



· 专家述评 ·



林岩松，中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院主任医师、教授、博士后导师。中国医疗保健国际交流促进会甲状腺疾病专业委员会主任委员，中国临床肿瘤协会核医学专家委员会主任委员，中华医学会核医学分会治疗学组专家指导委员会主任委员，北京医学会核医学分会治疗学组组长，国家癌症中心甲状腺癌质控专家委员会副主任委员，中国抗癌协会甲状腺癌专业委员会常委。近10年来以第一作者或通信作者在相关领域核心期刊及SCI收录期刊上发表文章121篇。

## 甲状腺癌骨转移的诊治现状及展望

赵翊含，李若尘，林岩松

中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院核医学科，疑难重症及罕见病国家重点实验室，核医学分子靶向诊疗北京市重点实验室，北京 100730

**[摘要]** 对于占比90%以上、预后良好的分化型甲状腺癌（differentiated thyroid cancer, DTC），骨转移不仅是威胁患者生存质量的主要原因，也是现阶段临床诊疗领域亟待解决的难题。目前，国内外现有临床指南尚未能提供针对甲状腺癌骨转移的综合管理建议和精准诊疗策略，推动系统化与个性化诊疗方案的实施势在必行。因此，了解流行病学特征、明确发病机制、掌握常用诊断技术、探究最新治疗进展和评估疗效对于甲状腺癌骨转移的管理至关重要。在发病机制中，甲状腺癌骨转移多为溶骨性，通过释放多种细胞因子调控骨微环境与癌细胞间的相互作用，从而形成骨转移的恶性循环。DTC骨转移的早期识别对改善患者预后至关重要，其诊断可基于临床表现（如骨痛、病理性骨折、脊髓压迫和高钙血症等）、实验室检查（如红细胞和血小板计数、血清钙/磷和骨转换标志物等）及影像学检查〔如X线、计算机断层成像（computed tomography, CT）、磁共振成像（magnetic resonance imaging, MRI）、单光子发射计算机断层成像（single photon emission computed tomography, SPECT）/CT和正电子发射计算机断层成像（positron emission tomography, PET）/CT等〕结果。针对DTC骨转移的治疗涉及多种方式，如通过外科手术、放射介入治疗及外照射放射治疗处理局部病灶，或采用放射性核素（ $^{131}\text{I}$ 、 $^{89}\text{Sr}$ 和 $^{153}\text{Sm}$ ）、酪氨酸激酶抑制剂（仑伐替尼、索拉非尼等）或骨靶向药物（包括唑来膦酸、地舒单抗和 $^{90}\text{TC}$ -亚甲基二膦酸盐）控制全身骨转移病灶的发展。DTC骨转移治疗后应进行疗效评估，以指导后续治疗决策及预测预后。目前多学科协作的诊疗模式日趋成熟，骨转移性DTC的诊治应纳入外科、核医学科、放射介入科、外放射治疗科、肿瘤内科及临床检验科等，以确保对患者疾病情况的全面评估，客观地制订个体化治疗方案，达到预防疾病进展和缓解症状的目的。本文主要针对骨转移的流行病学现状、发生机制、诊断方法、治疗策略及疗效评估进行综述，以期理清甲状腺癌骨转移的诊疗思路，协助临床管理，为临床医师提供有益的参考和借鉴，面对骨转移性DTC患者时能迅速地做出准确诊断和精准的治疗决策。

**[关键词]** 甲状腺癌；骨转移；发生机制；诊断；治疗

中图分类号：R736.1 文献标志码：A

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2025.01.002

基金项目：无。

利益冲突：无。

伦理批件：不需要。

知情同意：不需要。

引用本文：赵翊含，李若尘，林岩松. 甲状腺癌骨转移的诊治现状及展望 [J]. 中国癌症杂志, 2025, 35(1): 12-20.

Funding: no.

Conflicts of interest: no.

Ethical approval: not required.

Informed consent: not required.

Cite this article: ZHAO Y H, LI R C, LIN Y S. Current status and prospect of diagnosis and treatment of bone metastasis of thyroid cancer [J]. China Oncol, 2025, 35(1): 12-20.

**Current status and prospect of diagnosis and treatment of bone metastasis of thyroid cancer** ZHAO Yihan, LI Ruochen, LIN Yansong (Department of Nuclear Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, State Key Laboratory of Complex Severe and Rare Diseases, Beijing Key Laboratory of Molecular Targeted Diagnosis and Therapy in Nuclear Medicine, Beijing 100730, China)

Correspondence to: LIN Yansong E-mail: linys@pumch.cn

[ **Abstract** ] For differentiated thyroid cancer (DTC), which accounts for over 90% of cases and usually has a good prognosis, bone metastasis is not only the main threat to patients' survival and quality of life, but also a difficult problem that needs to be solved urgently in clinical diagnosis and treatment at this stage. Currently, existing clinical guidelines at home and abroad have not yet provided comprehensive management recommendations and precise diagnostic and treatment strategies for bone metastasis in thyroid cancer, making it imperative to promote the implementation of systematic and personalized diagnostic and treatment plans. Therefore, understanding epidemiological characteristics, clarifying the pathogenesis, mastering commonly used diagnostic techniques, exploring the latest treatment progress and evaluating treatment efficacy are crucial for the management of bone metastasis in thyroid cancer. In terms of pathogenesis, bone metastasis in thyroid cancer is mostly osteolytic, regulating the interaction between the bone microenvironment and cancer cells through the release of various cytokines, thus forming a vicious cycle of bone metastasis. Early identification of bone metastasis in DTC is crucial for improving patient prognosis. Its diagnosis can be based on clinical manifestations (such as bone pain, pathological fractures, spinal cord compression and hypercalcemia), laboratory tests (such as red blood cell and platelet counts, serum calcium/phosphorus and bone turnover markers), and imaging examination results [such as X-ray, computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI), single photon emission computed tomography (SPECT)/CT, and positron emission tomography (PET)/CT]. The treatment of DTC bone metastasis involves multiple modalities, such as surgical treatment, interventional radiological treatment and external beam radiation therapy for local lesions, or the use of radionuclides ( $^{131}\text{I}$ ,  $^{89}\text{Sr}$  and  $^{153}\text{Sm}$ ), tyrosine kinase inhibitors (lenvatinib, sorafenib, etc.), or bone-targeting agents (including zoledronic acid, denosumab and  $^{99}\text{Tc}$ -methylene diphosphonate) to control the development of systemic bone metastasis. After the treatment of DTC bone metastasis, an efficacy evaluation should be conducted to guide subsequent treatment decisions and predict prognosis. With the increasingly mature multidisciplinary collaborative diagnosis and treatment model today, the diagnosis and treatment of bone metastatic DTC should include surgery, nuclear medicine, radiation and interventional therapy, external beam radiation therapy, medical oncology and clinical laboratory testing to ensure a comprehensive assessment of the patient's condition, make objective decisions on individualized treatment plans, and achieve the goal of preventing disease progression and alleviating symptoms. This article mainly reviewed the epidemiology, pathogenesis, diagnostic methods, treatment strategies and efficacy evaluation of bone metastasis, aiming to clarify the diagnostic and treatment thinking of bone metastasis in thyroid cancer, assist in clinical management, and provide useful references for clinicians to make rapid and accurate diagnosis and precise treatment decisions when facing patients with bone metastatic DTC.

