

对低风险分化型甲状腺癌患者管理的思考^{*}

杨洋¹ 时立新^{2*}

¹ 贵州医科大学附属医院内分泌代谢病科, 贵州贵阳 550004

² 贵黔国际总医院内分泌代谢科, 贵州贵阳 550018

摘要 低风险分化型甲状腺癌(DTC)的管理包含多个方面。各类指南的更新为 DTC 的诊断和治疗提供了方向。临床医生应减少过度诊断和治疗,同时避免因治疗不足带来的风险,从而提高患者的生活质量。

关键词 分化型甲状腺癌; 甲状腺手术; 术后管理

中图分类号 R736.1 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20220401

Reflections on the management of low-risk differentiated thyroid cancer YANG Yang¹, SHI Li-xin^{2*}. ¹Department of Endocrinology and Metabolism, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guizhou Guiyang 550004, China; ²Department of Endocrinology and Metabolism, GuiQian International General Hospital, Guizhou Guiyang 550018, China
Corresponding author: SHI Li-xin, E-mail: slx1962@medmail.com.cn

Abstract The management of low-risk differentiated thyroid cancer(DTC) includes many aspects. The updating of various guidelines provides directions for the diagnosis and treatment of DTC. Clinicians should improve patients' quality of life by reducing overdiagnosis and treatment while avoiding the risks of undertreatment.

Key words Differentiated thyroid cancer; Thyroid surgery; Postoperative management

甲状腺癌是内分泌系统中最常见的恶性肿瘤,在临床上发病率呈逐年上升趋势,而死亡率一直保持较低水平。根据 2020 年数据,女性和男性的甲状腺癌发病率分别为 10.1/10 万和 3.1/10 万,而肿瘤相关死亡率分别为 0.5/10 万和 0.3/10 万^[1]。甲状腺癌患者 5 年相对生存率为 92.3%~98.2%^[2],病灶局限于甲状腺内的患者 5 年生存率为 99.90%,而伴有远处转移的患者则为 54.70%^[3]。2020 年全球初诊断的甲状腺癌病例数约 58 万例,发病率位于所有癌症的第 11 位^[4]。甲状腺癌的主要病理类型为分化型甲状腺癌(differentiated thyroid cancer, DTC),包括乳头状癌(papillary thyroid cancer, PTC)、滤泡状癌、甲状腺嗜酸细胞癌和低分化癌,占甲状腺癌的 95% 以上^[5]。虽然甲状腺癌发病率的逐年上升主要归因于过度诊断^[6],但 DTC 尤其是 PTC 的发病率仍有所增加,这表明发病率的真正增加导致了疾病的流行^[7]。大多数 DTC 患者的临床表现不典型、进展缓慢、预后较好,约 90% 的 DTC 处于低风险状态,而这些低风险 DTC 患者 10 年的疾病特异性生存率高达 95~100%^[8]。对于复发风险

而言,低风险 DTC 患者的复发率为 1%~5%^[9]。

根据美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)对甲状腺癌的 TNM 分期标准,所有 I 期和 II 期的 DTC 均属于低风险,主要包括无远处转移也无甲状腺外侵犯或仅侵犯带状肌的患者^[10]。与根据复发风险分层的美国甲状腺协会(American Thyroid Association, ATA)分层系统不同,甲状腺癌 AJCCTNM 分期主要用于预测患者的死亡风险。

主动监测或外科手术

DTC 患者是否手术仍存在争议。许多偶然发现 PTC 的患者,由于疾病进展风险较低,手术会存在术后并发症的风险,外科手术可能弊大于利^[11,12]。ATA 指南不建议对直径 < 1 cm 的甲状腺结节进行细针穿刺活检(fine needle aspiration, FNA)^[9],而对于最大直径 ≤ 1 cm 的甲状腺微小乳头状癌(papillary thyroid microcarcinoma, PTMC),主动监测可能是更为安全的治疗方式^[12,13]。对于直径 > 1 cm 的 DTC 患者,可考虑手术治疗^[9]。日本一项前

^{*} 基金项目:科技部国家重点研发计划精准医学专项(No:2016YFC0901203)

