

# 分化型甲状腺癌术后管理中国专家共识(2020版)

中国医师协会外科医师分会甲状腺外科医师委员会  
中国研究型医院学会甲状腺疾病专业委员会

## Expert consensus on postoperative management of differentiated thyroid cancer (2020 edition)

Chinese Thyroid Association, Chinese Collage of Surgeons, Chinese Medical Doctor Association; Chinese Research Hospital Association Thyroid Disease Committee

Corresponding authors: TIAN Wen, E-mail: tianwen301\_cta01@163.com; ZHANG Hao, E-mail: haozhang@cmu.edu.cn

**Keywords** differentiated thyroid carcinoma; postoperative management; expert consensus

**【关键词】** 分化型甲状腺癌; 术后管理; 专家共识  
**中图分类号** R6 **文献标志码** A

甲状腺癌是内分泌系统最常见的恶性肿瘤,其中分化型甲状腺癌(differentiated thyroid carcinoma, DTC)占有甲状腺癌的95%以上,主要包括乳头状癌、滤泡状癌、Hürthle细胞癌和低分化癌<sup>[1]</sup>。近年来,甲状腺癌的发病率呈持续上升趋势,2019年已跃居女性恶性肿瘤第4位<sup>[2]</sup>。随着规范化诊疗的不断开展,我国甲状腺癌的5年相对存活率已提高至84.3%<sup>[3]</sup>,但与美国的98%还存在一定差距<sup>[4]</sup>,其中在术后管理方面的差距尤为明显。规范的手术是DTC治愈的前提,而术后规范化的治疗与随访是降低病人复发率和提高存活率的关键<sup>[5]</sup>,也是DTC病人诊治中的重要组成部分。为了进一步规范DTC的术后管理,中国医师协会外科医师分会甲状腺外科医师委员会和中国研究型医院学会甲状腺疾病专业委员会组织国内多家知名甲状腺疾病诊治中心专家共同讨论并制定本共识。

本共识推荐分级见表1。

### 1 术后近期管理

#### 1.1 术后一般管理

1.1.1 术后疼痛管理 DTC术后会出现咳嗽疼痛、吞咽疼痛和切口疼痛等,一般为中度疼痛,多可耐受。术后应用非甾体类抗炎药(NSAIDs)等镇痛药物可显著降低病人术后疼痛,利于病人早期经口进食<sup>[6]</sup>。

推荐1: DTC术后疼痛的病人可适当应用镇痛药物。(推荐等级: B)

通信作者: 田文, E-mail: tianwen301\_cta01@163.com; 张浩, E-mail: haozhang@cmu.edu.cn

1.1.2 术后体位管理 病人在术后清醒即可取舒适体位或适量床上活动,无明显不适可在床旁试坐,并根据病人自身状况逐步增加活动量,尽早下床活动,期间要注意防止引流管脱出<sup>[7]</sup>。

推荐2: DTC术后清醒即可取舒适体位或适量床上活动,尽早下床活动。(推荐等级: C)

1.1.3 术后恶心呕吐管理 DTC术后恶心呕吐(postoperative nausea and vomiting, PONV)的发生率高达60%~76%,年龄<50岁、女性、PONV病史或晕动病、非吸烟者以及术后给予阿片类药物均为PONV的高危因素。目前DTC发生PONV的确切机制尚不清楚,术中颈部过度后仰、术后疼痛、颈部水肿、心理因素、麻醉药物副反应等均可导致PONV的发生,发生PONV时颈部剧烈颤动会明显增加术后出血的风险。高危病人可通过使用两种或两种以上的止吐药减少PONV的发生,常用的止吐药包括5-HT<sub>3</sub>受体拮抗剂、NK-1受体拮抗剂和抗组胺药等<sup>[8]</sup>。

推荐3: PONV的高危病人可通过联合应用止吐药控制PONV的发生。(推荐等级: B)

1.1.4 术后饮食管理 绝大多数甲状腺手术不涉及胃肠道,术后尽早经口进食有利于促进身体恢复,提高病人满意度。对于大部分DTC病人,术后完全清醒后即可试饮水,无特殊不适可逐步过渡至半流食或普食。

推荐4: DTC病人术后如无不适,宜早进食水。(推荐等级: C)

1.1.5 术后引流管管理 DTC术后宜酌情放置负压引流管,推荐引流管从手术切口的侧方引出,能有效减少他处形成瘢痕<sup>[9]</sup>。引流管留置时间过长既增加病人不适,也不利于切口愈合,宜视引流液颜色、性状及引流量情况尽早拔除引流管,若出现乳糜漏等情况可适当延长。

推荐5: DTC术后宜酌情放置负压引流管,视情况尽早拔除。(推荐等级: C)

1.1.6 术后切口管理 大多数病人术后切口愈合良好,一般术后5~7 d在闭合材料拆除后即可用低水流淋浴,1个月内避免用力揉搓切口,浴后及时使切口干燥。术后数周避免剧烈运动,注意切口区域防晒,利于改善切口愈合的美观性。此外,还可通过药物疗法、放射疗法和激光疗法等预防瘢痕的形成,若瘢痕形成则应由预防转为治疗,治疗一般采用综合疗法,包括手术切除、药物治疗和放射治疗

表1 共识推荐分级

强度分级	推荐强度涵义
A	强力推荐。循证证据肯定,能够改善预后,利大于弊
B	推荐。循证证据良好,能够改善预后,利大于弊
C	推荐。基于专家意见
D	反对推荐。基于专家意见
E	反对推荐。循证证据良好,不能改善预后或对于预后弊大于利
F	强力反对推荐。循证医学肯定,不能改善预后或对于预后弊大于利
I	不推荐或者不作为常规推荐。推荐或反对的循证证据不足、缺乏或结果矛盾,利弊无法评估

