

甲状腺结节的鉴别诊断及治疗进展^{*}

胡 越 综述, 俞 力[△]审校(江苏大学附属医院内分泌科, 江苏镇江 212000)

【关键词】 甲状腺结节; 肿瘤标志物; 消融

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2014. 05. 048 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2014)05-0682-02

甲状腺结节的发生、发展与基因因素、自身免疫、电离辐射、年龄、碘摄入量等多种因素相关。既往研究发现通过触诊可发现的结节占 2%~7%, 如今高分辨率超声在甲状腺领域的应用, 其检出率有很大提高, 也有通过颈部血管超声、CT、MRI 等影像学检查的广泛开展而意外发现的。甲状腺癌是最常见的内分泌恶性肿瘤, 据美国甲状腺协会 2006 年的报道, 其发病率达 5%~10%, 近年来呈逐年攀升趋势。澳大利亚甲状腺癌的发病率从 1973 年至 2002 年在男性人群增长了 177.8%, 女性人群增长了 252.2%^[1]。而我国尚缺乏全国范围的流行病学资料, 但根据现有资料显示我国甲状腺结节发病率也在逐年上升。对于甲状腺结节的首要目的是明确其性质, 通常借助于实验室检查、超声、甲状腺显像及细胞学检查(FNAB)。近年来, 关于甲状腺结节的良、恶性鉴别方法层出不穷, 治疗方法也在不断创新和改进, 现就甲状腺结节良、恶性鉴别及治疗方法的一些最新研究综述如下。

1 主要辅助检查

1.1 实验室检查 测定三碘甲状腺原氨酸(T₃)、甲状腺激素(T₄)、促甲状腺素(TSH)可了解甲状腺功能状态, 如果 TSH 减低, 提示结节可能分泌甲状腺激素, 可进一步查甲状腺显像, 确定是否有自主功能; 多种甲状腺疾病(如甲状腺肿、分化型甲状腺癌、甲状腺炎等)均可引起三酰甘油(TG)升高, 故 TG 一般不作为良、恶性的鉴别; 而对于全部清除甲状腺的分化型甲状腺癌患者, TG 可作为评估甲状腺乳头状癌术后复发或转移的随访指标(同时检测 TGAbs^[2]), 并且有临床研究报告其准确率达 97%; 降钙素异常升高(>100 pg/mL)对甲状腺髓样癌的诊断有很大提示作用。

1.2 超声检查 欧洲和美国甲状腺协会推荐 B 超为诊断甲状腺结节的首选检查^[3]。B 超是一种无创、可重复的诊断方法, 能检出直径 2 mm 的小结节。超声检查中点状微小钙化和沙砾样钙化、实性低回声、边界模糊、形态不规则、结节长径大于宽径等表现有助于区分结节良、恶性, 目前有研究发现微钙化对甲状腺癌的灵敏度为 54.5%, 阳性预测值为 66.5%, 特异性为 89.5%^[4-5]。具备以上特征越多, 提示恶性的可能性越大。

1.3 超声弹性成像 超声弹性成像的应用原理是大多数恶性肿瘤由坚硬的病变组织组成, 与附近结构粘连, 活动度降低, 弹性减低而硬度增加。弹性成像技术图像色彩通过反映组织的硬度, 从而推断肿瘤的良、恶性。其与超声联合应用使得甲状腺恶性肿瘤的敏感度、特异度、准确度提高到 91.0%、94.0%、93.0%^[6]。

1.4 细针抽吸活组织检查 甲状腺细针穿刺病理检查可以确

诊结节的良、恶性, 被誉为诊断的金标准, 但它也有 10%~25% 的不确定检测结果, 对于检查结果为良性的结节, 无需马上处理。初次细针穿刺(FNA)后每隔 6~18 个月超声随访监测, 若结节稳定无明显变化, 随访问隔可延长至 3~5 年。若随访过程中结节增大或实性变(体积增加 50%、结节 2 个径线增加 20% 以上或增大 2 mm 以上、囊实性结节中实性成分增多等), 应该重复细针抽吸细胞学检查。2007 年, 美国国家癌症研究所多学科专家共同推出了新的病理报告系统——Bethesda 报告系统(TBST)。该报告系统中, 对 FNAB 后的病理学结果, 提供了 6 种分类, 且每种分类都有不同的恶性风险与临床处理, 其诊断敏感度、特异度、准确度分别为 97.0%、50.7%、68.8%^[7]。

