

分化型甲状腺癌的诊断及治疗

马秋晟

(天津市北辰医院腺体外科, 天津 300400)

摘要:分化型甲状腺癌是一种好发于中年女性的恶性肿瘤,临床如不及时诊断与治疗,容易发生淋巴结转移、骨转移等,累及周围器官。目前,分化型甲状腺癌术前诊断以细针穿刺细胞学检查(FNAC)为主,辅以颈部淋巴结B超等来判定是否转移。手术是治疗该疾病的首要方式,术后可进行¹³¹I治疗,清除残余癌细胞组织及微小转移病灶,并通过促甲状腺激素(TSH)抑制治疗来巩固疗效,从而降低复发率。本文就分化型甲状腺癌的分型分期、诊断及治疗方法作一综述。

关键词:分化型甲状腺癌;诊断;手术;¹³¹I治疗 TSH 抑制治疗

中图分类号:R445.1

文献标识码:A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2020.08.016

文章编号:1006-1959(2020)08-0048-03

Diagnosis and Treatment of Differentiated Thyroid Cancer

MA Qiu-sheng

(Gland Surgery, Tianjin Beichen Hospital, Tianjin 300400, China)

Abstract: Differentiated thyroid cancer is a malignant tumor that occurs frequently in middle-aged women. If it is not diagnosed and treated in time, it is prone to lymph node metastasis and bone metastasis, which involves surrounding organs. At present, the preoperative diagnosis of differentiated thyroid cancer is based on fine needle aspiration cytology (FNAC), supplemented by cervical lymph node B-ultrasound to determine whether it has metastasized. Surgery is the primary way to treat the disease. After surgery, ¹³¹Iodine treatment can be performed to remove residual cancerous tissues and micrometastasis, and thyroid stimulating hormone (TSH) suppression treatment can be used to consolidate the effect and reduce the recurrence rate. This article reviews the classification, diagnosis and treatment of differentiated thyroid cancer.

Key words: Differentiated thyroid cancer; Diagnosis; Surgery; ¹³¹Iodine treatment TSH inhibitory treatment

甲状腺癌(thyroid cancer)是常见的内分泌系统恶性肿瘤,分化型甲状腺癌(differential thyroid cancer, DTC)占甲状腺癌的90%以上,大部分分化型甲状腺癌进展缓慢,近似良性病程,10年生存率高,但某些组织学亚型,如PTC的高细胞型、柱状细胞型、弥漫硬化型、实体亚型和FTC的广泛浸润型等易发生甲状腺腺外侵犯、血管侵袭和远处转移,复发率高,预后相对较差^[1,2]。因此,及早的诊断与治疗对挽救分化型甲状腺癌患者生命以及改善预后具有重要意义。本文就分化型甲状腺癌的分型分期、诊断及治疗方法等方面作一综述。

1 分化型甲状腺癌分型及分期

分化型甲状腺癌可分为滤泡状甲状腺癌(FTC)、乳头状甲状腺癌(PTC)^[3]。其中PTC恶性程度较低,且生长缓慢,随着患者年龄的增加,PTC的恶性程度也会增长,在甲状腺内扩散或转移至局部淋巴结^[4,5]。而FTC的恶性度高于PTC,但多通过血行转移至骨、肺部等,较少经淋巴结转移。但临床多为二者混合型,较少有单一的FTC。

分化型甲状腺癌可发生于各年龄段,中年女性为高发人群,其病因与遗传、电离辐射、癌基因和生长因子、碘摄入异常、性别和雌激素等有关^[6,7]。癌灶呈椭圆形或圆形结节状,大小不一,可随患者的吞咽动作移动,无明显痛感。美国癌症联合委员会(AJCC)^[8]发布了第8版甲状腺癌分期系统,其中原发肿瘤的

T分期为:T₁期肿瘤<2 cm,仅限于甲状腺;T₂期为仅限于甲状腺的2~4 cm肿瘤;T₃期为4 cm以上的甲状腺肿瘤,或侵犯带状肌;T₄期肿瘤已侵犯到主要颈部结构。本研究参照TNM分期对肿瘤复发的可能性进行划分,低危型为TNM1期,肿瘤直径在1 cm以下,年龄低于45岁,无转移证据,而TNM分期2~4期可划为高危型,便于为诊断及治疗提供依据。

