

成人甲状腺结节与分化型甲状腺癌诊治指南 (2015 年美国甲状腺协会) 解读

李小毅 张波 林岩松

100730 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院基本外科(李小毅), 超声科(张波), 核医学科(林岩松)

通信作者: 李小毅, Email: li.xiaoyi@263.net

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2017.04.018

【摘要】 甲状腺结节特别是分化型甲状腺癌(differentiated thyroid carcinoma, DTC)近年来呈高发趋势。随着患者数量以及相关研究的增加, 2015 年美国甲状腺协会(American Thyroid Association, ATA)更新了甲状腺结节与 DTC 治疗指南。指南中明确提出其主要目标是: 减小对大多数与疾病相关的死亡、复发的风险, 并降低对患者的过度治疗带来的潜在危害, 而给予高危患者恰当的治疗和监控。本文对 2015 年 ATA《成人甲状腺结节与分化型甲状腺癌诊治指南》做一解读, 主要包括: 甲状腺结节的筛查、诊断与治疗计划, 分化型甲状腺癌的初始外科治疗, 分化型甲状腺癌手术后的评估与治疗, 分化型甲状腺癌的随访, 以及病灶复发/持续存在、远处转移的诊治。

【关键词】 甲状腺肿瘤; 甲状腺结节; 实践指南

The interpretation of 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer

Li Xiaoyi, Zhang Bo, Lin Yansong

Department of General Surgery, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy Of Medical Sciences, Beijing 100730, China (Li XY); Department of Ultrasound, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy Of Medical Sciences, Beijing 100730, China (Zhang B); Department of Nuclear Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy Of Medical Sciences, Beijing 100730, China (Lin YS)

Corresponding author: Li Xiaoyi, Email: li.xiaoyi@263.net

【Abstract】 The prevalence of thyroid nodules, especially differentiated thyroid cancer, has increased during the past decades. With the consideration of increasing prevalence of the diseases, American Thyroid Association (ATA) updated the guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid carcinoma (DTC) in 2015. The aim of the new guidelines was to minimize potential harm from overtreatment in majority of patients at low risk for diseasespecific mortality and morbidity while appropriately treat and monitor those patients at higher risk. The updates of contents in new ATA guidelines are interpreted in this article, including the contents about screening, diagnosis and treatment plan of nodules, initial surgical treatment of DTC, the evaluation and treatment of DTC after surgery, follow-up and diagnosis and treatment of recurrence, persistence, and distant metastasis of DTC.

【Key words】 Thyroid neoplasms; Thyroid nodules; Practice guidelines

甲状腺结节非常常见, 流行病学研究表明: 在碘充足地区, 可触及甲状腺结节的患病率大概是女性 5%、男性 1%; 高分辨率超声可以在 19% ~ 68% 随机抽查人群探测到甲状腺结节。甲状腺结节的临床重要性在于排除甲状腺癌, 7% ~ 15% 的甲状腺结节为恶性病变。分化型甲状腺癌(differentiated thyroid carcinoma, DTC), 包括乳头状癌和滤泡状癌, 占全部甲状腺癌的绝大部分 (> 90%)。自从美国甲状腺协会(American Thyroid Association, ATA)甲状腺结节与分化型甲状腺癌指南 2006 年发表、2009 年修订以来, 相关的研究、文献数量快速增长, ATA 专家组(包括内分泌学、外科

学、核医学、放射学、病理学、肿瘤学、分子医学和流行病学)分析、总结了新近的研究, 在 2009 年指南的基础上, 于 2015 年底发布了新版的成人甲状腺结节与分化型甲状腺癌诊治指南^[1-2]。

由于有更新的研究表明: 甲状腺癌总体治疗结局相当良好, 特别是大多数患者疾病危险度低、相对“不积极”的治疗后仍能有较好的治疗效果, 所以新指南最突出的特点: 一是总体诊治思路“策略更趋保守”, 主要体现在细针穿刺细胞学检查(fine needle aspiration, FNA)穿刺指征、DTC 初始的手术范围、¹³¹I 治疗的指征及剂量等方面均较前“退

缩”;二是技术指导上将“推荐级别与证据级别分开标示”。新指南中,明确提出其主要目标是:减小对大多数疾病相关死亡、复发风险,降低对低危患者的过度治疗带来的潜在危害,而给予高危患者恰当的治疗和监控。

在美国每年新登记的甲状腺癌数量明显增加(2009 年为 37 200 例,2014 年为 63 000 例),中国甲状腺癌发生率亦有明显的增加。面对众多的患者,深刻理解指南、合理、规范诊疗无疑会有益于医、患;而作为甲状腺疾病的治疗的医生,应该对疾病筛查、诊断、治疗(包括各项治疗手段)、随访等过程有充分地了解,才能对疾病有恰当、准确的诊治,从而获得良好的疗效。下面就从这几个方面对新版指南的内容做一个解读^[3,4]。

一、结节的筛查、诊断与治疗计划

与 2009 年版指南意见相同,筛查主要对直径 > 1 cm 的结节进行评估,若超声提示有可疑或伴随淋巴结病变、头颈部放射线照射史,或有甲状腺癌家族史(一级亲属中有 1 人或 1 人以上患有甲状腺癌)时,也应对一些直径 < 1 cm 的结节进行评估。初次评估时应检查血清促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)水平(如果 TSH 水平较低,应该行核素扫描;高功能结节恶变率很低,可不必对此类结节行细胞学检查);已知或可疑甲状腺结节患者(包括 CT/MRI 意外

发现的结节或¹⁸F 标记的脱氧葡萄糖(¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography, ¹⁸FDG-PET)扫描显示甲状腺有摄取者)都应行甲状腺超声检查,检查结果要反应结节的大小、位置、超声特征等(高度怀疑恶性结节特异性最高的 3 个特征为:微钙化、边缘不规则、纵横比 > 1);多发结节和单发结节有同样恶性病变的风险,应同样评价这两类结节;FNA 是评估甲状腺结节最精确且性价比最高的方法(与触诊 FNA 相比,超声引导下 FNA 的无法诊断和假阴性细胞学结果发生率均较低),在评估时可以选用。

