

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.08.029

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.08.029>

峡部甲状腺乳头状癌的病理特性及治疗进展

杨子瑶¹, 秦龙¹ 综述 刘静² 审校

(山西医科大学 1. 第一临床医学院; 2. 第一医院普外科, 太原 030001)

[摘要] 甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinomas, PTCs)是分化型甲状腺恶性肿瘤中最常见的组织学类型, 其发病率逐年增高。多数PTCs位于甲状腺侧叶, 但也有一小部分来自甲状腺峡部。由于肿瘤位置的特殊性, 峡部PTCs表现出与腺叶PTCs不同的侵袭行为, 且治疗方案存在较多争议。

[关键词] 峡部甲状腺癌; 甲状腺全切术; 甲状腺峡部切除术; 淋巴结转移; 中央区淋巴结清扫

Pathological features and treatment progress of isthmic papillary thyroid carcinoma

YANG Ziyao¹, QIN Long¹, LIU Jing²

(1. First Clinical Medical College; 2. Department of General Surgery, First Hospital, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China)

Abstract Thyroid papillary carcinoma (PTCs) is the most common histological type in differentiated thyroid malignant tumor, its incidence increased year by year. Most PTCs are located in the lateral lobe of the thyroid gland, but a small portion of PTCs are located in the isthmus of the thyroid gland. Due to the particularity of tumor location, isthmic PTCs showed different invasive behaviors from glandular lobe PTCs, and the treatment schemes are controversial.

Keywords isthmic thyroid cancer; total thyroidectomy; isthmus thyroidectomy; lymph node metastasis; central lymph node dissection

甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinomas, PTCs)是分化型甲状腺癌中最常见的组织学类型, 发病率逐年增高^[1]。多数PTCs位于甲状腺侧叶, 但也有一小部分来自甲状腺峡部。PTC出现在峡部的发病率为1%~9.2%, 不同人群研究数据略有差异^[2]。由于解剖位置的特殊性, 峡部PTCs表现出与腺叶PTCs不同的病理特征, 前者侵袭性更高,

易出现包膜浸润及淋巴结转移^[3]。最新指南对腺叶PTCs的治疗有详细规定, 但关于淋巴结转移阳性的峡部PTCs并未明确说明。国内外学者关于峡部PTCs的治疗依然存在诸多争议, 且多数临床研究病例数较少, 难以得出可信结论。故本文将从病理特点、手术方式、中央区淋巴结清扫范围等多个争议焦点对峡部PTCs进行全面阐释, 希望对临

收稿日期 (Date of reception): 2019-02-14

通信作者 (Corresponding author): 刘静, Email: liujing5585@163.com

床工作提供参考。

1 峡部 PTCs 的病理特征

1.1 多灶性

多灶性即多发性, 是甲状腺癌的常见特征。多灶性与肿瘤侵袭行为密切相关, 多灶性的肿瘤通常更大、更易侵犯被膜、频繁出现局部淋巴结转移甚至远处转移, 提示预后不良^[1-2]。研究^[4]表明: 峡部PTCs出现多灶性的概率比腺叶PTCs更高, PTCs的位置是多灶性的独立危险因素, 提示预后不良。

1.2 被膜浸润及甲状腺外浸润

研究^[5-6]表明: 相对于甲状腺腺叶的PTCs, 峡部PTCs更容易出现被膜浸润, 这种行为与肿瘤大小无关。然而, 被膜浸润是否提示预后不良, 目前存在争议。一项研究^[7]提示被膜浸润对患者的预后没有影响。相反, 另有研究^[8]表明: 被膜浸润与肿瘤大小、局部复发、远处转移等相关。

甲状腺外浸润(extra thyroidal extension, ETE)是指颈前肌群、甲状腺周围软组织、喉、气管、食管、喉返神经、椎前筋膜、纵隔血管或颈动脉出现癌肿浸润。多项研究^[9-10]表明: 甲状腺峡部PTCs发生ETE的频率高于腺叶PTCs。峡部PTCs发生ETE的机制目前尚不完全清楚。ETE增加淋巴结转移、远处转移、局部复发的风险, 提示预后不良。