[ **Key words** ] Thyroid cancer; Bone metastases; Pathogenesis; Diagnosis; Treatment

近几十年来，甲状腺癌的发病率在全球范围内呈持续升高趋势。与其他恶性肿瘤相比，大多数甲状腺癌进展缓慢，经过规范化治疗后患者预后良好，10年总生存（overall survival, OS）率达90%以上，尽管如此，一旦甲状腺癌发生远处转移，将显著影响患者的生存，10年OS率降至40%<sup>[1]</sup>。甲状腺癌骨转移的发生率仅次于肺转移，针对甲状腺癌骨转移患者的管理重心在于预防疾病进展和缓解症状[包括疼痛管理、骨相关事件（skeletal-related event, SRE）处理及姑息治疗]，治疗决策取决于骨转移为局部还是广泛、是否存在骨外转移及原发肿瘤的特征<sup>[2]</sup>。随着临床研究的持续深入，甲状腺癌骨转移的诊断与治疗领域取得了一定的进展，但在临床实践中仍缺乏系统性及规范化的管理措施，存在诸多

亟待攻克的关键难题和严峻挑战。目前，国内基于甲状腺癌骨转移的文献侧重介绍临床诊断及治疗方法，但未针对流行病学现状、发病机制及疗效评估等方面展开论述<sup>[3]</sup>。本文依据现行指南推荐及相关研究证据，详细阐述甲状腺癌骨转移的流行病学现状、发病机制、诊断技术、治疗策略及疗效评估，并重点探讨分化型甲状腺癌（differentiated thyroid cancer, DTC）骨转移的诊疗发展趋势和前景。

### 1 甲状腺癌骨转移的流行病学现状

尽管甲状腺癌仅占全部恶性肿瘤的1%，但它是常发生骨转移的恶性肿瘤之一<sup>[4-5]</sup>。根据第5版世界卫生组织（World Health Organization, WHO）甲状腺肿瘤分类系统，甲状腺癌主要包括滤泡细胞源性的甲状腺乳头状癌（papillary

thyroid carcinoma, PTC)、甲状腺滤泡癌 (follicular thyroid carcinoma, FTC)、甲状腺嗜酸细胞癌 (oncocytic carcinoma of the thyroid, OCA)、甲状腺低分化癌 (poorly differentiated thyroid carcinoma, PDTC)、甲状腺未分化癌 (anaplastic thyroid carcinoma, ATC), 以及滤泡旁细胞源性的甲状腺髓样癌 (medullary thyroid carcinoma, MTC)。其中, PTC、FTC和OCA并称为DTC, 占全部甲状腺癌的90%以上<sup>[6]</sup>。在DTC中, PTC骨转移的发生率较低 (1.4%~7.0%), FTC更容易侵犯血管导致癌细胞的远处播散, 其骨转移发生率 (7%~28%) 显著高于PTC<sup>[1]</sup>, 而OCA表现出比其他DTC更具侵袭性的临床模式, 在诊断时发生骨转移的概率高达41%<sup>[7]</sup>。此外, 据报道MTC的骨转移率为20%~40%<sup>[8]</sup>, ATC的骨转移率为5%~15%, 通常存在多个其他部位的远处转移<sup>[9]</sup>。一旦甲状腺癌发生骨转移, 患者预后通常较差, 生存期缩短, 10年OS率仅为13%~21%<sup>[1]</sup>。目前, 关于中国甲状腺癌骨转移的流行病学数据尚待完善, 需要通过广泛的调查研究来进一步统计和补充。

## 2 甲状腺癌骨转移的发生机制

骨髓中贮存着丰富的细胞因子和生长因子, 形成有利于特定类型癌细胞生存和增殖的微环境, 并能同时参与骨细胞活性的调节, 与成骨细胞和破骨细胞相互作用。因此, 甲状腺癌骨转移的发生主要有以下两种机制: 一方面, 免疫系统能对骨微环境中的宿主细胞发挥多重抑制性和刺激性作用促进骨转移, 而多种细胞因子对免疫细胞和免疫反应也有影响, 如调节破骨细胞功能的核因子 $\kappa$ B受体活化因子 (receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B, RANK) 配体 (RANK ligand, RANKL), 不仅可由成骨细胞产生, 也可由淋巴细胞产生, 能够激活树突状细胞<sup>[10]</sup>; 另一方面, 甲状腺癌细胞随血流到达骨髓后会释放多种细胞因子, 如甲状旁腺激素相关蛋白、白细胞介素11和锯齿状蛋白1, 诱导成骨细胞分泌RANKL, 刺激破骨细胞形成和激活, 进而引起骨破坏<sup>[11]</sup>。甲状腺癌骨转移多以溶骨性破坏为主, 多发生在中轴骨, 最常见于脊柱, 其次是骨盆, 主要潜在机制是血液通过椎静脉丛引流,