新版指南强调:超声检查需要对所有已知或可疑甲状腺结节患者进行颈淋巴结情况的评估;并且调整了 FNA 的指征(拟行 FNA、怀疑恶性结节的大小由 > 5 mm 变成 > 1 cm),应根据结节恶性风险的超声征象分类(高度可疑恶性、中度可疑恶性、低度可疑恶性、极低度可疑恶性和良性结节的恶性风险分别为 70% ~ 90%、10% ~ 20%、5% ~ 10%、< 3%、< 1%,图 1)进行 FNA。高度、中度可疑恶性的结节穿刺最大直径 > 1 cm,低度可疑恶性的结节 > 1.5 cm,极低度可疑恶性的结节 > 2 cm,不符合上述标准的结节和单纯的囊性结节不做 FNA。

FNA 建议的变化主要是根据新近的研究结果而改变的。虽然这一研究结果还需要更多临床研究验证,但是目前的结

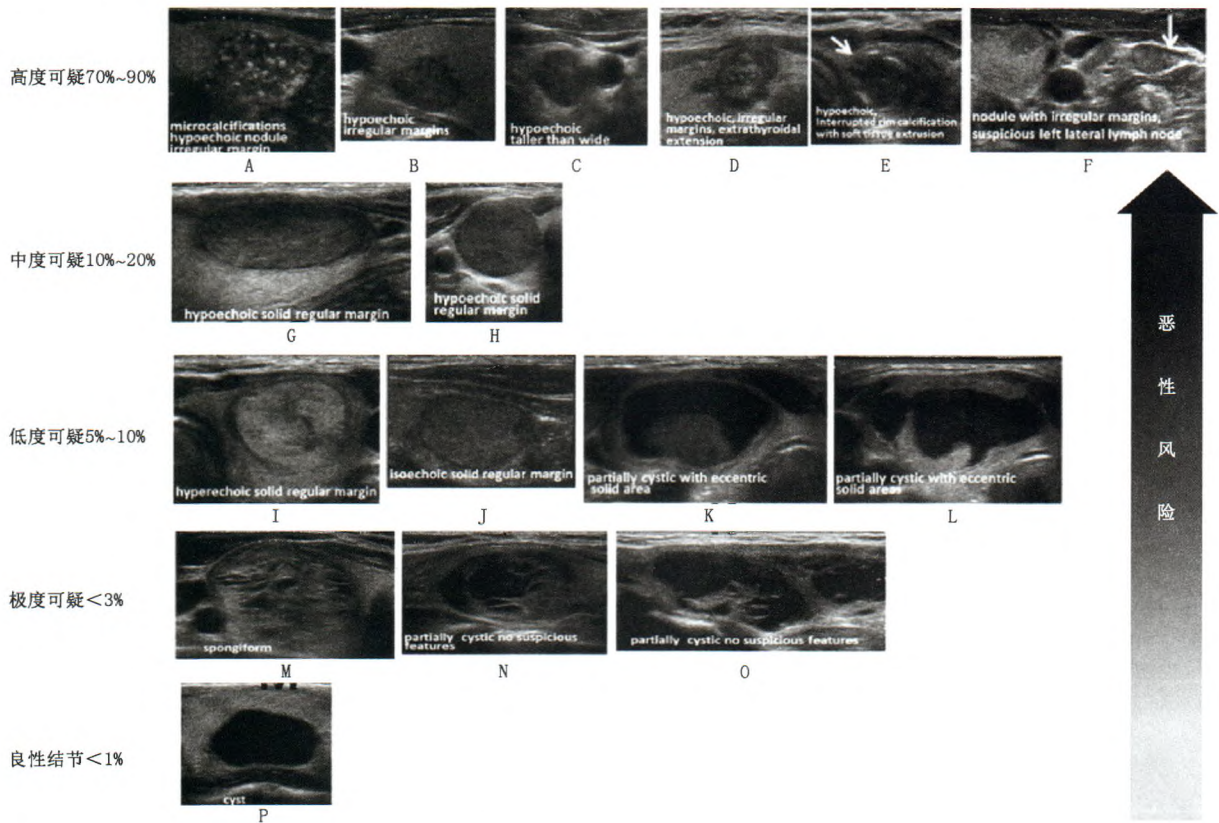


图 1 美国甲状腺协会 2015 年《甲状腺结节与分化型甲状腺癌诊治指南》列出的甲状腺结节超声形态恶性风险 A:低回声结节伴微钙化边界不规则;B:低回声边界不规则;C:低回声纵横比 > 1;D:低回声边界不规则腺体外侵犯;E:低回声边缘钙化中断伴软组织外侵;F:结节伴边界不规则、可疑转移的侧方淋巴结;G:低回声实性边界规则;H:高回声实性边界规则;K/L 囊实性伴偏心的实性区域;M:海绵样;N/O:囊实性无可疑征象;P:囊性

果已经对 >1 cm 的恶性的结节的诊断、治疗产生了影响。

新指南明确建议: FNA 结果应以贝塞斯达系统 (Bethesda System) 来报告。对于系统中不能确诊的患者, 不建议常规行 PET 来鉴别诊断; 可以检查分子标记物, 包括: BRAF、RAS、RET/PTC、Pax8-PPAR γ 。研究显示: RAS 突变的意义不明的非典型性 (atypia of undetermined significance, AUS)/意义不明的滤泡性病变 (follicular lesion of undetermined significance, FLUS)/滤泡性肿瘤 (follicular neoplasm, FN) 结节有 84% 的可能性是恶性病变, 有 BRAF^{V600E}、RET/PTC、PAX8/PPAR γ 突变的 AUS/FLUS/FN/可疑的恶性病变 (suspicious for malignancy, SUSP) 的结节恶性病变的风险 >95%。

