

# 分化型甲状腺癌全切术后复发的研究进展

万钊宇, 苏新良\*

重庆医科大学附属第一医院乳腺甲状腺外科, 重庆

收稿日期: 2026年3月23日; 录用日期: 2026年4月18日; 发布日期: 2026年4月27日

## 摘要

分化型甲状腺癌(Differentiated Thyroid Carcinoma, DTC)总体预后良好, 但全切术后仍有部分患者面临局部复发或远处转移的风险。复发性DTC的治疗策略目前正经历从单一手术向多学科综合管理(MDT)模式的转变。再次手术仍是治疗结构性复发的首选方案, 但在手术时机及手术方式的选择、并发症控制及替代疗法(如微波消融)的应用上仍存在探讨空间。此外, 目前关于再次手术后是否需要再行放射性碘(RAI)治疗争议较大, 循证医学证据趋向于更审慎的态度。对于复发难治性病例, TSH抑制治疗及主动监测提供了新的选择。本文就DTC全切术后复发的风险预测、手术治疗进展及综合管理策略综述如下。

## 关键词

分化型甲状腺癌, 复发, 再次手术, 甲状腺球蛋白, 放射性碘治疗

# Advances in Postoperative Recurrence of Differentiated Thyroid Cancer Following Total Thyroidectomy

Zhaoyu Wan, Xinliang Su\*

Department of Breast and Thyroid Surgery, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: March 23, 2026; accepted: April 18, 2026; published: April 27, 2026

## Abstract

Although differentiated thyroid carcinoma (DTC) generally has an excellent overall prognosis, a subset of patients still faces the risk of locoregional recurrence or distant metastasis following total thyroidectomy. The treatment paradigm for recurrent DTC is currently transitioning from surgery

\*通讯作者。

alone to a multidisciplinary team (MDT) management approach. While reoperation remains the primary treatment of choice for structural recurrence, the optimal surgical timing and approach, the management of complications, and the application of alternative therapies (e.g., microwave ablation) remain subjects of ongoing debate. Furthermore, the necessity of adjuvant radioactive iodine (RAI) therapy following reoperation is highly controversial, with recent evidence-based medicine favoring a more prudent approach. For recurrent and refractory cases, thyroid-stimulating hormone (TSH) suppression therapy and active surveillance offer novel management options. This article reviews the recent progress in risk prediction, surgical interventions, and comprehensive management strategies for DTC recurrence following total thyroidectomy.

## Keywords

Differentiated Thyroid Carcinoma, Recurrence, Reoperation, Thyroglobulin, Radioactive Iodine Therapy

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

分化型甲状腺癌(DTC)是最常见的内分泌恶性肿瘤,全球发病率呈上升趋势[1]。尽管经甲状腺全部切除术(Total Thyroidectomy, TT)及放射性碘(RAI)清灶治疗后,绝大多数患者预后良好,但仍有约20%~30%的患者会出现颈部淋巴结复发或远处转移,显著影响患者生存质量[2][3]。而当前复发管理面临三重困境:一是目前的风险评估体系难以精准预测个体化动态复发风险;二是术后解剖结构改变导致复发灶早期识别困难,“生化复发”与结构复发的鉴别缺乏金标准;三是再次手术并发症风险高,且对于持续残留病灶的治疗时机与策略选择存在争议。不过随着分子标志物检测、高分辨率影像技术和微创治疗手段的发展,DTC复发管理正进入精准医学时代。基于基因突变的预后模型、主动监测策略以及靶向治疗等新进展,为优化复发风险分层和个体化治疗提供了新思路。本文系统综述DTC全切术后复发的危险因素、监测策略及治疗进展,重点探讨精准医学背景下的复发风险评估与临床决策优化,以期规范术后管理和改善患者预后提供参考。

## 2. 复发的危险因素与预测模型

### 2.1. 临床与病理特征

研究发现,初次手术时的年龄、性别及肿瘤分期是复发的重要影响因素。男性、年龄 $\geq 55$ 岁、初次手术时T3~4期以及多次手术史会显著增加远处转移和肿瘤去分化的风险[4][5]。此外,肿瘤在甲状腺内的位置也与复发息息相关,位于甲状腺上部和背侧的肿瘤复发风险更高[6]。而在病理学方面,淋巴结转移的数量( $\geq 8$ 个)、转移比例( $\geq 25\%$ )以及是否存在包膜外侵犯(ENE)是预测复发和持续性病理状态的独立危险因素[5][7]-[9]。

