

21 例甲状腺滤泡状癌临床诊治分析

黄际远, 宋文忠, 戴庆靖, 郭佳

(四川省医学科学院, 四川省人民医院, 四川 成都 610072)

摘要: [目的] 探讨甲状腺滤泡状癌的临床诊断、治疗及预后的影响因素。[方法] 回顾性分析经病理确诊的甲状腺滤泡状癌患者 21 例, 年龄 23~76 岁, 均进行甲状腺切除术, 7 例行远处转移病灶切除术, 术后均行碘-131(¹³¹I)治疗。[结果] 本组 21 例甲状腺滤泡状癌随访时间为 3~120 个月。临床治愈 3 例, 好转 12 例, 3 例病情进展, 死亡 3 例。[结论] 甲状腺滤泡状癌诊断相对较为困难。确诊甲状腺滤泡状癌应行甲状腺全切除术, 甲状腺滤泡癌术后 ¹³¹I 治疗安全、有效。

关键词: 甲状腺肿瘤; ¹³¹I

中图分类号: R736.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2016)11-0907-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2016.11.B008

Diagnosis and Treatment of Follicular Thyroid Carcinoma: A Clinical Analysis of 21 Cases

HUANG Ji-yuan, SONG Wen-zhong, DAI Qing-jing, et al.

(Sichuan Provincial People's Hospital, Sichuan Academy of Medical Sciences, Chengdu 610072, China)

Abstract: [Objective] To review the diagnosis and treatment of patients with follicular thyroid carcinoma (FTC). [Methods] The clinical data of 21 patients with FTC were retrospectively reviewed. The clinical feature, treatment and outcome of patients were analyzed. All patients underwent thyroidectomy and were treated with radioactive ¹³¹I. Surgical intervention of metastases was performed in 7 patients. [Results] The follow-up period was 3~120 months. Among 21 FTC patients, 3 were cured, 12 were improved, 3 had progressive disease and 3 were died of the disease. [Conclusion] It is difficult in diagnosis of FTC compared to papillary thyroid carcinoma(PTC). Diagnosis is confirmed by total thyroidectomy, and postoperative ¹³¹I therapy is effective and safe.

Subject words: thyroid neoplasms; radioactive iodine 131

过去 20 年间甲状腺癌的发生率在全球范围内均呈急剧上升趋势, 美国的发病率增加 4.99 倍, 韩国的检出率增加了 15 倍^[1]。上海市 1983~2007 年的统计资料显示女性甲状腺癌 1983~2003 年年度百分比变化(annual percentage change, APC)为 4.9%, 2003 年后增加到 19.9%^[2]。其中 90% 以上为分化型甲状腺癌(differentiated thyroid carcinoma, DTC), 包括乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)及滤泡状癌(follicular thyroid carcinoma, FTC)。FTC 发病率在甲状腺恶性肿瘤中排位第 2, 约占甲状腺恶性肿瘤的 10%~15%。FTC 较易发生远处转移, 预后相比

PTC 差, 术前诊断比 PTC 困难^[3]。本研究通过对 21 例 FTC 患者的临床资料进行回顾分析, 以提高对 FTC 的认识及诊断、治疗的水平。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2005 年 1 月至 2016 年 4 月经四川省人民医院核医学科收治并经病理确诊的 FTC 患者 21 例, 其中男性 4 例, 女性 17 例, 男、女性比为 1:4.25。发病年龄 23~76 岁, 其中 <45 岁 7 例, ≥45 岁 14 例。根据美国癌症联合委员会(AJCC)2010 年甲状腺癌 TNM 分期标准, T_x 8 例, T₁ 期 5 例, T₂ 期 1 例, T₃ 期 5 例, T₄ 期 2 例; N_x 1 例, N_{1a} 1 例, N_{1b} 5 例; N₀

通讯作者: 黄际远, 副主任医师, 硕士; 四川省医学科学院, 四川省人民医院核医学科, 四川省成都市一环路西二段 32 号 (610072); E-mail: huangjiyuan88@163.com

