

· 综述 ·

美国 AJCC 有关分化型甲状腺癌 TNM 分期更新内容的解读

宋其韬¹ 孟召伟²¹天津市天津医院核医学科 300211; ²天津医科大学总医院核医学科 300052

通信作者:宋其韬, Email: 15922234084@163.com

【摘要】 甲状腺癌是内分泌系统发病率最高的恶性肿瘤,其中分化型甲状腺癌(DTC)最常见。肿瘤-淋巴结-转移(TNM)分期系统是目前国际上最为通用的肿瘤分期系统。2018年1月1日由美国癌症联合委员会(AJCC)制定的第8版肿瘤TNM分期开始实施。精准的肿瘤分期和风险分层对DTC患者预后具有重要意义。对比第7版分期,第8版进行了多处修改。笔者将第8版主要的更新要点进行汇总,以期对临床提供更为合理的治疗决策。

【关键词】 分化型甲状腺癌;乳头状甲状腺癌;TNM 肿瘤分期;美国癌症联合委员会

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20210727-07075

Interpretation of US AJCC on TNM staging updates of differentiated thyroid cancer Song Qitao¹, Meng Zhaowei². ¹Department of Nuclear Medicine, Tianjin Hospital, Tianjin 300211, China; ²Department of Nuclear Medicine, General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China
Corresponding author: Song Qitao, Email: 15922234084@163.com

【Abstract】 Thyroid cancer is the malignant tumors with highest incidence in endocrine system, where DTC is most common. The TNM staging system is currently the most common tumor staging system in the world. The 8th edition of the TNM staging system developed by the AJCC, has been implemented on January 1, 2018. Accurate tumor staging and risk stratification are important for treatment decision making and postoperative management of DTC patients. Compared with the 7th edition, several amendments have been made in the 8th edition. The author summarizes the main update points of the 8th edition, in order to provide a more reasonable treatment decision for clinical treatment.

【Keywords】 Differentiated thyroid cancer; Papillary thyroid cancer; Tumor-Nodes-Metastases tumor staging; American Joint Committee on Cancer

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20210727-07075

1 甲状腺癌流行病学

甲状腺癌作为内分泌系统发病率最高的恶性肿瘤,20年来在全球发病率一直不断上涨^[1]。此前世界卫生组织(WHO)五大洲癌症发病率报告称,世界甲状腺癌男性的平均发病率约为1.5/10万,女性发病率约为4.7/10万。2008—2012年,大多数国家(年龄标准化世界人口)男性死亡率在(0.20~0.40)/10万之间,女性死亡率在(0.20~0.60)/10万之间^[2]。2019年,我国国家癌症中心根据2015年全国肿瘤流行情况测算出我国甲状腺癌发病数为20.1万,发病率为14.6/10万,在所有恶性肿瘤中位居第7位,在女性恶性肿瘤中位居第4位^[3]。甲状腺癌主要分为分化型甲状腺癌(DTC)、甲状腺未分化癌(anaplastic thyroid carcinoma, ATC)、甲状腺

髓样癌(medullary thyroid carcinoma, MTC)。DTC起源于甲状腺滤泡上皮细胞,主要包括甲状腺乳头状癌(papillary thyroid cancer, PTC)和甲状腺滤泡状癌(follicular thyroid cancer, FTC)。

以PTC为主的分化较好的滤泡性肿瘤占据了总体甲状腺癌的96%左右,甲状腺癌发病率的增长主要由于PTC发病率增长所致。2020年我国《甲状腺结节超声恶性危险分层中国指南》中指出:超声是确定甲状腺结节恶性风险的最佳影像手段,但超声广泛应用也导致甲状腺乳头状微小癌(PTMC)过度诊断和过度治疗。除过度影像学诊断因素外,环境风险因素变化、辐射、肥胖以及其他一些尚未明确的原因也造成甲状腺癌发病率增加^[4]。

鉴于DTC在恶性肿瘤中发病率较高,临床医生

更需要对这种疾病进行系统筛查、诊断、治疗及随访。也正是因为得益于全世界各地医生们如此规范的诊治流程,才使得 DTC 的死亡率能这么多年来一直维持在一个较低水平^[5]。采用肿瘤-淋巴结-转移(TNM)分期对 PTC 患者进行最初的病情评估,规范术式加上术后必要的放射性碘(RAI)治疗及甲状腺激素抑制治疗等^[6],这些都对患者生存有很大帮助。最近关于 TNM 分期规则的变化又引发了人们对于 TNM 分期评价预后效果和复发危险度分层的分析研究。本篇文献系统回顾近几年这两个方面的文献报道并进行总结梳理,看能否从中得到一些启发。

