持续/复发性分化型甲状腺癌综合治疗相关预后因素分析

王健行,姚瑶,钱亦淳,姚卫萍,程帅,袁欣越,张园

南京医科大学附属肿瘤医院 江苏省肿瘤医院 江苏省肿瘤防治研究所头颈外科,江苏
南京 210009

[摘要] 目的:分析持续/复发性分化型甲状腺癌(DTC)尤其是外侵型持续/复发性DTC患者综合治疗后的相关预后因素。方法:回顾性分析2011年8月至2021年6月于江苏省肿瘤医院头颈外科进行再次手术的525例DTC患者的临床资料,分析影响持续/复发性DTC尤其是外侵型持续/复发性DTC综合治疗后总生存时间和无复发生存时间的相关预后因素。结果:525例患者中,行甲状腺区手术318例,行颈部中央淋巴结清扫359例,行颈外侧淋巴结清扫409例。493例随访患者的5年总存活率和无复发存活率分别为95.10%和89.60%,8年总存活率和无复发存活率分别为91.80%和81.30%。回归分析结果显示,复发后再次手术时55岁及以上、男性和远处转移是影响持续/复发性DTC患者综合治疗后总生存时间的独立危险因素(均 $P<0.05$),甲状腺和淋巴结同时外侵、多器官外侵和既往手术次数2次及以上是影响持续/复发性DTC患者综合治疗后无复发生存时间的独立危险因素(均 $P<0.05$);复发后再次手术时55岁及以上和男性是影响外侵型持续/复发性DTC患者总生存时间的独立危险因素(均 $P<0.05$),多器官外侵和既往手术次数2次及以上是影响外侵型持续/复发性DTC患者无复发生存时间的独立危险因素(均 $P<0.05$)。结论:复发后再次手术时55岁及以上、男性和远处转移的持续/复发性DTC患者死亡风险较高,甲状腺和淋巴结同时外侵、多器官外侵以及既往手术次数2次及以上的患者更易复发。复发后再次手术时55岁及以上和男性外侵型持续/复发性DTC患者死亡风险较高,多器官外侵和既往手术次数2次及以上的外侵型持续/复发性DTC患者更易复发。

[关键词] 分化型甲状腺癌;持续/复发;局部晚期;多学科综合治疗;预后;回顾性研究

[中图分类号] R736.1 **[文献标志码]** A

Prognostic factors in patients with persistent/recurrent

收稿日期:2021-08-06 接受日期:2021-11-16

基金项目:江苏省社会发展重点研发计划(BE2016796)

第一作者:王健行,硕士研究生,主要从事头颈肿瘤临床和基础研究;E-mail:417476332@qq.com;https://orcid.org/0000-0001-9726-5897

通信作者:张园,主任医师,主要从事头颈肿瘤临床和基础研究;E-mail:yzhang1963@163.com;https://orcid.org/0000-0002-5776-6205

differentiated thyroid carcinoma after comprehensive treatment

WANG Jianxing, YAO Yao, QIAN Yichun, YAO Weiping, CHENG Shuai, YUAN Xinyue, ZHANG Yuan (*Department of Head and Neck Surgery, the Affiliated Cancer Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu Cancer Hospital, Jiangsu Institute of Cancer Research, Nanjing 210009, China*)

Corresponding author: ZHANG Yuan, E-mail: yzhang1963@163.com, <https://orcid.org/0000-0002-5776-6205>

