



· 指南与共识 ·

碘难治性分化型甲状腺癌的诊治管理共识 (2019年版)

中国临床肿瘤学会 (CSCO) 甲状腺癌专业委员会
中国研究型医院学会甲状腺疾病专业委员会
中国医师协会外科医师分会甲状腺外科医师委员会
医促会甲状腺疾病专业委员会核医学组
北京市核医学分会治疗学组

[关键词] 碘难治性甲状腺癌; 诊断; 治疗; 管理

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2019.06.013

中图分类号: R736.1 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2019)06-0476-05

甲状腺癌的发病率呈逐年增高趋势, 同时晚期甲状腺癌的死亡率亦呈增高趋势^[1]。甲状腺乳头状癌 (papillary thyroid cancer, PTC)、甲状腺滤泡癌 (follicular thyroid cancer, FTC) 及嗜酸细胞肿瘤 (Hürthle cell thyroid tumor) 占甲状腺癌的90%以上, 因其一定程度上保留了甲状腺滤泡上皮细胞的功能, 故被称为分化型甲状腺癌 (differentiated thyroid cancer, DTC)。大多数DTC患者经规范化治疗后预后良好, 但仍有约23%的患者发生远处转移^[2]。远处转移患者中约1/3在其自然病程或治疗过程中, 肿瘤细胞形态和功能发生退行性改变, 浓聚碘的能力丧失, 最终发展为碘难治性DTC (radioiodine refractory-differentiated thyroid cancer, RAIR-DTC)^[3-4]。RAIR-DTC患者的生存期较摄碘良好的DTC患者显著缩短, 平均生存期仅为3~5年, 10年生存率约为10%^[5]。目前, 关于RAIR-DTC的界定、临床评估、多学科综合治疗及随访策略等热点问题仍存在争议, 在中国RAIR-DTC靶向药物仍相对匮乏, 各种靶向药物在RAIR-DTC的应用指征仍相对受限。由于RAIR的判断和识别是DTC诊治中的重要环节, 有必要基于目前中国的诊治现状进一步规范RAIR-DTC的诊治及管理, 本共识将综合目前国内外循证医学证据, 以及包括核医学、外科学、肿瘤学、内科学及诊断学等多学

科团队专家的意见, 针对RAIR-DTC的界定、判断、临床处置及随诊管理提出相应的处理建议。

1 碘难治性DTC的界定

RAIR-DTC的界定需结合核医学、影像医学、肿瘤学、内分泌学等多学科进行综合判断。通常, 在无外源性碘负荷干扰的情况下, 促甲状腺激素 (thyroid-stimulating hormone, TSH) 刺激状态 (> 30 mIU/L) 时, 出现下列情形之一即可界定为RAIR-DTC^[4, 6]:

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。对于其他影像学检查提示转移而诊断性¹³¹I全身显像证实不摄碘 (需除外患者准备不充分以及技术因素影响等) 的患者, 即使在后续的¹³¹I治疗后全身显像中出现摄碘, 也可能因肿瘤吸收剂量未能达到控制病灶所需而难以从¹³¹I治疗中充分获益, 故此情况也可考虑为RAIR-DTC^[7-9]。

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。在¹³¹I治疗前就可能存在不同分化程度的肿瘤细胞, ¹³¹I选择性清除病灶中分化较好的肿瘤细胞, 而分化较差的肿瘤细胞则从¹³¹I治疗中“幸存”, 从而逐渐呈现失分化特征, 导致转移灶最终不摄碘, 并可能反复被¹³¹I治疗前停用甲状腺激素后的高水平TSH所刺激而造成病情进展。

