

# 淋巴结转移率对甲状腺乳头状癌术后 $^{131}\text{I}$ 治疗 临床转归的预测价值

刘云<sup>1</sup>, 程腾<sup>2</sup>, 徐涛<sup>2</sup>, 夏文飞<sup>2</sup>

1. 华中科技大学同济医学院附属同济医院耳鼻喉科, 湖北 武汉 430030;
2. 华中科技大学同济医学院附属同济医院甲乳外科, 湖北 武汉 430030

**摘要:** **目的** 分析淋巴结转移率对甲状腺乳头状癌(PTC)患者手术后碘 131 ( $^{131}\text{I}$ ) 清除残留甲状腺组织(清甲)治疗临床转归的预测价值。**方法** 采用回顾性研究方法,收集 2015 年 1 月至 2017 年 6 月收治的 95 例 PTC 患者的临床资料,手术后均行 $^{131}\text{I}$  清甲治疗。依据患者淋巴结转移率的不同,分为 A 组(转移率 $\leq 10\%$ )14 例、B 组(转移率 $>10\%$ 且 $\leq 25\%$ )36 例、C 组(转移率 $>25\%$ 且 $\leq 50\%$ )33 例、D 组(转移率 $>50\%$ )12 例。随访 9~27 个月,中位随访 20 个月,统计患者治疗后临床转归情况(满意、不确切、反应欠佳)。比较各组患者临床资料和临床转归情况,绘制受试者工作特征(ROC)曲线评价淋巴结转移率对预测临床转归为满意的最佳诊断阈值和诊断效能,通过多因素 Logistic 回归分析预测患者临床转归情况的独立影响因素。**结果** 各组患者性别、肿瘤 T 分期、肿瘤部位及肿瘤直径比较,差异均无统计学意义( $P$ 均 $>0.05$ );各组年龄、病灶数量和腺外侵犯情况比较,差异有统计学意义( $P$ 均 $<0.01$ )。各组治疗后临床转归情况比较,差异有统计学意义( $P<0.01$ )。淋巴结转移率最佳诊断阈值为 52.30%,此时预测患者临床转归为满意的敏感度为 53.57%,特异度达 94.87%,ROC 曲线下面积为 0.76。年龄、多发病灶、腺外侵犯及淋巴结转移率均是预测患者临床转归情况的独立影响因素( $P<0.05$ , $P<0.01$ )。**结论** 淋巴结转移率与 PTC 患者手术后 $^{131}\text{I}$  清甲治疗的临床转归情况密切相关,随着淋巴结转移率的升高,患者临床转归情况往往较差;淋巴结转移率的最佳诊断界值为 52.30%,可作为预测患者临床转归情况的独立特异性指标。

**关键词:** 甲状腺乳头状癌; 碘 131 治疗; 淋巴结转移率; 临床转归; 影响因素

中图分类号: R736.1 文献标识码: B 文章编号: 1674-8182(2021)01-0052-04

## Predictive value of lymph node metastasis rate for clinical outcome of postoperative $^{131}\text{I}$ treatment in patients with thyroid papillary carcinoma

LIU Yun\*, CHENG Teng, XU Tao, XIA Wen-fei

\* Department of Otolaryngology, Tongji Hospital of Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430030, China

Corresponding author: XIA Wen-fei, E-mail: xia\_wenfei1107@163.com

**Abstract: Objective** To analyze the predictive value of lymph node metastasis rate for the clinical outcome of patients with thyroid papillary carcinoma (PTC) treated after  $^{131}\text{I}$  ablation of residual thyroid tissue treatment. **Methods** The clinical data of 95 PTC patients treated with  $^{131}\text{I}$  ablation of residual tissue after operation from January 2015 to June 2017 were collected to analyze retrospectively. According to the different lymph node metastasis rate, the patients were divided into group A (metastasis rate  $\leq 10\%$ ,  $n=14$ ), group B (metastasis rate  $>10\%$  and  $\leq 25\%$ ,  $n=36$ ), group C (metastasis rate  $>25\%$  and  $\leq 50\%$ ,  $n=33$ ), group D (metastasis rate  $>50\%$ ,  $n=12$ ). During a median follow-up of 20 months (range 9 to 27 months), the clinical outcome of the patients after treatment (satisfaction, uncertainty, poor response) was observed and compared among these groups. ROC curve was drawn and used to evaluate the best diagnostic threshold and diagnostic efficacy of lymph node metastasis rate for predicting the clinical outcome, and multivariate logistic regression analysis was used to analyze the independent influencing factor for predicting the clinical outcome of PTC patients. **Results**