[**Abstract**] **Objective:** To investigate the prognostic factors of patients with persistent/recurrent differentiated thyroid carcinoma (DTC) especially with external invasive persistent recurrent DTC after comprehensive treatment. **Methods:** The clinical data of 525 patients with persistent/recurrent DTC who underwent surgical treatment from August 2011 to June 2021 in the Department of Head and Neck Surgery of Jiangsu Cancer Hospital were retrospectively analyzed. The prognostic factors affecting overall survival (OS) and relapse-free survival (RFS) of persistent/recurrent DTC, especially external invasive persistent/recurrent DTC were analyzed. **Results:** Among 525 patients, 318 patients underwent thyroidectomy, 359 patients underwent central lymph node dissection, and 409 patients underwent lateral cervical lymph node dissection. Among 493 followed-up patients, 5-year OS and RFS were 95.10% and 89.60%, 8-year OS and RFS were 91.80% and 81.30%. Cox regression analysis showed that in patients with persistent/recurrent DTC after comprehensive treatment, age ≥ 55 years at reoperation after recurrence, male gender and distant metastasis were independent risk factors of OS (all $P < 0.05$); while the simultaneous invasion of thyroid and lymph nodes, multiple organ invasion and the number of previous operations ≥ 2 were independent risk factors of RFS (all $P < 0.05$). In patients with external invasive persistent/recurrent DTC after comprehensive treatment, age ≥ 55 years at reoperation after recurrence and male gender were independent risk factors of OS (both $P < 0.05$); while multiple organ invasion and the number of previous operations ≥ 2 were independent risk factors of RFS (both $P < 0.05$). **Conclusions:** Male patients aged 55 years old and above, with distant metastasis have a higher risk of poorer prognosis in persistent/recurrent DTC; while patients with simultaneous external invasion of thyroid and lymph nodes, multiple organ invasion and the number of previous operations ≥ 2 are more likely to relapse. For external invasive persistent/recurrent DTC, male patients aged 55 years old and above have a higher risk of poorer prognosis; while patients with multiple organ invasion and the number of previous operations ≥ 2 are more likely to have recurrence.

[**Key words**] Differentiated thyroid carcinoma; Persistent/recurrent; Locally advanced; Multidisciplinary comprehensive treatment; Prognosis; Retrospective studies

[**缩略语**] 分化型甲状腺癌(differentiated thyroid carcinoma, DTC);促甲状腺素(thyroid stimulating hormone, TSH);美国癌症联合委员会(American Joint Committee on

Cancer, AJCC); 风险比(hazard ratio, HR); 置信区间(confidence interval, CI)

甲状腺癌是头颈部最常见的内分泌恶性肿瘤,2020年全球新发甲状腺癌约58万例^[1],最常见的病理类型为DTC,占有甲状腺癌患者的95%左右^[2]。尽管DTC预后较好,但初次治疗后复发率达20%^[3]。DTC患者复发时通常伴有颈部淋巴结转移,有的甚至出现复发灶的外侵或远处转移,进而影响患者的生活质量甚至生命,仅采取单一的手段治疗这类患者往往不能得到较好的预后^[4]。因此,对于持续/复发性DTC患者的多学科治疗以及如何避免此类患者再次复发是临床研究的重点。本文回顾性分析2011年8月至2021年6月再次手术的DTC复发患者预后相关因素,以供临床参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

收集2011年8月至2021年6月南京医科大学附属肿瘤医院头颈外科收治的持续/复发性DTC患者的临床资料。参照中国临床肿瘤学会甲状腺癌专家委员会关于复发转移性DTC的诊治共识,持续/复发性DTC定义为患者经手术切除、甲状腺清除和(或)TSH抑制等治疗后,在随诊过程中发现新病灶或肿瘤残留^[5]。纳入标准:同时符合①有甲状腺肿瘤治疗史者;②经术前超声、颈部CT薄层扫描和增强扫描证实甲状腺区、颈部淋巴结和(或)肺、肝、骨、脑等部位有病灶者;③术后病理学检查证实病灶为DTC者。排除标准:①于外院治疗时的手术方式和(或)术后病理学资料不详者;②术后病理学检查为其他类型的甲状腺癌或DTC合并其他类型的甲状腺癌者。

本研究共纳入525例患者的资料,其中493例患者获得随访,32例失访,失访患者未纳入预后相关分析。525例患者中,男性177例,女性348例;年龄为8~78岁,平均年龄为(46±14)岁,其中小于55岁372例;329例(62.67%)患者在初次甲状腺手术时未行至少一侧腺叶连同峡部切除和同侧颈部中央淋巴结(简称中央淋巴结)清扫^[6],其中227例(43.24%)行甲状腺区次全切除和部分/单侧腺叶切除,275例(52.38%)未行中央淋巴结清扫。甲状腺区持续/复发208例(39.62%),中央淋巴结持续/复发228例(43.43%),颈外侧淋巴结持续/复

