

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.19.047

甲状腺结节的现代诊疗进展*

李冰 刘虔 丁小军 吴奇 孙圣荣[△]

(武汉大学人民医院乳腺甲状腺外科 湖北 武汉 430060)

摘要:绝大多数甲状腺结节都是经影像学检查无意间发现的,即使是良性甲状腺结节,也有必要进行治疗。临床医生需要综合患者的病史、体格检查及实验室、影像学或细胞学穿刺活检等检查结果尽可能明确诊断结节的良恶性。非手术微创治疗方法对于多数的良性结节行药物或放射性碘治疗如无水酒精注射(PEI)、激光光凝(ILP)、放射性碘消融(RFI)和微波消融(MWA)效果较好;而恶性或高度怀疑恶性及部分较大良性结节需行外科手术切除,根据结节的具体类型并结合各高危因素选择适当的切除范围,某些恶性结节术后还需进一步辅助碘¹³¹放射治疗并跟踪随访。本文综述了有关甲状腺结节的最新诊断和治疗进展,重点阐述了美国甲状腺协会关于甲状腺结节和分化型甲状腺癌的诊治指南的相关主张。

关键词:甲状腺结节;诊断;治疗;甲状腺癌

中图分类号:R581 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)19-3783-07

Progress in the Diagnosis and Treatment of Thyroid Nodules*

LI Bing, LIU Qian, DING Xiao-jun, WU Qi, SUN Sheng-rong[△]

(Department of Breast and Thyroid Surgery, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei, 430060, China)

ABSTRACT: Most of the thyroid nodules are found incidentally during unrelated radiographic studies. Even most thyroid nodules are benign, treatment are still of great importance. Clinicians should evaluate that a nodule is benign or malignant and definite diagnosis through the history, physical examination, laboratory test, imaging techniques or cytology biopsy results as far as possible. Most benign nodules only need medication or radioiodine treatment. In the last years, non surgical minimally invasive techniques have been a good choice, starting from percutaneous ethanol injection (PEI), to interstitial laser photocoagulation (ILP), radiofrequency ablation (RFA) and, most recently, microwave ablation (MWA). For malignant or highly suspected malignant and some benign large nodules, surgical resection is required. And surgeons should select the appropriate extent of resection according to specific types of nodules and various risk factors. Some malignant nodules need further assisted iodine ¹³¹ radiation therapy and follow-up after the operation. This article provide an up-date review of diagnostic approach and management of thyroid nodules, focusing on current algorithm in lights of the most recent published American Thyroid Association thyroid nodule and differentiated thyroid cancer management guidelines.

Key words: Thyroid nodule; Diagnosis; Therapy; Thyroid cancer

Chinese Library Classification(CLC): R581 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)19-3783-07

前言

在临床上,甲状腺的单发或多发结节均很常见。通过体格检查,成人甲状腺结节的检出率为 5-7%。随着现代超声影像技术的运用,更多的甲状腺小结节可被筛查出。据报道,甲状腺结节的意外检出率高达 67%^[1]。而且甲状腺结节的诊断率一直升高,这可能与多种影像技术的广泛应用有关,如 CT(computed tomography)扫描、MRI (magnetic resonance imaging) 和 PET (positron emission tomography)等,这些检查手段往往都能在不经意间检出甲状腺结节^[2]。甲状腺结节有 10-15%的恶变率^[3],而且有引起甲状腺功能紊乱(如自助高功能腺瘤和毒性弥漫性结节性甲状腺肿)的风险。医患双方共同关注的一个问题就是如何对可疑恶性的甲状腺结节进行快速而有效的诊断从而减少

不必要的外科手术^[4]。本文回顾了目前有关原发性甲状腺结节的研究结果,强调了美国甲状腺协会(America Thyroid Association, ATA)2015 版甲状腺结节和分化型甲状腺癌的诊治指南^[5]。

1 甲状腺结节的病因学

根据美国甲状腺协会关于甲状腺结节和分化型甲状腺癌的诊治指南的定义^[5],甲状腺结节是指存在于甲状腺腺体内的与周围实质具有明显界线的孤立病灶。可以是单发、多发、囊性或是实性的,伴或不伴有内分泌功能。我们需要明确甲状腺结节的形态特征、功能水平状态和病理学特征^[6]。甲状腺结节可分为非肿瘤性的结节和肿瘤性结节,肿瘤性结节又分为良性和恶性^[7]。甲状腺结节的具体临床病理分型见表 1。

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81471781)

作者简介:李冰(1991-),硕士研究生,研究方向:乳腺与甲状腺外科,电话:13720260225, E-mail:380989031@qq.com

[△] 通讯作者:孙圣荣(1957-),博士,主任医师,研究方向:乳腺癌的分子靶向治疗

(收稿日期:2017-01-13 接受日期:2017-02-08)