2 分化型甲状腺癌的诊断

2.1 常规诊断方法 超声检查是一种常用的无创性诊断方法,可用于甲状腺解剖结构异常评估中^[9]。赵月娥等^[10]于研究中发现超声诊断FTC、PTC的符合率均高达90%以上。丁全全等^[11]于研究中对FTC、PTC及其颈部淋巴结的超声特征差异进行分析,从而为术前诊断提供依据。说明超声诊断可为分化型甲状腺癌的术前诊断提供依据。X线检查多用于观察甲状腺与气管间的关系,巨大的良性甲状腺肿瘤一般不会导致气管狭窄,仅会造成气管移位,多次不规范手术后的疤痕化及结节的发生也可能导致气管受压狭窄。而晚期的甲状腺癌会引发气管狭窄,但移位程度较轻。同位素扫描可反映其摄取的同位素功能以及结节的形态,但无法确定其性质。且甲状腺癌多显示冷结节,少部分会因被正常组织掩盖显示热结节,因此扫描结果为冷结节无法作为诊断依据。而MRI、CT等影像学检查对甲状腺癌的定性诊断效果不如超声诊断。因此,以上诊断方法仅能作为分化型甲状腺癌的辅助诊断方法。

2.2 细针穿刺细胞学检查 细针穿刺细胞学检查

作者简介:马秋晟(1981.10-),男,天津人,本科,主治医师,主要从事乳腺、甲状腺方向的研究

(FNAC)是甲状腺癌术前诊断的主要方式,可鉴别判断甲状腺结节良恶性,具有较高的准确度、特异性,可为明确分化型甲状腺癌的细胞学类型提供重要依据,便于医生制定正确手术方案^[12]。FNAC 诊断结果良性为甲状腺炎、囊肿、胶状物、结节性甲状腺肿;恶性为乳头状癌、未分化癌、髓样癌、转移癌、淋巴瘤。如无法评价,其原因可能与涂片不满意或标本不足有关。虽然 FNAC 对分化型甲状腺癌具有较高的诊断准确度,但其在临床中暂未得到广泛应用,可能与基层设施较差、病理学医师技术不娴熟等有关,需不断改善医疗设备及环境、提高病理学医师的技术素养,从而熟练掌握该技术,提高诊断准确度。

2.3 基因检测 BRAFV600E 突变与分化型甲状腺癌的诊断、治疗具有密切关系。BEAF 基因为原癌基因,该基因突变表示患者身患癌症的几率较大。相关研究表明^[13],80 例甲状腺乳头状癌中发生 BRAFV600E 突变率为 65%,BRAFV600E 突变发生与肿瘤侵犯包膜、淋巴结转移等因素相关。BEAF 基因突变常发生于甲状腺乳头状癌中,V600E 为 BEAF 基因上最容易癌变的位点,BRAFV600E 突变会导致丝裂原活化蛋白激酶信号通路的持续活化,引发细胞异常分化,形成肿瘤。对于 FNAC 仍无法检测的甲状腺癌患者,可联合 BRAFV600E 基因检测,如检出 BRAFV600E 突变,则说明患者可能合并多个病灶,肿瘤侵袭性较强,在确定治疗方案时,可扩大手术范围。

3 分化型甲状腺癌的治疗

3.1 手术治疗 手术是治疗分化型甲状腺癌的主要手段,可通过切除甲状腺癌变组织来减轻相关病症,降低疾病复发率和转移率。目前,分化型甲状腺癌的主要手术方式有全甲状腺切除术、双侧甲状腺次全切除术、单侧甲状腺叶伴峡部切除术及对侧腺叶大部分切除术等。而对于甲状腺切除范围,目前存在较多分歧,一方面认为全甲状腺切除术为大部分分化型甲状腺癌患者的理想术式^[14]。甲状腺近全切或全切与颈部淋巴结选择性清除术联合使用,利于术后 ¹³¹I 治疗,降低对侧甲状腺癌的复发率及病死率。但甲状腺全切术容易导致患者的喉返神经受损,引发甲状腺功能低下、颈部血肿等,并会增加甲状旁腺导致的低钙血症,术前需仔细评估风险。另一方面认为需评估分化型甲状腺癌患者的危险因素,对于低危患者进行小范围切除,如甲状腺叶全切除或腺叶加峡部切除等。此术式可保留对侧后包膜与部分正常的甲状腺组织,对甲状旁腺的血供影响较小,减少对喉返神经的损伤以及甲状旁腺功能低下的概率,减少局部复发率,远期疗效与甲状腺全切

