



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.05.002
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2017.05.002
Chinese Journal of General Surgery, 2017, 26(5):547-550.

· 述评 ·

理性思辨：甲状腺微小乳头状癌的诊治策略

朱精强，苏安平

(四川大学华西医院 甲状腺及甲状旁腺疾病诊治中心，四川 成都 610041)



专家介绍：朱精强，四川大学华西医院甲状腺乳腺外科主任，主任医师，教授，博士生导师。中国医师协会外科医师分会甲状腺外科医师委员会副主任委员，中国研究型医院学会甲状腺疾病专业委员会副主任委员、甲状腺疾病专业委员会甲状旁腺保护学组组长，中国抗癌协会甲状腺癌专业委员会常委，四川省医学会外科学专委会常委、甲状腺外科学组组长，四川省医师协会外科学专委会甲状腺外科委员会主任委员，四川省抗癌协会甲状腺癌专业委员会副主任委员、头颈外科专委会常委。

长期从事甲状腺及甲状旁腺疾病的外科治疗，尤其擅长累及血管、神经、纵隔的晚期甲状腺癌的手术治疗。在甲状腺手术中解剖、辨认及保护甲状旁腺和喉返神经具有丰富经验，总结了独到的“纳米碳甲状旁腺负显影辨认保护技术”，对降低甲状腺术后甲状旁腺功能低下取得明显效果，并在全国范围了推广；对甲亢的术前准备及手术治疗具有较深造诣，总结的“甲状腺功能衰竭—补偿法”方法独特，安全有效。首次提出P53治疗晚期甲状腺癌，并应用于临床，使晚期甲状腺癌患者重新获得手术机会。发表论文百余篇，执笔编写了全球第一部关于甲状旁腺的专家共识——《甲状腺手术中甲状旁腺保护专家共识》。

摘要

甲状腺微小乳头状癌（PTMC）发病率呈全球化激增，故其诊治近年来倍受重视并引发争议。目前国内外部分学者对PTMC提出了两种诊治策略：“过度诊断，过度治疗”与“主动观察，延迟干预”。但结合PTMC的特点、患者意愿、医疗环境及医疗资源诸方面综合评估，“主动观察，伺机干预”是目前为止PTMC的最佳处理方式。

关键词

甲状腺肿瘤 / 诊断；甲状腺肿瘤 / 治疗；癌，乳头状
中图分类号：R736.1

Rational reflection and speculation: current diagnosis and treatment strategies for papillary thyroid microcarcinoma

ZHU Jingqiang, SU Anping

(Center for Diagnosis and Treatment of Thyroid and Parathyroid Diseases, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

Abstract

In recent years, the rapid increase in incidence of papillary thyroid microcarcinoma (PTMC) worldwide has spurred great attention and even disputes in its diagnosis and treatment. At present, two strategies for diagnosis and treatment of PTMC have been proposed by some scholars at home and abroad: one is “overdiagnosis and overtreatment”, and the other is “active surveillance and delayed intervention”. However, by taking an integrated

基金项目：四川省科技厅资助项目（2016SZ0045）。

收稿日期：2017-04-12；修订日期：2017-05-10。

通信作者：朱精强，Email: zjq-wkys@163.com

account of the characteristics of PTMC, patients' preferences, and medical circumstances and resources, "active surveillance and opportunistic intervention" is considered to be the best strategy to date.

Key words Thyroid Neoplasms/diag; Thyroid Neoplasms/therapy; Carcinoma, Papillary

CLC number: R736.1

甲状腺癌是全球范围内发病率上升最快的实体恶性肿瘤。甲状腺癌最常见的病理类型为乳头状癌 (papillary thyroid carcinoma, PTC), 而微小乳头状癌 (papillary thyroid microcarcinoma, PTMC) 指肿瘤最大直径 ≤ 10 mm的PTC, 又是目前所占比例最高的PTC病理亚型。2014年WHO公布的全球癌症报告指出, 甲状腺癌新发病例中 $>50\%$ 为PTMC, 使得PTMC在许多临床中心占据甲状腺癌治疗的重要权重。文献^[1]报道国内PTMC占PTC新发病例的38.2%。一般来说, 由于大多数PTMC预后良好, 甚至部分患者终生无明显进展, 因此其诊治热点及争议越来越大, 部分学者在是否应手术治疗这点争议不断。目前国内部分学者对PTMC的诊治提出了两种策略: “过度诊断, 过度治疗”与“主动观察, 延迟干预”。笔者认为, 这个问题需要理性、辩证地看待及思考。“主动观察, 伺机干预”是目前为止PTMC的最佳处理方式。本文结合国内外指南及笔者的临床经验, 对PTMC的诊治策略进行阐述。