或转移瘤优先扩散到血流量最高的中轴骨红骨髓<sup>[12]</sup>。此外, RANKL-RANK通路是破骨细胞生成的主要调节因子, 成熟破骨细胞释放生长因子, 如胰岛素样生长因子1和转化生长因子 $\beta$ , 刺激癌细胞进一步进展, 形成甲状腺癌溶骨性转移的恶性循环<sup>[13]</sup>。随着上述过程的发展, 破骨细胞活性和骨吸收不断增加, 使骨微环境更易于发生癌细胞的转移和定植, 甲状腺癌细胞逐渐在骨骼中大量生长繁殖, 最终形成可检测到的骨转移病灶。

## 3 甲状腺癌骨转移的诊断方法

早期识别甲状腺癌骨转移对于及时干预病灶和优化治疗方案起到关键作用, 旨在降低SRE风险、提升治疗效果及改善预后。诊断甲状腺癌骨转移应整合临床表现、实验室检查及影像学检查等多方面信息, 以全面了解疾病情况、精准评估, 制订最佳个体化治疗方案。

### 3.1 临床表现

甲状腺癌本身缺乏特异性临床症状, 多数骨转移患者以局部肿胀伴疼痛、关节活动障碍甚至骨折为首发症状就诊。DTC患者在术前检查、术后<sup>131</sup>I治疗或随访中发现骨转移病灶, 初期临床症状不典型, 随着骨转移的进展部分患者会发生包括骨痛、病理性骨折、脊髓压迫和恶性高钙血症等SRE, 严重降低患者的生活质量<sup>[14]</sup>。骨转移引起的疼痛症状主要由于生物性及机械性因素, 前者是肿瘤细胞局部释放细胞因子和化学介质刺激骨膜及骨内神经导致疼痛, 后者则由于骨肿瘤的压迫作用导致骨组织变薄、骨皮质张力增加引起骨痛。有研究<sup>[15]</sup>显示, 78%的骨转移性DTC患者发生 $\geq 1$ 次SRE, 从确诊骨转移到首次SRE的中位时间为5个月, 且在初次SRE后, 65%在平均10.7个月后发生第2次SRE, 39%遭受 $\geq 3$ 次SRE。因此, 应重视DTC骨转移SRE的发生, 定期评估、治疗并降低其重复发生率。

### 3.2 实验室检查

骨转移相关实验室检查如红细胞和血小板计数、血清钙/磷和骨转换标志物等在评估疾病状态和监测治疗反应中具有重要作用。其中, 骨转换标志物是成骨细胞和破骨细胞在不同阶段释放的蛋白质或骨基质降解产物, 分为骨形成和骨

吸收标志物。骨形成标志物主要包括总碱性磷酸酶、骨特异性碱性磷酸酶（bone-specific ALP, b-ALP）、I型胶原氨基端前肽、I型胶原羧基端前肽和骨钙素；骨吸收标志物主要包括羟脯氨酸、吡啶啉、脱氧吡啶啉、I型胶原交联羧基端肽、I型胶原交联氨基端肽和抗酒石酸酸性磷酸酶5b等<sup>[16]</sup>。目前，除甲状腺球蛋白（thyroglobulin, Tg）或Tg抗体（Tg-antibody, TgAb）升高可特异性提示DTC骨转移外，有研究<sup>[17]</sup>发现b-ALP对早期诊断DTC骨转移具有临床价值，且b-ALP、I型胶原交联氨基端肽和I型胶原交联羧基端肽异常升高与骨转移程度密切相关。由此推断，骨形成和骨吸收在DTC骨转移的发生、发展过程中均处于活跃状态，构成了连贯的骨重塑过程。

### 3.3 影像学检查

影像学方法可用于骨转移的检测、定位和病变范围的评估，必要时指导活检进行组织学诊断。X线成像是病理性骨折初步识别和评估骨转移的一种常用影像学方法，但对于早期溶骨性病变的检测灵敏度较低，病变检出限为直径 $>1\text{ cm}$ <sup>[1]</sup>。计算机体层成像（computed tomography, CT）可提供精确解剖学定位和指导活检，敏感识别癌细胞造成的骨皮质的破坏，但易漏诊骨转移仅侵犯骨髓的早期情形。而磁共振成像（magnetic resonance imaging, MRI）由于对软组织和骨髓的信号对比度高，在判断髓腔内浸润范围和软组织侵犯程度方面优于CT，且对于脊柱转移和脊髓压迫的检测较为敏感<sup>[2]</sup>。然而，上述三者作为解剖成像均无法提供骨转移病灶的功能及代谢信息，限制了其在评估骨转移治疗效果方面的应用。此时，核医学的功能影像学显像将发挥其在反映肿瘤病变功能代谢方面的价值。如单光子发射计算机断层成像（single photon emission computed tomography, SPECT）/CT或正电子发射计算机体层成像（positron emission tomography, PET）/CT融合技术将功能与解剖图像相结合，对病灶的早期识别、精准定位及治疗效果评估有重要的临床价值<sup>[1]</sup>。全身骨显像及SPECT/CT是目前诊断骨转移的灵敏方法，其显像剂<sup>99m</sup>Tc-亚甲基二膦酸盐

（<sup>99m</sup>Tc-methylene diphosphonate, <sup>99m</sup>Tc-MDP）能够灵敏地反映成骨性骨转移的血供及局部无机盐代谢情况，而溶骨性转移可能表现为假阴性而漏诊<sup>[18]</sup>。与骨显像相比，<sup>131</sup>I诊断性全身显像（diagnostic whole-body scan, Dx-WBS）对于DTC骨转移的诊断特异度和灵敏度更高，但仅适用于分化良好、钠碘同向转运体表达阳性的DTC，而DTC多发骨转移通常与肿瘤侵袭性较高、分化程度较低相关<sup>[19]</sup>。因此，<sup>131</sup>I Dx-WBS及SPECT/CT融合显像可用于分化良好的DTC骨转移探测，而分化相对较差的DTC骨转移常被漏诊。对于血清Tg或TgAb水平持续升高且Dx-WBS呈阴性的DTC骨转移，<sup>18</sup>F-氟代脱氧葡萄糖（<sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose, <sup>18</sup>F-FDG）PET/CT有较高的灵敏度和特异度<sup>[20]</sup>。一项涉及骨显像、<sup>131</sup>I Dx-WBS与<sup>18</sup>F-FDG PET/CT对DTC骨转移诊断及预后预测效能研究<sup>[21]</sup>的结果显示，PET/CT阳性是预后不良的独立因素，FDG的摄取与DTC的分化程度及侵袭性相关，且Dx-WBS和PET/CT两者联合可评估骨转移的治疗效果。另有研究<sup>[22]</sup>显示，PET/CT所提示的高糖代谢转移灶与DTC骨转移的低生存率及放射性碘难治性（radioactive iodine-refractory, RAIR）相关。

