

73例初治甲状腺髓样癌术式探讨

王军轶 张 彬 鄢丹桂 刘文胜 李正江 徐震纲

摘要 目的:探讨甲状腺髓样癌初治合理手术术式。方法:回顾性分析73例甲状腺髓样癌初治病例资料,研究颈淋巴结转移规律及术后复发情况。结果:多灶性甲状腺髓样癌占26.0%(19/73)。全组颈淋巴结转移率为58.9%(43/73),其中中央区淋巴结转移率52.1%(38/73),同侧颈淋巴结转移率53.4%(39/73),双侧颈淋巴结转移率11.0%(8/73),临床N0颈淋巴结隐匿性转移率为18.9%(7/37)。多因素Logistic回归分析显示,中央区淋巴结转移是该侧颈淋巴结转移的独立危险因素,原发灶T4是对侧颈淋巴结转移的独立危险因素。全组局部区域复发率28.8%(21/73)。全组5年累积生存率为86.4%。多因素分析表明远处转移、年龄 ≥ 45 岁和原发灶T4是影响预后的独立危险因素。结论:建议甲状腺髓样癌手术应常规行患侧中央区清扫,并包含上纵隔区域;术中证实有中央区淋巴结转移的病例,建议行该侧颈清扫术;T4病例建议行全甲状腺切除+中央区+双颈清扫术。

关键词 甲状腺肿瘤 髓样癌 淋巴转移 复发

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2012.07.013

Type of Surgery for Untreated Medullary Thyroid Carcinoma: A Report of 73 Cases

Junyi WANG, Bin ZHANG, Dangui YAN, Wensheng LIU, Zhengjiang LI, Zhen'gang XU

Correspondence to: Bin ZHANG, E-mail: docbinzhang@hotmail.com

Department of Head and Neck Surgery, Cancer Institute and Hospital, Peking Union medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100021, China

Abstract **Objective:** To study the optimum type of surgery for untreated medullary thyroid carcinoma. **Methods:** To retrospectively analyse the clinical data of 73 patients with untreated medullary thyroid carcinoma who received surgical treatment at our hospital. The patterns of neck metastases and the postoperative recurrence were investigated. **Results:** The rate of multifocal medullary thyroid carcinoma was 26.0 % (19 / 73). The overall cervical lymph node metastasis rate was 58.9 % (43 / 73). The central neck nodal metastasis rate was 52.1 % (38 / 73). Ipsilateral and bilateral nodal metastasis rate was 53.4 % (39 / 73) and 11.0 % (8 / 73), respectively. The cervical occult metastasis rate in cN₀ patients was 18.9 % (7 / 37). In multivariate analysis, central neck nodal metastasis remained an independent risk factor of ipsilateral nodal metastasis and primary T₄ was an independent risk factor of contralateral lateral nodal metastasis. The loco-regional recurrent rate was 28.8 % (21 / 73). The overall 5-year survival rates was 86.4 %. Multivariate analysis revealed that distant metastasis, age ≥ 45 years and primary T₄ were independent prognostic factors. **Conclusion:** A routine central compartmental neck dissection for medullary thyroid carcinoma is recommended, which includes removing the lymph nodes of superior mediastinum. Lateral neck compartmental dissection should be considered when lymph node metastasis is proved in ipsilateral central compartment intraoperatively. Total thyroidectomy, central and bilateral functional neck dissections should be considered in T₄ patients.

Keywords Thyroid neoplasm; Medullary carcinoma; Lymphatic metastasis; Recurrence

甲状腺髓样癌(medullary thyroid carcinoma, MTC)是一种分化较差的甲状腺恶性肿瘤,原发于甲状腺滤泡旁细胞,占甲状腺恶性肿瘤的4%~8%,分为散发性和遗传性两种。由于MTC具有分化差、转移早、不摄碘、放化疗不敏感的生物学特性,尽早手术彻底切除是目前唯一有可能治愈MTC的方法,因此MTC的初次手术治疗就显得尤为重要。本研究回顾性分析本院初治的73例MTC病例的淋巴结转移和术后复发情况,探讨MTC初治术式。

