“精准诊疗”管理甲状腺癌

DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003126



# 低危型甲状腺癌诊疗争议

张婷婷，魏文俊，王　宇
（复旦大学附属肿瘤医院头颈外科，上海　200032）

【摘　要】低危型甲状腺癌的管理是目前甲状腺恶性肿瘤的焦点问题。虽然国内外陆续更新低危型甲状腺癌治疗策略指导，但临床诊疗中仍存在若干争议问题。选择临床主动观察、手术干预还是微创治疗成为低危型甲状腺癌治疗的争议所在，而热消融技术在低危型甲状腺癌的指证选择也存较多争议。因此，需要更多的研究来进一步探讨低危型甲状腺癌的最佳诊疗策略。在符合综合规范治疗的原则下，低危型甲状腺癌的治疗需要医患双方充分沟通，根据肿瘤本身以及患者家庭及社会因素（性格、工作、经济）、心理承受能力等多方面因素实现真正的个体化治疗策略。

【关键词】低危型甲状腺癌；低危型甲状腺乳头状癌；治疗策略；主动观察；热消融
【中图分类号】R736.1　　【文献标志码】A　　【收稿日期】2022-07-04

# Controversies in the management of low-risk thyroid carcinoma

*Zhang Tingting, Wei Wenjun, Wang Yu*
(*Head & Neck Surgery Department of Fudan University Shanghai Cancer Center*)

【**Abstract**】Management of low-risk thyroid carcinoma has been the hotspot in the field of thyroid malignancy. Although the management guidelines for the patients with low-risk thyroid carcinoma standardize the diagnosis and therapy, there still are some controversies. Because of the favorable prognosis of low-risk thyroid carcinoma, it's difficult to choose the optimal treatment from clinical follow-up, surgery in early stage or minimally invasive technology. However, radiofrequency ablation was controversial currently in the management of low-risk thyroid carcinoma more researches are necessary to guide the optimal treatment strategy for low-risk thyroid carcinoma. In line with the principle of comprehensive and standardized treatment, the treatment of low-risk thyroid cancer requires communication between doctors and patients, and a truly individualized treatment strategy based on the tumor, the patient's social psychological factors and other factors.

【**Key words**】low-risk thyroid carcinoma; low-risk papillary thyroid carcinoma; treatment strategy; active surveillance; ablation

近年，甲状腺癌因明显上升的发病率受到全球广泛关注。近30年间，我国甲状腺癌的发病率已升高近3倍。全国肿瘤登记中心的数据显示，我国甲状腺癌发病人数以每年20%的速度持续增长。研究显示，1988年至1989年间小于1 cm的乳头状癌（papillary thyroid cancer，PTC）仅占全部甲状腺癌患者的25%，而2008年至2009年的数据提示这一比例上升至39%。越来越多的患者在疾病早期得到诊断与治疗[1-2]，这可能与检测技术的发展相关，如超声和细针穿刺术的普及。绝大部分患者预后良好，甲状腺癌因此获称“懒癌”。对于部分低危乳头状癌患者的主动监测（active surveillance，AS）及消融应用也在临床引起较大争议。临床上观察到相当一部分患者为了避免“过度治疗”而错过规范化诊治的正确时机。基于确切循证医学证据的危险分层，在此基础上平衡低危甲状腺癌的治疗与患者生活质量、经济负担、社会心理因素等多方面的关系，在患者管理中显得尤为重要。

## 1　什么是低危型甲状腺癌

甲状腺癌包括PTC（占所有甲状腺癌的80%~85%）、滤泡状癌（follicular thyroid cancer，FTC；10%~15%）、低分化癌（poorly differentiated thyroid carcinoma，PDTC）和未分化癌（anaplastic thyroid carcinoma，ATC；<2%）。滤泡旁细胞源性甲状腺癌即甲状腺髓样癌（medullary thyroid carcinoma，MTC），占甲状腺恶性病变的1%～5%。低危型甲状腺癌实际上是指低危PTC，目前诊疗意见的分歧也集中于此。其他

**作者介绍**：张婷婷，Email：ttzh9009@163.com。
研究方向：头颈外科疾病的诊治。
**通信作者**：王　宇，主任医师、博士生导师，现任复旦大学附属肿瘤医院头颈外科主任，国家癌症中心国家肿瘤质控中心甲状腺癌质控专家委员会委员、中国抗癌协会甲状腺肿瘤专业委员会副主任委员、中国抗癌协会头颈肿瘤专业委员会常委、上海市抗癌协会头颈肿瘤专业委员会后任主委等。作为第一作者及通信作者发表国内核心期刊及SCI论文50余篇，包括*Head & Neck*、*Thyroid*、*Cell Discovery*等。担任多个国内核心、SCI收录期刊编委及审稿专家。

