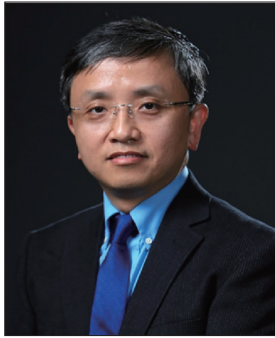




## · 专家述评与论著 ·



李小毅，北京协和医院普通外科主任医师、教授、博士研究生导师。现任中国抗癌协会临床肿瘤学协作专业委员会（CSCO）甲状腺癌专业委员会委员、中国医疗保健国际交流促进会甲状腺疾病分会常委、中国医疗保健国际交流促进会甲状腺疾病防治分会（颈清扫）学组副组长、中国抗癌协会甲状腺癌专业委员会委员、中国医师协会医学科学普及分会甲状腺疾病科普专业委员会委员、《中华临床医师》杂志专家委员会青年委员、美国甲状腺协会会员。担任英文期刊 *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 审稿专家，以及中文期刊《中华外科杂志》《中国全科医学》《中国肿瘤临床》审稿专家。

## 125例复发/持续性分化型甲状腺癌再次手术及其预后影响因素分析

张立阳，刘春浩，曹越，刘洪沅，高维生，李小毅

中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院基本外科，北京 100730

**[摘要]** **背景与目的：**分化型甲状腺癌虽然预后良好，但仍有一部分患者存在复发和（或）转移风险。通过总结再次手术的125例复发/持续性分化型甲状腺的临床资料，探讨其复发/持续原因及部位、再次手术风险及其预后的影响因素。**方法：**回顾性分析中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院2008—2017年同一组医生收治的行手术治疗的复发/持续性分化型甲状腺癌患者的病历资料。采用2015年美国甲状腺协会动态危险度评估系统对术后随访患者的治疗反应进行评估分级。**结果：**患者共125例，其中男性26例，女性99例；平均年龄42岁。再次手术原因包括残余腺体复发/持续45例（45/125，36.0%），中央组淋巴结复发/持续56例（56/125，44.8%），侧方淋巴结复发/持续58例（58/125，46.4%）。再次手术后并发症包括新发的永久性甲状旁腺功能减退者3例（3/125，2.4%），喉返神经麻痹者4例（4/125，3.2%）。患者术后平均随访61个月，5年完全缓解率为69.6%（87/125）。多因素分析结果显示，既往手术次数是影响患者预后的独立危险因素（OR=2.948，95% CI：1.125~7.725， $P=0.028$ ）。**结论：**残余腺体及局部淋巴结复发/持续是分化型甲状腺癌持续/复发的主要原因。再次手术风险较高，但有经验的甲状腺专科医生可以将风险控制在较低水平。分化型甲状腺癌复发/持续后再次手术治疗预后良好，既往手术次数是影响患者预后的独立危险因素。

**[关键词]** 分化型甲状腺癌；持续；复发；动态危险度评估系统

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2019.06.002

中图分类号: R736.1 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2019)06-0412-06

**Experiences of 125 cases of re-operated persistent/recurrent differentiated thyroid cancer** ZHANG Liyang, LIU Chunhao, CAO Yue, LIU Hongfeng, GAO Weisheng, LI Xiaoyi (General Surgery Department of Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China)

Correspondence to: LI Xiaoyi E-mail: li.xiaoyi@263.net

**[Abstract]** **Background and purpose:** Most of differentiated thyroid cancer (DTC) has favorable prognosis, however, there are

