



· 论 著 ·

# 术后残留淋巴结转移PTC患者放射性碘治疗效果影响因素研究

宋 晏, 陈正福, 张学敏, 张高潮, 付 伟

陕西汉中三二〇一医院核医学科, 陕西 汉中 723000

[摘要] 目的: 探讨术后残留淋巴结转移甲状腺乳头状癌(papillary carcinoma of the thyroid, PTC)患者放射性碘治疗效果的影响因素, 旨在为后续个体化治疗提供更多参考。方法: 回顾并纳入2011年1月—2016年1月于陕西汉中三二〇一医院行<sup>131</sup>I治疗前证实术后残留淋巴结转移PTC患者共151例, 根据<sup>131</sup>I治疗效果划分为最佳反应组(92例)和非最佳反应组(59例), 比较两组临床特征资料, 采用多因素logistic回归模型评价患者接受<sup>131</sup>I治疗后疗效独立影响因素, 描绘受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评价上述独立影响因素用于患者<sup>131</sup>I治疗后疗效预测临床效能。结果: 最佳反应组促甲状腺激素(thyroid-stimulating hormone, TSH)激发态下甲状腺球蛋白(thyroglobulin, Tg)水平和转移淋巴结最小径长度均显著小于非最佳反应组( $P<0.05$ ); 最佳反应组美国甲状腺协会(American Thyroid Association, ATA)风险分层中危比例显著高于非最佳反应组( $P<0.05$ )。Logistic回归模型多因素分析结果显示, TSH激发态下Tg水平、转移淋巴结最小径及ATA风险分层情况均是患者接受<sup>131</sup>I治疗后疗效独立影响因素( $P<0.05$ )。ROC曲线分析结果显示, TSH激发态下Tg水平、转移淋巴结最小径及ATA风险分层均可用于<sup>131</sup>I治疗后疗效预测, 其中三者联合预测效能最佳, 且TSH激发态下Tg水平预测效能优于其他两者。结论: 术后残留淋巴结转移PTC患者放射性碘治疗效果除与转移淋巴结最小径及ATA风险分层情况有关外, 还受TSH激发态下Tg水平独立影响, 其水平可用于放射性碘治疗效果预测, 且与其他因素联合具有更佳预测效能。

[关键词] 甲状腺乳头状癌; <sup>131</sup>I; 手术; 淋巴结转移; 甲状腺球蛋白; 放射疗法

中图分类号: R736.1; R445.5 文献标志码: A DOI: 10.19732/j.cnki.2096-6210.2023.03.005

## Influencing factors of radioiodine therapy in PTC patients with postoperative residual lymph node metastases

SONG Yan, CHEN Zhengfu, ZHANG Xuemin, ZHANG Gaochao, FU Wei (Department of Nuclear Medicine, 3201 Hospital, Hanzhong 723000, Shaanxi Province, China)

Corresponding to: FU Wei E-mail: sy76985340@126.com

[Abstract] **Objective:** To investigate the influencing factors of radioiodine therapy in papillary carcinoma of the thyroid (PTC) patients with postoperative residual lymph node metastases for providing more reference for subsequent individualized treatment. **Methods:** A total of 151 PTC patients with postoperative residual lymph node metastases before <sup>131</sup>I treatment were retrospectively chosen in the period from January 2011 to January 2016 in 3201 Hospital. All patients were grouped according to <sup>131</sup>I treatment effect and included best response group (92 cases) and non-optimum response group (59 cases). The clinical characteristics of 2 groups were compared and multivariate logistic regression model was used to evaluate the independent influencing factors of <sup>131</sup>I treatment effect. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to evaluate the clinical efficiency of above independent influencing factors in predicting for <sup>131</sup>I treatment effect. **Results:** The levels of thyroglobulin (Tg) level in thyroid-stimulating hormone (TSH) excited state and the minimal length of metastatic lymph nodes of best response group were significantly less than non-optimum response group ( $P<0.05$ ). Logistic regression model multivariate analysis showed that Tg level in the excited state of TSH, the smallest metastatic lymph node and American Thyroid Association (ATA) risk stratification were independent influencing factors for clinical efficacy of <sup>131</sup>I treatment ( $P<0.05$ ). ROC curve analysis showed that Tg level in TSH excited state, minimal metastatic lymph node and ATA risk stratification could be used to predict clinical efficacy of <sup>131</sup>I treatment, and combination of above three had