表 1 甲状腺结节的临床病理分型

Table 1 Clinical and pathological classification of thyroid nodules

非肿瘤结节 Non-neoplastic nodules
增生性 Hyperplastic
原发性 Spontaneous
甲状腺部分切除后代偿性 Compensatory after partial thyroidectomy
炎性 Inflammatory
急性甲状腺炎 Acute bacterial thyroiditis
亚急性甲状腺炎 Subacute thyroiditis
淋巴细胞性甲状腺炎(桥本氏甲状腺炎)Lymphocytic (Hashimoto's) thyroiditis
良性肿瘤 Benign neoplasms
无功能性(冷结节)Non-functioning (cold nodules)
实性或混合性:腺瘤 Solid (or mixed): adenoma
囊性 Cystic
有功能性(热结节)Functioning (hot nodules)
腺瘤 Adenoma
恶性肿瘤 Malignant neoplasms
原发性 Primary carcinoma
乳头状癌 Papillary carcinoma
滤泡状癌 Follicular carcinoma
未分化癌 Anaplastic carcinoma
髓样癌 Medullary carcinoma
甲状腺恶性淋巴瘤 Thyroid lymphoma
非甲状腺原发性转移癌 Thyroid metastasis from other primaries

表 2 甲状腺结节的诊断方法

Table 2 Diagnostic methods used in the evaluation of thyroid nodules

临床评估 Clinical examination
良性甲状腺疾病史 History of benign thyroid disease
头颈部放射暴露史 History of head and neck irradiation
甲状腺癌家族史 Family history of thyroid cancer
体格检查 Family history of thyroid cancer
实验室检查 Laboratory investigations
促甲状腺激素 TSH
抗甲状腺过氧化物酶抗体 / 抗甲状腺球蛋白抗体 Anti-TPO/anti-Tg antibody
降钙素(选择性检查)Serum calcitonin (selected cases)
影像学方法 Imaging methods
甲状腺超声检查 Thyroid ultrasonography
甲状腺核素扫描(选择性检查) Radionuclide scanning (selective use)
甲状腺 CT、MRI、PET 扫描(选择性检查) CT, MRI, PET scan (selective use)
细胞组织学检查 Cytologic or histologic examination
细针抽吸活检 Fine-needle aspiration
粗针抽吸活检 Large-needle biopsy
空芯针穿刺活检 Core-needle biopsy

注: TSH, thyroid stimulating hormone (促甲状腺激素); Anti-TPO, antibody antithyroglobulin antibody(抗甲状腺过氧化物酶抗体); Anti-Tg, antithyroglobulin antibody (抗甲状腺球蛋白抗体); CT, compute tomography(计算机断层扫描); MRI, magnetic resonance imaging(磁共振成像); PET, positron emission tomography(正电子发射断层扫描)。

2 甲状腺结节的诊断方法

甲状腺结节的诊断最重要的是在从患者身上获得的包含病史、体格检查、实验室检查和影像学检查的资料中寻找提示恶性风险的信息(见表 2)^[8]。包括以下四个方面:临床评估、甲状腺功能检测、甲状腺超声检查和甲状腺细针穿刺检查^[4,9]。

2.1 临床评估

大多数的甲状腺结节都没有临床症状,通常是由患者本人或是医生行颈部触诊时发现。表 3 显示不同情况下甲状腺癌的一些症状和体征特点,包括常规体检和影像检查的偶然发现^[5,9]。

2.2 实验室检查

在获得病史和体格检查的资料以后,我们需要决定是否进行进一步的检查,如果继续检查第一步就需要得到甲状腺的过氧化物酶抗体 -- 促甲状腺激素(Thyroid Stimulating Hormone, TSH)水平的结果^[5]。当 TSH 浓度降低提示需要测定血清中游离的甲状腺激素(FT4)、三碘甲状腺原氨酸(FT3)^[4,6,10]和通过甲状腺核素扫描而形成的高摄碘区(热结节)和低摄碘区(冷结节)的检查^[5,11]。有功能的甲状腺结节几乎都是良性的,恶性可能非常小,因此不需要进行额外的细胞学评估,除非是多发结节^[6]。在血清促甲状腺激素(TSH)水平正常或升高的情况下,需要进行甲状

腺彩色多普勒超声检查。TSH 水平正常时如果条件允许需进一步行穿刺活检;TSH 水平升高时除了进行穿刺活检需进一步检查提示甲减的相关指标,并同时检测抗甲状腺过氧化物酶抗体以明确是否合并桥本氏甲状腺炎^[5,10]。

其他的实验室检测指标包括抗甲状腺球蛋白和血清降钙素。甲状腺球蛋白与抗甲状腺球蛋白抗体结合滴度的本质是判定甲状腺恶性肿瘤患者行甲状腺全切术和放射性碘治疗后是否复发的标志物^[4,9-10]。抗甲状腺抗体(包括抗甲状腺过氧化物酶抗体和抗甲状腺球蛋白抗体)的检测对甲状腺结节常规检查来说并不是必要的^[5]。值得一提的是,降钙素在甲状腺髓样癌(medullary thyroid carcinoma, MTC)的诊断、随访监测和判断预后中是一个敏感而特异的分子标志物^[10]。如果有髓样癌或多发内分泌肿瘤综合征家族史,甲状腺结节的存在则要警惕甲状腺髓样癌的可能,这样才能得到早期根治性的手术治疗。ATA 并没有推荐常规行血清降钙素浓度的测定^[5]。

2.3 影像学检查

由于颈部触诊对甲状腺结节形态和大小的测定并不准确^[3,6,9],这使得影像学检查方法被越来越多地应用,尽管其并不能非常准确地区分良性和恶性结节。某种程度上而言,包含病灶部位的甲状腺癌风险分层的形态特征依赖于成像的方式^[5,8]。