**基金项目**：国家自然科学基金面上资助项目（编号：82072951）；上海市科委重点领域创新计划资助项目（编号：22Y21900100）；上海市申康中心促进市级医院临床技能与临床创新能力三年行动计划资助项目（编号：SHDC2020CR6003）。
**优先出版**：https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20221114.0911.018.html（2022-11-15）

病理类型均公认需尽早诊治，其中ATC平均生存期常常不足6个月。低危型甲状腺癌的概念最早来源于美国甲状腺协会（American Thyroid Association，ATA）编写的临床指南，最近一版于2015年见刊，符合低危型甲状腺癌的患者在手术方式、术后内分泌抑制、同位素治疗和随访等方面的处理均有特定建议[1]。但是ATA指南对低危型甲状腺癌的定义包括多个术后病理因素，使其无法很好地在术前指导相应患者的初次治疗策略。

传统上，最大径≤1 cm的乳头状癌称为乳头状微癌（papillary thyroid microcarcinoma，PTMC）。很多人将PTMC与低危型PTC混为一谈。绝大多数PTMC无明显症状，多由患者体检时偶然发现，规范治疗后预后良好。循证医学证据表明，PTMC是一组具有多种病理学特征的PTC。临床上确实也存在具有侵袭性的PTMC病例，可表现出局部外侵、“小癌大转移”甚至术后复发。因此，微小癌（microcarcinoma）这一概念或对临床医生和患者具有误导作用。在WHO第5版甲状腺肿瘤分类[3]中，PTMC以及其他无法预测患者预后的分类亚型被取消，将重点转向临床实践，在经典的组织病理学中添加了分子工具，以患者肿瘤所具有的基因背景信息增强了预后和预测靶向治疗疗效的能力。据此，可为患者提供个性化风险分层方案。

近年来，随着甲状腺癌主动观察理念的提出，希望在治疗前即可尽量准确地筛选出低危型PTC患者，只有这类患者才可以在不影响治疗效果的前提下，根据实际情况进行合理选择。

结合日本、欧美和国内的文献报道[3-6]，可从以下5个方面进行判断：①结节大小：最初日本提出的标准为1 cm，目前认为5 mm以下可以更高概率剔除脉管侵犯、淋巴结转移等不良病理因素。②结节位置：超声或计算机断层扫描（computer tomography，CT）显示肿瘤未紧贴甲状腺包膜，尤其是内侧气管旁和背侧包膜，距包膜的安全距离尚无有力证据进行界定。③穿刺病理：经典型甲状腺乳头状癌较为安全，排除高危的乳头状癌亚型、分化程度差的癌和甲状腺髓样癌，而滤泡性癌通常难以通过术前穿刺判断。④转移淋巴结：超声下排除具有可疑淋巴结转移的患者。⑤基因事件：有条件的情况下，尽量通过基因检测排除各种高危基因突变和融合。

## 2 低危甲状腺癌的治疗策略选择

### 2.1 开放性手术

开放性手术是甲状腺癌传统意义上的首选方式。优势在于治疗最为彻底，预后极佳，效果近似根治，同时适用于肿瘤贴近包膜、肿瘤较大、淋巴结转移及需术中探查等各种情况，劣势为颈部瘢痕存在及潜在的手术风险。

### 2.2 腔镜/机器人手术

优势为可在进行彻底手术的同时保证颈部无瘢痕，劣势为不同入路可能存在视野死角、操作精确度略差、远处建腔创伤、存在术中中转开放风险等。因此对患者有一定选择性，严格选择符合低危型标准的患者有助于规避以上缺陷，达到与开放手术近似的效果[7-8]。甲状腺腔镜技术对术者临床经验要求更高、手术游离范围更广且可能产生更多的经济费用，但是对于少部分患者来说，由于美容需求或瘢痕增生病史，避免颈部切口有重要意义。腔镜/机器人手术则由于自身技术优势，可在更大程度上保证外科手术精细操作的同时，满足患者对术后颈部无瘢痕的美容要求。

### 2.3 主动观察

日本、美国等许多指南均推荐对低危PTMC患者可以考虑不立即手术而选择密切随访[1,9-10]。最重要的循证证据之一是日本Kuma医院团队对低危PTMC患者进行的一系列观察研究[4,6]。经过20余年随访，观察组中最终手术比例为15.5%，5年及10年肿瘤增大率为4.9%及8.0%，5年及10年淋巴结转移率分别为1.7%及3.8%。该研究使部分患者推迟甚至避免了手术。

