

## 一个有争议的问题：<sup>131</sup>I 治疗是否对分化型甲状腺癌有益？

沈晨天(译) 罗全勇(审校)

上海交通大学附属第六人民医院核医学科 200233

本文首次发表在 *The Journal of Nuclear Medicine*, 2018, 59(8): 1195-1201

**A matter of controversy: is radioiodine therapy favorable in differentiated thyroid carcinoma?**

Matthias Schmidt<sup>1</sup>, Rainer Gorges<sup>1</sup>, Alexander Drzezga<sup>2</sup>, Markus Dietlein<sup>1</sup>

<sup>1</sup>University Hospital of Cologne, Cologne, Germany; <sup>2</sup>University Hospital of Essen, Essen, Germany

Corresponding author: Matthias Schmidt, Email: matthias.schmidt@uk-koeln.de

**【摘要】** <sup>131</sup>I 在分化型甲状腺癌(DTC)治疗中的运用尚存争议。该文罗列了各家观点,并清晰阐明为何支持<sup>131</sup>I用于DTC的治疗,并且不只局限于在高危患者中应用。值得注意的是,由于DTC通常生长缓慢,其生物学行为与其他肿瘤并不一致。<sup>131</sup>I治疗始于约75年前,且在无前瞻性随机对照研究时就被批准运用于临床。如需证明<sup>131</sup>I治疗的有效性,则临床研究需纳入相当数量的患者且随访时间不少于10年。因此,很多因素都影响着个体化治疗决定,特别是对于低危患者,这些因素包括肿瘤分期、手术范围、肿瘤生物学特性、临床各项检查结果、预期寿命以及患者意愿等。

**【关键词】** 分化型甲状腺癌;甲状腺乳头状癌;甲状腺滤泡状癌;<sup>131</sup>I治疗

DOI:10.2967/jnumed.117.191338

1938年<sup>131</sup>I由加州大学伯克利分校的Glenn T. Seaborg和John Livingood教授发现;1941年1月,Saul Hertz将加速器生产的<sup>131</sup>I用于甲状腺癌治疗<sup>[1]</sup>。为了纪念将<sup>131</sup>I用于临床治疗的开拓者,在巴塞罗那召开的欧洲核医学学会2016年年会上设立了专门的Saul Hertz研讨会,Saul Hertz的女儿Barbara Hertz也出席了这次会议。然而,到目前为止,对于分化型甲状腺癌(differentiated thyroid cancer, DTC)患者是否应行<sup>131</sup>I治疗尚存争议。本文罗列了各家观点,并清晰阐明了支持使用<sup>131</sup>I治疗的理由。

### 一、DTC的组织病理分型、转移方式以及治疗目标

从组织学上,DTC主要分为2类,即甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)以及甲状腺滤泡状癌(follicular thyroid carcinoma, FTC)。DTC通常生长缓慢,若切除完全则预后较好,但2种不同病理类型肿瘤的转移方式不同:FTC主要以血行转移为主,即肺、骨等远处转移多见;PTC则主要以淋巴结转移为主,淋巴结转移可见于30%~80%的患者<sup>[2-3]</sup>。DTC手术治疗的目标是尽可能切除肿瘤,术后<sup>131</sup>I治疗的目标包括清除残留甲状腺组织(简称清甲)以便于术后随访以及清除微小肿瘤病灶以实现辅助治疗<sup>[4]</sup>。妊娠期女性DTC的发病率极低,但妊娠是<sup>131</sup>I治疗的绝对禁忌证。

### 二、甲状腺全切和甲状腺单侧腺叶切除

以下几种情况下行甲状腺单侧腺叶切除是足够的:微小侵袭型FTC,但无血管侵犯<sup>[5-6]</sup>;属于第4版WHO肿瘤分类里恶性潜能不确定的腺内型滤泡状肿瘤,如具有乳头状细胞核特征的非侵袭性甲状腺滤泡状肿瘤(non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features, NIFTP)<sup>[7]</sup>。若患者只进行了单侧腺叶切除,则无法行进一步<sup>131</sup>I治疗,对这些患者的随访应包括颈部超声以及动态血清甲状腺球蛋白(thyroglobulin, Tg)测定。对于那些肿瘤直径明确大于1.0 cm

的DTC患者,则推荐行甲状腺全切或近全切术。那么接下来的问题便是,这部分患者后续的<sup>131</sup>I清甲治疗是否可延长无复发生存时间以及总生存时间。

### 三、<sup>131</sup>I治疗相关临床研究的方法学

很多原因导致了目前<sup>131</sup>I临床应用的争议。相关临床证据主要来自于回顾性研究,到目前为止还没有前瞻性随机对照研究结果发表。由于DTC生长缓慢的生物学行为以及很低的复发率、死亡率,需要足够长的随访时间才能真实判断疗效,因此开展一项关于<sup>131</sup>I治疗疗效评估的前瞻性随机对照研究并不容易。根据Sawka等<sup>[8-9]</sup>的综述报道,只有纳入患者经过大于10年的随访且纳入数至少有1500例的研究才有可能显示患者是否经<sup>131</sup>I治疗获益。目前正在进行的前瞻性研究有:法国的Etude Stimulation Ablation(ESTIMABL)多中心研究<sup>[10]</sup>、英国的Is Ablative Radio-Iodine Necessary for Low Risk Differentiated Thyroid Cancer Patients(IoN)研究<sup>[11-12]</sup>以及德国的<sup>124</sup>I PET/CT Based Remnant Radioiodine Ablation Decision Concept in Differentiated Thyroid Cancer(CLERAD-PROBE)研究<sup>[13]</sup>,上述研究均纳入了低危患者,结果预计在2020年发布。考虑到纳入预防性中央区颈部淋巴结清扫的cN0 PTC患者的可行性,开展这类前瞻性随机对照研究将十分困难。Carling等<sup>[14]</sup>就曾计算过需要至少纳入5840例患者才能得到80%的统计学效能,所以开展这样的前瞻性随机对照研究的可行性并不高。

