

妊娠期分化型甲状腺癌 26 例诊治体会

张方捷, 叶 静

(杭州市第一人民医院, 浙江 杭州 310006)

摘 要: [目的] 探讨与总结妊娠期分化型甲状腺癌的诊治经验。[方法] 妊娠期分化型甲状腺癌 26 例, 通过超声与细针穿刺活检评估肿瘤的大小、生长速度、淋巴结转移和病理类型, 选择合适的治疗方案。随访内容包括促甲状腺激素(TSH)、游离甲状腺素 4(FT₄)、颈部超声与分娩情况。[结果] 26 例患者诊断为妊娠早期 9 例, 中期 11 例, 晚期 6 例; 评估肿瘤高危因素后, 6 例患者在妊娠期接受手术, 20 例在产后手术。所有患者均顺利分娩, 平均随访时间(35.3±18.4)个月, 25 例患者未发现复发或转移征象, 1 例患者淋巴结转移再次颈淋巴结清扫, 无死亡病例。[结论] 妊娠期分化型甲状腺癌的治疗建议多学科讨论决定治疗方案。如不具备高危因素, 建议将手术时间推迟至妊娠中晚期或产后。需要规范精准的手术操作, 严格的术后随访来保证患者与胎儿的健康与生命。

关键词: 妊娠; 甲状腺肿瘤; 分化型癌; 随访; 外科手术

中图分类号: R736.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2015)11-0900-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2015.11.B008

The Experience of the Diagnosis and Treatment of 26 Cases with Differentiated Thyroid Cancer During Pregnancy

ZHANG Fang-jie, YE Jing

(Hangzhou First People's Hospital, Hangzhou 310006, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the experience of the diagnosis and treatment of patients with differentiated thyroid cancer(DTC) during pregnancy. [Methods] Ultrasound and fine needle aspiration biopsy (FNAB) were used in 26 women with DTC during pregnancy to evaluate the nodule size, growth rate, lymph node metastasis and the histological type, so as to make treatment decision. Thyroid stimulating hormone(TSH), free thyroxine 4(FT₄), ultrasound for the neck and the delivery of patients were followed up. [Results] There were 9 patients confirmed DTC during the first trimester of pregnancy, 11 patients during the second and 6 patients during the third. After the risk factors were evaluated, 6 patients accepted operations during pregnancy, 20 patients did after delivery. All patients had successful delivery. After following up for (35.3±18.4) months, no recurrence or metastasis was found in 25 patients, and one patient had lymph node metastasis and underwent secondary dissection. [Conclusions] Treatment for DTC during pregnancy needs cooperation of multidisciplinary teams. If there were no risk factors, surgery should be postponed to the time after the second trimester of pregnancy or the post-delivery period. Standard and accurate operation, strict follow-up are needed to guarantee the patients and newborns' healths and lives.

Subject words: pregnancy; thyroid neoplasms; differentiated carcinoma; follow-up; surgery

甲状腺癌以分化型甲状腺癌(differentiated thyroid cancer, DTC)为主, 包括乳头状癌与滤泡状癌^[1]。妊娠期妇女由于雌激素、人绒毛膜促性腺激素水平升高, 下丘脑—垂体—甲状腺反馈系统被抑制, 甲状腺激素分泌增加, 致原存在的甲状腺结节增大, 新结节形成, 故妊娠期和产后的妇女甲状腺癌发病率升高^[2]。由于妊娠期妇女有别于普通甲状腺癌患者的

生理性、社会性, 为最大可能减少和避免患者与胎儿的危险, 需在严格评估手术指征后选择合适的手术时机与手术方式, 及规范的术后治疗。通过长期临床工作, 我们对妊娠期分化型甲状腺癌的诊治已形成规范化的治疗体系, 现总结如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

我科自 2010 年 1 月至 2014 年 12 月共收治病

通讯作者: 叶静, 副主任医师, 硕士; 浙江省杭州市杭州市第一人民医院血管外科, 浙江省杭州市浣纱路 261 号(310006); E-mail: sailorwater3@126.com

收稿日期: 2015-07-27; **修回日期:** 2015-09-06

理证实的妊娠期分化型甲状腺癌患者 26 例,根据肿瘤诊断时间,妊娠早期(0~12 周)患者 9 例,中期(12~28 周)11 例,晚期(28 周后)6 例。平均年龄(29.7±4.3)岁。

1.2 检查方法

患者因颈部肿物或超声发现甲状腺结节就诊,接受体格检查,血促甲状腺激素(TSH)、血清游离甲状腺素(FT₄)检验,甲状腺及颈部淋巴结超声检查。超声根据结节特征进行评估分级,明确颈部淋巴结是否存在肿大,并随访监测其生长速度。对超声高度怀疑恶性或 TI-RADS 分级为 4A、4B、4C 和 5 级者,行细针穿刺活检(fine needle aspiration biopsy, FNAB)。

