

文章编号:1005-6947(2006)04-0282-04

· 综述 ·

甲状腺结节的诊治进展

卢崇亮 综述 张显岚 审校

(桂林医学院附属医院 普通外科, 广西 桂林 541001)

摘要: 甲状腺结节是甲状腺疾病最常见的临床征象。随着影像学和实验室诊断技术的进步, 甲状腺结节的诊断率已有明显提高, 但有的仍需术中快速冷冻切片才能明确诊断。甲状腺素用于甲状腺结节的治疗已有150多年历史, 但疗效有争议, 手术仍然是甲状腺结节的主要治疗手段, 应根据不同的病变采用不同的手术切除范围, 以求获得最佳的治疗效果以及最好的生活质量。

关键词: 甲状腺肿, 结节性/诊断; 甲状腺肿, 结节性/治疗; 综述文献

中图分类号: R581.3; R44

文献标识码: A

公元952年, 西班牙的Albucasis施行首例甲状腺结节切除术获得成功, 掀开了甲状腺外科治疗的历史。继而由于甲状腺手术出血凶猛, 死亡率高达50%以上而无人敢于问津。1909年, 瑞士伯尔尼大学的Kocher, 使大宗甲状腺手术病例的死亡率降至0.5%而获得诺贝尔奖。其规范化手术原则推进了现代甲状腺外科的发展。目前, 甲状腺手术的死亡率已降至0.05%, 几乎接近于零^[1]。随着甲状腺结节发病率的不断增多, 其诊断和治疗亦有不少新观点与新方法, 现综述如下。

1 流行病学新动向

甲状腺结节是甲状腺疾病的首要乃至惟一的临床表现, 其患病率为4%~7%^[2]。我国自1996年实行食盐加碘法规以来, 居民处于碘过剩状态, 患病率明显增加^[3]。在补碘较早的地区, 甲状腺结节(thyroid nodules)仅见于40岁以上患者。这些人经历了从缺碘到碘过剩的新时期, 不仅不能使已罹患的甲状腺复原, 反而其所

患地方性甲状腺肿(endemic goiter, 地甲病)在形态上出现多样化, 功能上出现复杂化, 甚至成为功能亢进或癌变的基础。甲状腺癌的年发病率已高达13.12/10万^[4]。女性甲状腺结节的发病率高于男性, 但男性甲状腺癌的发病率却比女性高2~3倍, 而儿童期出现的甲状腺结节50%是恶性, 20岁以下、60岁以上亦是甲状腺癌高发人群^[2]。

2 临床诊断新认识

2.1 超声检查

资料显示, 高频超声对甲状腺疾病的敏感性在97%以上, 区分结节囊实性的符合率亦在90%以上。因其可清楚分辨小至直径2mm左右的结节, 故常可发现早期体检不能触及的隐匿性病灶^[2]。彩色多普勒超声(color doppler flow imaging, CDFI)主要用于检查甲状腺病变血流动力学变化。急性甲状腺炎、甲状腺功能亢进、功能自主性结节或增生活跃的良性结节所需血供增多, 可出现高速血流或血流信号增加。但其对于良恶性结节的鉴别缺乏特异性, 故CDFI应与核素扫描结合分析。甲状腺腺瘤97.8%是单发结节, 其声像图为在回声正常的甲状腺组织中, 显示单个形态规则、包膜完整、境界清晰、伴有晕环, 仅在周边显示血流信号的回声均匀或伴有

