

散发性甲状腺髓样癌规范手术与非规范手术的效果比较

陈阳静, 邵渊, 白艳霞, 赵谦, 赵瑞敏

西安交通大学第一附属医院耳鼻咽喉头颈外科, 陕西 西安 710061

摘要: **目的** 探究规范手术与非规范手术在散发性甲状腺髓样癌(MTC)治疗中的应用效果及预后。**方法** 选取2013年1月至2014年6月收治的散发性MTC患者87例为研究对象,根据手术方式分为对照组(42例)和观察组(45例),对照组采取非规范化手术治疗,观察组采取规范化手术治疗,比较两组术后临床效果及预后。**结果** 两组治疗后降钙素、癌胚抗原水平均较治疗前显著降低,且治疗后观察组显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。观察组和对照组术后并发症发生率比较差异无统计学意义(6.67% vs 7.14%, $\chi^2 = 0.113, P > 0.05$)。对照组术后5年生化治愈率显著低于观察组(69.05% vs 97.78%, $\chi^2 = 13.280, P < 0.01$),5年复发率显著高于观察组(30.95% vs 2.22%, $\chi^2 = 13.280, P < 0.01$)。**结论** 规范化手术治疗散发性MTC患者,可改善血清降钙素、癌胚抗原水平,提升5年生化治愈率,降低复发率,且不会导致术后并发症增加。

关键词: 甲状腺髓样癌, 散发性; 甲状腺切除术; 淋巴结清扫术; 规范手术; 降钙素; 癌胚抗原

中图分类号: R736.1 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2021)02-0193-03

Standard operation versus non-standard operation for sporadic medullary thyroid carcinoma

CHEN Yang-jing, SHAO Yuan, BAI Yan-xia, ZHAO Qian, ZHAO Rui-min

Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, the First Affiliated Hospital of Medical College of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi 710061, China

Abstract: Objective To compare the application effects and prognosis of standard operation (total thyroidectomy with central lymph node dissection) and non-standard operation in the patients with sporadic medullary thyroid carcinoma (MTC). **Methods** Eighty-seven patients with sporadic MTC admitted to hospital from January 2013 to June 2014 were selected as the research objects and divided into control group ($n = 42$) and observation group ($n = 45$) according to operation mode. Non-standardized surgery was performed in control group, and standardized surgery was conducted in observation group. The clinical effect and prognosis were compared after operation between two groups. **Results** After treatment, the levels of calcitonin and carcinoembryonic antigen (CEA) significantly decreased in two groups compared with those before surgery and were significantly lower in observation group than those in control group ($P < 0.01$). There was no significant difference in the incidence of postoperative complications between observation group and control group (6.67% vs 7.14%, $\chi^2 = 0.113, P > 0.05$). The 5-year biochemical cure rate in control group was significantly lower than that in observation group (69.05% vs 97.78%, $\chi^2 = 13.280, P < 0.01$), and the 5-year recurrence rate was significantly higher than that in observation group (30.95% vs 2.22%, $\chi^2 = 13.280, P < 0.01$). **Conclusion** For the patients with sporadic MTC, standardized surgical treatment can reduce the serum calcitonin and CEA levels and the recurrence rate, increase the 5-year biochemical cure rate without increasing postoperative complications.

Keywords: Medullary thyroid carcinoma, sporadic; Thyroidectomy; Lymph node dissection; Standard surgery; Calcitonin; Carcinoembryonic antigen

Fund program: Natural Science Basic Research Program of Shaanxi Province (2016JM8118)

甲状腺髓样癌 (medullary thyroid carcinoma, MTC) 的发生与 RET 原癌基因突变息息相关, MTC 患

者有单侧或双侧甲状腺肿块, 临床表现多为甲状腺肿大、吞咽困难、声嘶或颈部淋巴结肿大^[1]。MTC 主要

为散发性 MTC 和遗传性 MTC,散发性 MTC 的发病年龄较遗传性 MTC 晚 10~20 岁,男女发病率无明显差异^[2],散发性 MTC 多以甲状腺肿块就诊,常伴有颈淋巴结肿大淋巴结甚至远处转移病灶,发病年龄多见于 40 岁左右^[3],年龄更高者也可发病,肿块常累及甲状腺单侧叶,并多为单发肿瘤。手术不规范是造成疾病患者生化治愈率偏低的重要原因^[4]。本研究对规范手术与非规范手术治疗效果及预后进行分析,旨在证实规范手术对患者的生存质量和预后恢复的重要意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 从西安交通大学医学院第一附属医院 2013 年 1 月至 2014 年 6 月收治的散发性 MTC 患者中选取 87 例为研究对象。纳入标准:所有患者均经术前超声诊断和细针穿刺抽吸细胞学检查确诊,术后病理确诊为散发性 MTC^[5];患者及家属对研究知情,自愿参与。排除标准:伴有心脏、肝肾等脏器功能衰竭;伴有甲状腺手术史;随访期间失访者。本研究经医院医学伦理委员会批准通过。根据手术方式分为对照组(42 例)和观察组(45 例),两组一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较