1.3 手术时机与手术方式

经 FNAB 证实或高度怀疑恶性的患者,通过超声评估肿瘤大小、生长速度、是否侵犯包膜或周围组织、是否存在淋巴结转移等高危因素,来决定是否需在妊娠期接受手术治疗。对肿瘤大于 2cm,侵及包膜,或高度怀疑淋巴结转移者立即手术。对不具有以上任一特征的分化型甲状腺癌,则尽可能推迟手术时机至妊娠中期、晚期和产后。

对推迟手术的患者密切随访,给予左旋甲状腺素片口服,抑制 TSH 水平在 0.1~1.5mIU/L,但 FT₄ 不高于正常范围上限。每月 1 次甲状腺与颈部淋巴结超声检查。在随访过程中如发现肿瘤生长迅速、侵及包膜外或怀疑淋巴结转移,立即手术。

麻醉方式采用全身麻醉。由于患者妊娠的特殊性,术式选择严格遵循甲状腺癌治疗规范与指南,避免过度治疗而增加风险和并发症的发生率。具体术式选择如下:对于单侧分化型甲状腺癌,直径在 1cm 以下且未侵犯包膜,结合术前超声术中探查未发现肿大淋巴结者,行患侧甲状腺腺叶切除;对 1~4cm 之间的肿瘤,如未侵犯包膜,淋巴结无肿大者,行患侧腺叶切除加峡部切除,预防性中央区淋巴结清扫;对肿瘤直径>4cm,侵犯包膜,淋巴结转移或远处转移者,行甲状腺全切或近全切除术,根据淋巴结转移情况选择中央区 and 侧颈区淋巴结清扫。术中严格保护甲状旁腺,如血供受影响则切移植入颈前肌群,避免妊娠期出现甲状旁腺功能障碍而影响胎儿生长发育。

1.4 术后治疗与随访

术后常规服用左旋甲状腺素片,随访时间为术后 3 个月内每月 1 次,检查内容包括甲状腺及颈部

淋巴结超声、甲状腺功能,并根据 FT₄、TSH 指标调整左旋甲状腺素片剂量。甲状腺功能与药量稳定后每 3 个月复查 1 次,妊娠患者产检按常规进行。

1.5 统计学处理

采用 SPSS17.0 统计软件分析,数据采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 超声检查及 FNAB 结果

经超声检查与 FNAB,有 24 例患者病理证实或高度怀疑为乳头状癌,2 例考虑滤泡状癌。19 例患者肿瘤直径在 1cm 以下,6 例在 1~2cm 之间,1 例达 2.8cm;1 例患者在诊断时即发现侵出包膜外;3 例患者经穿刺证实或高度怀疑淋巴结转移,23 例无转移证据(Table 1)。

Table 1 The evaluation of the tumors by ultrasound

Characteristics	First trimester	Second trimester	Third trimester	Total
tumor size(cm)				
≤1	7	8	4	19
1~2	2	3	1	6
2~4	0	0	1	1
>4	0	0	0	0
Capsular invasion				
Yes	0	0	1	1
No	9	11	5	25
Lymph metastasis				
Yes	1	1	1	3
No	8	10	5	23
Adjacent tissue invasion				
Yes	0	0	1	1
No	9	11	5	25

2.2 妊娠期接受手术患者情况

共 6 例患者在妊娠期接受手术,归为 I 组。其中,1 例妊娠早期患者,在孕 8 周时发现左侧甲状腺 1.2cm 结节,中央区淋巴结肿大,超声评级 4B 级,经穿刺证实乳头状癌合并中央区淋巴结转移,予左旋甲状腺素片抑制治疗 4 周进入妊娠中期后,行甲状腺近全切除术,左侧中央区淋巴结清扫。

中期 25 周的 1 例患者,右侧甲状腺肿瘤直径 1.4cm,超声考虑存在颈部淋巴结转移,予左旋甲状腺素片服用 2 周后行甲状腺近全切除术,右侧中央

区淋巴结清扫。

晚期患者 1 例，超声提示左侧占位最大直径 2.8cm，侵及颈前肌后方，右侧 0.6cm 结节，高度怀疑左侧中央区 and 侧颈区多个淋巴结转移，立即接受手术。术中发现肿瘤前方侵出包膜，浸润颈前肌，术中冰冻双侧结节均为乳头状癌，行甲状腺全切除术，左侧中央区 and 侧颈区淋巴结清扫。

