

文章编号: 1005-6947(2012)05-0526-06

· 甲状腺外科专题研究 ·

分化型甲状腺癌手术方式选择的 Meta 分析

李铎伟, 车向明, 刘俊松, 龙厚隆, 贺仕才, 陈锐

(西安交通大学医学院第一附属医院 普通外科, 陕西 西安 710061)

摘要

目的: 从副损伤、生存率、复发率等三方面对甲状腺全切术 (TT) 和甲状腺部分切除术 (PT) 治疗分化型甲状腺癌进行对比评价, 以期为手术方式选择提供参考和依据。

方法: 收集国内外多个数据库符合入选标准的 13 个对照临床研究, 采用固定效应模型和随机效应模型对入选患者的副损伤、生存率、复发率资料进行 Meta 分析。

结果: TT 的喉返神经损伤率高于 PT 组 ($OR=1.58$, $95\% CI=1.04\sim 2.42$, $P=0.03$), TT 组的甲状旁腺损伤率高于 PT 组 ($OR=4.29$, $95\% CI=3.09\sim 5.94$, $P<0.000$); 两组中短期 (20 年以内) 生存率无明显差异; 低危患者 TT 组的复发率低于 PT 组的复发率 ($OR=0.42$, $95\% CI=0.32\sim 0.55$, $P<0.000$)。

结论: 不同危险等级的分化型甲状腺癌患者应实行个体治疗原则, 主张对低危患者实行较为保守的手术切除范围。

关键词

甲状腺肿瘤 / 外科学; 甲状腺切除术; Meta 分析

中图分类号: R736.1 文献标识码: A

[中国普通外科杂志, 2012, 21(5):526-531]

Choice of surgical procedure for differentiated thyroid cancer: a Meta-analysis

LI Duowei, CHE Xiangming, LIU Junsong, LONG Houlong, HE Shicai, CHEN Rui

(Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China)

ABSTRACT

Objective: To assess and compare the two procedures, total thyroidectomy (TT) and partial thyroidectomy (PT), for differentiated thyroid cancer in terms of associated injuries, survival and recurrence rate, so as to provide a reference and basis for surgical procedure option of this disease.

Methods: Thirteen controlled clinical trials that met the inclusion criterion were collected from several domestic and global databases, and a Meta-analysis was performed on the data concerning associated injuries, survival and recurrence rate of the patients selected using fixed-effects and random-effects model, respectively.

Results: The incidences of recurrent laryngeal nerve injury and parathyroid injury of TT group were both significantly higher than those of PT group [$(OR=1.58, 95\% CI=1.04\sim 2.42, P=0.03)$, $(OR=4.29, 95\% CI=3.09\sim 5.94, P<0.000)$]. There was no difference in short- to mid-term survival (20 years or less) between the two groups, while the recurrence rate of the low-risk patients in TT group was significantly lower than that in PT group ($OR=0.42, 95\% CI=0.32\sim 0.55, P<0.000$).

Conclusion: For patients with differentiated thyroid cancer at different risk levels, the principle of

收稿日期: 2012-03-11; 修订日期: 2012-04-20。

作者简介: 李铎伟, 西安交通大学医学院第一附属医院硕士研究生, 主要从事分化型甲状腺癌规范化治疗方面的研究。

通讯作者: 车向明, Email: chexiang@mail.xjtu.edu.cn

individualized treatment should be implemented, and the relatively conservative resection is appropriate for the low-risk patients.

