

### 指南(共识)解读

文章编号:1005-2208(2015)06-0604-04

DOI:10.7504/CJPS.ISSN1005-2208.2015.06.06

# 甲状腺结节手术范围合理选择

## ——美国及我国相关指南解读

代文杰,徐德全,殷越

**【摘要】** 甲状腺结节是甲状腺外科最常见的疾病,其外科治疗一直存在争议。近年来甲状腺结节的发病率在全球范围内呈持续增长趋势。标准的甲状腺手术方式联合规范化的颈淋巴结清扫,对于改善病人的预后,具有至关重要的意义。2015年,美国甲状腺协会(ATA)将发布新版《ATA甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南》。该指南内容主要涉及良性甲状腺结节和分化型甲状腺癌(DTC)的初始超声、细针穿刺细胞学检查(FNA)及分子标记物的评估以及甲状腺癌的危险分层、外科治疗、<sup>131</sup>I治疗和TSH抑制治疗。新版ATA指南将甲状腺结节和DTC外科治疗的基本原则、概念更为科学化、精准化,为今后的临床实践提供了重要的指导作用。

**【关键词】** 甲状腺结节;分化型甲状腺癌

中图分类号:R6 文献标志码:A

### Reasonable selection of thyroid nodule surgery range: United States and our guides interpretation

DAI Wen-jie, XU De-quan, YIN Yue. Department of Thyroid and Mammary Gland Cell Transplantation Surgery, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin150001, China

Corresponding author: DAI Wen-jie, E-mail: davidhmu@163.com

**Abstract** Nodular thyroid disease is common in Department of Thyroid Surgery, and controversy continues to surround the management of nodular thyroid disease. The incidence of thyroid disease is increasing worldwide. The specialization of thyroid surgery combined with standard lymphadenectomy takes survival benefit for patients with differentiated thyroid carcinoma (DTC). American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer will be issued by American Thyroid Association (ATA) in 2015. The revised guidelines for the management of thyroid nodules and thyroid cancer

includes recommendations regarding initial evaluation, clinical and ultrasound criteria for fine-needle aspiration (FNA) biopsy as well as use of molecular marks. Recommendations regarding the initial management of DTC include those relating to staging and risk assessment, surgical management, radioiodine remnant ablation, and TSH suppression therapy using levothyroxine. The revised guidelines make the basic principles for the treatment of thyroid nodules and DTC more scientific and accurate. It will provide important guidance for the future clinical practice.

**Keywords** thyroid nodules; differentiated thyroid cancer

2009年,美国甲状腺协会(American Thyroid Association, ATA)发表了第三版《ATA甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南》(以下简称“2009版指南”)<sup>[1]</sup>。在过去的几年间,出现了许多诊断和治疗甲状腺结节和分化型甲状腺癌(DTC)的最新证据。更多的问题和争论焦点逐渐被临床医师提出,包括诊断评估甲状腺结节的最佳方法、甲状腺结节的手术范围、甲状腺微小癌的临床处理、甲状腺术后内分泌治疗的合理应用、甲状腺癌<sup>131</sup>I治疗的适用人群以及甲状腺癌靶向治疗的应用等。2012年基于临床循证医学证据、立足国情及参照国内外众多专家意见,我国首部《甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南》(以下简称“国内指南”)得以出版<sup>[2]</sup>。近年来,甲状腺外科治疗理念又有了许多更新。2015年ATA即将发布新版ATA指南(以下简称“新版ATA指南”),其中对于甲状腺结节的手术范围又有了新认识。本文将结合2009版指南以及国内指南对新版ATA指南中关于甲状腺结节手术范围更新内容进行对比解读。

### 1 良性甲状腺结节的手术治疗

甲状腺结节是甲状腺外科最常见的疾病,定义为各种原因所致甲状腺内出现一个或多个组织结构异常的团块,可被影像学检查与周围的甲状腺组织区分开,临床可触及或不可触及。在甲状腺结节中,良性病变约占95%,恶性病变仅占5%左右。2009版指南对于甲状腺结节诊治就已强调初始评估的重要性,包括细针穿刺细胞学检查(fine nee-