1.5 肿瘤分子标志物 美国甲状腺协会在 2009 年甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南中提到, 在细针穿刺细胞学检查结果不能提供肯定性诊断的情况下, 建议查甲状腺癌分子标记物[如甲状腺乳头状癌(PTC): BRAF、RAS、RET/PTC, 甲状腺滤泡状癌(FTC): 甲状腺转录因子(PAX8)/过氧化物酶增生激活受体 γ 球蛋白-1(PPAR γ 1)等]以助诊断^[8-9], 既往有研究表明, 联合 BRAF、RAS、RET/PTC、PAX8/PPAR γ 1 对于 PTC 和 FTC 的诊断率可达 100%^[10]。

1.5.1 RET、HBME-1 已明确 RET 点突变是筛查甲状腺髓样癌(MTC)尤其是遗传性 MTC 的重要分子诊断工具。近年来在 PTC 中发现 RET 重组突变体 RET/PTCs 亦日益受到密切关注, 从 PTC 中分离出 7 种 RET 重组体, 转化实验证明多数重组体有明确的致癌作用。迄今为止, 这些 RET 重组突变体的发现只限于 PTC 中, 提示 RET/PTC 可能为 PTC 的特异标志物。另有研究发现 HBME-1 表达与细胞核的改变、乳头状增生及乳头状癌的发生密切相关, 有文献报道其是 PTC 较可靠的标记物^[11]。近年来结节性甲状腺肿的癌变率也在升高, 对其进行活检发现其中有 RET 蛋白、HBME-1 蛋白的表达, 因此认为在结节性甲状腺肿中出现 RET^[12]或 HBME-1 的表达, 应密切注意随访。若在甲状腺良性肿瘤中同时出现以上两种标记物, 应视为恶变的高危状态。

1.5.2 Ras Ras 是一种 GTP 酶, Ras 基因激活突变会导致其 GTP 酶活性丧失, 引起生长信号失去控制而持续释放。研究报道在人甲状腺肿瘤中 Ras 基因激活突变率为 20%~80%, 这些突变主要发生在 FTC 中, 包括良性腺瘤、高分化癌及低分化癌。

1.5.3 BRAF 现已被普遍认同的是, BRAF 基因第 15 位外显子上的 T1799A(曾被认为是 T1796A)位突变导致 BRAF 中的缬氨酸(V)被谷氨酸(E)替代(V600E), 进而持续激活

* 基金项目: 江苏省人力资源和社会保障厅“六大人才高峰”项目(2011-WS-022)。 △ 通讯作者, E-mail: yuli828@163.com。

BRAF 激酶,造成 MAPK 通路持续活化,细胞无限制分裂、增殖,进而形成肿瘤。最近有研究表明,BRAFV600E 突变^[13]在 PTC 中占 39.5%(17/43),在非 PTC 和正常甲状腺组织中未见表达。

1.5.4 PAX8/PPAR γ 1 PPAR γ 1 是核受体之一,参与各种活动如动脉粥样硬化、炎症、细胞周期调控、凋亡和癌症形成;PAX8 是甲状腺特异性转录因子,为甲状腺正常发育所必需,研究发现其与维持分化型滤泡细胞的功能有关,当 PAX8/PPAR γ 1 融合基因^[14]转染至异种细胞,PPAR γ 1 所在的染色体 3p25 断裂,引起某种抑癌基因失活,最后导致滤泡癌的发生。

1.6 甲状腺显像 根据甲状腺结节摄取核素的多少,分为“热结节”“温结节”“凉结节”“冷结节”。一些良性结节和甲状腺癌一样摄取核素较少,成为所谓的“凉结节”“冷结节”,因此诊断意义不大。仅对甲状腺自主高功能腺瘤(热结节)有诊断价值,但对于单发的“冷结节”要引起重视,其恶变率高达 20%。

