



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.11.001
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2024.11.001
China Journal of General Surgery, 2024, 33(11):1751-1758.

· 述评 ·

局部晚期甲状腺癌的成因分析与临床启示

程若川, 刘文, 董治中

(昆明医科大学第一附属医院 甲状腺疾病诊治中心, 云南 昆明 650032)



程若川

摘要

虽然甲状腺癌预后总体良好, 但部分甲状腺癌患者经过初期规范治疗后, 仍可能进入持续、复发或远处转移状态。其中侵袭性局部晚期甲状腺癌 (LATC) 患者的预后较差, 是该病致死的主要原因。对 LATC 的成因分析显示, 大部分 LATC 由分化型甲状腺癌演化而来。术前评估的局限性、治疗强度的逐渐降级和热消融治疗的推广是 LATC 成因的影响因素。有必要对低危甲状腺癌进行早期规范管理, 防止 LATC 的形成。

关键词

甲状腺肿瘤; 甲状腺癌, 乳头状; 癌症早期检测
中图分类号: R736.1

Etiological analysis and clinical implications of locally advanced thyroid cancer

CHENG Ruochuan, LIU Wen, DONG Zhizhong

(Center for Thyroid Disease Diagnosis and Treatment, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, China)

Abstract

Although the overall prognosis of thyroid cancer is favorable, some patients may still experience persistent, recurrent, or distant metastatic disease after initial standard treatment. Among them, patients with locally advanced thyroid cancer (LATC) have a poorer prognosis, making it a major cause of mortality in thyroid cancer. Analysis of etiology of LATC reveals that most LATC cases arise from the progression of differentiated thyroid cancer. Contributing factors include limitations in preoperative assessment, gradual downgrading of treatment intensity, and the widespread adoption of thermal ablation therapies. Therefore, early standardized management of low-risk thyroid cancer is essential to prevent the development of LATC.

Key words

Thyroid Neoplasms; Thyroid Cancer, Papillary; Early Detection of Cancer
CLC number: R736.1

基金项目: 云南省“万人计划”一名医专项基金资助项目 (RLCRC20210412)。

收稿日期: 2024-11-11; 修订日期: 2024-11-24。

作者简介: 程若川, 昆明医科大学第一附属医院主任医师, 主要从事甲状腺疾病临床与基础方面的研究。

通信作者: 程若川, Email: cruochuan@foxmail.com

尽管大多数甲状腺癌生物学行为惰性、预后良好，但进展到局部晚期甲状腺癌（locally advanced thyroid cancer, LATC）的患者临床结局较差，复发率、远处转移率和病死率都会增加^[1-2]。回顾性研究^[3]发现，LATC患者的病死率可高达17.8%~23.1%，这可能与LATC所致的气道狭窄、大血管侵犯出血有关，表明具有侵袭性特征的LATC往往预后较差。经过初期的规范治疗后，仍有约15%的甲状腺癌患者进入持续、复发或远处转移状态^[4]，有必要进一步重视LATC的管理，延长甲状腺癌的生存期。现今LATC的概念仍不统一，其成因值得重新审视与研究，以对甲状腺癌的早期临床管理提供指导。

1 LATC的概念辨析

LATC是国内专业习惯简称，目前尚无公认的国际标准定义。国外多数指南共识将其定义为肿瘤侵犯甲状腺周围组织结构如带状肌、喉返神经、气管、食管、喉、颈部大血管等，即仅原发灶（T分期）向局部进展或侵袭（locally advanced or invasive）的甲状腺癌^[5-7]，对应美国癌症联合委员会（American Joint Committee on Cancer, AJCC）第8版TNM分期的T4a和T4b期肿瘤^[8]。韩国指南^[9]则认为，LATC是指T3a期、T3b期和T4a期肿瘤，T4b期肿瘤不属于此范畴。近期，欧洲内分泌外科医师协会（European Society of Endocrine Surgeons, ESES）发表了关于晚期甲状腺癌的共识声明^[10]，定义晚期甲状腺癌包括局部晚期病变、区域性晚期病变和远处转移，三者可单独或同时出现，其中将pT4期的原发性甲状腺恶性肿瘤视为LATC，但是对于皮下软组织和喉返神经侵犯归为此类尚未达成共识，而将无论累及中央区或侧颈区的转移淋巴结（转移淋巴结至少>3 cm）和淋巴结外侵犯定义为区域性晚期病变。总之，国外指南均未把局部淋巴结转移（N分期）或远处转移（M分期）明确列入定义之中。而事实上临床遇到的局部晚期患者常伴有颈部或纵隔淋巴结转移，甚至远处转移，所以目前国际上对LATC的定义仍不一致。

相比国外指南共识，国内临床对LATC的界定更为宽泛。外科认为LATC是手术难以根治性切除的肿瘤，而核医学科或内分泌科则认为LATC是碘难治性肿瘤^[11]。从疾病进程角度来看，LATC可以

