

《甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南》 推荐血清肿瘤标志物应用于甲状腺癌的诊疗

吴毅

中国是甲状腺结节的高发地区,患病率可高达 18.6%,约每 5 人中就有 1 人患病,其中 5%~15% 的甲状腺结节可发展为恶性,近年来甲状腺癌的发病率直线上升。甲状腺癌已经成为一个不容忽视的问题,如何实现甲状腺癌的早期诊断与治疗、避免术后复发、提高患者生存率等问题引起了医学界广泛的关注。

日前,在成都举办的“2014 体外诊断新技术高峰论坛”上,曾担任中华医学会肿瘤学会副主任委员,复旦大学附属肿瘤医院头颈外科主任的吴毅教授以“甲状腺癌的诊治进展”为题进行了大会发言,向与会的全国检验及临床专家共同分享了甲状腺癌诊疗现状,探讨了以甲状腺球蛋白(Tg)与降钙素为主的血清肿瘤标志物对于甲状腺癌的临床价值,展示了体外诊断新技术进展对于肿瘤管理的意义。

1 《甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南》(《指南》)肯定血清学肿瘤标志物检测在甲状腺癌诊疗中作用

甲状腺癌的诊断和治疗涉及内分泌学、头颈外科学、普通外科学、核医学、病理学、影像医学以及检验医学等多个临床学科,在管理上是一个典型的跨学科疾病。2012 版《指南》建议,在诊疗过程中引入血清学肿瘤标志物检查,有助于早期明确甲状腺癌类型,帮助医生选择正确的治疗方式。此外,通过定期血清学肿瘤标志物检测进行随访监测,是判断甲状腺癌复发或转移情况的重要手段。

碘和促甲状腺激素(TSH)属于甲状腺癌的危险因素。摄碘过量或不足均可影响甲状腺结构和功能,刺激甲状腺癌的发生;长期 TSH 刺激可促使甲状腺增生,形成结节和癌变。根据临床分型,甲状腺癌主要包括分化型甲状腺癌(DTC,包括乳头状癌和滤泡状癌)、甲状腺髓样癌(MTC)和未分化型甲状腺癌。目前,甲状腺癌治疗仍以外科手术为主,但病理类型不同,甲状腺癌的预后和外科处理原则也相应不同。

作为我国现行甲状腺癌诊治相关指南的主要参考之一,美国甲状腺协会(ATA)在第 3 版《甲状腺结节与 DTC 管理指南》中,也肯定了血清标志物对甲状腺癌诊治的意义——血清标志物检测能更好地提高辅助诊断的敏感性。在甲状腺癌相关血清标志物中,Tg 与降钙素凭借特异性好、敏感性强的特点,分别成为 DTC 术后监测的重要标志物和 MTC 筛查的敏感指标,在临床上受到越来越多关注。

2 血清肿瘤标志物 Tg 和降钙素的临床价值

超过 90% 的甲状腺癌为 DTC。DTC 起源于甲状腺滤泡

上皮细胞,大部分患者进展缓慢,近似良性病程,通过规范治疗,10 年生存率可达 90% 以上。根据《指南》,DTC 患者主要采用手术以及术后¹³¹I 和 TSH 抑制治疗,其诊断与随访则主要依靠超声和血清 Tg,通过血清 Tg 含量监测复发和转移的可能性,且应长期随访。

临床证实,患者进行甲状腺全切或近全切并联合放射性碘(RAI)治疗后,在 TSH 刺激后(TSH > 30 mIU/L)且无 Tg 抗体存在的前提下,检测 Tg 对判断 DTC 复发或残留的敏感性与特异性最高。在无抗体存在时,若 TSH 刺激后 Tg < 0.5 ng/L,该患者处于无肿瘤生存状态的可能性为 98%~99.5%。若 TSH 刺激后 Tg > 2 ng/L,尤其是 > 10 ng/L 或持续升高时,Tg 是提示肿瘤持续存在的高敏感指标。

《指南》建议,患者术后复查血清 TSH 水平达标后,随访期间应每 6~12 个月进行一次 Tg 和 Tg 抗体(TgAb)检测,保持血清 Tg 水平在 2 ng/ml 以下。在 DTC 患者随访中,Tg 和 TgAb 进行检测必须沿用同一种方法,如果发生改变,要对患者进行重新评估。若 Tg 水平有持续升高趋势,应考虑甲状腺组织或肿瘤残留、复发或生长的可能,需结合颈部超声等其他检查进一步评估。TgII 的灵敏度较 Tg 进一步提高,功能灵敏度达到 0.09 ng/ml。Elecys® TgII 检测已经于 2013 年 12 月 9 日正式获得中国 CFDA 的批准。

降钙素是 MTC 重要的肿瘤标志物,与肿瘤大小呈阳性相关。正常人血清降钙素浓度应小于 10 ng/L,MTC 患者血清降钙素水平通常较高,往往高于 100 ng/L,其升高程度与肿瘤负荷相关,可作为 MTC 特异性肿瘤标志物。对于 MTC 筛查,相较于超声和细针穿刺细胞学检查,血清降钙素检测更为敏感,有利于早期诊断。进行诊断时,细针穿刺细胞学检查或降钙素检测可确诊及排除疑似 MTC 患者,且淋巴结转移情况和降钙素水平有助于选择临床术式。欧洲甲状腺学会(ETA)发布的《滤泡上皮细胞分化型甲状腺癌患者管理欧洲共识》推荐使用降钙素进行甲状腺结节患者筛查。在普查中发现癌胚抗原水平升高,PET-CT 检查可排除消化道肿瘤的病例,如降钙素水平升高则多为 MTC。

在 MTC 患者的随访中,可进行基础降钙素和癌胚抗原检测,若患者治疗后降钙素水平又上升,建议进一步检查以排除复发的可能。一项采用 Elecys® 降钙素检测试剂进行的研究发现,MTC 及 MTC 复发患者样本中降钙素水平升高幅度明显,与表现健康人群、甲状腺结节等其他患者的降钙素水平有显著差异。Elecys® 降钙素已于 2014 年 3 月 28 日获得 CFDA 批准,现已正式在中国上市。其具有高度的灵敏性,可在体内仅有低浓度降钙素时仍能提供检测结果,使患者检测和随访更加可靠。