

# “中国肿瘤整合诊治指南(CACA) ——甲状腺癌诊治指南”解读

郑传铭,王佳峰,吕恬,徐加杰,谭卓,葛明华  
(浙江省人民医院/杭州医学院附属人民医院,浙江 杭州 310014)

**摘要:**甲状腺癌目前已成为增长最快的恶性肿瘤,跻身十大恶性肿瘤之一。如何对甲状腺癌进行预防、筛查、诊断、规范化治疗、康复与随访,将是提高我国甲状腺癌生存率、改善生活质量的重要保证,也是甲状腺领域专家肩负的重要责任。为了更好地推动我国甲状腺癌的临床管理,中国抗癌协会甲状腺癌专业委员会组织相关专家,结合最新文献和中国经验,撰写此指南。本指南涵盖不同病理类型的甲状腺癌的疾病管理,包括甲状腺乳头状癌、滤泡癌、髓样癌、未分化癌,旨在为我国甲状腺癌的规范化诊治提供指导与参考。

**关键词:**甲状腺癌;指南解读;中国抗癌协会

**中图分类号:**R736.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2022)08-0627-04

**doi:**10.11735/j.issn.1671-170X.2022.08.B001



葛明华 教授/主任医师

## Interpretations on the CACA Guidelines for Holistic Integrative Management of Cancer—Thyroid Cancer

ZHENG Chuan-ming, WANG Jia-feng, LYU Tian, XU Jia-jie, TAN Zhuo, GE Ming-hua  
(Zhejiang Provincial People's Hospital/People's Hospital of Hangzhou Medical College, Hangzhou 310014, China)

**Abstract:** In recent years, thyroid cancer is a common clinical problem, and significant scientific advances have occurred in the field. In order to better promote the clinical management of thyroid cancer in China, Chinese Anti-cancer Association of Thyroid Oncology organized relevant experts to write these guidelines based on latest relevant literatures and clinical experience of multiple centers. The guidelines provided recommendations for the management of different types of thyroid carcinoma, including papillary, follicular, medullary, and anaplastic carcinomas.

**Subject words:** thyroid cancer; interpretations on guidelines; Chinese Anti-cancer Association(CACA)

甲状腺癌(thyroid cancer, TC)目前已成为发病增长最快的恶性肿瘤,跻身十大高发恶性肿瘤之一,在女性更是位列恶性肿瘤发病前五,成为各界关注的热点和焦点。在中国抗癌协会(Chinese Anti-cancer Association CACA)的总体部署下,甲状腺癌专业委员会负责编写了《中国肿瘤整合诊治指南(CACA)——甲状腺癌》(以下简称CACA指南)<sup>[1]</sup>。CACA指南秉持“整体整合”的学术理念,涵盖了甲状腺癌主要病理类型,兼顾“指南—共识—经验”等不同层次的学术成果和观点,体现中国特色的“防—筛—诊—治—康”癌症整体防控服务体系。

## 1 甲状腺癌的预防、筛查和诊断

国内甲状腺癌流行病学特征主要包括:甲状腺

乳头状癌(papillary thyroid cancer, PTC)占据很大比例(约92%),城市发病率显著高于农村,东部地区发病率高于中西部。CACA指南认为甲状腺癌发病率上升最重要原因是诊断强度的增加,但不能仅仅归结于诊断强度的增加。童年期电离辐射暴露是甲状腺癌确认的环境风险因素,遗传因素是部分甲状腺癌(如家族性非髓样甲状腺癌和遗传性甲状腺髓样癌)的重要风险因素。近来较多研究表明肥胖与甲状腺癌发病具有相关性<sup>[2]</sup>,而肥胖人群在国内不断上升。CACA指南同时指出缺碘会增加辐射诱发甲状腺癌的风险,但目前无证据表明碘摄入过量与甲状腺癌发病风险的增加有关,也无证据表明食盐加碘与甲状腺癌高发的现象有关联<sup>[3-4]</sup>。

