

分化型甲状腺癌术后 ^{131}I 治疗的研究进展

——对比 2015 年与 2009 年美国甲状腺协会《成人甲状腺结节与分化型甲状腺癌诊治指南》

孙丽昕, 王荣福

(北京大学第一医院, 北京 100034)

摘要:近年来, 甲状腺癌的发病率逐年增高, 其治疗方案以及预后效果成为关注的热点。美国甲状腺协会于 1996 年第一次发布《成人甲状腺结节与分化型甲状腺癌治疗指南》, 继 2009 年修订后, 2015 年美国甲状腺协会对其再次更新, 并在疾病风险分层、治疗手段的不同指征、治疗剂量及随访中血清和影像学等方面进行更新和补充修订。

关键词:甲状腺肿瘤; ^{131}I 治疗; 疾病风险分层; 分子标志物

中图分类号: R736.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2016)11-0875-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2016.11.B001

Advances in ^{131}I Radioactive Therapy After the Surgery of Differentiated Thyroid Cancer——Compared with the American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer in 2015 and 2009

SUN Li-xin, WANG Rong-fu

(Peking University First Hospital, Beijing 100034, China)

Abstract: In recent years, the prevalence of thyroid cancer increased, the related prognostic and treatment effect are becoming hot spots of attention. In 1996, the American Thyroid Association (ATA) published treatment guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer, then revised in 2009, the American Thyroid Association update it again in 2015. They put forward some new ideas and complements as follows: risk stratification system, treatment of different identifications, therapeutic dose and follow-up serum Tg and imagings, such as CT/MR.

Subject words: thyroid neoplasms; ^{131}I radioactive therapy; risk stratification system; molecular marker

分化型甲状腺癌 (differentiated thyroid cancer, DTC) 约占甲状腺癌的 95%, 主要来源于变异的滤泡上皮细胞, 病理分型有甲状腺乳头状癌、甲状腺滤泡状癌 (包括 Hürthle 细胞肿瘤)^[1], 这些肿瘤在一定程度上保留了甲状腺滤泡上皮细胞的功能, 如摄碘能力、分泌甲状腺球蛋白能力等。DTC 治疗包括手术、术后选择性 ^{131}I 治疗、局部放化疗及靶向治疗等。放

射性碘 [^{131}I] 治疗 (^{131}I Iodine radioactive therapy, RAI) 是 DTC 术后治疗的重要手段之一, 其主要原理是给予大剂量的 ^{131}I 之后, 利用 ^{131}I 发出的 β 射线对 DTC 术后残留甲状腺组织及其转移灶进行集中照射, 从而将其清除^[2], β 粒子在甲状腺内平均射程仅 1~2 天, 不对周围组织造成辐射损伤^[3], 能够有效地降低疾病的复发率, 改善患者的预后和生存质量。

基金项目: 国家重大科学仪器设备开发专项 (2011YQ03011409); 十二五国家支撑项目基金 (2014BAA03B03)

通讯作者: 王荣福, 教授, 主任医师, 博士生导师, 博士; 北京大学第一医院核医学科, 北京市西城区西什库大街 8 号 (100034); E-mail: rongfu_wang@163.com

收稿日期: 2016-05-27; **修回日期:** 2016-08-19

1 甲状腺 RAI 治疗手段

王荣福等^[4]研究中表明 ^{131}I 治疗 DTC 术后残留、

局部或远处转移的疗效高达 99%。甲状腺 RAI 治疗主要包括残甲治疗(RAI remnant ablation)、辅助治疗(RAI adjuvant therapy)和清灶治疗(RAI therapy),这三项治疗手段指征各异,因此,清楚地了解患者的疾病特点有利于进行疾病分级及治疗方案的选择。2009 年美国甲状腺协会发布的《成人甲状腺结节与分化型甲状腺癌诊治指南》(以下简称 2009 年指南)中的治疗方案:远处转移,甲状腺周围软组织浸润及肿瘤直径>4cm 的患者(A/B 级);局限于甲状腺内直径 1~4cm 肿瘤,有明确淋巴结转移或其他高危因素(C 级);甲状腺内单发或多发病灶,直径均<1cm,无其他高危因素(E 级)。在 2015 年发布的《成人甲状腺结节与分化型甲状腺癌诊治指南》(以下简称 2015 年指南)中则根据修订的分级系统对治疗方案进行细化:甲状腺全切除术后 DTC 高危组建议辅助治疗(强烈推荐),甲状腺全切除术后 DTC 中危组可辅助治疗;单发乳头状微小癌(无其他疾病因素),常规不予清灶治疗(强烈推荐),多发甲状腺乳头状微小癌、

