

甲状腺结节：精准诊断指导个体化治疗

李玉姝 单忠艳

中国医科大学附属第一医院内分泌与代谢病科 国家卫生健康委员会甲状腺疾病诊治重点实验室(共建), 沈阳 110001

通信作者: 单忠艳, Email: cmushanzhongyan@163.com

【摘要】 甲状腺结节在成人中患病率高达 20%~68%, 高分辨率超声等影像手段的广泛应用是一个重要因素, 但是增龄、肥胖、电离辐射、环境污染以及碘摄入不足等是发生甲状腺结节风险因素。大多数结节为良性, 无症状, 不需治疗。甲状腺超声、细针穿刺细胞学检查以及必要时结合分子诊断进行良恶性鉴别, 实现精准诊断。兼顾成本与效益, 分层次对甲状腺癌进行个体化治疗的时代已经到来。

【关键词】 甲状腺结节; 诊断; 治疗

基金项目: 国家重点研发计划(2023YFC2508300)

Thyroid nodules: individualized treatment based on precision diagnosis

Li Yushu, Shan Zhongyan

Department of Endocrinology and Metabolism, the First Hospital of China Medical University, NHC Key Laboratory of Diagnosis and Treatment of Thyroid Diseases, Shenyang 110001, China

Corresponding author: Shan Zhongyan, Email: cmushanzhongyan@163.com

甲状腺结节是成人最常见的甲状腺疾病。我国流行病学调查报告的 18 岁及以上成人甲状腺结节的患病率达 20.43%^[1]。大部分甲状腺结节于检查中发现, 没有症状。评估甲状腺结节的主要目的是鉴别其良恶性, 并对恶性病变进行治疗。然而, 在甲状腺恶性结节中有较大比例是惰性、进展缓慢的分化型甲状腺癌^[2]。因此兼顾成本与效益, 且以患者为中心的评估和处理策略备受关注 and 期待。

一、甲状腺结节的患病率及危险因素

甲状腺结节越来越常见, 借助超声的检出率高达 20%~68%^[3]。不同研究报道的甲状腺结节患病率差异较大。德国两项均在普通成人中的调查^[4,5]报道甲状腺结节患病率分别为 33% 和 68%, 前者 Papillon 研究应用的超声探头是 7.5 MHz, 而后一项研究应用 13 MHz 超声探头, 将检测出的直径 2~

3 mm 以上结节均纳入统计。可见高分辨率超声提高了普通人群检出甲状腺结节的阳性率。

年龄、性别、甲状腺疾病家族史是影响甲状腺结节患病的固有因素。此外, 肥胖、疾病、吸烟、精神压力, 以及碘营养状态、电离辐射、环境污染等自身和外界因素均可影响甲状腺结节患病率^[6]。如我国甲状腺疾病、碘营养和糖尿病全国流行病学调查(TIDE)所示, 甲状腺结节女性高发, 且患病率随着年龄增加显著增加, 有甲状腺疾病家族史者患病风险增加^[1]。吸烟, 即使已经戒烟, 均是甲状腺结节的危险因素^[7]。

碘营养状态是影响甲状腺结节患病率的重要因素。中国成人甲状腺结节的患病率是 20.43%^[1], 低于德国 Papillon 研究报告的 33%^[4]。欧洲一直处于轻度碘缺乏且未实行普遍食盐加碘政策,

DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20240409-00223

收稿日期 2024-04-09 本文编辑 赵景辉

引用本文: 李玉姝, 单忠艳. 甲状腺结节: 精准诊断指导个体化治疗[J]. 中华内科杂志, 2024, 63(6): 531-534. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20240409-00223.