收稿日期: 2016-06-02; **修回日期:** 2016-07-19

14例。I期6例, II期2例, III期4例, IV期9例; M₁期13例, M₀期8例, 其中有骨转移9例, 肺转移9例, 肺、骨转移5例。

1.2 手术治疗

21例甲状腺滤泡状癌均行手术治疗。1次手术10例, 2次手术9例, 3次手术2例。手术方式包括: 甲状腺癌姑息切除术、甲状腺癌根治术、甲状腺全切术、甲状腺全切+颈部淋巴结清扫、甲状腺癌根治术+颈部淋巴结清扫、残余甲状腺切除等。其中7人次行远处转移病灶手术切除, 包括腰3肿瘤切除+M8钉内固定术、右髂骨转移性滤泡癌切除、胸2、11椎体及附件转移癌切除术、腰3椎体肿瘤切除+钛网植骨融合钉棒内固定等, 术后均证实为甲状腺滤泡状癌。

1.3 甲状腺滤泡状癌病理诊断

21例患者均经术后病理证实为甲状腺滤泡状癌, 其中颈淋巴结清扫9例, 5例术后病理证实颈淋巴结癌转移。13例以颈部或甲状腺包块就诊行手术治疗, 术后病理诊断为甲状腺滤泡状癌。4例以骨转移病灶手术治疗, 术后证实来源于甲状腺滤泡状癌, 再行甲状腺全切术, 术后甲状腺病理诊断为甲状腺滤泡状癌。4例仅转移病灶证实为甲状腺滤泡状癌, 残余甲状腺未见肿瘤, 其中4例中3例为骨转移, 1例淋巴结转移, 且4例既往均有甲状腺包块切除史, 均考虑良性病变。

1.4 甲状腺滤泡状癌术后¹³¹I治疗

1.4.1 患者准备

患者¹³¹I治疗前均停用左甲状腺素钠(LT4)3~4周^[4], 并忌用各种含碘药物(如含碘造影剂、化痰剂等)以及富碘食物(如海带、紫菜、海藻等)。¹³¹I治疗前常规测定游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)、促甲状腺激素(TSH)、甲状腺球蛋白(Tg)和甲状腺球蛋白抗体(TgAb)。行甲状腺吸¹³¹I率、胸片/CT、颈部彩超。

1.4.2 ¹³¹I治疗剂量

单次口服¹³¹I剂量1.11~7.40GBq, 首次“清甲”治疗剂量1.11~3.70GBq, 颈部淋巴结转移5.55GBq, 肺、骨、脑转移7.40GBq。¹³¹I治疗后第3~5天行¹³¹I全身显像(¹³¹I-WBS)检查, 对残留甲状腺或转移灶无法鉴别时行¹³¹I SPECT-CT检查。服¹³¹I 48h后恢复LT4的替代抑制治疗。仪器为美国GE公司SPECT/

CT仪。

1.4.3 图像判定标准

全身显像及断层融合显像结果由2位高年资核医学医生阅片共同做出定位、定性诊断。①全身显像判断标准: 在排除体表体外放射性污染和体内的生理显影部位外(除鼻咽、残甲、唾液腺、消化道、膀胱和弥漫性肝脏显影外), 有放射性浓聚或增强灶高于体内本底水平者为阳性病灶。②融合显像判断: 除外放射性浓聚为放射性污染或生理显影外, 有放射性浓聚或增强灶高于体内本底水平者为阳性病灶; 病灶部位以CT定位显示的部位判断。

1.5 疗效评估参考标准

①临床治愈: 临床症状消失; ¹³¹I-WBI显像阴性, 其他影像学检查无异常; TSH < 0.1~1.0mIU/ml, Tg < 1.0ng/ml。②好转: 临床症状得到控制; 原发灶缩小或转移灶减少; Tg水平降低。③病情进展: 临床症状未缓解甚至加重; ¹³¹I-WBI显像远处有转移病灶或其他影像学检查病灶无明显减少; Tg进行性增高。④无效: 临床症状未缓解甚至加重或死亡, 原发灶无变化或增多, 转移灶增大或增多, Tg进行性增高。