2 TNM 分期

为准确评估 DTC 患者的死亡风险,已有多个 DTC 的分期或预后分层系统,每个系统都结合了年龄、原发肿瘤大小、特异性肿瘤组织学、肿瘤的甲状腺外扩散[甲状腺外直接浸润、局部淋巴结转移和(或)远处转移]等因素^[7]。

众所周知,由美国癌症联合会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)/国际抗癌联盟(Union for International Cancer Control, UICC)联合推出的恶性肿瘤 TNM 分期系统是甲状腺癌,同时也是很多其他恶性肿瘤的一种较为广泛使用的权威性的恶性肿瘤分期方式^[8]。TNM 分期系统是目前世界范围内评估甲状腺癌预后分期的重要参考标准之一。一般临床医生利用这个模型来初步预测癌症的死亡风险。当然,PTC 患者的死亡风险分层会随着治疗以及随访过程中的检查结果进行相应的调整以达到最准确地估计患者的死亡风险。甲状腺癌的 TNM 分期自 2002 年推出第 6 版,2010 年的第 7 版进行了微小调整,直至 2016 年第 8 版分期系统推出以前,一直都没有特别大的变化。一直以来也都作为初步评价甲状腺癌死亡风险分层的通用标准。而新推出的第 8 版 TNM 分期系统做出的这一些变化到底有没有对于甲状腺癌的预后评价带来更进一步的完善呢?笔者着重关注以下几个关键点:年龄界值的变化;原发肿瘤微小的局部侵犯对于 PTC 患者预后的影响;颈部Ⅶ区淋巴结对于患者结局的影响以及不同分期患者的生存差异性。笔者将细致地整理第 8 版分期做出这些重要变化的依据。看看这样的变化为什么出现在新版 TNM 分期中。

2.1 性别差异与年龄界值的调整 性别对 PTC 预

后的影响与此次新版 TNM 分期年龄界值由 45 岁调整至 55 岁也有联系。性别对 PTC 患者的生存预后有着一定的影响。PTC 在男女之间差异性很大。首先,不同性别患者之间有着不同的发病率和死亡率。女性 PTC 的发病率明显比男性高,但女性患者预后相对较好^[9]。研究表明,这其中的缘由可能由不同性别间的行为差异性决定的,女性患者较男性患者更倾向于寻求医疗帮助。因为有研究发现女性患者在术后继续随访并与医生保持联络的比例要高于男性^[10]。此外,男性 PTC 的侵袭性相较于女性较高。有报道称,雌激素对于 PTC 可能是一种保护因素,但机制尚不明确^[11]。在动物实验中发现,大鼠的睾酮对甲状腺肿瘤有促进作用,雌二醇对甲状腺癌的发展起着抑制作用。另外有一项研究表明,PTC 患者更容易被诊断为雌激素受体(ER)阳性^[12]。

上述这些可能机制也为临床绝经期前女性 PTC 患者预后优于男性提供了可能解释。大多数女性在 55 岁之后已达更年期(绝经)。亚组分析结果显示两个不同时期结果不同。55 岁以下患者结果比男性好;年龄大于 55 岁的女性和男性结果相似。那么老年标准是否会改善目前的分期系统?他认为,由于更年期相关激素改变,高龄改变了性别对预后的影响,因此也提出了 55 岁为界值的想法^[13]。

当然,还有一种观点,认为并没有一个年龄界值来区分存活率差异,他们不主张一个单一的年龄界值,而是认为 PTC 患者死亡率与年龄增长呈剂量依赖关系,没有明显的特定临界点。他们认为使用年龄作为连续变量的预测列线图(nomogram)可能对 PTC 患者进行分层并预测结果更为合适^[14]。此前一项基于 SEER 数据库的研究认为,在分化型甲状腺癌中,年龄增加与较差的存活率有关,这种关系是连续性的。从 35 岁开始,存活率逐渐下降,并且随着年龄增长有着一定的线性关系^[15]。新版 TNM 分期系统年龄界值的调整对于临床工作来说是一个显著的变化,对于它今后的指导意义需要在临床实践过程中体会,而不以固定年龄界值的观点也需要在临床实践中继续探索。

