

◇甲状腺外科专题◇

专家介绍



程若川,医学博士,昆明医科大学第一附属医院教授、主任医师、博士研究生导师。云南省甲状腺外科临床研究中心主任。获政府特殊津贴专家,云岭名医,获第五届中国人民名医称号,中华医学会肿瘤学分会第十一届委员会甲状腺肿瘤专业委员会副主任委员,中国抗癌协会甲状腺癌专业委员会第三届主任委员,中国抗癌协会康复会学术指导委员会第一届副主任委员,中国抗癌协会头颈肿瘤专业委员会常委。

中国《CACA 甲状腺癌诊治指南(2022 版)》外科视角解读

彭 颖,程若川

(昆明医科大学第一附属医院甲状腺疾病诊治中心,云南昆明 650032)

摘要:外科手术切除是大多数甲状腺癌(thyroid cancer, TC)患者的标准治疗方法,对 TC 的预后具有至关重要的意义。而明确 TC 的手术适应证,规范 TC 的手术方法并制定合理化、个性化的治疗策略,是外科治疗达到疗效最大化的关键。近年来全球范围内针对 TC 诊疗相关的指南共识相继迅速更新,亟需与时俱进、覆盖疾病全程、适合中国国情的综合性指南。在此背景下,中国抗癌协会(CACA)首部涵盖所有病理类型的 TC 诊治指南《中国肿瘤整合诊治指南—CACA 甲状腺癌诊治指南》(简称 2022 版 CACA 指南)于 2022 年 4 月正式发布。本文结合笔者个人临床经验,以外科视角从分化型 TC(DTC)的诊断、初始治疗和术后随访三个方面对 2022 版 CACA 指南内容进行解读,探讨外科治疗策略在 TC 诊治全程管理中的特殊性及其价值,并指出了未来仍需探索研究的相关领域。

关键词:CACA 甲状腺癌诊治指南;甲状腺癌;指南解读;外科手术策略

中图分类号:R736.1

文献标志码:A

DOI:10.7652/jdyxb202401005

Interpretation of the Chinese CACA Guidelines for Thyroid Cancer (2022 edition) from a surgical perspective

PENG Ying, CHENG Ruochuan

(Thyroid Disease Diagnosis and Treatment Center, The First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, China)

ABSTRACT: Surgical resection is the standard treatment for most patients with thyroid cancer (TC) and is of critical significance for the prognosis of TC. However, clarifying the surgical indications of TC, standardizing the surgical method of TC and formulating rational and personalized treatment strategies are the key to maximizing the curative effect of surgical treatment. In recent years, the global consensus on guidelines related to TC diagnosis and treatment has been rapidly updated, and comprehensive guidelines covering the whole course of the disease and suitable for China's national conditions are urgently needed to keep pace with the times. In this context, the Chinese Anti-Cancer Association (CACA)'s first guidelines for the diagnosis and treatment of thyroid cancer covering all pathologic types, "Chinese Guidelines for the Integrated Diagnosis and Treatment of Cancer—CACA Guidelines for

收稿日期:2023-07-08 修回日期:2023-09-06

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.82160462);云南省“万人计划”——名医专项(No.RLCRC20210412)

Supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 82160462) and Yunnan Province "Ten Thousand People Plan"—Famous Doctor Special Program(No. RLCRC20210412)

通信作者:程若川. E-mail: cruochuan@foxmail.com

网络出版地址:https://link.cnki.net/urlid/61.1399.R.20231106.1733.006 (2023-11-07)

本刊网址: <http://yxxb.xjtu.edu.cn> 微信公众号:西安交通大学学报医学版

the Diagnosis and Treatment of Thyroid Cancer,”(short as 2022 edition of CACA guidelines) was officially released in April 2022. Based on the authors’ personal clinical experience, this paper will interpret the contents of the 2022 edition of CACA guidelines from differentiated TC (DTC) diagnosis, initial treatment and postoperative follow-up from a surgical perspective, explore the particularity and value of surgical treatment strategies in the entire management of TC diagnosis and treatment, and point out areas that deserve to be explored in the future.

KEY WORDS: CACA Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Thyroid Cancer; thyroid cancer; guide interpretation; surgical strategy

甲状腺癌(thyroid cancer, TC)领域国内外指南共识近年更新迅速,亟需与时俱进、覆盖疾病全程、适合中国国情的综合性指南。在此背景下,中国抗癌协会(CACA)甲状腺癌专委会组织国内专家编写了《中国肿瘤整合诊治指南—CACA 甲状腺癌诊治指南》(简称 2022 版 CACA 指南或 CACA 指南),已于 2022 年 4 月正式发布^[1]。CACA 指南涵盖了 TC 所有病理类型,推荐意见在遵循国际最新共识同时充分考虑中国国情,兼顾 TC 防、筛、诊、治、康的全程管理,强调多学科团队在 TC 诊疗中的关键作用。本文将以外科视角,粗略结合当代中国国情及整合不同指南共识的争议要点,以及分化型 TC(differentiated thyroid carcinoma, DTC)的外科诊断及手术治疗对 2022 版 CACA 指南内容进行解读。

