

超声在甲状腺微小乳头状癌诊疗方面的应用进展

慈 霞 王 菲 李若暄 周祖邦

摘 要 甲状腺微小乳头状癌(PTMC)发病率逐年增加,对其研究也逐渐成为临床关注的热点。本文就超声在 PTMC 诊疗方面的应用进展进行综述。

关键词 超声;甲状腺微小乳头状癌;淋巴结转移;诊疗

[中图法分类号]R445.1;R736.1

[文献标识码] A

Review on the application of ultrasound in diagnosis and treatment for papillary thyroid microcarcinoma

CI Xia, WANG Fei, LI Ruoxuan, ZHOU Zubang

Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

ABSTRACT With the incidence of papillary thyroid microcarcinoma (PTMC) increasing yearly, its research has become a focus of clinical attention. This paper reviews the application progress of ultrasound in the diagnosis and treatment of PTMC.

KEY WORDS Ultrasound; Papillary thyroid microcarcinoma; Lymph node metastasis; Diagnosis and treatment

根据世界卫生组织甲状腺肿瘤分类系统,将最大径 ≤ 1 cm 的甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)归为甲状腺微小乳头状癌(papillary thyroid microcarcinoma, PTMC)。PTMC 虽预后良好,但仍有 4%~65% 发生淋巴结转移,局部复发率亦高达 20%^[1-2],其预后也不尽相同,故其治疗存在较大争议。为提高 PTMC 的诊断准确率及避免过度治疗,本文就超声在 PTMC 诊疗方面的应用进展进行综述。

一、PTMC 的超声诊断

1. 常规超声:常规超声检查甲状腺结节的恶性征象包括实性低回声、极低回声、边界不清、形态不规则、微钙化(直径 < 2 mm)及纵横比 ≥ 1 。目前,甲状腺影像报告和数据系统(thyroid imaging reporting and data system, TI-RADS)已应用于临床,该分级系统的应用使甲状腺超声检查更加客观、规范和标准化,有利于临床治疗方案的制定。但由于 PTMC 病灶较小,且良恶性结节存在许多交集,故常规超声诊断 PTMC 仍有一定困难,容易漏、误诊。

2. 细针穿刺活检(FNA):FNA 是目前术前诊断甲状腺结节的主要方式,具有丰富的询证医学证据。虽然 2015 年美国甲状腺协会治疗指南及由中国医师协会外科医师分会甲状腺外科委员会等联合推出的专家共识及操作指南(2018 版)中不推荐对直径 ≤ 1 cm 的甲状腺结节常规行 FNA,但如存在以下情况可行 FNA:①超声提示恶性可能性大;②伴颈部淋巴结异常征象;③童年期有颈部放射或辐射接触史;④有甲状腺癌家族史;⑤伴血清降钙素水平异常升高。由于 PTMC 较小,操作者不易

准确定位及进针,可引起假阴性和因细胞量不足而使 FNA 无法明确诊断。此外, FNA 反映的仅是单个细胞的形态和结构改变,缺乏对整个结节内部结构的了解,无法观察到结节外血管和包膜情况,故存在一定局限性。近年来,对 FNA 所得标本的肿瘤标志物进行检测可作为 FNA 结果的辅助诊断,如 DNA 的标志物原癌基因 BRAF 突变、RAS 突变、RET/PTC 重排等,尤其在明确穿刺结果为“可疑恶性、意义不明确的非典型病变或滤泡性病变”的诊断中具有很大作用。

3. 超声造影:近年来,超声造影用于诊断甲状腺病变已成为临床研究重点,但可能由于研究者本身及各研究之间使用的评估指标和方法不同,使甲状腺结节超声造影的诊断尚未形成统一标准,仍需进一步研究。Bartolotta 等^[3]报道超声造影鉴别甲状腺良恶性结节具有可行性,但增强模式存在一定交叉,同时认为甲状腺结节超声造影增强模式与结节大小密切相关,PTMC 主要表现为乏血供低增强,这可能与其病灶较小、瘤内新生血管分支少或功效低且不易形成动静脉瘘等有关。Ferrari 等^[4]认为常规超声联合超声造影可提高 PTMC 的诊断准确率,尤其是 FNA 不能明确诊断的结节。

