

局部晚期甲状腺癌的诊疗进展

李奇聪^{1,2}, 郑元瑞^{1,2}, 付涛^{1,2}, 张引红^{1,2}, 李亚军^{3*}

¹西安医学院第一附属医院全科医学科, 陕西 西安

²西安医学院研工部, 陕西 西安

³西北妇女儿童医院, 陕西 西安

收稿日期: 2024年9月16日; 录用日期: 2024年10月9日; 发布日期: 2024年10月17日

摘要

近年来, 甲状腺癌的发病率逐年增加, 尤其在青年中较为明显, 早期甲状腺癌可通过手术等完全治愈, 局部晚期甲状腺癌因侵犯周围组织, 常常需要更加完整的治疗方案, 以提高治愈率, 降低复发的风险, 常见的治疗手段有手术治疗、放射性碘治疗与TSH (促甲状腺激素)抑制治疗、辅助外照射治疗(EBRT)及新出现的计算机辅助三维可视化治疗等。

关键词

局部晚期, 手术治疗, 辅助外照射治疗

Advances in the Diagnosis and Treatment of Locally Advanced Thyroid Cancer

Qicong Li^{1,2}, Yuanrui Zheng^{1,2}, Tao Fu^{1,2}, Yinhong Zhang^{1,2}, Yajun Li^{3*}

¹Department of General Medicine, The First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Research Department of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

³Northwest Women's and Children's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Sep. 16th, 2024; accepted: Oct. 9th, 2024; published: Oct. 17th, 2024

Abstract

In recent years, the incidence of thyroid cancer has been increasing year by year, especially among young people. Early-stage thyroid cancer can be completely cured by surgery, etc., locally advanced thyroid cancer often needs a more complete treatment plan to improve the cure rate and reduce the

*通讯作者。

文章引用: 李奇聪, 郑元瑞, 付涛, 张引红, 李亚军. 局部晚期甲状腺癌的诊疗进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(10): 800-805. DOI: 10.12677/acm.2024.14102730

risk of recurrence due to the invasion of the surrounding tissues, and the common treatments include surgical treatment, radioactive iodine therapy and TSH (Thyroid-Stimulating Hormone) suppression treatment, adjuvant External Beam Radiation Therapy (EBRT), and newer computer-assisted three-dimensional visualization.

Keywords

Locally Advanced, Surgical Treatment, Adjuvant External Irradiation Therapy

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 介绍

局部晚期甲状腺癌主要指肿瘤明显侵犯周围重要结构如喉返神经、气管、食管、喉、颈部大血管、上纵隔或广泛皮肤肌肉，预后较差，是甲状腺癌病人主要的死亡原因之一[1]。

诊断：大多数甲状腺结节病人没有临床症状。通常在体检时通过甲状腺触诊和颈部超声检查发现。甲状腺结节多为良性，恶性肿瘤占 5%~10%。体格检查时，恶性结节较硬且固定。易于吞咽移动，提示良性结节。一般不推荐甲状腺放射性核素扫描作为成人甲状腺结节患者初始检查的一部分，因为它通常不会改变治疗方法[2]。FNA 活检仍然是评估甲状腺结节的金标准。大多数临床实践指南建议对最大尺寸大于 1 cm 的结节进行 FNA 活检。随着科学技术的发展，三维可视化也逐渐应用于医学中，三维可视化可以方便地应用于局部晚期甲状腺癌的诊断和治疗。这种可视化方法包括 CT 采集、计算机辅助三维建模和术前使用三维模型进行评估[3]。

2. 手术治疗

局部晚期甲状腺癌在手术治疗时，常常需要考虑肿块所累及的部位及深度确定相对应的手术方案。

2.1. 带状肌侵犯

T3 期是指甲状腺癌侵犯带状肌，无论肿瘤大小。(带状肌包括：胸骨舌骨肌、胸骨甲状肌、甲状舌骨肌、肩胛舌骨肌)。带状肌侵犯的管理相对简单，只需要广泛的局部切除和阴性边缘。