液化区的混合性回声结节灶^[5]。囊性单发结节约80%是良性, 其囊性部分所占比例大于实性部分; 恶性囊性结节则相反, 囊性部分所占比例小, 囊壁不光滑, 60%伴有粗糙不规则或砂粒状钙化^[2], 可资鉴别。结节性甲状腺肿几乎都是多发结节(multi-nodular goiter), 声像图表现为在非对称肿大甲状腺内, 出现大小不等、形态各异、回声不一, 无包膜, 无晕环, 无血流信号的多个实性或囊性结节灶。表现为单发结节的结节性甲状腺肿, 多数可误诊为腺瘤性结节, 但结节性甲状腺肿的单发结节多无包膜、无晕环, 亦无周边血流信号, 结节周围的甲状腺组织回声亦不正常。甲状腺癌约占甲状腺单发结节的20%~30%, 多发结节的1%~6%^[5]。声像图表现为不均匀低回声单发实性结节, 结节纵径大于横径, 形态不规则, 边界不清, 无完整包膜, 无晕环; 周围组织受侵犯可出现伪足、蟹足样改变和毛刺状外突, 或有肿大淋巴结; 可伴粗糙不规则或砂粒状钙化强回声及后方声衰减; 癌灶内可出现高速血流、血流信号增加或血流流向紊乱。但微小癌(<1cm)边缘可以清晰, 回声可以均匀, 亦有少数癌肿可伴晕环。少见的Hurthle细胞癌则均表现为包膜完整, 境界清晰, 形态规则呈圆或椭圆形, 内部为均匀细密点状回声。少数(15.8%)乳头状癌

收稿日期:2006-02-05;

修订日期:2006-03-02。

作者简介: 卢崇亮, 男, 广东汕头人, 桂林医学院附属医院教授, 主任医师, 主要从事甲状腺、乳腺外科方面的研究。

通讯作者: 卢崇亮

可呈囊性表现,囊内有实性突起回声不均匀,多见有点状强回声。髓样癌则很少囊性变,边界亦清楚,圆形或呈分叶状等。这些难以发现声像图特征性表现的癌结节,常须在超声引导(ultrasound-guided)下进行细针穿刺细胞学检查(fine needle aspiration cytology, FNAC),以免漏诊^[2,5]。

2.2 放射性核素扫描

正常甲状腺细胞有摄取碘离子(¹³¹I, ¹²³I)和锝离子(^{99m}Tc)的能力。其中以¹²³I本底较低,图像清晰,但价格较贵,故以¹³¹I和^{99m}Tc最常用。通过各种甲状腺疾病不同的核素摄取能力,可以显示出摄取能力增高的热结节,和无放射性摄取的冷结节,对结节作出诊断。在甲状腺结节中约80%~90%是冷结节,其中多数是良性结节,包括囊肿、腺瘤、结节性甲状腺肿或甲状腺炎等,仅10%~20%是恶性结节。而99%的热结节是良性结节,包括高功能腺瘤(autonomously functioning thyroid adenoma, AFTA)或毒性多结节性甲状腺肿(toxic multi-nodular goiter, TMG)等,亦有1%~2%可能为恶性^[2]。放射性核素扫描可记录甲状腺结节的功能状态,对异位甲状腺的检出及寻找甲状腺癌的转移灶,具有实用价值,曾作为甲状腺结节的首选检查方法。但其在诊断直径<1.0cm的结节及甲状腺外周和峡部结节时有局限性,因此近年来其首选地位已逐渐被B超及FNAC所取代^[5]。

2.3 X线摄片

颈部和胸部摄片的主要目的是^[6]:(1)了解甲状腺部位有无钙化影,以提示是否恶性结节;(2)术前了解有无气管受压情况;(3)了解肺和纵膈有无转移灶。由于X线的辐射对人体有一定的伤害,目前已不作为首选检查,仅限于无条件作CT或磁共振(MRI)者。

2.4 CT扫描及MRI

正常甲状腺含碘丰富,CT可以清楚显示,注射造影剂后有明显的密度增强现象,除显示结节部位、大小、数

量外,还可观察结节的均匀度、边界和钙化等图像,对甲状腺结节的性质可提供重要依据。特别是薄层扫描,不仅可准确对甲状腺结节进行定位,并可根据CT值大致估计结节的性质及甲状腺与周围组织的关系和发现癌转移病灶。其对恶性甲状腺结节的判断标准与超声相似。由于CT扫描范围大,对颈部肿大淋巴结更易显示,且可通过其中部密度值的高低,来判断是否为转移性淋巴结。但一般扫描的层距和层厚为5mm,对小于5mm的病灶有漏诊可能。MRI主要对软组织具有较高分辨率,能较清晰分辨良恶性结节,患者在检查中无X线摄入,在甲状腺的辅助检查中有取代CT的趋势^[5-6]。

