能的影响研究 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2019, 27(2): 108-111.
- [14] 黄南清. 运动训练对老年冠心病慢性心力衰竭患者心功能及预后的影响 [J]. *心血管康复医学杂志*, 2015, 24(5): 501-504.
- [15] 杜焯, 刘斌. 抗阻训练和中等强度有氧运动对经皮冠状动脉介入治疗术后患者心功能及运动耐力的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35(17): 4931-4933.

(收稿日期: 2021-05-25 修回日期: 2021-10-23)