2.2. 喉返神经侵犯

喉返神经(RLN)是最常受累的结构之一，在侵袭性病例中占 25%~47% [4]。喉返神经的侵袭通常是由于原发肿瘤的直接延伸或气管食管沟内涉及的气管旁淋巴结的囊外扩散。它可以单独发生，也可以与其他相关的结构结合发生[5]。肿瘤侵犯喉返神经会导致发声障碍。一些患者也可能因喉返神经麻痹而有嘶鸣，但也可能发生于气道肿瘤侵犯的患者。在腺体外侵犯的甲状腺癌中，RLN 受累率高达 33%~61% [6]。除甲状腺癌直接侵犯外，转移的颈部淋巴结也可能侵犯 RLN，其总体发生率为 6%~20% [7] [8]。直接通过喉镜检查来评估声带功能是势在必行的，并有助于确定单侧喉返神经是否可以在手术探查时被切除。如果患者患有或被怀疑患有喉返神经麻痹，术前颈部 CT 扫描或 MRI 成像有助于确定局部疾病侵犯的程度。然而，如果声带功能正常，在肿瘤切除过程中，神经几乎应该始终保留。显微镜下的 DTC 保留在喉返神经上并不会导致生存率降低或局部复发增加。肿瘤切除后显微镜下疾病累及喉返神经的患者术后应

该有放射性碘治疗和用甲状腺激素抑制 TSH。

放射性碘治疗可以提高疾病特异性生存期和无进展生存期[9]。有研究表明,左旋甲状腺素抑制 TSH 分泌与降低肿瘤复发率和癌症相关死亡率有关[10]。DTC 侧出现喉返神经麻痹时,应与神经进行整体切除。单侧声带麻痹患者在对侧声带功能正常时,应进行受累声带中位。因侵入性 DTC 或手术后导致双侧声带麻痹的患者通常需要气管切开术[11]。局部晚期甲状腺癌切除策略:甲状腺癌在晚期时可通过气管粘膜浸润显示为腔内肿瘤,保留一个喉返神经就变得很困难。穿壁通常会从粘膜下间隙开始,然后向水平方向或环形方向扩展。其中一种特征性的扩展模式是浸润膜旁与食道之间的层,以及环状软骨和第二气管软骨之间的浸润层。肿瘤可以局限于粘膜旁,也可以扩展到对侧,因此保留至少一条喉返神经是非常困难的[12]。

2.3. 喉气管侵犯

气管侵犯发生在三分之一的浸润性病例,而喉部受累相对罕见。喉气管侵犯与甲状腺癌的生存率降低和生存率的独立预后因素显著相关,而 RLN 或咽食管的侵犯没有被发现是一个重要的预后因素[13][14]。处理腔内气管侵犯的手术选择包括窗切除或环周气管切除和再吻合。气管窗切除术可用于前或外侧肿瘤,可主要闭合或用于带肌或胸锁乳突肌闭合。偶尔,前部缺损可转化为气管切开术,气道插管,患者接受术后缩小术、封盖术和拔管术。窗口自动愈合[14]。在进行气管切除术时,关键的考虑因素包括气管的血液供应、所涉及的节段的长度,以及 rln 的保存。气管血供从甲状腺下动脉向外侧进入,加入两个纵向血管吻合口。因此,应避免气管的圆周活动,以确保气管侧方血供。上部,甲状腺舌骨肌肉、甲状腺舌骨膜和甲状腺舌骨上肌肉的分裂产生额外的长度,以帮助确保无张力吻合。在下方,通过胸和肺门活动也可以获得几厘米。在进行部分或全部喉切除术时,应特别注意嗓音康复的准备。外科医生必须在手术的每个阶段都了解声门功能,并非常小心地保存它,特别是在术前只有一个剩余的 RLN 的情况下。这是因为如果术后发生双侧 VCP (声带麻痹),气道重建将没有任何好处。治疗喉部侵犯的手术选择包括刮须或脱皮手术、部分喉部切除术和全喉部切除术,这是在仔细考虑保留喉部功能和完全切除肿瘤后才能选择的。在喉软骨的病例中,没有腔内的侵犯可以通过剥离肿瘤来治疗。如果肿瘤显示在管腔内,那么,扩展将需要一个开放式手术。部分喉切除术可能需要单侧肺门间隙和半喉部侵犯[4]。