4. 超声弹性成像:目前,应用于甲状腺诊断的弹性成像技术包括实时组织弹性成像、剪切波弹性成像及声辐射力脉冲弹性成像。Wang 等^[5]研究发现,超声弹性成像对 PTMC 的诊断敏感性、特异性高达 90.63% 和 89.47%。Lyshchik 等^[6]和 Alam 等^[7]报道,超声弹性成像可提高颈部淋巴结转移鉴别诊断的准

确率。但由于部分良性结节纤维化及钙化,使其硬度增加,造成诊断结果的假阳性,因此需结合常规超声综合评估其良恶性。

总之,常规超声、FNA、超声造影及超声弹性成像均对PTMC有一定诊断价值,但也存在一定局限性,在今后的临床实践中,上述方法的联合诊断可能会提高PTMC的诊断准确率,故仍需进一步研究。

二、超声诊断PTMC淋巴结转移及风险预测

由于超声检查的局限性,中央淋巴结转移的术前检出率通常较低。Yu等^[2]研究表明,术前超声对PTMC患者中央淋巴结转移的检出率不到30%。由于中央淋巴结转移的高发病率和低检出率,是否行预防性中央淋巴结清扫成为PTMC治疗的争议所在,因此,根据临床和术前超声检查预测淋巴结转移(尤其是中央淋巴结转移)对于制定正确的手术决策和临床干预至关重要。

1. 年龄:一般认为年龄 ≥ 45 岁是PTMC的高危因素^[8]。但有研究^[11,9]发现,低龄患者较高龄患者更易发生淋巴结转移。Ito等^[9]发现,患者年龄越小,淋巴结转移发生率越高。Kim等^[11]报道,低龄和淋巴结转移存在独立相关性。故低龄PTMC患者更应积极治疗,避免淋巴结转移及复发。

2. 性别:PTMC易发生于女性,但男性患者却有较高的淋巴结转移风险^[10]。有研究^[11]发现男性患者是淋巴结转移的风险因素,这可能与女性雌激素和孕激素水平均较高有关,因为这会影响垂体促性腺激素释放激素的水平;而男性患者的基础代谢率通常较高,可能会导致肿瘤细胞过度活跃增殖,使其更易发生转移。

3. 肿瘤大小:有研究^[12]证实肿瘤大小与淋巴结转移有关。对于PTMC患者而言,肿瘤直径越大,发生淋巴结转移的可能性越高,预后越差。然而,关于PTMC肿瘤大小的最佳分界水平尚不清楚。Arora等^[13]认为直径 > 5 mm的PTMC的生物学特性更接近PTC。Lee等^[14]报道淋巴结转移主要发生于原发肿瘤直径 > 7 mm的患者。

4. 肿瘤多灶性:研究^[15-16]表明多灶性是中央淋巴结转移的独立危险因素。Kuo等^[17]研究显示多灶性PTMC患者淋巴结转移发生率明显高于孤立性病变患者,差异有统计学意义($P < 0.05$),且多灶性PTMC最大肿瘤长径可以计算为每个微小癌病变长径的总和,病灶总和长径 > 1 cm的患者临床表现和淋巴结转移发生率更接近PTC。双侧PTMC较单侧PTMC更具侵袭性,这可能与病灶两侧中央淋巴结之间存在交通支有关。

5. 超声造影增强模式:樊秋兰等^[18]和詹嘉等^[19]报道,PTC超声造影模式与其淋巴结转移存在一定关联,即超声造影表现为高或等增强的PTC患者淋巴结转移发生率高于低增强的PTC患者,原因可能为高或等增强的PTC血供较低增强PTC更丰富,肿瘤血供越丰富,越容易出现淋巴结转移,但由于样本数量有限,这一结论仍需进一步研究。有关PTMC超声造影增强模式与其淋巴结转移相关性的研究鲜有报道,故今后需进一步大样本研究。

6. 分子标记物:近年来,有关分子标记物与PTC的研究已

成为一个热点。BRAF、TERT及TP53等基因突变的检测均有助于PTMC的预后评估及指导治疗^[20]。Zheng等^[21]研究发现,BRAF基因突变患者淋巴结转移发生率更高,可作为淋巴结转移的独立危险因素。但也有学者^[22]报道BRAF基因突变并未增加PTMC的侵袭。有关BRAF基因突变与PTMC淋巴结转移的关系仍有待今后进一步研究。