KEY WORDS Thyroid Neoplasms/surg; Thyroidectomy; Meta-Analysis

CLC number: R736.1

Document code: A

[Chinese Journal of General Surgery,2012,21(5):526-531]

甲状腺癌是最常见的内分泌系统恶性肿瘤,每年的发病率为(0.5~10)/10万。其中分化型甲状腺癌,约占甲状腺癌的85%以上。由于分化型甲状腺癌的生物行为较为温和,进展缓慢,10年生存率可达90%以上^[1]。目前手术治疗为分化型甲状腺癌的首选治疗方式,但由于缺乏大型多中心的前瞻性的随机对照临床试验研究,对手术切除甲状腺的范围尤其是对危险程度相对较低的患者的手术范围仍存在较大争议。本文旨在运用循证医学的原理和方法,对分化型甲状腺癌的不同手术方式从副损伤、生存率、复发率等方面做一较为客观的荟萃比较,以期对分化型甲状腺癌的手术方式选择提供参考。

1 资料与方法

1.1 检索策略

通过计算机文献检索 PubMed, Web of Science, Cochrane Library 及中国期刊全文数据库、万方数据库,检索国内外自1990年1月—2011年12月间的有关分化型甲状腺癌治疗的公开发表或会议论文。英文检索词为“differentiated thyroid carcinoma”, “neoplasm”, “complication”, “operation”, “surgical treatment”, “total thyroidectomy”, “partial thyroidectomy”, “AMES”, “survival rate”等;中文检索词为“甲状腺癌”, “分化型甲状腺癌”, “手术方式”, “甲状腺大部切除”, “甲状腺全切术”, “甲状腺癌术后并发症”, “喉返神经损伤”, “甲状旁腺损伤”, “复发”, “生存率”等,并对参考文献进行扩大检索。

1.2 文献纳入和排除标准

纳入标准:(1)研究的主要目的是比较原发性分化型甲状腺癌患者手术中甲状腺大部切除术和甲状腺全切术两种手术方式的疗效;(2)研究方法较为明确;临床资料详细;病理诊断明确;病例均为分化型甲状腺癌;(3)以英文及中文全文公开

发表的年限在1990年1月1日—2011年12月之间的文献;(4)所有研究随访严密,原始数据提供术后喉返神经损伤及甲状旁腺功能损伤例数、5, 10年或20年生存率以及20年复发率等治疗终点中的至少一项。排除标准:(1)试验设计明显缺乏对照的文献、综述文献、个案报道等;(2)随访不严格,失访人数过多;(3)相关单个文献中缺乏必需的基本数据、基本数据不全或不能从中导出基本数据或数据描述不详的文献。

1.3 统计学处理

将各文献数据整理成表,录入计算机,采用 Meta 分析软件 Review Manager 5.0 进行数据固定或随机效应模型计算,比较的二分变量比值比(OR),合并值以95%可信区间(CI)表示,绘制森林图,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。各个纳入的试验进行异质性检验,若异质性检验提示无显著异质性,则 Meta 分析采用固定效应模型,并计算合并后 OR 值及95% CI。若异质性检验提示存在显著异质性,则进一步分析其原因,如果各纳入试验临床情况一致,选用随机效应模型进行 Meta 分析,并合并各纳入试验的研究结果进行统计。将甲状旁腺损伤和喉返神经损伤的例数及5, 10, 20年生存率,20年的复发率等从选定的文献中提取出来,作为主要的统计指标。

2 结果

2.1 纳入资料概述

2.1.1 副损伤 共纳入文献7篇,其中源于美国的3篇,日本1篇,中国1篇,瑞士1篇,新加坡1篇,所纳入文献均为回顾性研究。共7 321例研究对象,TT组5 568人,PT组1 753人。有 Meta 分析结果显示:甲状腺全切手术加或不加中央区颈淋巴结清扫并不会增加或降低手术副损伤(喉返神经损伤和甲状旁腺损伤)发生的概率^[2]。基于以上观点,笔者认为甲状腺手术的副损伤(喉返神经损伤和甲状旁腺损伤)主要来自于甲状腺腺体切除的过

程，与淋巴结清扫无明显关系。本研究中将手术方式分为 2 种类型：(1) total thyroidectomy (TT)，包括有全切或者近全切。(2) partial thyroidectomy (PT)，为比甲状腺全切及近全切范围小的手术类型，包括有甲状腺大部切除、甲状腺次全切、甲状腺患侧腺叶加峡部切除。