2.3.1 超声检查 (ultrasonography, US) 超声检查在评估甲状腺结节上具有高度准确性和敏感性^[5,12],因操作方便且无创也具备高度可重复性^[13],能够检出通过体格检查不能发现的甲状腺偶发瘤,是评估甲状腺的首选影像学方法。甲状腺结节超声检查的指征如下:1)所有类型的甲状腺结节,2)有颈部射线暴露史的甲状腺结节,3)有甲状腺恶性肿瘤家族史或 2 型多发内分泌

泌瘤的甲状腺结节,即使甲状腺触诊正常^[5]。在进行甲状腺结节细针穿刺(Fine Needle Aspiration, FNA)后接受手术的患者中,我们可以发现一些与恶性肿瘤相关的超声影像特点,如实性结节、低回声、微小钙化、边界不清、局限于包膜下、浸润性生长、多灶性病变、多普勒下结节血流增加(当 TSH 水平正常时)和可疑的区域淋巴结转移以及结节纵横比(A/T>1)等常提示为恶

表 3 提示甲状腺结节患者潜在恶性风险增加的特征

Table 3 Features suggestive of increased potential of malignancy in patient with thyroid nodule

患者病史特征 Patient history or characteristics	体格检查 Physical examination	影像学结果 Findings seen on imaging
		可疑的超声特点:微钙化、彩色多普勒提示血流丰富、低回声,边界不规则等。
MEN、MTC 或 PTC 家族史 Family history of MEN,MTC, and PTC	质硬结节 Firm nodule	Suspicious ultrasound features:
	结节与周围组织粘连 Nodule fixed to adjacent structures	microcalcification,intranodal hypervascularity (evaluated by Doppler),hypoechoogenicity, nodule with irregular border, etc.
头颈部放射暴露史 History of head and neck irradiation	直径大于 4cm 结节 Large nodules (> 4cm)	颈部淋巴结肿大 Cervical lymphadenopathy
霍奇金 / 非霍奇金淋巴瘤病史 History of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma	生长的结节,尤其是行左旋甲状腺素抑制治疗期间 Growth of nodule, especially during L-thyroxine therapy suppression therapy	核素扫描显示有局灶性示踪剂摄取 Focal uptake on 18FDG-PET scan or 99mTcMIBI
年龄<20 岁或>70 岁 Age < 20 or > 70 years	症状:声音嘶哑,吞咽困难,发音障碍,呼吸困难,咳嗽等 Symptoms of compression: hoarseness, dysphagia, dysphonia, dyspnea, cough	
男性 Male sex	异常的颈部淋巴结肿大 Abnormal cervical lymphadenopathy	
	声带麻痹 Paralysis of vocal cords	

注: MEN multiple endocrine neoplasia(多发性内分泌瘤);MTC medullary thyroid cancer(甲状腺髓样癌);PTC papillary thyroid cancer(甲状腺乳头状癌);18FDG-PET 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (18F- 氟脱氧葡萄糖正电子发射断层扫描); 99mTcMIBI, 99mTc-2-methoxy isobutylisonitrile (锝 99- 二甲氧基 - 异丁基异腈)

性^[13]。

结节的数量和大小对其是否为恶性并没有预测意义,就如同一个小于 1 cm 的结节也能像体积更大的结节一样尽可能隐藏肿瘤细胞,而此时超声并不能发现可疑的影像特征。美国甲状腺协会 2015 版指南推荐建议小于 1 cm 的结节应行活检并根据相关危险因素行跟踪随访^[5],稍大结节也值得商讨,一些结节太大以至于主张可直接行外科手术切除而不需要活检。在一篇发表于 2007 年的文献里,被诊断的结节大于 4 cm 的患者接受了外科手术,但有 15 位患者的 FNA 的结果为假阴性。结节大小往往最终影响的是声音和吞咽功能,因此对于 4 cm 及以上大小的结节可以进行手术干预,原因在于此时 FNA 的准确性较低。

2.3.2 甲状腺核素扫描(Thyroid Scintigraphy) 甲状腺的核素扫描是利用碘的一种放射性同位素(通常为 123I)或锝-99 的高锝酸盐(99Tc)^[3-6],主要用于甲状腺结节患者行穿刺活检前,当 TSH 水平处于抑制状态时判断结节是否具有功能。一般而言,甲状腺结节可分为有功能的或 " 热 " 结节 (即示踪剂摄取显著

高于周围正常的甲状腺组织)、" 温 " 结节 (即示踪剂摄取与周围正常甲状腺组织一致)和无功能的或 " 冷 " 结节(即示踪剂摄取显著低于周围正常甲状腺组织)^[11]。与超声检查相比,核素显像提供的是功能水平而非形态学信息。很多时候核素显像检查虽已被超声取代,但仍有以下两种明确适应征:① 初诊发现 TSH 水平较低时用于确定是否为高功能结节;② 在一定程度上辅助判断多发性结节患者行某个结节穿刺活检^[6]。热结节不需要行 FNA,很少恶变;而冷结节则以大小和超声影像特征作为 FNA 的依据。若不确定的结节是无功能性的,仍以细针穿刺的细胞学结果为准^[5]。

