

· 专题笔谈 ·

老年甲状腺癌的诊断和治疗进展

张金苹

(中日友好医院内分泌科, 北京 100029)

【摘要】老年甲状腺癌有发病率高、恶性程度大、预后差的特点。因此, 需要依靠先进的检查手段, 明确其临床及病理特点。手术治疗是老年甲状腺癌的主要治疗方式。应在术前及术后准确评估患者的状况, 正确地根据其病理类型和病灶浸润程度制定手术方案及其他治疗方案, 制定适宜的个体化治疗目标, 以提高患者的生活质量。

【关键词】老年人; 甲状腺癌; 诊断; 治疗

【中图分类号】 R581; R592

【文献标识码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2015.10.167

Progress in the diagnosis and treatment of thyroid cancer in the elderly

ZHANG Jin-Ping

(Department of Endocrinology, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China)

【Abstract】 Thyroid cancer in the elderly people is characterized by high incidence, high malignancy, and poor prognosis. Thus, it is of necessity to employ advanced detection method and clarify its clinical and pathological characteristics. Surgical therapy is the main treatment for senile thyroid cancer. Physicians should accurately assess the patient's condition pre- and post-operatively, correctly make surgical planning and other treatment strategy based on the pathological types and tumor invasion, and then develop appropriate individualized therapy goal to improve the life quality of patients.

【Key words】 aged; thyroid cancer; diagnosis; treatment

Corresponding author: ZHANG Jin-Ping, E-mail: ppzhang74@163.com

甲状腺癌是内分泌系统最常见的恶性肿瘤, 也是目前增长最快的实体肿瘤之一^[1], 其发病率呈逐年上升趋势。预计到2030年, 甲状腺癌会上升至女性恶性肿瘤的第2位, 男性恶性肿瘤的第3位^[2]。老年甲状腺癌的发病率占同期甲状腺癌总发病率的14.2%~20.6%^[3-6], 我国已逐步进入老龄化社会, 老年甲状腺癌的发病率也随着老年人口的增长而增加。甲状腺癌不仅对老年人的生命和生活质量会产生严重影响, 也会给患者带来巨大的经济负担。因此, 老年甲状腺癌的诊断和治疗一直备受关注。本文就其在诊治方面的一些研究进展进行探讨, 以便为临床工作提供有益的线索。

1 老年甲状腺癌的发病特点

甲状腺癌的病理组织学类型包括乳头状癌、滤泡状癌、髓样癌及未分化癌4大类。其中, 乳头状癌和滤泡状癌又被称为分化型甲状腺癌, 其进展缓慢, 近似

良性病程, 10年生存率很高。而未分化癌则为甲状腺癌中恶性程度最高的一种, 多见于年老体弱者, 其生长快, 早期即可发生浸润和转移, 预后差。髓样癌的预后介于分化型甲状腺癌和未分化甲状腺癌之间, 10年生存率差异较大, 平均在50%~90%之间。

与非老年患者相比, 老年甲状腺癌患者有着明显不同的发病特点, 包括病理类型和生物学行为上恶性程度高、预后差等^[7]。对所有甲状腺癌的病理组织学类型进行统计分析, 发现>90%都是预后较好的分化型甲状腺癌(乳头状癌和滤泡状癌), 髓样癌及未分化癌比例较低。但是, 对老年甲状腺癌的病理组织学类型进行统计分析发现, 滤泡状癌及未分化癌比例较高, 而分化比较好的乳头状癌比例下降^[8]。有研究发现^[9,10], 在>60岁的老年甲状腺癌患者中, 各种分化型甲状腺癌占有所有甲状腺癌的比例<50%, 剩余肿瘤大部分为未分化癌。可见, 老年甲状腺癌有明显的老龄化特点, 随着年龄的增长恶性度逐步增高。

据统计,美国2000~2003年甲状腺癌的平均死亡年龄为73岁,在因甲状腺癌而死亡的患者中:65~74岁之间的占24%;≥75岁的占到47%^[11]。可见,年龄是影响甲状腺癌预后的一个重要因素。老年患者基础疾病多且重,也是导致其死亡率增加的影响因素。