Papillon 研究的人群尿碘中位数是 72.4 $\mu\text{g/g}$ 肌酐, 为中度碘缺乏状态, 而 TIDE 研究显示我国人群尿碘中位数 199.75 $\mu\text{g/L}$, 为碘适量状态。TIDE 研究的风险因素分析提示: 不吃碘盐和碘缺乏是甲状腺结节的危险因素。

近年, 越来越多的证据显示肥胖、代谢综合征与甲状腺结节患病风险相关。TIDE 研究及中国西南地区几项健康体检数据分析均提示肥胖尤其是中心型肥胖、代谢综合征及其组分增加甲状腺结节患病风险, 特别在男性中更为明显^[7-9]。高胰岛素血症、胰岛素样生长因子 1、慢性炎症及高促甲状腺激素(TSH)可能促进了甲状腺结节的发生^[6]。

环境污染是重要的公共卫生问题, 同时也是能否增加恶性甲状腺结节风险的研究热点^[10]。核辐射增加甲状腺癌风险是公认的, 但在其他环境因素中, 只有多氯联苯与甲状腺癌发生相关的研究证据较多。其他卤化物质、双酚 A/F、某些金属、类金属和邻苯二甲酸盐以及空气污染(PM_{2.5})等和甲状腺结节及良恶性的关系尚无定论, 需更多研究。

二、甲状腺结节的评估

甲状腺结节最重要的评估是良恶性鉴别。来自一些医学中心的研究显示遵循指南进行评估的甲状腺结节患者中恶性占比 7%~15%, 但在未经选择的甲状腺结节患者中恶性占比降低至 1%~5%^[2-3, 11]。比率变化也取决于是否把所有微小癌均进行诊断和评估。甲状腺乳头状癌(papillary thyroid cancer, PTC)约占所有甲状腺癌的 84%, PTC 与甲状腺滤泡癌(大约 4%)和嗜酸细胞癌(大约 2%)共称为高分化型甲状腺癌^[2]。低分化和未分化型甲状腺癌不常见, 但更具侵袭性。甲状腺髓样癌(大约 4%)起源于滤泡旁 C 细胞。

甲状腺结节的评估包括仔细问病史、查体和测定甲状腺功能, 正常范围内较高的 TSH 与恶性风险相关。髓样癌发病率低, 普遍测定血清降钙素的成本效益低, 有多发内分泌腺瘤病史或家族史或髓样癌家族史者需测定血清降钙素。甲状腺结节的影像学评估和随访均首选超声检查。甲状腺超声影像报告与数据系统(thyroid imaging reporting and data system, TIRADS)是有效、可信度高的体系, 应用于良恶性鉴别及指导后续穿刺活检评估。尽管超声评估简单易行, 但是仍然受到超声医生水平和主观判断的影响。由此, 基于深度学习的人工智能辅助超声诊断系统显示出的诊断性能与有经验的超声医生相当, 敏感度为 73%~94%, 特异度为

81%~91%, 可能是未来发展方向^[12-14]。

术前确诊甲状腺结节良恶性的金标准是细针抽吸活检(fine-needle aspiration biology, FNAB)。结合 TIRADS 分级和结节大小决定是否对结节进行穿刺。值得注意的是, 在国内外指南推荐中, 最大直径小于 1 cm 的结节, 单纯 TIRADS 高分级(超声显示出恶性征象)本身, 并不是进行 FNAB 的适应证, 仅当该结节有甲状腺外侵犯征象、随访中显著生长、存在可疑淋巴结、血清降钙素水平异常升高或拟进行手术或消融治疗等情况下才需行 FNAB^[12, 15-16]。这种结节虽然可能是甲状腺乳头状微小癌(papillary thyroid microcarcinoma, PTMC), 但是通常惰性生长, 进展缓慢, 即使在监测随访中发生变化, 再进行挽救性手术不影响预后^[17]。这种策略实际上避免了低危 PTMC 被过度诊断和治疗。