是术前或术后才发现的，伴有局部广泛侵犯和淋巴结或有远处转移的肿瘤^[12]，也可以是局部复发的肿瘤^[13]。从病理类型角度来看，LATC可以是分化型甲状腺癌（differentiated thyroid cancer, DTC），也可以是低分化甲状腺癌（poorly differentiated thyroid cancer, PDTC）、高级别甲状腺髓样癌（medullary thyroid carcinoma, MTC）^[14]。从分子特征角度来看，LATC是指携带高危基因（如：合并TERT启动子突变，ALK、NTRK基因融合等的多基因变异）的甲状腺癌^[14]。因此，国内主流观点认为LATC是指局部T4+N分期均有进展、侵袭或转移的，有或未出现颈部以外远转移（M0~1）的甲状腺癌。

2 LATC的来源

2.1 LATC的流行病学特点

DTC占有LATC中的54%~94%^[15]，其中又主要以甲状腺乳头状癌（papillary thyroid cancer, PTC）为主，约占所有晚期甲状腺癌的52%~87.7%^[16-18]。尽管大多数DTC预后良好，但部分DTC一旦发展为局部晚期，则疾病特异性病死率上升，其中约有36%~47%的患者直接死于局部并发症（如气道阻塞、血管侵犯等）^[19]。

2.2 部分pT1a期肿瘤进展较快、有高侵袭性特征和高危基因突变

首先，从理论上讲，随着基因事件的累积使肿瘤获得逃避细胞凋亡、持续的血管新生以及近乎无限的增殖能力，局部晚期肿瘤均由直径较小的早期肿瘤进展而来^[20]。Williams等^[21]提出的一种早发多阶段甲状腺癌自然病史模型同样符合这一特征，一些肿瘤细胞在几十年的重复增殖后累积了更多的基因改变，老年患者更大的肿瘤具有更强的侵袭性，也因此，老年患者LATC更为多见。

美国纪念斯隆—凯特琳癌症中心队列研究^[22]发现，在接受主动监测5年后，PTC肿瘤直径增加≥3 mm的比例为12.1%，肿瘤体积增加≥50%的比例为24.8%。中国队列^[23]也发现，经过22个月的主动监测，pT1a期甲状腺癌直径增加≥3 mm的比例为11.2%，肿瘤体积增加≥50%的比例为51%。一项韩国开展的纳入1 177例接受主动监测的甲状腺微小乳头状癌（papillary thyroid microcarcinoma, PTMC）患者的多中心前瞻性队列研究^[24]显示，9.6%（68/706）的

患者观察到疾病进展, 预计 2 年和 5 年疾病进展率分别为 5.3% 和 14.2%。以肿瘤直径增加 ≥ 3 mm 和肿瘤体积增加 ≥ 2 mm $\times$ 2 mm 的标准, 观察到的进展率分别为 5.8% (41/706) 和 5.4% (38/706)。分别有 1.3% (9/706) 的患者发生新的淋巴结转移, 0.4% (3/706) 的患者发生甲状腺外侵犯。

第二, 不同的 pT1a 期甲状腺癌自然病程差别较大, 生物学行为存在差异。20% 以上 pT1a 期肿瘤合并淋巴结转移^[25-27], 复发率远高于未出现淋巴结转移者^[28]。1.5%~6.2% 的 pT1a 期肿瘤为高侵袭性病理亚型^[29-30], 其复发率是非侵袭性亚型的 5 倍^[29]。一项中国开展的纳入 5 241 例 PTMC 患者的回顾性研究^[31]显示, 26% 的 PTMC 病例发生中央区淋巴结转移, 2.5% 的 PTMC 病例发生侧颈区淋巴结转移, 诊断时存在受累淋巴结是 PTMC 复发的预测因素。一项韩国开展的回顾性研究^[29]在纳入的 11 570 例 PTC 患者中确定了 177 种侵袭性 PTC 亚型, 110 例 (62.1%) 侵袭性 PTC 患者具有甲状腺外侵犯, 7 例 (3.95%) 侵袭性 PTC 患者出现复发。另一项中国开展的纳入 4 923 例 PTC 患者的回顾性研究^[32]显示, 2 250 例 (45.7%) 患者具有高风险病理特征, 其中 139 例 (2.8%) 患者具有 ≥ 5 枚淋巴结转移, 140 例患者存在淋巴结外侵犯。

