

术后复发风险中危的分化型甲状腺癌患者¹³¹I 治疗与否对预后的影响

齐志兵^{1,2} 田甜¹ 黄蕊¹

¹四川大学华西医院核医学科,成都 610041;²九江市第一人民医院核医学科,九江 332000

通信作者:黄蕊, Email: huang_rui@scu.edu.cn

【摘要】 复发风险中危的分化型甲状腺癌(DTC)患者术后行¹³¹I 治疗的主要目的是清除隐匿性病灶、减少 DTC 复发和转移、提高患者的无病生存率,这被称为辅助治疗,同时也兼具了清除残留甲状腺组织(简称清甲)的作用。2015 年美国甲状腺协会(ATA)治疗指南建议复发风险中危的 DTC 患者选择性考虑行¹³¹I 治疗。该文对行与未行¹³¹I 治疗的复发风险中危 DTC 患者的相关文献进行综述,发现¹³¹I 对改善该类患者复发和生存的结论并不一致。中危患者除术后不明原因的高甲状腺球蛋白(Tg)血症外,尚无其他统一的临床病理特征可用于推荐行¹³¹I 治疗。

【关键词】 甲状腺肿瘤;复发;放射疗法;碘放射性同位素;预后

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20220329-00090

Effect of using ¹³¹I therapy or not after thyroidectomy in patients with intermediate-risk differentiated thyroid cancer

Qi Zhibing^{1,2}, Tian Tian¹, Huang Rui¹

¹Department of Nuclear Medicine, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China;

²Department of Nuclear Medicine, Jiujiang First People's Hospital, Jiujiang 332000, China

Corresponding author: Huang Rui, Email: huang_rui@scu.edu.cn

【Abstract】 The main goal of radioactive iodine (RAI) administered for patients with indeterminate-risk differentiated thyroid cancer (DTC) is removing occult microscopic residual disease after a total thyroidectomy, aiming to reduce recurrence and metastasis, then to improve disease-free survival. This treatment is called as adjuvant therapy, which also ablates the remnant thyroid tissue together. According to the current thyroid cancer management guidelines (2015 American Thyroid Association management guidelines), intermediate-risk patients can be selectively administered RAI. By reviewing articles about DTC patients with indeterminate-risk who underwent RAI or not after thyroidectomy, this article shows that there are inconsistent opinions on ¹³¹I decreasing recurrence and improving survival. In addition, apart from unexplained hyperthyroglobulinemia as an indication for ¹³¹I therapy, no other uniform clinical/pathological characteristics are recommended.

【Key words】 Thyroid neoplasms; Recurrence; Radiotherapy; Iodine radioisotopes; Prognosis

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20220329-00090

甲状腺癌是最常见的内分泌恶性肿瘤,其在全球女性新发恶性肿瘤中居第 4 位^[1]。分化型甲状腺癌(differentiated thyroid cancer, DTC)占甲状腺癌的 95%,而 DTC 中又以甲状腺乳头状癌(papillary thyroid cancer, PTC)最为常见^[2]。¹³¹I 治疗是 DTC 术后综合治疗的主要措施之一。本文回顾了行与未行¹³¹I 治疗的复发风险中危 DTC 患者结局的文章,分析¹³¹I 治疗是否会给该类患者带来益处。

一、DTC 术后¹³¹I 治疗概述

根据治疗目的,DTC 术后¹³¹I 治疗可分为清甲治疗(ablation)、辅助治疗(adjuvant therapy)及清灶治疗^[3]。清甲治疗是指清除术后残留甲状腺组织,便于 DTC 术后血清甲状腺球蛋白(thyroglobulin, Tg)监测、局部复发鉴别,¹³¹I 全身显像还有可能改变术后分期;辅助治疗除包含清甲治疗的意义外,其目的为清除隐匿的、潜在的肿瘤病灶,减少复发和转

移,提高患者的无病生存率;清灶治疗对已知存在的手术无法切除的局部或远处转移病灶进行治疗,延长患者总生存(overall survival, OS)和肿瘤特异生存(cancer-specific survival, CSS)。一般辅助清甲为一次性治疗,清灶需多次治疗。DTC 术后是否选择¹³¹I 治疗需根据个体术后疾病复发、死亡风险、Tg 水平和影像学实时评估、随访评估的需要、¹³¹I 治疗不良反应及患者意愿等综合考虑^[4-5]。美国甲状腺协会(American Thyroid Association, ATA)治疗指南将初始复发风险分为低危、中危和高危,其局部复发风险分别为小于 5%、5%~20% 和大于 20%,结合¹³¹I 治疗对不同复发风险患者获益的数据,2015 年 ATA 指南不推荐复发风险低危的患者行¹³¹I 治疗,复发风险中危的患者可考虑行¹³¹I 治疗,复发风险高危的患者推荐行¹³¹I 治疗^[3]。