2.4. 食道侵犯

食道和咽部的侵犯通常局限于肌层,而不延伸到粘膜层或粘膜下层。食道和咽部的黏膜可以抵抗直接侵袭[15]。术前适当的食管评估是至关重要的。累及食管通常是由于囊外间隙的淋巴结转移,或直接受累(如外采后复发或后路肿瘤的病例)。侵犯消化道的患者常常伴有喉下神经及呼吸道的受累。眼内镜可用于评价食管-喉侵犯的程度,提高对肌束受累程度的评价。评估粘膜内浸润最有效的方法是支气管镜检查外膜浸润和软骨间浸润,这是评估气管环[16]的切除情况所必要的。如果肿瘤清除产生全层缺损,闭合不是在张力状态下,组织未照射和健康,可以进行初次闭合。一次封闭应实现防水多层封闭。对于更长的切除,应考虑重建选择,如肌皮蒂皮瓣、筋膜或筋膜皮瓣,或胃、结肠或空肠组织移植。对于不能手术的患者,食管支架可用于姑息性[17]。

2.5. 血管侵犯

大多数肿瘤仍处于分期,称为原位癌,很长时间没有血管生成。这一阶段被认为是一种癌前肿瘤,当肿瘤需要持续生长[18]时,肿瘤的血管生成开关阶段可能被肿瘤的血管化所影响。血管生成在肿瘤转移到远处器官中起着关键作用。在一些类型的肿瘤中,如主要是局部转移的神经系统癌,肿瘤细胞经常通

过血管扩散,因为肿瘤细胞内渗进入血管,并通过沿着内皮[19]爬行侵入邻近组织。细胞来源、肿瘤的内在特征、器官向性和循环模式等因素不仅决定了肿瘤扩散的扩散部位,还决定了[20]病程和向其他器官转移的严重程度。

颈动脉很少被晚期 DTC 侵犯,而颈内静脉常被晚期 DTC 侵犯。在大多数情况下,虽然颈部外侧血管结构没有明确的直接血管侵犯,但 DTC 淋巴结转移的大量结外延伸与这些结构紧密相连,需要术前计划进行血管控制和可能的动脉重建或静脉结扎。如上所述,颈内静脉侵犯伴肿瘤血栓是常见的并发症。肿瘤血栓延伸到上腔静脉和心脏可能导致上腔静脉综合征和肺栓塞[21] [22]导致的猝死。晚期 DTC 患者出现彭伯顿阳性征时,应怀疑上腔静脉综合征:头颈部和上肢水肿,颈部静脉扩张,胸壁静脉引流,有时呼吸困难[11]。甲状腺癌侵犯血管后可能导致血管破裂出血,血液阻塞引起缺血性脑中风或上腔静脉综合征,肿瘤也可沿血流转移至脑、肺等器官。肿瘤侵犯血管后手术难度加大,血管切除和重建的风险增加。

2.6. 淋巴侵犯

甲状腺乳头状癌患者常伴有淋巴结转移性[23]。结外肿瘤扩展和淋巴结转移大于 2 cm 与较高的复发风险、远处转移和较低的生存率[23]-[25]相关。颈部外侧腔室 DTC 淋巴结转移的直接侵袭可能与血管、神经和肌肉的侵袭有关。对于初次甲状腺全切除术或复发性 DTC [23]再手术时发生淋巴结转移的患者,功能性改良根治性颈清扫术保留胸锁乳突肌、颈内动脉、颈内静脉、迷走神经、脊髓副神经和膈神经为标准入路。分化型甲状腺癌(DTC)的初始手术治疗后,在接受放射性碘(131-I)治疗时,经常会发现残留的淋巴结转移。DTC 的复发是由于持续性疾病在初始手术中没有被切除,并且对 131-I 治疗没有反应[26]。