第三, 随着精准医学的快速发展, 笔者对 LATC 形成的基因学有了新的认识, 磷脂酰肌醇 3 激酶-蛋白激酶 b (PI3K-Akt)、丝裂原激活蛋白激酶 (MAPK) 通路是主要受影响的两条通路^[33]。甲状腺癌的早期驱动事件包括 BRAF^{V600E} 突变和 RAS 样突变, 晚期驱动事件包括 TP53 突变、TERT 启动子突变、PI3K/PTEN/Akt 途径基因突变和细胞周期基因突变/缺失等。随着时间延长, 甲状腺癌内不良分子事件不断积累^[34], BRAF 样 PTC 通常为典型或高细胞变异型 PTC, 更可能出现浸润性边界, 在扩散到远处部位之前转移至淋巴结, 并且对放射性碘 (radioactive iodine, RAI) 治疗相对耐受。相比之下, RAS 样 PTC 为滤泡变异型, 通常呈包裹状, 可侵入血管并绕过区域淋巴结发生血行转移, 而且更耐受 RAI。一项对 278 例晚期 DTC 样本进行测序的研究^[35]显示, 29.86% 的样本具有融合基因 (72 例 RET 融合、7 例 NTRK 融合、4 例 ALK 融合)。对于成人 DTC 患者, 与无融合癌基因患者相比, 存在融合基因患者 RET 突变发生率更高, RAI 难治概率更低。多变量分析显示, RET 突变是 RAI 难治

的主要影响遗传风险因素。另一项波兰开展的纳入 430 例 PTMC 患者的回顾性研究^[36]显示, 6.7% (29/430) 的 PTMC 患者存在 BRAFV^{600E} 突变与 TERTC228T 和/或 TERTC250T 突变的双突变。

3 LATC 的成因分析

3.1 “低危 PTMC”判定标准并未统一

对“低危 PTMC”的评估不足、管理不规范可能是大部分 LATC 形成的关键原因, 而目前 pT1a 期甲状腺癌的临床管理的确存在困境, 其首要问题是早期低危 PTMC 的界定存在争议。日本《成人低风险甲状腺微小乳头状癌 AS 的适应证和策略的共识声明》^[37]认为, 排除所有高危因素 (淋巴结转移、远处转移、喉返神经侵犯、气管侵犯、高侵袭性病理亚型、年龄 < 20 岁) 的 pT1a 期甲状腺癌属于低危 PTMC, 2015 版美国甲状腺协会 (American Thyroid Association, ATA)《甲状腺结节和分化型甲状腺癌成人患者管理指南》^[6]将无临床明显转移或局部侵犯的 PTMC 定义为低危 PTMC。相比之下, 中国共识的标准更为严格,《甲状腺微小乳头状癌诊断与治疗中国专家共识 (2016 版)》^[38]指出, 低危 PTMC 需同时满足以下条件: (1) 非病理学高危亚型; (2) 肿瘤直径 ≤ 5 mm; (3) 肿瘤不靠近甲状腺被膜且无周围组织侵犯; (4) 无淋巴结或远处转移证据; (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;《甲状腺良性结节、微小癌及颈部转移性淋巴结热消融治疗专家共识 (2018 版)》^[39]在此基础上增加了两个条件: 癌灶不位于峡部和无多灶性甲状腺癌。在一项纳入 778 例 PTMC 患者的回顾性研究^[40]中, 仅 14.4% 患者满足中国共识标准。综上, 目前国际上对“低危 PTMC”的定义还未达成共识, 任重而道远。

3.2 术前超声、细针穿刺活检 (fine needle aspiration, FNA) 对 pT1a 期风险分层的判断存在局限性

术前难以精确识别低危 pT1a 期甲状腺癌。颈部超声在评估中央区淋巴结是否转移及有无被膜及腺外浸润方面仍面临挑战, 这与检查者的主观判断、超声设备性能的局限性或肿瘤本身生物学特性等多种因素密切相关。一项纳入 47 项研究, 包含 31 942 例甲状腺癌患者的 Meta 分析^[41]显示, 超声成像对侧壁淋巴结转移的敏感度为 73%

(95% CI=64%~80%), 特异度为 89% (95% CI=80%~94%); 对中央区转移的敏感度仅为 28% (95% CI=21%~36%), 特异度为 95% (95% CI=92%~98%); 对甲状腺外侵犯的敏感度为 91% (95% CI=81%~96%), 特异度仅为 47% (95% CI=35%~60%)。另一项纳入 19 项研究, 包含 4 014 例 PTC 患者的 Meta 分析^[42]显示, 超声成像检测中央区淋巴结转移的敏感度和特异度分别为 33% (95% CI=31%~35%) 和 93% (95% CI=92%~94%); 检测侧方淋巴结转移的敏感度和特异度分别为 70% (95% CI=68%~72%) 和 84% (95% CI=82%~85%)。鉴于中央区淋巴结转移的发生率较高, 超声成像的诊断效果仍存在局限性。

FNA 细胞学诊断在准确识别高危亚型方面也是同样棘手。由于 PTC 肿瘤体积较小, FNA 存在先天局限性, 因此较难在最终手术病理检查前诊断出 PTC 亚型^[29]。一项回顾性研究评估了 72 例非侵袭性 PTC 患者的 FNA 诊断结果^[43], 结果显示, 近一半 (48.6%) PTC 患者的 FNA 诊断亚型存在异议。目前开展的大多数细胞学诊断并未常规进行亚型分类, 而取材操作者和病理医师的主观因素以及结节大小的客观因素都有可能对肿瘤的定性诊断及精确分型产生影响。细胞病理学家应加强鉴别腺瘤性增生、甲状腺炎和囊性病变的标准, 以避免假阳性诊断。