高危患者包括肉眼可见肿瘤甲状腺外侵犯、手术未能完

全切除病灶、存在远处转移或明显 Tg 升高提示远处转移,其¹³¹I 治疗目的为辅助治疗和清灶治疗。复发风险中危患者是指符合以下任何条件之一者:光学显微镜下发现原发灶向甲状腺外侵犯、侵袭性病理亚型(如高细胞癌、鞋钉变异型癌、柱状细胞癌)、伴血管侵袭的 PTC、临床发现淋巴结转移(cN1)或术后病理>5 个淋巴结转移(pN1)(最大径均<3 cm)、伴有腺外侵袭和 B-Raf 原癌基因丝/苏氨酸蛋白激酶(B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase, BRAF)^{V600E} 基因突变(如果检测 BRAF)的多灶性甲状腺微小 PTC(microPTC, PTMC)和首次¹³¹I 治疗后显像提示颈部外异常摄碘灶;¹³¹I 治疗主要目的是辅助治疗,同时也接受清甲治疗。除了术后不明原因高 Tg 血症(Tg>10 μg/L)有前瞻性研究支持¹³¹I 治疗^[6],复发风险中危患者接受¹³¹I 治疗是否获益尚无一致意见,中华医学会核医学分会发布的《¹³¹I 治疗分化型甲状腺癌指南(2021 版)》对于复发风险为中危的患者,提出在综合考虑患者意愿、权衡不良反应与获益的情况下,可选择性推荐行¹³¹I 辅助治疗,推荐剂量为 3.70~5.55 GBq^[7]。

二、支持复发风险中危 DTC 患者接受¹³¹I 治疗的研究

Ruel 等^[8]在关于¹³¹I 治疗对中危 DTC 患者 OS 的研究中,纳入美国国家癌症数据库(National Cancer Database, NCDB)中的 21 870 例患者,其中 15 418 例(70.5%)接受¹³¹I 治疗,6 452 例(29.5%)未接受¹³¹I 治疗,平均随访 6 年,最长随访 14 年,结果显示¹³¹I 治疗可改善患者的 OS($P<0.001$),¹³¹I 治疗降低了≥65 岁亚组患者 29% 的死亡风险(95% CI:0.62~0.86),降低了<45 岁亚组(更能反映复发风险中危 DTC 患者的获益情况)患者 36% 的死亡风险(95% CI:0.45~0.92),因此该研究建议复发风险中危 DTC 患者均应考虑行¹³¹I 治疗。

Zhang 等^[9]运用美国国家癌症研究所监测、流行病学和最终结果(surveillance, epidemiology, and end results, SEER)数据库,对 1973 至 2013 年的 8 601 例中危 DTC 患者进行分析,有 5 816 例(67.6%)患者接受了¹³¹I 治疗,在随访期间,共 294 例死亡,其中 69 例死于甲状腺癌。未接受¹³¹I 治疗组 OS 为 112.9 个月,接受¹³¹I 治疗组 OS 为 114.9 个月($P<0.001$),但 CSS 在各治疗组间差异无统计学意义(无¹³¹I 治疗组 117.7 个月,¹³¹I 治疗组 118.0 个月; $P=0.164$)。该研究作者认为¹³¹I 治疗改善了患者的 OS,但没有改善 CSS。

Wang 等^[10]同样选择 SEER 数据库中 2004 至 2014 年接受甲状腺全切手术的 23 107 例复发风险中危 PTC 患者进行分析,其中 16 212 例接受了¹³¹I 治疗,中位随访 47 个月,范围 6~131 个月;结果显示,接受¹³¹I 治疗的患者的疾病特异性生存率(disease-specific survival, DSS)和 OS 均高于未接受¹³¹I 治疗的患者(均 $P<0.001$)。亚组分析显示,对于男性[风险比(hazard ratio, HR)=0.47, $P=0.005$]、年龄≥45 岁($HR=0.34$, $P<0.001$)和肿瘤大小>20 mm($HR=0.58$, $P=0.007$)的患者,¹³¹I 治疗能够改善其 DSS;而在多灶性肿瘤、镜下腺外侵犯及淋巴结转移的患者中,¹³¹I 治疗未能改善患者 DSS。该研究作者认为,对于复发风险中危 DTC 患者,¹³¹I 治疗的决策应以个体为基础,而不是“一刀切”。