1 材料与方法

1.1 临床资料

1.1.1 病例纳入标准 自1997年1月至2008年12

月,来本院治疗、无远处转移、无第二原发肿瘤、术后病理证实为甲状腺髓样癌的患者共171例,选择其中初治患者38例,外院行活检手术后1个月内再来本院行手术治疗患者35例(颈淋巴结活检5例、肿瘤切除23例、腺叶切除未行颈清扫7例),共计73例患者为研究对象。

1.1.2 一般资料 73例患者中,男性35例,女性38例,男女比例1:1.1;年龄16~74岁,中位年龄45岁。除1例以体检发现血癌胚抗原升高就诊外,其余患者均以发现颈部肿块就诊,其中10例为体检超声发现甲状腺肿物。伴随症状有:腹泻5例、声音嘶哑3例。4例具有明确MTC家族史。

作者单位:北京协和医学院,中国医学科学院肿瘤医院,肿瘤医院头颈外科(北京市100021)

通信作者:张彬 docbinzhang@hotmail.com

1.2 方法

1.2.1 治疗方法

本院手术一般原则为该肿瘤限于一侧腺叶时行患侧腺叶+峡部切除,靠近峡部时行患侧腺叶+峡部+对侧部分腺叶切除术,对于多发病灶、双颈转移以及有MTC家族史者行全甲状腺切除术。所有病例常规清扫患侧中央区淋巴组织,术前检查可疑侧颈淋巴结转移者行颈清扫术(Ⅱ~Ⅴ区改良性颈清扫术,下同)。本组原发灶术式为:腺叶+峡部切除32例,腺叶+峡部+对侧部分切除17例,全甲状腺切除24例。颈清扫术式为:单纯中央区清扫22例,中央区+单侧颈清扫42例,中央区+双侧颈清扫9例。28例中央区清扫范围含上纵隔,其中4例为胸骨劈开入路,其余均为经颈入路。

1.2.2 随访

随访采用电话、信访和复诊的方式进行,随访截止日期为2011年10月31日。临床查体和(或)影像学检查发现原发灶肿物或颈部淋巴结肿大认定为局部区域复发。对于术后血清降钙素高于正常范围但查体及影像学检查均未发现肿瘤复发灶者不计为复发。多次复发只统计第一次复发情况。

1.2.3 统计方法

采用SPSS 13.0软件进行统计分析。两组率的比较及单因素分析采用卡方检验,多变量行多因素Logistic回归分析,生存率统计采用Kaplan-Meier法,采用Cox回归模型进行生存率的多因素分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 甲状腺原发灶及颈淋巴结转移情况

根据美国癌症联合委员会和国际抗癌联盟(AJCC/UICC)2010年第7版癌症分期标准,全组原发灶病理分级及淋巴结转移情况见表1。术后病理证实甲状腺多发癌灶15例,另有4例术后残叶复发,多灶性甲状腺髓样癌占26.0%(19/73)。37例cN0患者均行中央区清扫,其中16例行同侧颈清扫,术后病理证实7例转移(5例有侧颈转移),cN0颈淋巴结隐性转移率18.9%(7/37)。全组临床分期:I期12例

(16.5%),Ⅱ期17例(23.3%),Ⅲ期2例(2.7%),Ⅳ期42例(57.5%)。

2.2 侧颈淋巴结转移影响因素

分析年龄、性别、肿瘤原发灶、家族史、中央区转移等因素对同侧和对侧颈淋巴结转移的影响。单因素分析显示:性别、肿瘤原发灶T₄和中央区淋巴结转移与同侧颈淋巴结转移相关(表2)。多因素Logistic回归分析显示同侧中央区淋巴结转移($P<0.001$,OR值:51.000,95%可信区间12.533~207.531)是同侧侧颈淋巴结转移的独立危险因素。对于对侧颈淋巴结转移,单因素分析提示原发灶T₄、中央区转移和同侧侧颈转移均与之相关(表2)。多因素Logistic回归分析显示同侧中央区淋巴结转移是同侧侧颈淋巴结转移的独立危险因素($P<0.001$,OR值:51.000,95%CI:12.533~207.531)。对于对侧颈淋巴结转移,单因素分析提示原发灶T₄、中央区转移和同侧侧颈转移均与之相关(表2)。多因素Logistic回归分析显示影响对侧颈淋巴结转移的独立危险因素分别为对侧中央区转移($P=0.027$,OR值:14.383,95%CI:1.357~152.417)以及原发灶T₄($P=0.039$,OR值:12.130,95%CI:1.135~129.586)。