发360例(68.57%)。复发灶外侵共292例,其中仅甲状腺外侵134例,仅淋巴结外侵148例,甲状腺和淋巴结同时外侵10例;单器官外侵179例,多器官外侵(复发灶外侵器官2个及以上)113例。存在远处转移71例(13.52%),在本中心手术治疗前手术次数不少于2次72例(13.71%)。根据AJCC指南第8版对持续/复发性DTC进行分期^[7]。本研究通过南京医科大学附属肿瘤医院伦理委员会审批(2020032)。

1.2 治疗方法

所有患者入院后均行超声和颈部CT薄层扫描和增强扫描检查,根据影像学检查结果行以下治疗:①甲状腺区处理:对于非外侵型持续/复发性DTC患者行残留甲状腺/复发灶切除术;对于外侵型持续/复发性DTC患者根据外侵的不同部位同时行相应的扩大手术。②中央淋巴结处理:对于中央淋巴结从未处理的患者行中央淋巴结清扫术;对于中央淋巴结已经处理的患者,根据影像学检查评估,未发现异常则不处理,若发现或怀疑有持续/复发淋巴结则行中央淋巴结清扫术。③颈外侧淋巴结处理:对于超声、穿刺洗脱液或CT显示存在手术指征的患者行治疗性颈外侧淋巴结清扫术(Ⅱ~Ⅴ区);对于仅超声或CT显示怀疑有持续/复发转移性淋巴结的患者,术中行颈外侧淋巴结探查术,根据快速病理学检查结果决定是否行治疗性颈外侧淋巴结清扫术(Ⅱ~Ⅴ区)。④术后综合治疗:所有患者常规行TSH抑制治疗。转移性淋巴结数至少5个和(或)复发灶外侵、远处转移、术后非刺激性甲状腺球蛋白水平超过10 ng/mL而影像学检查未发现转移性病灶的患者术后行碘-131治疗,碘-131治疗后若出现复发或进展后无法手术者,或出现远处转移者行靶向治疗。对于外侵型持续/复发性DTC患者,行功能性保存手术后,为防止切缘复发,术后予局部预防性小野放疗。治疗流程见图1。

1.3 随访方法

患者术后1~2个月进行第一次门诊随访,根据复查的甲状腺功能指标结果调整左甲状腺素剂量并评估是否需要碘治疗,此后每3~6个月复查一次,包括甲状腺功能和(或)颈部超声检查;有肺结节者每1~2年行胸部CT薄层扫描,观察是否

图1 持续/复发性分化型甲状腺癌(DTC)患者的治疗流程

Figure 1 Treatment procedures for patients with persistent/recurrent differentiated thyroid carcinoma (DTC)

为远处转移灶。

1.4 统计学方法

采用SPSS 23.0软件进行统计分析。单因素、多因素分析采用Cox回归模型,将单因素分析中具有统计学差异的因素纳入多因素分析。采用Kaplan-Meier生存曲线描述相关预后因素对总存活率和无复发存活率的影响, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗及随访结果

525例患者中,318例行甲状腺区手术,其中行残留甲状腺/复发灶切除184例,行外侵型残留甲状腺/复发灶扩大切除134例,气管保存率为85.19%(46/54),喉功能保存率为92.06%(58/63);359例行中央淋巴结清扫,其中因中央淋巴结处理后持续/复发而进行手术155例,因中央淋巴结从未处理而进行手术204例;409例行颈外侧淋巴结清扫。525例患者术后均行TSH抑制治疗,119例(22.67%)行术后碘-131治疗,8例(1.52%)行术后靶向治疗,48例(9.14%)rT4期患者行术后小野放疗。

493例随访患者中位随访时间为57个月

(2~115个月),随访过程中死亡19例(3.85%),复发44例(8.92%)。患者5年总存活率为95.10%,5年无复发存活率为89.60%;8年总存活率为91.80%,8年无复发存活率为81.30%。

