



**李小毅**，北京协和医院基本外科副主任医师、副教授、硕士生导师。1994年毕业于华西医科大学临床医学专业，2001年获得中国协和医科大学(现北京协和医学院)普通外科博士学位。2012年获卫生部普通外科专业主任医师资格。目前专业方向主要集中在甲状腺疾病、胃癌的手术及综合治疗等方面，努力提倡并开展了规范的甲状腺癌、胃癌的手术及综合治疗模式，在晚期、复杂甲状腺癌的手术及综合治疗方面积累了一定的经验。现任CSCO甲状腺癌专家委员会委员，《中华临床医师》杂志专家委员会青年委员，《中华外科杂志》、《中国全科医学》杂志审稿专家。

## 2015年美国甲状腺学会《成人甲状腺结节与分化型甲状腺癌诊治指南》解读： 外科部分

李小毅

中国医学科学院北京协和医院基本外科，北京 100730

**[摘要]** 甲状腺结节特别是分化型甲状腺癌(differentiated thyroid carcinoma, DTC)近年来呈高发趋势。随着患者数量以及相关研究的增加，2015年美国甲状腺学会(American Thyroid Association, ATA)更新了甲状腺结节与DTC治疗指南。指南中明确提出其主要目标是：减小对大多数与疾病相关的死亡、复发的风险，并降低对患者的过度治疗带来的潜在危害，而给予高风险患者恰当的治疗和监控。该文对2015年ATA《成人甲状腺结节与分化型甲状腺癌诊治指南》的外科部分做一解读。

**[关键词]** 甲状腺结节；分化型甲状腺癌；美国甲状腺学会指南

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2016.01.002

中图分类号：R739.63 文献标志码：A 文章编号：1007-3639(2016)01-0013-06

**The interpretation of 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: Surgery part** LI Xiaoyi (Department of General, Surgery Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730)

Correspondence to: LI Xiaoyi E-mail: li.xiaoyi@263.net

**[Abstract]** The prevalence of thyroid nodules, especially differentiated thyroid cancer, has increased during the past decades. With the consideration of increasing prevalence of the disease, American Thyroid Association (ATA) updated the guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer in 2015. The aim of the new guidelines was to minimize potential harm from overtreatment in majority of patients at low risk for disease-specific mortality and morbidity while appropriately treat and monitor those patients at higher risk. The updates of surgery-related contents in new ATA guidelines are interpreted in this article.

**[Key words]** Thyroid nodules; Differentiated thyroid cancer; American Thyroid Association Guidelines

随着甲状腺癌 [主要是分化型甲状腺癌 (differentiated thyroid carcinoma, DTC)] 患者数量以及甲状腺癌相关研究数量的明显增加, 美国甲状腺学会(American Thyroid Association, ATA)最新发布的2015年版《成人甲状腺结节与分化型甲状腺癌治疗指南》(下称《2015版指南》)<sup>[1]</sup>对临床治疗和相关研究的推动无疑将是巨大的。本文对其中有关外科治疗部分进行解读, 以期对中国外科医师的临床实践有所帮助。

虽然美国每年新登记的甲状腺癌患者数量显著增加(2009年为37 200例, 2014年为63 000例), 但最新的研究结果表明: 甲状腺癌总体治疗结局良好, 特别是大多数患者疾病危险度低、相对“不积极”的治疗后仍能较好的疗效, 所以《2015版指南》突出两点: 一是总体诊治思路“策略更趋保守”, 二是技术指导上将“推荐级别与证据级别”分开标示。《2015版指南》明确提出其主要的目标是: 减少对大多数疾病相关死亡、复发风险低的患者的过度治疗带来的潜在危害, 而给予高风险患者恰当的治疗和监控。

《2015版指南》总体思路的变化也体现在有关外科治疗部分。对于外科医师而言, 要明确哪些结节应该评估, 评估后应该给予怎样的治疗安排(是随访还是手术治疗, 即结节的手术指征是什么), 对于初治、拟行手术的甲状腺癌患者合理的手术范围是什么, 初次治疗后如何随访, 对于复发或持续存在的甲状腺癌再手术的时机和方式是什么, 对于远处转移的患者外科治疗的价值怎样。下面就从这几方面进行解读。

### 1 关于结节的评估

与2009年ATA《成人甲状腺结节与分化型甲状腺癌治疗指南》(下称《2009版指南》)<sup>[2]</sup>相同的意见是: 主要对直径大于1 cm的结节进行评估, 若超声提示有可疑或伴随淋巴结病变、头颈部放射线照射史, 或有甲状腺癌家族史(一级亲属中有1人或以上患有甲状腺癌)时, 也应对一些直径小于1 cm的结节进行评估。直