Bethesda System 报告分为以下几类:

1. 细胞学无法确诊 (nondiagnostic/unsatisfactory): 应再次行超声引导下的 FNA; 反复活检仍无法确诊, 而超声高度怀疑恶性的结节, 或结节增大 (2 个径线超过 20%), 或出现恶性病变的临床表现时, 应考虑手术。

2. 细胞学结果为良性 (benign): 对于此类结节不需要立即的进一步检查、治疗, 如在碘摄入正常地区不推荐常规应用甲状腺激素抑制疗法。对于超声高度怀疑恶性的结节应该在 12 个月之内重复超声检查和超声引导下的 FNA; 对于低到中等度怀疑恶性的结节在 12 ~ 24 个月内重复超声检查, 结节增大或出现恶性征象, 可以重复 FNA 检查; 对于极低度怀疑恶性的结节, 若重复超声检查应间隔 24 个月以上。若结节 >4 cm, 引起压迫等症状时, 可以考虑手术; 对于复发、引起压迫症状或影响美观的囊性结节可以考虑手术或经皮酒精注射治疗。

3. 细胞学结果不确定 (AUS/FLUS, FN/SFN, SUSP): 对于此类结节需要根据不同情况来进行处理: 不能确定的异型性/不能确定的滤泡性病变 AUS/FLUS 的结节应重复 FNA 或查分子标志物, 仍不能确定时, 根据临床判断、以及患者的倾向可以选择观察或诊断性手术; FN/可疑的滤泡型肿瘤 (Suspicious for a Follicular Neoplasm, SFN) 的结节可以检查分子标志物, 若未能做或不能确定, 应考虑诊断性手术; SUSP 的结节应行手术治疗。通常对于此类的实性结节, 推荐单侧腺叶切除的手术方式, 这样既可以达到诊断、治疗的目的, 而且可以避免再次同侧手术及再手术的并发症。

4. 细胞学结果为恶性 (malignant): 对于此类结节通常建议手术, 在有下列情况时也可以密切观察: 极低危的肿瘤 (如微小乳头状癌不伴临床明确的转移或局部侵犯、细胞学或分子标志物未提示为侵袭性类型者), 因合并症而有很高手术风险的患者, 或者患者因其他原因仅有较短的预期寿命, 以及有其他需要先予处理的疾病。纳入极低危肿瘤进行观察、而不手术是因为: 甲状腺微小乳头状癌预后非常良好, 其疾病特异性死亡率 <1%, 局部或区域复发率为 2% ~ 6%, 远处转移率为 1% ~ 2%; 而且 2 项、共 1 465 例甲状腺微小乳头状癌的观察、而非首选手术治疗的前瞻性研究 (平均随访 5 ~ 6 年, 范围为 1 ~ 17 年) 表明: 患者的临床结果非

常良好, 这更可能是由于此类肿瘤“惰性”的特点而非治疗的结果^[5-6]。在 Ito 等^[5]对 1 235 例患者的研究中, 5 年、10 年时的肿瘤增大 (超声发现增大 3 mm) 的比例仅分别为 5% 和 8%, 临床证实的淋巴结转移的比例也仅有 1.7% 和 3.8%; 在 191 例观察后手术的患者 (包括因上述两种情况而手术的患者) 中, 仅 1 例出现了术后复发 (平均随访 75 个月, 范围 1 ~ 246 个月)。

若结节没有达到 FNA 标准, 但超声高度怀疑恶性者, 应在 6 ~ 12 个月内复查超声; 低到中等度怀疑恶性者在 12 ~ 24 个月内重复超声检查; 对于极低度怀疑恶性、>1 cm 的结节, 若重复超声检查应间隔 24 个月以上。

与 2009 年指南类似, 对于怀孕期这一特殊时间发现、评估的结节的建议是: 怀孕早期发现的细胞学提示为甲状腺乳头状癌的结节应行超声密切观察, 如果到孕 24 ~ 26 周时结节明显长大, 或超声发现颈淋巴结转移, 应考虑手术治疗; 但是, 如果到孕中期仍无明显变化或在孕中期诊断的甲状腺癌患者, 可将手术延迟至分娩后; 对 FNA 结果可疑或确诊甲状腺乳头状癌的孕妇, 建议使用左甲状腺素治疗、使 TSH 维持在 0.1 ~ 1.0 mU/L。

二、分化型甲状腺癌的初始外科治疗

与 2009 年指南有所不同, 新指南提出的分化型甲状腺癌初始治疗的目标是: 改善生存, 减少疾病持续存在/复发的风险以及随之而来并发症, 准确分期和疾病危险分层, 减小治疗相关的并发症和不必要的治疗。为达到此目标, 除了结节定性诊断、评估外, 甲状腺癌手术前病情的进一步评估是必须的, 其中主要是针对转移病灶的评估。

20% ~ 50% 的 DTC [尤其是甲状腺乳头状癌 (papillary thyroid carcinoma, PTC)] 患者有颈淋巴结受累。即使原发肿瘤很小或局限在甲状腺内也会发生这种情况。大约有 90% 的患者会发生微小转移 (<2 mm), 术前超声检查可在 20% ~ 31% 的患者中检出颈部可疑淋巴结, 20% 的患者的手术方案也可能会因此改变。超声的淋巴结转移征象包括微钙化、囊性改变、强回声、淋巴结变圆及周边血流^[7]。淋巴结皮质分界消失征象的敏感度高, 但特异度较低; 微钙化的特异度最高; 周边血流的敏感度和特异度都较高。但是任何一个单独的特征诊断敏感性都不足诊断所有的转移性淋巴结。由于可疑淋巴结的分区位置对于手术决策起重要作用, 超声还应描述可疑淋巴结的位置, 其多出现在 III、IV 和 VI 区, II、I 和 V 区较少。对短径 >8 ~ 10 mm 的可疑淋巴结进行超声引导下 FNA 进行细胞学检查或测定冲洗液的甲状腺球蛋白 (Tg) 水平, Tg 浓度 $\geq 1 \mu\text{g/L}$ 为可疑转移, Tg 水平愈高则淋巴结为转移性的可能性愈大, 其结果不受甲状腺球蛋白抗体 (TGAb) 的影响。