等<sup>[9]</sup>。

推荐6:DTC术后应保持切口干燥、避免剧烈活动,预防瘢痕形成,若瘢痕形成可采用综合疗法治疗瘢痕。(推荐等级:C)

1.1.7 术后颈部功能锻炼 DTC术后早期进行适当的颈部功能锻炼可促进切口愈合,减少瘢痕形成,防止颈部僵硬<sup>[9]</sup>。研究表明术后适度的转头、肩部画圈、举手放下等颈部功能锻炼可减轻颈部不适症状,并能减少术后止痛药的应用<sup>[10]</sup>。

推荐7:DTC术后应逐步进行颈部功能锻炼。(推荐等级:B)

## 1.2 术后并发症处理

1.2.1 术后出血的处理 DTC术后出血是少见但可危及生命的并发症,发生率约0.43%~4.39%,高龄、男性、肿瘤直径>3 cm、收缩压>150 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)、Graves病、抗血栓药物使用、双侧手术、颈部淋巴结清扫和既往甲状腺手术史是术后出血的危险因素<sup>[11]</sup>。术后应用药物预防PONV、咳嗽等高危动作,避免颈部剧烈活动,控制血压等有利于预防术后出血。

出血多发生在术后24 h内,严重者可迅速形成颈部血肿,有压迫气管引起窒息的风险。对于引流通畅、出血速度慢、颈部肿胀较轻且无明显不适者,可暂给予局部加压等保守治疗,并密切关注病人呼吸情况、颈前区肿胀程度等;若张力进行性增大,压迫感明显,应立即手术探查;若病人出现严重呼吸困难,应立即在床旁敞开切口,清除气管周围血凝块,缓解气道压迫;若病人仍感到呼吸窘迫,应果断行气管切开,待呼吸困难缓解后转至手术室处理<sup>[12]</sup>。

推荐8:DTC术后若发生出血应及时解除气道压迫,必要时行气管切开。(推荐等级:A)

1.2.2 术后甲状旁腺功能减低的处理 多数DTC术后甲状旁腺功能减低(hypoparathyroidism, HPT)是暂时性的,少部分为永久性。术后HPT的治疗方法主要包括补充钙剂、维生素D治疗和甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)替代治疗<sup>[13]</sup>。甲状腺全切术后预防性补钙可有效减少低钙症状的发生<sup>[14]</sup>,常采用口服碳酸钙,每次500~1000 mg,每日3次,同时可加服活性维生素D制剂骨化三醇[1,25(OH)2-D3],每日0.25~3.00 μg<sup>[13]</sup>。是否须静脉补钙主要

由低钙症状决定,低钙症状不明显者,即使血钙明显降低也并非必须静脉补钙,但若低钙症状明显即便血钙轻度降低也须静脉补钙,可缓慢静脉注射10%葡萄糖酸钙10~20 mL,必要时4~6 h后重复注射。静脉补钙期间应同时增加口服补钙剂量,逐渐减少静脉补钙直至停用<sup>[13]</sup>。对于术后永久性HPT很难通过钙剂和维生素D制剂长期维持目标血钙稳定,近来PTH替代治疗显示出一定优势,但其长期使用的有效性和安全性仍有待研究。同时,DTC术后建议监测血清钙和(或)PTH水平,其频度视情况而定,可选择术后1 d、3 d及1个月复查血清钙和(或)PTH水平;若术后1个月两者仍低于正常或有低钙症状,应延长监测时间<sup>[15]</sup>。

推荐9:DTC术后可通过补充钙剂和维生素D制剂治疗术后HPT,并同时监测血清钙和(或)PTH水平,以指导临床补钙。(推荐等级:B)

1.2.3 术后喉返神经损伤的处理 喉返神经损伤引起的声带麻痹是甲状腺术后常见并发症之一,单侧损伤表现为声音嘶哑,双侧损伤常导致气道梗阻,严重影响病人生活质量甚至危及生命。DTC术后声音嘶哑多数可在数周内恢复,在术后2周至2个月内宜进行声音评估,声音异常者宜行喉镜检查<sup>[16]</sup>。早期证实喉返神经损伤者,可选择合适的喉返神经修复术,如喉返神经探查减压术、颈袢喉返神经吻合术等,能改善病人的嗓音功能<sup>[17]</sup>。

推荐10:DTC术后持续声音异常者宜行喉镜检查,并给予相应治疗。(推荐等级:C)

1.2.4 术后乳糜漏的处理 根据手术范围不同,术后乳糜漏的发生率为0.5%~8.3%,乳糜漏可导致低蛋白血症、水电解质紊乱等,严重者可出现乳糜胸<sup>[18]</sup>。发生乳糜漏时宜先行局部加压包扎(中央区乳糜漏加压包扎往往无效),并给予持续负压引流、低脂饮食等保守治疗,必要时可禁食、给予静脉营养支持,乳糜漏经保守治疗多能自愈。对于保守治疗无效的乳糜漏可考虑手术治疗,但手术指征目前尚无定论。手术方式可选择经原颈部切口入路寻找漏点进行结扎/缝扎或填塞缝扎,也可选择在胸腔镜下结扎胸导管<sup>[19]</sup>。

推荐11:DTC术后发生乳糜漏宜先行加压包扎、持续负压吸引、低脂饮食等保守治疗,保守治疗无效时可选择手术治疗。(推荐等级:C)

1.3 规范的术后病理学报告 术后病理学报告是术后肿瘤分期和复发危险度分层的重要依据,而后者对指导术后治疗意义重大,很大程度上影响疾病的预后。因此,病理学报告除须提供美国癌症联合委员会(AJCC)TNM分期必要的基本肿瘤特征外,宜列出是否存在血管侵袭和受侵血管数目、转移淋巴结数目和最大直径、是否存在腺外侵袭以及高危病理亚型等有助于复发危险度分层的信息<sup>[16]</sup>。