作者单位:哈尔滨医科大学附属第一医院甲状腺乳腺细胞移植外科,黑龙江哈尔滨150001

通信作者:代文杰, E-mail: davidhmu@163.com



细针穿刺细胞学检查(FNA)、临床超声以及实验室检查。2009版指南推荐如果结节的细胞学检查结果为良性,则不需要进一步的诊断性检查或治疗,但应对病人进行随访;如果随访通过触诊或超声检查发现结节增大(实性结节或囊实性结节中的实性部分的体积改变>50%或至少两个方位的尺寸增加20%且至少增加2 mm),应在超声引导下再次行FNA检查。对于反复出现良性囊性结节增大或复发的病人,可根据病人症状和综合美容因素考虑行手术治疗或行经皮乙醇注射治疗(percutaneous ethanol injection, PEI)。对于性质未定的甲状腺结节如肿瘤直径较大(>4 cm)、活检结果显示明显的不典型改变或可疑甲状腺乳头状癌(PTC)、有甲状腺癌家族史或放射线暴露史应考虑甲状腺全切除;如双侧叶均存在结节或虽仅一侧有性质未定的结节而希望双侧叶切除以避免将来对侧叶的手术,可考虑给予甲状腺全或近全切除。从总体上看,2009版ATA指南对于甲状腺结节的处理主要基于FNA和(或)超声诊断,其对于FNA明确诊断为良性甲状腺的结节治疗策略主要以观察或介入等非手术治疗方法为主。

相比2009版ATA指南,国内指南对于良性甲状腺结节的治疗给予了明确的手术指征。国内指南推荐甲状腺结节下述情况可考虑手术治疗:(1)出现结节明显相关的局部压迫症状;(2)合并甲状腺功能亢进,内科治疗无效者;(3)肿物位于胸骨后或纵隔内;(4)结节进行性生长,临床考虑有恶变倾向或合并甲状腺癌高危因素。因外观或思想顾虑过重影响正常生活而强烈要求手术者,可作为手术的相对适应证。对于良性甲状腺结节的手术范围,国内指南强调在彻底切除甲状腺结节的同时,尽量保留正常甲状腺组织。建议慎重应用全(近全)甲状腺切除术式。后者的适应证为:结节弥漫性分布于双侧甲状腺,导致术中难以保留较多正常甲状腺组织。同时术中应注意保护甲状旁腺和喉返神经。实际上,国内指南虽然对需进行手术治疗的甲状腺结节规定了明确的手术指征,然而对于具体的手术范围还是给临床医生留出了更多的选择空间。这种选择空间使得良性甲状腺结节在我国实际上存在5种术式,分别为甲状腺部分切除术、甲状腺大部切除术、甲状腺腺叶切除术、甲状腺近全切除术以及甲状腺全切除术。从手术技巧、难度以及术后近期并发症发生率的角度看,甲状腺部分切除术及甲状腺大部切除术相对于其他3种术式更易操作。这也使得甲状腺部分切除术和大部切除术成为了我国基层医院的主流术式。值得注意的是,对于良性需手术治疗的甲状腺结节,欧美的主流术式仍为甲状腺腺叶切除术和甲状腺全切除术。主流术式选择的差异更多的原因在于甲状腺部分切除术以及大部切除术所产生的较高的术后复发率。一旦病人出现复发,再次手术不仅给病人本人及家庭带来了更多的心里精神压力,同时也增加了手术本身的难度和副损伤风险的发生。相信随着我国甲状腺外科专业化和专科医生培养制度的进一步推进,我国对于良性甲状腺结节的手术方式将能逐步与国际接轨。

