



· 指南与共识 ·

分化型甲状腺癌术后¹³¹I治疗前评估专家共识

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, 北京核医学分会治疗学组, 北京市核医学质量控制和改进中心, 北京精准放射医学学会核医学诊断治疗工作委员会

【关键词】 分化型甲状腺癌; ¹³¹I治疗前评估; 动态评估; 管理

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2019.10.011

中图分类号: R736.1 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2019)10-0832-09

甲状腺癌以其发病率逐年增高日益引人关注, 根据2018年国际癌症研究机构 (International Agency for Research on Cancer, IARC) 的数据估计, 全球甲状腺癌发病率约为6.7/10万, 我国每年新增病例达19万 (194 232例) [1]。分化型甲状腺癌 (differentiated thyroid cancer, DTC) 起源于甲状腺滤泡细胞, 是甲状腺癌中最为常见的类型, 主要包括乳头状癌、滤泡癌、Hürthle细胞癌和低分化甲状腺癌, 占甲状腺癌总体的95%以上。

DTC的治疗方式主要包括甲状腺切除、放射性碘 (¹³¹I) 治疗及促甲状腺激素 (thyroid-stimulating hormone, TSH) 抑制治疗。由于绝大多数DTC细胞仍保留了钠碘转运体 (Na⁺/I⁻ symporter, NIS) 的表达, 具备摄碘能力。因此, ¹³¹I治疗成为绝大多数中高危DTC患者甲状腺全切/近全切除术后重要的辅助治疗手段之一。术后¹³¹I治疗前评估是辅助决策¹³¹I治疗的重要步骤, 旨在明确DTC患者的复发及死亡风险, 权衡¹³¹I治疗的利弊, 优化¹³¹I治疗决策, 使处于不同复发及死亡风险分层的患者能够实现个体化治疗。目前各医疗机构采用的¹³¹I治疗前评估方式参差不齐, 尚缺乏标化的评估体系来指导临床实际操作及应用, 这对各医疗中心患者的诊疗策略制订和治疗对接, 以及医师间的交流造成很大的障碍。

中国临床肿瘤学会 (Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO) 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、北京核医学分会治疗学组、北京市核医学质量控制和改进中心及北京精准放射医学学会核医学诊断治疗工作委员会基于目前该领域最新的国内外研究进展, 结合我国临床现状, 经反复讨论修订后形成本共识, 以期为我国核医学医师在进行¹³¹I治疗前的规范评估提供指导。秉承患者最大获益的原则, 为不同复发及死亡风险的DTC患者提供个体化的¹³¹I治疗决策。

1 分化型甲状腺癌¹³¹I治疗前评估内容

对DTC患者在甲状腺全切/近全切除术后应进行死亡、复发风险及实时动态评估。其中美国癌症联合会 (American Joint Committee on Cancer, AJCC) 与国际抗癌联盟 (Union for International Cancer Control, UICC) 联合制定的TNM分期常用于评估死亡风险; 美国甲状腺学会 (American Thyroid Association, ATA) 及中华医学会核医学分会在相关指南中均明确了DTC的复发危险度分层; 而2015版ATA指南针对患者治疗反应的评估体系有助于实时评估患者的疾病状态。结合术后¹³¹I治疗前风险分层及实时动态评估可明确手术等前期治疗干预对DTC患者的预后影响, 更好地指导术后¹³¹I治疗决策, 实现个体化治疗和随访方案, 以期降低患者的死亡及复发风险, 同时避免因评估不足导致的治疗不足或过度。

通信作者: 林岩松 E-mail: linyansong1968@163.com

1.1 TNM分期

目前最常使用的DTC术后分层系统是第8版TNM分期(表1)。第8版分期在第7版的基础上进行了更加合理的补充和调整,将DTC分期的诊断年龄切点值从45岁放宽至55岁;重新定义

了T₃分期;将Ⅶ区淋巴结转移从侧方淋巴结转移(N_{1b})更改为中央区淋巴结转移(N_{1a}),为临床决策和预后判断(尤其是死亡风险)提供了更为精准的参考依据。第8版TNM分期比第7版更能准确预测DTC患者的肿瘤特异性生存期^[2]。

表1 分化型甲状腺癌TNM分期(第8版)

基础指标	定义
T _x	原发肿瘤无法评估
T ₀	无原发肿瘤证据
T ₁	肿瘤最大直径≤2 cm, 局限于甲状腺内
T _{1a}	肿瘤最大直径≤1 cm, 局限于甲状腺内
T _{1b}	1 cm<肿瘤最大直径≤2 cm, 局限于甲状腺内
T ₂	2 cm<肿瘤最大直径≤4 cm, 局限于甲状腺内
T ₃	肿瘤最大直径>4 cm且局限于甲状腺内, 或肉眼可见甲状腺外侵犯仅累及带状肌
T _{3a}	肿瘤最大直径>4 cm, 局限于甲状腺内
T _{3b}	任何大小肿瘤, 伴肉眼可见甲状腺外侵犯仅累及带状肌(包括胸骨舌骨肌、胸骨甲状肌、甲状舌骨肌、肩胛舌骨肌)
T ₄	肉眼可见甲状腺外侵犯超出带状肌
T _{4a}	任何大小的肿瘤, 伴肉眼可见甲状腺外侵犯累及皮下软组织、喉、气管、食管或喉返神经
T _{4b}	任何大小的肿瘤, 伴肉眼可见甲状腺外侵犯累及椎前筋膜, 或包绕颈动脉或纵隔血管
N _x	区域淋巴结无法评估
N ₀	无淋巴结转移证据
N _{0a}	一个或更多细胞学或组织学确诊的良性淋巴结
N _{0b}	无区域淋巴结转移的放射学或临床证据
N ₁	区域淋巴结转移
N _{1a}	Ⅵ和Ⅶ区淋巴结转移(气管前、气管旁、喉旁/Delphian、上纵隔淋巴结), 可为单侧或双侧病变
N _{1b}	转移至单侧、双侧, 或对侧颈侧淋巴结(Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ区)或咽后淋巴结
M ₀	无远处转移
M ₁	远处转移