### 2.2. 生物标志物与分子亚型

血清甲状腺球蛋白(Tg)水平是监测复发的核心指标。初次治疗后Tg或TgAb水平的持续升高提示存在结构性复发的可能[10]。在机器学习模型显示中,非刺激性Tg、淋巴结转移率以及N分期在预测结构

性复发中具有较高的效能[3]。在分子水平上, BRAF 基因突变(63.7%)、RET 融合(19.6%)和 TERT 启动子突变(8.8%)在再手术患者中较为常见, 其中 BRAF 基因合并 TERT 启动子突变或单一 RET 融合常提示患者存在多次复发的可能[11]。

### 2.3. 人工智能预测模型

随着大数据的应用, 基于机器学习(Machine Learning, ML)的预测模型展现出优于传统 TNM 分期和 ATA 风险分层的性能。一项纳入 2244 例患者的研究显示, 随机森林(Random Forest)等算法结合 Tg、淋巴结转移比率等变量, 能更准确地预测 DTC 的结构性复发风险(AUC 0.738~0.767) [3]。

## 3. 再次手术的治疗效果与技术挑战

### 3.1. 再次手术的临床获益

对于明确的局部区域复发/持续性病灶, 再次手术仍是首选方案。多项研究表明, 再次手术能有效降低肿瘤负荷, 可显著降低血清 Tg 水平, 中位降低幅度可达 98% [12][13]。约 35%至 51%的患者在首次再手术后可达到生化学完全缓解(刺激性 Tg < 1 ng/mL) [14][15]。然而, 再次手术并不能保证所有患者治愈, 特别是对于术前 sTg 水平极高(>10.1 ng/mL)或存在 ENE 的患者, 术后生化不完全缓解(BIR)的比例较高 [7]。

### 3.2. 手术难点与并发症防控

与初次手术相比, 再次手术由于局部组织解剖结构改变和瘢痕形成, 难度及风险明显增加[16]。常见的并发症包括永久性甲状旁腺功能减退(5.3%)和喉返神经损伤[15]。术中合理地使用喉返神经监测技术有助于辨认喉返神经, 而术前超声引导下纳米炭注射等定位技术能提高手术精准度[16]。多个研究强调, 由经验丰富的专科医生进行操作并加强甲状旁腺保护, 可将并发症率控制在较低水平[5][9][16]。同时, 在再次手术的患者中, 存在一部分患者复发灶侵犯气管、食管等复杂情况, 需由经验丰富的专科医生采取多学科会诊(MDT)模式, 联合制定个体化手术方式, 尽可能达到 R0 切除与修复[16]。

### 3.3. 替代治疗策略

对于部分经过挑选的病例, 消融被证明是治疗颈部转移淋巴结的安全有效手段。与再次手术相比, 消融具有住院时间短、成本低、并发症少的优点, 且两者的复发率无显著差异[17], 但同时消融的技术使用在甲状腺癌治疗仍存在无法获取病理、可能消融不彻底等局限的争议, 需严格把握适应症。

同时对于碘难治性复发病灶或远处转移, 酪氨酸激酶抑制剂(TKI)如仑伐替尼、索拉非尼、安罗替尼等通过抑制肿瘤血管生成和增殖信号通路, 可显著延长无进展生存期。对于进展迅速的病灶, 靶向治疗可作为桥接治疗缩小肿瘤负荷, 为后续局部手术治疗创造机会。此外, 对于 RET 融合或 NTRK 融合的晚期患者, 靶向药物显示出更高的缓解率。靶向药物在甲状腺未分化癌中已显示疗效, 在分化型癌中的应用正在探索中, 是急需攻关的难关。

## 4. 术后辅助治疗的争议

### 4.1. 放射性碘(RAI)治疗的效果

对于再手术后是否需追加放射性碘(RAI)治疗仍存在争议。理论上, 再次手术能清除宏观可见的病灶, 而 RAI 能够靶向清除残余的甲状腺微观病灶及摄碘性转移灶, 两者联合理论上可以实现更彻底的疾病控制。也有部分研究支持, 再手术后联合 RAI 可进一步改善生化学指标[13]。然而, 现在多项前瞻性观察