1 过度诊断, 过度治疗

目前很大一部分学者认为PTMC存在“过度诊断、过度治疗”。研究^[2-3]报道尸检PTMC的发病率为2.0%~35.6%。PTMC体积较小, 一般无明显临床症状, 但由于影像学检查方法的发展, 尤其是超声医学技术的进步, 越来越多的PTMC被临床检测出来, 部分验证了尸检结果。一项长达60年的PTMC的随访研究^[4]提示, PTMC的发病率由最初10年(1945—1954年)的19%上升为最近10年(1995—2004年)的35%。近期一项数据^[5]也显示, 美国2008年PTMC的发病率较1980年上升了接近5倍。总之, PTMC在全球范围内呈“爆发式”增长。

2013年8月27日梅奥诊所在《英国医学期刊》上发表文章称, 虽然PTMC发病率明显上升, 但是其病死率并无明显变化, 第一次提出了PTMC“过度诊断, 过度治疗”^[6]。2016年8月17日发表在

《新英格兰医学杂志》上一组癌症登记数据显示, 至少50万甲状腺癌(大多数为PTMC)患者存在过度诊断, 且大多数女性患者都接受了不必要的外科切除和抗癌治疗, 而这种干预并没有影响患者的生存率^[7]。韩国自从超声开始大范围应用于癌症普查, 甲状腺癌成了女性最常见的癌症, 过度诊断的比例占到了90%。

遵循恶性肿瘤防治“三早(早期发现、早期诊断、早期治疗)”原则, 关于PTMC是否应立即手术治疗本不应成为一个争论热点, 以往的欧美指南和我国现行指南也均主张对诊断明确的PTMC进行手术治疗。但是日本Kuma医院对于PTMC进行前瞻性的观察性研究, 结果表明对于低危PTMC, 观察可作为临床处理的选择之一^[8]。日本癌研会有明医院研究也认为, 部分PTMC处于亚临床状态, 很少发展成为具有临床意义的甲状腺癌, 有些甚至终生无症状, 即使有些病例出现临床症状或颈部淋巴结转移, 但对生存率影响不大, 提出对于无转移的、无症状的PTMC可不给予任何治疗, 只需观察^[9]。根据上述研究结果, 2015版美国甲状腺协会(ATA)指南^[10]对PTMC的治疗策略进行了修改, 提出对于没有局部侵犯、无淋巴结转移及远处转移、无高侵袭性亚型的PTMC可选择密切观察, 而不是立即手术治疗。上述研究为PTMC“过度诊断, 过度治疗”提供了理论依据。但笔者认为, 在我国严峻的就医环境下, 且大多数医院无法对PTMC进行亚型分类, 慎言“过度诊断, 过度治疗”。

2 主动观察, 延迟干预

PTMC是否真正存在“过度诊断, 过度治疗”? 我们应理性和辩证的来看待PTMC。目前对于PTMC多大直径才建议进一步穿刺活检并无统一标准。由于直径 <5 mm的PTMC出现淋巴结转移及远处转移的几率较低, 因此2016版中国抗癌协会甲状腺癌专业委员会(CATO)《甲状腺微小乳头状癌诊断与治疗专家共识》推荐直径 ≥ 5 mm的

PTMC可行超声引导下细针穿刺活检,而对于直径 <5 mm的PTMC不建议行细针穿刺活检。因此,若对于直径 <5 mm的PTMC常规进行细针穿刺活检,笔者认为即存在“过度诊断”。

