

甲状腺乳头状癌的临床诊治进展

黄金朗, 翁懿晖, 张恒玮, 曹农

兰州大学第一临床医学院, 甘肃 兰州 730000

摘要: 甲状腺癌是普通外科比较常见的一种恶性肿瘤,特别是甲状腺乳头状癌(PTC)的发病率逐年增高,随着医疗水平的提高,对 PTC 的临床诊治也提出了新策略。超声检查和细针穿刺活检仍然是诊断 PTC 的重要辅助检查方法,外科手术完整切除肿瘤是治疗的最佳手段。近年来,国内外学者对于 PTC 的手术治疗研究尚未统一认识,特别是对颈部淋巴结的处理问题,由于医师水平参差不齐以及单位诊疗水平有限等影响,其治疗也存在一定的差异。本文对 PTC 的临床诊治进展做一综述。

关键词: 甲状腺乳头状癌; 诊断; 手术治疗; 切除范围; 淋巴结清扫

中图分类号: R 736.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2020)02-0246-03

甲状腺癌是外科医生临床工作中常见的一种恶性肿瘤,随着医学水平的进步,其发病率逐年上升。因为大多数甲状腺癌具有病理分化程度高、恶性程度低、且肿瘤生长缓慢等特点,因此其临床死亡率较低,预后较好。而甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)是甲状腺恶性肿瘤中具有良好分化和高存活率的一种病理类型,约占甲状腺癌的 80%~90%^[1]。随着超声检查、细针穿刺活检(fine needle aspiration biopsy, FNAB)以及术中冰冻等辅助检查方法在临床的大量应用,PTC 的临床检出率不断升高。由于 PTC 具有早期容易发生颈部淋巴结转移的特点,且临床上大部分 PTC 的患者在确诊时就已经发生淋巴结受累。因此对于其治疗方法意见颇不一致,尤其是甲状腺手术切除范围大小、颈部淋巴结是否需清扫等问题尚有分歧。现就 PTC 临床诊治方面的研究进展进行如下综述。

1 PTC 的诊断

1.1 超声检查 彩色超声依旧是国内外目前 PTC 的首选辅助检查手段,它具有灵敏度高、特异性强、无痛、无创、费用低、可反复检查等优点。PTC 的超声影像图特点:结节形态不规则、纵横比 ≥ 1 、界不清、回声不均匀、存在明显低回声、微小钙化、颈部淋巴结转移等^[2]。现在大多数医院彩色超声多使用甲状腺成像报告和数据系统(thyroid imaging reporting and data system, TI-RADS)来评定甲状腺结节, TI-RADS 评分系统可用于评估恶性肿瘤中毫米级别的甲状腺结节^[3]。对于 PTC 患者来说,彩色超声可发现颈部淋巴结是否转移,它是一种对诊断和治疗具有重要参考价值的辅助检查^[4]。但由于受到诊疗单位、医师水平以及经验因素等影响,这一检查也存在误诊或漏诊,因此对于可疑性高的结节,临床医师可进一步在超声辅助下行穿刺活检进一步诊断。

1.2 FNAB FNAB 是甲状腺恶性肿瘤术前诊断和手术治疗或术后观察的最佳方法^[5],作为一种微创诊断技术,具有安全

性高、创伤小、诊断率高、重复性好等优点,对甲状腺结节和颈部淋巴结的诊断和鉴别诊断具有重要价值^[6]。有研究表明,在高度怀疑颈部淋巴结转移的 PTC 患者中,应用 FNAB 检测甲状腺球蛋白的含量能提高其诊断能力^[7]。若 FNAB 结果阴性,还可以重复穿刺。应用 V-raf 鼠类肉瘤滤过性病毒致癌基因同源体 B1(BRAF)、RAS、端粒酶反转录酶(TERT)、蛋白激酶(Akt1)、肿瘤蛋白 P53(TP53)等分子标志物检测,能提高 PTC 的检出率^[8]。随着超声引导下 FNAB 广泛应用于临床,PTC 的检出率越来越高,且能同时对颈部淋巴结进行穿刺活检,因此术前 FNAB 有助于减少不必要的甲状腺手术,并辅助确定恰当的手术方案。

1.3 术中冰冻检查 快速术中冰冻病理学检查适用于术前超声高度怀疑 PTC,但 FNAB 为阴性或者不明确的患者,不仅可以判断甲状腺结节的良恶性,而且能明确有无颈部淋巴结受累,对术中术者决定手术方式具有重要意义,可避免手术范围不必要的扩大。有研究表明,同侧颈部淋巴结术中冰冻结果对临床单个肿瘤结节和没有淋巴结转移的 PTC 的预测是准确的,可用于判断术中中央区淋巴结清扫的范围^[9]。Lumachi 等^[10]认为术中快速冰冻在判断可疑为 PTC 的患者中最有效。但是由于报告结果时间短、切片取材部位等影响,术中冰冻检查常出现一定的假阳性或假阴性。