1 外科诊断是 TC 管理的第一环节

外科诊断和评估是 TC 管理的首个环节,主要包括临床表现、影像学检查、实验室检查、穿刺与分子检测五个方面。CACA 指南^[1]指出:在评估甲状腺结节良恶性方面,高分辨率颈部超声是首选方法,细针穿刺活检(fine needle aspiration biopsy, FNAB)是敏感度和特异度最高的方法,对于 FNAB 仍不能确定的结节,可检测穿刺标本的 TC 分子标记物。除良恶性鉴别外,外科特别重视手术前病变范围和肿瘤负荷的评估,这些信息对手术方案制定、预测术中可能发生的损伤是必要的,在此方面 CT、MRI、¹⁸F-FDG PET-CT 各有优势。甲状腺球蛋白(thyroglobulin, Tg)及其抗体(thyroglobulin antibody, TgAb)、降钙素(calcitonin, Ctn)及癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)是术前重要的实验室检查项目,其意义并不在于鉴别结节良恶性,而在于为 TC 的术后动态监测提供基线值或术前尽可能筛选出甲状腺髓样癌(medullary thyroid cancer, MTC)。

2 我国 TC 外科治疗的现状

外科手术是 TC 最核心的初始治疗手段,是 TC 治疗的基石。甲状腺全切或近全切除术、甲状腺腺叶加峡部切除术是国内外指南公认的 TC 标准术

式^[1-4]。汇总我国近 3 年发表的报道三甲医院 TC 手术方式的论著,首次手术采用非标准术式的比例为 2.4%~15.1%^[5-7],相比 2008—2011 年间报道的比例(40.6%)已有明显降低^[8]。2000—2018 年间,美国的局限性甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)首次手术采用标准术式的比例高达 96.15%^[9],相比之下我国的 TC 首次手术的规范性仍有提升空间。另一方面,汇总我国近 10 年发表的 TC 再次手术的论著,残癌率达 11.4%~52.4%^[10-11]。因残癌再次手术的患者中首次手术不规范比例超过 40%^[12],特别是初次手术在地级及以下医院的 TC 患者,36.7%~66.7%再次手术的原因是残余肿瘤复发^[13-14]。受限于医疗设备水平与术前检查(如电子喉镜、颈部增强 CT)的普及率和结果解读水平参差不齐、医师对指南的掌握及疾病的认识不足、标准化甲状腺切除手术技术不熟练等,基层医院 TC 首次手术规范性不足;加之近年火热推进的消融(RFA)治疗对我国 TC 治疗结局的影响需业内聚焦关注。

TC 外科治疗的疗效提升是以手术理念的变化为基础,大致可分 3 个阶段,即从单纯肿瘤切除到根治性切除,再到寻求肿瘤根治性切除与器官功能保留间的平衡。1950 年前,外科对 TC 的处理非常保守,主流观念是单纯肿瘤切除^[15],手术仅用于治疗肿瘤直径大、广泛淋巴结转移或远处转移的 TC 患者^[16],很多患者就诊时已经错失了手术机会^[13]。此时期 PTC 的 5 年死亡率可高达 18%~21%^[15]。

随着手术队列长期随访数据的积累,外科医师意识到首次手术方式对 TC 复发影响匪浅。美国梅奥医院 PTC 队列研究结果提示,患侧腺叶加峡部切除组 20 年总复发率(22.2% vs. 8.3%)、局部复发率(14% vs. 2%)、淋巴结转移率(19% vs. 6%)均高于甲状腺近全或全切组数倍^[17]。淋巴结清扫方式也会影响复发率,日本的<1 cm 的 TC 队列研究提示,改良根治性颈淋巴结清扫组 10 年无复发生存率为 89.4%,高于部分淋巴结切除(“摘葡萄”)组的 78%^[18]。TC 的外科治疗理念开始向肿瘤根治性切除转变,反映在真实世界中,1985—1995 年间美国的 TC 全切或近全切除术比例为 62.9%,成为主流外科

术式,单侧腺叶(加峡部)切除术比例为18.8%^[19]。同一时期,以MAZZAFERRI为代表的学者^[20]陆续开展临床研究,证实了手术结合放射性碘治疗、促甲状腺激素(TSH)抑制治疗的“三部曲”治疗模式可进一步降低TC肿瘤复发率。在以外科手术为主的综合治疗模式下,TC生存率不断提高,以美国为例,1990年后5年生存率已超过94%^[21]。