另有一些研究的结果则刚好与之相悖。有作者报道cN0的PTMC术后Ⅵ转移率高达46.5%[11]。2016年一项荟萃分析研究提示，cN0的PTMC术后发现淋巴结转移率达33%。这提示对PTMC患者淋巴结转移情况可能存在诊断不足的情况。另一项随访时间长达35年的大规模回顾性研究发现，肿瘤直径6~10 mm者的复发率为14%，明显高于肿瘤直径1~5 mm的复发风险（3.3%），且年龄较大者预后更差，年龄>55岁的患者在术后30年随访后复发率高达40%，而较年轻组的复发率为10%，这些结果被NCCN指南引用[8]。

有学者认为，PTMC是一种亚临床状态而推荐其AS，然而并非所有的甲状腺癌都倾向于不进展的亚临床状态。任何晚期甲状腺癌均由微小癌发展而来。采用主动观察来处理低危PTMC可以避免非必要手术治疗可能给患者带来的手术创伤、并发症风险、经济负担及心理压力等不利，是避免过度诊疗的有效策略。然而，这样的策略可能带来的风险亦应予以充分注意。首先，对于低危PTMC，目前仍缺乏有效手段甄别真正低危者，仅依据其大小和位置只能说明部分问题，而不是肿瘤生物学行为的本质，即使如第5版WHO病理分类要求加入基因检测，也无法完全鉴别。另外，采用主动观察来处理低危PTMC可能会增加淋巴结转移风险和复发风险，会增加后期治疗难度，降低治疗疗效；投入时间、精力、经济成本未必低于早期手术，患者通常需要承担更大心理压力。采用主动观察代替手术治疗是否能够使低危PTMC患者获益仍需进一步研究。

### 2.4 热消融治疗

近年出现了以射频和微波消融为代表的微创治疗方式，但目前主要用于良性甲状腺肿瘤的治疗。越来越多的证据显示了良好的治疗效果，表明将来可能会成为一种新的选择[12]。对于热消融是否可用于低危型甲状腺癌仍然存在争议。现有研究治疗后随访时间尚短，治疗后长期效果尚不肯定。在应用推广方面，尚需进一步规范治疗指证的严格性、操作技术水平等。另外，低危型甲状腺癌的临床决策应在多学科全面综合评估后决定，而不能单单依赖超声或任一检查结果。包括笔者在内的国内外甲状腺癌诊治中心均已收治过消融后残留的甲状腺癌患者[13]。

2021年国际多学科共识声明中首次涉及消融技术在甲状腺恶性肿瘤中的应用指导相关内容。值得注意的是，它首先强调消融技术对甲状腺恶性肿瘤而言是非一线治疗。其适应证需满足：①甲状腺叶内的单灶微小癌，无包膜外侵犯或血管粘连；②经细胞学证实的甲状腺乳头状癌，且非侵袭性的病理亚型；③无淋巴结转移；④手术风险高，存在手术禁忌或拒绝手术的患者。中国抗癌协会（China Anti-Cancer Association，CACA）甲状腺癌诊治指南2022版指出，

不推荐将热消融技术作为治疗PTMC的常规手段。

大部分学者对消融技术应用于低危型甲状腺癌治疗仍持保留意见，部分甚至持反对意见[14-15]。本课题组认为，目前消融用于低危型PTC的时机尚未成熟，应在严格设计的临床研究基础上逐步探索开展。同时必须认识到，消融作为治疗的一部分，应形成以临床外科医生为主体进行全程管理的基础上影像科医生辅助的多学科协作模式。

## 3 低危型甲状腺癌/结节的处理模式

结合国内外现有研究、临床指南、专家共识及复旦大学附属肿瘤医院经验，应推行甲状腺癌的个体化治疗[1,9,12,16-17]。对于超声发现<5 mm的4a级以上结节患者而言，如穿刺困难，或结节位置未贴近甲状腺包膜且无淋巴结转移，建议可以进行AS，通常以3个月为周期进行B超随访观察结节大小变化。如果结节位置不佳或有淋巴结转移，则应积极进行细针穿刺。

对于超声发现且穿刺确诊为甲状腺乳头状癌的低危PTC患者，选择治疗方式较为多样，包括传统开放性手术、腔镜/机器人手术和主动观察等。如前文所述，各种方法各有优劣。在符合综合规范治疗的原则下，甲状腺癌的治疗需医患双方充分沟通，根据肿瘤本身、患者家庭及社会因素（性格、工作、经济）、心理承受能力等多方面因素实现真正的个体化治疗策略。

综上所述，并非所有甲状腺癌均为懒癌。为了合理避免过度治疗而非矫枉过正，低危型甲状腺癌的概念非常重要。明确定义并进行严格筛选后的低危型甲状腺癌患者可以在穿刺时机、治疗时机和治疗方式等多方面进行充分合理的选择。低危型甲状腺癌的治疗应作为患者正常生活的一部分，需医患双方共同对肿瘤本身及患者性格、家庭、工作、重视程度及心理承受能力进行评估，从而实现真正的个体化治疗。

## 参 考 文 献


[1] Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, 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.