2.5 红外热像图检查(thermography)

红外热像图上,高温结节多提示甲状腺癌或高功能腺瘤,低温结节则多为甲状腺腺瘤或囊肿。有研究表明,以甲状腺病变区与健康侧相应部位温差 $\geq 1.18^\circ\text{C}$ 为诊断甲状腺癌指标,其诊断符合率,甲状腺癌为81.2%,良性病变达84.1%。若与B超和核素扫描对照,可进一步提高诊断准确率^[2]。

2.6 FNAC

FNAC不仅可以诊断结节的良恶性,还可区分恶性结节的病理类型,但对分化好的滤泡细胞肿瘤却难区分其良恶性。此时如测定血TSH低于正常,核素扫描为热结节,则提示为功能自主性腺瘤^[2]。FNAC被认为是诊断甲状腺结节最精确可靠的检查方法。这项技术要求较高,有经验的操作者取得有效细胞的成功率可达90%,诊断甲状腺癌的正确率达98%^[6-7]。但还有1%~11%的假阴性率,与穿刺技术有关,多见于囊性结节。多次穿刺检查,必要时采用粗针穿刺活检(large-bore needle biopsy),或对<2cm的甲状腺结节行B超引导下穿刺,可进一步提高诊断的准确性,减少假阴性结果^[2]。对于复发性较小结节,因

不能取到具有代表性的满意标本,则不适宜作FNAC检查。

2.7 实验室检查

测定血FT₃, FT₄, TSH水平可了解甲状腺功能状态,FT₃, FT₄升高而TSH降低者可考虑为高功能性腺瘤或Plummer病。血中TGA、TMA或Anti-TPO等自身抗体滴度明显升高者考虑为桥本病(hashimoto disease)。分化型腺癌可有血清甲状腺球蛋白(thyroglobulin, Tg)水平明显增高,而T₃, T₄无变化。功能性自主性滤泡性腺瘤则可有sTSH低于正常。甲状腺髓样癌病人测血清降钙素(calcitonin)、前列腺素及组织胺酶水平均有明显升高^[2,6]。

2.8 肿瘤标记物检测

有助于对甲状腺结节的良恶性作出早期诊断。血清降钙素被认为是甲状腺髓样癌的肿瘤标记物,有报告67例血清降钙素升高的甲状腺结节中,有29例经病理检查证实为髓样癌^[8-9]。研究发现,甲状腺过氧化物酶(thyroid peroxidase, TPO)多在正常甲状腺组织及良性甲状腺疾病中表达,而CD26作为分化性甲状腺癌标记物,CD97作为未分化性甲状腺癌标记物,三者联合检测可进一步提高诊断准确性^[10-12]。对于FNAC标本甚至术中冷冻检查亦不易区分的良恶性滤泡性肿瘤,可检测其端粒酶活性(telomerase activity),正常甲状腺组织无活性,良性肿瘤阳性率19%,而恶性肿瘤100%有端粒酶活性表达^[13-14]。

3 外科治疗新策略

3.1 多发结节的处理

甲状腺多发结节绝大多数是地方性甲状腺肿,多结节性癌仅占1%~6%。故可先试行甲状腺素TSH抑制治疗3~6个月^[2],但疗效有争议。有认为,应用甲状腺素可预防结节增大和新结节的出现,其剂量应以TSH轻度抑制为准,TSH 0.1~0.5mU/L,时间6~12个月,有效可以减量。但长期TSH抑制治疗(TSH<0.1mU/

L)可引起房颤和骨矿物质丢失,因此,对于绝经后妇女伴有骨质疏松或老年人伴有心脏病者应慎用。有研究显示,给予左旋甲状腺素 200 μg , TSH $< 0.1 \text{ mU/L}$ 时, 29.1% 患者结节缩小 50%, 47% 患者无反应。结节 $> 2 \sim 3 \text{ cm}$ 者抑制治疗反应更小。抑制治疗的远期疗效亦不理想,通常停药后结节又增大^[15]。因此如抑制治疗无效,结节增大,出现压迫症状或影响生活和美观;同时自身抗体阴性者,需手术治疗^[2]。鉴于我国碘过剩的现实,对于地方性结节性甲状腺肿,无论其有无压迫症状,及早手术是必要的,尤其补碘之前发病的 40 岁以上病人,更应以手术治疗为主。对于尚无恶变的患者,应执行尽量切除病变结节,力求保留更多正常甲状腺组织的个体化方针^[16]。术后服甲状腺片至少半年,维持 T_3, T_4 于正常上限, TSH 于正常下限即可^[2]。

