

甲状腺微小乳头状癌诊断与治疗专家共识（2016 版）

中国抗癌协会甲状腺癌专业委员会（CATO）

前言

近年，甲状腺乳头状癌（papillary thyroid carcinoma, PTC）发病趋势呈全球化激增，其中甲状腺微小乳头状癌（papillary thyroid microcarcinoma, PTMC）所占比重逐渐上升，其诊治热点与争议日益凸显。为进一步提高我国 PTMC 的诊治水平，为 PTMC 提供更加合理及规范的诊治方案，中国抗癌协会甲状腺癌专业委员会（Chinese Association of Thyroid Oncology, CATO）的专家就目前 PTMC 的诊治现状联合制定了 2016 版中国《甲状腺微小乳头状癌诊断与治疗专家共识》，内容涵盖外科、病理、影像、内分泌、核医学等专业领域，结合近年来 PTMC 领域的最新临床研究成果和国内的实际情况，达成以下共识。本专家共识共有 23 条推荐条款，鉴于目前国内外可供参考的资料尤其是前瞻性资料有限，疏漏在所难免，也希望专业人士多提宝贵意见，以便今后定期修订。（推荐等级见表 1，推荐条款见表 2）

表 1：推荐分级

A	强力推荐	循证证据肯定，能够改善预后，利大于弊。
B	推荐	循证证据良好，能够改善预后，利大于弊。
C	推荐	基于专家意见。
D	反对推荐	基于专家意见。
E	反对推荐	循证证据良好，不能改善预后或对于预后弊大于利。
F	强力反对推荐	循证证据肯定，不能改善预后或对于预后弊大于利。
I	不推荐或者不作为常规推荐	推荐或反对的循证证据不足、缺乏或结果矛盾，利弊无法评估。

表 2：推荐条款

序号	推荐内容	推荐级别
1	PTMC 患病率上升明显，占据甲状腺癌诊治的重要权重	A
2	PTMC 首选的影像学诊断方法推荐采用高分辨率超声影像检查	A
3	为进一步确诊 PTMC，可推荐采取超声引导下 FNAB	B
4	超声造影技术及超声弹性成像可以作为超声诊断 PTMC 的补充手段但不建议常规应用	D
5	强化 CT 对于评估转移灶较大且或怀疑有周围组织侵犯的 PTMC 患者有一定价值	B
6	MRI 和 PET-CT 不推荐作为诊断 PTMC 的常规检查	E
7	直径 $\geq 5\text{mm}$ 的 PTMC 可行 FNAB，并建议应用 Bethesda 诊断系统进行分类	B
8	辅助分子标志物检测可使 PTMC 术前诊断的准确率得到进一步的提高	C
9	在评估患者可疑颈部淋巴结时，FNA 穿刺针洗脱液 Tg 检测可作为辅助诊断方法但不常规推荐	I
10	建议 PTMC 病理诊断时进行亚型分类	C
11	对于具有高危因素的 PTMC 患者，建议外科手术治疗	B
12	对于低危的 PTMC 患者，严格选择指征并充分结合患者意愿，可采取密切观察的处理	C
13	临床观察的 PTMC 应有严格的观察时限与记录，复查首选高分辨率超声影像检查	B
14	PTMC 术式应根据病灶临床特性及危险评估合理选用甲状腺腺叶+峡叶切除或全/近全甲状腺切除术	A
15	PTMC 手术时应重视喉返神经、甲状旁腺及喉上神经的保护	A
16	cN+的 PTMC 患者应常规行相应区域的淋巴结清扫；推荐等级：	A
17	对于 cN0 的 PTMC 患者，建议在有技术保障的条件下行预防性中央区淋巴结清扫	B
18	PTMC 患者不建议行预防性颈侧区淋巴结清扫	E
19	不建议将 ^{131}I 清甲作为 PTMC 术后的常规处理手段	E

序号	推荐内容	推荐级别
20	PTMC 术后 131I 治疗应根据病情选择性应用	B
21	PTMC 131I 治疗的剂量及相关注意事项与 DTC 基本一致	A
22	PTMC 术后仍需要 TSH 抑制治疗，应根据 PTMC 患者的肿瘤复发危险度和 TSH 抑制治疗的副作用风险实施个体化治疗	A
23	PTMC 患者无论手术与否均应进行长期随访	A