There were no significant differences in gender, tumor stage, tumor site and tumor diameter (all  $P > 0.05$ ), but there were significant differences in ages, number of tumor lesions and extraglandular invasion (all  $P < 0.01$ ) and in the clinical outcomes among four groups ( $P < 0.01$ ). As the optimal diagnostic threshold of lymph node metastasis rate was 52.30%, the sensitivity, specificity and area under ROC curve were 53.57%, 94.87% and 0.76, respectively. The ages, multiple foci, extraglandular invasion and lymph node metastasis rate were the independent factors influencing the clinical outcome ( $P < 0.05, P < 0.01$ ). **Conclusions** The lymph node metastasis rate is closely related to the clinical outcome of PTC patients with  $^{131}\text{I}$  ablation of residual thyroid tissue after surgery. The increase of lymph node metastasis rate is often associated with poor clinical outcome. The optimal diagnostic threshold of lymph node metastasis rate is 52.30%, which can be used as an independent and specific index to predict the clinical outcome of PTC patients.

**Keywords:** Papillary thyroid carcinoma; Iodine-131 therapy; Lymph node metastasis rate; Clinical outcome; Influencing factor

**Fund program:** Natural Science Foundation of Hubei Province (2017CFC042)

据报道,甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)患者10年存活率可达93%,但患者首次治疗后颈部复发率可高达30%<sup>[1]</sup>。PTC患者颈部淋巴结转移发生率达20%~50%,对患者临床转归造成一定的影响<sup>[2-3]</sup>。既往研究多从淋巴结大小、位置、数量等角度研究其与PTC患者预后状况的相关性<sup>[4-6]</sup>,而有关淋巴结转移率与患者临床转归情况的研究报道并不多见。为此,本文通过回顾性分析,探讨PTC患者淋巴结转移率对手术后碘 $^{131}\text{I}$ 清除残留甲状腺组织(清甲)治疗临床转归的预测价值。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集2015年1月至2017年6月95例PTC患者的临床资料,男36例,女59例;年龄25~75(41.13±12.03)岁。随访9~27个月,中位随访20个月。纳入标准:行双侧甲状腺全切、次全切除及颈淋巴结清扫术;经手术病理明确淋巴结为转移癌;行 $^{131}\text{I}$ 清甲治疗;未出现远处转移。排除标准:未行病理检查明确诊断;伴有其他恶性肿瘤;依从性差、中途退出、失访或临床资料不全。

**1.2 分组方法** 依据患者淋巴结转移率(淋巴结转移率=淋巴结转移数目/淋巴结切除总数)的不同,分为A组(转移率≤10%)14例、B组(转移率>10%且≤25%)36例、C组(转移率>25%且≤50%)33例、D组(转移率>50%)12例。参照美国甲状腺学会指南<sup>[7]</sup>,并根据患者影像学证据(颈部超声、 $^{131}\text{I}$ 显像、CT扫描、PET/CT、MRI)和血清学证据(甲状腺球蛋白、甲状腺球蛋白抗体),将临床转归情况分为满意、不确切、反应欠佳(影像学、血清学反应欠佳)。其中,满意定义为:患者经治疗后达无病生存状态;不确切定义为:无充足的影像学和血清学证据明确病灶是否被清除;影像学反应欠佳定义为:经影像学检查

提示病灶未清除或新发病灶;血清学反应欠佳定义为:血清学检查示甲状腺球蛋白显著增高(>2 ng/ml)、甲状腺球蛋白抗体持续升高(>20.2 mg/L)而影像学检查提示无异常。

**1.3 统计学方法** 采用SPSS 23.0统计学软件。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用LSD- $t$ 检验;计数资料用例(%)表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验;等级资料的比较采用秩和检验。通过绘制ROC曲线评价淋巴结转移率对预测临床转归为满意的最佳诊断阈值和诊断效能;多因素Logistic回归分析评价淋巴结转移率对预测患者临床转归的影响。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 各组患者临床基线资料的比较** 各组患者性别、肿瘤T分期、肿瘤部位及肿瘤直径比较,差异均无统计学意义( $P$ 均>0.05)。A组年龄明显高于B、C、D组( $P$ 均<0.05);B、C、D组年龄相近( $P > 0.05$ )。各组肿瘤T分期、病灶数量和腺外侵犯情况比较,差异有统计学意义( $P$ 均<0.01)。见表1。

