

· 述评 ·

甲状腺结节:从迷茫到清晰

施秉银

西安交通大学第一附属医院内分泌科 710061

通信作者:施秉银, Email: shibingy@126.com

基金项目:国家重点研发计划(2018YFC1311500):西北地区慢病防控科技综合示范研究

Thyroid nodule: from confusion to clarity Shi Bingyin. Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China

Corresponding author: Shi Bingyin, Email: shibingy@126.com

Fund program: National Key Research and Development Program (2018YFC1311500): Integrated Demonstration Study of Chronic Disease Prevention and Control Technology in Northwest China

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20210208-02005

甲状腺结节是临床常见的甲状腺疾病,早期报道一般人群中甲状腺结节的发病率为4%~7%,其中8%~16%为恶性结节或良性结节中隐藏甲状腺癌^[1]。随着超声及其他影像检查的广泛使用及超声分辨率的提高,甲状腺结节检出率大幅提高,一般人群中超声检查甲状腺结节检出率可达19%~68%^[2]。颈部CT和磁共振成像检查中约16%可发现甲状腺结节。最新报道我国甲状腺结节平均检出率为38%,其中女性为45.2%,男性31.2%。甲状腺结节发病与年龄密切相关,随着年龄增大而增高,我国≥80岁女性人群为82.2%,≥80岁男性人群为65.9%^[3]。由于甲状腺结节是甲状腺癌的主要表现,故甲状腺结节临床诊断中最核心的问题是良、恶性的鉴别,良性病变可以随访观察或病变较大时择期手术。而恶性病变就需要采取以手术为主的综合治疗。数十年来,甲状腺结节性质判定的金标准一直是甲状腺细针穿刺细胞学检查(fine-needle aspiration cytology, FNAC),有经验的穿刺和细胞学检查可使大部分结节得以确定诊断。然而甲状腺细针穿刺细胞学检查需要专门的穿刺人员及专业的甲状腺细胞病理医师,致使这项工作在早期难以广泛开展,因而在早年使大量甲状腺结节患者做了不必要的手术治疗。近年来高分辨率超声的广泛应用使大量的甲状腺小结节被发现,同时超声检查本身可对结节性质做出初步判断,加之超声引导下穿刺技术的开展越来越多,从而使许多微小甲状腺癌被诊

断。根据现有的治疗规范和指南要求,凡诊断和疑似为恶性者均须手术治疗,故甲状腺手术明显增多,甲状腺癌的报道也日益增多。近20~30年来,全球范围内报道甲状腺癌的发病率均大幅度升高,尤其以发达国家较明显,如美国、韩国、英国等。韩国2011年诊断的甲状腺癌是1993年的15倍^[4]。

新发现的甲状腺癌绝大部分为微小乳头状甲状腺癌。在截止目前的所有报道中都有一个共同的特点,即近数十年来甲状腺癌的发病率明显升高,但同期甲状腺癌的死亡并没有增高,有报道还有所下降^[4,6]。说明新发现的甲状腺癌均为恶性度很低的肿瘤,或经手术治疗后治愈,或有相当一部分如果不治疗也不会对人类健康带来大的影响;故可能存在着甲状腺结节和甲状腺癌过度诊断和过度治疗的问题。

一般认为“癌”过度诊治的特征有:(1)通常无症状或为亚临床状态。(2)通过一些方法,如影像学检查和血液检查从一个很大的群体中去发现病人。(3)在群体水平发病和死亡的变化率不匹配。近数十年来报道的甲状腺癌的增加就属于上述的典型过度诊断和治疗的疾病^[7]。

影像学检查的广泛使用是甲状腺癌发病率增高的主要原因,由此引起的公众恐慌也是重要的次要原因。但一般人群中究竟有多少人患有甲状腺癌还是一个未知数,如何确定甲状腺癌的确切患病率是我们面临的重要挑战。值得庆幸的是,尸体解剖已

经给出了答案。70 多年以前人们就发现结节性甲状腺肿中甲状腺癌的检出率较高,有报道分别达 4.8%、7.2%、7.6%^[8]。芬兰学者于 1985 年报道了对 101 例连续尸解的结果,其甲状腺癌的发现率高达 35.6%,男性、女性分别为 43.3% 和 27.1%。作者认为,偶然发现的隐匿性甲状腺乳头状癌(occult papillary carcinoma)可以认为是一种正常发现,为了避免不必要的手术,可以把 5 mm 以下的隐匿性甲状腺乳头状癌称为隐匿性乳头状瘤而不应称为乳头状癌^[9]。Furuya-Kanamori 等^[10]于 2016 年发表了近 60 年尸解关于分化型甲状腺癌的荟萃分析结果,共纳入了 1949—2007 年的 35 项研究、12 834 例尸解,单侧甲状腺检查分化型甲状腺癌的检出率为 4.1% (95% CI, 3.0% ~ 5.4%),双侧甲状腺同时检查其分化型甲状腺癌的检出率为 11.2% (95% CI, 6.7% ~ 16.1%)。这应该是甲状腺癌在人群存在的真实数据,现在尽管临床报道的发病率明显增高,但也远没有达到上述尸解的水平。故近年来甲状腺癌发病的增加主要是因影像学技术的进步使本来就存在的微小癌被发现之故,从而使这样一种无症状和亚临床状态被当成临床疾病来处理了,而不是甲状腺癌的真正增多。