2 治疗

PTC 的治疗主要包括外科手术、放射性碘(¹³¹I)治疗、促甲状腺激素(TSH)抑制治疗等综合治疗,因为 PTC 具有预后较好、生存期长等特点,所以应该是一个规范化的多学科综合诊治过程,以确保最佳的长期治疗质量,包括术前诊断、术中管理及术后随访等,其治疗方法应是个体差异化和风险效益相适应的,以期达到最佳治疗效果。适当的外科手术是治疗 PTC 最重要的预后决定因素,而其他治疗包括放射性碘¹³¹I 消融术治疗(radioiodine ablative therapy, RAT)和 TSH 抑制疗法

仅作为辅助^[11]。

2.1 外科手术 外科手术切除仍然是治疗 PTC 的重要方法,主要包括甲状腺腺叶切除或甲状腺次全切除术,根据淋巴结是否受侵犯情况行颈部淋巴结清扫术。(1)对于肿瘤直径 ≤ 1.0 cm 的 PTC,又称为甲状腺微小乳头状癌(PTMC),宜行甲状腺腺叶全切或甲状腺腺叶全切+峡部切除术;若侵犯颈部淋巴结,同时应行颈部淋巴结清扫术。有学者认为,PTMC 具有生长缓慢、恶性程度低等特点,患者可带瘤生存,终生随访观察^[12]。但也有学者倾向于积极干预,毕竟 PTMC 是一种恶性肿瘤,结节有生长变异、侵犯周围组织甚至远处转移的趋势。(2)对于肿瘤直径 > 1.0 cm 的 PTC,施行甲状腺次全切除或甲状腺全切除术。美国甲状腺协会(ATA)指南认为,PTC 无论大小,只要明确有转移性或宏观上有侵袭性,都应行全甲状腺切除术^[13]。对于颈部淋巴结是否需清扫的问题,国内外学者持不同意见。目前的研究表明,临床上大约有 1/3 的 PTC 存在明显的淋巴结转移,约 1/2 存在微转移,其中最常见淋巴结受累部位是中央区淋巴结。在没有颈部淋巴结转移证据的情况下行预防性中央区淋巴结清扫的好处是有争议的。没有证据表明 PTC 行预防性中央区淋巴结清扫可以提高复发率或死亡率,但可以准确判断肿瘤分期,从而指导后续的治疗和随访^[14]。有学者认为,若术前超声检查或术中检测到颈部淋巴结转移,应行颈部淋巴结清扫,以降低转移和复发的风险。但是,由于缺乏淋巴结受累的直接证据和更广泛的干预会提高并发症的发生率,因此不推荐预防性颈部淋巴结清扫^[15]。根据我国最新的甲状腺诊疗指南提出,对拟行甲状腺全切除术的 PTC 患者,在不损伤甲状旁腺和喉返神经的前提下,应行中央区淋巴结清扫术^[16]。(3)对于多灶癌、双侧癌、且伴有明显周围浸润或颈部淋巴结转移的 PTC,施行甲状腺全切除术。Kim 等^[17]通过对最近 8 676 例 PTC 患者的回顾性分析表明,在多灶性病灶的情况下,甲状腺全切除术显著降低了局部复发的总体风险。最近的一项 Meta 分析证实,甲状腺全切除与明显降低 PTC 复发风险有关。但是,并未发现整体存活率的显著提高^[18]。尽管如此,甲状腺全切除术仍趋向于提高 PTC 整体生存率。甲状腺切除程度与长期生存率之间的确切关系尚未确定^[19]。临床医师慎重决定 PTC 患者甲状腺切除的范围应基于术前、术中、术后预后特点以及风险分析,以达到可接受的低复发风险。

2.2 RAT 治疗 临床上对于术后残留甲状腺恶性组织以及不可切除或者不可完全切除的 PTC 患者,特别是对存在高危风险的 PTC 包含以下任意一点者:具有明显的侵犯周围组织、癌组织没有完整切除、有影像学资料证实存在远处转移、术后高甲状腺球蛋白水平提示远处转移者、合并较大淋巴结转移(任何淋巴结转移灶直径 ≥ 3 cm)应行 RAT 治疗^[16]。有研究表明,通过对 PTC 术后残留肿瘤行¹³¹I 消融治疗,可降低复发率和死亡率^[20]。但是对于低危风险的 PTC 来说,尚未有循证医学证据或者前瞻性研究来证实¹³¹I 治疗对提高生存率和降低复发率有明显的影。RAT 的绝对禁忌证是妊娠和哺乳,相对禁忌证是骨髓抑制。根据欧洲核医学会发布的放射性碘治疗分化型甲状腺癌指南^[21],¹³¹I 消融治疗会带来一些副作用,