2.3 术后复发情况

全组病例随访期间出现局部区域复发21例,复发率28.8%。复发距手术中位间隔时间为14(3~64)个月。除4例T_{4b}病例行姑息手术切缘不净术后复发外,其余17例(22处)复发病例具体情况见表3。

虽然全甲状腺切除组术后无原发灶复发情况(0/24),但与甲状腺腺叶切除组(含腺叶+峡部切除及腺叶+峡部+对侧部分切除)复发率8.2%(4/49)比较差异并无统计学意义($P=0.195$)。

中央区复发灶均位于上纵隔,且均在前次手术野外,前次术后病理均证实中央区转移。同侧颈清扫术后复发4例,复发灶分别位于颌下(1例),咽旁(1例)及纤维脂肪组织中有癌浸润(2例)。对侧侧颈复发9例均位于初次手术野外。

表1 73例MTC患者肿瘤分级与颈淋巴结转移情况 例

Table 1 The situation of cervical lymph node metastases and corresponding T stage of 73 MTC

T分级	例数	中央区转移		侧颈转移		颈转移合计
		同侧	对侧	同侧	对侧	
T ₁	14	1(7.1)	0(0)	2(14.3)	0(0)	2(14.3)
T ₂	17	5(29.4)	0(0)	6(35.3)	0(0)	7(41.2)
T ₃	24	15(62.5)	6(25.0)	16(66.7)	1(4.2)	17(70.8)
T ₄	18*	17(94.4)	11(64.7)	15(83.3)	7(38.9)	17(94.4)
总计	73	38(52.1)	17(23.3)	39(53.4)	8(11.0)	43(58.9)

*:含T_{4b}5例;()内为%

表2 73例MTC患者侧颈淋巴结转移相关因素单因素分析

Table 2 Univariate analysis of factors associated with lateral cervical nodal metastasis of 73 MTC

因素	例数	同侧侧颈转移			对侧侧颈转移*	
		例数	χ^2	<i>P</i>	例数	<i>P</i>
性别						
男	35	25(71.4)	8.759	0.003	6(17.1)	0.106
女	38	14(36.8)			2(5.3)	
年龄/岁						
<45	36	19(52.8)	0.012	0.913	6(16.7)	0.122
≥45	37	20(54.1)			2(5.4)	
家族史						
有	4	1(25.0)	*	0.257	0(0)	0.622
无	69	38(55.1)			8(11.6)	
原发灶T4						
是	18	15(83.3)	8.589	0.003	7(38.9)	**
否	55	24(43.6)			1(1.8)	
同侧中央区转移						
是	38	34(89.5)	41.393	**	8(21.1)	0.004
否	35	5(14.3)			0(0)	
对侧中央区转移						
是	17	—	—	—	7(41.2)	**
否	56	—			1(1.8)	
同侧颈转移						
是	39	—	—	—	8(20.5)	0.005
否	34	—			0(0)	

*采用 Fisher 精确概率法计算; ***P*<0.001; () 内为 %

表4 MTC预后相关因素Cox多因素分析

Table 4 Cox multivariate analysis of variables for prognostic factors in patients with MTC

因素	回归系数	标准误	Wald	<i>P</i>	风险比	95%CI
远处转移	2.902	0.797	13.263	*	18.203	3.819 ~ 86.763
年龄≥45岁	3.148	0.937	11.284	0.001	23.283	3.710 ~ 146.111
原发灶T4	2.247	0.796	7.973	0.005	9.463	1.989 ~ 45.031