通信作者: 李小毅 Email: li.xiaoyi@263.net

still a certain number of patients with recurrence after first operation. This study aimed to report the treatment outcome of 125 cases of persistent/recurrent DTC, and to predict risk factors for prognosis in DTC. **Methods:** A total of 125 cases of recurrent/persistent DTC patients who underwent surgery between 2008 and 2017 were retrospectively analyzed. The American Thyroid Association (ATA) dynamic risk stratification (DRS) was used to evaluate treatment outcome during follow-up. **Results:** A total of 125 DTC patients were enrolled in this study, including 26 male patients and 99 female patients, with mean age of 42 years. Forty-five (45/125, 36.0%) cases recurred in remnant thyroid, and nodal recurrence occurred in the central neck in 56 (56/125, 44.8%) patients, lateral neck in 58 (58/125, 46.4%) patients. The post-operation complications included 3 cases of permanent hypoparathyroidism and 4 cases of permanent recurrent laryngeal nerve palsy. The mean follow-up time was 61 months, and 5-year complete remission rate was 69.6% (87/125). Multivariate analysis showed that the number of previous operations was an independent variable predictor of prognosis in DTC patients (OR=2.948, 95% CI: 1.125-7.725,  $P=0.028$ ). **Conclusion:** Remnant thyroid recurrence and lymph node metastasis are the main reasons for disease recurrence/persistence in DTC. We recommend experienced surgeons conduct reoperation because of high risk of complications. The number of previous operations is an independent variable predictor of prognosis in DTC patients.

[Key words] Differentiated thyroid cancer (DTC); Persistent; Recurrent; Dynamic risk stratification

近20年来, 甲状腺癌的发病率在全球范围内迅速增高<sup>[1]</sup>; 其中分化型甲状腺癌几乎占了90%<sup>[2]</sup>。目前, 手术治疗仍然是甲状腺癌的主要治疗手段。其预后大多良好, 10年生存率可达90%<sup>[3]</sup>。但是, 仍然有一部分患者面临术后复发以及远处转移的风险<sup>[4-5]</sup>。虽然目前的TNM分期系统与患者的远期生存率有明显的相关性, 但对预测患者术后复发或转移帮助不大。2015年美国甲状腺协会推荐了连续动态危险度评估系统对甲状腺癌患者的治疗反应进行动态分级, 经过近年来的临床验证发现, 其对于实时监测疾病转归情况、及时调整DTC风险分层及后续的随诊和治疗方案很有帮助<sup>[6]</sup>。本研究采用这一评估系统对125例接受再次手术治疗的复发/持续性分化型甲状腺癌患者进行随诊, 以探讨影响患者预后的危险因素。

甲状腺癌复发或者术后残存肿瘤的概念难以界定, 本研究采用中国临床肿瘤学会甲状腺癌专业委员会关于复发转移性分化型甲状腺癌的诊治共识中的定义, 即将肿瘤复发或者持续定义为经过手术切除、<sup>131</sup>I清甲和(或)促甲状腺激素(thyroid-stimulating hormone, TSH)抑制等治疗后, 在随诊过程中所发现的新的病灶或肿瘤残留。复发或残留肿瘤可以出现在甲状腺床, 也可以通过淋巴道、血行和种植等途径出现在甲状腺床以外的部位。

## 1 资料和方法

### 1.1 一般资料

我们回顾性分析了中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院2008—2017年同一组医生收治的复发/持续性分化型甲状腺癌患者的病历资料, 除外髓样癌和未分化癌等病理学类型肿瘤、病例资料不全和未行手术治疗者, 符合入选条件的患者共125例, 其中男性26例, 女性99例; 平均年龄42岁。既往曾行一次手术者95例, 一次以上手术者30例, 最多者行5次手术。既往行双侧甲状腺全切者39例, 中央区淋巴结清扫术者71例, 侧方淋巴结清扫术者46例。既往手术并发症包括永久性甲状旁腺功能减退(6例)、喉返神经麻痹(26例, 其中术中神经受侵者12例)。具体患者资料及手术结果见表1。

