

## • 综述 •

## 成人低危型甲状腺微小乳头状癌临床主动监测研究进展\*

刘俊松<sup>1</sup> 许崇文<sup>1</sup> 姚小宝<sup>1</sup> 赵瑞敏<sup>1</sup> 张少强<sup>1</sup>

**[摘要]** 甲状腺微小乳头状癌(PTMC)的发病率迅速增长,然而,流行病学和尸检研究结果显示,低危型PTMC(LR-PTMC)的人群患病率很高,但致死率很低,LR-PTMC存在一定程度的过度诊断和过度治疗。对LR-PTMC采取主动监测而非立即手术,70%以上的病灶在临床观察中保持稳定或缩小,于是,世界多个学术团体在临床诊疗指南中,将主动监测作为LR-PTMC的推荐方案之一。然而,甲状腺微小癌并不等于低危癌,主动监测的实施需要严格掌握适应证,并充分考虑人群特征,以保证患者的最大获益。本文就成人LR-PTMC临床主动监测的研究进展作一综述。

**[关键词]** 甲状腺微小乳头状癌;主动监测;过度诊断;尸检研究

**DOI:**10.13201/j.issn.2096-7993.2023.02.016

**[中图分类号]** R736.1 **[文献标志码]** A

### Progress in active surveillance for adult low-risk papillary thyroid microcarcinoma

LIU Junsong XU Chongwen YAO Xiaobao ZHAO Ruimin ZHANG Shaoqiang

(Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Clinical Research Center for Thyroid Diseases of Shaanxi Province, Xi'an, 710061, China)

Corresponding author: ZHANG Shaoqiang, E-mail: entsqzhang@163.com

**Abstract** The incidence of papillary thyroid microcarcinoma (PTMC) increases rapidly. However, epidemiological and autopsy studies show that the prevalence of low-risk papillary thyroid microcarcinoma (LR-PTMC) is very high, but the mortality is very low. There is over-diagnosis and over-treatment for LR-PTMC. Active surveillance (AS) was adopted for LR-PTMCs instead of immediate surgery, and more than 70% of the lesions remained stable or shrank in clinical observation. Therefore, AS is recommended for LR-PTMCs in clinical guidelines of several academic organizations around the world. However, PTMC is not equal to low-risk cancer. The implementation of AS strategy requires a strict grasp of indications and full consideration of population characteristics to ensure the maximum benefit of patients. This paper summarizes the present clinical progress of active surveillance for adult LR-PTMC.

**Key words** papillary thyroid microcarcinoma; active surveillance; over-diagnosis; autopsy study

目前,成人低危型甲状腺微小乳头状癌(low-risk papillary thyroid microcarcinoma, LR-PTMC)的临床处理策略包括主动监测、外科手术、热消融治疗等,其中,主动监测是近十余年来逐渐发展起来的一种新型处理策略,引起学术界广泛而热烈的探讨<sup>[1-5]</sup>。本文通过不同的研究视角,回顾甲状腺

乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)过度诊断、尸检研究、主动监测等方面的研究结果,并结合多个国家的临床指南推荐意见,对LR-PTMC的临床动态观察策略进行系统回顾和论证分析,以期为PTMC诊治提供参考。

#### 1 LR-PTMC的界定

根据中国抗癌协会甲状腺癌专业委员会甲状腺微小乳头状癌(PTMC)诊断与治疗专家共识(2016版)中的推荐意见,满足以下6个条件的PTC属于LR-PTMC<sup>[6]</sup>:①非病理学高危亚型;②肿瘤直径≤5 mm;③肿瘤位于甲状腺腺体内且无

\*基金项目:陕西省自然科学基金基础研究计划(No:2021JQ-405);陕西省甲状腺疾病临床医学研究中心经费(No:2017LCZX-03)

<sup>1</sup>西安交通大学第一附属医院耳鼻咽喉头颈外科 陕西省甲状腺疾病临床医学研究中心(西安,710061)  
通信作者:张少强, E-mail: entsqzhang@163.com

被膜及周围组织侵犯;④无淋巴结或远处转移;⑤无甲状腺癌家族史;⑥无青少年或童年时期颈部放射暴露史。美国和日本的指南则将 LR-PTMC 直径上限扩大到 1~1.5 cm<sup>[7-9]</sup>。总体上,PTC 是一种生物学行为相对惰性的恶性肿瘤<sup>[10]</sup>,大多数肿瘤临床进展缓慢,临床致死率低,而甲状腺手术可能造成喉返神经损伤、甲状旁腺功能减低,降低患者生活质量。正是在这种基础上,催生出临床观察策略,目的是在患者生存获益和生活质量之间获得一种平衡。这种策略也获得了大量的证据支持和学术界的广泛探讨。需要说明的是,PTMC 的危险分层需要专业的团队进行全面、严格的评估后做出评定,团队选择和评估至关重要。