1.6 随访观察

¹³¹I治疗1个月后复查甲功5项(FT3、FT4、TSH、TgAb、Tg), 调整LT4剂量。6个月后复查甲功、颈部超声, 根据病情选择CT、MRI或其他影像学检查。以后每半年复查甲功和颈部超声。

1.7 统计学处理

采用SPSS16.0统计学软件对数据进行处理分析。不同组资料比较采用Mann-Whitney秩和检验。采用Kaplan-Meier生存分析法对患者生存情况进行分析。以P < 0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 随访结果

随访时间截止2016年4月31日, 本组21例均获随访, 随访时间为3~120个月。临床治愈3例; 好转15例, 其中3例后来出现病情进展。死亡3例, 其中1例治疗无效, 2例病情进展—死亡。1例出现急性粒细胞白血病。Mann-Whitney秩和检验示年龄、N分期对预后无显著性影响(P > 0.05), 不同T分期、M分期预后差异有显著性(P < 0.05)(Table 1)。

Table 1 Evaluation of ¹³¹I therapy in 21 patients with FTC

Therapeutic effect		Cure	Improvement	Progression	Death	Total	Z	P
Age (years)	<45	1	5	0	1	7	0.623	0.533
	>45	2	7	3	2	14		
Primary tumor(T)	T ₁ ~T ₃	3	12	3	1	19	2.401	0.016
	T ₄	0	0	0	2	2		
Regional lymph nodes(N)	N ₀	1	10	3	2	16	1.103	0.270
	N ₁	2	2	0	1	5		
Distant metastasis(M)	M ₀	3	5	0	0	8	2.782	0.005
	M ₁	0	7	3	3	13		
	Total	3	12	3	3	21		

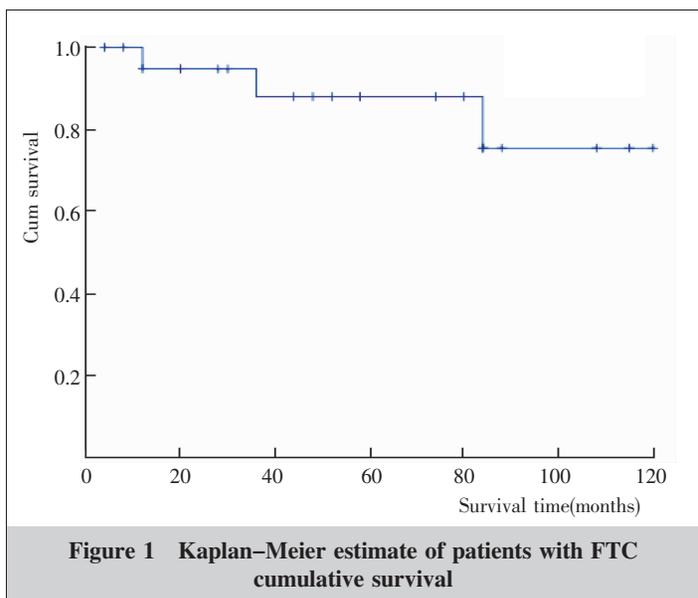
2.2 生存分析

至随访日期为止,18例生存,3例患者死于肿瘤。18例生存的患者中,3例临床治愈,15例带瘤生存。全组患者10年累积生存率为75.4%(Figure 1)。

3 讨论

FTC易发生远处转移,研究显示FTC M₀期患者远处转移率达12%~19%,远处转移的主要部位包括肺、骨、纵隔、胸壁、脑等^[4]。FTC的早期诊断、选择合理的手术方式、及时有效的监测和治疗对预后至关重要。高频超声在诊断PTC方面已积累了丰富的经验,但关于FTC的声像图特征目前报道较少,临床上FTC容易与甲状腺滤泡性腺瘤相混淆^[5,6]。FTC的细胞学特征不明显,术前细针穿刺细胞学检查也很难对FTC作出精确诊断^[7],肿瘤的包膜浸润、血管侵犯以及甲状腺外的转移是滤泡癌的诊断要点,以上三点只要有一点就可确立滤泡癌的诊断^[8]。本文4例既往有甲状腺手术病史,诊断为“良性病变”,术后出现远处转移,残留甲状腺手术未见FTC,考虑既往甲状腺手术病理诊断存在错误的可能。而FTC诊断水平的提高需超声科、病理科、甲状腺外科密切合作。