和回顾性研究显示,对于再手术后 Tg 仍升高的患者,追加辅助性 RAI 治疗并未显著降低再次复发风险,也未能改善无进展生存期(PFS)或总生存期(OS) [18]-[20]。RAI 前驱治疗的剂量和频次亦不影响再手术后的长期预后[7]。这一疗效缺失可能与复发灶的生物学行为改变相关。经历过手术和首次 RAI 的病灶常出现病灶去分化倾向,摄碘能力显著减弱;同时,术后再手术区域纤维化及残余甲状腺组织减少,改变了 I131 的生物学分布,使其更多沉积于唾液腺、骨髓等非靶器官,增加了治疗毒性而疗效未增。此外,复发患者若伴有的 RET 融合、TERT 启动子等高危突变也与碘抵抗密切相关。基于现有证据,目前来看,多项研究不支持再次手术后常规行 RAI 治疗。仅对于摄碘良好的高负荷残留病灶或伴有远处转移的高危患者,可考虑个体化实施[2]。而对于再次术后达到生化完全缓解(刺激性 Tg < 1 ng/mL)的患者,密切监测可能比常规 RAI 更合理。

## 4.2. 预后评估指标

刺激性 Tg (sTg)是评价再手术疗效和预测二次复发的有用指标。再手术后 sTg > 5 ng/mL 或非刺激性 Tg > 10.1 ng/mL 的患者,未来发生二次结构性复发的可能性更高[7] [14]。若再手术后 Tg 降幅超过 50%,则预示复发风险较低[19],可考虑进入常规随访监测流程。

值得注意的是,甲状腺球蛋白抗体(TgAb)的干扰不可忽视。约 15%~25%的 DTC 患者血清中存在 TgAb,可能导致 Tg 检测值假性降低或无法检出。因此,在解读 sTg 时需同步监测 TgAb 滴度,若 TgAb 持续阳性或呈上升趋势,即使 Tg 处于“不可测”水平,也应警惕隐匿性病灶残留或复发的可能。

影像学评估是血清学指标的重要补充。颈部超声是监测颈部淋巴结复发的首选工具,再手术后超声发现可疑淋巴结伴穿刺证实的结构性病变,往往预示着较高的再次复发风险。对于远处转移患者,术后放射性碘全身显像阴性但 PET-CT 阳性,提示病灶去分化可能,这类患者预后相对较差。此外,术后颈部 CT 或 MRI 有助于评估手术区域解剖结构改变及深部病灶残留情况。

同时分子病理特征也为预后评估提供重要信息。再次手术标本中若检测到 BRAF V600E 突变合并 TERT 启动子突变,或 TP53 突变等高风险分子特征,提示肿瘤侵袭性强,即使术后 Tg 水平理想,仍存在较高的远期复发风险,需考虑更积极的辅助治疗策略。

综合而言,再手术后的预后评估应建立“血清学-影像学-病理学”三维监测体系。动态观察 sTg/TgAb 变化趋势,结合定期影像学检查及分子风险分层,才能更精准地识别高危患者,及时调整随访强度和治理策略,实现个体化的复发风险管理。

## 4.3. 主动监测

对于再次手术后达到生化缓解但影像学残留微小病灶(<8~10 mm)或单纯生化复发的低危患者,主动监测(Active Surveillance, AS)是重要的替代策略。该策略通过“血清学-影像学-病理学”三维监测体系:每 3~6 个月动态监测 Tg 及 TgAb 水平(重点关注倍增趋势而非单次值),并行颈部高分辨率超声评估再手术区域及侧颈区淋巴结,必要时联合超声造影或碘 131 全身显像排除远处转移。当监测发现目标病灶最大径增长  $\geq 3$  mm、Tg 水平持续上升、出现新的可疑淋巴结或病灶侵犯周围结构时,应及时转为手术或热消融等干预。现有证据表明,对于严格筛选的患者,具有良好的长期肿瘤学安全性,短期观察不会错失治疗窗口,尤其适用于高龄或合并严重基础疾病者;但需警惕依从性不足导致病灶进展风险,且长期带瘤状态可能引发心理负担,故实施前需充分评估患者心理状态及分子风险特征(如 TERT 启动子突变者应缩短监测间隔),确保在避免过度治疗与保障生存质量间实现个体化平衡。