甲状腺结节和甲状腺癌的增多也显著增加了医保及公共卫生负担。尽管预后非常好,但在临床上还是耗费了大量资金用于筛查、检查及后续的治疗。以韩国、美国等最为突出,中国也在迅速增加。甲状腺结节一旦发现后可能就要长期进行随访,相当一部分可能要行活检、手术治疗等。甲状腺手术本身存在出血、感染、麻醉意外等风险,还有潜在的甲状旁腺功能低下、声带麻痹及终身服用甲状腺激素等风险。这些过度的诊疗势必带来相当大的经济负担,美国 1985—2013 年对分化型甲状腺癌的诊疗和随访费用达 16 亿美元。预计到 2030 年这一费用将超过 35 亿美元^[11]。我国人口众多,保守估计每年花在此方面的费用不少于 200 亿元人民币。近年兴起的昂贵的微创治疗也主要是针对这类患者。

超声分辨率的提高及临床使用经验的积累使超声诊断的准确性明显提高。近年来增长最多的是微小乳头状癌。乳头状癌在超声上有其相对独特的征象,故对大部分微小乳头状癌来说超声检查就可以提供十分有价值的信息。因此,传统的细针穿刺细胞学检查对此类患者的诊断价值需要重新评估。微

小甲状腺癌恶性度低、进展缓慢,绝大部分进展到一定阶段再处理同样是很安全的,2015 年美国甲状腺协会指南建议低风险甲状腺癌即使大至 4 cm 者也可以行单侧叶切除^[12]。故对微小结节超声引导下穿刺的合理性也需要重新评估。

基于上述原因,建议对老年人及有甲状腺癌危险因素者可行包括超声在内的甲状腺评估检查,不建议行全民甲状腺结节筛查。超声发现的 1 ~ 2 cm 以下的微小甲状腺结节(包括微小癌)6 ~ 12 个月超声随访即可,不赞成过早行超声引导下穿刺。如结节增长较快或有转移征象者可以行细针穿刺细胞学检查,也可直接手术。>1 ~ 2 cm 的结节根据超声特点或穿刺细胞学检查结果确定下一步治疗方案。恶性者如果恶性度高,或 60 岁以下可优先考虑手术;恶性度低,60 岁以上可随访观察。超声或(和)细胞学检查良性者仅随访观察。超声或细胞学检查可疑病变可密切随访,根据后续变化做出处理决定。

过度治疗的另外一个原因就是肿瘤的恐惧。虽然把甲状腺微小乳头状癌人为的定义为癌,从上面的分析中可以看出,有相当一部分临床呈良性过程。在临床密切观察中也发现有些肿瘤会缩小、转移的淋巴结会消失^[13]。Nikiforov 等学者通过一项国际多中心研究,对 109 例诊断为有完整包膜的滤泡变异型乳头状甲状腺癌(encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma, EFVPTC)进行了回顾分析,这些患者有 10 ~ 26 年的随访结果,并与 101 例浸润性 EFVPTC 1 ~ 18 年随访资料进行了对比。前者平均 13 年的随访患者均存活,并无任何新的疾病征象。后者有 12 例(12%)有不良结局,包括 5 例有远处转移,其中有 2 例已死亡。作者认为基于非浸润性 EFVPTC 的良好结局,应该把这类疾病称为非浸润性滤泡性瘤伴乳头样核特征(noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features, NIFTP)^[14]。此类肿瘤发生不良结局的危险性极低,不应该称为“癌”。病理学诊断后治疗应降级。故对甲状腺乳头状癌重新进行病理定义及分类管理是当前面临的新课题。

对甲状腺结节治疗激进的另一个重要原因是担心其中的一部分可能进展较快或发生远隔转移。的确有少部分患者会出现进展较快或较早期阶段发生远隔转移。对这类患者进行手术切除并辅以放射性碘治疗可使大部分患者得以治愈。这类患者有较高