推荐12:DTC术后病理学检查建议详细报告肿瘤的基本特征、腺外侵袭和淋巴结转移情况以及高危病理亚型等,以便更好地指导后续治疗。(推荐等级:C)

1.4 术后肿瘤分期和初始复发危险度分层 评估DTC导致的疾病特异性死亡风险主要依据AJCC于2017年颁布的第8版DTC的TNM分期<sup>[20]</sup>,新版TNM分期更好地体现了年龄、腺外侵袭以及淋巴结转移对DTC病人肿瘤特异性生存期的影响<sup>[21]</sup>。但AJCC TNM分期系统预测的仅是死亡危险而非复发危险,由于DTC病人的疾病特异性死亡相对较低,所以术后管理中更应关注疾病的复发风险。结合我国2012版相关指南和2015版美国甲状腺学会(ATA)指南,本共识推荐将初始复发危险度分为低危组、中危组和高危组(表2),并根据初始复发危险度分层初步制定后续治疗和

随访方案<sup>[16]</sup>。

推荐13:所有DTC病人均应进行术后AJCC TNM分期和初始复发危险度分层,以助于预测病人预后、制定个体化的术后治疗和随访方案。(推荐等级:A)

1.5 补充根治手术 因术中冰冻切片病理学检查为良性未行根治手术但术后病理学诊断为DTC者,术后应根据已获得的临床病理资料进行AJCC TNM分期和初始复发危险度分层,并结合再次手术的风险、随访的便利性以及病人的意愿等因素综合考虑决定后续处理方案。若首次手术已行患侧腺叶切除,且术后未见影像学或病理学证实的残留病灶或转移淋巴结,可予以随访;若首次手术范围小于患侧腺叶但未见肿瘤残留,如随访方便也可暂不手术,密切随访,发现异常时再行手术。若发现存在残留病灶须进行再次手术者,建议在病人自身条件允许的情况下尽早手术或待术区水肿消退后(3个月后)进行手术。再次手术发生并发症的风险会明显增高,术中应特别注意保护甲状旁腺和喉返神经。

推荐14:术中冰冻切片病理学检查为良性未行根治手术但术后病理学检查诊断为DTC者,应根据TNM分期和初始复发危险度分层,结合再次手术的风险和随访的便利

表2 DTC的初始复发危险度分层

复发危险度	符合条件
低危组(1%~5%)	符合以下全部条件者: 无局部或远处转移 所有肉眼可见的肿瘤均被彻底切除 局部组织或结构无肿瘤侵犯 肿瘤不是侵袭性组织学亚型(如高细胞型、柱状细胞型、实性亚型等) <sup>131</sup> I治疗后首次行全身碘扫描,甲状腺床以外未发现碘摄取灶 FV-PTC;PTC无血管侵犯;高分化FTC伴包膜侵犯,无或微小(<4个病灶)血管侵犯 单灶或多灶的腺体内PTMC(包括伴有BRAF <sup>V600E</sup> 基因突变) ≤5个淋巴结转移(最大径<0.2 cm)
中危组(>5%~20%)	符合以下任一条件者: 镜下可见肿瘤有甲状腺软组织侵犯 <sup>131</sup> I治疗后首次行全身碘扫描颈部出现异常碘摄取灶 侵袭型的组织学亚型(例如高细胞亚型、柱状细胞亚型、实体亚型等)或有血管侵犯 >5个淋巴结转移(最大径<3 cm) 腺体内PTC,原发肿瘤直径在1~4 cm,BRAF <sup>V600E</sup> 突变 多灶的PTMC伴微小腺外侵犯和BRAF <sup>V600E</sup> 突变
高危组(>20%)	符合以下任一条件者: 肉眼可见肿瘤侵犯周围组织或器官 肿瘤未能完整切除,术中有残留 伴有远处转移 全甲状腺切除后,血清Tg水平仍较高提示有远处转移 任意转移淋巴结最大径≥3 cm FTC伴明显血管侵袭(>4个病灶)

注:PTC,甲状腺乳头状癌(papillary thyroid cancer);FV-PTC,甲状腺乳头状癌滤泡亚型(follicular variant of papillary thyroid cancer);PTMC,甲状腺微小乳头状癌(papillary thyroid microcarcinoma);FTC,甲状腺滤泡癌(follicular thyroid cancer)

性等因素综合考虑决定后续治疗方案。(推荐等级:C)

1.6 术后治疗指导 出院小结宜明确术后诊断、手术方式、术中所见和术后血清钙及PTH复查结果;随访医嘱应明确术后服药原则、复诊时间、地点、所需检查和需要携带的资料。

推荐15:DTC术后出院小结宜详细记录病人的诊治情况,并给予术后治疗和随访方案。(推荐等级:C)

## 2 术后治疗

2.1 促甲状腺激素(TSH)抑制治疗 DTC是TSH依赖性肿瘤,TSH能够刺激表达TSH受体的正常甲状腺细胞及DTC细胞,导致可能残存的正常甲状腺组织和癌组织异常增生,增加复发的可能性。因此,TSH抑制治疗是DTC术后的重要一环,即术后(特别是全切除或近全切除术后)应用甲状腺激素将TSH抑制在正常低值或低于正常下限,一方面补充DTC病人所缺乏的甲状腺激素,另一方面抑制DTC细胞生长<sup>[22]</sup>。TSH抑制治疗首选L-T<sub>4</sub>口服制剂。

术后TSH水平与DTC的复发、转移和癌症相关死亡相关,特别对高危DTC者,这种关联性更加明确。循证医学证据表明,术后TSH < 2 mU/L者较 > 2 mU/L者DTC相关死亡和复发减少<sup>[23]</sup>。TSH抑制治疗既要降低DTC的复发率、转移发生率和肿瘤特异性病死率,又要减少外源性亚临床甲状腺毒症导致的副反应。根据2015版ATA指南和2012版中国指南,本共识推荐根据初始复发危险度分层设定相应初始(术后1年内)的TSH抑制目标(表3)。之后根据对治疗的反应(即动态风险评估),调整TSH抑制治疗的强度。复发风险低且疗效满意者,TSH抑制于正常低值、甚至正常范围内即可接受。TSH抑制治疗期间,调整L-T<sub>4</sub>剂量后的4~6周须复查血清TSH,以确定TSH维持于目标范围。

