

甲状腺乳头状癌概述

窦建英¹ 刘阁玲²

1 华北理工大学 2 唐山工人医院

DOI:10.12238/bmtr.v4i4.5459

[摘要] 甲状腺乳头状癌(papillary thyroid cancer,PTC)是所有甲状腺癌中最常见的恶性肿瘤,也是发病率迅速上升的少数癌症之一。PTC在生物学上通常是惰性的,大多预后良好,但超过25%的PTC患者在长期随访中出现复发。本文提供了PTC最新的简要概述,主要集中在流行病学、危险因素、诊断、治疗及预后等。

[关键词] 甲状腺乳头状癌; 流行病学; 危险因素; 诊断; 治疗; 预后

中图分类号: R335+.2 **文献标识码:** A

Overview of Papillary Thyroid Carcinoma

Jianying Dou¹ Geling Liu²

1 North China University of technology 2 Tangshan workers hospital

[Abstract] Papillary thyroid cancer (PTC) is the most common malignant tumor among all thyroid cancers, and it is also one of the few cancers with a rapidly increasing incidence. PTC is usually biologically indolent and mostly has a good prognosis, but more than 25% of PTC patients experience recurrence during long-term follow-up. This article provides the latest brief overview of PTC, mainly focusing on epidemiology, risk factors, diagnosis, treatment and prognosis.

[Key words] thyroid papillary carcinoma; epidemiology; risk factors; diagnosis; treatment; prognosis

引言

分化良好的甲状腺癌,如滤泡状癌和乳头状癌,如果早期诊断,通常有良好的预后,远期生存不受影响。低分化或未分化的间变性甲状腺癌,虽然是一种罕见的癌症,但几乎总是致命的。在所有的甲状腺癌中,甲状腺乳头状癌是最常见的甲状腺恶性肿瘤。本文就流行病学、危险因素、诊断、治疗及预后等对甲状腺乳头状癌进行简要概述。

1 甲状腺乳头状癌流行病学特点

甲状腺乳头状癌是甲状腺癌中最常见的类型,约占甲状腺癌的85%~90%^[1-2]。在碘充足或高碘饮食的国家中,它也是最常见甲状腺癌亚型。PTC可在任何年龄发病,通常在30~50岁,平均发病年龄40岁,很少被诊断为先天性肿瘤。PTC的发病率随着年龄的增长而增加,女性比男性更易受到影响,比例为2:1到4:1。PTC为青少年较常见的甲状腺恶性肿瘤,10岁左右的儿童甲状腺癌90%以上为乳头状癌。尸体解剖时发现微小PTC在甲状腺中所占比例高达25%,但这些病变都很小(数毫米)。其起病隐匿,恶性程度相对较低,大多数预后良好,10年生存率可达90%以上^[3]。近年来有报道显示,全球甲状腺癌的发病率以每年4%的增长趋势发展^[4]。其发病率的上升可能与健康体检的普及以及高分辨超声和甲状腺细针穿刺活检的广泛应用使早期肿瘤的检出率逐渐

增高相关,亦可能存在真正的增长,但增长的原因尚未明了。

2 罹患甲状腺乳头状癌危险因素

近年来,越来越多学者将目光聚集在病因学,多数学者认为甲状腺乳头状癌的发生可能是一个多因素、多机制的过程,目前较为明确的因素为放射性接触史、肿瘤家族史、碘摄入水平、激素水平(雌激素、TSH)、既往存在良性甲状腺疾病等。(1)与PTC进展有关的唯一显著或公认的环境因素是既往的辐射暴露史,辐射暴露是记录最充分的危险因素,甲状腺对电离辐射高度敏感。例如,1986年的切尔诺贝利核电站事故增加了周围地区甲状腺乳头状癌(PTC)的发病率,特别是暴露于放射性I131的儿童^[5],多项研究表明,因良性疾病(例如头癣、扁桃体增大或胸腺增大)或恶性疾病(主要是头颈癌和淋巴瘤)而接受头部和颈部和/或纵隔放射治疗的大量儿童和青少年的研究证实了辐射与甲状腺恶性肿瘤之间的联系^[6]。(2)肿瘤家族史。美国一项回顾性研究报告,甲状腺乳头状癌患者的近亲均面临发生该病的高风险,研究对象包括4460例PTC病例和22300名匹配对照人群。结果发现,与对照组相比,一级亲属被诊断为PTC的风险增加了5.4倍,而同胞兄弟姐妹的患病风险最高(增加6.8倍)^[7]。(3)碘摄入水平。Joon-Hyop Lee等检索了MEDLINE、Embase和Cochrane图书馆,检索了截至2015年12月发表的有关碘和PTC的病例对照研