分期	不同年龄的分期标准			
	<55岁		≥55岁	
I期	任何T	T ₁	N ₀ /X	M ₀
	任何N	T ₂		
	M ₀			
II期	任何T	T ₁	N ₁	M ₀
	任何N	T ₂	N ₁	
	M ₁	T ₃	N _{0,1}	
III期	无	T _{4a}	N _{0,1}	M ₀
IV A期	无	T _{4b}	N _{0,1}	M ₀
IV B期	无	任何T	任何N	M ₁

1.2 复发危险度分层

DTC的复发率最高可达30%^[3-4],但其死亡率仅约0.4/10万,且现有资料显示无明显变化^[1]。因此,对DTC患者的术后评估更应侧重于其复发风险。2009年ATA指南依据肿瘤大小、

淋巴结转移特征、血管侵犯程度及分子病理学特征等系统地将DTC复发危险度分为低危、中危、高危,对临床决策具有重要的指导意义。中国2014版《¹³¹I治疗甲状腺癌指南》在2009版ATA指南基础上,将BRAF基因突变纳入中危分层,

并在高危分层中对¹³¹I治疗前刺激性甲状腺球蛋白(thyroglobulin, Tg)可疑升高作了进一步界定^[5]。结合相关研究证据,2015版ATA指南对

复发危险度分层又进行了更新,并提供了不同复发特征对应的相关复发风险数据(表2)。

表2 分化型甲状腺癌复发危险度分层(以下简称“2015版ATA指南”)

复发危险度分层(复发风险度)	符合条件
低危(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 ——肿瘤没有侵犯周围组织 ——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,弥漫硬化型、低分化型等),并且无血管侵犯 ——若行 ¹³¹ I治疗后全身显像,甲状腺床外没有发现异常放射性碘摄取灶 ——临床未发现有淋巴结转移,或病理检查发现≤5个淋巴结微转移(最大径<0.2 cm) ——局限于甲状腺内的FV-PTC ——局限于甲状腺内、单灶或多灶的PTMC(包括伴有 $BRAF^{V600E}$ 基因突变) ——局限于甲状腺内、伴有包膜侵犯的高分化FTC,伴或不伴微血管侵犯(<4个病灶)
中危(>5%~20%)	符合以下任何条件之一者: ——初次手术病理检查可在镜下发现肿瘤有甲状腺周围软组织侵犯 ——有颈部淋巴结转移或清甲后行 ¹³¹ I全身显像,发现有甲状腺床外异常放射性碘摄取灶 ——肿瘤为侵袭性组织学亚型(如高细胞型、柱状细胞型、实性亚型,弥漫硬化型、低分化型等),或有血管侵犯 ——临床发现淋巴结转移或病理检查发现>5个淋巴结转移,所有转移淋巴结最大径<3 cm ——局限于甲状腺内的PTC,原发肿瘤大小在1~4 cm之间, $BRAF^{V600E}$ 突变 ——多发的PTMC伴甲状腺外侵犯和 $BRAF^{V600E}$ 突变
高危(>20%)	符合以下任何条件之一者: ——肉眼可见肿瘤侵犯周围组织或器官 ——肿瘤未能完全切除,术中有残留 ——伴有远处转移 ——全甲状腺切除术后,血清Tg水平仍较高提示有远处转移 ——病理检查发现淋巴结转移,且任一转移淋巴结最大径≥3 cm ——FTC伴有广泛血管侵犯(>4个病灶)

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)

1.3 动态评估

¹³¹I治疗决策中,TNM分期及术后复发风险分层主要是基于围手术期的临床病理学资料进行的单时点静态评估,未能充分反映出手术等前期治疗措施对患者预后的影响。术后疾病状态是进行下一步治疗决策的重要参考因素,这就需要相关血清学[如Tg、Tg抗体(Tg-antibody, TgAb)、TSH等]及影像学检查[颈部超声、诊断性¹³¹I全身显像(diagnostic whole body scan, DxWBS)、^{99m}TcO₄⁻甲状腺静态显像、CT、MRI、¹⁸F-FDG PET/CT等]来实时动态评估患者的复发风险及预

