

甲状腺肿瘤专题

• 指南与共识 •

中国临床肿瘤学会(CSCO) 持续/复发及转移性分化型甲状腺癌诊疗指南 – 2019

中国临床肿瘤学会指南工作委员会甲状腺癌专业委员会[△]

〔关键词〕 分化型甲状腺癌; 持续/复发; 转移; 指南

〔中图分类号〕 R736.1 〔文献标志码〕 A doi: 10.3969/j.issn.1674-0904.2019.12.003

引文格式: Expert Panel on Thyroid Cancer, Guidelines Working Committee of Chinese Society of Clinical Oncology. Guidelines of Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) : Persistent/Recurrent and Metastatic Differentiated Thyroid Cancer – 2019 [J]. J Cancer Control Treat, 2019, 32(12) : 1051 – 1080. [中国临床肿瘤学会指南工作委员会甲状腺癌专业委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO) 持续/复发及转移性分化型甲状腺癌诊疗指南 – 2019 [J]. 肿瘤预防与治疗, 2019, 32(12) : 1051 – 1080.]

前言

基于循证医学证据、兼顾诊疗产品的可及性、吸收精准医学新进展, 制定中国常见癌症的诊断和治疗指南, 是中国临床肿瘤学会(CSCO) 的基本任务之一。近年来, 临床诊疗指南的制定出现新的趋向, 即基于诊疗资源的可及性, 这尤其适合发展中或地区差异性显著的国家 and 地区。中国是幅员辽阔, 地区经济和学术发展不平衡的发展中国家, CSCO 指南需要兼顾地区发展差异、药物和诊疗手段的可及性以及肿瘤治疗的社会价值三个方面。因此, CSCO 指南的制定, 要求每一个临床问题的诊疗意见, 需根

据循证医学证据和专家共识度形成证据级别, 同时结合产品的可及性和性价比形成推荐等级。证据级别高、可及性好的方案, 作为 I 级推荐; 证据级别较高、专家共识度稍低, 或可及性较差的方案, 作为 II 级推荐; 临床实用, 但证据等级不高的, 作为 III 级推荐。CSCO 指南主要基于国内外临床研究成果和 CSCO 专家意见, 确定推荐等级, 便于大家在临床实践中参考使用。CSCO 指南工作委员会相信, 基于证据、兼顾可及、结合意见的指南, 更适合我国的临床实际。我们期待得到大家宝贵的反馈意见, 并将在更新时认真考虑、积极采纳合理建议, 保持 CSCO 指南的科学性、公正性和时效性。

中国临床肿瘤学会指南工作委员会
2019 年 1 月

CSCO 诊疗指南证据类别(2019)

证据特征			CSCO 专家共识度
类别	水平	来源	
1A	高	严谨的 Meta 分析、大型随机对照临床研究	一致共识(支持意见 ≥80%)
1B	高	严谨的 Meta 分析、大型随机对照临床研究	基本一致共识, 但争议小(支持意见 60% ~80%)
2A	稍低	一般质量的 Meta 分析、小型随机对照研究、设计良好的大型回顾性研究、病例 – 对照研究	一致共识(支持意见 ≥80%)
2B	稍低	一般质量的 Meta 分析、小型随机对照研究、设计良好的大型回顾性研究、病例 – 对照研究	基本一致共识, 但争议小(支持意见 60% ~80%)
3	低	非对照的单臂临床研究、病例报告、专家观点	无共识, 且争议大(支持意见 <60%)

〔通讯作者〕 [△]林岩松, E-mail: linyansong1968@163.com

来源 《中国临床肿瘤学会(CSCO) 持续/复发及转移性分化型甲状腺

癌诊疗指南 2019》(ISBN: 9787117283588), 人民卫生出版社: 本刊已获授权, 并有少量删节。

CSCO 诊疗指南推荐等级(2019)

推荐等级	标准
I 级推荐	1A 类证据和部分 2A 类证据 一般情况下,CSCO 指南将 1A 类证据和部分专家共识度高且在中国可及性好的 2A 类证据作为 I 级推荐。具体来说,CSCO 指南 I 级推荐具有如下特征:可及性好的普适性诊治措施(包括适应证明确),肿瘤治疗价值相对稳定,基本为国家医保所收录;I 级推荐的确定,不因商业医疗保险而改变,主要考虑的因素是患者的明确获益性
II 级推荐	1B 类证据和部分 2A 类证据 一般情况下,CSCO 指南将 1B 类证据和部分专家共识度稍低或在中国可及性不太好的 2A 类证据作为 II 级推荐。具体来说,CSCO 指南 II 级推荐具有如下特征:在国际或国内已有随机对照的多中心研究提供的高级别证据,但是可及性差或者性价比低,已超出平民经济承受能力的药物或治疗措施;对于获益明显但价格昂贵的措施,以肿瘤治疗价值为主要考虑因素,也可以作为 II 级推荐
III 级推荐	2B 类证据和 3 类证据 对于正在探索的诊治手段,虽然缺乏强有力的循证医学证据,但是专家组具有一致共识的,可以作为 III 级推荐供医疗人员参考
不推荐/反对	对于已有充分证据证明不能使患者获益的,甚至导致患者伤害的药物或者医疗技术,专家组具有一致共识的,应写明“专家不推荐”或者必要时“反对”。可以是任何类别等级的证据

CSCO 甲状腺癌诊疗指南(2019) 更新要点

因本指南侧重分化型甲状腺癌,指南标题由《持续/复发及转移性甲状腺癌诊疗指南》改为《持续/复发及转移性分化型甲状腺癌诊疗指南》

1. 持续/复发及转移性分化型甲状腺癌的诊断及动态评估

1.1 诊断基本原则及 MDT 诊疗模式:前面增加相关背景介绍如流行病学、复发转移相关机制等背景介绍,并增加相关多篇文献。为简便起见,将“持续/复发及转移性分化型甲状腺癌”以其英文字母开头缩写为“prmDTC”。

1.2 诊断方法:

推荐表部分

诊断方法中新增 II 级推荐“再次手术前超声引导下甲状腺 FNA 细胞学检查、细胞免疫组化”、分子病理”。

“各种影像检查,具体如下”增加了注释 c

颈部超声,后面括号内注释“c-g”修订为“d”。

注释部分:

注释 a 中增加 Tg 预测儿童远处转移的最佳界值为 156ng/ml,并增加来自我国的参考文献。

注释 b 中在“故须同时监测 Tg 和 TgAb 水平的变化,”后面加“并动态分析,”并在原来段尾补充:“TgAb 的中位清除时间约 3 年,对治疗后 TgAb 持续不降或下降后再次升高者,应进行相关影像学检查。”并附相关参考文献。

注释 c. 增加为“对于 prmDTC 患者,建议采用多种影像学检查,以便准确评估疾病状态。其中超声是一线检查手段。”

注释 d:重点突出超声检查仪器、人员、扫查范围及异常表现。增加了“如超声发现局部恶性或可疑恶性病灶,应加做颈部增强 CT 检查”;将 2018 版“1.4 超声评估时机”的内容整理,并入此处。评估方法改为“应根据患者的复发风险分层和动态疗效评估进行:1~5 年内,低危和中危患者/ER 和 IDR 患者不必要每年一次超声检查”;将 2018 版“1.5 超声引导下细针穿刺活检策略”的内容整理,并入此处。

注释 e:增加了“颈部增强 CT 联合 US 检查较单独 US 检查可以更准确的检出 DTC 的复发病灶,帮助明确是否存在更多潜在 prmDTC 病灶”。

注释 m:新增“需参照 2017 年新版 WHO 甲状腺肿瘤分类明确组织学类型”“腺内播散”;如“所含对应肿瘤成分不符合标准,应注明提示不良预后的组织学亚型所占比例。对形态学为 FTC 的病例,需尽可能评估血管内癌栓数量”。

注释 n:将“常用鉴别良恶性肿瘤的分子标记”更新为“常用的分子标记”。常用的提示预后不良的分子标记新增“TERT 启动子、TP53”,并附相关参考文献。

2. 持续/复发及转移性分化型甲状腺癌多学科综合治疗

在标题“持续/复发及转移性甲状腺癌多学科综合治疗”中加入“分化型”,改为“持续/复发及转移性分化型甲状腺癌多学科综合治疗”。

2.2 外科治疗

在正文文字“……在减少医源性损伤的同时降低肿瘤复发和死亡风险。”后增加“手术时机的选择和手术范围的确定是外科医生在诊治这类病人时需

要重点考虑的问题。外科治疗的目标是尽可能治愈或控制疾病、改善生存,并保留重要器官的功能。”

在正文文字最后增加“研究表明,手术次数对预后有明显影响,三次以上手术的患者预后更差”,并增加参考文献。

2.2.1 手术治疗前专科临床评估

表格前增加引文“手术前专科临床评估包括既往治疗情况的回顾、目前疾病状态和重要器官功能的评价,这些是决定再次手术与否和手术范围的基础。结构性病灶是再次手术的靶病灶,因此对外科医生来说,术前影像学检查是最重要的评估内容,需明确是否存在结构性病灶并定位病灶。”

辅助检查一栏将“怀疑气道受累时,行喉镜检查明确气道情况;怀疑食管受累时,行食管镜检查”更改为“怀疑气道受累时,行喉镜/气管镜检查明确气道情况;怀疑食管受累时,行食管镜/上消化道造影检查”。

辅助检查一栏将“怀疑有颈血管受累时,CT 血管重建(或 MRI/MRA)检查”更改为“怀疑有颈血管受累时,CT 或核磁共振血管成像(CTA 或 MRA)检查”。

2.2.2 无周围重要结构侵犯的局部持续/复发及转移

颈侧区最后一条将“调整后的颈侧区淋巴结清扫范围一般包括 II、III、IV 区或其中 1~2 个区域^[4,10-11]”更改为“调整后的颈侧区淋巴结清扫范围一般包括 II、III、IV、V 区或其中 1~2 个区域^[4,10-12]”,并增加参考文献。

注释 a: 将“约 1/3 的术后病人甲状腺床区可以发现结节(<11mm),但是其中仅少部分(<10%)被证实为转移淋巴结,而且在长时间的随访观察过程中很少的病变会发生进展”更改为“约 1/3 的术后病人甲状腺床区可以发现结节,其中结节较小(<11mm)的病人仅有少部分(<10%)在随诊中出现结节增大,且最终病理证实为甲状腺乳头状癌的比例亦很低(<5%)”。

2.2.3 与 2.2.4 顺序对调

顺序更改为“2.2.3 病灶侵犯周围重要结构的局部持续/复发及转移病灶的外科治疗策略”“2.2.4 再手术时喉返神经及甲状旁腺的保护”。

2.2.3 病灶侵犯周围重要结构的局部持续/复发及转移病灶的外科治疗策略

引文中将“粘连、侵犯周围的重要结构,如喉、气管、食管、颈血管和喉返神经”更改为“粘连、侵犯周围的重要结构,如喉、气管、食管、颈血管和重要的

神经,如喉返神经、迷走神经、交感神经、膈神经、臂丛神经等”。

引文中将“R0(完全切除且切缘阴性)、R1(切缘阳性)”更改为“R0(完全切除且镜下切缘阴性)、R1(镜下切缘阳性)”。

注释 b: 增加“对于侵犯到气管腔内的病灶,常采用节段性切除、端端吻合方法重建气道,不能端端吻合者可采用自体血管化皮瓣及肌皮瓣方法修复气道。在病灶侵犯至食管腔内的病人中,切除大范围侵犯的病灶后亦需重建修复食管,可采用自体血管化皮瓣及肌皮瓣方法进行修复,切除局部侵犯的病灶后可直接对位缝合修补管腔;当病灶仅侵至食道肌层时,通常可在黏膜下解剖、切除病灶,不需要食道重建。”

注释 b: 将“采取食管/气管/喉部分切除术时”更改为“采取食管/气管/喉部分切除或节段切除术时”。

注释 b: 将“其转归决定于是否能完整的切除肿瘤灶并保留患者相关生理功能”更改为“其转归决定于是否能完整切除肿瘤灶并保留患者相关生理功能”。

增加相关参考文献(1、6、7、8、15、19、20)

2.2.4 再手术时喉返神经及甲状旁腺的保护

喉返神经一栏将“术后发现神经损伤者可行手术探查、二期修复”更改为“术后诊断神经损伤者可行手术探查、二期修复”。

注释 b: 将“对于术后发现神经损伤者”更改为“对于术后发现声带麻痹、诊断神经损伤者”。

参考文献 6: 将“中华医学杂志,2012,82: 1042-1045.”改为“中华医学杂志,2002,82: 1042-1045.”

参考文献 15: 将“The Laryngoscope,2009,119: 1947-1950.4”改为“Laryngoscope,2009,119: 1947-1950.”

2.2.5 远处转移病灶的外科治疗策略

注释 c: 将“Chiu 等报道手术切除脑转移灶患者的中位疾病特异性生存期为 22 个月”改为“Chiu 等报道手术切除 DTC 脑转移灶患者的中位疾病特异性生存期为 22 个月”。

2.3 ¹³¹I 治疗

缩减 2.3 下面说明文字为“¹³¹I 治疗是 DTC 术后的重要辅助治疗手段之一,显著降低了高危 DTC 人群的复发转移及死亡风险。对于摄碘性转移性高危 DTC 患者,¹³¹I 治疗可显著提高其总生存率及疾

病特异性生存率。

经过前期¹³¹I 治疗后,若动态评估提示疾病得到有效控制,可考虑重复进行¹³¹I 治疗,并结合¹³¹I 累积剂量权衡患者获益及风险,以确定¹³¹I 治疗及随访频度。”并相应删减及增补文献。

2.3.1 标题由“¹³¹I 治疗前临床评估”变更为“¹³¹I 治疗前准备及专科临床评估”

1. 表格部分,去掉“常规辅助检查”部分,“血碘测定”纳入实验室检查的Ⅲ级推荐,“全身骨显像”从影像学检查的Ⅱ级推荐变更为Ⅲ级推荐,“BRAFV600E 突变检测”从病理学检查的Ⅱ级推荐变更为Ⅲ级推荐。

2. 注释 b,c: 由原“¹³¹I 治疗前准备”部分的注释 a,b 移至此。

3. 注释 d “低碘饮食(饮食碘摄入量 < 50μg/d)可增加¹³¹I 在摄碘转移灶中的摄取量和半衰期,但远期治疗获益尚无明确证据。含碘制剂和药物中的稳定性碘可增加体内碘负荷,在¹³¹I 治疗前应避免使用;已使用的,应停用并间隔相应时间;检测尿碘或尿碘肌酐比及血清碘可辅助判断碘负荷状态”为新增内容。

4. 原注释 c 变更为注释 e,原注释 d,e,f 删除,原注释 g,h,i 依次变更为注释 f,g,h。

2.3.2 标题由“¹³¹I 在持续/复发及转移性 DTC 中的应用指征”变更为“¹³¹I 治疗策略”

2.3.2.1 标题变更为“¹³¹I 治疗的实施”

1. 表格部分,将原 2.3.2.1、2.3.2.2 和 2.3.4 的内容整合成一个表格,其中“Tg + I -”变更为“病灶未明”。

2. 注释 b “对于无法手术的患者,在病灶摄取¹³¹I 的前提下,¹³¹I 是有效治疗方法之一。有研究提示,针对伴有腺外浸润和淋巴结转移的 DTC 患者,较高的初始¹³¹I 治疗剂量(> 50mCi)使其无复发生存时间明显长于 < 50mCi 组(121 个月 vs 25 个月);同时,相对高剂量的¹³¹I 治疗(150mCi)亦会使高危风险分层 DTC 患者的疾病复发率降低;有研究探索了个体化¹³¹I 剂量与其治疗疗效之间的关系,结果提示,基于组织病理学特征、刺激性 Tg 以及 Dx - WBS 结果个体化调整¹³¹I 治疗剂量后,更多伴有局部转移的患者(88%) 在单次¹³¹I 治疗后即可获得完全缓解”,以及“这些研究提示,¹³¹I 治疗前精细化评估及个体化剂量实施可能更有助于降低 DTC 患者潜在的复发风险并提高 prmDTC 的¹³¹I 治疗疗效。”为新增内容。原 2.3.2.1 部分的注释 a 中删除

“经过治疗后病情得到缓解,转移的淋巴结部分或大部分消失,甚至全部消失”。

3. 注释 c “肺转移患者的¹³¹I 治疗决策应综合权衡以下因素:①转移灶的大小:胸片所见的大结节(macronodular)、CT 探测到的微小结节(micronodular)以及低于 CT 分辨率的病变。②病灶的亲碘性(avidity for RAI)及对之前¹³¹I 治疗的疗效反应。③病灶的稳定性评估。伴有微小肺转移灶的摄碘性患者,由于其对¹³¹I 治疗反应好并极有可能达到完全缓解,因此,针对这部分患者,如明确其转移灶可继续摄碘,则可重复¹³¹I 治疗,重复的时间间隔为 6 ~ 12 个月。相反,伴有多发大结节转移者预后较多发小结节差。有研究显示,¹³¹I 治疗后第一年肺内转移性大结节性病灶生长速度是预后的独立预测因子。对伴有肺转移灶患者,经评估之前的¹³¹I 治疗,具有获益者可考虑重复治疗,有关其治疗时间间隔尚存争议。有关肺转移患者的¹³¹I 治疗剂量,常采用经验性治疗,针对肺微转移灶常采用 100 ~ 200mCi(70 岁以上患者 100 ~ 150mCi),亦可以 48h 时体内滞留剂量 80mCi 及对骨髓的吸收剂量限值 200cGy 的剂量算法。放射性肺炎和肺纤维化是高剂量治疗罕见的并发症,针对肺转移灶呈弥漫性摄碘的患者,建议采用基于体内滞留剂量及骨髓受照射剂量给予¹³¹I 剂量。怀疑肺纤维化者应建议进一步的肺功能检查,肺纤维化的出现常是制约患者后续¹³¹I 治疗的关键因素”为新增内容,原 2.3.2.1 部分的注释 b 内容删除。

4. 注释 d “中轴骨为 DTC 骨转移好发部位,其中颈椎转移最常伴发骨不良事件”为新增内容。原 2.3.2.1 部分的注释 c 内容“不能手术切除的病灶可以单独或联合采用如下治疗方法:¹³¹I、外照射、血管内栓塞、射频切除、双膦酸盐药物治疗、椎体成形术等”变更为“不能手术切除的病灶依次可以考虑其他局部治疗如¹³¹I 治疗、外照射等,或亲骨性系统治疗,如双膦酸盐药物治疗等”。“对摄碘的骨转移灶采取¹³¹I 治疗可以给患者带来生存获益,尤其是以骨转移为 DTC 首发症状、不伴有骨外转移、累积治疗剂量较高的患者”为新增内容。

5. 注释 f “对于 sTg ≥ 10ng/ml 而各种影像学检查尚未发现明确病灶者,可考虑行经验性¹³¹I 治疗。若此类患者在经验性¹³¹I 治疗后,全身显像阳性、病灶缩小和(或) Tg 水平下降,可考虑重复¹³¹I 治疗;但如治疗后¹³¹I 全身显像仍未见明确病灶、Tg 无明显下降者,则不再建议再次¹³¹I 治疗”为新增

内容。

删除原 2.3.5 重复¹³¹I 治疗的最大剂量及安全性

2.3.2.2 标题变更为“¹³¹I 治疗后的管理”

1. 表格部分,由原 2.3.6.1、2.3.6.2 级 2.3.6.3 整合而成,并增加随访方案中的Ⅲ级推荐,包括¹³¹I 治疗后 1~3 个月,“其他影像学检查(增强 CT 或 MRI、18F-FDG PET/CT、全身骨显像)”为Ⅲ级推荐;¹³¹I 治疗后 6~12 个月,“全身骨显像”由Ⅱ级推荐变更为Ⅲ级推荐;长期随访,“18F-FDG PET/CT、全身骨显像”为Ⅲ级推荐。

2. 注释 d: 增加碘难治性 DTC 的定义,

“RAIR-DTC 的定义如下:

在无外源性碘负荷干扰的情况下,TSH 刺激状态(>30mIU/L)时,出现下列情形之一即可界定为 RAIR-DTC:

①转移灶在清甲成功后的首次¹³¹I 治疗后全身显像中即表现为不摄碘,致其无法从后续的¹³¹I 治疗中获益。

②原本摄碘的功能性转移灶经¹³¹I 治疗后逐渐丧失摄碘能力。

③部分转移灶摄碘,而部分转移灶不摄碘。

④摄碘转移灶在经过多次¹³¹I 治疗后虽然保持摄碘能力但仍在 1 年内出现病情进展”。

3. 注释 e “经治疗后动态评估,终止后续¹³¹I 治疗的指征包括:①经治疗后达到 ER(参看 3.1);②进展为 RAIR-DTC;③伴有严重心血管疾病、严重肝肾功能障碍以及其他严重并发症(如粒细胞缺乏、严重全血细胞减少等)”为新增内容。