究。对PTC组和对照组的碘暴露进行了比较。这项研究表明,与对照组相比,PTC患者的碘暴露水平更高,尤其是来自高碘地区的患者^[8]。(4)激素水平。甲状腺乳头状癌女性发病率远超男性,在青春期开始时,甲状腺癌的发病率仅在女性中增加,在绝经后再次下降。性激素在促进甲状腺组织恶性发展为癌症方面发挥了一定作用。雌激素对女性乳头状甲状腺癌的生物学反应在途径介导上与男性不同。这可以解释肿瘤发生和发展过程中性别失衡的原因,并有助于发展性别特异性治疗(PTC);促甲状腺激素(TSH)亦是一种影响乳头状甲状腺癌(PTC)起始或进展的生长因子Hu MJ等通过比较649名参与者TSH、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)和游离甲状腺素(FT4)与PTC的关系,本研究为TSH和甲状腺激素(FT3和FT4)与PTC风险的相关性提供了证据^[9]。(5)PTC是在良性甲状腺肿患者中偶然发现的最常见的甲状腺恶性肿瘤。据报道,多结节甲状腺肿的PTC风险从低至6%到高达21.2%不等。在Graves病中,甲状腺癌的发生率也有变化,0.5%到18.7%的患者患有PTC^[10]。其他提示的危险因素包括BMI、脂代谢、糖代谢。贾明扬等收集886例行手术切除甲状腺肿瘤患者临床资料,分析PTC的影响因素,结果显示体重指数为PTC的危险因素,为明确肥胖与PTC发病的潜在机制提供了一定的临床依据^[11]。高胆固醇血症或高三酰甘油血症也可能是致甲状腺乳头状癌的相关因素^[12]。高血糖与恶性肿瘤发生密切相关,Hu MJ等研究示在非糖尿病参与者中,空腹血糖水平高罹患PTC风险增加^[9]。

3 甲状腺乳头状癌临床症状及体征

多数病人可无任何临床症状,仅在健康体检或颈部超声、CT、MRI或PET-CT检查时无意中无意中发现,部分甲状腺乳头状癌患者首发症状为颈部无痛性肿块,可出现咳嗽、气促、构音障碍、吞咽困难或疼痛等伴随症状。仅少数患者以锁骨上淋巴结肿大、食管隆起、骨转移为首发症状,后找到甲状腺内原发灶,也有以颈部弥漫性肿大诊断为甲亢行手术治疗,术后病理提示。

4 甲状腺乳头状癌病理形态

4.1 肉眼观

肉眼常呈孤立性、结节状、无包膜的肿块,边界不清,切面灰白色,质地较硬,常伴有钙化或骨化。

4.2 镜检

镜下见乳头状结构和特征性的细胞核形态表现:毛玻璃样核、核重叠、核内包涵体、核沟等。

此外甲状腺间质内常出现一些继发性的改变:砂粒体、间质钙化、骨形成及纤维玻璃样变等。依据组织构造、细胞分化形态和间质纤维反应等特征对组织学亚型实施重新分区。新版WHO甲状腺乳头状癌除经典外可分为14种亚型,分别为微小、滤泡型、包裹型、嗜酸型、弥漫硬化型、高细胞型、柱状细胞型、鞋钉样型、透明型、梭形细胞型、小梁状/实性型、Waithin瘤样型、结节筋膜炎样型、筛状-桑葚样型^[13]。注意与甲状腺乳头状增生性结节、伴有乳头状增生病变的Graves病、滤泡树突细胞肉瘤等鉴别。