1. PTMC 的流行病学

世界卫生组织(WHO)定义甲状腺微小乳头状癌(PTMC)指肿瘤最大直径 $\leq 10\text{mm}$ 的甲状腺乳头状癌。近年来的 SEER 数据库显示：甲状腺癌的患病率显著增加，其中以 PTMC 的增长为主且速度最快，但是其死亡率并无明显增加。2014 年世界卫生组织公布的全球癌症报告指出，甲状腺癌新发病例中 $>50\%$ 为 PTMC，使得 PTMC 在国内外许多临床中心占据甲状腺癌治疗的重要权重。

专家推荐：

(1) PTMC 患病率上升明显，占据甲状腺癌诊治的重要权重；推荐等级：A

2. PTMC 的影像诊断

PTMC 影像学定性诊断的首选方法推荐采用高分辨率超声影像检查，而计算机断层扫描(CT)、磁共振成像(MRI)及正电子发射断层扫描(PET-CT)对于 PTMC 的定性效果均不及超声，因此不建议将 CT、MRI 和 PET-CT 作为诊断 PTMC 的常规检查。高分辨率超声影像检查建议应用二维成像并对多灶性 PTMC 进行分别定义，描述每个结节的位置和数量，进行“定位”与“定量”诊断，同时对颈部淋巴结情况进行评估。对于转移灶较大且或怀疑有周围组织侵犯的 PTMC，强化 CT 可以作为评估手段。

目前在国内许多医院已应用甲状腺影像报告和数据系统分级。超声科医师应在 PTMC 的 TI-RADS 分级方面统一认识(表 3 为改良 TI-RADS 分级系统)，同时为进一步明确诊断，可采取超声引导下细针穿刺活检，必要时辅助分子标志物检测，可使 PTMC 术前诊断的准确率得到进一步的提

高。超声造影及超声弹性成像对于高分辨率超声影像检查诊断困难的病例，可作为补充手段，但不建议常规使用。

表 3：甲状腺影像报告和数据系统分级（TI-RADS）

分级	解释
0 级	影像学评估不完全，需要进一步评估
1 级	阴性发现
2 级	良性发现
3 级	可能良性发现（小于 5%恶性可能）
4 级	4a 级 低度可疑恶性（5%~45%恶性可能）
	4b 级 中度可疑恶性（45%~75%恶性可能）
	4c 级 高度可疑恶性（75%~95%恶性可能）
5 级	典型恶性征象（恶性可能 $\geq$ 95%恶性可能）
6 级	已行活检证实的恶性肿瘤

专家推荐：

（2）PTMC 首选的影像学诊断方法推荐采用高分辨率超声影像检查；推荐等级：A

（3）为进一步确诊 PTMC，可推荐采取超声引导下 FNAB；推荐等级：B

（4）超声造影技术及超声弹性成像可以作为超声诊断 PTMC 的补充手段但不建议常规应用；

推荐等级：D

（5）强化 CT 对于评估转移灶较大且或怀疑有周围组织侵犯的 PTMC 患者有一定价值；推荐等级：B

（6）MRI 和 PET-CT 不推荐作为诊断 PTMC 的常规检查；推荐等级：E

3. PTMC 的病理诊断

1) PTMC 的细胞学诊断

目前对于 PTMC 多大直径才建议进一步穿刺活检并无统一标准。根据国内外研究显示，直径 5mm 以上的 PTMC 可进行 FNAB，建议在超声引导下细针穿刺活检，无影像学引导的盲穿准确率

低。FNAB 的细胞学诊断报告多采用 Bethesda 诊断系统，该系统共分为 6 类：I、不能诊断或标本不满意；II、良性；III、意义不明的细胞非典型病变或意义不明的滤泡性病变；IV、滤泡性肿瘤或怀疑滤泡性肿瘤；V、可疑恶性；VI、恶性。一次穿刺活检未能明确诊断的 Bethesda I 类及 III、IV 类患者必要时可于 3 月后重复穿刺活检。