3.2 毒性多结节性甲状腺肿的处理

缺碘地区的结节性甲状腺肿,在补碘后可引发甲状腺功能亢进症(甲亢),已为流行病学调查所证实。这是因为促甲状腺激素释放激素(thyrotropin-releasing hormone, TRH)试验和抑制试验阴性的地方性甲状腺肿病人对碘的感受性升高,且补碘之前已有甲状腺功能减退症(甲减), TSH 分泌升高,甲状腺结节的功能又不受调控,结节性甲状腺肿因此易引起甲亢。由于我国正处于高水平碘营养状态,此类疾病不仅多见,且出现甲亢症状的年龄亦大大提前至 40 岁左右。故出现临床症状的与尚未出现症状的亚临床型,均应采取手术疗法。目的是切除构成功能亢进的基础病变区,以避免对心血管等主要器官的损害。尽管轻症者,可通过纠正过量摄碘或抗甲状腺药(antithyroid drug, ATD)治疗控制其功能亢进,但不能矫正甲状腺肿大。反复服用 ATD 又常与炎症增殖和粘连伴行,最终往往还需手术治疗使手术难度增大。故对于重症者,尤其是甲状腺病损明显者,应及早手术以策安

全^[16]。手术应以切除所有结节为原则。

3.3 单发实性结节的处理

良性单发结节,可先服用甲状腺素片治疗 3~6 个月,若结节有所缩小可继续服药。如结节不变或增大则应手术治疗。但 T_4 抑制治疗目前尚有争论,因有人认为其疗效不佳且副作用大,故仍以手术治疗为妥。目前对良性结节患者一般主张采取腺叶或峡部切除术,不主张单纯腺瘤剝出术。主要理由是:(1)单纯腺瘤剝出容易发生小结节残留或复发;(2)如果单纯腺瘤剝出术后病理检查为癌肿,日后还需补做手术,且容易引起癌细胞局部扩散或血行播散^[6]。甲状腺癌约占甲状腺单发结节的 20%~30%,有些类型如滤泡性肿瘤,即使 FNAC 甚至术中冷冻检查都无法区分其良恶性。故单发实性结节疑为恶性,或高功能性结节者,均应及早手术治疗。术中首先将结节连同包膜外 1 cm 甲状腺组织一并切除^[2],或直接作含峡部的结节所在腺叶切除术,并常规送快速冷冻检查。如证实为恶性,应补作对侧腺叶次全切除术,以减少对侧腺叶的复发和转移。如恶性病变累及两叶,则惟一合理的选择是全甲状腺切除术,有淋巴结转移者可施行功能性淋巴结清扫术^[6]。几乎所有分化型甲状腺癌都是 TSH 依赖性肿瘤。因此,术后需终生服用左旋甲状腺素钠治疗,以抑制内源性 TSH 的分泌,其对乳头状癌的治疗效果最佳^[17]。抑制剂量较替代剂量更有效,可减少 25% 的复发率^[6]。常用剂量为 100~150 $\mu\text{g/d}$,以 TSH 维持在正常值偏低水平为宜^[6,18]。

3.4 单发囊性结节的处理

单发囊性结节直径 $< 3.0 \text{ cm}$ 者多为良性,可在超声引导下行囊肿穿刺抽吸治疗。囊液抽吸干净后,可注入无水酒精、四环素或 2%~3% 碘酊等硬化剂,目前趋于向囊内注射无水酒精^[6]。据称,囊内注射疗法的治愈率可达 80%^[2]。但大量资料显示,甲状

腺单发结节的癌肿可能性是多发结节的 3~4 倍,同时囊肿也可能是癌肿退行性变坏死出血的表现,因此,采用注射疗法仍需慎重,尤其是直径 $> 3 \text{ cm}$ 者,恶性机会增加,应考虑手术切除^[2,6]。