## 2 流行病学对甲状腺结节与 PTC 过度诊断和过度治疗的论证

甲状腺癌是近几十年来发病率增长最快的恶性肿瘤,然而甲状腺癌的死亡率却没有增加,因此,临床提出了过度诊断的概念,即:被诊断为甲状腺癌,但是这部分亚临床甲状腺癌即使不干预,也不会产生症状或造成死亡<sup>[11]</sup>。通过年龄疾病预测模型,将实际发病率与预测发病率进行对比,发现在无明确新发疾病危险因素的情况下,甲状腺癌发病率在世界多个国家出现大幅度增长,这部分比预期多出现的病例,主要是因为诊断和检查手段造成的过度诊断<sup>[11]</sup>。

研究数据显示,美国甲状腺癌的发病率从 1992 年的 5.7/10 万,增加到 2009 年到 13.8/10 万,至 2014 年趋于稳定,发病率约 14.1/10 万;其中,1 cm 以下甲状腺癌发病率从 1992 年的 1.2/10 万增加到 2009 年的 4.7/10 万,2009~2013 年趋于稳定,达 5.3/10 万,至 2016 年下降至 4.7/10 万<sup>[12]</sup>。在我国,2015 年确诊的新发甲状腺癌病例约为 200 700 例,占有癌症病例的 5.11%,发病率 12.05/10 万;而甲状腺癌病理类型中,PTC 占 92.38%<sup>[13]</sup>。同样,法国甲状腺癌发病率的增加主要因为 PTC 的增加,而其他类型甲状腺癌并未增加<sup>[14]</sup>。自 1993—1999 年,韩国甲状腺癌的发病率一直是一种缓慢的增长趋势,但是此后发病率呈爆炸式增长,到 2011 年甲状腺癌的发病率是 1999 年的 15 倍,甲状腺癌已经变成韩国最常见的恶性肿瘤类型<sup>[15]</sup>。这种迅速的增长主要因为自 1999 年开始实行的国家肿瘤筛查计划。尽管发病率迅速增加,但是甲状腺癌的死亡率却一直保持稳定,这说明甲状腺癌存在过度诊断,其中,甲状腺癌发病增加的部分主要是 PTC。

20 世纪 70 年代以前,大多数甲状腺癌都是在有压迫症状、可见的颈部肿块的患者中发现的,只

有相对较大的结节需要通过触诊和活检来进一步评估。20 世纪 80 年代末,随着颈部超声检查和超声引导下的细针活检技术的出现,使小至几毫米的结节也能够被检查出来并进行组织细胞学检查<sup>[16]</sup>。在法国、意大利、美国、澳大利亚和韩国,2003—2007 年期间的 80 岁以下女性甲状腺癌患者当中,因为诊断技术的改变而发现的病例占 60%以上,其中韩国比例最高,达 83%<sup>[16]</sup>。甲状腺癌发病率的增高,很大程度上是因为高灵敏度超声的应用和对甲状腺的过度检查,导致过度诊断和过度治疗。对甲状腺癌的过度诊断和治疗,并没有给患者的生存带来获益,反而可能造成患者永久性甲状旁腺功能减低、声带麻痹,超生理剂量的促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)抑制治疗则可能带来心血管病和骨质疏松风险,对社会则造成了巨大的人力和财政负担<sup>[17]</sup>。

于是,韩国甲状腺学界向社会宣告停止甲状腺癌筛查计划,甲状腺手术量随即大幅下降<sup>[10]</sup>。专家组认为,停止筛查不会造成甲状腺癌死亡率增加,原因有两点:①甲状腺癌诊断和治疗的爆炸性增加,并没有降低或升高甲状腺癌的死亡率;②甲状腺癌筛查所额外增加的病例主要是 PTC,该类型的甲状腺癌在人群患病率非常高,而具有惰性的生物学行为,更应该被看作一种甲状腺正常变型,而非一种致死性疾病<sup>[10]</sup>。