1.3 中央区淋巴结转移特点

大量研究^[11-12]证实: 峡部PTCs的肿瘤侵袭性更高, 中央区淋巴结转移率更高。中央区淋巴结可进一步分为喉前淋巴结、气管前淋巴结、两侧气管旁淋巴结。Lee等^[9]分析190例行甲状腺全切术和双颈部中央区淋巴结清扫术(cervical lymph node dissection, CND)的PTC患者, 结果发现峡部PTCs发生中央区淋巴结转移的概率高于腺叶PTCs, 喉前、气管前淋巴结为主要侵犯区域。

腺叶PTCs淋巴结转移率与肿瘤大小成正比, 与峡部PTCs不同, 目前尚无证据证明峡部PTCs淋巴结转移率与肿瘤直径相关^[1]。Karatzas等^[5]研究提示不论肿瘤直径 >1 cm或 ≤ 1 cm, 峡部PTCs均有中央区淋巴结转移的趋势, 故推荐甲状腺全切术为首选治疗方式。Wang等^[13]通过对73例cN0、单发峡部PTCs患者的临床数据进行分析, 发现肿瘤直径 >0.7 cm与中央区淋巴结转移相关, 而肿瘤直

径 >0.6 cm与气管旁淋巴结转移相关, 因此认为治疗峡部PTCs应采取更激进的治疗方式。Xiang等^[11]也进行了峡部PTCs淋巴结转移的研究, 结果表明淋巴结转移与男性、肿瘤直径 >0.5 cm、肿瘤位于甲状腺组织中上1/3密切相关。

1.4 淋巴结转移机制

峡部PTCs淋巴结转移率较高, 但其机制目前尚不完全清楚。可能与甲状腺峡部位置特殊、血液供应、淋巴液回流等相关^[14]。由于甲状腺峡部位于气管前面、颈前肌肉之间, 此处淋巴回流丰富, 可能是造成峡部PTCs最易向喉前、气管前淋巴结转移的原因^[15]。双侧淋巴结受累可能是由于腺体内淋巴网络的扩散, 使得叶间的淋巴网络通过甲状腺峡部引流, 然后通过腺体外淋巴网络引流到同侧颈静脉的淋巴结造成的^[16]。

2 峡部 PTCs 手术方式

目前对于峡部PTCs的手术方式存在较大争议。争议的焦点主要集中在甲状腺切除的范围以及中央区淋巴结清扫的范围。国内外学者对此始终未能达成共识。目前甲状腺癌的治疗更加趋向于保守的外科手术, 不必要的扩大手术范围可能导致多种外科并发症, 如甲状旁腺功能减退和喉返神经损伤, 降低患者生存质量^[17-18]。2015年ATA指南推荐淋巴结转移阳性的患者行甲状腺全切除术, 但对于局限于峡部PTCs的手术治疗方式却没有达成共识。根据美国甲状腺协会(American Thyroid Association, ATA)和英国甲状腺协会(British Thyroid Association, BTA)相关指南, 目前对于淋巴结转移阳性的峡部PTCs患者的治疗方案尚未明确^[19]。

2.1 甲状腺峡部切除术

甲状腺峡部切除术手术范围包括肿瘤及其周围部分正常腺体, 甲状腺峡部扩大切除术是切除整个峡部及相邻两侧部分腺体。该术式的主要优点为不用暴露甲状旁腺及喉返神经, 减少术后并发症。但目前很少有研究支持这种术式。Hui等^[20]对34例峡部PTCs患者进行临床研究, 结果显示峡部切除术或广泛峡部切除术是治疗局限于甲状腺峡部的PTC的有效方法, 并建议行气管前淋巴结清扫。Nixon等^[21]也提出对于肿瘤直径 <1 cm, 单发的峡部PTCs, 峡部切除术可以达到良好的治疗效果。然而该研究只纳入了19位患者, 病例数相对

较少。Sugenoya等^[22]提到峡部扩大切除术足以治疗峡部PTCs。Lim等^[23]对233位患者进行研究,提出对于早期、淋巴结转移阴性、肿瘤直径<1 cm的峡部PTCs患者,可行单侧甲状腺叶及峡部切除术,术后安全性较高^[24]。