2.4 细胞和组织学检查

细针穿刺(Fine Needle Aspiration, FNA)是最为重要的研究方法。当发现甲状腺结节时,这是不应该遗漏的检查手段。结节性甲状腺肿术前评估的黄金标准,除了超声就是 FNA。细针穿刺活检以其简单、安全和较高的特异性及敏感性而备受青睐^[14]。对于一个结节是否应该行 FNA 有三个主要的鉴定依据:患者的病史、结节大小和超声特征^[5](见表 2,ATA 关于 FNA 的适

应征和指导原则)。在结节触诊较为明显时,可在或不在超声引导下进行 FNA^[15]。一般认为超声引导下的 FNA 适应证如下:1) 大于 1 cm 但不能触及的结节;2)小于 1.5 cm 可触及的肿块;3) 位置较深的结节;4)距离血管较近的结节;5)行常规 FNA 后无法诊断的结节;6)囊性或混合性结节,尤其是之前的 FNA 结果无法诊断的;7)存在不可触及的淋巴结病变。不符合以上行穿刺活检标准的甲状腺结节需要定期进行甲状腺超声检查的随访^[5]。

3 治疗方法

表 4 甲状腺结节各治疗方案的优缺点

Table 4 Advantages and disadvantages of the established treatment options for the thyroid nodule

治疗方式 Treatment	优点 Advantages	缺点 Disadvantages
左旋甲状腺素 Levothyroxine	门诊患者 Outpatient	疗效低 Low efficiency
	费用低 Low cost	终生治疗 Lifelong treatment
	可减缓肿瘤生长 May slow nodule growth	停药后可再发 Regrowth after cassation
	可能阻止新发肿瘤生成 Possibly prevents new nodule formation	骨骼和心脏的不良反应 Adverse effects on bone and heart
放射性碘 Radioiodine		TSH 抑制时不可行 Not feasible with TSH suppressed
	门诊患者 Outpatient	依赖于操作者 Operator dependency
	费用低 Low cost	副作用 Side effect
		- 放射性甲状腺炎 Radiation thyroiditis
无水乙醇注射 Ethanol injection		Graves 病 Graves' disease
		甲状腺功能减退 Hypothyroidism
		未知的远期患癌风险 Long-term cancer risk unknown
		需要重复注射 Repeat injection needed
手术 Surgery	门诊患者 Outpatient	大结节疗效较低 Low efficacy in large nodules
	费用相对较低 Relatively low cost	副作用 Side effects
	甲状腺功能保留 Thyroid function preserved	- 疼痛 Pain
		一过性发声困难 Transient dysphonia
		甲状腺炎 Thyroiditis
		结外纤维化 Extranodular fibrosis
		复杂的后续细胞学解释 Complicates subsequent cytological interpretation
		住院患者 Inpatient
		费用高 High cost
		麻醉风险 Anesthesiological risk
		手术风险 Surgical risk
		- 声带麻痹 Vocal cord paralysis
		甲状旁腺功能减退 Hypoparathyroidism
		甲状腺功能减退 Hypothyroidism
		出血和感染 Bleeding and infection
		疤痕 Scar

甲状腺功能正常且无临床症状的良性结节只需要定期随访,每半年或一年复查一次超声及血清 TSH 水平^[5],但在结节增大或引起压迫症状时也需要治疗干预^[3,7,18]。当提示任何一种类型的甲状腺恶性肿瘤或是甲癌不能排除时都必须行外科手术切除,切除范围取决于肿瘤的具体类型。对于滤泡性肿瘤和不合并其他高危因素的体积较小且单发的甲状腺乳头状癌来说,单纯的甲状腺腺叶切除是最基本的术式^[18]。其他类型的

甲状腺结节的诊疗管理主要还是依靠 FNA 的结果^[9],可能出现的几种结果为:良性、恶性、可疑恶性、意义不明确的不典型增生或意义不明确的滤泡样增生(AUS/FLUS)、滤泡性肿瘤或怀疑滤泡性肿瘤(FN/SFN)以及无诊断价值或不满意^[16,17]。除了细胞学诊断,具体治疗方案还取决于患者的年龄、性别、结节特征(大小、数量、质地和生长是否活跃等)以及结节是否具有内分泌功能^[4,5,9]。表格 4 给出了相关的治疗方案。

甲状腺癌均需行甲状腺全切并加上区域性淋巴结清扫。若在滤泡性肿瘤的组织学中找到了癌细胞成分,则应行甲状腺全切术^[5,7,18]。

3.1 甲状腺结节的外科治疗

当确定为恶性或有可疑癌变和(或)结节引发的临床症状时常选择外科手术治疗,特别是对于年轻的患者和结节较大时^[8],首选的术式是患侧甲状腺腺叶切除^[5,7,18]。手术并发症包括短暂或永久性的单侧喉返神经麻痹(发生率分别为 1-2%、