包括甲状腺炎、肿瘤压迫症状、非特异性胃肠道症状、低精子症、骨髓抑制等。所以,临床医师应严格把握¹³¹I 治疗的适应证和禁忌证,权衡风险和预期效益,以免发生严重的并发症。

2.3 TSH 抑制治疗 甲状腺切除术后的 PTC 患者,均应常规服用甲状腺激素,目前国内常单用左甲状腺素(LT4)替代治疗,以防止术后出现甲状腺功能低下,其抑制剂量根据年龄和体重指数而变化^[22]。同时 TSH 能够促进剩余的 PTC 细胞的生长,适当剂量的 LT4 可以达到抑制 TSH 的释放,从而减少肿瘤的复发。TSH 抑制治疗对高风险的 PTC 患者有益,治疗可能会减少远处转移,从而减少与 PTC 相关的死亡率,但对低风险患者没有显著的益处^[23]。有研究表明,对于没有发生远处转移且完全切除肿瘤的 PTC 患者,使用 TSH 抑制治疗有效,且术后肿瘤复发率低^[24]。ATA 指南建议,中高风险的 PTC 术后患者应将 TSH 控制在 0.1 mIU/ml 以下,低危患者应保持在 0.5 mIU/ml 以下^[25]。因此,对于中高危险的 PTC 患者,LT4 的初始剂量必须足以将血清 TSH 降至 < 0.1 mIU/ml,以减低并发症的发生率。

3 结 语

近年来,随着医疗水平和人民健康意识的提高,PTC 的发病率逐年上升,彩色超声是诊断的首选方法,FNAB 和术中快速病理学检查能进一步提高诊断能力。因其对放、化疗不敏感,外科手术切除是目前根治的重要治疗手段,必要时可行 RAT 治疗,PTC 术后应常规服用甲状腺激素,并定期监测:三碘甲状腺原氨酸(T3)、甲状腺素(T4)以及 TSH 等浓度。对于有明确颈部淋巴结受侵犯的应行颈部淋巴结清扫术,同时亟待前瞻性研究和循证医学证据对预防性淋巴结问题提供理论支持。综上所述,PTC 的治疗应是一个外科手术治疗为主导的、多学科综合诊治的过程。

参考文献

- [1] 林前煌,徐慧,邹金亮. 甲状腺微小乳头状癌诊治进展[J]. 实用肿瘤学杂志,2017,31(1):61-64.
- [2] Lee JH, Shin JH, Lee HW, et al. Sonographic and cytopathologic correlation of papillary thyroid carcinoma variants [J]. J Ultrasound Med, 2015, 34(1):1-15.
- [3] Weiss VL, Andreotti RF, Ely KA. Use of the thyroid imaging, reporting, and data system (TI-RADS) scoring system for the evaluation of subcentimeter thyroid nodules [J]. Cancer Cytopathol, 2018, 126(8):518-524.
- [4] Jiao WP, Zhang L. Using ultrasonography to evaluate the relationship between capsular invasion or extracapsular extension and lymph node metastasis in papillary thyroid carcinomas [J]. Chin Med J, 2017, 130(11):1309-1313.
- [5] Damiani D, Suci V, Vielh P. Cytopathology of follicular cell nodules [J]. Endocr Pathol, 2015, 26(4):286-290.
- [6] 刘运江,王学良,刘北辰. 甲状腺结节细针穿刺细胞学检查的临床价值[J]. 临床外科杂志,2012(7):453-454.
- [7] Brandler TC, Zhou F, Liu CZ, et al. Can noninvasive follicular thyroid