2.1.2 生存率 共纳入文献 4 篇，源于美国 3 篇，瑞士 1 篇。所纳入文献均为回顾性研究。共 2 358 例研究对象，TT 组 1 782 例，PT 组 576 例。以 AMES 系统进行危险分级，将各个纳入文献资料分为高危组和低危组，AMES 分级系统具体指标见表 1。

表 1 AMES 分级系统
Table 1 AMES grading system

组别	评价指标
低危组	年轻 (男 ≤ 40 岁, 女 ≤ 50 岁): 无远处转移; 年老 (男 >40 岁, 女 >50 岁): 腺内乳头状癌; 包膜微小浸润型滤泡状癌; 原发肿瘤直径 <5 cm
高危组	远处转移 (无论年龄多大); 年老 (男 >40 岁, 女 >50 岁): 甲状腺外浸润型乳头状癌; 包膜广泛浸润型滤泡状癌; 原发肿瘤直径 >5 cm

2.1.3 低危组复发率 共纳入文献 3 篇，均源于美国。所纳入文献均为回顾性研究。总共 3 054 例研究对象，TT 组 2 533 例，PT 组 521 例。

110 例，占 TT 组人数的 1.97%; PT 组 29 例，占 PT 组人数的 1.65%。各研究组间无异质性 ($P=0.12$)，采用固定效应模型进行 Meta 分析，结果显示：TT 组的喉返神经损伤率明显高于 PT 组 ($OR=1.58$, $95\% CI=1.04\sim 2.42$, $P=0.03$)，差异具有统计学意义 (图 1)。

2.2 甲状腺全切术与甲状腺部分切除术的比较

2.2.1 喉返神经损伤 术后出现喉返神经损伤者共 139 例，占总人数 1.89%。其中 TT 组为

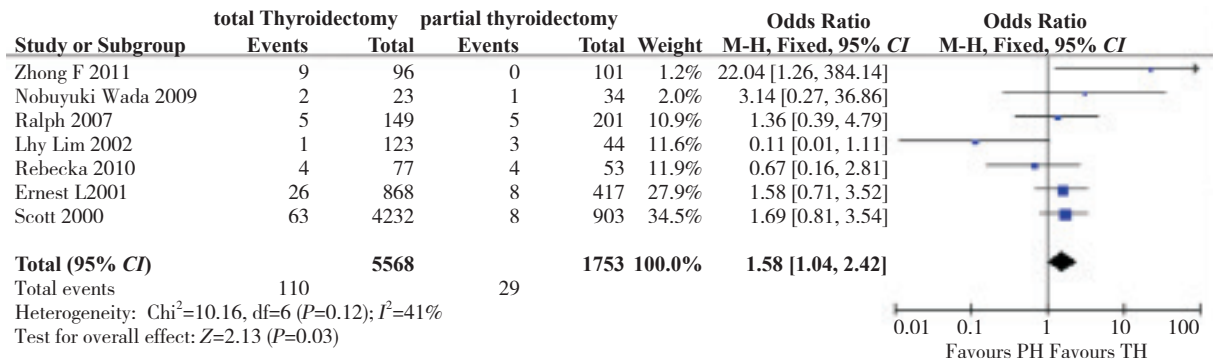


图 1 TT 组与 PT 组喉返神经损伤的比较

Figure 1 Comparison of recurrent laryngeal nerve injury between TT and PT group

2.2.2 甲状旁腺损伤 术后出现甲状旁腺损伤者共 607 例，占总人数 8.29%。其中 TT 组为 566 例，占 TT 组人数的 10.1%; PT 组 41 例，占 PT 组人数的 2.34%。各研究组间无异质性 ($P=0.63$)，

采用固定效应模型进行 Meta 分析，结果显示：TT 组的甲状旁腺损伤率明显高于 PT 组 ($OR=4.29$, $95\% CI=3.09\sim 5.94$, $P<0.000$)，差异具有统计学意义 (图 2)。