2 例患者在随访过程中发现肿瘤增长速度较快（间隔 1 个月随访中肿瘤直径增加>0.5cm），1 例发现颈部淋巴结肿大怀疑转移可能，分别在随访 2 至 4 个月后接受手术。1 例行单侧腺叶切除，2 例行单侧腺叶、峡部切除，合并中央区淋巴结清扫。

2.3 产后手术患者情况

20 例患者在产后 1~13 个月内接受手术，分为 II 组。其中 9 例单侧腺叶切除，11 例单侧腺叶+峡部+中央区淋巴结清扫。20 例患者从确诊至手术的时间为 3.7~14.5 个月，随着时间的增加，肿瘤直径有增大趋势($r=0.473$)(Figure 1)。

2.4 cTNM 与 pTNM 比较

术后病理显示，I 组有 1 例患者存在颈前肌浸润，切缘干净，4 例患者存在淋巴结转移；II 组中 2 例淋巴结转移病例。两组均无远处转移病例(Table 2)。所有患者均为 45 岁以下，无远处转移，故均为 I 期患者。

II 组 20 例患者在确诊时超声评估 T₁ 期 18 例，T₂ 期 2 例，术后病理报告 T₁ 期 16 例，T₂ 期 4 例($P=0.38$)。20 例患者在首诊时未发现淋巴结转移，术后病理报告发现 2/20 例分别有 1 枚和 2 枚阳性淋巴结($P=0.17$)。

2.5 术后情况

26 例患者均成功分娩，胎儿全部存活。其中 14 例剖宫产，12 例自然分娩，剖宫产率 53.9%。术后常规服用左旋甲状腺素片并根据 FT₄、TSH 指标调整至合理剂量。随访时间为(35.3±18.4)个月，II 组 1 例患者在术后 8 个月后发现侧颈区淋巴结转移，经穿刺活检证实后再次行侧颈区淋巴结清扫手术，其他病例未发现复发或转移。

3 讨 论

美国流行病学调查显示，育龄期妇女的分化型

Table 2 cTNM and pTNM stage in 2 groups

Stage	Group I		Group II	
	cTNM	pTNM	cTNM	pTNM
T				
1	1	1	18	16
2	3	3	2	4
3	1	1	0	0
4a	1	1	0	0
4b	0	0	0	0
N				
0	2	2	20	18
1	4	4	0	2
M				
0	6	6	20	20
1	0	0	0	0

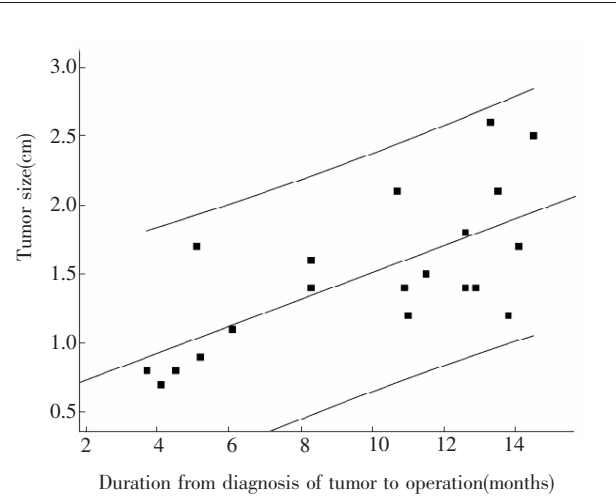


Figure 1 The correlation of duration from diagnosis of tumor to operation with the tumor size in group II

甲状腺癌发病率为 14/10 万，而普通人群发病率为 4/10 万，仅次于该时期的乳腺癌发病率^[3]，病理类型大部分为乳头状癌并预后良好。妊娠期发现的甲状腺结节恶性率在 28.5%~43%，较普通人群高 5%~10%^[4]。

妊娠期合并分化型甲状腺癌一般由颈部肿块或体检发现，其诊断方法与非妊娠期妇女一致^[5]。本研究的 26 例均为妊娠期发现甲状腺结节，经 FNAB 证实或高度怀疑为分化型甲状腺癌的患者。通过超声检查对肿瘤的风险度进行评估，包括肿瘤的大小、是否突破包膜或浸润周围组织、淋巴结转移情况^[6]，据此来决定手术时机与手术方式。

加利福尼亚癌症中心的 Yasmeen 等^[7]将 595 例妊娠期分化型甲状腺癌患者与 2270 例非妊娠期患者进行回顾性对照研究，结论为经过规范化治疗两

者均预后良好,生存率与普通甲状腺癌患者无统计学差异,与患者是否妊娠无关^[7]。美国和欧洲的数个研究中心均未发现因甲状腺癌致孕产妇直接相关性死亡的病例^[8]。也有研究者提出不同观点,Vannucchi等^[3]对15例妊娠期患者与61例非妊娠期患者的比较发现,妊娠期甲状腺癌的复发率和残留率达60%,而未生育女性该指标为13.1%,产后1年降至4.2%,所以认为妊娠是分化型甲状腺癌的重要预后影响因子。其原因是妊娠患者甲状腺腺体内雌激素受体表达增加,从而导致滤泡细胞活跃,肿瘤更具侵袭性^[3]。