- neoplasm with papillary-like nuclear features be distinguished from classic papillary thyroid carcinoma and follicular adenomas by fine-needle aspiration? [J]. *Cancer Cytopathol*, 2017, 125(6):378.
- [8] Penna GC, Vaisman F, Vaisman M, et al. Molecular markers involved in tumorigenesis of thyroid carcinoma: focus on aggressive histotypes [J]. *Cytogenet Genome Res*, 2016, 150(3/4):194-207.
- [9] Raffaelli M, De Crea C, Sessa L, et al. Can intraoperative frozen section influence the extension of central neck dissection in cN0 papillary thyroid carcinoma? [J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2013, 398(3):383.
- [10] Lumachi F, Borsato S, Tregnaghi A, et al. FNA cytology and frozen section examination in patients with follicular lesions of the thyroid gland [J]. *Anticancer Res*, 2009, 29(12):5255-5257.
- [11] Mazzaferri EL. Long-term outcome of patients with differentiated thyroid carcinoma: effect of therapy [J]. *Endocr Pract*, 2000, 6(6):469.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] Pacini F, Castagna MG. Approach to and treatment of differentiated thyroid carcinoma [J]. *Med Clin North Am*, 2012, 96(2):369.
- [15] Schmidbauer B, Menhart K, Hellwig D, et al. Differentiated thyroid cancer-treatment: state of the art [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(6):E1292.
- [16] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 甲状腺癌诊疗规范(2018年版) [J]. *中华普通外科学文献(电子版)*, 2019, 13(1):1-15.
- [17] Kim SK, Park I, Woo JW, et al. Total thyroidectomy versus lobectomy in conventional papillary thyroid microcarcinoma: analysis of 8,676 patients at a single institution [J]. *Surgery*, 2017, 161(2):485.
- [18] Macedo FI, Mittal VK. Total thyroidectomy versus lobectomy as initial operation for small unilateral papillary thyroid carcinoma: a meta-analysis [J]. *Surg Oncol*, 2015, 24(2):117-122.
- [19] Miccoli P, Bakkar S. Surgical management of papillary thyroid carcinoma: an overview [J]. *Updates Surg*, 2017, 69(2):145-150.
- [20] Sawka AM, Brierley JD, Tsang RW, et al. An updated systematic review and commentary examining the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation in well-differentiated thyroid cancer [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2008, 37(2):457-480.
- [21] Luster M, Clarke SE, Dietlein M, et al. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2008, 35(10):1941-1959.
- [22] Santini F, Pinchera A, Marsili A, et al. Lean body mass is a major determinant of levothyroxine dosage in the treatment of thyroid diseases [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(1):124-127.
- [23] Hovens GC, Stokkel MP, Kievit J, et al. Associations of serum thyrotropin concentrations with recurrence and death in differentiated thyroid cancer [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(7):2610.
- [24] Rosario PW, Mourão GF, Calsolari MR. Recombinant human TSH versus thyroid hormone withdrawal in adjuvant therapy with radioactive iodine of patients with papillary thyroid carcinoma and clinically apparent lymph node metastases not limited to the central compartment (cN1b) [J]. *Arch Endocrinol Metab*, 2017, 61(2):167-172.
- [25] 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.

收稿日期:2019-05-02 修回日期:2019-06-20 编辑:石嘉莹

(上接第 245 页)

- [9] Levine B, Kroemer G. Autophagy in the pathogenesis of disease [J]. *Cell*, 2008, 132(1):27-42.
- [10] Han XB, Kou JY, Zheng YH, et al. ROS generated by upconversion nanoparticle-mediated photodynamic therapy induces autophagy via PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in M1 peritoneal macrophage [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2019, 52(6):1325-1338.
- [11] Huang D, Shen SL, Cai M, et al. Role of mTOR complex in IGF-1 induced neural differentiation of DPSCs [J]. *J Mol Histol*, 2019, 50(3):273-283.
- [12] Wang Y, Zhang JH, Bo JS, et al. Hydrogen-rich saline ameliorated LPS-induced acute lung injury via autophagy inhibition through the ROS/AMPK/mTOR pathway in mice [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2019, 244(9):721-727.
- [13] Yang HQ, Wang H, Liu YB, et al. The PI3K/Akt/mTOR signaling pathway plays a role in regulating aconitine-induced autophagy in mouse liver [J]. *Res Vet Sci*, 2019, 124:317-320.
- [14] Xia H, Dufour CR, Giguère V. ERR α as a bridge between transcription and function: role in liver metabolism and disease [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10:206.
- [15] Lin Y, Deng WY, Pang JK, et al. The microRNA-99 family modulates hepatitis B virus replication by promoting IGF-1R/PI3K/Akt/mTOR/ULK1 signaling-induced autophagy [J]. *Cell Microbiol*, 2017, 19(5). [Epub ahead of print]
- [16] Liu XL, Hu XT, Kuang YY, et al. BCLB, methylated in hepatocellular carcinoma, is a starvation stress sensor that induces apoptosis and autophagy through the AMPK-mTOR signaling cascade [J]. *Cancer Lett*, 2017, 395:63-71.
- [17] Xiang KL, Wang B. Role of the PI3K-AKT-mTOR pathway in hepatitis B virus infection and replication [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(3):4713-4719.
- [18] Wang X, Huo BN, Liu J, et al. Hepatitis B virus X reduces hepatocyte apoptosis and promotes cell cycle progression through the Akt/mTOR pathway in vivo [J]. *Gene*, 2019, 691:87-95.
- [19] Zhu MY, Guo JL, Li W, et al. Hepatitis B virus X protein induces expression of alpha-fetoprotein and activates PI3K/mTOR signaling pathway in liver cells [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(14):12196-12208.
- [20] Kim HY, Jhun JY, Cho ML, et al. Interleukin-6 upregulates Th17 response via mTOR/STAT3 pathway in acute-on-chronic hepatitis B liver failure [J]. *J Gastroenterol*, 2014, 49(8):1264-1273.

收稿日期:2019-05-26 修回日期:2019-06-20 编辑:王国品