组别	例数	男/女 (例)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	病程 (月, $\bar{x} \pm s$)	肿瘤直径 (mm, $\bar{x} \pm s$)
对照组	42	16/26	48.62 ± 6.37	11.58 ± 2.15	35.67 ± 13.26
观察组	45	15/30	48.57 ± 6.25	11.63 ± 2.24	35.59 ± 13.31
χ^2/t 值		0.215	0.037	0.106	0.028
P 值		0.643	0.971	0.916	0.978

1.2 方法 根据美国国立综合癌症网(NCCN)在 2010 年的甲状腺肿瘤治疗指南^[5]中推荐的规范化手术方式采取治疗,规范化手术方式:甲状腺全切除 + 双侧中央区清扫或甲状腺全切除 + 中央区、颈侧区淋巴结清扫,除此之外者均为非规范化手术方式。观察

组 45 例患者行规范化手术治疗,其中 19 例采取甲状腺全切除 + 双侧中央区淋巴结行预防性颈清扫术;26 例采取甲状腺全切除 + 中央区、颈侧区淋巴结行颈清扫术。对照组 42 例患者行非规范化手术,其中 7 例采取单侧甲状腺次全切除术;11 例采取单侧甲状腺腺叶切除术;9 例采取单侧甲状腺腺叶切除 + 对侧次全切除术;4 例采取单侧甲状腺腺叶切除术、对侧次全切除术及中央区淋巴结清扫术联合治疗;2 例行单侧甲状腺腺叶切除术结合中央区、颈侧区淋巴结清扫术;5 例采取单侧甲状腺腺叶切除术、对侧次全切除术结合中央区、颈侧区淋巴结清扫术;4 例采取甲状腺全切除术。

1.3 研究指标 指标包括术后血清降钙素、癌胚抗原水平。血清降钙素、癌胚抗原应用化学发光法检测;术后均随访 5 年(随访截止时间为 2019 年 8 月)观察两组术后并发症总发生率,术后 5 年生化治愈率、复发率情况。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 24.0 软件处理数据。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立样本 t 检验,计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后降钙素、癌胚抗原水平比较 两组治疗后降钙素、癌胚抗原水平均较治疗前降低,且治疗后观察组低于对照组($P < 0.01$)。见表 2。

2.2 两组术后并发症发生率比较 两组术后并发症总发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

2.3 两组术后 5 年生化治愈率、复发率比较 对照组术后 5 年生化治愈率低于观察组,5 年复发率高于观察组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表 4。

表 2 两组治疗前后降钙素、癌胚抗原水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	降钙素(pg/ml)		t 值	P 值	癌胚抗原(ng/ml)		t 值	P 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
对照组	42	120.35 ± 24.62	15.62 ± 3.21	27.337	<0.001	23.59 ± 4.25	11.06 ± 3.89	14.094	<0.001
观察组	45	120.41 ± 25.17	9.56 ± 2.39	29.411	<0.001	23.61 ± 4.28	6.07 ± 1.68	25.590	<0.001
t 值		0.011	10.032			0.022	7.858		
P 值		0.991	<0.001			0.983	<0.001		

表 3 两组术后并发症发生率比较 [例(%)]

组别	例数	甲状旁腺功能低下	喉返神经损伤	合计
对照组	42	2(4.76)	1(2.38)	3(7.14)
观察组	45	1(2.22)	2(4.44)	3(6.67)
χ^2 值				0.113
P 值				0.737

表 4 两组术后 5 年生化治愈率及复发率比较 [例(%)]

组别	例数	术后 5 年生化治愈率	术后 5 年复发率
对照组	42	29(69.05)	13(30.95)
观察组	45	44(97.78)	1(2.22)
χ^2 值		13.280	13.280
P 值		<0.001	<0.001

3 讨论

散发性 MTC 是 MTC 中的常见类型,首发症状为甲状腺结节或以颈部肿大淋巴结就诊^[6]。目前发现该疾病早期会侵犯区域淋巴结,且病程进行中会向其他器官转移,而因甲状腺滤泡旁细胞不表达促甲状腺激素受体且不摄碘,所以采用碘核素内照射治疗、促甲状腺素抑制治疗都无法取得较好的效果^[7]。手术是散发性 MTC 治疗的重要手段,给予恰当的手术治疗可改善预后,延长生存期,但对散发性 MTC 的切除范围及淋巴清扫术式选择还存在争议^[8]。