实际上,新版ATA指南对于大部分良性甲状腺结节仍不支持手术治疗。新版ATA指南指出,对于持续增长且反复FNA检查仍为良性的甲状腺结节,如结节体积较大(直径>4 cm),产生压迫症状,或病人因结节产生焦虑症状才需考虑手术治疗。值得注意的是新版ATA指南对于甲状腺结节的界定更加严格并强调基因分析的作用。对于伴有意义不明的异型性病变或意义明确的滤泡性病变(atypia of undetermined significance/follicular lesion of undetermined significance, AUS/FLUS)的甲状腺结节,应首选进行反复FNA和(或)基因分子学检测。对于不能或不适合进行反复FNA和(或)分子学检测病人,应依据临床存在的危险因素、超声影像学表现和病人的意愿选择进行随访或诊断性外科病灶切除。新版ATA指南强调对于性质不明病变提出联合检测基因突变和重组(BRAF, NRAS, HRAS, KRAS, RET/PTC, PAX8/PPAR $\gamma$ )可进一步提高诊断敏感度(63%~80%)<sup>[3]</sup>;基因检测结果如BRAF, RET/PTC或PAX8/PPAR $\gamma$ 阳性时,100%的AUS/FLUS病例为恶性结局。然而RAS突变阳性时,84%的病例为恶性倾向,仍有16%的病例可能为良性滤泡性腺瘤。须注意的是,行FNA检查时,在穿刺过程中增加样本细胞量确认环节十分重要,不仅可以提高细胞病理学诊断率,同时确保了FNA诊断不清时足以提取基因进行分子标记物检测。

## 2 DTC的外科治疗

2.1 DTC原发灶处理 DTC占甲状腺癌的绝大多数,其预后较好,10年存活率为80%~90%。外科手术是DTC首要治疗手段<sup>[4]</sup>。ATA指南与国内指南对于DTC的手术方式建议是一致的,主要包括两类:全(近全)甲状腺切除和单侧甲状腺腺叶切除(有或无峡部切除)。对于活检确诊的DTC手术指征,新版ATA指南与国内指南相似,但与2009版ATA指南相比变化较大(各版DTC手术指征详见表1)。新版ATA指南对于手术指征的把握主要以癌灶直径大小进行区分。与2009版ATA指南甲状腺全切除要求肿瘤直径>1 cm相比,新版指南将肿瘤直径要求须>4 cm。对于直径1~4 cm肿瘤的处理,新版ATA指南将其列为全切或腺叶切除的相对适应证,其做法与国内指南几乎一致。这也提示外科医生可根据自身专业技能水平选择更适合自己的手术方式,让病人获益最大。

新版ATA指南指出,对于部分DTC病人,行双侧甲状腺切除和单侧叶甲状腺切除的远期临床结局差异无统计学意义<sup>[5-6]</sup>。然而,行单侧叶甲状腺切除的病人,因保留了残余腺叶的功能可有效避免终生服用外源性甲状腺激素的后续治疗。因此,新版ATA指南支持对于部分DTC病人仅行单侧叶甲状腺切除。对于癌灶直径1~4 cm、不合并腺外浸润、临床cN0(术前无淋巴结转移)期病人,初始手术方案可行甲状腺全(近全)切除或单侧腺叶切除。对于二者术式选择的区别,新版ATA指南强调对于低危甲状腺滤泡状癌和乳头状癌,初始治疗选择单侧甲状腺腺叶切

表1 各指南推荐DTC手术切除范围

	甲状腺全切除或近全切除	患侧甲状腺全切除(有或无峡部切除)
2009版ATA指南	满足以下任一条件: 肿瘤直径 > 1 cm 肿瘤对侧存在甲状腺结节 有局部或远端转移 病人有头颈部放疗史 病人一级亲属有DTC病史 直径<1.0~1.5 cm的大龄(>45岁)病人	满足所有条件: 直径<1 cm的乳头状癌 低风险 单个病灶 甲状腺内的乳头状癌 无头颈部放射性暴露史 无颈部淋巴结转移
国内指南	适应证(满足以下任一条件): 童年期有头颈部放射史 原发灶最大直径>4 cm 多癌灶,尤其是双侧癌灶 不良的病理亚型 已有远处转移,需行术后 <sup>131</sup> I治疗 伴有双侧颈部淋巴结转移 伴有腺外侵犯 相对适应证: 肿瘤最大直径1~4 cm之间,伴有甲状腺癌高危因素或合并对侧甲状腺结节	适应证(满足以下所有条件): 局限于一侧腺叶内的单发病灶 肿瘤原发灶直径≤1 cm 复发危险度低 无童年期头颈部放射线史 无颈部淋巴结转移和远处转移 对侧腺叶无结节 相对适应证: 局限于一侧腺叶内的单发病灶 并且肿瘤原发灶直径≤4 cm 复发危险度低 对侧腺叶内无结节 微小浸润性甲状腺滤泡状癌
新版ATA指南	适应证(满足以下任一条件): 癌灶直径>4 cm 合并腺外浸润 明显转移淋巴结 远处转移 相对适应证(满足以下所有条件): 癌灶直径1~4 cm 不合并腺外浸润 术前检查不合并淋巴结转移	适应证(满足以下所有条件): 癌灶直径<1 cm的甲状腺微小癌 不合并腺外浸润 术前检查不合并淋巴结转移 对侧腺叶无明显手术指征 相对适应证(满足以下所有条件): 癌灶直径1~4 cm 不合并腺外浸润 术前检查不合并淋巴结转移