美国预防服务工作组通过综合评价甲状腺癌筛查、诊断及治疗所带来的获益和危害,对甲状腺癌筛查给出推荐意见如下:①甲状腺癌筛查(主要包括超声和细针穿刺活检)本身危害甚小或无危害;②在甲状腺癌筛查计划实施后,甲状腺癌发病率增加,但是甲状腺癌的死亡率并无明显变化;③甲状腺癌手术及术后放射性<sup>131</sup>碘治疗带来诸多危害:甲状腺术后永久性声带麻痹发生率 1%~2%,甲状腺全切术后永久性甲状旁腺功能减低发生率 2%~6%;放射性<sup>131</sup>碘治疗后继发二次肿瘤年发生率 12/万~13/万,涎腺损害(口干)发生率 2.3%~21.0%。基于以上三点,美国预防服务工作组推荐:反对无症状成人甲状腺癌筛查<sup>[17]</sup>。

上述证据从流行病学角度,论证了 PTC 存在过度诊断,有相当一部分 PTMC 被过度治疗。

## 3 尸检研究报告对甲状腺癌诊治的思考

1896—1945 年,波士顿市医院的 18 668 例尸检报告发现,仅 5 例患有甲状腺癌,其中 1 例为偶然发现,4 例为广泛转移而造成患者死亡。Vanderlaan 等<sup>[18]</sup>通过比较其他尸检报告研究,认为甲状腺癌是一种罕见的死亡原因。在另一篇尸检研究报告中,在 53 134 例连续尸检中,甲状腺肿

瘤导致死亡的病例占 0.33%<sup>[19]</sup>。在当时的甲状腺癌分型中,PTC 的比例只占 25.3%。所以,甲状腺癌既往被认为是一种少见病,且致死率极低。

另一篇经典的尸检研究中,101 例连续尸检,研究者对甲状腺双叶均行 2~3 mm 层厚切片检查,其中 36 例(35.6%)尸检发现共有 52 个 PTC 病灶,其中 26 例(72.2%)为单发病灶,10 例(27.8%)为多发灶;52 个病灶中,肿瘤直径为 0.15~14.00 mm,其中 1 mm 以下占 77%,1 cm 以上 2 个<sup>[20]</sup>。该研究者发现,在临床实践中,这些无症状的亚临床 PTC 多保持稳定,甚至缩小,只有极少部分进展成为临床病灶。因此,建议对于没有淋巴结转移的亚临床 PTC,没有必要进行任何干预;为了避免不必要的外科手术以及术后药物治疗带来的种种风险,建议将这种偶然发现的亚临床 PTC 称为隐匿性甲状腺乳头状肿瘤,而不再称之为“癌”。因为在既往文献报道中,最小发生远处转移的 PTC 大小为 6 mm,所以,建议将这种隐匿性甲状腺乳头状肿瘤的大小界定为 5 mm 以下,甚至提高到 1 cm 以下<sup>[20]</sup>。当时提出的这些建议,与目前对 PTC 的认知和临床观察策略高度吻合,非常具有前瞻性。

新近的一篇 meta 分析系统回顾了 1949—2007 年发表的有关尸检研究的 35 篇文献,共计 12 834 具尸体检验报告,结果发现偶然发现的分化型甲状腺癌(incidental DTC, iDTC)患病率为 11.2%,且并未观察到时间效应对结果的影响<sup>[21]</sup>。该研究结果说明,偶然发现的 iDTC 非常普遍,实际观察到的甲状腺癌发病率的增加并非真正的人群肿瘤发生率增加。这些结果强烈提示,目前甲状腺癌发病率的迅速增加,主要是检查手段和过度筛查造成的。

在另一篇 meta 分析中,Robenshtok 等<sup>[22]</sup>纳入 29 篇尸检研究,共计 8750 具尸检,偶然发现的 iDTC 740 例(8.5%),中位年龄 61 岁,其中,多灶性占 28.2%,累及双叶者占 18%,微小腺外浸润比例 24.5%,淋巴结转移比例 11%,血管浸润比例 16%。这些结果说明,上述不良预后因素在偶然发现的隐匿性(亚临床)iDTC 中非常普遍,当这些指标较早或微小时,应该被判定为低危险因素或低-中危险因素,若术前检查未发现这些较早期的不良指标而术后病理报告显示存在,可能并不意味着需要行甲状腺全切以及放射性<sup>131</sup>碘治疗。

总结这些尸检研究发现,低危型 PTC 的人群患病率很高,甚至一些不良预后因素也普遍存在,即使不做外科干预,致死率也很低,从侧面论证了成人 LR-PTMC 不做外科手术而选择临床观察的