3.3 国际指南诊疗降级趋势导致临床选择治疗方案更为保守

2015 版 ATA 指南发布后, 国际指南的治疗强度推荐均呈现出降级趋势, 导致临床选择治疗方案更为保守。但初始治疗可选择非手术治疗, 以及手术范围的缩小可能同时增加术后 LATC 形成的风险。2009 版和 2015 版 ATA 指南建议在治疗复发风险较低的 PTC 时减少手术范围, 并限制术后 RAI 的使用。2015 版 ATA 指南对于部分 <1 cm 的 PTC 或 PTMC, 建议将主动监测作为治疗选择之一。此后, RAI 在 <4 cm 的 PTC 或 PTMC 中的使用率下降, 单纯接受甲状腺全切除术治疗的 PTC 比例增加^[44]。但管理方式的改变可能带来晚期甲状腺癌的增加, 2020 年美国加州癌症登记研究^[45]发现, 区域淋巴结转移和肿瘤直径 >1 cm 的 PTC 年发病率都在增长, 肿瘤直径 >2 cm 的患者病死率也在增加。韩国回顾性研究^[46]发现, 韩国在甲状腺癌诊疗策略转向保守后, 甲状腺癌的发病率从 2012 年的

91.9/100 000 人快速下降至 2015 年的 50.6/100 000 人, 但特异性病死率从 2013 年的 0.76/1 000 人年上升至 2018 年的 2.70/1 000 人年, 与同一时期发病率的显著下降形成对比。提示需要重新审视甲状腺癌的诊疗策略问题, 并加强对高危甲状腺癌的早期识别和诊断。

保守的手术方式可能造成部分甲状腺癌患者在甲状腺腺叶切除术后需进行二次手术。美国一项回顾性研究^[47]中, 纳入 287 例肿瘤直径 1~4 cm, 首次接受甲状腺腺叶切除术的甲状腺癌患者, 其中 122 例 (43%) 患者经术后病理评估建议进行补充甲状腺切除术, 而肿瘤直径 1~2 cm 的患者需进行补充切除术的比例为 36%。美国开展的另一项纳入 394 例肿瘤直径 1~4 cm 甲状腺癌患者的回顾性研究^[48]显示, 为接受 RAI 辅助治疗, 19.5% (29/149) 术前符合甲状腺腺叶切除术条件的患者, 术后应接受补充甲状腺切除术。中国台湾开展的一项研究^[49]同样提示相似的结果, 57% 的患者经病理评估后需行补充甲状腺切除术。所以, 目前针对“低危 PTC”的最佳或合理手术方式其实仍无标准答案。

3.4 热消融治疗尚存争议

在没有客观且确定的手段于术前区分甲状腺结节是否为 pT1a 期、是 cN0 还是 pN1 的情况下, 就积极推广与开展热消融治疗也是目前存在于“低危癌”管理中的巨大缺陷与隐患^[50]。热消融治疗主要用于经规范手术治疗后出现的、不适合再手术的复发转移病灶, 是手术治疗的一个补充, 其清除病灶、降低甲状腺球蛋白、消融治疗后转移情况及复发率与手术相似。射频消融 (radiofrequency ablation, RFA) 用于原发性甲状腺癌的初始治疗, 可能发生癌灶残留和淋巴结转移灶遗留, 对于具有多灶性特点的 PTC 增加了残留风险^[51]。国内一项研究^[50], 纳入了 21 例经 RFA 治疗后病理证实为 PTC 的患者, 术中发现, 有 78.6% 的恶性结节出现了局部粘连或侵犯甲状腺周围组织结构; 术后病理报告提示, 33.3% 为双叶癌, 47.6% 存在中央区淋巴结转移, 9.5% 存在侧颈区淋巴结转移。这提示 RFA 治疗 PTC 原发癌灶可能不彻底, 同时可出现淋巴结转移灶遗留, 即使在肿瘤直径 ≤1 cm 的病灶中也是如此。在治疗可手术的原发性 PTC 患者时, 应慎用热消融治疗。

近期发布的《甲状腺乳头状癌热消融治疗专

家共识(2024版)》^[52]并未纳入外科领域专业学会,不能充分体现多学科专家意见,立场可能存在“先天不足”,而专家的构成比例可能会影响最终推荐意见的形成。此外,该共识的推荐条款将热消融作为 T1aNOM0 PTC 的一线治疗方法之一,但作为支持证据的 3 项 Meta 分析质量并不高,其纳入的研究以回顾性研究为主,研究异质性较大,随访时间不足,也缺乏热消融治疗与手术和积极监测队列的对比。因此,从甲状腺肿瘤外科医师的角度,将热消融作为 T1aNOM0 PTC 的一线治疗方法之一并不符合高质量证据要求,并且热消融不是处理原发性 PTC 的根治性治疗手段^[53]。热消融作为在低危 PTC 中的探索性治疗手段,应规范其运用指征,该共识的推出对未来 LATC 的影响值得关注。