2) PTMC 的分子病理诊断

辅助分子标志物的检测可使 PTMC 术前诊断准确率得到进一步的提高。推荐 FNAB 细胞学结果不确定的患者可以联合检测分子标志物(如 BRAF、RAS、TERT、RET/PTC、Pax8-PPAR 及 Galectin-3)。有研究已经证实了手术前 BRAF 检测对手术方案具有指导意义，并对复发、随访有一定的临床价值。在评估 PTMC 患者可疑颈部淋巴结时，可将 FNA 穿刺针洗脱液 Tg 检测(FNA-Tg)作为辅助诊断方法选择性应用。

3) PTMC 的病理诊断

和甲状腺乳头状癌一样，PTMC 亦可依据形态学表现分为诸多亚型，主要包括：滤泡亚型，实性亚型，包膜内亚型，弥漫硬化亚型，高细胞亚型，柱状细胞亚型及嗜酸细胞亚型等。其中 PTMC 最常见的亚型为：包膜内亚型、滤泡亚型、柱状细胞亚型、嗜酸细胞亚型及弥漫硬化亚型等。免疫组织化学染色对于 PTMC 的诊断具有一定的辅助作用，细胞角蛋白(CK)、甲状腺球蛋白(Tg)和甲状腺转录因子-1(TTF-1)呈免疫阳性反应。CK19、Galectin-3 和 HBME-1(MC)在 PTMC 中亦有较高的表达率。

专家推荐：

(7) 直径 $\geq 5\text{mm}$ 的 PTMC 可行 FNAB，并建议应用 Bethesda 诊断系统进行分类；推荐等级：

B

(8) 辅助分子标志物检测可使 PTMC 术前诊断的准确率得到进一步的提高；推荐等级：C

(9) 在评估患者可疑颈部淋巴结时，FNA 穿刺针洗脱液 Tg 检测可作为辅助诊断方法但不常规推荐；推荐等级：I

(10) 建议 PTMC 病理诊断时进行亚型分类；推荐等级：C

4. PTMC 的外科处理

目前，关于 PTMC 的治疗方案仍然不统一，国内外争议的焦点主要是 PTMC 手术的必要性和手术范围。有文献报道虽然 PTMC 预后良好，但并不是都倾向于不进展的亚临床状态，任何晚期 PTC 都是由 PTMC 进展而来，并非癌症一发生就是晚期。且部分 PTMC 可合并有高侵袭性组织学变型，甚至在早期就出现局部侵犯或淋巴结及远处转移。同时恰恰因为 PTMC 的总体治疗效果较好，多数患者经过外科治疗就能根治，所以更应该积极手术治疗，并注重手术的彻底性和规范性，这样可以有效降低复发率和转移率。也有文献报道部分 PTMC 处于亚临床状态，很少发展成为具有临床意义的甲状腺癌，有些甚至终生无症状，即使有些病例出现临床症状或颈部淋巴结转移，但对生存率影响不大，提出对于无转移的、无症状的 PTMC 可不给予任何治疗，只需观察。本共识专家认为 PTMC 是否需要手术治疗应该综合术前危险评估、超声二维成像特征、肿瘤的组织学特性(浸润性、多灶性、淋巴结转移倾向性)、并适当考虑患者的思想压力及长期密切随访观察的可能性等方面而决定。

对于需要外科手术的 PTMC，主要的学术争议在于原发灶和颈部淋巴结的处理范围等方面。本共识专家认为原发灶的术式应该在腺叶+峡叶切除和全/近全甲状腺切除术中合理的选择，继发灶(颈部淋巴结)的清除范围也应遵循个体化治疗原则，一般建议行中央区淋巴结清除，并在个体化的选择性颈淋巴结清扫术中合理选定。

1) PTMC 手术还是观察

对于应采取积极治疗的 PTMC 患者，手术切除是首选的治疗方式。本共识专家认为肿瘤的大小并不是评判肿瘤侵袭和转移的唯一指标，临床常见 PTMC 侵出被膜 或侵犯周围重要组织，也可出现中央区甚至颈侧区淋巴结转移。因此，目前对于有符合下列一条高危因素的 PTMC 患者均建议行手术治疗（PTMC 手术治疗的适应证）：