③ 部分转移灶摄碘，而部分转移灶不摄碘，且可被 ^{18}F -FDG PET/CT、CT或MRI等其他影像学检查手段所显示。这些非摄碘性转移灶（尤其是 ^{18}F -FDG阳性摄取病灶）更易因每一次 ^{131}I 治疗前停用甲状腺激素后的高水平TSH所激发而出现病情进展，因此，反复的 ^{131}I 治疗并未给患者带来明确获益及明确改善预后^[10]。有学者提出，对非摄碘灶采取其他治疗措施而对摄碘灶继续 ^{131}I 治疗的联合治疗方案可能改善患者的获益^[6, 11-12]，但目前尚无明确证据，故对此观点仍存在争议。如患者多数病灶仍具有摄碘功能，尤其是伴有明显的局部症状，则更可能通过后续的 ^{131}I 治疗（或包括 ^{131}I 治疗在内的联合治疗）缓解病情。

④ 摄碘转移灶在经过多次 ^{131}I 治疗后虽然保持摄碘能力但仍在1年内出现病情进展，包括病灶逐渐增长、出现新发病灶、血清甲状腺球蛋白（thyroglobulin, Tg）持续上升等。研究发现，经规范的 ^{131}I 治疗后如病情仍出现进展，则后续 ^{131}I 治疗常无效，且可能增加远期不良反应如白血病、继发性恶性肿瘤等的风险，故应考虑终止 ^{131}I 治疗^[12]。然而，既往 ^{131}I 治疗是否规范（包括治疗剂量及重复治疗间隔时间等）、评估治疗反应的时间间隔及判定标准等因素均会影响对病情的判断。有学者认为，前次 ^{131}I 治疗后1年以上才发生病情进展恰恰证实患者对 ^{131}I 治疗反应良好，继续 ^{131}I 治疗仍可给患者带来获益；而治疗后0.5年内即发生病情进展方可判定为RAIR-DTC^[13]。对于 ^{131}I 治疗后0.5年到1年发生病情进展的患者，应个体化权衡患者的可能获益及多次大剂量 ^{131}I 治疗带来的不良反应风险，并结合患者意愿来选择治疗策略，如继续 ^{131}I 治疗并未能给患者带来血清学和（或）影像学的获益，则应终止 ^{131}I 治疗。

需要指出的是，上述对RAIR-DTC的界定主要基于病灶的临床特征而非病理学改变，4种情形的发生机制不同、病情进程各异，部分摄碘性病灶有可能因为诊断仪器设备的灵敏度、显像方式、显像时间等因素未能捕捉到其摄碘情形而误判；亦可能由于目前对 ^{131}I 治疗评估及诊治体系的不完善（如不同病灶经 ^{131}I 治疗后的无进展生存期及再次 ^{131}I 治疗的指征等）而低估 ^{131}I 在RAIR-DTC中的价值^[14]。因此，上述RAIR-DTC情形更多

地说明患者在此状态下目前从进一步单一 ^{131}I 治疗模式中获益较少，其有可能通过更为有效的治疗手段如局部外放射治疗、靶向药物等系统性治疗，以及这些治疗尤其是靶向治疗诱导分化后与 ^{131}I 治疗的联合应用中进一步获益。可以预期，有关RAIR-DTC的界定及诊治策略有可能随着DTC诊治体系的完善而不断改进。

建议1：RAIR-DTC的界定需考虑核医学、影像学、肿瘤学、内分泌学等多学科的综合判断。

2 碘难治性DTC的判断

患者病史、Tg等血清学变化、 ^{131}I -全身显像所见的病灶摄碘特征及其变化、影像学进展等是判断RAIR-DTC的重要依据。诊断影像（颈部超声、CT、MRI检查等）或功能影像检查（ ^{18}F -FDG PET/CT、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI亲肿瘤显像、整联蛋白受体显像及生长抑素受体显像等），均有助于进一步明确RAIR-DTC病灶的部位、大小、数量、侵犯程度等^[6, 14-20]，为制定适宜的治疗策略提供依据。

此外，DTC患者 ^{131}I 治疗后动态监测Tg的变化，在辅助判断 ^{131}I 治疗效果的同时，对预测RAIR-DTC的发生也有一定价值。有研究发现，对于远处转移性DTC患者，如两次 ^{131}I 治疗前刺激性Tg下降不明显，则预示着可能进展为RAIR-DTC^[21]。

