

甲状腺微小乳头状癌外科治疗进展

于洋 综述 高明 审校

摘要 甲状腺癌是人体内分泌系统最常见的恶性肿瘤。甲状腺微小癌定义为结节直径 ≤ 1 cm 的甲状腺癌。近年来,甲状腺癌在世界范围内发病率呈明显上升趋势。随着高分辨率超声广泛应用,术前诊断甲状腺微小癌的比率越来越高。临床中对甲状腺微小癌原发灶及转移灶的外科处理,国内外存在一定差异。相对于传统的外科手术,一些新的手术方法如超声引导下经皮消融术等逐渐应用于甲状腺微小乳头状癌的外科治疗。本研究对甲状腺微小乳头状癌的外科治疗进展进行综述。

关键词 甲状腺微小乳头状癌 外科治疗 内镜手术 消融术

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.20141633

Research progress in the surgical treatment of papillary thyroid microcarcinoma

Yang YU, Ming GAO

Correspondence to: Ming GAO; E-mail: yunspider@126.com

Department of Head and Neck Oncology, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital; National Clinical Research Center of Cancer, Tianjin 300060, China.

Abstract Thyroid cancer is the most common malignant tumor of the human endocrine system. A papillary thyroid microcarcinoma (PTMC) is usually defined as a papillary thyroid tumor that is less than 10 mm in diameter. The incidence of thyroid cancers has obviously increased in recent years. The surgical treatment of PTMC differs in China and overseas. Aside from conventional surgery, novel surgical methods, such as ultrasound-guided percutaneous ablation, have been used for the surgical treatment of PTMC. This article mainly discusses the research progress in the surgical treatment of PTMC.

Keywords: papillary thyroid microcarcinoma, surgical treatment, endoscopic surgery, ablation

甲状腺癌是人体内分泌系统最常见的恶性肿瘤。1998 年 WHO 关于甲状腺癌的组织学分类标准中规定,直径 ≤ 1.0 cm 的乳头状癌为甲状腺微小癌,取代了原来隐性癌的概念^[1]。近年来,甲状腺癌在世界范围内发病率呈明显上升趋势,新增甲状腺癌患者超过 1/2 为微小乳头状癌^[2-5]。如何规范化处理甲状腺微小乳头状癌成为临床亟需解决的问题。

1 甲状腺微小癌发病率

既往研究报道尸体解剖甲状腺微小乳头状癌的发病率为 2.0%~35.6%^[6-7],而近年来由于高分辨率超声以及超声引导下细针穿刺技术的广泛应用,术前诊断甲状腺微小癌的比率越来越高^[8-10],部分验证了尸检的发现。我国卫生部统计报告显示甲状腺癌上升至女性恶性肿瘤第 3 位。而韩国 2010 年甲状腺癌发病率男性为 24.9/10⁵,女性为 119.6/10⁵,居所有恶

性肿瘤的第 1 位^[11]。

2 甲状腺微小乳头状癌外科治疗现状

2.1 原发灶

目前对于甲状腺微小乳头状癌原发灶的处理,美国甲状腺协会(ATA)建议只有对低风险、单病灶、腺内型且无头颈部放射线暴露史、无颈部淋巴结转移的患者可行患侧腺叶加峡叶切除^[12],欧洲肿瘤内科学会(ESMO)的建议与美国类似,并进一步对病理类型提出了要求,行腺叶加峡叶切除的患者病理类型须符合典型乳头状癌或滤泡亚型或微浸润滤泡癌^[13]。在临床实践中欧美患者大部分仍行全甲状腺切除术。而国内基于甲状腺癌手术发展历史以及国内医疗现状等情况的综合考虑,相对于欧美国家在甲状腺微小乳头状癌原发灶的手术式选择上略有不同,将局限于一侧腺叶内的单发甲状腺微小乳头状

癌,如复发危险度低,无童年期头颈部放射线接触史,无颈部淋巴结转移和远处转移,对侧腺叶内无结节作为甲状腺腺叶加峡部切除术的绝对适应证^[14]。由于担心甲状旁腺功能低下、喉返神经损伤等并发症的问题,目前国内全甲状腺切除术的比例相对不高。

除了美国以及国内的诊疗现状,我们有必要审视近邻日本对待甲状腺微小乳头状癌的态度。由于甲状腺微小乳头状癌生物学行为较好,生长缓慢,部分患者终生携带病灶并无疾病进展。因此有日本学者提出部分微小癌无需任何治疗、观察即可的观点^[15-17]。Ito 等^[15]报道 340 例甲状腺微小乳头状癌的观察结果,其平均随访时间为 74 个月,纳入观察的患者需排除以下条件:1)肿物临近气管;2)肿物位于甲状腺背侧,有侵犯喉返神经可能;3)细针穿刺活检(FNA)提示恶性程度较高;4)考虑存在淋巴结转移;5)随访期间出现进展。与接受手术的对照组相比,观察组患者在淋巴结转移、预后等各项指标中均未出现显著性差异。笔者于 2014 年 7 月访问了日本东京的 ITO 和神户的 KUMA 两个甲状腺专科医院,其在临床实践中均遵循了上述原则。目前国内某些医疗机构对符合上述标准尤其是肿瘤直径 ≤ 5 mm 的甲状腺微小乳头状癌,在与患者充分沟通的情况下建议可以观察。