NCCN 在 2010 年的甲状腺肿瘤治疗指南中指出,如果散发性 MTC 肿瘤直径 >1 cm,或双侧存在病变,则需采取甲状腺全切除术结合双侧中央淋巴结清扫,若侧颈部存在转移淋巴结则需采用改良颈淋巴结清扫术治疗。若肿物较大,或转移淋巴结较多,则考虑行预防性颈部淋巴结清扫术治疗。如果肿瘤直径 <1 cm,单侧病变考虑采取甲状腺全切除结合中央区淋巴结清扫术^[9]。临床上将治疗指南中的方案当做规范术式,在散发性 MTC 治疗中推荐使用。规范手术有两大优势,其一,强调的甲状腺全切除,是因多数散发性 MTC 具有双侧或多灶性,约为 32% ~ 67%,只有采取全切除手术才能保证切除彻底,次全切等方式虽然也能起到治疗效果,但可能会导致出现微小残留病灶,影响预后效果。其二,强调侧颈部有转移淋巴结应同时行改良性颈清扫术,对于肿物较大或中央区转移淋巴结较多时可考虑行预防性颈清扫术。长期以来,关于 MTC 是否行淋巴清扫出现争议^[10],认为采用淋巴清扫会增加喉返神经损伤及甲状旁腺功能低下的风险,单纯性甲状腺切除术而不应进行颈淋巴清扫。但也有研究认为,对于一些多中心、多灶性的 MTC,在早期就有颈淋巴转移发生,如果不采取淋巴清扫,预后效果不甚理想^[8]。所以,指南推荐手术中往往结合淋巴清扫,针对散发性 MTC 早期颈淋巴转移多见的特点,从而实现预防性清扫,避免淋巴转移^[11]。在两种方案中搭配中央区淋巴结清扫术或中央区、颈侧区淋巴结清扫术治疗,有助于结合切除手术提升治愈效果,改善预后。

本研究发现规范手术组的术后并发症发生率并未明显增高,规范手术中全切会在一定程度上增加喉返神经损伤发生率,但总体上并发症发生率变化并不明显。且研究发现观察组 5 年生化治愈率高、复发率低,主要是与规范手术方案中全切病灶和注重淋巴清扫关系密切,通过行淋巴清扫手术,能够起到一定的

复发预防效果,降低转移及复发情况。散发性 MTC 细胞能够合成并分泌降钙素,因此散发性 MTC 患者降钙素水平高于正常人群,经手术治疗后散发性 MTC 细胞减少,降钙素分泌减少,甚至趋近正常^[12]。从两组手术前后降钙素水平变化可知,观察组手术效果更好。癌胚抗原属于与细胞黏着有关的糖蛋白,在散发性 MTC 患者血清中癌胚抗原水平比正常人群高^[13]。当散发性 MTC 经手术治疗后,癌胚抗原水平会明显下降,说明散发性 MTC 细胞明显减少。

综上所述,规范化手术治疗散发性 MTC 患者,能够改善术后降钙素和癌胚抗原水平,提高 5 年生化治愈率,降低术后 5 年复发率,且不会导致术后并发症增加。

参考文献

- [1] Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, et al. Revised American thyroid association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma [J]. *Thyroid*, 2015, 25(6): 567-610.
- [2] Traugott A, Moley JF. Medullary thyroid cancer: medical management and follow-up [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2005, 6(4): 339.
- [3] Abraham DT, Low TH, Messina M, et al. Medullary thyroid carcinoma: long-term outcomes of surgical treatment [J]. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18(1): 219-225.
- [4] 刘跃武, 王梦一. 甲状腺髓样癌诊治的若干问题 [J]. *临床外科杂志*, 2012, 20(7): 455-456.
- [5] 唐平章. 美国国立综合癌症网 (NCCN) 2010 年版甲状腺肿瘤治疗指南解读 [J]. *中国实用外科杂志*, 2010, 30(10): 856-858.
- [6] Abraham D, Raam M, Cherian A, et al. An update on medullary carcinoma thyroid [J]. *J Head Neck Physicians Surg*, 2019, 7(2): 45.
- [7] Pérez Reyes M, Jiménez Mazure C, Pulido Roa I, et al. Image-guided excision with I¹²⁵ seed in lymph node metastasis of medullary thyroid carcinoma [J]. *Cirugía Española Engl Ed*, 2020, 98(6): 357.
- [8] Fussey JM, Bradley PJ, Smith JA. Controversies in the surgical management of sporadic medullary thyroid carcinoma [J]. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 2020, 28(2): 68-73.
- [9] 鄢丹桂, 张彬, 李正江, 等. 甲状腺髓样癌颈部淋巴转移规律的临床研究 [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2015, 50(4): 290.
- [10] 张相民, 蓝小林, 李荣, 等. 甲状腺髓样癌 17 例临床分析 [J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2013, 27(10): 1032-1033.
- [11] Fan WN, Xiao C, Wu FS. Analysis of risk factors for cervical lymph node metastases in patients with sporadic medullary thyroid carcinoma [J]. *J Int Med Res*, 2018, 46(5): 1982-1989.
- [12] Torresan F, Mian C, Cavedon E, et al. Cure and survival of sporadic medullary thyroid carcinoma following systematic preoperative calcitonin screening [J]. *Langenbeck's Arch Surg*, 2019, 404(4): 411.
- [13] Turkdogan S, Forest VI, Hier MP, et al. Carcinoembryonic antigen levels correlated with advanced disease in medullary thyroid cancer [J]. *J Otolaryngol-Head Neck Surg*, 2018, 47(1): 55.