可行性。

#### 4 PTMC 主动监测临床研究进展

2003 年,日本 Ito 团队最先发表了 PTMC 患者主动监测观察研究报告,732 例经细针穿刺活检(fine-needle aspiration biopsy, FNAB)诊断明确的 PTMC 患者,162 例选择动态观察策略,研究者以直径变化超过 2 mm 定为增大或缩小,否则判定为稳定。经过严密的随访观察显示,5 年内约 70% 以上的甲状腺结节大小保持稳定,甚至缩小,仅 15%~30% 的结节出现增大或进展<sup>[23]</sup>。总计 626 例患者接受手术治疗,包括 570 例立即接受手术和 56 例随访后接受手术,术后病理结果显示,两组 TNM 分期分布无显著差异。

韩国的研究取得了类似结果。192 例经 FNAB 诊断明确的 PTMC 患者选择主动监测观察策略。以直径增减超过 3 mm 或体积增减超过 50% 被判定为增大或缩小,中位随访 30.1 个月,结果显示,27 例(14%)患者出现结节增大,其中体积增大者 27 例(14%),最大直径增大者 4 例(2%);132 例(69%)结节保持稳定;33 例(17%)出现结节缩小<sup>[24]</sup>。在出现体积增大的 27 例患者中,23 例(85%)结节最大直径增长<3 mm。该研究结果与日本研究结果高度一致。

2010 年,日本 Ito 团队进一步更新了研究结果,1993—2004 年共计 340 例经 FNAB 诊断明确的 PTMC 患者选择动态观察,同期 1055 例患者选择立即手术,以直径变化超过 3 mm 定为增大或缩小,平均随访 74 个月,截至发文,31 例(9.1%)出现肿瘤增大,随访 5 年和 10 年出现体积增大的比例分别为 6.4% 和 15.9%;肿瘤增大与否,与是否有家族史、性别、年龄、初始大小、是否多灶、是否行 TSH 抑制治疗等因素无关<sup>[25]</sup>。7 例(2.1%)患者出现颈部淋巴结转移,均为颈侧区淋巴结转移。随访 5 年和 10 年出现淋巴结转移的比例分别为 1.4% 和 3.4%;主动监测过程中新出现颈部淋巴结转移的比例(7/340, 2.1%)与立即手术后再出现淋巴结复发的比例(32/1055, 3%)无显著差异。动态观察后进行延迟性手术的 109 例患者,经随访均未出现复发或死亡。上述结果表明这些进行主动监测观察的 PTMC 患者,即使在出现肿瘤增大或淋巴结转移等进展后再选择手术,也不影响临床预后<sup>[25]</sup>。

来自美国的一项大宗回顾性临床研究发现,从 1988—2005 年,29 789 例局限性 PTC 患者确诊后立即手术,216 例 PTC 患者被建议手术而未行治疗,165 例 PTC 患者建议观察而未行治疗,结果 3 组患者的 10 年生存率分别为 99.5%、99.3% 和

98.1%,3组患者的10年疾病致死率均不超过2%<sup>[26]</sup>。因此,笔者认为局限于甲状腺内的任何大小PTC(无甲状腺外侵犯或淋巴结转移)患者,无论在发现后1年内是否手术治疗,或不管采用甲状腺腺叶切除术还是全甲状腺切除术,均预后良好。

在另一项回顾性研究中,对已经接受手术治疗的243例经术前FNAB诊断明确的PTC患者,研究者分析患者术前的临床资料,评估其进行动态观察的可能性,从结节超声特征、患者特征、医疗团队的条件3个角度评估PTC是否符合动态观察标准,并根据结果将其分为3级:1级主动监测观察的理想病例,2级适合动态观察病例,3级不适合动态观察病例。结果显示,其中77例患者结节<1.5 cm,若以结节<1 cm标准作为符合动态观察标准,将有15/243例(6%)符合条件;若以<1.5 cm作为结节大小上限,另有41/243例(17%)结节大小在1.1~1.5 cm之间,符合动态观察条件。而这56例患者全部接受了手术治疗,其中52例行甲状腺全切术,4例行甲状腺单侧叶切除术,45例(80%)行选择性颈部淋巴结清扫术,14例存在颈部淋巴结转移(<4 mm),因此可以考虑将PTC动态观察的结节大小上限调整到1.5 cm,这样,将有近1/4的PTC患者可以进行动态观察而不用立即手术<sup>[9]</sup>。

近期,Liu等<sup>[3,27]</sup>报道在中国人群中对低危型PTMC动态观察研究结果,共115例低危型PTMC纳入观察,经过中位25个月的随访观察,仅3例(2.6%)患者结节直径增大3 mm以上,没有患者出现颈部淋巴结转移,说明动态观察同样适应于中国人群的低危PTMC。动态观察研究在印度、法国、巴西等其他国家也取得了相似的研究结果<sup>[27]</sup>。