从手术角度来看,甲状腺外扩展(ETE)是最重要的预后因素,患者出现 ETE 时,局部复发、区域扩散和远处转移风险增加[5]。症状可能包括嘶鸣、声音嘶哑、吞咽困难和咯血。ETE 涉及几个结构,如带状肌肉和气管、喉、食道、喉上、下神经,最终浸润到血管结构或椎前筋膜[27]。在手术前,应对 ETE 进行评估,CT 对比扫描对于确定甲状腺外扩张的程度和甲状腺外扩张的位置以及确保手术选择是至关重要的。

3. 放射性碘治疗与 TSH (促甲状腺激素)抑制治疗

放射性碘治疗是利用甲状腺乳头状癌、滤泡状癌细胞具有高度摄取和浓聚碘的能力,患者口服碘-131,放射性碘治疗常用于手术后,并只适用于分化型甲状腺癌。部分患者需要接受放射性碘治疗,摧毁术后残留的甲状腺组织和隐匿或不能手术的转移病灶,降低复发率和死亡风险,提高生存率。在使用碘-131 治疗前要停用甲状腺激素药物 3~4 周,其目的是让垂体反馈性分泌促甲状腺激素,升高血液中 TSH 水平,使碘-131 能更好地被体内残留甲状腺组织及癌细胞吸收。

4. 辅助外照射治疗(EBRT)

辅助外照射治疗是一种电离放射治疗,由医用直线加速器传递给固定体位的患者。EBRT 可应用于:① 肿瘤肉眼残留且不能手术切除,单纯依靠放射性碘(RAI)无法控制者;② 术后残存或复发病灶不摄碘者[18]。EBRT 是骨转移的主要治疗方式之一,可缩小病灶,减轻骨膜和骨髓腔的压力和破坏,有效缓解疼痛,减少及延缓病理性骨折等事件的发生。对于孤立、有症状的转移灶,可作为外科手术切除后的补充治疗。对于弥漫性多发肺转移灶,EBRT 可作为备选治疗手段。

5. 计算机辅助三维可视化

与传统的二维图像相比,通过利用旋转和选择性透明来揭示肿瘤组织和器官的三维模型,可以更好地理解肿瘤和周围组织之间的关系。使用这种三维模型,可以制定和实施手术计划,从而减少术中出血,

加快术前准备, 提供个体化治疗[3]。术前三维模型可以帮助明确术中组织切除的范围、任何可能的残留肿瘤、术后可能的器官功能, 有利于医患沟通, 确保患者的最佳预后和生活质量。在局部晚期甲状腺癌中, 三维可视化有几个优点。对于需要术后修复气管和骨的患者, 三维模型可用于术前手术模拟、术中手术导向板的制作和术后修复计划的制定。此外, 三维可视化可以与虚拟现实等混合技术一起用于术中实时导航, 从而使三维模型与患者的实际解剖结构重叠。

6. 总结

局部晚期甲状腺癌首选手术进行切除, 计算机可视化可以对术前进行更加精准的评估, 对明确病灶侵犯范围和深度、相应的切除方式及术后治疗有重要意义。手术是对肿瘤进行切除及因肿瘤引起的压迫症状进行缓解, 因侵犯范围及深度不同, 常常需要选择不同的治疗方案, 对手术者也有极高的标准要求, 术后往往需要结合放射性碘治疗与 TSH (促甲状腺激素)抑制治疗及辅助外照射治疗(EBRT)。