由于低风险TC整体预后良好,30年间死亡率相对稳定,如何在避免对高风险患者治疗不足的同时,对低风险患者进行适度治疗,逐渐成为TC诊疗领域讨论和研究的重点^[22]。低风险TC的处理应在根治性切除同时兼顾器官功能保留。对甲状腺内单灶、直径小于1cm且无高危因素的DTC进行单侧腺叶(加峡部)切除已成为公认的手术方式^[1-4]。对比不同术式治疗低危PTC的荟萃分析提示:相比甲状腺全切术,腺叶切除术组暂时性声带麻痹、暂时性低钙、永久性低钙发生率均更低,总复发率略高(3.8% vs. 1.0%),但甲状腺床及颈部复发率并无显著差异^[23]。2015年美国甲状腺学会(ATA)指南首次将治疗降级策略进一步扩大至无腺外侵犯、无淋巴结转移(cN0)、甲状腺内肿瘤直径1~4cm的DTC,ATA认为该类人群中低风险的PTC和滤泡状TC(follicular thyroid carcinoma, FTC)可选择单侧腺叶切除术作为初始手术方案^[2],但欧洲专家组对此并不认同^[24]。手术前如何准确诊断低风险TC、如何减少单侧腺叶切除术后二次补充残叶切除、叶切术后是否能避免终身服用左甲状腺素、叶切术后Tg和TgAb监测结果如何解读,仍需进一步研究。

3 CACA指南初始外科治疗原则解读

3.1 DTC的外科治疗原则

在CACA指南推荐意见中,DTC原发灶的手术范围应综合肿瘤因素(cTNM分期、复发及死亡风险)、患者因素(意愿)、术者因素(各种术式利弊和自身手术技能水平)个体化选择。特别是对于1~4cm的DTC,应评估肿瘤多重特点(癌灶数目、对侧结节、侵袭范围及其他高危因素)决定手术的相对适应证。在其他国际指南^[2-4]中,选择患侧腺叶及峡部切除或甲状腺全切术均对术式适应证有着相应具体描述,然而在立足于中国国情及国内外研究的前提下,CACA指南认为在原发灶手术指征的选择上应权衡获益与风险,除提出与其他国际指南基本相符的适应证外,也额外提出了相对适应证,使得术式选择决策时更加灵活宽泛。

在颈部淋巴结处理方面,治疗性的中央区 and 侧颈淋巴结清扫毋庸置疑。但针对cN0期DTC患者是

否行预防性中央区淋巴结清扫,国内主流观念是“在有效保留甲状旁腺和喉返神经的情况下,至少行病灶同侧中央区淋巴结清扫术”^[25],与国际指南有所差异^[2-4]。对此,CACA指南^[5]建议分情况处理:第一,有高危因素的PTC,应行患侧中央区淋巴结清扫;第二,低危PTC,应综合考虑肿瘤因素和功能保护(或患者意愿)等决定是否行中央区淋巴结清扫;第三,cN0期FTC,不建议中央区淋巴结清扫。在预防性侧颈淋巴结清扫方面,国内指南与其他国际指南一致,认为对于cN0的DTC一般不建议行预防性侧颈区淋巴结清扫。有学者提出对部分cN1a患者(如中央区广泛转移、局部晚期、肿瘤位于上极等)可考虑行侧颈淋巴结清扫术。笔者认为该类观点仍需今后多中心合作进行大样本临床研究结果以得出可靠的循证医学证据。

对于持续/复发/远处转移DTC(persistent/recurrent/metastatic DTC, prm-DTC),CACA指南与其他指南观点一致,建议对可能手术治愈(即未侵犯重要结构)的prm-DTC优先考虑手术治疗。对于其他治疗策略如¹³¹I治疗、外放疗或其他定向治疗(如热消融治疗)、TSH抑制治疗及激酶抑制剂治疗等的治疗决策,CACA指南并没有过多阐述。事实上,手术治疗时应尽可能进行R0/R1(完全切除且切缘阴性/切缘阳性)切除,但正如CACA指南中提及的,决策手术应考虑以下因素:病灶位置(是否邻近重要结构)、既往手术范围、并发症(甲旁减、喉返神经及喉上神经麻痹)、原发灶恶性程度等。当prm-DTC已进展至侵犯重要结构,应充分遵循局部晚期DTC治疗决策重要原则,在根治肿瘤与保留器官功能之间权衡利弊,必须在尽量延长生存期的同时保障患者生活质量。而当存在远处转移时,CACA指南提出了可对孤立性远处转移灶行手术切除的部分适应证:①肺转移:孤立性肺转移灶可手术切除;②骨转移:孤立性骨转移灶,或出现骨痛、神经受累及病理性骨折可能性大,可手术治疗;③脑转移:孤立性脑转移灶,或出现中枢神经系统并发症,可手术治疗;④肝脏、胰腺转移等:孤立性转移灶可手术,但需权衡手术风险。但笔者认为,在临床工作实践中,发生远处转移之前往往早已伴发了重要结构的侵犯,手术的获益与风险评估仍然需要得到充分考量,应尽可能为患者提供最优个性化治疗决策方案。

3.2 MTC的外科治疗原则

对于遗传性MTC的外科治疗,CACA指南同其他国际指南^[2-4]一致,均推荐常规行甲状腺全切术。对于散发性MTC,CACA指南在充分考虑近年来国内外的临床研究结果的前提下提出,对基因检测已明