近期,日本Ito团队根据PTMC发病时的年龄,以及动态观察所得到的10年疾病进展率,估算了终生主动监测时疾病进展的概率(假设平均自然寿命85岁),作者采用了3种估算模型,结果显示各个年龄段的患者肿瘤进展率具有明显差异,随着年龄增长,肿瘤进展率逐渐降低,其中60岁以上诊断的PTMC,其肿瘤终生累积进展率均不超过10%<sup>[28]</sup>。该研究结果说明,随着年龄的增长,PTMC患者肿瘤进展的概率逐渐减低,尤其是60岁以上初诊的低危PTMC患者,更适合临床观察而非直接手术。

无论是前瞻性临床动态观察研究还是回顾性分析,均显示,70%以上的低危型PTMC在临床观察中保持稳定或缩小,随着初诊年龄增长,其进展率更低,即使在观察过程中出现了临床进展,及时进行手术治疗,也不会影响疾病的预后,给PTMC

临床观察策略提供了充分的事实依据。

## 5 临床指南对低危型PTMC动态观察的推荐意见

鉴于对低危型PTMC临床治疗的获益与风险评估,目前中国、美国、欧洲及日本的临床指南对1 cm以下的甲状腺结节,均不建议常规穿刺活检,并将低危型PTMC纳入动态观察策略的适应证<sup>[7-8,29-30]</sup>。2015版ATA指南建议,对于以下情况的患者可以采用动态观察而非立即手术:①LR-PTMC(如甲状腺微小乳头状癌,无明确的转移和局部侵犯证据,无细胞学或分子生物学证据证明是侵袭亚型);②因为基础疾病而手术风险较高的iDTC;③患者预期寿命相对较短的甲状腺癌患者,比如合并严重的心肺疾病、高龄或合并其他恶性肿瘤;④合并其他临床疾病需要先于甲状腺手术者<sup>[7]</sup>。

中国抗癌协会甲状腺癌专业委员会《甲状腺微小乳头状癌诊断与治疗专家共识(2016版)》对低危型PTMC进行了明确的界定(如前所述),并建议,应结合临床分期、危险评估综合分析,并与家属及患者充分沟通后决定是否采用动态观察,初始观察周期可设为3~6个月,后根据病情进行调整,如病情稳定可适当延长,患者应签署知情同意书并最好有统一规范的观察记录<sup>[6]</sup>。密切观察过程中出现下列情况应考虑手术治疗:①肿瘤大小增大超过3 mm;②出现临床淋巴结转移;③患者改变意愿,要求手术。

2019版欧洲临床肿瘤学会(European Society for Medical Oncology,ESMO)甲状腺癌临床诊断、治疗及随访实践指南建议,对于没有腺外侵犯或淋巴结转移证据的单发性甲状腺微小乳头状微癌(小于10 mm),可以采取主动超声监测,每隔6个月进行一次甲状腺和颈部淋巴结超声检查<sup>[12]</sup>。

2021年,日本内分泌外科协作组发表了《成人低危型甲状腺微小乳头状癌临床主动监测管理共识》,对成人LR-PTMC的监测指征给出了具体的意见和解释,并提出了观察过程中的因疾病进展需要手术治疗的指征,包括肿瘤直径达到13 mm、新出现淋巴结转移、患者意愿、新出现需要手术治疗的的其他甲状腺或甲状旁腺疾病<sup>[8]</sup>。该共识建议,在观察随访的第1~2年,每半年复查一次超声进行评估,如果不出现疾病进展,可在以后改为每年复查一次超声。只要不出现上述需要手术治疗的指征,PTMC的观察期限可以是终生。

在此我们强调,临床医生一定要严格遵守动态监测的指征,不可盲目扩大适应证。另外,动态监测观察并非不干预,而需要更加严格地与既往检查结果进行对比,临床指南也都强调,在监测过程中,

一旦出现疾病进展,比如肿瘤增大、出现淋巴结转移等,即建议进行手术治疗。

虽然绝大多数的 PTMC 进展缓慢,但仍有 30% 以上的 PTMC 存在颈部淋巴结转移,其中主要是中央区淋巴结转移,少部分是颈侧区淋巴结转移,而颈侧区淋巴结转移是 PTC 预后不良的危险因素<sup>[31-32]</sup>。新近的大宗临床数据显示,PTMC 的 10 年肿瘤特异性生存率为 99.4%,意味着仍有少部分患者死于该肿瘤<sup>[33]</sup>。因此,甲状腺微小癌并不等于低危癌。

