

中危风险组分化型甲状腺癌的术后治疗

杨 雪, 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, 北京 100730

通信作者: 林岩松 电话: 010-69155610, 电子邮件: liny@pumch.cn

摘要: 分化型甲状腺癌复发风险3级分层自2009年美国甲状腺协会指南提出后, 受到普遍重视。其中, 中危风险组复发风险患者的术后治疗争议较大。本文总结了中危风险组分化型甲状腺癌术后治疗的进展及争议。

关键词: 分化型甲状腺癌; 中危复发风险; 术后治疗

中图分类号: R736.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-503X(2013)04-0378-04

DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.2013.04.004

Postoperative Treatment of Differentiated Thyroid Carcinoma with Intermediate Recurrence Risk

YANG Xue, LIN Yan-song

Department of Nuclear Medicine, PUMC Hospital, CAMS and PUMC, Beijing 100730, China

Corresponding author: LIN Yan-song Tel: 010-69155610, E-mail: liny@pumch.cn

ABSTRACT: The three-level recurrence stratification of differentiated thyroid carcinoma (DTC) has attracted wide attention since its introduction in 2009 American Thyroid Association guidelines. Among these three levels, the postoperative treatment of DTC with intermediate recurrence risk is highly controversial. This article summarizes the relevant advances and controversies in this field.

Key words: differentiated thyroid carcinoma; intermediate recurrence risk; postoperative treatment

Acta Acad Med Sin, 2013, 35(4): 378-381

分化型甲状腺癌 (differentiated thyroid carcinoma, DTC) 占甲状腺癌的 90%, 包括乳头状癌 (papillary thyroid carcinoma, PTC)、滤泡状癌 (follicular thyroid carcinoma, FTC) 和 Hurthle 细胞癌。近年来以其发病率逐年增高而引人关注。DTC 的治疗策略主要包括手术、术后选择性放射性碘-131 (radioiodine-131, RAI-131) 治疗及促甲状腺激素 (thyroid-stimulating hormone, TSH) 抑制治疗。经过上述规范治疗的 DTC 患者 10 年生存率达 90% 以上^[1]。但是, 仍有约 30% 的患者会出现复发^[2], 提示 DTC 患者的复发风险不容小觑。为了评估患者的术后复发风险, 2009 年美国甲状

腺协会 (American Thyroid Association, ATA) 指南^[3] 及 2012 年我国中华医学会内分泌学分会、外科分会内分泌学组、核医学分会和中国抗癌协会头颈肿瘤专业委员会联合制定的《甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南》^[4] 将 DTC 患者术后进行高、中、低危分层。其中, 复发中危风险组患者的特征为: (1) 初次手术时发现肿瘤镜下侵入甲状腺周围软组织; (2) 已有颈部淋巴结转移或 RAI 清除 DTC 术后残留的甲状腺组织 (简称“清甲”) 治疗后行¹³¹I 全身显像发现甲状腺床外有¹³¹I 的摄取; (3) 侵袭性组织学类型 (包括高细胞型、岛状细胞型、柱状细胞型、实质变异型及

低分化型)或有血管侵犯。目前针对 DTC 复发中危风险组人群的术后治疗仍存在争议,现综述如下。

RAI 治疗

中危风险组 DTC 人群 RAI 治疗的意义 RAI 在中危风险组人群的治疗目的主要为“清甲”治疗,即清除 DTC 术后残留的甲状腺组织及消除潜在的病灶,以降低 DTC 复发率,并在成功清除残余甲状腺组织后使血清甲状腺球蛋白(Tg)成为灵敏的监测 DTC 复发的指标,有利于采用¹³¹I 全身显像及 Tg 监测进行随访。此外,部分术后评估中的中危风险组患者有可能通过“清甲”治疗后¹³¹I 全身显像,发现甲状腺床以外的远处转移灶而改变分期及危险分层,起到再分层作用。研究证实,RAI 辅助治疗可明显降低肿瘤直径 ≥ 1.5 cm 且无甲状腺外侵犯的中危风险组 DTC 的疾病复发率,尤其是远处复发率及其死亡率^[5]。对于不同病理类型的 DTC,ATA 指南亦有相应的建议,如肿块 > 2 cm 的甲状腺滤泡癌及 Hurthle 细胞癌,一般认为侵袭性较高,建议均应予 RAI 治疗;而对于仅有镜下周围软组织侵犯无血管侵犯的中危风险组 FTC 则不主张行 RAI 治疗^[3]。