删除 2.3.6.4 ¹³¹I 治疗后疗效评估

删除 2.3.7 终止¹³¹I 治疗指征

2.3.3 标题由原来的“2.3.8 ¹³¹I 治疗的不良反应”变更为“¹³¹I 治疗相关不良反应的防治策略”

1. 表格部分,增加不良反应“恶心、呕吐”的Ⅱ级推荐“使用高选择性的 5-羟色胺 3 受体拮抗剂;水化治疗以加速肾脏排泄”。增加不良反应“口干、唾液腺肿胀”的Ⅲ级推荐“使用细胞保护剂氨磷汀保护唾液腺;胆碱受体激动剂毛果芸香碱缓解口干”。不良反应“颈部肿胀”变更为“病灶部位的放射性炎症反应”。删除“合并其他基础疾病加重”部分的推荐。增加“可能的远期不良反应”,其中“生育缺陷、后代致畸致癌”的Ⅰ级推荐为“服¹³¹I 后前 3d 大量饮水、勤排尿以减少性腺暴露”,“继发恶性肿瘤”的Ⅱ级推荐为“进行常规的肿瘤筛查”。

2. 注释 a “¹³¹I 治疗 DTC 后常出现恶心、呕吐等胃肠道症状,多于服¹³¹I 后 48h 内逐渐自行缓解。研究表明,¹³¹I 治疗剂量在 5.55GBq 或更高时,胃肠道反应的发生则更为普遍。轻症患者常无需特殊处理,症状较重者可考虑使用甲氧氯普胺、昂丹司琼等 5-羟色胺 3 受体拮抗剂等;水化治疗以加速肾脏排泄等”为新增内容。

3. 注释 b “¹³¹I 治疗后唾液腺损伤的发生率与累积治疗剂量呈正相关。舌下含化维生素 C 或进食酸性水果可加速唾液的排出,降低¹³¹I 在腺体内滞留的时间”为新增内容。

4. 注释 c: 原注释 d 变更为注释 c,并删除“DTC 术后首次¹³¹I 治疗可能对唾液腺的储备功能造成损害,口服维生素 E 可减轻这一影响,在一定程度上起到保护唾液腺的作用”。

5. 注释 d,e,f: 依次为原注释 a,b,e。

6. 注释 g “目前,尚无前瞻性大样本研究分析多次¹³¹I 治疗对患者性腺的短期和长期影响。¹³¹I 治疗前后 3d 大量饮水、勤排尿可有效减少性腺暴露。目前也没有足够的随访资料分析¹³¹I 治疗后对后代生长发育和恶性肿瘤患病率及生存率的影响”为新增内容。

7. 注释 h: 原 2.3.8.2 的内容移至此处,并增加“尽管接受高累积剂量(如超过 22.2GBq)的¹³¹I 治疗有增加罹患继发恶性肿瘤的风险,但考虑到患病风险极低,故患者仅需接受符合其年龄及性别特征的常规肿瘤筛查即可”

2.4 TSH 抑制治疗

注释部分:

2.4.1 注释 a: 新增“近期的荟萃分析显示,对于 DTC 术后 TSH 抑制合并吸收不良的患者,LT4 液性制剂可能比片剂效果更佳。但国内尚无 L-T4 液性制剂。”“既往认为,TSH 存在日节律,但近期的研究表明,在 LT4 抑制治疗剂量类似的情况下,DTC 患者上午与下午采血检测 TSH 并无显著性差异。这可能有助于 DTC 患者提高复诊和随访的便捷性。”。增加相关参考文献(4,7)

2.4.2 注释 a: 新增“一项样本量较大的回顾性队列研究发现,经过平均 18.8 年的随访,DTC 术后 TSH 控制<0.1mU/L 的患者各类 CVD 风险均显著增加,但 CVD 相关死亡率却更低。这可能与 DTC 患者术后随访更积极、CVD 的防治更及时和生活方式改善有关。对于 DTC 术后的绝经后女性,经过 6 年的 L-T4 抑制治疗,TSH 低于 0.5mU/L 组的脊柱

骨折风险高达 44.6%。”;并强调,“并督促患者规律复诊,以求早期预防、早期诊治”。增加相关参考文献(5,6)。

2.5 外照射治疗

推荐表部分:

Ⅲ级推荐:多发肺转移,后面括号内注释补充“局部转移病灶危及生命或伴有严重压迫等症状者”。

单发或寡转移:统一更改为“寡转移”

注释部分:

注释 c:寡转移定义更改为“寡转移的定义现尚无统一标准,通常认为转移灶数量在 1~5 个以内”。

注释 c:肺转移适应证补充“4) 局部转移病灶危及生命或伴有严重压迫等症状者”。

注释 g:取消具体剂量推荐,更改为“大分割治疗有明显的生物学和经济学优势,与新型治疗手段联合可能有潜在临床获益,尚需进一步研究证实”。

注释 h:将“三维外照射技术”更改为“三维或调强外照射等技术”

2.6 系统性治疗

增加引言“RAIR-DTC 的生物学特征呈现较大异质性,需对患者病情及进展趋势全面评估的基础上制定治疗策略。对于无症状、稳定或缓慢进展的患者通常采用每 3~6 个月定期随访的策略;部分患者在根治后的 12~14 个月内即出现 RECIST 标准的疾病进展,专家建议将这部分患者定义为进展性 RAIR-DTC,包括以下任一情形:①局部晚期;②其他部位转移;③有症状或威胁生存。并建议对不适合局部治疗的进展性 RAIR-DTC 进行系统性治疗。”

2.6.1 标题由“化疗”变更为“分子靶向治疗”

原 2.6.2 “分子靶向治疗”部分的 2.6.2.1 “分子靶向治疗策略”、2.6.2.2 “分子靶向治疗不良反应及处理策略”、2.6.2.3 “分子靶向治疗终止指征”前移至 2.6.1,分别变更为:2.6.1.1、2.6.1.2、2.6.1.3。

2.6.1.1 分子靶向治疗策略

(1) 删除“随着甲状腺癌分子病理机制研究的不断进展,以激酶抑制剂为代表的分子靶向治疗逐步在晚期甲状腺癌治疗中得到越来越广泛的应用,该技术的出现标志着甲状腺癌治疗跨入了新的时代。目前国内外多个指南认为,手术、¹³¹I 以及 TSH 抑制治疗无效或存在治疗禁忌的进展性复发或转移

性 DTC 患者可考虑接受分子靶向药物治疗。”

(2) “实施分子靶向治疗前,应考虑以下因素”,增加内容“④存在耐药可能,且后续治疗手段疗效有限。”

(3) 推荐表:

1) 分层因素的“有症状或短期内肿瘤快速进展性 DTC”变更为“有症状或进展性 RAIR-DTC”。

2) “无症状、稳定或缓慢进展”的Ⅱ级推荐删除“参加临床试验(2A 类)”。

3) “有症状或进展性 RAIR-DTC”的Ⅱ级推荐由“参加临床试验(2A 类)”变更为“仑伐替尼(1B)”,增加Ⅲ级推荐“参加临床试验(2B)”。

(4) 注释:

1) 删除注释 a,原注释 b 变更为注释 a,内容中增加“近期,韩国一项临床研究在真实世界评估了索拉非尼治疗 RAIR-DTC 的有效性和安全性,该研究显示的索拉非尼治疗 RAIR-DTC 的 PFS 与 DECISION 研究相一致。”。

2) 增加注释 b,“仑伐替尼是继索拉非尼之后,于 2015 年 2 月 13 日获得 FDA 批准用于治疗进展性局部晚期或转移性 RAIR-DTC 的第二个分子靶向药物。仑伐替尼的获批是基于一项全球多中心随机对照Ⅲ期临床研究(SELECT 研究)结果。该研究显示,与安慰剂相比,仑伐替尼显著延长进展性局部晚期或转移性 RAIR-DTC 患者的 mPFS(18.3 月 vs. 3.6 月,HR=0.21,99% CI:0.14-0.31,P<0.001),同时显著提高 ORR(64.8% vs. 1.5%,OR=28.87,95% CI:12.46-66.86,P<0.001)。预设亚组分析^[13]数据显示,仑伐替尼显著延长老年患者(>65 岁)的 mOS(未达到 vs. 18.4 月,HR=0.53,95% CI:0.31-0.91,P=0.020)。目前,仑伐替尼用于中国放射性碘 131 难治性分化型甲状腺癌患者的一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照试验^[14]正在进行中,截至 2019 年 2 月,已完成所有患者入组。此外,仑伐替尼已于 2018 年 9 月 4 日经中国国家药品监督管理局(NMPA)批准,用于治疗此前未接受过系统治疗的不可切除的肝细胞癌患者。”。

3) 删除原注释 e。

4) 注释 f 变更为“一项单臂前瞻性临床试验探索了甲磺酸阿帕替尼治疗进展性碘 RAIR-DTC 中的疗效、安全性及剂量比较,研究初步提示其可安全用于 RAIR-DTC,且在 8 周治疗中即出现明确的血清学及影像学反应;在 6 个周期的随访中,每日 500mg 剂量较 750mg 组毒副反应轻、疗效相近”。

2.6.2 化疗

1. 推荐表: 分层因素的“有症状或短期内肿瘤快速进展性 DTC”变更为“有症状或进展性 RAIR - DTC”。对于“有症状或进展性 RAIR - DTC”, “阿霉素(2B)”由“Ⅱ级推荐”变更为“Ⅲ级推荐”。

2. 注释: 删除原注释 a, 原注释 b 变更为注释 a, 其中增加“阿霉素是美国 FDA 唯一批准的化疗药物。”

2.7 其他治疗

2.7.1 消融治疗

增加 prmDTC 消融治疗的适应证 “目前 prmDTC 消融治疗的适应证包括以下三种情况^[2-3]: 经规范的外科治疗或 RAI 治疗后, 仍存在孤立病灶;

外科手术风险较高; 患者拒绝手术。消融病灶控制在 3~4 个以内, 大小控制在 2cm 以内, 消融安全而且有效^[4-5]。”

增补“2.7.2 ¹²⁵I 粒子植入治疗”

¹²⁵I 粒子植入治疗为不能再次手术、¹³¹I 治疗不可控及不适合靶向治疗的持续或复发病灶提供了一种可选择的手段。有研究表明其可以快速控制转移淋巴结大小和血清 Tg 水平^[1]。

并附国内相关文献证据。

增加 3. 疗效评估

将原“1.3 动态疗效评估”按照诊疗思路跳至指南最后部分改为“3. 疗效评估”单列参考文献

1 持续/复发及转移性分化型甲状腺癌的诊断及动态评估

甲状腺癌以其发病率逐年增高日益引人关注, 根据 2018 年数据, 全球甲状腺癌发病率为 6.7/100000, 我国每年新增病例达 19 万(194232 例)^[1]。值得注意的是, SEER 数据库显示美国甲状腺癌患者的 5 年生存率高达 98.1%^[2], 而我国这一数据仅为 84.3%^[3], 这提示中国甲状腺癌患者的死亡风险不容忽视, 同时也意味着我国的相关临床医生将会接诊更多的晚期患者。

分化型甲状腺癌(differentiated thyroid cancer, DTC) 主要包括甲状腺乳头状癌(papillary thyroid cancer, PTC)、甲状腺滤泡癌(follicular thyroid cancer, FTC)、Hürthle 细胞癌, 共占甲状腺癌的 94%^[4], 由于其在一定程度上保留了甲状腺滤泡上皮细胞的功能, 如钠碘转运体(sodium iodide symporter, NIS) 的表达及摄碘、分泌甲状腺球蛋白(thyroglobulin, Tg)、依赖于促甲状腺激素(thyroid-stimulating hormone, TSH) 生长的方式等, 使得放射性碘 ¹³¹I 治疗、Tg 在复发中的监测及 TSH 抑制治疗在 DTC 中具有独特、重要的作用。虽然多数 DTC 经过规范化的手术、¹³¹I 治疗及 TSH 抑制治疗后预后较好, 但仍有 14.9% 的患者存在疾病持续/复发^[5], 7%~23% 的患者出现远处转移^[6], 这类复发及转移性

DTC 的处置一直是临床关注的重点。2009 年美国甲状腺学会(ATA) 指南中首次提出有关 DTC 复发风险分层体系, 该分层主要纳入了病灶大小、病理亚型、包膜及血管侵犯程度、淋巴结转移、远处转移、¹³¹I 治疗后全身显像(¹³¹I post-treatment whole body scan, Rx-WBS) 等权重因素^[7]。此后, 随着 M Xing 等有关分子特征如 BRAFV600E 与 DTC 复发及侵袭性的深入研究^[8-9], 以及 GW Randolph 等有关淋巴结侵袭特征与复发风险的研究^[10], 2015 年 ATA 指南对此复发风险分层又进行了更新, 将 BRAF 等分子特征以及淋巴结侵犯特征等因素细化地纳入了风险分层^[11]; 应指出, 在 ATA 复发风险分层的权重因素之外, 患者的一般特征(如年龄、性别)、初始手术、¹³¹I 治疗、TSH 抑制治疗、肿瘤病理特征及分子特征, 如 BRAF、TERT 基因突变等多种因素均影响着 DTC 的复发和转移^[12-15]。研究显示, 由于生长缓慢等因素, 有关 DTC 复发或前期治疗后肿瘤持续的概念仍很难界定与区分, 有研究将维持无病状态 1 年以上又出现新的病灶界定为复发, 反之则为持续, 但该界定仍存争议^[5]。持续/复发病灶可以出现在甲状腺床, 也可以通过淋巴道、血行或种植等途径出现在甲状腺床以外的部位, 如颈部区域淋巴结转移、远处转移等。本指南旨在针对持续(persistence) / 复发(recurrence) 及转移性(metastatic) DTC(prmDTC) 的诊断、治疗及评估进行阐述和推荐。

1.1 诊断基本原则及 MDT 诊疗模式

内容	Ⅰ级推荐	Ⅱ级推荐	Ⅲ级推荐
MDT 学科构成	超声科、放射科、病理科、外科、核医学科、内分泌科、放疗科、肿瘤科等		
MDT 讨论内容	对 prmDTC 的诊断及外科治疗、 ¹³¹ I 治疗、内分泌治疗、放射性治疗、系统性治疗等进行决策	诱导分化治疗、化疗等系统治疗、参加临床试验等决策	

【注释】

- a. prmdTC 的诊治应重视多学科团队(multidisciplinary team, MDT) 的作用, 推荐有条件的单位将此类患者的诊疗纳入 MDT 管理。
- b. MDT 的实施过程中由多个学科的专家共同分析患者的病史、临床表现、影像、病理和分子生物学资料, 对患者的一般状况、疾病的诊断、分期/侵犯范围、发展趋向和预后作出全面的评估, 并根据当前的国内外治疗规范/指南或循证医学依据, 结合现有的治疗手段及患者意愿, 为患者制定最适合的整体治疗策略。
- c. MDT 原则应该贯穿每一位患者的治疗全程。
- d. MDT 团队应根据治疗过程中患者病情的变化、对之前治疗的反应而适时调整治疗方案, 以期最大程度地提高治愈率、改善生活质量和延长患者的生存。

1.2 诊断方法

诊断方法	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
实验室诊断	血清 Tg ^a 及 TgAb ^b (2A)	穿刺洗脱液 Tg 测定 (2A)	
影像学诊断	各种影像检查, 具体如下 ^c :		
①怀疑局部持续/复发及转移	颈部超声 ^d (2A)、增强 CT 或 MRI ^e (2A)	超声引导下细针穿刺细胞学 (2A)、 ¹³¹ I-WBS + SPECT/CT ^f (2A)、 ¹⁸ F-FDG PET/CT (2A)	
②怀疑远处转移	CT ^g (2A)、 ¹³¹ I-WBS + SPECT/CT (2A)、MRI ^h (怀疑神经系统受累) (2A)、 ^{99m} Tc-MDP ⁱ (怀疑骨骼受累) (2A)	MRI (神经系统以外器官受累时) (2A)、 ¹⁸ F-FDG PET/CT ^j (2A)	
病理诊断	既往原发病灶的确认	再次手术前超声引导下甲状腺 FNA 细胞学检查、细胞免疫组化 ^m 、分子病理 ⁿ (2A)	
①既往病理结果	对既往组织标本进行复阅		
②本次病理结果	大体检查 ^k 、光镜下检查 ^l		

【注释】

- a. Tg (thyroglobulin) 的监测有助于进行术后评估及风险分层。在全甲状腺切除后, 无 TgAb 干扰下, 低血清 Tg 水平具有较高的阴性预测价值, 如 TSH 抑制状态下 Tg 检测不到 (<0.2ng/ml) 或刺激性 Tg <1ng/ml, 预示疾病很可能达到完全缓解; Tg 水平增高 (如抑制性 Tg >1ng/ml) 则提示存在疾病持续/复发的可能^[11]。而与¹³¹I-全身显像 (whole body scan, WBS) 显示残余甲状腺不匹配的可疑增高刺激性 Tg (preablative stimulative Tg, ps-Tg) 水平可能提示远处转移的存在, 由于受到残余甲状腺组织、血清 TSH 及 TgAb 水平等因素的影响, 目前尚无明确的最佳¹³¹I 治疗前 ps-Tg 界值点用以指导¹³¹I 治疗决策, 国内有关 ps-Tg 预测成人远处转移的最佳界值为 52.75ng/ml^[16,17], 儿童为 156ng/ml^[18], 这将有助于为及时修正患者的¹³¹I 治疗剂量、避免治疗不足提供分子证据。Tg 在¹³¹I 治疗前预测疗效及动态疗效评估也有其价值, 近期我国学者采用兼顾血清学及影像学的治疗疗效评估体系探索 Tg 与¹³¹I 治疗疗效的关系, 显示 ps-Tg 水平对 DTC 患者的治疗反应具有预测价值, ps-Tg >26.75ng/ml 时对治疗后结构性疗效不佳 (structural incomplete response) 病灶具有较好的预测价值, 为¹³¹I 治疗前评估、特别是高 ps-Tg 者¹³¹I 治疗剂量的合理定制提供了依据^[19]。在手术、¹³¹I 等治疗后动态监测 Tg 的变化, 有助于判断¹³¹I 治疗疗效, 对于远处转移性 DTC 患者 Tg 动态监测还有助于预测碘难治性 DTC (RAI refractory-DTC, RAIR-DTC) 的出现^[20]。
- b. 甲状腺球蛋白抗体 (Tg antibody, TgAb) 的存在会降低通过化学发光免疫分析方法检测血清 Tg 的测定值, 从而影响通过 Tg 监测病情的准确性^[21], 故须同时监测 Tg 和 TgAb 水平的变化, 并动态分析, 在治疗前 TgAb 明显增高者, TgAb 的下降提示手术及¹³¹I 治疗有效。TgAb 的中位清除时间约 3 年, 对治疗后 TgAb 持续不降或下降后再次升高者, 应进行相关影像学检查^[22]。
- c. 对于 prmdTC 患者, 建议采用多种影像学检查, 以便准确评估疾病状态。其中超声是一线检查手段^[7,23]。
- d. 超声检查应采用高分辨率超声仪器, 并由有甲状腺超声检查经验的医生进行操作^[24]。颈下至锁骨上、胸骨上后方均是扫查范围, 采用横切面及纵切面扫查侧方和中央区, 可疑部位使用多切面及多普勒扫查。需特别关注咽后、咽旁及食管沟区域。颈部超声评估内容包括颈部淋巴结、甲状腺床、颈部软组织、血管及食管。其主要超声成像特点如下 (图 1):

部位	prmdTC 病灶
甲状腺床	甲状腺床复发病灶长轴显示为椭圆形或不规则低回声、横切面纵横比 >1, 微钙化和囊性变、血流信号增加
颈部淋巴结	可疑转移淋巴结 (至少具备以下一个征象): 微钙化、囊性变、周围或弥漫性血流信号增多、高回声 不能确定性淋巴结: 没有淋巴结门, 且至少具备以下特征之一: 圆形, 短轴增大 (II 区 >8mm, III 和 IV 区 ≥5mm), 中心性血流信号增多 正常淋巴结具有淋巴结门, 皮髓质分界清, 彩超门型血流, 部分可见血流信号放射状分布
皮下脂肪组织或肌肉组织	prmdTC 多为实性结节, 边界不规则, 部分可以显示血流信号增多
颈部静脉	静脉内出现瘤栓回声, 部分内部可见血流信号
气管、食管	气管、食管壁连续性中断

超声不易区别甲状腺床良性病变 (术后瘢痕、缝线肉芽肿、食管气管憩室、断端神经瘤以及炎性反应增生性淋巴结等) 和复发病灶。超声图像的正确解释需结合临床病史和化验指标。如超声发现局部恶性或可疑恶性病灶, 应加做颈部增强 CT 检查; 甲状腺全切术后, 超声评估时机应根据患者的复发风险分层和动态疗效评估进行^[25]。1~3 个月内超声评估应对比术前临床及影像学资料, 判断外科手术是否达到预期目标; 清甲后 3 个月, 评估病灶大小及清甲疗效; 1~5 年内, 低危和中危患者/ER 和 IDR 患者不必要每年一次超声检查; 高危患者, 推荐每年 1~2 次