表3 DTC术后的TSH初始抑制目标

初始复发危险度分层	TSH控制范围
高危组	< 0.1 mU/L
中危组	0.1~0.5mU/L
低危组	单侧腺叶切除术后:0.5~2.0 mU/L 全甲状腺切除或近全甲状腺切除术,术后血清中测不到Tg:0.5~2.0 mU/L 全甲状腺或近全甲状腺切除术,术后血清中测到低水平Tg:0.1~0.5 mU/L

推荐16:DTC术后应及时进行TSH抑制治疗,初始抑制目标基于初始复发危险度分层制定,首选L-T<sub>4</sub>口服制剂,定期复查血清甲状腺功能以调整药量、维持TSH于目标范围。(推荐等级:A)

部分中高危DTC病人可能长期使用超生理剂量的甲状腺激素,因此带来的亚临床甲状腺毒症,特别是TSH需

长期维持在<0.1 mIU/L时,可能会增加心律失常和心血管不良事件的发生;对于绝经后妇女可能会增加骨质疏松症(osteoporosis, OP)的发生率,并导致骨折风险增加<sup>[24]</sup>。因此,对于TSH抑制治疗副反应风险较高者(心脏病、高龄、绝经后妇女等),应制定个体化的TSH抑制目标,平衡TSH抑制治疗的获益与副反应风险,将TSH抑制至接近达标的最大可耐受程度,并予以动态评估,同时预防和治疗心血管和骨骼系统的相应病变<sup>[25]</sup>。

推荐17:对须长期将TSH抑制至小于正常值下限的DTC病人,应定期随访,结合动态复发危险度分层和副反应风险制定个体化TSH抑制目标。(推荐等级:B)

2.2 <sup>131</sup>I治疗 <sup>131</sup>I治疗是DTC术后的重要治疗手段之一,其治疗目标主要包括清甲治疗、辅助治疗和清灶治疗。结合ATA的推荐、国内的实际情况和临床经验,建议对DTC全切除或近全切除术后病人进行动态评估,根据TNM分期、复发危险度分层以及术后碘治疗前评估,进行个体化的<sup>131</sup>I治疗决策。对于经评估后提示无疾病残存/复发及转移者且甲状腺球蛋白(thyroglobulin, Tg)无可疑增高的低中危病人,可不行<sup>131</sup>I治疗;若此部分病人有残余甲状腺组织,为便于后续随访可行<sup>131</sup>I清甲治疗。对于存在高侵袭性组织亚型、神经血管侵犯以及血清Tg可疑增高等危险因素的病人,可行<sup>131</sup>I辅助治疗以降低肿瘤复发及死亡风险。对于存在局部残存或远处转移病灶的高危病人,应常规行<sup>131</sup>I治疗,并兼顾清甲和清灶治疗目标<sup>[26]</sup>。

推荐18:行甲状腺全切除术或近全切除术的DTC病人术后宜选择性应用<sup>131</sup>I治疗。(推荐等级:A)

接受<sup>131</sup>I治疗的育龄女性在治疗前宜行妊娠筛查以确保未怀孕,并在使用<sup>131</sup>I治疗后4~6个月内避孕。哺乳期女性禁行<sup>131</sup>I治疗,或在停止哺乳后至少6~8周后方可进行<sup>131</sup>I治疗<sup>[26]</sup>。

推荐19:妊娠期、哺乳期、计划短期(4~6个月)内妊娠者,禁行<sup>131</sup>I治疗。(推荐等级:F)

研究表明TSH > 30 mU/L可显著增加DTC肿瘤组织对<sup>131</sup>I的摄取<sup>[27]</sup>,因此,在行<sup>131</sup>I治疗前,须停用L-T<sub>4</sub>或使用重组人TSH(rhTSH)使TSH水平升高至30 mU/L以上。此外,由于体内稳定碘对治疗所用<sup>131</sup>I存在竞争性抑制作用,因此,在治疗前等待期内还应避免使用含碘造影剂和含碘药物,低碘饮食1~2周,以保证充分的<sup>131</sup>I治疗疗效<sup>[28]</sup>。

推荐20:<sup>131</sup>I治疗前,应低碘饮食、避免应用含碘造影剂和药物,须停用L-T<sub>4</sub>或使用rhTSH使血清TSH升高至>30 mU/L。(推荐等级:B)

<sup>131</sup>I清灶治疗适用于局部残存、复发或远处转移的DTC病人<sup>[26]</sup>。治疗目的为清除病灶或部分缓解病情,其疗效与转移灶摄<sup>131</sup>I能力和<sup>131</sup>I在病灶中的滞留时间直接相关,还受到病人年龄、转移灶的大小和部位,以及病灶对<sup>131</sup>I的辐射敏感度等因素的影响。大部分肺部转移病灶对<sup>131</sup>I治疗的摄取及反应较好,但完全缓解率不高(约24%),10年存活率仍然很差<sup>[29]</sup>。

首次<sup>131</sup>I治疗应兼顾清甲和清灶,清灶治疗6个月后,可进行疗效评估,如治疗有效(血清Tg持续下降,影像学检查显示转移灶缩小、减少),可重复清灶治疗,两次清灶治疗间宜间隔4~12个月。若清灶治疗后血清Tg仍持续升高或影像学检查显示转移灶增大、增多,或<sup>18</sup>F-FDG PET发现新增的高代谢病灶,则提示治疗无明显效果,应重新评估病人病情后决定是否继续<sup>131</sup>I治疗<sup>[26]</sup>。