### 1.2 治疗方法

所有患者均行再次手术, 具体手术方式如下。术后治疗包括以<sup>131</sup>I辅助治疗及TSH抑制治疗为主的综合治疗。

①对于甲状腺部分切除的术后患者, 行甲状腺残叶切除±中央区淋巴结清扫术±侧颈部淋巴结清扫术, 共86例(86/125, 68.8%)。

②对于甲状腺全切术后颈部淋巴结转移的患者, 行中央区淋巴结清扫术±侧颈部淋巴结清扫术共87例(87/125, 69.6%)。

③ 对于甲状腺全切联合颈淋巴结清扫术后颈部种植转移的患者, 行颈部转移灶切除术, 共4例 (4/125, 3.2%)。

④ 对于肿瘤侵犯临近器官者, 行联合器官切除术, 共7例 (7/125, 5.6%)。分别为受累喉返神经切断再吻合3例, 气管部分切除术2例, 颈动脉置换术2例, 单侧颈内静脉部分切除术1例。

表 1 患者既往临床资料及手术结果

Parameter	Case n	Percentage/%
Gender		
Male	26	20.8
Female	99	79.2
Age/year		
$\geq 55$	18	14.4
$< 55$	107	85.6
Methods of operation		
Total	39	31.2
Partial	86	68.8
Methods of neck dissection		
Central	71	56.8
Lateral	46	36.8
Numbers of operation		
Once	95	76.0
More than once	30	24.0
Complications		
Permanent hypoparathyroidism	6	4.8
Permanent recurrent laryngeal nerve palsy	26	17.6

### 1.3 随诊

患者术后1年内每3~6个月进行一次门诊随诊, 包括血清学及影像学检查; 1年后每0.5年至1年随诊1次。随诊结果采用美国甲状腺协会动态危险度评估系统, 对所有患者进行分级评估如下: ① 完全缓解; ② 生化指标的不完全反应; ③ 不确定性反应; ④ 组织结构不完全性反应。

### 1.4 统计学处理

应用统计软件SPSS 17.0对于影响患者预后 (5年完全缓解率) 的潜在危险因素进行单因素及多因素统计分析, 单因素分析应用 $\chi^2$ 检验以及Fisher精确概率法检验。采用logistic回归模型进行预后影响因素的多因素分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结 果

再次手术原因包括残余腺体复发/持续45例 (45/125, 36.0%), 中央组淋巴结复发/持续56例 (56/125, 44.8%), 侧方淋巴结复发/持续58例 (58/125, 46.4%)。甲状腺残叶合并中央区淋巴结复发/持续20例 (20/125, 16.0%), 中央区合并侧方淋巴结复发/持续27例 (27/125, 21.6%)。再次手术术后并发症包括新发的永久性甲状旁腺功能减退者3例 (3/125, 2.4%), 新发的永久性喉返神经麻痹者4例 (4/125, 3.2%); 原有的甲状旁腺功能减退者无病情加重, 原有的喉返神经麻痹者术后未出现需要气管切开者。术后随访12~143个月, 平均随访61个月, 完全缓解者87例 (87/125, 69.6%), 生化反应不全者8例 (8/125, 6.4%), 反应不确定者7例 (7/125, 5.6%), 结构反应不全者23例 (23/125, 18.4%), 包括局部复发/持续者22例 (22/125, 17.6%), 远处复发/持续者14例 (14/125, 11.2%)。所有患者5年完全缓解率69.6% (87/125) (表2)。

表 2 患者再次手术后结果

Parameter	Case n	Percentage/%
Methods of operations		
Total	86	68.8
Remnant	45	36.0
Methods of neck dissection		
Central	107	85.6
Lymph node metastasis	56	44.8
Lateral	66	52.8
Lymph node metastasis	58	46.4
Complications		
Permanent hypoparathyroidism	3	2.4
Permanent recurrent laryngeal nerve palsy	4	3.2
Follow-up		
Excellent response	87	69.6
Incomplete biochemistry response	8	6.4
Indeterminate response	7	5.6
Incomplete structure response	23	18.4
Local recurrence/duration	22	17.6
Distant recurrence/duration	14	11.2

单因素分析结果显示,接受1次以上手术者完全缓解者仅为16.10%,明显差于接受1次手术者(83.90%, $P=0.003$ ,表3)。多因素分析结果显示,手术次数是影响患者预后的独立危险因素(OR=2.948,95%CI:1.125~7.725, $P=0.028$ ,表4)。