4 小结与展望

LATC 的成因尚不明确,尽管目前存在大量关于“过度诊治”现象的批评,但规范的早诊、早治也许是防止出现 LATC 的关键举措。对 pT1a 期甲状腺癌的诊断评估不足、治疗及随访欠规范^[54]可能是导致 LATC 形成的重要原因。2023 年美国癌症研究协会^[55]提出,在局限性病变或早期局部晚期筛查出肿瘤,确诊后立即给予恰当治疗,治愈可能性高;而晚期筛查出肿瘤,确诊后立即给予恰当治疗,治愈可能性相对较低。

虽然近年来国内在甲状腺癌研究进展和指南共识发布方面已有较多进步,但是受限于多方面因素,目前相关指南共识中的诊治推荐的执行力度仍与欧美国家存在差距。相比于欧美国家的甲状腺癌患者,国内甲状腺癌患者仍存在许多未被满足的诊治需求。未来有必要进一步推广甲状腺癌相关指南共识中的标准化诊治流程,提高临床医师对低危癌的早期、精准识别和规范管理的水平,从源头上防止大部分 LATC 的形成。对于 LATC 患者则需进行全面的评估,综合新辅助治疗后的手术完全切除,进一步提高整体生存率和生活质量。临床医师应专注于提高原创性研究水平和理论水平,更有必要提高相关指南共识的践行力度,避免“纸上谈兵”,真正改善甲状腺癌患者的治疗结局。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:程若川负责主题设计,撰写、修改和审核论文;刘文负责撰写和修改论文;董治中负责修改论文和收集文献资料。

参考文献

- [1] Hotomi M, Sugitani I, Toda K, et al. A novel definition of extrathyroidal invasion for patients with papillary thyroid carcinoma for predicting prognosis[J]. *World J Surg*, 2012, 36(6): 1231-1240. doi:10.1007/s00268-012-1518-z.
- [2] Segal K, Shpitzer T, Hazan A, et al. Invasive well-differentiated thyroid carcinoma: effect of treatment modalities on outcome[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2006, 134(5):819-822. doi:10.1016/j.otohns.2005.11.040.
- [3] Moritani S. Impact of gross extrathyroidal extension into major neck structures on the prognosis of papillary thyroid carcinoma according to the American Joint Committee on Cancer eighth edition[J]. *Endocr J*, 2020, 67(9): 941-948. doi: 10.1507/endocrj. EJ19-0523.
- [4] 程若川,彭颖.从国内外指南分析局部进展期甲状腺癌外科治疗策略[J]. *中国实用外科杂志*, 2023, 43(8):854-860. doi:10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2023.08.03.
Cheng RC, Peng Y. The surgical treatment strategy of locally advanced thyroid cancer analyzed from domestic and foreign guidelines[J]. *Chinese Journal of Practical Surgery*, 2023, 43(8): 854-860. doi:10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2023.08.03.
- [5] Shindo ML, Caruana SM, Kandil E, et al. Management of invasive well-differentiated thyroid cancer: an American Head and Neck Society consensus statement. *AHNS consensus statement*[J]. *Head Neck*, 2014, 36(10):1379-1390. doi:10.1002/hed.23619.
- [6] 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. doi: 10.1089/thy.2015.0020.
- [7] Haddad RI, Bischoff L, Ball D, et al. Thyroid carcinoma, version 2.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2022, 20(8): 925-951. doi: 10.6004/jnccn.2022.0040.
- [8] Perrier ND, Brierley JD, Tuttle RM. Differentiated and anaplastic thyroid carcinoma: major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(1):55-63. doi:10.3322/caac.21439.

