

分化型甲状腺癌外科切除联合碘-131及TSH抑制治疗后复发危险因素分析

叶挺¹ 赖盛伟² 曹宝林¹ 徐白莹¹ 王瑞民¹

[摘要] **目的:**探讨分化型甲状腺癌(differentiated thyroid cancer, DTC)外科切除联合碘-131(¹³¹I)及促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)抑制治疗后复发的危险因素。**方法:**回顾性分析2015年1月—2020年4月解放军总医院第一医学中心接受外科手术联合¹³¹I及TSH抑制治疗后,随访发生结构性复发和未复发患者的临床资料。分析比较两组患者的一般情况,符合正态分布的计量资料,组间比较采用 t 检验;非正态分布的计量资料,组间比较采用秩和检验;计数资料组间比较采用 χ^2 检验。采用单变量和多变量回归分析确定与复发相关的危险因素。**结果:**中位随访周期为43个月(18~81个月),955例患者中,复发100例(10.5%)。单因素分析显示,肿瘤大小、肿瘤多发、颈部中央区淋巴结转移数>5个、颈侧区淋巴结转移数>5个与治疗复发显著相关($P<0.001$, $P=0.018$, $P<0.001$, $P<0.001$)。多变量分析显示,肿瘤大小(调整后的比值比OR:1.496, 95%CI:1.226~1.826, $P<0.001$)、肿瘤多发(调整后的比值比OR:1.927, 95%CI:1.003~3.701, $P=0.049$)、颈部中央区淋巴结转移数>5个(调整后的比值比OR:2.630, 95%CI:1.509~4.584, $P=0.001$)、颈侧区淋巴结转移数>5个(调整后的比值比OR:3.074, 95%CI:1.649~5.730, $P<0.001$)与肿瘤复发相关。**结论:**肿瘤大小、肿瘤多发、颈部中央区淋巴结转移数>5个、颈侧区淋巴结转移数>5个是DTC外科切除联合¹³¹I及TSH抑制治疗后复发的独立危险因素。

[关键词] 甲状腺肿瘤; ¹³¹I治疗; 外科手术; 促甲状腺激素

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2023.05.010

[中图分类号] R736.1 **[文献标志码]** A

Analysis of risk factors for recurrence of differentiated thyroid carcinoma after surgical resection combined with iodine-131 and TSH suppression therapy

YE Ting¹ LAI Shengwei² CAO Baolin¹ XU Baixuan¹ WANG Ruimin¹

(¹Department of Nuclear Medicine, First Medical Center, PLA General Hospital, Beijing, 100853, China; ²General Surgery, First Medical Center, PLA General Hospital)

Corresponding author: WANG Ruimin, E-mail: wrm@yeah.net

Abstract Objective: To investigate the risk factors of recurrence after surgical resection of differentiated thyroid carcinoma combined with iodine-131 and TSH (Thyroid stimulating hormone) inhibition therapy. **Methods:** From January 2015 to April 2020, the clinical data of patients with structural recurrence and without recurrence were retrospectively collected after surgical treatment combined with iodine-131 and TSH inhibition therapy in the First Medical Center of PLA General Hospital. The general conditions of the two groups of patients were analyzed and the measurement data in line with the normal distribution was used for comparison between groups. For measurement data with non-normal distribution, the rank sum test was used for inter-group comparison. The Chi-square test was used for comparison between the counting data groups. Univariate and multivariate regression analyses were used to determine the risk factors associated with relapse. **Results:** The median follow-up period was 43 months (range 18–81 months) and 100 patients (10.5%) relapsed among the 955 patients. Univariate analysis showed that tumor size, tumor multiple, the number of lymph node metastases >5 in the central region of the neck, and the number of lymph node metastases >5 in the lateral region were significantly correlated with post-treatment recurrence ($P<0.001$, $P=0.018$, $P<0.001$, $P<0.001$). Multivariate analysis showed that tumor size (adjusted odds ratio OR: 1.496, 95%CI: 1.226–1.826, $P<0.001$), tumor frequency (adjusted odds ratio OR: 1.927, 95%CI: 1.003–3.701, $P=0.049$), the number of lymph node metastases in the central neck region >5 (adjusted odds ratio OR: 2.630, 95%CI: 1.509–4.584, $P=0.001$) and the number of lymph node metastases in the lateral neck region >5 (adjusted odds ratio OR: 3.074, 95%CI: 1.649–5.730, $P=0.001$) was