- ①青少年或童年时期颈部放射暴露史；
- ②甲状腺癌家族史；
- ③已确定或高度怀疑颈淋巴结转移甚至远处转移；
- ④癌灶有腺外侵犯（如侵犯喉返神经、气管、食管等）；
- ⑤病理学高危亚型（高细胞亚型，柱状细胞亚型，弥漫硬化型，实体/岛状型，嗜酸细胞亚型）；
- ⑥穿刺标本检测 BRAF 基因突变阳性；
- ⑦癌灶短期内进行性增大（6 月内增大超过 3mm）。

本共识专家建议 PTMC 手术治疗的相对适应证包括：

- ①癌灶直径在 6mm 以上；
- ②多灶癌，尤其双侧癌；
- ③患者心理负担大，要求手术；
- ④TSH 水平持续高于正常。

对于腺内型 PTMC（尤其直径 $\leq 5\text{mm}$ ）是否可以采用密切观察的方式，目前争论较多。在未完全了解 PTMC 的临床生物学行为之前，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。建议 PTMC 密切观察的适应证包括：

- ①病理学高危亚型；
- ②肿瘤直径 $\leq 5\text{mm}$ ；
- ③肿瘤位于甲状腺腺体内且无被膜及 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；

⑦患者心理压力不大、能积极配合，满足以上全部条件 的患者可建议密切观察（同时具备①～⑥属于低危 PTMC）。

初始观察周期可设为 3 至 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。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 3mm；
- ②出现临床淋巴结转移；
- ③患者改变意愿，要求手术。

专家推荐：

（11） 对于具有高危因素的 PTMC 患者，建议外科手术治疗；推荐等级：B

（12） 对于低危的 PTMC 患者，严格选择指征并充分结合患者意愿，可采取密切观察的处理；

推荐等级：C

（13） 临床观察的 PTMC 应有严格的观察时限与记录，复查首选高分辨率超声影像检查；推荐

等级：B

2) 原发灶的切除范围

对于 PTMC 临床上多采用一侧腺叶+峡叶切除的手术方式，不宜强调全甲状腺切除，因为大多数 PTMC 为早期病变，全甲状腺切除可能会对许多患者造成不必要的治疗过度，建议根据临床分期、危险评估及各种术式的利弊，同时一定程度上结合部分患者的意愿，细化外科处理原则，制定个体化治疗方案。

本共识专家建议 PTMC 行甲状腺腺叶+峡叶切除的适应证包括：

- ①局限于一侧腺叶内的单发 PTMC；
- ②复发危险度低；
- ③无青少年或童年时期头颈部放射暴露史；
- ④无甲状腺癌家族史；
- ⑤无颈淋巴结转移和远处转移；
- ⑥对侧腺叶内无结节。

部分 PTMC 需行全/近全甲状腺切除术，全/近全甲状腺切除术具有以下优点：

- ①最大限度地保证原发灶切除的彻底性；
- ②利于术后放射性碘（¹³¹I）治疗；
- ③利于术后检测肿瘤的复发和转移；
- ④可以切除隐匿病灶。

本共识专家建议 PTMC 行全/近全甲状腺切除术的适应证包括：

- ①青少年或童年时期头颈部放射暴露史；
- ②甲状腺癌家族史；
- ③多灶癌，尤其是双侧癌；
- ④双颈淋巴结转移或远处转移；
- ⑤癌灶有腺外侵犯，不能保证手术能彻底切除，术后需行 ¹³¹I 治疗。

本共识专家建议 PTMC 行全/近全甲状腺切除术的相对适应证是：

- ①同侧颈淋巴结转移；
- ②伴有甲状腺癌复发高危因素；
- ③合并对侧甲状腺结节；

④病理学高 危亚型（高细胞亚型，柱状细胞亚型，弥漫硬化型，实体/岛状型，嗜酸细胞亚型）；

专家建议外科医生应参加专业培训、规范手术方式、掌握手术技巧，在行 PTMC 手术时，应熟悉喉返神经及喉上神经的解剖及保护，重视甲状旁腺的识别和原位 血管化功能保留，以减少术后并发症的发生。