5 甲状腺乳头状癌诊断

5.1 术前诊断

术前诊断是有必要的,以避免与额外费用和更高的放射性残余碘摄入量相关的“两阶段”手术。甲状腺乳头状癌术前诊断目前最准确的手段是超声引导下FNAC,大约20%的FNAC产生不确定的结果,导致不必要的或延迟的手术。条件允许时可将穿刺获取的细胞作分子生物学(癌基因突变或GEC)分析联合诊断。越来越多的研究聚焦于超声引导下细针穿刺联合分子生物学分析对甲状腺乳头状癌的诊断意义。体细胞BRAF V600E突变对PTC具有高度特异性,可以在细针吸取细胞学(FNAC)的吸液中进行分析。Wenjing Qi等回顾性分析了252例初次接受甲状腺手术的患者。所有患者术前均进行细针穿刺,甲状腺穿刺细胞液用于细胞学诊断和定量聚合酶链反应BRAF V600E突变分析。采用Cochran-Mantel-Haenszel试验评价FNAC液中BRAF V600E突变对PTC的诊断价值。研究显示,BRAF V600E突变分析可作为甲状腺结节细针穿刺标本的有效辅助诊断方法^[14]。在甲状腺结节的细针穿刺(FNA)中可以检测到乳头状甲状腺癌(PTC)和滤泡状甲状腺癌(FTC)的不同基因突变和其他分子改变,可以成功地改善甲状腺结节患者的癌症诊断和治疗。在BRAF突变的诊断应用中获得了最大的经验,当使用良好验证的技术检测到恶性肿瘤时,BRAF突变具有很强的特异性。检测FNA样本可获得最强的诊断结果,用于检测一组典型的突变,包括TERT、BRAF、PAX8/PPAR γ 、RAS和RET/PTC。在甲状腺结节中发现这些突变为恶性肿瘤提供了强有力的指示,并有助于改善大量细胞学不确定患者的临床管理。对于不确定FNA细胞学(FNAC)的患者,可以考虑使用TERT、BRAF、PAX8/PPAR γ 、RAS和RET/PTC等分子标志物,以帮助指导治疗。对于不确定TIR3 FNA的患者,结合精确的分子标记物表达分析和分子突变评估可显著提高癌症诊断的准确性^[15]。

5.2 组织病理学诊断

甲状腺乳头状癌细胞核的特征性改变(毛玻璃样核、核重叠、核内包涵体、核沟等)是病理诊断的主要依据。PTC表现的特异性核特征包括:(1)核增大,呈卵圆形而非圆形;(2)核拥挤重叠,呈“上上下下”的核,无极性;(3)核拉长;(4)核染色质淡染或透亮,呈毛玻璃样核;(5)核膜不规则,可有核沟、核膜褶皱;(6)核内假包涵体,至少达到细胞核体积的1/4边界清楚,圆且规则,内容物呈嗜酸性,类似细胞质。

6 甲状腺乳头状癌治疗及预后

6.1 治疗

甲状腺乳头状癌的治疗主要包括:手术治疗、术后放射性碘治疗、甲状腺激素抑制TSH治疗和新型靶向药物治疗。手术治疗是乳头状癌的首选治疗方法,术式根据临床分期选择,具有清除原发病灶、清扫受累淋巴结、降低复发率等优点。随着研究的不断深入,新型术式层出不穷。如:机器人经腋窝甲状腺切除术、内镜下PTC术使用纳米碳、经口内窥镜甲状腺切除术前庭入路等,Young Woo Chang等对机器人和经腋窝腔镜甲状腺切除术进行比较,发现与腔镜甲状腺切除术相比,机器人经腋窝甲状腺切除术需要更短的时间进行下极清扫以及甲状旁腺和喉返神经