## 4 DTC骨转移的治疗策略

DTC骨转移的治疗旨在减少并发症、提高生活质量和延长生存期，涉及多种治疗方法（图1）。

### 4.1 局部治疗

#### 4.1.1 外科手术

外科手术是DTC骨转移的一种常用治疗手段，尤其针对脊柱转移，主要手术适应证包括骨结构不稳定、骨折和难治性骨痛<sup>[18]</sup>。2015年美国甲状腺协会（American Thyroid Association, ATA）指南<sup>[20]</sup>建议孤立、有症状的骨转移瘤可考虑完全手术切除，特别是对于年龄 $<45$ 岁的患者。有研究<sup>[23-24]</sup>显示，针对寡转移灶的完全切除能够显著地提高DTC骨转移患者的生存率。然而，当患者高龄、转移灶大、存在广泛的骨转移灶或出现严重并发症等情况无法行根治性手术切除时，姑息性手术尽管缺乏生存获益证据，但仍能缓解骨转移相关症状或预防病理性骨折、负

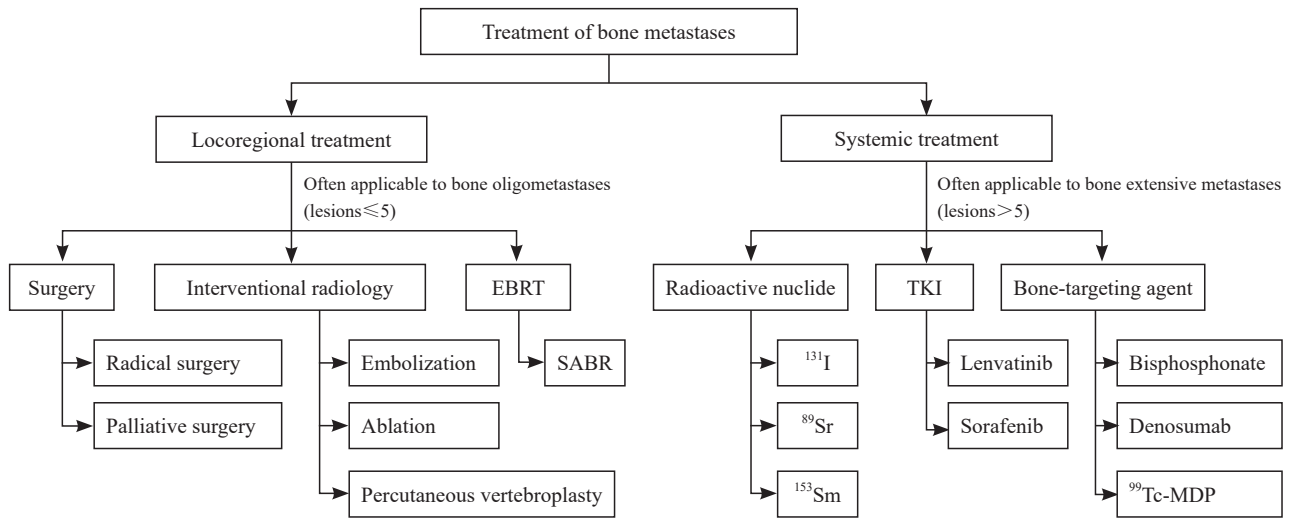


图1 DTC骨转移的治疗方法

Fig. 1 Treatment methods for bone metastases of DTC

EBRT: External beam radiation therapy; SABR: Stereotactic ablative radiotherapy; TKI: Tyrosine kinase inhibitor.

重骨转移导致脊髓压迫的情况发生<sup>[25-26]</sup>。甲状腺癌骨转移行姑息性手术的主要方式是病灶的重建或固定, 以及针对脊髓病变的减压和部分切除<sup>[27]</sup>。

#### 4.1.2 放射介入治疗

放射介入治疗为孤立或数量较少的DTC骨转移灶提供了较保守的外科手术替代方法, 包括栓塞治疗、消融治疗和经皮椎体成形术, 可单独或联合使用<sup>[28]</sup>。DTC骨转移病变血运丰富, 栓塞治疗通过不同试剂阻断血管, 导致血管缺血坏死从而阻断肿瘤组织的血供<sup>[29]</sup>。有研究<sup>[30]</sup>表明, 虽然栓塞治疗不能延长患者生存期, 但可缓解疼痛症状、预防神经损伤、减轻肿瘤负荷和辅助外科手术。美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南<sup>[31]</sup>建议在手术切除骨转移瘤之前进行栓塞, 以降低出血风险。消融治疗也是缓解骨转移疼痛有效且安全的方法, 潜在优势在于便捷、成本低、能够降低发病率和死亡率并实时指导成像<sup>[32]</sup>。目前常用的消融技术有射频消融、微波消融和冷冻消融, 通过高温或低温直接灭活肿瘤组织。此外, 对于仅有疼痛症状但不合并神经损伤或脊柱不稳定的患者, 可以考虑采用替代开放性手术的微创技术, 如经皮椎体成形术和经皮椎体后凸成形术。在CT引导下经皮向溶骨病灶内注射聚甲基丙烯酸甲酯(骨水泥), 可增加椎体抗压强度、提高脊柱稳定性及缓解疼痛症状<sup>[18]</sup>。

#### 4.1.3 外照射放射治疗(external beam radiation therapy, EBRT)

EBRT可单独用于难治性骨痛、预防骨折或脊髓压迫, 也可作为手术的辅助治疗<sup>[33]</sup>。尽管甲状腺癌对放射治疗敏感性差, 但EBRT对于有较高骨折和神经系统症状风险的骨转移患者仍是一种安全有效的选择<sup>[26]</sup>。此外, 立体定向消融放射治疗(stereotactic ablative radiotherapy, SABR)具有更精准的治疗技术, 尤其对于脊柱转移, 为靶病灶提供更高辐射剂量的同时能够降低周围关键器官损伤的风险<sup>[34]</sup>。一项前瞻性研究针对甲状腺癌脊柱转移进行了SABR的疗效及安全性评估, 采用单次或多次分割方案治疗后, 患者具有良好的耐受性, 且局部控制率较高, 2年局部控制率为88%<sup>[35]</sup>。然而, SABR对DTC骨转移患者的生存改善仍有待进一步研究来验证。