术无较大差异。

而本研究认为应根据临床分期来确定对应的手术方案。根据患者的超声、X 线及 FNAC 等诊断结果,将分化型甲状腺癌分为 4 期:Ⅰ期患者腺体内存在肿块;Ⅱ期患者除腺体内肿块外,还伴有颈部淋巴结肿大、活动症状;Ⅲ期为颈部转移灶固定或腺体内肿块固定;Ⅳ期为存在远处转移。对于Ⅰ~Ⅱ期分化型甲状腺癌患者,可根据手术切除范围个体化原则进行手术治疗。低危险组或肿物直径>1 cm 的分化型甲状腺癌患者可进行患叶全切除及峡部、对侧叶次全切除术,对多灶性甲状腺癌、双叶甲状腺癌可行全甲状腺切除术。对于甲状腺滤泡状癌,因其更有侵犯性可实行近全甲状腺切除术或全甲状腺切除。对于微小癌(直径<1.0 cm)或隐灶癌(直径<0.6 cm),如无淋巴结转移和颈部放疗史,为单个原发灶且属于非嗜酸性肿瘤类型,可不实行大范围的甲状腺切除术。Ⅲ期分化型甲状腺癌患者治疗时需进行全甲状腺切除术联合同侧颈部淋巴结清扫术治疗,以便尽可能彻底治疗。对于术中证实存在淋巴结转移、对侧颈部淋巴结肿大的,需进行对侧颈部淋巴结清扫术,如周围组织或器官被癌肿累及,也需清扫处理。Ⅳ期治疗应采用全部甲状腺切除和双侧颈部淋巴结清扫术。如分化型甲状腺癌患者存在甲状腺肿块、骨转移,应行全甲状腺切除术,转移病灶可切除的也一并切除,从而延长患者的生存期限。远处转移患者应在甲状腺切除术后辅助放射性碘治疗。

3.1.1 腹腔镜手术 在手术治疗中,相较于以往的开放式手术,腹腔镜手术因创伤小、美容效果好等优势受到广泛青睐。虽然人体颈部结构较复杂,周围血管较丰富,但腹腔镜的放大功能可为医生提供良好的手术视野,对发现淋巴结肿大、分离并保护甲状旁腺、喉返神经等具有较好的作用。于强等^[15]研究发现胸乳入路和颈前入路腹腔镜辅助甲状腺癌手术可有效清扫中央区淋巴结和甲状腺癌。目前,腹腔镜手术多用于治疗甲状腺良性肿瘤、甲状腺结节、囊肿或轻度肿大的 Graves 病,主要用于治疗低危分化型甲状腺癌。

3.1.2 机器人手术 以达芬奇系统为代表的机器人手术结合了腹腔镜与开放手术的优势,已应用于多种手术中。分化型甲状腺癌患者在进行机器人手术时需保证患者结节处于单侧腺叶内,且结节直径在 2 cm 以下、满足传统腋下入路要求。相关研究表明^[16],机器人手术为新型手术方式,中央区淋巴结清扫数目高于腹腔镜甲状腺切除术,且并发症不会增加。达芬奇机器人手术系统具有灵活的操作臂和高清的影像,操作的精细程度更强,可有效避免颈部瘢痕,为爱美的甲状腺癌患者提供更多选择。但该项手术仍处于

起步阶段,价格较昂贵,暂不适合临床推广。

3.2 术后 ^{131}I 治疗 术后 ^{131}I 治疗可去除残留的甲状腺组织以及微小转移灶,降低癌症复发率。正常的甲状腺滤泡细胞可以存储、摄取碘离子,而多数分化型甲状腺癌原发灶、转移灶也在术后保留此功能,而 ^{131}I 释放的高能级 β 射线粒子可导致电离辐射,造成分化型甲状腺癌细胞及正常滤泡细胞裂解和凋亡。但该疗法会因过量的辐射累积引发相关并发症,甚至会引发血液再生障碍或诱发其他肿瘤。覃绍超等^[17]发现 ^{131}I 治疗可降低分化型甲状腺癌患者的甲状旁腺激素,对血钙、血磷等无明显影响,并不会引发低钙血症。 ^{131}I 治疗时,对于分化型甲状腺癌转移较少、身体较好者,可进行一次性大剂量用药,每次给药 70~150 mci 甚至为 200 mci,使癌细胞蒙受致死,半年后根据患者病情再考虑是否重复给药^[18]。而对于癌灶广泛转移、身体较差的晚期分化型甲状腺癌患者,可进行少量多次治疗,每次给药 30~50 mci,4~5 d/次,可减轻患者药物不良反应,安全性较高。

3.3 促甲状腺激素(TSH)抑制治疗 在进行 ^{131}I 治疗后,还需对分化型甲状腺癌患者进行巩固治疗。分化型甲状腺癌患者因手术切除了全部或大部分的甲状腺,导致其术后甲状腺功能降低,需要进行甲状腺激素制剂的抑制性或替代治疗^[19]。甲状腺素可抑制 TSH 的分泌,进而抑制甲状腺组织增生,抑制癌细胞生长。李亮等^[20]通过对 TSH 抑制治疗分化型甲状腺癌患者术后 1 年、3 年的复发率追踪,发现 TSH 抑制治疗可降低复发率,具有较高安全性。因此,术后补充甲状腺激素可预防甲状腺癌复发。TSH 抑制治疗是利用甲状腺激素将 TSH 水平抑制到正常限度以下,不仅可抑制分化型甲状腺癌细胞的生长,还可以补充分化型甲状腺癌患者缺乏的甲状腺激素,一般多在 ^{131}I 治疗后 24~48 h 内进行 TSH 抑制治疗,以便降低复发率。