径小于1 cm的结节最终恶变、导致死亡的情况很少见, 如果单纯为阻止这种情况发生而去诊断和治疗所有小甲状腺肿瘤, 从费用和获益角度分析, 这样做弊大于利。对于家族中有滤泡上皮来源的DTC的人群进行筛查, 虽然可以早期诊断出甲状腺癌, 但是由于缺乏由此可以减少疾病死亡及复发率的证据, 《2015版指南》既不推荐也不反对常规的超声筛查。

与《2009版指南》相同, 初次评估时应检查血清促甲状腺激素(thyroid-stimulating hormone, TSH)水平(如果TSH水平较低, 应该行核素扫描; 高功能结节恶变率很低, 可不必对此类结节行细胞学检查); 已知或可疑甲状腺结节患者(包括经CT、MRI意外发现的结节或经<sup>18</sup>F-FDG PET/CT扫描显示甲状腺有摄取者)都应行甲状腺超声检查, 检查结果要反应结节的大小、位置和超声特征等; 有多发结节的患者和有单发结节的患者有同样的恶性病变的风险, 因此应同样评价这两类患者; 细针抽吸活检(fine needle aspiration, FNA)是评估甲状腺结节最精确且性价比最高的方法(与触诊相比, 在超声引导下进行的FNA检查有较低的无法诊断和假阴性细胞学结果发生率), 在评估时可以选用。

《2015版指南》强调: 超声检查需要对所有已知或可疑甲状腺结节患者进行颈部淋巴结情况的评估; 并且调整了FNA的指征(拟行FNA、怀疑为恶性的结节由大于5 mm变成大于1 cm): 根据结节恶性风险的超声征象分类提出了FNA的适应证(详见超声部分解读)。FNA建议的变化主要是根据新近的研究结果而改变。虽然这一研究结果还需要更多的临床研究验证, 但是目前的结果已经对小于1 cm的恶性的结节的诊断、治疗产生了影响。

《2015版指南》明确建议: FNA结果应以贝塞斯达系统(Bethesda System)为标准进行报告。对于该系统中不能确诊的患者, 不建议常规行PET/CT进行鉴别诊断; 可以检查分子标志物, 包括: BRAF、RAS、RET/PTC、Pax8-PPAR $\gamma$ 。研究显示: RAS突变的非典型性意义

不明的(atypia of undetermined significance, AUS)、滤泡性病变意义不明(follicular lesion of undetermined significance, FLUS)或滤泡性肿瘤(follicular neoplasm, FN)结节有84%可能是恶性病变,有 $BRAF^{V600E}$ 、 $RET/PTC$ 、 $PAX8/PPAR\gamma$ 突变的AUS、FLUS、FN或怀疑为恶性(suspicious for malignancy, SUSP)的结节恶性病变的风险大于95%。

## 2 结节评估后的处理

Bethesda System分为以下几类:

(1) 细胞学无法确诊(non-diagnostic/unsatisfactory): 对于此类结节应再次行超声引导下的FNA检查;反复活检仍无法确诊、而超声高度怀疑恶性的结节、结节增大(2个径线超过20%)或出现恶性病变的临床表现时,应考虑手术。

(2) 细胞学结果为良性: 对于此类结节不需要立即行深入检查和治疗,如在碘摄入正常地区不推荐常规应用甲状腺激素抑制疗法。对于超声高度怀疑为恶性的结节应该在12个月之内重复超声检查和超声引导下的FNA检查;对于低到中等度怀疑为恶性的结节应在12~24个月内再次进行超声检查,结节增大或出现恶性征象,可再次行FNA检查;对于极低程度怀疑为恶性的结节,再次行超声检查应间隔24个月以上。若结节大于4 cm,引起压迫等症状时,可以考虑手术;对于复发、引起压迫症状或影响美观的囊性结节可以考虑手术或经皮酒精注射治疗。

(3) 细胞学结果不确定[AUS或FLUS, FN、可疑为滤泡性肿瘤(suspicious for a follicular neoplasm, SFN)或SUSP]: 对于此类结节需要根据不同情况来进行处理。AUS或FLUS的结节应再次行FNA或分子标志物检查。仍不能确定时,应根据临床判断以及患者的倾向选择观察或诊断性手术;FN或SFN的结节可以检查分子标志物,若未能做或不能确定,应考虑诊断性手术;SUSP的结节应行手术治疗。对于此类细胞学结果且为实性结节的患者,通常推荐采用单侧腺叶切除的手术方式。这是非常实用的手