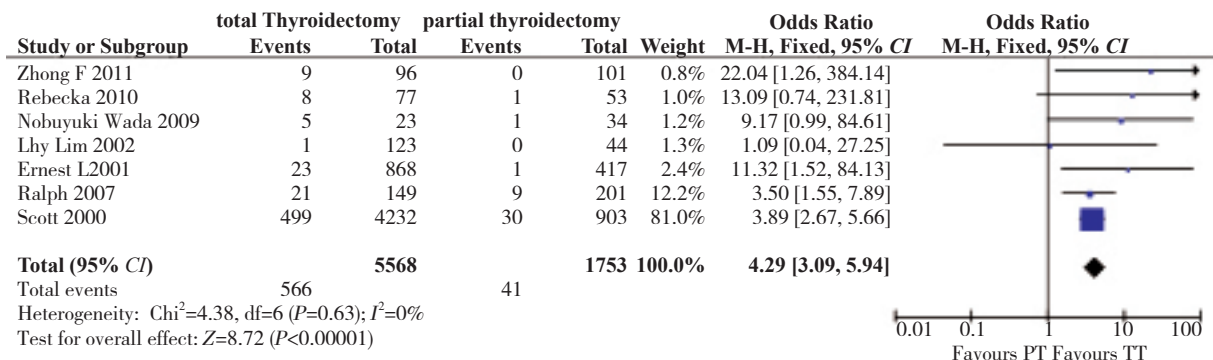


图 2 TT 组和 PT 组甲状旁腺损伤的比较

Figure 2 Comparison of parathyroid injury between TT and PT group

2.2.3 生存率 5年生存率:纳入文献中有3篇文献均报道了低、高危组5年生存率,低危组各研究间无异质性($P=0.45$),采用固定效应模式进行 Meta 分析。结果显示低危患者 TT 组5年生存率高于 PT 组,且差异有统计学意义($OR=2.44$, $95\% CI=1.22\sim 4.90$, $P=0.01$);高

危组各研究之间经异质性检验, $P=0.11$,处于临界值,但 $I^2=56\%$,提示存在实质性异质性,综合考虑,采用随机效应模型进行分析;结果显示: $OR=1.29$, $95\% CI=0.53\sim 3.12$, $P=0.57$;后经固定效应模型分析比较,发现采用两种效应模型分析结果相似,均无统计学差异(图3)。