### 四、美国甲状腺协会(American Thyroid Association, ATA)与英国甲状腺协会的指南

2015年,ATA发布了第3版DTC诊治指南<sup>[6]</sup>。预测肿瘤复发及转移风险的分层系统从原来传统的三分法(即低危、中危、高危)演变成一个更广泛的连续性的动态风险分层系统,对应的风险比例来源于几项被引用的文献<sup>[6,15]</sup>。在第3版ATA指南中,淋巴结转移患者可分在3个风险分层中而

不是简单地都被归为中危患者<sup>[6,15]</sup>。另外,只有对那些具有明显腺体外侵犯(T4),pN1 伴结外侵犯且累及≥3 枚淋巴结,转移淋巴结直径>3.0 cm 或者有明确远处转移性病灶的患者才明确推荐行<sup>131</sup>I 治疗;然而,对于 T1b 和 T2 期的患者不常规推荐行<sup>131</sup>I 治疗;对于其他类型的患者,比如 T3 或者 T1~3 N1a 或 N1b 的患者均只推荐“可考虑行<sup>131</sup>I 治疗”。该指南也指出,总共 191 项推荐中仅有 11 项基于高质量证据,而 97 项推荐基于较低级别证据<sup>[6]</sup>。Haugen 等<sup>[6,15]</sup>的目的是尽量减少过度治疗,因此最新版指南中把具有少和小的淋巴结转移的患者归入低危一类。但值得注意的是,<sup>131</sup>I 治疗包括 3 个方面,即清甲治疗、辅助治疗以及清除转移灶(简称清灶)治疗。清甲治疗的目的是利用<sup>131</sup>I 清除残留甲状腺,从而提高后续检测的灵敏度和特异性;如患者已经进行了肿瘤完全切除且无已知残留病灶但具有复发高风险因素,则需考虑行辅助治疗;如患者具有已知残留或转移性病灶且需进一步去除或控制病灶,应行<sup>131</sup>I 清灶治疗。Haugen 等<sup>[15]</sup>还指出清甲治疗时应考虑使用低剂量(1.1 GBq,即 30 mCi)<sup>131</sup>I;而辅助治疗以及清灶治疗时才考虑使用高剂量,其目的是减少中、低危患者<sup>131</sup>I 治疗的不良反应,比如涎腺炎、口干症、溢泪症以及第二原发恶性肿瘤等。

英国甲状腺协会的指南<sup>[4]</sup>与 ATA 指南基本类似,只是在推荐时使用“选择性使用”而非“可以考虑”,但问题是该如何准确地选择指征。

### 五、欧洲核医学学会以及欧洲国家的立场

2016 年,Verburg 等<sup>[16]</sup>发文表明为何欧洲核医学学会拒绝采用 2015 版 ATA 指南。其主要的反对意见基于对现有证据,特别是涉及核医学相关作用内容的解释上的差异。他们首先反对的是不完全切除甲状腺的手术方式。2015 版 ATA 指南推荐肿瘤直径为 1.0~4.0 cm 且无腺体外侵犯、无淋巴结转移(即 cN0)的患者可行甲状腺全切或近全切除术,也可行单侧腺叶切除术。这与旧版指南不同,仅行单侧腺叶切除使得残留甲状腺大,限制了<sup>131</sup>I 治疗的开展,无疑也改变了这部分患者后续的随访策略,因为 Tg 在 DTC 患者随访中的价值将无法体现。所有肿瘤直径>1.0 cm 的 DTC 患者经<sup>131</sup>I 清甲治疗可以临床获益的结论均来源于回顾性研究结果<sup>[8-9]</sup>。外

科医师的专业性是一个很重要的参数,术后 Tg 的测定可以有效评估残留甲状腺组织情况,这些因素可以辅助判断哪些患者可能经<sup>131</sup>I 治疗获益<sup>[16]</sup>。

在德国,除了微小甲状腺乳头状癌(papillary thyroid microcarcinoma, PTMC)外,对其他 DTC 患者均推荐行<sup>131</sup>I 治疗<sup>[17]</sup>,即使是低危患者(pT1b~pT2 cN0 M0,复发风险为 2%~7%)也常常行<sup>131</sup>I 治疗。在本单位,低危患者清甲治疗的剂量为 2.0 GBq。大量低级别证据以及弱推荐限制了 ATA 指南的临床应用,其实许多来源于美国的大型回顾性研究结果与 ATA 指南的推荐相反。

1.低危患者。美国国家癌症中心数据库的数据显示,1998 年至 2006 年间<sup>131</sup>I 治疗显著提高了 61 775 例肿瘤直径在 1.0~4.0 cm 范围的 PTC 患者的总生存时间<sup>[18]</sup>;如定义平均死亡率为 1.0,则<sup>131</sup>I 治疗组 pT1b 患者的死亡率下降至 0.77(95% CI:0.68~0.87),pT2 患者的死亡率下降至 0.86(95% CI:0.76~0.98)。<sup>131</sup>I 治疗相对未治疗的临床获益大于甲状腺全切相对于次全切的临床获益;相对于次全切,甲状腺全切并不能提高患者的总生存时间;疗效评估不是来源于单一固定剂量而是 20 多年来的平均使用剂量(表 1)<sup>[18-19]</sup>。