确的散发性 MTC,若病灶局限于单侧甲状腺,且无其他危险因素可行腺叶切除术。但若已有 RET 基因突变、术后血清降钙素水平升高或影像学显示残留 MTC 者,建议完成全甲状腺切除术。RET 突变是近年来 MTC 诊疗中大众较为认可的基因特征,在我国 2021 版甲状腺癌 RET 基因检测与临床应用专家共识中指出^[26],RET 基因胚系突变是遗传性 MTC 形成、发展的基础,根据 RET 基因突变位点的不同,MTC 的恶性程度可分为最高危组、高危组和中危组;RET 基因 M918T 是散发性 MTC 最常见突变类型。后续研究发现,RET M918T 体细胞突变与野生型 MTC 相比具有更强的侵袭性特征^[27]。然而,ATA 指南建议,在散发性 MTC 患者中分析 RET M918T 体细胞突变并不是标准做法^[2]。2019 年 ESMO 指南选择性地建议^[4],如果计划对晚期 MTC 患者进行选择 RET 抑制剂治疗,则可能需要进行体细胞 RET 突变检测以进行个体化靶向治疗。笔者认为尽管目前国内基因检测的质控并不理想,术前辅以基因检测对辅助决策 MTC 的手术范围、术后随访计划及术后系统治疗均有重要价值。当然,这也亟需今后更多大范围大样本量的多中心临床研究,以积累较为可靠的循证医学证据链。

对于 MTC 的中央区淋巴结 cN1a 及侧颈淋巴结 cN1b 的治疗性清扫 CACA 指南同其他指南完全一致,并无争议。而对 cN0 的预防性清扫观点,尽管 CACA 指南与 ATA 指南^[2]一致表示支持,但与 NCCN 指南^[3]及 ESMO 指南^[4]存在部分争议。但笔者认为,根据术前血清钙素值、超声检查结果和术中证实的淋巴结转移,甲状腺全切除术和颈部淋巴结清扫仍然是治疗散发性或遗传性 MTC 的标准方法。此外,CACA 指南推荐对临床评估侧颈淋巴结阴性的 MTC 一般不行预防性侧颈淋巴结清扫,需结合中央区淋巴结转移情况、血清降钙素(calcitonin, Ctn)水平和原发灶等因素综合考虑,而其他国际指南^[6-8]则相对较注重评估血清 Ctn 水平。

事实上,早在我国 2017 版甲状腺癌(TC)血清标志物临床应用专家共识^[28]中就已指出,怀疑甲状腺恶性肿瘤的患者,术前应常规检测血清 Ctn 对 MTC 进行鉴别筛查,Ctn 升高或考虑 MTC 的患者应同时检测 CEA;升高的血清 Ctn 值可反映患者体内 MTC 瘤负荷水平,作为指导 MTC 临床评估的有力依据。然而,目前国内大多数机构尤其是基层医院并未对 Ctn 及降钙素原(procalcitonin, PCT)常规开展检测或仅进行 PCT 检测,常常存在漏诊或误诊,延误了 MTC 的初始管理最佳时机,增加复发性 MTC 比例

及二次手术风险。而对于复发性 MTC,CACA 指南认为对仅有局部区域残留/复发且可手术切除的 MTC 应争取二次手术,这与 ATA 指南^[2]及 NCCN 指南^[3]观点基本相符。但相较之下 CACA 指南确实弱化了消融方式的替代治疗,更加坚信手术切除的有效性。而 ESMO 指南^[4]认为,复发 MTC 的局部结构性病灶若长期稳定,可以选择主动监测;而当出现进展或出现临床症状时,可局部治疗单一病灶,系统治疗或靶向治疗多发病灶。

总之,MTC 的初始管理不到位往往会失去 MTC 最佳治疗决策的黄金时机,严重影响患者预后。因此,笔者认为结合当下我国医疗资源分布尚未完全平衡的国情现状,临床实践工作中应对 cN0 患者选择更为激进的预防性清扫。

3.3 甲状腺未分化癌的外科治疗原则

CACA 指南指出,对甲状腺未分化癌(anaplastic thyroid carcinoma, ATC)应术前快速准确评估肿瘤分期及气道情况,对预期能达到 R0/R1 切除的(Ⅳ_A/Ⅳ_B期)ATC,在经多学科讨论后应积极手术治疗,但不建议对 ATC 实施减瘤手术,对肿瘤侵犯广泛的Ⅳ_B期 ATC 不推荐行广泛的器官切除术(包括喉、气管、食道切除术及大血管切除重建和纵隔清扫术),宜考虑后续放疗及系统治疗等。对Ⅳ_C期 ATC,手术获益非常有限,如果发生或即将发生气道或食管梗阻,可切除局部病灶,缓解症状。

