甲状腺乳头状癌淋巴结转移率与^{131}I治疗后临床转归的关系

高 文[1,2]，梁 军[1]，赵 腾[1]，李 娇[1]，林岩松[2]

1. 青岛大学附属医院肿瘤科，山东 青岛 266003；
2. 中国医学科学院北京协和医院核医学科，北京 100730

［摘要］ **背景与目的：**甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma，PTC)常伴淋巴结转移，该研究旨在探讨PTC患者的淋巴结转移率(lymph node metastatic rate，LR，即转移淋巴结数/切除淋巴结总数)与经^{131}I清甲治疗后临床转归的关系及其预测价值。**方法：**随访PTC患者143例，根据LR将其分为Ⅰ组(0～10%，*n*=22)、Ⅱ组(10%～25%，*n*=51)、Ⅲ组(25%～50%，*n*=52)和Ⅳ组(>50%，*n*=18)，经过^{131}I清甲治疗后20.7个月的中位随访，根据2015年美国甲状腺协会指南的治疗反应将患者的临床转归分为：满意(excellent response，ER)、不确切(indeterminate response，IDR)和反应欠佳［血清学反映欠佳(biochemical incomplete response，BIR)、影像学反应欠佳(structural incomplete response，SIR)］，采用单因素方差分析、χ^2检验和Kruskal-Wallis秩和检验比较4组患者的基本临床特征和临床转归；应用受试者工作特征(receiver operating characteristic，ROC)曲线评估LR在预测ER的价值及最佳界值点，并进一步通过多因素分析评估LR是否可以作为预测ER的独立因素。**结果：**4组患者的性别、肿瘤T分期差异无统计学意义(*P*均＞0.05)，Ⅰ组年龄显著高于其他3组(*F*=6.114，*P*=0.001)。随LR增高，临床转归达到ER者呈下降趋势，同时BIR及SIR者总体呈升高趋势。其中，Ⅳ组的治疗反应ER率明显低于其他3组(27.8%)，而更易呈现为BIR(27.8%)和SIR(11.1%)(*H*=18.816，*P*=0.000)。LR可以作为预测ER的独立因素(OR=10.011，*P*=0.000)，当其为52.27%时对预测ER具有较高特异性(95.09%)，ROC曲线下面积为0.668(*P*=0.002)。**结论：**随LR增高患者^{131}I清甲治疗后更易出现较差的临床转归，LR为52.27%的界值点可作为预测临床转归的独立特异性指标。

［关键词］ 甲状腺癌乳头状癌；淋巴结转移率；^{131}I治疗；临床转归

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2016.01.011

中图分类号：R736.1 **文献标志码：**A **文章编号：**1007-3639(2016)01-0067-06

The impact of lymph node metastatic rate on clinical outcome following ^{131}I therapy in patients with papillary thyroid carcinoma

GAO Wen[1,2], LIANG Jun[1], ZHAO Teng[1], LI Jiao[1], LIN Yansong[2]
(1.Department of Oncology, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003, Shandong Province, China; 2.Department of Nuclear Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China)

Correspondence to: LIN Yansong E-mail: linys@pumch.cn

［**Abstract**］ **Background and purpose:** This study aimed to investigate the relationship between lymph node metastatic rate (LR) and response to radioiodine therapy in patients with papillary thyroid carcinoma (PTC). **Methods:** A total number of 143 PTC patients after radioiodine therapy were included and classified into 4 groups [Ⅰ(0%-10%), Ⅱ(＞10%-25%), Ⅲ(＞25%-50%), Ⅳ(＞50%)] according to the lymph node metastatic rate, and the responses to initial radioiodine therapy after a median follow-up period of 20.7 months were evaluated. They were classified into 4 groups [excellent response (ER), indeterminate response (IDR), biochemical incomplete response (BIR), and structural incomplete response (SIR)] according to the guideline proposed by 2015 American Thyroid Association. One-Way analysis of variance, χ^2 test and Kruskal-Wallis test were used to evaluate the differences in basic clinicopathological features and clinical responses among the 4 groups. The ROC curve was analyzed to evaluate the clinical value of lymph node metastatic rate for predicting ER and optimal cut-off point. **Results:** There were no significant differences