3 碘难治性DTC的处置及随诊管理

对于判断为RAIR-DTC的患者，尤其病灶不摄碘或虽摄碘但病情仍进展的患者，可考虑终止 ^{131}I 治疗^[22]。在对RAIR-DTC患者的随诊管理中，要定期进行综合临床评估，根据患者病情制定适宜的个体化后续处置方案。RAIR-DTC进展的自然病程各异，可从几个月到几年不等。对于病情进展迅速的患者，可考虑分子靶向治疗。

建议2：对RAIR-DTC患者定期进行综合临床评估，以指导个体化后续处置方案的制定。

3.1 TSH抑制治疗下随诊监测

TSH抑制治疗下随诊监测主要适用于如下情况：惰性临床进程；患者无症状、且病灶无法手术切除；低肿瘤负荷；疾病稳定或最低限度进展；肿瘤病灶未对患者造成明显不良影响等^[23]。对RAIR-DTC患者，考虑到疾病高危风险，应达到

TSH低于0.1 mU/L的目标(尤其是对于体内尚存在摄碘病灶的患者,可能从严格的TSH抑制治疗中获益),但也应结合TSH抑制治疗不良反应的风险评估予以适当调整^[6]。

TSH抑制治疗下应对患者进行定期随诊监测,建议多学科团队综合评估其疾病状态。监测内容包括:患者症状及体征的变化;每间隔3~6个月的血清Tg、甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody, TgAb)测定及颈部超声检查;每年至少进行一次的CT或MRI等影像学检查,并基于检查结果对病灶的变化进行评估;必要时可行¹⁸F-FDG PET/CT定量评估肿瘤的葡萄糖代谢变化。有研究证实,¹⁸F-FDG糖代谢与转移性RAIR-DTC患者的预后密切相关^[24]。如多次随诊监测患者血清学及影像学检查结果提示病灶持续稳定,则可考虑适当延长随访问隔。如随访中发现Tg或TgAb上升明显,或呈持续上升趋势,则应及时进行影像学检查。如综合评估结果证实疾病进展(progressive disease, PD),则应调整治疗策略。

建议3:对于部分疾病稳定或进展缓慢、无法手术切除、低肿瘤负荷的RAIR-DTC患者,可采取TSH抑制治疗下随诊监测的策略。

建议4: TSH抑制治疗下随诊监测中,如发现疾病进展,则应及时调整治疗策略。

3.2 局部治疗

局部治疗的适应证包括:①复发、转移灶侵犯呼吸道、消化道或压迫中枢神经;②单发的远处转移灶;③伴有局部疼痛等明显临床症状等^[23]。局部治疗的策略主要包括手术切除、外照射、消融治疗等。有手术指征者,应优先选择手术治疗,同时可根据患者个体化病情单一或联合应用上述治疗方法。在采取相应局部治疗的同时,应维持TSH抑制治疗。

对RAIR-DTC患者采取局部治疗后,应定期随访以评估疗效,随访问隔因治疗方法及评估手段不同而有所差异。血清学检查可在3个月后进行评估,并每间隔3~6个月进行随访;超声评估可在手术治疗后的4周、外照射治疗后的4~6周及消融治疗后立即进行,并在3~6个月后随访^[6, 16, 25];CT、MRI检查等可在3个月后进行,以后每年至少随访1次,并按照实体瘤疗效

评价标准(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST)评估疗效;必要时可行¹⁸F-FDG PET/CT定量评估肿瘤的葡萄糖代谢变化。如在随访中发现PD,则应考虑全身治疗。