推荐21:对摄碘性DTC术后残留转移灶、或术后复发/转移灶,可选择性应用<sup>131</sup>I清灶治疗;重复清灶治疗宜间隔4~12个月。(推荐等级:B)

2.3 外照射治疗 侵袭性DTC术后常规使用外照射治疗能否降低复发率目前尚不明确<sup>[30]</sup>,有研究表明对于pT3-4、淋巴结转移、镜下或肉眼存在局部残留的高危DTC,外照射可改善局部病灶治疗失败率,但对总体生存期无明显改善<sup>[31]</sup>。以下情况可考虑行外照射治疗:以局部姑息治疗为目的、有肉眼可见的残留肿瘤无法通过手术或<sup>131</sup>I治疗清除、疼痛性骨转移、位于无法手术或<sup>131</sup>I治疗的关键部位(如脊椎转移、中枢神经系统转移、骨盆转移等)。

推荐22:不建议在DTC治疗中常规使用外照射治疗。(推荐等级:F)

2.4 靶向治疗 绝大多数DTC包括摄碘良好的远处转移病人经规范的手术、<sup>131</sup>I治疗和TSH抑制治疗后预后较好,但约2/3的远处转移DTC病人在治疗过程中或初始即失去分化表型,丧失摄碘能力,成为碘难治性分化型甲状腺癌(radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer, RAIR-DTC),这部分病人的10年存活率仅为10%,部分快速进展的病人生存期仅为3~5年<sup>[32]</sup>,对于病情进展迅速者,可考虑靶向治疗。酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKIs)是目前甲状腺癌中研究最多的靶向治疗药物,中国食品药品监督管理局(China Food And Drug Administration, CFDA)已批准索拉非尼用于甲状腺癌的治疗,

RAIR-DTC病人经索拉非尼治疗无进展生存期(PFS)明显延长(5.8个月 vs. 10.8个月)<sup>[33]</sup>,遗憾的是索拉非尼治疗仅13%的病人疗效达部分缓解,且生活质量显著下降。近期,我国自主研发的阿帕替尼(Apatinib)在针对RAIR-DTC的Ⅱ期临床试验中显示出快速起效、持续响应等显著的临床获益,且不良反应可耐受,在治疗8周后100%的病人出现病灶缩小,客观缓解率达80%<sup>[34]</sup>,相关Ⅲ期临床试验目前仍在进行中。

由于靶向药物的不良反应比较常见,故RAIR-DTC病人接受靶向治疗后,应密切监测不良反应的发生,随访问隔2周至3个月,及时给予对症处理。如病灶不同程度缓解或维持稳定,且不良反应耐受较好,则可持续接受靶向治疗;若出现疾病进展或严重不良事件而难以耐受,应终止靶向治疗<sup>[35]</sup>。

推荐23:在常规治疗无效且进展迅速的晚期DTC病人(尤其是RAIR-DTC),可考虑使用靶向治疗。(推荐等级:C)

### 3 术后随访期管理

3.1 动态复发危险度分层 DTC的复发风险是动态可变的,若仅应用初始复发危险度分层指导后续一切治疗和随访策略就无法将疾病的自然转归和治疗反应纳入危险度分层。因此,推荐基于2015版ATA采纳的Tuttle等<sup>[36]</sup>提出的根据随访过程中获得的最新数据实时修订DTC病人的复发危险度分层,连续、实时、精准地综合评价病人对治疗的反应进行动态危险度评估,为病人选择恰当的治疗方案和随访策略,减少对低危病人的过度治疗和随访,而给予高危病人恰当的治疗和监控。

结合Vaisman等<sup>[37]</sup>修改的动态复发危险度分层可将疗效反应分为“疗效满意”、“生化疗效不佳”、“结构性疗效不佳”、“疗效不确切”4种。4种疗效反应(表4)纳入作为初始

表4 4种疗效反应在动态复发危险度分层中的评估标准

分类	定义	临床结局	治疗建议
疗效满意	影像学阴性,且抑制性Tg < 0.2 μg/L或刺激性Tg < 1 μg/L	复发率1%~4%,疾病特异性病死率 < 1%	降低随访频率和放宽TSH抑制目标
生化疗效不佳	影像学阴性,且抑制性Tg > 1 μg/L或刺激性Tg > 10 μg/L或TgAb持续增高	≥30%自发缓解;20%经治疗后缓解;20%发展成结构性病变;疾病特异性病死率 < 1%	若Tg保持稳定或下降,多数病人应继续观察并给予TSH抑制治疗;若Tg或TgAb逐渐升高,应加行其他检查寻找潜在病灶
结构性疗效不佳	存在结构或功能性病变的证据,无论Tg水平及TgAg阳性与否	50%~85%为疾病持续状态;疾病特异性病死率在伴有局部转移者可达11%,在伴有结构性远处转移者可高达50%	依据肿瘤大小、位置、增长速度、摄碘性等决策下一步治疗或随访方案
疗效不确切	存在非特异性影像学表现或碘扫描提示甲状腺床有微弱摄碘;抑制性Tg < 1 μg/L,刺激性Tg < 10 μg/L, TgAb稳定或下降	随访过程中15%~20%会出现结构性病变,其余无特异性变化者或稳定或缓解;疾病特异性病死率 < 1%	持续动态监测影像学与血清Tg,如非特异性改变有可疑变化,需进一步行影像学评估或活检

治疗后的动态复发危险度分层评估标准,用以实时监测疾病转归情况,及时调整DTC复发危险度分层指导后续的治疗和随访方案<sup>[16]</sup>。对于未行<sup>131</sup>I治疗或其他辅助治疗的疗效满意或不确切的病人,若超声检查正常、血清Tg极低或测不出、Tg或甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody, TgAb)无升高趋势,可将血清TSH维持在0.5~2.0 mU/L;高危组病人如疗效满意或不确切时,应维持血清TSH维持在0.1~0.5 mU/L至5年以上,5年后在继续监测复发的情况下TSH抑制目标可适当放宽<sup>[16]</sup>。