但是由于覆盖在淋巴结上方的甲状腺组织的存在, 术前的超声诊断也只能分辨出半数在术中发现的异常淋巴结。因此, 新版指南明确建议: 对于临床进展期疾病包括原发灶侵犯广、有多发或大块淋巴结转移的患者, 应该行增强 CT 或 MRI 检查来补充超声检查结果。

此外,新指南明确提出:所有要行甲状腺手术的患者都应该评估声音情况,包括声音变化、以及有关声音的检查。在术前声音不正常、有颈部或上胸部手术史、以及癌灶向腺体背侧侵犯或中央区有大量淋巴结转移的患者应该行术前喉镜检查。若术后发音不正常,应行喉镜检查。

新指南中对于初治患者的腺体切除方案修改得最大,其中主要是不同术式时对肿瘤大小的规定完全不同。新指南对腺体切除方案的建议是:

1. 癌灶 >4 cm,明显的腺体外侵犯(cT4),临床上有明确的淋巴结转移(cN1)或远处转移(cM1)者应行腺体全切或近全切。

2. 癌灶 >1 cm 并且 <4 cm、无腺体外侵犯、cN0 者可以采取腺体全切除、近全切除或单侧腺叶切除;对于低危乳头状和滤泡状癌来说,单侧腺叶切除可能已经足够;当然,根据疾病的特征及患者的选择,采取全切除以便放射性碘(radioactive iodine, RAI)治疗和随诊也是可以的。

3. 对于癌灶 <1 cm、没有腺体外侵犯、cN0 的患者,若行手术治疗应采取腺叶切除,除非有明确的对侧切除指征;这类小的、单发、腺体内癌灶,且患者无头颈部放射史、家族性甲状腺癌史、以及临床发现的颈淋巴结转移,单侧腺叶切除治疗已经充足。

腺体手术方式的调整是基于几方面研究数据的更新:一是在恰当选择的患者中,全切和单侧叶切除疗效相似;二是在中低危患者中常规 RAI 治疗策略发生了改变(原来常规使用 RAI 治疗要求全切腺体);三是随诊方案有了调整:从依赖于 RAI 显像到主要依据超声和 Tg 水平的系列监测。在不同术式的生存疗效研究中,虽然一项纳入 1985—1998 年诊断、治疗的 52 173 例(国家癌症数据库)甲状腺乳头状癌患者(43 227 例全切除,8 946 例单侧叶切除)的研究结果表明^[8]:10 年相对总生存率、复发率腺体全切组略好于单侧叶组(98.4% 比 97.1%, $P < 0.05$; 7.7% 比 9.8%, $P < 0.05$);但是,当根据病情分类调整后,在另一项 61 775 例患者(国家癌症数据库)的研究结果中^[9],未再看到 1~4 cm 甲状腺乳头状癌患者的总生存获益。此外,通过选择恰当的患者,单侧叶切除后局部或区域复发率也可以控制在 1%~4%,而且残留对侧叶切除率也可以 <10%;即便单侧叶切除后复发,经过恰当治疗并不影响生存率。由此可见,在选择恰当的中低危患者(单发 <4 cm、无明显腺体外侵犯、cN0)中,腺体的切除范围对疾病相关生存率影响小,而且在单侧叶切除后的补救治疗非常有效,因此保守的腺体切除策略是可以接受的。但是,对于 >45 岁、对侧结节、头颈部放射史、家族性分化型甲状腺癌的 1~4 cm 肿瘤患者可以建议行甲状腺全切。另外,患者在选择手术方式时,要权衡利弊,包括手术者的经验;但是必须注意到:即便是高手术量的医生全切手术的并发症率较单侧叶切除亦明显增高(14.5% 比 7.6%)。

新指南对于淋巴清扫的指征略有调整,但是变化不大:伴有临床发现的中央区淋巴结转移的患者应行甲状腺全切术、治疗性的中央区淋巴清扫(VI 区);对于 cN0 的进展期(T3、T4)、cN1b 的 PTC 患者应考虑行预防性单侧或双侧的

中央区淋巴清扫;对那些较小(T1、T2)、非侵袭性、cN0 的 PTC 或大部分滤泡状癌患者可只行甲状腺切除术而不行预防性淋巴清扫;活检证实颈侧淋巴结转移的患者应行治疗性颈侧区淋巴清扫术。

新指南还明确提出:对于所有患者,在手术解剖时都应该在直视下辨识喉返神经,同时保护喉上神经的外支;术中的神经刺激(有或没有监测)可以用来辨识神经、确认神经功能,但是,与直视下解剖,神经刺激并没有显著改善神经受损的情况;在复杂、高危险患者中,它可以减少喉返神经麻痹的发生率;另外,术中应该保留甲状旁腺及其血供。

三、分化型甲状腺癌手术后的评估与治疗

术后病理报告是后续疾病风险分层、治疗的重要基础,很多因素可能影响疾病的预后,因此新指南要求:除了美国癌症联合会(AJCC)/国际抗癌联盟(UICC)甲状腺癌分期标准所要求的、包含切除边缘状态的基本肿瘤特征外,病理学报告应列出有助于风险评估的附加信息,包括是否存在血管侵犯、受累血管的数量、检测和肿瘤侵犯的淋巴结数量、最大淋巴结转移灶的大小、是否存在结外侵犯;并应明确预后可能更差[如高细胞、柱状细胞、PTC 的钉样变异、甲状腺滤泡状癌(follicular thyroid carcinoma, FTC)广泛侵袭、分化差的肿瘤]或更好(如无侵袭性的 FTC 囊状滤泡变异、微侵袭的 FTC)的组织病理学变异类型等。