的识别,此外,甲状旁腺更易剥离,减少术后并发症,此类手术美容效果较好,为对美容要求高的人群提供新的选择^[16]。Shangrui Rao等将108例患者随机分为两组,实验组50例注射纳米碳,对照组58例未注射纳米碳。分析所有病例的肿瘤大小、淋巴结数量及甲状旁腺损伤情况。研究显示,内镜下PTC手术中使用纳米碳可以提高淋巴结的检出率,在一定程度上减少甲状旁腺的损伤^[17]。有报道示,经口内窥镜甲状腺切除术前庭入路在单侧PTC患者中是安全的。甲状腺床和甲状旁腺周围极易残留甲状腺组织,因此,手术治疗后需行¹³¹I治疗以清除残余甲状腺组织和残留肿瘤细胞。术后长期应用L-T4行TSH抑制治疗具有明显临床获益,不但可满足机体对甲状腺激素的生理需求,还可减少肿瘤复发。目前靶向治疗主要包括多靶点酪氨酸激酶抑制剂治疗、放射性再敏疗法、免疫疗法等,多靶点酪氨酸激酶抑制剂如索拉非尼、乐伐替尼已用于临床治疗,舒尼替尼、阿昔替尼、莫特塞尼等在治疗难治性复发PTC中很有前景,但不良反应较重,尚需进一步深入研究^[18]。

6.2 预后

甲状腺乳头状癌预后良好,预后主要与年龄、性别、肿瘤范围、肿瘤数目、远处转移、手术式相关。早在1994年,Mazzaferrri等人研究发现在甲状腺乳头状癌和滤泡状癌中,复发最常见的是<20岁和>59岁的患者。ItoY等发现与中年患者相比,小于30岁的远期复发率略高,而60岁以上患者的远期复发率显著升高^[19]。这些发现表明PTC复发在患者的年龄中具有双峰型特征。

7 随访

甲状腺乳头状癌病人的复发和转移大多发生在术后5-10年内,目前主张对甲状腺乳头状癌病人进行终身随访,长期监测包括对病人进行阶段性的临床评估、颈部超声、血清Tg水平监测、¹³¹I-WBS以及CT、MRI和PET-CT等检查,以期对可疑复发病人早期诊治。

8 总结

由于医学检测技术的发展,甲状腺乳头状癌发病率越来越高,对甲状腺乳头状癌的临床特征的认识也不断更新,对于已确诊患者,应根据患者病情状况,术前综合评估,考虑安全性、美观性以及患者经济状况等,选择合理术式及随访方式等,精准实施个体化治疗,使病人长期获益至关重要。

[参考文献]

- [1]Yu J, Mai W, Cui Y, Kong L. Key genes and pathways predicted in papillary thyroid carcinoma based on bioinformatics analysis. *J Endocrinol Invest*. 2016 Nov;39(11):1285-1293.
- [2]Niederer-Wüst SM, Jochum W, Förbs D, Brändle M, Bilz S, Clerici T, Oettli R, Müller J, Haile SR, Ess S, Stoekli SJ, Broglio MA. Impact of clinical risk scores and BRAF V600E mutation status on outcome in papillary thyroid cancer. *Surgery*. 2015 Jan;157(1):119-25.
- [3]Sciuto R, Romano L, Rea S, Marandino F, Sperduti I, Maini CL. Natural history and clinical outcome of differentiat

ed thyroid carcinoma: a retrospective analysis of 1503 patients treated at a single institution. *Ann Oncol*. 2009 Oct;20(10):1728-35.

- [4]Lim H, Devesa SS, Sosa JA, Check D, Kitahara CM. Trends in Thyroid Cancer Incidence and Mortality in the United States, 1974-2013. *JAMA*. 2017 Apr 4;317(13):1338-1348.

- [5]Morton LM, Karyadi DM, Stewart C, Bogdanova TI, Dawson ET, Steinberg MK, Dai J, Hartley SW, Schonfeld SJ, Sampson JN, Maruvka YE, Kapoor V, Ramsden DA, Carvajal-Garcia J, Perou CM, Parker JS, Krznaric M, Yeager M, Boland JF, Hutchinson A, Hicks BD, Dagnall CL, Gastier-Foster JM, Bowen J, Lee O, Machiela MJ, Cahoon EK, Brenner AV, Mabuchi K, Drozdovitch V, Masiuk S, Chepurny M, Zurnadzy LY, Hatch M, Berrington de Gonzalez A, Thomas GA, Tronko MD, Getz G, Chanock SJ. Radiation-related genomic profile of papillary thyroid carcinoma after the Chernobyl accident. *Science*. 2021 May 14;372(6543):eabg2538.

