



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.11.001  
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2015.11.001  
Chinese Journal of General Surgery, 2015, 24(11):1501-1503.

· 专题述评 ·

## 分化型甲状腺癌初始手术治疗的争论焦点

田文

(中国人民解放军总医院 普通外科, 北京 100853)



**专家介绍:** 田文, 中国人民解放军总医院普通外科主任医师、全国甲状腺外科专家、疝与腹壁外科专家。现任中国医师协会外科分会甲状腺委员会主任委员、中华医学会外科学分会疝与腹壁外科专业学组副主委、副组长、全军外科学分会疝与腹壁外科专业学组副组长, 担任《中华外科杂志》、《中华消化外科杂志》、《中国实用外科杂志》、《中国微创外科杂志》、《腹腔镜外科杂志》、《中华疝和腹壁外科杂志》等核心期刊杂志编委。全国甲状腺外科及疝与腹壁外科学科带头人, 解放军总医院“百位名医”。近年来成功开展甲状腺术中神经监测技术、甲状旁腺保护技术及甲状旁腺移植技术, 成功避免了疑难甲状腺术中神经损伤及甲状旁腺功能损伤, 救治了大量甲状腺疑难患者, 处于国内领先水平; 开展腔镜甲状腺微创手术, 切口隐蔽, 美容效果良好。承担国家科技支撑计划、吴阶平医学基金会基金, 军队“十一五”课题、卫生部公益行业科研专项课题等9项课题。参与编写《外科学》、《普通外科学》、《结直肠肿瘤》等专著及录制卫生部甲状腺及腹壁疝系列教学录像。参加并举办了多次国际国内学术会议, 并在会上多次做大会发言和手术演示。

### 关键词

甲状腺肿瘤 / 外科学; 甲状腺切除术 / 方法; 甲状腺癌, 分化型

中图分类号: R736.1

分化型甲状腺癌 (differentiated thyroid cancer, DTC) 包括乳头状和滤泡状甲状腺癌, 占甲状腺恶性肿瘤的90%以上。与未分化型和其他类型的甲状腺恶性肿瘤相比, DTC具有发展缓慢、治疗效果好和预后良好等特点。DTC的初始手术目标是<sup>[1]</sup>: 切除原发病灶和涉及的区域淋巴结; 降低术后肿瘤局部复发和转移的风险; 方便术后<sup>131</sup>I治疗; 准确评估肿瘤的分期和疾病风险分层; 术后甲状腺癌复发的长期监测; 减少手术相关的并发症。DTC的手术治疗效果良好, 因此手术方式和切除范围仍存在诸多争议之处。本文主要讨论DTC初始治疗的原发灶切除范围、预防性中央区淋巴结清扫、颈侧区淋巴结清扫和分子标志物对手术方式影响等相关争议的问题。

### 1 DTC的原发灶切除范围

DTC原发灶切除范围主要取决于原发灶的

大小、是否存在头颈部放射线照射史或放射性尘埃接触、肿瘤是否为多灶性、甲状腺癌的病理亚型、是否已有远处转移、颈部淋巴结转移和是否有腺外侵犯 (如气管、食管、颈动脉或纵隔侵犯等)<sup>[2]</sup>。此外, 外科医生的熟练程度、患者手术获益和风险的平衡考虑都会对DTC手术方式产生影响。目前国内普遍存在手术方式的混乱和不规范现象, 存在部分切除、次全切除、腺叶切除以及全/近全甲状腺切除术等多种术式。综合国内外指南, 目前DTC原发灶手术方式主要包括腺叶加峡部切除和全/近全切除术两种术式<sup>[1-3]</sup>。对于>4 cm的原发灶目前争议不大, 多数指南均建议行全/近全甲状腺切除术 (total/near total thyroidectomy); 而对于原发灶直径<1 cm和1~4 cm的分化型甲状腺癌目前仍存在较多争议。

有研究<sup>[4-5]</sup>认为不论肿瘤大小, 所有的DTC均应行全/近全甲状腺切除术以便于术后<sup>131</sup>I治疗和长期监测随访。然而在低危复发亚组的患者中,