## 5. 结论与展望

再次手术是处理分化型甲状腺癌全切术后局部复发的首选手段,能有效降低肿瘤负荷并改善生化指

标。高龄、初次手术淋巴结转移较多及特定的分子突变是复发的高危因素。临床上应结合 Tg 动态变化、分子亚型及机器学习模型进行个体化风险分层[3][11]。而辅助性 RAI 在再手术后的常规应用缺乏强有力的证据支持, 应根据患者的具体风险进行选择。未来的研究面临诸多挑战比如: 复发灶早期诊断的敏感性有待提高; 再次手术与消融、靶向治疗等不同手段的最佳序贯组合缺乏高级别循证依据; 碘难治性复发的系统治疗虽取得进展, 但耐药机制和长期生存获益仍需验证。

展望未来, 研究方向应聚焦于: 探索主动监测策略在特定复发人群中的安全性与成本效益; 开发针对罕见基因突变(如 RET 融合、TERT 启动子突变)的靶向药物; 利用人工智能辅助制定个体化随访间隔和治疗决策; 着力构建整合影像学特征(超声描述、淋巴结形态)、基因组学标志(ctDNA 动态监测)及临床时序数据(Tg 倍增曲线、手术史)的多模态 AI 预测模型。同时, 应更加关注复发患者的生存质量, 在肿瘤控制与治疗相关并发症之间寻求最佳平衡, 真正实现“以患者为中心”的精准化、全程化管理。

## 参考文献

- [1] Xu, L., Cao, Z.X., Weng, X. and Wang, C.F. (2023) Global Thyroid Cancer Incidence Trend and Age-Period-Cohort Model Analysis Based on Global Burden of Disease Study from 1990 to 2019. *Frontiers in Endocrinology*, **14**, Article ID: 1133098. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1133098>
- [2] Hung, M.L., Wu, J.X., Li, N., Livhits, M.J. and Yeh, M.W. (2018) Association of Radioactive Iodine Administration after Reoperation with Outcomes among Patients with Recurrent or Persistent Papillary Thyroid Cancer. *JAMA Surgery*, **153**, 1098-1104. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2018.2659>
- [3] Wang, H., Zhang, C., Li, Q., Tian, T., Huang, R., Qiu, J., et al. (2024) Development and Validation of Prediction Models for Papillary Thyroid Cancer Structural Recurrence Using Machine Learning Approaches. *BMC Cancer*, **24**, Article No. 427. <https://doi.org/10.1186/s12885-024-12146-4>
- [4] Kim, M., Kang, Y.J., Ahn, S., Cho, S., Park, Y., Kim, S., et al. (2025) Clinical Risk Factor for Detected Distant Metastasis and Anaplastic Transformation after Reoperation in Recurrent/Persistent Differentiated Thyroid Cancer: A Retrospective Cohort Study. *Laryngoscope Investigative Otolaryngology*, **10**, e70230. <https://doi.org/10.1002/lio2.70230>
- [5] 邓畅. 甲状腺乳头状癌复发/持续状态再次手术临床分析[D]: [硕士学位论文]. 重庆: 重庆医科大学, 2021.
- [6] Qi, P., Wang, Z., Hao, X., Ou, X., Zhang, B., Shi, Q., et al. (2025) A Retrospective Study of 17,995 Patients Investigating the Location and Recurrence of Papillary Thyroid Cancer. *Scientific Reports*, **15**, Article No. 10634. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-95708-1>
- [7] Sun, W., Di, L., Chen, L., Li, D., Wu, Y., Xiang, J., et al. (2022) The Outcomes and Prognostic Factors of Patients Who Underwent Reoperation for Persistent/Recurrent Papillary Thyroid Carcinoma. *BMC Surgery*, **22**, Article No. 374. <https://doi.org/10.1186/s12893-022-01819-1>
- [8] Xing, Z., Qiu, Y., Li, Z., Zhang, L., Fei, Y., Zhu, J., et al. (2021) Predictors of Thyroglobulin in the Lymph Nodes Recurrence of Papillary Thyroid Carcinoma Undergoing Total Thyroidectomy. *BMC Surgery*, **21**, Article No. 53. <https://doi.org/10.1186/s12893-021-01063-z>
- [9] Xu, N., Cai, Y.C., Sun, R.H., Hu, B.T., Liu, L., Xiang, Y.Q., Li, C., et al. (2022) Clinical Features and Prognoses of Reoperated Patients for Persistent/Recurrent Papillary Thyroid Carcinoma. *Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, **57**, 1052-1058. (In Chinese)
- [10] Ahn, J., Song, E., Kim, W.G., Kim, T.Y., Kim, W.B., Shong, Y.K., et al. (2019) Long-Term Clinical Outcomes of Papillary Thyroid Carcinoma Patients with Biochemical Incomplete Response. *Endocrine*, **67**, 623-629. <https://doi.org/10.1007/s12020-019-02142-1>
- [11] Hu, A., Wang, Z.Y., Li, Y., Tian, J.H., Guo, Z.M. and Li, Q.L. (2025) Molecular Subtyping and Clinical Characteristics of Patients with Reoperated Papillary Thyroid Carcinoma. *Chinese Journal of Surgery*, **63**, 605-610. (In Chinese)
- [12] Hughes, D.T., Laird, A.M., Miller, B.S., Gauger, P.G. and Doherty, G.M. (2012) Reoperative Lymph Node Dissection for Recurrent Papillary Thyroid Cancer and Effect on Serum Thyroglobulin. *Annals of Surgical Oncology*, **19**, 2951-2957. <https://doi.org/10.1245/s10434-012-2380-9>
- [13] Kalaitzidou, S., Papadakis, G., Saper, A., Tampouratzi, D., Drosou, A., Triantafyllou, E., Tertipi, A., et al. (2020) Outcomes of Surgery and Radioiodine Treatment for Neck Recurrence in Papillary Thyroid Cancer. *J Buon*, **25**, 383-388.
- [14] Yim, J.H., Kim, W.B., Kim, E.Y., Kim, W.G., Kim, T.Y., Ryu, J., et al. (2011) The Outcomes of First Reoperation for Locoregionally Recurrent/persistent Papillary Thyroid Carcinoma in Patients Who Initially Underwent Total Thyroidectomy

