

文章编号:1005-2208(2010)10-0859-04

2009年美国甲状腺学会甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊断治疗指南解读

郭朱明,李秋梨,李浩

中图分类号:R6 文献标志码:A

【关键词】 美国甲状腺学会;甲状腺结节;分化型甲状腺癌

Keywords American Thyroid Association; thyroid nodules; differentiated thyroid carcinoma(DTC)

2009年11月美国甲状腺学会(ATA)修订了第三版甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊断治疗指南,第二版修订时间为2006年,而第一版制订的时间为1996年。期间在甲状腺结节和分化型甲状腺癌的诊断和治疗方面有很多进展,但在多方面仍存争议,包括甲状腺结节评价措施中性价比最高的方法、甲状腺癌的手术范围、甲状腺切除术后残余组织放射性碘消融的应用、促甲状腺素抑制治疗的合理应用和人重组促甲状腺素(rhTSH)的作用等。ATA认识到这些临床重要问题的处理方法已经发生了变化,故指定一个工作组重新审视当前诊断和治疗甲状腺结节和分化型甲状腺癌的策略,并按照循证医学原则修订了新的临床指南。

2009年版指南与2006年版相比,内容更多、更细化,主要有以下改动:(1)在甲状腺结节处理方面更重视甲状腺结节病人血清促甲状腺激素(TSH)的测定、超声检查及超声引导下的细针穿刺细胞学检查(FNA);对于FNA不能确诊的病人可考虑检测相关分子标志物以指导处理;明确甲状腺结节增大的定义;对于细胞学结果良性的复发囊性甲状腺结节,可以考虑行手术切除或经皮乙醇注射(PEI);细针穿刺结果可疑或确诊为乳头状癌的孕妇可考虑予左旋甲状腺素治疗,控制促甲状腺素在0.1~1.0mU/L范围。(2)在分化型甲状腺癌的首次处理方面重视对超声可疑的淋巴结行超声引导下的FNA以明确诊断;双侧结节病变可行全甲状腺切除或近全甲状腺切除术;直径>1cm的甲状腺癌,除非有禁忌证,首次手术方式应为近全或全甲状腺切除术;腺叶切除术对直径<1cm、低危、单灶、腺体内乳头状癌、无头颈部放疗史及无淋巴结转移的病人可能已满足治疗需要;明确T3和T4期的病人,可行预防性中央区淋巴结

清扫术,而对T1和T2期且组织病理为非侵袭性类型的病人可不行预防性中央区淋巴结清扫术。(3)细化放射碘(RAI)消融的适应证。认为甲状腺素治疗可在RAI后第2或第3天继续;推荐残留甲状腺组织消融治疗应在甲状腺素撤药或在rhTSH刺激下进行;RAI治疗最好在诊断性扫描后72h之内进行;建议将未行残余腺体组织消融的低危病人血清TSH维持在0.1~0.5mU/L;建议外照射和RAI治疗的顺序应依残留病变的体积和肿瘤对RAI的反应而定。对于年龄>70岁的病人,应避免经验性地使用超过0.74GBq的¹³¹I;应告知病人¹³¹I剂量累计超过1.85~2.22GBq后有继发性白血病和实体瘤的危险。(4)在分化型甲状腺癌的长期随访方面增加对超声可疑、最小径>5~8mm的淋巴结应行穿刺细胞学检查及穿刺冲洗液Tg测定;最大径<5~8mm的可疑淋巴结可随访,如淋巴结增大或威胁重要结构,应考虑干预治疗;增加18FDG-PET扫描检查的适应证;将“临床无瘤”的提法改为“临床和生化无瘤”;对未行残余甲状腺消融、临床无瘤、未能测及Tg、颈部超声正常的病人,TSH允许升高至正常范围的下限;对颈部复发局限的病人,可行择区性侧颈和(或)中央区淋巴结清扫;进展或有症状的转移瘤应考虑转介参加临床试验或予酪氨酸激酶抑制剂(TKI)治疗。

我们希望通过对该指南解读的分享,为中国相关领域的临床及研究工作提供一定的借鉴和参考。为方便阅读,我们对指南的条款顺序进行了一些调整,其中的推荐A为其最高推荐等级。