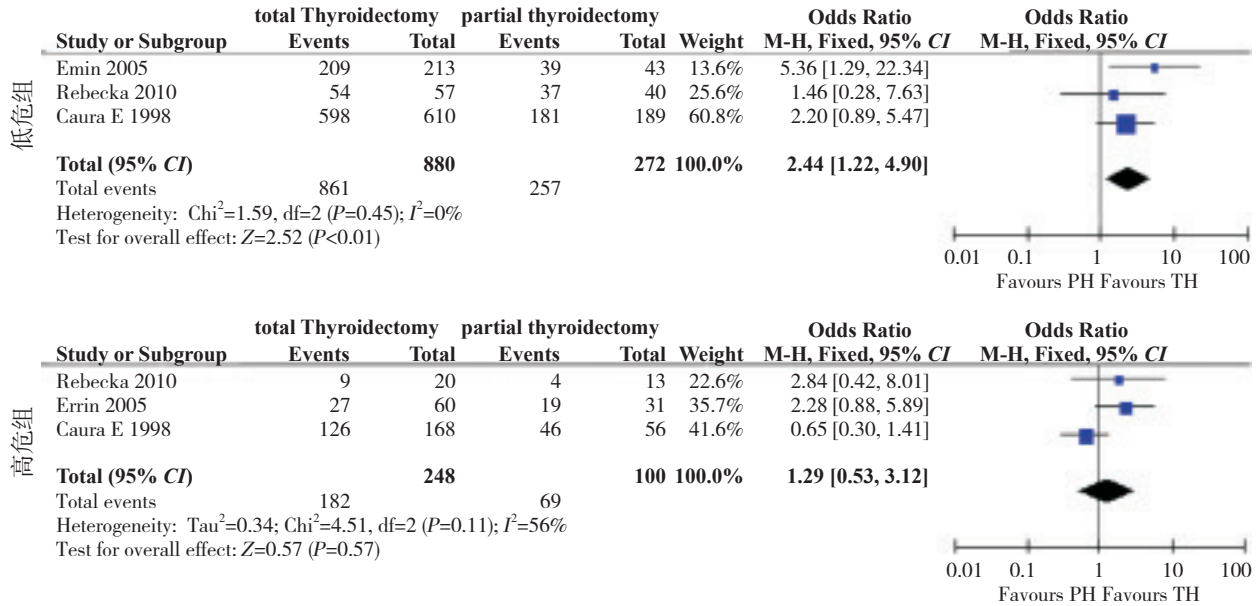


图3 TT组与PT组5年生存率比较

Figure 3 Comparison of 5-year survival rate between TT and PT group

10年生存率:3篇文献均报道了低、高危组10年生存率,各研究间有异质性(低危组 $P=0.0007$,高危组 $P=0.02$),采用随机效应模式进行 Meta 分析。结果显示低危患者两种术式的

10年生存率差异无统计学意义($OR=2.64$, $95\% CI=0.67\sim 10.46$, $P=0.17$),高危患者两种术式的10年生存率差异无统计学意义($OR=2.17$, $95\% CI=0.39\sim 12.16$, $P=0.38$)(图4)。

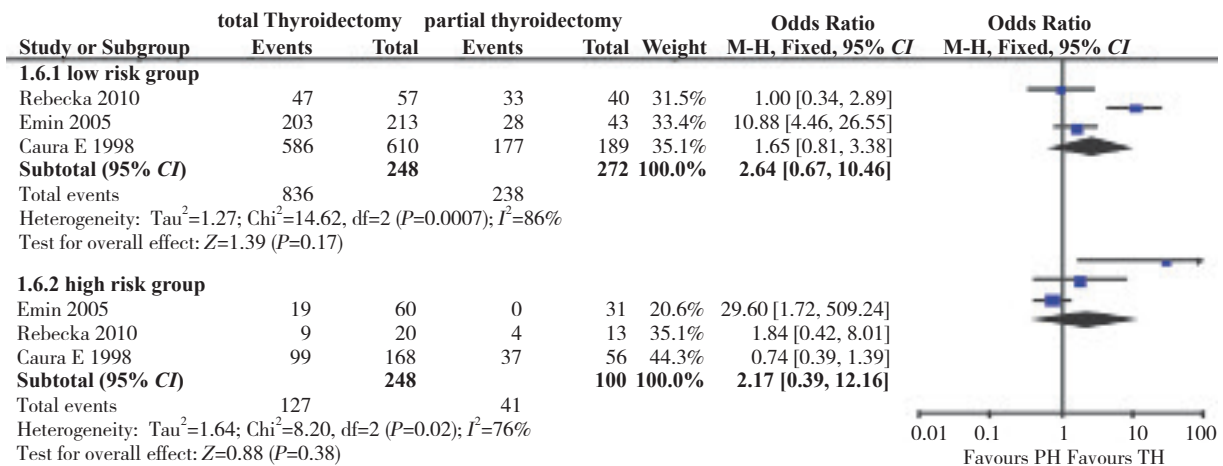


图4 TT组与PT组10年生存率比较

Figure 4 Comparison of 10-year survival rate between TT and PT group

20年生存率:2篇文献均报道了低、高危组20年生存率,各研究间无异质性(低危组 $P=0.22$,高危组 $P=0.97$),采用固定效应模式进行 Meta 分析。结果显示低危患者两种术式