超声检查: 术后 >5 年, 低危和中危患者/ER 和 IDR 患者: 不再推荐规律超声检查; 再 5 年之后, 行第 2 次风险评估, 之后的随访间隔取决于该次评估结果; 对于高危患者同前。甲状腺侧叶切除术后 6 ~ 12 个月第 1 次评估根据疾病复发风险, 定期行超声检查; 当超声检查发现了异常回声区(甲状腺床可疑复发病变及颈部可疑淋巴结肿大), 经验丰富的医师仍难以明确诊断时, 可采取超声引导下细针穿刺活检(fine-needle aspiration, FNA) 或 FNA-Tg 检查^[23, 26]。对于超声可疑淋巴结最短径线 $\geq 8 \sim 10\text{mm}$ 时可行 FNA 细胞学检查和 FNA-Tg; 对于超声不确定淋巴结, 应结合患者分期、病史、结节大小、部位、血清 Tg 水平, 评估是否行 FNA 细胞学检查和 FNA-Tg; 短径 $< 5 \sim 7\text{mm}$ 的淋巴结评估困难, 可能 FNA 临床意义有限; 甲状腺床可疑超声病变, 可疑病变大于 8mm , 可行 FNA 细胞学检查和 FNA-Tg。如病灶较小且监测径线稳定, 可观察。由于实验室条件不同, 操作者手法、测定方法及测量仪器也不同, FNA-Tg 的阳性值标准并不一致。2013 年欧洲指南和 2011 年法国甲状腺内分泌研究组^[23, 27]的专家共识对甲状腺术后 FNA-Tg 的建议诊断阳性值是: Tg $< 1\text{ng}/\text{FNA}$: 正常, Tg $= 1 \sim 10\text{ng}/\text{FNA}$ (需要同细胞学检查对比), Tg $> 10\text{ng}/\text{FNA}$: 提示淋巴结内或甲状腺床存在肿瘤组织(TgAb 过高会干扰 FNA-Tg 的测量, 导致虚假的 FNA-Tg 低水平表达)。受到标本量和穿刺经验是否丰富的限制, 并且目前临床意义不明, 不做为常规推荐。

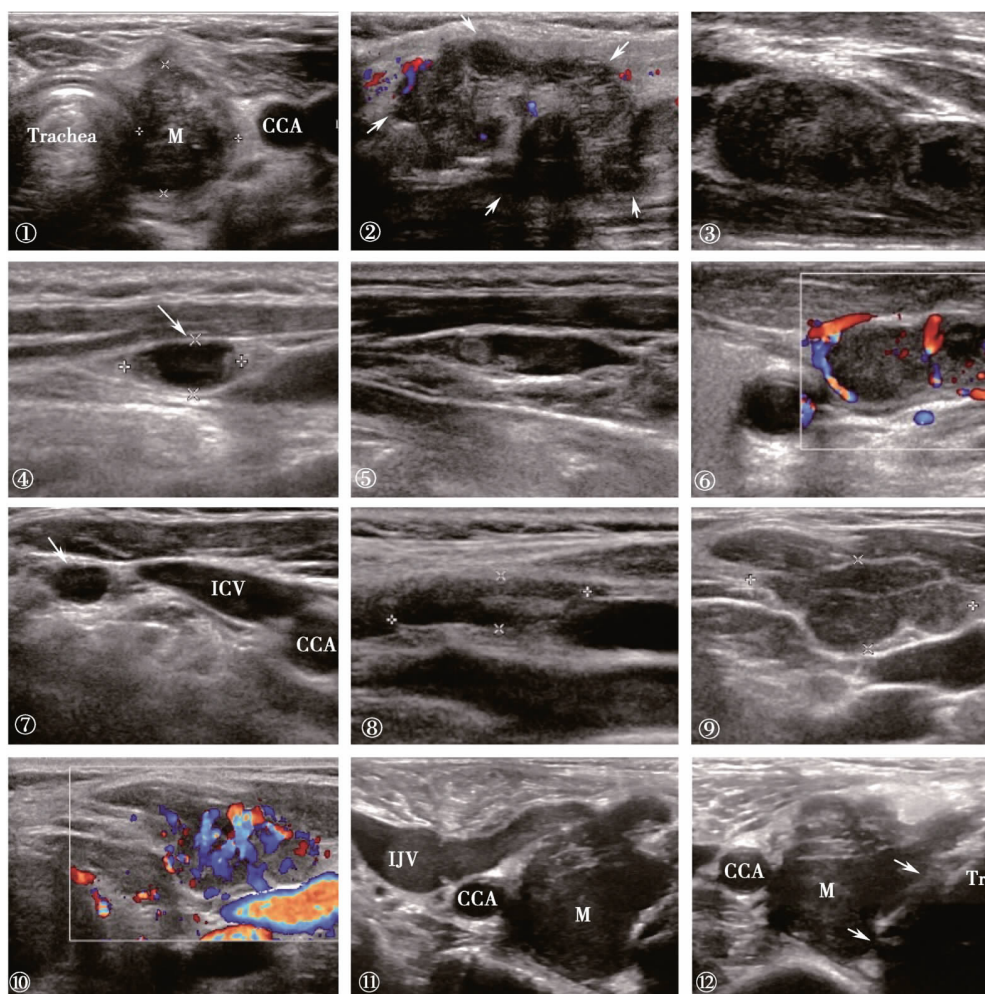


图 1 ①~②甲状腺床局部复发: ①甲状腺乳头状癌术后, 横切面显示左侧甲状腺床低回声结节, 纵横比大于 1; ②纵切面显示肿瘤内可见血流信号; ③~⑥可疑转移淋巴结: ③淋巴结门消失, 部分囊性变; ④淋巴结内大部分囊性变; ⑤淋巴结内可见高回声; ⑥淋巴结边缘型血流; ⑦不能确定性质的淋巴结: III 区淋巴结, 短轴长约 5mm ; ⑧正常淋巴结; ⑨~⑩肌肉软组织复发; ⑪静脉血栓: 右侧甲状腺床肿瘤组织延伸至右侧颈内静脉; ⑫气管受侵: 右侧甲状腺乳头状癌术后复发, 侵及气管。(M: 肿瘤; IJV: 颈内静脉; CCA: 颈总动脉; Trachea: 气管)

e. 颈部增强 CT 或 MRI 有助于评估超声可能无法完全探及的部位, 如纵隔和 II 区淋巴结, 或者 Tg 阳性而超声检查阴性时^[28]。转移性淋巴结 CT 中常表现为平扫点状钙化, 增强时不均匀强化、囊变或坏死。此外, 颈部增强 CT 联合 US 检查较单独 US 检查可以更准确的检出 DTC 的复发病灶, 帮助明确是否存在更多潜在 pmDTC 病灶^[29]。颈部增强 CT 或 MRI 还有利于评估复发病灶或淋巴结与周围结构及器官的相对关系, 如气管、食管、颈动脉鞘的关系, 为手术范围提供帮助^[30]。

f. 国内临床尚无 ^{123}I 和 ^{124}I 放射性碘显像所用核素为 ^{131}I 。 ^{131}I -WBS 可发现具有摄碘能力的病变, 用于评估甲状腺残留复发和转移病灶的摄碘情况, 判定其治疗效果^[31]。对摄碘部位进行 SPECT/CT 显像, 有助于判断摄碘部位的性质, 排除假阳性摄取^[32]。

g. 怀疑肺转移者应行 CT 检查, 以评估肺转移病灶部位, 大小, 数量, 并结合治疗后 ^{131}I -WBS, 部分肺转移性 DTC 患者可能存在 CT 不能发现的微小病灶(直径 $< 1\text{mm}$), 而 ^{131}I -WBS 表现为弥漫放射性浓聚^[33-34]。

h. MRI 具有良好的软组织分辨率, 是探查肿瘤脑脊髓转移的常规影像检查项目^[7]。

- i. DTC 骨转移应行骨扫描,但其诊断效能高低与转移病灶骨代谢活跃程度有关,且骨扫描发现病灶数目和范围可能低于¹³¹I-WBS^[35]。
- j. PET/CT 常用放射性药物为¹⁸F-FDG^[36]。虽然不推荐¹⁸F-FDG PET/CT 作为 DTC 初诊的常规检查,但是对于复发和转移的高危病人,如有条件可以考虑,特别是经¹³¹I 清甲治疗后 Tg 或 TgAb 持续升高,而¹³¹I-WBS 全身显像阴性,超声,CT 或 MRI 等影像学也无阳性发现时^[7,37-39]。
- k. 大体检查应包括以下内容:标本类型、肿瘤部位、肿瘤大小、大体形态、肿瘤与毗邻组织结构的关系、淋巴结检出数目、大小和分组。
- l. 光镜检查应包括以下内容:需参照 2017 年新版 WHO 甲状腺肿瘤分类明确组织学类型及亚型、肿瘤大小、侵及范围、腺内播散、切缘、脉管侵犯、神经侵犯、淋巴结转移数和总数、TNM 分期^[40]。对形态学为 PTC 的病例,在可能的情况下进一步回报可能提示不良预后的组织学亚型,如高细胞亚型、柱状细胞亚型、弥漫硬化型及靴钉(hobnail)亚型^[40-41]等;如所含对应肿瘤成分达不到某一亚型的诊断标准,应注明提示不良预后的组织学亚型所占比例。对形态学为 FTC 的病例,需尽可能评估血管内癌栓数量^[40]。
- m. 常用的用于提示起源的免疫组化标记物包括 CK、Tg、TTF-1、TTF-2、PAX-8、Syn、CgA、Calcitonin 和 CEA 等^[42]。常用的提示良恶性的免疫组化标记物包括:galectin-3、HBME-1、CK19、CD56、TPO、E-cadherin、p27、cyclinD1、P53、Ki-67 指数等^[31]。
- n. 常用的分子标记包括 BRAFV600E、NRAS 61 号密码子、HRAS61 号密码子及 KRAS 12/13 号密码子突变、RET/PTC 及 PAX8/PPAR 重排等^[43-44]。常用的提示预后不良的分子标记包括 BRAFV600E、TERT 启动子、TP53^[8-9]。其中,多篇研究证实,BRAF 与 TERT 启动子共突变与 PTC 的侵袭性、复发、死亡风险及发生碘难治性甲状腺癌的风险等密切相关^[8,9,15,45-48],这些研究使分子特征驱动的 DTC 风险分层及个体化治疗决策令人期待。

【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] SEER Cancer Statistics Review, [National Cancer Institute]. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html>. Accessed Mar 3, 2019.
- [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-e67.
- [4] Fagin James A, Wells Samuel A. Biologic and Clinical Perspectives on Thyroid Cancer [J]. N Engl J Med, 2016, 375: 2307.
- [5] Sapuppo Giulia, Tavarelli Martina, Belfiore Antonino et al. Time to Separate Persistent From Recurrent Differentiated Thyroid Cancer: Different Conditions With Different Outcomes [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2019, 104: 258-265.
- [6] Wang LY, Palmer FL, Nixon IJ, et al. Multi-organ distant metastases confer worse disease-specific survival in differentiated thyroid cancer. Thyroid, 2014, 24(11): 1594-1599.
- [7] Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid, 2009, 19: 1167-1214.
- [8] Xing M, Westra WH, Tufano RP, et al. BRAF mutation predicts a poorer clinical prognosis for papillary thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab, 2005, 90(12): 6373-6379.
- [9] Xing M, Haugen BR, Schlumberger M. Progress in molecular-based management of differentiated thyroid cancer. Lancet, 2013, 381: 1058-1069.
- [10] Randolph GW, Duh QY, Heller KS, et al. The prognostic significance of nodal metastases from papillary thyroid carcinoma can be stratified based on the size and number of metastatic lymph nodes, as well as the presence of extranodal extension. Thyroid, 2012, 22: 1144-1152.
- [11] 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): 1-133.
- [12] 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.
- [13] Mazzaferri E L, Kloos R T. Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2001, 86(4): 1447-1463.
- [14] Shaha A R, Shah J P, Loree T R, et al. Patterns of nodal and distant metastases based on histological varieties in differentiated carcinoma of thyroid [J]. Am J Surg, 1996, 172(6): 692-694.
- [15] Xing M, Liu R, Liu X, et al. BRAFV600E and TERT promoter mutations cooperatively identify the most aggressive papillary thyroid cancer with highest recurrence. J Clin Oncol 2014; 32: 2718-2726.
- [16] Lin Y, Li T, Liang J, et al. Predictive value of preablation stimulated thyroglobulin and thyroglobulin/thyroid-stimulating hormone ratio in differentiated thyroid cancer. Clin Nucl Med, 2011, 36(12): 1102-1105.
- [17] 中华医学会核医学分会. ¹³¹I 治疗分化型甲状腺癌指南(2014 版). 中华核医学与分子影像杂志, 2014, 34(4): 264-278.
- [18] Liu L, Huang F, Liu B, et al. Detection of distant metastasis at the time of ablation in children with differentiated thyroid cancer: the value of pre-ablation stimulated thyroglobulin. J Pediatr Endocrinol Metab, 2018, 26; 31(7): 751-756.
- [19] Yang X, Liang J, Li T, et al. Preablative stimulated thyroglobulin correlates to new therapy response system in differentiated thyroid cancer. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2016, 101(3): 1307-1313.
- [20] Wang C, Zhang X, Li H et al. Quantitative thyroglobulin response to radioactive iodine treatment in predicting radioactive iodine-refractory thyroid cancer with pulmonary metastasis. PLoS ONE, 2017, 12(7): e0179664.
- [21] Bachelot A, Lebouleux S, Baudin E, et al. Neck recurrence from thyroid carcinoma: serum thyroglobulin and high-dose total body scan are not reliable criteria for cure after radioiodine treatment. Clinical Endocrinology, 2005, 62(3): 376-379.
- [22] Spencer C, Fatemi S. Thyroglobulin antibody (TgAb) methods—Strengths, pitfalls and clinical utility for monitoring TgAb-positive

- patients with differentiated thyroid cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2013, 27(5): 701-42.
- [23] Leenhardt L, Erdogan MF, Hegedus L, et al. 2013 European Thyroid Association Guidelines for Cervical Ultrasound Scan and Ultrasound-Guided Techniques in the Postoperative Management of Patients with Thyroid Cancer. *European Thyroid Journal*, 2013, 2(3): 147-159.
- [24] Hun KS, Suk PC, Lyung JS, et al. Observer variability and the performance between faculties and residents: US criteria for benign and malignant thyroid nodules. *Korean J Radiol*, 2010, 11(2): 149-155.
- [25] Oh HS, Ahn JH, Song E, et al. Individualized follow-up strategy for patients with an indeterminate response to initial therapy for papillary thyroid carcinoma. *Thyroid*, 2019, 29(2): 209-215.
- [26] Chua WY, Langer JE, Jones LP. Surveillance Neck Sonography After Thyroidectomy for Papillary Thyroid Carcinoma: Pitfalls in the Diagnosis of Locally Recurrent and Metastatic Disease. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 2017, 36(7): 1511-1530.
- [27] Wémeau JL, Sadoul JL, D'Herbomez M, et al. Guidelines of the French society of endocrinology for the management of thyroid nodules. *Annales Dendocrinologie*, 2011, 72(4): 251-281.
- [28] AlNoury, MK, Almuhayawi SM, Alghamdi KB, et al. Preoperative imaging modalities to predict the risk of regional nodal recurrence in well-differentiated thyroid cancers. *Int Arch Otorhinolaryngol*, 2015, 19(2): 116-120.
- [29] Hong Eun Kyoung, Kim Ji-Hoon, Lee Joongyub et al. Diagnostic value of computed tomography combined with ultrasonography in detecting cervical recurrence in patients with thyroid cancer. *Head Neck*, 2018, [Epub ahead of print].
- [30] Hoang JK, Th BB, Gafton AR, et al. Imaging of thyroid carcinoma with CT and MRI: approaches to common scenarios. *Cancer Imaging*, 2013, 13(1): 128-139.
- [31] Sheikh A, Polack B, Rodriguez Y, et al. Nuclear molecular and theranostic imaging for differentiated thyroid cancer. *Mol Imaging Radionucl Ther*, 2017, 26(Suppl 1): 50-65.
- [32] Chen L, Luo Q, Shen Y, et al. Incremental value of ^{131}I SPECT/CT in the management of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Journal of Nuclear Medicine Official Publication Society of Nuclear Medicine*, 2008, 49(12): 1952-1957.
- [33] Long B, Yang M, Yang Z, et al. Assessment of radioiodine therapy efficacy for treatment of differentiated thyroid cancer patients with pulmonary metastasis undetected by chest computed tomography. *Oncology Letters*, 2016, 11(2): 965-968.
- [34] Song HJ, Qiu ZL, Shen CT, et al. Pulmonary metastases in differentiated thyroid cancer: efficacy of radioiodine therapy and prognostic factors. *European Journal of Endocrinology*, 2015, 173(3): 399-408.
- [35] Qiu ZL, Xue YL, Song HJ, et al. Comparison of the diagnostic and prognostic values of $^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$ -planar bone scintigraphy, ^{131}I -SPECT/CT and $^{18\text{F-FDG}}$ -PET/CT for the detection of bone metastases from differentiated thyroid cancer. *Nuclear Medicine Communications*, 2012, 33(12): 1232-1242.
- [36] Giraudet AL, Ta? eb D. PET imaging for thyroid cancers: Current status and future directions. *Annales Dendocrinologie*, 2016, 78(1): 38-42.
- [37] Hempel JM, Kloeckner R, Krick S, et al. Impact of combined $^{18\text{F-FDG}}$ -PET/CT and MRI on the detection of local recurrence and nodal metastases in thyroid cancer. *Cancer Imaging*, 2016, 16(1): 37.
- [38] Haslerud T, Brauckhoff K, Reis? ter L, et al. $^{18\text{F-FDG}}$ -PET for recurrent differentiated thyroid cancer: a systematic meta-analysis. *Acta Radiologica*, 2016, 57(10): 1193-1200.
- [39] Qiu ZL, Wei WJ, Shen CT, et al. Diagnostic Performance of $^{18\text{F-FDG}}$ PET/CT in Papillary Thyroid Carcinoma with Negative ^{131}I -WBS at first Postablation, Negative Tg and Progressively Increased TgAb Level. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 2849.
- [40] Lloyd R, Osamura R, Kl? ppe G, et al. WHO classification of tumours: Pathology and genetics of tumours of endocrine organs. 4th edn: Lyon: IARC 2017.
- [41] G Ganly I, Makarov V, Deraje S, et al. Integrated Genomic Analysis of Hurthle Cell Cancer Reveals Oncogenic Drivers, Recurrent Mitochondrial Mutations, and Unique Chromosomal Landscapes. *Cancer Cell*, 2018, 34: 256-70 e5.
- [42] 中国临床肿瘤学会甲状腺癌专业委员会. 复发转移性分化型甲状腺癌诊治共识. *中国癌症杂志*, 2015, 25(7): 481-496.
- [43] Giordano TJ. Genomic Hallmarks of Thyroid Neoplasia. *Annu Rev Pathol*, 2018, 13: 141-162.
- [44] Cancer Genome Atlas Research N. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell*, 2014, 159: 676-690.
- [45] Liu R, Bishop J, Zhu G, et al. Mortality risk stratification by combining BRAFV600E and TERT promoter mutations in papillary thyroid cancer: genetic duet of BRAF and TERT promoter mutations in thyroid cancer mortality. *JAMA Oncol*, 2017, 3(2): 202-208.
- [46] Liu X, Qu S, Liu R, et al. TERT promoter mutations and their association with BRAFV600E mutation and aggressive clinicopathological characteristics of thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(6): E1130-1136.
- [47] Xing M, Liu R, Liu X, et al. BRAFV600E and TERT promoter mutations cooperatively identify the most aggressive papillary thyroid cancer with highest recurrence. *J Clin Oncol*, 2014, 32(25): 2718-2726.
- [48] Yang X, Li J, Li X, et al. TERT Promoter Mutation Predicts Radioiodine-Refractory Character in Distant Metastatic Differentiated Thyroid Cancer. *J. Nucl. Med*, 2017, 58(2): 258-265.