2 老年甲状腺癌的诊断

2.1 甲状腺超声检查

目前,随着超声诊断技术在临床的广泛应用,甲状腺结节的检出率不断增加,甲状腺癌的早期诊断水平也明显得以提高。大量研究表明,低回声、边界不清、形状不规则、纵横比≥1、微小钙化、结节内部血流信号丰富均为甲状腺癌的潜在预测因子^[12-14],被认为是甲状腺结节提示恶性可能的超声特征。常规超声诊断甲状腺癌的敏感度与特异度差异很大,考虑可能与预测因子纳入的多少有关。因此,单凭借常规超声诊断甲状腺癌,误诊率和漏诊率较高。近年来,弹性超声和甲状腺结节超声造影技术在评估甲状腺结节良恶性中的应用日益增多。报道显示,应用甲状腺结节超声造影诊断甲状腺癌的敏感度和特异度可分别达到86.9%和91.4%^[15];应用弹性超声成像技术诊断甲状腺癌的敏感度和特异度可分别达到90.91%和76.47%^[16]。均优于常规超声,但其临床价值仍有待进一步研究。

2.2 甲状腺核素显像

甲状腺核素显像具有敏感度高、特异度差的特点,且受显像仪分辨率所限。甲状腺核素显像适用于评估直径>1cm的甲状腺结节。通过甲状腺对核素摄取能力的高低判断病变的性质。甲状腺结节伴有血清促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)降低时,核素显像可判定结节是否有自主摄取功能。热结节绝大部分为良性,但亦有1%恶性可能,即便是冷结节,也只有5%~10%为甲状腺癌。近30年间,微小癌(直径≤1cm)的发病率呈直线上升趋势,而甲状腺核素显像很难发现直径≤1cm的甲状腺结节,因此不能将甲状腺核素显像作为常规判断甲状腺结节良恶性的检查手段。

2.3 其他影像学方法

CT与MRI是常用的影像学方法,但是二者在甲状腺结节良恶性的诊断方面并不优于甲状腺超声^[17]。MRI对钙化不灵敏,而钙化又是甲状腺癌的重要特征,且MRI检测费用较高,这些缺陷限制了MRI诊断的准确率及其在甲状腺结节诊断中的推广应用。CT扫描在诊断甲状腺结节良恶性上虽然较弱,但其可以清晰地

显示甲状腺的解剖形态以及甲状腺与周围组织的关系。因此在甲状腺癌拟行手术前可行颈部CT检查,以显示结节与周围组织解剖结构的关系,寻找可疑淋巴结,协助制定手术方案。

2.4 甲状腺细针穿刺活检

自20世纪80年代起,甲状腺细针穿刺活检(fine needle aspiration biopsy, FNAB)即在欧美广泛应用于临床。该方法操作简单、易行、创伤小,是甲状腺结节良恶性鉴别的金标准,可以大大减少不必要的手术和死亡风险。据报道^[18],FNAB诊断甲状腺癌的敏感度为83%,特异度为92%,假阳性率和假阴性率均为5%。总体而言,有经验的穿刺和细胞学检查可使其准确性达到95%^[19]。中日友好医院内分泌科也总结了2005~2009年间使用FNAB诊断甲状腺癌的符合率,结果为94.1%^[20]。

尽管如此,仍有20%~25%的甲状腺结节不能确定良恶性^[21]。近年来,随着分子生物技术的进展,将FNAB所得标本的分子标志物(如: BRAF基因)作为对FNAB结果的辅助诊断,特别是在明确穿刺结果为“可疑恶性或滤泡性病变”的诊断中起到了很大的作用^[22]。BRAF基因突变是甲状腺乳头状癌中最常见、最具特异性的遗传突变,与肿瘤的发生、发展有密切关系,可见于35%~70%的典型甲状腺乳头状癌患者。FNAB联合BRAF基因检测,可以大大提高甲状腺癌的检出率,部分弥补了单纯FNAB诊断的不足。