三、不支持复发风险中危 DTC 患者接受¹³¹I 治疗的研究

Kim 等^[11]回顾性分析了 1997 年 1 月至 2015 年 6 月在某院接受甲状腺全切除术伴或不伴颈部淋巴结清扫的 8 297 例

复发风险中危 PTC 患者,其中 7 483 例(90.2%)例接受¹³¹I 治疗,随访(64.8±39.7)个月,无¹³¹I 治疗组患者的 5 年、10 年和 15 年无复发生存率(relapse-free survival, RFS)分别为 95.7%、89.0%和 89.0%,¹³¹I 治疗组的 5 年、10 年和 15 年 RFS 分别为 94.9%、91.6%和 88.8%;2 组局部复发的(loco-regional recurrence, LRR)差异无统计学意义。此外,在一些具有侵袭性特性(如 BRAF^{V600E} 突变阳性、肿瘤最大径>1 cm、多灶腺外侵犯、淋巴结转移)的患者中,¹³¹I 治疗并没有降低 LRR 的风险。该研究作者认为,即使高剂量的¹³¹I 治疗(>3.7 GBq)也没有显著降低复发风险中危患者 LRR 的风险(调整后的 $HR=0.942$, $P=0.843$)。在另一项研究中, Kim 等^[12]对 480 例复发风险中危的 PTMC 患者进行分析(中危定义为镜下甲状腺外侵犯或颈部淋巴结转移或多灶性),其中 450 例(93.8%)接受¹³¹I 治疗,中位随访 65 个月,6 例复发患者均行¹³¹I 治疗,因此该研究作者认为术后¹³¹I 治疗并不能预防疾病复发。但该文仅列出了¹³¹I 剂量<3.7 GBq 和 ≥3.7 GBq 的患者例数,未就剂量行亚组分析。

Han 等^[13]分析了 349 例伴有颈部淋巴结转移的复发风险中危 PTC 患者,平均随访 58.7 个月,范围 7~133 个月,¹³¹I 治疗组复发率为 9%(18/208),无¹³¹I 治疗组复发率为 6%(9/141),2 组 RFS 差异无统计学意义($P=0.567$)。作者分析得出,对于仅颈中央区淋巴结转移的复发风险中危 PTC 患者,尤其是没有结外侵犯且转移淋巴结数较低(<5 个)的患者,术后¹³¹I 治疗不是必须的。

Fujiwara 等^[14]纳入了 2003 年 1 月至 2017 年 12 月期间 61 例接受全切的 T1-2N1bM0 的 PTC 患者,中位随访 6.8 年。33 例接受了¹³¹I 治疗,28 例未行¹³¹I 治疗。¹³¹I 治疗组复发率为 24.2%,无¹³¹I 治疗组复发率为 7.1%。该研究提示,¹³¹I 治疗在 T1-2N1bM0 患者中可能不起主要作用。

四、研究结果不一致的原因分析

从上述研究可看出,尚没有统一的证据支持所有复发风险中危 DTC 患者术后需行¹³¹I 治疗。分析原因可能为:上述研究均为回顾性研究,纳入排除标准不一致,¹³¹I 治疗组和未行¹³¹I 治疗组基线不一致。支持¹³¹I 治疗的研究多为大样本研究,其结论为¹³¹I 治疗可改善复发风险中危患者死亡率,年龄、性别、肿瘤最大径和淋巴结转移特征有助于指导复发风险中危的 DTC 患者选择¹³¹I 治疗;但其中有 3 项研究是对数据库数据进行的二次分析,无法获得术后 Tg 水平、复发或进展的影像学资料、死亡具体原因、¹³¹I 治疗剂量等,得到的结论相对笼统。对于复发风险中危患者未能从¹³¹I 治疗获益的研究,大多样本量偏少,研究终点是复发而非死亡。目前仅有 1 项前瞻性研究显示高血清术后治疗前刺激性 Tg(preab-lative stimulated Tg, ps-Tg)水平的患者经危险分层系统评估后,超过 80% 为中危,¹³¹I 治疗有助于降低其动态风险分层^[6],但该研究是对中高危患者进行的共同分析,缺乏未行¹³¹I 治疗的患者作为对照。