建议5:对单发、伴有局部临床症状、侵犯周围重要脏器及组织结构的RAIR-DTC病灶,可采取局部治疗。

建议6:局部治疗的策略包括手术切除、外照射、消融治疗等,有手术指征者应优先选择手术治疗。

3.3 全身治疗

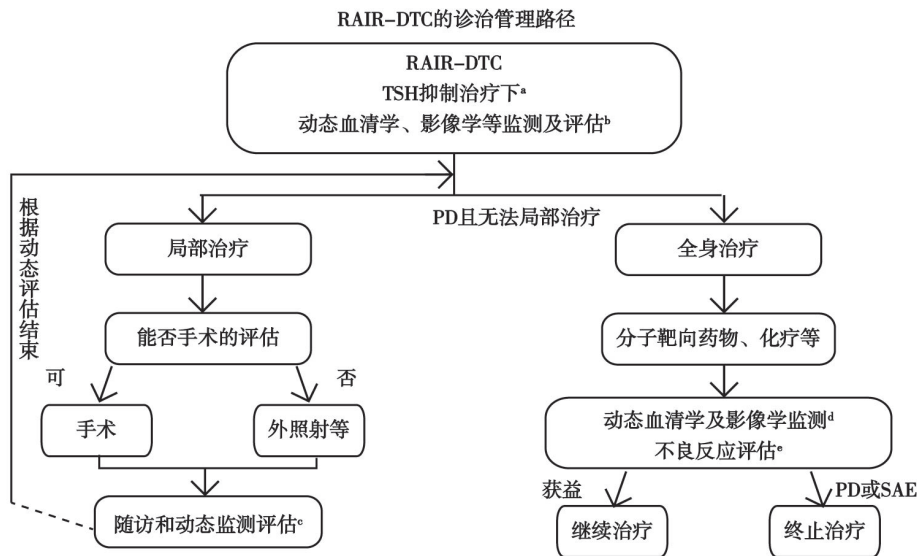
全身治疗的适应证主要为:①RAIR-DTC患者病情进展迅速;②临床症状明显,甚至危及患者生命(但预期生存时间大于3个月);③无法采取适宜的局部治疗方案等^[23]。全身治疗的策略主要包括抑制肿瘤生长和(或)抗血管生成的靶向药物治疗、诱导分化治疗、化疗等,其中靶向药物在进展期RAIR-DTC的治疗中正得到越来越广泛的应用。在采取全身治疗的同时应维持TSH抑制治疗。

给患者行靶向药物治疗前,应综合评估患者既往治疗史及反应、当前一般状况、合并基础疾病、血清及影像学进展等,积极控制合并症,了解是否存在可能导致靶向治疗不良反应发生风险升高的危险因素,在权衡患者获益及风险的基础上作出决策。同时应通过患者教育以实现治疗后不良反应的自我管理,及时复诊并接受规范处理。

RAIR-DTC患者开始接受靶向药物治疗后,应定期复查血清学及影像学变化,随访问隔为3~6个月,并进行疗效评估。由于靶向药物的不良反应比较常见,故RAIR-DTC患者接受靶向治疗后,应密切监测其不良反应发生情况。随访问隔2周~3个月,并应个体化管理,对不良反应及时对症处理,并关注其病情变化。如病灶不同程度缓解或维持稳定,且不良反应耐受较好,则可持续接受靶向药物治疗。但如果疗效评估结果为PD,或患者出现严重不良事件(serious adverse event, SAE)而难以耐受,则应终止靶向治疗^[22]。RAIR-DTC的诊治管理路径和处理策略选择见附录I。