推荐24: DTC术后病人应进行长期的随访,实施动态复发危险度分层,调整后续的治疗和随访方案。(推荐等级:A)

### 3.2 术后随访项目和频率

3.2.1 Tg和TgAb Tg是甲状腺滤泡上皮细胞分泌的特异性蛋白,对已行全甲状腺切除或<sup>131</sup>I治疗后的DTC病人血清中不应存在Tg,如果在血清中测到Tg或Tg持续升高,可能提示DTC病灶残留或复发,血清Tg对监测疾病的复发具有较高的敏感度和特异度<sup>[38]</sup>。TgAb的存在可能会干扰Tg水平,TgAb持续存在或增高也可提示有腺体或病灶残留、肿瘤复发<sup>[39]</sup>。因此,术后应同时检测血清TSH、Tg和TgAb。

随访中每6~12个月宜同时检测血清Tg和TgAb 1次,对于治疗反应良好的低中危病人,监测频率可降低至12~24个月1次。

推荐25: 行全甲状腺切除或附加<sup>131</sup>I治疗后的DTC病人每6~12个月宜同时检测血清Tg和TgAb,以监测病人是否存在肿瘤残留或复发,根据治疗反应决定后续治疗和随访方案。(推荐等级:A)

3.2.2 影像学检查 颈部超声对DTC术后早期发现复发和转移具有较高的敏感度,随访期间首选超声对甲状腺床、中央区及侧颈区淋巴结进行评估<sup>[40]</sup>。对超声发现的可疑转移淋巴结,可采取超声引导下FNA和(或)穿刺洗脱液Tg检测<sup>[41]</sup>;若超声高度可疑但穿刺结果阴性的病人必要时可行再次穿刺。建议DTC术后6个月时首次复查颈部超声,之后无病生存者每6~12个月1次,如为低风险,可在5年之后,适当延长超声检查间隔时间;如发现可疑病灶检查间隔宜酌情缩短。

CT、MRI、诊断性全身核素显像(Dx-WBS)和<sup>18</sup>F-FDG PET在DTC的术后随访中均有一定价值,但无需作为常规随访工具。对于超声可能无法完全探及的部位,以及Tg/TgAb持续升高但超声未见明确转移灶时,可行颈部增强CT或MRI寻找颈部复发灶,同时行肺部CT寻找远处转移灶;需再次手术者建议术前行颈部增强CT,以便术前明确手术部位和范围;由于增强CT可能对后续的<sup>131</sup>I治疗产生影响,故对近期须行<sup>131</sup>I治疗的DTC病人,可考虑行增强MRI。Dx-WBS有助于在<sup>131</sup>I治疗前探查术后甲状腺的残留及可疑转移灶的摄碘能力,但行Dx-WBS前的TSH刺激过程可能会加重病情,故仅在需多次<sup>131</sup>I治疗之前评估疾病状

态、病灶摄碘情况或评估无远处转移病人碘治疗后的疗效时可考虑Dx-WBS。<sup>18</sup>F-FDG PET能有效检测出全身的转移灶,一般在血清Tg/TgAb持续升高(>10 μg/L)而Dx-WBS阴性时,用以协助寻找和定位病灶;对不摄碘病灶、侵袭性或转移性DTC也可使用<sup>18</sup>F-FDG PET评估和监测病情<sup>[16]</sup>。

推荐26: DTC随访期间应定期进行颈部超声检查,可选择性使用CT、MRI、Dx-WBS或<sup>18</sup>F-FDG PET;对可疑转移的淋巴结可行FNA和(或)穿刺洗脱液的Tg检测,必要时可重复穿刺。(推荐等级:B)

### 3.3 术后随访日常健康管理

3.3.1 日常营养与饮食管理 DTC病人术后随访期间,积极健康的生活方式可以改善病人的生存质量。依据2012年美国癌症协会(American Cancer Society, ACS)发布的饮食、营养与运动原则<sup>[42]</sup>,建议病人均衡、适量摄入营养物质,合理进食谷类食物、肉、蛋、奶、蔬菜、水果等多种多样的食物,保障各种维生素、矿物质、脂肪、蛋白质等化合物的摄入;保证每日至少2000 mL的饮水量以及限制乙醇及酒类饮料的摄入;适当限制糖的摄取量,终生保持健康体重等。对于术后可能伴有营养不良的病人应及时予以评估和营养补充。

3.3.2 日常运动锻炼管理 根据美国运动医学学院(ACSM)关于癌症康复运动指南更新的专家共识<sup>[43]</sup>,病人运动康复措施采用每周3次中等强度的有氧训练,持续至少12周或每周两次,持续6~12周的有氧加阻力联合训练,可以显著改善焦虑、抑郁、疲劳感以及生活质量改善;而且相较于无严格监督或以家庭为基础的训练,有监督的运动计划或整体受到严格监管的运动其改善作用更为明显。

DTC病人日常健康管理是术后随访管理的基础环节,涉及到营养、膳食、运动、心理等多个领域,多学科的相互协作以及专业化的跟进实施是保证管理效果的必须手段;采用互联网以及人工智能、大数据等信息技术构建智能化管理平台则是改善动态管理、优化干预手段、提升随访效率的有效措施。

推荐27: 针对DTC术后随访期间的日常健康管理,应在充分评估病人个体健康风险的基础上进行综合健康管理。干预措施包含营养、膳食、运动、心理等多个层面以改善病人的生存质量及生存期。(推荐等级:B)

