

专栏导读: 为了扩大杂志的影响,推动《中国普通外科杂志》的发展,充分利用学术平台为广大普通外科工作者服务,本刊与 AME Publishing Company 合作共同打造“AME 科研时间专栏”。2014 年,AME 中文平台——“科研时间”的诞生,为广大从事临床和基础研究的科研工作者提供了更多科研交流和学习分享的机会,一经推出得到了广大读者的喜爱,引起了广大临床工作者的不同反响;其学术前沿、科研与临床、医学与人文等内容更是让读者耳目一新。欢迎广大读者关注我们“AME 科研时间专栏”,给我们提出宝贵的建议和意见,以便于将这个专栏建设得更好,成为读者喜闻乐见的一个栏目。

分化型甲状腺癌(DTC)包括乳头状癌(PTC)和滤泡状癌(FTC),其中 PTC 是最常见的甲状腺肿瘤,其发病率呈全球化升高趋势,尽管多数 PTC 患者预后较好,但仍有一些 PTC 患者易早期复发和死亡,优化手术与规范治疗方案是影响预后的最重要因素。梅奥诊所的 Clive 教授对 PTC 的疾病特征、临床研究进展、焦点问题争议、优化手术方案等方面作了较全面的总结,并结合梅奥诊所的经验进行了深入的探讨。文章具有较高的学术价值和权威性,可供大家学习和参考。



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.05.002

http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2016.05.002

Chinese Journal of General Surgery, 2016, 25(5):635-642.

• AME 科研时间专栏 •

甲状腺乳头状癌优化手术后的复发

Clive S. Grant

(美国梅奥诊所, 外科 /Department of Surgery, Mayo Clinic, Rochester, MN 55905, USA)

摘要

理解甲状腺乳头状癌(PTC)优化手术后的复发概念需要全面了解甲状腺疾病,尤其因为该病在近15年来发生改变,包括优化手术方式和可能遇到的疾病复发的不同类型及含义。PTC已经进展到肿瘤较之前变小了许多,原因主要是多种高质量影像学研究,这些研究基于不同理由开展但意外发现甲状腺结节,最终证明是甲状腺乳头状微小癌(PTMC)。除了个别情况外,这些肿瘤能通过传统手术治愈,无需联合其他治疗,并且很少复发。PTC具有高度惰性的生物学特性,因此85%的PTC是可治愈的。正因为如此,将关注重点从疾病生存转移到疾病复发是合适的。随着3种新技术——高分辨率超声(US)、重组人促甲状腺激素(rTSH)和高灵敏度甲状腺球蛋白(Tg)的发展,疾病复发在亚临床期就能被检测到。管控放射碘的内分泌学家已经将其用来消融极少能探测到甚至是仅生物化学上能见的疾病,以期能降低复发率和可能延长生存率。为响应这种高密度术后监测能发现极小容积疾病的新技术,外科医生术前应用高分辨率超声来定位病灶,同时以此决定淋巴结清扫的程度来辅助初步治疗计划。即使近年文献报道重申了单侧腺叶切除对于部分PTC甚至是1~4 cm大小肿瘤的价值,双侧甲状腺切除(甲状腺全切或近全切除术)仍然是>1 cm PTC的标准治疗方案。治疗性淋巴结清扫术已经得到公认,但是当淋巴结位于颈部中央且不影响外科医生术中评估时,虽然这个判断错误率高达50%,这些淋巴结是否应该被切除成为了争议的焦点。疾病复发可以是以下3种形式中的一种或几种联合——淋巴结转移(LNM)、软组织局部复发和远处转移。后两者令人担忧,因其后果可能威胁生命,而淋巴结转移通常在初始手术后持续存在,仅引起生物学损害而不造成致命性疾病。合适的手术方式包括双侧甲状腺切除手术结合常规的颈部中央区淋巴结清扫,对于淋巴结阳性的病灶还应行颈侧区淋巴结清扫,后者是安全的且复发率约5%。

关键词

甲状腺肿瘤;癌,乳头状;复发;淋巴结转移

中图分类号:R736.1

题目看着简单直白,但它的3个主题——乳头状甲状腺癌(PTC)、优化手术和复发——实际上复杂且时有争议。大多数恶性肿瘤研究焦点和终点在生存率,但PTC不同,其研究终点是复发,我认为这是完全恰当的。为了完全理解这个综合性主题,我们需要理解每个主题的诸多因素,辨别实际上完成但没有对照的试验。

1 PTC——疾病概述

在美国,PTC诊断率呈爆炸性增长。SEER注册数据显示,在过去的35年里,PTC增长了近800%^[1]。同样的增长率也发生在日本和欧洲。

1.1 甲状腺乳头状微小癌(PTMC)