1 甲状腺结节的处理指南

1.1 新发现甲状腺结节的评价

1.1.1 实验室检查 (1)血清TSH 甲状腺结节病人的初次评估应检测血清TSH水平。如果血清TSH低于正常,应采用^{99m}Tc或¹²³I放射性核素甲状腺扫描。推荐等级:A。(2)血清甲状腺球蛋白(Tg) 不推荐在甲状腺结节的初始评估

作者单位:中山大学附属肿瘤医院头颈外科,广东广州 510060

通讯作者:郭朱明,E-mail:lq12206@126.com

中常规测定血清T_g。(3)血清降钙素 不推荐也不反对常规检测血清降钙素。

1.1.2 超声和FNA (1)超声 所有已知或可疑有甲状腺结节的病人应行甲状腺超声检查。推荐等级:A。(2)细胞学结果 ①评估甲状腺结节可选用FNA。推荐等级:A。②初次活检未能诊断的结节再次行FNA检查时应在超声引导下进行。推荐等级:A。③细胞学结果不能确诊可考虑分子标志物的检测(如 BRAF, RAS, RET/PTC, Pax8-PPAR γ 或 galectin-3)以指导处理。④未能确诊的甲状腺结节,专家组不推荐也不反对应用¹⁸F-FDG-PET扫描以提高诊断准确性。⑤细胞学确诊或可疑为甲状腺乳头状癌,建议行手术治疗。推荐等级:A。⑥反复活检,细胞学未能诊断的实性结节应积极考虑手术治疗。推荐等级:B。⑦细胞学结果为滤泡性肿瘤,可考虑行¹²⁵I甲状腺扫描,尤其是那些伴有血清TSH在正常值低限者。如果不存在自主高功能性结节,可考虑行一侧腺叶切除或全甲状腺切除术。⑧细胞学结果可疑为甲状腺乳头状癌或滤泡性细胞肿瘤,不需行放射性核素扫描,依病变大小和其他危险因素,建议行腺叶切除或全甲状腺切除术。推荐等级:A。⑨细胞学结果为良性,则不需要行进一步的诊断性检查或治疗。推荐等级:A。

1.1.3 多发甲状腺结节 (1)如果两个或两个以上的甲状腺结节直径>1cm,应优先穿刺那些有可疑声像表现的结节。(2)如果结节没有可疑的声像表现,多个声像相似且相互融合的结节未影响正常的甲状腺实质,恶性的可能性低;只穿刺最大的结节、对其他结节采用定期超声检查进行观察是合理的。(3)血清TSH水平低或为正常值下限提示可能存在自主功能性结节,应行^{99m}Tc或¹²⁵I扫描并直接与超声图像比较以确定每个直径>1.0~1.5cm结节的功能力。对那些等功能或无功能的结节才考虑行FNA,应优先穿刺那些有可疑声像特点的结节。

1.2 甲状腺结节的长期随访 所有良性甲状腺结节初次FNA后6~18个月内须行定期超声检查。如果结节大小稳定(实性结节或囊实性结节的实性部分体积改变不超过50%,或至少两个方位的直径增加<20%),则下一期的临床或超声检查间隔时间可延长,如可3~5年检查1次。

触诊或超声检查发现结节增大(实性结节或囊实性结节中实性部分的体积改变>50%,或至少两个方位的直径增加20%且至少增加2mm),应最好在超声引导下再次行FNA检查。

细胞学结果为良性的复发囊性甲状腺结节,应根据病人压迫症状和美观因素,考虑行手术切除或PEI(经皮乙醇注射)。

1.2.1 良性甲状腺结节的内科治疗 (1)不推荐在碘摄入正常地区常规应用TSH抑制疗法来治疗良性甲状腺结节。(2)增大结节再次活检后结果仍为良性,则可继续观察,或基于症状和临床考虑予手术。尚无这类病人应用左旋甲状腺素治疗效果的数据。