统计 1973 至 2009 年间美国监测、流行病学和结局(Surveillance, Epidemiology, and End Results, SEER)数据库中 61 049 例患者资料,结果显示未行<sup>131</sup>I 治疗可增加患者疾病特异性死亡率,特别是对于 TNM 分期为 pT2 N0 M0,年龄<45 岁的男性患者[风险比(hazard ratio, HR)=1.3, P<0.002;表 1]<sup>[20]</sup>。一项共纳入 855 例患者的研究结果也表明,10 年随访后<sup>131</sup>I 治疗组的无复发生存比例从 82.5%提高至 95%<sup>[21]</sup>。这些回顾性研究均显示 DTC 患者经<sup>131</sup>I 治疗后获益,且均具有足够大的病例数以及随访时间。

2.中危患者。Adam 等<sup>[19]</sup>分析了 SEER 数据库中 47 902 例患者淋巴结转移的预后价值,他们发现相对于无淋巴结转移者(HR=1.29; 95% CI:1.08~1.56; P<0.006),淋巴结转移可影响患者总生存时间(HR=1.32; 95% CI:1.04~1.67; P<0.021);校正后分析显示若患者有多于 6 枚转移性淋巴结,则淋巴结转移数量越多,总生存时间越短(HR=1.12; 95% CI:1.01~1.25; P<0.03)。

表 1 美国国家癌症中心以及 SEER 数据库低危及中危 DTC 患者行<sup>131</sup>I 治疗和未行<sup>131</sup>I 治疗后的结局评估<sup>[18,20,22]</sup>

数据库	测量结局	患者(例)	<sup>131</sup> I 治疗	未行 <sup>131</sup> I 治疗	结果解释
美国国家癌症中心 <sup>[18]</sup>	OS	61 777(59%为 T1b 期); 35 921 行 <sup>131</sup> I 治疗	HR = 0.77 (PTC, 1.0~2.0 cm); 95% CI:0.68~0.87	OS 缩短	分期为 T1b 的 PTC 患者经 <sup>131</sup> I 治疗后获得更好的 OS
美国国家癌症中心 <sup>[18]</sup>	OS	61 777(41%为 T2 期); 35 921 行 <sup>131</sup> I 治疗	HR = 0.86 (PTC, 2.1~4.0 cm); 95% CI:0.76~0.98	OS 缩短	分期为 T2 的 PTC 患者经 <sup>131</sup> I 治疗后获得更好的 OS
美国 SEER 数据库 <sup>[20]</sup>	OS	61 049	HR = 1.0 为参考,年龄<45 岁, 男性,白人, T2 N0 M0	HR = 1.3;95% CI: 1.1~1.5; P=0.002	未经 <sup>131</sup> I 治疗相比经 <sup>131</sup> I 治疗的低危患者 OS 缩短
美国国家癌症中心 <sup>[22]</sup>	OS	21 870 中危 PTC 患者,分期 为 T3 N0 M0 或 T1~T3 N1 M0 的患者; 15 418 行 <sup>131</sup> I 治疗	HR = 0.71; 95% CI:0.62~0.87; P<0.01; 多灶, 51%; N1, 74%; R1, 19%	HR=1.0 为参考; 多灶,47%;N1, 68%;R1,15%	<sup>131</sup> I 治疗组取得更好的 OS, 虽然该组患者具有更多的多灶性肿瘤、淋巴结转移以及 R1 手术比例
美国国家癌症中心 <sup>[22]</sup>	<45 岁患者 的 OS	12 612	HR = 0.64; 95% CI: 0.45 ~ 0.92; P=0.016	HR = 1.0 为参考	<sup>131</sup> I 治疗后年轻患者获得更好的 OS

注:DTC 为分化型甲状腺癌;HR 为风险比;OS 为总生存期;PTC 为甲状腺乳头状癌;SEER 为监测、流行病学和结局

分析美国国家癌症中心数据库中 21 870 例 pT3 N0 M0 以及 pT1~pT3 N1 M0 患者后发现,相比于 6 452 例未经<sup>131</sup>I 治疗的患者,15 418 例经<sup>131</sup>I 治疗的患者总死亡率减少了 29%。<sup>131</sup>I 治疗组患者病情更重,其多发病灶、淋巴结转移以及 R1 切除比例分别占 54%、74%和 19%;而未经<sup>131</sup>I 治疗组相应数据分别为 47%、68%和 15%。尽管如此,<sup>131</sup>I 治疗组最终还是显示了较低的死亡率(表 1)<sup>[22]</sup>。

Adam 等<sup>[18-19]</sup>、Orosco 等<sup>[20]</sup>以及 Ruel 等<sup>[22]</sup>的研究结果均迟于 2015 版 ATA 指南发表,在以后的指南更新中应合理评估这些研究。

法国相关学会基本上同意欧洲核医学学会对<sup>131</sup>I 治疗的观点,并发表了以下推荐:对于多灶 pT1a 且总直径<1.0 cm, pT1b N0/Nx 病灶且无腺体外侵犯, pT1a N0/Nx 病灶伴微小腺体外侵犯, FTC 且无血管侵犯的这几种情况患者,可以根据实际情况选择性行<sup>131</sup>I 治疗;其他的低危(复发风险)患者(R1/2 除外),如 pT1b Nx/N0 伴微小腺体外侵犯均推荐行<sup>131</sup>I 治疗<sup>[23]</sup>。