多数支持甲状腺峡部切除术的研究,并未直接与甲状腺全切术进行比较。

2.2 甲状腺全切术

如前所述,多项研究^[4-6]表明:与其他区域的PTCs相比,峡部PTCs具有多灶性、高被膜浸润率、高淋巴结转移率等特点。因此,大多数学者^[6,10,25]认为甲状腺全切术可作为治疗峡部PTCs的方法。近年王梦一等^[6]深入讨论了峡部PTCs的手术方式,认为直径<0.8 cm,年轻、肿瘤位于甲状腺被膜内的患者可行甲状腺峡部切除+喉前淋巴结清扫术。但大多数患者依然推荐行甲状腺全切术。Lei等^[25]对103例位于峡部PTCs患者进行研究,发现甲状腺全切术组肿瘤复发率明显低于甲状腺次全切除术组,甲状腺全切术组术后并发症发生率较高。Lei等^[25]认为由于峡部PTCs的多发病灶、包膜浸润和淋巴结转移,甲状腺全切术复发率较低,术后并发症发生率可以接受,甲状旁腺功能恢复较好,可作为峡部PTCs初始治疗方案。Wang等^[13]研究发现:对于男性、年龄 ≥ 38 岁,肿瘤 ≥ 0.6 cm,峡部PTCs甲状腺峡部切除术可能不够,因这些气管旁淋巴结受累的发生率较高。患者应行甲状腺全切除术和双侧预防性中央淋巴结清扫术。

3 中央区淋巴结清扫范围

多项研究^[11-12]证实峡部PTCs淋巴结转移率相对较高,且多为双侧转移。因此,许多学者认为双侧CND是一种比较安全的手术方式。Song等^[15]报道峡部PTCs最常转移气管前淋巴结,并且双侧转移率高于腺叶PTCs,所以推荐双侧CND。Fama等^[26]得出了相似结论。

Lee等^[2]认为由于峡部PTCs多灶性、被膜浸润、甲状腺外浸润、淋巴结转移等恶性行为,应该行甲状腺全切术+双侧CND。Goldfarb等^[27]建议肿瘤直径>1 cm者行甲状腺全切术+适当范围的CND。Lim等^[23]建议早期、肿瘤直径<1 cm、淋巴结转移阴性的峡部PTCs,可行单侧腺叶+峡部切除术+同侧CND,肿瘤直径>1 cm行甲状腺全切术+双侧CND。Karatzas等^[5]指出不论肿瘤直径是否>1 cm,都应行甲状腺全切术+双侧CND。

Nixon等^[21]提出相反的结论,他们对19例峡部PTCs患者实施了峡部切除术,随访10年,10年生存率100%,局部无复发生存率100%,故提出对微小峡部PTCs行单纯峡部切除术,不清扫淋巴结是可取的。

PTCs患者有30%~90%存在隐匿性淋巴结转移,其中峡部PTCs患者比率更高^[28]。究其原因可能由于颈部解剖结构特殊,目前的超声诊断水平有限,很难发现早期淋巴结转移^[29]。FNA对于隐匿性淋巴结转移的诊断同样困难^[30-31]。

对于淋巴结转移阳性的峡部PTCs患者,行甲状腺全切术+双侧颈部CND目前基本达成共识。隐匿性淋巴结转移的峡部PTCs,手术范围还存在争议。许多学者^[32]认为:对于颈部淋巴结阴性的峡部PTCs患者,可以不处理中央区淋巴结,有数据显示无论是否行预防性CND,局部复发率无统计学差异。且CND增加了损伤喉返神经及甲状旁腺的风险。

然而,一部分学者^[10,33]认为行预防性清扫CND提高肿瘤分期的精确性,减少二次手术风险,增加了并发症的发生率,并认为峡部PTCs位置特殊是淋巴结转移的独立危险因素,所有患者应行预防性CND。