后,明确¹³¹I治疗指征、目标及患者的可能获益,从而指导¹³¹I治疗决策(表3)。

血清学上,术后血清Tg水平可作为评估残余甲状腺组织及疾病状态的有效指标。血清Tg水平一般在术后3~4周达到最低值^[6]。术后Tg呈稳定较高水平时,提示较多残余甲状腺组织或可疑病灶的可能;若呈上升趋势,则提示疾病持续或复发。研究发现,相较于<2 ng/mL的人群,抑制性Tg≥2 ng/mL(中位TSH为0.48 mU/L)的DTC患者在随访中复发率明显增高^[7]。20~30 ng/mL的刺激性Tg水平可作为预测复发或疾病持续的界

值点^[8-10]。术后刺激性Tg ≥ 47.1 ng/mL可预测远处转移,且以29.5 ng/mL为界值时可区分中危/高危复发风险患者^[11]。同时应指出,Tg用于预测远处转移的水平会受到术式、残余甲状腺及前期治疗等因素的影响,连续动态监测更有助于鉴别残余甲状腺及可疑远处转移^[12-13]。TgAb阳性时,Tg水平检测受TgAb干扰而出现较大偏差。

Tg/TgAb的动态监测不仅可反映治疗效果,也可作为再次治疗的时机选择提供依据。有研究表明,若TgAb呈持续高水平或呈上升趋势往往提示疾病持续或较高复发风险^[14-16],但目前有关TgAb预测复发的界值点仍存争议。结合相关研究,本共识建议当TgAb ≥ 40 U/mL且呈持续升高趋势时应警惕疾病持续或复发的可能。

表3 DTC不同疗效反应的预后及管理

疗效反应	ER	IDR	BIR	SIR
定义	血清学:抑制性Tg < 0.2 ng/mL或刺激性Tg < 1.0 ng/mL;影像学:阴性	血清学:0.2 ng/mL \leq 抑制性Tg < 1.0 ng/mL或1.0 ng/mL \leq 刺激性Tg < 10.0 ng/mL,TgAb稳定或下降;影像学:无影像学证实的或功能性疾病存在证据;治疗后DxWBS示甲状腺床区微弱显影	抑制性Tg ≥ 1.0 ng/mL或刺激性Tg ≥ 10.0 ng/mL或TgAb呈上升趋势;影像学:阴性	血清学:Tg或TgAb呈任何水平;影像学:可证实的或功能性疾病存在证据 影像学:阴性
临床转归	1%~4%复发; $< 1\%$ 发生疾病特异性死亡	15%~20%随访期间可转变为SIR;其他病情稳定或好转; $< 1\%$ 发生疾病特异性死亡	$\geq 30\%$ 自发缓解;20%经干预后缓解;20%转变为SIR; $< 1\%$ 发生疾病特异性死亡	50%~85%经后期干预病情仍持续;局部转移患者的疾病特异性死亡率高达11%,远处转移高达50%
管理措施	降低随诊频率和TSH抑制程度	持续动态监测影像学及血清学指标	若Tg水平稳定或下降,应在TSH抑制状态下长期随访;若Tg/TgAb水平呈上升趋势,必要时采用 ¹⁸ F-FDG PET/CT等影像学检查寻找潜在病灶	根据病灶大小、位置、生长速度、摄碘性等决策下一步治疗或随诊方案

ER: 疗效满意 (excellent response); IDR: 疗效不确切 (indeterminate response); BIR: 生化疗效不佳 (biochemical incomplete response); SIR: 结构性疗效不佳 (structural incomplete response); TSH: 促甲状腺激素 (thyroid-stimulating hormone)

影像学上,颈部超声作为一项简便易行的检查手段,对残余甲状腺及可疑淋巴结有很好的探查功能。有前瞻性研究发现相对于单独行血清Tg检测,颈部超声联合血清Tg可使中危和高危DTC患者的阴性预测值比分别提高3.1%和50.0%^[17]。

DxWBS有助于在¹³¹I治疗前探查术后甲状腺的残留及可疑转移灶的摄碘能力,有助于后续¹³¹I治疗的决策。DxWBS的应用目前尚存争议,有研究者认为DxWBS所用的低剂量¹³¹I几乎全部被残留甲状腺组织摄取而不能有效显示摄碘性转移灶,并且可能造成治疗剂量的¹³¹I摄取减少的“顿抑”现象,从而建议在¹³¹I治疗前无需行DxWBS^[18]。目前尚缺乏大样本前瞻性研究及多中心临床试验等可靠证据证实DxWBS可能造成的顿抑现象会影响¹³¹I治疗的效果。多项大样本回顾性研究提示DxWBS并未影响DTC患者的清甲成功率及预后^[19-20],同时有关剂量学研究提示,所谓的“顿抑”现象可能是