基金项目：国家自然科学基金(81571714)；卫生部行业科研专项项目(201202012)。
通信作者：林岩松 E-mail: linys@pumch.cn

in gender and T-stage among 4 groups (P>0.05). However, Ⅰ group was significantly older than the other 3 groups (P=0.001). With the increase of lymph node metastatic rate, the number of ER cases decreased, while cases of BIR and SIR generally increased. Compared with the other 3 groups, less cases of ER (27.8%), while more BIR (27.8%) or SIR (11.1%) were observed in group Ⅳ (H=18.816, P=0.000). Cut-off value of lymph node involved rate was 52.27%, with a better specificity of predicting ER. Area under the ROC curve was 0.668. **Conclusion:** The higher lymph node metastatic rate in patients with PTC, the worse clinical outcome it could be. A cut-off value of lymph node metastatic rate 52.27% is a specific independent predictor for the clinical outcome in PTC patients treated with radioiodine therapy.

［**Key words**］ Papillary thyroid carcinoma; Lymph node metastatic rate; Radioiodine remnant ablation; Clinical outcome

颈部淋巴结转移在甲状腺乳头状癌(papillary thyroid cancer，PTC)中常见，发生在20%～50%的患者中[1-3]，虽然PTC的10年生存率可达93%[4]，但初次治疗后的颈部复发率高达30%[5]。目前研究主要侧重于淋巴结位置、大小、数量与复发和无病生存的关系。有研究显示，有淋巴结转移的PTC患者复发率和死亡率均高于不伴淋巴结转移者[6]，且淋巴结受累数目多和淋巴结直径较大的患者复发风险明显高于淋巴结受累较少和直径较小的患者[7-10]。目前尚未有研究关注淋巴结转移率(lymph node metastatic rate，LR，转移淋巴结数/切除淋巴结总数)在^{131}I清甲治疗后疗效及预测患者临床转归中的应用价值。本研究旨在探讨PTC患者LR与^{131}I清甲治疗后治疗反应及临床转归的关系。

1 资料和方法

1.1 一般资料

2012年3月—2014年6月于北京协和医院行术后^{131}I清甲治疗的143例PTC患者，纳入标准：① 术式为双侧甲状腺全切或次全切除及颈淋巴结清扫术；② 病理诊断为淋巴结转移癌；③ 无远处转移；④ 在^{131}I治疗评估中无疾病存在的影像学证据。其中男性52例，女性91例，平均年龄(41.59±11.02)岁。^{131}I清甲治疗后规律随访，中位随访时间20.7个月(15.3～26.1个月)。

1.2 分组及方法

将143例患者按LR情况分为4组：Ⅰ组(0%~10%)、Ⅱ组(10%~25%)、Ⅲ组(25%~50%)和Ⅳ组(大于50%)。根据2015年美国甲状腺学会(American Thyroid Association，ATA)指南[11]，依据血清学证据［甲状腺球蛋白(thyroglobulin，Tg)、甲状腺球蛋白抗体(anti-thyroglobulin antibody，TGAb)］和影像学证据(^{131}I显像、颈部超声、CT扫描、磁共振成像和PET/CT)将患者^{131}I清甲治疗后中位随访20.7个月的临床转归分为满意(excellent response，ER)、不确切(indeterminate response，IDR)和反应欠佳［血清学反应欠佳(biochemical incomplete response，BIR)、影像学反应欠佳(structural incomplete response，SIR)］(表1)。ER是指患者达到无病生存状态；IDR是指患者没有充足的血清学和影像学证据能证明病灶的存在；BIR是指患者血清Tg明显升高或者TgAb水平持续增高，但影像学检查未见异常；SIR是指有影像学证据证明持续或新发病灶的存在。分析4组患者在年龄、性别、T分期及临床转归方面的差异。用受试者工作特征(receiver operating characteristic，ROC)曲线评估LR在预测ER治疗反应方面的应用价值及最佳界值点，并评估LR是否可以作为预测ER的独立因素。

1.3 统计学处理

采用χ^2检验、单因素方差分析和Kruskal-Wallis秩和检验分别比较4组患者的性别、年龄、T分期和治疗反应的差异。分析并建立LR与ER关系的ROC曲线，获得最佳预测界值点，分析LR在预测^{131}I清甲治疗后转归达到ER的灵敏度、特异度、准确性、阳性预测值和阴性预测值。通过对病灶数目、性别、年龄、腺外侵犯、病灶大小及LR进行多因素分析，评估LR是否可以作为预测ER的独立因素。