2.2 微小腺外侵犯(MEE) 第 8 版 TNM 分期中,

原发肿瘤局部侵犯中对于微小甲状腺外侵犯这一概念对于预后的影响作用有所减弱,将之剔除在分期规则之外。那么这一因素会对患者预后怎样影响

呢? 人们的认识又经历怎样变化呢? 首先, 腺外微小侵犯“MEE”(minimal extrathyroidal extension/minor extrathyroidal extension)和明显的腺外侵犯“GEE”是甲状腺外科手术过程中对于甲状腺原发肿瘤局部侵及范围的一个定义。第 7 版 TNM 分期也是将 MEE 纳入到分期规则当中, 认为甲状腺乳头状癌的甲状腺外侵犯是甲状腺癌预后不良的危险因素, 包括与肿瘤复发和死亡的风险增加相关。8 版则是剔除了 MEE。MEE 的概念模糊, 其原因在于甲状腺的真被膜是缺乏完整性的, 真假被膜之间又存在神经、血管、疏松结缔组织及甲状旁腺等结构^[16]。无法准确、客观地评估导致不确定的结论。此前一项研究评估了 11 位内分泌病理学家鉴定 MEE 的一致性, 总体符合率很低。他们认为严格的形态学标准将潜在地降低观察者间差异性, 并提高甲状腺癌诊断和分期一致性^[17]。而在之前的几年当中有很多篇回顾性研究也表明, MEE 对于 PTC 患者预后没有显著影响^[18]。所以, 第 8 版 TNM 分期系统将 MEE 剔除分期标准。而 GEE 则继续作为一个因素继续影响着 PTC 患者预后, 与原发肿瘤的大小一起构成了 T₃ 分期的分类标准。

2.3 VII 区淋巴结 20%~90% DTC 患者在确诊时即存在颈部淋巴结转移, 且多发生于颈部中央区(NCCN 指南), 但颈部淋巴结转移也可累及到侧颈部淋巴结(II~V 区)和 VII 区(前上纵膈)。第 8 版分期系统对于甲状腺癌患者术中淋巴结转移的范围有了小调整, 将单独的颈部 VII 区淋巴结调整到了较为轻的病情分期。对于颈部 VII 区淋巴结, 是甲状腺癌淋巴结转移较少见情况, 也是由于其位于胸骨后, 所以在实际手术中较少地对此区进行清扫。那么新版分期系统为什么要针对这一分区的淋巴结进行一个分期调整呢? 可能由于 VII 区淋巴结的研究数据较少, 因此缺乏上纵膈淋巴结和下颈中央淋巴结对预后差异性的重要依据。所以新版分期认为, 应更看重下颈部与上纵膈之间的解剖学连续性, 用解剖学依据来进行划分目前较为合适。

其实, 在甲状腺癌患者的手术方式中, 淋巴结清扫范围并不是一成不变的, 有的只会做一侧, 有的只会做侧颈区, 这些都会根据术前对于甲状腺癌患者淋巴结侵犯范围及术中所见的判断做出决策^[19]。2016 版 NCCN 指南指出, 术前超声检查、淋巴结细

针穿刺活检(FNA)或甲状腺球蛋白(Tg)浓度检测确诊有淋巴结转移的, 手术切除这些转移淋巴结可降低肿瘤复发率和死亡率; 按分区切除优于仅切除受累淋巴结。

3 复发危险度分层

AJCC TNM 分期系统预测的是死亡危险而非复发危险, 由于 DTC 病人的疾病特异性死亡相对较低, 术后的风险分层应更侧重于复发风险的预测。2009 版美国 ATA(American Thyroid Association, 甲状腺协会)指南根据初始治疗时临床病理特征将 DTC 患者复发危险度分为低危、中危、高危, 为临床决策起到了重要的指导意义。但并没有明确指出复发风险与转移淋巴结累及程度、血管侵犯程度或基因突变状态等之间的联系^[20]。2015 版 ATA 指南对复发危险度分层进一步完善细化, 对初始治疗起指导作用, 如 *BRAF*^{V600E} 突变对极低风险患者的复发风险影响很小, 在伴有甲状腺外侵犯和多灶性 PTMC 患者中复发率却高达 20%。

2015 版 ATA 详述了甲状腺癌术前、术中、术后的管理, 提出动态风险评估及其对随访策略的影响。所有 DTC 患者均应进行 AJCC/UICC 分期(TNM)预测死亡风险, 并用 ATA 临床病理 3 级危险分层体系评估复发风险, 以助于预测病人预后、制定个体化的术后治疗和随访方案^[21]。

4 结论

总体来说, 有很多因素可以影响到 PTC 患者的生存预后。第 8 版分期在第 7 版基础上进行补充和调整, 将 DTC 分期的诊断年龄界值从 45 岁放宽至 55 岁; 重新定义 T₃ 分期, 将 VII 区淋巴结转移从侧区淋巴结转移(N1b)更改为中央区淋巴结转移(N1a), 为临床决策和预后判断(尤其是死亡风险)提供更为准确的参考依据。第 8 版 TNM 分期比第 7 版更能准确预测 DTC 患者的疾病特异生存率(DSS)。在新的第 8 版 TNM 分期更新之后, 给分期规则带来不小的改变, 对患者的临床评价也产生影响, 目前来看还是符合临床观察的。对于新版分期更新点, 对临床预后预测价值到底有多大, 当然还需要进一步研究完善。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] Schlumberger M, Leboulleux S, Catargi B, et al. Outcome after ab-

