

甲状腺微小癌的治疗

山东省立医院 景斐 管庆波*, 济南 250021

关键词 甲状腺; 微小癌; 切除术; 消融术

中图分类号 R736.1

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20200403

甲状腺癌是最常见的内分泌系统恶性肿瘤,在女性中更为常见,男女比例约为 1:3,居女性癌症的第五位^[1]。其中乳头状甲状腺癌(papillary thyroid cancer, PTC)是甲状腺癌最常见的组织学亚型,占新发病例的 90%,预后最好。甲状腺癌的 5 年总体生存率为 96.1%,未发生远处转移的 5 年生存率为 99.9%,发生远处转移的 5 年生存率为 55.5%^[2]。在过去的 30 年里,甲状腺癌在美国和世界范围内的发病率增加了 300%,其中主要是由于 PTC 的增加^[2]。甲状腺癌发病率增加的原因有 2 个:①甲状腺癌发病率确有明显上升;②随着高分辨率超声诊疗技术、细针穿刺活组织检查(fine needle aspiration biopsy, FNAB)的发展和普及,越来越多亚临床病灶不断被检出,而后者更是导致甲状腺癌患病率增高的重要因素。

甲状腺微小癌是否需要手术治疗

甲状腺微小癌又称隐匿癌,是指肿瘤直径 ≤ 10 mm,伴或不伴区域或远处转移的甲状腺癌。甲状腺癌发病率的增加中有 50% 是甲状腺微小乳头状癌(papillary thyroid microcarcinoma, PTMC)^[3]。目前,关于 PTMC 的治疗方案仍然不统一,国内外争议的焦点主要是 PTMC 手术的必要性和手术范围^[4]。

来自 SEER 数据库数据的分析显示,从 1973 ~ 2002 年,甲状腺癌的发病率增加了 2.4 倍,从 3.6/10 万增加到 6.7/10 万,甲状腺癌发病率的增加几乎完全来源于 PTC,其发生率增加了 2.9 倍,但甲状腺癌的死亡率未发生明显变化^[5]。1998 ~ 2002 年 49% 的新诊断甲状腺癌为甲状腺微小癌。韩国于 1999 年制定了一项旨在筛查其它常见恶性肿瘤的国家计划,通过广泛实施甲状腺超声检查,从 1993 ~ 2011 年,甲状腺癌的发病率增加了 15 倍,而其增长全部来源于新被诊断的 PTC,然而同期甲状

腺癌的死亡率并没有因发病率的增加而增加,也没有因大量 PTMC 的患者接受了甲状腺全切除的手术治疗而减少^[6]。研究者们认为上述现象是由于对 PTMC 的过度诊断,进而使大量患者接受了不必要的手术,增加了医疗负担。

调查人员发现虽然 PTC 发病率的增加中有 50% 是来源于 PTMC,然而与此同时直径 > 2 cm 的甲状腺癌也占了 20%^[7]。此外,在白人女性中,直径 > 5 cm 甲状腺癌发病率增加了 222%^[6]。Lim 等^[8]利用 SEER-9 癌症登记项目的数据发现局限性的 PTMC 发病率平均每年增加 4.6%,而巨大甲状腺癌(直径 > 4 cm)的发病率平均每年增加 6.1%。因此,如果将甲状腺癌发病率增加全部归咎于 PTMC 的过度诊断,那么就不能解释为何所有体积的甲状腺癌发病率均有所增加。此外,局部和远处转移的 PTC 均有显著增加,平均每年增加 2.4% 和 4.3%;PTC 死亡率平均每年增加 1.1%,而晚期 PTC 死亡率则平均每年增加 2.9%^[8]。这表明过度诊断并不是导致甲状腺癌发病率上升的唯一原因,近年来甲状腺癌的生物特征正向更具侵袭性的方向转变。

甲状腺微小癌的治疗方式的选择

根据《甲状腺微小乳头状癌诊断与治疗专家共识(2016 版)》,将 PTMC 患者分成低危组和高危组,见表 1。根据患者不同情况决定不同的治疗方案^[9]。

密切观察 满足低危的全部因素,且心里压力不大、能积极配合的 PTMC 患者,可以选择密切观察的方式,初始观察周期为 3 ~ 6 个月,如病情稳定可适当延长,如出现肿瘤体积增大超过 3 mm 或出现淋巴结转移,则应考虑转为手术治疗^[9]。

手术治疗 对具有高危因素的 PTMC 患者,应建议进行手术治疗。对于手术方式的选择,应根据临床分期、危险评估及各种术式的利弊,同时一定程度上结合部分患者的意愿,制定个体化治疗方案。目前公认的手术方式包括甲状腺腺叶+峡叶切除和