0.5-1.0%)、短暂或永久性的低钙血症(发生率分别为1.0%和0.5%)、血肿(0.5%)和感染(0.3%)^[7]。手术范围越大,并发症的发生率越高。若果患者术后的甲状腺功能正常,则不需要常规口服补充左旋甲状腺素治疗,因为目前并没有证据表明这会影响剩余甲状腺组织的远期内分泌功能,至少在碘充足的地区^[18,19]。文献表明外科手术很少用于毒性甲状腺肿的甲亢患者,放射性碘治疗是“热结节”的首选治疗方法^[4,6]。

3.2 良性结节的治疗

无论是单还是多结节性甲状腺肿,当结节较大(直径大于4 cm)、或出现压迫症状和体征引起不适、或患者本人存在外观形象上的顾虑时均可行外科手术治疗^[18]。治疗后复发性的囊肿也可考虑手术治疗,原因在于这些病灶有高达10%的恶变率。其他所有良性结节均可选择性地治疗^[19]。考虑到FNA存在5%的假阴性率,穿刺病理结果为良性且危险因素较低的患者可继续随访观察半年至一年。如果结节增长较为明显则需要重复进行超声引导下细针穿刺。结节增大定义为直径增加20%及以上且增加至少2 mm^[5]。若穿刺病理为良性的患者同时具有上文表3中列举的高危因素则需行诊断性的手术切除。多结节性甲状腺肿的患者出现压迫症状时需行甲状腺全切除术并在术后给予左旋甲状腺素替代治疗。像自主高功能腺瘤或毒性多结节性甲状腺肿等其他良性病变也是外科手术的适应征^[9]。甲亢手术要做好充分的术前准备,通过服用抗甲状腺药物使甲状腺功能处于正常水平以此来避免甲状腺手术较为危急并发症^[4]。

3.3 恶性结节的治疗

细胞穿刺结果为恶性或可疑恶性时,对多数患者而言,甲状腺全切是获得局部控制的治疗选择,同时也能让甲状腺癌患者进行术后放射性碘(¹³¹I)消融或治疗微小病变^[8,18,20]。唯一例外的就是没有局部浸润的甲状腺微小乳头状癌(<1 cm),在这种情况下,ATA指南推荐的是行甲状腺腺叶切除^[5]。下文概述了分化型甲状腺癌的总体治疗原则。

甲状腺乳头状癌(Papillary thyroid carcinoma, PTC)是甲状腺癌最常见的病理类型,占80-85%^[3,7-9],预后最好,直径大于1 cm的PTC行甲状腺全切术后疗效也较好^[5,8]。对那些已接受诊断性切除且最终病理报告证实为大于1 cm的乳头状癌的患者,甲状腺全切也同样适用^[21],并且最好在之前手术实施的半年内进行,以此降低淋巴结转移的风险。常规中央区淋巴结清扫目前仍有争议,据估有高达50%的患者在诊断出甲状腺癌时已经有颈部淋巴结转移^[22]。目前,仍然没有关于比较预防性和治疗性中央区颈部淋巴结清扫的前瞻性随机对照研究。ATA实践指南推荐对临床淋巴结阳性的PTC患者可行治疗性中央区或侧方淋巴结清扫,对预防性颈清尚无明确建议。预防性颈清可能适用于临床分期为T3或T4的患者,但对T1或T2期患者“也许能避免”^[5]。目前,仍提倡TSH的终身抑制治疗,但具体的抑制程度和服药时间一直是争论的热点^[8,21]。

甲状腺滤泡状癌(Follicular thyroid cancer, FTC)的组织学诊断是基于被膜/脉管的侵犯,占甲状腺癌的10%^[3,7-9]。常规的FNA细胞学无法从滤泡性腺瘤(与之对应的良性肿瘤)中辨别出这些组织学特征。因此,AUS/FLUS和FN/SFN这几种结果需要性诊断性手术切除来确认是否有滤泡性癌成分^[9,17,18]。若组

织学上证实为FTC则患者需行甲状腺全切除术^[5,20]。有关甲状腺术中冰冻切片在这些患者中的作用引起了较大的争议。在一项纳入了121例甲状腺肿瘤患者的研究^[23]中,所有患者均接受了术前FNA及术中冰冻切片检查,得出的结论是术中冰冻切片并不能增加外科治疗的获益。与主要依靠淋巴途径转移的乳头状癌相比,滤泡性癌的主要转移途径是血源性播散,因此不推荐常规行中央区淋巴结清扫,除非术前超声或细针穿刺提示颈部淋巴结阳性。对于PTC放射性碘¹³¹I消融和终身TSH抑制治疗以及随访是必需的^[8,21]。术后应用碘¹³¹I治疗的三个主要依据如下:①RAI消融或清除剩余的正常甲状腺组织并促进了甲状腺球蛋白作为肿瘤标记物在长期随访监测中的特异性;②RAI作为中风险患者的辅助治疗方式,它能破坏分化型甲状腺癌残余的隐匿性病灶并进一步降低复发风险;③对部分有肉眼可见的残余甲状腺组织(残余消融)或远处转移等高危风险的患者来说,RAI也是一种治疗方式的选择^[20,21]。2015版ATA指南推荐术后应用RAI治疗的对象为分期T3、T4或M1的患者^[5]。