表 1 PTC患者甲状腺全切和^{131}I清甲治疗后治疗反应的分类及定义

Tab. 1 The four categories and their corresponding definitions for clinical response to therapy in PTC patients undergoing thyroidectomy and radioiodine remnant ablation

Item	Category			
	ER	IDR	BIR	SIR
Corresponding definition	Negative imaging and either suppressed Tg <0.2 ng/mL or TSH stimulated Tg<1 ng/mL	Non-specific findings on imaging studies faint uptake in thyroid bed on RAI scanning non-stimulated Tg detectable, but less than 1 ng/mL stimulated Tg detectable, but less than 10 ng/mL or Tg antibodies stable or declining in the absence of structural or functional disease	Negative imaging and suppressed Tg > 1 ng/mL or stimulated Tg > 10 ng/mL or rising Tg Ab levels	Structural or functional evidence of disease with any Tg level +/- Tg Ab

应用SPSS 19.0软件进行统计学分析，$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结　果

2.1 一般资料

在143例患者中，Ⅰ组、Ⅱ组、Ⅲ组和Ⅳ组的患者人数分别为22例(15.38%)、51例(35.66%)、52例(36.36%)和18例(12.60%)。在4组患者中，Ⅰ组年龄显著高于其他3组(F=6.114，P=0.001)。患者在性别(χ^2=1.132，P=0.686)和T分期(H=3.493，P=0.322)方面差异均无统计学意义(表2)。

2.2 LR与治疗反应的关系

4种临床转归在不同LR组间的分布见图1。随LR增高，临床转归达到ER者呈下降趋势，而临床转归BIR及SIR者总体呈升高趋势。其中，Ⅳ组患者ER者(27.8%)明显低于其他3组，而更易呈现为BIR(27.8%)及SIR(11.1%)；相反，Ⅰ组患者86.4%可达到ER，0人呈SIR(H=18.816，P=0.000)。

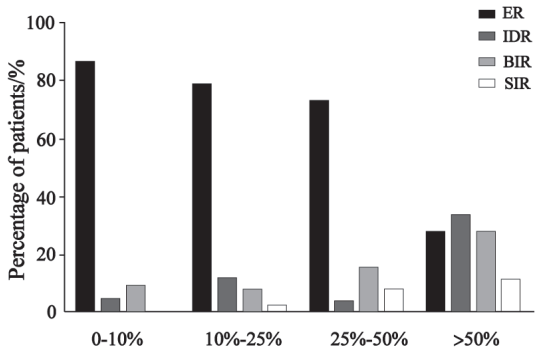

图 1 4种治疗反应在4组LR中的分布

Fig. 1 Distribution of 4 therapy responses to LR in 4 groups

2.3 LR对最佳治疗反应的预测作用

LR与临床转归ER关系的ROC曲线见图2，曲线下面积为0.655(95%CI：0.569～0.768)。根据ROC曲线所得结果，可得约登指数最大值为0.268，该点所对应的LR为52.27%，即最佳临界值，对应的灵敏度、特异度、准确性、阴性预测值和阳性预测值分别为31.7%、95.09%、76.92%、78.4%和72.22%。各种临床病理因素对ER的多因素分析结果见表3，显示LR可以作为预测ER的独立因素(P=0.000，OR=10.011)。以LR等于52.27%为界值点，在LR小于52.27%的患者中，77.60%可达到ER，而在LR大于等于52.27%的患者中，仅有27.78%可达到ER。

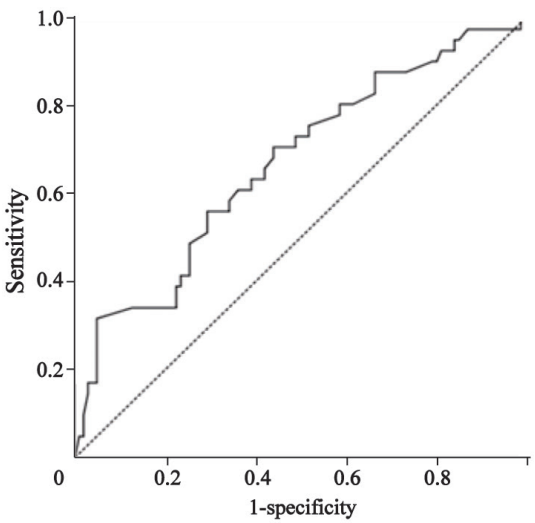

图 2 PTC患者LR与最佳治疗反应关系的ROC曲线

Fig. 2 The ROC curves of LR in predicting ER in PTC patients

表 2 4组患者LR与临床病理特征及临床转归的关系

Tab. 2 Association between LR and clinicopathologic features as well as clinical outcome in four groups