的20年生存率无统计学差异($OR=1.08$, $95\% CI=0.64\sim 1.82$, $P=0.78$),高危患者两种术式的20年生存率无统计学差异($OR=1.12$, $95\% CI=0.68\sim 1.84$, $P=0.66$)(图5)。

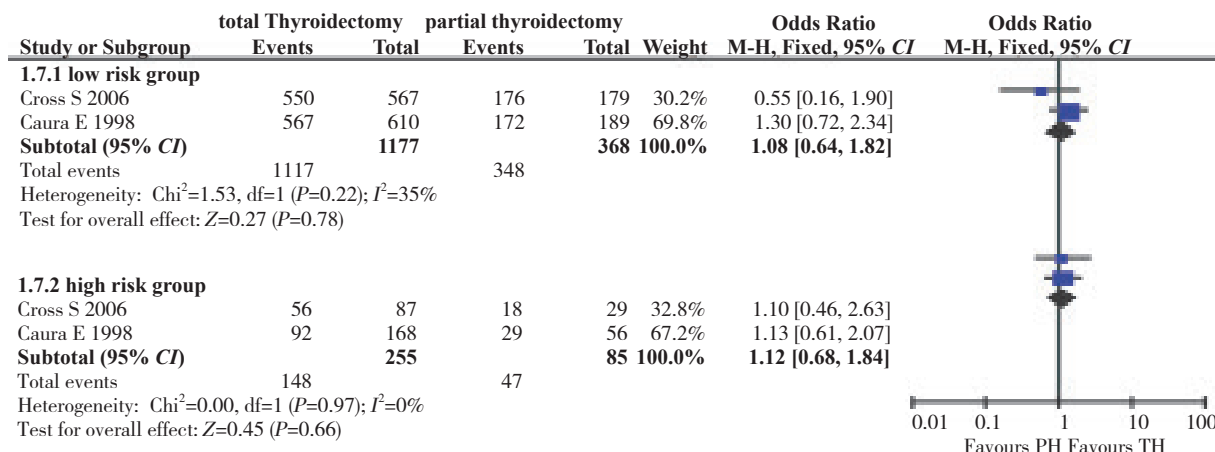


图 5 TT 组与 PT 组 20 年生存率比较

Figure 5 Comparison of 20-year survival rate between TT and PT group

2.2.4 低危组 20 年复发率 3 篇文献均报道了低危组 20 年复发率, 各研究间无异质性 ($P=0.34$), 采用固定效应模式进行 Meta 分析。结果显示:

TT 组的 20 年复发率明显低于 PT 组 ($OR=0.42$, $95\% CI=0.32\sim 0.55$, $P<0.000$), 差异具有统计学意义 (图 6)。

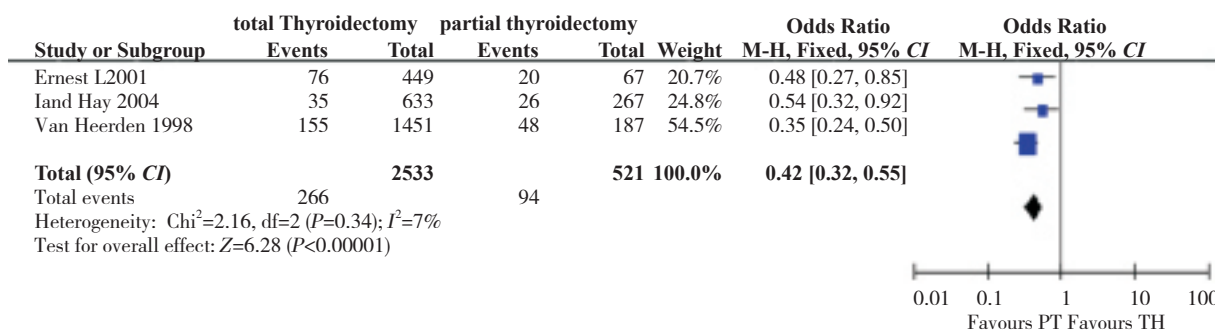


图 6 低危患者 TT 组和 PT 组的 20 年复发率比较

Figure 6 Comparison to 20-year recurrence rate of low-risk patients between TT and PT group