近50%发病率的增长被证明是<1 cm的PTC,

87%是 ≤ 2 cm的PTC。然而甲状腺癌的病死率持平,意味着这些小肿瘤可能不会进展成致死性肿瘤。由于在不相关研究中头颈部影像学检查被更频繁且广泛的应用,因而意外地发现了这些偶然性肿瘤,导致这种亚临床病变检出率急剧增加。年龄 ≥ 45 岁的患者增长率最高,正如美国目前PTC中诊断最频繁的是年龄 ≥ 45 岁的“ ≤ 1 cm的PTMC”。Hughes等^[2]研究的结论之一是“微小癌临床意义极小,意味着治疗这些肿瘤给患者在生存、复发或进展至局部晚期风险方面带来极小获益甚至零获益。”事实上,人们知道PTMC发生频繁已数年,尸检研究^[3]发现其发生率在5.6%~35.6%。这些PTMC如此常见,以至于作者总结“可以被认为是正常现象”。而且,多数情况下这些肿瘤维持微小状态甚至消退,因此这些作者建议“临床实践中,检测到无局部转移的PTMC时,不必治疗”。一项类似的尸检研究^[4]分析了超过1 000例标本,发现PTMC发生率6.2%,作者认为“无论何时,在因肿瘤以外的原因切除的腺体内偶尔发现这种微小癌,不需要手术或其他治疗。”

临床中发现的PTMC惰性的生物学行为已经被Ito等^[5-6]开展的一项大胆、独特的研究充分的验证,且有效的证明了这些肿瘤的自然进展。其中共1 055例PTMC患者接受了手术,对照组340例患者未进行手术,进行随访观察,平均随访74个月;仅2例患者发生了远处转移,2例(0.14%)患者分别在初始治疗后79个月和94个月时死于癌症。观察组中,PTMC肿瘤增大至少3 mm被认为有意义,5年和10年增大发生率仅为6.7%和16%。最终,观察组1/3患者进行了甲状腺切除术,且之后无复发,意味着在观察组即便出现了疾病进展的迹象,手术治疗成功率仍然非常高且“为时不晚”。

关于PTMC已经有一系列大型研究发表。Hay等^[7]研究了梅奥诊所1945—2004年间900例PTMC患者,平均随访时间长达17.2年。除了23%的局部多灶性肿瘤,31%已发生淋巴结转移(LNM),3例(0.3%)在确诊时已有远处转移,20年和40年的复发率分别仅为6%和8%。892例初始完全手术切除的患者在术后20年无1例发生转移。Chow等^[8]报告10年癌症特异性生存率、无局部转移生存率和无远处转移生存率分别为100%、92%和97%。Gustave-Roussy研究所治疗的281例PTMC患者中,仅3.9%发生局部复发,仅1例患者发生肺转移^[9]。最后,一项Meta分析^[10]整合了这一系列大型研

究,共9 313例患者,仅35例(0.37%)发生远处转移,癌症特异性病死率仅为0.34%(9 373例患者中的32例)。

总结PTMC,尽管这些小的肿瘤被称为“癌症”,除极个别少见情况外,它们是生物学无害的肿瘤。尽管手术切除时发现淋巴结转移率约30%^[7-8],这类转移灶通常非常小并且很少复发。这样看来,不久的将来,理性的做法就是应用介入资源来治疗这些PTMC,以适应这些具有惰性生物学行为特性的肿瘤。

1.2 PTC——疾病生物学

接着,考虑除 ≤ 1 cm外的PTC。过去30年发展起来的诊断评分系统能够非常可靠的预测疾病相关死亡风险。MACIS(转移、年龄、手术完整度、局部浸润和肿瘤大小)^[11]成为了最好、接受度最高的直接针对PTC的系统。然而被普遍接受和使用的却是TNM系统,对大部分恶性肿瘤具有具体标准。结合临床和病理标准,可以找到独立的风险评估组,一致证明至少在过去20年内约85% PTC患者疾病特异性死亡风险 $< 5\%$ ^[11-12]。TNM和MACIS系统预测死亡的因子依赖于更加恶性的生物学标记物(肿瘤大小,浸润性,远处转移,甚至年龄也与肿瘤恶性程度增高有关,就像外科医生完全切除肿瘤的能力与年龄相关一样)。Cady^[13]对于肿瘤生物学及其与手术干预相互作用的观点值得纪念。具体而言,“假设生物学是国王;患者选择是皇后。手术的技术细节是这个国度的王子和公主,为了算不上长远的利益,频繁试图推翻国王和王后的统治……技术的魔力难以与生物学力量相抗衡。”。PTC特有的特征之一是LNM对病死率影响相对较小。这点通过多变量分析,在多种预后评估系统中被验证。只有当淋巴结较大,浸及淋巴结外周软组织(一种生物学特征,反应了原发瘤的侵袭性),淋巴结转移才意味着预后较差^[14-15]。实际上,大约2003年前,LNM关注度一般。当时广泛认同的观点是LNM不缩短总生存期,在这种情况下,在淋巴结疾病中的常规根治性手术,更是由于会导致糟糕的结果而不断受挫。Mazzaferrri等^[16]报道了广泛性淋巴结清扫与20%甲状旁腺功能减退相关,整体并发症发生率为44%;而且还不能够预防复发,复发率仍然是每年2%,进一步手术并发症发生率约20%。