[n(%)]

Clinicopathologic features	Group Ⅰ (LR: 0%-10%) (n=22)	Group Ⅱ (LR: 10%-25%)(n=51)	Group Ⅲ (LR: 25%-50%) (n=52)	Group Ⅳ (LR: > 50%) (n=18)	P value
Gender					0.726(χ^2=1.132)
Male	6(11.50)	19(36.50)	19(36.50)	8(15.40)	
Female	16(17.60)	32(35.20)	33(36.30)	10(11.00)	
Age ($\bar{x}\pm s$)/year	50±10	41±10	39±12	39±10	0.001(F=6.114)
T-stage					0.322(χ^2=3.493)
Ⅰ	7(31.80)	22(43.10)	19(36.50)	6(33.30)	
Ⅱ	0(0.00)	0(0.00)	4(7.70)	3(16.70)	
Ⅲ	12(9.10)	14(27.50)	13(25.00)	4(22.20)	
Ⅳ	3(59.10)	15(29.40)	16(30.80)	5(27.80)	
Clinical response					0.000(H=18.816)
ER	19(86.40)	40(78.40)	38(73.10)	5(27.80)	
IDR	1(4.50)	6(11.80)	2(3.80)	6(33.30)	
BIR	2(9.10)	4(7.80)	8(15.40)	5(27.80)	
SIR	0(0.00)	1(2.00)	4(7.70)	2(11.10)	

表 3 PTC患者临床病理因素在预测最佳治疗反应中的多因素分析结果

Tab. 3 Multivariate analysis of ER according to clinical pathologic factors in PTC patients

ER/(IDR+BIR+SIR) factor	Multivariate analysis	
	OR(95%CI)	P value
Multifocality(>1/1 lesion)	2.625(1.100-6.268)	0.030
Gender(male/female)	0.698(0.295-1.652)	0.413
Extrathyroidal invasion(yes/no)	2.560(1.014-6.467)	0.047
Tumor size(>1/≤1 cm)	1.552(0.651-3.698)	0.321
Age(≥45/<45 years)	0.359(0.143-0.900)	0.029
LR(≥52.27%/<52.27%)	10.011(2.913-34.402)	0.000

3 讨 论

目前已有多项研究显示，年龄、性别、淋巴结转移(lymph node metastasis，LNM)、病灶大小和术后Tg水平等因素会影响PTC患者的预后[6,12-14]，其中LNM是影响预后的重要因素之一。一项基于SEER数据库的14年随访研究显示，LNM可以作为影响患者生存的独立预后因素(RR=1.34)，LNM患者总生存率显著低于无转移者[14]。同时，肿瘤的淋巴结侵犯程度亦影响预后，如伴有淋巴结结外侵犯者的10年复发率高达38%[15]；Wu等[16]的研究也提示淋巴结结外侵犯是独立的预后危险因素(HR=12.597)。此外，患者的预后会因淋巴结转移的个数和侵犯直径不同而不同。如Leboulleux等[12]研究发现，LNM小于等于5个和大于10个患者的复发率分别为3%和21%；Cranshaw等[17]和Sugitani等[18]的研究显示，LNM均小于0.2 cm者复发率为5%，LNM大于3 cm者为27%。基于以上研究，2015年更新的ATA指南[11]将LNM最大径大于等于3 cm归为复发高危因素，LNM大于5个且直径均小于3 cm列为中危因素，LNM小于等于5个且直径小于0.2 cm划分到低危人群。然而，以上研究及推荐均基于LNM的大小、数目和结外侵犯等因素，未将淋巴结的受累情况纳入考虑。最近的研究显示，LR是患者生存期的负性相关因素[19-20]。但上述关于LR与预后的研究均未涉及其与^{131}I清甲治疗后临床转归的关系。