除,病人可能获益更大。然而,如为了进行放射碘治疗、更好随访疾病以及出于病人个人意愿,行甲状腺全切更佳。

近年来,甲状腺微小癌(肿瘤最大直径≤1 cm)的发生率逐年增加。2014年世界卫生组织(WHO)公布的全球癌症报告指出甲状腺癌新发病例中>50%为甲状腺微小乳头状癌(papillary microcarcinomas, PTMC)。PTMC因其预后良好,可为严密观察或外科手术治疗。对于PTMC的治疗,ATA指南与国内指南观点一致,均建议行外科手术治疗。值得注意的是,2009版ATA指南对于年龄>45岁的微小癌均建议行甲状腺全切除,而国内指南与新版ATA指南对于大部分微小癌处理仍推荐腺叶切除。新版ATA指南强调甲状腺患侧腺叶切除对于微小、单发、腺体内病变且无头颈部放射史、家族性甲状腺癌史和明显的颈淋巴结肿大的病人是有效的治疗<sup>[7]</sup>。

2.2 DTC颈淋巴结的手术治疗 临床上许多伴颈淋巴结转移的病人,术前影像学或术中检查可无明显异常。但对病人进行预防性颈淋巴结清扫时,可能将病人从临床cN0

期转变为病理学cN1a期或将>45岁病人的美国癌症联合委员会(AJCC)分期由I期提升为III期<sup>[8]</sup>。病理分期的改变可能会影响病人预后,改变复发风险。因此,规范且准确的颈淋巴结处理原则对于甲状腺外科治疗尤为重要。对于DTC颈淋巴结的清扫,2009版ATA指南以及国内指南总体原则均是在有效保护甲状旁腺和喉返神经的基础上,对DTC病人行中央区淋巴结(VI区)清扫。对于临床明确颈侧区淋巴结转移的病人,建议行颈侧区淋巴结清扫。国内指南更是指出对于临床颈部非中央区淋巴结转移(cN1b)的DTC病人,建议行颈侧区淋巴结清扫;部分临床颈部中央区淋巴结转移(cN1a)病人行择区域性颈淋巴结清扫术。值得注意的是,2009版ATA指南对于不清扫淋巴结的情况也给出了具体指征:对那些较小(T1、T2)、非侵袭性、淋巴结未受累的PTC或大部分滤泡状癌病人,可考虑只行甲状腺全(近全)切除术而无须行预防性淋巴结清扫。

新版ATA指南指出预防性颈淋巴结清扫可以改善疾病相关存活率,降低疾病复发风险,同时可保证<sup>131</sup>I治疗有

效性,但并非所有DTC都能获益。一些研究显示预防性颈淋巴结清扫对于部分甲状腺癌病人不但没有改善远期预后,反而增加了低钙血症等并发症<sup>[9-10]</sup>。因此,新版ATA指南提出了须预防性颈淋巴结清扫的指征。新版指南推荐的DTC颈淋巴结处理指征包括:(1)术前临床检查提示中央区淋巴结转移病人,须行治疗性中央区淋巴结(VI区)清扫;(2)甲状腺乳头状癌病人如术前临床检查无淋巴结转移(cN0期),但甲状腺癌原发灶为T3或T4期,或者术前临床检查提示颈侧区淋巴结转移(cN1b期),或者中央区淋巴结累及情况会影响后续治疗,建议行预防性中央区淋巴结清扫;(3)对于有病理证实颈侧区淋巴结转移的病人,推荐行治疗性颈侧区淋巴结清扫。值得注意的是新版ATA指南指出如术前超声发现直径>8~10 mm的可疑淋巴结,应推荐行FNA检查及洗脱液甲状腺球蛋白(Tg)检查。