三、超声在PTMC患者治疗方面的应用进展

1. 临床积极随访:为避免PTMC的过度治疗,美国甲状腺协会指南^[23]建议PTMC患者可行随访观察。Haser等^[24]认为,通过对PTMC患者的评估,随访可能会成为部分无高风险特征PTMC患者的长期管理策略,患者的生活质量(包括心理素质、文化差异及其临床状态)应在评估过程中予以考虑。但对于具有淋巴结转移、远处转移(非常罕见)或甲状腺外浸润的PTMC患者,以及随访期间PTMC显示有进展征象的患者应行手术治疗。

2. 超声引导下热消融治疗PTMC:近年来,超声引导下热消融治疗被推荐为PTMC患者手术的替代方法。有研究^[25]证实,经皮微波消融可以治疗单独的T1aN0M0 PTMC。另外,Zhou等^[26]报道了30例孤立性PTMC患者经皮激光烧灼,均得到有效治疗。Kim等^[27]在消融后的长期随访[(48.5 ± 12.3)个月]研究中报道结节的平均体积显著减小。故针对无高风险特征的PTMC患者,超声引导下热消融治疗较手术治疗侵入性小,并发症发生率低,手术成本也较低,且避免了随访给患者造成的心理负担,值得临床推广应用。

四、小结

综上所述,常规超声、FNA、超声造影及超声弹性成像在诊断PTMC方面均有各自的优势,具有广阔的发展和前景,多种超声技术的联合应用可提高PTMC的诊断准确率。术前超声诊断PTMC淋巴结转移、风险预测评估及超声引导下热消融治疗的应用可避免PTMC的过度治疗,使其治疗及预后评估有更完善的标准。

参考文献

- [1] Kim SY, Lee E, Nam SJ, et al. Ultrasound texture analysis: association with lymph node metastasis of papillary thyroid microcarcinoma [J]. *PLoS One*, 2017, 12(4): e0176103.
- [2] Yu X, Song X, Sun W, et al. Independent risk factors predicting central lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma [J]. *Horm Metab Res*, 2017, 49(3): 201-207.
- [3] Bartolotta TV, Midiri M, Galia M, et al. Qualitative and quantitative evaluation of solitary thyroid nodules with contrast-enhanced ultrasound: initial results [J]. *Eur Radiol*, 2006, 16(10): 2234-2241.
- [4] Ferrari FS, Megliola A, Scorzelli A, et al. Ultrasound examination using contrast agent and elastosonography in the evaluation of single thyroid nodules: preliminary results [J]. *J Ultrasound*, 2008, 11(2): 47-54.
- [5] Wang Y, Dan HJ, Dan HY, et al. Differential diagnosis of small single solid thyroid nodules using real-time ultrasound elastography [J]. *J Int Med Res*, 2010, 38(2): 466-472.