AJCC/UICC 联合制定的 TNM 分期系统一直被指南推荐用于评估 DTC 患者的术后死亡风险。新指南再次肯定了其对预后的预测作用和诊疗的指导作用;但是该系统仍存在不足之处,如:未能将病理组织类型、BRAF^{V600E}、端粒酶逆转录酶[*telomerase reverse transcriptase*, TERT; 研究显示:TERT 基因突变是 DTC 肿瘤相关死亡的独立预测因子($HR = 10.35$),与 BRAF^{V600E} 突变同时存在时疾病复发率更高]等分子特征、远处转移部位及数目、转移病灶功能状态(如碘或葡萄糖代谢情况)及初始治疗的有效性等与肿瘤死亡相关的因素纳入评估范畴。而且,虽然 DTC 死亡风险是随着患者年龄的增长而呈逐渐连续升高趋势,但并不存在特异性的年龄界值可对预后进行明确的分层。目前 DTC 的 TNM 分期将 45 岁作为分期的界值是否十分恰当,需进一步探讨。TNM 分期系统虽然有效,但是与其他系统相似,只能预测甲状腺癌不确定死亡的一小部分(5%~30%)。

由于 DTC 具有侵袭性较低的特征,大多数患者的生存预后良好,肿瘤总体死亡风险仅为 0.5/10 万。因此,对于 DTC 预后的研究、治疗措施的改善应该更多地注意其复发风险的问题。鉴于 TNM 分期系统不足以预测其复发风险,2009 年 ATA 指南首次提出了复发风险分层,将复发风险分为低、中、高危三层。这一分层系统也是后续治疗(如¹³¹I 治疗、TSH 抑制治疗)的重要决策基础。新指南根据新近有关复发危险因素包括肿瘤大小、淋巴结转移特征、血管侵犯程度及分子病理特征(但是,如 BRAF、TERT 等基因突变情况未常规纳入风险评估体系)等的研究,对影响复发风险分层的权重因素进行了修正和补充(图 2)。

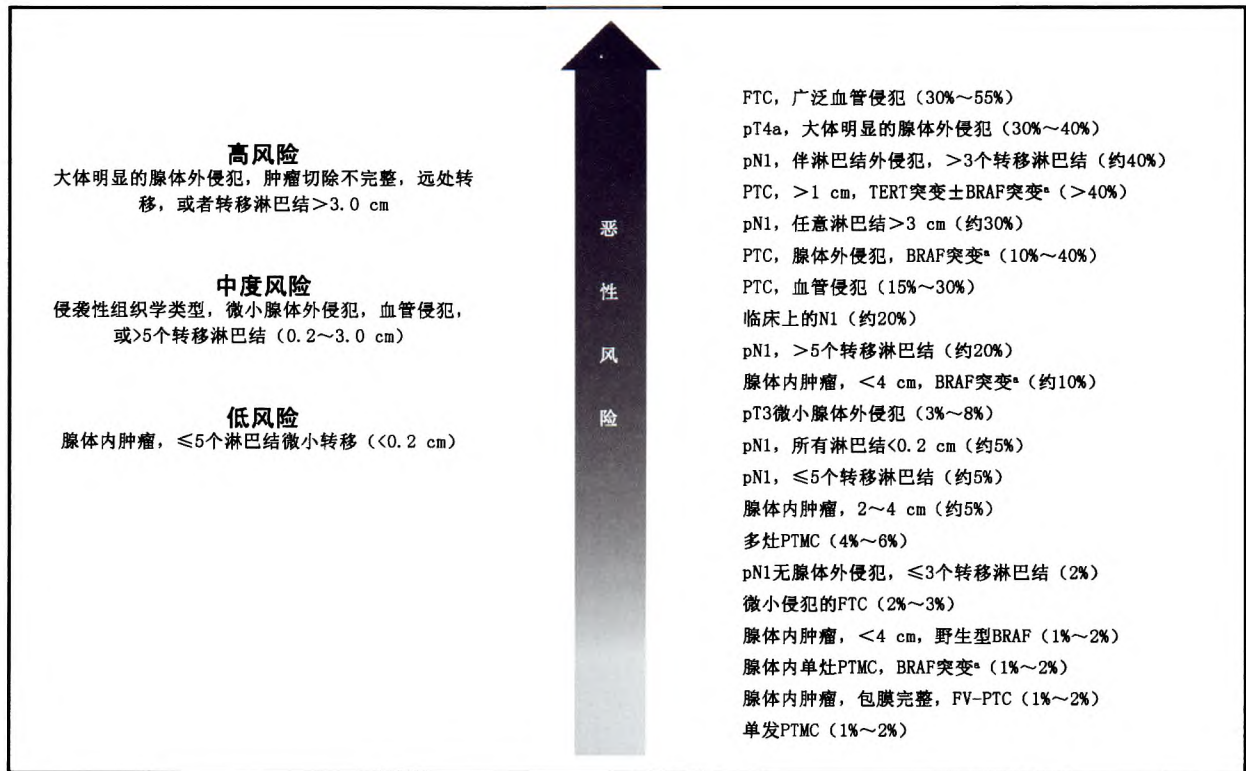


图 2 美国甲状腺协会 2015 年《成人甲状腺结节与分化型甲状腺癌诊治指南》列出的结构性病变的复发风险分层(在初始治疗后没有可以发现的结构性病变的患者中) 注:^a 最初的危险分层通常不建议分析 BRAF 和/或 TERT 的状态,我们应用这些结果去帮助临床医生给有结果患者得出适当的危险分层;FTC:甲状腺滤泡状癌;PTC:甲状腺乳头状癌;PTMC:甲状腺微小乳头状癌