1.2.2 儿童甲状腺结节 儿童甲状腺结节的诊断和处理方法应和成人病人一样,包括临床评价、血清TSH检测、超声检查以及FNA。推荐等级:A。

1.2.3 孕妇甲状腺结节 (1)甲状腺功能正常和减低的孕妇甲状腺结节,应行FNA检查。妊娠3个月后,孕妇血清TSH水平受抑制并且持续存在者,可将FNA检查推迟至妊娠和哺乳停止后,此时可行放射性核素扫描评价结节功能。推荐等级:A。(2)怀孕早期细胞学结果提示甲状腺乳头状癌(PTC)者应行超声检查,如果孕24周时结节明显增大(同上述定义),应行手术治疗。伴有严重病变的病人,在妊娠中期可以行手术治疗。但如果到孕中期仍无明显变化或者在怀孕的后半期被诊断为甲状腺乳头状癌,可在分娩后行手术。(3)FNA结果可疑或确诊为PTC的孕妇可以考虑给予LT4(左旋甲状腺素)治疗,使TSH(促甲状腺素)维持在0.1~1.0mU/L。

2 分化型甲状腺癌(DTC)的首次诊治指南

2.1 DTC的术前分期/术前检查

2.1.1 颈部影像学 建议对活检发现恶性细胞、拟行甲状腺切除术的所有病人行对侧腺叶、中央区 and 侧颈区淋巴结超声检查,对可疑恶性的淋巴结行超声引导下FNA以明确性质。不推荐术前常规应用其他影像学检查方法(CT,MRI和PET)。

2.1.2 血清T_g 不推荐术前常规测定血清T_g水平。

2.2 甲状腺手术

2.2.1 活检不能诊断(疑为乳头状癌或提示为滤泡性肿瘤)时的手术 (1)对于孤立的、未能确诊的单一结节,若病人希望更局限的手术方式,推荐甲状腺腺叶切除术作为首次手术治疗方式。(2)建议对以下病人行全甲状腺切除术(total thyroidectomy):①结节直径>4cm,但未能确诊;②活检时见到明显的不典型病理改变;③活检报告疑为乳头状癌,且有甲状腺癌家族史或放射线照射史。推荐等级:A。(3)双侧未能确诊结节或病人希望避免对侧腺叶以后再次手术的风险,也应行全或近全甲状腺切除术。

2.2.2 活检诊断为恶性时的手术 (1)除非有手术禁忌证,肿瘤直径>1cm的甲状腺癌病人,首次外科治疗方式应为近全或全甲状腺切除术(near-total/total thyroidectomy)。(2)对于肿瘤较小(直径<1cm)、低危、单一病灶、无头颈部放射线照射史、临床和影像学检查无淋巴结转移的腺体内乳头状癌,一侧甲状腺腺叶切除术(thyroid lobectomy)可能已足够。推荐等级:A。

2.2.3 淋巴结清扫 (1)临床有中央区或侧颈淋巴结转移的病人,行全甲状腺切除术时应行治疗性中央区(VI区淋巴结)清扫。(2)临床无中央区淋巴结转移的甲状腺乳头状癌病人可行预防性中央区淋巴结清扫(同侧或双侧),特别是对于T3或T4病例。(3)近全或全甲状腺切除术(不含预防性中央区淋巴结清扫),对于T1或T2病变、非侵袭性、临床淋巴结阴性的乳头状癌和大多数滤泡性癌可能是合适

的。(4)活检证实为侧颈淋巴结转移的病例应行治疗性侧颈淋巴结清扫术。

2.2.4 甲状腺全切除术(completion thyroidectomy)适应证:首次手术即须行(而实际未行)全或近全甲状腺切除术的病人,包括大多数甲状腺癌病人。若临床淋巴结阳性应包括治疗性中央区淋巴结清扫。但肿瘤小(直径<1 cm)、单病灶、腺体内病变、淋巴结阴性、低危肿瘤病人除外。

放射性碘行残余腺叶消融治疗曾经被作为甲状腺全切除术的一种替代选择。这种方法是否可取得手术相似的长期效果尚不清楚。因此,不推荐应用放射性碘消融作为常规甲状腺全切除术的替代治疗。

2.3 术后分期系统——AJCC/UICC 由于其在预测肿瘤死亡率中的意义和在癌症登记中的作用,建议对所有DTC病人行AJCC/UICC分期。也建议对DTC病人采用术后临床病理分期系统以提高预后预测的准确性和计划性随访的效率。