甲状腺细胞病理学 Bethesda 报告系统(the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology, TBSRTC)被各指南推荐, 用于 FNAB 结果的标准化报告, 分为 I~VI 类, 对应不同的恶性风险^[12]。当 FNAB 报告为 TBSRTC III 类(意义不明的不典型病变)和 IV 类(滤泡性肿瘤或可疑滤泡性肿瘤/嗜酸细胞肿瘤或可疑嗜酸细胞肿瘤)时, 补充分子标志物检测有助于良恶性鉴别。国内各甲状腺诊治中心常用的 BRAF^{V600E} 突变检测对于诊断 PTC 具有较高的特异性, 但敏感性低。怀疑滤泡性肿瘤, 单纯检测到 RAS 突变时, 不能区分腺癌或腺瘤。因此包括多个恶性驱动基因突变、融合基因变异的检测能为良恶性鉴别、甲状腺癌预后风险分层和晚期肿瘤靶向治疗提供信息。研究显示当 BRAF 突变合并 TERT 启动子、PIK3CA、AKT1、TP53 等基因突变提示预后不良, RAS 突变合并 TERT 启动子、EIF1AX 或 TP53 突变提示高侵袭性甲状腺癌风险增高^[18]。

三、甲状腺结节的治疗

多数良性甲状腺结节或未达到 FNAB 标准的结节仅需定期随访。事实上, 通过超声联合必要时的 FNAB 评估, 初始判断为低恶性风险的甲状腺结节患者, 后续随访中再确诊为甲状腺癌的风险非常低。欧洲一项对 17 592 例具有直径 1 cm 以上甲状腺结节患者长达 20 年的随访研究显示, 初次评估为良性的结节 5 年以后再确诊为恶性的比率低至 1/1 000^[11]。我国学者发现良性甲状腺结节具有区别于 PTC 的独特分子特征, 两者遗传分化路径迥异^[19]。因此大部分低风险结节仅需 6~12 个月进行 1 次超声检查, 并逐渐延长随访问隔。仅当超声发

现新的恶性征象或结节明显增长情况下再行 FNAB 评估。

少数良性结节呈持续生长或致局部压迫症状需要手术治疗,高功能结节也可以行¹³¹I 治疗。微创技术近来也应用于症状性良性甲状腺结节,包括超声引导经皮乙醇注射(主要用于囊性甲状腺结节)或热消融技术(射频消融、激光治疗、高强度聚焦超声、超声引导微波消融),几项研究报道治疗后结节体积减小 50%~80%,是手术或¹³¹I 的可选替代方案^[20]。但要避免无指征的过度使用,且消融治疗前必须经病理证实为良性^[12, 21-22]。不提倡对良性结节患者给予左甲状腺素进行 TSH 抑制治疗,但应保障患者有充足的碘摄入。

规范的外科手术是分化型甲状腺癌患者的首选治疗。术后¹³¹I 治疗能够提升高复发风险分层患者的总生存率。分化型甲状腺癌术后进行 TSH 抑制治疗和长期随访是治疗的一个重要环节。TSH 抑制治疗目标要根据复发风险和 TSH 抑制治疗副作用双风险分层来确定。抗血管生成多激酶抑制剂(如索拉非尼、乐伐替尼、卡博替尼)已批准用于对¹³¹I 难治性甲状腺癌。针对导致甲状腺癌的基因变异(BRAF、RET、NTRK、MEK)的靶向治疗(如达拉非尼、塞尔帕替尼、拉罗替尼、曲美替尼)开始用于晚期甲状腺癌患者^[2]。

但是,甲状腺癌手术患者中约 50% 为 PTMC^[20]。是否所有这些 PTMC 患者均需要手术治疗?基于 PTMC 的惰性生物学行为,主动监测是近年来针对低危 PTMC 的新兴非手术治疗方法。低危 PTMC 指临床无腺体外侵袭及影像检查转移者、FNAB 为非侵袭性病理亚型,若进行分子检测者则无多个驱动基因联合突变。主动监测需患者依从性良好,定期随访评估,当出现肿瘤增大,甲状腺外侵犯,累及神经、气管或食管,发生淋巴结或远处转移时,考虑转为手术治疗^[12, 21],延迟手术并不降低生存率^[23],且患者的生活质量好于进行手术的患者^[24]。近来主动监测正在逐渐扩大应用于 1.5 cm 以下低危 PTC 中。对于适合主动监测的 PTMC 患者,超声引导的消融治疗也是可选择的方案,但是与主动监测、手术的随机对照的长期随访研究尚未见报道。