2.2 转移灶

目前对淋巴结的处理中美之间存在着一定差异。对于甲状腺微小乳头状癌的中央区处理而言,ATA 指南指出对非侵袭性、淋巴结未受累的患者,可不进行中央区淋巴结清扫;其认为预防性中央区淋巴结清扫并不降低此类患者的死亡率,反而增加喉返神经及甲状旁腺损伤的概率^[18-19]。而且西方患者术后大部分接受¹³¹I 治疗,无疑在一定程度上提高了治愈率。ESMO 指南持中间态度,认为对于 cN₀ 患者,并无证据说明预防性中央区淋巴结清扫可降低复发率和死亡率,但其对准确分期及指导后续治疗有帮助。中国指南推荐术中在有效保留甲状旁腺和喉返神经情况下,无论原发灶大小,至少行病灶同侧中央区淋巴结清扫术;其主要因为国内甲状腺专科医生总结的临床资料提示甲状腺微小癌淋巴结转移并不少见;中央区清扫可明确疾病的分期和指导以后的治疗和随访^[20];而且由于中国的现实国情,有相当数量的甲状腺微小乳头状癌患者术后并不接受¹³¹I 治疗,可能会增加复发概率。因而对中央区淋巴结清扫持相对激进态度是可以理解的。韩国在此方面也与中国持相近的观点^[21]。

甲状腺微小乳头状癌较少发生侧颈淋巴结转移,对确定或怀疑有淋巴结转移者,各方意见比较统一,进行功能性颈淋巴结清扫;若临床无淋巴结转移表现,ATA 指南不主张行预防性侧颈淋巴结清扫,而中国指南则相对模糊,包括微小乳头状癌在内,建议根据 VI 区转移淋巴结的数量和比例、甲状腺癌原发灶的位置、大小、病理分型和术中对非 VI 区淋巴结的探查情况等进行综合评估,对部分临床颈部中央区淋巴结转移患者行择区性颈部淋巴结清扫术。总体而言,美国的侧颈淋巴结清扫适应证较中国更为保守,其主流观点认为在随诊期间如出现侧颈转移淋巴结时,再行功能性颈淋巴结清扫术,这并不会影响患者的预后。Memorial Sloan-Kettering 肿瘤中心的 Robenshtok 等^[22]甚至提出了对除外一定条件的怀疑侧颈淋巴结转移的分化型甲状腺癌患者不行手术,采取谨慎观察的观点。这些条件包括分化较差、FDG PET 检查阳性、既往病史肿瘤发展迅速、局部进展可能导致严重并发症、可疑淋巴结直径 > 2 cm 或多发可疑肿大淋巴结直径位于 $1 \sim 1.5$ cm。

3 新术式

除了常规的开放性手术,依据甲状腺微小乳头状癌的临床特性,如何在根治的前提条件下开展微创、美容手术也是外科医生工作的重点。目前开展比较普及的有完全腔镜手术及 Miccoli 手术^[23-25],需要注意的是腔镜手术喉返神经的损伤概率相对高于开放性手术,同时完全腔镜手术可以称之为美容手术,但并非实际意义上的微创手术,皮下组织创伤远大于开放性手术,Ⅶ区淋巴结的清扫也存在局限。而 Miccoli 手术则依然会在颈部留有小的手术瘢痕。

目前国内外同行正在开展超声引导下经皮消融治疗甲状腺微小乳头状癌的探索。Valcavi 等^[26]报道了经皮激光消融治疗甲状腺微小乳头状癌的初步研究结果,3 例经过细针穿刺细胞学检查被诊断为单发甲状腺微小乳头状癌的患者,经超声检查未发现甲状腺外扩散和淋巴结转移,后行经皮激光消融术,术后患者直接行标准化全甲状腺切除术。在肌肉、甲状腺周围组织及喉返神经中均未发现激光标志,常规组织学方法显示病灶被破坏和碳化。国内 Yue 等^[27]报道了 21 例 T₁N₀M₀ 甲状腺微小乳头状癌患者经皮微波消融治疗的结果,4 例患者术后出现声音嘶哑,均于 3 个月内恢复,平均随访 11 个月无复发。超声引导下的经皮消融术可能作为一部分甲状腺乳头状癌患者的治疗方案。但对于何种类型的甲状腺微小癌适用消融治疗,消融治疗术后是否需要 TSH 抑制治疗等问题还需要通过更多的临床病例总