DxWBS的诊断性剂量起到的对部分病灶的消融作用^[21]。目前美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)、ATA等国际指南均指出DxWBS可直接探查并显示残余甲状腺组织及残存或转移病灶,同时进行SPECT/CT对摄碘病灶的识别和定位具有增益作用^[22]。研究显示,基于DxWBS、刺激性Tg水平及术后病理学因素指导并调整相应¹³¹I治疗策略后,88%中危患者(侵袭性病理学亚型、颈部淋巴结侵犯)及42%远处转移患者经¹³¹I治疗后可达到完全缓解的状态^[23]。这提示¹³¹I治疗前DxWBS有助于为客观的病情评估提供实时功能影像学依据,决策¹³¹I治疗及个体化治疗剂量实施。因此,建议¹³¹I治疗前基于DxWBS等综合评估下的个体化治疗决策。¹³¹I治疗后显像(post-treatment whole body scan, RxWBS)常于治疗后2~8 d进行,其有助于进一步明确肿瘤摄碘特征,以及诊断剂量未能显示的病灶,为进一步明确患者分期、决策后续管理方案提供参考依

据^[24]。相对于DxWBS, ^{99m}TcO₄⁻甲状腺静态显像对于DTC转移病灶及微量残余甲状腺的诊断效能较差, 但亦有研究显示, ^{99m}TcO₄⁻甲状腺静态显像可用于评估术后残余甲状腺且不存在顿抑现象, 可能对DxWBS起到补充作用^[25], 且摄取^{99m}TcO₄⁻的DTC远处转移病灶往往在¹³¹I治疗中有更多获益^[26]。

CT或MRI检查可用于评估颈部复发灶、转移淋巴结及肺等远处转移灶等的部位、大小、数量、与周围结构及器官的相对关系等。其中颈部增强CT或MRI检查有助于评估超声可能无法完全探及的部位, 以及用于Tg阳性而超声检查阴性的情况。CT常用于动态评估DTC患者转移病灶的变化; MRI检查则对探查脑脊髓转移具有独特优势。

¹⁸F-FDG PET/CT不常规应用于¹³¹I治疗前评估, 但在血清Tg/TgAb水平持续增高(如抑制性Tg > 1 ng/mL, 或刺激性Tg > 10 ng/mL, 或TgAb ≥ 40 U/mL且呈持续上升趋势)而¹³¹I显像阴性时可辅助寻找和定位病灶。一项Meta分析显示, ¹⁸F-FDG PET/CT在¹³¹I显像阴性的DTC患者人群中探测病灶的灵敏度和特异度可分别达86%和84%^[27]。同时, 由于甲状腺癌FDG和¹³¹I摄取存在一定的反比关系, 即“flip-flop”现象, 提示DTC细胞在失去摄碘能力的同时对葡萄糖的需求

增加^[28]。因此¹⁸F-FDG摄取可成为¹³¹I治疗反应的主要阴性预测因子。

2 ¹³¹I治疗前评估结果及其决策

¹³¹I治疗前评估是一个循证决策治疗的过程, 不仅可反映患者的疾病状态, 且可实时反映前期治疗措施的疗效, 有助于后续治疗决策的制定。部分患者可能经过评估发现之前未发现的转移灶而提高风险分层, 可避免后续¹³¹I的治疗不足; 而部分之前依据静态指标评为高危风险的患者亦可能通过评估显示之前有效的治疗已将患者的风险降层, 从而避免过度治疗。

2.1 初次¹³¹I治疗

¹³¹I治疗可显著降低DTC患者的复发及死亡风险, 但并非所有DTC患者均可从中获益。初次¹³¹I治疗前应将前期治疗如手术等对患者预后的影响纳入考虑, 结合患者的临床病理学特征、死亡及复发风险及实时动态评估结果判断¹³¹I治疗目标, 明确清甲、辅助治疗及清灶治疗目标及其相关获益(表4)。同时应权衡患者的治疗获益及潜在不良反应, 并应充分考虑患者个人意愿及治疗期望值。临床病理学特征、死亡及复发风险及实时动态评估结果不一致时, 基于已知的动态评估与临床转归的关系及相应循证医学证据, 建议以实时动态评估结果决策后续治疗。

表4 不同复发危险分层的患者经¹³¹I治疗的获益

治疗目标	ATA复发风险分层	患者获益
清甲治疗 (remnant ablation): 清除甲状腺全切/近全切手术残留的甲状腺组织	低中危	对于肿瘤最大径 ≤ 1.0 cm、淋巴结转移 ≤ 5个(无结外侵犯、最大径 < 0.2 cm)、无其他高危因素存在的患者, ¹³¹ I治疗在提高其肿瘤特异性生存期或无病生存期、降低复发率方面无明显获益, 因此对这类患者不常规推荐 ¹³¹ I治疗 ^[30-34] 。若为便于监测病情发展, 可行清甲治疗
辅助治疗 (adjuvant therapy): 清除术后可能残存的癌细胞, 包括隐匿于术后残余甲状腺组织的微小癌病灶、已侵袭到甲状腺外的隐匿转移灶	中高危	对于存在侵袭性病理亚型、镜下甲状腺外侵犯、颈侧区淋巴结转移和年龄增加等危险因素的患者, ¹³¹ I治疗可降低其复发及肿瘤相关死亡风险 ^[35]
清灶治疗 (therapy of persistent disease): 治疗无法手术切除的局部或远处转移病灶	高危	¹³¹ I治疗可降低高危患者的复发率, 延缓疾病进展, 改善肿瘤特异性生存期及无病生存期 ^[40] , 提高患者的生活质量