- [9] Park JO, Kim JH, Joo YH, et al. Guideline for the surgical management of locally invasive differentiated thyroid cancer from the Korean society of head and neck surgery[J]. *Clin Exp Otorhinolaryngol*, 2023, 16(1):1–19. doi:10.21053/ceo.2022.01732.
- [10] Raffaelli M, Voloudakis N, Barczynski M, et al. European Society of Endocrine Surgeons (ESES) consensus statement on advanced thyroid cancer: definitions and management[J]. *Br J Surg*, 2024, 111(8):znae199. doi:10.1093/bjs/znae199.
- [11] Agosto Salgado S, Kaye ER, Sargi Z, et al. Management of advanced thyroid cancer: overview, advances, and opportunities[J]. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2023, 43:e389708. doi:10.1200/EDBK_389708.
- [12] 田文, 李兴睿. 局部进展期甲状腺癌诊治中的关键问题[J]. *中国实用外科杂志*, 2023, 43(8): 849–853. doi: 10.19538/j. cjps. issn1005–2208.2023.08.02.
- Tian W, Li XR. Key issues in the diagnosis and management of locally[J]. *Chinese Journal of Practical Surgery*, 2023, 43(8): 849–853. doi:10.19538/j. cjps. issn1005–2208.2023.08.02.
- [13] 中国医师协会外科医师分会甲状腺外科医师委员会, 中国研究型医院学会甲状腺疾病专业委员会甲状腺手术学组, 中国中西医结合学会普通外科专业委员会甲状腺与甲状旁腺专家委员会. 局部晚期甲状腺癌手术治疗中国专家共识(2020版)[J]. *中国实用外科杂志*, 2020, 40(4): 369–376. doi: 10.19538/j. cjps. issn1005–2208.2020.04.02.
- Chinese Thyroid Association, Chinese Collage of Surgeons, Chinese Medical Doctor Association, Thyroid Surgery Group of the Thyroid Disease Professional Committee of the Chinese Research Hospital Association, Thyroid and Parathyroid Expert Committee of the General Surgery Professional Committee of the Chinese Society of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine. Chinese expert consensus on surgical treatment of locally advanced thyroid cancer (2020 edition) [J]. *Chinese Journal of Practical Surgery*, 2020, 40(4): 369–376. doi: 10.19538/j. cjps. issn1005–2208.2020.04.02.
- [14] 刘志艳, 王怡. 局部进展期甲状腺癌分子病理学特点[J]. *中国实用外科杂志*, 2023, 43(8):861–865. doi:10.19538/j. cjps. issn1005–2208.2023.08.04.
- Liu ZY, Wang Y. Genetic and pathological features of locally advanced thyroid cancer[J]. *Chinese Journal of Practical Surgery*, 2023, 43(8): 861–865. doi: 10.19538/j. cjps. issn1005–2208.2023.08.04.
- [15] Kebebew E, Clark OH. Locally advanced differentiated thyroid cancer[J]. *Surg Oncol*, 2003, 12(2):91–99. doi:10.1016/s0960–7404(03)00032–x.
- [16] Bornaud C, Descotes F, Decaussin-Petrucci M, et al. TERT promoter mutations identify a high-risk group in metastasis-free advanced thyroid carcinoma[J]. *Eur J Cancer*, 2019, 108:41–49. doi: 10.1016/j. ejca. 2018.12.003.
- [17] Dell'Aquila M, Tralongo P, De Ruggieri G, et al. Does locally advanced thyroid cancer have different features? results from a single academic center[J]. *J Pers Med*, 2022, 12(2): 221. doi: 10.3390/jpm12020221.
- [18] Ma LX, Espin-Garcia O, Bedard PL, et al. Clinical application of next-generation sequencing in advanced thyroid cancers[J]. *Thyroid*, 2022, 32(6):657–666. doi:10.1089/thy.2021.0542.
- [19] Roka R. Surgical treatment of locally advanced thyroid cancer[J]. *Innov Surg Sci*, 2020, 5(1/2):27–34. doi:10.1515/iss–2020–0012.
- [20] Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer[J]. *Cell*, 2000, 100(1):57–70. doi:10.1016/s0092–8674(00)81683–9.
- [21] Williams D. Thyroid growth and cancer[J]. *Eur Thyroid J*, 2015, 4(3):164–173. doi:10.1159/000437263.
- [22] Tuttle RM, Fagin JA, Minkowitz G, et al. Natural history and tumor volume kinetics of papillary thyroid cancers during active surveillance[J]. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2017, 143(10):1015–1020. doi:10.1001/jamaoto.2017.1442.
- [23] 刘文, 曹维涵, 董治中, 等. 积极监测代替立即手术在低危甲状腺微小乳头状癌管理中的前瞻性队列研究: 单中心观察经验[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2022, 38(12):1068–1074. doi:10.3760/cma. j. cn311282–20220409–00218.
- Liu W, Cao WH, Dong ZZ, et al. Active surveillance for low-risk papillary thyroid microcarcinoma: a single center prospective observation study[J]. *Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism*, 2022, 38(12): 1068–1074. doi: 10.3760/cma. j. cn311282–20220409–00218.
- [24] Lee EK, Moon JH, Hwangbo Y, et al. Progression of low-risk papillary thyroid microcarcinoma during active surveillance: interim analysis of a multicenter prospective cohort study of active surveillance on papillary thyroid microcarcinoma in Korea[J]. *Thyroid*, 2022, 32(11):1328–1336. doi:10.1089/thy.2021.0614.
- [25] Scherer HC, Fernandes PM, Scheffel RS, et al. Papillary thyroid microcarcinoma: insights from a cohort of 257 thyroidectomized patients[J]. *Horm Metab*, 2023, 55(3): 161–168. doi: 10.1055/a–2008–0824.
- [26] Liang JW, Luo YH, Liang K, et al. Clinicopathologic factors and preoperative ultrasonographic characteristics for predicting central lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: a single center retrospective study[J]. *Braz J Otorhinolaryngol*, 2022, 88(1):36–45. doi:10.1016/j. bjourl. 2020.05.004.
- [27] Yan L, Blanco J, Reddy V, et al. Clinicopathological features of papillary thyroid microcarcinoma with a diameter less than or equal to 5 mm[J]. *Am J Otolaryngol*, 2019, 40(4):560–563. doi:10.1016/j. amjoto. 2019.05.003.