### 3 结语

外科治疗模式已从“可耐受最大治疗”转变到“最小有效治疗”<sup>[11]</sup>,新版ATA指南为甲状腺结节治疗提出了新的规范化诊治方案,尤其凸显了治疗的“有效性”。其更加注重超声检查联合FNA及分子诊断技术对甲状腺结节及颈淋巴结累及情况进行术前评估,使甲状腺手术更加有理可依。同时新版指南对于甲状腺癌的手术指征要求更加严格,对于甲状腺癌腺体的全切除要求,已由2009版ATA指南的癌灶直径>1 cm改为直径>4 cm,同时单侧腺叶切除术式逐渐被外科专家认可。其体现了对于低危甲状腺癌病人尽量保留腺体功能、避免不必要治疗的外科理念。总之,新版ATA指南对于DTC手术态度的改变,不仅是DTC总体预后较好的体现,更强调了对于DTC病人应注重病人术后生存质量的提高。

### 参考文献

[1] Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised american thyroid association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer [J].Thyroid,2009,

19(11):1167-1214.

- [2] 中华医学会内分泌学会,中华医学会外科学分会内分泌外科学组,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[J].中国肿瘤临床,2012,39(17):1249-1272.
- [3] Nikiforov YE, Ohori NP, Hodak SP, et al. impact of mutational testing on the diagnosis and management of patients with cytologically indeterminate thyroid nodules: a prospective analysis of 1056 fine needle aspirates [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(11):3390-3397.
- [4] 徐德全,代文杰.分化型甲状腺癌术后促甲状腺激素抑制性治疗进展[J].中国实用外科杂志,2013,33(12):1071-1074.
- [5] Matsuzaki K, Sugino K, Masudo K, et al. Thyroid lobectomy for papillary thyroid cancer: long-term follow-up study of 1,088 cases [J].World J Surg,2014,38(1):68-79.
- [6] Nixon IJ, Ganly I, Patel SG, et al. thyroid lobectomy for treatment of well differentiated intrathyroid malignancy [J].Surgery,2012,151(4):571-579.
- [7] 孙辉,刘晓莉.甲状腺规范化诊治理念更新及其意义[J].中国实用外科杂志,2015,35(1):72-75.
- [8] 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):1100-1007.
- [9] Lang BH, Wong KP, Wan KY, et al. impact of routine unilateral central neck dissection on preablative and postablative stimulated thyroglobulin levels after total thyroidectomy in papillary thyroid carcinoma [J].Ann Surg Oncol,2012,19(1):60-67.
- [10] Wang TS, Evans DB, Fareau GG, et al. effect of prophylactic central compartment neck dissection on serum thyroglobulin and recommendations for adjuvant radioactive iodine in patients with differentiated thyroid cancer [J].Ann Surg Oncol, 2012,19(13):4217-4222.
- [11] 徐德全,代文杰.乳腺癌保乳治疗值得关注的问题[J].中国实用外科杂志,2014,34(12):1206-1210.

(2015-04-23收稿)

## 《中国实用外科杂志》关于中英文摘要的要求

本刊论著类文章均应附中英文摘要。摘要应着重反映研究中的创新内容和作者的独到观点,不应简单地重复题名中已有的信息。内容应包括研究目的、研究方法、主要发现(包括关键性和主要数据)和主要结论。应写成冠以“目的(Objective)”、“方法(Methods)”、“结果(Results)”和“结论(Conclusion)”小标题的结构式摘要。中文摘要使用第三人称撰写,不列图、表,不引用文献,不加评论和解释。摘要中首次出现的缩略语、代号等,除了公知公认者外,首次出现时须注明全称或加以说明。新术语或尚无合适汉语译名的术语,可使用原文或在译名后括号中注明原文。

英文摘要应与中文摘要内容相对应。