2.2 持续/复发性DTC患者总生存时间和无复发生存时间的影响因素分析结果

对493例随访患者的资料进行单因素和多因素分析结果显示,复发后再次手术时55岁及以上、男性和远处转移是持续/复发性DTC患者综合治疗后总生存时间的独立危险因素(均 $P<0.05$),见表1和图2。甲状腺和淋巴结同时外侵、多器官外侵和既往手术次数2次及以上是影响持续/复发性DTC患者综合治疗后无复发生存时间的独立危险因素(均 $P<0.05$),见表2和图2。

2.3 外侵型持续/复发性DTC患者总生存时间和无复发生存时间的影响因素分析结果

对292例外侵型持续/复发性DTC患者的资料进行单因素和多因素分析结果显示,复发后再次手术时55岁及以上和男性是影响外侵型持续/复发性DTC患者总生存时间的独立危险因素(均 $P<0.05$),见表3和图3。多器官外侵和既往手术次数2次及以上是影响外侵型持续/复发性DTC患者无复发生存时间的独立危险因素(均 $P<0.05$),

表 1 持续/复发性分化型甲状腺癌患者综合治疗后总生存时间影响因素的回归分析结果
Table 1 Results of regression analysis of overall survival in patients with persistent/recurrent differentiated thyroid carcinoma after comprehensive treatment

临床特征	单因素分析			多因素分析		
	HR	95%CI	P值	HR	95%CI	P值
复发后再次手术时55岁及以上	14.152	4.120~48.612	<0.01	13.595	3.816~48.432	<0.01
男性	5.687	2.047~15.798	<0.01	4.187	1.423~12.322	<0.01
不同组织外侵	无	1.000	—	—	—	—
	甲状腺外侵	1.931	0.581~6.419	>0.05	—	—
	淋巴结外侵	1.417	0.414~4.848	>0.05	—	—
	同时外侵	—	>0.05	—	—	—
器官外侵程度	无	1.000	—	—	—	—
	单器官外侵	2.024	0.643~6.368	>0.05	—	—
	多器官外侵	1.007	0.252~4.032	>0.05	—	—
	远处转移	6.154	2.500~15.151	<0.01	3.526	1.265~9.833
再次术后碘治疗		2.765	1.123~6.810	<0.05	—	—
既往手术次数2次及以上		0.330	0.044~2.473	>0.05	—	—

“—”：无相关数据。

图 2 持续/复发性分化型甲状腺癌患者综合治疗后的生存曲线
Figure 2 Survival curves of patients with persistent/recurrent differentiated thyroid carcinoma after comprehensive treatment

见表4和图3。

3 讨论

尽管DTC患者的10年存活率在90%以上,但复发率较高,且患者复发后通常需要再次手术治

疗,造成再次手术创伤和并发症的风险^[8-9]。若再次治疗的措施不当,后续治疗将更加困难。研究显示,DTC患者发生外侵是预后不良的独立危险因素^[10],DTC在持续/复发过程中发生甲状腺或淋巴结外侵时治疗也会变得更加困难,且预后更

表 2 持续/复发性分化型甲状腺癌患者综合治疗后无复发生存时间影响因素的回归分析结果**Table 2** Univariate and multivariate analysis of relapse-free survival in patients with persistent/recurrent differentiated thyroid carcinoma after comprehensive treatment

临床特征	单因素分析			多因素分析		
	HR	95%CI	P值	HR	95%CI	P值
复发后再次手术时55岁及以上	1.004	0.516~1.951	>0.05	—	—	—
男性	1.431	0.784~2.610	>0.05	—	—	—
不同组织外侵 无	1.000	—	—	1.000	—	—
甲状腺外侵	1.755	0.767~4.012	>0.05	3.288	1.424~7.588	>0.05
淋巴结外侵	1.459	0.638~3.336	>0.05	3.350	1.397~8.037	>0.05
同时外侵	13.638	5.056~36.784	<0.01	12.270	4.406~34.174	<0.01
器官外侵程度 无	1.000	—	—	1.000	—	—
单器官外侵	0.340	0.105~1.103	>0.05	1.304	0.301~5.646	>0.05
多器官外侵	4.346	2.079~9.089	<0.01	11.924	4.285~33.185	<0.01
远处转移	2.783	1.432~5.411	<0.01	1.039	0.431~2.504	>0.05
再次术后碘治疗	1.661	0.890~3.101	>0.05	—	—	—
既往手术次数2次及以上	13.853	7.401~25.927	<0.01	11.716	6.012~22.830	<0.01

“—”:无相关数据.