综上所述,我国甲状腺癌发病率呈持续增长,2014 至 2018 年发病率的年增长百分比分别为男性 9.2%、女性 8.5%,在中国女性所有癌症中排名第三^[25]。2022 年甲状腺癌年龄标准化发病率,男性

为 13.25/10 万,女性为 36.51/10 万;另一方面甲状腺癌特异性死亡率稳定在低水平,2022 年男性为 0.35/10 万,女性为 0.55/10 万^[25]。同样的趋势也出现在美国、韩国等高收入国家^[20]。提示越来越多的超声体检发现了大量甲状腺结节患者,使无症状的 PTMC 被诊断和治疗可能是这种变化趋势的原因之一。因此,正确认识甲状腺结节的危害,理性地进行评估和处置,降低家庭和社会负担是当务之急。对于无症状、体征及危险因素的成人,不推荐进行颈部超声筛查甲状腺结节。对于直径小于 1 cm 的结节,大多不必要立即行 FNAB 评估。大部分良性、低恶性风险或不符合 FNAB 标准的甲状腺结节仅需定期随访。对于甲状腺癌,需精准诊断及风险分层,医患充分交流不同治疗方法的潜在风险、益处和预期结果,最终结合患者意愿,依据指南进行个体化的规范的多学科联合管理,做出有利于患者的医疗决策。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] Li Y, Teng D, Ba J, et al. Efficacy and safety of long-term universal salt iodization on thyroid disorders: epidemiological evidence from 31 provinces of mainland China[J]. *Thyroid*, 2020, 30(4): 568-579. DOI: 10.1089/thy.2019.0067.
- [2] Boucai L, Zafereo M, Cabanillas ME. Thyroid cancer: a review[J]. *JAMA*, 2024, 331(5): 425-435. DOI: 10.1001/jama.2023.26348.
- [3] Durante C, Grani G, Lamartina L, et al. The diagnosis and management of thyroid nodules: a review[J]. *JAMA*, 2018, 319(9): 914-924. DOI: 10.1001/jama.2018.0898.
- [4] Reiners C, Wegscheider K, Schicha H, et al. Prevalence of thyroid disorders in the working population of Germany: ultrasonography screening in 96, 278 unselected employees[J]. *Thyroid*, 2004, 14(11): 926-932. DOI: 10.1089/thy.2004.14.926.
- [5] 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.
- [6] 赵薇, 李欣宇, 高政南. 甲状腺结节的危险因素[J]. *中华内科杂志*, 2024, 63(6): 535-539. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20240301-00137.
- [7] Xu L, Zeng F, Wang Y, et al. Prevalence and associated metabolic factors for thyroid nodules: a cross-sectional study in Southwest of China with more than 120 thousand populations[J]. *BMC Endocr Disord*, 2021, 21(1): 175. DOI: 10.1186/s12902-021-00842-2.
- [8] Zhang F, Teng D, Tong N, et al. Gender-specific associations between metabolic disorders and thyroid nodules: a cross-sectional population-based study from China[J]. *Thyroid*, 2022, 32(5): 571-580. DOI: 10.1089/