我国指南强调 DTC 患者的¹³¹I 治疗前再评估,包括治疗前血清学检测 [TSH、Tg、甲状腺球蛋白抗体(A-Tg)等]以及颈部超声、胸部 CT 等影像学检查^[4]。Ibrahimasic 等^[6]研究显示:对于甲状腺全切术后 Tg < 1 ng/ml 的中危风险组患者中位随访 59 个月,是否行 RAI 辅助治疗,其复发风险无差异。2013 年的美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)甲状腺癌指南明确提出:对于甲状腺全切术后, T1b/T2N0 或少于 3~5 个淋巴结转移的 N1a 的 PTC,尤其是在没有 A-Tg 干扰的情况下 Tg < 1 ng/ml,且术后¹³¹I 全身显像甲状腺床无明确甲状腺组织情况下,无需行 RAI 治疗,可直接过渡到 TSH 抑制治疗^[7]。

治疗前准备 针对中危风险组人群的 RAI 治疗前准备,可以采取撤用甲状腺激素提高内源性 TSH 水平或应用重组人促甲状腺激素(recombinant human thyroid-stimulating hormone, rhTSH)两种方式。Pacini 等^[8]研究认为,两种方式的 RAI 治疗疗效无差异。近期, Schlumberger 等^[9]的一项多中心随机对照研究比较了两种方式在临床分期 pT1-2NxM0 的非高危 DTC 患者中的应用,结果显示,撤用甲状腺激素和应用

rhTSH 的“清甲”成功率无差异,且应用 rhTSH 后发生泪腺损伤等不良反应的几率更低。几乎同时, Mallick 等^[10]对临床分期 pT1-3NxM0 的非高危 DTC 患者的研究显示了相似的结果,撤用甲状腺激素和应用 rhTSH 的清甲成功率分别为 86.7% 和 87.1%,而应用 rhTSH 方式的不良反应发生率相对更低。研究显示, rhTSH 更适用于无法通过停用左甲状腺素(levothyroxine, LT4)或三碘甲状腺原氨酸(levo-triiodothyronine, LT3)使 TSH 充分升高或不能耐受甲状腺功能减退的患者及老年患者;避免了撤用甲状腺激素后相对较长过程中 TSH 缓慢升高对 DTC 潜在转移灶的激发;避免因撤药后甲减引起的一系列不良反应,如一过性肾小球滤过功能下降所致体内非靶部位放射性碘清除缓慢使患者所受辐射增多,以及血脂升高、心肌供血变化、引发感染性疾病、导致女性月经紊乱等不良反应。目前我国大陆尚未批准 rhTSH 的注册上市。

中危风险组 DTC 的 RAI 剂量 以往国内对中危风险组患者多采用 3.7 GBq (100 mCi) 的¹³¹I 固定剂量,而 2009 年 ATA 指南^[3]及 2006 年欧洲专家共识^[11]则推荐 1.11~3.7 GBq (30~100 mCi) 宽泛剂量范围。虽然在理论上“清甲”成功率随着¹³¹I 活性的增加而增加,但有研究证实 30 mCi 与 100 mCi 剂量的¹³¹I 对甲状腺残余组织的清除率无明显差异^[12]。因在 2009 年 ATA 指南之前未明确中危风险组复发风险分层概念,随着这一概念的提出,近期有研究对中低危人群进行两种剂量的对比显示,在非高危 DTC 患者采用 30 mCi 与 100 mCi 剂量的¹³¹I 同样可将 Tg 降至理想水平,且其“清甲”效果无显著差异^[9-10]。这些研究提示,低剂量组的治疗不良反应明显低于高剂量组。笔者认为,在中危风险组人群采用低剂量治疗的优势包括:可降低某些生存期长、有生育要求患者因 RAI 治疗产生的近期不良反应,降低其性腺等要紧器官受照射剂量,同时也降低了大剂量 RAI 治疗所致远期不良反应,尤其是 RAI 继发肿瘤的发生率;减少了患者经济负担,降低了国家卫生防护部门、医院相关放射卫生防护及放射性废物处理的开支。