3 老年甲状腺癌的治疗和随访

3.1 手术治疗

对于分化型甲状腺癌,《甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南》(2012年)^[23]中指出,治疗的方法主要包括手术治疗、术后¹³¹I治疗和TSH抑制治疗。其中手术治疗仍是最主要的治疗手段,且直接影响其后续治疗和随访,并与预后密切相关。老年甲状腺癌往往发现较晚,就诊时多属中晚期。与普通人群所患的甲状腺癌相比,老年甲状腺癌原发灶更大,癌灶侵犯包膜和血管、向远处转移以及手术后复发的可能性更大。因此,老年甲状腺癌患者应在身体状况允许的情况下,尽量积极的配合治疗,选择性地选取甲状腺全切手术,可以减少癌灶的复发和转移,提高生存率,从而更有利于术后¹³¹I治疗。对于有远处转移的患者,在术后采取同位素治疗或者局部放疗,亦能取得满意疗效。

未分化癌恶性程度高,中位存活时间为5个月,

临床上对其诊治尚缺少足够的经验和证据。依据美国甲状腺联合会(ATA)判定的《甲状腺未分化癌诊治指南》(2012年)推荐,对于此类患者,应积极评估患者的总体健康状态和肿瘤的TNM分期,并充分了解患者的意愿后,最后确立治疗目标(积极治疗或是姑息治疗)。

髓样癌相对少见^[24],易在早期侵犯局部淋巴结,并易向肺、骨和肝等远处转移,其5年生存率为25%,预后介于分化型甲状腺癌和未分化癌之间。治疗方案仍以手术治疗为首选,但对于晚期髓样癌,外科手术难以将其彻底切除,且其对常规的放化疗不敏感。靶向药物治疗有望为晚期髓样癌开辟新的治疗前景。

3.2 术后¹³¹I治疗

对于高危甲状腺癌患者术后应进行放射性¹³¹I治疗,以减少癌灶转移和复发概率。而对于低危患者并不推荐此法。术后¹³¹I治疗包含两个层次:一是采用¹³¹I治疗清除术后残留的甲状腺组织,简称“清甲”;二是采用¹³¹I治疗清除手术不能切除的转移灶,简称“清灶”。

对于侵袭性的分化型甲状腺癌:外照射治疗降低复发率的作用尚不明确,不建议常规使用;同时,因此型甲状腺癌对化疗药物不敏感,仅将化疗作为姑息治疗或其他治疗手段无效后的尝试治疗^[23]。

3.3 术后TSH抑制治疗

分化型甲状腺癌患者术后应给予甲状腺激素治疗,一方面可以补充术后患者所缺乏的甲状腺激素,另一方面可以抑制肿瘤细胞生长,对抑制腺体增生、癌灶复发及转移病灶的发展有重要作用^[25]。TSH抑制水平与肿瘤的复发、转移和癌症相关死亡的关系密切,对于高危患者,这种关联性更加密切。但对于老年甲状腺癌患者,应权衡肿瘤与身体其他功能情况(例如:应考虑到心脏负荷及骨质疏松等),给予恰当的甲状腺激素量,以免导致患者因心血管相关事件住院和死亡的风险增高。因此,对于老年人要全面分析甲状腺癌的危险因素,并评估其分期状况,而后再决定其TSH的控制程度。老年人在TSH抑制治疗的副作用风险分层中属高危人群,因此,在术后1年应根据复发危险度决定TSH的控制程度:对于中高危患者,需将TSH控制在 $<0.1\text{mU/L}$;对于低危患者,则可放宽TSH至 $0.5\sim 1.0\text{mU/L}$ (因各实验室的TSH正常参考范围下限不同而异)。总之,TSH抑制治疗的最佳目标值应既能降低肿瘤的复发、转移及相关死亡,又能减少外源甲状腺素