由于妊娠期合并分化型甲状腺癌一般预后良好,治疗既要注意胎儿安全,也要避免肿瘤的进展,所以对手术时机的选择尤须慎重。根据美国甲状腺协会(American Thyroid Association)与内分泌学会(Endocrine Society)对妊娠期分化型甲状腺癌的治疗指南,对肿瘤组织学分型、淋巴结转移情况、肿瘤生长速度等进行评估,如可排除上述风险因素,建议该类患者在产后进行手术^[9]。如存在风险因素,则建议在妊娠中期,22周以后进行手术较为适当^[9]。根据该指南,通过超声评估与FNAB,排除风险因素后,仅有少部分患者需要在妊娠期接受手术。

本研究中有1例妊娠早期患者穿刺证实淋巴结转移,予甲状腺素片抑制治疗至妊娠中期后接受手术;1例中期患者高度怀疑淋巴结转移,予抑制治疗2周后进入妊娠晚期后手术;1例晚期患者确诊时已有包膜外侵犯等高危因素,立即手术治疗。

对暂无高危因素患者的随访评估同样重要。本研究中患者每隔1个月复查甲状腺和周围淋巴结超声,对两次随访之间肿瘤直径增加>0.5cm或怀疑出现淋巴结转移的患者,选择手术治疗。2例患者在随访过程中发现肿瘤生长速度过快,1例发现颈部淋巴结肿大怀疑转移可能,在妊娠期接受手术。余下20例患者在诊断与随访中未发现具有各项风险因素,故在产后接受手术治疗。在随访过程中,我们发现肿瘤大小与诊断距手术的时间呈正相关,有2例患者由T₁发展为T₂,2例患者由N₀发展为N₁。Mazzaferri等^[10]的研究认为此情况与肿瘤存在时间、妊娠期激素刺激相关,但确诊时的超声评估分级之间无统计学差异,且不影响预后;De Groot等^[11]的报道同样支持上述结论。

本研究中26例患者均完成妊娠顺利分娩;Ⅱ组1例患者在术后8个月后发现淋巴结转移,经穿刺活检证实后再次行淋巴结清扫手术,其他病例未发现复发或转移。我们认为无高危因素的妊娠期分化型甲状腺癌患者在密切随访的情况下延迟手术时机是安全的,在不增加肿瘤对患者危害的情况下最大程度保证了分娩的顺利与胎儿的安全。所以妊娠期合并分化型甲状腺癌一般良好预后,应正确评估肿瘤风险因素,选择合适的手术时机,保证患者与胎儿的健康与生命。

参考文献:

- [1] Yazbeck CF, Sullivan SD. Thyroid disorders during pregnancy[J]. Med Clin North Am, 2012, 96(2): 235-256.
- [2] Fitzpatrick DL, Russell MA. Diagnosis and management of thyroid disease in pregnancy [J]. Obstet Gynecol Clin North Am, 2010, 37(2): 173-193.
- [3] Vannucchi G, Perrino M, Rossi S, et al. Clinical and molecular features of differentiated thyroid cancer diagnosed during pregnancy [J]. Eur J Endocrinol, 2010, 162(1): 145-151.
- [4] Mazzaferri EL. Approach to the pregnant patient with thyroid cancer[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(2): 265-272.
- [5] Fitzpatrick DL, Russell MA. Diagnosis and management of thyroid disease in pregnancy [J]. Obstet Gynecol Clin North Am, 2010, 37(2): 173-193.
- [6] Moon WJ, Baek JH, Jung SL, et al. Ultrasonography and the ultrasound-based management of thyroid nodules: consensus statement and recommendations[J]. Korean J Radiol, 2011, 12: 1-14.
- [7] Yasmeeen S, Cress R, Romano PS, et al. Thyroid cancer in pregnancy [J]. Int J Gynaecol Obstet, 2005, 91(1): 15-20.
- [8] Gharib H, Papini E, Paschke R, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules[J]. Endocr Pract, 2010, 16(1): 1-43.
- [9] American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer[J]. Thyroid, 2009, 19: 1167-1214.
- [10] Mazzaferri EL. Approach to the pregnant patient with thyroid cancer[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(2): 265-272.
- [11] De Groot L, Abalovich M, Alexander EL, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an endocrine society clinical practice guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97: 2543-2565.