- [6]Veiga LH, Holmberg E, Anderson H, Potters L, Sadetzki S, Adams MJ, Sakata R, Schneider AB, Inskip P, Bhatti P, Johansson R, Neta G, Shore R, de Vathaire F, Damber L, Kleinerman R, Hawkins MM, Tucker M, Lundell M, Lubin JH. Thyroid Cancer after Childhood Exposure to External Radiation: An Updated Pooled Analysis of 12 Studies. *Radiat Res*. 2016 May;185(5):473-84.

- [7]嘉勉.甲状腺乳头状癌的近亲发病风险高[J]. 中华医学信息导报,2013,(22):8.

- [8]Lee J-H, Hwang Y, Song R-Y, et al. Relationship between iodine levels and papillary thyroid carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Head & Neck*. 2017;39:1711-1718.

- [9]Hu MJ, Zhang C, Liang L, Wang SY, Zheng XC, Zhang Q, Jiang CX, Zhong Q, Huang F. Fasting serum glucose, thyroid-stimulating hormone, and thyroid hormones and risk of papillary thyroid cancer: A case-control study. *Head Neck*. 2019 Jul;41(7):2277-2284.

- [10]Pazaitou-Panayiotou K, Michalakis K, Paschke R. Thyroid cancer in patients with hyperthyroidism. *Horm Metab Res*. 2012 Apr;44(4):255-62.

- [11]贾明扬,贺建业,陈东,等.甲状腺乳头状癌的危险因素分析[J]. 中国医药,2021,(03):404-407.

- [12]Aschebrook-Kilfoy B, Sabra MM, Brenner A, Moore SC, Ron E, Schatzkin A, Hollenbeck A, Ward MH. Diabetes and thyroid cancer risk in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. *Thyroid*. 2011 Sep;21(9):957-63.

- [13]肖小琴,冷敏芳,陆艳萍,等.甲状腺乳头状癌组织学亚型及其分子研究进展[J]. 癌症进展,2021,(15):1517-1519+1529.

- [14]Qi W, Shi C, Zhang P, Feng L, Wang J, Chen D. Effect of BRAF V600E mutation detection of fine-needle aspiration

biopsy on diagnosis and treatment guidance of papillary thyroid carcinoma. *Pathol Res Pract.* 2020 Aug;216(8):153037.

[15]Ferrari SM, Fallahi P, Ruffilli I, Elia G, Ragusa F, Paparo SR, Ulisse S, Baldini E, Giannini R, Miccoli P, Antonelli A, Basolo F. Molecular testing in the diagnosis of differentiated thyroid carcinomas. *Gland Surg.* 2018 Aug;7(Suppl 1):S19-S29.

[16]Chang YW, Lee HY, Ji WB, Kim HY, Kim WY, Lee JB, Son GS. Detailed comparison of robotic and endoscopic transaxillary thyroidectomy. *Asian J Surg.* 2020 Jan;43(1):234-239.

[17]Rao S, Wang Z, Pan C, Wang Y, Lin Z, Pan Z, Yu J. Preliminary Study on the Clinical Significance and Methods of

Using Carbon Nanoparticles in Endoscopic Papillary Thyroid Cancer Surgery. *Contrast Media Mol Imaging.* 2021 Apr 26;2021:6652315.

[18]贾浩, 韦伟. 甲状腺乳头状癌术后复发靶向治疗进展[J]. *中国实用外科杂志*, 2021, (08):934-939.

[19]Ito Y, Miyauchi A, Kobayashi K, Miya A. Prognosis and growth activity depend on patient age in clinical and subclinical papillary thyroid carcinoma. *Endocr J.* 2014;61(3):205-13.

作者简介:

窦建英(1995--), 女, 汉族, 河北省承德市人, 本科生, 研究方向: 内分泌与代谢病学。