¹解放军总医院第一医学中心核医学科(北京,100853)

²解放军总医院第一医学中心普通外科

通信作者:王瑞民, E-mail: wrm@yeah.net

associated with tumor recurrence. **Conclusion:** The study showed that tumor size, tumor multiple, the number of lymph node metastases in the central region of the neck >5 and the number of lymph node metastases in the side of the neck >5 are independent risk factors for recurrence of differentiated thyroid cancer after surgical resection combined with iodine-131 and TSH inhibition therapy.

Key words thyroid neoplasms; iodine-131 therapy; surgical operation; thyroid stimulating hormone

近年来,甲状腺癌呈逐年增高趋势,2018 年其发病率在全球范围内位于所有癌症第 9 位^[1]。而在我国甲状腺癌也呈现出相似的流行趋势^[2],根据国家癌症中心发布的我国最新癌症流行数据,甲状腺癌发病率在所有恶性肿瘤中排第 7 位,在女性恶性肿瘤中排第 3 位,仅次于乳腺癌和肺癌。甲状腺癌中分化型甲状腺癌(differentiated thyroid cancer, DTC)占绝大多数, DTC 虽然侵袭性低,但在我国其 5 年死亡率仍可达 10% 以上^[2]。尤其是治疗后出现结构性复发的患者,其死亡风险更高^[3]。故临床中如果能够提前甄别出这部分患者,并及时加以干预,有可能改善其预后情况。目前不论是国际抗癌联盟(Union for International Cancer Control, UICC)与美国癌症联合会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)联合制定的第 8 版 TNM 分期系统^[4],还是 2015 版 ATA(American Thyroid Association)指南的复发危险度分层^[5],都存在肿瘤分期或危险分层相同,但治疗后的反应差异较大的情况。因此,有必要对 DTC 外科切除联合¹³¹I 及促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)抑制治疗后的影响临床转归的相关因素进行研究。本研究通过分析接受外科联合¹³¹I 及 TSH 抑制治疗的 DTC 患者的临床特征及预后关系,找出影响其复发的危险因素,以便更好地指导临床治疗和随访。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本研究回顾性收集 2015 年 1 月—2020 年 4 月,在解放军总医院第一医学中心接受外科手术联合¹³¹I 及 TSH 抑制治疗后发生结构性复发的 DTC 患者的临床资料,并与同期收治的接受相同治疗方案且未复发的患者进行分析比较。所有患者治疗前均签署相关知情同意书。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:①接受甲状腺全切+中央区+侧颈区淋巴结清扫术;②经病理检查明确诊断为 DTC;③符合 2015 版 ATA 指南复发危险中、高组;④符合¹³¹I 治疗指征并愿意接受¹³¹I 治疗;⑤术后接受 TSH 抑制治疗,除围碘治疗期停药外,其他时间均能持续接受治疗者;⑥临床资料完整;⑦依从度高,可以配合完成复查和随访。排除标准:①妊娠期和哺乳期妇女;②计划 6 个月内妊娠者;③合并其他严重影响生存期的疾病(如恶性肿瘤);④临床资料

不全者;⑤随访期内失访者。研究符合《赫尔辛基宣言》的原则。本研究排除了 31 例资料不全患者和 17 例失访者,最终入组 955 例患者,其中结构性复发 100 例(复发组),未复发 855 例(未复发组)。由于剔除患者数量较少(5.0%),因此未对缺失数据进行敏感性分析。