2 治疗方法的选择

2.1 保守治疗 大多数良性结节不需临床干预,小于 1 cm 者,只需随访观察;大于 1 cm 者,可在超声指导下作 FNAB,根据结果再进一步处理。既往有研究发现 LT4 抑制 TSH 治疗对临床不良事件有预防作用。对低危患者保持正常低限水平 0.1~0.5 mu/L 即可,而对高危甲状腺癌患者,将 TSH 抑制在 0.1 mu/L 以下可改善预后。但研究发现甲状腺激素抑制可增加心律失常的风险,该治疗引起的亚临床甲亢会增加绝经妇女骨质疏松的风险,因此目前不主张常规应用甲状腺素抑制治疗。

2.2 局部注射乙醇治疗 在用局部注射乙醇治疗之前最重要的是排除恶变,用无菌注射器抽吸囊液,按抽出的囊液量的三分之一抽取 98%乙醇,注入囊腔并反复抽吸。乙醇是良好的硬化剂,与组织细胞接触后,起到脱水与沉淀作用,使组织变性硬化^[15]。

2.3 组织间激光消融治疗 组织间激光消融法的机制为激光所散发的光子局部被组织吸收使得局部温度上升,每根纤维 2~5 W 的能量可使局部温度上升超过 100 ℃,从而使得相应部位的蛋白凝固坏死,继而进一步纤维化使得结节变小,达到治疗目的^[16]。对高功能性甲状腺结节及孤立性良实质性甲状腺结节效果较佳。大多数患者能很好地耐受该治疗,仅有颈部轻微烧灼感,激光光源关闭后,疼痛便逐渐消失。

2.4 射频、微波消融治疗 根据病灶最大直径选择消融方法。(1)小于 15~20 mm,选用射频消融,功率 5 W;(2)大于 20 mm 选用微波消融,功率 50~60 W,时间 5~10 min。射频及微波利用热能使结节发生蛋白质凝固坏死、脱水效应,使组织变硬,坏死的组织通过机体免疫吞噬而逐渐萎缩甚至消失而达到治疗目的^[17-19]。消融前后均测定 T3、T4、TSH,评定甲状腺功能状态,消融前在甲状腺前包膜与颈部肌群之间、甲状腺外侧包膜与颈血管之间、甲状腺后包膜与喉返神经之间注射利多卡因生理盐水,形成一“液体隔离带”,防止重要神经、血管受损,全程在超声引导下完成。此法对于体积较小(直径小于或等于 2 cm)的实质性结节效果尤佳,对于高功能结节还可以使患者的甲状腺功能及结节外甲状腺组织被抑制的摄碘功能恢复正常,功能亢进的临床症状得到明显的改善。

2.5 手术切除 对确定是恶性的甲状腺肿瘤,最安全、有效的

治疗就是手术切除。(1)癌型结节,直径大于 1 cm,有局部或远处转移,一级亲属中有甲状腺分化型癌、有头颈部放射照射史、对侧甲状腺也有结节,此类患者应行甲状腺近全切或全切。年龄 45 岁以上的甲状腺癌患者可看作甲状腺近全切或全切的独立适应指征。(2)一侧甲状腺切除术通常适用于肿瘤小于 1 cm、无颈部淋巴结转移、单侧、孤立病灶、低风险的甲状腺内乳头状甲状腺癌。(3)癌为多发病灶、有淋巴结转移、甲状腺外或血管浸润或组织学高度恶性,术后行放射性碘消融治疗可以降低复发率和便于随访。Cooper 等^[20]研究认为,在¹³¹I 消融治疗后约 1 周后应行全身扫描,有助于发现可能的转移癌。(4)对儿童甲状腺结节的处理以手术治疗为主,通常采用一叶切除术。

综上所述,对于甲状腺结节要积极开展全民体检,做到早发现、早治疗,规范化、个体化治疗,提高患者的生活质量。随着甲状腺相关肿瘤分子标志物技术的不断提高,消融技术的大力推广,甲状腺结节的早期、规范化治疗指日可待^[21]。

参考文献

[1] 施秉银. 积极推进我国甲状腺结节和肿瘤诊治的规范化[J]. 中华内分泌代谢杂志,2010,26(10):833-834.