经¹³¹I治疗前评估有再次手术指征者, 应先推荐行手术治疗; 若经外科评估存在手术禁忌、再次手术难以获益或拒绝手术者, 可考虑直接行¹³¹I治疗。对于经评估后提示无疾病残存/复发及转移者且Tg无可疑增高者^[11, 29], ¹³¹I治疗旨在清甲, 对改善这部分患者的肿瘤特异性生存期或无

病生存期、降低复发率方面无明显获益, 因此对这类患者不常规推荐¹³¹I治疗^[30-34], 若为便于随访, 可考虑清甲(推荐剂量: 1.11 ~ 3.7 GBq)。对于存在侵袭性病理学亚型、镜下甲状腺外侵犯并结合血清Tg水平可疑增高等危险因素的患者, 应警惕可能存在目前影像学无法探测或显示的

微小癌灶或隐匿癌灶， ^{131}I 辅助治疗有助于降低其复发及肿瘤相关死亡风险^[35]，推荐剂量3.7~5.55 GBq。对于存在手术无法切除的局部或远处转移病灶的患者，在清甲时应兼顾清灶治疗，推荐剂量3.7~7.4 GBq。对于青少年、高龄患者和肾脏功能受损的患者可酌情减少 ^{131}I 剂量。

2.2 再次 ^{131}I 治疗

应指出，手术后及初次 ^{131}I 治疗前评估仅为针对当时状况的实时评估，不可作为再次 ^{131}I 治疗的依据。再次 ^{131}I 治疗前，建议基于血清及影像学检查结果，实时动态评估前期 ^{131}I 治疗反应，权衡再次 ^{131}I 治疗的获益及风险。尤其对于初次 ^{131}I 治疗后存在疾病持续、复发及转移的患者，评估前期 ^{131}I 治疗反应的同时还应采用DxWBS实时评价病灶的摄碘功能，作为决策再次 ^{131}I 治疗的证据。

^{131}I 治疗后的再次动态评估更能实时反映前期治疗的效果以及疾病状态，以决策后续 ^{131}I 治疗。若评估提示患者已达ER，则无需 ^{131}I 再次治疗；如实时评估提示无可疑复发及转移灶存在而仅残存少量甲状腺组织时，目前尚无证据表明再次清甲的进一步临床获益，可直接进行TSH抑制治疗；若再次评估提示仍有摄碘性病灶，在无法手术根治且前次 ^{131}I 治疗有效（血清Tg水平明显下降，影像学显示病灶缩小）时，可行再次 ^{131}I 治疗，再次治疗时机的选择目前仍存争议；针对摄碘功能较好的肺部微小转移病灶（micro-metastases），因其有望通过 ^{131}I 治疗达到ER状态^[6]，可考虑在6~12个月再次 ^{131}I 治疗；对于 ^{131}I 治疗后Tg/TgAb呈持续下降的大转移灶（macro-metastases）者，可考虑密切随诊 ^{131}I 治疗效果直至Tg/TgAb不再下降时进行评估，若病灶摄碘且前期 ^{131}I 治疗有效可考虑再次 ^{131}I 治疗；若 ^{131}I 治疗后血清学及影像学未见明显改善，则宜慎重决策再次 ^{131}I 治疗。

针对血清Tg水平异常增高而DxWBS显像阴性（thyroglobulin elevation/negative iodine scintigraphy, TENIS）的患者，是否应进行 ^{131}I 复治仍存在很大争议。有研究表明，25%~80%的DxWBS显像阴性的患者可在RxWBS探测到摄碘病灶^[36]。然而，对于DxWBS显像阴性，但存

在结构性疾病的患者，大剂量 ^{131}I 治疗虽可能通过RxWBS提供定位摄碘灶的诊断信息，但难以给患者带来疾病稳定、缓解或治愈的获益，这主要与病灶吸收剂量不足、难以达到控制病灶的作用有关^[37]。此时，可进行其他影像学检查如 ^{18}F -FDG PET/CT等进行病灶的定位及治疗反应的评估。对于其他影像学检查阳性尤其FDG阳性患者，因病灶的生长速度与死亡风险相关，若血清学指标稳定，影像学检查未观察到病灶明显进展，可继续TSH抑制治疗，密切随访，监测病情变化；若病情进展迅速，建议根据情况归为碘难治性DTC（radioactive iodine refractory-DTC, RAIR-DTC），由多学科（multidisciplinary treatment, MDT）协作管理，在权衡患者获益与风险后选择最优治疗措施。

RAIR-DTC指综合血清学检测结果并经影像学检查证实的病灶，在清甲成功后的清灶治疗后病情仍进展，具体可表现为以下几种特征：①病灶初始即不摄碘；②病灶逐渐失去摄碘功能；③部分病灶摄碘而部分不摄碘；④病灶摄碘但仍进展。这类RAIR-DTC患者预后较差，10年生存率不足10%^[38]，成为目前分化型甲状腺癌诊治难点。针对此类患者，建议MDT会诊，权衡利弊后可选择局部手术、放疗、化疗、靶向治疗等。目前，我国用于治疗RAIR-DTC的靶向药物仅索拉非尼获批，若患者充分知情同意、筛选合格后也可进入相关靶向药物临床试验。