1.3 治疗方法

所有患者均行甲状腺全切+中央区+侧颈区淋巴结清扫术,术后 1~6 个月接受放射性¹³¹I 治疗。碘治疗前低碘饮食($<50 \mu\text{g}/\text{d}$)2~4 周,避免应用含碘造影剂和药物。碘治疗前,停用优甲乐 2~4 周,使血清 TSH 升高至 $>30 \text{ mU}/\text{L}$ 。单次使用 5.55 MBq 固定剂量^[5-6]。同时,患者于术后即接受 TSH 抑制治疗(碘治疗前停药 2~4 周除外),抑制标准参照相关指南进行^[5,7]。患者于碘治疗后 3~6 个月进行第 1 次复查,之后每年在门诊进行常规检查。包括颈部 B 超、胸部 CT 平扫、血清游离甲状腺素和 TSH、甲状腺球蛋白(thyroglobulin, Tg)和抗 Tg 抗体浓度的测量。所有提示局部复发的病变均采用细针穿刺细胞学或影像学检查进行评估。上述血清学指标均采用化学发光免疫法测定。

1.4 随访和效果评价

临床随访资料均通过门诊复查、电话或信件随访获得。随访时间起点为患者术后接受¹³¹I 治疗,末次随访时间为 2021 年 12 月 31 日,随访 18~81 个月,中位随访 43 个月。随访资料由 2 名经验丰富的专科主治以上医师独立评价,如有意见分歧则协商后达成共识。复发组被定义为结构性复发,标准为无论血清 Tg 水平如何,都通过影像学检查或组织学来确定^[5,8]。除结构性复发患者外,其他定义为未复发组。

1.5 统计学方法

本研究所有统计学分析均使用易偏统计软件和 R 软件生成。比较复发组和未复发组的一般情况,采用单变量分析确定与复发相关的因素。然后选择单变量分析中 $P < 0.05$ 的变量用于多因素回归模型分析,计算估计危险比(OR)和 95%CI。对于近似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;非正态分布的计量资料采用 $\bar{X} \pm S$ 、中位数及(P_{25}, P_{75})值表示,组间比较采用非参数 U 检验。计数资料以例数(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验,双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较

两组患者一般情况见表 1。两组患者在年龄、性别、住院天数等方面差异无统计学意义；两组患者在肿瘤大小、病灶单/多发^[9]、颈部中央区 and 侧方区淋巴结阳性数目方面差异有统计学意义，其中复发组患者肿瘤平均大小为(1.86±1.14) cm，大于未复发组的(1.35±0.88) mm；在病灶单/多发方面，复发组(67.0%)明显高于未复发组(54.5%)；此外复发组在中央区 and 侧方区淋巴结阳性数目方面，其>5 个的比例分别为 31.00%、25.00%，明显高于未复发组的 9.24%和 5.85%。复发组的复发部位：颈部 91 例、肺部 7 例、骨骼系统 2 例。

2.2 单因素和多因素分析

经单因素分析显示肿瘤大小、肿瘤多发、颈部中央区淋巴结转移数>5 个、颈侧区淋巴结转移数>5 个与治疗复发显著相关($P < 0.001$ 、 $P = 0.018$ 、 $P < 0.001$ 、 $P < 0.001$)，见表 2。经多变量分析显示肿瘤大小(调整后的比值比 OR:1.496, 95%CI:1.226~1.826, $P < 0.001$)、肿瘤多发(调整后的比值比 OR:1.927, 95%CI:1.003~3.701, $P = 0.049$)、颈部中央区淋巴结转移数>5 个(调整后的比值比 OR:2.630, 95%CI:1.509~4.584, $P = 0.001$)、颈侧区淋巴结转移数>5 个(调整后的比值比 OR:3.074, 95%CI:1.649~5.730, $P < 0.001$)是任何部位复发的独立危险因素，见表 3。