3.4 DTC复发或转移的处理 sDTC局部复发或转移主要发生于甲状腺床或颈部淋巴结,远处转移可发生于肺、骨和脑等。研究表明,少量较小的复发性转移淋巴结在多年的随访中常无明显变化,且未增加死亡风险;因此,对于中央区<8 mm、侧颈区<10 mm的可疑转移淋巴结可进行随访观察<sup>[16]</sup>。对于经病理学检查证实或影像学高度怀疑的复发或转移灶首选手术治疗,宜采取补充性全甲状腺切除、治疗性中央区(或)侧颈区淋巴结清扫彻底切除病灶,并尽量保留重要组织结构的功能<sup>[44]</sup>。再次手术应平衡

手术风险与获益,选择最佳的治疗手段。如有手术禁忌证或病人拒绝手术,而转移灶又有摄碘能力,则可选择<sup>131</sup>I治疗;对于较局限的单发转移灶还可选择注射无水乙醇、射频或激光消融等物理治疗;若术前影像学检查提示复发病灶已包裹或侵犯颈总动脉等重要组织结构而无法手术切除者可考虑外照射治疗;若上述治疗效果不明确或无效时,可选择靶向治疗。

推荐28:针对DTC复发或转移病灶,首选手术治疗;若存在手术禁忌等其他原因无法手术,可选择<sup>131</sup>I治疗、外照射治疗、TSH抑制治疗、靶向治疗、物理治疗等。(推荐等级:B)

建立科学规范的DTC术后管理体系,指导DTC术后的规范化治疗与随访,积极监测复发与转移,实施动态复发危险度分层,及时调整后续治疗方案,有助于进一步降低DTC的复发率及病死率,增加无瘤生存时间,提高DTC术后病人的生活质量。

#### 参与《分化型甲状腺癌术后管理中国专家共识(2020版)》编写及讨论者(按姓氏汉语拼音排序):

樊友本,高再荣,关海霞,郭朱明,何向辉,贺青卿,黄加鹏,黄韬,姜可伟,康骅,李超,李国楼,李杰,李新营,廖海鹰,刘洪汎,刘绍严,罗斌,吕朝晖,缪刚,卢秀波,牛丽娟,钱军,秦华东,任书伟,沈洁,苏新良,孙辉,滕长胜,田文,王军,王平,王畅,王志宏,邹一军,徐波,徐震纲,余济春,张柏,张波,张浩,张艳君,赵宁,赵文新,郑炳行,朱精强

执笔者:田文,张浩

编写秘书:黄加鹏,王志宏

#### 参考文献

- [1] Cabanillas ME, McFadden DG, Durante C. Thyroid cancer [J]. *Lancet*, 2016, 388(10061):2783-2795.
- [2] 郑荣寿,孙可欣,张思维,等.2015年中国恶性肿瘤流行情况分析[J].*中华肿瘤杂志*, 2019, 41(1):19-28.
- [3] Zeng H, Chen W, Zheng R, et al. Changing cancer survival in China during 2003-15: a pooled analysis of 17 population-based cancer registries [J]. *Lancet Glob Health*, 2018, 6(5):e555-e567.
- [4] Miller KD, Nogueira L, Mariotto AB, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2019, 69(5):363-385.
- [5] 田文,郗洪庆,王冰.重视甲状腺癌术后规范化长期随访[J].*中国实用外科杂志*, 2017, 37(9):937-940.
- [6] Uhlmann RA, Reinhart HA, Postevka E, et al. A Review of post-operative pain management for thyroid and parathyroid surgery [J]. *J Surg Res*, 2019, 241:107-111.
- [7] 中华医学会外科学分会,中华医学会麻醉学分会.加速康复外科中国专家共识及路径管理指南(2018版)[J].*中国实用外科杂志*, 2018, 38(1):1-20.
- [8] Gan TJ, Diemunsch P, Habib AS, et al. Consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting [J]. *Anesth Analg*, 2014, 118(1):85-113.
- [9] 中国医师协会外科医师分会甲状腺外科医师委员会,中国研究型医院学会甲状腺疾病专业委员会,中国医学装备协会外科装备分会甲状腺外科装备委员会.开放性甲状腺手术的切口管理专家共识(2018版)[J].*中华内分泌外科杂志*, 2018, 12(4):269-273.
- [10] Takamura Y, Miyauchi A, Tomoda C, et al. Stretching exercises to reduce symptoms of postoperative neck discomfort after thyroid surgery: prospective randomized study [J]. *World J Surg*, 2005, 29(6):775-779.
- [11] Liu J, Sun W, Dong W, et al. Risk factors for post-thyroidectomy haemorrhage: a meta-analysis [J]. *Eur J Endocrinol*, 2017, 176(5):591-602.
- [12] 张浩,刘金钢.努力减少甲状腺手术并发症[J].*中国实用外科杂志*, 2018, 38(6):596-599.
- [13] 关海霞.术后甲状旁腺功能减退内科治疗[J].*中国实用外科杂志*, 2014, 34(4):317-320.
- [14] Orloff LA, Wiseman SM, Bernet VJ, et al. American thyroid association statement on postoperative hypoparathyroidism: diagnosis, prevention, and management in adults [J]. *Thyroid*, 2018, 28(7):830-841.
- [15] 中国医师协会外科医师分会甲状腺外科医师委员会,中华医学会外科学分会甲状腺及代谢外科学组,中国研究型医院学会甲状腺疾病专业委员会.甲状腺围手术期甲状旁腺功能保护指南(2018版)[J].*中国实用外科杂志*, 2018, 38(10):1108-1113.
- [16] 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.
- [17] 李孟,郑宏良.甲状腺手术中喉返神经损伤修复术要点与技巧[J].*中国实用外科杂志*, 2018, 38(6):613-615.
- [18] Park I, Her N, Choe JH, et al. Management of chyle leakage after thyroidectomy, cervical lymph node dissection, in patients with thyroid cancer [J]. *Head Neck*, 2018, 40(1):7-15.
- [19] 中国医师协会外科医师分会甲状腺外科医师委员会,中国研究型医院学会甲状腺疾病专业委员会.分化型甲状腺癌颈侧区淋巴结清扫专家共识(2017版)[J].*中国实用外科杂志*, 2017, 37(9):985-991.
- [20] Tuttle RM, Haugen B, Perrier ND. Updated american joint committee on cancer/tumor-node-metastasis staging system for differentiated and anaplastic thyroid cancer (Eighth Edition): what changed and why? [J]. *Thyroid*, 2017, 27(6):751-756.
- [21] 孙威,贺亮,张浩.美国癌症联合委员会甲状腺癌分期系统(第8版)更新解读[J].*中国实用外科杂志*, 2017, 37(3):255-