以往对于治疗疗效的评估，主要采用无病生存和复发等指标，2015年ATA指南[11]提出针对分化型甲状腺癌治疗反应的评估系统，该系统纳入血清学和影像学指标全面客观地评

价治疗疗效。研究显示，治疗反应为ER的患者中位复发率为1.8%，疾病相关死亡率不足1%[21-22]；而在SIR中有50%~85%在再次治疗后仍为疾病持续状态，有局部转移者病死率达11%，而有远处转移者则为50%[22-23]。因此本研究旨在采用治疗反应这一指标来衡量患者的临床转归及预后，并探讨其与LR之间的关系。

本研究发现，随LR增高，临床转归达到ER者呈下降趋势，而临床转归为BIR及SIR者总体为升高趋势。这一结果表明， LR小于等于10%者较易达到较好的临床转归，出现SIR的可能性极低，LR大于50%者不易达到ER，应警惕SIR及BIR的风险。笔者认为，LR这一指标兼顾了患者肿瘤的侵袭性(淋巴结转移数目)及手术对复发风险的改善程度(手术清扫数目)两方面因素，因此，LR低者由于肿瘤侵袭性较低、手术清扫相对更为充分，更易达到满意的临床转归，而LR较高者，推测因术后可能仍存在微小淋巴结转移灶，导致其清甲效果欠佳。

本研究进一步通过分析ROC曲线，得到LR等于52.27%的界值点，特异度为95.09%。多因素分析结果亦显示，LR可作为影响患者临床转归的独立危险因素(OR=10.011，P=0.000)：在LR小于52.27%和大于等于52.27%的患者中，达到ER者分别为77.60%和27.78%。这一结果表明，LR大于等于52.27%是预测不良临床转归的特异性指标，对于LR大于52.27%的患者，更应在治疗决策及随诊时给予密切关注。

本研究发现，LR小于等于10%患者平均年龄显著高于LR大于10%者，进一步提示相对于老年患者，中青年患者更易出现较大范围的淋巴结受累，在^{131}I清甲治疗前评估中应给予重视。这与已有的研究结果是一致的。Kukkonen等[24]的研究显示，淋巴结受累更易出现在年龄小于30岁的人群；Wang等[25]的研究发现，年龄小于45岁是PTC中央区淋巴结转移的高危因素。

由于本研究为单中心回顾性研究，仍存在样本例数等方面的局限性。此外，因本文纳入的LR这一指标与手术清扫淋巴结数目有关，因此，更应强调术前评估的重要性，以进一步指导外科医师明确术中淋巴结的清扫范围。

综上所述，随LR增高，患者^{131}I清甲治疗后更易出现较差的临床转归。LR为52.27%这一界值点可作为预测临床转归的独立特异性指标，针对LR大于52.27%的患者在治疗后应进行密切的监测和随访。

［参 考 文 献］

［1］ GREBE S K, HAY I D. Thyroid cancer nodal metastases: biologic significance and therapeutic considerations ［J］. Surg Oncol Clin N Am, 1996, 5(1): 43-63.

［2］ SCHEUMANN G F, GIMM O, WEGENER G, et al. Prognostic significance and surgical management of locoregional lymph node metastases in papillary thyroid cancer ［J］. World J Surg, 1994, 18(4): 559-567; discussion 567-568.

［3］ NOGUCHI S, NOGUCHI A, MURAKAMI N. Papillary carcinoma of the thyroid. I. Developing pattern of metastasis ［J］. Cancer, 1970, 26(5): 1053-1060.

［4］ HUNDAHL S A, FLEMING I D, FREMGEN A M, et al. A national cancer data base report on 53, 856 cases of thyroid carcinoma treated in the U. S. , 1985-1995 ［J］. Cancer, 1998, 83(12): 2638-2648.

［5］ MAZZAFERRI E L, JHIANG S M. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer ［J］. Am J Med, 1994, 97(5): 418-428.

［6］ LIU F H, KUO S F, HSUEH C, et al. Postoperative recurrence of papillary thyroid carcinoma with lymph node metastasis ［J］. J Surg Oncol, 2015, 112(2): 149-154.

［7］ RANDOLPH G W, DUH Q Y, HELLER K S, et al. The prognostic significance of nodal metastases from papillary thyroid carcinoma can be stratified based on the size and number of metastatic lymph nodes, as well as the presence of extranodal extension ［J］. Thyroid, 2012, 22(11): 1144-1152.