3 ^{131}I 治疗前准备

3.1 TSH准备

由于DTC保留了甲状腺滤泡细胞依赖于TSH的生长方式，因此升高TSH可显著增加残余甲状腺滤泡上皮细胞或DTC细胞NIS的表达和功能，增加对 ^{131}I 的摄取。 ^{131}I 治疗前需升高血清TSH水平至30 $\mu\text{U}/\text{mL}$ 以上。确定清甲治疗的患者可选择停药L-T4或给予外源性重组人TSH（recombinant human TSH, rhTSH）来升高TSH。

3.2 低碘准备

^{131}I 治疗的疗效取决于进入残留甲状腺组织和DTC内的 ^{131}I 活性。为了减少体内稳定碘对 ^{131}I 的竞争性抑制作用，提高 ^{131}I 治疗效果，在 ^{131}I 治

疗前应保持低碘饮食（碘摄入量 < 50 μg/d）；治疗前1~2个月内避免行碘增强剂的应用，如增强CT检查、冠脉造影^[39]；避免服用胺碘酮等影响碘摄取或代谢的药物。因服用食物及药物差异，个人体质及代谢等不同，具体还应结合患者的尿碘、尿碘肌酐比值或血碘检测结果来选择¹³¹I治疗时机。

3.3 育龄女性相关注意事项

因¹³¹I可经过胎盘及乳汁对胎儿和婴幼儿产生辐射，因此实施¹³¹I治疗前，对育龄女性需除外其妊娠状态，对妊娠及哺乳女性禁行¹³¹I治疗。

3.4 患者一般状态评估

行¹³¹I治疗前应常规行血常规、肝肾功能等检查，评估患者的一般状态。对于伴有基础疾病等可能无法耐受撤甲状腺激素所致甲减，以及无法耐受¹³¹I治疗的患者，建议多学科会诊，控制基础疾病使其稳定后再行¹³¹I治疗；对于无法遵从放射防护要求者，应在告知患者及其家属相关利弊后，慎重考虑¹³¹I治疗。

4 总结

分化型甲状腺癌术后评估及治疗流程图1。

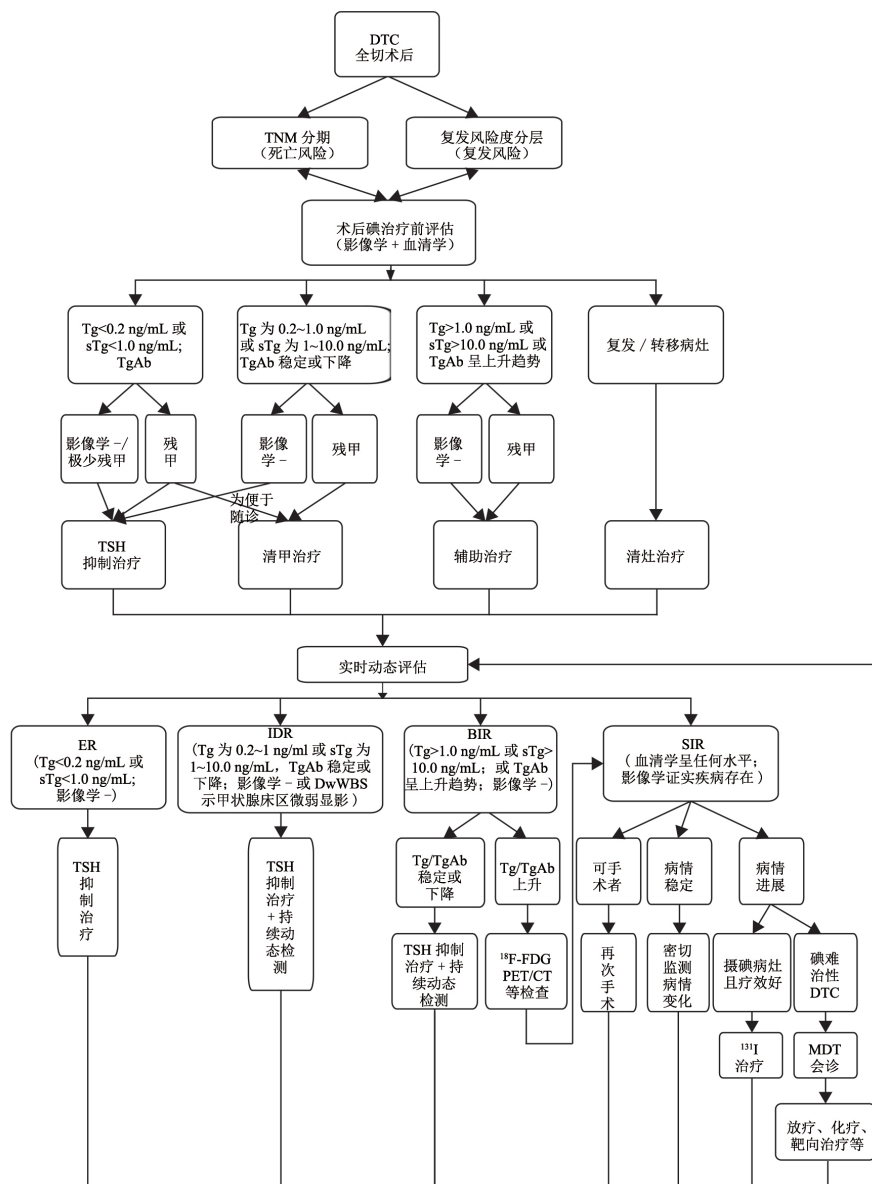


图1 分化型甲状腺癌术后评估及治疗流程图

DTC: Differentiated thyroid cancer, 分化型甲状腺癌; Tg: Thyroglobulin, 甲状腺球蛋白; sTg: Stimulated thyroglobulin, 刺激性Tg; MDT: Multidisciplinary treatment, 多学科诊疗模式