建议7:对RAIR-DTC患者,如病情进展迅速,可考虑靶向药物治疗、化疗等。

附录 I



- a: 基于双风险评估的TSH抑制治疗应贯穿RAIR-DCT处置及随访的始终
- b: 症状及体征的变化;
 - 每间隔3~6个月的血清Tg、TgAb测定及颈部超声检查;
 - 每年至少1次的CT或MRI等诊断影像检查,对病灶变化进行评估。随访中如发现Tg或TgAb上升明显,或呈持续上升趋势,则应及时进行诊断影像检查以评估疾病状态;
 - 必要时¹⁸F-FDG PET/CT定量评估肿瘤的葡萄糖代谢变化
- c:
 - 3个月后测定血清Tg、TgAb进行评估,并每间隔3~6个月随访;
 - 4~6周后复查颈部超声,并在3~6个月后随访;
 - 3个月后复查CT或MRI等影像检查,以后每年至少1次随访,进行RECIST疗效评估;
 - 必要时¹⁸F-FDG PET/CT定量评估肿瘤的葡萄糖代谢变化
- d: 每间隔3~6个月,测定血清Tg、TgAb,复查CT或MRI等影像检查,进行RECIST疗效评估
- e: 密切检测不良反应发生情况,间隔时间2周~3个月,并应个体化管理

RAIR-DTC的处置策略选择

	TSH抑制治疗下随访监测	局部治疗	全身治疗
适用指征	惰性临床进程 患者无症状且病灶无法手术切除 低肿瘤负荷 疾病稳定或最低限度进展	复发、转移灶侵犯呼吸道、消化道 或压迫中枢神经 单发的远处转移灶 伴有局部疼痛等明显临床症状	病情进展迅速 症状明显,甚至危及生命 无法采取适宜的局部治疗方案
处置策略	定期随访血清及影像学变化	手术切除 外照射 消融治疗等	靶向药物 诱导分化 化疗药物等

[参 考 文 献]

<p>[1] LIM H, DEVESA S S, SOSA J A, et al. Trends in thyroid cancer incidence and mortality in the United States, 1974–2013 [J] . JAMA, 2017, 317(13): 1338–1348.</p> <p>[2] BERDELOU A, LAMARTINA L, KLAIN M, et al. Treatment of refractory thyroid cancer [J] . Endocr Relat Cancer, 2018, 25(4): R209–R223.</p> <p>[3] RIVERA M, GHOSSEIN R A, SCHODER H, et al. Histopathologic characterization of radioactive iodine-refractory</p>	<p>fluorodeoxyglucose-positron emission tomography-positive thyroid carcinoma [J] . Cancer, 2008, 113(1): 48–56.</p> <p>[4] SCHLUMBERGER M, BROSE M, ELISEI R, et al. Definition and management of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer [J] . Lancet Diabetes Endocrinol, 2014, 2(5): 356–358.</p> <p>[5] 丛 慧, 梁 军, 林岩松. 碘难治性分化型甲状腺癌的诊断与靶向治疗 [J] . 国际放射医学核医学杂志, 2015, 39(1): 25–31.</p> <p>[6] HAUGEN B R, ALEXANDER E K, BIBLE K C, et al. 2015</p>
--	---