基于 ATC 进展迅速,极易侵犯气管引起窒息,CACA 指南特别对 ATC 的气管切开策略进行了说明:是否行气管切开术应整合肿瘤因素,同时更应强调患者情况进行个性化决策。若甲状腺肿瘤严重侵犯或压迫气道,无法行常规气切和麻醉插管时,可考虑应用体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)。这与其他国际指南观点存在部分出入,如 NCCN 指南^[3]推荐Ⅳ_C期 ATC 可考虑气管切开术,而 ESMO 指南^[4]则提出 ATC 可切除时应避免行选择性气管切开术。CACA 指南的推荐意见似乎更加强调个体化决策,这也是基于中国国情需求考虑的,患者术后的生活质量保障也应当是我们广大医务工作者应关注努力的重点方向。但在临床实践中,ATC 的术前评估往往较为困难,尤其在大多数基层医院因自身医疗平台资源的相对局限性及自身经验的欠缺,并不能得到较为准确的术前分型,而 ATC 进展极为迅速,患者往往会因此失去较为精准的治疗决策而直接影响预后。因此,笔者认为当下亟需构建更为高效合理的 TC 术前评估管理体系,避免

延误患者最佳治疗时机。

4 其他手段在 DTC 初始治疗中的探索

4.1 超声引导下的热消融用于低风险甲状腺微小乳头状癌(PTMC)

热消融原理是利用射频、微波、激光等电磁能产生的高温使目标组织凝固坏死^[29]。在甲状腺肿瘤领域,热消融应用范围正在逐渐扩大:1990 年经皮无水乙醇注射首次用于治疗良性甲状腺结节^[29];2001 年射频消融(RFA)首次应用于 DTC 复发灶^[30];2011 年 RFA 首次用于治疗 PTMC^[31]。荟萃分析提示:RFA 用于 PTMC 初始治疗结节消失率为 79%,随访期间 1.5% 肿瘤进展、0.4% 消融局部肿瘤残留、0.9% 新发 TC、0.2% 出现淋巴结转移^[32]。此类研究绝大多数来自单中心,采用回顾性设计、样本量小、常以肿瘤缩小或消失为主要终点,缺乏长期随访和手术组对照。

临床实践中,低风险 PTMC 的热消融存在问题和挑战。第一,现有技术无法在不做手术的情况下精准评估肿瘤特征。术前超声对包膜受累、甲状腺外侵犯、颈部淋巴结转移诊断的敏感性和准确率远不理想,术前 FNA 难以准确诊断高侵袭性病理亚型^[33]。第二,初始消融治疗不彻底可导致原发肿瘤残留,且不能治疗潜在的隐匿性转移中央区淋巴结,治疗不彻底将增加后续外科手术的难度和风险,增加患者经济负担^[34]。第三,消融后仅以超声难以准确判断消融区是否有肿瘤残留,由于热消融引起的肿瘤细胞凋亡和凝固性坏死,导致 FNA 取样时细胞不足,降低了消融区 FNA 准确性,因此有专家建议消融后 3~6 个月取 3 个点的粗针穿刺活检以确认消融是否完全^[35],但该技术尚未在临床中广泛开展。第四,根据现有临床研究,RFA 对甲状腺功能没有影响,并未发现 RFA 治疗后需要左甲状腺素(L-T₄)替代治疗^[36]。针对这些争议及挑战,美国 ATA 在最新发布的甲状腺结节消融声明中从术前、围手术期以及术后三个方面明确了消融操作的规范性和安全性,使得 RFA 治疗指征得到进一步具体化^[37]。

放射性碘(¹³¹I)治疗是 DTC 术后综合治疗的主要措施之一,其适应证需要结合 TNM 分期、复发风险分层、术后所见、术后血清学和影像学结果综合评估确定^[25]。由于 RFA 治疗不能获得组织病理结果,无法进行分期和分层,所谓的“低危”RFA 患者不能做¹³¹I 治疗、TSH 抑制治疗,这与传统的 DTC 核医学、内分泌治疗原则是排斥的。因此,CACA 指南不推荐将热消融技术作为治疗 PTMC 的常规手段。但在严格把握适应证、患者充分知情的情况下,CACA

指南不反对开展前瞻性临床研究,探索热消融治疗 PTMC 的有效性和安全性^[1]。值得注意的是,2022 年第 5 版 WHO 甲状腺肿瘤病理分型已不再将 PTMC 列为 PTC 的一种独立病理亚型,强调应根据组织病理特征而非肿瘤大小进行分型,避免将所有直径 ≤ 1 cm 病变均视为低危^[38]。这无疑为今后临床实践中针对“低危”RFA 患者的甄选增加了更多概念上的模糊,也可能造成我国 TC 初始诊治的执业管理或治疗结局的混乱与不确定性。