根据上述分层,新版指南对于甲状腺全切的患者¹³¹I 治疗的推荐如下:高危分层患者强力推荐¹³¹I 治疗;中危分层患者推荐¹³¹I 治疗,但仅有镜下腺外侵犯且癌灶较小或淋巴结转移个数少、受累直径小且不伴高侵袭性组织亚型或血管侵犯等危险因素的中危患者不建议行¹³¹I 治疗[但若从便于通过监测血清 Tg 水平及 WBS 后续随访的角度,可行¹³¹I 清除甲状腺组织(简称清甲)治疗];低危分层患者不推荐行¹³¹I 治疗。

对于甲状腺全切的患者,新版指南明确了¹³¹I 治疗作为 DTC 重要的术后辅助治疗手段的 3 个概念:(1) 清甲治疗 (remnant ablation):清除手术残留的甲状腺组织,以便于在随访过程中通过血清 Tg 水平或¹³¹I 全身显像(whole body scan, WBS)监测病情进展,利于对 DTC 进行再分期;(2) 辅助治疗 (adjuvant therapy):探测并清除术后潜在的微小残留癌灶,以降低复发及肿瘤相关死亡风险;(3) 清灶治疗 (therapy):治疗无法手术切除的局部或远处转移病灶,以改善疾病相关生存率及无病生存率。

在决定是否行¹³¹I 治疗前,还应结合术后 Tg 水平、超声检查结果、或诊断性全身显像 (diagnostic whole body scan, DxWBS) 结果来进一步评估疾病状态。大部分患者术后 3 ~ 4 周 Tg 达到最低值。术后 Tg 值(无论是否 TSH 刺激;刺激时 TSH > 30 mU/L) < 1 μg/L 是很安全的(无 TgAb 的干扰),而 Tg ≥ 10 μg/L 时,无论患者复发风险分类怎样,应重新评估疾病状态和进一步的额外治疗。颈部超声与术后 Tg

水平检测相结合较单独检测术后 Tg 水平具有更高的复发预测价值,而术后 DxWBS 可能改变 25% ~ 53% DTC 患者的临床诊疗决策。

采用¹³¹I 治疗前,患者低碘饮食 1 ~ 2 周,并于治疗前等待期内避免使用含碘造影剂及含碘药物,以保证¹³¹I 可达到残余甲状腺组织或肿瘤病灶。停用左旋甲状腺素 3 ~ 4 周、使 TSH 水平至 30 mU/L 以上 (T3NO/NxMO 的中低危患者可以注射重组人促甲状腺激素)再行¹³¹I 治疗。因为疗效相似,为了减少不必要的辐射损伤、避免过度治疗,新版指南推荐采用低剂量 (30 mCi) 进行中低危患者的清甲治疗^[10-13]。对于伴有可疑或已证实的镜下残存病灶或高侵袭性组织学亚型(高细胞型、柱状细胞型等)但无远处转移的中高危患者,因没有证据证实增加治疗剂量可明显改善患者的临床转归,因此,新版指南推荐¹³¹I 辅助治疗剂量为 30 ~ 150 mCi。

甲状腺癌另一个重要的治疗手段——TSH 抑制治疗也是根据上述风险分层实施的:高风险患者,建议 TSH 抑制水平 < 0.1 mU/L,这样可能改善预后;中等风险的患者,建议 TSH 控制在 0.1 ~ 0.5 mU/L;已接受残留甲状腺去除治疗且血清 Tg 低于可检测水平的低风险患者, TSH 水平可维持在正常参考值范围的下限 (0.5 ~ 2.0 mU/L);已接受残留甲状腺去除治疗且血清 Tg 水平较低的低风险患者, TSH 水平可维持在或略低于正常参考值范围的下限 (0.1 ~ 0.5 mU/L),并持续监测复发风险;对于接受单叶甲状腺切

除术的低风险度患者, TSH 水平可维持在正常参考值范围的中低水平(0.5 ~ 2.0 mU/L)。TSH 抑制的不良后果主要是由亚临床甲状腺功能亢进症引起的后果, 包括心肌缺血患者的心绞痛加重, 老年患者房颤风险增高, 以及绝经后妇女出现骨质疏松的风险增高(此类患者应考虑钙补充剂、维生素 D 等进行辅助治疗)。因此, 在这一治疗中, 对每位患者个体而言, 最佳的 TSH 控制目标必须在 TSH 抑制的潜在益处与患者已有的疾病状态可能因亚临床甲状腺功能亢进症而进一步恶化之间取得平衡。

四、分化型甲状腺癌的随访, 以及病灶复发/持续存在、远处转移的诊治

甲状腺癌初始治疗后, 通常主要通过 Tg、TgAb、超声等检查进行随访。复查的时间一般是 6 ~ 12 个月一次, 高危患者可以增加复查次数, 中低危患者可以延长复查的间期。

对于其他检查, 新指南仅推荐具有高危侵袭特征的中高危患者于初始治疗后 6 ~ 12 个月行 DxWBS; CT/MRI 主要用于局部侵犯广泛、高风险 DTC 患者 Tg 升高(通常 > 10 μg/L)或 Tg 抗体上升明显时, 尤其是在考虑二次手术前应行螺旋 CT 等高分辨影像学检查, 以便术前充分确定手术部位和范围; 而¹⁸FDG-PET 扫描主要在 DTC 高危患者、血清 Tg 升高(一般 > 10 μg/L)及放射性碘成像阴性结果时应用。