[2] Chen AY, Jemal A, Ward EM. Increasing incidence of differentiated thyroid cancer in the United States, 1988-2005[J]. Cancer, 2009, 115(16): 3801-3807.

[3] Baloch ZW, Asa SL, Barletta JA, et al. Overview of the 2022 WHO classification of thyroid neoplasms[J]. Endocr Pathol, 2022, 33(1): 27-63.

[4] Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, et al. Patient age is significantly related to the progression of papillary microcarcinoma of the thyroid under observation[J]. Thyroid, 2014, 24(1): 27-34.

[5] Liu LS, Liang J, Li JH, et al. The incidence and risk factors for central lymph node metastasis in cN0 papillary thyroid microcarcinoma: a Meta-analysis[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2017, 274(3): 1327-1338.

[6] Ito Y, Miyauchi A, Inoue H, et al. An observational trial for papillary thyroid microcarcinoma in Japanese patients[J]. World J Surg, 2010, 34(1): 28-35.

[7] Lang BH, Wong CK, Tsang JS, et al. A systematic review and Meta-analysis comparing surgically-related complications between robotic-assisted thyroidectomy and conventional open thyroidectomy [J]. Ann Surg Oncol, 2014, 21(3): 850-861.

[8] Berber E, Bernet V, Fahey TJ 3rd, et al. American Thyroid Association statement on remote-access thyroid surgery[J]. Thyroid, 2016, 26(3): 331-337. .

[9] Sugitani I, Ito Y, Takeuchi D, et al. Indications and strategy for active surveillance of adult low-risk papillary thyroid microcarcinoma: consensus statements from the Japan Association of endocrine surgery task force on management for papillary thyroid microcarcinoma[J]. Thyroid, 2021, 31(2): 183-192.

[10] Horiguchi K, Yoshida Y, Iwaku K, et al. Position paper from the Japan Thyroid Association task force on the management of low-risk papillary thyroid microcarcinoma (T1aN0M0) in adults[J]. Endocr J, 2021, 68(7): 763-780.

[11] 王 宇，嵇庆海，黄彩平，等. 甲状腺乳头状微癌Ⅵ区淋巴结转移相关因素分析[J]. 中华外科杂志，2008，46(24)：1899-1901.
Wang Y, Ji QH, Huang CP, et al. Predictive factors for level Ⅵ lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma[J]. Chin J Surg, 2008, 46(24): 1899-1901.

[12] Orloff LA, Noel JE, Stack BC Jr, et al. Radiofrequency ablation and related ultrasound-guided ablation technologies for treatment of benign and malignant thyroid disease: an international multidisciplinary consensus statement of the American Head and Neck Society Endocrine Surgery Section with the Asia Pacific Society of Thyroid Surgery, Associazione Medici Endocrinologi, British Association of Endocrine and Thyroid Surgeons, European Thyroid Association, Italian Society of Endocrine Surgery Units, Korean Society of Thyroid Radiology, Latin American Thyroid Society, and Thyroid Nodules Therapies Association[J]. Head Neck, 2022, 44(3): 633-660.

[13] Ma B, Wei W, Xu W, et al. Surgical confirmation of incomplete treatment for primary papillary thyroid carcinoma by percutaneous thermal ablation: a retrospective case review and literature review[J]. Thyroid, 2018, 28(9): 1134-1142.

[14] Zhang M, Luo Y, Zhang Y, et al. Efficacy and safety of ultrasound-guided radiofrequency ablation for treating low-risk papillary thyroid microcarcinoma: a prospective study[J]. Thyroid, 2016, 26(11): 1581-1587.

[15] Garberoglio R, Aliberti C, Appetecchia M, et al. Radiofrequency ablation for thyroid nodules: which indications? The first Italian opinion statement[J]. J Ultrasound, 2015, 18(4): 423-430.

[16] 高 明，葛明华，嵇庆海. 甲状腺微小乳头状癌诊断与治疗中国专家共识(2016版)[J]. 中国肿瘤临床，2016，43(10)：526.
Gao M, Ge MH, Ji QH, et al. China expert consensus on diagnosis and treatment of papillary thyroid carcinoma (2016 edition)[J]. Chin J Clin Oncol, 2016, 43(10): 526.

[17] Zhang L, Wei WJ, Ji QH, et al. Risk factors for neck nodal metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: a study of 1066 patients[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(4): 1250-1257.


（责任编辑：唐秋姗）