- 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.
- [7] PACINI F, AGATE L, ELISEI R, et al. Outcome of differentiated thyroid cancer with detectable serum Tg and negative diagnostic (131I) whole body scan: comparison of patients treated with high (131I) activities versus untreated patients [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 86(9): 4092–4097.
- [8] SABRA M M, GREWAL R K, TALA H, et al. Clinical outcomes following empiric radioiodine therapy in patients with structurally identifiable metastatic follicular cell-derived thyroid carcinoma with negative diagnostic but positive post-therapy ¹³¹I whole-body scans [J]. *Thyroid*, 2012, 22(9): 877–883.
- [9] HÄNSCHEID H, LASSMANN M, BUCK A K, et al. The limit of detection in scintigraphic imaging with I - 131 in patients with differentiated thyroid carcinoma [J]. *Phys Med Biol*, 2014, 59(10): 2353–2368.
- [10] LÉBOULLEUX S, ELBEZ I, BORGET I, et al. Post-radioiodine treatment whole body scan in the era of fluorodesoxyglucose positron emission tomography for differentiated thyroid carcinoma with elevated serum thyroglobulin levels [J]. *Thyroid*, 2012, 22(8): 832–838.
- [11] LUSTER M, AKTOLUN C, AMENDOEIRA I, et al. European perspective on 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Proceedings of an interactive international symposium [J]. *Thyroid*, 2019, 29(1): 7–26.
- [12] BROWN A P, CHEN J, HITCHCOCK Y J, et al. The risk of second primary malignancies up to three decades after the treatment of differentiated thyroid cancer [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(2): 504–515.
- [13] VAN NOSTRAND D. Radioiodine refractory differentiated thyroid cancer: time to update the classifications [J]. *Thyroid*, 2018, 28(9): 1083–1093.
- [14] TUTTLE R M, AHUJA S, AVRAM A M, et al. Controversies, consensus and collaboration in the use of ¹³¹I therapy in differentiated thyroid cancer: a joint statement from the American Thyroid Association, the European Association of Nuclear Medicine, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging and the European Thyroid Association [J]. *Thyroid*, 2019, 29(4): 461–470.
- [15] HOANG J K, BRANSTETTER B F, GAFTON A R, et al. Imaging of thyroid carcinoma with CT and MRI: approaches to common scenarios [J]. *Cancer Imaging*, 2013, 13(1): 128–139.
- [16] 中国临床肿瘤学会甲状腺癌专业委员会, 林岩松, 张彬, 等. 复发转移性分化型甲状腺癌的诊治共识 [J]. *中国癌症杂志*, 2015, 25(7): 481–496.
- [17] HASLERUD T, BRAUCKHOFF K, REISÆTER L, et al. ¹⁸F-FDG-PET for recurrent differentiated thyroid cancer: a systematic meta-analysis [J]. *Acta Radiol*, 2016, 57(10): 1193–1200.
- [18] WU H S, HUANG W S, LIU Y C, et al. Comparison of FDG-PET and technetium-99m MIBI SPECT to detect metastatic cervical lymph nodes in well-differentiated thyroid carcinoma with elevated serum HTG but negative I-131 whole body scan [J]. *Anticancer Res*, 2003, 23(5): 4235–4238.
- [19] ZHAO D, JIN XN, LI F, et al. Integrin $\alpha v \beta 3$ imaging of radioactive iodine-refractory thyroid cancer using ^{99m}Tc-3PRGD2 [J]. *J Nucl Med*, 2012, 53(12): 1872–1877.
- [20] JOIS B, ASOPA R, BASU S, et al. Somatostatin receptor imaging in non-(131I)-avid metastatic differentiated thyroid carcinoma for determining the feasibility of peptide receptor radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu-DOTATATE [J]. *Clin Nucl Med*, 2014, 39(6): 505–510.
- [21] 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 [J]. *PLoS One*, 2017, 12(7): e0179664.
- [22] 林岩松, 黄慧强, 郭晔, 等. 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 持续/复发及转移性甲状腺癌诊疗指南 (2018版) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
- [23] CAPDEVILA J, GALOFRÉ J C, GRANDE E, et al. Consensus on the management of advanced radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer on behalf of the Spanish Society of Endocrinology Thyroid Cancer Working Group (GTSEEN) and Spanish Rare Cancer Working Group (GETH) [J]. *Clin Transl Oncol*, 2017, 19: 279–287.
- [24] MANOHAR P M, BEESLEY L J, BELLILE E L, et al. Prognostic value of FDG-PET/CT metabolic parameters in metastatic radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer [J]. *Clin Nucl Med*, 2018, 43(9): 641–647.
- [25] YUEN H Y, AHUJA A T. Contrast enhanced ultrasound and ultrasound-guided minimally invasive therapy for the diagnosis and treatment of focal thyroid lesions. *Ultrasound of the thyroid and parathyroid glands* [M]. New York: Springer, 2012: 297–303.

(收稿日期: 2019-04-20 修回日期: 2019-05-20)

共识编写执笔专家 (排名不分先后, 按姓氏笔画为序, 以下同):

王任飞 王勇 石峰 刘斌 陈立波 陆克义
张青 杨爱民 杨辉 李智勇 林岩松 柳卫
程义壮

秘书:

张雅婧 李慧

审稿专家:

马庆杰 李林 高再荣 蒋宁一 谭建