随访中, 根据获得的新数据建立连续动态危险度评估模式、实时修正 DTC 的分期及复发危险度分层, 将更有助于修订后续的随访和治疗方案, 对患者实施个体化治疗。而术后的 TNM 分期及复发风险分层指导后续的¹³¹I 治疗及 TSH 抑制治疗方案主要是基于术前、术中及术后短期内获得的实时临床病理特征资料而进行的单时点静态评估。随着疾病自然转归及其对后续治疗所做出的不同反应, 患者的复发及肿瘤相关死亡风险会不断地发生变化。新版指南将“反应良好”(excellent response, ER)、“不确定的反应”(indeterminate response, IDR)、“生化的不全反应”(biochemical incomplete response, BIR)、“结构的不全反应”(structural incomplete response, SIR)4 种治疗反应(表 1)纳入作为初始治疗后的

动态危险度评估标准, 用以实时监测疾病转归情况, 及时调整 DTC 风险分层及后续的随访和治疗方案。鉴于 ER 患者的复发率仅 1% ~ 4%, 肿瘤相关死亡风险不足 1%, 应适当降低其随访强度及频率, 放宽 TSH 抑制治疗目标; IDR 患者在随访过程中 15% ~ 20% 出现结构性病变, 但死亡风险小于 1%, 应定期监测血清 Tg 水平, 对可疑恶变的非特异性病灶可行结构或功能性显象甚至病理活检; BIR 患者出现结构性病变的概率为 20%, 死亡风险小于 1%, 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; SIR 者 50% ~ 85% 呈疾病持续状态, 局部转移者死亡风险为 11%, 远处转移者死亡率高达 50%, 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。

在治疗上, 术前甲状腺癌诊断明确、建议行甲状腺全切而仅行单侧叶切除的患者, 应该切除残留的对侧腺叶, 若有 cN1、应同时行治疗性颈中央区淋巴清扫术。而对于随访过程中出现的局部或远处病灶复发/持续存在、转移时, 治疗方案优先等级(按次序)分别为: 手术切除用于可能治愈患者的局部病灶; ¹³¹I 治疗用于 RAI 反应的病灶; 体外放射治疗或其他定向治疗方法, 如酒精消融、热消融等, 以及甲状腺激素 TSH 抑制治疗用于病情稳定或病情进展缓慢的无症状患者; 激酶抑制剂的综合治疗(最好是使用 FDA 批准的或已参与临床试验的药物)用于明显进展的难治性患者。

再次手术时, 要考虑、平衡两个方面的问题: 一是再次手术的危险性如何, 二是手术较其它治疗是否是最佳的治疗。一些研究提示: 少量的复发转移淋巴结可能是惰性的、可以密切监测其变化^[14-15]; 而大量、侵袭性病灶应该手术治疗。对于能在影像上定位、最短径 ≥ 8 mm 的中央区 and 10 mm 的侧颈区淋巴结, 活检证实为转移性淋巴结后, 应该行治疗性颈中央区或颈侧淋巴清扫术, 并保留未受累的重要结构。当然, 这些淋巴结是否切除, 除了取决于其大小外, 还有其他一些因素需要考虑: 病灶是否临近重要结构, 患者声带的功能,

表 1 美国甲状腺协会 2015 年《成人甲状腺结节与分化型甲状腺癌诊治指南》列出的 4 种治疗反应

分类	定义	临床结局	治疗建议
反应良好	影像学结果阴性, 并且抑制性 Tg < 0.2 μg/L 或者刺激性 Tg < 1 μg/L	复发率 1% ~ 4%; 疾病特异性死亡 < 1%	应早期降低随访强度及频率, 放宽 TSH 抑制水平
生化的不全反应	影像学结果阴性, 并且抑制性 Tg > 1 μg/L 或刺激性 Tg > 10 μg/L 或 Tg 抗体水平逐渐增高	至少 30% 自然转化为无疾病状态; 有 20% 在额外治疗后达到无疾病状态; 20% 发展成结构性病变; 疾病特异性死亡 < 1%	若 Tg 值保持稳定或下降, 多数患者应继续观察并予以 TSH 抑制治疗。若 Tg 或 Tg 抗体逐渐升高, 应加进行其他检查并可能需要额外的治疗
结构的不全反应	存在结构或功能性病变的证据, 无论 Tg 水平及 Tg 抗体阳性与否	尽管给予了更多的治疗, 仍有 50% ~ 85% 为疾病持续状态; 疾病特异性死亡率在伴有局部转移者可达 11%, 在伴结构性远处转移者可高达 50%	是否要做额外的治疗或者继续观察应依据肿瘤大小、位置、增长速度、RAI 亲和力、 ¹⁸ FDG 亲和力、结构性病灶的病理来决定
不确定的反应	存在非特异性影像学发现, 碘扫描有甲状腺床的微弱摄取可以检测到非刺激性 Tg, 但值 < 1 μg/L, 刺激性 Tg 可以检测到, 但值 < 10 μg/L, 或者在无结构性或功能性病灶的情况下, Tg 抗体稳定或下降	在随访过程中 15% ~ 20% 会出现结构性病变, 其余无特异变化者或稳定或缓解; 疾病特异性死亡 < 1%	应持续观察, 对非特异性病灶进行恰当的系列影像检查, 并监测血清 Tg。观察中非特异性改变如有可疑变化, 可进一步行影像学评估或行活检

注: Tg: 甲状腺球蛋白; TSH: 促甲状腺激素

合并症,情绪,原发肿瘤的特性如组织学类型(high grade histology)、Tg 倍增时间、吸碘情况、PET 显像情况、分子学标志提示高危侵袭性者等。通常手术范围应该是区域清扫而非“摘草莓”方式,但是考虑到手术安全性问题,需要对手术范围进行调整。对于有呼吸道消化道侵犯的患者应行手术加 RAI 和/或外放疗;而对于有中枢神经系统转移的患者,手术和立体定向外照射是主要的治疗手段。