肿瘤大小( $>5$  mm 或 $<5$  mm)是影响淋巴结转移的独立危险因素,但当单发肿瘤未侵及甲状腺被膜时,并不增加 PTMC 转移率<sup>[31,34]</sup>。另外,PTMC 中央区淋巴结转移并不增加远处转移率,但当 PTMC 发生颈侧区淋巴结转移时,则增加远处转移风险<sup>[35]</sup>。而临床研究及 meta 分析显示,结节部位是影响 PTMC 颈部淋巴结转移的独立危险因素,尤其是位于甲状腺上极的 PTMC,更容易出现颈侧区淋巴结转移,同时发现的颈侧区淋巴结转移独立危险因素还包括年龄 $<45$  岁、男性、甲状腺外侵犯或肿瘤靠近被膜、肿瘤 $>5$  mm、出现中央区淋巴结转移等<sup>[36-37]</sup>。所以,依然存在少部分 PTMC 具有侵袭性生物学行为,要严格评估 PTMC 的颈侧区淋巴结情况,对选择动态监测的 PTMC 患者,尤其是存在上述淋巴结转移高危因素的患者,需要更加谨慎地选择治疗策略,即使选择动态观察,也需要更加严密的随访。

## 6 疾病治疗目的是患者获益,观察等待策略是利弊平衡的产物

疾病治疗的根本目的是改善患者生活质量或延长寿命,治疗的目标是使患者获益。因此,疾病的治疗策略也与疾病预后密切相关。恶性肿瘤往往会在短期内严重威胁患者的寿命、降低患者的生活质量,因此,WHO 提出肿瘤防治三早策略,即早发现、早诊断、早治疗。实体肿瘤手术时限分类也被划分为限期手术。

但是在临床工作中,有些实体肿瘤进展较慢,而手术风险较高,手术可能造成严重的功能破坏而导致生活质量下降,因此采取动态观察的策略,或者被称为观察等待(watch and wait),究其原因,是手术治疗风险与获益之间的平衡。因此,对于临床进展缓慢的肿瘤、重要神经来源的神经鞘瘤以及老年人、一般情况较差或合并其他严重基础性疾病者,常在疾病初期选择观察等待的策略,以避免手术风险并保护重要的功能<sup>[38]</sup>。

然而,动态监测策略的制定还需要充分考虑人群特征,要针对不同目标人群制订不同的策略。一

方面,对疾病的认知是影响 PTMC 患者选择动态观察还是立即手术的重要因素。韩国一项多中心横断面调查研究显示,患者年龄 $>50$  岁、结节 $<5$  mm、更多的医学帮助和内分泌科医师的咨询指导,会使患者更倾向于选择动态观察,而非立即手术,尤其是医生的推荐态度、患者对 PTMC 和动态观察策略的认识和理解,都会影响患者的决策<sup>[1]</sup>。然而,不同的机构和不同的医生对 PTMC 的认知和治疗推荐存在较大的差异,还有待通过共同的努力和继续教育来促进 PTMC 的诊治<sup>[39]</sup>。患者在动态监测过程中,可能因为担心疾病进展而出现焦虑,也需要临床医生在动态观察过程中进行合理的疏导<sup>[40]</sup>。另一方面,在欧美和日韩等发达国家,民众的整体受教育程度更高,对肿瘤的认知可能更科学,医疗资源的可及性也更好,有利于实施动态监测。而我国作为发展中国家,民众受教育程度和疾病认知程度不均衡,医疗资源的可及性也存在地区差异,这就需要我们向患者和家属提供更详细的医学咨询和帮助,也要充分考虑患者是否有条件定期复查和随诊,避免延误诊治或因为焦虑而影响生活质量。

## 7 展望

最新颁布的 2022 版 WHO 甲状腺肿瘤分类中指出,因为少部分 PTMC 表现出侵袭性生物学行为,包括广泛颈部淋巴结转移和远处转移,甚至在个别病例中表现出致命性,另外,微小癌的概念可能对患者和医生产生误导,因此,在最新版甲状腺肿瘤分类中,建议不再将 PTMC 作为甲状腺癌的分类<sup>[41]</sup>。此番更改,与新近推出的成人 LR-PTMC 专家共识和诊疗指南一道,将引起更多的学术上的讨论,需要更多的临床和基础研究来提高对 PTMC 的认识,也提醒我们应该以理性的态度面对和处理 PTMC。任何疾病的治疗都应以获益为目标,我们对 PTC 的评估要采取严格谨慎的态度,充分结合患者的实际情况,平衡患者的获益和风险。为了避免不必要的手术治疗,也避免因为动态观察而延误病情,针对低风险 PTMC 的合理诊治的建议和未来发展方向,或许可以从以下几个方面开展:①规范甲状腺结节超声评估和筛查;②使用“癌”以外的术语对低风险 PTC 重新分类和命名;③制定更加精准的甲状腺结节和甲状腺癌诊疗指南;④通过随机对照临床试验和观察性队列,评估动态监测与随访策略的可行性;⑤专业的团队和严格详细的评估;⑥与患者和家属进行充分的沟通;⑦采取分子检测手段对 PTMC 侵袭性和临床进展进行风险评估。