**2.2 各组患者治疗后临床转归情况的比较** 各组治疗后临床转归情况比较,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。随着淋巴结转移率的递增(A→B→C→D组),患者治疗后临床转归满意率随之降低,而影像学反应欠佳和血清学反应欠佳率随之增高( $P < 0.01$ );A、B、C组间比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表2。

**2.3 淋巴结转移率对患者临床转归情况的预测效能** 经ROC曲线分析发现,淋巴结转移率最佳诊断阈值为52.30%,此时预测患者临床转归为满意的敏感度为53.57%,特异度达94.87%,ROC曲线下面积为0.76(95%CI:0.64~0.88,  $P < 0.01$ )。见图1。

表 1 各组患者临床基线资料的比较

组别	例数	性别[例(%)]		年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	肿瘤 T 分期[例(%)]			
		男	女		I	II	III	IV
A 组	14	5(35.71)	9(64.29)	50.34 ± 8.14	5(35.71)	0	8(57.14)	1(7.14)
B 组	36	14(38.89)	22(61.11)	42.04 ± 9.27 <sup>a</sup>	14(38.89)	0	18(50.00)	4(11.11)
C 组	33	12(36.36)	21(63.64)	40.99 ± 10.21 <sup>a</sup>	12(36.36)	2(6.06)	14(42.42)	5(15.15)
D 组	12	5(41.67)	7(58.33)	40.47 ± 8.95 <sup>a</sup>	4(33.33)	2(16.67)	3(25.00)	3(25.00)
$\chi^2/F$ 值		0.15		3.71			43.53	
P 值		0.99		0.01			<0.01	

组别	例数	肿瘤部位[例(%)]			肿瘤直径(cm, $\bar{x} \pm s$ )	病灶数量[例(%)]		腺外侵犯 [例(%)]
		上极	中下级	峡部		单发病灶	多发病灶	
A 组	14	6(42.86)	5(35.71)	3(21.43)	5.06 ± 0.93	14(100.00)	0	0
B 组	36	14(38.89)	9(25.00)	13(36.11)	5.47 ± 1.55	34(94.44)	2(5.56)	1(2.78)
C 组	33	10(30.30)	9(27.27)	14(42.42)	5.59 ± 1.24	31(93.94)	2(6.06)	3(9.09)
D 组	12	7(58.33)	3(25.00)	2(16.67)	6.09 ± 1.72	7(41.67)	5(58.33)	6(50.00)
$\chi^2/F$ 值			4.77		1.22		17.06	23.87
P 值			0.57		0.31		<0.01	<0.01

注:与 A 组比较, <sup>a</sup>P < 0.05。

表 2 各组患者治疗后临床转归情况的比较 例(%)

组别	例数	满意	不确切	反应欠佳	
				影像学	血清学
A 组 <sup>a</sup>	14	12(85.71)	1(7.14)	0	1(7.14)
B 组 <sup>a</sup>	36	24(66.67)	9(25.00)	1(2.78)	2(5.56)
C 组 <sup>a</sup>	33	19(57.58)	9(27.27)	3(9.09)	2(6.06)
D 组	12	1(8.33)	5(41.67)	4(33.00)	2(16.67)
$\chi^2$ 值				23.49	
P 值				<0.01	

注:与 D 组比较, <sup>a</sup>P < 0.05。

表 3 各变量赋值情况

变量	赋值
自变量	
年龄	<45 岁 = 0, ≥ 45 岁 = 1
多发病灶	否 = 0, 是 = 1
腺外侵犯	否 = 0, 是 = 1
淋巴结转移率	<52.30% = 0, ≥ 52.30% = 1
因变量	
临床转归	满意 = 0, 不确切 = 1, 影像学反应欠佳 = 2, 血清学反应欠佳 = 3

表 4 影响患者临床转归情况的多因素 Logistic 回归分析

变量	$\beta$	SE	Wald	P	OR	95% CI
年龄 ≥ 45 岁	1.08	0.42	6.61	0.01	0.34	0.15 ~ 0.77
多发病灶	0.52	0.21	6.13	0.01	1.68	1.11 ~ 2.54
腺外侵犯	0.78	0.36	4.74	0.03	2.17	1.08 ~ 4.36
淋巴结转移率 ≥ 52.30%	1.35	0.44	9.57	<0.01	3.84	1.64 ~ 9.01