TSH 抑制治疗

TSH 抑制治疗疗效及争议 TSH 抑制治疗是指手术后应用甲状腺激素将 TSH 抑制在正常低限或低限以下、甚至检测不到的程度,从而减少依赖 TSH 生长的 DTC 的复发和转移,降低其相关死亡率^[13]。McGriff

等^[14]采用 Meta 分析方法,对 4174 例 DTC 患者进行研究,结果显示其中 2880 例 (69%) 接受了 TSH 抑制治疗的患者,其疾病进展、复发及死亡风险明显低于未采用 TSH 抑制治疗的对照组。尽管如此,近年来对中危风险组患者的 TSH 最佳抑制水平及是否所有中危风险组患者均应行 TSH 抑制治疗仍争议较大。Cooper 等^[15]在一项多变量分析中发现,DTC 患者如果已经进行了¹³¹I“清甲”治疗,那么 TSH 抑制治疗对降低肿瘤复发的作用就不再显著。对于某些分化较差的 DTC,其生长、增殖并不依赖于 TSH 的作用,所以对于此类患者,即使将 TSH 抑制到很低的水平,仍难以减缓病情的进展^[16]。

不良反应及个体化治疗 近年来,高于生理剂量的 LT4 可能产生的不良反应如甲状腺毒症、骨质疏松症、咽峡炎、心律失常等越来越受到重视,专家建议对 DTC 的 TSH 治疗采取个体化方案。Biondi 等^[17]根据患者年龄、合并疾病及 TSH 抑制治疗的不良反应,将 TSH 抑制治疗不良反应分为高、中、低危 3 组:(1) 低危风险组,需符合下列所有情况:中青年、无症状者、无心血管疾病、无心律失常、无肾上腺素能受体激动的症状或体征、无心血管疾病危险因素、无合并疾病、绝经前妇女、骨密度正常、无骨质疏松症的危险因素;(2) 中危风险组,符合下列任一情况:中年、高血压、有肾上腺素能受体激动的症状或体征、吸烟、存在心血管疾病危险因素或糖尿病、围绝经期妇女、骨量减少、存在骨质疏松症的危险因素;(3) 高危风险组,符合下列任一情况:临床心脏病、老年、绝经后妇女、伴发其他严重疾病。同时,建议根据不同 TSH 抑制治疗不良反应风险分层,对不同复发风险分层患者采取更具个体化的 TSH 抑制治疗。依据这种双风险分层系统,对于中危风险组复发风险患者,术后 1 年内的初始治疗期间,不管不良反应风险分层如何,TSH 均抑制到 <0.1 mU/L。此后,将依据随访结果进行复发风险的动态实时评估,根据再次风险分层结果进行相应的 TSH 抑制直至替代治疗,具体为:(1) 对于 TSH 抑制治疗不良反应危险度为高危的患者,随访 5~10 年疾病完全缓解抑制到 $0.1 \sim 0.5$ mU/L,之后可抑制到 $1 \sim 2$ mU/L;(2) 对于 TSH 抑制治疗不良反应危险度为中危的患者,随访 5~10 年疾病完全缓解抑制到 $0.1 \sim 0.5$ mU/L,之后可抑制到 $1 \sim 2$ mU/L;(3) 对于 TSH 抑制治疗不良反应危险度为低危的患者,随访 5~10 年疾病完全缓解抑制到 $0.1 \sim 0.5$ mU/L,之后可抑制到 $0.3 \sim 2$ mU/L。2009 年 ATA