表 3 外侵型持续/复发性分化型甲状腺癌患者综合治疗后总生存时间影响因素的回归分析结果**Table 3** Univariate and multivariate analysis of overall survival in patients with external invasive persistent/recurrent differentiated thyroid carcinoma after comprehensive treatment

临床特征	单因素分析			多因素分析		
	HR	95%CI	P值	HR	95%CI	P值
复发后再次手术时55岁及以上	36.209	4.761~275.402	<0.01	31.288	4.029~242.990	<0.01
男性	6.754	1.906~23.935	<0.01	4.592	1.239~17.021	<0.05
不同组织外侵 甲状腺外侵	1.000	—	—	—	—	—
淋巴结外侵	0.733	0.266~2.023	>0.05	—	—	—
同时外侵	—	—	>0.05	—	—	—
器官外侵程度 单器官外侵	1.000	—	—	—	—	—
多器官外侵	0.571	0.165~1.624	>0.05	—	—	—
远处转移	6.377	2.312~17.587	<0.01	2.946	0.934~9.287	>0.05
再次术后碘治疗	3.045	1.104~8.397	<0.05	1.655	0.549~4.988	>0.05
既往手术次数2次及以上	0.387	0.051~2.946	>0.05	—	—	—

“—”:无相关数据.

图 3 外侵型持续/复发性分化型甲状腺癌患者综合治疗后的生存曲线**Figure 3** Survival curves of patients with external invasive persistent/recurrent differentiated thyroid carcinoma after comprehensive treatment

表 4 外侵型持续/复发性分化型甲状腺癌患者综合治疗后无复发生存时间的回归分析结果

Table 4 Univariate and multivariate analysis of relapse-free survival in patients with external invasive persistent/recurrent differentiated thyroid carcinoma after comprehensive treatment

临床特征	单因素分析			多因素分析		
	HR	95%CI	P值	HR	95%CI	P值
复发后再次手术时55岁及以上	1.076	0.515~2.244	>0.05	—	—	—
男性	1.290	0.660~2.519	>0.05	—	—	—
不同组织外侵	甲状腺外侵	1.000	—	1.000	—	—
	淋巴结外侵	0.822	0.402~1.682	0.966	0.456~2.047	>0.05
	同时外侵	7.844	3.186~19.315	2.458	0.830~7.277	>0.05
器官外侵程度	单器官外侵	1.000	—	1.000	—	—
	多器官外侵	12.031	4.246~34.088	8.934	3.072~26.865	<0.01
	远处转移	2.981	1.456~6.103	1.161	0.435~3.096	>0.05
再次术后碘治疗	1.737	0.874~3.454	>0.05	—	—	—
既往手术次数2次及以上	17.982	8.588~37.652	<0.01	16.156	7.035~37.107	<0.01

“—”：无相关数据。

差。本研究分析了持续/复发性DTC尤其是外侵型患者综合治疗后预后的相关危险因素。

本文资料显示,493例持续/复发性DTC随访患者5年总存活率为95.10%,5年无复发存活率为89.60%,44例(8.92%)患者再次发生肿瘤复发,与国外报道的结果接近^[11]。回归分析结果显示,复发后再次手术时55岁及以上、男性和远处转移是持续/复发性DTC患者综合治疗后总生存时间的独立危险因素,与AJCC第8版指南中55岁及以上和远处转移是患者10年疾病特异性生存期的预后指标基本一致^[12]。但在外侵型持续/复发性DTC患者中,并未发现远处转移是影响患者总生存期的危险因素。Nixon等^[13]认为,DTC发生外侵时,常侵犯喉、气管和喉返神经等部位造成患者窒息死亡。因此,外侵型持续/复发性DTC患者死亡的主要原因可能是肿瘤侵犯而非远处转移。对于性别因素,AJCC指南并未将其列为DTC预后的预测因子^[7]。Ding等^[14]认为对于中国甲状腺乳头状癌患者,男性是复发和侵袭的高危因素,男性患者的预后较女性患者差;Zahedi等^[15]的分析结果也显示,男性DTC患者的T分期通常比女性患者晚,且更容易发生远处转移,从而导致男性患者的总生存时间短于女性患者。