^{*} 通信作者:时立新, E-mail: slx1962@medmail.com.cn, 贵州省贵阳市云岩区贵医街 28 号

瞻性研究发现年龄 < 40 岁是 PTMC 进展的独立预测因子,年龄 ≥ 60 岁的患者比年龄 < 60 岁的患者进展更缓慢,更适合进行主动监测而非手术治疗,而所有年龄的患者在进行主动监测后,都有机会进行挽救手术,且不会影响长期预后^[14]。ATA 指南建议,对于 PTMC,若无远处转移、无甲状腺外侵犯、无家族史和颈部放射史,积极监测是可行的;若选择手术,则行甲状腺叶切除术^[9]。目前没有针对低风险 DTC 的主动监测与甲状腺手术进行比较的随机头对头试验,并且与甲状腺手术风险相关的不确定性仍然存在,需要更多的数据来评估低风险 DTC 手术的获益与风险。

DTC 切除术

2015 年 ATA 指南指出,在积极监测 DTC 期间进展的患者以及 DTC > 1 cm 的初诊患者,推荐行甲状腺切除手术。该指南对于无甲状腺外侵犯、无远处转移、无淋巴结转移、直径 > 1 cm 且 < 4 cm 的 DTC,选择腺体全切除术、近全切除术或单侧腺体切除术;对于低风险 PTC 和滤泡状癌,可选择单侧腺体切除术。对于直径 > 4 cm,有明确的甲状腺外侵犯(cT₄)、淋巴结转移(cN₁)或远处转移(cM₁)的患者应行腺体全切术或近全切术^[9]。相关研究发现腺叶切除术比甲状腺全切除术复发率高,并且甲状腺全切除术不存在肿瘤复发的风险,还能促进放射性碘(radioactive iodine,RAI)治疗的疗效^[15]。但甲状腺全切除术患者需终生服用左甲状腺素钠片替代治疗,并且发生并发症的风险更高^[16]。

RAI 治疗的选择

RAI 治疗是 DTC 近全切除术后或全切除术后的治疗手段之一,也是术后重要的辅助治疗方法。在治疗中风险或高风险 DTC 残留或转移病灶以及低风险 DTC 术后残余甲状腺中起到了重要作用,并有助于降低其复发及肿瘤相关死亡风险^[17,18]。在 TNM 分期方面,强烈推荐对有远处转移(M₁)、甲状腺外侵犯(T₄)及病灶直径 > 4 cm(T₃)者行 RAI 治疗;而病灶 < 1 cm、无甲状腺外侵犯且无其他高危因素者(T_{1a}N₀M₀)不推荐行 RAI 治疗,而 RAI 对其他分期 DTC 治疗的获益仍有争议。在复发风险分层方面,低危患者不推荐行 RAI 治疗,因为 RAI 治疗并没有为低危患者带来更好的预后^[19];中危患者是否行 RAI 治疗尚存在争议。有研究发现对于年龄 > 45 岁,肿瘤直径 > 4 cm 或伴有颈部、

纵膈淋巴结转移的中危患者,RAI 治疗可减少复发及改善预后^[20]。另有研究发现,对于年龄 < 45 岁,伴有甲状腺外微小浸润,无淋巴结转移且癌灶较小的中危患者,RAI 治疗对复发及总体生存率无明显影响^[21];高危患者应行 RAI 治疗,因为 RAI 治疗是改善高危患者预后的重要方法之一^[9,22]。

RAI 治疗主要表现在 3 个方面:①清除甲状腺癌手术后残留的甲状腺组织,简称为清甲治疗:术后随访中可通过检测血清甲状腺球蛋白(thyroglobulin,Tg)水平和碘 131 全身显像对病情进行评估;②辅助治疗:清除甲状腺癌手术后影像学无法证实的残留的潜在微小癌灶,从而减少复发及相关死亡风险;③清除甲状腺癌手术后无法用外科手术切除的局部或远处转移病灶,简称为清灶治疗:清灶治疗是甲状腺癌术后治疗中的重要手段之一。血清刺激性 Tg 是指 RAI 治疗后在随访中停用左甲状腺素钠片,在促甲状腺激素(thyroid-stimulating hormone,TSH) > 30 mU/L 状态下测定的 Tg 值。血清刺激性 Tg 对疾病的缓解、复发及持续状态具有一定的预测作用,相较于非刺激性 Tg,血清刺激性 Tg 更能敏感地发现潜在病灶的存在。相关研究表明,RAI 治疗后,当 Tg 水平在 5 ~ 10 ng/mL 之间时,肿瘤残留的可能性大^[23,24]。对于低风险或中风险 DTC 患者,若非刺激性 Tg < 1 ~ 2 ng/mL,无论是否行 RAI 治疗,对复发可能都无影响^[25];若血清刺激性 Tg > 5 ng/mL,RAI 治疗可能有益,若为 1 ~ 5 ng/mL,应考虑通过其他检查来判断是否行 RAI 治疗,若 < 1 ng/mL,则不需要行 RAI 治疗^[23,26]。

