

低危甲状腺乳头状癌,观察还是手术?

●本报记者 陈祎琪

近20年来,甲状腺乳头状癌(PTC)的发病率在全球范围内显著上升。中国PTC发病率从2005年的3.21/10万上升至2015年的9.61/10万,平均每年增长12.4%,其中直径≤1cm的亚厘米甲状腺乳头状癌(SPTC)约占新发PTC的50%以上。

“日本Kuma医院从20世纪90年代开始对满足一定条件的低危SPTC患者实施主动监测(AS),作为立即手术(IS)的替代方案,但研究表明SPTC仍可能发生淋巴结转移、腺外侵袭和远处转移,因此并非所有的SPTC都适合AS。”中国医科大学附属第一医院甲状腺外科主任张浩表示。

主动监测:优势中存在局限

日本Kuma医院纳入低危SPTC的AS标准为肿瘤无外侵、无颈部淋巴结及远处转移、位于非高风险部位(肿瘤邻近气管或喉返神经)以及不具有高风险的病理特征(细胞学提示侵袭亚型)。作为全球最早对低危SPTC进行AS的医院,该院1993年制定的Kuma标准一直沿用至今。

关于AS的优势,张浩归纳了三点。第一,AS暂时避免了外科手术可能出现的并发症。相比IS,AS(含AS中转手术)术后水肿、暂时或永久性声带麻痹、暂时或永久性甲状旁腺功能减退的发生率显著下降;第二,AS的短期预后与IS无差别;第三,AS可避免甲状腺切除术后因需长期补充甲状腺素而增加的骨质疏松和心血管疾病风险。

“但AS在实施中又存在一定的局限性。”张浩表示,首先,基于影像学的Kuma标准不能准确地判断低危SPTC,现有的检测手段对于中央区淋巴结、腺外侵袭的诊断准确性欠佳。其次,低危SPTC在AS期间会出现临床进展,如果出现颈部淋巴结转移再行手术治疗,会延误病情导致预后不良。最后,AS期间会出现较高比例的患者失访。“AS建立在外科、内科、超声科等多学科协作团队充分评估、良好的患者教育和确保长期随访的基础上。然而,即使在推崇AS的日本,失访率

也高达1/4,那么中低收入国家就更难完全满足上述条件,甚至使SPTC患者暴露于肿瘤进展的风险中。”

外科手术:预后良好,安全性高

基于SEER数据库的大样本研究表明,手术治疗SPTC的10年疾病总生存率和疾病特异性生存率分别为94.6%和99.5%,15年疾病总生存率和疾病特异性生存率分别为90.7%和99.3%。虽然手术治疗SPTC的预后良好,但甲状腺癌的术后并发症长期影响着治疗决策。

“随着手术治疗的规范化,甲状旁腺、喉返神经的保护理念在甲状腺外科中的地位不断攀升。”张浩表示,比如术中神经监测技术可更好地识别和保护喉返神经,自体荧光、纳米碳等技术可更好地识别甲状旁腺,这些措施很大程度上提高了甲状腺手术的安全性和精细化程度,降低了喉返神经损伤和甲状旁腺功能减退的发生概率。

张浩强调了治疗过程中遵循指南的重要性。美国国家癌症数据库的研究证实,不遵循指南组分化型甲状腺癌15年疾病特异生存率显著降低。此

延伸阅读

第5版WHO高级别甲状腺滤泡源性癌解读

甲状腺滤泡上皮起源的恶性肿瘤分为甲状腺乳头状癌(PTC)、甲状腺滤泡癌(FTC)、甲状腺嗜酸细胞癌(OCA)、甲状腺低分化癌(PDTC)和甲状腺未分化癌(ATC)。其中PTC、FTC和OCA合称为分化型甲状腺癌(DTC),占甲状腺癌的90%以上。ATC肿瘤细胞未分化,可有局灶分化,为高度恶性甲状腺癌。第5版WHO甲状腺肿瘤分类提出高级别非间变性甲状腺滤泡源性癌为高度恶性甲状腺癌,包括高级别分化型甲状腺癌(DHGTC)和传统PDTC。

PDTC和DHGTC十分罕见,女性略多见(女:男为1.1~2.1:1)。PDTC世界平均发病率为1%~6.7%,欧洲(6.7%)和南美(4%)的患病率较高,北美(1.8%)和日本(0.3%)则相反。PDTC和DHGTC发病中位年龄为55~65岁,儿



图片来源:摄图网

外,日本癌症研究所的研究表明,随着时代的更迭和指南的推出,1987—2005年Kuma医院SPTC的10年疾病特异性生存率达到了100%,复发率降至1%。“由此可见,遵循指南的规范化手术能有效改善SPTC预后。”

目前,国内外均制定了AS的适应证。整体而言,除日本,大多数国家对AS持弱推荐态度,仅针对手术风险高、拒绝手术治疗或有意参加AS的患者人群,SPTC的治疗仍然以手术为主。我国《甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南(第二版)》也指出,AS是近年来针对低危SPTC的新治疗方法,而这个方法是基于SPTC的惰性生物学行为(弱推荐、低质量证据)。

“可以说开展AS的时机尚未成熟。”张浩表示,AS必须由合适的多学科团队准确诊断和评估患者的病情以选择入组患者,其实施需要良好的质量控制、持续不断的随访,并增强与病患的沟通以减轻患者因肿瘤进展不确定性产生的焦虑。但由于当前随访策略不够清晰、AS经验不足,不仅医生没有信心对患者做出合理的解释,患者也担心AS潜在的医疗风险以及长期随访带来的经济负担。另外,仅凭肿瘤的大小无法将PTC患者进行危险分层,SPTC不一定是早期甲状腺癌。“因此,外科手术仍是目前SPTC安全有效的首选治疗方法,AS应在谨慎评估后使用。”张浩表示。

童和青年患者罕见。DHGTC初诊淋巴结转移率约30%~40%,高于PDTC。初诊远处转移率约20%~25%,最终高达40%~70%,常见部位为肺、骨和其他(脑、肝、皮肤、脾脏、肾脏)。

PDTC和DHGTC临床生物学行为为介于高分化甲状腺癌与ATC之间,5年生存率约50%~70%,多在发病后3年内复发,约50%的患者放射性碘不摄取。年龄≥45岁、肉眼甲状腺外浸润、肿瘤≥5cm、远处转移等因素与预后差相关。PDTC患者10年总生存率为46%,疾病特异生存率为60%,DHGTC与其相似。青少年PDTC罕见,多数存在DICER1的体系或胚系突变,肿瘤死亡率为30%。

ATC为高侵袭性致死性甲状腺癌,预后差,3~6个月死亡率近90%。对可

切除的肿块行广泛手术切除、大剂量外照射联合化学疗法、靶向治疗等多模式治疗可延长生存期,但多数患者仍在两年内死亡。原发肿瘤伴广泛浸润为预后差的影响因素,老年患者、急性症状、白细胞增多均与生存率低相关。

第5版WHO甲状腺肿瘤分类建议,所有ATC患者必须检测BRAFV600E突变以指导靶向治疗,BRAF和MEK抑制剂对突变型ATC有效且被美国FDA所认证。39%~60%的ATC患者PD-L1免疫组化阳性可通过免疫治疗获益。同时,免疫检查点抑制剂、嵌合抗原受体T细胞免疫疗法和个性化肿瘤疫苗等有望成为高级别非间变性甲状腺滤泡源性癌治疗的未来方向。

相关论文信息:<https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112137-20230902-00374>