the best prediction efficiency, and the predictive efficiency of Tg level in TSH excited state was better than other two. **Conclusion:** The clinical efficacy of radioiodine therapy is not only related to the smallest of metastatic lymph nodes and the ATA risk stratification, but also independently affected by the Tg level in the excited state of TSH in PTC patients with postoperative residual lymph node metastasis. And the level of Tg can be used to predict the clinical efficiency of radioiodine therapy and the combination with other factors has better predictive efficiency.

[ **Key Words** ] Papillary carcinoma of the thyroid;  $^{131}\text{I}$ ; Surgery; Lymph node metastasis; Thyroglobulin; Radiation therapy

近年来随着影像学检查技术进步及人们体检健康意识不断提高, 甲状腺癌检出率呈逐年升高趋势; 而甲状腺乳头状癌 (papillary carcinoma of the thyroid, PTC) 是甲状腺癌最为常见的亚型, 约占甲状腺癌总数的85%以上<sup>[1]</sup>。已有研究<sup>[2-3]</sup>显示, PTC患者如合并淋巴结转移, 远期复发率可达8%~35%; 同时淋巴结转移还是PTC患者发生远处转移独立危险因素, 此类患者远处复发风险接近40%。对于术后残留淋巴结转移PTC患者临床推荐采用放射性碘同位素治疗, 但何种因素会影响治疗效果尚不清楚<sup>[4]</sup>。甲状腺球蛋白 (thyroglobulin, Tg) 是甲状腺癌诊断及预后评估常用的肿瘤标志物, 而放射性碘治疗前促甲状腺激素 (thyroid-stimulating hormone, TSH) 激发态下Tg水平已被证实与肿瘤治疗反应、缓解时间及复发风险有关<sup>[5]</sup>, 但与术后残留淋巴结转移患者放射性碘治疗间是否存在相关性缺乏充足证据。考虑到以上问题, 本研究回顾并分析2011年1月—2016年1月于陕西汉中三二〇一医院行 $^{131}\text{I}$ 治疗前证实术后残留淋巴结转移的PTC患者共151例临床治疗相关资料, 探讨术后残留淋巴结转移PTC患者放射性碘治疗效果的影响因素及与TSH激发态下Tg水平的关系, 旨在为后续个体化治疗提供参考。

## 1 资料和方法

### 1.1 研究对象

本研究最终纳入2011年1月—2016年1月于陕西汉中三二〇一医院行 $^{131}\text{I}$ 治疗前证实术后残留淋巴结转移PTC患者共151例, 其中男性54例, 女性97例, 年龄18~73岁。纳入标准: ①经病理组织学检查确诊为PTC; ②顺利完成双侧甲状腺叶全切术+淋巴结清扫术; ③ $^{131}\text{I}$ 治疗前影像学检查

提示非甲状腺区域淋巴结均摄取 $^{131}\text{I}$ 且CT/超声评估为阳性; ④TSH激发态下Tg水平 $>1\ \mu\text{g/L}$ <sup>[6]</sup>。排除标准: ①远处转移; ②血清Tg抗体水平 $>4\ \text{kU/L}$ ; ③既往甲状腺手术史; ④其他系统恶性肿瘤。研究设计符合世界医学大会《赫尔辛基宣言》要求。

### 1.2 分组

根据 $^{131}\text{I}$ 治疗效果划分为最佳反应组 (92例) 和非最佳反应组 (59例); 疗效评估依据美国甲状腺协会 (American Thyroid Association, ATA) 诊疗指南标准<sup>[7]</sup>, 随访24个月最佳反应判定标准为抑制性Tg $<0.2\ \mu\text{g/L}$ 或刺激性Tg $<0.2\ \mu\text{g/L}$ , 且颈部影像学检查均为阴性。

### 1.3 评估指标

#### 1.3.1 颈部淋巴结转移评估

颈部超声检查符合以下表现: ①淋巴结脂肪门消失, 且皮髓质欠清晰; ②圆或类圆形, 短轴与长轴比 $>0.5$ ; ③内部回声偏高且欠均匀; ④细点或砂粒样钙化; ⑤结节内可见囊性暗区; ⑥周边血流丰富<sup>[8]</sup>。