2 持续/复发及转移性分化型甲状腺癌多学科综合治疗

2.1 治疗基本原则

对于 pmrDTC 的治疗方案包括手术切除、对可

摄取 ^{131}I 的病灶行 ^{131}I 治疗、外照射治疗、L-T4 抑制治疗下的随诊观察、试验性治疗(如靶向药物、射频消融及经皮超声引导乙醇注射)等。其中,对于有手术指征且可以手术切除的病灶应首选手术治疗。

2.2 外科治疗

prmDTC 临床中常见,其中约 95% 都发生在颈部,侵犯重要结构少见^[1]。在疾病持续/复发的患者中,颈部或纵隔淋巴结转移占 74%,甲状腺残叶的复发占 20%,气管或邻近肌肉的受累占 6%^[2,3]。因再次手术的难度、风险明显增加,所以选择再次手术时,始终要权衡手术风险和获益,在减少医源性损伤的同时降低肿瘤复发和死亡风险。手术时机的选择和手术范围的确立是外科医生在诊治这类病人时需要重点考虑的问题。外科治疗的目标是尽可能治愈或控制疾病、改善生存,并保留重要器官的功能。应由具有丰富临床经验的甲状腺专科医师进行手术,有时需胸外科、血管外科、耳鼻喉科(头颈外

科)、骨肿瘤科、整形外科、ICU 的多科协作,在肿瘤侵犯重要结构的病人中,尽可能切除肉眼可见的肿瘤对于控制肿瘤局部复发十分重要。研究表明,手术次数对预后有明显影响,三次以上手术的患者预后更差^[4]。

2.2.1 手术治疗前专科临床评估

手术前专科临床评估包括既往治疗情况的回顾、目前疾病状态和重要器官功能的评价,这些是决定再次手术与否和手术范围的基础。结构性病灶是再次手术的靶病灶,因此对外科医生来说,术前影像学检查是最重要的评估内容,需明确是否存在结构性病灶并定位病灶。

评估内容 ^a	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
临床资料	回顾既往手术记录及病理结果,明确既往手术范围和疾病分期状况了解既往手术的其他并发症,如血肿、感染等常规体格检查,注意记录针对复发转移灶的专科体征		
实验室检查	血清 Tg、TgAb,详见 1.2 诊断方法(2A) 检查血钙、PTH 水平,了解甲状旁腺功能情况		
辅助检查	颈部超声(2A) 颈部增强 CT 或 MRI、胸部 CT 等,详见 1.2 诊断方法(2A) 检查声带运动情况,明确喉返神经功能状况 怀疑气道受累时,行喉镜/气管镜检查明确气道情况 怀疑食管受累时,行食管镜/上消化道造影检查	怀疑有颈血管受累时,CT 或核磁共振血管成像(CTA 或 MRA) 检查 必要时 ¹³¹ I-WBS + SPECT/CT, 18F-FDG PET/CT, 详见 1.2 诊断方法(怀疑局部持续/复发及转移)(2A)	

【注释】

a. 手术前评估内容及考虑^[1,2,5-7]: 外科手术治疗主要针对能够经影像学检查识别的结构性复发灶,通常通过 FNA 明确诊断后、进行手术。决定手术前,应了解既往手术、肿瘤分期以及喉返神经、甲状旁腺功能等情况,同时,还应结合患者的年龄、合并症以及甲状腺癌全身播散情况,权衡并告知患者再次手术的风险和获益,制定合理的手术方案。若患者有更严重威胁生命的合并症、甲状腺癌已经全身广泛播散或局部病灶无法切除时,应慎重决定是否实施针对局部持续/复发及转移病灶的再手术。若其仅为缓解局部严重并发症的姑息性手术,此类手术应尽量缩小手术范围、控制手术并发症的发生。

【参考文献】

- [1] Scharpf J, Tuttle M, Wong R, et al. Comprehensive management of recurrent thyroid cancer: An American Head and Neck Society consensus statement: AHNS consensus statement. *Head Neck*, 2016, 38 : 1862-1869.
- [2] Tufano RP, Clayman G, Heller KS, et al. Management of recurrent/persistent nodal disease in patients with differentiated thyroid cancer : a critical review of the risks and benefits of surgical intervention versus active surveillance. *Thyroid*, 2015, 25 : 15-27.
- [3] Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med*, 1994, 97 : 418-428.
- [4] Chinn SB, Zafereo ME, Waguespack SG, et al. Long-Term Outcomes of Lateral Neck Dissection in Patients with Recurrent or Persistent Well-Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*, 2017, 27 : 1291-1299.
- [5] Urken ML, Milas M, Randolph GW, et al. Management of recurrent and persistent metastatic lymph nodes in well-differentiated thyroid cancer : a multifactorial decision-making guide for the Thyroid Cancer Care Collaborative. *Head Neck*, 2015, 37 : 605-614.
- [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] 中国临床肿瘤学会甲状腺癌专业委员会. 复发转移性分化型甲状腺癌诊治共识. *中国癌症杂志*, 2015, 25 : 481-496.

2.2.2 无周围重要结构侵犯的局部持续/复发及转移病灶的外科治疗策略

病灶部位	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
中央区病灶 ^a		最小径 < 8mm 时,密切随访 ^[1-5] (2A) 最小径 ≥ 8mm 时,再次手术 ^[1-7] (2A) 术前穿刺证实转移(2 A) 再次手术时补充全甲状腺切除术,并进行规范的区域淋巴结清扫术 ^[1-4] (2A)	再次手术时未发现双侧气管旁病灶者,可仅行患侧中央区的手术(2B)
颈侧区病灶 ^b		最小径 < 10mm 时,密切随访 ^[1-4] (2A) 最小径 ≥ 10mm 时,再次手术 ^[1-4] (2A) 术前穿刺证实转移(2 A) 针对前次未发现的病灶再次手术时,应行区域淋巴结整体切除(治疗性改良颈侧区淋巴结清扫术),并保留关键结构 ^[8,9] (2A) 针对前次手术过的区域再次手术时,因术野广泛瘢痕、解剖结构不清无法行广泛的切除者,可调整清扫区域使其更为局限,调整后的颈侧区淋巴结清扫范围一般包括Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ区或其中 1~2 个区域 ^[4,10-12] (2A)	

【注释】

- a. 无周围组织侵犯的中央区病灶: 约 1/3 的术后病人甲状腺床区可以发现结节,其中结节较小(<11mm)的病人仅有少部分(<10%) 在随访中出现结节增大,且最终病理证实为甲状腺乳头状癌的比例亦很低(<5%)^[5];而在以病灶≥6~10mm 作为再手术标准时,其病灶控制率仍可达到 98%^[6]。因此,对于甲状腺床区较小的病灶,可以密切随访,当其出现增大时再进行手术;以病灶≥8mm 作为分界,既可以避免漏掉可能会进展的病灶,又能在 FNA 穿刺诊断、手术中定位病灶时有较大的把握^[1-4]。在决策手术时,还应考虑以下因素^[1-4]: 病灶的位置(是否邻近重要结构),Tg 的倍增时间(<1 年和可能<3 年)^[13],是否呈¹⁸F-FDG PET 显像阳性,既往手术范围、并发症(甲状旁腺、喉返神经麻痹),原发病灶是否为恶性程度高的亚型等情况。
- b. 无周围组织侵犯的颈侧区病灶: 研究表明,超声怀疑颈侧区有可疑转移淋巴结的患者,在多年的随访过程中仅约 9% 出现淋巴结长径增长>5mm^[14]。因此,对于颈侧区较小(<10mm) 的病灶,仍可密切随访。但若颈侧区持续/复发或转移淋巴结邻近颈总动脉,应早期给予干预,以免肿瘤增大包绕颈总动脉可能使患者失去手术机会。

【参考文献】

[1] Scharpf J, Tuttle M, Wong R, et al. Comprehensive management of recurrent thyroid cancer: An American Head and Neck Society consensus statement: AHNS consensus statement. *Head Neck*, 2016, 38 : 1862-1869.

[2] Tufano RP, Clayman G, Heller KS, et al. Management of recurrent/persistent nodal disease in patients with differentiated thyroid cancer : a critical review of the risks and benefits of surgical intervention versus active surveillance. *Thyroid*, 2015, 25 : 15-27.

[3] Urken ML, Milas M, Randolph GW, et al. Management of recurrent and persistent metastatic lymph nodes in well-differentiated thyroid cancer : a multifactorial decision-making guide for the Thyroid Cancer Care Collaborative Head Neck, 2015, 37 : 605-614.

[4] 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.

[5] Rondeau G, Fish S, Hann LE, et al. Ultrasonographically detected small thyroid bed nodules identified after total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer seldom show clinically significant structural progression. *Thyroid*, 2011, 21 : 845-853.

[6] Clayman GL, Agarwal G, Edeiken BS, et al. Long-term outcome of comprehensive central compartment dissection in patients with recurrent/persistent papillary thyroid carcinoma. *Thyroid*, 2011, 21 : 1309-1316.

[7] Tufano RP, Bishop J, Wu G. Reoperative central compartment dis-

section for patients with recurrent/persistent papillary thyroid cancer : efficacy, safety, and the association of the BRAF mutation. *Laryngoscope*, 2012, 122 : 1634-1640.

[8] Merdad M, Eskander A, Kroeker T, et al. Predictors of level II and Vb neck disease in metastatic papillary thyroid cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2012, 138 : 1030-1033.

[9] Eskander A, Merdad M, Freeman JL, et al. Pattern of spread to the lateral neck in metastatic well-differentiated thyroid cancer : a systematic review and meta-analysis. *Thyroid*, 2013, 23 : 583-592.

[10] Tumino D, Frasca F, Newbold K. Updates on the Management of Advanced, Metastatic, and Radioiodine Refractory Differentiated Thyroid Cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2017, 8 : 312.

[11] Mitchell AL, Gandhi A, Scott-Coomes D, et al. Management of thyroid cancer : United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol*, 2016, 130(S2) : S150-S160.

[12] Chinn SB, Zafereo ME, Waguespack SG, et al. Long-Term Outcomes of Lateral Neck Dissection in Patients with Recurrent or Persistent Well-Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*, 2017, 27 : 1291-1299.

[13] Miyauchi A, Kudo T, Miya A, et al. Prognostic impact of serum thyroglobulin doubling-time under thyrotropin suppression in patients with papillary thyroid carcinoma who underwent total thyroidectomy. *Thyroid*, 2011, 21 : 707-716.

[14] Robenshtok E, Fish S, Bach A, et al. Suspicious cervical lymph nodes detected after thyroidectomy for papillary thyroid cancer usually remain stable over years in properly selected patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97 : 2706-2713.

2.2.3 病灶侵犯周围重要结构的局部持续/复发及转移病灶的外科治疗策略

Prm-DTC 病灶相对有较高的机会可能粘连、侵犯周围的重要结构,如喉、气管、食管、颈血管和重要的神经,如喉返神经、迷走神经、交感神经、膈神经、臂丛神经等^[1]。对于此类病灶的手术切除范围一直存在争议,但是切除肉眼可见的肿瘤对于控制肿瘤局部复发十分重要,也有利于延长患者生存。研

究显示,局部晚期 DTC 患者行 R0(完全切除且镜下切缘阴性)、R1(镜下切缘阳性)切除时,5 年疾病特异性生存率分别为 94.4%、87.6%,而 R2(肉眼可见病灶残留)切除时生存率明显下降,5 年疾病特异性生存率仅为 67.9%^[2]。手术决策时必须权衡手术并发症、重要结构的功能丧失和肿瘤局部控制、病灶复发或持续存在带来的问题、总生存获益方面的利弊^[3,4]。

病灶部位	I 级推荐	II 级推荐
喉返神经受累 ^a	术前评估无声带麻痹者,尽可能切除肿瘤、保留神经功能 ^[3-8] (2A) 术前评估有声带麻痹、肿瘤完全包裹神经者,切除病灶及受累神经 ^[3-5,8] (2A)	若可能,术中行神经重建 ^[4,9] (2A)
气道/消化道(喉气管/食管)受累 ^b		病变未侵入管腔时,可行肿瘤剔除术 ^[3,4,10] (2A) 病变侵入管腔内者,切除病灶及受累的器官,修复、重建或行造口术 ^[3,4,10,11] (2A) 对无法切除、有窒息或有明显咯血症状时,可行局部姑息性手术,如气管切开造瘘术或胃造瘘术 ^[3,4,11] (2A)
颈血管受累 ^c		单侧颈内静脉明显受累、对侧颈内静脉通畅时,可切除颈内静脉、不进行血管重建 ^[4] (2A) 双侧颈内静脉均受累时,可切除受累血管并至少重建一侧颈内静脉,采用自体静脉移植、重建为佳 ^[4] (2A) 颈总动脉局限性受累时,切除后需进行血管重建 ^[4] (2A)

【注释】

- 喉返神经受累: 在侵犯周围重要结构的甲状腺癌中,约 33%~61% 有喉返神经受累。有研究提示喉返神经受累不是生存的独立影响因素^[6,7,12],而且与切除神经相比,残留微量的病变并未增加局部复发率、降低生存率^[13,14];但是,残留较多肿瘤可能会导致将来更大范围的再手术。所以,根治性切除仍是手术的基本目标。当然,决定手术方式时应考虑对侧喉返神经功能情况、疾病是否有远处转移等情况,以权衡手术风险和获益^[15]。术中行神经切除后,若可能应立即行喉返神经修复重建。研究表明,神经修复重建者有更好的发音、通气状态^[9]。
- 气道/消化道(喉气管/食管)受累: 甲状腺癌死亡病人中超过半数都与气道梗阻和出血有关^[4]。研究报道,3.6%~22.9% 的甲状腺癌手术病人有气管或喉的受累,0.5%~1.5% 存在气管腔内病变^[16-18]。食管受累多是侵及至肌层、少有黏膜的侵犯^[9]。气道/消化道受累患者的手术方式可以从肿瘤的剔除、气道/食管壁部分切除、节段切除,到广泛的食管/气管/喉切除,有多种不同的手术方式。手术的决策、实施应由有经验的专科医生进行。对于侵犯到气管腔内的病灶,常采用节段性切除、端端吻合方法重建气道,不能端端吻合者可采用自体血管化皮瓣及肌皮瓣方法修复气道^[8,19,20]。在病灶侵犯至食管腔内的病人中,切除大范围侵犯的病灶后亦需重建修复食管,可采用自体血管化皮瓣及肌皮瓣方法进行修复,切除局部侵犯的病灶后可直接对位缝合修补管腔;当病灶仅侵至食管肌层时,通常可在黏膜下解剖、切除病灶,不需要食管重建^[8,20]。采取食管/气管/喉部分切除或节段切除时,有可能保证足够的切除范围、减少肿瘤残留,又能避免更广泛切除带来的严重并发症,通常手术后需要辅以¹³¹I、放疗等措施^[3,4]。这类局部已侵犯上呼吸道和上消化道者,其转归决定于是否能完整切除肿瘤灶并保留患者相关生理功能。
- 颈血管受累: DTC 严重侵犯颈部血管的情况罕见^[21];而由于转移淋巴结造成颈内静脉受累的情况最多见^[22]。研究显示,双侧颈内静脉梗阻至少会导致 2% 的死亡发生^[23]。

【参考文献】

- 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. 分化型甲状腺癌颈淋巴结清扫专家共识(2017 版). 中国实用外科杂志,2017,37:985-997.
- Wang LY, Nixon IJ, Patel SG, et al. Operative management of locally advanced, differentiated thyroid cancer. Surgery, 2016, 160: 738-746.
- Scharpf J, Tuttle M, Wong R, et al. Comprehensive management of recurrent thyroid cancer: An American Head and Neck Society-consensus statement: AHSN consensus statement. Head Neck, 2016, 38: 1862-1869.
- Shindo ML, Caruana SM, Kandil E, et al. Management of invasive well differentiated thyroid cancer: an American Head and Neck Society consensus statement. AHSN consensus statement. Head Neck, 2014, 36: 1379-1390.
- Tufano RP, Clayman G, Heller KS, et al. Management of recurrent/persistent nodal disease in patients with differentiated thyroid cancer: a critical review of the risks and benefits of surgical intervention versus active surveillance. Thyroid, 2015, 25: 15-27.

- [6] Kim JW, Roh JL, Gong G, et al. Treatment Outcomes and Risk Factors for Recurrence After Definitive Surgery of Locally Invasive Well-Differentiated Papillary Thyroid Carcinoma. *Thyroid*, 2016, 26 : 262-270.
- [7] Lang BH, Lo CY, Wong KP, et al. Should an involved but functioning recurrent laryngeal nerve be shaved or resected in a locally advanced papillary thyroid carcinoma? *Ann Surg Oncol*, 2013, 20 : 2951-2957.
- [8] Nixon IJ, Simo R, Newbold K, et al. Management of Invasive Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*, 2016, 26 : 1156-1166.
- [9] Yumoto E, Sanuki T, Kumai Y. Immediate recurrent laryngeal nerve reconstruction and vocal outcome. *Laryngoscope*, 2006, 116 : 1657-1661.
- [10] 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.
- [11] 中国临床肿瘤学会甲状腺癌专业委员会. 复发转移性分化型甲状腺癌诊治共识. *中国癌症杂志*, 2015, 25 : 481-496.
- [12] McCaffrey TV, Bergstrahl EJ, Hay ID. Locally invasive papillary thyroid carcinoma : 1940-1990. *Head Neck*, 1994, 16 : 165-172.
- [13] Nishida T, Nakao K, Hamaji M, et al. Preservation of recurrent laryngeal nerve invaded by differentiated thyroid cancer. *Ann Surg*, 1997, 226 : 85-91.
- [14] Falk SA, McCaffrey TV. Management of the recurrent laryngeal nerve in suspected and proven thyroid cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1995, 113 : 42-48.
- [15] Wu CW, Dionigi G, Barczynski M, et al. International neuromonitoring study group guidelines 2018 : Part II : Optimal recurrent laryngeal nerve management for invasive thyroid cancer-incorporation of surgical, laryngeal, and neural electrophysiologic data. *Laryngoscope*, 2018, 128 (Suppl 3) : S18-S27.
- [16] Nishida T, Nakao K, Hamaji M. Differentiated thyroid carcinoma with airway invasion : indication for tracheal resection based on the extent of cancer invasion. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1997, 114 : 84-92.
- [17] Honings J, Stephen AE, Marres HA, et al. The management of thyroid carcinoma invading the larynx or? trachea. *Laryngoscope*, 2010, 120 : 682-689.
- [18] Mellièrè DJ, Ben Yahia NE, Becquemin JP, et al. Thyroid carcinoma with tracheal or esophageal involvement : limited or maximal surgery? *Surgery*, 1993, 113 : 166-172.
- [19] Balasubramanian D, Thankappan K, Shetty S, et al. Cricotracheal reconstruction with free radial forearm flap and titanium mesh. *Head Neck*, 2013, 35 : E178-E180.
- [20] Price DL, Wong RJ, Randolph GW. Invasive thyroid cancer : management of the trachea and esophagus. *Otolaryngol Clin North Am*, 2008, 41 : 1155-1168.
- [21] Kebebew E, Clark OH. Locally advanced differentiated thyroid cancer. *Surg Oncol*, 2003, 12 : 91-99.
- [22] Lee YS, Chung WY, Chang HS, et al. Treatment of locally advanced thyroid cancer invading the great vessels using a Y-shaped graft bypass. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2010, 10 : 1039-1041.
- [23] Kamizono K, Ejima M, Taura M, et al. Internal jugular vein reconstruction : application of conventional? type A and novel type K methods. *J Laryngol Otol*, 2011, 125 : 643-648.