1.3 疾病复发检测——恐惧

进入二十一世纪后,内分泌专家的目标似

乎投向根除PTC所有可检测的、潜在的分子学基础。与之共同发展的是2项超灵敏检测微小肿瘤的方法：高分辨率超声（US）和应激甲状腺球蛋白（Tg）。US可以发现仅几个毫米的潜在LNM异常，且可以通过US引导下的细针抽吸得到进一步证实。Tg的研究表明，当应激Tg（rhTSH）达到2 ng/mL时应当进行进一步检查（这种结构性疾病在Tg \geq 4 ng/mL时才能被US发现）。了解了以上情况，应用I¹³¹进行消融此类疾病负荷成为了标准治疗。然而这种疗法经济负担太重，导致整个医疗破产率达到5%，高于对照组3.5倍——仅肺癌比此更高^[17]。而且，在所有肿瘤中甲状腺癌确诊后1年破产率最高。

对LNM结果的恐惧随着自相矛盾的证据的出现而产生。瑞典一项基于人口学的、入组超过5 000例PTC患者的病例对照试验^[18]发现LNM增加病死率2.5倍。另一项研究^[19]中，LNM增加局部复发率4倍，疾病特异性死亡2.5倍。血清Tg水平，除了作为敏感性生物标志物外，有报告^[20]称其能够预测无病缓解和死亡。Mazzaferrri^[21]认为高达25%的 \leq 1.5 cm的PTC患者疾病将会持续或者复发，而甲状腺全切术联合放射性碘（RAI）治疗有可能将此风险降低至零。Kloos等^[22]进一步警告“尽管PTC病死率较低，肿瘤复发率却很高，并可能预示甲状腺癌死亡。”

1.4 重点转移：从疾病特异性死亡到复发

进一步证据来自于一项Meta分析^[23]，分析了23项关于RAI在PTC中应用的研究，结果发现10年疾病特异性病死率保持在极低水平，约1.7%。随着疾病聚焦转移至淋巴结复发，术后强制疾病随访及之后充分使用RAI消融这些微小病灶，以及内科医生与患者惧怕的事情一致，认为微小肿瘤令人担心且需要干预，外科医生明显感受到在手术时尽可能减小任何潜在复发风险的压力。疾病复发主要有3种重要形式：远处转移灶，“真实”局部复发（软组织疾病而非淋巴结）和淋巴结。前两者是生物学进展的标志，最终可能致命，然而在大多数PTC中很罕见——与PTC极低的病死率相一致，约90%PTC复发属于LNM型。这些LNM是术后监控中发现的“罪犯”，正因如此，它成了近15年研究和讨论的焦点。

1.5 LNM

PTC中LNM发生较早且常见，初始位于VI区（C-VI，侧边界是颈动脉，舌骨下方，颈静脉切

迹上方）。通常很小，外科医生在检测时漏检率达50%^[24]。Noguchi等^[25]在57例患者中进行的系统淋巴结清扫，堪称一项经典的研究。主要发现：(1) LNM在90%患者中存在，其中57%为 $<$ 3 mm；(2) LNM最初发生在VI区，随后扩散至III和IV区（颈内静脉中下部淋巴结，其余颈基底部和锁骨下部一点至舌骨上方）；(3) 80%的LNM被外科医生误认为阴性。更令人惊讶的是，同样的研究小组随后的研究中，入组300例患者，不行系统淋巴结清扫，但未报道复发率^[26]。相似的研究再次证实了即便在PTMC中LNM发生率也达到60%，即使不行系统淋巴结清扫，复发也少见，一项研究报道的复发率甚至为 $<$ 1%^[27]。即使最极端的情况，Qubain等^[28]对80例经HE染色证明淋巴结转移阴性的患者进行了淋巴结清扫。后来经细胞角蛋白免疫组化染色证明是阳性淋巴结的有53%，其中 $>$ 90%阳性淋巴结位于中央区。不过，随访时所有的患者都仍然生存，提示淋巴结阳性并不是致命性的。最新关于LNM大小特性的研究来自于Randolph等^[29]，与乳腺癌研究一致，要产生临床危害，转移灶至少要0.2 mm（这个阈值被认为是血管增生的必要条件，而不仅是为单个肿瘤细胞增殖提供营养）。然而，影响PTC复发的LNM实际大小和恶变阈值仍然需要进一步探究。

伴随淋巴结转移的PTC是否具有临床意义还未被完全理解，也没有已完成或正在开展的随机临床试验来回答该问题，由此，它成为了内分泌外科医生讨论的焦点。肉眼可见的LNM毫无疑问的意味着需要淋巴结清扫，但是当术中LNM并不那么明显时，尤其是位于VI区时，是否行淋巴结清扫仍存争议。

2 PTC 优化手术

PTC手术可以分为两个部分：甲状腺切除术和淋巴结切除术。基于大型、相关回顾性研究数据，美国甲状腺协会（American Thyroid Association, ATA）列举了以下治疗策略^[30]。

合理的整体目标：(1) 切除肿瘤和转移淋巴结及累及的局部组织结构；(2) 使病死率最低；(3) 能够分期以便于后续管理和随访；(4) 降低复发率，包括局部和远端。具体的手术目标，15个州的专家建议：(1) “切除原发肿瘤、扩散至甲状腺包膜和累及颈部淋巴结的病灶。手术切除的完整度是