过多的副作用、提高生活质量。

3.4 随访

对于分化型甲状腺癌,大多数预后良好、死亡率低。但是,仍有30%的患者会出现复发或转移,且其中2/3发生于手术后的10年内。有术后复发并有远处转移者预后较差,故对于分化型甲状腺癌患者应进行长期随访和TSH抑制治疗效果的监测,以便早期发现肿瘤复发或转移。

对于未分化癌,患者在完成初始治疗后,如没有临床疾病的证据,则应该在6~12个月内,每1~3个月进行1次脑、颈部、胸腹部、盆腔的横断面成像检查,之后1年,每4~6个月检查1次。其他的影像学检查是否需要应根据随访中出现的特定症状而定。如果在随访的2年内,横断面检查未发现有复发的证据,则可在之后的2~3年,每6~12个月进行1次横断面成像检查^[26]。

对于甲状腺髓样癌,患者应尽量进行规范的手术治疗,术后也要定期复查血清降钙素和癌胚抗原,有助于监测肿瘤有无复发或远处转移。

总之,老年甲状腺癌有其自身的临床特点,诊断时应积极采取FNAB,并联合分子诊断技术,有助于明确其病理类型。临床及病理特点是老年甲状腺癌治疗和预测预后的关键因素。目前老年甲状腺癌的主要治疗方式仍是手术切除。应在术前准确评估患者的自身状况,正确地根据其病理类型和病灶浸润程度选择手术方式,这对患者的预后具有重要的意义。术后应根据手术情况,适当选取同位素治疗,并积极给予内分泌治疗,根据双风险评估原则调整治疗剂量,制定适宜的个体化治疗目标,以提高患者的生存率。

【参考文献】

- [1] Nix P, Nicolaides A, Coatesworth AP. Thyroid cancer review 1: presentation and investigation of thyroid cancer[J]. *Int J Clin Pract*, 2005, 59(11): 1340-1344.
- [2] Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, *et al*. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(11): 2913-2921.
- [3] Rukhman N, Silverberg A. Thyroid cancer in older men[J]. *Aging Male*, 2011, 14(2): 91-98.
- [4] Xu J, Zeng XJ, Mo LG. Clinicopathological analysis of 40 elder patients with thyroid carcinoma[J]. *Chin J Gen Surg*, 2000, 9(6): 495-497. [许坚, 曾先捷, 莫立根. 老年甲状腺癌40例临床及病理分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2000, 9(6): 495-497.]
- [5] Deng J. Clinical analysis of thyroid carcinoma in 30