有关¹³¹I 治疗在局部复发性或远处转移的 DTC 患者中的应用,最关键的前提是病灶的摄碘能力。对于 DxWBS 发现的局部转移淋巴结或气管、食管转移病灶,¹³¹I 治疗可作为治疗方法之一于再次术前或术后凭经验施行。新版指南对于经验性治疗中组织的最大耐受剂量的上限由此前的 200 mCi 降低为 150 mCi,超过该剂量的¹³¹I 治疗同样禁用于 70 岁以上的 DTC 患者。肺部转移病灶对¹³¹I 治疗的摄取及反应较好,新版指南建议对于病灶逐渐缩小或减少的患者,每隔 6~12 个月再次施行¹³¹I 治疗;经验性治疗剂量推荐为 100~200 mCi,对于 70 岁以上患者的剂量为 100~150 mCi。骨转移灶虽然鲜少经¹³¹I 治疗治愈,但是病灶摄碘的骨转移患者仍可通过¹³¹I 治疗改善生存,故新指南推荐该部分患者行¹³¹I 治疗,推荐治疗剂量为 100~200 mCi。对于 Tg(+) ¹³¹I(-) 患者[指甲状腺已完全清除的患者,血清刺激性 Tg (sTg)可疑升高或呈升高趋势,但 DxWBS 未发现转移病灶],当 sTg > 10 μg/L 或应用重组人促甲状腺激素所致的 sTg > 5 μg/L 或 Tg 水平持续升高时,建议行¹⁸F-FDG PET/CT 进一步明确病灶或直接行 100~200 mCi 的经验性¹³¹I 治疗;若¹³¹I 治疗后显像(RAI post-therapy WBS, RxWBS)仍为阴性,应将其归为碘难治性 DTC 的范畴,需终止¹³¹I 治疗。

以上就是新版 ATA 指南主要内容的解读。虽然新指南内容已经十分详尽,但是仍有许多问题尚需澄清。由于分化型甲状腺癌的总体预后良好,临床治疗既要争取改善疾病的疗效,更要减少治疗带来的不良反应。因此,在指南的指导下,结合临床实践,努力做到“准确评估病情,给予恰当治疗”是十分重要的;这其中,与甲状腺患者充分沟通,尊重他们的意愿、让其参与到诊疗的决策中来也是必要的。

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[J]. *Thyroid*, 2016,26(1):1-133. DOI: 10.1089/thy.2015.0020.
- [2] 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. DOI: 10.1089/thy.2009.0110.
- [3] 林岩松,李娇. 2015 年美国甲状腺学会《成人甲状腺结节与分化型甲状腺癌诊治指南》解读:分化型甲状腺癌¹³¹I 治疗新进展[J]. *中国癌症杂志*, 2016,(1):1-12. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2016.01.001.
Li YS, Li J. The interpretation of 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Carcinoma: New
- progress in radioactive iodine therapy of differentiated thyroid carcinoma[J]. 2016,(1):1-12. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2016.01.001.
- [4] 张波,徐景竹,吴琼. 2015 年美国甲状腺学会《成人甲状腺结节与分化型甲状腺癌诊治指南》解读:超声部分[J]. *中国癌症杂志*, 2016,(1):19-24. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2016.01.003.
Zhang B, Xu JZ, Wu Q. The interpretation of 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: Ultrasound part[J]. 2016,(1):19-24. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2016.01.003.
- [5] Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, et al. Patient age is significantly related to the progression of papillary microcarcinoma of the thyroid under observation[J]. *Thyroid*, 2014,24(1):27-34. DOI: 10.1089/thy.2013.0367.
- [6] Sugitani I, Toda K, Yamada K, et al. Three distinctly different kinds of papillary thyroid microcarcinoma should be recognized: our treatment strategies and outcomes[J]. *World J Surg*, 2010,34(6):1222-1231. DOI: 10.1007/s00268-009-0359-x.
- [7] 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[J]. *Eur Thyroid J*, 2013,2(3):147-159. DOI: 10.1159/000354537.
- [8] Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, et al. Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer[J]. *Ann Surg*, 2007,246(3):375-381; discussion 381-384. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31814697d9.
- [9] Adam MA, Pura J, Gu L, et al. Extent of surgery for papillary thyroid cancer is not associated with survival: an analysis of 61,775 patients[J]. *Ann Surg*, 2014,260(4):601-605; discussion 605-607. DOI: 10.1097/SLA.0000000000000925.
- [10] Mallick U, Harmer C, Yap B, et al. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer[J]. *N Engl J Med*, 2012,366(18):1674-1685. DOI: 10.1056/NEJMoal109589.
- [11] Schlumberger M, Catargi B, Borget I, et al. Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer[J]. *N Engl J Med*, 2012,366(18):1663-1673. DOI: 10.1056/NEJMoal108586.
- [12] Kukulka A, Krajewska J, Gawkowska-Suwinska M, et al. Radioiodine thyroid remnant ablation in patients with differentiated thyroid carcinoma (DTC): prospective comparison of long-term outcomes of treatment with 30, 60 and 100 mCi[J]. *Thyroid Res*, 2010,3(1):9. DOI: 10.1186/1756-6614-3-9.
- [13] Fallahi B, Beiki D, Takavar A, et al. Low versus high radioiodine dose in postoperative ablation of residual thyroid tissue in patients with differentiated thyroid carcinoma: a large randomized clinical trial[J]. *Nucl Med Commun*, 2012,33(3):275-282. DOI: 10.1097/MNM.0b013e32834e306a.
- [14] 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[J]. *Thyroid*, 2011,21(8):845-853. DOI: 10.1089/thy.2011.0011.
- [15] 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]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012,97(8):2706-2713. DOI: 10.1210/jc.2012-1553.

(收稿日期:2017-02-09)

(本文编辑:高洁)