*, *P*<0.001

3 讨论

3.1 MTC的特点及治疗原则

MTC生长相对缓慢,但由于肿瘤呈浸润性生长,易侵犯周围组织,区域淋巴结转移早,肿瘤侵犯血管后较易发生远处转移,常最终致患者死亡。MTC的处理遵循早期诊断手术治疗为主的原则,常规放化疗疗效有限,仅在无有效控制手段下作为姑息治疗方法。另外由于滤泡旁细胞不具备摄碘能力,内放射¹³¹I治疗亦无效。MTC预后介于分化型甲状腺癌和未分化甲状腺癌之间。Roman等^[1]总结了1 252例MTC患者资料,早期病变局限在甲状腺内的MTC患者10年生存率为95.6%,区域淋巴结受累患者10年生存率为75.5%,而发生远处转移的患者10年生存率

2.4 预后分析

全组病例中位随访时间65(5~168)个月,失访7例,按截尾数据计算。随访期间14例发生远处转移。11例死亡,其中8例死于肿瘤远处转移,1例死于复发再次手术后胃溃疡大出血,2例死因不明。7例患者术后血清降钙素高于正常而临床和影像学检查未发现具体肿瘤复发及转移灶。Kaplan-Meier法全组5年累积生存率为86.4%。预后影响因素单因素分析结果表明性别、年龄、原发灶T4、术后复发、远处转移对预后均有影响。将上述因素导入Cox模型分析表明远处转移、年龄≥45岁和原发灶T4是影响预后的独立危险因素(表4)。

表3 17例MTC患者术后复发具体情况

Table 3 The situation of postoperative recurrence in 17 patients with MTC

术式	复发部位	例次
患侧腺叶+峡部切除	对侧腺体	3
患侧腺叶+对侧部分腺叶切除	对侧腺体	1
单/双侧中央区清扫	上纵隔	4
同侧颈清扫	同侧侧颈	4
	对侧侧颈	8
单纯中央区清扫	双侧颈	1

仅为40%。MTC总体5、10和15年生存率分别为88%、85%和77%^[2]。本组患者5年生存率为86.4%,与文献报道类似。国外多家文献报道^[1,3],年龄和肿瘤分期是影响MTC预后的重要因素,本研究多因素分析也显示年龄≥45岁、远处转移和原发灶T4是预后不良风险因素。

3.2 原发灶术式

由于存在腺内播散或多发病灶、中央区淋巴结转移率高、一旦复发再次手术并发症发生风险增大等原因,美国甲状腺协会(ATA)2009年甲状腺髓样癌临床指南^[4](简称ATA指南)以及近年的美国国立综合癌症网络(NCCN)甲状腺癌临床实践指南都建议行全甲状腺切除术。

国内对此尚不认同,一般认为只有在明确双侧甲状腺均存在病变或家族性MTC情况下才行全甲状腺切除术,而当病变仅局限于一侧腺叶时可按分化型甲状腺癌处理,行患侧腺叶+峡部切除术即可,因双侧MTC患者毕竟少数,而一律行全甲状腺切除,多数单侧发病患者将面临不必要的手术创伤和甲状腺旁腺功能低下等并发症风险。国内黄彩平等^[5]报道147例MTC患者原发灶术后复发情况,其中行全甲状腺切除或患侧腺叶+对侧大部切除41例中复发1例;行腺叶+峡部切除65例中复发6例。本组资料中,行甲状腺腺叶切除49例中残叶复发4例(8.2%),尽管与全甲状腺切除术后复发率差异无统计学意义,但不可否认MTC术后残叶复发仍是临床常会面临的问题。

近年随着对术中甲状腺旁腺保留意识和技术的提高,以及甲状腺精细化被膜解剖技术的开展,全甲状腺切除术后甲状旁腺功能低下发生率明显下降^[6],全甲状腺切除手术指征也逐渐放宽。本研究认为,对于多发病灶、双颈转移及遗传性MTC患者,均应行全甲状腺切除术。对于散发性MTC且单侧腺体单一病灶的患者可行患侧腺叶+峡部切除术,亦可根据患者意愿,在手术医生具有丰富经验的前提下选择行全甲状腺切除术。