甲状腺激素替代治疗

DTC 是 TSH 依赖性内分泌肿瘤,TSH 能够通过 cAMP 信号通路调节甲状腺特异基因的表达,并且刺激表达 TSH 受体的正常甲状腺组织和 DTC 细胞异常增生,从而导致复发的可能。因此,TSH 抑制治疗是降低 DTC 患者复发和死亡的重要治疗手段。在甲状腺全切除或近全切除术后应将 TSH 抑制在正常低值或低于正常下限,在补充 DTC 患者缺乏的甲状腺激素的同时,也抑制了 DTC 细胞的生长^[27]。DTC 术后应及时进行 TSH 抑制治疗,初始 TSH 抑制目标根据初始复发危险度分层拟定(术后 1 年内)。TSH 抑制治疗首选左旋甲状腺激素(L-thyroxine,L-T₄)口服制剂,早餐前 60 min 空腹口服有助于维持稳定的 TSH 水平^[28]。

TSH 抑制水平与 DTC 的复发、转移和相关死亡

风险密切相关,尤其在高危 DTC 患者中。循证医学证据发现,术后 TSH < 2 mU/L 者 DTC 相关复发风险及死亡风险更低^[29]。对于初始复发危险度分层为高危组患者,TSH 初始抑制目标为 < 0.1 mU/L;中危组为 0.1 ~ 0.5 mU/L;低危组分以下 3 种情况:①单侧甲状腺叶切除术后,TSH 维持在 0.5 ~ 2 mU/L;②甲状腺全切除或近全切除术后,血清中测不到 Tg,TSH 维持在 0.5 ~ 2 mU/L;③甲状腺全切除或近全切除术后,接受或未接受残余甲状腺消融术,血清中检测到低水平 Tg,TSH 维持在 0.1 ~ 0.5 mU/L^[9]。TSH 抑制治疗期间,在调整 L-T₄ 剂量后,需 4 ~ 6 周复查血清 TSH,从而确保 TSH 维持在目标范围内。之后应根据不同个体的反应程度,进行动态风险评估,调整 TSH 抑制治疗的剂量。低危组且疗效满意的患者,TSH 可抑制在正常低限,甚至可在正常范围内。

对于部分中高危组患者,长期 L-T₄ 替代治疗可能会导致亚临床甲状腺毒症风险,从而增加心血管不良事件和骨折风险,特别是在老年人群和绝经后妇女中^[30]。因此,对于这类人群应制定个体化的 TSH 抑制目标,将其抑制至接近达标的最大可耐受值并动态评估^[31]。

术后 Tg 和抗甲状腺球蛋白抗体 (TgAb) 的监测

Tg 是由甲状腺滤泡上皮细胞分泌的大分子糖蛋白。甲状腺全切除术后或 RAI 治疗后的患者血清中应测不到 Tg。Tg 出现或水平升高提示存在 DTC 残留病灶或疾病复发,Tg 具备较高的特异性和敏感性^[32]。Tg 可用于 DTC 术后的评估,在术后 3 ~ 4 周 Tg 值最低^[33]。TgAb 会干扰 Tg 的水平,TgAb 持续阳性或增高也可能提示病灶残留或复发^[34]。所以,术后需检测血清 TSH、Tg 和 TgAb。DTC 患者在随访中建议每 6 ~ 12 个月监测 Tg 水平。

术后影像学检查

DTC 术后最常见的复发和转移部位是颈部淋巴结,尤其是 PTC。所以在甲状腺术后 6 个月应首次进行甲状腺超声和颈部淋巴结超声检查,因为它们用于检测甲状腺切除术后病灶残留或复发最敏感的检查^[35]。病情平稳后每 6 ~ 12 个月复查一次。对可疑淋巴结进行超声引导下 FNA 检查和/或穿刺抽吸液中 Tg 检测可提高诊断的敏感性^[36]。而 CT、MRI、诊断性全身核素显像等为辅助检查,不作为常规检查项目。