结才能得到回答。

同时需要注意到,微小癌不能等同于低危甲状腺癌,并非所有微小癌生物学行为均相对较好,在临床工作中时常发现原发灶很小甚至常规影像学检查无法发现原发灶而出现颈部多发转移乃至全身转移的患者。如何在数量众多的微小甲状腺癌患者中筛查出此类患者并给予更有针对性的治疗还有赖于分子病因学以及分子影像学等相关学科的进一步发展^[28-30]。

4 结语

毋庸置疑,随着人民群众健康检查意识的增强,超声等影像学检查技术不断提高,甲状腺微小癌的检出率越来越高,如何能够在根治的基础上最大限度的保留功能、减少损伤,是我们需要重视和解决的问题。中国抗癌协会甲状腺癌专业委员会于 2014 年 10 月正式成立,相关的甲状腺外科规范化治疗的培训基地与培训班陆续开展。以外科医师为主成立的中国医师协会外科医师分会甲状腺外科专业委员会也在做相应的工作。我们有理由相信甲状腺癌的治疗将会实现新的突破。

参考文献

- [1] Hedinger C, Williams ED, Sobin LH. The WHO histological classification of thyroid tumors: a commentary on the second edition[J]. *Cancer*, 1989, 63(3):908-911.
- [2] Hughes DT, Haymart MR, Miller BS, et al. The most commonly occurring papillary thyroid cancer in the United States is now a microcarcinoma in a patient older than 45 years[J]. *Thyroid*, 2011, 21(3):31-236.
- [3] Mazzaferri EL. Managing thyroid microcarcinomas[J]. *Yonsei Med J*, 2012, 53(1):1-14.
- [4] Morris LG, Sikora AG, Tosteson TD, et al. The increasing incidence of thyroid cancer: the influence of access to care[J]. *Thyroid*, 2013, 23(7):85-891.
- [5] Cho BY, Choi HS, Park YJ, et al. Changes in the clinicopathological characteristics and outcomes of thyroid cancer in Korea over the past four decades[J]. *Thyroid*, 2013, 23(7):97-804.
- [6] Pazaitou PK, Capezone M, Pacini F. Clinical features and therapeutic implication of papillary thyroid microcarcinoma[J]. *Thyroid*, 2007, 17(11):1085-1092.
- [7] Roti E, Uberti EC, Bondanelli M, et al. Thyroid papillary microcarcinoma: a descriptive and meta-analysis study[J]. *Eur J Endocrinol*, 2008, 159(6):59-673.
- [8] Brito JP, Gionfriddo MR, Al NA, et al. The Accuracy of thyroid nodule ultrasound to predict thyroid cancer: systematic review and meta-analysis[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(4):253-1263.
- [9] Trimboli P, Guglielmi R, Monti S, et al. Ultrasound sensitivity for thyroid malignancy is increased by real-time elastography: a prospective multicenter study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(12):4524-4530.
- [10] Zhao JZ, Gao M, Zhang S, et al. Localizing and qualitative diagnosis of papillary microcarcinoma of thyroid by ultrasound[J]. *Chinese Journal of Practical Surgery*, 2013, 33(5):393-396.[赵敬柱,高明,张晟,等.B超介导甲状腺微小乳头状癌定性及定位诊断价值研究[J].*中国实用外科杂志*,2013,33(5):393-396.]
- [11] Jung KW, Won YJ, Kong HJ, et al. Cancer statistics in Korea: incidence, mortality, survival and prevalence in 2010[J]. *Cancer Res Treat*, 2013, 45(1):1-14.
- [12] Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised american thyroid association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer[J]. *Thyroid*, 2009, 19(11):1167-1214.
- [13] Pacini F, Castagna MG, Brilli L, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Annals of Oncology*, 2012, 23(Suppl 7):110-119.
- [14] Chinese Medical Endocrinology Branch, Chinese Medical Association Surgery Branch, Chinese Anti-Cancer Association Professional Committee of head and neck cancer, et al. Thyroid nodules and differentiated thyroid cancer treatment guidelines[J]. *Chinese J Clin Oncol*, 2012, 39(17):1249-1272.[中华医学会内分泌学分会,中华医学会外科学分会,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].*中国肿瘤临床*,2012,39(17):1249-1272.]
- [15] Ito Y, Uruno T, Nakano K, et al. An observation trial without surgical treatment in patients with papillary microcarcinoma of the thyroid[J]. *Thyroid*, 2003, 13(4):381-387.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] Giugliano G, Proh M, Gibelli M, et al. Central neck dissection in differentiated thyroid cancer: technical notes[J]. *Acta Otorhinolaryngol Ital*, 2014, 34(1):9-14.
- [19] Pietro GC, Giuseppe P, Fabio M, et al. Total thyroidectomy without prophylactic central neck dissection in clinically node-negative papillary thyroid cancer: is it an adequate treatment [J]? *World J Surg Oncol*, 2014, 20(12):152-160.
- [20] Wang Q, Chu B, Zhu J, et al. Clinical analysis of prophylactic central neck dissection for papillary thyroid carcinoma[J]. *Clin Transl Oncol*, 2014, 16(1):44-48.
- [21] Choi SJ, Kim TY, Lee JC, et al. Is routine central neck dissection necessary for the treatment of papillary thyroid microcarcinoma [J]? *Clin and Expe ONT*, 2008, 1(1):41-45.
- [22] Robenshtok E, Fish S, Bach A, et al. Suspicious cervical lymph nodes detected after thyroidectomy for papillary thyroid cancer usually remain stable over years in properly selected patients[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(8):2706-2713.
- [23] Gao L. The improved Micoli method of endoscopic thyroid operation[J]. *Journal of Laparoscopic Surgery*, 2011, 16(8):583-589.[高力.改良Micoli术式内镜甲状腺手术[J].*腹腔镜外科杂志*,