虽然大多数PTMC预后良好,但是其仍具有恶性肿瘤的所有特征,如转移、复发及危及生命。PTMC不等于早期癌,更不等于低危癌。任何晚期PTC都是从PTMC进展而来,绝非癌症一发生就是晚期PTC。尽管尸解发现的PTMC与临床上的PTC相比发病率相差很大,但目前尚无确切的指标来判断哪些PTMC会进展,哪些PTMC会“休眠”;尸解只是一个“横断面”,不能反映PTMC的动态变化;10多年前的PTMC与现在的PTMC的生物行为是否一样?PTC具有去分化的特性,尤其是随着带瘤时间的延长及患者年龄的增加,其去分化的可能性也增加。部分PTMC的首发症状即可表现为淋巴结转移或远处转移(如骨、脑、肾、眼眶转移)^[11-12];cN0期PTMC淋巴结转移率可高达20%~66%^[13-14];PTMC术后病理诊断分期为T₃、T₄期的比例可分别达20.7%和7.2%,中央区淋巴结转移和颈侧区淋巴结转移发生率可分别达82.0%和21.2%^[15];PTMC的复发率约为3.3%~14%,且仍有一定的病死率^[16-17]。

由此可见,不是所有的PTMC都存在“过度治疗”。笔者认为,PTMC“过度治疗”主要包括以下几种情况:(1)对肿瘤直径 <5 mm,对侧腺叶无结节、无颈淋巴结转移、甲状腺外浸润等,以及其他甲状腺癌高危因素的病例行甲状腺全切除+单/双侧中央区淋巴结清扫术;(2)因良性病变已行腺叶+峡部切除术,术后病理检查发现PTMC(意外癌),无中央区淋巴结转移依据而再行中央区淋巴结清扫;(3)对肿瘤直径 <5 mm的PTMC患者于妊娠早、晚期手术;(4)行过度的TSH抑制治疗及随访周期 <3 个月等^[18]。

2016年,美国学者Saha教授根据PTMC的特点在中国甲状腺协会年(CTA)上提出了“主动观察,延迟干预”。其观点认为,大多数PTMC进展缓慢且预后良好,并非一检查出来即需要手术切除,可以在动态观察的前提条件下延迟外科手术干预时间。笔者完全赞同对PTMC采取“主动观察”的处理策略,但“延迟干预”的处理策略存在不妥。延迟干预,顾名思义,即将干预(手术)的时间延迟,但最终结局仍然需要干预。而日本Kuma医院对于低危PTMC进行长期观察,结

果绝大多数患者未出现肿瘤进展,也未接受手术干预。目前国内外还尚无一个理想的策略来指导对PTMC处理。

3 主动观察,伺机干预

针对目前存在的问题及对PTMC的充分认识,笔者认为,由于目前科技水平对PTMC认识具有较大的局限性,难以判断哪些PTMC会进展,哪些会终生“休眠”,提出对PTMC“过度诊断,过度治疗”是不理性的。提出这种观点的人更多是从“学术”及“卫生经济学”的角度出发,更多的人是盲从,人云亦云,根本忽略了患者的心理因素。

因此,理性的策略应该将PTMC分为高危组及低危组进行分别对待。对于高危组的PTMC,应该与PTC一样限期手术。对于低危组,并非绝对不手术,应该依据患者的意愿、医疗资源的状况及动态观察的情况而定。如果患者出于美观、手术并发症及侥幸心理要求(而不是医生建议),动态观察是完全可以的;如果是医疗资源紧张,应该在对PTMC观察的同时优先安排中晚期的甲状腺癌手术;如果在观察过程中发现癌灶进行性长大或出现淋巴结转移或患者坚决要求手术,都应该手术干预。

笔者将上述处理策略归纳为“主动观察,伺机干预”。该策略主要包含以下几层含义:(1)对PTMC进行主动观察也是一种处理策略;(2)将PTMC分为低危和高危区别对待,不是所有的PTMC都是低危;(3)不是所有PTMC都需要干预;(4)干预与否需要将PTMC特点、患者意愿、医疗环境及医疗资源诸方面综合评估,“伺机”二字包含了所有内容。综上所述,“主动观察,伺机干预”是目前为止处理PTMC的最佳策略。

笔者认为,对于PTMC不要过度渲染,其仅代表肿瘤直径 ≤ 10 mm,应该理性、辩证地看待,坚持“主动观察,伺机干预”的处理策略,站在患者的角度来合理选择处理方式,使患者真正获益。

参考文献

- [1] 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. doi: 10.1210/jc.2011-1546.