2.2.4 再手术时喉返神经及甲状旁腺的保护

保护结构	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
喉返神经		术中喉返神经监测 ^{[1-4] a} (2A) 术中发现喉返神经损伤时, 尽量一期修复 (2A) 术后诊断神经损伤者可手术探查、二期修复 ^{[4-6] b} (2A)	
甲状旁腺	术中辨识、保留或移植甲状旁腺 ^{[8-12] c} (2A)		

【注释】

- a. 术中喉返神经监测: 再手术中, 努力降低手术并发症的发生十分重要。文献报道, 再次手术时暂时性喉返神经损伤的发生率为 1.5% ~ 22.2%, 永久性喉返神经损伤的发生率为 0.3% ~ 6.4%^[13-15]。喉返神经监测在此类手术中对于减少神经损伤、增加手术安全性有重要价值^[1-4]。
- b. 喉返神经损伤修复: 手术方式包括喉返神经减压术、端端吻合术、游离神经移植术、舌下神经颈袢或迷走神经吻合术等^[5,6,16]。对于术后发现声带麻痹、诊断神经损伤者, 一般可在前次手术后 4 ~ 6 个月手术探查、二期修复^[5-7]。
- c. 术中辨识、保留或移植甲状旁腺: 文献报道, 再次手术时暂时性甲状旁腺损伤的发生率为 6.5% ~ 46.3%, 永久性甲状旁腺损伤的发生率可达 9.5%^[14,15,17]。术中应仔细辨识, 原位保留甲状旁腺, 并仔细检查切除的标本寻找可能切除的甲状旁腺; 对于不能原位保留的甲状旁腺应经术中冰冻病理确认后移植(可移植在对侧的胸锁乳突肌中)^[8-12]。

【参考文献】

- [1] Randolph GW, Kamani D. Intraoperative neural monitoring in thyroid cancer surgery. *Langenbecks Arch Surg*, 2014, 399 : 199-207.
- [2] Chandrasekhar S, Randolph GW, Seidman MS, et al. Clinical practice guideline : improving voice outcomes after thyroid surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2013, 148(Suppl 6) : S1-S37.
- [3] Randolph GW, Dralle H. International Intraoperative Neural Monitoring Study Group, et al. Electrophysiologic recurrent laryngeal nerve monitoring during thyroid and parathyroid surgery : international standards guideline statement. *Laryngoscope*, 2011, 121

- (Suppl 1) : S1-S16.
- [4] 中国医师协会外科医师分会甲状腺外科医师委员会. 甲状腺及甲状旁腺手术中神经电生理监测临床指南(中国版). 中国实用外科杂志, 2013, 33 : 470-474.
 - [5] Wang W, Chen D, Chen S, et al. Laryngeal reinnervation using ansa cervicalis for thyroid surgery-related unilateral vocal fold paralysis : a long-term outcome analysis of 237 cases. PLoS One, 2011, 6 : e19128.
 - [6] 郑宏良, 周水森, 陈世彩, 等. 甲状腺手术单侧喉返神经损伤的神经修复治疗. 中华医学杂志, 2002, 82 : 1042-1045.
 - [7] 冯云, 杨大章, 刘丹丹, 等. 即时喉返神经修复术在治疗甲状腺癌及喉返神经中的应用. 中华肿瘤杂志, 2014, 36 : 621-625.
 - [8] Scharpf J, Tuttle M, Wong R, et al. Comprehensive management of recurrent thyroid cancer : An American Head and Neck Society-consensus statement : AHNS consensus statement. Head Neck, 2016, 38 : 1862-1869.
 - [9] Tufano RP, Clayman G, Heller KS, et al. Management of recurrent/persistent nodal disease in patients with differentiated thyroid cancer : a critical review of the risks and benefits of surgical intervention versus active surveillance. Thyroid, 2015, 25 : 15-27.
 - [10] Urken ML, Milas M, Randolph GW, et al. Management of recurrent and persistent metastatic lymph nodes in well-differentiated thyroid cancer : a multifactorial decision-making guide for the Thyroid Cancer Care Collaborative. Head Neck, 2015, 37 : 605-614.
 - [11] 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.
 - [12] 中国医师协会外科医师分会甲状腺外科医师委员会. 甲状腺手术中甲状旁腺保护专家共识. 中国实用外科杂志, 2015, 35 : 731-736.
 - [13] 江学庆, 江明, 钟源, 等. 甲状腺再手术并发症的预防. 中华内分泌外科杂志, 2009, 3 : 393-395.
 - [14] Roh JL, Kim JM, Park CI. Central compartment reoperation for recurrent/persistent differentiated thyroid cancer : patterns of recurrence, morbidity, and prediction of postoperative hypocalcemia Ann Surg Oncol, 2011, 18 : 1312-1318.
 - [15] Ondik MP, Dezfoli S, Lipinski L, et al. Secondary central compartment surgery for thyroid cancer. Laryngoscope, 2009, 119 : 1947-1950.
 - [16] 高明, 贾永胜. 甲状腺外科中喉返神经处理的若干问题. 中华普通外科杂志, 2012, 27 : 265-266.
 - [17] Erbil Y, Sari S, Agcaoglu O, et al. Radio-guided excision of metastatic lymph nodes in thyroid carcinoma : a safe technique for previously operated neck compartments. World J Surg, 2010, 34 : 2581-2588.

2.2.5 远处转移病灶的外科治疗策略

	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
肺转移		孤立病灶可考虑手术治疗 ^a (2A)	
骨转移		可手术治疗 ^b (2A)	
脑转移		手术治疗 ^c (2A)	
其他少见部位转移(肝脏、胰腺等)			孤立病灶可考虑手术治疗 ^d (2B)

【注释】

- a. DTC 孤立性肺转移的患者可考虑手术切除, 肺转移瘤切除术已被确定为孤立肺转移患者治愈的选择。但迄今为止, 对于报告肺转移瘤切除术治疗 DTC 患者的研究较少^[1-3]。Porterfield 等对 48 名(包括 5 名髓样癌患者)行甲状腺癌肺转移瘤切除术, 结果发现肺转移瘤切除术死亡率较低, 术后 5 年总体生存率为 60%^[4]。另一项研究包含了 43 例 DTC 肺转移行肺转移瘤切除术的患者, 结果显示 5 年肿瘤特异性生存率为 84%, 10 年肿瘤特异性生存率为 59%。行 R0 切除的患者 5 年生存率甚至可达 100%, 10 年生存率为 77%, 而肿瘤未能完全切除者 5 年生存率、10 年生存率分别为 62%、22%^[5]。
- b. 骨转移病灶可手术治疗的指征包括: ①持续疼痛; ②孤立性骨转移; ③对其他治疗的不敏感; ④存在或高危因素的病理性骨折和截瘫; ⑤明显的神经受累^[6]。Bernier 等回顾性研究了 109 例骨转移 DTC 患者, 其中 24 例(22%)患者完全切除转移病灶, 60 例(55%)患者部分切除病灶, 其他患者未接受任何手术治疗, 其中位生存时间分别为 6.2、4.2 和 2.5 年($P < 0.05$)。通过多变量分析显示, 完整的骨转移手术是提高生存率的独立预后指标, 但这仅适用于年龄较小(45 岁以下)的患者^[7]。Orita 等报道手术患者 5 年生存率为 60%, 而未手术患者仅为 37%^[8]。针对完全切除与减压手术效果进行比较, Demura 等研究发现手术的 5 年总体生存率为 74%, 10 年为 25%; 其中全部椎间盘切除术(TES)后 5 年生存率为 90%, 而减压手术后 5 年生存率为 63%, 差异无统计学意义; 但减压术后局部复发率为 57%, 平均 41 个月后需要进一步手术治疗, 而全部椎间盘切除术(TES)后复发率仅为 10%, 差异有统计学意义^[9]。
- c. 手术是脑转移病灶的首选治疗方式; 特别对于孤立转移灶和肿瘤负荷大导致中枢神经系统并发症的患者而言, 手术不仅可以去除转移病灶, 还可以解除威胁生命的颅内并发症。Chiu 等报道手术切除 DTC 脑转移灶患者的中位疾病特异性生存期为 22 个月, 而未接受手术的患者生存期仅为 3.6 个月($P < 0.01$)^[10]。类似研究也证实: 手术切除大脑转移灶可以使患者获得更长生存期(与非手术干预患者生存期相比分别是 20.8 个月与 2.7 个月), 其中接受了肉眼可见病灶切除的患者、接受了部分切除的患者和未手术患者生存期分别为 18.7 个月、25.5 个月和 2.7 个月^[11]。
- d. 当转移性胰腺病灶是孤立病灶时, 转移灶的切除能够将五年生存率提高到 31%^[12]。但是, 由于胰腺切除术后并发症和死亡率的发生率较高, 手术前应认真评估。患者选择标准如下: ①原发肿瘤类型预后良好; ②肿瘤原发灶控制良好; ③孤立性转移灶; ④患者可以耐受胰腺切除术^[13]。

来自 DTC 的孤立性、可切除的肝转移极少出现。孤立性 DTC 的肝转移灶应考虑手术切除——解剖节段性切除术,为更长时间的生存提供可能^[14,15]。

[参考文献]

[1] Porterfield JR, Cassivi SD, Wigle DA, et al. Thoracic metastasectomy for thyroid malignancies. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2009, 36 : 155-158.

[2] Protopapas AD, Nicholson AG, Vini L, et al. Thoracic metastasectomy in thyroid malignancies. *Ann Thorac Surg*, 2001, 72 : 1906-1908.

[3] Khan JH, McElhinney DB, Rahman SB, et al. Pulmonary metastases of endocrine origin : the role of surgery. *Chest*, 1998, 114 : 526-534.

[4] Porterfield JR, Cassivi SD, Wigle DA, et al. Thoracic metastasectomy for thyroid malignancies. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2009, 36 : 155-158.

[5] Moneke I, Kaifi JT, Kloeser R, et al. Pulmonary metastasectomy for thyroid cancer as salvage therapy for radioactive iodine-refractory metastases. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2018, 53 : 625-630.

[6] Ramadan S, Ugas MA, Berwick RJ, et al. Spinal metastasis in thyroid cancer. *Head Neck Oncol*, 2012, 4 : 39.

[7] Bernier MO, Leenhardt L, Hoang C, et al. Survival and therapeutic modalities in patients with bone metastases of differentiated thyroid

carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86 : 1568-1573.

[8] Orita Y, Sugitani I, Matsuura M, et al. Prognostic factors and the therapeutic strategy for patients with bone metastasis from differentiated thyroid carcinoma. *Surgery*, 2010, 147 : 424-431.

[9] Demura S, Kawahara N, Murakami H, et al. Total en bloc spondylectomy for spinal metastases in thyroid carcinoma. *J Neurosurg Spine*, 2011, 14 : 172-176.

[10] Chiu AC, Delpassand ES, Sherman SI. Prognosis and treatment of brain metastases in thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82 : 3637-3642.

[11] McWilliams RR, Giannini C, Hay ID, et al. Management of brain metastases from thyroid carcinoma : a study of 16 pathologically confirmed cases over 25 years. *Cancer*, 2003, 98 : 356-362.

[12] Soyuk O, Selcukbiricik F, Erbil Y, et al. Prognostic factors in patients with papillary thyroid carcinoma. *J Endocrinol Invest*, 2008, 31 : 1032-1037.

[13] Reddy S, Wolfgang CL. The role of surgery in the management of isolated metastases to the pancreas. *Lancet Oncol*, 2009, 10 : 287-293.

[14] Niederle B, Roka R, Schemper M, et al. Surgical treatment of distant metastases in differentiated thyroid cancer : indication and results. *Surgery*, 1986, 100 : 1088-1097.

[15] Djenic B, Duick D, Newell JO, et al. Solitary liver metastasis from follicular variant papillary thyroid carcinoma : A case report and literature review. *Int J Surg Case Rep*, 2015, 6C : 146-149.

2.3 ¹³¹I 治疗

¹³¹I 治疗是 DTC 术后的重要辅助治疗手段之一,显著降低了高危 DTC 人群的复发转移及死亡风险^[1-2]。对于摄碘性转移性高危 DTC 患者,¹³¹I 治疗可显著提高其总生存率及疾病特异性生存率^[3-7]。

经过前期¹³¹I 治疗后,若动态评估提示疾病得到有效控制,可考虑重复进行¹³¹I 治疗,并结合¹³¹I 累积剂量权衡患者获益及风险,以确定¹³¹I 治疗及随访频度。

[参考文献]

[1] Mazzaferri EL, Kloos RT. Clinical review 128: Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(4) : 1447-1463.

[2] Jonklaas Jacqueline, Sarlis Nicholas J, Litofsky Danielle et al. Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following in-

itial therapy. *Thyroid*, 2006, 16 : 1229-1242.

[3] Benbassat CA, Mechlis-Frith S, Hirsch D. Clinicopathological characteristics and long-term outcome in patients with distant metastases from differentiated thyroid cancer. *World J Surg*, 2006, 30(6) : 1088-1095.

[4] Schlumberger M, Tubiana M, De Vathaire F, et al. Long-term results of treatment of 283 patients with lung and bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 1986, 63(4) : 960-967.

[5] Ruegemer JJ, Hay ID, Bergstralh EJ, et al. Distant metastases in differentiated thyroid carcinoma : a multivariate analysis of prognostic variables. *J Clin Endocrinol Metab*, 1988, 67(3) : 501-508.

[6] Lin JD, Huang MJ, Juang JH, et al. Factors related to the survival of papillary and follicular thyroid carcinoma patients with distant metastases. *Thyroid*, 1999, 9(12) : 1227-1235.

[7] Shoup M, Stojadinovic A, Nissan A, et al. Prognostic indicators of outcomes in patients with distant metastases from differentiated thyroid carcinoma. *J Am Coll Surg*, 2003, 197(2) : 191-197.

2.3.1 ¹³¹I 治疗前准备及专科临床评估

评估内容	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
临床资料	详细询问并记录病史及治疗史,既往治疗疗效评估 ^a 常规体格检查,尤其要记录针对复发转移灶的专科体征 既往治疗相关不良反应的发生及评估		

评估内容	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
实验室检查	甲状腺激素及 TSH 测定 ^{b,c} Tg、TgAb 血常规 肝、肾功能	尿碘测定 ^d	血碘测定
影像学检查	诊断性 ¹³¹ I 全身显像 ^e 颈部超声 平扫 CT	MRI ¹⁸ F-FDG PET/CT ^e	全身骨显像
病理学检查			BRAFV600E 突变检测 ^h

【注释】

- a. 全面掌握患者病史及既往治疗史是把握患者病情进展、指导诊疗最关键的一步,应全面、细致询问并记录。伴随疾病病情的自然变化及其对历次治疗措施所作出的不同反应,会使得患者的复发及肿瘤相关死亡风险随时间不断发生改变。
- b. ¹³¹I 治疗前应停用左旋甲状腺素(L-T4)至少 2~4 周。TSH 会因停用 L-T4 后体内甲状腺激素水平下降而反馈性升高,但值得注意的是,远处转移性 DTC 因其肿瘤组织的甲状腺激素异位分泌可能影响 TSH 的反馈性升高甚至出现下降,因此,需密切关注这类患者的 TSH 变化,避免延长停药时间反致 TSH 下降,影响¹³¹I 治疗疗效^[1]。L-T3 可作为左旋甲状腺素(L-T4)的替代药物用于 TSH 替代及抑制治疗,其优势在于¹³¹I 治疗或诊断性扫描前可将停药时间缩短至 2 周左右,缩短停药时间有助于缓解患者甲状腺功能减退症状并减少对复发或转移灶刺激^[2]。
- c. 注射重组人促甲状腺激素(rhTSH)升高 TSH 水平目前仅在 ATA 中低危 DTC 患者的清甲及辅助治疗中考虑使用,对于 ATA 高危患者、包括持续/复发及转移性患者尚无足够临床证据支持其应用。但对于因身心疾病不能耐受甲状腺功能减退的患者和停用 L-T4 后 TSH 升高无法达标者也可考虑使用 rhTSH^[1,3,4]。
- d. 低碘饮食(饮食碘摄入量<50g/d)可增加¹³¹I 在摄碘转移灶中的摄取量和半衰期^[5],但远期治疗获益尚无明确证据。含碘制剂和药物中的稳定性碘可增加体内碘负荷,在¹³¹I 治疗前应避免使用;已使用的,应停用并间隔相应时间;检测尿碘或尿碘肌酐比及血清碘可辅助判断碘负荷状态^[6]。
- e. 诊断性全身显像(diagnostic WBS,Dx-WBS)的临床意义见下表^[2]

Dx-WBS (2~5mCi) 的临床意义	协助了解是否存在摄碘性转移灶 预估体内碘负荷对此次 ¹³¹ I 治疗的影响 辅助计算 ¹³¹ I 治疗剂量决策
¹⁸F-FDG PET 指征	1) 血清 Tg 水平持续增高(>10ng/ml)且 ¹³¹ I-WBS 阴性时,协助寻找和定位病灶 2) 甲状腺低分化癌、侵袭性亚型的分期,尤其是当其他影像学检查有阳性发现或 Tg 上升时 3) 对侵袭性或转移性 DTC 患者,评估及监测病情 4) 作为预测性手段辅助制定手术或放疗等治疗方案,且 PET/CT 阳性病灶难以从 ¹³¹ I 治疗中获益,应及时终止

- f. ¹³¹I 治疗前可行颈部和/或胸部平扫 CT 评估病灶。如因病情需要行增强 CT 检查,为避免含碘造影剂的使用对病灶¹³¹I 摄取的影响,应间隔 1~2 个月待尿碘降低时再考虑¹³¹I 全身显像或¹³¹I 治疗^[7,8]。
- g. ¹⁸F-FDG PET/CT 不常规应用于¹³¹I 治疗前评估,其临床应用适应证见下表^[2]:

- h. PTC 原发灶的 BRAFV600E 基因突变及 TERT 启动子突变与远处转移灶的摄碘能力下降有关,因此,对于存在远处转移的 PTC 患者,预先检测 BRAFV600E 等基因突变情况,可辅助预测患者远处转移灶的¹³¹I 摄取、治疗效果及预后^[9,10]。
- 【参考文献】
- [1] 李慧,丛慧,李从心,等. 远处转移灶对分化型甲状腺癌患者停药左旋甲状腺素后 TSH 升高的影响. 中华核医学与分子影像杂志,2015,35(4):262-264.
 - [2] 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):1-133.
 - [3] 中华医学会核医学分会. ¹³¹I 治疗分化型甲状腺癌指南(2014 版). 中华核医学与分子影像杂志,2014,34(4):264-278.
 - [4] 中国临床肿瘤学会甲状腺癌专业委员会. 复发转移性分化型甲状腺癌诊治共识(2015 版). 中国癌症杂志,2015,25(7):481-496.
 - [5] Sawka AM, Ibrahim-Zada I, Galacac P, et al. Dietary iodine restriction in preparation for radioactive iodine treatment or scanning in well-differentiated thyroid cancer: a systematic review. Thyroid. 2010; 20(10):1129-1138.
 - [6] Silberstein EB1, Alavi A, Balon HR, et al. The SNMMI practice guideline for therapy of thyroid disease with¹³¹I 3.0. J Nucl Med, 2012,53(10):1633-1651.
 - [7] Padovani RP, Kasamatsu TS, Nakabashi CC, 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. Thyroid,2012,22(9):926-930.
 - [8] 盛矢薇,陈立波,陆汉魁,等. 含碘造影剂对分化型甲状腺癌肺转移灶¹³¹I 疗效的影响. 上海交通大学学报:医学版,2010,30(3):253-255.

[9] Yang K, Wang H, Liang Z Y, et al. BRAF V600E mutation associated with non-radioiodine-avid status in distant metastatic papillary thyroid carcinoma. Clin Nucl Med, 2014, 39(8) : 675-679.

[10] Yang X, Li J, Li X, et al. TERT Promoter Mutation Predicts Radioiodine-Refractory Character in Distant Metastatic Differentiated Thyroid Cancer. J. Nucl. Med, 2017, 58(2) : 258-265.

2.3.2 ¹³¹I 治疗策略

治疗前评估具有摄碘能力,可行¹³¹I 治疗。

对于无法行手术切除的 prmDTC 病灶,如经¹³¹I

2.3.2.1 ¹³¹I 治疗的实施^a

病灶	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
局部病灶 ^b	局部持续/复发(摄碘性病灶) 100 ~ 150mCi 局部淋巴结转移(摄碘性病灶) 100 ~ 200mCi		
肺转移 ^c	¹³¹ I 治疗(摄碘性病灶) 150 ~ 200mCi		
远处转移		¹³¹ I 治疗(摄碘性病灶) 150 ~ 200mCi	
骨转移 ^d			
脑转移 ^e	¹³¹ I 治疗 100 ~ 200mCi		¹³¹ I 治疗(摄碘性病灶) 病灶未明 ^f

【注释】

- a. ¹³¹I 治疗剂量有三种方法可以确定,包括:经验治疗剂量、吸收剂量计算治疗剂量和根据血液中辐射剂量计算治疗剂量。目前尚无前瞻性研究说明何种确定治疗剂量的方法为最佳,现临床最常用的为经验性治疗剂量确定法。对于青少年、高龄患者(70 岁以上)及肾功能轻中度受损患者应酌情减少¹³¹I 剂量。其中,70 岁以上患者最大耐受剂量不能超过 150 mCi。儿童及青少年 DTC 患者需根据体质量或体表面积来调整清甲治疗的¹³¹I 剂量^[1-4]。
- b. 局部持续/复发或转移可发生于甲状腺床、颈部软组织和淋巴结,对于无法手术的患者,在病灶摄取¹³¹I 的前提下,¹³¹I 是有效治疗方法之一^[1,2]。有研究提示,针对伴有腺外浸润和淋巴结转移的 DTC 患者,较高的初始¹³¹I 治疗剂量(>50mCi)使其无复发生存时间明显长于<50mCi 组(121 个月 vs 25 个月)^[5];同时,相对高剂量的¹³¹I 治疗(150mCi)亦会使高危风险分层 DTC 患者的疾病复发率降低^[6];有研究探索了个体化¹³¹I 剂量与其治疗疗效之间的关系,结果提示,基于组织病理学特征、刺激性 Tg 以及 Dx-WBS 结果个体化调整¹³¹I 治疗剂量后,更多伴有局部转移的患者(88%)在单次¹³¹I 治疗后即可获得完全缓解^[7]。此外,近期针对术后、¹³¹I 治疗后局部淋巴结复发并经二次侧方清扫术后患者的研究提示,二次术后¹³¹I 辅助治疗有助于延长抑制性 Tg≥1ng/ml 的患者的无进展生存期^[8]。这些研究提示,¹³¹I 治疗前精细化评估及个体化剂量实施可能更有助于降低 DTC 患者潜在的复发风险并提高 prmDTC 的¹³¹I 治疗疗效。
- c. 肺转移患者的¹³¹I 治疗决策应综合权衡以下因素:①转移灶的大小:可分为可被胸片检测到的大结节(macronodular)或可被 CT 检测到的微小结节(micronodular)以及低于 CT 分辨率的病变(即¹³¹I-WBS 可见肺内浓聚而 CT 等影像学无阳性发现)。②病灶的亲碘性(avidity for RAI)及对之前¹³¹I 治疗的疗效反应。③病灶的稳定性评估。伴有微小肺转移灶的摄碘性患者,由于其对¹³¹I 治疗反应好并极有可能达到完全缓解,因此,针对这部分患者,如明确其转移灶可继续摄碘,则可重复¹³¹I 治疗,重复的时间间隔为 6 ~ 12 个月^[9-14]。相反,伴有多发大结节转移者预后较多发小结节差^[10]。有研究显示,¹³¹I 治疗后第一年肺内转移性大结节性病灶生长速度是预后的独立预测因子^[15]。对伴有小结节的肺转移灶患者,经评估之前的¹³¹I 治疗,具有获益者可考虑重复治疗,有关其治疗时间间隔尚存争议。有关肺转移患者的¹³¹I 治疗剂量,常采用经验性治疗,针对肺微转移灶常采用 100 ~ 200mCi(70 岁以上患者 100 ~ 150mCi),亦可以 48h 时体内滞留剂量 80mCi 及对骨髓的吸收剂量限值 200cGy 的剂量算法^[16]。放射性肺炎和肺纤维化是高剂量治疗罕见的并发症,针对肺转移灶呈弥漫性摄碘的患者,建议采用基于体内滞留剂量及骨髓受照射剂量给予¹³¹I 剂量^[16]。怀疑肺纤维化者应建议进一步的肺功能检查,肺纤维化的出现常是制约患者后续¹³¹I 治疗的关键因素^[17]。
- d. 中轴骨为 DTC 骨转移好发部位,其中颈椎转移最常伴发骨不良事件^[18,19]。孤立、有症状的骨转移灶应优先考虑完全性外科手术切除,特别是病情进展缓慢的患者。不能手术切除的病灶依次可以考虑其他局部治疗如¹³¹I 治疗、外照射等,或亲骨性系统治疗,如双膦酸盐药物治疗等。虽然¹³¹I 很难将骨转移灶治愈,但大部分患者经过治疗后病情稳定,部分患者的转移病灶数量可减少甚至消失,对摄碘的骨转移灶采取¹³¹I 治疗可以给患者带来生存获益^[1,2,11,20],尤其是以骨转移为 DTC 首发症状、不伴有骨外转移、累积治疗剂量较高的患者。
- e. 外科手术切除和外照射治疗是脑转移的主要治疗手段^[21]。不管转移灶是否摄碘,都应当首先考虑外科手术。¹³¹I 是治疗脑转移的方法之一,但¹³¹I 治疗后可引起肿瘤周围组织的水肿,特别是脑内多发转移或肿瘤体积较大时,脑水肿症状明显,严重者可出现脑疝,威胁患者生命。因此,在给予¹³¹I 治疗时应同时给予糖皮质激素,并密切观察脑水肿病情的变化,给予相应的治疗。
- f. 对于 sTg≥10ng/ml 而各种影像学检查尚未发现明确病灶者,可考虑行经验性¹³¹I 治疗^[1,2]。若此类患者在经验性¹³¹I 治疗后,全身显像阳性、病灶缩小和(或)Tg 水平下降,可考虑重复¹³¹I 治疗;但如治疗后¹³¹I 全身显像仍未见明确病灶、Tg 无明显下降者,则不再建议再次¹³¹I 治疗^[2]。

【参考文献】

[1] 中华医学会核医学分会. ¹³¹I 治疗分化型甲状腺癌指南(2014 版). 中华核医学与影像杂志, 2014, 34(4) : 264-278.