表3 影响再次手术后患者预后因素单因素分析结果

Parameter	Excellent response	Non-excellent response	P value
	(N=87)	(N=38)	
Gender			0.155
Male	72(82.8)	27(71.1)	
Female	15(17.2)	11(28.9)	
Age/year			0.093
$\geq 55$	79(89.7)	29(76.3)	
$< 55$	9(10.3)	9(23.7)	
Numbers of operations			0.003
Once	73(83.9)	22(57.9)	
More than once	14(16.1)	16(42.1)	
Total			0.096
No	64(73.6)	22(57.9)	
Yes	23(26.4)	16(42.1)	

表4 影响再次手术后患者预后因素多因素分析结果

Parameter	OR	95% CI	P value
Gender	0.693	0.262-1.831	0.460
Age	2.074	0.702-6.125	0.187
Numbers of operations	2.948	1.125-7.725	0.028
Total	1.225	0.489-3.070	0.664

### 3 讨 论

分化型甲状腺癌预后良好,但仍有一定的局部复发率和远处转移率。关于甲状腺癌术后复发转移率的文献报道差异较大,Mazzarferri等<sup>[7-8]</sup>报道分化型甲状腺癌术后复发率高达30%,而Durante等<sup>[9]</sup>报道的甲状腺乳头状癌术后复发率仅为1.4%。Wang等<sup>[10]</sup>研究发现,除了与患者入选标准、随诊时间有关外,甲状腺癌术后复发率差异较大的原因主要与首次手术医师的经验及首

次手术甲状腺切除范围密切相关。本组复发/持续性分化型甲状腺癌复发原因主要表现在残余腺体和颈淋巴结复发/持续,比例约各占50%。再次手术后,多数患者预后良好,5年完全缓解率和无病变复发/持续生存率分别为68.8%和74.4%。

甲状腺癌术后复发/持续的原因可以归纳为以下几点:首次术式选择不当,首次术式不规范,少见部位的转移。

首次术式选择不当。目前关于分化型甲状腺癌的手术范围尚无统一标准。美国甲状腺协会建议对于肿瘤直径 $> 4$  cm,或有肉眼可见的甲状腺外侵犯(临床T<sub>4</sub>),或临床上明显的局部淋巴结转移(临床N<sub>1</sub>)或远处转移(临床M<sub>1</sub>)的甲状腺癌患者,初次手术均应行甲状腺全切或近全切除术。而肿瘤直径 $< 1$  cm无甲状腺外侵犯和cN<sub>0</sub>的甲状腺癌患者选择手术治疗,除非有明确的指征切除对侧叶,初次手术均应行甲状腺腺叶切除术。也就是说,甲状腺单侧叶切除应该是甲状腺癌的最小手术范围。而对于预防性中央区淋巴结清扫,美国甲状腺协会并不作为常规推荐。在我国,目前虽然没有明确规范甲状腺癌的手术范围,但大多数学者建议要做到两个至少:①至少行患侧叶切除;②在有经验的中心,至少行患侧预防性中央区淋巴结清扫。传统的单侧叶+对侧叶大部分切除已经逐渐被弃用,这样的手术既无法保证残留腺体有足够的功能,又可能在疾病复发后给后续治疗造成困难。本研究125例患者中,在既往的手术中行甲状腺全切者仅39例(39/125,31.2%),而剩余的86例患者再次手术后残余腺体的复发/持续比例竟高达52.3%(45/86)。

首次术式不规范,主要表现在未能完整清扫相应的区域范围而造成遗漏。以中央区淋巴结清扫为例,容易造成遗漏的区域包括右侧喉返神经后方淋巴结、喉前淋巴结(Delphian LN)及第Ⅶ组淋巴结等。本组患者中4例出现第Ⅶ组淋巴结复发/持续,1例出现喉前淋巴结复发/持续。再次手术共发现中央区淋巴结复发/持续56例,其中18例患者既往曾接受中央区淋巴结清扫,比例高达32.1%。