4.2 主动监测用于低风险 PTMC

低危 PTMC 具有惰性生物学行为、进展缓慢,对患者寿命无严重影响^[33]。1993 年,日本 Kuma 医院的宫内昭教授^[33]首先提出以主动监测(AS)代替立即手术管理 PTMC。日本、美国、韩国、巴西等国家陆续开展 AS 队列研究,随访时间从 30 个月至 7.9 年不等,随访期间 1.4%~10% 肿瘤直径增加 ≥ 3 mm、0.1%~3.7% 新发淋巴结转移、延期手术者 0%~1.1% 局部复发^[33-36,39]。应注意的是,积极监测中部分患者因疾病进展仍然需要手术干预,但近期一项基于 SEER 数据库的美国研究提示,与 90 d 内手术相比,延迟手术 >180 d 即会造成局部未转移 PTC 患者疾病特异性死亡风险升高近 4 倍^[40]。但我中心近期开展的研究中尚未发现因手术干预过晚延误治疗的病例^[41],当然这可能与目前队列样本量和终点结局事件较少,随访时间较短等多种因素有关,需未来进一步继续深入开展研究。

诚然,随着对大量研究证据的安全性和有效性的质疑减少,AS 方法在世界范围内越来越受欢迎^[42-43]。但临床实践中 PTMC 的主动监测存在问题和挑战^[43]。第一,适应证未统一。在 778 例 PTMC 患者中回顾性比较发现,仅 14.4% 患者满足中国共识标准,而 72.6% 符合 Kuma 医院标准。第二,缺乏统一的标准化操作规范,例如:AS 期间超声随访的频率、血清 TSH 的控制范围、血清 Tg 的监测作用,延期手术的指征等都需要进一步研究^[1]。第三,受文化背景影响,“带瘤生存”与中国患者传统观念不符合且需要时间上的检验与磨合。第四,我国人均医师数低,尤其专业的医师更是稀少,难以对大量 AS 患者进行密切、规范与专业的监测随访。第五,由于线上或网络(非专业)会诊的便利性,许多患者往往不会去医院就诊,这增加了 AS 随访难度^[42]。因此,CACA 指南推荐:对部分低危(单灶、最大径 <1 cm、无局外侵倾向、无临床怀疑的淋巴结或远处转移、细胞学未提示高危亚型)甲状腺微小癌,主动监测可作为治疗选择之一。对晚期 DTC 瘤灶长期稳定无进展者

可考虑主动监测^[1]。AS 方法在中国可作为低风险 PTMC 管理的替代方法。目前应积极开展临床研究以面对这一挑战性问题,而鉴于我中心对流行病学和临床特点差异影响的前期研究结果^[41],今后在详细制定随访策略时还应充分考虑我国人口特点。

5 小结与展望

2022 版 CACA 指南是充分考虑中国国情特色并结合国内外相关诊疗指南及临床研究数据考量的 TC 诊疗指南,其涵盖了 TC 的各种主要病理类型,充分反映了中国学者的丰富诊疗经验,也强调了多学科整合诊疗的重要性。近年来开始有热消融、主动监测用于“低危癌”(以 DTC 为主)初始治疗的尝试,但无论是循证研究证据水平、临床应用的规范性还是执业范围的管理仍存在很多问题和挑战,应在严格把握适应证的前提下谨慎开展。另外,针对我国 TC 术后随访脱落率高的现状与主客观因素分析,积极研发便利、高效与智能化的医患双方都愿意主动参与的随访方法或模式十分必要。然而,可能由于出版篇幅的限制,CACA 指南的内容详细程度描述不足,由非专业或基层医师进行全面解读较为困难。因此,笔者的补充解读,特别强调临床医师在 CACA 指南的实践过程中,应注重基于当前已经积累或正在进行的大量临床研究数据及国内外诊疗指南进行慎重的思考与互补。

参考文献:

- [1] 葛明华,高明,程若川.中国肿瘤整合诊疗指南.甲状腺癌[M].天津:天津科学技术出版社,2022:1-138.
GE M H, GAO M, CHENG R C. Guidelines for Integrated Diagnosis and Treatment of Cancer in China. Thyroid Cancer [M]. Tianjin: Tianjin Science and Technology Press, 2022: 1-138.
- [2] HAUGEN B R, ALEXANDER E K, BIBLE K C, 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.
- [3] HADDAD R I, BISCHOFF L, BALL D, et al. Thyroid Carcinoma, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2022, 20(8): 925-951.
- [4] FILETTI S, DURANTE C, HARTL D, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up[J]. Ann Oncol, 2019, 30(12): 1856-1883.
- [5] SUI C, LIANG N, DU R, et al. Time trend analysis of thyroid cancer surgery in China: single institutional database analysis of 15,000 patients[J]. Endocrine, 2020, 68(3): 617-628.
- [6] 王冰,鄒洪庆,万政,等.单中心 9 662 例甲状腺癌流行病学特征及临床病理特征分析[J].中华内分泌外科杂志,2021,15(4): 6.
WANG B, XI H Q, WAN Z, et al. Analysis of epidemiology and clinical pathological characteristics of 9 662 cases of thyroid cancer[J]. Chin J Endocr Surg, 2021, 15(4): 342-347.
- [7] MING J, ZHU J Q, ZHANG H, et al. A multicenter, prospective study to observe the initial management of patients with differentiated thyroid cancer in China (DTCC study)[J]. BMC Endocr Disord, 2021, 21(1): 208.
- [8] 黄韬.分化型甲状腺癌的规范治疗[J].中国普外基础与临床杂志,2012,19(8): 805-808.
HUANG T. Standardization (optimal) treatment for differentiated thyroid carcinoma[J]. Chin J Bases Clin General Surg, 2012, 19(8): 805-808.
- [9] PASQUAL E, SOSA J A, CHEN Y X, et al. Trends in the management of localized papillary thyroid carcinoma in the United States (2000-2018)[J]. Thyroid, 2022, 32: 397-410.
- [10] 管云柱.分化型甲状腺癌首次手术规范与否对再次手术的影响[J].中国当代医药,2021,28(4): 102-104,111.
GUAN Y Z. Influence of whether or not the first operation of differentiated thyroid cancer is performed on the second operation[J]. China Modern Medicine, 2021, 28(4): 102-104,111.
- [11] 毛雨,任浩宇,胡代星,等.222 例分化型甲状腺癌再手术的临床分析[J].中国肿瘤外科杂志,2019,11(2): 121-124.
MAO Y, REN H Y, HU D X, et al. Analysis of 222 cases with differentiated thyroid cancer receiving circumferential resection margin[J]. Chin J Surg Oncol, 2019, 11(2): 121-124.
- [12] 梁青壮,王伟,何雨沁,等.355 例甲状腺乳头状癌患者再次手术原因分析[J].中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2018,24(5): 442-445.
LIANG Q Z, WEI W, HE Y Q, et al. Analysis on the causes of reoperation in 355 patients with thyroid papillary carcinoma[J]. Chin J Otorhinolaryngol-Skull Base Surg, 2018, 24(5): 442-445.
- [13] 刘文,程若川,张建明,等.云南省单中心 279 例甲状腺乳头状癌再手术原因分析[J].中国普通外科杂志,2017,26(11): 1383-1391.
LIU W, CHENG R C, ZHANG J M, et al. Causes for reoperation of papillary thyroid carcinoma: analysis of 279 cases in a single-center of Yunnan province[J]. Chin J Gen Surg, 2017, 26(11): 1383-1391.
- [14] 吴斐,周阳,刘姗姗,等.甲状腺乳头状癌再次手术的原因及初步经验[J].肿瘤预防与治疗,2020,33(6): 513-518.
WU F, ZHOU Y, LIU S S, et al. Reasons and preliminary experience of reoperation for thyroid papillary carcinoma[J]. J Canc Control Treat, 2020, 33(6): 513-518.
- [15] FRAZELL E L, FOOTE F W JR. The natural history of thyroid cancer: a review of 301 cases[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1949, 9: 1023-1030.
- [16] BLOCK M A. Management of carcinoma of the thyroid[J]. Ann Surg, 1977, 185: 133-144.
- [17] HAY I D, GRANT C S, BERGSTRALH E J, et al. Unilateral total lobectomy: is it sufficient surgical treatment for patients with AMES low-risk papillary thyroid carcinoma? [J]. Surgery, 1998, 124(6): 958-964.
- [18] NOGUCHI S, MURAKAMI N. The value of lymph-node dissection in patients with differentiated thyroid cancer[J]. Surg Clin North Am, 1987, 67(2): 251-261.
- [19] HUNDAHL S A, FLEMING I D, FREMGEN A M, et al. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid

- carcinoma treated in the U.S., 1985-1995 [see comments][J]. Cancer, 1998, 83: 2638-2648.
- [20] COOPER D S, RINGEL M D. A tribute to Ernest L. Mazzaferri, MD and the lasting impact that he had on thyroid cancer care ten years after his death[J]. Endocrine, 2023, 80(3): 500-502.
- [21] NOONE A M, HOWLADER N, KRAPCHO M, et al. SEER cancer statistics review[R]. Bethesda: National Cancer Institute, 2018.
- [22] KRAJEWSKA J, KUKULSKA A, SAMBORSKI K, et al. Lobo-isthmectomy in the management of differentiated thyroid cancer[J]. Thyroid Res, 2023, 16(1): 4.
- [23] HSIAO V, LIGHT T J, ADIL A A, et al. Complication rates of total thyroidectomy vs hemithyroidectomy for treatment of papillary thyroid microcarcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, 2022, 148(6): 531-539.
- [24] LUSTER M, AKTOLUN C, AMENDOEIRA I, et al. European Perspective on 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: Proceedings of an Interactive International Symposium[J]. Thyroid, 2019, 29(1): 7-26.
- [25] 中华医学会内分泌学分会, 中华医学会外科学分会甲状腺及代谢外科学组, 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(第二版)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2023, 39(3): 181-226.
- Chinese Society of Endocrinology, Thyroid and Metabolic Surgery Group and Surgical Society of Chinese Medical Association, Head and neck Tumor Committee of Chinese Anti-Cancer Association, et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer (second edition)[J]. Chin J Endocrinol Metab, 2023, 39(3): 181-226.
- [26] 广东省医学教育协会甲状腺专业委员会, 广东省基层医药学会细胞病理与分子诊断专业委员会. 甲状腺癌 RET 基因检测与临床应用专家共识(2021 版)[J]. 中华普通外科学文献(电子版), 2022, 16(1): 1-8.
- Thyroid Professional Committee of Guangdong Medical Education Association, Cell Pathology and Molecular Diagnosis Professional Committee of Guangdong Primary Medical Association. Expert consensus on rearranged during transfection gene testing and clinical application in thyroid cancer (Version 2021)[J]. Chin Arch Gen Surg (Electronic Edition), 2022, 16(1): 1-8.
- [27] ELISEI R, ROMEI C. Looking for RET alterations in thyroid cancer: clinical relevance, methodology and timing[J]. Endocrine, 2023, 81(2): 206-215.
- [28] 中国抗癌协会甲状腺癌专业委员会(CATO). 甲状腺癌血清标志物临床应用专家共识(2017 版)[J]. 中国肿瘤临床, 2018, 45(1): 7-13.
- Thyroid Cancer Professional Committee of China Anti-Cancer Association (CATO). Expert Consensus on Clinical Application of Serum Markers for Thyroid Cancer (2017 edition)[J]. Chin J Clin Oncol, 2018, 45(1): 7-13.
- [29] BALDWIN C K, NATTER M B, PATEL K N, et al. Minimally invasive techniques for the management of thyroid nodules[J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2022, 51(2): 323-349.
- [30] DUPUY D E, MONCHIK J M, DECREA C, et al. Radiofrequency ablation of regional recurrence from well-differentiated thyroid malignancy[J]. Surgery, 2001, 130(6): 971-977.
- [31] PAPINI E, GUGLIELMI R, GHARIB H, et al. Ultrasound-guided laser ablation of incidental papillary thyroid microcarcinoma: a potential therapeutic approach in patients at surgical risk[J]. Thyroid, 2011, 21(8): 917-920.
- [32] VANDIJK S P J, COERTS H I, GUNPUT S T G, et al. Assessment of radiofrequency ablation for papillary microcarcinoma of the thyroid: a systematic review and meta-analysis [J]. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, 2022, 148(4): 317-325.
- [33] CERNEA C R, MATOS L L, EUGENIO C, et al. Active surveillance of thyroid microcarcinomas: a critical view[J]. Curr Oncol Rep, 2022, 24(1): 69-76.
- [34] SUN W, ZHANG H, HE L, et al. Surgery after ultrasound-guided radiofrequency ablation for papillary thyroid carcinoma in 21 patients: a retrospective study from a single center in China[J]. Med Sci Monit, 2020, 26: e928391.
- [35] YAN L, ZHANG M B, SONG Q, et al. Ultrasound-guided radiofrequency ablation versus thyroid lobectomy for low-risk papillary thyroid microcarcinoma: a propensity-matched cohort study of 884 patients[J]. Thyroid, 2021, 31(11): 1662-1672.
- [36] MONPEYSEN H, ALAMRII A, HAMOU A B. Long-term results of ultrasound-guided radiofrequency ablation of benign thyroid nodules: state of the art and future perspectives: a systematic review[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12: 622996.
- [37] SINCLAIR C F, BAEK J H, HANDS K E, et al. General principles for the safe performance, training, and adoption of ablation techniques for benign thyroid nodules: an American Thyroid Association statement[J]. Thyroid, 2023, 33(10): 1150-1170.
- [38] BALOCH Z W, ASA S L, BARLETTA J A, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms[J]. Endocr Pathol, 2022, 33(1): 27-63.
- [39] CHOU R, DANA T, HAYMART M, et al. Active surveillance versus thyroid surgery for differentiated thyroid cancer: a systematic review[J]. Thyroid, 2022, 32(4): 351-367.
- [40] CHAVES N, BROEKHUIS J M, FLIGOR S C, et al. Delay in surgery and papillary thyroid cancer survival in the United States: a SEER-Medicare analysis[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2023, 108: 2589-2596.
- [41] 刘文, 曹维涵, 董治中, 等. 积极监测代替立即手术在低危甲状腺微小乳头状癌管理中的前瞻性队列研究: 单中心观察经验[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2022, 38(12): 1068-1074.
- LIU W, CAO W H, DONG Z Z, et al. Active surveillance for low-risk papillary thyroid microcarcinoma: a single center prospective observation study[J]. Chin J Endocrinol Metab, 2022, 38(12): 1068-1074.
- [42] LIU W, CAO W, DONG Z Z, et al. Can active surveillance management be developed for patients with low-risk papillary thyroid microcarcinoma? A preliminary investigation in a Chinese population[J]. Endocr Pract, 2022, 28(4): 391-397.
- [43] LIU W, YAN X J, CHENG R C. The active surveillance management approach for patients with low risk papillary thyroid microcarcinomas: is China ready? [J]. Cancer Biol Med, 2022, 19(5): 1.

(编辑 国 荣)