随着临床和基础研究的不断进展,PTC 的侵

袭性和疾病风险能更明确地评估和区分,对 PTC 的诊治也能给出更加合理的、个体化的诊治策略。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] Hwangbo Y, Choi JY, Lee EK, et al. A Cross-Sectional Survey of Patient Treatment Choice in a Multi-center Prospective Cohort Study on Active Surveillance of Papillary Thyroid Microcarcinoma (MAeSTro)[J]. *Thyroid*, 2022, 32(7): 772-780.
- [2] Kim K, Choi JY, Kim SJ, et al. Active Surveillance Versus Immediate Surgery for Low-Risk Papillary Thyroid Microcarcinoma Patients in South Korea: A Cost-Minimization Analysis from the MAeSTro Study [J]. *Thyroid*, 2022, 32(6): 648-656.
- [3] Liu W, Yan X, Cheng R. The active surveillance management approach for patients with low risk papillary thyroid microcarcinomas: is China ready? [J]. *Cancer Biol Med*, 2021, 19(5): 619-634.
- [4] Cernea CR, Matos LL, Eugênio C, et al. Active Surveillance of Thyroid Microcarcinomas: a Critical View [J]. *Curr Oncol Rep*, 2022, 24(1): 69-76.
- [5] Baek HS, Jeong CH, Ha J, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Active Surveillance Compared to Early Surgery in Small Papillary Thyroid Cancer: A Systemic Review[J]. *Cancer Manag Res*, 2021, 13: 6721-6730.
- [6] 高明, 葛明华, 嵇庆海, 等. 甲状腺微小乳头状癌诊断与治疗中国专家共识(2016版)[J]. *中国肿瘤临床*, 2016, 43(10): 405-411.
- [7] Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, 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.
- [8] Sugitani I, Ito Y, Takeuchi D, et al. Indications and Strategy for Active Surveillance of Adult Low-Risk Papillary Thyroid Microcarcinoma: Consensus Statements from the Japan Association of Endocrine Surgery Task Force on Management for Papillary Thyroid Microcarcinoma[J]. *Thyroid*, 2021, 31(2): 183-192.
- [9] Griffin A, Brito JP, Bahl M, et al. Applying Criteria of Active Surveillance to Low-Risk Papillary Thyroid Cancer Over a Decade: How Many Surgeries and Complications Can Be Avoided? [J]. *Thyroid*, 2017, 27(4): 518-523.
- [10] Ahn HS, Welch HG. South Korea's Thyroid-Cancer "Epidemic"--Turning the Tide [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(24): 2389-2390.
- [11] Vaccarella S, Franceschi S, Bray F, et al. Worldwide Thyroid-Cancer Epidemic? The Increasing Impact of Overdiagnosis[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(7): 614-617.
- [12] Powers AE, Marcadis AR, Lee M, et al. Changes in Trends in Thyroid Cancer Incidence in the United States, 1992 to 2016 [J]. *JAMA*, 2019, 322(24): 2440-2441.
- [13] Du L, Zhao Z, Zheng R, et al. Epidemiology of Thyroid Cancer: Incidence and Mortality in China, 2015 [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 1702.
- [14] Li M, Delafosse P, Meheus F, et al. Temporal and geographical variations of thyroid cancer incidence and mortality in France during 1986-2015: The impact of overdiagnosis [J]. *Cancer Epidemiol*, 2021, 75: 102051.
- [15] Ahn HS, Kim HJ, Welch HG. Korea's thyroid-cancer "epidemic"--screening and overdiagnosis [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(19): 1765-1767.
- [16] Vaccarella S, Dal Maso L, Laversanne M, et al. The Impact of Diagnostic Changes on the Rise in Thyroid Cancer Incidence: A Population-Based Study in Selected High-Resource Countries [J]. *Thyroid*, 2015, 25(10): 1127-1136.
- [17] Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, et al. Screening for Thyroid Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement [J]. *JAMA*, 2017, 317(18): 1882-1887.
- [18] Vanderlaan WP. The occurrence of carcinoma of the thyroid gland in autopsy material [J]. *N Engl J Med*, 1947, 237(7): 221.
- [19] Heitz P, Moser H, Staub JJ. Thyroid cancer: a study of 573 thyroid tumors and 161 autopsy cases observed over a thirty-year period [J]. *Cancer*, 1976, 37(5): 2329-2337.
- [20] Harach HR, Franssila KO, Wasenius VM. Occult papillary carcinoma of the thyroid. A "normal" finding in Finland. A systematic autopsy study [J]. *Cancer*, 1985, 56(3): 531-538.
- [21] Furuya-Kanamori L, Bell KJL, Clark J, et al. Prevalence of Differentiated Thyroid Cancer in Autopsy Studies Over Six Decades: A Meta-Analysis [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(30): 3672-3679.
- [22] Robenshtok E, Neeman B, Reches L, et al. Adverse Histological Features of Differentiated Thyroid Cancer Are Commonly Found in Autopsy Studies: Implications for Treatment Guidelines [J]. *Thyroid*, 2022, 32(1): 37-45.
- [23] Ito Y, Uruno T, Nakano K, et al. An observation trial without surgical treatment in patients with papillary microcarcinoma of the thyroid [J]. *Thyroid*, 2003, 13(4): 381-387.
- [24] Kwon H, Oh HS, Kim M, et al. Active Surveillance for Patients With Papillary Thyroid Microcarcinoma:

- A Single Center's Experience in Korea[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(6):1917-1925.
- [25] Ito Y, Miyauchi A, Inoue H, et al. An observational trial for papillary thyroid microcarcinoma in Japanese patients[J]. *World J Surg*, 2010, 34(1):28-35.
- [26] 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.
- [27] Liu W, Cao W, Dong 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.
- [28] Miyauchi A, Kudo T, Ito Y, et al. Estimation of the lifetime probability of disease progression of papillary microcarcinoma of the thyroid during active surveillance[J]. *Surgery*, 2018, 163(1):48-52.
- [29] 田文, 孙辉, 贺青卿. 超声引导下甲状腺结节细针穿刺活检专家共识及操作指南(2018版)[J]. *中国实用外科杂志*, 2018, 38(3):241-244.
- [30] 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.
- [31] Song RY, Kim HS, Kang KH. Minimal extrathyroidal extension is associated with lymph node metastasis in single papillary thyroid microcarcinoma: a retrospective analysis of 814 patients [J]. *World J Surg Oncol*, 2022, 20(1):170.
- [32] Yin Y, Xu X, Shen L, et al. Influencing Factors and Cumulative Risk Analysis of Cervical Lymph Node Metastasis of Papillary Thyroid Microcarcinoma [J]. *Front Oncol*, 2021, 11:644645.
- [33] Yang F, Zhong Q, Huang Z, et al. Survival in Papillary Thyroid Microcarcinoma: A Comparative Analysis Between the 7th and 8th Versions of the AJCC/UICC Staging System Based on the SEER Database [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10:10.
- [34] Shi Y, Yang Z, Heng Y, et al. Clinicopathological Findings Associated With Cervical Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Microcarcinoma: A Retrospective Study in China [J]. *Cancer Control*, 2022, 29:10732748221084926.
- [35] Wang W, Ding Y, Jiang W, et al. Can Cervical Lymph Node Metastasis Increase the Risk of Distant Metastasis in Papillary Thyroid Carcinoma? [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13:917794.
- [36] Back K, Kim JS, Kim JH, et al. Superior Located Papillary Thyroid Microcarcinoma is a Risk Factor for Lateral Lymph Node Metastasis [J]. *Ann Surg Oncol*, 2019, 26(12):3992-4001.
- [37] Xue S, Han Z, Lu Q, et al. Clinical and Ultrasonic Risk Factors for Lateral Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Microcarcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *Front Oncol*, 2020, 10:436.
- [38] 雷霆, 舒凯. 听神经瘤的治疗与展望 [J]. *临床外科杂志*, 2021, 29(10):901-902.
- [39] Sugitani I, Ito Y, Miyauchi A, et al. Active Surveillance Versus Immediate Surgery: Questionnaire Survey on the Current Treatment Strategy for Adult Patients with Low-Risk Papillary Thyroid Microcarcinoma in Japan [J]. *Thyroid*, 2019, 29(11):1563-1571.
- [40] Yoshida Y, Horiuchi K, Okamoto T. Patients' View on the Management of Papillary Thyroid Microcarcinoma: Active Surveillance or Surgery [J]. *Thyroid*, 2020, 30(5):681-687.
- [41] Baloch ZW, Asa SL, Barletta JA, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms [J]. *Endocr Pathol*, 2022, 33(1):27-63.

(收稿日期:2022-04-07)