* 通信作者:管庆波, E-mail: qingboguan@126.com

表 1 PTM 患者分组

低危组	高危组
无甲状腺癌家族史	甲状腺癌家族史
无青少年或童年时期颈部放射暴露史	青少年或童年时期颈部放射暴露史
肿瘤位于甲状腺腺体内且无被膜及周围组织侵犯	癌灶有腺外侵犯(如侵犯喉返神经、气管、食管等)
无淋巴结或远处转移	已确定或高度怀疑淋巴结转移甚至远处转移
肿瘤直径 ≤ 5 mm	癌灶短期内进行性增大(6 个月内增大 >3 mm) 病理学高危亚型(高细胞亚型、柱状细胞亚型、弥漫硬化型、实体/岛状型、嗜酸细胞亚型)
	穿刺标本检测 BRAF 基因突变阳性

全/近全甲状腺切除。对局限于一侧腺叶内的单发 PTMC、复发危险低、无青少年或童年时期头颈部放射暴露史、无甲状腺癌家族史、无颈淋巴结转移和远处转移、对侧腺叶内无结节的患者,应行甲状腺腺叶+峡叶切除。但对有青少年或童年时期头颈部放射暴露史、有甲状腺癌家族史、多灶癌,尤其是双侧癌、双颈淋巴结转移或远处转移、癌灶有腺外侵犯,不能保证手术能彻底切除,术后需行 ^{131}I 治疗的患者应进行全/近全甲状腺切除^[9]。

在处理原发病灶的同时,应预防性清扫中央区颈部淋巴结。颈侧区淋巴结一般不建议做预防性清扫,但术前或术中证实有颈侧区淋巴结转移、中央区转移淋巴结有结外侵犯或转移数 ≥ 3 枚或癌灶位于上极且有被膜侵犯者应清扫颈侧区淋巴结^[9]。

大多数 PTMC 不需要后续的 ^{131}I 碘治疗。不过,根据长期的临床实践以及国内外的相关研究,有些 PTMC 可有不同程度的颈淋巴结转移,个别病例甚至存在远处转移。如果患者明确有远处转移灶、肿

瘤未能完整切除、术中有残留、仍存在不易解释的异常血清甲状腺球蛋白持续升高的情况,在全/近全甲状腺切除后应行 ^{131}I 碘治疗^[9]。

根据我国《甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南》,对 PTMC 术后患者提供了促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)抑制治疗的个体化目标。其中,对于复发风险中、高危癌,初治期目标设定为血清 TSH <0.1 mU/L,随访期不超过正常下限;而对于低危癌,推荐的靶目标符合避免过度抑制的趋势,即初治期正常下限左右,随访期如无复发迹象则血清 TSH <2.0 mU/L(持续 5~10 年后可改为单纯甲状腺激素替代治疗)。

消融治疗 消融治疗(包括射频、微波)是近年来治疗甲状腺结节的新方法,具有创伤小、无瘢痕、术后恢复快的优势,目前对甲状腺良性结节的治疗已取得比较满意的效果^[10]。消融技术对 PTMC 的治疗尚有争议。由于消融技术不能保证 PTMC 治疗的彻底性且不符合以侧叶为最小治疗单位的原则;同时即便是临床未发现颈部淋巴结转移的 PTMC 也存在一部分隐匿性的中央区淋巴结转移,消融技术并不能解决淋巴结转移;故消融技术不推荐作为治疗甲状腺癌的常规治疗手段。但对于自身条件不能耐受外科手术或患者主观拒绝外科手术治疗的患者,且患者思想顾虑过重影响正常生活,且拒绝临床观察的患者,消融技术可作为甲状腺癌的备选治疗方案^[11]。

基因检测对治疗的指导 现在 BRAF、TERT、RAS 等基因突变的检测已经应用于临床对甲状腺癌进行危险度分层^[12]。最新的研究结合了现有已知的甲状腺癌基因突变位点,对甲状腺癌的风险评估和管理提出了建议,见图 1^[13],对合并特征性基因突变患者的治疗方式应更积极和全面,但仍需大