少见部位的转移, 主要是指发生概率相对比较低的部位出现的转移, 如病变对侧区域的转移, 颈部第2B组、第5组淋巴结的转移等; 本组患者中4例出现对侧淋巴结复发/持续, 3例出现第2B组淋巴结复发/持续, 1例出现第1组淋巴结复发/持续。

对于复发/持续性甲状腺癌行再次手术前应该做到充分的术前风险评估。具体应该包括:

① 既往手术并发症的评估: 包括是否存在甲状旁腺功能减退、喉返神经麻痹等。对于存在上述并发症的患者, 建议在再次手术术中采用神经检测仪以及仔细解剖、辨认甲状旁腺, 以避免造成二次损伤。② 再次手术风险评估: 术前通过影像学检查充分评估病变范围, 受累程度, 尤其应该详细了解周围主要器官如神经、气管、食管、颈部大血管(颈内静脉、颈总动脉、锁骨下血管等)的受累情况, 做好联合器官切除的准备。本组患者中, 3例接受了受累喉返神经切断再吻合术, 2例接受了气管部分切除术, 2例接受了颈动脉置换术, 1例接受了单侧颈内静脉部分切除术。

美国甲状腺协会的资料显示, 甲状腺手术并发症的发生与手术医师经验呈负相关: 对甲状腺癌患者进行甲状腺全切除术, 高手术量(>100例/年)的外科医师手术并发症发生率最低, 为7.5%, 中等手术量(10~100例/年)的外科医师手术并发症发生率为13.4%, 低手术量(<10例/年)的外科医师手术并发症发生率为18.9% ( $P<0.001$ )。文献报道再次手术时永久性喉返神经损伤的发生率为0.3%~6.4%<sup>[11-13]</sup>, 永久性甲状旁腺损伤的发生率可达9.5%<sup>[11-12,14]</sup>。本研究125例患者中, 再次手术后出现甲状旁腺功能减退者3例(3/125, 2.4%), 原有的甲状旁腺功能减退者病情无加重; 新发的永久性喉返神经麻痹者4例(4/125, 3.2%), 原有的喉返神经麻痹者声嘶加重2例。原有喉返神经麻痹者术后未出现需要气管切开者。本研究报道的再次术后并发症发生率略低于文献报道。我们推荐甲状腺癌再次手术应由有经验的专科医师进行, 在充分的术前准备和术中神经监测的情况下, 可以将手术并发

症发生率控制在较低水平。

本组患者再次术后平均随访5年, 完全缓解者87例(87/125, 69.6%), 局部复发/持续者22例(22/125, 17.6%), 远处复发/持续者14例(14/125, 11.2%)。所有患者5年完全缓解率为69.6%。

本研究结果与文献报道类似<sup>[15]</sup>。此类患者是分化型甲状腺癌治疗中的难点, 如何提高其疗效、减少治疗带来的不良反应需要细致地研究、探索。本研究发现手术次数是影响患者预后的独立危险因素。多因素分析结果显示, 既往行1次手术的患者再次手术治疗后获得完全缓解的概率是既往行1次以上手术次数者的2.9倍。本研究中24.0%(30/125)的患者既往曾接受1次以上的手术, 这在一定程度上反映了这部分患者的肿瘤侵袭性较强, 容易反复出现病灶的持续/复发转移。而病灶持续/复发次数越多, 再次手术难度越大, 肿瘤获得彻底清除的概率越低; 另一方面, 肿瘤反复持续/复发转移, 可能导致出现远处转移的概率也增高, 预后不良。这对疾病初次手术治疗的方案选择、术式规范提出了更高的要求: 合理、彻底的初次手术可以改善治疗结局, 降低治疗带来的风险。

本研究的局限性在于: 作为回顾性病例研究, 患者既往手术多在外院进行、原始病例资料的缺失给疾病准确的临床分期、深入细致地比较研究造成了困难; 此外, 由于本组患者病例数有限、随诊时间相对不长, 需要扩大样本量、延长随诊时间, 以得到更多、更好的对临床实践有指导意义的建议。