- senile patients[J]. *Appl J Gen Pract*, 2006, 4(2): 136-137. [邓 军. 老年人甲状腺癌30例临床分析[J]. 实用全科医学, 2006, 4(2): 136-137.]
- [6] Li XJ, Yu SZ, Sun RM. Clinical analysis of thyroid carcinoma in 30 aged patients[J]. *Henan J Oncol*, 2001, 14(5): 348-349. [李晓江, 于淑珍, 孙瑞梅. 老年人甲状腺癌30例临床分析[J]. 河南肿瘤学杂志, 2001, 14(5): 348-349.]
- [7] van Tol KM, de Vries EG, Dullaart RP, *et al.* Differentiated thyroid carcinoma in the elderly[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2001, 38(1): 79-91.
- [8] Coburn MC, Wanebo HJ. Age correlates with increased frequency of high risk factors in elderly patients with thyroid cancer[J]. *Am J Surg*, 1995, 170(5): 471-475.
- [9] Li J, Zhang RB, Shang DH, *et al.* Analysis of 34 elder patients with thyroid carcinoma[J]. *J Pract Oncol*, 2002, 16(4): 265-267. [李 军, 张茹斌, 商道辉, 等. 老年人甲状腺癌34例分析[J]. 实用肿瘤学杂志, 2002, 16(4): 265-267.]
- [10] Shen MP. Diagnosis and treatment of thyroid cancer in the elderly[J]. *Pract Geriatr*, 2008, 22(4): 249-251. [沈美萍. 老年甲状腺癌诊治进展[J]. 实用老年医学, 2008, 22(4): 249-251.]
- [11] Scott AM. Thyroid cancer in adults[J]. *Radiol Technol*, 2009, 80(3): 241-261.
- [12] Kin DW, Lee EJ, In HS, *et al.* Sonographic differentiation of partially cystic thyroid nodules: a prospective study[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2010, 31(10): 1961-1966.
- [13] Lee MJ, Kim EK, Kwak JY, *et al.* Partially cystic thyroid nodules on ultrasound: probability of malignancy and sonographic differentiation[J]. *Thyroid*, 2009, 19(4): 341-346.
- [14] Moon WJ, Beak 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): 1-14.
- [15] Shi XC, Tang SS, Yu HW. Contrast-enhanced ultrasonography in diagnosis of benign thyroid nodules: a meta-analysis[J]. *Chin J Med Imaging Techn*, 2015, 31(3): 355-358. [石晓辰, 唐少珊, 于宏伟. 超声造影诊断良性甲状腺结节Meta分析[J]. 中国医学影像技术, 2015, 31(3): 355-358.]
- [16] Liu F, Xiao Y. Ultrasonic elastography in differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules[J]. *Chin J Med Imaging Techn*, 2010, 26(6): 1028-1030. [刘 芳, 肖 莹. 超声弹性成像鉴别良恶性甲状腺结节[J]. 中国医学影像技术, 2010, 26(6): 1028-1030.]
- [17] Shetty SK, Maher MM, Hahn PF, *et al.* Significance of incidental thyroid lesions detected on CT: correlation among CT, sonography, and pathology[J]. *Am J Roentgenol*, 2006, 187: 1349-1356.
- [18] Carmeci C, Jeffrey RB, McDougall IR, *et al.* Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid masses[J]. *Thyroid*, 1998, 8: 283-289.
- [19] Shi BY, Zhao Y. Fine needle aspiration cytology of thyroid and evaluation of its clinical application[J]. *Chin J Endocrinol Metab*, 2004, 20(2): 180-182. [施秉银, 赵 媛. 甲状腺细针抽吸细胞学检查及临床应用评价[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2004, 20(2): 180-182.]
- [20] Cai XP, Wang Y, Yang ZJ, *et al.* Fine-needle aspiration of thyroid: an analysis of 1201 patients with clinical and cytopathological results[J]. *J Int Endocrinol Metab*, 2010, 30(1): 12-18. [蔡晓频, 王 瑶, 杨兆军, 等. 1201例患者甲状腺细针穿刺临床病理分析[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2010, 30(1): 12-18.]
- [21] Cibas ES, Ali SZ, NCI Thyroid FNA State of the Science Conference. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology[J]. *Am J Clin Pathol*, 2009, 132(5): 658-665.
- [22] Dong S, Chang C. The progress of research in ultrasound guided fine-needle aspiration biopsy[J]. *Chin J Med Ultrasound(Electron Ed)*, 2013, 10(6): 433-436. [董 舒, 常 才. 超声引导下甲状腺细针穿刺活检的研究与进展[J]. 中华医学超声杂志(电子版), 2013, 10(6): 433-436.]
- [23] Chinese Society of Endocrinology of Chinese Medical Association (CMA), Endocrine Group of Chinese Surgery Society of CMA, Professional Committee of the Head and Neck Cancer of Chinese Anti-cancer Society, *et al.* Guidelines for Diagnosis and Treatment of Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer[J]. *Chin J Endocrinol Metab*, 2012, 28(10): 779-797. [中华医学会内分泌学分会, 中华医学会外科学分会内分泌学组, 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[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2012, 28(10): 779-797.]
- [24] Roman S, Mehta P, Sosa JA. Medullary thyroid cancer: early detection and novel treatments[J]. *Curr Opin Oncol*, 2009, 21(1): 5-10.
- [25] Brabant G. Thyrotropin suppressive therapy in thyroid carcinoma: what are the targets[J]? *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(4): 1167-1169.
- [26] Smallridge RC, Ain KB, Asa SL, *et al.* American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer[J]. *Thyroid*, 2012, 22(11): 1104-1139.

(编辑: 吕青远)