[参 考 文 献]

- [1] FERLAY J, COLOMBET M, SOERJOMATARAM I, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods [J]. *Int J Cancer*, 2019, 144(8): 1941–1953.
- [2] KIM T H, KIM Y N, KIM H I, et al. Prognostic value of the eighth edition AJCC TNM classification for differentiated thyroid carcinoma [J]. *Oral Oncol*, 2017, 71: 81–86.
- [3] MAZZAFERRI E L, JHIANG S M. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer [J]. *Am J Med*, 1994, 97(5): 418–428.
- [4] SHEN W T, OGAWA L, RUAN D, et al. Central neck lymph node dissection for papillary thyroid cancer: comparison of complication and recurrence rates in 295 initial dissections and reoperations [J]. *Arch Surg*, 2010, 145(3): 272–275.
- [5] 中华医学会核医学分会. ^{131}I 治疗分化型甲状腺癌指南(2014版) [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2014, 34(4): 264–278.
- [6] HAUGEN B R, ALEXANDER E K, BIBLE K C, 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.
- [7] NASCIMENTO C, BORGET I, TROALEN F, et al. Ultrasensitive serum thyroglobulin measurement is useful for the follow-up of patients treated with total thyroidectomy without radioactive iodine ablation [J]. *Eur J Endocrinol*, 2013, 169(5): 689–693.
- [8] HALL F T, BEASLEY N J, ESKI S J, et al. Predictive value of serum thyroglobulin after surgery for thyroid carcinoma [J]. *Laryngoscope*, 2003, 113(1): 77–81.
- [9] KHEEMSTRA K A, LIU Y Y, STOKKEL M, et al. Serum thyroglobulin concentrations predict disease-free remission and death in differentiated thyroid carcinoma [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2007, 66(1): 58–64.
- [10] RONGA G, FILESI M, VENTRONI G, et al. Value of the first serum thyroglobulin level after total thyroidectomy for the diagnosis of metastases from differentiated thyroid carcinoma [J]. *Eur J Nucl Med*, 1999, 26(11): 1448–1452.
- [11] YANG X, LIANG J, LI T J, et al. Postoperative stimulated thyroglobulin level and recurrence risk stratification in differentiated thyroid cancer [J]. *Chin Med J*, 2015, 128(8): 1058–1064.
- [12] ZHAO T, LIANG J, LI T, et al. Serial stimulated thyroglobulin measurements are more specific for detecting distant metastatic differentiated thyroid cancer before radioiodine therapy [J]. *Chin J Cancer Res*, 2017, 29(3): 213–222.
- [13] ZHAO T, LIANG J, LI T, et al. Value of serial preablative thyroglobulin measurements: can we address the impact of thyroid remnants? [J]. *Nucl Med Commun*, 2016, 37(6): 632–639.
- [14] SEO J H, LEE S W, AHN B C, et al. Recurrence detection in differentiated thyroid cancer patients with elevated serum level of antithyroglobulin antibody: special emphasis on using (18) F-FDG PET/CT [J]. *Clin Endocrinol*, 2010, 72(4): 558–563.
- [15] KIM W G, YOON J H, KIM W B, et al. Change of serum antithyroglobulin antibody levels is useful for prediction of clinical recurrence in thyroglobulin-negative patients with differentiated thyroid carcinoma [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(12): 4683–4689.
- [16] 张 娜, 梁 军. 甲状腺乳头状癌 ^{131}I 清甲后甲状腺球蛋白抗体变化趋势及其与疗效的关系 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2018, 38(3): 168–171.
- [17] VERBURG F A, STOKKEL M P, DÜREN C, et al. No survival difference after successful (131)I ablation between patients with initially low-risk and high-risk differentiated thyroid cancer [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2010, 37(2): 276–283.
- [18] YIN Y, MAO Q, CHEN S, et al. A quantitative study about thyroid stunning after diagnostic whole-body scanning with 74 MBq ^{131}I in patients with differentiated thyroid carcinoma [J]. *Q J Nucl Med Mol Imaging*, 2015, 59(4): 455–461.
- [19] YAP B K, MURBY B. No adverse affect in clinical outcome using low preablation diagnostic (131)I activity in differentiated thyroid cancer: refuting thyroid-stunning effect [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(7): 2433–2440.
- [20] ETCHEBEHERE E C, SANTOS A O, MATOS P S, et al. Is thyroid stunning clinically relevant? A retrospective analysis of 208 patients [J]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2014, 58(3): 292–300.
- [21] WALRAND S, HESSE M, JAMAR F. Statistical and radiobiological analysis of the so-called thyroid stunning [J]. *EJNMMI Res*, 2015, 5(1): 67.
- [22] CHEN L, LUO Q, SHEN Y, et al. Incremental value of ^{131}I SPECT/CT in the management of patients with differentiated thyroid carcinoma [J]. *J Nucl Med*, 2008, 49(12): 1952–1957.
- [23] AVRAM A M, ROSCULET N, ESFANDIARI N H, et al. Differentiated thyroid cancer outcomes after surgery and activity-adjusted ^{131}I theragnostics [J]. *Clin Nucl Med*, 2019, 44(1): 11–20.
- [24] VAN TOL K M, JAGER P L, DE VRIES E G, et al. Outcome in patients with differentiated thyroid cancer with negative diagnostic whole-body scanning and detectable stimulated thyroglobulin [J]. *Eur J Endocrinol*, 2003, 148(6): 589–596.
- [25] LOU K, GU Y, HU Y, et al. Technetium-99m-pertechnetate whole-body SPET/CT scan in thyroidectomized differentiated thyroid cancer patients is a useful imaging modality in detecting remnant thyroid tissue, nodal and distant metastases before ^{131}I therapy. A study of 416 patients [J]. *Hell J Nucl Med*, 2018, 21(2): 121–124.
- [26] LIU M, CHAI L, LUO Q, et al. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetate-avid metastases from differentiated thyroid cancer are prone to benefit from ^{131}I therapy: a prospective observational study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(33): e7631.
- [27] WAN Q, BAI L, ZHAO G, et al. Diagnostic performance of