手术治疗为甲状腺癌最主要的治疗方式,但关于术式的选择及手术范围一直存在争议。美国甲状腺协会(ATA)^[4]认为,甲状腺癌原发灶>1cm就可行甲状腺全切除术。欧洲内分泌外科协会专家共识认为^[9]:单侧腺叶切除术适合于MIFTC,且患者年龄<45岁、肿瘤大小<4.0cm、无血管侵犯、无任何转移。甲状腺全切除术适合于MIFTC患者≥45岁、肿瘤大小≥



4.0cm、有血管浸润、阳性淋巴结和远处转移者。也有学者认为^[10]目前的FTC组织学分类是不够的,无法准确地预测患者的远处转移病灶,并建议所有FTC患者均应接受全甲状腺切除及¹³¹I治疗。FTC易发生腺体内扩散及远处转移,较大范围的切除腺体既能彻底切除原发癌灶和腺体内的转移灶,又有利于术后¹³¹I对远处转移灶的治疗。本组资料显示不同T分期预后具有显著性差异,3例临床治愈患者T分期均较早,提示早期、彻底手术切除+¹³¹I治疗可改善预后。Podda等^[11]回顾性分析对比了微浸润型和广泛浸润型滤泡癌,发现肿瘤超过4cm的肿瘤复发和生存的唯一参数。部分患者确诊FTC并未行甲状腺全切除术,1例仅行姑息性切除术,给后续¹³¹I疗效带来影响。本组病例颈淋巴结转移率为23.8%(5/21),表明对术前确定淋巴结转移FTC患者选择颈淋巴结清除术是有益的,但颈淋巴结转移与否预后差异无显著性,对于FTC是否常规行颈淋巴结清扫仍有

争议。FTC 发生肺、骨、胸壁等远处转移后,手术治疗是最有效的手段之一。不同 M 分期预后具有显著性差异,与文献报道甲状腺癌远处转移是预后的独立因素一致^[12]。另有 7 例患者行骨转移病灶手术,术后患者症状明显改善,提示手术治疗远处转移病灶直接有效。Mishra 等^[13]研究发现手术治疗并不提高 FTC 骨转移患者总的生存率,但可以缓解疼痛及改善肢体功能。

¹³¹I 作用机制在于多数 DTC 细胞保留甲状腺滤泡细胞摄取和存储碘离子的功能。¹³¹I 被甲状腺细胞和 DTC 细胞摄取后释放 β 射线,形成细胞内直接电离辐射损伤及对周围相邻细胞交火效应,导致细胞的裂解和凋亡。¹³¹I 同时释放出 γ 射线穿透人体,被体外仪器探测并成像形成 ¹³¹I 全身扫描(¹³¹I-WBS)。从 ¹³¹I-WBS 可判断术后残留甲状腺及 DTC 转移灶摄取 ¹³¹I 的情况。2 例患者治疗后 ¹³¹I-WBS 发现肺转移,提示 ¹³¹I 治疗对再分期、危险度分层有益,其治疗随访决策同时改变。

¹³¹I 治疗的不良反应可分为急性和慢性并发症。急性并发症多在口服 ¹³¹I 后几天内出现,如颈部疼痛肿胀、唾液腺炎、乏力、纳差、恶心等症状,一般只需对症处理。慢性并发症如白血病、继发性肿瘤、肺纤维化等。Bhattacharyya 等^[14]对 1 万例 DTC 患者进行研究,发现 ¹³¹I 治疗后白血病和继发性肿瘤的发病率与自然人群的发病率相似。本研究中 1 例出现急性粒细胞白血病,提示对于骨转移患者多次 ¹³¹I 治疗需考虑其累积剂量,权衡 ¹³¹I 治疗利弊做出决策。对 ¹³¹I 的治疗效果不好的 FTC 患者,后续处理仍是难题,远处转移或处于进展期的 FTC 细胞多数已失分化或部分去分化,摄取和储留 ¹³¹I 的能力差,或对 ¹³¹I 不敏感。常规的外放射治疗或化疗对多数患者效果不好,正在进行新型靶向药物的临床研究显示对部分患者有效,为难治性 FTC 患者提供一种治疗选择^[15]。