[2] 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) : 1-133.

- [3] 中国临床肿瘤学会甲状腺癌专业委员会. 复发转移性分化型甲状腺癌诊治共识(2015 版). 中国癌症杂志, 2015, 25(7): 481-496.
- [4] National Comprehensive Cancer Network. NCCN guidelines. Thyroid Carcinoma. 2017. V2.
- [5] Chu KP, Baker S, Zenke J, et al. Low-Activity Radioactive Iodine Therapy for Thyroid Carcinomas Exhibiting Nodal Metastases and Extrathyroidal Extension May Lead to Early Disease Recurrence. Thyroid, 2018, 28(7): 902-912.
- [6] Gray KD, Bannani S, Caillard C, et al. High-dose radioactive iodine therapy is associated with decreased risk of recurrence in high-risk papillary thyroid cancer. Surgery, 2019, 165(1): 37-43.
- [7] Avram AM, Rosculet N, Esfandiari NH, et al. Differentiated Thyroid Cancer Outcomes After Surgery and Activity-Adjusted I-131 Theragnostics. Clinical Nuclear Medicine, 2019, 44(1): 11-20.
- [8] Piccardo A, Puntoni M, Bottoni G et al. Differentiated Thyroid Cancer lymph-node relapse. Role of adjuvant radioactive iodine therapy after lymphadenectomy. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging, 2017, 44(6): 926-934.
- [9] Song H-J, Qiu Z-L, Shen C-T, et al. Pulmonary metastases in differentiated thyroid cancer: efficacy of radioiodine therapy and prognostic factors. Eur J Endocrinol, 2015, 173: 399-408.
- [10] Kim M, Kim WG, Park S, et al. Initial Size of Metastatic Lesions Is Best Prognostic Factor in Patients with Metastatic Differentiated Thyroid Carcinoma Confined to the Lung. Thyroid, 2017, 27(1): 49-58.
- [11] Schlumberger M, Challeton C, de VF, et al. Radioactive iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastases from thyroid carcinoma. J Nucl Med, 1996, 37(4): 598-605.
- [12] Ronga G, Filesi M, Montesano T, et al. Lung metastases from differentiated thyroid carcinoma. A 40 years experience. Q J Nucl Med Mol Imaging, 2014, 48(1): 12-19.
- [13] Ilgan S, Karacalioglu AO, Pabuseu Y, et al. Iodine-131 treatment and high-resolution CT: results in patients with lung metastases from differentiated thyroid carcinoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2004, 31(6): 825-830.
- [14] Hod N, Hagag P, Baumer M, et al. Differentiated thyroid carcinoma in children and young adults: evaluation of response to treatment. Clin Nucl Med, 2005, 30(6): 387-390.
- [15] Kim M, Kim WG, Park S, et al. Growth Kinetics of Macronodular Lung Metastases and Survival in Differentiated Thyroid Carcinoma. Thyroid, 2017, 27(7): 915-922.
- [16] Benua RS, Cicale NR, Sonenberg M, Rawson RW The relation of radioiodine dosimetry to results and complications in the treatment of metastatic thyroid cancer. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med, 1962, 87: 171-182.
- [17] Hebestreit H, Biko J, Drozd V, et al. Pulmonary fibrosis in youth treated with radioiodine for juvenile thyroid cancer and lung metastases after Chernobyl. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2011, 38: 1683-1690.
- [18] Osorio M, Moubayed SP, Su H, Urken ML. Systematic review of site distribution of bone metastases in differentiated thyroid cancer. Head Neck-J Sci Spec Head Neck, 2017, 39(4): 812-818.
- [19] Mazziotti G, Formenti A, Panarotto M, et al. Real-life management and outcome of thyroid carcinoma-related bone metastases: results from a nationwide multicenter experience. Endocrine, 2018, 59(1): 90-101.
- [20] Bernier MO, Leenhardt L, Hoang C, et al. Survival and therapeutic modalities in patients with bone metastases of differentiated thyroid carcinomas. J Clin Endocrinol Metab, 2001, 86(4): 1568-1573.
- [21] Simoes-Pereira J, Macedo D, Bugalho MJ. Clinical outcomes of a cohort of patients with central nervous system metastases from thyroid cancer. Endocr Connect, 2016, 5(6): 82-88.

2.3.2.2 ¹³¹I 治疗后的管理

时间	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
¹³¹ I 治疗后 2 周内	¹³¹ I 治疗后 2~10 天行 Rx-WBS ^a ¹³¹ I 治疗后 24~72 h 内开始 TSH 抑制治疗 ^b		
¹³¹ I 治疗后 1~3 个月 ^c	临床症状、体征; 甲状腺激素、TSH、Tg、TgAb; PTH、血钙; 血常规、肝肾功能等	颈部超声	其他影像学检查(增强 CT 或 MRI、18F-FDG PET/CT、全身骨显像)
¹³¹ I 治疗后 6~12 个月 ^{d,e}	临床症状、体征; 甲状腺激素、TSH、Tg、TgAb; 血常规、肝肾功能、血钙等; 颈部超声; Dx-WBS	CT、MRI ¹⁸ F-FDG PET/CT	全身骨显像
长期随访 ^f	临床症状、体征; 甲状腺激素、TSH、Tg、TgAb 血常规、肝肾功能、血钙等	颈部超声 Dx-WBS CT、MRI	18F-FDG PET/CT、全身骨显像

【注释】

- a. ¹³¹I 治疗后 2~10 天行 Rx-WBS 可进一步明确病灶的摄碘能力,有利于对 DTC 进行再分期,指导持续/复发及转移性 DTC 后续治疗方案的制定。
- b. ¹³¹I 治疗前停用 L-T4 治疗的 DTC 患者,在¹³¹I 治疗后 24~72 h 内开始进行 L-T4 抑制治疗。高龄或伴有基础疾病者补充 L-T4 的剂量宜逐步增加。参看 2.4.1。
- c. prnDTC 经¹³¹I 治疗后 1~3 个月开始需定期随访,通过询问患者临床症状、进行体格检查以及检测血清甲状腺激素、TSH、Tg、TgAb 水平以及

血常规、肝肾功能等指标,及时了解患者是否存在¹³¹I 治疗后短期不良反应,及时予以处置,并及时了解 TSH、Tg 变化,调整甲状腺素剂量,将 TSH 控制至相应的抑制水平,确保 TSH 抑制治疗疗效。必要时加做颈部超声监测局部复发灶或转移性淋巴结经¹³¹I 治疗后的短期变化。

d. ¹³¹I 治疗后 6~8 个月需进行第 2 次随访,此次随访目的除了调整甲状腺素剂量外,还要进行疗效评估。此次疗效评估一般需在停药 L-T4 2 周以上时进行,通过比较治疗前后血清学指标(sTg、TgAb) 以及影像学指标(颈部超声、Dx-WBS、CT、MRI 等) 的变化,动态综合评估病灶进展情况,决定下一步诊治措施。若 Tg、TgAb 持续下降,影像学检查提示病灶缩小、减少,Dx-WB 显示病灶减少、浓集范围缩小或程度减退,则治疗有效,可重复进行¹³¹I 治疗,直至病灶消失或无反应;但如果进展为碘难治性 DTC(radioiodine refractory differentiated thyroid cancer, RAIR-DTC) ,则应终止¹³¹I 治疗。RAIR-DTC 的定义如下:

在无外源性碘负荷干扰的情况下,TSH 刺激状态(>30mIU/L) 时,出现下列情形之一即可界定为 RAIR-DTC^[1,2]:

- ①转移灶在清甲成功后的首次¹³¹I 治疗后全身显像中即表现为不摄碘,致其无法从后续的¹³¹I 治疗中获益。
- ②原本摄碘的功能性转移灶经¹³¹I 治疗后逐渐丧失摄碘能力。
- ③部分转移灶摄碘,而部分转移灶不摄碘。
- ④摄碘转移灶在经过多次¹³¹I 治疗后虽然保持摄碘能力但仍在 1 年内出现病情进展。

e. 经治疗后动态评估,终止后续¹³¹I 治疗的指征包括: ①经治疗后达到 ER(参见 3.1) ; ②进展为 RAIR-DTC; ③伴有严重心血管疾病、严重肝肾功能障碍以及其他严重并发症(如粒细胞缺乏、严重全血细胞减少等) 。

f. ¹³¹I 治疗后若达到 ER,则可继续 TSH 抑制治疗,进入长期随访阶段,随访问隔时间为 6~12 个月,若病情稳定,可逐渐延长随访问隔时间^[2,3]。在长期随访中,以监测血清 TSH、Tg、TgAb 水平变化为主,监测 Tg 水平,因 TgAb 增高将影响 Tg 的监测,因此 TgAb 可疑增高者可监测 TgAb 的变化,如抑制性 Tg 或 TgAb 水平持续可疑增高,应行寻找可能存在的复发或转移病灶,重新评估患者病情决定下一步治疗策略。

【参考文献】

[1] Schlumberger M, Brose M, Elisei R, et al. Definition and management of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. Lancet Diabetes Endocrinol, 2014, 2(5) : 356-358. [2] Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for adult patients with thyroid nod-

ules and differentiated thyroid cancer: the American thyroid association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid, 2016, 26(1) : 1-433.

[3] 中国临床肿瘤学会甲状腺癌专业委员会. 复发转移性分化型甲状腺癌诊治共识(2015 版) . 中国癌症杂志, 2015, 25(7) : 481-496.

2.3.3 ¹³¹I 治疗相关不良反应的防治策略

不良反应	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
恶心、呕吐		使用高选择性的 5-羟色胺 3 受体拮抗剂; 水化治疗以加速肾脏排泄 ^a	
口干、唾液腺肿胀	舌下含化维生素 C 或进食酸性水果等促进唾液分泌; 唾液腺明显肿痛者可给予糖皮质激素 ^b	口服维生素 E 保护唾液腺 ^c	使用细胞保护剂氨磷汀保护唾液腺; 胆碱受体激动剂毛果芸香碱缓解口干
病灶部位的放射性炎症反应	轻者通常无需处理,可逐渐自行恢复; 若症状严重,可应用糖皮质激素 ^{d,e}		
外周血象下降		对症升血治疗,必要时可考虑短期应用糖皮质激素 ^f 粒细胞集落刺激因子升白治疗	
可能的远期不良反应	生育缺陷、后代致畸致癌 继发性恶性肿瘤	服 ¹³¹ I 后前 3d 大量饮水、勤排尿以减少性腺暴露 ^g 进行常规的肿瘤筛查 ^h	

【注释】

- a. ¹³¹I 治疗 DTC 后常出现恶心、呕吐等胃肠道症状,多于服¹³¹I 后 48h 内逐渐自行缓解^[1]。研究表明,¹³¹I 治疗剂量在 5.55GBq 或更高时,胃肠道反应的发生则更为普遍^[2]。轻症患者常无需特殊处理,症状较重者可考虑使用甲氧氯普胺、昂丹司琼等 5-羟色胺 3 受体拮抗剂等; 水化治疗以加速肾脏排泄等^[1]。
- b. ¹³¹I 治疗后唾液腺损伤的发生率与累积治疗剂量呈正相关^[1]。舌下含化维生素 C 或进食酸性水果可加速唾液的排出,降低¹³¹I 在腺体内滞留的时间^[3,4]。服¹³¹I 后出现唾液腺明显肿痛的患者可给予糖皮质激素以减轻症状^[5]。针对可能出现的唾液腺损伤,在每次¹³¹I 治疗前可考虑采用唾液腺功能显像对其进行评估。
- c. 有研究显示,服用不同剂量的维生素 E 对 DTC 术后¹³¹I 治疗患者的唾液腺摄取及排泄功能的改善程度有差异,剂量较大组保护作用更明显^[6]。
- d. 如 DTC 转移灶数量较多、范围较大时,为避免或减轻辐射所致的炎症反应,在¹³¹I 治疗的同时可考虑应用糖皮质激素^[7]。

- e. ^{131}I 治疗 DTC 脑转移灶时,应同时给予糖皮质激素,以减少或预防脑水肿的发生^[5]。
- f. 部分患者在 ^{131}I 治疗后可发生一过性骨髓抑制^[5]。来自我国的研究提示, ^{131}I 治疗后 DTC 患者一周内外周血中白细胞、中性粒细胞呈先升高后降低趋势,大剂量清灶治疗后淋巴细胞呈下降趋势^[8];在首次 ^{131}I 治疗后 1 个月出现一过性全血细胞下降,6 个月后逐渐恢复^[9]。血象下降明显者,如低于正常水平,则需要辅以对症升血治疗。
- g. 目前,尚无前瞻性大样本研究分析多次 ^{131}I 治疗对患者性腺的短期和长期影响。 ^{131}I 治疗后前 3d 大量饮水、勤排尿可有效减少性腺暴露^[1]。目前也没有足够的随访资料分析 ^{131}I 治疗后对后代生长发育和恶性肿瘤患病率及生存率的影响。
- h. 有关 ^{131}I 治疗后继发恶性肿瘤的发生率研究证据有限,其中有报道显示经 ^{131}I 治疗后患者的白血病发生率高于未行 ^{131}I 治疗患者^[10]。尽管接受高累积剂量(如超过 22.2GBq)的 ^{131}I 治疗有增加罹患继发性恶性肿瘤的风险,但考虑到患病风险极低,故患者仅需接受符合其年龄及性别特征的常规肿瘤筛查即可^[11]。

【参考文献】

- [1] Stephanie L. Lee. Complications of radioactive iodine treatment of thyroid carcinoma. Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 2010, 8(11) : 1277-1287.
- [2] Lassmann M, Reiners C, Luster M. Dosimetry and thyroid cancer : the individual dosage of radioiodine. Endocr Relat Cancer, 2010, 17 : 161-172.
- [3] Nakada K, Ishibashi T, Takei T, et al. Does lemon candy decrease salivary gland damage after radioiodine therapy for thyroid cancer? J Nucl Med, 2005, 46(2) : 261-266.
- [4] Van Nostrand D, Atkins F, Bandaru VV, et al. Salivary gland protection with sialogogues : a case study. Thyroid, 2009, 19(9) : 1005-1008.
- [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). 中华核医学与影像杂志, 2014, 34(4) : 264-278.
- [6] Upadhyaya A, Zhou P, Meng Z, et al. Radioprotective effect of vitamin E on salivary glands after radioiodine therapy for differentiated thyroid cancer : a randomized-controlled trial. Nucl Med Commun, 2017, 38(11) : 891-903.
- [7] 中国临床肿瘤学会甲状腺癌专业委员会. 复发转移性分化型甲状腺癌诊治共识(2015 版). 中国癌症杂志, 2015, 25(7) : 481-496.
- [8] 李慧, 郭宁, 张英杰, 等. 分化型甲状腺癌 ^{131}I 治疗前后外周血细胞的动态变化. 中华核医学与分子影像杂志, 2015, 35(2) : 116-119.
- [9] Hu T, Meng Z, Zhang G, et al. Influence of the first radioactive iodine ablation on peripheral complete blood count in patients with differentiated thyroid cancer. Medicine, 2016, 95(35) : e4451.
- [10] Molenaar RJ, Sidana S, Radivoyevitch T, et al. Risk of Hematologic Malignancies After Radioiodine Treatment of Well-Differentiated Thyroid Cancer. J Clin Oncol. 2017 Dec 18 : JCO2017750232. doi : 10.1200/JCO.2017.75.0232.
- [11] 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) : 1-133.

2.4 TSH 抑制治疗

2.4.1 TSH 抑制治疗策略

治疗期分类	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
全程 ^a	对尚存甲状腺细胞分化功能的持续/复发及转移性甲状腺癌, 及时给予 TSH 抑制治疗(1A) 用药首选左甲状腺素(L-T4) 口服制剂空腹顿服(1A) L-T4 起始剂量因患者年龄和伴发疾病情况而异, 终剂量根据 TSH 目标和监测结果调整(1A) L-T4 剂量调整阶段每 4~6 周复查 TSH(1A); TSH 达标后复查间隔可放宽至 3~6 个月(2A) 结合 TSH 抑制治疗副作用风险, 设定个体化 TSH 目标(1A)		
初治期 ^b	-副作用风险低危: <0.1mU/L(2A) -副作用风险中高危: 可耐受的前提下 <0.1mU/L ~ 正常下限(2A)	-疗效满意: 正常下限-2.0mU/L(2A) -疗效不确切: 正常下限附近(2A)	
随访期 ^c	结合患者对治疗反应的动态评估和 TSH 抑制治疗副作用风险, 调整 TSH 目标(2A)	-生化疗效不佳: 0.1mU/L ~ 正常下限, 副作用低危时 <0.1mU/L(2A) -结构性疗效不佳: 可耐受的前提下 <0.1mU/L(2A)	

【注释】

- a. 对于尚存分化功能的甲状腺癌细胞, TSH 可通过与其表达的 TSH 受体结合刺激其生长, 因此, 抑制 TSH 水平有利于控制疾病进展^[1]。而如

果肿瘤分化程度低、不再表达 TSH 受体,则其生长、增殖并非依赖于 TSH 的作用,对此类患者,即便将 TSH 抑制到很低的水平,仍难以减缓病情进展^[2],故仍需进行甲状腺激素替代治疗。TSH 抑制治疗用药首选 L-T₄ 口服制剂,早餐前空腹顿服 L-T₄ 最利于维持稳定的 TSH 水平^[3]。干甲状腺片中甲状腺激素的剂量和 T₃/T₄ 的比例不稳定,可能带来 TSH 波动,因此不建议在长期抑制治疗中作为首选。近期的荟萃分析显示,对于 DTC 术后 TSH 抑制合并吸收不良的患者,LT₄ 液性制剂可能比片剂效果更佳^[4]。但国内尚无 L-T₄ 液性制剂。L-T₄ 起始剂量需结合患者年龄和伴发疾病情况——年轻患者可足量起始;50 岁以上的患者如无心脏病及其倾向,初始剂量 50g/d;如患者有冠心病或其他高危因素,初始剂量为 12.5~25g/d,甚至更少,增量更缓、调整间期更长,并严密监测心脏状况;L-T₄ 终剂量的确定有赖于血清 TSH 的目标和监测结果^[5,6]。既往认为,TSH 存在日节律,但近期的研究表明,在 LT₄ 抑制治疗剂量类似的情况下,DTC 患者上午与下午采血检测 TSH 并无显著性差异^[7]。这可能有助于 DTC 患者提高复诊和随访的便捷性。

b. 初治期通常指持续/复发及转移性甲状腺癌接受手术、放射性碘等治疗手段后的 1 年内。持续/复发及转移性甲状腺癌患者在此阶段中归属于肿瘤复发风险高危的群体,研究显示他们可从 TSH 抑制至 <0.1 mU/L 中明显获益,表现为无病生存率显著提高,但更大强度的 TSH 抑制 (<0.03 mU/L) 未带来更多获益^[8,9]。鉴于 TSH 抑制治疗带来的亚临床甲状腺毒症存在副作用风险(详见 2.4.2),特别在有绝经后女性、心动过速、>60 岁、骨质疏松、心律失常或伴发其他严重疾病等的人群中,副作用风险为中高危险级别,此时抑制治疗不宜一味强行追求 <0.1mU/L,而应兼顾副作用风险,将 TSH 控制至接近达标的最大可耐受程度^[6]。

c. 随访期通常指持续/复发及转移性甲状腺癌接受手术、放射性碘等治疗手段后的 1 年之后。经过治疗后,部分持续/复发及转移性甲状腺癌患者的肿瘤复发风险可能会发生变化,因此 TSH 抑制治疗的目标并非一成不变。通过动态监测评估患者对治疗的反应:如果疗效满意,意味患者从复发风险高危降至低危,则 TSH 抑制目标可放宽至正常范围的低值;而如果生化疗效不佳甚至结构性疗效不佳,则意味患者仍有高危复发风险,需结合副作用风险将 TSH 抑制到较低的水平。由于甲状腺癌患者的生存期往往较长,动态监测评估往往需要持续终生,而 TSH 抑制治疗目标也应当随着患者对治疗的反应情况及时做以调整^[10,11]。

[参考文献]

[1] Biondi B, Cooper DS. Benefits of thyrotropin suppression versus the risks of adverse effects in differentiated thyroid cancer. *Thyroid*, 2010; 20(2) : 135.