3.4 甲状腺结节的非手术治疗

3.4.1 左旋甲状腺素的治疗 对甲状腺功能正常的患者,运用左旋甲状腺素(L-thyroxine)行甲状腺抑制治疗仍然是治疗实性甲状腺结节的惯用方法^[24],旨在促使现有的结节缩小,且这一现象被认为是提示结节为良性病变的有利迹象^[3]。然而,良性结节药物治疗的效果与L-TSH抑制剂量仍存在争议^[5]。那些来自碘缺乏地区、体积较小且为实性结节的健康年轻患者似乎能最大程度获益^[19]。单发实性结节中,有将近20%人群最终接受了左旋甲状腺素的替代治疗,而且治疗中断导致了快速的再发,长期的抑制治疗并无明显结节缩小的疗效。抑制治疗可以阻止或减缓结节的生长,还能防止新的结节的产生,但这必须使血清TSH处于可能会引起不良反应的低水平(治疗目标为0.1-0.45 mIU/mL)^[19]。此种TSH抑制的程度与增加房颤风险、引起其他心脏副作用、降低骨密度导致骨质疏松等有关,称为轻度或亚临床甲亢^[24]。较大结节或长期结节性甲状腺肿患者应避免使用左旋甲状腺素治疗,特别是TSH水平低于0.5 mIU/mL,绝经后妇女或年龄在60岁以上,有骨质疏松、心血管疾病或全身性疾病的患者。同时,左旋甲状腺素对囊性结节和伴或不伴有甲状腺激素水平升高的自发性TSH降低的患者无效^[19]。因此,L-TSH的使用依然值得商榷,至多用于年轻的结节较小的和必须使用替代治疗的人群。常规左旋甲状腺素抑制治疗已不再作为细胞学结果为良性病变时的推荐治疗方式^[5]。

3.4.2 放射性碘治疗 如果患者合并有甲亢(毒性结节),抗甲状腺药物(丙硫氧嘧啶或甲硫咪唑)能使甲亢正常但是一旦停药容易疾病复发^[4]。除少数较大结节采用手术治疗外,放射性碘治疗是首选的治疗方式,这同样适用于临床上甲状腺功能正常但具有“功能”的结节(热结节)。此外,放射性碘治疗被用来预防甲亢的发生(一年内发生率接近4%)。重组人促甲状腺激素(recombinant human TSH)为促进和简化放射性碘治疗非毒性结节性甲状腺肿提供了可观的前景,但这需要更多的研究信息^[25]。随着正常甲状腺功能和甲状腺同位素显像技术的出现,我们看到了高达70%的治愈率,在使用单一剂量放射性碘治疗后结节可缩小30-60%^[22]。除了罕见的放射性甲状腺炎或转变为

Graves 病,放射性碘治疗的副作用很少。放射性碘治疗后甲减发生风险很低,5年后发生率约10%,且与放射剂量无关^[27]。远期恶变几率虽不明确但可以忽略不计。放射性碘治疗对无功能的结节(冷结节)没有影响,无论是实性还是囊性结节。也许未来在放射性碘治疗前运用重组人促甲状腺激素预刺激的希望会导致碘摄取的增加并对实性、冷结节产生影响^[20]。

3.5 甲状腺结节的原位破坏

3.5.1 经皮无水乙醇注射 (Percutaneous Ethanol Injection, PEI) 对甲状腺良性结节,超声引导下 PEI 已成为一种有效、安全、耐受性好、廉价的原位消融替代治疗方法^[19]。70-100%乙醇能引起局部小血管形成血栓并发生凝固性坏死,从而导致纤维化和永久性组织消融,已被应用于自主功能性或无功能性的实性或囊性甲状腺结节。一项对甲状腺实性或混合性结节行 PEI 治疗的研究显示,63.5%的患者经 PEI 治疗后结节可缩小至少 50%,且无严重并发症发生^[20]。因此,PEI 对那些不愿接受放射性碘或手术治疗的患者而言是个不错的选择^[5]。然而,其往往需要重复治疗才能完全治愈。由于重复治疗频率高、间隔时间较短、副作用(特别是局部疼痛)明显,PEI 仅限于拒绝放射性碘和手术治疗且结节容易触及的患者^[5,19]。这一治疗方法不作为常规且应归为实验性选择,需要只有在熟悉介入超声的医学中心才能获得的特殊专业技能^[27]。

3.5.2 间质激光光凝 (Intertitial Laser Photocoagulation, ILP) 对不能接受手术的甲状腺良性、单发和实性(热/冷)结节患者而言,超声引导下 ILP 已经成为一种非手术替代疗法^[28]。一次持续约 10 分钟的治疗能使结节体积减少 40%并显著解除压迫症状。这与 PEI 的疗效相当。事实上,与注射乙醇产生化学性破坏相反,激光(热破坏)传递热量是可控的,这可能利于 ILP 技术的远期运用与发展^[19]。

3.5.3 射频消融 (Radiofrequency ablation, RFA) 对于某些类型的甲状腺良性病变,当手术不作为首选时,射频消融则是一种微创治疗方法。RFA 主要目的在于减轻压迫症状、提高美容效果并解决由“热”结节引起的甲亢问题。对于“冷”结节,主要根据结节减小的体积、压迫症状和美容效果来评估 RFA 的疗效^[29]。最近某韩国团队^[30]一项关于比较外科手术与 RFA 的疗效和安全性的研究表明二者都是治疗良性甲状腺结节的有效方法。与外科手术相比,射频消融治疗后结节体积缩小明显并且就术后并发症少、能保留正常甲状腺功能以及更少的住院天数而言能带来更多获益。指南对于推荐 RFA 为良性甲状腺结节的治疗方式并没有给出明确解释^[5]。