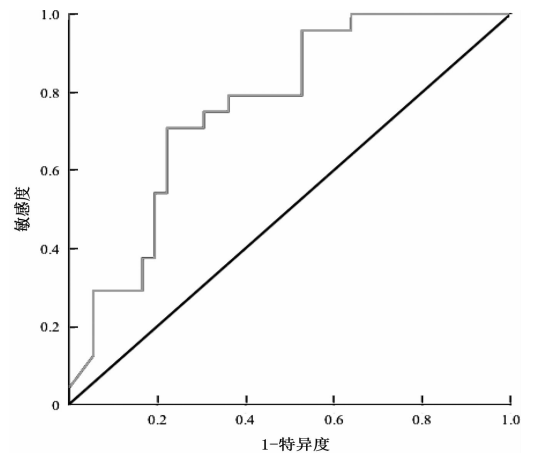


图 1 淋巴结转移率预测患者临床转归情况的 ROC 曲线

2.4 影响患者临床转归情况的多因素分析 将单因素分析中有统计学意义的指标作为自变量,将临床转归情况作为因变量纳入多因素 Logistic 回归分析,各变量赋值见表 3。结果显示,年龄、多发病灶、腺外侵犯及淋巴结转移率均是预测患者临床转归情况的独立影响因素( $P < 0.05, P < 0.01$ )。见表 4。

### 3 讨论

本研究发现,不同淋巴结转移率组患者性别和肿瘤 T 分期比较,并无明显差异,表明,中青年 PTC 患者较老年患者可能更容易出现较大范围的淋巴结受

累,因此在行<sup>131</sup>I 清甲治疗前需重视患者尤其是中青年患者的病情评估。此外,本研究显示,随着淋巴结转移率的增加,患者治疗后临床转归满意率随之降低,而影像学反应欠佳和血清学反应欠佳率随之增高;D 组临床转归满意率显著低于 A、B、C 组;A、B、C 组之间无明显差异,表明,淋巴结转移率 ≤ 10% 的 PTC 患者临床转归可能较好,出现影像学、血清学反应欠佳的可能性较低;而淋巴结转移率 > 50% 的患者达到无病生存状况的几率较低,且需警惕影像学、血清学反应欠佳的可能。另外,本研究经 ROC 曲线分析发现,淋巴结转移率最佳诊断阈值为 52.30% 时,

预测患者临床转归为满意的敏感度为 53.57%，特异度达 94.87%，ROC 曲线下面积为 0.76。淋巴结转移率这一参数既可反映 PTC 患者淋巴结转移数量（肿瘤侵袭性），亦可反映手术清扫数量（手术治疗对患者复发风险的改善程度），所以由于淋巴结转移率较低者肿瘤侵袭性较低、手术清扫较充分，因而容易达到无病生存（满意）状态，而淋巴结转移率较高者清甲疗效欠佳的原因可能是因术后仍有细微淋巴结转移灶残留所致。

Sisdell 等<sup>[8]</sup> 研究报道，年龄 < 30 岁的 PTC 患者出现淋巴结受累的风险性较高。陈秋兰等<sup>[9]</sup> 研究发现，PTC 患者年龄 < 45 岁、肿瘤直径超过 1 cm 及包膜浸润者中央区淋巴结转移率较高。王岩岩等<sup>[10]</sup> 研究认为，男性、病灶直径  $\geq 5$  mm、多发病灶及术前超声提示颈部淋巴结肿大患者更易发生颈部中央区淋巴结转移。刘爱莲等<sup>[11]</sup> 研究显示，年龄  $\leq 45$  岁、肿瘤病灶多发、肿瘤直径 > 2 cm 是原发性 PTC 患者出现颈侧区大量淋巴结转移的独立危险因素。有研究表明，年龄、性别、肿瘤直径及淋巴结转移均可影响 PTC 患者预后状况<sup>[12]</sup>。肿瘤淋巴结侵犯程度会影响患者预后，伴淋巴结外转移者肿瘤复发率明显升高<sup>[13]</sup>。Feng 等<sup>[14]</sup> 研究发现，相比未出现淋巴结转移的 PTC 患者，伴淋巴结转移者复发率和死亡率均明显升高，且淋巴结受累数量多、淋巴结直径较大者复发风险更甚。本研究显示，各组多发病灶和腺外侵犯情况存在明显差异，与上述研究报道部分相符；本研究多因素 Logistic 回归分析显示，年龄、多发病灶、腺外侵犯及淋巴结转移率均是预测患者临床转归情况的独立影响因素。目前，对 PTC 患者行中央区淋巴结清扫能否有效减少局部肿瘤复发和延长患者生存期仍未达成共识<sup>[15]</sup>，但可明确的是阳性转移淋巴结的残留会导致肿瘤局部复发的风险升高，进而对患者的临床疗效造成不良影响。