#### 1.3.2 血清学指标检测

首次 $^{131}\text{I}$ 治疗前TSH激发态下测定血清Tg水平, TSH激发态指术后低碘饮食, 未摄入甲状腺激素或停药2~4周后, TSH $>30\ \text{mU/L}$ <sup>[9]</sup>。血清Tg和Tg抗体检测均采用化学发光法, 检测仪器采用罗氏Cobas C3000型全自动生化分析仪, 由陕西汉中三二〇一医院检验科完成检测。

#### 1.3.3 资料收集及随访

登录医院电子病历系统收集患者性别、年龄、临床分期、ATA风险分层、淋巴结转移情况, 以及实验室检查、影像学检查及治疗相关资料。采用电话或门诊复查方式完成随访, 每隔3~6个月随访1次, 中位随访时间52 (30~74) 个月。

## 1.4 统计学处理

采用SPSS 21.0软件处理数据。采用Kolmogorov-Smirnov检验完成正态性评估,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 $t$ 检验。计数资料比较采用 $\chi^2$ 检验,以 $n(\%)$ 表示。多因素分析采用logistic回归模型。描绘受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线(最佳截断值,曲线下面积,灵敏度,特异度,约登指数)评价 $^{131}\text{I}$ 治疗后疗效预测临床效能。

$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结 果

### 2.1 最佳反应组和非最佳反应组临床特征资料比较

最佳反应组TSH激发态下Tg水平和转移淋巴结最小径长度均显著小于非最佳反应组( $P<0.05$ );最佳反应组ATA风险分层中危比例显著高于非最佳反应组( $P<0.05$ ,表1)。

表1 最佳反应组和非最佳反应组临床特征资料比较

指标			n (%)	
	最佳反应组 (n=92)	非最佳反应组 (n=59)	统计值	P值
年龄/岁*	48.63 ± 5.77	49.98 ± 6.28	1.330	0.185
性别			0.146	0.702
男性	34 (36.96)	20 (33.90)		
女性	58 (63.04)	39 (66.10)		
临床分期			3.903	0.142
I期	72 (78.26)	40 (67.80)		
II期	18 (19.57)	14 (23.73)		
III期	2 (2.17)	5 (8.47)		
ATA风险分层			64.975	<0.001
中危	78 (84.78)	11 (18.64)		
高危	14 (15.22)	48 (81.36)		
淋巴结转移数量			0.227	0.679
1个	74 (80.43)	45 (76.27)		
2个	11 (11.96)	10 (16.95)		
≥3个	7 (7.61)	4 (6.78)		
淋巴结转移位置			0.018	0.894
中央区	89 (96.74)	56 (94.92)		
侧颈	3 (3.26)	3 (5.08)		
$^{131}\text{I}$ 治疗次数*	2.27 ± 0.55	2.20 ± 0.52	0.789	0.431
$^{131}\text{I}$ 治疗剂量/Gy*	5.03 ± 0.81	4.89 ± 0.76	1.076	0.283
转移淋巴结最小径/cm*	0.21 ± 0.05	1.25 ± 0.34	23.307	<0.001
TSH激发态下Tg水平/( $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ )*	6.05 ± 1.49	104.28 ± 21.54	34.933	<0.001

\*: 数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示。

## 2.2 接受<sup>131</sup>I治疗后疗效影响因素多因素logistic回归模型分析

以患者是否为最佳反应为因变量（0=非最佳反应，1=最佳反应），以表1中结果为阳性的变量为自变量进行logistic回归分析，TSH激发态下Tg水平、转移淋巴结最小径均以实测值带入计算，ATA风险分层的赋值方法为0=中危，1=高危。Logistic回归模型多因素分析结果显示，TSH激发态下Tg水平、转移淋巴结最小径及ATA风险分层情况均是患者接受<sup>131</sup>I治疗后疗效独立影响因素（ $P < 0.05$ ，表2）。

表2 接受<sup>131</sup>I治疗后疗效影响因素多因素logistic回归模型分析

指标	OR	95% CI	P值
TSH激发态下Tg水平	0.09	0.03~0.37	<0.001
转移淋巴结最小径	0.15	0.06~0.60	0.023
ATA风险分层	0.68	0.40~0.89	0.045