本文资料显示,甲状腺和淋巴结同时外侵、多器官外侵以及既往手术次数2次及以上是影响无复发生存时间的独立危险因素。Wang等^[16]回顾性分析了150例DTC患者的临床资料,认为甲状腺

外侵是DTC复发的相关因素,本研究结果与其相似。肿瘤发生外侵时,侵犯的部位和范围是预后的评估指标^[17]。本研究采用不同组织外侵和器官外侵程度这两个指标来描述肿瘤侵犯的程度。甲状腺和淋巴结同时外侵、多器官外侵时,DTC的侵袭范围广泛、侵袭性强、生物学行为较差,容易发生再次复发。而既往手术次数多,疤痕粘连引起解剖结构的改变会使肿瘤的根治性切除变得更加困难。本文资料并未提示性别是影响无复发生存时间的不良因素,与Ding等^[14]的研究结果不一致。Park等^[18]分析了5566例DTC患者的临床资料,经过10年的随访也未发现性别与无复发生存时间相关。因此,性别因素是否与DTC患者无复发生存时间相关需要更多研究去验证。对于外侵型持续/复发性DTC患者,甲状腺和淋巴结同时外侵和单独甲状腺外侵对无复发生存时间的影响差异并无统计学意义,可能是因为相比甲状腺外侵,淋巴结外侵对DTC患者复发的影响较小。2015年美国甲状腺协会出版的《成人甲状腺结节与分化型甲状腺癌指南》也指出甲状腺外侵与复发有关,但并未提及淋巴结外侵与复发相关^[19]。因此,对于外侵型持续/复发性DTC患者,不同组织外侵对于患者无复发生存期的影响还须进一步研究。

此外,较高的存活率和无复发存活率与规范的手术和综合治疗相关。国内《甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南》建议在保证喉返神经和

甲状旁腺功能的前提下,至少行一侧腺叶连同峡部切除和同侧中央淋巴结清扫^[6]。本研究中62.67%的持续/复发性DTC患者初次手术时未采取该手术方式,可能导致了肿瘤持续/复发。当肿瘤外侵时,除了考虑完整切除外,还要具备一定的修复手段保存器官功能。本文资料显示,行外侵型残甲/复发灶扩大切除的134例患者中气管保存率为85.19%,喉功能保存率为92.06%。Tiwari等^[20]发现DTC外侵气管时,患者经历根治性切除肿瘤后仍预后良好。受侵犯相对局限的气管切除后可通过拉拢缝合或肌骨膜瓣转移的方式以保证气管功能。肿瘤外侵喉外肌或甲状软骨、环状软骨时,可将受累区域连同部分肌肉或软骨一并削除;当喉体严重受侵致梗阻或气管受侵过长等情况下可施行全喉和颈段气管切除以提供较好的局部控制。因此,持续/复发性DTC外侵严重且广泛时,建议经验丰富的外科医师团队进行手术,以最大限度地保存器官功能。