4 总结

分化型甲状腺癌的临床诊断以 FNAC 为主,可为甲状腺结节的良、恶性判断提供有效依据,便于医生制定针对性治疗方案。手术是治疗分化型甲状腺癌的首选,有全甲状腺切除术、次全切除术、单侧甲状腺叶伴峡部切除术及对侧腺叶大部分切除术等多种方式,可根据患者的临床分期来确定手术方案,并于术后联合 ^{131}I 治疗和 TSH 抑制治疗,从而有效清除残留组织,降低癌症复发率,改善预后。

参考文献:

- [1] 马大坤,代文杰.分化型甲状腺癌侧颈淋巴结的规范性清扫[J].西安交通大学学报(医学版),2019,40(3):110-112,147.
- [2] 黄樱城,李正江.分化型甲状腺癌治疗管理和动态风险评估

现状[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2019,54(5):389-393.

[3] 孙东丽,刘炯,申素纲,等.不同治疗方法对IV期分化型甲状腺癌的疗效比较[J].中国基层医药,2019,26(9):1110-1113.

[4] 赖明华,杨岚,乳.乳头状甲状腺癌中 microRNA-599、BRD4 表达及与临床病理特征和预后的关系[J].中国现代医学杂志,2019,29(11):41-46.

[5] 赵群,王勇,王平.腔镜与开放甲状腺全切除术治疗乳头状甲状腺癌的对比研究[J].中华外科杂志,2018,56(2):135-138.

[6] 侯贤明,陈革,赵玉沛.未成年分化型甲状腺癌临床病理学特点分析[J].中华外科杂志,2019,57(5):373-376.

[7] 白耀洲,郭佳宜,刘安阳,等.中、低危分化型甲状腺癌术后碘(^{131}I)治疗对短期临床转归的影响[J].中国医刊,2019,54(11):1201-1205.

[8] 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.

[9] 杨晓珍,李江城,邱苏云,等. ^{131}I 治疗分化型甲状腺癌的不良反应及预防措施的研究进展[J].实用医院临床杂志,2019,16(3):232-236.

[10] 赵月娥,郑柏,甘连州.甲状腺癌的超声表现与病理对照分析[J].癌症进展,2019,17(14):1697-1700.

[11] 丁全全,王雁,翟渊鹏,等.分化型癌及其颈部转移淋巴结的超声诊断[J].山西医药杂志,2018,47(11):1269-1271.

[12] 冯占武,丛淑珍,甘科红,等.超声及细针穿刺细胞学检查诊断甲状腺良恶性结节[J].中国超声医学杂志,2019,35(9):772-775.

[13] 罗雁,安宁,王兰,等.分化型甲状腺癌中 BRAF V600E 突变分析[J].临床与实验病理学杂志,2016,32(12):1368-1370.

[14] 马大坤,代文杰.分化型甲状腺癌侧颈淋巴结的规范性清扫[J].西安交通大学学报(医学版),2019,40(3):442-444,479.

[15] 于强,彭世军.腔镜下行甲状腺癌中央区淋巴结清扫术的手术入路选择及疗效分析[J].医学临床研究,2017,34(12):2467-2469.

[16] 刘江豪,李刚,张克强,等.机器人辅助甲状腺切除术和腔镜甲状腺切除术治疗 CNO 期分化型甲状腺癌的有效性、安全性 Meta 分析[J].临床外科杂志,2016,24(11):852-855.

[17] 覃绍超,杨文定,邹劲涛,等.分化型甲状腺癌术后 ^{131}I 治疗对甲状腺旁腺功能影响的临床分析[J].重庆医学,2016,45(28):3951-3953.

[18] 袁峰,饶茂华,唐嘉励,等.碘-131 治疗分化型甲状腺癌骨转移的临床效果及其影响因素[J].新乡医学院学报,2019,36(6):551-553.

[19] 邱海江,罗钧刚,方孙阳,等.分化型甲状腺癌术后 TSH 抑制治疗对骨代谢的影响[J].浙江临床医学,2019,21(1):62-64.

[20] 李亮,牛高华,邱福轩.促甲状腺激素抑制治疗对分化型甲状腺癌术后的疗效及安全性[J].实用癌症杂志,2019,34(4):587-589.

收稿日期:2020-01-14;修回日期:2020-02-05

编辑/李国苗