术策略,既可以达到诊断、治疗的目的,还可以避免再次同侧手术及再手术的并发症。

(4) 细胞学结果为恶性: 对于此类结节通常建议手术。对于极低危的肿瘤(如微小乳头状癌不伴临床明确的转移或局部侵犯、细胞学或分子标志物未提示为侵袭性类型者),因合并症而有很高手术风险的患者,或者患者因其他原因仅有较短的预期寿命,以及有其他需要先予以处理的疾病,也可以密切观察。纳入极低危的肿瘤进行观察、而不手术是因为:甲状腺微小乳头状癌预后非常良好,其疾病特异性死亡率小于1%,局部或区域复发率为2%~6%,远处转移率为1%~2%。2项共1 465例甲状腺微小乳头状癌的观察而非首选手术治疗的前瞻性研究(平均随访5~6年,时间范围为1~17年)结果表明,患者的预后良好,这更可能是由于此类肿瘤“惰性”的特点而非治疗的结果<sup>[3-4]</sup>。在Ito等<sup>[3]</sup>的1 235例患者的研究中,5和10年时的肿瘤增大(超声发现增大3 mm)的比例仅分别为5%和8%,临床证实的淋巴结转移的比例也仅有1.7%和3.8%;在191例手术的患者(包括因上述2种情况而手术的患者)中,仅1例出现了术后复发(平均随访75个月,时间范围为1~246个月)。

患者的结节没有达到FNA标准,但超声诊断高度怀疑为恶性:应在6~12个月内对患者进行超声复查;怀疑为低到中等度恶性的患者,应在12~24个月内进行超声复查;对于怀疑为极低度恶性、直径大于1 cm的结节,若进行超声复查应间隔24个月以上。

怀孕期发现结节并进行结节评估:与《2009版指南》类似,怀孕早期发现、细胞学检查结果提示为甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)的结节,应行超声密切观察,如果到孕24~26周时结节明显长大,或超声发现颈部淋巴结转移,应考虑进行手术治疗;如果到孕中期仍无明显变化或在孕中期诊断为甲状腺癌的患者,可将手术延迟至分娩后;对FNA结果为可疑或确诊为PTC的孕妇,建议使用左甲状腺素治疗,使TSH维持在0.1~1.0 mU/L。

### 3 DTC的初始外科治疗

与《2009版指南》有所不同,《2015版指南》提出的DTC初始治疗的目标是:改善生存,减少疾病持续存在、复发的风险以及并发症,准确分期和疾病危险分层,减小治疗相关的并发症和过度治疗。

为达到此目标,除了结节定性诊断、评估外,甲状腺癌手术前病情的进一步评估是必须的,其中主要是针对转移病灶的评估。

20%~50%的DTC(尤其是PTC)患者出现颈部淋巴结受累。即使原发肿瘤很小或局限在甲状腺内也会发生这种情况。约有90%的患者会发生微小转移(小于2 mm),术前超声检查可在20%~31%的患者中检出颈部可疑淋巴结,20%的患者的手术方案也可能会因此改变。但是由于覆盖在淋巴结上方的甲状腺组织的存在,术前的超声诊断也只能分辨出半数的在术中发现的异常淋巴结。因此,《2015版指南》明确建议:对于临床进展期疾病包括原发病灶侵犯广、有多发或大块淋巴结转移的患者,应该行增强CT或MRI检查来补充超声检查结果;对于最短径为8~10 mm的可疑淋巴结应该行超声引导下的FNA检查,以确认转移情况和帮助确定手术方案。

此外,《2015版指南》明确提出:所有要行甲状腺手术的患者都应该评估声音情况,包括声音的变化,以及有关声音的检查。在术前声音不正常、有颈部或上胸部手术史、病灶向腺体背侧侵犯或中央区有大量淋巴结转移的患者应该行术前喉镜检查。若术后发音不正常,应行喉镜检查。

《2015版指南》中对于初治患者的腺体切除方案修改得最大,其中主要是不同术式要求的肿瘤大小与前版指南明显不同。《2015版指南》对腺体切除方案的建议是:

(1) 癌灶大于4 cm,明显的腺体外侵犯(cT<sub>4</sub>),临床上有明确的淋巴结转移(cN<sub>1</sub>)或远处转移(cM<sub>1</sub>)者应行腺体全切或近全切。