3.3 颈淋巴结清扫术式

MTC具有较强的淋巴结转移倾向,尤其是中央区淋巴结转移率高达81%^[7],同时行全甲状腺切除+中央区淋巴结清扫术患者治愈率明显高于单纯行全甲状腺切除患者^[8]。因此ATA和NCCN指南均建议常规行中央区淋巴结清扫。对此国内学者意见也基本一致,即对于cN0患者也应至少行患侧中央区清扫,如病变位于两侧腺体,则需行双侧中央区清扫。另外,鉴于本组T4病例对侧中央区转移率高达64.7%,建议对T4病例行全甲状腺切除+双侧中央区清扫术。ATA专家组规范了中央区清扫范围,双侧中央区清扫包括喉前、气管前及双侧气管旁淋巴结;单侧中央区清扫包括喉前、气管前及一侧气管旁淋巴结。另外气管旁淋巴结清扫下界应到无名动脉水平以上,即包含上纵隔区域(Ⅶ区)^[9]。本组资料显示中央区淋巴结复发灶均位于上纵隔,可见对于中央区清扫应重视上纵隔区域。

MTC侧颈清扫指征是目前争论的焦点,文献报道^[7,10]同侧侧颈淋巴结转移率14%~80%,对侧侧颈淋巴结转移率19%~49%,差异也较大。与上述结果类似,本组病例中央区 and 侧颈淋巴结转移率分别为52.1%和53.4%,单纯中央区转移和单纯侧颈转移分别仅有4例(9.3%)和5例(11.6%),其他34例

(79.1%)均为同时有中央区和侧颈转移。多因素分析也证实了中央区淋巴结转移是该侧侧颈转移的独立危险因素。因此本研究建议对术中判断或冰冻证实中央区淋巴结转移者行同侧侧颈清扫术。另外本组5例未伴中央区转移的侧颈转移病例中4例术前超声检查可疑有侧颈转移。因此,侧颈清扫指征也应参考术前颈部超声检查。

目前只有少数学者^[7,10]建议对所有MTC患者均行双侧颈清术,还有一些学者认为同侧侧颈淋巴结广泛转移时可行对侧颈清扫,本组资料多因素分析显示对侧中央区转移以及原发灶T4是对侧侧颈淋巴结转移的独立危险因素,18例T4患者中13例(72.2%)出现对侧侧颈转移,且T4为预后不良风险因素。因此,本研究建议对于T4病例在全甲状腺切除中央区清扫的基础上行双侧颈清术。

参考文献

- 1 Roman S, Lin R, Sosa JA. Prognosis of medullary thyroid carcinoma: demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1252 cases[J]. *Cancer*, 2006, 107(9): 2134–2142.
- 2 Grozinsky-Glasberg S, Benbassat CA, Tsvetov G, et al. Medullary thyroid cancer: a retrospective analysis of a cohort treated at a single tertiary care center between 1970 and 2005[J]. *Thyroid*, 2007, 17(6): 549–556.
- 3 Pelizzo MR, Boschin IM, Bernante P, et al. Natural history, diagnosis, treatment and outcome of medullary thyroid cancer: 37 years experience on 157 patients[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2007, 33(4):493–497.
- 4 Kloos RT, Eng C, Evans DB, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association[J]. *Thyroid*, 2009,19(6): 565–612.
- 5 黄彩平,朱永学,田敖龙.147例甲状腺髓样癌临床分析[J].*中华肿瘤杂志*,2003,25(5):490–492.
- 6 李亦工,高明,郑向前,等.原位保留甲状腺血供及甲状腺自体移植术[J].*中华普通外科杂志*,2008,23(8):603–605.
- 7 Moley JF, DeBenedetti MK. Patterns of nodal metastases in palpable medullary thyroid carcinoma: recommendations for extent of node dissection[J]. *Ann Surg*, 1999, 229(6): 880–887.
- 8 Greenblatt DY, Elson D, Mack E, et al. Initial lymph node dissection increases cure rates in patients with medullary thyroid cancer[J]. *Asian J Surg*, 2007, 30(2): 108–112.
- 9 Carty SE, Cooper DS, Doherty GM, et al. Consensus statement on the terminology and classification of central neck dissection for thyroid cancer[J]. *Thyroid*, 2009, 19(11): 1153–1158.
- 10 Scollo C, Baudin E, Travagli JP, et al. Rationale for central and bilateral lymph node dissection in sporadic and hereditary medullary thyroid cancer[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(5): 2070–2075.

(2011-12-27收稿)

(2012-12-12修回)

(张倪校对)