3 讨论

甲状腺癌分为乳头状癌、滤泡状癌、髓样癌和未分化癌。其中乳头状癌和滤泡状癌为分化型甲状腺癌, 它的治疗以外科手术为主, 并多辅以术后放射性碘治疗和促甲状腺素抑制治疗; 在甲状腺外科的研究历程中, 分化型甲状腺癌的切除范围尤其是低危患者的切除范围一直是一个焦点和热点问题。一方主张全切或近全切 (国外为主流)^[3], 理由在于: (1) 双侧甲状腺应视为同一整体, 应全部切除。(2) 分化型甲状腺癌部分为多灶性。(3) 利于发现转移灶, 为 ^{131}I 治疗做准备。(4) 全甲状腺切除术后有利于甲状腺球蛋白的监测。(5) 可避免术后对侧甲状腺组织的癌复发。(6) 可以改善远期生存率。而主张行甲状腺部分切除术的一方 (国内为主流) 则认为: (1) 全甲状腺切除术会引

起甲状腺功能减退。(2) 全甲状腺切除术的远期疗效并不完全优于甲状腺部分切除术。(3) 全切术的甲状旁腺及喉返神经损伤的发生率明显高于部分切除术。有报道指出, 并发症带来的痛苦比带瘤生存更厉害^[4-5]。

由于分化型甲状腺癌有良好的生物学特性, 其预后相对较好, 大多数患者可长期生存。因此患者术后的生活质量就成了术者在保证患者生存率的前提下需要优先考虑的一个重要方面。本课题研究结果显示: 甲状腺部分切除术和甲状腺全切术在中短期生存率方面无明显差异; 低危甲状腺癌行部分切除术 20 年复发率显著升高, 但是甲状腺全切术后副损伤明显升高。有资料表明喉返神经损伤及甲状旁腺损伤的术后处理远比甲状腺癌复发的处理困难的多, 对患者的生活影响大^[6]。Udelsman 等^[7]分析研究结果显示: 甲状腺癌患

者行全甲状腺切除术的副损伤明显升高。Haigh 等^[8]综合千余例甲状腺癌行甲状腺腺叶切除术、次全切除术、全切除术后,患者甲状旁腺损伤概率分别为 3.3%, 6.2%, 12.4%。Voutilainen^[9]认为对所有乳头状癌行全甲状腺切除术一定会产生较多的严重并发症,所以不支持所有患者均行全切除。而 Duren 等^[10]报告手术方式对分化型甲状腺癌 20 年以内生存率的影响无明显差异。Singh 等^[11]分析了影响分化型甲状腺癌预后的各种因素,比较手术切除范围中的全甲状腺切除术、甲状腺次全切除术和甲状腺腺叶切除术这三种术式对预后的影响差异无统计学意义。另外有学者曾分析了 500 多例分化型甲状腺癌的手术治疗,将肿瘤直径 <1.0 cm 和肿瘤直径 1.0~4.0 cm 两组进行对比,两组首次手术范围均小于甲状腺全切除术,两组结果比较疗效及复发率均无显著差异性^[12]。因此笔者结合课题研究结果认为,不应该对所有分化型甲状腺癌患者都实行甲状腺全切除术,应根据患者的危险等级实行个体治疗原则。主张对低危组患者实行较为保守的手术切除范围,而对高危患者则实行较为广泛的甲状腺切除。这样就可以在保证生存率的前提下,最大限度减少副损伤发生的概率,提高患者的生活质量。