(2) 癌灶大于1 cm并且小于4 cm、无腺体外侵犯、cN<sub>0</sub>者可以采取腺体全切、近全切或单侧

腺叶切除;对于低危乳头状和滤泡状癌而言,单侧腺叶切除可能已经足够;当然,根据疾病的特征及患者的选择,可以采取全切,以利于放射性碘(radioactive iodine, RAI)治疗和随访。

(3) 对于癌灶小于1 cm、没有腺体外侵犯、cN<sub>0</sub>的患者,若行手术治疗应采取腺叶切除,除非有明确的对侧切除指征;这类小的、单发、腺体内癌灶,且患者无头颈部放射史、家族性甲状腺癌史,以及临床发现的颈部淋巴结转移,只需进行单侧腺叶切除。

腺体手术方式的调整是源于几方面研究数据的更新:①在恰当选择的患者中,全切和单侧叶切除疗效相似;②在中低危患者中,常规RAI治疗策略发生了改变(此前常规使用RAI治疗要求腺体全切);③随访方案有了调整,从依赖于RAI显像到主要依据超声和甲状腺球蛋白(thyroglobulin, Tg)水平的系列监测。在不同术式的生存疗效研究中,虽然一项纳入1985—1998年诊断、治疗的52 173例(国家癌症数据库)PTC患者(43 227例全切,8 946例单侧叶切除)的研究结果表明,全切组患者的10年相对总生存率、复发率腺体略好于单侧叶组患者(98.4% vs 97.1%,  $P < 0.05$ ; 7.7% vs 9.8%,  $P < 0.05$ )<sup>[5]</sup>;但是,当根据病情分类调整后,在另一项61 775例患者(国家癌症数据库)的研究结果中,1~4 cm PTC患者的总生存获益情况未显示。美国医疗保险监督、流行病学和最终结果(surveillance, epidemiology, and end results, SEER)数据库的研究亦有类似结果。在单中心的研究中,亦得到了类似的结果:在选择恰当的患者中,单侧腺叶切除(同时行单侧中央区清扫)的患者在中位随访17年后,其疾病相关生存率为98%。此外,通过选择恰当的患者,单侧叶切除后局部或区域复发率也可以控制在1%~4%,而且残留对侧叶切除率也可以少于10%;即便单侧叶切除后复发,经过恰当治疗并不影响其生存率。由此可见,在选择恰当的中低危患者(单发小于4 cm、无明显腺体外侵犯、cN<sub>0</sub>)中,腺体的切除范围对疾病相关生存率影响小,而且在单侧叶切除后的补救治疗非常有效,因此保守的

腺体切除策略是可以接受的。但是,对于大于45岁、对侧结节、头颈部放射史、家族性DTC的1~4 cm肿瘤患者则建议行甲状腺全切。

另外,患者在选择手术方式时,要权衡利弊,包括手术者的经验;但是必须注意到:即便是高手术量的医师全切手术的并发症率亦较单侧叶切除高(14.5% vs 7.6%)。

《2015版指南》对于淋巴结清扫的指征略有调整,但是变化不大:

(1) 伴有临床发现的中央区淋巴结转移的患者应接受甲状腺全切术并进行治疗性的中央区淋巴结清扫(第Ⅵ组),这样才可以清除颈部中央区病变。

(2) 对于cN<sub>0</sub>的进展期(T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub>)、cN<sub>1b</sub>的PTC患者应考虑行预防性单侧或双侧的中央区淋巴结清扫。

(3) 对于较小(T<sub>1</sub>、T<sub>2</sub>)、非侵袭性、cN<sub>0</sub>的PTC患者或大部分滤泡状癌患者可只行甲状腺切除术而不行预防性淋巴结清扫。

(4) 经活检证实颈侧淋巴结转移的患者应行治疗性颈侧区淋巴结清扫术。

《2015版指南》还明确提出:对于所有患者,在手术时都应该在直视下辨识喉返神经,同时保护喉上神经的外支;术中的神经刺激(有或没有监测)可以用来辨识神经、确认神经功能。但是,与直视下解剖相比,神经刺激并没有显著改善神经受损的情况;在复杂、高危的患者中,神经刺激可以减少喉返神经麻痹的发生率;另外,术中应该保留甲状旁腺及其血供。

#### 4 甲状腺癌持续存在、复发及远处转移

《2015版指南》在该方面的意见与《2009版指南》大致相同。

甲状腺癌初始治疗后,通常主要通过Tg、超声等检查进行随访。复查的时间一般是6~12个月1次,高危患者可以增加复查次数,中低危患者可以延长复查的间期。对那些术前甲状腺癌诊断明确、建议行甲状腺全切而仅行单侧叶切除的患者而言,应该切除残留的对侧腺叶,若有cN<sub>1</sub>,应同时行治疗性中央区淋巴结清扫。