持续/复发性DTC患者术后仍须通过辅助治疗控制疾病进展^[5]。TSH能加快DTC细胞的生长,抑制其作用可改善DTC患者的预后,因此本研究中的所有患者术后均行TSH抑制治疗^[21]。碘治疗对于远处转移的DTC具有较好的疗效,但对于局部控制的有效性仍有争议^[22]。本文资料中,109例(20.76%)患者初次术后碘治疗后出现颈部淋巴结持续/复发,44例再次复发的患者中15例也做了再次术后的碘治疗,碘治疗不能延长患者无复发生存时间。对于无远处转移的外侵型DTC患者,术后碘治疗并不能改善局部控制,这可能是由于复发患者尤其是肿瘤外侵时的摄碘功能下降所致^[23]。这提示外科医生对于DTC的局部控制不能依赖术后碘治疗,而应争取手术根治性切除或仅镜下可见癌细胞的切除、充分评估淋巴结和清扫范围以减少复发。持续/复发性DTC外侵严重时,术后辅以放疗可提高局部控制率,本研究中48例(9.14%)rT4期患者术后接受小野放疗,甲状腺区均无复发。Samhoury等^[24]在长期随访中发现,放疗在甲状腺癌的治疗中是有效和安全的,有利于延长患者无复发生存期和总生存期。另外,本中心采用的是预防性小野放疗,可在提高疗效的同时减少不良反应。因此持续/复发性尤其是外侵型的DTC治疗应采用根治性外科手术为主的综合治疗以提高被侵犯器官的功能保存率、延长

患者无复发生存时间。

综上所述,复发后再次手术时55岁及以上、男性和远处转移是影响持续/复发DTC患者总生存时间的独立危险因素,甲状腺和淋巴结同时外侵、既往手术次数2次及以上且外侵范围广泛的持续/复发性DTC更有可能发生再次复发。在外侵型持续/复发DTC中,复发后再次手术时55岁及以上和男性是影响总生存时间的独立危险因素,多器官侵犯和既往手术次数2次及以上的患者更有可能再次复发。对于此类患者在治疗时应充分评估病灶,采取多学科的综合治疗方式以延长患者的生存时间,降低复发率。但由于本研究为回顾性分析,患者大多在外院行初次手术,无法分析初始的AJCC分期对总生存时间和无复发生存时间的影响,且由于缺乏基因检测相关数据,未将*BRAF*、*TERT*等基因^[25]纳入预后分析。因此,持续/复发性DTC患者预后相关因素还有待进一步研究和完善。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] TRIMBOLI P, CASTELLANA M, PICCARDO A, et al. The ultrasound risk stratification systems for thyroid nodule have been evaluated against papillary carcinoma. A meta-analysis[J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2021, 22(2): 453-460.
- [3] RUIZ E M L, NIU T, ZERFAOUI M, et al. A novel gene panel for prediction of lymph-node metastasis and recurrence in patients with thyroid cancer[J]. *Surgery*, 2020, 167(1): 73-79.
- [4] 张丽林, 赵留芳, 李晓江. 复发转移性分化型甲状腺癌诊疗进展[J]. *国际耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2018, 42(3): 149-153.
ZHANG Lilin, ZHAO Liufang, LI Xiaojang. Progress in diagnosis and treatment of recurrent or metastatic differentiated thyroid cancer[J]. *International Journal of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 2018, 42(3): 149-153. (in Chinese)
- [5] 林岩松, 张彬, 梁智勇, 等. 复发转移性分化型甲状腺癌诊治共识[J]. *中国癌症杂志*, 2015, 25(7): 481-496.
LIN Yansong, ZHANG Bin, LIANG Zhiyong, et al. Consensus on diagnosis and treatment of recurrent metastatic differentiated thyroid carcinoma[J]. *China*