基于国际卫生组织关于肿瘤筛查的原则,目前认为对无症状人群行甲状腺癌筛查并无必要。我国甲状腺癌长期生存率虽然取得明显进步,但与发达国家仍存差距,肿瘤“早发现、早诊断、早治疗”对甲

通信作者:葛明华, E-mail: gemingh@163.com  
收稿日期:2022-08-10

甲状腺癌同样具有重要意义,因此有必要积极开展相关研究,制定适合我国国情的甲状腺癌筛查策略,建议对高风险人群(如童年期辐射暴露史、家族史等)应进行甲状腺癌筛查。

甲状腺癌的诊断主要涵盖肿瘤性质判断和肿瘤累犯程度的评估。高分辨超声和细针穿刺是甲状腺癌诊断最常用手段,分子标志物检测可应用于穿刺不确定甲状腺肿瘤的性质判断,*RET*基因筛查和遗传咨询有助于甲状腺髓样癌(medullary thyroid cancer, MTC)的临床评估和风险分层。在实验室检查方面,指南建议术前应行甲状腺功能、甲状腺球蛋白(thyroglobulin, Tg)及甲状腺抗体检测的基线评估,但促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)和Tg不能用于甲状腺肿瘤的鉴别诊断,降钙素在MTC的诊断和肿瘤负荷评估中具有重要作用。

## 2 甲状腺癌的治疗

指南强调甲状腺癌是典型的跨学科疾病,诊治过程涉及多个学科,必须坚持整合医学理念,发挥多学科诊疗团队(multidisciplinary team/treatment, MDT)在甲状腺癌的治疗和管理中起重要作用。

### 2.1 外科治疗

外科治疗是甲状腺癌最核心的治疗方法,即使是一些晚期、复发转移的甲状腺癌,外科治疗仍具有重要作用。CACA指南主要按病理类型对外科治疗的方式进行阐述。

对于分化型甲状腺癌(differentiated thyroid cancer, DTC),原发灶手术方式主要包括全/近全甲状腺切除术和甲状腺腺叶+峡部切除术,但需根据临床分期、复发风险和患者意愿,细化外科处理原则,不可一概而论,在一些情况下全甲状腺切除带来的并发症危害可能抵消其微小的肿瘤获益。CACA指南设置了两种手术方式的适应证和相对适应证,目的是要求临床医生仔细平衡全甲状腺切除的利与弊进行个体化治疗。对于预防性中央区淋巴结清扫一直存在较大争论,各指南推荐不尽一致,CACA指南基于cN<sub>0</sub> PTC隐匿性淋巴结转移率高,倾向常规行中央区清扫,但留有余地,表现在推荐条款19的描述:对cN<sub>0</sub>低危PTC,综合考虑肿瘤因素和功能保护等决定是否行中央区淋巴结清扫;对于侧颈区域还

是建议行治疗性清扫。

对于MTC, CACA指南建议绝大多数情况下行全/近全甲状腺切除,对单侧且病灶较小的散发性患者,也可考虑行腺叶加峡部切除术,但存在争论。建议常规行中央区淋巴结清扫,侧颈淋巴结清扫一般行治疗性,但对于临床评估侧颈淋巴结阴性的MTC,需结合中央区淋巴结转移情况、血清降钙素水平和原发灶等因素综合考虑。

对于甲状腺未分化癌(anaplastic thyroid carcinoma, ATC)的治疗, CACA指南非常强调快速和准确的评估,包括肿瘤侵犯程度和气道评估。手术治疗仅适合IVA期和部分IVB期(预期能达到R0/R1切除),不推荐减瘤切除。基于多个靶向药物在ATC中获得突破性进展,不建议对ATC行激进广泛的器官切除,因为疗效不确切且严重影响患者生活质量,同时可能延迟后续的放疗或系统治疗。气道评估在ATC整个治疗过程中都至关重要,气管切开的时机需综合判断,个体化决策,对于没有或判断不会发生气道梗阻者,不建议行预防性气管切开术。