对于中危(复发风险)患者,满足以下任何一条均推荐行<sup>131</sup>I 治疗:

- (1)pT2 N0/Nx 伴微小腺体外侵犯, pT3a(肿瘤直径>4 cm, 除了 NIFTP) N0/Nx 伴或不伴微小腺体外侵犯;
- (2)pT2/pT3a N1a 伴有限的淋巴结转移(≤5 枚且肿瘤直径<2 mm);
- (3)pT1a/pT1b/pT2/pT3a N1 (N1a 或 N1b)伴中至大的淋巴结转移,最大径<3.0 cm;
- (4)诊断为 cN1 者(如转移性淋巴结经超声引导下穿刺病理结果证实);
- (5)不良病理类型(如高细胞型、靴钉型、柱状细胞型 PTC,嗜酸性 Hürthle 细胞型 FTC);
- (6)PTC 伴有小血管侵犯(<4 处微小癌栓);
- (7)行<sup>131</sup>I 治疗,治疗后<sup>131</sup>I 显像显示阳性转移性淋巴结患者。

六、特殊类型

1. PTMC。英国甲状腺协会推荐对 PTMC(定义为肿瘤最大径≤10 mm)行<sup>131</sup>I 治疗<sup>[4]</sup>。PTMC 约占所有 DTC 的 30%,近年来甲状腺癌发病率升高的主要贡献来源于 PTMC。对于 PTMC,15 项研究(共 4 096 例患者且随访时间为 3.7~11.2 年)的数据显示,远处转移的风险为 0.4%;16 项研究

(共 5 256 例患者)的数据显示,局部复发的风险为 2.5%,局部淋巴结转移的风险为 12.3%~50%。如今系统性中央区淋巴结清扫已不是标准术式,PTMC 患者的颈部淋巴结转移情况通常无法得知,即为 cNx。PTMC 的预后通常极好,但也有例外,比如纳入 9 379 例患者的一项 Meta 分析发现其中 32 例死亡<sup>[24]</sup>。由于几乎 100%的患者可获得长期生存,PTMC 的治疗目标是尽量减少局部复发以及远处转移的发生,同时最低限度地降低医源性死亡的发生。英国甲状腺协会推荐使用风险分型系统对 PTMC 进行评估。危险因素包括肿瘤直径为 6~10 mm、多灶或双侧病变、不良病理类型伴低分化成分、肿瘤粘连、浸润性肿瘤生长、经<sup>18</sup>F-脱氧葡萄糖(fluorodeoxyglucose, FDG)PET/CT 显像偶然发现、首诊即发现颈部淋巴结转移病灶。非偶然发现的 PTMC 发生淋巴结转移的风险高于偶然发现者<sup>[25]</sup>。在以上情况下,可以根据患者实际情况实行个体化<sup>131</sup>I 治疗。

2. NIFTP。NIFTP 以前被称为非侵袭性滤泡样 PTC,这类肿瘤的诊断需要病理科医师仔细排查结节的全部包膜,如肿瘤较大则诊断更加困难<sup>[23,26]</sup>,而且并不是所有的临床病理中心均开展这一检查<sup>[23]</sup>。最近,Thompson<sup>[7]</sup>发表的一项纳入 94 例 NIFTP 的研究结果显示,治疗后平均随访 11.8 年后,未见任何患者有疾病存在的证据;此项研究中肿瘤的直径为 0.5~9.5 cm;所有的 NIFTP 均显示出良性肿瘤的特性,其治疗只需局部手术而不需要行进一步<sup>131</sup>I 治疗。

七、辐射暴露的风险评估

Rubino 等<sup>[27]</sup>的研究显示,如<sup>131</sup>I 治疗的累积剂量超过 7.4 GBq,则患者具有发生第二原发恶性肿瘤的风险。SEER 数据库中的资料很难被用于分析<sup>131</sup>I 治疗引起的第二原发恶性肿瘤风险,原因在于很多患者的第二原发恶性肿瘤出现在<sup>131</sup>I 治疗后 1 年之内,因此这些肿瘤的发生与<sup>131</sup>I 治疗之间的因果关系不大可能成立。这些第二原发肿瘤的出现更大可能是因为患者本身做了较多的检查而提高了检出率<sup>[28]</sup>。Hirsch 等<sup>[29]</sup>报道了 1 943 例患者,其中 1 574 例患者(81%)经<sup>131</sup>I 治疗,有 1 467 例经过至少 2 年的随访,1 145 例患者(78%)累积剂量超过 7.4 GBq,该研究发现<sup>131</sup>I 治疗组以及未治疗组第二原发肿瘤的比率分别为 9%以及 10.5%。韩国的一项大样本(纳入 211 360 例)研究显示,<sup>131</sup>I 治疗剂量与白血病的发生相关,且呈剂量依赖性(表 2)<sup>[30]</sup>;在累积剂量不大于 3.7 GBq 组,未见白血病发病率增加;而在超过 3.7 GBq