3.5.4 微波消融 (Microwave Ablation, MWA) 微波消融是一种新型的治疗甲状腺结节的技术,与上述几种方法类似,也是大多数良性甲状腺结节或暂不愿手术患者的一种选择。某研究^[31]中接受 MWA 治疗的甲状腺结节患者均耐受良好,无一例发生声音嘶哑、吞咽困难、结节破裂及迷走神经反射等并发症,同时 MWA 能使血液循环明显减少,结节回声与弹性显著增加。另一项总结 263 个患者共计 522 个甲状腺结节的研究^[32]显示,所有患者经 MWA 治疗后结节体积缩小 45.9~65%,同样无严重并发症发生。因此 MWA 是一种很有前景的治疗甲状腺结节的微创技术,目前相关报道有限,需要我们进一步研究,在确保疗效的同时提高安全性。

4 随访

良性且甲功正常的甲状腺结节随访主要依赖于临床、超声和之前提到的细胞学特征^[5]。一般而言,甲状腺结节每隔半年至一年都需要通过临床(病史和体格检查)、超声和 TSH 再次评估。细胞学标记不充分、无效或不能确定的结节需要更加仔细的监测,可在 1-2 个月内重复细针穿刺检查。当超声检查发现结节增大明显(直径增加 20%及以上且增加至少 2mm)时并不一定为恶性,因良性结节也能增大,但此时有必要考虑再次行细针穿刺活检。如果出现新的临床或超声的恶性肿瘤特征时这种推荐也同样有效^[5,9]。分化型甲状腺癌患者行甲状腺全切和放射性碘消融后常常监测甲状腺球蛋白水平来筛查肿瘤是否复发^[5,7]。已接受手术或放射性碘治疗的患者需要定期监测甲状腺功能(通常为每年一次)^[30],一般评估手段为血清促甲状腺激素水平的测定。如果出现甲减则要口服左旋甲状腺素片行替代治疗,并且要求每年复查一次。术后超声检查对监测残余甲状腺组织的变化是很实用的方法。

5 总结

通过早期评价、临床 TSH 的测定、超声检查和以细针穿刺活检作为首选方法,甲状腺结节的诊断和治疗原则已经相对明确。对结节性甲状腺肿的患者,FNA 可以限定对那些影像表现高度可疑的结节进行穿刺。如果结果为恶性或可疑恶性则需行手术,结节增长过快、压迫症状明显或影响生活时也可行手术治疗。结节良性可能性大时可采用临床观察并服用左旋甲状腺素行抑制治疗的方法。甲状腺结节消融(PEI/ILP)已用于良性甲状腺结节的原位破坏。射频消融(RFA)目前仍被视为一种实验性的治疗方法。放射性碘治疗(RAI)也可选择性地适用于某些患者。微波消融(MWA)则是一种新型的微创治疗手段。对于细胞学结果不确定的则需进行诊断性的手术切除来明确是否为恶性肿瘤。

参考文献 (References)

- [1] Dean DS, Gharib H. Epidemiology of thyroid nodules [J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2008, 22(6): 901-911
- [2] Davies L, Ouellette M, Hunter M, et al. The increasing incidence of small thyroid cancers: where are the cases coming from? [J]. Laryngoscope, 2010, 120(12): 2446-2451
- [3] Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule[J]. New Engl J Med, 1993, 328(8): 553-559
- [4] Djokomoeljanto R. Kelainan kelenjar tiroid: fokus pada terapi penyakit Graves dan nodul tiroid. In: Pengelolaan secara rasional dan terkini di bidang endokrinologi[C]. National Symposium of Indonesian Society of Endocrinology. Padang: West Sumatra branch of Indonesian Society of Endocrinology, 2004: 32-57
- [5] Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. American Thyroid Association management guidelines for adults patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer[J]. Thyroid, 2016, 26(1): 1-133
- [6] Pemayun TGD. Asesmen nodul tiroid. In: Hardiman D, Kartodarsono S, Pramana TY, Sugiarto, eds [C]. Proceeding book of tenth Annual Scientific Meeting of PERKENI Joglosemar. Solo: PERKENI, 2009: 271-280