甲状腺切除后低危组常规不予清灶治疗(推荐)。2015 年指南增加对甲状腺微小癌的 RAI 治疗方案,而且明确不同治疗手段(残甲治疗、辅助治疗、清灶治疗)的具体指征。

2 DTC 患者疾病危险分级

过去的众多研究中,评估术后 RAI 疗效多数以传统的死亡率如 AJCC/TNM 系统等,不能有效地预测 DTC 患者复发率,2009 年美国甲状腺协会提议建立一个能够评估疾病复发率的风险分级体系,根据临床—病理特征将患者分为低危、中危及高危三个级别,以便于选择治疗方式。2015 年指南在 2009 年指南的基础上将病灶数目、淋巴结转移、基因突变、滤泡状甲状腺癌(follicular thyroid carcinoma, FTC)特殊病理分型纳入分级范畴内(Table 1)。

2.1 肿瘤病灶数目

局限于甲状腺内乳头状甲状腺癌(papillary thy-

Table 1 ATA 2009 and 2015 risk stratification system with proposed modifications

ATA low risk	Papillary thyroid cancer (with all of the following): No local or distant metastases; All macroscopic tumor has been resected; No tumor invasion of loco-regional tissues or structures; The tumor does not have aggressive histology; If ¹³¹I is given, there are no RAI-avid metastatic foci outside the thyroid bed on the first posttreatment whole-body RAI scan; No vascular invasion; Clinical N₀ or <5 pathologic N₁ micrometastases (<0.2cm in largest dimension)^a; Intrathyroidal, encapsulated follicular variant of papillary thyroid cancer; Intrathyroidal, well differentiated follicular thyroid cancer with capsular invasion and no or minimal (<4 foci) vascular invasion; Intrathyroidal, papillary microcarcinoma, unifocal or multifocal, including BRAFV600E mutated (if known)^a
ATA intermediate risk	Microscopic invasion of tumor into the perithyroidal soft tissues; RAI-avid metastatic foci in the neck on the first posttreatment whole-body RAI scan; Aggressive histology (e.g., tall cell, hobnail variant, columnar cell carcinoma); Papillary thyroid cancer with vascular invasion clinical N₁ or >5 pathologic N₁ with all involved lymph nodes <3cm in largest dimension^a; Multifocal papillary microcarcinoma with ETE and BRAFV600E mutated (if known)^a
ATA high risk	Macroscopic invasion of tumor into the perithyroidal soft tissues(gross ETE); Incomplete tumor resection; Distant metastases; Postoperative serum thyroglobulin suggestive of distant metastases; Pathologic N₁ with any metastatic lymph node <3cm in largest dimension^a; Follicular thyroid cancer with extensive vascular invasion (> 4 foci of vascular invasion)^a

Note;a:Proposed modifications in 2015 ,not present in the original 2009 initial risk stratification system.

roid carcinoma, PTC)病灶,无论大小,在 2009 年指南中均归为低危组,但近几年研究表明,复发率在单灶和多灶分别为 1%~2%和 4%~6%,病灶直径 2~4cm 和 >4cm 分别为 5%~6% 和 8%~10%^[5,6]。Kim 等^[7]将 2 000 余例 PTC 甲状腺切除及颈部淋巴结清扫患者进行回顾性分析,发现病灶>1cm 的患者,多灶比单灶的手术范围更广泛,放射性 ¹³¹I 治疗的剂量更高,且复发率更高。由此可见复发率随病灶直径和数目增加而增高。

2.2 颈部淋巴结转移

局部淋巴结转移在 2009 年指南中均归为中危组,转移淋巴结<5 枚或均<0.2cm、转移淋巴结>5 枚、转移淋巴结>10 枚及肉眼可见的淋巴结转移复发率分别为 4%或 5%、19%、21%、22%,转移淋巴结直径>3cm 者复发率高达 27%~32%^[8,9]。研究显示, DTC 复发率与转移淋巴结数目、受累范围及结节外浸润程度呈正相关。在出现淋巴结转移患者中,>45 岁患者较<45 岁的复发率增高,而且淋巴结转移数目大于 6 枚者,死亡率更高^[10]。