的 *BARF* 基因突变率, 这为未来的靶向治疗提供了有效靶点。即使未分化癌近年来临床预后也在不断改善。笔者于 3 年半前对一位查体发现甲状腺结节的 79 岁女性患者在短期内迅速确诊为未分化癌, 在完善术前准备后进行了根治性手术治疗, 之后进行了规律的放射治疗。患者现已 83 岁高龄仍健在。之后对 45 例未分化癌患者进行了回顾性分析, 结果显示在既往的治疗中, 由于认为未分化癌预后很差, 所以大部分患者确定诊断后并未实施有效的手术治疗。如果进行了根治性手术再加适当的辅助治疗者生存时间则大大延长。相信未来随着这类患者能以早期诊断及靶向治疗、免疫治疗的进展, 越来越多的未分化癌也可以获得较好的效果 [Zhou YK, Zhao Y, Ding X, et al. A new way out of the predicament of Anaplastic Thyroid Carcinoma (待发表)]。

综上所述, 甲状腺结节和甲状腺癌一直是影响人类生命健康的疾患。甲状腺癌中 80% 以上为乳头状甲状腺癌, 乳头状甲状腺癌是全身肿瘤中预后最好的肿瘤之一。近年来因高分辨率超声的广泛使用使甲状腺结节的发现率大幅升高, 同时使甲状腺手术数量及甲状腺癌的发现率也明显增高。新发现的微小甲状腺癌绝大多数是一种亚临床疾病状态, 预后良好。而超声的广泛使用、超声引导穿刺病理学检查及基因检测, 以及衍生出来的微创治疗、大量手术的增加等带来了新的、巨大的医疗费用负担。面对新发现的大量微小甲状腺结节或微小甲状腺癌, 临床随访是最好的处理办法, 对 1~2 cm 以上的结节可通过超声特征, 必要时行细针穿刺细胞学检查, 确定后续治疗方案。如何把少数风险较高的“癌”从大量风险很低的“癌”中区分开来是我们未来要解决的新问题。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Beano AM, Zmaili MA, Zayed AA. Thyroid nodules [J]. N Engl J Med, 2016, 374 (13): 1294. DOI: 10. 1056/NEJMc1600493.
- [2] Guth S, Theune U, Aberle J, et al. Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination [J]. Eur J Clin Invest, 2009, 39 (8): 699-706. DOI: 10. 1111/j. 1365-2362. 2009. 02162. x.
- [3] Li Y, Jin C, Li J, et al. Prevalence of thyroid nodules in China: a health examination cohort-based study [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12: 676144. DOI: 10. 3389/fendo. 2021. 676144.
- [4] Ahn HS, Kim HJ, Welch HG. Korea's thyroid-cancer "epidemic" -- screening and overdiagnosis [J]. N Engl J Med, 2014, 371 (19): 1765-1767. DOI: 10. 1056/NEJMp1409841.
- [5] Jegerlehner S, Bulliard JL, Aujesky D, et al. Overdiagnosis and overtreatment of thyroid cancer: a population-based temporal trend study [J]. PLoS One, 2017, 12 (6): e0179387. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0179387.
- [6] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66 (2): 115-132. DOI: 10. 3322/caac. 21338.
- [7] Welch HG, Black WC. Overdiagnosis in cancer [J]. J Natl Cancer Inst, 2010, 102 (9): 605-613. DOI: 10. 1093/jnci/djq099.
- [8] VanderLaan WP. The occurrence of carcinoma of the thyroid gland in autopsy material [J]. N Engl J Med, 1947, 237 (7): 221. DOI: 10. 1056/NEJM 194708142370703.
- [9] Harach HR, Franssila KO, Wassenius VM. Occult papillary carcinoma of the thyroid. A "normal" finding in Finland. A systematic autopsy study [J]. Cancer, 1985, 56 (3): 531-538. DOI: 10. 1002/1097-0142 (19850801) 56: 3 < 531:: aid-cnrcr2820560321 > 3. 0. co; 2-3.
- [10] Furuya-Kanamori L, Bell KJL, Clark J, et al. Prevalence of differentiated thyroid cancer in autopsy studies over six decades: a meta-analysis [J]. J Clin Oncol, 2016, 34 (30): 3672-3679. DOI: 10. 1200/JCO. 2016. 67. 7419.
- [11] Lubitz CC, Kong CY, McMahon PM, et al. Annual financial impact of well-differentiated thyroid cancer care in the United States [J]. Cancer, 2014, 120 (9): 1345-1352. DOI: 10. 1002/cnrcr. 28562.
- [12] 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.
- [13] Liu Y, Wang Y, Zhao K, et al. Lymph node metastasis in young and middle-aged papillary thyroid carcinoma patients: a SEER-based cohort study [J]. BMC Cancer, 2020, 20 (1): 181. DOI: 10. 1186/s12885-020-6675-0.
- [14] Nikiforov YE, Seethala RR, Tallini G, et al. Nomenclature revision for encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a paradigm shift to reduce overtreatment of indolent tumors [J]. JAMA Oncol, 2016, 2 (8): 1023-1029. DOI: 10. 1001/jamaoncol. 2016. 0386.

(收稿日期: 2022-02-08)