CACA指南还首次对腔镜下甲状腺外科技术(endoscopic thyroid surgery, ETS)在甲状腺癌中的应用进行了推荐。ETS满足了患者的美容需求,目前已有大样本研究显示,在严格选择病例的前提下,ETS手术可取得同开放手术同样的效果,但报道中接受ETS的绝大多数是低危PTC,且缺乏随机对照研究<sup>[5-8]</sup>,因此指南建议将ETS应用于甲状腺癌必须严格把握适应证,坚持“肿瘤第一,功能第二,美容第三”的原则,确保手术范围同开放手术一致。

### 2.2 <sup>131</sup>I治疗

<sup>131</sup>I治疗是DTC最重要的辅助治疗手段,CACA指南提出三重风险分层决策DTC术后(已行全/近全甲状腺切除)<sup>131</sup>I治疗。三重风险评估是指基于TNM分期<sup>[9]</sup>的死亡风险评估、复发风险评估<sup>[10]</sup>,以及实时动态评估<sup>[11-12]</sup>,特别强调将实时动态评估纳入<sup>131</sup>I治疗前评估体系,及时修正风险分层,避免治疗过度及治疗不足。<sup>131</sup>I治疗DTC主要在以下几个方面发挥作用:(1)清灶治疗:针对无法手术切除的局部或远处转移病灶的治疗,旨在延缓疾病进展,改善疾病相关生存,提高生活质量;(2)辅助治疗:针对无影像学证据的术后生化可疑残存病灶或高复发风险分层患者的治疗,旨在降低复发及肿瘤相关死亡风

险;(3)清甲或残甲消融:清除甲状腺全切或次全切手术残留的甲状腺组织,尽快达到最佳治疗疗效反应。

### 2.3 内分泌治疗

CACA 指南对甲状腺癌的内分泌治疗进行了全面指导,主要包括 DTC 的 TSH 抑制治疗,甲状腺癌术后的甲状腺激素替代治疗和甲状腺癌术后甲状旁腺功能减退症的治疗。CACA 指南主张基于 DTC 的三重风险分层(初始复发风险分层,治疗反应分层和抑制治疗副作用风险分层)设立个体化 TSH 控制目标。TSH 控制目标分为初始期和随访期两个阶段,初始期无需进行抑制治疗副作用风险分层。特别值得注意的是 CACA 指南进一步放宽了低危 DTC 的 TSH 控制目标,即对于初始复发风险低危且治疗反应良好的 DTC,可将 TSH“相对抑制”至正常低值(<2.0 mU/L),5~10 年后转为甲状腺激素替代治疗。抑制治疗首选左甲状腺素口服制剂,并应注意副作用管理。对于 MTC、PDTC 和 ATC 仅需要替代治疗。

### 2.4 热消融治疗

甲状腺微小乳头状癌(papillary thyroid microcarcinoma, PTMC)的热消融治疗仍存在广泛的争议。热消融治疗本质属于局部治疗,不能保证 PTMC 治疗的彻底性,不符合目前认为的最小治疗单位为一侧腺叶的原则,同时不能治疗可能的隐匿性中央区淋巴结转移。目前尚缺乏高质量随机对照研究和热消融治疗的远期疗效评价,未来仍需进一步探索,故 CACA 指南暂不推荐将消融技术作为治疗 PTMC 的常规手段,建议开展更多、更长期的前瞻性临床研究,探索热消融治疗的有效性和安全性。

### 2.5 高难治性甲状腺癌的治疗

高难治性甲状腺癌主要包括碘难治性 DTC(RAIR-DTC),远处转移 MTC 和 ATC,是甲状腺癌主要死亡原因。对高难治性甲状腺癌的治疗应非常重视 MDT,合理整合多种治疗手段,进行个体化综合治疗。近年来分子靶向治疗在高难治性甲状腺癌治疗方面获得明显进展<sup>[13-14]</sup>,并呈现从多靶点药物向更加精准的特异靶点药物转变的趋势。