表 2 <sup>131</sup>I 治疗后继发性白血病的发病风险<sup>[30]</sup>

参数	累积剂量			
	<1 110 MBq (<30 mCi)	1 110~3 700 MBq (31~100 mCi)	>3 700~5 500 MBq (101~150 mCi)	>5 500 MBq (>150 mCi)
患者数(例)	23 547	28 397	28 441	23 356
累计剂量中位数	1 110 MBq(30 mCi)	3 330 MBq(90 mCi)	5 550 MBq(150 mCi)	7 400 MBq(200 mCi)
白血病				
患者数(例)	4	6	21	15
累积发病率 <sup>a</sup>	6.1[1.7~15.7]	8.6[3.2~18.7]	29.5[18.3~45.1]	20.9[11.7~34.4]
风险比(HR)	0.62[0.22~1.77], P=NS	0.88[0.36~2.14], P=NS	3.09[1.74~5.51], P<0.001	2.08[1.09~3.94], P=0.025

注:总共 211 360 例患者,其中 107 619 例未行<sup>131</sup>I 治疗(对照组),103 741 例行<sup>131</sup>I 治疗,方括号中数据表示 95% CI;<sup>a</sup> 每 10 万人每年的风险;NS 为无统计学意义

组可见白血病发病增加,其比例大约为每治疗 2 000 例 DTC 患者,发生 1 例白血病。这项研究也发现,白血病作为第二原发肿瘤发病增加的潜伏期仅为 8 个月,均短于已发表文献结果<sup>[30]</sup>。

## 八、目前的治疗策略

已有 2 项前瞻性研究[法国的 ESTIMABL 研究<sup>[31]</sup> 以及英国的“High- Versus Low-Dose Radioiodine (HiLo)”研究<sup>[32]</sup>] 分别对比了使用重组人源促甲状腺激素 (recombinant human thyroid stimulating hormone, rhTSH) 和停用甲状腺素片以及 1.1 GBq 和 3.7 GBq <sup>131</sup>I 清甲治疗的效果,结果显示,使用 rhTSH 与停用甲状腺素片效果相当,1.1 GBq 并不比 3.7 GBq 治疗效果差。但是上述 2 项研究均存在一定的缺陷。在法国的 ESTIMABL 研究中,清甲成功的定义为刺激性 Tg (stimulated Tg, sTg) < 1 μg/L,但并未报道有多少例患者的 Tg 水平低于检测方法的灵敏度,而这项研究中 Tg 的测定使用的是最新检测方法(灵敏度为 0.2 μg/L);只有 3.5% (24/684) 患者进行了诊断性全身碘显像,且以高达 0.5% 的颈部摄取作为清甲成功的界限。在 HiLo 研究中, rhTSH 组使用 1.1 GBq 的治疗有效率比 3.7 GBq 低 5.9%,且需二次清甲治疗(说明初次治疗失败)的比例在 1.1 GBq 组为 9.5% 而在 3.7 GBq 组仅为 4.1%,清甲成功定义为 sTg < 2.0 μg/L 且甲状腺摄取值也高达 0.1%,但该研究中有 15.5% (68/438) 患者实验室检查结果不完全;因此在 HiLo 的研究中,低危患者组的结果并不理想<sup>[32]</sup>。

<sup>131</sup>I 清甲成功与否在很大程度上取决于外科医师的经验,甲状腺全切越彻底,残留甲状腺就越少,则<sup>131</sup>I 清甲治疗的剂量就越低。临床清甲治疗的理想化状态是使用 1 次最低有效剂量的<sup>131</sup>I 治疗即完成清甲目标。然而这是一个很难实现的目标,上述 2 个研究均采用了治疗 8 个月后的替代参数作为研究终点[比如 sTg (rhTSH)]。来自波兰<sup>[33]</sup>、土耳其<sup>[34]</sup> 以及伊朗<sup>[35]</sup> 的研究结果均显示,如使用低剂量<sup>131</sup>I 治疗则二次清甲治疗的比例增高,而且二次治疗后患者的累积剂量均大于使用标准的 3.7 GBq <sup>131</sup>I 一次治疗的剂量,而如需评估治疗后疾病特异性生存以及总生存时间则需要足够长的随访期。在本单位,如患者残留甲状腺不大,则对低危患者 (pT1~pT2 cN0) 清甲治疗的剂量为 2.0 GBq。使用这个剂量的有效性近期也被来自德国慕尼黑的研究所证实: Todica 等<sup>[36]</sup> 报道 2.0 GBq 与 3.7 GBq 均可取得较高的清甲成功率,分别为 90% (n=135) 以及 91% (n=137)。

1. 甲状腺功能减退(简称甲减)状态和 rhTSH。为了达到足量<sup>131</sup>I 摄取,通常使用停用甲状腺激素达到甲减状态或者直接注射 rhTSH 进行预处理。rhTSH 被推荐用于甲状腺全切或近全切除术后且没有远处转移证据患者<sup>131</sup>I 治疗(治疗剂量在 1.1~3.7 GBq 范围)前的准备<sup>[37]</sup>。停用甲状腺激素达到甲减状态后通常会降低肾清除率,而使用 rhTSH 则无此顾虑。Hänscheid 等<sup>[38]</sup> 报道使用 rhTSH 可降低 35% 的全身辐射暴露,且 48 h 后残留甲状腺组织中碘的摄取与滞留时间并无差异,而血液的吸收剂量明显降低 [rhTSH: (0.109 ± 0.028) mGy/MBq,最大值为 0.18 mGy/MBq;停用甲状腺激素: (0.167 ± 0.061) mGy/MBq,最大值为 0.35 mGy/MBq]。