专家推荐：

（14）PTMC 术式应根据病灶临床特性及危险评估合理选用甲状腺腺叶+峡叶切除或全/近全甲状腺切除术；推荐等级：A

（15）PTMC 手术时应重视喉返神经、甲状旁腺及喉上神经的保护；推荐等级：A

3)颈部淋巴结清扫术

颈部淋巴结转移是 PTMC 患者复发率增高的危险因素，文献报道影响 PTMC 颈部淋巴结转移的因素较多，包括年龄、肿瘤直径、甲状腺被膜侵犯等。部分 PTMC 患者诊断时即存在颈部淋巴结转移，还有相当部分 cN0 患者术后发现隐匿性颈淋巴结转移，而中央区淋巴结是 PTMC 最常见的转移部位。本共识专家建议应该结合术前及术中的危险评估，在有技术保障的情况下，原发灶手术同时行预防性中央区淋巴结清扫，要求手术医师熟练掌握喉返神经以及甲状旁腺的显露及保留技巧，这是减少中央区淋巴结清扫术后并发症的关键。本共识专家同时建议在行中央区淋巴结清扫时注意左右侧的区别，右侧喉返神经深面的区域清扫不应遗漏。

颈侧区淋巴结一般不建议做预防性清扫，PTMC 颈侧区清扫的适应证为术前或术中证实有颈侧区淋巴结转移。相对适应证为：1、中央区转移淋巴结有结外侵犯或转移数 ≥ 3 枚；2、癌灶位于上极且有被膜侵犯者。

专家推荐：

（16）cN+的 PTMC 患者应常规行相应区域的淋巴结清扫；推荐等级：A

（17）对于 cN0 的 PTMC 患者，建议在有技术保障的条件下行预防性中央区淋巴结清扫；推荐等级：B

(18) PTMC 患者不建议行预防性颈侧区淋巴结清扫；推荐等级：E

5. PTMC 的放射性碘治疗

大多数 PTMC 不需要后续的 131I 清除手术后残留的甲状腺组织(简称 131I 清甲)。因此不建议将 131I 清甲作为 PTMC 术后的常规处理手段。不过，根据长期的临床实践以及国内外的相关研究报道显示，有些 PTMC 可有不同程度的颈淋巴转移，个别病例甚至存在远处转移。对合并有转移(尤其远处转移)的 PTMC 患者，131I 治疗可有助于消除手术残留的病灶或不能通过手术切除的转移灶，有助于缓解病情并减低 PTMC 复发的风险。

PTMC 术后（全/近全甲状腺切除术）131I 治疗的适应证包括：

- ①查明确有远处转移灶；
- ②肿瘤未能完整切除、术中有残留；
- ③ 仍存在不易解释的异常血清甲状腺球蛋白（Tg）持续升高。

针对 PTMC 合并转移的患者，如需实施 131I 治疗，其方法学、治疗过程中的相关注意事项以及 131I 治疗后的长期 TSH 抑制治疗及随访观察等，与 PTC 的 131I 治疗通则基本一致。

专家推荐：

(19) 不建议将 131I 清甲作为 PTMC 术后的常规处理手段；推荐等级：E

(20) PTMC 术后 131I 治疗应根据病情选择性应用；推荐等级：B

(21) PTMC 131I 治疗的剂量及相关注意事项与 DTC 基本一致。推荐等级：A

6. PTMC 的术后抑制治疗和随访

1) PTMC 的 TSH 抑制治疗：

总体而言，PTMC 术后 TSH 抑制治疗的原理、用药、控制目标和副作用，均与非微小 PTC 的 TSH 抑制治疗相同，可参照 2012 版中国《甲状腺结节和分化型 甲状腺癌诊治指南》。因为 PTMC 不完全等同于低危 DTC，故术后治疗也需根据复发风险度进行分层管理。根据近年的研究结果，TSH 抑制治疗的策略出现了下述 变化趋势：