对于 RAIR-DTC 多靶点药物仑伐替尼、索拉非尼以及具有自主知识产权的阿帕替尼和安罗替尼均可应用,也可进行基因检测,选择特异靶点的药物如 RET 抑制剂和 NTRK 抑制剂等。

多靶点药物如凡他尼布、卡博替尼、安罗替尼可用于晚期 MTC。RET 是治疗 MTC 潜在最有效的靶点,对于存在 RET 变异的晚期 MTC 应选择塞帕替尼、普拉替尼等 RET 抑制剂。

对于 BRAF V600E 突变的 ATC,达拉非尼联合曲美替尼是最具突破性的进展,并可应用于新辅助治疗。拉罗替尼可用于 NTRK 融合阳性的 ATC,免疫检查点抑制剂的单独应用和联合应用也在积极开展临床试验。

## 3 甲状腺癌的随访管理和康复

CACA 指南建议对甲状腺癌患者进行长期随访管理,目的主要包括:(1)早期发现肿瘤复发和转移,对于复发患者及时治疗;(2)管理治疗相关毒副作用,如低钙血症处理,TSH 抑制治疗副作用处理,术后颈部功能锻炼等,促进患者康复,提高生活质量;(3)接受系统治疗的高难治性甲状腺癌,定期评估治疗疗效方案,及时调整治疗方案,改善患者生存。随访管理中应合理应用血清学检查、影像学检查,避免随访不足和随访过度。对于行全甲状腺切除的 DTC,CACA 指南强调采用实时动态的风险分层体系,及时调整随访及治疗策略。对于 MTC,应注重降钙素和 CEA 的变化趋势。

对低危 PTMC 的主动监测(积极随访)近年应用逐渐增多,但仍存在挑战,如缺乏有效的手段来甄别出真正的低危患者,无国内高级别循证医学依据,且成本效益未必低于早期手术<sup>[15]</sup>。CACA 指南对主动监测持相对谨慎态度,建议作为部分低危 PTMC 的选择之一,如极低危 PTMC,合并其他疾病需要优先治疗和患者预期寿命较短等情况。此外,对于晚期 DTC 肿瘤病灶长期稳定无进展的患者也可考虑进行主动监测。

## 4 结 语

绝大多数甲状腺癌预后优异,遵循临床指南进行规范化的防、诊、治是提高甲状腺癌患者生存率和生存质量的关键。部分高难治性甲状腺癌预后较差或非常差,是甲状腺癌主要死亡原因,其诊治应特别重视发挥整合医学和多学科团队的优势,同时也