- and Remnant Ablation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **96**, 2049-2056. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-2298>
- [15] Patel, K.R., Wang, B., Abdelhamid Ahmed, A.H., Okose, O.C., Ma, H., Behr, I.J., *et al.* (2023) Surgical and Biochemical Outcomes in Nerve Monitored Reoperation Surgery for Recurrent Papillary Thyroid Carcinoma. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*, **169**, 1234-1240. <https://doi.org/10.1002/ohn.389>
- [16] 朱一鸣, 刘绍严. 甲状腺癌术后复发再手术难点与对策[J]. 中国实用外科杂志, 2021, 41(8): 856-860.
- [17] Tang, W., Sun, W., Niu, X., Wang, X., Wang, X., Zhang, M., *et al.* (2022) Evaluating the Safety and Efficacy of Microwave Ablation in Treatment of Cervical Metastatic Lymph Nodes of Papillary Thyroid Carcinoma Compared to Repeat Surgery. *International Journal of Hyperthermia*, **39**, 813-821. <https://doi.org/10.1080/02656736.2022.2086713>
- [18] Yim, J.H., Kim, W.B., Kim, E.Y., Kim, W.G., Kim, T.Y., Ryu, J., *et al.* (2011) Adjuvant Radioactive Therapy after Reoperation for Locoregionally Recurrent Papillary Thyroid Cancer in Patients Who Initially Underwent Total Thyroidectomy and High-Dose Remnant Ablation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **96**, 3695-3700. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1270>
- [19] Wesley Rosario, P., Franco Mourão, G. and Regina Calsolari, M. (2019) Role of Adjuvant Therapy with Radioactive Iodine in Patients with Elevated Serum Thyroglobulin after Neck Reoperation Due to Recurrent Papillary Thyroid Cancer: A Monoinstitutional Comparative Study. *Endocrine*, **68**, 144-150. <https://doi.org/10.1007/s12020-019-02165-8>
- [20] Raghupathy, J., Tan, B.K.J., Song, H.J.J.M.D., Chia, A.Z.Q., Tan, Y.Z., Yang, S.P., *et al.* (2023) The Efficacy of Adjuvant Radioactive Iodine after Reoperation in Patients with Persistent or Recurrent Differentiated Thyroid Cancer: A Systematic Review. *Langenbeck's Archives of Surgery*, **408**, Article No. 21. <https://doi.org/10.1007/s00423-022-02747-7>