4 结语

多数研究结果提示峡部甲状腺癌具有多灶性、薄膜浸润、甲状腺外浸润、易发生淋巴结转移等多种侵袭性行为,并推荐甲状腺全切术+双侧CND作为首选手术方式,但依然存在很多争议。所有研究均为回顾性研究,病例数少,随访时间较短,尚不能得出可靠结论。峡部PTCs与腺叶PTCs预后差异,有待进一步明确。

参考文献

1. Hajeer MH, Awad HA, Abdullah NI, et al. The rising trend in papillary thyroid carcinoma. True increase or over diagnosis?[J]. Saudi Med J, 2018, 39(2): 147-153.
2. Lee YS, Jeong JJ, Nam KH, et al. Papillary carcinoma located in the thyroid isthmus[J]. World J Surg, 2010, 34(1): 36-39.
3. Ramundo V, Lamartina L, Falcone R, et al. Is thyroid nodule location associated with malignancy risk?[J]. Ultrasonography, 2019, 38(3): 231-235.
4. Tam AA, Özdemir D, Çuhacı N, et al. Association of multifocality,

- tumor number, and total tumor diameter with clinicopathological features in papillary thyroid cancer[J]. *Endocrine*, 2016, 53(3): 774-783.
5. Karatzas T, Charitoudis G, Vasileiadis D, et al. Surgical treatment for dominant malignant nodules of the isthmus of the thyroid gland: A case control study[J]. *Int J Surg*, 2015, 18: 64-68.
 6. 王梦一, 袁宏伟, 张宁, 等. 峡部甲状腺乳头状癌的诊治探讨[J]. *中华内分泌外科杂志*, 2015, 9(1): 9-12.
WANG Mengyi, YUAN Hongwei, ZHANG Ning, et al. The treatment of papillary thyroid carcinoma located in the isthmus[J]. *Chinese Journal of Endocrine Surgery*, 2015, 9(1): 9-12.
 7. Jeon MJ, Kim WG, Choi YM, et al. Features predictive of distant metastasis in papillary thyroid microcarcinomas[J]. *Thyroid*, 2016, 26(1): 161-168.
 8. Furlan JC, Bedard YC, Rosen IB. Significance of tumor capsular invasion in well-differentiated thyroid carcinomas[J]. *Am Surg*, 2007, 73(5): 484-491.
 9. Lee YC, Na SY, Chung H, et al. Clinicopathologic characteristics and pattern of central lymph node metastasis in papillary thyroid cancer located in the isthmus[J]. *Laryngoscope*, 2016, 126(10): 2419-2421.
 10. Hahn SY, Han BK, Ko EY, et al. Ultrasound findings of papillary thyroid carcinoma originating in the isthmus: comparison with lobe-originating papillary thyroid carcinoma[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2014, 203(3): 637-642.
 11. Xiang D, Xie L, Xu Y, et al. Papillary thyroid microcarcinomas located at the middle part of the middle third of the thyroid gland correlates with the presence of neck metastasis[J]. *Surgery*, 2015, 157(3): 526-533.
 12. Chang YW, Lee HY, Kim HS, et al. Extent of central lymph node dissection for papillary thyroid carcinoma in the isthmus[J]. *Ann Surg Treat Res*, 2018, 94(5): 229-234.
 13. Wang J, Sun H, Gao L, et al. Evaluation of thyroid isthmusectomy as a potential treatment for papillary thyroid carcinoma limited to the isthmus: a clinical study of 73 patients[J]. *Head Neck*, 2016, 38(Suppl 1): 1510-1514.
 14. Jeon MJ, Chun SM, Lee JY, et al. Mutational profile of papillary thyroid microcarcinoma with extensive lymph node metastasis[J]. *Endocrine*, 2019, 64(1): 130-138.
 15. Song CM, Lee DW, Ji YB, et al. Frequency and pattern of central lymph node metastasis in papillary carcinoma of the thyroid isthmus[J]. *Head Neck*, 2016, 38(Suppl 1): E412-E416.
 16. Shaha AR. Central lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma[J]. *World Journal of Surgery*, 2018, 42(2): 1-2.
 17. 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 Off J Am Thyroid Assoc*, 2016, 26(1): 1-133.
 18. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer[J]. *Thyroid*, 2009, 19(11): 1167-1214.
 19. Perros P, Boelaert K, Colley S, et al. Guidelines for the management of thyroid cancer[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2014, 81(Suppl 1): 1-122.