#### 4.2 全身治疗

##### 4.2.1 放射性核素治疗

放射性核素治疗能够释放 $\alpha$ 或 $\beta$ 射线, 破坏和杀伤肿瘤细胞。<sup>131</sup>I通过释放 $\beta$ 射线破坏DTC术后残余甲状腺或转移灶, 是治疗DTC骨转移可行且有效的一线治疗方法, 并能减轻骨转移导致的疼痛症状<sup>[21]</sup>。针对骨转移灶摄碘良好的DTC患者应首选<sup>131</sup>I治疗, 尤其病灶较小时治疗效果良好, 或可实现完全缓解, <sup>131</sup>I治疗可显著改善这类患者的预后, 但病灶较大时<sup>131</sup>I治疗效果不佳<sup>[36]</sup>。据报道, 不到一半DTC患者的骨转移灶呈<sup>131</sup>I摄取阳

性<sup>[37]</sup>，并且仅30%~50%的远处转移患者在<sup>131</sup>I治疗后观察到病灶完全缓解<sup>[38]</sup>。ATA指南建议对于DTC骨转移应进行至少3.7~7.4 GBq（100~200 mCi）的重复高剂量<sup>131</sup>I治疗，同时，为降低长期不良反应（如骨髓抑制）的潜在危害，应进行<sup>131</sup>I剂量测定<sup>[20]</sup>。通常情况下，DTC骨转移患者对<sup>131</sup>I治疗耐受性良好，然而，对于颅骨或脊柱较大的骨转移灶应谨慎考虑<sup>131</sup>I治疗，一方面，由于转移灶靠近脊髓，<sup>131</sup>I释放的β粒子在病灶区域聚集可能会导致脊髓损伤，另一方面，为达到<sup>131</sup>I最佳治疗效果，治疗前需升高促甲状腺激素，可能会激发病灶的快速进展，病灶体积增大导致压迫或梗阻症状<sup>[39]</sup>。一项多中心研究<sup>[40]</sup>显示，当DTC骨转移患者发生SRE时，<sup>131</sup>I治疗对骨转移摄碘患者的生存能够产生有利影响。另有一项回顾性研究<sup>[41]</sup>发现，与单独<sup>131</sup>I治疗相比，<sup>131</sup>I治疗联合一种或多种其他局部或全身治疗可显著延长DTC骨转移患者的OS。除<sup>131</sup>I外，治疗DTC骨转移最常用的释放β射线的核素是<sup>89</sup>Sr和<sup>153</sup>Sm，可缓解骨转移引起的骨痛，但起效较慢，通常需要1~4周才能缓解症状<sup>[18]</sup>。<sup>89</sup>Sr具有高度亲骨性，骨转移病灶对<sup>89</sup>Sr的摄取较正常骨高，且<sup>89</sup>Sr在病灶内的有效半衰期长，因此，与<sup>153</sup>Sm相比，<sup>89</sup>Sr具有给药剂量低、不良反应小、疗效维持时间长等优势，目前在临床上应用更为广泛。<sup>89</sup>Sr和<sup>153</sup>Sm治疗后常引起严重不良反应，包括白细胞减少和血小板减少，治疗后应注意监测<sup>[42]</sup>。此外，<sup>223</sup>Ra作为释放α射线的核素有更强的放射生物学效应，且射程短，能量聚集快，但目前仅限于治疗晚期去势抵抗性前列腺癌骨转移，在DTC骨转移方面鲜有报道<sup>[43]</sup>。

#### 4.2.2 酪氨酸激酶抑制剂治疗

近年来，针对进展性RAIR-DTC的骨转移患者，国内外多个指南均建议启动全身系统性治疗，以多靶点酪氨酸激酶抑制剂（tyrosine kinase inhibitor, TKI）的靶向药物最具代表性。既往SELECT研究<sup>[44]</sup>探索了仑伐替尼用于治疗远处转移性RAIR-DTC的疗效，亚组分析显示，与安慰剂组相比，接受仑伐替尼治疗能使骨转移患者的中位无进展生存期（progression-free survival, PFS）延长12.7个月 [ 14.8个月

vs 2.1个月， $P < 0.001$ ，风险比（hazard ratio, HR）=0.26]，然而，骨转移患者的OS无明显获益。其他研究<sup>[45-46]</sup>显示TKI药物（如索拉非尼和舒凡替尼）对DTC患者骨转移灶的疗效不佳。近期REALITY研究<sup>[47]</sup>观察到阿帕替尼治疗进展性局部晚期或转移性RAIR-DTC患者有延长PFS和OS方面的临床获益。目前，基于TKI治疗的临床试验均为安慰剂对照研究，尚缺乏靶向药物之间的随机对照研究。基于骨转移性DTC患者的疾病情况变化及基因检测结果，NCCN指南<sup>[31]</sup>建议：进展性或有症状的DTC骨转移的全身治疗首选仑伐替尼，其次为索拉非尼，若治疗后仍出现进展则考虑采用卡博替尼；拉罗替尼、恩曲替尼或洛普替尼用于治疗神经营养性受体酪氨酸激酶（neurotrophic tyrosine receptor kinase, NTRK）基因融合阳性者；塞普替尼或普拉替尼用于治疗转染重排（rearranged during transfection, RET）基因融合阳性者；达拉非尼联合曲美替尼用于BRAF V600E突变且既往治疗后疾病进展者<sup>[31]</sup>。