- ¹⁸F-FDG-PET/CT in DTC patients with thyroglobulin elevation and negative iodine scintigraphy: a meta-analysis [J] . Eur J Endocrinol, 2019. [Epub Ahead of Print]
- [28] FEINE U, LIETZENMAYER R, HANKE J P, et al. Fluorine-18-FDG and iodine-131-iodide uptake in thyroid cancer [J] . J Nucl Med, 1996, 37(9): 1468-1472.
- [29] LIMA N, CAVALIERE H, TOMIMORI E, et al. Prognostic value of serial serum thyroglobulin determinations after total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer [J] . J Endocrinol Invest, 2002, 25(2): 110-115.
- [30] HAY I D, HUTCHINSON M E, GONZALEZ-LOSADA T, et al. Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 900 cases observed in a 60-year period [J] . Surgery, 2008, 144(6): 980-987.
- [31] ROSS D S, LITOFSKY D, AIN K B, et al. Recurrence after treatment of micropapillary thyroid cancer [J] . Thyroid, 2009, 19(10): 1043-1048.
- [32] BAUDIN E, TRAVAGLI J P, ROPERS J, et al. Microcarcinoma of the thyroid gland: the Gustave-Roussy Institute experience [J] . Cancer, 1998, 83(3): 553-559.
- [33] CREACH K M, SIEGEL B A, NUSSENBAUM B, et al. Radioactive iodine therapy decreases recurrence in thyroid papillary microcarcinoma [J] . ISRN Endocrinol, 2012, 2012: 816386
- [34] LIN H W, BHATTACHARYYA N. Survival impact of treatment options for papillary microcarcinoma of the thyroid [J] . Laryngoscope, 2009, 119(10): 1983-1987.
- [35] BRYAN R. HAUGEN, ERIK K, 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.
- [36] WELLS K, MOREAU S, SHIN Y R, et al. Positive (+) post-treatment (tx) scans after the radioiodine (RAI) tx of patients who have ill- differentiated thyroid cancer (WDTC), positive serum thyroglobulin levels (TG+), and negative diagnostic (dx) RAI whole body scans (WBS-) [J] . J Nucl Med, 2008, 49: 238.
- [37] SABRA M M, GREWAL R K, TALA H, et al. Clinical outcomes following empiric radioiodine therapy in patients with structurally identifiable metastatic follicular cell-derived thyroid carcinoma with negative diagnostic but positive post-therapy ¹³¹I whole-body scans [J] . Thyroid, 2012, 22(9): 877-883.
- [38] 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.
- [39] PADOVANI R P, KASAMATSU T S, NAKABASHI C C, et al. One month is sufficient for urinary iodine to return to its baseline value after the use of water-soluble iodinated contrast agents in post-thyroidectomy patients requiring radioiodine therapy [J] . Thyroid, 2012, 22(9): 926-930.
- [40] JONKLAAS J, SARLIS N J, LITOFSKY D, et al. Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy [J] . Thyroid, 2006, 16(12): 1229-1242.

(收稿日期: 2019-09-30 修回日期: 2019-10-08)

共识编写执笔专家(排名不分先后,按姓氏笔画为序,以下同):

丁 勇	马庆杰	王任飞	王叙馥
韦智晓	石 峰	石洪成	包建东
吕中伟	朱虹芸	李林法	李小东
李晓峰	杨 辉	杨爱民	张 青
陆克义	陈立波	陈文新	邵玉军
范 岩	林岩松	林承赫	赵文锐
高再荣	崔亚利	梁英奎	颜 兵

秘 书:

慕转转

审稿专家:

王 铁	安 锐	李思进	李亚明
李 方	李 林	张永学	蒋宁一