应是临床研究和转化研究关注的重点和焦点。总之“让低危患者活得更好, 高危患者活得更久”是追求的目标。

## 参考文献:

- [1] 葛明华, 高明, 程若川. 中国肿瘤整合诊治指南(CACA)——甲状腺癌[M]. 天津: 天津科学技术出版社, 2022: 1-138. Ge MH, Gao M, Cheng RC. CACA guidelines for holistic integrative management of cancer—thyroid cancer [M]. Tianjin: Tianjin Science and Technology Press, 2022: 1-138.
- [2] Bhaskaran K, Douglas I, Forbes H, et al. Body-mass index and risk of 22 specific cancers: a population-based cohort study of 5.24 million UK adults[J]. Lancet, 2014, 384(9945): 755-765.
- [3] Zimmermann MB, Galetti V. Iodine intake as a risk factor for thyroid cancer: a comprehensive review of animal and human studies[J]. Thyroid Res, 2015, 8: 8.
- [4] 中华医学会地方病学分会, 中国营养学会, 中华医学会儿内分泌学分会. 中国居民补碘指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 1-23. Endemic Disease Branch of Chinese Medical Association, Chinese Nutrition Society, Endocrinology Branch of Chinese Medical Association. The iodine supplementation guidelines for Chinese residents [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2018: 1-23.
- [5] Son SK, Kim JH, Bae JS, et al. Surgical safety and oncologic effectiveness in robotic versus conventional open thyroidectomy in thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Ann Surg Oncol, 2015, 22(9): 3022-3032.
- [6] Tae K, Ji YB, Song CM, et al. Robotic and endoscopic thyroid surgery: evolution and advances [J]. Clin Exp Otorhinolaryngol, 2019, 12(1): 1-11.
- [7] 中国抗癌协会甲状腺癌专业委员会, 中华医学会肿瘤学分会甲状腺肿瘤专业委员会, 中国研究型医院学会甲状腺疾病专业委员会, 等. 无充气腋窝入路腔镜甲状腺手术专家共识 (2022 版) [J]. 中华内分泌外科杂志, 2021, 15(6): 557-563. Chinese Association of Thyroid Oncology, Thyroid Tumor Committee of Cancer Credit Association of Chinese Medical Association, Chinese Research Hospital Association Thyroid Disease Committee, et al. Expert consensus on endoscopic thyroidectomy by a gasless unilateral axillary approach (version 2022) [J]. Chinese Journal of Endocrine Surgery, 2021, 15(6): 557-563.
- [8] 徐加杰, 张李卓, 张启弘, 等. 无充气经腋窝腔镜甲状腺手术的临床应用 [J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2020, 55(10): 913-920. Xu JJ, Zhang LZ, Zhang QH, et al. Clinical application of the gasless unilateral axillary approach in endoscopic thyroid surgery [J]. Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, 2020, 55(10): 913-920.
- [9] Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. AJCC cancer staging manual [M]. 8th ed. New York: Springer, 2017.
- [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 [J]. Thyroid, 2016, 26(1): 1-133.
- [11] Tuttle RM, Tala H, Shah J, et al. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system[J]. Thyroid, 2010, 20(12): 1341-1349.
- [12] Vaisman F, Shaha A, Fish S, et al. Initial therapy with either thyroid lobectomy or total thyroidectomy without radioactive iodine remnant ablation is associated with very low rates of structural disease recurrence in properly selected patients with differentiated thyroid cancer [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2011, 75(1): 112-119.
- [13] Lan X, Cao J, Ye K, et al. TCR-Seq identifies distinct repertoires of distant-metastatic and nondistant-metastatic thyroid tumors [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105(9): dgaa452.
- [14] Lan X, Bao H, Ge X, et al. Genomic landscape of metastatic papillary thyroid carcinoma and novel biomarkers for predicting distant metastasis [J]. Cancer Sci, 2020, 111(6): 2163-2173.
- [15] Randle RW, Bushman NM, Orne J, et al. Papillary thyroid cancer: the good and bad of the “good cancer” [J]. Thyroid, 2017, 27(7): 902-907.

## 通信作者简介

葛明华, 博士/博士生导师/主任医师; 浙江省人民医院院长; 国家癌症中心/国家肿瘤质控中心甲状腺癌质控专家委员会主委, 中国抗癌协会甲状腺癌专委会前任主委、头颈肿瘤专委会副主委。浙江省医学会肿瘤分会主委, 浙江省医师协会肿瘤医师分会主委, 浙江省抗癌协会头颈肿瘤专委会主委、甲状腺肿瘤专委会前任主委。浙江省预防医学会甲状腺疾病预防与控制专委会主委。

国家卫生计生突出贡献中青年专家, 浙江省有突出贡献中青年专家, 省“万人计划”科技创新领军人才, 省卫生领军人才。享受国务院政府特殊津贴。普外科国家临床重点专科学科带头人, 浙江省恶性肿瘤临床医学研究中心主任, 浙江省内分泌腺体疾病诊治研究重点实验室主任, 浙江省内分泌腺体国际合作基地主任。擅长甲状腺、口腔颌面、耳鼻咽喉肿瘤的外科治疗、综合治疗及转化医学研究。