- Oncology**, 2015, 25(7): 481-496. (in Chinese)
- [6] 中华医学会内分泌学分会, 中华医学会外科学分会内分泌学组, 中国抗癌协会头颈肿瘤专业委员会, 等. 甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南[J]. **中华核医学与分子影像杂志**, 2013, 33(2): 96-115.
- Chinese Society of Endocrinology, Chinese Society of Surgery of Chinese Medical Association Endocrinology Group, Chinese Association of Head and Neck Oncology, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of thyroid nodules and differentiated thyroid carcinoma[J]. **Chinese Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, 2013, 33(2): 96-115. (in Chinese)
- [7] AMIN M B, GREENE F L, EDGE S B, 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.
- [8] CARLING T, UDELSMAN R. Thyroid cancer[J]. **Annu Rev Med**, 2014, 65(1): 125-137.
- [9] 邹华伟, 项 承. 异嗜性和多变性逆转录病毒受体1在乳头状甲状腺癌患者中表达的意义[J]. **浙江大学学报(医学版)**, 2021, 50(1): 90-96.
- ZOU Huawei, XIANG Cheng. Clinical implication of xenotropic and polytropic retrovirus receptor 1 in papillary thyroid carcinoma[J]. **Journal of Zhejiang University (Medical Sciences)**, 2021, 50(1): 90-96. (in Chinese)
- [10] LANG B H H, LO C Y, CHAN W F, et al. Prognostic factors in papillary and follicular thyroid carcinoma: their implications for cancer staging[J]. **Ann Surg Oncol**, 2007, 14(2): 730-738.
- [11] SHOKOOHI A, BERTHELET E, GILL S, et al. Treatment for recurrent differentiated thyroid cancer: a canadian population based experience[JOL]. **Cureus**, 2020, 12(2): e7122.
- [12] TAM S, BOONSRIPIITAYANON M, AMIT M, et al. Survival in differentiated thyroid cancer: comparing the AJCC cancer staging seventh and eighth editions[J]. **Thyroid**, 2018, 28(10): 1301-1310.
- [13] NIXON I J, SIMO R, NEWBOLD K, et al. Management of invasive differentiated thyroid cancer[J]. **Thyroid**, 2016, 26(9): 1156-1166.
- [14] DING J, WU W, FANG J, et al. Male sex is associated with aggressive behaviour and poor prognosis in Chinese papillary thyroid carcinoma[J]. **Sci Rep**, 2020, 10(1): 4141.
- [15] ZAHEDI A, BONDAZ L, RAJARAMAN M, et al. Risk for thyroid cancer recurrence is higher in men than in women independent of disease stage at presentation[J]. **Thyroid**, 2020, 30(6): 871-877.
- [16] WANG X, WANG X L. Prognostic analysis of recurrence in children and adolescents with differentiated thyroid cancer[J]. **Chin Med J**, 2020, 133(19): 2281-2286.
- [17] 黄 璐, 李 超, 王 薇, 等. 甲状腺癌腺外侵犯的意义及最新研究进展[J]. **中华耳鼻咽喉头颈外科杂志**, 2019, 54(9): 717-720.
- HUANG Lu, LI Chao, WANG Wei, et al. The significance and latest progress of extrathyroidal extension of thyroid cancer[J]. **Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery**, 2019, 54(9): 717-720. (in Chinese)
- [18] PARK J, KIM K, LIM D J, et al. Male sex is not an independent risk factor for recurrence of differentiated thyroid cancer: a propensity score-matching study[J]. **Sci Rep**, 2021, 11(1): 14908.
- [19] HAUGEN B R, ALEXANDER E K, BIBLE K C, 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.
- [20] TIWARI Y, KRISHNAMURTHY A. Long-term outcomes of differentiated thyroid cancers with tracheal invasion: a 15-year experience[J]. **Indian J Cancer**, 2020, 57(4): 398-404.
- [21] GRANI G, RAMUNDO V, VERRIENTI A, et al. Thyroid hormone therapy in differentiated thyroid cancer[J]. **Endocrine**, 2019, 66(1): 43-50.
- [22] TUTTLE R M, AHUJA S, AVRAM A M, et al. Controversies, consensus, and collaboration in the use of ¹³¹I therapy in differentiated thyroid cancer: a joint statement from the American Thyroid Association, the European Association of Nuclear Medicine, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the European Thyroid Association[J]. **Thyroid**, 2019, 29(4): 461-470.
- [23] YAO Y, CHENG S, XU X, et al. Prognostic factors and the effect of radioiodine on patients with locally advanced differentiated thyroid cancer[J]. **Ann Transl Med**, 2020, 8(15): 928.
- [24] SAMHOURI L, KRIZ J, ELSAYAD K, et al. The role of radiotherapy for patients with thyroid cancer in the modern era[J]. **Anticancer Res**, 2020, 40(6): 3379-3386.
- [25] LUZÓN-TORO B, FERNÁNDEZ R M, VILLALBA-BENITO L, et al. Influencers on thyroid cancer onset: molecular genetic basis[J]. **Genes**, 2019, 10(11): 913.
- [本文编辑 余 方 刘丽娜]