- [7] Shchlumberger M, Pacini F. Thyroid tumors. Nucleon[M]. Paris, 2006
- [8] Masjhur JS. Karsinoma tiroid [M]. In: Djokomoeljanto R, ed. Buku ajar tiroidologi klinik. Semarang: Diponegoro University Press, 2007: 193-216
- [9] Burman KD, Wartofsky L. Thyroid nodules[J]. New Engl J Med, 2015, 373(24): 2347-2356
- [10] Ladenson PW. Optimal laboratory testing for diagnosis and monitoring of thyroid nodules, goiter, and thyroid cancer [J]. Clin Chem, 1996, 42(1): 183-187
- [11] Nguyen QT, Lee EJ, Huang MG, et al. Diagnosis and treatment of patients with thyroid cancer [J]. Am Health Drug Benefits, 2015, 8(1): 30-40
- [12] Dighe M, Barr R, Bojunga J. Thyroid Ultrasound: State of the Art Part 1 - Thyroid Ultrasound reporting and Diffuse Thyroid Diseases [J]. Med Ultrason, 2017, 19(1): 79-93
- [13] 穆红娣. 超声诊断甲状腺占位性病变的应用价值 [J]. 甘肃医药. 2016, 35(1): 57-59
Mu Hong-di. The value of ultrasound in the diagnosis of thyroid space occupying lesions [J]. Gansu Medical Journal, 2016, 35 (1): 57-59
- [14] Janczak D, Pawlowski W, Dorobisz T, et al. An evaluation of the diagnostic efficacy of fine needle aspiration biopsy in patients operated for a thyroidnodular goiter [J]. Onco Targets Ther, 2016, 22 (9): 5819-5823
- [15] Franco Uliaque C, Pardo Berdun FJ, Laborda Herrero R, et al. Usefulness of ultrasonography is the evaluation of thyroid nodules[J]. Radiologia, 2016, 58(5): 380-388
- [16] Pantola C, Kala S, Khan L, et al. Cytological diagnosis of pediatric thyroid nodule in perspective of the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology[J]. J Cytol, 2016, 33(4): 220-223
- [17] 蔡赞, 陈欢欢, 王知笑. Bethesda 病理报告系统在甲状腺细针穿刺中的应用 [J]. 南京医科大学学报 (自然科学版), 2015, 35(12): 1718-1721
Cai Yun, Chen Huan-huan, Wang Zhi-xiao. Application of Bethesda system for reporting cytology in thyroid fine needle aspiration[J]. Acta Universitatis Medicinalis Nanjing (Nature Science), 2015, 35(12): 1718-1721
- [18] Mitchell AL, Gandhi A, Scott-C00mbes D, et al. Management of thyroid cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines [J]. J Laryngol Otol, 2016, 130(S2): 150-160
- [19] Subekti I. Manajemen non-bedah pada nodul tiroid [C]. In: Pemayun TGD, Nugroho KH, Minuljo TT, Naibaho RM, ed. Thyroid workshop. Annual Scientific Meeting of Indonesian Society of Endocrinology in conjunction with Semarang Endocrine Metabolic Meeting. Semarang: PERKENI, 2016: 15-22
- [20] Masjhur JS. Peranan kedokteran nuklir dalam tiroidologi [M]. In: Djokomoeljanto R, Darmono, Suhartono T, Pemayun TGD, Nugroho KHS, eds. Thyroidology update 1. Semarang: Diponegoro University Press. 2005: 97-108
- [21] Yoo JY, Stang MT. Current guidelines for postoperative treatment and follow-up of well-differentiated thyroid cancer [J]. Surg Oncol Clin North Am, 2016, 25(1): 41-59
- [22] Rosenbaum MA, McHenry CR. Contemporary management of papillary carcinoma of the thyroid gland [J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2009, 9(3): 317-329
- [23] Kennedy JM, Robinson RA. Thyroid Frozen Sections in Patients With Preoperative FNAs: eview of Surgeons' Preoperative Rationale, Intraoperative Decisions, and Final Outcome [J]. Am J Clin Pathol. 2016, 145(5): 660-665
- [24] Puzziello A, Carrano M, Angrisani E, et al. Evolution of benign thyroid nodules under levothyroxine non-suppressive therapy [J]. J Endocrinol Invest, 2014, 37(12): 1181-1186
- [25] Dietlein M, Grunwal F, Schmidt M, et al. Radioiodine therapy for benign thyroid diseases (version 5). German Guideline[J]. Nuklearmedizin, 2016, 55(6): 213-220
- [26] Felicio JS, Conceicao AM, Santos FM, et al. Ultrasound-Guided Percutaneous Ethanol Injection Protocol to Treat Solid and Mixed Thyroid Nodules[J]. Front Endocrinol(Lausanne), 2016, 7: 52
- [27] Lippi F, Ferrari C, Manetti L, et al. Treatment of solitary autonomous thyroid nodules by percutaneous ethanol injection: results form an Italian multicenter study. The multicenter Study Group [J]. Clin Endocrinol Metab, 1996, 81(9): 3261-3264
- [28] Dossing H, Benndbaek FN, Karstrup S, et al. Benign solitary solid cold thyroid nodules: US-guided interstitial laser photocoagulation - initial experience[J]. Radiology, 2002, 225(1): 53-57
- [29] Lee MT, Wang CY. Radiofrequency ablation in nodular thyroid diseases[J]. Med Ultrasound, 2013, 21: 62-70
- [30] Che Y, jin S, Wang L, et al. Treatment of benign thyroid nodules: comparison of surgery with radiofrequency ablation [J]. Neuroradiol, 2015, 36(7): 1321-1325
- [31] Korkusuz Y, Mader OM, Kromen W. Cooled microwave ablation of thyroid nodules:Initial experience [J]. Eur J Radiol, 2016, 85 (11): 2127-2132
- [32] Morelli F, Sacrini A, Pompili G, et al. Microwave ablation for thyroid nodules: a new string to the bow for percutaneous treatments? [J]. Gland Surg, 2016, 5(6): 553-558