#### 4.2.3 骨靶向药物治疗

目前临床指南建议在实体瘤骨转移患者治疗中加入骨靶向药物，常用的双膦酸盐和地舒单抗是有效的骨吸收抑制剂，已成熟应用于DTC骨转移的治疗<sup>[2]</sup>。其中，唑来膦酸在双膦酸盐类药物中抗骨吸收能力最强，是临床治疗骨转移的一线用药，可通过诱导破骨细胞凋亡预防或延迟SRE的发生，从而缓解骨痛症状、减少高钙血症和病理性骨折的发生<sup>[48]</sup>。然而，唑来膦酸对DTC骨转移患者生存无明显改善，且受到潜在肾毒性限制<sup>[49]</sup>。地舒单抗是一种靶向RANKL的单克隆抗体，能与RANKL特异性结合，抑制RANK与RANKL的相互作用，进而抑制破骨细胞的骨吸收<sup>[50]</sup>。在临床实践中需注意地舒单抗治疗可能会导致低钙血症，应补充维生素D和保证足够钙的摄入；部分患者可能发生颌骨坏死，应定期接受口腔科评估<sup>[51]</sup>；此外，停用地舒单抗可能导致骨转移疾病反弹，需要考虑后线治疗<sup>[10]</sup>。<sup>99m</sup>Tc-MDP注射液是临床延缓骨相关疾病进展的新型靶向药物之一，能够精确定位并治疗骨显像中<sup>99m</sup>Tc-MDP聚集的病灶，具有可视化骨靶向诊疗一体化的优势。<sup>99m</sup>Tc-MDP通过靶向

到达病灶, 诱导成骨细胞增殖和分化从而促进骨形成, 同时抑制破骨细胞的活化及介导的骨破坏, 从而修复骨质溶解、缓解骨痛及降低骨折风险<sup>[52]</sup>。一项纳入了27篇文献共2 564例患者的meta分析<sup>[53]</sup>表明, <sup>99</sup>Tc-MDP联合<sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub>针对骨转移灶疼痛缓解率及治疗有效率均优于单独使用<sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub>治疗, 且安全性较高。因此, <sup>99</sup>Tc-MDP作为骨破坏性疾病治疗的候选药物存在巨大潜力, 未来应开展更为详尽的随机对照临床研究以评估其在治疗DTC骨转移的疗效和安全性。

## 5 DTC骨转移的疗效评估

在临床实践中, 对DTC骨转移灶进行局部或全身治疗后的疗效评估有重要意义, 有助于指导后续决策及评估患者预后。临床随访血清Tg和<sup>131</sup>I Dx-WBS已普遍用于评估DTC的治疗反应, 但对于骨转移灶不具有特异性<sup>[1]</sup>。评估骨转移治疗反应时应以骨的修复和破坏情况为依据, 而非肿瘤大小, 因此, 需借助特定影像学方法来对比治疗前后的病灶变化。目前尚无统一的骨转移疗效评估标准, 实体瘤疗效评估标准有一定局限性, 可参考WHO提出的骨骼反应标准<sup>[54]</sup>来评估DTC骨转移疗效。针对DTC的溶骨性转移病变, 若无新发病灶证据, 治疗后骨质硬化或与较好的疗效相关, 但早期通过X线或CT难以识别。而早期采用骨显像进行评估同样不可靠, 可能会出现“闪烁现象”, 即治疗后初期由于新骨形成而出现显像剂摄取增加, 易与疾病进展相混淆, 因此不常规推荐用于DTC骨转移的疗效评价<sup>[10]</sup>。对于分化程度较低的甲状腺癌, <sup>18</sup>F-FDG PET可以更早地评估骨转移的治疗反应<sup>[1]</sup>。评估高代谢骨转移的治疗反应, 病灶代谢变化早于形态学改变, 可基于治疗前、治疗期间和治疗后的FDG摄取进行定量评估, 实体瘤PET反应标准现已被广泛接受<sup>[2, 55]</sup>。目前, 临床医师多依赖患者治疗后症状的改善情况来评估骨转移的治疗效果。

## 6 结 语

甲状腺癌总体预后良好, 但发生骨转移后患者的生存质量和生存期显著降低。骨转移成为现阶段甲状腺癌治疗领域的重点和难点, 而国内外现有临床指南尚未能提供针对甲状腺癌骨转移患者的综合管理建议和精确诊疗策略。因此, 推动

系统化与个性化诊疗方案的实施势在必行, 这要求我们对多学科协作的治疗方法进行全面且细致的考量, 涵盖外科、核医学、放射及介入、外放射治疗、肿瘤内科及临床检验等多个专科的诊疗决策。对于已出现全身性转移的甲状腺癌患者, 应审慎评估并判断病灶的处理优先级, 以预防全身多系统并发症的发生。骨转移患者接受治疗后需定期随访, 严密监测疾病变化, 并根据病灶实际进展情况适时调整治疗方案, 从而最大限度地提升患者的生存获益。

### 第一作者:

赵翊含 (ORCID: 0000-0001-1439-4243), 博士, 住院医师。

### 通信作者:

林岩松 (ORCID: 0000-0001-6095-4728), 博士, 主任医师、教授, E-mail: linys@pumch.cn。

### 作者贡献声明:

赵翊含: 文章撰写, 文献检索; 李若尘: 研究思路, 文献检索; 林岩松: 文章指导。

### [参考文献]

- [1] MURESAN M M, OLIVIER P, LECLÈRE J, et al. Bone metastases from differentiated thyroid carcinoma [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2008, 15(1): 37-49.
- [2] COLEMAN R, HADJI P, BODY J J, et al. Bone health in cancer: ESMO clinical practice guidelines [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(12): 1650-1663.
- [3] 樊友本, 邓先兆, 杨庆诚, 等. 甲状腺癌骨转移诊断及治疗 [J]. *中国实用外科杂志*, 2024, 44(6): 701-704.  
FAN Y B, DENG X Z, YANG Q C, et al. Surgical diagnosis and treatment of bone metastasis in thyroid cancer [J]. *Chin J Pract Surg*, 2024, 44(6): 701-704.
- [4] WARTOFSKY L, VAN NOSTRAND D. *Thyroid cancer: a comprehensive guide to clinical management* [M]. Totowa, NJ: Humana Press, 2006.
- [5] COLEMAN R E. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity [J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(20 Pt 2): 6243s-6249s.
- [6] 周 隽, 刘志艳. 第5版WHO高级别甲状腺滤泡源性癌病理诊断标准及特征解读 [J]. *中华医学杂志*, 2024, 104(18): 1578-1583.  
ZHOU J, LIU Z Y. Interpretation of the pathological diagnostic criteria and characteristics of high-grade thyroid follicular-derived carcinoma in the 5th edition WHO classification [J]. *Natl Med J China*, 2024, 104(18): 1578-1583.
- [7] LUIS LOPEZ-PENABAD M D, et al. Prognostic factors in patients with Hürthle cell neoplasms of the thyroid [J]. *Cancer*, 2003, 97(5): 1186-1194.
- [8] XU J Y, MURPHY W A Jr, MILTON D R, et al. Bone metastases and skeletal-related events in medullary thyroid carcinoma [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(12):