发现甲状腺癌复发后,再次手术要考虑、平衡两个方面的问题:一是再次手术的危险性如何,二是手术较其他治疗是否是最佳的治疗。一些研究提示,少量的复发转移淋巴结可能是惰性的、可以密切监测其变化<sup>[6-7]</sup>;而大量、侵袭性病灶应行手术治疗<sup>[8-12]</sup>。对于能在影像上定位、最短径大于等于8 mm的中央区 and 10 mm的侧颈区淋巴结,经活检证实为转移性淋巴结后,应该行治疗性中央区或侧颈区淋巴结清扫,并保留未受累的重要结构。当然,这些淋巴结是否切除,除了取决于其大小外,还有其他一些因素需要考虑:病灶是否临近重要结构、患者声带的功能、合并症、情绪、原发肿瘤的特性[如组织学类型(high grade histology)、Tg倍增时间、吸碘情况、PET/CT显像情况、分子标志物提示高侵袭性等]。通常手术范围应该是区域清扫而非“摘草莓”方式,但是考虑到手术安全性问题,需要对手术范围进行调整。

对于有呼吸道、消化道侵犯的患者应行手术加RAI和(或)放疗;而对于有CNS转移的患者,手术和立体定向放疗是主要的治疗手段。

由于DTC的预后良好,临床治疗既要争取改善疾病的疗效,更要减少治疗带来的不良反应。因此,在《2015版指南》的指导下,结合临床实践,努力做到“准确评估病情,给予恰当治疗”是十分必要的。在此过程中,应与甲状腺患者充分沟通,尊重患者的意愿,让其参与到诊疗的决策中。

#### [参 考 文 献]

- [1] 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..
- [2] AMERICAN THYROID ASSOCIATION (ATA) GUIDELINES TASKFORCE ON THYROID NODULES AND DIFFERENTIATED THYROID CANCER, COOPER D S, DOHERTY G M, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer [J]. *Thyroid*, 2009, 19(11):

- 1167–1214.
- [ 3 ] 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.
- [ 4 ] SUGITANI I, TODA K, YAMADA K, et al. Three distinctly different kinds of papillary thyroid microcarcinoma should be recognized: our treatment strategies and outcomes [ J ] . *World J Surg*, 2010, 34(6): 1222–1231.
- [ 5 ] BILIMORIA K Y, BENTREM D J, KO C Y, et al. Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer [ J ] . *Ann Surg*, 2007, 246(3): 375–381.
- [ 6 ] RONDEAU G, FISH S, HANN L E, et al. Ultrasonographically detected small thyroid bed nodules identified after total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer seldom show clinically significant structural progression [ J ] . *Thyroid*, 2011, 21(8): 845–853.
- [ 7 ] ROBENSHTOK E, FISH S, BACH A, et al. Suspicious cervical lymph nodes detected after thyroidectomy for papillary thyroid cancer usually remain stable over years in properly selected patients [ J ] . *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(8): 2706–2713.
- [ 8 ] GRANT C S, HAY I D, GOUGH I R, et al. Local recurrence in papillary thyroid carcinoma: is extent of surgical resection important? [ J ] . *Surgery*, 1988, 104(6): 954–962.
- [ 9 ] ITO Y, HIGASHIYAMA T, TAKAMURA Y, et al. Prognosis of patients with papillary thyroid carcinoma showing postoperative recurrence to the central neck [ J ] . *World J Surg*, 2011, 35(4): 767–772.
- [ 10 ] UCHIDA H, IMAI T, KIKUMORI T, et al. Long-term results of surgery for papillary thyroid carcinoma with local recurrence [ J ] . *Surg Today*, 2013, 43(8): 848–853.
- [ 11 ] NEWMAN K D, BLACK T, HELLER G, et al. Differentiated thyroid cancer: determinants of disease progression in patients <21 years of age at diagnosis: a report from the Surgical Discipline Committee of the Children’ s Cancer Group [ J ] . *Ann Surg*, 1998, 227(4): 533–541.
- [ 12 ] ROBIE D K, DINAUER C W, TUTTLE R M, et al. The impact of initial surgical management on outcome in young patients with differentiated thyroid cancer [ J ] . *J Pediatr Surg*, 1998, 33(7): 1134–1138.

( 收稿日期: 2015–12–08 )