- lation in patients with low-risk thyroid cancer (ESTIMABL1): 5-year follow-up results of a randomised, phase 3, equivalence trial [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018, 6(8): 618-26. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30113-X.
- [2] Tran B, Roshan D, Abraham E, et al. An analysis of the american joint committee on cancer 8th edition T staging system for papillary thyroid carcinoma [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(6): 2199-2206. DOI: 10.1210/je.2017-02551.
- [3] 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 等. 2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2019, 41(1): 19-28. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2019.01.008.
- [4] 中华医学会超声医学分会浅表器官和血管学组, 中国甲状腺与乳腺超声人工智能联盟. 2020 甲状腺结节超声恶性危险分层中国指南: C-TIRADS [J]. *中华超声影像学杂志*, 2021, 30(3): 185-200. DOI: 10.3760/cma.j.cn131148-20210205-00092.
- [5] Chen DW, Reyes-Gastelum D, Wallner LP, et al. Disparities in risk perception of thyroid cancer recurrence and death [J]. *Cancer*, 2020, 126(7): 1512-21. DOI: 10.1002/ncr.32670.
- [6] Asban A, Chung SK, Xie R, et al. Gender and racial disparities in survival after surgery among papillary and patients with follicular thyroid cancer: a 45-year experience [J]. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*, 2019, 12: 1179551419866196. DOI: 10.1177/1179551419866196.
- [7] Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging [J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(2): 93-99. DOI: 10.3322/caac.21388.
- [8] Giani C, Torregrossa L, Piaggi P, et al. Outcome of classical (CVPTC) and follicular (FVPTC) variants of papillary thyroid cancer: 15 years of follow-up [J]. *Endocrine*, 2020, 68(3): 607-616. DOI: 10.1007/s12020-020-02229-0.
- [9] Brito JP, Hay ID. Management of papillary thyroid microcarcinoma [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2019, 48(1): 199-213. DOI: 10.1016/j.ecl.2018.10.006.
- [10] Ji YB, Song CM, Kim D, et al. Efficacy of hemithyroidectomy in papillary thyroid carcinoma with minimal extrathyroidal extension [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2019, 276(12): 3435-3442. DOI: 10.1007/s00405-019-05598-z.
- [11] Kwon H, Jeon MJ, Kim WG, et al. A comparison of lobectomy and total thyroidectomy in patients with papillary thyroid microcarcinoma: a retrospective individual risk factor matched cohort study [J]. *Eur J Endocrinol*, 2017, 176(4): 371-378. DOI: 10.1530/EJE16-0845.
- [12] Patel KN, Yip L, Lubitz CC, et al. The American Association of Endocrine Surgeons guidelines for the definitive surgical management of thyroid disease in adults [J]. *Ann Surg*, 2020, 271(3): e21-e93. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003580.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] Zhi J, Wu Y, Hu L, et al. Assessment of the prognostic value and N1b changes of the eighth TNM/AJCC staging system for differentiated thyroid carcinoma [J]. *Int J Clin Oncol*, 2020, 25(1): 59-66. DOI: 10.1007/s10147-019-01522-x.
- [16] Shteinshneider M, Muallem Kalmovich L, Koren S, et al. Reassessment of differentiated thyroid cancer patients using the Eighth TNM/AJCC classification system: a comparative study [J]. *Thyroid*, 2018, 28(2): 201-209. DOI: 10.1089/thy.2017.0265.
- [17] van Velsen EFS, Stegenga MT, Van Kemenade FJ, et al. Comparing the prognostic value of the Eighth edition of the American Joint Committee on Cancer/Tumor node metastasis staging system between papillary and follicular thyroid cancer [J]. *Thyroid*, 2018, 28(8): 976-981. DOI: 10.1089/thy.2018.0066.
- [18] Turk AT, Asa SL, Baloch ZW, et al. Interobserver variability in the histopathologic assessment of extrathyroidal extension of well differentiated thyroid carcinoma supports the new American Joint Committee on cancer Eighth edition criteria for tumor staging [J]. *Thyroid*, 2019, 29(5): 619-624. DOI: 10.1089/thy.2018.0286.
- [19] Ho AS, Luu M, Barrios L, et al. Incidence and Mortality Risk Spectrum Across Aggressive Variants of Papillary Thyroid Carcinoma [J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(5): 706-713. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.6851.
- [20] 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. DOI: 10.1089/thy.2009.0110.
- [21] 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. 分化型甲状腺癌术后管理中国专家共识 (2020 版) [J]. *中国实用外科杂志*, 2020, 40(9): 1021-1028. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2020.09.04.

(收稿日期: 2021-07-27)