治疗结果的关键决定因子，因为残留的淋巴结转移灶是最常见的疾病持续/复发部位。”(2)“将疾病复发和转移风险降至最低，手术完整度是影响预后的最重要变量”。实现目标的具体策略还包括：(1)对>1 cm的PTC，适合行甲状腺全切或近全切。腺叶切除术适用于<1 cm、低风险较、单发性、甲状腺内、无淋巴结转移和无放疗史的PTC患者；(2)治疗性清扫VI区或侧颈部LNM；(3)可行预防性清扫VI区；(4)小的T₁₋₂期PTC可以不行VI区淋巴结清扫。

从以上指南我们可以得出一个重要推论“这些建议应该由外科专家解读”。

2.1 争议——甲状腺切除范围

关于甲状腺切除范围的争论已延续了至少30年。里程碑式的研究是2007年Bilimoria等^[31]发表的基于NCDB数据库的研究，结果显示，相比于双侧切除，腺叶切除术患者复发率稍升高但具有统计学差异(9.8% vs. 7.7%)，生存略微降低(97.1% vs. 98.4%)。然而，从Memorial Sloan Kettering癌症中心^[32]和我们研究所^[33]发表的数据来看，在T₁₋₂N₀患者腺叶切除术与近全切除(NTTx)或全切除术(TTx)效果相当。近期发表的两项关于大小达到4 cm的PTC研究^[34-35]再次引起了争议。日本研究分析了超过1 000例PTC大小达4 cm的经腺叶切除术患者，随访17.6年(不联合RAI)，在没有临床阳性淋巴结或甲状腺外扩散的情况下，无1例45岁以下患者死亡。美国研究重新分析了NCDB的61 775例患者，对1~4 cm大小的肿瘤，腺叶切除术和甲状腺全切术总生存相似。因为经双侧甲状腺切除术患者数量巨大，目前共识仍然优选双侧甲状腺切除术。再者，考虑到腺叶切除术患者随访中使用RAI或Tg的复杂性，双侧切除——NTTx或TTx——仍然是>1 cm PTC的最佳切除程度。

2.2 淋巴结切除的程度

如前所述，淋巴结切除程度的增加最初是由于LNM频繁复发以及检测这种疾病的新技术——高分辨率US、rhTSH和Tg的引进和广为接受引起的。随着术后微小的、亚临床疾病检测能力的增加，外科医生相应的采取了更为激进的方法来检测和切除这些结节。人们很快便了解到，即便是检测肉眼可见淋巴结，US也比临床检查更为灵敏，所以术后US便成为临床常规^[36-37]。

然而，大量的研究显示，即便不进行全面淋巴结切除，复发率仍然很低。由Tuttle等^[38]主持的

在Memorial Sloan Kettering一项研究对PTC行为学做了更真实地描述。该研究纳入588例接受甲状腺全切、适度淋巴结清扫和常规RAI治疗的患者，根据患者的病理学和后续的放射性扫描，应用ATA复发风险分类表来评估复发的可能性(表1)。

表1 依据ATA复发风险分类系统的PTC复发率(生化和结构)(%)

依据患者分组百分比 风险分类频率	结构性疾病	Tg升高	总复发
低风险(25%)	3	11	14
中等风险(50%)	21	22	43
高风险(25%)	68	18	86

注：低风险(无局部或远处转移；无局部浸润或侵袭性组织；切缘状态R₀；无I¹³¹外泄至甲状腺床外)；中等风险(微浸润，甲状腺床外发现I¹³¹或LNM；存在侵袭性组织或血管浸润)；高风险(肉眼可见浸润，手术切除不完全——切缘粗糙或存在远处转移)

中低风险组近25%患者发生结构性疾病复发，尽管手术很完美并进行了RAI治疗，仍有>50%患者发生生化复发或结构性复发。即便在后续给予了其他治疗的情况下，在最后一次随访(中位随访时间7年)时，67%患者无病生存，28%患者疾病存在/复发(仅1%~2%为局部复发)，仅5%因病死亡，其中的26例来自于最初即诊断为IV期肿瘤的28例患者。本研究证实，尽管局部治疗非常好，PTC结构性复发率仍然有25%，如果包括生化复发的话，这个数字再加倍。不过，当确诊时没有远处转移的话，PTC致死率非常低^[39-40]。

2.3 VI区淋巴结清扫的价值和理论依据

目前的临床实践要求在术后采取密切监测以发现极微小的疾病，在此背景下，是否进行完全淋巴结清扫值得慎重考虑。治疗性淋巴结清扫实际上已经获得公认，争议的焦点围绕在什么是所谓“预防性”清扫——切除即便是外科医生判断无异常的淋巴结。同时，迄今为止，西方国家很少有支持颈侧区淋巴结清扫的(包括II~V)。因此，VI区“预防性”淋巴结清扫引起了广泛注意和研究。常规进行VI区淋巴结清扫的原因包括：(1)术前US探测颈部时很难检测到VI区的LNM(与颈侧区LNM相比)^[36-37]；(2)大多数情况下，外科医生难以区分LNM的无害性；(3)PTC手术的患者中高达50%会发生LNM^[41]；(4)手术时难以发现的LNM通常会沿着气管食管沟中的喉返神经复发，