- [28] Pisanu A, Saba A, Podda M, et al. Nodal metastasis and recurrence in papillary thyroid microcarcinoma[J]. *Endocrine*, 2015, 48(2): 575–581. doi:10.1007/s12020-014-0350-7.
- [29] Lee JS, Lee JS, Yun HJ, et al. Aggressive subtypes of papillary thyroid carcinoma smaller than 1 cm[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2023, 108(6):1370–1375. doi:10.1210/clinem/dgac739.
- [30] Zuhur SS, Aggul H, Avci U, et al. Do histologically aggressive subtypes of papillary thyroid microcarcinoma have worse clinical outcome than non-aggressive papillary thyroid microcarcinoma subtypes? A multicenter cohort study[J]. *Horm Metab*, 2023, 55(5): 323–332. doi:10.1055/a-2032-5810.
- [31] Ruan J, Chen Z, Chen S, et al. Lateral lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: a study of 5241 follow-up patients[J]. *Endocrine*, 2024, 83(2):414–421. doi:10.1007/s12020-023-03486-5.
- [32] Huang H, Liu Y, Ni S, et al. The frequency of risk pathological characteristics in clinically low-risk papillary thyroid microcarcinoma suitable for active surveillance[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2024, 281(3): 1559–1564. doi:10.1007/s00405-023-08420-z.
- [33] Nylén C, Mechera R, Maréchal-Ross I, et al. Molecular markers guiding thyroid cancer management[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(8):2164. doi:10.3390/cancers12082164.
- [34] 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. doi:10.1007/s12022-022-09707-3.
- [35] Ju G, Sun Y, Wang H, et al. Fusion oncogenes in patients with locally advanced or distant metastatic differentiated thyroid cancer[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2024, 109(2): 505–515. doi:10.1210/clinem/dgad500.
- [36] Kuchareczko A, Kopczyński J, Kowalik A, et al. A significance of concomitant BRAFV600E and TERT mutations in Polish patients with papillary thyroid microcarcinoma: a retrospective cohort study based on 430 cases[J]. *Thyroid*, 2022, 32(11): 1372–1381. doi:10.1089/thy.2022.0155.
- [37] 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. doi:10.1089/thy.2020.0330.
- [38] 中国抗癌协会甲状腺癌专业委员会(CATO). 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. doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2016.10.001. Chinese Association of Thyroid Oncology. China expert consensus on diagnosis and treatment of thyroid micropapillary carcinoma (2016 edition)[J]. *Chinese Journal of Clinical Oncology*, 2016, 43(10):405–411. doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2016.10.001.
- [39] 中国医师协会甲状腺肿瘤消融治疗技术专家组, 中国抗癌协会甲状腺癌专业委员会, 中国医师协会介入医师分会超声介入专业委员会, 等. 甲状腺良性结节、微小癌及颈部转移性淋巴结热消融治疗专家共识(2018版)[J]. *中国肿瘤*, 2018, 27(10):768–773. doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2018.10.A006. The Technical Expert Group of Thyroid Tumor Ablation Treatment of Chinese Medical Doctor Association, Thyroid Oncology Committee of China Anti-Cancer Association, Interventional Ultrasound Committee of Chinese College of Interventionalists, et al. Expert Consensus on Thermal Ablation for Thyroid Benign Nodes, Microcarcinoma and Metastatic Cervical Lymph Nodes (2018 Edition) [J]. *China Cancer*, 2018, 27(10): 768–773. doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2018.10.A006.
- [40] 彭颖, 程若川. 中国《CACA 甲状腺癌诊治指南(2022 版)》外科视角解读[J]. *西安交通大学学报:医学版*, 2024, 45(1):28–34. doi:10.7652/jdyxb202401005. Peng Y, Cheng RC. Interpretation of the Chinese CACA Guidelines for Thyroid Cancer(2022 edition)from a surgical perspective[J]. *Journal of Xi'an Jiaotong University:Medical Sciences*, 2024, 45(1): 28–34. doi:10.7652/jdyxb202401005.
- [41] Alabousi M, Alabousi A, Adham S, et al. Diagnostic test accuracy of ultrasonography vs computed tomography for papillary thyroid cancer cervical lymph node metastasis: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2022, 148(2):107–118. doi:10.1001/jamaoto.2021.3387.
- [42] Zhao H, Li H. Meta-analysis of ultrasound for cervical lymph nodes in papillary thyroid cancer: diagnosis of central and lateral compartment nodal metastases[J]. *Eur J Radiol*, 2019, 112: 14–21. doi:10.1016/j.ejrad.2019.01.006.
- [43] Howitt BE, Chang S, Eszlinger M, et al. Fine-needle aspiration diagnoses of noninvasive follicular variant of papillary thyroid carcinoma[J]. *Am J Clin Pathol*, 2015, 144(6): 850–857. doi:10.1309/AJCPEIE12POICULI.
- [44] Pasqual E, Sosa JA, Chen Y, et al. Trends in the management of localized papillary thyroid carcinoma in the United States (2000–2018) [J]. *Thyroid*, 2022, 32(4): 397–410. doi:10.1089/thy.2021.0557.
- [45] Yan KL, Li S, Tseng CH, et al. Rising incidence and incidence-based mortality of thyroid cancer in California, 2000–2017[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(6):dgaa121. doi:10.1210/clinem/dgaa121.
- [46] Kim KJ, Choi J, Park SK, et al. Thyroid cancer-specific mortality during 2005–2018 in Korea, aftermath of the overdiagnosis issue: a nationwide population-based cohort study[J]. *Int J Surg*, 2024, 110