综上,并非所有的复发风险中危患者都能从¹³¹I 治疗中获益,不能简单地根据初始复发风险为中危这一个条件进行“一刀切”选择或不选择¹³¹I 治疗^[15]。复发风险中危患者有术后不明原因高 Tg 血症,是¹³¹I 治疗的候选者;而其他中危的临床病理特征因为纳入和治疗实践存在偏倚,尚未行成统

一推荐辅助治疗的指征^[4]。长期、大规模、前瞻性随机对照研究有助于阐明复发风险中危 DTC 患者是否需要接受¹³¹I 治疗。在¹³¹I 治疗前需动态评估,划分患者初始复发风险,并结合术后 Tg、影像学检查,明确治疗目的,实现个体化治疗,使患者获得最大受益。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 齐志兵:研究实施、论文撰写;田甜:数据采集分析;黄蕤:研究指导、论文修改

参 考 文 献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249. DOI:10.3322/caac.21660.
- [2] Baloch ZW, Asa SL, Barletta JA, et al. Overview of the 2022 WHO classification of thyroid neoplasms [J]. *Endocr Pathol*, 2022, 33(1): 27-63. DOI:10.1007/s12022-022-09707-3.
- [3] 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 [J]. *Thyroid*, 2016, 26(1): 1-133. DOI:10.1089/thy.2015.0020.
- [4] Tuttle RM. Controversial issues in thyroid cancer management [J]. *J Nucl Med*, 2018, 59(8): 1187-1194. DOI:10.2967/jnumed.117.192559.
- [5] Juweid ME, Tulchinsky M, Mismar A, et al. Contemporary considerations in adjuvant radioiodine treatment of adults with differentiated thyroid cancer [J]. *Int J Cancer*, 2020, 147(9): 2345-2354. DOI:10.1002/ijc.33020.
- [6] Cheng L, Sa R, Luo Q, et al. Unexplained hyperthyroglobulinemia in differentiated thyroid cancer patients as an indication for radioiodine adjuvant therapy: a prospective multicenter study [J]. *J Nucl Med*, 2021, 62(1): 62-68. DOI:10.2967/jnumed.120.243642.
- [7] 中华医学会核医学分会. ¹³¹I 治疗分化型甲状腺癌指南(2021 版) [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2021, 41(4): 218-241. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20201113-00412. Chinese Society of Nuclear Medicine. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer (2021 edition) [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 41(4): 218-241. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20201113-00412.
- [8] 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]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(4): 1529-1536. DOI:10.1210/jc.2014-4332.
- [9] Zhang H, Cai Y, Zheng L, et al. Postoperative radioactive iodine-131 ablation is not necessary among patients with intermediate-risk differentiated thyroid carcinoma: a population-based study [J]. *Hell J Nucl Med*, 2017, 20(1): 3-10. DOI:10.1967/s002449910500.
- [10] Wang X, Zhu J, Li Z, et al. The benefits of radioactive iodine ablation for patients with intermediate-risk papillary thyroid cancer [J]. *PLoS One*, 2020, 15(6): e0234843. DOI:10.1371/journal.pone.0234843.
- [11] Kim SK, Woo JW, Lee JH, et al. Radioactive iodine ablation may not decrease the risk of recurrence in intermediate-risk papillary thyroid carcinoma [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2016, 23(5): 367-376. DOI:10.1530/ERC-15-0572.
- [12] Kim HJ, Kim NK, Choi JH, et al. Radioactive iodine ablation does not prevent recurrences in patients with papillary thyroid microcarcinoma [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2013, 78(4): 614-620. DOI:10.1111/cen.12034.
- [13] Han K, Noh HM, Jeong HM, et al. Is Postoperative adjuvant radioactive iodine ablation therapy always necessary for intermediate-risk papillary thyroid cancer patients with central neck metastasis? [J]. *Ann Surg Oncol*, 2021, 28(12): 7533-7544. DOI:10.1245/s10434-021-10164-1.
- [14] Fujiwara T, Yoshizawa A, Mizuta M, et al. Is surgical resection without radioactive iodine treatment a safe alternative treatment for T1-2N1bM0 papillary thyroid carcinoma? [J]. *Auris Nasus Larynx*, 2021, 48(1): 148-153. DOI:10.1016/j.anl.2020.07.005.
- [15] 李娇,林岩松.不同复发风险分层分化型甲状腺癌的¹³¹I 治疗获益 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2017, 37(8): 506-510. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.08.016. Li J, Lin YS. Benefits of patients with differentiated thyroid carcinoma in different risk stratification from ¹³¹I therapy [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2017, 37(8): 506-510. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.08.016.

(收稿日期:2022-03-29)