如果要再次手术的话，这是个相当危险的位置；(5) 淋巴结清除理论上讲会降低复发率和随后再手术的概率；(6) VI区清扫可以安全的实施，尽管这是争议的焦点；(7) 45岁以上患者的疾病分期可以被改变，从I期到III期，意味着需要更多的治疗；(8) RAI在“清除”残留的肉眼可见的LNM上并不十分可靠。

为了支持以上论点，Sywak^[42]，一个来自澳大利亚悉尼的非常受人尊敬的外科医生，分析了447例临床淋巴结阴性PTC患者，其中391例仅进行了TTx，剩余56例进行了TTx联合同侧中央区颈部淋巴结清扫（CLND）。CLND组Tg水平显著低于仅TTx组。CLND组中72%患者未检测到Tg，而TTx组仅43%。值得深思的是，至少从生化的角度

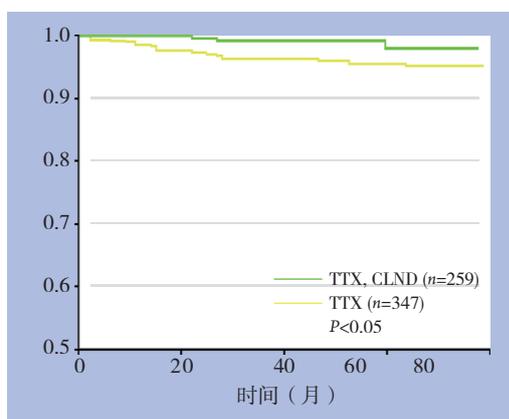


图1 VI区无复发生存^[43]

来看，半数以下TTx组能经专业外科医生治愈。除此之外，最近发表的3项研究也有力的支持了CLND，有足够的患者数以达到统计学差异。相似的研究设计：对比TTx+CLND vs. TTx；PTC>1 cm；回顾性分析；所有患者均为临床淋巴结阴性。一项多中心研究^[43]纳入了606例患者，该研究显示，联合CLND时无复发生存率显著提高（图1）。作为复发的特征之一的应激性Tg水平也明显降低。第二项研究^[44]入组了640例患者，发现CLND组无病生存率也显著提高（图2）。最后，Hartl等^[45]主持的第三项研究，联合CLND组VI区再手术率、Tg水平以及整体再干预率均显著下降。一项关于预防性CLND的Meta分析^[46]证实联合CLND降低复发率35%，但代价是短暂性低血钙症发生率增加了26%。

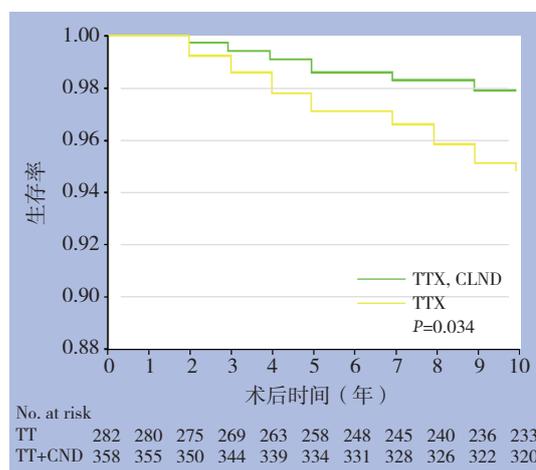


图2 疾病特异性生存^[44]

2.4 手术方法——变化

如前所述，广为接受的治疗>1 cm PTC的方法为双侧甲状腺切除，NTTx或Tx治疗。所以整体手术治疗的差别在于中央区和颈侧区淋巴结。众所周知，术前US检测非常重要，临床淋巴结阳性应行以区域为中心（而非“摘除淋巴结”）的方法切除。那些外科医生支持以更加保守性方法进行CLND，且提出RLN损伤和发生短暂性低血钙症风险。另外，他们引用一些研究证明，即便不进行选择性或预防性CLND，DFS、OS甚至真实LNM复发也并不常见。他们还引用一位著名的内分泌学家的声明“只要准备了术后RAI，可能就没必要再清扫触诊阴性淋巴结”^[47]。

梅奥诊所外科医生认为，当US或触诊发现阳性淋巴结时合适的治疗方法应该是常规行CLND，

联合颈侧区淋巴结清扫（典型的包括III区和IV区，如果有指症还应包括II区）。激进的手术方法不仅包括常规VI区清扫，而且包括常规清扫肿瘤侧III区、IV区±V区^[48]。在颈侧区清扫的淋巴结阳性率约42%的情况下，有人批判术前US检测不足和颈侧区清扫的不积极，尤其是对于临床淋巴结阴性的患者。更激进的，还有报道^[49]常规清扫VI区和常规清扫双颈侧区淋巴结（III~IV±II区）。