2. 正在进行的研究。由于之前没有前瞻性随机对照研

究用于比较是否应行<sup>131</sup>I 清甲治疗,以下研究正在进行中。

(1) ESTIMABL2 研究。ESTIMABL2 研究 (ClinicalTrials.gov 注册号: NCT01837745)<sup>[10-11]</sup> 纳入的患者为 PTC、FTC、Hürthle 细胞癌,分期为 pT1a N0 或者 Nx M0,且 1 cm < 原发肿瘤直径之和 ≤ 2 cm;或者肿瘤分期为 pT1b N0/Nx M0 (2010 版 TNM 分期)。患者被随机分为 2 组,一组接受 1.1 GBq <sup>131</sup>I 治疗,另一组不接受<sup>131</sup>I 治疗,研究终点为治疗后 3 年以及 5 年的不良反应。

(2) IoN 研究。IoN 研究 (ClinicalTrials.gov 注册号: NCT01398085)<sup>[12]</sup> 纳入的 PTC 患者分期为 pT1a、pT1b、pT2 或者 pT3 (腺体内) pN0 或 pN1a;纳入的微小侵犯 FTC 或 Hürthle 细胞癌患者的分期为 pT1b 或 pT2 且无血管侵犯<sup>[32]</sup>。患者被随机分为 2 组,一组接受 1.1 GBq <sup>131</sup>I 治疗,另一组不接受<sup>131</sup>I 治疗;治疗后 6~9 个月行诊断性全身碘显像。将给予 rhTSH 或停用左旋甲状腺素片用于治疗前准备。研究终点为治疗后 5 年的无进展生存期。

(3) CLERAD-PROBE 研究。CLERAD-PROBE 研究 (ClinicalTrials.gov 注册号: NCT01704586)<sup>[13]</sup> 纳入的 DTC 患者(包括 Hürthle 细胞癌)分期为 T1b~T4 N0~N1 M0~M1。随机分组:在<sup>124</sup>I 组,患者按照 ATA 危险分层接受治疗(低危组不行<sup>131</sup>I 清甲治疗;高危组或<sup>124</sup>I-PET 显像发现甲状腺床外病灶者行<sup>131</sup>I 清甲治疗);在标准组,<sup>131</sup>I 清甲治疗按照欧洲核医学学会指南进行。主要有效终点为完全缓解或治疗后 18 个月血液系统平均吸收剂量,次要终点为患者生活质量(辐射不良反应)、3 年以及 10 年后肿瘤复发或进展以及 Tg 的预后价值。

这 3 项研究均有可预知的问题存在:随访时间太短以至于无法得出有统计学意义的差异。Sawka 等<sup>[8-9]</sup> 发现只有在随访时间达到或超过 10 年时,才能观察到无复发生存以及总生存期的延长。预期寿命是决定是否行<sup>131</sup>I 治疗的一个重要因素,特别对于年轻患者而言——他们的预期寿命通常达数十年,且目前大多数发病患者的年龄均较轻。当行低剂量<sup>131</sup>I 治疗时,一个开放性的问题就是生存期。Verburg 等<sup>[39]</sup> 发现在低危以及高危患者中,使用<sup>131</sup>I 剂量 > 2 GBq 与 ≤ 2 GBq 的患者相比,生存期延长。因此使用低剂量<sup>131</sup>I 治疗是否可以实现发病率以及死亡率的降低并不确定。

## 九、治疗推荐

<sup>131</sup>I 治疗的推荐在各国家与地区具有较大的差异且内容不断发生变化。目前,ATA 指南对<sup>131</sup>I 治疗的推荐变得越来越严格,而其他国家的相关指南则相反。如前所述,<sup>131</sup>I 治疗的有效性尚缺乏前瞻性随机研究证据。由于大多数肿瘤生长缓慢,相关研究需具有较大的样本量以及足够长的随访时间<sup>[40]</sup>。在美国大约有 50% 的 I 期患者 (pT1a~pT1b N0 M0, 年龄 > 45 岁; pT1~pT3 N0~N1 M0, 年龄 < 45 岁) 会行<sup>131</sup>I 治疗。最新版的 ATA 指南并没有参考最新发表的大样本研究结果<sup>[18-20,22]</sup>。美国国家癌症中心数据库的资料显示,即使 DTC 肿瘤直径为 1~2 cm 的患者,<sup>131</sup>I 治疗也可降低死亡率;<sup>131</sup>I 治疗的预后价值大于手术切除的范围<sup>[18-19]</sup>。而其他的治疗策略,如对 Tg 持续升高的患者推迟<sup>131</sup>I 治疗,目前临床并不认可。中危患者术后单纯依靠 Tg 来监测肿瘤转移等情况是不够的<sup>[41-42]</sup>。如未行<sup>131</sup>I 治疗,从残留甲状腺产生的 Tg 会干扰复发以及转移的早期监测,特别是在目前中央区淋