2.3 基因突变

近些年,随着基因技术的飞速发展,与甲状腺癌相关的基因得到更为深入的研究,2015 年指南首次对基因突变进行较为详细的介绍。多种分析研究发现,BRAFV600E 突变与典型 PTC 及 FVPTC 显著相关,对病灶局限于甲状腺内的低危组,进行 5 年随访,肿瘤复发率为 3%,其中 BRAFV600E 突变型与 BRAFV600E 野生型复发率分别为 8%(8/106)和 1%(2/213),虽然总体复发率很低,但 BRAFV600E 突变型较 BRAFV600E 野生型复发率稍高^[11]。BRAFV600E 基因状态在极低危患者(单发甲状腺乳头状微小癌,直径<1cm,无任何其他疾病特征)中复发率影响轻微,因此将此类患者归为低危组。而伴有突变、甲状腺外周围软组织浸润的多发 PTMC,复发率达 20%,这些患者(约占 10%)归为中危组^[12]。多变量分析指出,BRAFV600E 是唯一能够预测随访 5 年以上疾病持续状态的指标。除此之外,BRAFV600E 突变常伴有端粒酶启动子、PIK3CA、TP53 或 AKT1 等致癌突变,这些提示 PTC 的预后更差。分化差的甲状腺癌及未分化型甲状腺癌常发生 TP53 突变,但近期有关研究表明^[13],TP53 突变在分化良好的 PTC 和 FTC 中分别占约 3.5%和 11%,且大多数发生此突变的

FTC 具有明显侵袭性。这些分子标志物有益于疾病风险分层评估。

2.4 特殊病理分型

滤泡型甲状腺乳头状癌是低风险肿瘤,复发及转移率很低。部分研究显示包膜完整、未浸润血管及淋巴结的滤泡性甲状腺乳头状癌,术后未出现复发征象^[14]。仅浸润包膜的高分化 FTC 复发率很低,一般小于 7%,因此 2015 年指南将其归为低危组^[15],微浸润血管的 FTC 复发率也较低,约 0~5%^[16,17]。广泛浸润血管的 FTC 易发生转移(30%~55%),将其归为 ATA 高危组^[18]。

3 RAI 治疗过程

清甲与清灶治疗是最常见的碘-131 治疗的手段,辅助治疗相对存在较多争议。2015 年指南强烈推荐高危患者辅助治疗,个体性或特殊病因的中危患者可进行辅助治疗。且美国近期一项全国性研究表明,进行辅助治疗的中危患者整体死亡率降低 29%,尤其在<45 岁患者中,其死亡率降低达 36%,辅助治疗显著提高中危患者的生存率^[19]。

无论是清灶、清甲还是辅助治疗,¹³¹I 治疗的整个过程都包括准备、给药、给药后扫描及 ¹³¹I 治疗后甲状腺激素抑制治疗。2015 年指南中,这些治疗步骤较前更为详实。

3.1 RAI 治疗前准备

RAI 治疗或诊断前,LT4 停药约 3~4 周;如果停药时间大于 4 周,改服 LT3,治疗前停药 LT3 至少 2 周,治疗前需 TSH>30mIU。2015 年指南中停药时间稍延长,且没有明确一个有利于长期预后的 TSH 界值。

3.2 RAI 治疗给药活度

甲状腺全切术后 RAI 治疗,2015 年指南推荐低危组和具有低危特点的中危组患者,选择 30mCi。而 2009 年指南推荐低危组 30~100mCi。Kukulski 等^[20]将 390 例患者随机行 30、60、100mCi 清灶治疗后,平均随访 10 年,结果显示 30mCi 的局部复发率占 2%,60mCi 和 100mCi 局部复发率占 3%,三种不同活度的治疗复发率无明显差异。总体来说,30mCi 和 100mCi 的清灶成功率接近,但是低活度 ¹³¹I 减少对唾液腺的放射性。对于可疑残余病灶,两次指南分别

为无明显变化(150mCi, 100~200mCi)。

甲状腺切除术后局灶或远处转移者, 进行清灶治疗, 剂量一般为 150mCi。不同器官的转移灶清灶的剂量不同, 肺部转移灶一般 100~200mCi 或 100~150mCi(>70 岁), 碘-131 治疗骨转移灶效果较差。

对于可疑的甲状腺微小残余灶, 辅助治疗建议 150mCi, 但是 ^{131}I 治疗的活度仍然存在争议。Rosario 等^[21]将 102 例 PTC 术后、符合中危(高危特征)、非刺激性 $\text{Tg}<0.3\text{ng/ml}$ 、 TgAb 及颈部超声(-)的患者, 进行 30~50mCi 辅助治疗, 之后进行 12 个月随访, 以 $\text{Tg}\leq 0.2\text{ng/ml}$ TgAb 及超声(-)作为标准, 约 99% 患者达标。