收稿日期: 2015-10-10。

通信作者: 田文, Email: tianwen301@sina.com

甲状腺全切术是否能够降低DTC术后复发率和改善生存率仍存在不同研究结论<sup>[6-7]</sup>。越来越多的作者主张原发灶 $\leq 1$  cm并局限于一侧腺叶内的单发DTC, 复发危险度低、无童年期头颈部放射线接触史、无颈部淋巴结转移和远处转移、对侧腺叶内无结节的患者可以仅行患者甲状腺腺叶加峡部切除术。直径在1~4 cm大小的DTC, 国内2012年指南<sup>[2]</sup>建议根据情况可以选择单侧腺叶加峡部切除或全/近全甲状腺切除术, 但指出腺叶加峡部切除必须是复发危险度低和对侧没有结节的患者。最新的2015版美国甲状腺协会(American thyroid association, ATA)指南与2009版相比放宽了腺叶加峡部切除的手术指征, 建议DTC原发灶直径1~4 cm可以在不合并腺外浸润和术前检查不合并淋巴结转移的条件下可以选择腺叶加峡部切除术。除了考虑术后的复发危险和生存率外, 术后并发症的发生率也是决定手术方式要考虑的因素之一。有经验的甲状腺外科医生可以明显降低术后并发症。然而, 不管是外科医生的经验如何, 全/近全甲状腺切除术较单侧甲状腺腺叶加峡部切除术后的并发症明显升高<sup>[8]</sup>。

## 2 DTC 颈部淋巴结清扫

DTC颈部淋巴结清扫包括中央区(VI区)和颈侧区(II~V区), 对于cN<sub>1</sub>期患者行治疗性淋巴结清扫术已经达成共识。目前争议较多的是, 预防性中央区淋巴结清扫(prophylactic compartment neck dissection, PCND), 颈侧区清扫的范围(是否常规包括IIb和Va区)等。

常规行预防性中央区淋巴结清扫在DTC在cN<sub>0</sub>期患者中的作用尚不清楚。PCND可减少术后复发率并改善生存率, 术后更低的甲状腺球蛋白水平有利于复发监测, 提供更加精确的肿瘤分期便于指导放射性碘的治疗和减少因中央区淋巴结转移而需要再次手术的需要<sup>[9]</sup>。然而相反的研究结果显示PCND并不对患者的术后复发率和生存率产生影响, 同时还增加术后并发症的发生率如术后暂时性低钙等<sup>[4,10]</sup>。此外PCND增加了淋巴结微转移(直径 $< 2$  mm, 对DTC术后复发影响很小)的发现率, 因此提高了临床分期从而增加了术后I<sup>131</sup>的过度治疗<sup>[11]</sup>。最新的2015版ATA指南指出PCND适用

于T<sub>3</sub>或T<sub>4</sub>期、cN<sub>1b</sub>和需要进一步治疗如I<sup>131</sup>的乳头状癌, 而对于T<sub>1</sub>或T<sub>2</sub>期、非侵袭型、cN<sub>0</sub>的乳头状癌和大多数滤泡状癌的患者可以不行PCND。

DTC不常规进行预防性的颈侧区淋巴结清扫术已达成共识, 治疗性颈侧清扫术的范围至少包括IIa、III、IV和Vb区<sup>[12]</sup>。DTC治疗性颈侧区淋巴结清扫术是否包括IIb区和Va区还存在争议。传统的甲状腺癌颈侧淋巴结清扫术包括II~V区的所有淋巴结。Pingpank等<sup>[13]</sup>报告发生在IIb区的跳跃性淋巴结转移十分常见, 因此主张颈侧淋巴结清扫应常规包括IIb区。然而, Park等<sup>[14]</sup>研究指出IIb区和Va区在甲状腺乳头状癌颈侧区淋巴结转移中并不常见。此外, IIb和Va区淋巴结清扫增加术中牵拉副神经机会从而增加术后肩部功能障碍的发生率, 降低生活质量<sup>[15]</sup>。不同的报道显示IIb区淋巴结转移的发生率在2.1%~61.5%。基于IIb区淋巴结转移与IIa区密切相关, 认为如果没有IIa区淋巴结转移则无需行IIb区淋巴结清扫。DTC在Va区淋巴结转移率比较低(0~13%), 因此除非术前或术中证实Va区有转移外, 行颈侧区淋巴结清扫时可以忽略Va区<sup>[14]</sup>。

## 3 分子标志物对 DTC 手术的影响

DTC常见的遗传变异包括BRAF<sup>600E</sup>突变、RAS、RET/PTC和PAX8/PPAR $\gamma$ 基因重排等, 其中最常见的是BRAF基因突变检测已经普遍应用于临床<sup>[16]</sup>。研究显示BRAF<sup>600E</sup>突变预示DTC更具有侵袭性和更差的临床病理特征, 所以有学者认为应该采取更为激进的手术方式。BRAF<sup>600E</sup>突变与DTC颈侧淋巴结转移亦有相关性, 提示更高的淋巴结转移发生率。BRAF<sup>600E</sup>突变可以在术前通过细针穿刺的标本获得, 因此可以在术前对外科手术决策产生影响。然而目前多数意见认为单独的BRAF<sup>600E</sup>突变对DTC术后复发的预测影响有限, 还不能对DTC原发灶和颈侧淋巴结清扫的手术方式产生直接影响<sup>[17-18]</sup>。