综上,FTC 的诊断相对困难,确诊 FTC 应行甲状腺全切除术,FTC 术后 ¹³¹I 治疗安全、有效。本文为回顾性分析,样本例数较少,故未进行多因素的分组比较,大样本、长期的随访研究可得到更为可靠的结论。

参考文献:

[1] Ahn HS, Kim HJ, Welch HG. Korea's thyroid-cancer "epidemic"-screening and overdiagnosis[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(19): 1765-1767.

[2] Wang Y, Wang W. Increasing incidence of thyroid cancer in Shanghai, China, 1983-2007[J]. *Asia Pac J Public Health*, 2015, 27(2): 223-229.

[3] Sugino K, Ito K, Nagahama M, et al. Prognosis and prognostic factors for distant metastases and tumor mortality in follicular thyroid carcinoma[J]. *Thyroid*, 2011, 21(7): 751-757.

[4] Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer[J]. *Thyroid*, 2016, 26(1): 1-133.

[5] Sillery JC, Reading CC, Charboneau JW, et al. Thyroid follicular carcinoma: sonographic features of 50 cases[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2010, 194(1): 44-54.

[6] Lai XJ, Zhang B, Jiang YX, et al. Usefulness of ultrasonography in the differential diagnosis of thyroidal follicular tumor[J]. *Acta Academiae Medicinae Sinicae*, 2013, 35(5): 483-487. [赖兴建, 张波, 姜玉新, 等. 常规超声对甲状腺滤泡肿瘤的鉴别诊断价值[J]. *中国医学科学院学报*, 2013, 35(5): 483-487.]

[7] Somma J, Schlecht NF, Fink D, et al. Thyroid fine needle aspiration cytology: follicular lesions and the gray zone[J]. *Acta Cytol*, 2010, 54(2): 123-131.

[8] Xu S, Li H. Analysis of pathology in 31 patients with thyroid follicular carcinoma[J]. *Chinese Journal of General Practice*, 2009, 7(12): 1344, 1370. [徐松, 李海. 甲状腺滤泡癌 31 例临床病理分析[J]. *中华全科医学*, 2009, 7(12): 1344, 1370.]

[9] Dionigi G, Kraimps JL, Schmid KW, et al. Minimally invasive follicular thyroid cancer (MIFTC)-a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES)[J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2014, 399(2): 165-184.

[10] Ban EJ, Andrabi A, Grodski S, et al. Follicular thyroid cancer: minimally invasive tumours can give rise to metastases[J]. *ANZ J Surg*, 2012, 82(3): 136-139.

[11] Podda M, Saba A, Porru F, et al. Follicular thyroid carcinoma: differences in clinical relevance between minimally invasive and widely invasive tumors[J]. *World J Surg Oncol*, 2015, 4(13): 193.

[12] Lang BH, Wong KP, Cheung CY, et al. Evaluating the prognostic factors associated with cancer-specific survival of differentiated thyroid carcinoma presenting with distant metastasis[J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(4): 1329-1335.

[13] Mishra A, Kumar C, Chand G, et al. Long-term outcome of follicular thyroid carcinoma in patients undergoing surgical intervention for skeletal metastases[J]. *World J Surg*, 2016, 40(3): 562-569.

[14] Bhattacharyya N, Chien W. Risk of second primary malignancy after radioactive iodine treatment for differentiated thyroid carcinoma[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2006, 115(8): 607-610.

[15] Liu M, Chen LB. Progression on molecular targeted therapy of radioiodine refractory differentiated thyroid cancer[J]. *Chinese Journal of Clinical Oncology*, 2015, 20(6): 564-567. [刘敏, 陈立波. ¹³¹I 难治性分化型甲状腺癌分子靶向治疗进展[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2015, 20(6): 564-567.]