- 258.
- [22] Brabant G. Thyrotropin suppressive therapy in thyroid carcinoma: what are the targets? [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(4):1167-1169.
- [23] Hovens GC, Stokkel MP, Kievit J, et al. Associations of serum thyrotropin concentrations with recurrence and death in differentiated thyroid cancer [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(7):2610-2615.
- [24] Biondi B, Cooper DS. Benefits of thyrotropin suppression versus the risks of adverse effects in differentiated thyroid cancer [J]. *Thyroid*, 2010, 20(2):135-146.
- [25] Carhill AA, Litofsky DR, Ross DS, et al. Long-term outcomes following therapy in differentiated thyroid carcinoma: NTCTCS registry analysis 1987-2012 [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(9):3270-3279.
- [26] 中国临床肿瘤学会甲状腺癌专业委员会, 中国研究型医院学会分子诊断专业委员会甲状腺癌学组, 医促会甲状腺疾病专业委员会核医学组, 等. 分化型甲状腺癌术后<sup>131</sup>I治疗前评估专家共识 [J]. *中国癌症杂志*, 2019, 29(10):832-840.
- [27] Edmonds CJ, Hayes S, Kermod JC, et al. Measurement of serum TSH and thyroid hormones in the management of treatment of thyroid carcinoma with radioiodine [J]. *Br J Radiol*, 1977, 50(599):799-807.
- [28] Pluijmen MJ, Eustatia-Rutten C, Goslings BM, et al. Effects of low-iodide diet on postsurgical radioiodide ablation therapy in patients with differentiated thyroid carcinoma [J]. *Clin Endocrinol(Oxf)*, 2003, 58(4):428-435.
- [29] Ilgan S, Karacalioglu AO, Pabuscu Y, et al. Iodine-131 treatment and high-resolution CT: results in patients with lung metastases from differentiated thyroid carcinoma [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2004, 31(6):825-830.
- [30] Kiess AP, Agrawal N, Brierley JD, et al. External-beam radiotherapy for differentiated thyroid cancer locoregional control: A statement of the American head and neck society [J]. *Head Neck*, 2016, 38(4):493-498.
- [31] Servagi Vernat S, Khalifa J, Sun XS, et al. 10-Year locoregional control with postoperative external beam radiotherapy in patients with locally advanced high-risk non-anaplastic thyroid carcinoma de novo or at relapse, a propensity score analysis [J]. *Cancers(Basel)*, 2019, 11(6):849.
- [32] Durante C, Haddy N, Baudin E, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(8):2892-2899.
- [33] Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2014, 384(9940):319-328.
- [34] Zhang X, Wang C, Lin Y. Pilot Dose comparison of apatinib in Chinese patients with progressive radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(10):3640-3646.
- [35] 中国临床肿瘤学会(CSCO)甲状腺癌专家委员会, 中国研究型医院学会甲状腺疾病专业委员会, 中国医师协会外科医师分会甲状腺外科医师委员会, 等. 碘难治性分化型甲状腺癌的诊治管理共识(2019年版) [J]. *中国癌症杂志*, 2019, 29(6):476-480.
- [36] Tuttle RM, Leboeuf R, Shaha AR. Medical management of thyroid cancer: a risk adapted approach [J]. *J Surg Oncol*, 2008, 97(8):712-716.
- [37] Vaisman F, Shaha A, Fish S, et al. Initial therapy with either thyroid lobectomy or total thyroidectomy without radioactive iodine remnant ablation is associated with very low rates of structural disease recurrence in properly selected patients with differentiated thyroid cancer [J]. *Clin Endocrinol(Oxf)*, 2011, 75(1):112-119.
- [38] Netzel BC, Grebe SK, Carranza Leon BG, et al. Thyroglobulin (Tg) testing revisited: Tg assays, TgAb assays, and correlation of results with clinical outcomes [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(8):1074-1083.
- [39] Durante C, Tognini S, Montesano T, et al. Clinical aggressiveness and long-term outcome in patients with papillary thyroid cancer and circulating anti-thyroglobulin autoantibodies [J]. *Thyroid*, 2014, 24(7):1139-1145.
- [40] Leboulleux S, Girard E, Rose M, et al. Ultrasound criteria of malignancy for cervical lymph nodes in patients followed up for differentiated thyroid cancer [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(9):3590-3594.
- [41] Snozek CL, Chambers EP, Reading CC, et al. Serum thyroglobulin, high-resolution ultrasound, and lymph node thyroglobulin in diagnosis of differentiated thyroid carcinoma nodal metastases [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(11):4278-4281.
- [42] Rock CL, Doyle C, Demark-Wahnefried W, et al. Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors [J]. *CA Cancer J Clin*, 2012, 62(4):243-274.
- [43] Campbell KL, Winters-Stone KM, Wiskemann J, et al. Exercise guidelines for cancer survivors: consensus statement from international multidisciplinary roundtable [J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2019, 51(11):2375-2390.
- [44] 张浩. 分化型甲状腺癌术后复发的处理策略 [J]. *中华普外科学术杂志(电子版)*, 2016, 10(5):373-375.

(2020-07-08收稿)