## 2.3 <sup>131</sup>I治疗后疗效预测临床效能分析

ROC曲线分析结果显示，TSH激发态下Tg水平、转移淋巴结最小径及ATA风险分层均可用于<sup>131</sup>I治疗后疗效预测，其中三者联合预测效能最佳（约登指数最高），且TSH激发态下Tg水平预测效能优于其他两者（表3，图1）。

表3 <sup>131</sup>I治疗后疗效预测临床效能分析

指标	最佳截断值	曲线下面积	灵敏度/%	特异度/%	约登指数/%
TSH激发态下Tg水平	21.3 μg/L	0.77	74.15	86.03	60.18
转移淋巴结最小径	0.8 cm	0.70	62.60	83.51	46.11
ATA风险分层	—	0.68	70.74	69.98	40.72
联合评估	—	0.89	87.36	83.90	71.26

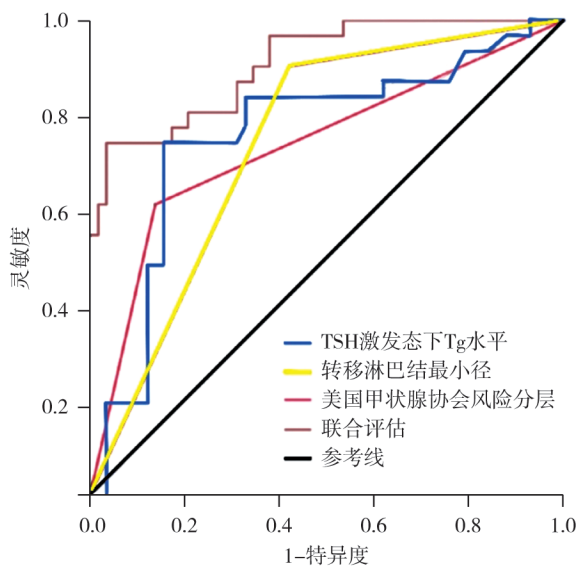


图1 <sup>131</sup>I治疗后疗效预测临床效能ROC曲线

## 3 讨论

病理组织学诊断和TNM分期是评估PTC患者临床预后重要指标，但相关长期随访研究<sup>[10-11]</sup>提示，病理组织学诊断及TNM分期无法准确地反映PTC患者的临床预后。近年来研

究<sup>[12-13]</sup>显示，Tg水平及对<sup>131</sup>I治疗后反应性亦是重要预后影响因素，其中TSH激发态下Tg水平与PTC患者预后密切相关，而<sup>131</sup>I治疗过程中血清可溶性Tg水平被认为可用于缓解持续时间或复发风险预测。

PTC患者术后残留转移淋巴结是血清Tg形成重要来源；本研究纳入行<sup>131</sup>I治疗前证实术后残留淋巴结转移PTC患者共151例，并根据<sup>131</sup>I治疗后反应性分组，单因素和多因素分析结果显示，TSH激发态下Tg水平、转移淋巴结最小径及ATA风险分层情况均是患者接受<sup>131</sup>I治疗后疗效独立影响因素。既往研究<sup>[14]</sup>提示，TSH激发态下Tg $\geq 30$  μg/L与PTC患者术后预后不良独立相关，此类患者复发风险往往更高。但本研究选择对象为术后存在残留淋巴结转移患者，旨在评估<sup>131</sup>I治疗后长期随访达最佳反应预测因子及TSH激发态下Tg水平的预测价值。

本次研究ROC曲线分析结果提示，TSH激发态下Tg水平、转移淋巴结最小径及ATA风险分层均可用于<sup>131</sup>I治疗后疗效预测，其中三者联合预测效能最佳，且TSH激发态下Tg水平预测效能优