3 疾病复发

3.1 术语定义

PTC复发主要有3种形式：远处转移，“真性”局部复发和LNM。据估计，90%的PTC复发是LNM型，因为这种疾病的惰性本质，加之典型

的复发是在确诊疾病后前3~4年内^[50]，这很可能是扩大的疾病持续状态而非真实复发。尽管LNM和局部复发常被混为一谈，他们却代表着生物学角度和外科切除角度截然不同的实体。典型的LNM边界清晰且常可以——在没有显著的结节外扩散的情况下——被干净的切除，不需要切除或伤及周围组织。相反，真性局部复发（软组织内新发疾病，常紧密的附着在或侵袭这些组织）使得手术切除更加困难，且可能需要切除RLN、气管软骨等重要组织。这是疾病恶性程度高的标志，反映了原发甲状腺癌的侵袭性。术前区分LNM和局部复发极度困难，当淋巴结被侵及淋巴结外的疾病完全浸润时，即便术中也很难区分。现代的随访手段较之过去几十年能更早的发现残留疾病，同样，现代疾病发现的含义也与以往不同。多年前，疾病复发通过新的症状发现，如声音嘶哑或新的扩大肿块。Gage1等^[51]报道的40%~50%患者死于甲状腺癌所说的就是这类疾病，死因是颈中央区复发和高达50%患者在甲状腺床复发。Tuttle等^[38]报道的一项试验入组了588例患者，仅5%死于疾病，其中26例患者初诊时即为IV期（初诊共28例IV期）。

在梅奥诊所，我们有从1999—2008年410例PTC患者再手术的经验^[52]。这些患者异质性广，年龄跨度超90岁，近75%患者接受了平均200 mCi的RAI，且曾经历多次（最高达7次）颈部手术，包括中央区和颈侧区的手术。这些患者都有结构性疾病，触诊或影像可发现。令人高兴的是最终随访的近3/4的患者无再发结构性疾病迹象。但需注意的是，25%的再手术患者最终死于疾病（11%）或持续带着结构性疾病生存（14%）。该人群具高度选择性，包含许多极高风险患者，且占比不均匀，因此不能代表初始接受手术干预的PTC普通患者。

4 优化手术后 PTC 的复发

上文详述了PTC概述、从优化手术的角度对PTC的认识，PTC复发的不同类型和含义，据此可以总结完整的疾病管理方案。

鉴于PTMC确诊的急剧增长，限制一些手术方法应该成为规则，而非例外。除非合并有对侧腺叶疾病，否则单独腺叶切除术足以满足要求。选择性联合单侧中央区淋巴结清扫，但不应伤及RLN。该法可有效避免甲状旁腺功能减退症发

生。使用RAI并不合理。最后，我们需努力避免所有PTMC行手术治疗，不过对于有侵袭特性的病例除外。

在目前几乎常规都使用RAI的情况下，术后强制性监控，积极干预即便是亚临床的疾病，对于>1 cm的PTC患者，甲状腺全切仍为标准治疗方案。未来应该尽可能降低需要双侧切除的情况发生，因为有控制亚临床PTC疾病的强制性诊断和干预的方法。对于生物学侵袭性疾病，使用激进的手术方案仍然非常重要。

与其他恶性肿瘤相似，如乳腺癌，需要认识到不是每一个结节都需要被切除以实现长期、无病生存。随着PTC分子拇指压痕的成熟，与当下应用的全面RAI辅助治疗相对应的直接治疗也将开展。临床重要的疾病将会成为靶标，无害的、生物学不活跃的宏观性疾病将会被耐受——包括初诊和手术及术后。该法处于孕育期，但是术后US发现的<8~10 mm的可疑性淋巴结会被留意观察而非直接进行US-FNA。一旦宣布诊断“癌症”，患者的理解令人担忧，他们希望得到某种干预以清除疾病。对VI区初始CLND尚存争议。强硬手术清除不确定的或无害的VI区结节是不可取的，因为可能影响到正常甲状旁腺功能或RLN的完整性。然而，有经验的外科医生能做到清除VI区结节、维持上位甲状旁腺的血供及功能。

因为目前难以预测哪些看着无害但实际上是转移性的VI区结节，至少术中活检，若证明阳性，后续再行干预。照此逻辑，若能安全实施，CLND应该是合理的选择。欧洲内分泌外科协会推荐的风险分层方法似乎较为合理^[53]。

目前，美国还难以接受预防性颈侧区淋巴结清扫，当经验丰富的超声科医师操作时，术前US的灵敏性和可靠性是一种可行的供选方案。

由于证据支持该法，这些结果代表了梅奥临床中心的合理手术方法^[41]，包括术前US探测和成像LNM NTTx或TTx；常规VI区CLND；当触诊或US发现阳性淋巴结时行颈侧区淋巴结清扫。在1999—2006年，有420例患者接受这种综合治疗，除个别术中发现不可切除外。其中，40%肿瘤是多发性的，大小平均1.7 cm，30%是双侧的，17%证明是甲状腺外扩散，51%是VI区LNM相关，20%外侧LNMs，84% MACIS评估预后风险较低。40%患者使用了RAI。手术患者5%发生手术区域的LNM复发，3%发生真性局部复发或远处转移；仅1.2%