- [2] Pazaitou-Panayiotou K, Capezzone M, Pacini F. Clinical features and therapeutic implication of papillary thyroid microcarcinoma[J]. *Thyroid*, 2007, 17(11):1085–1092.
- [3] Roti E, degli Uberti EC, Bondanelli M, et al. Thyroid papillary microcarcinoma: a descriptive and meta-analysis study[J]. *Eur J Endocrinol*, 2008, 159(6):659–673. doi: 10.1530/EJE-07-0896.
- [4] Hay ID, Hutchinson ME, Gonzalez-Losada T, et al. Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 900 cases observed in a 60-year period[J]. *Surgery*, 2008, 144(6):980–987. doi: 10.1016/j.surg.2008.08.035.
- [5] Li N, Du XL, Reitzel LR, et al. Impact of enhanced detection on the increase in thyroid cancer incidence in the United States: review of incidence trends by socioeconomic status within the surveillance, epidemiology, and end results registry, 1980–2008[J]. *Thyroid*, 2013, 23(1):103–110. doi: 10.1089/thy.2012.0392.
- [6] Brito JP, Morris JC, Montori VM. Thyroid cancer: zealous imaging has increased detection and treatment of low risk tumours[J]. *BMJ*, 2013, 347:f4706. doi: 10.1136/bmj.f4706.
- [7] Vaccarella S, Franceschi S, Bray F, et al. Worldwide Thyroid-Cancer Epidemic? The Increasing Impact of Overdiagnosis[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(7):614–617. doi: 10.1056/NEJMp1604412.
- [8] 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. doi: 10.1089/thy.2013.0367.
- [9] Sugitani I, Toda K, Yamada K, et al. Three distinctly different kinds of papillary thyroid microcarcinoma should be recognized: our treatment strategies and outcomes[J]. *World J Surg*, 2010, 34(6):1222–1231. doi: 10.1007/s00268-009-0359-x.
- [10] Haugen BR, Alexander EK, Bible KC. 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. doi: 10.1089/thy.2015.0020.
- [11] Anderson KL Jr, Youngwirth LM, Scheri RP, et al. T1a Versus T1b Differentiated Thyroid Cancers: Do We Need to Make the Distinction?[J]. *Thyroid*, 2016, 26(8):1046–1052. doi: 10.1089/thy.2016.0073.
- [12] Liou MJ, Lin JD, Chung MH, et al. Renal metastasis from papillary thyroid microcarcinoma[J]. *Acta Otolaryngol*, 2005, 125(4):438–442.
- [13] Zhao Q, Ming J, Liu C, et al. Multifocality and total tumor diameter predict central neck lymph node metastases in papillary thyroid microcarcinoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(3):746–752. doi: 10.1245/s10434-012-2654-2.
- [14] Lim YC, Choi EC, Yoon YH, et al. Central lymph node metastases in unilateral papillary thyroid microcarcinoma[J]. *Br J Surg*, 2009, 96(3):253–257. doi: 10.1002/bjs.6484.
- [15] Mehanna H, Al-Maqbili T, Carter B, et al. Differences in the recurrence and mortality outcomes rates of incidental and nonincidental papillary thyroid microcarcinoma: A systematic review and meta-analysis of 21 329 person-years of follow-up[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(8):2834–2843. doi: 10.1210/jc.2013-2118.
- [16] Noguchi S, Yamashita H, Uchino S, et al. Papillary microcarcinoma[J]. *World J Surg*, 2008, 32(5):747–753. doi: 10.1007/s00268-007-9453-0.
- [17] Nilubol N, Kebebew E. Should small papillary thyroid cancer be observed? A population-based study[J]. *Cancer*, 2015, 121(7):1017–1024. doi: 10.1002/cncr.29123.
- [18] 朱精强, 雷建勇. 甲状腺微小乳头状癌过度治疗与不足[J]. *中国实用外科杂志*, 2016, 36(5):520–523.
- Zhu JQ, Lei JY. Over-treatment and under-treatment of papillary thyroid microcarcinoma[J]. *Chinese Journal of Practical Surgery*, 2016, 36(5):520–523.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 朱精强, 苏安平. 理性思辨: 甲状腺微小乳头状癌的诊治策略[J]. *中国普通外科杂志*, 2017, 26(5):547–550. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.05.002

Cite this article as: Zhu JQ, Su AP. Rational reflection and speculation: current diagnosis and treatment strategies for papillary thyroid microcarcinoma[J]. *Chin J Gen Surg*, 2017, 26(5):547–550. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.05.002