[2] Biondi B, Filetti S, Schlumberger M. Thyroid hormone therapy and thyroid cancer : a reassessment. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 2005; 1(1) : 32.

[3] Bach-Huynh TG, Nayak B, Loh J, Soldin S, Jonklaas J. Timing of levothyroxine administration affects serum thyrotropin concentration. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(10) : 3905.

[4] Laurent I, Tang S, Astère M, et al. Liquid L-thyroxine versus tablet L-thyroxine in patients on L-thyroxine replacement or suppressive therapy : a meta-analysis. *Endocrine*, 2018, 61(1) : 28-35.

[5] Biondi B, Wartofsky L. Treatment with thyroid hormone. *Endocr Rev*, 2014, 35(3) : 433.

[6] 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, 中华医学会核医学分会. 中华内分泌代谢杂志, 2012; 28(10) : 779.

[7] Conte L, Monti E, Gay S, et al. Evaluation of adequacy of levo-thyroxine dosage in patients with differentiated thyroid carcinoma : correlation between morning and afternoon TSH determination. *J Endocrinol Invest*, 2018, 41(10) : 1193-1197.

[8] Diessl S, Holzberger B, M? der U, et al. Impact of moderate vs stringent TSH suppression on survival in advanced differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol(Oxf)*. 2012, 76(4) : 586.

[9] Carhill AA, Litofsky DR, Ross DS, et al. Long-term outcomes following therapy in differentiated thyroid carcinoma : NTCTCS registry analysis 1987-2012. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(9) : 3270.

[10] Momesso DP, Tuttle RM. Update on differentiated thyroid cancer staging. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2014, 43(2) : 401.

[11] 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) : 1-133.

2.4.2 TSH 抑制治疗不良反应及处理策略

不良反应分类	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
所有的潜在不良反应 ^a	制定合理 TSH 抑制治疗目标, 定期监测治疗副反应, 及时调整 L-T ₄ 用量(1A)		
心血管系统不良反应 ^b	基础心血管系统状态评估(2A) 受体阻滞剂(2A)		
骨骼系统不良反应 ^c	基础骨骼系统状态评估(2A) 骨质疏松症(OP) 初级预防; 抗 OP 治疗(2A)		

【注释】

a. 当 TSH 长时间被抑制到低于正常下限(即亚临床甲状腺毒症)、特别是 <0.1mU/L 时,可能带来 TSH 抑制治疗的不良反应,主要表现在对心血管系统和绝经后女性骨骼系统的影响^[14]。一项样本量较大的回顾性队列研究发现,经过平均 18.8 年的随访,DTC 术后 TSH 控制 <0.1mU/L 的患者各类 CVD 风险均显著增加,但 CVD 相关死亡率却更低^[5]。这可能与 DTC 患者术后随访更积极、CVD 的防治更及时和生活方式改善有关。对于 DTC 术后的绝经后女性,经过 6 年的 L-T₄ 抑制治疗,TSH 低于 0.5mU/L 组的脊柱骨折风险高达 44.6%^[6]。此外,近期有研究提示,亚临床甲状腺毒症对神经系统认知功能可能产生负面作用^[7],但还需大样本、高质量的研究数据进一步证实。因此,TSH 抑制治疗目

标的设定应兼顾副作用风险,并在动态随访和评估中及时调整,并督促患者规律复诊,以求早期预防、早期诊治以减少副作用发生。

b. 对需要将 TSH 抑制到低于 TSH 正常下限的 DTC 患者,评估治疗前基础心脏情况;定期监测心电图,必要时行动态心电图和超声心动图检查;定期进行血压、血糖和血脂水平监测,必要时可测定颈动脉内膜中层厚度。TSH 抑制治疗期间,有心血管系统不良反应(特别是老年患者),如静息心率超过 90 次/分,和/或伴发心血管疾病的 DTC 患者,应使用?受体阻滞剂对症治疗。TSH 抑制前或治疗期间发生心房颤动者,应专科就诊给予规范化治疗。有心脏基础疾病或心血管事件高危因素者,应针对性地给予地高辛、血管紧张素转换酶抑制剂或其他心血管药物治疗,并适当放宽 TSH 抑制治疗的目标^[8-11]。

c. 对需要将 TSH 抑制到低于 TSH 下限的 DTC 患者(特别是绝经后妇女),评估治疗前基础骨矿化状态并定期监测:根据医疗条件酌情选用血清钙/磷、24 小时尿钙/磷、骨转换生化标志物和 BMD 测定。由于长期亚临床甲亢是绝经后女性 OP 的危险因素,因此绝经后 DTC 患者在 TSH 抑制治疗期间,应接受 OP 初级预防:确保钙摄入 1000 ~ 1200mg/d,补充维生素 D 400 ~ 600 IU/d。用于 OP 防治时,维生素 D 剂量为 800 ~ 1200IU/d。发生 OP 者,应专科就诊并酌情联合其他干预治疗药物(如双膦酸盐类、降钙素类、雌激素类、甲状旁腺激素、选择性雌激素受体调节剂类等)^[11,12]。

[参考文献]

- [1] Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. Lancet, 2012, 379(9821): 1142.
- [2] Klein Hesselink EN, Klein Hesselink MS, de Bock GH, et al. Long-term cardiovascular mortality in patients with differentiated thyroid carcinoma: an observational study. J Clin Oncol, 2013, 31(32): 4046.
- [3] Flynn RW, Bonellie SR, Jung RT, MacDonald TM, Morris AD, Leese GP. Serum thyroid-stimulating hormone concentration and morbidity from cardiovascular disease and fractures in patients on long-term thyroxine therapy. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(1): 186.
- [4] 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): 1.
- [5] Pajam? ki N, Metso S, Hakala T, et al. Long-term cardiovascular morbidity and mortality in patients treated for differentiated thyroid cancer. Clin Endocrinol(Oxf), 2018, 88(2): 303-310.
- [6] Mazziotti G, Formenti AM, Frara S, et al. High prevalence of radio-logical vertebral fractures in women on? thyroid-stimulating hormone-suppressive therapy for thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab, 2018, 103(3): 956-964.
- [7] Rieben C, Segna D, Da C B, et al. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of cognitive decline: a meta-analysis of prospective cohort studies. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101(12): 4945.
- [8] Carlé? A, Andersen SL, Boelaert K, et al. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Subclinical thyrotoxicosis: prevalence, causes and choice of therapy. Eur J Endocrinol, 2017, 176(6): R325.
- [9] Jabbar A, Pingitore A, Pearce S H, et al. Thyroid hormones and cardiovascular disease. Nat Rev Cardiol, 2017, 14(1): 39.
- [10] Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. Thyroid, 2016, 26(10): 1343.
- [11] 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, 中华医学会核医学分会. 中华内分泌代谢杂志, 2012, 28(10): 779.
- [12] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊疗指南(2017). 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2017, 20(5): 413.

2.5 外照射治疗

对于持续/复发及转移性 DTC 患者,外照射有利于局部区域控制。对整体治疗可以起到积极的辅助和补充作用。当有肉眼可见、无法手术的局部残

留或复发肿瘤,或位于关键部位无法手术的远处转移,均可考虑外照射治疗,尤其在肿瘤不摄碘或碘治疗效果差出现碘难治性状态时。

病灶部位	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
局部持续/复发病灶		外照射(不可切除或碘难治病灶) ^{a, b} (2A)	
肺转移		外照射(寡转移) ^c (2A)	外照射(多发转移,局部转移病灶危及生命或伴有严重压迫等症状者) (2B)
骨转移		外照射(有症状或承重骨) ^d (2A)	
转移性病灶		外照射(多发转移) (2B)	
脑转移	外照射(寡转移) ^e (2A)		
其他转移		外照射(不摄碘、姑息减症) ^f (2B)	

【注释】

a. 局部持续/复发病灶主要包括甲状腺床复发和颈部淋巴结转移。若病灶无法手术切除且摄碘,则¹³¹I 治疗和外照射均为有效的治疗手段^[1,2]。若病灶不摄碘,或在¹³¹I 治疗后仍有残留,或其他治疗手段无效时,外照射治疗是重要的局部治疗选择之一^[3-5]。

- b. 最优的外照射范围和剂量仍有争议。关于照射范围主要有两方面意见: ①小野照射: 主要包括甲状腺床复发灶或残存肿瘤区。②大野照射: 包括甲状腺床复发灶和区域淋巴引流区^[6,7]。常规分割参考剂量: ①大体肿瘤区(gross target volume, GTV, 主要包括复发或残存肿瘤区、转移淋巴结区): 60~70Gy, 在保证安全的前提下, 外照射给予足够高的剂量; ②临床靶区(clinical target volume, CTV, 主要包括亚临床灶): 50~60Gy^[8]。在制定放疗计划时, 不但要考虑靶区剂量的覆盖, 同时考虑正常组织的耐受量以避免严重的并发症。调强放疗技术具有安全、有效、副作用小等优势, 可作为放疗技术首选^[9-11]。
- c. DTC 肺转移时, 外照射主要适用于: ①寡转移^[12](寡转移的定义尚无统一标准, 通常认为转移灶数量在 1~5 个以内); ②多发转移灶或大结节病灶, 经过系统治疗或¹³¹I 治疗后仍有残留病灶; ③不摄碘的肺转移灶; ④局部转移灶危及生命或伴有严重压迫等症状者。对于寡转移病灶, 立体定向放射治疗在保证充足生物剂量的前提下, 可获得不错的临床疗效^[13,14], 但对于弥漫性多发肺转移灶, 外照射只做为备选治疗手段。
- d. 对于骨转移患者, 外照射主要适用于有局部疼痛症状或严重骨质破坏的承重骨转移病灶。外照射可以有效缓解疼痛症状、减少及延缓病理性骨折等事件的发生, 提高生活质量^[15,16]。对于孤立、有症状的转移灶, 外照射还可以作为外科手术切除后的补充治疗, 特别是一些位于关键部位、手术无法完全切除的病灶。
- e. 脑转移的情况有些特殊, 由于¹³¹I 治疗可引起肿瘤周围组织的水肿, 因此, 外照射和外科手术是脑转移的主要治疗手段。且不论转移灶的数量、大小及是否摄碘, 外照射均可应用。脑转移的专病死亡率高达 67%, 但文献报道手术完全切除后其中位生存期可达 12.4 个月, 随着放疗技术的发展, 尤其是立体定向放射治疗也可获得与手术近似的疗效^[17,18]。但对于多发颅内转移或肿瘤体积大水肿症状明显时, 应同时加强脱水降颅压等辅助治疗, 必要时先行手术辅助降颅压。
- f. 其他部位远处转移, 外照射主要适用于肿瘤不摄碘或¹³¹I 治疗效果差出现碘难治性状态时的姑息治疗。可以减轻局部压迫或疼痛等症状, 提高患者生存质量。
- g. 远处转移的外放射剂量、分割无统一意见。可以采用大分割短疗程, 也可以采用常规分割。大分割治疗有明显的生物学和经济学优势, 与新型治疗手段联合可能有潜在临床获益, 尚需进一步研究证实^[14,19]。
- h. 外照射相关不良反应主要包括急性期反应和晚期损伤, 常见的有急性黏膜、皮肤反应、喉水肿、吞咽困难和颈部纤维化等。纵隔转移放疗可能产生放射性脊髓炎、放射性肺炎, 而骨盆转移放疗可能产生放射性骨髓抑制、放射性肠炎等。在给予较高剂量的外照射治疗时, 可通过积极的护理支持治疗、合理缩小照射范围、使用三维或调强外照射等技术有利于提高转移灶的局部控制, 和降低治疗不良反应的发生率。

参考文献

- [1] Chen PV, Osborne R, Ahn E, et al. Adjuvant external-beam radiotherapy in patients with high-risk well-differentiated thyroid cancer. *Ear, nose, & throat journal*, 2009, 88(7) : E01.
- [2] Nar Demirer A, Ayturk S, Tutuncu NB, et al, Pak Y, Demirag NG. Unresectable huge sternal and mediastinal metastasis of follicular thyroid carcinoma; radiotherapy as first-line and palliative therapy. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*, 2009, 117(4) : 155-158. doi : 10. 1055/s-2008-1078743.
- [3] Terezakis SA, Lee KS, Ghossein RA, et al. Role of external beam radiotherapy in patients with advanced or recurrent nonanaplastic thyroid cancer : Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 2009, 73(3) : 795-801. doi : 10. 1016/j. ijrobp. 2008. 05. 012.
- [4] Hamilton SN, Tran E, Berthelet E, et al. The role of external beam radiation therapy in well-differentiated thyroid cancer. *Expert review of anticancer therapy*, 2017, 17(10) : 905-910. doi : 10. 1080/14737140. 2017. 1361324.
- [5] Mikalsen LTG, Arnesen MR, Bogsrud TV, et al. Combining radioiodine and external beam radiation therapy : the potential of integrated treatment planning for differentiated? thyroid cancer. *Acta oncologica(Stockholm, Sweden)*, 2017, 56(6) : 894-897. doi : 10. 1080/0284186x. 2017. 1286384.
- [6] Vulpe H, Kwan JYY, McNiven A, et al. Patterns of failure in anaplastic and differentiated thyroid carcinoma treated with intensity-modulated radiotherapy. *Current oncology(Toronto, Ont)* 2017, 24(3) : e226-e232. doi : 10. 3747/co. 24. 3551.
- [7] Kim TH, Chung KW, Lee YJ, et al. The effect of external beam radiotherapy volume on locoregional control in patients with locoregionally advanced or recurrent nonanaplastic thyroid cancer. *Radiation oncology (London, England)*, 2010, 5 : 69. doi : 10. 1186/1748-717X-5-69.
- [8] Mangoni M, Gobitti C, Autorino R, et al. External beam radiotherapy in thyroid carcinoma : clinical review and recommendations of the AIRO? "Radioterapia Metabolica"? Group. *Tumori*, 2017, 103(2) : 114-123. doi : 10. 5301/tj. 5000532.
- [9] Schwartz DL, Lobo MJ, Ang KK, et al. Postoperative external beam radiotherapy for differentiated thyroid cancer : outcomes and morbidity with conformal treatment. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 2009, 74(4) : 1083-1091. doi : 10. 1016/j. ijrobp. 2008. 09. 023.
- [10] Lee EK, Lee YJ, Jung YS, et al. Postoperative simultaneous integrated boost-intensity modulated radiation therapy for patients with locoregionally advanced papillary thyroid carcinoma : preliminary results of a phase II trial and propensity score analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(3) : 1009-1017. doi : 10. 1210/jc. 2014-3242.
- [11] Tam S, Amit M, Boonsripitayanon M, Cabanillas ME, Busaidy NL, Gunn GB, et al. Adjuvant External Beam Radiotherapy in Locally Advanced Differentiated Thyroid Cancer. *JAMA otolaryngology—head & neck surgery* 2017; 143(12) : 1244-1251. doi : 10. 1001/jamaoto. 2017. 2077.
- [12] Otake S, Goto T. Stereotactic Radiotherapy for Oligometastasis. *Cancers* 2019; 11(2) : doi : 10. 3390/cancers11020133.
- [13] Rieber J, Streblow J, Uhlmann L, Flentje M, Duma M, Ernst I, et

- al. Stereotactic body radiotherapy(SBRT) for medically inoperable lung metastases—A pooled analysis of the German working group? *stereotactic radiotherapy*. Lung cancer(Amsterdam, Netherlands) 2016; 97: 51–58. doi : 10. 1016/j. lungcan. 2016. 04. 012.
- [14] Iyengar P, Wardak Z, Gerber DE, Tumati V, Ahn C, Hughes RS, et al. Consolidative Radiotherapy for Limited Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer : A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA oncology* 2018; 4(1) : e173501. doi : 10. 1001/jamaoncol. 2017. 3501.
- [15] Lo SS, Lutz ST, Chang EL, Galanopoulos N, Howell DD, Kim EY, et al. ACR Appropriateness Criteria(R) spinal bone metastases. *Journal of palliative medicine* 2013; 16(1) : 9–49. doi : 10. 1089/jpm. 2012. 0376.
- [16] Lutz ST, Lo SS, Chang EL, Galanopoulos N, Howell DD, Kim EY, et al. ACR Appropriateness Criteria(R) non-spine bone metastases. *Journal of palliative medicine* 2012; 15(5) : 521–526. doi : 10. 1089/jpm. 2011. 0512.
- [17] Linskey ME, Andrews DW, Asher AL, Burri SH, Kondziolka D, Robinson PD, et al. The role of stereotactic radiosurgery in the management of patients with newly diagnosed brain metastases : a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010; 96(1) : 45–68. doi : 10. 1007/s11060-009-0073-4.
- [18] Kalkanis SN, Kondziolka D, Gaspar LE, Burri SH, Asher AL, Cobbs CS, et al. The role of surgical resection in the management of newly diagnosed brain metastases : a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010; 96(1) : 33–43. doi : 10. 1007/s11060-009-0061-8.
- [19] Bernstein MB, Krishnan S, Hodge JW, Chang JY. Immunotherapy and stereotactic ablative radiotherapy(ISABR) : a curative approach? *Nature reviews Clinical oncology* 2016; 13(8) : 516–524. doi : 10. 1038/nrclinonc. 2016. 30.