3.3 甲状腺素抑制治疗

在 2015 年指南中提出更为详细的适应证, TSH 抑制界值在 高危组至 0.1mU/L (强烈推荐), 中危组 $0.1\sim 0.5\text{mU/L}$, 低危组分成三种情况: RAI 治疗或不治疗, 未检测到血清 Tg , 维持在 $0.5\sim 2\text{mU/L}$ 的下限; RAI 治疗或不治疗, 低水平血清 Tg 维持在 $0.1\sim 0.5\text{mU/L}$ 下限; 甲状腺切除患者, 维持在 $0.5\sim 2\text{mU/L}$ 之间。2009 年指南高、中危组未进行区别($<0.1\text{mU/L}$), 低危组均维持在 $0.1\sim 0.5\text{mU/L}$ 。

3.4 ^{131}I 治疗后随访

3.4.1 血清 Tg 在随访中的作用

血清 Tg 水平在监测肿瘤残余灶及疾病复发率起到重要作用。于鹏等^[22]对 596 例甲状腺部分切除术后 ^{131}I 治疗患者, 随访血清 Tg 及全身 ^{131}I 显像, 结果表明, 血清 Tg 与 ^{131}I -WBS 显著相关, 两者均提示体内存在肿瘤转移灶。血清 Tg 与甲状腺球蛋白抗体应同时检测。初次甲状腺治疗后, 高危组 Tg 随访时间间隔小于 6~12 个月; 中、低危组虽无明确随访时间, 但 2015 年指南建议 RAI 治疗后未进行颈部超声的中低危组每 6~18 个月随访; 甲状腺治疗的所有患者均应每 12 个月检测 TSH 水平。

3.4.2 影像学检查在随访中的作用

除颈部超声、全身 ^{131}I 显像及 PET/CT 外, 2015 年指南强烈推荐 DTC 术后 CT 和 MRI 随访复查。颈部 CT 可直观甲状腺周围组织如气管、食管、喉等的情况^[23], 是否复发或侵犯等。

以下三种情况需要颈部及胸 CT、MR: ①淋巴结广泛转移, 颈部超声无法进行全面评估; ②对侵袭性 DTC 评估, 上呼吸道需全面评估; ③颈部超声(-), 但

血清 Tg 水平高。 $\text{Tg}>10\text{ng/ml}$ 和 TgAb 升高的高危组患者, 无论是否行 RAI 显像, 均需要进行胸部 CT 检查。尽管颈部及胸部 CT 无明显异常, $\text{Tg}>10\text{ng/ml}$ 的高危组患者出现相关临床症状时或进行 TSH 刺激治疗时, 应进行头颅 MR、骨骼 MR 及腹部 CT/MR。

综上, 2015 年指南总结近几年的多种研究成果, 在 DTC 术后 ^{131}I 治疗方面, 进行如下更新及补充: 疾病风险分级、治疗手段的不同指征、治疗剂量及随访中血清和影像学等, 有利于指导临床对 DTC 患者的治疗决策。

参考文献:

- [1] Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer[J]. *Thyroid*, 2009, 19(11): 1167-1214.
- [2] Wang RF. Nuclear medicine[M]. Third Edition. Beijing: Peking University Medical Press, 2013.[王荣福. 核医学[M]. 第三版. 北京: 北京大学医学出版社, 2013.]
- [3] Wu Q, Zhang JH, Wang RF. Overview and progress in radionuclide for diagnosis and treatment of differentiated thyroid cancer [J]. *Journal of Chinese Oncology*, 2014, 20(11): 904-907. [吴茜, 张建华, 王荣福. 放射性核素在分化型甲状腺癌诊疗中的应用现状和进展[J]. *肿瘤学杂志*, 2014, 20(11): 904-907.]
- [4] Wang RF, Wang F, Wu Q, et al. Clinical application of iodine 131 radiotherapy combined with leucogin in postoperative patient with differentiated thyroid cancer [J]. *Labeled Immunoassays and Clinical Medicine*, 2014, 21(1): 19-21, 28. [王荣福, 王飞, 吴茜, 等. 分化型甲状腺癌术后 ^{131}I 联合利可君治疗的临床应用研究 [J]. *标记免疫分析与临床*, 2014, 21(1): 19-21, 28.]
- [5] Mazzaferri EL. Management of low-risk differentiated thyroid cancer[J]. *Endocrine Practice*, 2007, 13(5): 498-512.
- [6] Roti E, degli Uberti EC, Bondanelli M, et al. Thyroid papillary microcarcinoma: a descriptive and meta-analysis study[J]. *Eur J Endocrinol*, 2008, 159(9): 659-673.
- [7] Kim KJ, Kim SM, Lee YS, et al. Prognostic significance of tumor multifocality in papillary thyroid carcinoma and its relationship with primary tumor size: a retrospective study of 2,309 consecutive patient[J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(1): 125-131.
- [8] 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[J]. *Thyroid*, 2012, 22(11): 1144–1152.
- [9] Lee J, Song Y, Soh EY. Prognostic significance of the number of metastatic lymph nodes to stratify the risk of recurrence[J]. *World J Surg*, 2014, 38(4): 858–862.
- [10] Adam MA, Pura J, Goffredo P, et al. Presence and number of lymph node metastases are associated with compromised survival for patients younger than age 45 years with papillary thyroid cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(21): 2370–2375.
- [11] Elisei R, Viola D, Torregrossa L, et al. The BRAF(V600E) mutation is an independent, poor prognostic factor for the outcome of patients with low-risk intrathyroid papillary thyroid carcinoma; single-institution results from a large cohort study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(12): 4390–4398.
- [12] Niemeier LA, Kuffner AH, Song C, et al. A combined molecular-pathologic score improves risk stratification of thyroid papillary microcarcinoma[J]. *Cancer*, 2012, 118(8): 2069–2077.
- [13] Nikiforova MN, Wald AI, Roy S, et al. Targeted next-generation sequencing panel (ThyroSeq) for detection of mutations in thyroid cancer[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(11): 1852–1860.
- [14] Liu J, Singh B, Tallini G, et al. Follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a clinicopathologic study of a problematic entity[J]. *Cancer*, 2006, 107(6): 1255–1264.
- [15] O'Neill CJ, Vaughan L, Learoyd DL, et al. Management of follicular thyroid carcinoma should be individualised based on degree of capsular and vascular invasion[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2011, 37(2): 181–185.
- [16] Lang W, Choritz H, Hundeshagen H. Risk factors in follicular thyroid carcinomas. A retrospective follow-up study covering a 14-year period with emphasis on morphological findings[J]. *Am J Surg Pathol*, 1986, 10(4): 246–255.
- [17] Huang CC, Hsueh C, Liu FH, et al. Diagnostic and therapeutic strategies for minimally and widely invasive follicular thyroid carcinomas[J]. *Surg Oncol*, 2011, 20(1): 1–6.
- [18] Sugino K, Ito K, Nagahama M, et al. Prognosis and prognostic factors for distant metastases and tumor mortality in follicular thyroid carcinoma[J]. *Thyroid*, 2011, 21(7): 751–757.
- [19] Ruel E, Thomas S, Dinan M, et al. Adjuvant radioactive iodine therapy is associated with improved survival for patients with intermediate-risk papillary thyroid cancer [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(4): 1529–1536.
- [20] Kukulska A, Krajewska J, Gawkowska-Suwinska M, et al. Radioiodine thyroid remnant ablation in patients with differentiated thyroid carcinoma: prospective comparison of long-term outcomes of treatment with 30, 60 and 100mCi [J]. *Thyroid Res*, 2010, 3(1): 9.
- [21] Rosario PW, Mourão GF, Calsolari MR. Low postoperative nonstimulated thyroglobulin as a criterion for the indication of low radioiodine activity in patients with papillary thyroid cancer of intermediate risk ‘with higher risk features’ [J/OL]. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cen.13024/full>, 2016–2–12.
- [22] Yu P, Gong FL, Wang RF, et al. Analysis on correlation of thyroglobulin with ¹³¹I-iodine whole body scan in differentiated thyroid carcinoma patients after thyroid ablation[J]. *Journal of Jilin University*, 2011, 24(7): 691–694. [于鹏, 宫凤玲, 王荣福, 等. 分化型甲状腺癌清甲治疗后 ¹³¹I 全身显像与甲状腺球蛋白测定的相关性 [J]. *吉林大学学报*, 2011, 24(7): 691–694.]
- [23] Yeh MW, Bauer AJ, Bernet VA, et al. American Thyroid Association statement on preoperative imaging for thyroid cancer surgery[J]. *Thyroid*, 2015, 25(1): 3–14.

启 事

每期杂志出版后,本刊都将给作者/通讯作者通过邮局,以印刷品挂号形式寄赠当期杂志 2 册。如未能及时收到杂志,请登录 <http://www.chinaoncology.cn>

⇒ 点击肿瘤学杂志

再点击

信息公告

MORE

查找 2016 年第 X 期《肿瘤学杂志》

杂志作者邮寄名单,按“挂刷号”可在当地邮局查询。