表 1 一般资料比较

变量	复发组(n=100)	未复发组(n=855)	t/ χ^2 /Z	P	例(%)
年龄/岁	40.79±12.19	43.21±11.12	1.897	0.058	
性别					0.185
女	62(62.00)	586(68.54)	1.754		
男	38(38.00)	269(31.46)			
住院天数/d	8.94±3.30	8.39±3.45	-1.504	0.133	
治疗时间间隔/月	3.35±1.72	3.48±1.72	0.751	0.453	
肿瘤大小/cm	1.86(1.14)1.50(1.00~2.50)	1.35(0.88)1.10(0.80~1.60)	-4.356	<0.001	
单/多			5.670	0.017	
单发	33(33.00)	389(45.50)			
多发	67(67.00)	466(54.50)			
肿瘤位置			2.506	0.286	
峡部	0(0)	4(0.47)			
单叶	50(50.00)	489(57.19)			
双叶	50(50.00)	362(42.34)			
包膜侵犯情况			1.869	0.393	
侵透包膜	67(67.00)	599(70.06)			
侵犯未侵透	6(6.00)	71(8.30)			
未侵犯	27(27.00)	185(21.64)			
危险分层			0.584	0.445	
中风险	82(82.00)	673(78.71)			
高风险	18(18.00)	182(21.29)			
病理类型			3.550	0.470	
乳头状癌	87(87.00)	720(84.21)			
经典亚型	10(10.00)	74(8.65)			
滤泡亚型	1(1.00)	41(4.80)			
经典与滤泡	2(2.00)	17(1.99)			
滤泡状癌	0(0)	3(0.35)			
是否合并桥本			0.881	0.348	
否	81(81.00)	657(76.84)			
是	19(19.00)	198(23.16)			
颈部中央区淋巴结阳性数			41.596	<0.001	
≤5 个	69(69.00)	776(90.76)			
>5 个	31(31.00)	79(9.24)			
颈部侧方区淋巴结阳性数			45.379	<0.001	
≤5 个	75(75.00)	805(94.15)			
>5 个	25(25.00)	50(5.85)			

表2 单因素分析

暴露变量	OR(95%CI)	P
性别		
女	1.0	
男	1.335(0.870,2.050)	0.186
年龄	0.981(0.963,0.999)	0.042
住院天数	1.041(0.987,1.098)	0.135
治疗时间间隔	0.953(0.840,1.081)	0.452
原发灶大小	1.582(1.319,1.897)	<0.001
单/多		
单发	1.0	
多发	1.695(1.094,2.626)	0.018
肿瘤位置		
峡部	1.0	
单叶	588733.428(0,Inf)	0.985
双叶	795278.029(0,Inf)	0.985
包膜侵犯情况		
侵袭包膜	1.0	
侵犯未侵袭	0.756(0.316,1.805)	0.528
未侵犯	1.305(0.810,2.101)	0.274
病理类型		
乳头状癌	1.0	
经典亚型	1.118(0.557,2.245)	0.753
滤泡亚型	0.202(0.027,1.486)	0.116
经典与滤泡	0.974(0.221,4.286)	0.972
滤泡状癌	0(0,Inf)	0.981
危险分层		
中风险	1.0	
高风险	0.812(0.475,1.387)	0.445
颈部中央区淋巴结阳性数		
≤5个	1.0	
>5个	4.413(2.723,7.153)	<0.001
颈部侧方区淋巴结阳性数		
≤5个	1.0	
>5个	5.367(3.142,9.166)	<0.001
是否合并桥本		
否	1.0	
是	0.778(0.461,1.315)	0.349

表3 多因素回归模型分析

暴露变量	OR(95%CI)	P
原发灶大小	1.496(1.226,1.826)	<0.001
单/多		
单发	1.0	
多发	1.927(1.003,3.701)	0.049
颈部中央区淋巴结阳性数		
≤5个	1.0	
>5个	2.630(1.509,4.584)	0.001
颈部侧方区淋巴结阳性数		
≤5个	1.0	
>5个	3.074(1.649,5.730)	<0.001