[2] Camargo RY, Tomimori EK. Usefulness of ultrasound in the diagnosis and management of well-differentiated thyroid carcinoma[J]. Arq Bras Endocrinol Metabol,2007,51(5):783-792.

[3] 钟凯. 甲状腺癌与甲状腺结节钙化的关系探讨[J]. 中国现代医生,2012,50(23):38-39,41.

[4] 傅永清, 华晨, 陈炳荣, 等. 甲状腺结节钙化与甲状腺癌相关因素的探讨[J]. 中国高等医学教育,2012(3):137.

[5] 毛雪芬, 卓亚佩, 莫春燕. 超声弹性成像在甲状腺肿瘤诊断中的应用价值研究[J]. 中国全科医学,2011,14(6):685-687.

[6] 徐书杭, 陈国芳, 褚晓秋, 等. 2011-2012 年甲状腺领域的研究进展[J]. 中华内分泌代谢杂志,2013,29(2):97-101.

[7] 朱晓丽, 周晓燕, 朱雄增. 甲状腺乳头状癌中 BRAFV599E 点突变与 RET/PTC 融合基因的检测[J]. 中华病理学杂志,2005,34(5):270-274.

[8] 尹香利. BRAF 基因与甲状腺癌临床及其预后关系的分子生物学研究[D]. 石河子:石河子大学,2006.

[9] Caria P, Dettori T, Frau DV, et al. Assessing RET/PTC in thyroid nodule fine-needle aspirates: the FISH point of view[J]. Endocr Relat Cancer,2013,20(4):527-536.

[10] Kim MI, Alexander EK. Diagnostic use of molecular markers in the evaluation of thyroid nodules[J]. Endocr Pract,2012,18(5):796-802.

[11] Cinti R, Yin L, Ilc K, et al. RET rearrangements in papillary thyroid carcinomas and adenomas detected by interphase FISH[J]. Cytogenet Cell Genet,2000,88(1/2):56-61.

[12] 左庆瑶, 高燕明, 刘宝岳, 等. 乳头状甲状腺癌 BRAFV600E 突变的表达及意义[J]. 中华内科杂志,2009,48(5):412-413. (下转第 686 页)

Rev, 2008, 222(222): 328-340.

[15] Fritzler MJ, Fritzler ML. The emergence of mul-tiplexed technologies as diagnostic platforms in systemic autoim-mune diseases[J]. Current Medicinal Chemistry, 2006, 13(21): 2503-2512.

[16] Kivity S, Gilburd B, Agmon-Levin N. A novel automated indirect immunofluorescence autoantibody eval-uation[J]. Clinical Rheumatology, 2012, 31(3): 503-509.

[17] Fritzler MJ. The antinuclear antibody test: last or lasting gasp[J]. Arthritis& Rheumatism, 2011, 63(1): 19-22.

[18] Watanabe A, Kodera M, Sugiura K. Anti-DFS70 antibod-ies in 597 healthy hospital workers[J]. Arthritis Rheuma-tism, 2004, 50(3): 892-900.

[19] Mahler M, Parker T, Peebles CL, et al. Anti-DFS70/LEDGF antibodies are more prevalent in healthy individuals com-pared to patients with systemic autoimmune rheumatic diseases[J]. J Rheumatol, 2012, 39(11): 2104-2110.

[20] Ganapathy V, Casiano CA. Autoimmunity to the nuclear autoantigen DFS70 (LEDGF); what exactly are the au-toantibodies trying to tell us[J]. Arthritis Rheum, 2004, 50(3): 684-688.

[21] Daniels T, Zhang J, Gutierrez I, et al. Antinuclear au-toantibodies in prostate Cancer; immunity to LEDGF/p75, a survival protein highly expressed in prostate tumors and cleaved during apoptosis[J]. Prostate, 2005, 62(1): 14-26.