Xing等<sup>[19-20]</sup>近来发现TERT基因突变是影响DTC术后生存率的独立因素, 并证实在已有BRAF<sup>600E</sup>突变的甲状腺乳头状癌更为常见。BRAF<sup>600E</sup>突变合并其他癌基因如PIK3CA、AKT1、TERT启动子或TP53的突变可能作为乳头状甲状腺癌更差的预后标志, 但是否能够影响外

科医生的手术决策还需要进一步研究证实。

### 参考文献

- [1] Haugen BR Md, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer[J]. *Thyroid*, 2015. [Epub ahead of print]
- [2] 中华医学会内分泌学分会, 中华医学会外科学分会内分泌学组, 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[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2012, 28(10):779-797.
- [3] Tuttle RM, Haddad RI, Ball DW, et al. Thyroid carcinoma, version 2.2014[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2014, 12(12):1671-1680.
- [4] Chisholm EJ, Kulinskaya E, Tolley NS. Systematic review and meta-analysis of the adverse effects of thyroidectomy combined with central neck dissection as compared with thyroidectomy alone[J]. *Laryngoscope*, 2009, 119(6):1135-1139.
- [5] Clark OH. Thyroid cancer and lymph node metastases[J]. *J Surg Oncol*, 2011, 103(6):615-618.
- [6] Davies L, Welch HG. Thyroid cancer survival in the United States: observational data from 1973 to 2005[J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2010, 136(5):440-444.
- [7] Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, et al. Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer[J]. *Ann Surg*, 2007, 246(3):375-381.
- [8] 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.
- [9] Glover AR, Gundara JS, Norlén O, 等. 预防性中央区淋巴结清扫治疗甲状腺乳头状癌的利与弊[J]. *中国普通外科杂志*, 2014, 25(5):567-574.
- [10] Hughes DT, White ML, Miller BS, et al. Influence of prophylactic central lymph node dissection on postoperative thyroglobulin levels and radioiodine treatment in papillary thyroid cancer[J]. *Surgery*, 2010, 148(6):1100-1106.
- [11] Randolph GW, Duh QY, Heller KS, et al. The prognostic significance of nodal metastases from papillary thyroid carcinoma can be stratified based on the size and number of metastatic lymph nodes, as well as the presence of extranodal extension[J]. *Thyroid*, 2012, 22(11):1144-1152.
- [12] Stack BC Jr, Ferris RL, Goldenberg D, et al. American Thyroid Association consensus review and statement regarding the anatomy, terminology, and rationale for lateral neck dissection in differentiated thyroid cancer[J]. *Thyroid*, 2012, 22(5):501-508.
- [13] Pingpank JF Jr, Sasson AR, Hanlon AL, et al. Tumor above the spinal accessory nerve in papillary thyroid cancer that involves lateral neck nodes: a common occurrence[J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2002, 128(11):1275-1278.
- [14] Park JY, Koo BS. Individualized optimal surgical extent of the lateral neck in papillary thyroid cancer with lateral cervical metastasis[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2014, 271(6):1355-1360.
- [15] Farrag T, Lin F, Brownlee N, et al. Is routine dissection of level II-B and V-A necessary in patients with papillary thyroid cancer undergoing lateral neck dissection for FNA-confirmed metastases in other levels[J]. *World J Surg*, 2009, 33(8):1680-1683.
- [16] Kroll TG. Molecular events in follicular thyroid tumors[J]. *Cancer Treat Res*, 2004, 122:85-105.
- [17] Xing M. Prognostic utility of BRAF mutation in papillary thyroid cancer[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2010, 321(1):86-93.
- [18] 石臣磊, 丁超, 秦华东, 等. BRAF~(V600E)突变与乳头状甲状腺癌中央区淋巴结转移的关系[J]. *中国普通外科杂志*, 2014, 23(11):1522-1526.
- [19] Xing M, Liu R, Liu X, et al. BRAF V600E and TERT promoter mutations cooperatively identify the most aggressive papillary thyroid cancer with highest recurrence[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(25):2718-2726.
- [20] Liu X, Qu S, Liu R, et al. TERT promoter mutations and their association with BRAF V600E mutation and aggressive clinicopathological characteristics of thyroid cancer[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(6):E1130-1136.

( 本文编辑 姜晖 )

本文引用格式: 田文. 分化型甲状腺癌初始手术治疗的争论焦点[J]. *中国普通外科杂志*, 2015, 24(11):1501-1503. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.11.001

**Cite this article as:** TIAN W. The controversial focus on initial surgical treatment of differentiated thyroid cancer[J]. *Chin J Gen Surg*, 2015, 24(11):1501-1503. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.11.001