参考文献

- [1] 田文, 石臣磊, 万政. 我国甲状腺癌外科治疗近 10 年进展[J]. 中国实用外科杂志, 2022, 42(8): 841-844.
- [2] Schneider, D.F. and Chen, H. (2013) New Developments in the Diagnosis and Treatment of Thyroid Cancer. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **63**, 373-394. <https://doi.org/10.3322/caac.21195>
- [3] Chen, Y., Wang, Z., Fu, G., Wan, Q., Li, X. and Chen, J. (2023) Computer-Aided Three-Dimensional Visualization in the Treatment of Locally Advanced Thyroid Cancer. *Journal of Visualized Experiments*, No. 196, e64421. <https://doi.org/10.3791/64421>
- [4] An, S. and Kim, K.H. (2010) Surgical Management of Locally Advanced Thyroid Cancer. *Current Opinion in Otolaryngology & Head & Neck Surgery*, **18**, 119-123. <https://doi.org/10.1097/moo.0b013e3283374d84>
- [5] Patel, K.N. and Shaha, A.R. (2005) Locally Advanced Thyroid Cancer. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*, **13**, 112-116. <https://doi.org/10.1097/01.moo.0000156161.82671.43>
- [6] Brooks, J.A., Abdelhamid Ahmed, A.H., Al-Qurayshi, Z., Kamani, D., Kyriazidis, N., Hammon, R.J., et al. (2022) Recurrent Laryngeal Nerve Invasion by Thyroid Cancer: Laryngeal Function and Survival Outcomes. *The Laryngoscope*, **132**, 2285-2292. <https://doi.org/10.1002/lary.30115>
- [7] Abuduwaili, M., Aili, A., Xia, B., Chen, Z., Wu, Z., Xing, Z., et al. (2022) Surgical Treatment and Prognosis Values of Extranodal Extension to Recurrent Laryngeal Nerve in Papillary Thyroid Carcinoma. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, **280**, 2341-2349. <https://doi.org/10.1007/s00405-022-07782-0>
- [8] Moritani, S. (2015) Impact of Lymph Node Metastases with Recurrent Laryngeal Nerve Invasion on Patients with Papillary Thyroid Carcinoma. *Thyroid*, **25**, 107-111. <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0152>
- [9] Tuttle, R.M., Ahuja, S., Avram, A.M., Bernet, V.J., Bourguet, P., Daniels, G.H., et al. (2019) Controversies, Consensus, and Collaboration in the Use of ¹³¹I Therapy in Differentiated Thyroid Cancer: A Joint Statement from the American Thyroid Association, the European Association of Nuclear Medicine, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the European Thyroid Association. *Thyroid*, **29**, 461-470. <https://doi.org/10.1089/thy.2018.0597>
- [10] Mazzaferri, E.L. and Jhiang, S.M. (1994) Long-Term Impact of Initial Surgical and Medical Therapy on Papillary and Follicular Thyroid Cancer. *The American Journal of Medicine*, **97**, 418-428. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(94\)90321-2](https://doi.org/10.1016/0002-9343(94)90321-2)
- [11] Kebebew, E. and Clark, O.H. (2003) Locally Advanced Differentiated Thyroid Cancer. *Surgical Oncology*, **12**, 91-99. [https://doi.org/10.1016/s0960-7404\(03\)00032-x](https://doi.org/10.1016/s0960-7404(03)00032-x)
- [12] Musholt, T.J. (2020) Resektionsstrategien beim lokal fortgeschrittenen Schilddrüsenkarzinom. *Der Chirurg*, **91**, 1030-1037. <https://doi.org/10.1007/s00104-020-01262-z>
- [13] Czaja, J.M. and McCaffrey, T.V. (1997) The Surgical Management of Laryngotracheal Invasion by Well-Differentiated Papillary Thyroid Carcinoma. *Archives of Otolaryngology—Head and Neck Surgery*, **123**, 484-490. <https://doi.org/10.1001/archotol.1997.01900050030003>
- [14] McCaffrey, J.C. (2006) Aerodigestive Tract Invasion by Well-Differentiated Thyroid Carcinoma: Diagnosis, Management, Prognosis, and Biology. *The Laryngoscope*, **116**, 1-11. <https://doi.org/10.1097/01.mlg.0000200428.26975.86>
- [15] Grillo, H.C., Suen, H.C., Mathisen, D.J. and Wain, J.C. (1992) Resectional Management of Thyroid Carcinoma Invading the Airway. *The Annals of Thoracic Surgery*, **54**, 3-10. [https://doi.org/10.1016/0003-4975\(92\)91131-r](https://doi.org/10.1016/0003-4975(92)91131-r)