3.5 隐匿性结节的处理

对影像学检查发现而体检不能触及的隐匿性结节,处理关键在定性诊断。主要方法是定期 B 超随访复查,必要时可行 CT, MRI 检查。实性或囊实性结节,每半年复查一次;单发囊性结节,每年复查一次;核素显像热结节者,每年复查一次,并注意甲亢征象和血 T_3, T_4, TSH 水平。随访复查期间,结节明显增大或结节超过 1.5 cm 者,可行 B 超引导下 FNAC,怀疑恶性或伴甲亢者均需手术治疗^[2]。

3.6 微小癌的处理

已知地方性甲状腺肿高发区的甲状腺癌发病率亦随之升高。地方性甲状腺肿良性结节与恶性结节的并存率国外为 4%~17%,国内报告为 0.63%~3.7%;自主功能性结节与甲状腺癌的并存率为 1.2%~10.7%^[16,19-20]。甲状腺良性结节并存甲状腺癌的机制目前仍不清楚,一般认为与 TSH 刺激有关^[20], TSH 可以引起甲状腺滤泡上皮增生,并逐渐形成结节或腺瘤,其间可有滤泡上皮乳头状增生及血管再生,部分病例可因此发生乳头状癌或滤泡癌^[19]。此外,地方性甲状腺肿的结节在长期患病期间,经历了增生、坏死、炎症等病理过程的局部刺激,尤其服用碘化食盐之后,甲状腺的贮碘量多于正常数十倍,致细胞周期增殖指数值(proliferating index, PI)和生长活跃区滤泡上皮细胞异倍体率明显增高,使地方性甲状腺肿各个结节逐步地、多中心多阶段地缓慢走向恶变,且恶变结节常表现为微小癌。而地方性甲状腺肿的微小癌是必须手术切除的,并按甲状腺癌的手术原则进行。因此,地方性甲状腺肿病人的结节迅速增大、变硬、移动性差,以及 B 超发现低回声结节中出

现沙粒样强回声光点,或出现颈淋巴结肿大时,均应行 FNAC 和积极手术治疗^[16]。而在非缺碘地区,则有学者主张,直径 1.0 cm 以下的微小癌可观察其经过而不急于手术切除^[21]。亦有人认为,绝大多数微小癌进展极为缓慢甚至消退,对无转移的微小癌不必施行任何治疗^[22]。

参考文献:

- [1] 卢崇亮,钟滴. 甲状腺术后致死性并发症 7 例分析[J]. 中国普通外科杂志,2001,10(5):480-484.
- [2] 方国恩,李莉. 甲状腺结节的诊断和处理[J]. 中国实用外科杂志,2003,23(3):135-137.
- [3] 滕卫平. 防治碘缺乏病与碘过量[J]. 中华内分泌代谢杂志,2002,18(3):237-240.
- [4] 马宏岩,金仲田,宣立学,等. 高碘对大鼠实验性甲状腺肿的影响[J]. 中国临床营养杂志,2001,9(1):12-14.
- [5] 龚新环,乙芳. 影像检查对甲状腺结节的鉴别诊断[J]. 中国实用外科杂志,2003,23(3):133-135.
- [6] 张惠健,张轶斌. 甲状腺结节的诊治近况[J]. 中国临床医学,2005,12(5):958-959.
- [7] Settakorn J, Chaiwun B, Thamprasert K, et al. Fine needle aspiration of the thyroid gland[J]. J Med Assoc Thai, 2001,84(10):1401-1411.
- [8] Gibelin H, Essque D, Jones C, et al. Increased calcitonin level in thyroid nodules without medullary carcinoma[J]. Br J Surg,2005,92(5):574-578.
- [9] Cerutti JM, Delcelo R, Amadei MJ, et al. A preoperative diagnostic test that distinguishes benign from malignant thyroid carcinoma based on gene expression[J]. J Clin Invest,2004,113(8):1234-1242.
- [10] Tanaka T, Umeki K, Yamamoto I, et al. Immunohistochemical loss of thyroid peroxidase-gene expression[J]. J Pathol,1996,179(1):89-96.
- [11] Tanaka T, Umeki K, Yamamoto I, et al. CD26 as a novel molecular marker for differentiated thyroid carcinoma[J]. Int J Cancer,1995,64(7):326-334.
- [12] Aust G, Eichler W, Laus S, et al. CD97: a dedifferentiation marker in human thyroid carcinoma[J]. Cancer Res,1997,57(5):1798-1807.
- [13] Suzuki S, Fukushima T, Ami H, et al. New attempt of preoperative differential diagnosis of thyroid neoplasms by telomerase activity measurement[J]. Oncol Rep,2002,9(3):539-546.
- [14] Umbricht CB, Saji M, Westra WH, et al. Telomerase activity: A marker to distinguish follicular thyroid adenoma from carcinoma[J]. Cancer Res,1997,57(11):2144-2152.
- [15] 武正炎,沈美萍. 结节性甲状腺肿诊治进展[J]. 中国普外基础与临床杂志,2004,11(6):483-485.
- [16] 张德恒. 当前我国甲状腺疾病外科治疗适应证的延伸[J]. 中国实用外科杂志,2003,23(3):131-133.
- [17] McGriff NJ, Csako G, Gourgiotis L, et al. Effects of thyroid hormone suppression therapy on adverse clinical outcomes in thyroid cancer[J]. Ann Med,2002,34(7-8):554-560.
- [18] 吕新生. 提高甲状腺癌患者的治疗效果及生活质量[J]. 中国普外基础与临床杂志,2002,11(6):481-482.
- [19] 潘开云,张文山,方艺聪,等. 甲状腺良性结节合并甲状腺癌 32 例分析[J]. 中国肿瘤临床与康复,2005,12(6):567-568.
- [20] 余志和,刘英祥,李松奇. 结节性甲状腺肿合并甲状腺癌诊治分析[J]. 实用癌症杂志,2004,19(2):197-198.
- [21] 松谷巖,和西信藤,藤本吉秀. 甲状腺癌[J]. 外科,1998,60(13):1692-1696.
- [22] 向元楚,周秋爱. 原发性甲状腺功能亢进症合并甲状腺微小癌:附 32 例报告[J]. 中国普通外科杂志,2004,13(11):834-836.

中华医学会第八届骨科学术会议暨第一届国际 COA 学会大会通知

中华医学会第八届骨科学术会议暨第一届国际 COA 学术大会将于 2006 年 11 月 12-15 日在北京举办,此次大会将是中国骨科界迄今最大的学术盛会,届时,将邀请欧美、港台、中国大陆等地的著名专家和资深人士出席会议并作专题演讲,其中参加香港 2006 年骨科年会的全体国外专家将全部出席 COA,并作精彩的演讲和专题报告。同时大会还将邀请国际知名商家参加。

大会的主题将涉及脊柱、创伤、关节、关节镜及运动医学、骨肿瘤等骨科疾病的临床经验交流及新进展研讨;骨质疏松、足踝外科和微创技术将融入相应的各个专业。会议将设国际会场、专题讲座、大会报告及展板四种形式,其中国际会场将进行全英文交流。

骨科基础研究学术大会(CORS)将提前一天举行即 11 日报到,12 日开会。会议报到及相关事宜通知如下:

网上注册:www.coa.org.cn 通信注册:北京市海淀区苏州街 18 号长远天地大厦 B2 座 12A08-09(100080)

注册时间:2006 年 1 月 1 日—2006 年 11 月 12 日 论文截稿时间:2006 年 8 月 20 日

中华医学会第八届骨科学术年会秘书处:北京市海淀区苏州街 18 号长远天地大厦 B2 座 12A08-09 室(100080);Tel:86-10-82609935;82609925;82608228-836;13901203134;Fax:86-10-82609915;E-mail:lily@coa.org.cn, Larkin@coa.org.cn;联系人:温雅歆 李新慧;Http://www.coa.org.cn。北京市东城区帅府园 1 号(100730);Tel:86-10-65296562;Fax:86-10-65296081;E-mail:yx@medmail.com.cn 联系人:杨新宇 张祯