发生甲状旁腺功能减退, 1例患者发生意料之外的RLN瘫痪, 1例患者在最后一次随访时因PTC死亡。

参考文献

- [1] Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002[J]. *JAMA*, 2006, 295(18):2164-2167.
- [2] Hughes DT, Haymart MR, Miller BS, et al. The most commonly occurring papillary thyroid cancer in the United States is now a microcarcinoma in a patient older than 45 years[J]. *Thyroid*, 2011, 21(3):231-236.
- [3] Harach HR, Franssila KO, Wasenius VM. Occult papillary carcinoma of the thyroid. A "normal" finding in Finland. A systematic autopsy study[J]. *Cancer*, 1985, 56(3):531-538.
- [4] Lang W, Borrusch H, Bauer L. Occult carcinomas of the thyroid. Evaluation of 1,020 sequential autopsies[J]. *Am J Clin Pathol*, 1988, 90(1):72-76.
- [5] Ito Y, Uruno T, Nakano K, et al. An observation trial without surgical treatment in patients with papillary microcarcinoma of the thyroid[J]. *Thyroid*, 2003, 13(4):381-387.
- [6] Ito Y, Miyauchi A, Inoue H, et al. An observational trial for papillary thyroid microcarcinoma in Japanese patients[J]. *World J Surg*, 2010, 34(1):28-35.
- [7] Hay ID, Hutchinson ME, Gonzalez-Losada T, et al. Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 900 cases observed in a 60-year period[J]. *Surgery*, 2008, 144(6):980-987.
- [8] Chow SM, Law SC, Chan JK, et al. Papillary microcarcinoma of the thyroid-Prognostic significance of lymph node metastasis and multifocality[J]. *Cancer*, 2003, 98(1):31-40.
- [9] Baudin E, Travagli JP, Ropers J, et al. Microcarcinoma of the thyroid gland: the Gustave-Roussy Institute experience[J]. *Cancer*, 1998, 83(3):553-559.
- [10] Roti E, degli Uberti EC, Bondanelli M, et al. Thyroid papillary microcarcinoma: a descriptive and meta-analysis study[J]. *Eur J Endocrinol*, 2008, 159(6):659-673.
- [11] Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, et al. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989[J]. *Surgery*, 1993, 114(6):1050-1057.
- [12] Cady B, Rossi R. An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma[J]. *Surgery*, 1988, 104(6):947-953.
- [13] Cady B. Basic principles in surgical oncology[J]. *Arch Surg*, 1997, 132(4):338-346.
- [14] Hay ID, Bergstralh EJ, Grant CS, et al. Impact of primary surgery on outcome in 300 patients with pathologic tumor-node-metastasis stage III papillary thyroid carcinoma treated at one institution from 1940 through 1989[J]. *Surgery*, 1999, 126(6):1173-1181.
- [15] Voutilainen PE, Multanen MM, Leppäniemi AK, et al. Prognosis after lymph node recurrence in papillary thyroid carcinoma depends on age[J]. *Thyroid*, 2001, 11(10):953-957.
- [16] Mazzaferri EL, Young RL, Oertel JE, et al. Papillary thyroid carcinoma: the impact of therapy in 576 patients[J]. *Medicine (Baltimore)*, 1977, 56(3):171-196.
- [17] Ramsey S, Blough D, Kirchoff A, et al. Washington State cancer patients found to be at greater risk for bankruptcy than people without a cancer diagnosis[J]. *Health Aff (Millwood)*, 2013, 32(6):1143-1152.
- [18] Lundgren E, Ljunghall S, Akerström G, et al. Case-control study on symptoms and signs of "asymptomatic" primary hyperparathyroidism[J]. *Surgery*, 1998, 124(6):980-985.
- [19] Loh KC, Greenspan FS, Gee L, et al. Pathological tumor-node-metastasis (pTNM) staging for papillary and follicular thyroid carcinomas: a retrospective analysis of 700 patients[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82(11):3553-3562.
- [20] Heemstra KA, Liu YY, Stokkel M, et al. Serum thyroglobulin concentrations predict disease-free remission and death in differentiated thyroid carcinoma[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2007, 66(1):58-64.
- [21] Mazzaferri EL. Management of low-risk differentiated thyroid cancer[J]. *Endocr Pract*, 2007, 13(5):498-512.
- [22] Kloos RT, Mazzaferri EL. A single recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin measurement predicts differentiated thyroid carcinoma metastases three to five years later[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(9):5047-5057.
- [23] Sawka AM, Thepamongkhol K, Brouwers M, et al. Clinical review 170: A systematic review and metaanalysis of the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation for well-differentiated thyroid cancer[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(8):3668-3676.
- [24] Machens A, Hinze R, Thomusch O, et al. Pattern of nodal metastasis for primary and reoperative thyroid cancer[J]. *World J Surg*, 2002, 26(1):22-28.
- [25] Noguchi S, Noguchi A, Murakami N. Papillary carcinoma of the thyroid. I. Developing pattern of metastasis[J]. *Cancer*, 1970, 26(5):1053-1060.
- [26] Noguchi S, Murakami N. The value of lymph-node dissection in patients with differentiated thyroid cancer[J]. *Surg Clin North Am*, 1987, 67(2):251-261.
- [27] Wada N, Duh QY, Sugino K, et al. Lymph node metastasis from 259 papillary thyroid microcarcinomas: frequency, pattern of occurrence and recurrence, and optimal strategy for neck dissection[J]. *Ann Surg*, 2003, 237(3):399-407.