ATA危险分层 低危组:无局部或远处转移、肉眼见肿瘤已切除、肿瘤未侵犯邻近组织、病理不属于侵袭性组织亚型(包括高细胞、岛状细胞、圆柱状细胞癌)、无血管侵犯、全身¹³¹I扫描甲状腺床外无摄取。中危组:肿瘤对甲状腺周围软组织微小浸润、颈部淋巴结转移、消融治疗后全身¹³¹I扫描发现甲状腺床外有摄取、有侵袭性组织学亚型或血管侵犯。高危组:肿瘤侵犯、肿瘤切除不全、远处转移、Tg水平和¹³¹I扫描结果不一致

2.4 术后残余甲状腺RAI (1)适应证:远处转移,腺体外侵犯、原发肿瘤直径>4 cm。推荐等级:A/B。淋巴结转移,局限于腺体内、直径1~4cm的原发灶;中至高危病人。(2)不建议对单灶性、肿瘤直径<1 cm且无高危特征的病人行放射性碘消融。(3)不建议对所有病灶均<1 cm的多灶性原发癌且无高危特征的病例行RAI。(4)行放射性碘治疗或检查的病人可通过LT4撤药2~3周、或LT3治疗2~4周后撤药2周,测量TSH(>30mU/L)再确定检查治疗时机。RAI治疗后第2~3天可继续LT4治疗。(5)残留甲状腺可在甲状腺素撤药后或者rhTSH刺激后施行RAI。推荐等级:A。(6)当残留甲状腺范围不能通过手术记录或颈部超声确认,甲状腺床的治疗前核素扫描和(或)测量可能是有用的。其结果可能改变治疗决策或RAI使用剂量。一般应用¹²⁵I(5.55~11.1MBq)或¹³¹I(3.7~11.1MBq)行治疗前扫描,之后72h之内进行治疗。(7)最小剂量放射性碘(111~370MBq)已可取得良好的残留甲状腺消融,尤其是对于低危组病人。(8)微小病变残留或可疑残留或组织学亚型更具侵袭性(高细胞、岛状细胞、柱状细胞癌),则需更高剂量(370~740MBq)的治疗。(9)建议对残余甲状腺行放射性碘消融治疗的病人低碘饮食1~2周,特别是对那些有高碘摄入的病人。(10)建议残余甲状腺放射性碘消融治疗后进行扫描检查,一般在治疗后2~10d完成。

2.5 DTC首次治疗后的(多学科)处理 (1)TSH抑制治疗的作用:高危组和中危组甲状腺癌病人,首次TSH抑制至

0.1mU/L以下。低危组病人,TSH维持在或稍低于正常下限(0.1~0.5mU/L)是合适的。这同样适用于未行残余甲状腺消融的低危病人。(2)外照射治疗:年龄>45岁,手术中有肉眼可见的腺体外侵犯、存在微小病灶残留可能、有肉眼可见肿瘤残留、进一步外科治疗有困难、RAI治疗无效的病人,应考虑使用外照射治疗。外照射和RAI治疗的顺序依残留病变的体积和肿瘤对RAI的反应而定。(3)化学治疗:在DTC病人中,常规的辅助性化学治疗无效。

3 DTC的长期诊治指南

3.1 术后长期随访的合适方法

3.1.1 术后长期随访——Tg测定的作用 (1)行全或近全甲状腺切除术的DTC病人,应用免疫测量法每6~12个月测定Tg(CRM-457校准)。随访中应在同样的实验室、采用同样的方法测定血清Tg。每次测定Tg时应同时检测抗-甲球蛋白抗体(TgAb)。推荐等级:A。(2)小于全甲状腺切除的DTC病人和行全甲状腺切除但未行RAI消融的病人,在随访中应定期测定Tg和颈部超声。而在TSH抑制或刺激期间升高的Tg值到底是增生的正常甲状腺组织所为还是甲状腺癌残留尚难以判断。(3)已行残余甲状腺消融治疗后第1年,颈部超声阴性和TSH抑制后未能测及Tg的低危病人,在甲状腺素撤药或rhTSH刺激后、且碘消融后大约12个月时应检测Tg以证实无瘤。推荐等级:A。(4)已行残余甲状腺消融、颈部超声阴性和TSH被刺激下仍未能测及Tg的低危病人可在甲状腺激素替代治疗的情况下,每年通过临床检查和Tg测定进行随访。