［8］ WU M H, SHEN W T, GOSNELL J, et al. Prognostic significance of extranodal extension of regional lymph node metastasis in papillary thyroid cancer ［J］. Head Neck, 2015, 37(9): 1336-1343.

［9］ ITO Y, KUDO T, TAKAMERA Y, et al. Lymph node recurrence in patients with N_{1b} papillary thyroid carcinoma who underwent unilateral therapeutic modified radical neck dissection ［J］. World J Surg, 2012, 36(3): 593-597.

［10］ LEE C W, ROH J L, GONG G, et al. Risk factors for recurrence of papillary thyroid carcinoma with clinically node-positive lateral neck ［J］. Ann Surg Oncol, 2015, 22(1): 117-124.

［11］ 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［J］. Thyroid, 2015.［Epub ahead of print］.

［12］ LEBOULLEUX S, RUBINO C, BAUDIN E, et al. Prognostic factors for persistent or recurrent disease of papillary thyroid carcinoma with neck lymph node metastases and/or tumor extension beyond the thyroid capsule at initial diagnosis［J］. J Clin Endocrinol Metab, 2005, 90(10): 5723–5729.

［13］ 林岩松, 张彬, 梁智勇, 等. 复发转移性分化型甲状腺癌诊治共识［J］. 中国癌症杂志, 2015, 25 (7): 481–496.

［14］ PODNOS Y D, SMITH D, WAGMAN L D, et al. The implication of lymph node metastasis on survival in patients with well–differentiated thyroid cancer［J］. Am Surg, 2005, 71(9): 731–734.

［15］ LANGO M, FLIEDER D, ARRANGOIZ R, et al. Extranodal extension of metastatic papillary thyroid carcinoma: correlation with biochemical endpoints, nodal persistence, and systemic disease progression［J］. Thyroid, 2013, 23(9): 1099–1105.

［16］ WU M H, SHEN W T, GOSNELL J, et al. Prognostic significance of extranodal extension of regional lymph node metastasis in papillary thyroid cancer［J］. Head Neck, 2015, 37(9): 1336–1343.

［17］ CRANSHAW I M, CARNAILLE B. Micrometastases in thyroid cancer. An important finding?［J］. Surg Oncol, 2008, 17(3): 253–258.

［18］ SUGITANI I, KASAI N, FUJIMOTO Y, et al. A novel classification system for patients with PTC: addition of the new variables of large (3 cm or greater) nodal metastases and reclassification during the follow–up period［J］. Surgery, 2004, 135(2): 139–148.

［19］ PARK Y M, WANG S G, LEE J C, et al. Metastatic lymph node status in the central compartment of papillary thyroid carcinoma: A prognostic factor of locoregional recurrence［J］. Head Neck, 2015, doi: 10. 1002/hed. 24186.［Epub ahead of print］.

［20］ BEAL S H, CHEN S L, SCHNEIDER P D, et al. An evaluation of lymph node yield and lymph node ratio in well–diffferentiated thyroid cacinoma［J］. Am Surg, 2010, 76(1): 28–32.

［21］ TUTTLE R M, TALA H, SHAH J, et al. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system［J］. Thyroid, 2010, 20(12): 1341–1349.

［22］ VAISMAN F, MOMESSO D, BULZICO D A, et al. Spontaneous remission in thyroid cancer patients after biochemical incomplete response to initial therapy［J］. Clin Endocrinol (Oxf), 2012, 77(1): 132–138.

［23］ VAISMAN F, TALA H, GREWAL R, et al. In differentiated thyroid cancer, an incomplete structural response to therapy is associated with significantly worse clinical outcomes than only an incomplete thyroglobulin response［J］. Thyroid, 2011, 21(12): 1317–1322.

［24］ KUKKONEN S T, HAAPIAINEN R K, FRANSSILA K O, et al. Papillary thyroid carcinoma: the new, age–related TNM classification system in a retrospective analysis of 199 patients［J］. World J Surg, 1990, 14(6): 837–841; discussion 841–832.

［25］ WANG W, GU J, SHANG J. Correlation analysis on central lymph node metastasis in 276 patients with cN_0 papillary thyroid carcinoma［J］. Int J Clin Exp Pathol, 2013, 6(3): 510–515.

（收稿日期：2015–11–17 修回日期：2015–12–28）