DTC 的复发或转移

DTC 复发和转移的部位主要是甲状腺床和颈部淋巴结,远处转移可见于肺、骨和脑等。大多数甲状腺癌的复发发生在初次治疗后的 5 年内,也有少部分发生在初次治疗后的 10 年及以上^[37]。对于 8 ~ 10 mm 的可疑转移淋巴结可进行随访观察^[9],而对于病理学已确诊或影像学检查高度怀疑复发或转移病灶应首选手术切除。若有手术禁忌证、患者拒绝手术等原因无法进行手术时,可选择 131 碘治疗、外照射治疗、靶向治疗和物理治疗等。

小 结

低风险 DTC 的总体预后良好,临床治疗需多方面评估患者的情况,一方面要提高疾病的疗效,另一方面也要减少治疗带来的不良反应,提高 DTC 患者的生活质量。

参 考 文 献

- Pizzato M, Li M, Vignat J, et al. The epidemiological landscape of thyroid cancer worldwide: GLOBOCAN estimates for incidence and mortality rates in 2020 [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2022, 10 (4): 264-272.
- Tufano RP, Noureldine SI, Angelos P. Incidental thyroid nodules and thyroid cancer: considerations before determining management [J]. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2015, 141 (6): 566-572.
- SEER Cancer Statistics Factsheets: thyroid cancer. National Cancer Institute [EB/OL]. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html>. Accessed June 17, 2015.
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71 (3): 209-249.
- Cabanillas ME, McFadden DG, Durante C. Thyroid cancer [J]. *Lancet*, 2016, 388 (10061): 2783-2795.
- Li M, Dal Maso L, Vaccarella S. Global trends in thyroid cancer incidence and the impact of overdiagnosis [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020, 8 (6): 468-470.
- Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, et al. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected Burden of Thyroid, Liver, and Pancreas Cancers in the United States [J]. *Cancer Res*, 2014, 74 (14): 2913-2921.
- Banerjee M, Muenz DG, Chang JT, et al. Tree-based model for thyroid cancer prognostication [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99 (10): 3737-3745.
- 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.
- 10 Tuttle RM, Haugen B, Perrier ND. Updated American Joint Committee Cancer/ Tumor-Node-Metastasis Staging System for Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancer (Eighth Edition): What Changed and Why? [J]. *Thyroid*,2017,27(6):751-756.
- 11 Kong SH, Ryu J, Kim MJ, et al. Longitudinal Assessment of Quality of Life According to Treatment Options in Low-Risk Papillary Thyroid Microcarcinoma Patients: Active Surveillance or Immediate Surgery(Interim Analysis of MAeSTro)[J]. *Thyroid*,2019,29(8):1089-1096.
- 12 Zanicco KA, Hershman JM, Leung AM. Active Surveillance of Low-Risk Thyroid Cancer[J]. *JAMA*,2019,321(20):2020-2021.
- 13 Oda H, Miyauchi A, Ito Y, et al. Incidences of Unfavorable Events in the Management of Low-Risk Papillary Microcarcinoma of the Thyroid by Active Surveillance Versus Immediate Surgery[J]. *Thyroid*,2016,26(1):150-155.
- 14 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.
- 15 Mazzaferri EL, Kloos RT. Clinical review 128: current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001,86(4):1447-1463.
- 16 Hauch A, Al-Qurayshi Z, Randolph G, et al. Total thyroidectomy is associated with increased risk of complications for low-and high-volume surgeons[J]. *Ann Surg Oncol*. 2014,21(12):3844-3852.
- 17 中华医学会核医学分会. ¹³¹I 治疗分化型甲状腺癌指南(2021版)[J]. *中华核医学与分子影像杂志*,2021,41(4):218-241.
- 18 Cheng L, Sa R, Luo Q, et al. Unexplained Hyperthyroglobulinemia in Differentiated Thyroid Cancer Patients as an Indication for Radioiodine Adjuvant Therapy: A Prospective Multicenter Study[J]. *J Nucl Med*,2021,62(1):62-68.
- 19 Schvartz C, Bonnetain F, Dabakuyo S, et al. Impact on Overall Survival of Radioactive Iodine in Low-Risk Differentiated Thyroid Cancer Patients[J]. *J Clin Endocrinol Metab*,2012,97(5):1526-1535.