综上所述, 本组复发/持续性分化型甲状腺癌患者经过再次手术预后良好, 患者的手术次数是影响病灶持续/复发不良预后的独立危险因素。

#### [参 考 文 献]

- [1] MORRIS L G, TUTTLE R M, DAVIES L. Changing trends in the incidence of thyroid cancer in the United States [J]. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016, 142(7): 709-711.
- [2] ALTEKRUSE S, DAS A, CHO H, et al. Do US thyroid cancer incidence rates increase with socioeconomic status among people with health insurance? An observational study using

- SEER population-based data [J]. *BMJ Open*, 2015, 5(12): e009843.
- [3] LUNDGREN C I, HALL P, DICKMAN P W, et al. Clinically significant prognostic factors for differentiated thyroid carcinoma: a population-based, nested case-control study [J]. *Cancer*, 2006, 106: 524-531.
- [4] GRANT C S. Recurrence of papillary thyroid cancer after optimized surgery [J]. *Gland Surg*, 2015, 4(1): 52-62.
- [5] 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.
- [6] 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: 1341-1349
- [7] 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.
- [8] MAZZAFERRI E L, KLOOS R T. Clinical review 128: current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(4): 1447-1463.
- [9] DURANTE C, MONTESANO T, TORLONTANO M, et al. Papillary thyroid cancer: time course of recurrences during postsurgery surveillance [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(2): 636-642.
- [10] WANG L Y, MIGLIACCI J C, TUTTLE R M, et al. Management and outcome of clinically evident neck recurrence in patients with papillary thyroid cancer [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2017, 87(5): 566-571.
- [11] 江学庆, 江明, 钟源, 等. 甲状腺再手术并发症的预防 [J]. *中华内分泌外科杂志*, 2009, 3(6): 393-395.
- [12] ROH J L, KIM J M, PARK C I. Central compartment reoperation for recurrent/persistent differentiated thyroid cancer: patterns of recurrence, morbidity, and prediction of postoperative hypocalcemia [J]. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18(5): 1312-1318.
- [13] ONDIK M P, DEZFOLI S, LIPINSKI L, et al. Secondary central compartment surgery for thyroid cancer [J]. *Laryngoscope*, 2009, 119(10): 1947-1950.
- [14] ERBIL Y, SARI S, AGCAOGLU O, et al. Radio-guided excision of metastatic lymph nodes in thyroid carcinoma: a safe technique for previously operated neck compartments [J]. *World J Surg*, 2010, 34(11): 2581-2588.
- [15] KOWALSKA A, WALCZYK A, PAYGA I, et al. The delayed risk stratification system in the risk of differentiated thyroid cancer recurrence [J]. *PLoS One*, 11(4): e0153242.

(收稿日期: 2019-03-02 修回日期: 2019-05-25)

## 《中国癌症杂志》2019年征订启事

《中国癌症杂志》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学术期刊, 读者对象为从事肿瘤基础、临床防治研究的中高级工作者。主要报道内容: 国内外研究前沿的快速报道、专家述评、肿瘤临床研究、基础研究、文献综述、学术讨论、临床病理讨论、病例报道、讲座和简讯等。《中国癌症杂志》已入选中文核心期刊、中国科技核心期刊及全国肿瘤类核心期刊, 并为中国科技论文统计源期刊, 先后被“中国期刊网”、“万方数据——数字化期刊群”和“解放军医学图书馆数据库(CMCC)”等收录。

《中国癌症杂志》为月刊, 大16开, 80页铜版纸(随文彩图), 每月30日出版, 单价15元, 全年180元。国际标准连续出版物号1007-3639, 国内统一连续出版物号CN 31-1727/R, 邮发代号4-575, 读者可在当地邮局订阅。

主 编: 沈镇宙

联系地址: 上海市东安路270号复旦大学附属肿瘤医院内

《中国癌症杂志》编辑部

邮 编: 200032

电 话: 021-64188274; 021-64175590-83574

网 址: [www.china-oncology.com](http://www.china-oncology.com)

电子邮箱: [zgazzz@163.com](mailto:zgazzz@163.com)

《中国癌症杂志》编辑部