[22] Mahler M, Jennifer TN, Schulte-Pelkum J, et al. Limited

reliability of the indirectimmunofluorescence technique for the detection of anti-Rib-P antibodies [J]. Arthritis Research& Therapy, 2008, 10(6): 131-138.

[23] Self SE. Autoantibody testing for autoimmune disease[J]. Clin Chest Med, 2010, 31(3): 415-422.

[24] Conrad K, Roggenbuck D, Reinhold D, et al. Profiling of rheumatoid arthritis associated autoantibodies[J]. Auto-immun Rev, 2010, 9(6): 431-435.

[25] Dewitt EM, Lin L, Glick HA, et al. Pattern and predictors of the initiation of biologic agents for the treatment of rheumatoid arthritis in the United States; an analysis u-sing a large observational data bank[J]. Clin Ther, 2009, 31(8): 1871-1880.

[26] Grossmann K, Roggenbuck D, Schröder C, et al. Multi-plex assessment of non-organ-specific autoantibodies with a novel microbead-based immunoassay[J]. Cytometry A, 2011, 79(2): 118-125.

[27] Tonutti E, Visentini D, Bizzaro N. Interpretative comments on autoantibody tests[J]. Autoimmun Rev, 2007, 6(6): 341-346.

[28] Narain S, Richards HB, Satoh M. Diagnostic accuracy for lupus and other systemic autoimmune diseases in the community setting [J]. Archives of Internal Medicine, 2004, 164(22): 2435-2441.

(收稿日期: 2013-08-16 修回日期: 2013-10-25)

(上接第 683 页)

[13] Marques AR, Espadinha C, Catarino AL, et al. Expression of PAX8-PPAR gamma 1 rearrangements in both follicu-lar thyroid carcinomas and adenomas[J]. J Clin Endocri-nol Metab, 2002, 87(8): 3947-3952.

[14] Cho YS, Lee HK, Ahn IM, et al. Sonographically guided ethanol sclerotherapy for benign thyroid cysts; results in 22 patients[J]. AJR Am J Roentgenol, 2000, 174(1): 213-216.

[15] Dassing H, Bannedbaek FN, Hegedüs L. Effect of ultra-sound-guided interstitial laser photocoagulation on benign solitary solid cold thyroid nodules; one versus three treat-ments[J]. Thyroid, 2006, 16(8): 763-768.

[16] 郭文斌, 孔辉, 高伟, 等. 超声引导下射频消融治疗甲状腺良性结节[J]. 中国普通外科杂志, 2012, 21(5): 634-636.

[17] Lim HK, Lee JH, Ha EJ, et al. Radiofrequency ablation of benign non-functioning thyroid nodules: 4-year follow-up results for 111 patients[J]. Eur Radiol, 2013, 23(4): 1044-1049.

[18] Kim YS, Rhim H, Tae K, et al. Radiofrequency ablation of benign cold thyroid nodules; initial clinical experience[J]. Thyroid, 2006, 16(4): 361-367.

[19] Feng B, Liang P, Cheng Z, et al. Ultrasound-guided percu-taneous microwave ablation of benign thyroid nodules; ex-perimental and clinical studies [J]. Eur J Endocrinol, 2012, 166(6): 1031-1037.

[20] Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Management guideLines for patients withthyroid nodules and differen-tiated thyroid Cancer[J]. Thyroid, 2006, 16(2): 109-142.

[21] 施秉银. 甲状腺结节与肿瘤的规范化诊断与治疗[J]. 国国际内分泌代谢杂志, 2008, 28(4): 217-219.

(收稿日期: 2013-08-29 修回日期: 2013-10-29)

本刊启事

因作者本人失误, 本刊 2014 年 2 月出版的第 11 卷第 4 期 522 页刊发的论文《外周循环 CK18 及 A-FABP 联合诊断 NAFLD 的研究现状》第一作者姓名误为夏谨, 应更正为夏瑾, 特此说明。

《检验医学与临床》编辑部