- [6] Lyshchik A, Higashi T, Asato R, et al. Cervical lymph node metastases: diagnosis at sonoelastography—initial experience [J]. *Radiology*, 2007, 243(1): 258–267.
- [7] Alam F, Naito K, Horiguchi J, et al. Accuracy of sonographic elastography in the differential diagnosis of enlarged cervical lymph nodes: comparison with conventional B-mode sonography [J]. *Am J Roentgenol*, 2008, 191(2): 604–610.
- [8] Verburg FA, Mader U, Tanase K, et al. Life expectancy is reduced in differentiated thyroid cancer patients 45 years old with extensive local tumor invasion, lateral lymph node, or distant metastases at diagnosis and normal in all other DTC patients [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(1): 172–180.
- [9] Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, et al. Relationship between prognosis of papillary thyroid carcinoma patient and age: a retrospective single-institution study [J]. *Endocr J*, 2012, 59(5): 399–405.
- [10] Ito Y, Tomoda C, Uruno T, et al. Clinical significance of metastasis to the central compartment from papillary microcarcinoma of the thyroid [J]. *World J Surg*, 2006, 30(1): 91–99.
- [11] Shindo H, Amino N, Ito Y, et al. Papillary thyroid microcarcinoma might progress during pregnancy [J]. *Thyroid*, 2014, 24(5): 840–844.
- [12] Kim TY, Hong SJ, Kim JM, et al. Prognostic parameters for recurrence of papillary thyroid microcarcinoma [J]. *BMC Cancer*, 2008, 8(1): 1–11.
- [13] Arora N, Turbendian HK, Kato MA, et al. Papillary thyroid carcinoma and microcarcinoma: is there a need to distinguish the two? [J]. *Thyroid*, 2009, 19(5): 473–477.
- [14] Lee KJ, Cho YJ, Kim SJ, et al. Analysis of the clinicopathologic features of papillary thyroid microcarcinoma based on 7mm tumor size [J]. *World J Surg*, 2011, 35(2): 318–323.
- [15] Kim KE, Kim EK, Yoon JH, et al. Preoperative prediction of central lymph node metastasis in thyroid papillary microcarcinoma using clinicopathologic and sonographic features [J]. *World J Surg*, 2013, 37(2): 385–391.
- [16] Zhao Q, Ming J, Liu C, et al. Multifocality and total tumor diameter predict central neck lymph node metastases in papillary thyroid microcarcinoma [J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(3): 746–752.
- [17] Kuo SF, Lin SF, Chao TC, et al. Prognosis of multifocal papillary thyroid carcinoma [J]. *Int J Endocrinol*, 2013: 809382.
- [18] 樊秋兰, 陈薇, 于春洋, 等. 普通超声及超声造影预测甲状腺微小乳头状癌中央区淋巴结转移的价值 [J]. *中国超声医学杂志*, 2016, 32(12): 1060–1062.
- [19] 詹嘉, 余波, 刁雪红, 等. 超声造影评估甲状腺乳头状癌颈部淋巴结转移诊断中的价值 [J]. *中国超声医学杂志*, 2018, 34(4): 300–303.
- [20] 中国抗癌协会甲状腺癌专业委员会 CATO. 甲状腺微小乳头状癌诊断与治疗中国专家共识(2016 版) [J]. *中国肿瘤临床*, 2016, 43(10): 405–411.
- [21] Zheng X, Wei S, Han Y, et al. Papillary microcarcinoma of the thyroid: clinical characteristics and BRAF^{V600E} mutational status of 977 cases [J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(7): 2266–2273.
- [22] Walczyk A, Kowalska A, Kowalik A, et al. The BRAF^{V600E} mutation in papillary thyroid microcarcinoma: does the mutation have an impact on clinical outcome? [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2014, 80(6): 899–904.
- [23] 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.
- [24] Hasser GC, Tuttle RM, Su HK, et al. Active surveillance for papillary thyroid microcarcinoma: new challenges and opportunities for the health care system [J]. *Endocr Pract*, 2016, 22(5): 602–611.
- [25] Zhang M, Luo Y, Zhang Y, et al. Efficacy and safety of ultrasound-guided radiofrequency ablation for treating low-risk papillary thyroid microcarcinoma: a prospective study [J]. *Thyroid*, 2016, 26(11): 1581–1587.
- [26] Zhou W, Jiang S, Zhan W, et al. Ultrasound-guided percutaneous laser ablation of unifocal T1N0M0 papillary thyroid microcarcinoma: preliminary results [J]. *Eur Radiol*, 2017, 27(7): 2934–2940.
- [27] Kim JH, Baek JH, Sung JY, et al. Radiofrequency ablation of low-risk small papillary thyroid carcinoma: preliminary results for patients ineligible for surgery [J]. *Int J Hyperthermia*, 2017, 33(2): 212–219.

(收稿日期: 2018-07-23)

欢迎基金资助课题的论文投稿

为了进一步提高本刊的学术水平, 鼓励基金资助课题(国家自然科学基金, 国家各部委及省、市、自治区各级基金)的论文投到本刊。本刊决定, 将对上述基金课题论文以绿色通道快速发表。请作者投稿时, 在文中注明基金名称及编号, 并附上基金证书复印件。

欢迎广大作者踊跃投稿!

本刊编辑部