3 讨论

3.1 研究发现

尽管随着国内外DTC相关指南^[5,7]的更新和临床推广,DTC的总体生存率逐渐提高,但局部复发在DTC中仍旧很常见。临床中时常会遇到同一危险度分层的DTC患者,经过手术及¹³¹I治疗后效果差异很大。然而,目前关于这方面的研究较少且多为国外报道^[10-12]。本研究通过回顾性分析955例接受甲状腺全切+中央区+侧颈区淋巴结清扫术联合¹³¹I及TSH抑制治疗的DTC患者的临床资料,在18~81个月(中位43个月)的随访期内观察患者发生结构性复发的情况,从而确定治疗后复发的危险因素。本研究中总的结构性复发率为10.5%,较以往报道的复发率稍低^[13-14],考虑与本研究随访期较短有关。本研究表明,肿瘤大小、多发病灶、颈部中央区淋巴结阳性数>5个和颈部侧方区淋巴结阳性数>5个是DTC外科切除联合¹³¹I及TSH抑制治疗后发生结构性复发的危险因素。

3.2 肿瘤大小与复发关系

肿瘤大小是DTC TNM分期^[6]的主要参考依据之一,通常用于预测死亡风险。ATA指南里的复发危险分层^[7]是目前常用的预测复发风险的评价系统,但其更多的是用来指导临床医师判断患者是否需要¹³¹I治疗,且其未涉及肿瘤大小与复发关系。既往文献报道,肿瘤最大径<1cm和>4cm的DTC是选择手术方式和判断预后复发的主要参考值^[15-17],而对于≥1且≤4cm的肿瘤与预后关系鲜有报道。本研究发现肿瘤大小是DTC接受外科切除联合¹³¹I及TSH治疗后复发的危险因素,其每增加1个单位(cm),复发风险增加49.6%。DTC多发病灶和单发病灶与治疗复发的关系,很少被各种分期或预后分层系统所提及。本研究中的DTC多发病灶的复发风险较单发病灶增加了92.7%。

3.3 颈部淋巴结状态与复发的关系

颈部淋巴结状态被公认为预测DTC患者复发和生存结果的一个重要因素^[5,7,18]。淋巴结转移的PTC治疗后复发率高达22%(10%~42%),病理转移>5个淋巴结的PTC治疗后复发率高达19%(7%~21%)。本研究结果表明,颈部中央区 and 侧方区淋巴结阳性数>5个也是治疗后复发的危险因素,相较于淋巴结阳性数≤5个组,其复发风险分别增加了2.63倍和3.07倍。既往研究表明区域淋巴结是否转移对DTC尤其是PTC的总生存(OS)影响较小,特别是在随访<10年的研究中。但也有研究显示颈部淋巴结是否转移及是否规范地进行区域淋巴结清扫均可导致局部复发风险^[19]。本研究在18~81个月(中位43个月)随访期内,发现颈部中央区 and 侧方区淋巴结阳性数>5

个是治疗后结构性复发的危险因素。因此,术中仔细彻底地清除淋巴结对于确定患者结构性复发风险至关重要。

3.4 局限性

①未纳入基因检测的数据,尤其是 BRAF 突变的情况^[20];②由于受样本量的限制,一些易复发病理亚型,如 PTC 的高细胞型、柱状细胞型、鞋钉亚型等未纳入研究;③统计学仅分析了病理结果,而对术后重要的肿瘤标志物 ps-Tg^[21]、术后颈部 B 超有无临床转移并未纳入分析。