甲状腺全切术及甲状腺部分切除术都不是完美的手术方式,各有各的优势及缺点。这需要临床医生根据患者实际情况进行选择。当然提高术者的专业技能水平,改善手术方式,熟练解剖及手术技巧^[13]也是重要方面,比如甲状腺手术中常规暴露喉返神经可以降低喉返神经损伤的概率,以及行甲状腺全切术时使用“囊内甲状腺全切术”^[14],这些都是可以很好的控制副损伤的发生,改善患者术后生活质量。

综合对比目前分化型甲状腺癌手术的几种常用术式,并结合本课题组的研究结果,笔者推荐对于高危分化型甲状腺癌患者施行甲状腺全切术以改善患者预后延长患者生命;而对低危分化型甲状腺癌患者施行甲状腺大部分切除术或者甲状腺次全切除术。该术式是介于患侧腺叶加峡部切除和全甲状腺切除之间的术式,理论上讲疗效可以和全切相比,并发症又可类似单侧腺叶切除。目前可以说是比较理想的术式。

以手术为主的多学科综合治疗是目前分化型甲状腺癌治疗的最佳模式^[15],但对于手术切除范围的选择仍有不小的争议,笔者期待前瞻性多中

心、大样本的随机对照试验进一步论证。

参考文献

- [1] 张仑,李树玲. 1173 例甲状腺乳头状癌外科治疗远期疗效观察[J]. 中国肿瘤临床, 2003, 30(11):805-808.
- [2] 潘焯,邹建华,郑起,等. 预防性颈中央区淋巴结清除术治疗甲状腺乳头状癌安全性的 meta 分析[J]. 中国现代普通外科进展, 2010, 13(1):24-27.
- [3] Serpell JW, Phan D. Safety of total thyroidectomy[J]. ANZ J Surg, 2007, 77(1-2):15-19.
- [4] Sebastian SO, Gonzalez JM, Paricio PP, et al. Papillary thyroid carcinoma: prognostic index for survival including the histological variety[J]. Arch Surg, 2000, 135(3):272-277.
- [5] Edis AJ. Surgical treatment for thyroid cancer[J]. Surg Clin North Am, 1997, 57(3):533-542.
- [6] 吴阶平,裘法祖,吴孟超,等. 黄家驷外科学[M]. 第7版. 北京:人民卫生出版社, 2008:1132-1139.
- [7] Udelsman R, Lakatos E, Ladenson P. Optimal surgery for papillary thyroid carcinoma[J]. World J Surg, 1996, 20(1):88-93.
- [8] Haigh PI, Urbach DR, Rotstein LE. Extent of thyroidectomy is not a major determinant of survival in low-or high-risk papillary thyroid cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2005, 12(1):81-89.
- [9] Voutilainen PE, Siironen P, Franssila KO, et al. AMES, MACIS, and TNM prognostic classifications in papillary thyroid carcinoma[J]. Anticancer Res, 2003, 23(5b):4283-4288.
- [10] Duren M, Yavuz N, Bukey Y, et al. Impact of initial surgical treatment on survival of patients with differentiated thyroid cancer:experience of an endocrine surgery center in an iodine-deficient region[J]. World J Surg, 2000, 24(11):1290-1294.
- [11] Singh B, Shaba AR, Trivedi, et al. Coexistent Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma: impact on presentation, management, and outcome[J]. Surgery, 1999,126(6): 1076-1077.
- [12] 王深明,叶财盛,李晓曦,等. 无转移分化型甲状腺癌首次手术范围的选择[J]. 中华外科杂志, 2007, 45(3):182-185.
- [13] Nielsen TR, Andreassen UK, Brown CL, et al. Microsurgical technique in thyroid surgery-a 10-year experience[J]. J Laryngol Otol, 1998, 112(6):556-560.
- [14] 王志民,沈洁,祁天义. 囊内切除在甲状腺切除术中的应用[J]. 中国实用医刊, 2008, 35(11):58-59.
- [15] 周梁. 分化型甲状腺癌的诊断与治疗[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2007, 42(12): 962-964

(本文编辑 姜晖)