巴结清扫逐渐减少的情况下,使得微小淋巴结转移将无法被诊断并得到有效治疗。研究结果显示,中危患者如行<sup>131</sup>I 治疗,总生存期可明显获益<sup>[22]</sup>。ATA 公布的数据显示,多灶微小癌的复发风险大约为 4%~6%。Shattuck 等<sup>[43]</sup>分析了 DTC 多灶微小癌 X 染色体失活的情况,指出各微小癌病灶常独立起源。因此存在的残留甲状腺就具有肿瘤复发风险,而术后<sup>131</sup>I 治疗可对此进行有效控制。当然,<sup>131</sup>I 治疗也存在一定的不良反应,但其不良反应的发生率不高且也不会出现较重的临床症状。<sup>131</sup>I 导致的甲状腺部位放射性炎症反应是最常见的不良反应,只需进行冰敷或应用非激素类抗炎药就能控制病情。韩国的数据显示,<sup>131</sup>I 治疗后白血病风险增加仅见于剂量大于 3.7 GBq,比例大约为 1:2 000。对低危患者一次性给予 2.0 GBq <sup>131</sup>I 行辅助治疗,治疗后 6~9 个月的低剂量全身碘显像以及 sTg 检测评估发现,该剂量的疗效与 3.7 GBq 的疗效相当。术后<sup>131</sup>I 辅助治疗以及治疗反应评估有利于今后疾病特异性生存分析,且治疗目标是避免进行第二次清甲治疗。由于开展数 10 年随访的前瞻性研究十分困难,国家癌症注册制度值得执行,且至少应在国家范围或整个欧洲范围内执行<sup>[30]</sup>。

## 十、结论

2015 版 ATA 指南对<sup>131</sup>I 治疗的推荐过于保守。最新的大型回顾性研究通过评估无复发生存或总生存时间,显示<sup>131</sup>I 辅助治疗可使肿瘤直径 1~2 cm 的 PTC 患者和中危患者获益。<sup>131</sup>I 可有效治疗微小转移灶,很多患者均可能存在微小转移灶且即使在低危患者中也很可能存在这样的病灶。由于 DTC 通常生长缓慢,因此微小病灶需要较长时间才能生长至临床可探测性肿瘤。为了显示<sup>131</sup>I 治疗的有效性,前瞻性研究如需评估总生存期等较难达到的研究终点,则需要极大的样本量以及足够的随访时间。这样的研究是否能顺利开展尚存疑虑。到目前为止,大多数指南并没有体现及引用最新的研究结果,<sup>131</sup>I 治疗的价值需要进一步正名——其不仅可使高危患者获益,也可使中低危患者获益<sup>[18,20,22]</sup>。

## 参 考 文 献

- [1] Hertz BE, Schuller KE. Saul Hertz (1905–1950): a pioneer in the use of radioactive iodine. *Endocr Pract*. 2010;16:713-715.
- [2] Ito Y, Miyauchi A. Lateral and mediastinal lymph node dissection in differentiated thyroid carcinoma: indications, benefits, and risks. *World J Surg*. 2007;31:905-915.
- [3] Pereira JA, Jimeno J, Miquel J, et al. Nodal yield, morbidity, and recurrence after central neck dissection for papillary thyroid carcinoma. *Surgery*. 2005;138:1095-1100.
- [4] Perros P, Boelaert K, Colley S, et al. British Thyroid Association. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;81(suppl 1):1-122.
- [5] Dralle H, Musholt TJ, Schabram J, et al. German Association of Endocrine Surgeons practice guideline for the surgical management of malignant thyroid tumors. *Langenbecks Arch Surg*. 2013;398:347-375.
- [6] 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. *Thyroid*. 2016;26:1-133.
- [7] Thompson LD. Ninety-four cases of encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a name change to noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features would help to prevent overtreatment. *Mod Pathol*. 2016;29:698-707.
- [8] Sawka AM, Thephamongkhon K, Brouwers M, et al. Clinical review 170: a systematic review and metaanalysis of the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation for well-differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:3668-3676.
- [9] Sawka AM, Brierley JD, Tsang RW, et al. An updated systematic review and commentary examining the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation in well-differentiated thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008;37:457-480.
- [10] Differentiated thyroid cancer: is there a need for radioiodine ablation in low risk patients? (ESTIMABL2). ClinicalTrials.gov website. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01837745>. Published April 23, 2013. Updated May 16, 2017. Accessed May 11, 2018.
- [11] Mallick U, Harmer C, Hackshaw A, Moss L. Iodine or not (IoN) for low-risk differentiated thyroid cancer: the next UK national cancer research network randomized trial following HiLo. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2012;24:159-161.
- [12] IoN: is ablative radio-iodine necessary for low risk differentiated thyroid cancer patients (IoN). ClinicalTrials.gov website. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01398085>. Published July 20, 2011. Updated October 26, 2016. Accessed May 11, 2018.
- [13] I-124 PET/CT based remnant radioiodine ablation decision concept in differentiated thyroid cancer (CLERAD-PROBE). ClinicalTrials.gov website. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01704586>. Published October 11, 2012. Updated May 3, 2017. Accessed May 11, 2018.
- [14] Carling T, Carty SE, Ciarleglio MM, et al. American Thyroid Association Surgical Affairs Committee. American Thyroid Association design and feasibility of a prospective randomized controlled trial of prophylactic central lymph node dissection for papillary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2012;22:237-244.
- [15] Haugen BR. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: what is new and what has changed? *Cancer*. 2017;123:372-381.
- [16] Verburg FA, Aktolun C, Chiti A, et al. EANM and the EANM Thyroid Committee. Why the European Association of Nuclear Medicine has declined to endorse the 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43:1001-1005.
- [17] Dietlein M, Eschner W, Grünwald F, et al. Procedure guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer: version 4 [in German]. *Nucl Med (Stuttg)*. 2016;55:77-89.
- [18] Adam MA, Pura J, Gu L, et al. Extent of surgery for papillary thyroid cancer is not associated with survival: an analysis of 61,775 patients. *Ann Surg*. 2014;260:601-605.
- [19] Adam MA, Pura J, Goffredo P, et al. Presence and number of lymph node metastases are associated with compromised survival for patients younger than age 45 years with papillary thyroid cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33:2370-2375.
- [20] Orosco RK, Hussain T, Brumund KT, Oh DK, Chang DC, Bouvet M. Analysis of age and disease status as predictors of thyroid cancer-specific mortality using the Surveillance, Epidemiology, and End