- 2011,16(8):583-589.]
- [24] Gao L. The endoscopic Micoli method and the minimally invasive thyroid operation[J]. Chinese Journal of Surgery, 2006, 44(1): 10-13.[高力.Micoli 内镜术式与甲状腺手术操作的微创化]. 中华外科杂志,2006,44(1):10-13.]
- [25] Kim YS, Joo KH, Park SC, et al. Endoscopic thyroid surgery via a breast approach: a single institution's experiences[J]. BMC Surg, 2014, 5(14):49.
- [26] Valcavi R, Piana S, Bortolan GS, et al. Ultrasound-Guided percutaneous laser ablation of papillary thyroid microcarcinoma: A feasibility study on three cases with pathological and immunohistochemical evaluation[J]. Thyroid, 2013, 23(12):1578-1582.
- [27] Yue W, Wang S, Yu S, et al. Ultrasound-guided percutaneous microwave ablation of solitary T1N0M0 papillary thyroid microcarcinoma: initial experience[J]. Int J Hyperthermia, 2014, 30(2): 150-157.
- [28] Xing MC, Sa A, Kathryn A, et al. Association between braf v600e mutation and mortality in patients with papillary thyroid cancer[J]. JAMA, 2013, 309(14):1493-1501.
- [29] Adrienne L, Melck LY, Sally EC. The utility of BRAF testing in the management of papillary thyroid cancer[J]. The Oncologist, 2010, 15(12):1285-1293.
- [30] Nikiforova MN, Wald AI, Roy S, et al. Targeted next-generation sequencing panel (ThyroSeq) for detection of mutations in thyroid cancer[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(11):1852-1860.
- (2014-09-29 收稿)
(2014-12-19 修回)
(编辑:邢颖)



作者简介

于洋 专业方向为甲状腺癌基础与临床研究。
E-mail:nkyuyang@126.com

• 读者 • 作者 • 编者 •

CML 指南:反应不佳的患者应考虑早期转换 TKI

美国国家癌症综合网络(NCCN)临床指南推荐,若慢性粒细胞性白血病(CML)患者对一线酪氨酸激酶抑制剂(TKI)治疗3个月的反应不佳,可以考虑尝试不同的药物(第20届NCCN年会)。

NCCN指南推荐评估CML患者开始TKI治疗3个月后的疗效,无论是伊马替尼、达沙替尼或尼洛替尼,若此时患者仍有超过10%的BCR-ABL转录或骨髓细胞遗传学无明显缓解,指南建议应评估患者的依从性,寻找药物间的相互作用,考虑突变分析,若有必要应转换不同的TKI治疗。

证据表明,早期分子学缓解预测达到远期主要分子学缓解(MMR)的概率更高,而MMR与获得长期的完全细胞遗传学缓解与较高的无事件生存率和无进展生存率相关。此外,患者未达到MMR或达到后复发预示更短的PFS。早期反应不佳是疾病进展的一种警告标志,若考虑骨髓移植、获得保险审批、HLA匹配、确定合适的捐赠者的过程需要数月时间,因此应尽快开始。

此外,IRIS(干扰素和STI571国际研究)试验数据表明,治疗6个月后观察反应,可能导致一些研究人员认为在决定转换药物前可以长时间等待。但IRIS在治疗6个月后分析产生明显的分界线,即失去所有治疗失败的患者,但剩余患者的疗效比其他患者的更好。

——引自“全球肿瘤快讯”