于其他两者;基于以上结果,笔者认为PTC术后残留淋巴结转移患者TSH激发态下Tg高水平提示转移淋巴结直径较大。有学者<sup>[15]</sup>认为,转移淋巴结最大径 $<1$  cm时放射性碘治疗效果更佳;另有研究<sup>[16-17]</sup>证实,转移淋巴结最大径在0.5 cm和0.9 cm以内的患者,接受<sup>131</sup>I治疗后淋巴结清除率分别可达99%和96%,进一步证实放射性碘治疗对于直径较小及隐匿性转移淋巴结清除效果更佳。而对于<sup>131</sup>I治疗后转移淋巴结增大即出现生物学抵抗性则是预后不良重要预测指标<sup>[18]</sup>,本研究结果亦支持上述观点,即转移淋巴结最小径 $>0.8$  cm时往往治疗反应性较差;对于放射性碘治疗后出现转移淋巴结增大的患者,首选手术作为根治性治疗手段,但需要注意此类手术治疗难度相对较高,同时远期结局亦较差<sup>[19]</sup>。有研究<sup>[20-21]</sup>证实,复发后再次行手术的PTC患者随访完全缓解率不足65%,同时术后永久性并发症发生风险亦值得关注,包括喉返神经损伤、甲状旁腺功能减退症等。

本研究属于单中心回顾性研究,无法完全排除选择偏倚,后续将进一步扩大样本量,通过多中心前瞻性研究对以上研究结论进行确证。

综上所述,术后残留淋巴结转移PTC患者放射性碘治疗效果除与转移淋巴结最小径及ATA风险分层情况有关外,还受TSH激发态下Tg水平独立影响,其水平可用于放射性碘治疗效果预测,且与其他因素联合具有更佳的预测效能。

#### [参 考 文 献]

- [1] LI X, ZHANG H, ZHOU Y, et al. Risk factors for central lymph node metastasis in the cervical region in papillary thyroid carcinoma: a retrospective study [J]. *World J Surg Oncol*, 2021, 19(1): 138.
- [2] DU W, FANG Q G, DAI L Y, et al. Fine-needle aspiration biopsy versus frozen section examination in assessing cervical lymph node metastasis in primary clinically positive neck papillary thyroid carcinoma [J]. *Diagn Cytopathol*, 2022, 50(5): 217-222.
- [3] GAO X, LUO W P, HE L Y, et al. Predictors and a prediction model for central cervical lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma (cN<sub>0</sub>) [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 789310.
- [4] ROSARIO P W, MOURÃO G F, CALSOLARI M R. Can patients with papillary thyroid carcinoma and low postoperative thyroglobulin in the presence of clinically apparent lymph node metastases (cN<sub>1</sub>) be spared from radioiodine? [J]. *Endocrine*, 2020, 70(3): 552-557.
- [5] HUANG Z Y, SONG M Y, WANG S J, et al. Preoperative serum thyroglobulin is a risk factor of skip metastasis in papillary thyroid carcinoma [J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(6): 389.
- [6] 中华医学会核医学分会. <sup>131</sup>I治疗分化型甲状腺癌指南(2021版) [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2021, 41(4): 51.
- [7] RYU Y J, KWON S Y, LIM S Y, et al. Predictive factors for skip lymph node metastasis and their implication on recurrence in papillary thyroid carcinoma [J]. *Biomedicine*, 2022, 10(1): 179.
- [8] 卢承慧, 李 娇, 刘新峰, 等. 首次<sup>131</sup>I治疗后淋巴结显影伴治疗前刺激性Tg阴性的分化型甲状腺癌的治疗反应及影响因素分析 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2020, 40(1): 21-26.
- [9] VIJAYAN R, PALANISWAMY S S, VADAYATH U M, et al. Clinicopathological features and outcome of thyroglobulin elevation and negative iodine scintigraphy (TENIS) patients with negative neck ultrasound: experience from a thyroid carcinoma clinic in India [J]. *World J Nucl Med*, 2021, 20(4): 361-368.
- [10] JIN J, WU G H, RUAN C W, et al. Preoperative platelet distribution width-to-platelet ratio combined with serum thyroglobulin may be objective and popularizable indicators in predicting papillary thyroid carcinoma [J]. *J Clin Lab Anal*, 2022, 36(6): e24443.
- [11] KIM Y, ROH J L, SONG D, et al. Predictors of recurrence after total thyroidectomy plus neck dissection and radioactive iodine ablation for high-risk papillary thyroid carcinoma [J]. *J Surg Oncol*, 2020, 122(5): 906-913.
- [12] BLAŽEKOVIĆ I, ROMIĆ M, BOSAK BUTKOVIĆ M, et al. Thyroglobulin measurement in needle aspiration for detection of recurrences and neck metastases in patients with differentiated thyroid carcinoma: significance of anti-tg antibodies [J]. *Acta Clin Croat*, 2020, 59(Suppl 1): 9-17.
- [13] WANG J H, JIANG X F, XIAO G Z, 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.
- [14] JIA X, WANG Y B, LIU Y, et al. Thyroglobulin measurement through fine-needle aspiration for optimizing neck node dissection in papillary thyroid cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2022, 29(1): 88-96.
- [15] LI L C, SHAN T C, SUN X M, et al. Positive thyroid peroxidase antibody and thyroglobulin antibody are associated with better clinicopathologic features of papillary thyroid cancer [J]. *Endocr Pract*, 2021, 27(4): 306-311.
- [16] DELLAL F D, AYDIN C, TAM A A, et al. The value of serum thyroglobulin alteration after ultrasonography-guided fine-needle biopsy of suspicious cervical lymph nodes in the diagnosis of metastasis in patients with differentiated thyroid