- Results database. *Thyroid*. 2015;25:125-132.
- [21] Chow SM, Yau S, Kwan CK, et al. Local and regional control in patients with PTC: specific indications of external radiotherapy and radioactive iodine. *Endocr Relat Cancer*. 2006;13:1159-1172.
- [22] Ruel E, Thomas S, Dinan M, et al. Adjuvant radioactive iodine therapy is associated with improved survival for patients with intermediate-risk papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:1529-1536.
- [23] Zerdoud S, Giraudet AL, Leboulleux S, et al. Radioactive iodine therapy, molecular imaging and serum biomarkers for differentiated thyroid cancer; 2017 guidelines of the French Societies of Nuclear Medicine, Endocrinology, Pathology, Biology, Endocrine Surgery and Head and Neck Surgery. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2017;78:162-175.
- [24] Roti E, Degli Uberti EC, Bondanelli M, et al. Thyroid papillary microcarcinoma: a descriptive and meta-analysis study. *Eur J Endocrinol*. 2008;159:659-673.
- [25] Mehanna H, Al-Maqbili T, Carter B, et al. Differences in the recurrence and mortality outcomes rates of incidental and nonincidental papillary thyroid microcarcinoma: a systematic review and meta-analysis of 21 329 person-years of follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:2834-2843.
- [26] Xu B, Tallini G, Scognamiglio T, et al. Outcome of large noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features. *Thyroid*. 2017;27:512-517.
- [27] Rubino C, de Vathaire F, Dottorini ME, et al. Second primary malignancy in thyroid cancer patients. *Br J Cancer*. 2003;89:1638-1644.
- [28] Brown AP, Chen J, Hitchcock YJ, et al. The risk of second primary malignancies up to three decades after treatment of differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:504-515.
- [29] Hirsch D, Shohat T, Gorshtein A, et al. Incidence of nonthyroidal primary malignancy and the association with <sup>131</sup>I treatment in patients with differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2016;26:1110-1116.
- [30] Seo GH, Cho YY, Chung JH, et al. Increased risk of leukemia after radioactive iodine therapy in patients with thyroid cancer: a nationwide, population-based study in Korea. *Thyroid*. 2015;25:927-934.
- [31] Schlumberger M, Catargi B, Borget I, et al. Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2012;366:1663-1673.
- [32] Mallick U, Harmer C, Yap B, et al. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2012;366:1674-1685.
- [33] Kukulska A, Krajewska J, Gawkowska-Suwinska M, et al. Radioiodine thyroid remnant ablation in patients with differentiated thyroid carcinoma (DTC): prospective comparison of long-term outcomes of treatment with 30, 60 and 100 mCi. *Thyroid Res*. 2010;3:9.
- [34] Caglar M, Bozkurt FM, Akca CK, et al. Comparison of 800 and 3 700 MBq iodine-131 for the postoperative ablation of thyroid remnant in patients with low-risk differentiated thyroid cancer. *Nucl Med Commun*. 2012;33:268-274.
- [35] Fallahi B, Beiki D, Takavar A, et al. Low versus high radioiodine dose in postoperative ablation of residual thyroid tissue in patients with differentiated thyroid carcinoma: a large randomized clinical trial. *Nucl Med Commun*. 2012;33:275-282.
- [36] Todica A, Haidvogel S, Fendler WP, et al. Effectiveness of reduced radioiodine activity for thyroid remnant ablation after total thyroidectomy in patients with low to intermediate risk differentiated thyroid carcinoma. *Nuklearmedizin*. 2017;56:211-218.
- [37] Thyrogen; thyrotropin alfa. European Medicines Agency website. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000220/human\\_med\\_001094.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000220/human_med_001094.jsp&mid=WC0b01ac058001d124). Published February 13, 2008. Updated January 11, 2013. Accessed May 11, 2018.
- [38] Hänscheid H, Lassmann M, Luster M, et al. Iodine biokinetics and dosimetry in radioiodine therapy of thyroid cancer: procedures and results of a prospective international controlled study of ablation after rhTSH or hormone withdrawal. *J Nucl Med*. 2006;47:648-654.
- [39] Verburg FA, Mäder U, Reiners C, et al. Long-term survival in DTC is worse after low-activity initial post-surgical <sup>131</sup>I therapy in both high- and low-risk patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:4487-4496.
- [40] Dietlein M, Verburg FA, Luster M, et al. One should not just read what one believes: the nearly irresolvable issue of producing truly objective, evidence-based guidelines for the management of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38:793-798.
- [41] Park EK, Chung JK, Lim IH, et al. Recurrent/metastatic thyroid carcinomas false negative for serum thyroglobulin but positive by posttherapy I-131 whole body scans. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;36:172-179.
- [42] Robenshtok E, Grewal RK, Fish S, et al. A low risk postoperative nonstimulated serum thyroglobulin level does not exclude the presence of radioactive iodine avid metastatic foci in intermediate-risk differentiated thyroid cancer patients. *Thyroid*. 2013;23:436-442.
- [43] Shattuck TM, Westra WH, Ladenson PW, et al. Independent clonal origins of distinct tumor foci in multifocal papillary thyroid carcinoma. *N Engl J Med*. 2005;352:2406-2412.

(收稿日期:2019-10-21)