3.5 结论

肿瘤大小、肿瘤多发、颈部中央区淋巴结转移数>5 个、颈侧区淋巴结转移数>5 个是 DTC 外科切除联合¹³¹I 及 TSH 抑制治疗后复发的独立危险因素。本研究探讨外科治疗联合¹³¹I 及 TSH 抑制治疗的 DTC 患者的临床特征及预后关系,有助于临床医生早期识别高危患者,从而通过改变治疗策略或强化治疗后的管理使其在临床中获益。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6):394-424.
- [2] Zheng RS, Zhang SW, Zeng HM, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016[J]. *JNCC*, 2022, 2(1):1-9.
- [3] Pitoia F, Jerkovich F. Dynamic risk assessment in patients with differentiated thyroid cancer[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2019, 26(10):R553-R566.
- [4] Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging [J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(2):93-99.
- [5] Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer; The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer[J]. *Thyroid*, 2016, 26(1):1-133.
- [6] Tuttle RM. Controversial Issues in Thyroid Cancer Management [J]. *J Nucl Med*, 2018, 59(8):1187-1194.
- [7] 中华医学会核医学分会. ¹³¹I 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):218-241.
- [8] Zhao M, Shi X, Zhang J, et al. Radioactive Iodine Ablation Can Reduce the Structural Recurrence Rate of Intermediate-Risk Papillary Thyroid Microcarcinoma: A Meta-Analysis [J]. *Comput Math Methods Med*, 2022, 2022:8028846.
- [9] 周倩,王瑞华,刘保平,等. 高危分化型甲状腺癌手术及¹³¹I 治疗后疗效分类及影响因素分析[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2021, 41(11):664-669.
- [10] Khan M, Syed AA, Khan AI, et al. Association of tumor size and focality with recurrence/persistence in papillary thyroid cancer patients treated with total thyroidectomy along with radioactive-iodine ablation and TSH suppression[J]. *Updates Surg*, 70(1):121-127.
- [11] Amin SN, Shinn JR, Naguib MM, et al. Risk Factors and Outcomes of Postoperative Recurrent Well-Differentiated Thyroid Cancer: A Single Institution's 15-Year Experience [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2020, 162(4):469-475.
- [12] Xu S, Huang H, Qian J, et al. Prevalence of Hashimoto Thyroiditis in Adults With Papillary Thyroid Cancer and Its Association With Cancer Recurrence and Outcomes [J]. *JAMA Netw Open*, 2021, 4(7):e2118526.
- [13] Schlumberger M, Leboulleux S. Current practice in patients with differentiated thyroid cancer [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2021, 17(3):176-188.
- [14] van Velsen E, Stegenga MT, van Kemenade FJ, et al. Evaluating the 2015 American Thyroid Association Risk Stratification System in High-Risk Papillary and Follicular Thyroid Cancer Patients [J]. *Thyroid*, 2019, 29(8):1073-1079.
- [15] Brito JP, Hay ID. Management of Papillary Thyroid Microcarcinoma [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2019, 48(1):199-213.
- [16] Patel KN, Yip L, Lubitz CC, et al. The American Association of Endocrine Surgeons guidelines for the definitive surgical management of thyroid disease in adults [J]. *Ann Surg*, 2020, 271(3):e21-e93.
- [17] Ji YB, Song CM, Kim D, et al. Efficacy of hemithyroidectomy in papillary thyroid carcinoma with minimal extrathyroidal extension. [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2019, 276(12):3435-3442.
- [18] 高捷, 辛运超, 杨立航, 等. 甲状腺乳头状癌跳跃性颈侧区淋巴结转移的危险因素分析 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2022, 36(7):528-532.
- [19] Choi JB, Lee SG, Kim MJ, et al. Oncologic outcomes in patients with 1-cm to 4-cm differentiated thyroid carcinoma according to extent of thyroidectomy [J]. *Head Neck*, 2019, 41(1):56-63.
- [20] 吕阳, 何秀丽, 杨芳, 等. 甲状腺乳头状癌常规超声特征及相关因素与 BRAFV600E 基因突变的相关性 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2021, 35(10):925-929.
- [21] 林岩松. 有关分化型甲状腺癌核医学相关诊治的指南更新 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2018, 38(3):172-177.

(收稿日期:2023-01-11)