- thy.2021.0686.
- [9] Wan Z, Li Y, Dong X, et al. Influence of metabolic syndrome and lifestyle factors on thyroid nodules in Chinese adult men: a cross-sectional study[J]. *Eur Thyroid J*, 2023, 12(6): e230168 [pii]. DOI: 10.1530/ETJ-23-0168.
- [10] Kruger E, Toraih EA, Hussein MH, et al. Thyroid carcinoma: a review for 25 years of environmental risk factors studies[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(24): 6172. DOI: 10.3390/cancers14246172.
- [11] Grussendorf M, Ruschenburg I, Brabant G. Malignancy rates in thyroid nodules: a long-term cohort study of 17, 592 patients[J]. *Eur Thyroid J*, 2022, 11(4): e220027 [pii]. DOI: 10.1530/ETJ-22-0027.
- [12] 中华医学会内分泌学分会, 中华医学会外科学分会甲状腺及代谢外科学组, 中国抗癌协会头颈肿瘤专业委员会, 等. 甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南(第二版)[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2023, 39(3): 181-226. DOI: 10.3760/cma.j.cn311282-20221023-00589.
- [13] Tong WJ, Wu SH, Cheng MQ, et al. Integration of artificial intelligence decision aids to reduce workload and enhance efficiency in thyroid nodule management[J]. *JAMA Netw Open*, 2023, 6(5): e2313674. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.13674.
- [14] Peng S, Liu Y, Lv W, et al. Deep learning-based artificial intelligence model to assist thyroid nodule diagnosis and management: a multicentre diagnostic study[J]. *Lancet Digit Health*, 2021, 3(4): e250-e259. DOI: 10.1016/S2589-7500(21)00041-8.
- [15] Alexander EK, Cibas ES. Diagnosis of thyroid nodules[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2022, 10(7): 533-539. DOI: 10.1016/S2213-8587(22)00101-2.
- [16] Durante C, Hegedüs L, Czarniecka A, et al. 2023 European Thyroid Association clinical practice guidelines for thyroid nodule management[J]. *Eur Thyroid J*, 2023, 12(5): e230067. DOI: 10.1530/ETJ-23-0067.
- [17] Miyauchi A, Ito Y. Conservative surveillance management of low-risk papillary thyroid microcarcinoma[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2019, 48(1): 215-226. DOI: 10.1016/j.ecl.2018.10.007.
- [18] 李浩榕, 韩如来, 叶蕾. 甲状腺结节的精准诊断[J]. *中华内科杂志*, 2024, 63(6): 540-543. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20240311-00155.
- [19] Ye L, Zhou X, Huang F, et al. The genetic landscape of benign thyroid nodules revealed by whole exome and transcriptome sequencing[J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 15533. DOI: 10.1038/ncomms15533.
- [20] Singh Ospina N, Iñiguez-Ariza NM, Castro MR. Thyroid nodules: diagnostic evaluation based on thyroid cancer risk assessment[J]. *BMJ*, 2020, 368: l6670. DOI: 10.1136/bmj.l6670.
- [21] 胡晓东, 吕朝晖. 甲状腺结节的非手术治疗[J]. *中华内科杂志*, 2024, 63(6): 544-549. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20240311-00157.
- [22] Sinclair CF, Baek JH, Hands KE, et al. General principles for the safe performance, training, and adoption of ablation techniques for benign thyroid nodules: An American Thyroid Association statement[J]. *Thyroid*, 2023, 33(10): 1150-1170. DOI: 10.1089/thy.2023.0281.
- [23] Hwang H, Choi JY, Yu HW, et al. Surgical outcomes in patients with low-risk papillary thyroid microcarcinoma from MAeSTro Study: immediate operation versus delayed operation after active surveillanceA multicenter prospective cohort study[J]. *Ann Surg*, 2023, 278(5): e1087-e1095. DOI: 10.1097/SLA.0000000000005841.
- [24] Liu C, Zhao H, Xia Y, et al. Active surveillance versus immediate surgery: A comparison of clinical and quality of life outcomes among patients with highly suspicious thyroid nodules 1 cm or smaller in China[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2023, 49(9): 106917. DOI: 10.1016/j.ejso.2023.04.016.
- [25] Han B, Zheng R, Zeng H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. *J Nat Cancer Cent*, 2024, 4(1): 47-53. DOI: 10.1016/j.jncc.2024.01.006.

·读者·作者·编者·

《中华内科杂志》微信订阅方式

为方便广大读者, 本刊微信平台目前已经开通了订阅杂志服务, 您可以通过微信扫描右侧二维码直接订阅, 或先关注本刊微信(微信号“zhnkzz”), 进入“会员社区”, 然后点击“订阅杂志”完成订阅。若您购买过程中遇到问题, 点击“客服”即可与我们联系, 或者点击“商品详情”联系我们。



微信扫描二维码
即可购买