- cancer [J]. Int J Clin Pract, 2021, 75(7): e14218.
- [17] KIM K, BAE J S, KIM J S. Measurement of thyroglobulin level in lateral neck lymph node fine needle aspiration washout fluid in papillary thyroid cancer [J]. Gland Surg, 2021, 10(9): 2686-2694.
- [18] LIU N X, TANG L N, CHEN Y J, et al. A combination of contrast-enhanced ultrasound and thyroglobulin level in fine-needle aspirates improves diagnostic accuracy for metastatic lymph nodes of papillary thyroid carcinoma [J]. J Ultrasound Med, 2022, 41(10): 2431-2443.
- [19] WANG Y, DUAN Y, ZHOU M, et al. The diagnostic value of thyroglobulin in fine-needle aspiration of metastatic lymph nodes in patients with papillary thyroid cancer and its influential factors [J]. Surg Oncol, 2021, 39: 101666.
- [20] 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.
- [21] JIANG H J, HSIAO P J. Clinical application of the ultrasound-guided fine needle aspiration for thyroglobulin measurement to diagnose lymph node metastasis from differentiated thyroid carcinoma-literature review [J]. Kaohsiung J Med Sci, 2020, 36(4): 236-243.
- (收稿日期: 2023-02-05 修回日期: 2023-04-19)

## 《中国癌症杂志》2023年征订启事

《中国癌症杂志》1991年创刊,是由中华人民共和国教育部主管、复旦大学附属肿瘤医院主办的全国性肿瘤类学术期刊。名誉主编为汤钊猷、曹世龙教授,主编为沈镇宙教授。其宗旨是“服务读者,成就作者”。

《中国癌症杂志》为中文核心期刊(《中文核心期刊要目总览(2020年版)》收录)、中国科技核心期刊、中国科学引文数据库(CSCD)来源期刊、“中国精品科技期刊顶尖学术论文(F5000)”项目来源期刊,并被国内其他多家大型数据库收录。国际上,《中国癌症杂志》目前被荷兰Scopus数据库、DOAJ数据库、波兰《哥白尼索引》、美国《化学文摘》(CA)、日本科学技术振兴机构数据库(JST)以及WHO西太平洋地区医学索引(WPRIM)收录。

《中国癌症杂志》主要报道国内外肿瘤学领域前沿的研究内容,包括肿瘤的临床医学、基础医学、流行病学等。开设栏目包括专家述评与专题论著、论著、综述、论著选登、个案报道、指南与共识等。

《中国癌症杂志》为月刊,A4开本,80页,铜版纸(随文彩图),每月30日出版,单价30元,全年360元。国际标准连续出版物号(ISSN)1007-3639,国内统一连续出版物号(CN)31-1727/R,邮发代号4-575,读者可在当地邮政局订阅。

联系地址:上海市东安路270号复旦大学附属肿瘤医院10号楼415室

邮 编:200032

电 话:(021)64188274;(021)64175590转83574

网 址:www.china-oncology.com

电子邮箱:zgazzz@china-oncology.com

《中国癌症杂志》编辑部