- (9):5489-5495. doi:10.1097/JS9.0000000000001767.
- [47] Kluijfhout WP, Pasternak JD, Lim J, et al. Frequency of high-risk characteristics requiring total thyroidectomy for 1-4 cm well-differentiated thyroid cancer[J]. *Thyroid*, 2016, 26(6):820-824. doi: 10.1089/thy.2015.0495.
- [48] Kluijfhout WP, Pasternak JD, Drake FT, et al. Application of the new American Thyroid Association guidelines leads to a substantial rate of completion total thyroidectomy to enable adjuvant radioactive iodine[J]. *Surgery*, 2017, 161(1):127-133. doi:10.1016/j.surg.2016.05.056.
- [49] Cheng SP, Chien MN, Wang TY, et al. Reconsideration of tumor size threshold for total thyroidectomy in differentiated thyroid cancer[J]. *Surgery*, 2018, 164(3): 504-510. doi: 10.1016/j.surg.2018.04.019.
- [50] Sun W, Zhang H, He L, et al. Surgery after ultrasound-guided radiofrequency ablation for papillary thyroid carcinoma in 21 patients: a retrospective study from a single center in China[J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26:e928391. doi:10.12659/MSM.928391.
- [51] 田文, 王宇, 郝洪庆, 等. 甲状腺疾病射频消融治疗现状与争议[J]. *中国实用外科杂志*, 2018, 38(1):75-78. doi:10.19538/j.cjps. issn1005-2208.2018.01.16.
- Tian W, Wang Y, Xi HQ, et al. The current situation and controversy of radiofrequency catheter ablation for thyroid diseases[J]. *Chinese Journal of Practical Surgery*, 2018, 38(1): 75-78. doi:10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2018.01.16.
- [52] 中国抗癌协会肿瘤消融治疗专业委员会, 中国临床肿瘤学会 (CSCO)肿瘤消融专家委员会, 中国医师协会介入医师分会肿瘤消融专业委员会, 等. 甲状腺乳头状癌热消融治疗专家共识 (2024版)[J]. *中华内科杂志*, 2024, 63(4):355-364. doi:10.3760/cma.j.cn112138-20231104-00296.
- Society of Tumor Ablation Therapy of the Chinese Anti-Cancer Association, The Ablation Expert Committee of the Chinese Society of Clinical Oncology, Chinese Medical Doctor Association College of Interventionalists Tumor Ablation Committee, et al. Expert consensus on thermal ablation of papillary thyroid cancer (2024 edition)[J]. *Chinese Journal of Internal Medicine*, 2024, 63(4):355-364. doi:10.3760/cma.j.cn112138-20231104-00296.
- [53] 嵇庆海, 程若川, 田文, 等. 对《甲状腺乳头状癌热消融治疗专家共识(2024版)》部分内容的探讨[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2024, 59(10):1088-1093. doi:10.3760/cma.j.cn115330-20240605-00336.
- Ji QH, Cheng RC, Tian W, et al. Controversy and comments on some recommendations of the Expert Consensus on Thermal Ablation Therapy of Papillary Thyroid Cancer (2024 Edition) [J]. *Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, 2024, 59(10):1088-1093. doi:10.3760/cma.j.cn115330-20240605-00336.
- [54] 程若川, 刘文. 鉴往知来: 分化型甲状腺癌术后随访模式探索[J]. *中国普通外科杂志*, 2018, 27(11): 1370-1376. doi: 10.7659/j. issn.1005-6947.2018.11.002.
- Cheng RC, Liu W. Envisioning the future by decoding the past: exploration of postoperative follow-up strategies for differentiated thyroid cancer[J]. *China Journal of General Surgery*, 2018, 27(11): 1370-1376. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2018.11.002.
- [55] American Association for Cancer Research (AACR). Cancer Progress Report[DB/OL]. Available at: <https://cancerprogressreport.aacr.org/progress/>.
- (本文编辑 宋涛)

本文引用格式:程若川, 刘文, 董治中. 局部晚期甲状腺癌的成因分析与临床启示[J]. *中国普通外科杂志*, 2024, 33(11):1751-1758. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2024.11.001

Cite this article as: Cheng RC, Liu W, Dong ZZ. Etiological analysis and clinical implications of locally advanced thyroid cancer[J]. *Chin J Gen Surg*, 2024, 33(11): 1751-1758. doi: 10.7659/j. issn. 1005-6947.2024.11.001