3.1.2 术后长期随访——全身碘扫描 (1)残余甲状腺行放射性碘消融后,完成第一次全身扫描。TgAb阴性、超声阴性、服用甲状腺素的情况下未能测及Tg的低危病人,随访中不必常规行诊断性全身扫描(DxWBS)。(2)残余甲状腺RAI后6~12个月,有残留病变的高、中危病例随访中,甲状腺素撤药或给予rhTSH后的诊断性全身扫描可能有用,但需用¹²⁵I或低剂量的¹³¹I完成。

3.1.3 术后长期随访——颈部超声和其他影像学检查

(1)术后6~12个月,应用颈部超声评价甲状腺床和中央区、侧颈淋巴结情况,然后依病人复发风险和Tg状态定期检查。(2)超声可疑、最小径<5~8mm的淋巴结应行穿刺细胞学检查及穿刺冲洗液Tg测定。如为阳性,应改变治疗策略。推荐等级:A。(3)最大径<5~8mm的可疑淋巴结可随访,如淋巴结增大或威胁重要结构,应考虑干预治疗。

3.1.4 术后长期随访——¹⁸F-FDG-PET扫描 ¹⁸F-FDG-PET扫描除用在Tg阳性、RAI扫描阴性病人中定位病变的作用外,还可用于:(1)低分化癌或嗜神经细胞癌的首次分期,尤其是有影像学改变或Tg升高的病例;(2)作为转移的检查手段,评估高危病人的疾病快速进展期和病死率;(3)转移或局部侵袭病变治疗后的疗效评价手段。

3.1.5 TSH抑制治疗 (1)有残留病变的病入无特殊禁忌证时,TSH应维持在0.1mU/L以下。(2)临床和生化无瘤的

高危病人, TSH水平应控制在0.1~0.5mU/L之间达5~10年。(3)无瘤病人、特别是那些低复发风险的病人, TSH可维持在正常范围的下限(0.3~2.0mU/L)。(4)未行残余甲状腺消融、临床无瘤、未能测及Tg、颈部超声正常的病人, TSH允许升高至正常范围的下限(0.3~2.0mU/L)。

3.2 转移病灶的处理

3.2.1 区域转移灶的手术 (1)局限于颈部的残留或复发灶应行治疗性全颈清扫(Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ区)和(或)中央区清扫术(Ⅵ区)。(2)之前曾行全颈清扫和(或)外照射治疗、复发病变局限的病人, 择区性侧颈和(或)中央区淋巴结清扫可能是合理的。

3.2.2 上呼吸道、消化道受侵犯者的手术 建议对侵犯上呼吸道、消化道的侵袭性病变更行包括外科手术、RAI和(或)外照射的多学科综合治疗。

3.2.3 局部或远处转移灶的RAI (1)在治疗区域或转移性病变更时, 未能确定哪一种RAI剂量计算方法更优[经验性高剂量法 vs. 血和(或)身体剂量测定法 vs. 病灶剂量测定法]。(2)对于年龄>70岁的病人, 应避免经验性地使用超过740MBq的¹³¹I, 因容易超过其组织的最大耐受量。推荐等级:A。(3)无足够数据建议所有转移病例均行rhTSH介导的¹³¹I治疗。(4)有潜在医源性甲低风险, 或因垂体病变无法升高其TSH, 而推迟治疗又可能损害病人健康时, 可选择rhTSH介导的¹³¹I治疗。这些病人应给予相同或较高剂量¹³¹I。(5)无数据显示锂作为¹³¹I治疗的辅助用药有更好的效果。