- 20 Tam S, Amit M, Boonsripitayanon M, et al. Effect of Tumor Size and Minimal Extrathyroidal Extension in Patients with Differentiated Thyroid Cancer[J]. *Thyroid*,2018,28(8):982-990.
- 21 Jeon YW, Ahn YE, Chung WS, et al. Radioactive iodine treatment for node negative papillary thyroid cancer with capsular invasion only: Results of a large retrospective study[J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2016,12(1):e167-e173.
- 22 American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper David S, Doherty Gerard M et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer[J]. *Thyroid*,2009,19(11):1167-214.
- 23 Orlov S, Salari F, Kashat L, et al. Post-operative stimulated thyroglobulin and neck ultrasound as personalized criteria for risk stratification and radioactive iodine selection in low-and intermediate-risk papillary thyroid cancer[J]. *Endocrine*,2015,50(1):130-137.
- 24 Rosario PW, Mourão GF, Siman TL, et al. A low postoperative non-stimulated serum thyroglobulin level excludes the presence of persistent disease in low-risk papillary thyroid cancer patients: implication for radioiodine indication[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*,2015,83(6):957-961.
- 25 Rosario PW, MineiroFilho AF, Prates BS, et al. Postoperative stimulated thyroglobulin of less than 1 ng/ml as a criterion to spare low-risk patients with papillary thyroid cancer from radioactive iodine ablation[J]. *Thyroid*,2012,22(11):1140-1143.
- 26 Haymart MR, Esfandiari NH, Stang MT, et al. Controversies in the Management of Low-Risk Differentiated Thyroid Cancer[J]. *Endocr Rev*,2017,38(4):351-378.
- 27 Brabant G. Thyrotropin suppressive therapy in thyroid carcinoma: what are the targets? [J]. *J Clin Endocrinol Metab*,2008,93(4):1167-1169.
- 28 Wang Z, Angell TE, Sun W, et al. Analysis of the strategy of LT4 prescribing and TSH monitoring for thyroid carcinoma after lobectomy[J]. *Ann Transl Med*,2020,8(19):1238.
- 29 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):2610-2615.
- 30 Biondi B, Cooper DS. Benefits of thyrotropin suppression versus the risks of adverse effects in differentiated thyroid cancer[J]. *Thyroid*, 2010,20(2):135-146.
- 31 Carhill AA, Litofsky DR, Ross DS, et al. Long-term outcomes following therapy in differentiated thyroid carcinoma: NTCTCS registry analysis 1987- 2012 [J]. *J Clin Endocrinol Metab*,2015,100(9):3270-3279.
- 32 Netzel BC, Grebe SK, Carranza Leon BG, et al. Thyroglobulin (Tg) testing revisited: Tg assays, TgAb assays, and correlation of results with clinical outcomes[J]. *J Clin Endocrinol Metab*,2015,100(8):1074-1083.
- 33 Giovannella L, Ceriani L, Maffioli M. Postsurgery serum thyroglobulin disappearance kinetic in patients with differentiated thyroid carcinoma[J]. *Head Neck*,2010,32(5):568-571.
- 34 Durante C, Tognini S, Montesano T, et al. Clinical aggressiveness and long-term outcome in patients with papillary thyroid cancer and circulating anti-thyroglobulin autoantibodies[J]. *Thyroid*,2014,24(7):1139-1145.
- 35 Santhanam P, Ladenson PW. Surveillance for Differentiated Thyroid Cancer Recurrence[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*,2019,48(1):239-252.
- 36 Torres MR, NóbregaNeto SH, Rosas RJ, et al. Thyroglobulin in the washout fluid of lymph-node biopsy: what is its role in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma[J]. *Thyroid*,2014,24(1):7-18.
- 37 Durante C, Montesano T, Tortolano M, et al. Papillary thyroid cancer: time course of recurrences during postsurgery surveillance[J]. *J Clin Endocrinol Metab*,2013,98(2):636-642.

(2022-07-28 收稿)