- 4871–4877.
- [ 9 ] BIBLE K C, KEBEBEW E, BRIERLEY J, et al. 2021 American thyroid association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer [ J ] . *Thyroid*, 2021, 31(3): 337–386.
- [ 10 ] COLEMAN R E, CROUCHER P I, PADHANI A R, et al. Bone metastases [ J ] . *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6(1): 83.
- [ 11 ] CELLINI M, ROTONDI M, TANDA M L, et al. Skeletal health in patients with differentiated thyroid carcinoma [ J ] . *J Endocrinol Invest*, 2021, 44(3): 431–442.
- [ 12 ] OSORIO M, MOUBAYED S P, SU H, et al. Systematic review of site distribution of bone metastases in differentiated thyroid cancer [ J ] . *Head Neck*, 2017, 39(4): 812–818.
- [ 13 ] SATCHER R L, ZHANG X H. Evolving cancer–niche interactions and therapeutic targets during bone metastasis [ J ] . *Nat Rev Cancer*, 2022, 22(2): 85–101.
- [ 14 ] SELVAGGI G, SCAGLIOTTI G V. Management of bone metastases in cancer: a review [ J ] . *Crit Rev Oncol Hematol*, 2005, 56(3): 365–378.
- [ 15 ] FAROOKI A, LEUNG V, TALA H, et al. Skeletal–related events due to bone metastases from differentiated thyroid cancer [ J ] . *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(7): 2433–2439.
- [ 16 ] 李 梅, 夏维波, 章振林. 骨转换生化标志物临床应用指南 [ J ] . *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2021, 14(4): 321–336.
- LI M, XIA W B, ZHANG Z L. Guidelines for clinical application of bone turnover biomarkers [ J ] . *Chin J Osteoporos Bone Miner Res*, 2021, 14(4): 321–336.
- [ 17 ] 吴晓徽, 陆汉魁, 高云朝, 等. 骨代谢指标在分化型甲状腺癌骨转移中的临床价值 [ J ] . *中华核医学杂志*, 2007, 27(6): 350–353.
- WU X H, LU H K, GAO Y C, et al. Usefulness of serum bone metabolic markers for the diagnosis of differentiated thyroid cancer with bone metastases [ J ] . *Chin J Nucl Med*, 2007, 27(6): 350–353.
- [ 18 ] IÑIGUEZ–ARIZA N M, BIBLE K C, CLARKE B L. Bone metastases in thyroid cancer [ J ] . *J Bone Oncol*, 2020, 21: 100282.
- [ 19 ] SCHIRRMESTER H, BUCK A, GUHLMANN A, et al. Anatomical distribution and sclerotic activity of bone metastases from thyroid cancer assessed with F–18 sodium fluoride positron emission tomography [ J ] . *Thyroid*, 2001, 11(7): 677–683.
- [ 20 ] HAUGEN B R, ALEXANDER E K, BIBLE K C, et al. 2015 American thyroid association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer [ J ] . *Thyroid*, 2016, 26(1): 1–133.
- [ 21 ] QIU Z L, SONG H J, XU Y H, et al. Efficacy and survival analysis of <sup>131</sup>I therapy for bone metastases from differentiated thyroid cancer [ J ] . *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(10): 3078–3086.
- [ 22 ] WANG W, LARSON S M, FAZZARI M, et al. Prognostic value of [<sup>18</sup>F] fluorodeoxyglucose positron emission tomographic scanning in patients with thyroid cancer [ J ] . *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85(3): 1107–1113.
- [ 23 ] BERNIER M O, LEENHARDT L, HOANG C, et al. Survival and therapeutic modalities in patients with bone metastases of differentiated thyroid carcinomas [ J ] . *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(4): 1568–1573.
- [ 24 ] ZETTINIG G, FUEGER B J, PASSLER C, et al. Long–term follow–up of patients with bone metastases from differentiated thyroid carcinoma: surgery or conventional therapy? [ J ] . *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2002, 56(3): 377–382.
- [ 25 ] ZHANG D, YIN H B, WU Z P, et al. Surgery and survival outcomes of 22 patients with epidural spinal cord compression caused by thyroid tumor spinal metastases [ J ] . *Eur Spine J*, 2013, 22(3): 569–576.
- [ 26 ] NERVO A, RAGNI A, RETTA F, et al. Bone metastases from differentiated thyroid carcinoma: current knowledge and open issues [ J ] . *J Endocrinol Invest*, 2021, 44(3): 403–419.
- [ 27 ] KATO S, DEMURA S, SHINMURA K, et al. Current management of bone metastases from differentiated thyroid cancer [ J ] . *Cancers (Basel)*, 2021, 13(17): 4429.
- [ 28 ] MAURI G, HEGEDÜS L, BANDULA S, et al. European thyroid association and cardiovascular and interventional radiological society of Europe 2021 clinical practice guideline for the use of minimally invasive treatments in malignant thyroid lesions [ J ] . *Eur Thyroid J*, 2021, 10(3): 185–197.
- [ 29 ] CAZZATO R L, GARNON J, KOCH G, et al. Current role of interventional radiology in the management of visceral and bone metastases from thyroid cancer [ J ] . *Gland Surg*, 2018, 7(2): 80–88.
- [ 30 ] DE VRIES M M, PERSOON A C M, JAGER P L, et al. Embolization therapy of bone metastases from epithelial thyroid carcinoma: effect on symptoms and serum thyroglobulin [ J ] . *Thyroid*, 2008, 18(12): 1277–1284.
- [ 31 ] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines®): thyroid carcinoma. Version 5.2024 [ EB/OL ] . [ 2025–01–20 ] . [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/thyroid.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf).
- [ 32 ] GOLDBERG S N, GAZELLE G S, MUELLER P R. Thermal ablation therapy for focal malignancy: a unified approach to underlying principles, techniques, and diagnostic imaging guidance [ J ] . *AJR Am J Roentgenol*, 2000, 174(2): 323–331.
- [ 33 ] GERSZTEN P C, MENDEL E, YAMADA Y. Radiotherapy and radiosurgery for metastatic spine disease: what are the options, indications, and outcomes? [ J ] . *Spine (Phila Pa 1976)*, 2009, 34(22 Suppl): S78–S92.
- [ 34 ] GERSZTEN P C, BURTON S A, OZHASOGLU C, et al. Radiosurgery for spinal metastases: clinical experience in 500 cases from a single institution [ J ] . *Spine (Phila Pa 1976)*, 2007, 32(2): 193–199.
- [ 35 ] BERNSTEIN M B, CHANG E L, AMINI B, et al. Spine stereotactic radiosurgery for patients with metastatic thyroid cancer: secondary analysis of phase I/II trials [ J ] . *Thyroid*, 2016, 26(9): 1269–1275.
- [ 36 ] ROBENSHTOK E, FAROOKI A, GREWAL R K, et al. Natural history of small radioiodine–avid bone metastases that have no structural correlate on imaging studies [ J ] . *Endocrine*, 2014, 47(1): 266–272.
- [ 37 ] PITTAS A G, ADLER M, FAZZARI M, et al. Bone metastases from thyroid carcinoma: clinical characteristics and prognostic variables in one hundred forty–six patients [ J ] . *Thyroid*, 2000, 10(3): 261–268.
- [ 38 ] FILETTI S, BIDART J M, ARTURI F, et al. Sodium/iodide