3.2.4 肺转移的治疗 (1)肺部微小转移灶可用RAI治疗治愈, 只要病灶继续摄取RAI、临床上有反应, 可每隔6~12个月重复RAI治疗。这一亚组中有最高的完全缓解率报道。推荐等级:A。(2)RAI的剂量选择可按经验(370~740MBq)或通过剂量测定法估计, 使其在48h内, 全身受量保持在80mCi、红骨髓2Gy。(3)摄碘的大结节转移灶, 当RAI治疗获益时(病变缩小、Tg下降)应重复治疗。但完全缓解不常见, 存活率仍差。RAI剂量使用同上例。(4)不摄碘的肺转移灶行常规治疗, 常以TSH抑制治疗后随访。有些病例需考虑转移瘤切除术、气管内病灶激光切除或姑息性外照射(如支气管内肿块阻塞或出血时)、胸膜或心包引流。应考虑转介参加临床试验。(5)进展或有症状的转移瘤应考虑转介参加临床试验。对那些不参加临床试验的病人, 应考虑予TKI治疗。

3.2.5 骨转移的治疗 (1)孤立、有症状的骨转移灶完整切除与存活率提高相关, 特别是年龄<45岁、进展缓慢的病人。(2)尽管RAI很少是根治性的, 摄碘的骨转移行RAI治疗与存活率提高相关, 建议使用。可经验性地给予¹³¹I剂量

(370~740MBq)或者通过剂量测定法决定。(3)骨转移病变处因急性肿胀产生严重疼痛、骨折或神经并发症, 强力建议行外照射, 同时使用糖皮质激素以减少TSH诱导的和(或)放射相关的肿瘤肿胀。(4)不能切除的疼痛性病变更可用包括RAI、外照射、动脉内栓塞、射频消融、氨基二磷酸二钠(阿仑特罗)或唑来膦酸二钠(博宁)输注或椎体成形术等个体化或联合方法治疗。(5)无证据推荐对无症状、无RAI反应、不威胁邻近关键结构稳定的骨转移病变的治疗。

3.2.6 脑转移的治疗 (1)不管RAI摄取与否, 应考虑完全切除中枢神经系统转移灶, 其与生存期明显延长呈正相关。(2)不适合手术的中枢神经系统(CNS)病变应考虑外照射。若有多发性转移时应行全脑、脊髓照射。(3)若CNS确能摄碘, 应考虑RAI。强烈建议先行外照射和同期糖皮质激素治疗, 以减少潜在的TSH诱使肿瘤增大的效应和RAI治疗的后续炎症性反应。

3.3 RAI治疗后并发症的处理 (1)无证据建议或反对常规RAI治疗后防止涎腺损伤的预防措施。(2)口干病人患龋齿风险高, 应与牙科医生讨论预防策略。(3)鼻泪管阻塞表现为溢泪和易于感染, 应外科纠正。(4)鼓励甲状腺癌病人行常规癌症普查。应告知病人¹³¹I剂量累计超过500~600mCi后可能继发白血病和实体瘤的危险。(5)接受RAI治疗的病人应有CBC基线(血常规)和肾功能的评估。(6)接受RAI治疗的妇女应避免孕6~12个月。(7)RAI不适用于哺乳妇女。RAI治疗可推迟至哺乳妇女停止母乳喂养至少6~8周后。(8)多巴胺类药物对减少哺乳妇女的哺乳可能有意义。常规使用该类药物抑制产后乳汁分泌存在严重副反应的风险。

3.4 Tg阳性、RAI扫描阴性病人的处理 (1)Tg升高[T4撤药后Tg≥10 μg/L(1.4~78.0 μg/L), 或rhTSH刺激后≥5 μg/L]、影像学未能显示肿瘤病灶时, 应考虑给予经验性放射碘治疗(370~740MBq)。若治疗后扫描阴性, 无须进一步RAI治疗。(2)RAI治疗后, 若有肿瘤缩小的证据, 应重复RAI治疗直至肿瘤已被根治或者肿瘤对治疗无反应。重复治疗的风险也需权衡。(3)甲状腺素撤药后Tg<10 μg/L或用rhTSH刺激Tg<5 μg/L后可用LT4继续治疗。(4)如果经验剂量(370~740MBq)的RAI治疗后扫描不能定位残留病变, 应考虑行18FDG-PET/CT检查。(5)Tg阳性、RxWBS阴性的病人应利用影像学 and Tg检测进行连续的随访。何时重复18FDG-PET影像学检查尚不明确。(6)外照射可用于未能切除的残留病变或颈部复发性病变、骨转移灶疼痛或骨折、转移病变致神经症状或压迫症状且不宜手术者。

(2010-07-12收稿)