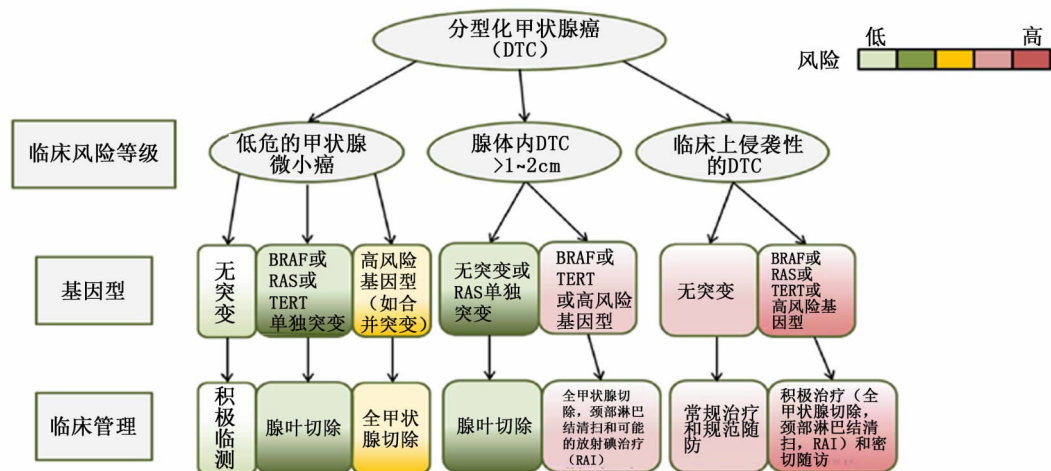


图 1 基因指导下的甲状腺癌风险评估与管理

规模临床研究和随访进一步验证。

总结和展望

虽然近年来甲状腺癌发病率的逐年增加相当一部分是由于微小癌发病率增加引起,但肿瘤的生物特性绝非单纯靠大小即可判断。诚然,目前 PT-MC 中一部分是惰性隐匿癌,死亡和复发的风险较低;然而,也有一部分是具有侵袭性、进展较快的高危微小甲状腺癌,可导致广泛淋巴结转移甚至远处转移,具有较高的复发甚至致死的可能。因此,规范化的临床治疗和随访至关重要。此外,我们需要秉承医学人文和医学伦理学精神,治疗方式的选择应尊重患者意愿。目前术前 FNAB 结果难以满足病理分型的难点,我们期待找到特征性的分子标志物并转化为临床应用,从而明确甲状腺癌的术前病理分型、风险分层、预后预测及治疗靶点等问题。

参考文献

- 1 Kitfo BA, Zheng T, Holford TR, et al. International patterns and trends in thyroid cancer incidence, 1973-2002 [J]. *Cancer Causes Control* 2009; 20(5):525-531.
- 2 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics [J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(1):7-30.
- 3 Cramer JD, Fu PF, Harth KC, et al. Analysis of the rising incidence of thyroid cancer using the surveillance epidemiology and End Results National cancer data registry. *Surgery*, 2010, 148(6):1147-1152.
- 4 Ito Y, Miyauchi A, Oda H, et al. Revisiting Low-Risk thyroid papillary

microcarcinomas resected without observation; was immediate surgery necessary [J]. *World J Surg*, 2016, 40(3):523-528.

- 5 Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002 [J]. *JAMA*, 2006, 295(18):2164-2167.
- 6 Ahn HS, Kim KJ, Welch HG, et al. Korea's thyroid-cancer "epidemic"-screening and overdiagnosis. *N Engl J Med* 2014; 371(19):1765-1767.
- 7 Enewold L, Zhu K, Ron E, et al. Rising thyroid cancer incidence in the United States by demographic and tumor characteristics, 1980-2005. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18(3):784-91.
- 8 Lim H, Devesa SS, Sosa JA, et al. Trends in thyroid cancer incidence and mortality in the United States 1974-2013 [J]. *JAMA*, 2017, 317(13):1338-1348.
- 9 中国抗癌协会甲状腺专业委员会(CATO). 甲状腺微小乳头状癌诊断与治疗中国专家共识(2016 版) II [J]. *中国肿瘤临床*, 2016, 43(10):405-411.
- 10 Ha EJ, Baek JH, Kim KW, et al. Comparative efficacy of radiofrequency and laser ablation for the treatment of benign thyroid nodules: systematic review including traditional pooling and bayesian network meta-analysis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(5):1903-1911.
- 11 葛明华, 徐栋. 甲状腺良性结节、微小癌及颈部转移性淋巴结热消融治疗浙江省专家共识(2015 版) II [J]. *中国普通外科杂志*, 2016(7):944-946.
- 12 DCruz AK, Vaish R, Vaidya A, et al. Molecular markers in well-differentiated thyroid cancer [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2018, 275(6):1375-1384.
- 13 Mingzhao Xing. Genetic-guided risk assessment and management of thyroid cancer [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2019, 48(1):109-124.

(2020-06-20 收稿)

医学名词规范使用的注意事项

1. 严格运用全国科学技术名词审定委员会审定公布的名词, 不应一义多词或一词多义。
2. 未经审定公布的词语, 可选用中国医学科学院医学情报研究所最新版《中文医学主题词表(CMeSH)》、《医学主题词注释字顺表》及中医古籍出版社的《中国中医药学主题词表》中的主题词。
3. 尚无统一译名的名词术语, 于文内第 1 次出现时注明原词或注释。
4. 中西药名以最新版《中华人民共和国药典》和中国药典委员会编写的《中国药品通用名称》为准, 不得使用商品名。
5. 中药药典未收录者附注拉丁文。
6. 冠以外国人名体的征、病名等人名后不加“氏”或“s”, 如帕金森病; 若为单字名, 则保留“氏”字, 如福氏杆菌、尼氏染色(Nissl's staining)。
7. 名词术语一般应用全称, 若全称较长且反复使用, 可用缩略语或简称, 第 1 次出现时写出全称, 并加括号写出简称, 后文用简称。已通用的中文简称可用于文题, 但在文内仍应写出全称, 并注简称。
8. 中国地名以最新公布的行政区划名称为准, 外国地名的译名以新华社公开使用的译名为准。
9. 复合名词用半字线连接, 如下丘脑-垂体-肾上腺轴。
10. 英文名词除专有名词(国名、地名、姓氏、协作组、公司、会议等)首字母大写外, 其余均小写。德文名词首字母大写。