2.6 系统性治疗

RAIR-DTC 的生物学特征呈现较大异质性,需对患者病情及进展趋势全面评估的基础上制定治疗策略^[1]。对于无症状、稳定或缓慢进展的患者通常采用每 3~6 个月定期随访的策略;部分患者在根治后的 12~14 个月内即出现 RECIST 标准的疾病进展,专家建议将这部分患者定义为进展性 RAIR-DTC^[2-3],包括以下任一情形:①局部晚期;②其他部位转移;③有症状或威胁生存。并建议对不适合局部治疗的进展性 RAIR-DTC 进行系统性治疗。

2.6.1 分子靶向治疗

2.6.1.1 分子靶向治疗策略

施行分子靶向治疗前,应考虑以下因素:① RAIR-DTC 患者自然病程可从几个月到几年不等;②目前的研究证据主要展示了无进展生存期(progression free survival, PFS) 的延长;③分子靶向药物可能出现药物相关不良反应,并可能对生活质量(quality of life, QoL) 有不同程度的影响;④存在耐药可能,且后续治疗手段疗效有限。

分层	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
无症状、稳定或缓慢进展	定期随访(2A)		
有症状或进展性 RAIR-DTC	索拉非尼 ^a (1A 类)	仑伐替尼 ^b (1B)	参加临床试验 ^{c,d} (2B)

【注释】

- a. 索拉非尼是难治性甲状腺癌分子靶向治疗领域内第 1 个完成全球多中心随机对照Ⅲ期临床试验的靶向药,也是全球首个被 FDA 批准用于治疗进展性局部晚期或转移性 RAIR-DTC 的分子靶向药物^[4]。2017 年 3 月获得中国食品药品管理委员会批准用于治疗进展性 RAIR-DTC,成为中国首个获批用于治疗进展性 RAIR-DTC 的分子靶向药物^[5]。在药物使用方法上,大多数临床试验采用每天 2 次,每次 400 毫克索拉非尼口服^[6-8]。近期,韩国一项临床研究在真实世界评估了索拉非尼治疗 RAIR-DTC 的有效性和安全性,该研究显示的索拉非尼治疗 RAIR-DTC 的 PFS 与 DECISION 研究相一致^[9]。针对国外学者根据副作用严重程度较为普遍地进行剂量调整的报道,国内有学者报道了应用低剂量索拉非尼治疗 RAIR-DTC 的初步经验。研究发现,每天 2 次,每次 200mg 索拉非尼口服的方法也获得了良好的疗效,且副作用相对较轻,提高了患者的依从性并降低了医疗费用^[5,10]。
- b. 仑伐替尼是继索拉非尼之后,于 2015 年 2 月 13 日获得 FDA 批准^[11]用于治疗进展性局部晚期或转移性 RAIR-DTC 的第二个分子靶向药物。仑伐替尼的获批是基于一项全球多中心随机对照Ⅲ期临床研究(SELECT 研究)^[12]结果。该研究显示,与安慰剂相比,仑伐替尼显著延长进展性局部晚期或转移性 RAIR-DTC 患者的 mPFS(18. 3 月 vs. 3. 6 月, $HR=0. 21$, 95% CI : 0. 14–0. 31, $P<0. 001$), 同时显著提高 ORR(64. 8% vs. 1. 5%, $OR=28. 87$, 95% CI : 12. 46–66. 86, $P<0. 001$)。预设亚组分析^[13]数据显示,仑伐替尼显著延长老年患者(>65 岁) 的 mOS(未达到 vs. 18. 4 个月, $HR=0. 53$, 95% CI : 0. 31–0. 91, $P=0. 020$)。目前,仑伐替尼用于中国放射性碘 131 难治性分化型甲状腺癌患者的一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照试验^[14]正在进行中,截至 2019 年 2 月,已完成所有患者入组。此外,仑伐替尼已于 2018 年 9 月 4 日经中国国家药品监督管理局(NMPA) 批准,用于治疗此前未接受过系统治疗的不可切除的肝细胞癌患者。
- c. 参加临床试验的时机: ①对于局部进展或转移的 RAIR-DTC,当 RECIST 标准判定为疾病进展,尤其是经过目前批准的药物或手段治疗后疾病仍持续进展的患者,或无法负担标准治疗时可考虑参加临床试验;②患者存在 BRAF、PPAR γ 等肿瘤相关基因变异,可考虑参加针对这些特定靶点的临床试验;③对于无症状、稳定的转移性 DTC,除非证据显示临床试验的药物有极大的可能性达到完全缓解或可延长生存,否则不予考虑。
- d. 甲状腺癌相关靶向治疗药物临床研究设计及疗效见下表:

药物	病理类型	实验设计	病例数	ORR	中位 PFS(月)	参考文献
索拉非尼 ^b	RAIR-DTC	Phase III RCT vs. PLC	207 SOR, 210 PLC	12.2 vs. 0.5%	10.8 vs. 5.8	Lancet. 2014; 384 (9940) : 319-28.
仑伐替尼 ^c	RAIR-DTC	Phase III RCT vs. PLC	261 LEN, 131 PLC	64.8% vs. 1.5%	18.3 vs. 3.6	New England journal of medicine. 2015; 372 (7) : 621-630.
阿帕替尼 ^c	RAIR-DTC	Phase II	10	90%	NR	Oncotarget. 2017; 8 (26) : 42252-42261.
帕唑帕尼	RAIR-DTC	Phase II	37	49%	11.7	The Lancet Oncology. 2010; 11(10) :962-72.
舒尼替尼	RAIR-DTC	Phase II	23	26%	8	European Journal of Endo- crinology. 2016; 174 (3) : 373-380.
	RAIR-DTC/ MTC	Phase II	27 RAIR- DTC, 7 MTC	31%	NR	Clinical cancer research. 2010; 16(21) : 5260-8.
阿昔替尼	RAIR-DTC/ MTC	Phase II	45 RAIR- DTC, 11 MTC	30%	16.1	Cancer. 2014; 120 (17) : 2694-703.
	RAIR-DTC/ MTC	Phase II	45 RAIR- DTC, 6 MTC	35%	15	Cancer Chemotherapy and Pharmacology. 2014; 74 (6) : 1261-1270.
凡德他尼	RAIR-DTC	Phase II RCT vs. PLC	72 VAN, 73 PLC	8 vs. 5%	11.1 vs. 5.9	The Lancet Oncology. 2012; 13(9) : 897-905.
卡博替尼	RAIR-DTC	Phase I	15	53%	NE	Thyroid. 2014; 24 (10) : 1508-1514.

注: RCT: 随机对照临床实验; PLC: 安慰剂; NR: 未报道; NE: 无法评估; RAIR-DTC: 放射性碘难治性分化型甲状腺癌; MTC: 甲状腺髓样癌; VAN: 凡德他尼; SOR: 索拉非尼; LEN: 仑伐替尼

e. 一项单臂前瞻性临床试验探索了甲磺酸阿帕替尼治疗进展性碘 RAIR-DTC 中的疗效、安全性及剂量比较, 研究初步提示其可安全用于 RAIR-DTC, 且在 8 周治疗中即出现明确的血清学及影像学反应; 在 6 个周期的随访中, 每日 500mg 剂量较 750mg 组毒副反应轻、疗效相近^[15-16]。

[参考文献]

[1] Jin Y, Van Nostrand D, Cheng L, et al. Radioiodine refractory differentiated thyroid cancer. Crit Rev Oncol Hematol, 2018, 125: 111-120.

[2] Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid, 2016, 26(1) : 1-133.

[3] NCCN clinical practice guidelines in Oncology: Thyroid Carcinoma (version 2. 2017) . NCCN. org.

[4] Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomized, double-blind, phase 3 trial. Lancet, 2014, 384(9940) : 319-328.

[5] Chen L, Shen Y, Luo Q, et al. Response to sorafenib at a low dose in patients with radioiodine-refractory pulmonary metastases from papillary thyroid carcinoma. Thyroid, 2011, 21(2) : 119-124.

[6] Gupta-Abramson V, Troxel AB, Nellore A, et al. Phase II trial of sorafenib in advanced thyroid cancer. J Clin Oncol, 2008, 26(29) : 4714-4719.

[7] Kloos RT, Ringel MD, Knopp MV, et al. Phase II trial of sorafenib in metastatic thyroid cancer. J Clin Oncol, 2009, 27(10) : 1675-1684.

[8] Cabanillas ME, Waguespack SG, Bronstein Y, et al. Treatment with tyrosine kinase inhibitors for patients with differentiated thyroid cancer: the M. D. Anderson experience. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(6) : 2588-2595.

[9] Kim Mijin, Kim Tae Hyuk, Shin Dong Yeob et al. Tertiary Care Experience of Sorafenib in the Treatment of Progressive Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Carcinoma: A Korean Multi-center Study. [J]. Thyroid, 2018, 28: 340-348.

[10] Shen Y, Ruan M, Luo Q, et al. Brain metastasis from follicular thyroid carcinoma: treatment with sorafenib. Thyroid, 2012, 22(8) : 856-860.

[11] <http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ucm412998.htm>.

[12] Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. N Engl J Med. 2015, 372(7) : 621-30.

[13] MS Brose, FP Worden, KL Newbold, et al. Effect of Age on the Efficacy and Safety of Lenvatinib in Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer in the Phase III SELECT Trial. J Clin Oncol. 2017, 35(23) : 2692-2699.

[14] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02966093>.

[15] Lin Y, Wang C, Gao W, et al. Overwhelming rapid metabolic and structural response to apatinib in radioiodine refractory differentiated thyroid cancer. Oncotarget, 2017, 8(26) : 42252-42261.

[16] Zhang Xin, Wang Chen, Lin Yansong. Pilot Dose Comparison of Apatinib in Chinese Patients With Progressive Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer. J. Clin. Endocrinol. Metab. , 2018, 103: 3640-3646.

2.6.1.2 分子靶向治疗不良反应及处理策略

分子靶向治疗相关不良反应非常普遍,可能导致药物减量甚至停药,极个别病例甚至发生药物毒性相关性死亡。常见不良反应包括皮肤毒性、高血压、胃肠道毒性、蛋白尿、疲乏、促甲状腺激素抑制障碍或甲状腺功能受损等。

治疗过程中出现的不良反应,建议多学科会诊(MDT),采取积极的治疗措施,目的是保护重要脏

器功能,提高生命质量,同时将靶向药物的效应最大化。如果不良反应程度较轻,重要器官功能良好,应尽可能维持靶向药物的应用,以获得靶向药物的最大暴露,从而获得最大疗效,最终实现患者生存获益;如果出现 G3~4 不良反应,或者重要器官受损,应及时停药或者减量,待不良反应消失或者减弱后再从低剂量开始或者重新开始应用,以保证治疗安全。具体处理原则如下:

治疗开始前	治疗过程中
基线危险因素评估与干预 1. 全面评估患者是否存在某些可能导致靶向治疗不良反应发生风险升高的危险因素,权衡治疗利弊,确立个体化的治疗方案; 2. 控制并发症。	密切的患者监测和处理 1. NCI-CTCAE 标准评估; 2. 密切监测患者并提供快速且有效的支持措施,以将不良反应的风险及严重程度降至最低。
患者教育 1. 对患者进行潜在不良反应教育,告知患者需及时就诊的临床表现; 2. 患者心理教育。	不良反应管理 MDT 模式下积极处理复杂不良反应; 依据不良反应,考虑剂量调整或中断。

2.6.1.3 分子靶向治疗终止指征

终止分子靶向药物治疗	I 级推荐	II 级推荐
指征	RECIST 疗效评估为 PD(1A) 严重药物相关不良反应而不能耐受继续治疗者(1A)	治疗后 Tg 上升或未见下降且 RECIST 评估病灶未见缓解(2A)

2.6.2 化疗

对于持续/复发转移性 DTC,化疗仅作为存在

结构性病灶并经手术、¹³¹I、TSH 抑制、靶向药物等治疗无效时的姑息或尝试治疗。

分层	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
无症状、稳定或缓慢进展	定期随访(2A)		
有症状或进展性 RAIR-DTC			阿霉素(2B) ^a

【注释】

a. 化疗是晚期甲状腺癌的唯一系统性治疗手段,而阿霉素是美国 FDA 唯一批准的化疗药物。阿霉素单药治疗是常用的治疗方案,随机研究显示联合其他化疗药物虽然增加了肿瘤缓解率,但并没有改善生存^[1-2]。对于 TKIs 治疗不敏感的 RAIR-DTC,化疗可能有一定疗效,有研究显示吉西他滨联合奥沙利铂方案对其的有效率达 57%,但因样本量较小,仍需进一步验证^[3]。

【参考文献】

- [1] Shimaoka K, Schoenfeld DA, DeWys WD, et al. A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin plus cisplatin in patients with advanced thyroid carcinoma. *Cancer*, 1985, 56(9): 2155-2160.
- [2] Droz JP, Schlumberger M, Rougier P, et al. Chemotherapy in meta-

static nonanaplastic thyroid cancer: experience at the Institut Gustave-Roussy. *Tumori*, 1990, 76: 480-483.

- [3] Spano JP, Vano Y, Vignot S, et al. GEMOX regimen in the treatment of metastatic differentiated refractory thyroid carcinoma. *Med Oncol*, 2012, 29: 1421-1428.

2.7 其他治疗

2.7.1 消融治疗

消融治疗包括热消融和化学消融。前者包括射频(RFA)、微波、激光;后者包括酒精经皮注射。2001 年 RFA 首次应用于 DTC 复发灶的治疗并取得

良好效果^[1],目前 prMDTC 消融治疗的适应证包括以下三种情况^[2-3]:经规范的外科治疗或 RAI 治疗后,仍存在孤立病灶;外科手术风险较高;患者拒绝手术。消融病灶控制在 3~4 个以内,大小控制在 2cm 以内,消融安全而且有效^[4-5]。

of regional recurrence from well-differentiated thyroid malignancy. *Surgery*, 2001, 130(6): 971-977.

【参考文献】

- [1] Dupuy DE, Monchik JM, Decrea C, et al. Radiofrequency ablation

- [2] 中国医师协会甲状腺肿瘤消融治疗技术专家组,中国抗癌协会甲状腺癌专业委员会,中国医师协会介入医师分会超声介

入专业委员会,等. 甲状腺良性结节、微小癌及颈部转移性淋巴结热消融治疗专家共识(2018 版). 中国肿瘤, 2018, 27(10): 768-773.

- [3] KIM J H,BAEK J H,LIM H K,et al. 2017 Thyroid Radiofrequency Ablation Guideline: Korean Society of Thyroid Radiology. Korean journal of radiology,2018,19(4): 632-655.
- [4] Baek JH,Kim YS,Sung JY,Choi H, Lee JH. Locoregional control of metastatic well-differentiated thyroid cancer by ultrasound-guided radiofrequency ablation. AJR Am J Roentgenol, 2011,197: W331-W336.
- [5] Lim HK,Baek JH, Lee JH, Kim WB, Kim TY, Shong YK, et al. Efficacy and safety of radiofrequency ablation for treating locoregional recurrence from papillary thyroid cancer. Eur Radiol, 2015,

25: 163-170.

2.7.2 ¹²⁵I 粒子植入治疗

¹²⁵I 粒子植入治疗为不能再次手术、¹³¹I 治疗不可控及不适合靶向治疗的持续或复发病灶提供了一种可选择的手段。有研究表明其可以快速控制转移淋巴结大小和血清 Tg 水平^[1]。

【参考文献】

- [1] 张文文,郝珊珊,王治国等. ¹²⁵I 粒子植入治疗¹³¹I 难治性分化型甲状腺癌淋巴结转移的临床价值. 中华核医学与分子影像杂志,2018,38(1): 9-13.

3 疗效评估

患者的复发及肿瘤相关死亡风险随时间不断地发生改变,应基于对患者既往治疗史的掌握并结合随访过程中获得的最新血清学、影像学结果,实时动态评估其复发风险及临床转归,这一评估反映了患者对相应治疗的反应及疾病随时间的自然转归,即可预测复发风险亦可预测死亡风险,是决策后续治

疗及随访方案的重要依据。2015 年美国甲状腺学会指南将动态评估结果分层归纳为以下 4 种,分别为疗效满意(excellent response, ER)、疗效不确切(indeterminate response, IDR)、生化疗效不佳(biochemical incomplete response, BIR) 以及结构性疗效不佳(structural incomplete response, SIR),用于描述治疗后任一时间点的临床转归情况^[1]。

分层	定义(血清学及影像学同时满足)		Ⅱ级推荐	Ⅲ级推荐
	血清学	影像学		
疗效满意 ^a (ER)	抑制性 Tg < 0.2ng/ml 或刺激性 Tg < 1ng/ml	阴性	早期即可降低随访频率及 TSH 抑制强度(1A)	
疗效不确切 ^b (IDR)	抑制性 Tg < 1ng/ml 或刺激性 Tg < 10ng/ml; 在无结构性病变或功能性病变时 TgAb 稳定或呈下降趋势	影像学检查未见特异性病变,治疗后诊断性 ¹³¹ I 全身显像可见甲状腺床轻度摄碘	持续随访,定期进行影像学检查和血清学监测;对随访过程中出现的可疑发现可进一步行影像学检查或组织活检(1A)	
生化疗效不佳 ^c (BIR)	抑制性 Tg ≥ 1ng/ml 或刺激性 Tg ≥ 10ng/ml 或 TgAb 呈上升趋势	阴性	其中的血清 Tg 水平稳定或呈下降趋势者可继续 TSH 抑制治疗并定期随访;而血清 Tg 或 TgAb 水平上升者应立即行相应检查或准备后续相关治疗(1A)	
结构性疗效不佳 ^d (SIR)	血清 Tg 或 TgAb 呈任何水平	影像学证实的或功能性病灶存在	应根据病灶的部位、大小、生长速度、摄碘或 FDG 的能力及病理特征选择再次治疗或随访观察(1A)	

【注释】

- a. 疗效满意(ER) 患者复发率 1% ~ 4%; 死亡率 < 1%。
- b. 疗效不确切(IDR) 患者长期随访过程中 15% ~ 20% 出现结构性病变; 余者非特异性疾病改变维持稳定或消失; 死亡率 < 1%。
- c. 生化疗效不佳(BIR) 患者至少 30% 自然转归为无瘤生存状态; 20% 经治疗后转归为无瘤生存状态; 20% 发展为结构性病变; 死亡率 < 1%。
- d. 结构性疗效不佳(SIR) 患者即使经过治疗, 仍有 50% ~ 85% 处于疾病持续状态; 局部转移者死亡率 11%; 远处转移者死亡率 50%。
- e. 无瘤生存状态(no evidence of disease, NED): 指末次随访时无疾病证据。

【参考文献】

- [1] 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): 1-133.

本指南编写组成员

组 长 林岩松

副组长 陈立波 郭 晔 黄慧强

特别鸣谢 赵玉沛院士、姜玉新教授、赵家军教授对本指南的指导。

编写专家委员会(按姓氏汉语拼音排序)

(* 为执笔人)

包建东 江苏省原子医学研究所江苏省江原医院
陈 革 北京协和医院基本外科
陈立波* 上海交通大学附属第六人民医院核医学科
崔亚利 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院核医学科
丁 勇* 中国人民解放军总医院第五医学中心核医学科
关海霞* 中国医科大学附属第一医院内分泌科
郭 晔* 同济大学附属东方医院肿瘤科
高再荣* 华中科技大学同济医学院附属协和医院核医学科
黄慧强 中山大学肿瘤防治中心肿瘤内科
黄 蕤* 四川大学华西医院核医学科
黄 韬 华中科技大学同济医学院附属协和医院乳腺甲状腺外科
侯晓荣* 北京协和医院放疗科
何霞云* 复旦大学肿瘤医院放疗科
李 梅* 北京协和医院内分泌科
李少华 南京市第一医院核医学科
李小毅* 北京协和医院基本外科
李雪娜 中国医科大学附属第一医院核医学科
李玉军 青岛大学附属医院病理科
李 超* 四川省肿瘤医院头颈肿瘤外科
梁智勇* 北京协和医院病理科
罗瑜昆 中国人民解放军总医院超声科
林承赫* 吉林大学第一医院核医学科
林岩松* 北京协和医院核医学科
吕 静* 青岛大学附属医院肿瘤科
柳 卫* 江苏省人民医院核医学科
刘志艳* 山东大学齐鲁医院病理科
陆克义* 山西医科大学第一医院核医学科
马庆杰* 吉林大学中日联谊医院核医学科
牛丽娟* 中国医学科学院肿瘤医院超声科
孙文海 青岛大学附属医院甲状腺外科
王 峰 南京市第一医院核医学科
王 颖* 中山大学附属第五医院核医学科
王任飞* 天津医科大学总医院核医学科
王玉龙 复旦大学附属肿瘤医院头颈外科

王卓颖* 上海交通大学附属仁济医院头颈外科
魏 枫 内蒙古科技大学包头医学院第一附属医院内分泌科
徐书杭* 江苏省中西医结合医院内分泌科
夏 宇 北京协和医院超声医学科
杨爱民* 西安交通大学第一附属医院核医学科
张 彬* 北京大学肿瘤医院头颈外科
张 波* 中日友好医院超声医学科
张 广* 吉林大学中日联谊医院甲状腺外科
张 弘 中山大学孙逸仙纪念医院核医学科
张 力 北京协和医院肿瘤科
郑向前* 天津医科大学肿瘤医院甲状腺颈部肿瘤科

审阅专家委员会(按姓氏汉语拼音排序)

安 锐 华中科技大学同济医学院附属协和医院核医学科
房居高 首都医科大学附属北京同仁医院耳鼻咽喉头颈外科
樊友本 上海市第六人民医院普外科
高 明 天津医科大学肿瘤医院甲状腺颈部肿瘤科
郭朱明 中山大学肿瘤防治中心头颈外科
黄 钢 上海交通大学医学院附属仁济医院核医学科
嵇庆海 复旦大学附属肿瘤医院头颈外科
蒋宁一 中山大学孙逸仙纪念医院核医学科
匡安仁 四川大学华西医院核医学科
李 方 北京协和医院核医学科
李思进 山西医科大学第一医院核医学科
李亚明 中国医科大学附属第一医院核医学科
刘绍严 中国医学科学院肿瘤医院头颈外科
孙 辉 吉林大学中日联谊医院甲状腺外科
单忠艳 中国医科大学附属第一医院内分泌科
谭 建 天津医科大学总医院核医学科
田 文 中国人民解放军总医院普通外科
汪 静 空军军医大学(第四军医大学)西京医院核医学科
王 铁 首都医科大学附属北京朝阳医院核医学科
邢小平 北京协和医院内分泌科
徐震纲 中国医学科学院肿瘤医院头颈外科
张福泉 北京协和医院放疗科
朱精强 四川大学华西医院甲状腺乳腺外科

秘 书

李 娇 李 丽 李 慧 张英杰 赵 腾