- [28] Qubain SW, Nakano S, Baba M, et al. Distribution of lymph node micrometastasis in pN0 well-differentiated thyroid carcinoma[J]. *Surgery*, 2002, 131(3):249-256.
- [29] Randolph GW, Duh QY, Heller KS, 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.
- [30] American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer[J]. *Thyroid*, 2009, 19(11):1167-214.
- [31] Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, et al. Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer[J]. *Ann Surg*, 2007, 246(3):375-381.
- [32] Nixon IJ, Ganly I, Patel SG, et al. Thyroid lobectomy for treatment of well differentiated intrathyroid malignancy[J]. *Surgery*, 2012, 151(4):571-579.
- [33] Hay ID, Grant CS, Taylor WF, et al. Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system[J]. *Surgery*, 1987, 102(6):1088-1095.
- [34] Matsuzo K, Sugino K, Masudo K, et al. Thyroid lobectomy for papillary thyroid cancer: long-term follow-up study of 1,088 cases[J]. *World J Surg*, 2014, 38(1):68-79.
- [35] Adam MA, Pura J, Gu L, et al. Extent of surgery for papillary thyroid cancer is not associated with survival: an analysis of 61,775 patients[J]. *Ann Surg*, 2014, 260(4):601-605.
- [36] Kouvaraki MA, Shapiro SE, Fornage BD, et al. Role of preoperative ultrasonography in the surgical management of patients with thyroid cancer[J]. *Surgery*, 2003, 134(6):946-954.
- [37] Stulak JM, Grant CS, Farley DR, et al. Value of preoperative ultrasonography in the surgical management of initial and reoperative papillary thyroid cancer[J]. *Arch Surg*, 2006, 141(5):489-494.
- [38] Tuttle RM, 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.
- [39] Young S, Harari A, Smooke-Praw S, et al. Effect of reoperation on outcomes in papillary thyroid cancer[J]. *Surgery*, 2013, 154(6):1354-1361.
- [40] Nixon IJ, Wang LY, Palmer FL, et al. The impact of nodal status on outcome in older patients with papillary thyroid cancer[J]. *Surgery*, 2014, 156(1):137-146.
- [41] Grant CS, Stulak JM, Thompson GB, et al. Risks and adequacy of an optimized surgical approach to the primary surgical management of papillary thyroid carcinoma treated during 1999-2006[J]. *World J Surg*, 2010, 34(6):1239-1246.
- [42] Sywak M, Cornford L, Roach P, et al. Routine ipsilateral level VI lymphadenectomy reduces postoperative thyroglobulin levels in papillary thyroid cancer[J]. *Surgery*, 2006, 140(6):1000-1005.
- [43] Popadich A, Levin O, Lee JC, et al. A multicenter cohort study of total thyroidectomy and routine central lymph node dissection for cN0 papillary thyroid cancer[J]. *Surgery*, 2011, 150(6):1048-1057.
- [44] Barczyński M, Konturek A, Stopa M, et al. Prophylactic central neck dissection for papillary thyroid cancer[J]. *Br J Surg*, 2012, 100(3):410-418.
- [45] Hartl DM, Mamelie E, Borget I, et al. Influence of prophylactic neck dissection on rate of retreatment for papillary thyroid carcinoma[J]. *World J Surg*, 2013, 37(8):1951-1958.
- [46] Lang BH, Ng SH, Lau LL, et al. A systematic review and meta-analysis of prophylactic central neck dissection on short-term locoregional recurrence in papillary thyroid carcinoma after total thyroidectomy[J]. *Thyroid*, 2013, 23(9):1087-1098.
- [47] Pearce EN, Braverman LE. Papillary thyroid microcarcinoma outcomes and implications for treatment[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(8):3710-3712.
- [48] Bonnet S, Hartl D, Leboulleux S, et al. Prophylactic lymph node dissection for papillary thyroid cancer less than 2 cm: implications for radioiodine treatment[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(4):1162-1167.
- [49] Ducoudray R, Trésallet C, Godiris-Petit G, et al. Prophylactic lymph node dissection in papillary thyroid carcinoma: is there a place for lateral neck dissection[J]. *World J Surg*, 2013, 37(7):1584-1591.
- [50] 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.
- [51] Gagel RF, Goepfert H, Callender DL. Changing concepts in the pathogenesis and management of thyroid carcinoma[J]. *CA Cancer J Clin*, 1996, 46(5):261-283.
- [52] Onkendi EO, McKenzie TJ, Richards ML, et al. Reoperative experience with papillary thyroid cancer[J]. *World J Surg*, 2014, 38(3):645-652.
- [53] Sancho JJ, Lennard TW, Paunovic I, et al. Prophylactic central neck dissection in papillary thyroid cancer: a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES)[J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2014, 399(2):155-163.

(译者 李金茂, 审校 苏安平)

[该文原载于 AME 科研时间]

本文引用格式: Grant CS. Recurrence of papillary thyroid cancer after optimized surgery[J]. 中国普通外科杂志, 2016, 25(5):635-642. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.05.002

Cite this article as: Grant CS. Recurrence of papillary thyroid cancer after optimized surgery[J]. *Chin J Gen Surg*, 2016, 25(5):635-642. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.05.002