-
- [16] Koike, E. (2001) Bronchoscopic Diagnosis of Thyroid Cancer with Laryngotracheal Invasion. *Archives of Surgery*, **136**, 1185-1189. <https://doi.org/10.1001/archsurg.136.10.1185>
- [17] Ginsberg, G.G. (2007) Palliation of Malignant Esophageal Dysphagia: Would You Like Plastic or Metal? *The American Journal of Gastroenterology*, **102**, 2678-2679. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01557.x>
- [18] Thyroid Cancer Working Group, C. (2019) Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) Diagnosis and Treatment Guidelines for Persistent/Recurrent and Metastatic Differentiated Thyroid Cancer 2018 (English Version). *Chinese Journal of Cancer Research*, **31**, 99-116. <https://doi.org/10.21147/j.issn.1000-9604.2019.01.06>
- [19] Ricci-Vitiani, L., Pallini, R., Biffoni, M., Todaro, M., Invernici, G., Cenci, T., *et al.* (2010) Tumour Vascularization via Endothelial Differentiation of Glioblastoma Stem-Like Cells. *Nature*, **468**, 824-828. <https://doi.org/10.1038/nature09557>
- [20] Nguyen, D.X., Bos, P.D. and Massagué, J. (2009) Metastasis: From Dissemination to Organ-Specific Colonization. *Nature Reviews Cancer*, **9**, 274-284. <https://doi.org/10.1038/nrc2622>
- [21] Thompson, N.W., Brown, J., Orringer, M., *et al.* (1978) Follicular Carcinoma of the Thyroid with Massive Angioinvasion: Extension of Tumor Thrombus to the Heart. *Surgery*, **83**, 451-457.
- [22] Perez, D. (1984) Follicular Carcinoma of the Thyroid Appearing as an Intraluminal Superior Vena Cava Tumor. *Archives of Surgery*, **119**, 323-326. <https://doi.org/10.1001/archsurg.1984.01390150061014>
- [23] Kebebew, E. and Clark, O.H. (2000) Differentiated Thyroid Cancer: "Complete" Rational Approach. *World Journal of Surgery*, **24**, 942-951. <https://doi.org/10.1007/s002680010165>
- [24] Yamashita, H., Noguchi, S., Murakami, N., Kawamoto, H. and Watanabe, S. (1997) Extracapsular Invasion of Lymph Node Metastasis Is an Indicator of Distant Metastasis and Poor Prognosis in Patients with Thyroid Papillary Carcinoma. *Cancer*, **80**, 2268-2272. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0142\(19971215\)80:12<2268::aid-cnrc8>3.0.co;2-q](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19971215)80:12<2268::aid-cnrc8>3.0.co;2-q)
- [25] Mazzaferri, E.L. and Massoll, N. (2002) Management of Papillary and Follicular (Differentiated) Thyroid Cancer: New Paradigms Using Recombinant Human Thyrotropin. *Endocrine-Related Cancer*, **9**, 227-247. <https://doi.org/10.1677/erc.0.0090227>
- [26] Miller, J.E., Al-Attar, N.C., Brown, O.H., Shaughnessy, G.G., Rosculet, N.P., Avram, A.M., *et al.* (2018) Location and Causation of Residual Lymph Node Metastasis after Surgical Treatment of Regionally Advanced Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*, **28**, 593-600. <https://doi.org/10.1089/thy.2017.0434>
- [27] Metere, A., Aceti, V. and Giacomelli, L. (2019) The Surgical Management of Locally Advanced Well-Differentiated Thyroid Carcinoma: Changes over the Years According to the AJCC 8th Edition Cancer Staging Manual. *Thyroid Research*, **12**, Article No. 10. <https://doi.org/10.1186/s13044-019-0071-3>