综上所述，淋巴结转移率与 PTC 手术后患者<sup>131</sup>I 清甲治疗的临床转归情况密切相关，淋巴结转移率升高患者临床转归往往较差；淋巴结转移率的最佳诊断界值为 52.30%，可作为预测患者临床转归情况的独立特异性指标。但本研究尚存在不足，纳入病例数较少，统计分析上可能存在偏倚；同时因淋巴结转移率与手术清扫淋巴结数量密切相关，因而准确的术前评估尤为重要，可用于指导术中淋巴结清扫范围。

## 参考文献

- [1] Shao L, Sun W, Zhang H, et al. Risk factors for right paraesophageal lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: a meta-analysis [J]. *Surg Oncol*, 2020, 32: 90–98.
- [2] Zhan S, Luo D, Ge W, et al. Clinicopathological predictors of occult lateral neck lymph node metastasis in papillary thyroid cancer: a meta-analysis [J]. *Head Neck*, 2019, 41(7): 2441–2449.
- [3] Yu ST, Ge JN, Sun BH, et al. Lymph node metastasis in suprasternal space in pathological node-positive papillary thyroid carcinoma [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2019, 45(11): 2086–2089.
- [4] Zhang J, Yang Y, Zhao J, et al. Investigation of BRAF mutation in a series of papillary thyroid carcinoma and matched-lymph node metastasis with ARMS PCR [J]. *Pathol Res Pract*, 2019, 215(4): 761.
- [5] Huang J, Sun W, Zhang H, et al. Use of Delphian lymph node metastasis to predict central and lateral involvement in papillary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2019, 91(1): 170–178.
- [6] Kim D, Kwon HK, Shin SC, et al. Right posterior paratracheal lymph nodes metastasis is one of the predictive factors in right-sided papillary thyroid carcinoma [J]. *Surgery*, 2019, 166(6): 1154–1159.
- [7] Ullmann TM, Gray KD, Stefanova D, et al. The 2015 American Thyroid Association guidelines are associated with an increasing rate of hemithyroidectomy for thyroid cancer [J]. *Surgery*, 2019, 166(3): 349–355.
- [8] Sisdelli L, Cordioli MICV, Vaisman F, et al. AGK-BRAF is associated with distant metastasis and younger age in pediatric papillary thyroid carcinoma [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2019, 66(7): e27707.
- [9] 陈秋兰, 周绍荣, 焦兰农, 等. 甲状腺乳头状癌临床病理特征与中央区淋巴结转移的相关性 [J]. *实用临床医药杂志*, 2017, 21(19): 127–128.
- [10] 王岩岩, 李莉, 彭德峰, 等. 甲状腺微小乳头状癌中央区淋巴结转移的相关因素分析 [J]. *中华全科医学*, 2018, 16(8): 1268–1270, 1282.
- [11] 刘爱莲, 范风景, 吴真, 等. 甲状腺乳头状癌超声特征与颈侧区淋巴结大量转移的相关性 [J]. *医学影像学杂志*, 2019, 29(6): 921–924.
- [12] 施杲旻, 陆辉, 王莹. 94 例甲状腺癌患者再手术治疗的临床分析 [J]. *河北医学*, 2017, 23(10): 1718–1721.
- [13] Liu CX, Xiao C, Chen JJ, et al. Risk factor analysis for predicting cervical lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: a study of 966 patients [J]. *BMC Cancer*, 2019, 19: 622.
- [14] Feng JW, Yang XH, Wu BQ, et al. Predictive factors for central lymph node and lateral cervical lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma [J]. *Clin Transl Oncol*, 2019, 21(11): 1482–1491.
- [15] 黄金朗, 翁懿晖, 张恒玮, 等. 甲状腺乳头状癌的临床诊治进展 [J]. *中国临床研究*, 2020, 33(2): 246–251, 254.