- symporter: a key transport system in thyroid cancer cell metabolism [ J ] . *Eur J Endocrinol*, 1999, 141(5): 443–457.
- [ 39 ] KUSHCHAYEVA Y S, KUSHCHAYEV S V, WEXLER J A, et al. Current treatment modalities for spinal metastases secondary to thyroid carcinoma [ J ] . *Thyroid*, 2014, 24(10): 1443–1455.
- [ 40 ] MAZZIOTTI G, FORMENTI A M, PANAROTTO M B, et al. Real-life management and outcome of thyroid carcinoma-related bone metastases: results from a nationwide multicenter experience [ J ] . *Endocrine*, 2018, 59(1): 90–101.
- [ 41 ] WU D, GOMES LIMA C J, MOREAU S L, et al. Improved survival after multimodal approach with <sup>131</sup>I treatment in patients with bone metastases secondary to differentiated thyroid cancer [ J ] . *Thyroid*, 2019, 29(7): 971–978.
- [ 42 ] WANG M N, XIA F, WEI Y Q, et al. Molecular mechanisms and clinical management of cancer bone metastasis [ J ] . *Bone Res*, 2020, 8(1): 30.
- [ 43 ] GROUP T A T W, PARKER C, LEWINGTON V, et al. Targeted alpha therapy, an emerging class of cancer agents: a review [ J ] . *JAMA Oncol*, 2018, 4(12): 1765–1772.
- [ 44 ] SCHLUMBERGER M, TAHARA M, WIRTH L J, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer [ J ] . *N Engl J Med*, 2015, 372(7): 621–630.
- [ 45 ] HOFIJJER H, HEEMSTRA K A, MORREAU H, et al. Beneficial effects of sorafenib on tumor progression, but not on radioiodine uptake, in patients with differentiated thyroid carcinoma [ J ] . *Eur J Endocrinol*, 2009, 161(6): 923–931.
- [ 46 ] MASSICOTTE M H, BRASSARD M, CLAUDE-DESROCHES M, et al. Tyrosine kinase inhibitor treatments in patients with metastatic thyroid carcinomas: a retrospective study of the TUTHYREF network [ J ] . *Eur J Endocrinol*, 2014, 170(4): 575–582.
- [ 47 ] LIN Y S, QIN S K, LI Z Y, et al. Apatinib vs placebo in patients with locally advanced or metastatic, radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: the REALITY randomized clinical trial [ J ] . *JAMA Oncol*, 2022, 8(2): 242–250.
- [ 48 ] SCHOTT M. Zoledronic acid in the treatment of bone metastases from differentiated thyroid carcinoma [ J ] . *Yearb Endocrinol*, 2011, 2011: 153–154.
- [ 49 ] ZHENG G Z, CHANG B, LIN F X, et al. Meta-analysis comparing denosumab and zoledronic acid for treatment of bone metastases in patients with advanced solid tumours [ J ] . *Eur J Cancer Care (Engl)*, 2017, 26(6). DOI:10.1111/ecc.12541.
- [ 50 ] LIPTON A, GOESSL C. Clinical development of anti-RANKL therapies for treatment and prevention of bone metastasis [ J ] . *Bone*, 2011, 48(1): 96–99.
- [ 51 ] WEXLER J A. Approach to the thyroid cancer patient with bone metastases [ J ] . *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(8): 2296–2307.
- [ 52 ] CHEN J, LAN Y Y, HE Y, et al. <sup>99</sup>Tc-MDP-induced human osteoblast proliferation, differentiation and expression of osteoprotegerin [ J ] . *Mol Med Rep*, 2017, 16(2): 1801–1809.
- [ 53 ] 陈 满, 曾飞燕, 李青青, 等. 锝 [ <sup>99</sup>Tc ] 亚甲基二膦酸盐注射液单药及联合 <sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub> 治疗骨转移瘤效果的 meta 分析 [ J ] . *中国癌症杂志*, 2023, 33(8): 751–767.
- CHEN M, ZENG F Y, LI Q Q, et al. A meta-analysis of the efficacy of <sup>99</sup>Tc-MDP alone and in combination with <sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub> in the treatment of bone metastases [ J ] . *China Oncol*, 2023, 33(8): 751–767.
- [ 54 ] HAMAOKA T, MADEWELL J E, PODOLOFF D A, et al. Bone imaging in metastatic breast cancer [ J ] . *J Clin Oncol*, 2004, 22(14): 2942–2953.
- [ 55 ] COSTELLOE C M, CHUANG H H, MADEWELL J E, et al. Cancer response criteria and bone metastases: RECIST 1.1, MDA and PERCIST [ J ] . *J Cancer*, 2010, 1: 80–92.

(收稿日期: 2024-12-13 修回日期: 2025-01-21)

(责任编辑: 李广涛)