①根据患者的双风险——肿瘤复发风险和抑制治疗副作用风险评估结果，制订 TSH 抑制治疗目标；

②对低危 PTMC 患者而言，与 TSH 轻度抑制（0.1~0.5mU/L）相比，激进的 TSH 抑制治疗目标（<0.1 mU/L）无更多获益；

③ 部分低危 PTMC 患者经过手术治疗后，如甲状腺球蛋白（Tg）水平低至检测不到且 TgAb（抗甲状腺球蛋白抗体）阴性，相关影像学检查未见明确的复发或转移 病灶等情况，则其 TSH 抑制的目标值可设定为 0.5~2.0 mU/L；

④抑制治疗的 TSH 目标并非从一而终，宜通过动态评估患者对治疗的反应进行调整。

专家推荐：

(22) PTMC 术后仍需要 TSH 抑制治疗，应根据 PTMC 患者的肿瘤复发危险度和 TSH 抑制治疗的副作用风险实施个体化治疗；推荐等级：A

2) PTMC 的随访

对 PTMC 患者应进行长期随访。根据 PTMC 手术与否，随访的目标和内容有所不同。针对选择严密观察的 PTMC 患者，随访的目的在于确定是否发生肿瘤进展，是否需要及时转换为手术治疗。高分辨率超声影像检查是常用的监测手段，但目前就监测的频度尚无定论，初始观察周期可设为 3 至 6 个月，后根据病情进行调整，如病情稳定可适当延长(如 2~3 年后改为 6~12 个月复查)。

针对手术治疗后的 PTMC 患者，长期随访的目的在于：

①早期发现肿瘤复发和转移，动态观察病情的进展和治疗效果，调整治疗方案；

②监控 TSH 抑制治疗的效果和副作用，对某些伴发疾病(如心脏疾病、其他恶性肿瘤等)病情进行动态观察。

专家推荐：

(23)PTMC 患者无论手术与否均应进行长期随访；推荐等级：A

7. 未来与展望

1) 需要更多分子标志物用于诊断、预后评估以及治疗靶点

随着基础医学研究的不断进展，越来越多的分子标志物被应用于甲状腺癌的诊断、预后评估及治疗靶点中。美国学者已经组建 Cancer Genome Atlas Research Network 并针对甲状腺乳头状癌进行

了基因分析。同时，BRAF、TERT、TP53 等基因突变的检测有助于我们进一步对甲状腺乳头状癌进行风险分层。我们希望，对于 PTMC 有更多的分子标志物在未来的研究中涌现并转化应用，从而进一步细化 PTMC 的风险分层、预后预测及治疗靶点等问题。

2) 期待更多 PTMC 患者的前瞻性多中心临床研究

国外学者对于 PTMC 患者的非手术观察性研究为 PTMC 的治疗决策提供了重要参考资料，但目前仍有较多需要回答的问题：如患者选择的不随机性、PTMC 观察的指标、随访的科学性、TSH 控制目标等等。期待更多的有价值的前瞻性临床研究的出现，全国多中心的大数据临床试验可能会为研究 PTMC 的生物学特性观察提供更准确、更有力的依据。

3) 对于消融技术治疗 PTMC 的评价

由于消融技术(射频、微波等)属于局部治疗，不能保证 PTMC 治疗的彻底性且不符合最小治疗单位为侧叶的原则；同时即便是临床 cN0 的 PTMC 也存在一部分隐匿性的中央区淋巴结转移，消融技术并不能解决淋巴结转移；且经消融治疗后的病灶再行手术的难度增大，属复发高危。故目前不推荐将消融技术作为治疗 PTMC 的常规手段。未来对于消融技术是否能在严格选择腺内型病例、患者充分知情、并在有资质专业人员的规范操作下治疗 PTMC 还有待更多的科学观察。

参加共识撰写的专家：

编写组组长： 高 明

副组长： 葛明华、嵇庆海、徐震纲、陆汉魁、程若川、关海霞

编写组成员：（按姓名首字母排列）

高 力、郭朱明、黄 韬、黄晓明、李晓明、林岩松、刘勤江、倪 鑫、潘 毅 秦建武、单忠艳、孙 辉、王旭东、于 洋、赵代伟、张乃嵩、张 晟、郑 颖 朱精强

编写组秘书： 郑向前、李大鹏