指南^[3]指出,对中危风险组复发风险患者,推荐控制 $TSH < 0.1$ mU/L,随访过程中,对于肿瘤持续存在的患者,在无特殊禁忌证的情况下血清 TSH 水平应尽量保持在 0.1 mU/L 以下。2012 我国指南^[4]也推荐这一水平。

中危风险组人群的国内外治疗存在的问题

目前国内外 DTC 术后治疗情况参差不齐,针对中危风险组人群的界定及研究尚处于初期阶段,由于这一概念的提出较晚,尚缺乏大宗的临床研究及长期的随访资料,许多问题仍待今后进一步的研究,如中危风险组人群分子病理特征与其复发的风险之间的关系;这一人群采用¹³¹I 治疗的合适剂量及获益问题;中危风险组人群的随访中的再次复发风险分层问题;中危风险组人群中经过治疗后的复发及失分化问题等。

参 考 文 献

- [1] Rossi RL, Majlis S, Rossi RM. Thyroid cancer [J]. Surg Clin North Am, 2000, 80(2):571-580.
- [2] Tuttle RM, Leboeuf R. Follow up approaches in thyroid cancer: a risk adapted paradigm [J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2008, 37(2):419-435.
- [3] Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer [J]. Thyroid, 2009, 19(11):1167-1214.
- [4] 高明, 滕卫平, 刘永锋等. 甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2012, 28(10):779-797.
- [5] Mazzaferri EL. Thyroid remnant ¹³¹I ablation for papillary and follicular thyroid carcinoma [J]. Thyroid, 1997, 7(2):265-271.
- [6] Ibrahimovic T, Nixon IJ, Palmer FL, et al. Undetectable thyroglobulin after total thyroidectomy in patients with low-and intermediate-risk papillary thyroid cancer-is there a need for radioactive iodine therapy [J]. Surgery, 2012, 152(6):1096-1105.
- [7] NCCN Guidelines Version 1.2013 thyroid carcinoma [EB/OL]. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf.
- [8] Pacini F, Ladenson PW, Schlumberger M, et al. Radioiodine ablation of thyroid remnants after preparation with recombinant

- human thyrotropin in differentiated thyroid carcinoma: results of an international, randomized, controlled study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(3):926-932.
- [9] 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.
- [10] Mallick U, Harmer C, Ya PB, et al. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(18):1674-1685.
- [11] Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium [J]. *Eur J Endocrinol*, 2006, 154(6):787-803.
- [12] Mäenpää HO, Heikkinen J, Vaalavirta L, et al. Low vs. high radioiodine activity to ablate the thyroid after thyroidectomy for cancer: a randomized study [J]. *PLoS ONE*, 2008, 3(4): e1885.
- [13] Heemstra KA, Liu YY, Stokkel M, et al. Serum thyroglobulin concentrations predict disease-free remission and death in differentiated thyroid carcinoma [J]. *Clin Endocrinol*, 2007, 66(1):58-64.
- [14] McGriff NJ, Csako G, Gourgoutis L, et al. Effects of thyroid hormone suppression therapy on adverse clinical outcomes in thyroid cancer [J]. *Ann Med*, 2002, 34(7):554-564.
- [15] Cooper DS, Specker B, Ho M, et al. Thyrotropin suppression and disease progression in patients with differentiated thyroid cancer: results from the National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Registry [J]. *Thyroid*, 1998, 8(9): 737-744.
- [16] Biondi B, Filetti S, Schlumberger M. Thyroid-hormone therapy and thyroid cancer: a reassessment [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2005, 1(1):32-40.
- [17] Biondi B, Copper DS. Benefits of thyrotropin suppression versus the risks of adverse effects in differentiated thyroid cancer [J]. *Thyroid*, 2010, 20(2):135-146.

(收稿日期: 2013-06-26)