 20. Hui H, Liu SY, Ni S, et al. Treatment outcome of papillary carcinoma confined to the thyroid isthmus[J]. *J Cancer Ther*, 2016, 7(12): 963-969.
 21. Nixon IJ, Palmer FL, Whitcher MM, et al. Thyroid isthmusectomy for well-differentiated thyroid cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18(3): 767-770.
 22. Sugeno A, Shingu K, Kobayashi S, et al. Surgical strategies for differentiated carcinoma of the thyroid isthmus[J]. *Head Neck*, 1993, 15(2): 158-160.
 23. Lim ST, Jeon YW, Suh YJ. Correlation between surgical extent and prognosis in node-negative, early-stage papillary thyroid carcinoma originating in the isthmus[J]. *World J Surg*, 2016, 40(2): 344-349.
 24. Iñiguez-Ariza NM, Brito JP. Management of low-risk papillary thyroid cancer[J]. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2018, 33(2): 185-194.
 25. Lei J, Zhu J, Li Z, et al. Surgical procedures for papillary thyroid carcinoma located in the thyroid isthmus: an intention-to-treat analysis[J]. *Onco-Targets Ther*, 2016, 9: 5209-5216.
 26. Fama F, Cicciù M, Giudice GL, et al. Pattern of nodal involvement in papillary thyroid cancer: a challenge of quantitative analysis[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(9): 11629-11634.
 27. Goldfarb M, Rodgers SS, Lew JI. Appropriate surgical procedure for dominant thyroid nodules of the isthmus 1 cm or larger[J]. *Arch Surg*, 2012, 147(9): 881-884.
 28. Li G, Lei J, Peng Q. Lymph node metastasis characteristics of papillary thyroid carcinoma located in the isthmus: a single-center analysis[J]. *Medicine*, 2017, 96(24): e7143.
 29. 范风景, 秦玲, 丁红宇, 等. 甲状腺峡部乳头状癌超声征象分析[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2015, 9(20): 3720-3723.
FAN Fengjing, QIN Ling, DING Hongyu, et al. Ultrasonographic analysis of papillary carcinoma of thyroid isthmias [J]. *Chinese Journal of Clinicians. Electronic Edition*, 2015, 9(20): 3720-3723.
 30. Park KN, Kang KY, Hong HS, et al. Predictive value of estimated tumor volume measured by ultrasonography for occult central lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2015, 41(11): 2849-2854.
 31. 朱玉秋, 方先勇, 张彤, 等. 桥本甲状腺炎合并甲状腺乳头状癌的针吸细胞学形态[J]. *临床与病理杂志*, 2018, 38(6): 1159-1162.
ZHU Yuqiu, FANG Xianyong, ZHANG Tong, et al. Fine needle

- aspiration cytological features of thyroid papillary carcinoma combined with Hashimoto disease[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2008, 38(6): 1159-1162.
32. 张帅, 蒋孝会. 低龄型不同年龄段甲状腺乳头状癌患者相关危险因素分析[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2018, 32(8): 606-609.
ZHANG Shuai, JIANG Xiaohui. Risk factors of papillary thyroid carcinoma in different ages of young patients[J]. Journal of Clinical Otorhinolaryngology, 2018, 32(8): 606-609.
33. Koo BS, Choi EC, Yoon YH, et al. Predictive factors for ipsilateral or contralateral central lymph node metastasis in unilateral papillary thyroid carcinoma [J]. Ann Surg, 2009, 249(5): 840-844.
- ZHANG Shuai, JIANG Xiaohui. Risk factors of papillary thyroid

本文引用: 杨子瑶, 秦龙, 刘静. 峡部甲状腺乳头状癌的病理特性及治疗进展[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(8): 1805-1809. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.08.029

Cite this article as: ANG Ziyao, QIN Long, LIU Jing. Pathological features and treatment progress of isthmic papillary thyroid carcinoma[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2019, 39(8): 1805-1809. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.08.029