

## 导 言

甲状腺结节是一种临床常见病。流行病学研究显示,生活在非缺碘地区的人群中,有5%的女性和1%男性存在可触及的甲状腺结节。与之相比,在高发的老年和女性人群中,经高分辨率超声检查,19%~67%的随机抽查个体有甲状腺结节。甲状腺结节在临床上的特性主要是用来排除甲状腺癌,甲状腺结节中有5%~10%可能是甲状腺癌,甲状腺癌可能性大小主要取决于患者年龄、性别、放射线接触史和家庭史及其他相关因素。分化型甲状腺癌(DTC)占甲状腺癌的90%,主要包括乳头状癌和滤泡癌。在美国每年约有23500名患者被诊断为DTC,而且有逐年增长的趋势。

1996年,美国甲状腺学会(ATA)发布了甲状腺结节和甲状腺癌诊疗指南,在过去的十年间,甲状腺结节和DTC的诊断与治疗方面已有许多进展。但在许多领域依然存在争议。为此,ATA指定工作组,重新斟酌了当前这两种疾病的临床诊疗策略,并按循证医学原则制定了新版临床指南。工作组成员由内分泌学、外科、核医学在甲状腺结节和分化型甲状腺癌治疗方面有代表性的专家组成。因为缺乏高质量的随机对照试验证据,先前相关指南制定小组包括美国临床内分泌专家协会、美国内分泌外科医生协会、英国甲状腺协会和皇家内科医师协会及国家综合癌症网,提供了一些不同建议。

## 材料与amp;方法

ATA指南工作组采用的策略同NIH一样,同时提出了一系列与甲状腺结节和甲状腺癌诊断与治疗相关的临床问题,具体如下:

### 甲状腺结节

- 如何正确评估临床或偶然发现的甲状腺结节;
- 如何解读实验室指标和影像学检查结果;
- 甲状腺细针穿吸细胞学检查(FNA)使用原则;
- 如何长期随访观察甲状腺结节患者;
- 良性甲状腺结节内科治疗原则;
- 如何处理孕妇及儿童甲状腺结节;

### DTC: 早期管理

- DTC术前依据实验室检查与影像学检查结果分期原则;
- DTC适宜手术方案;
- DTC术后分期体系及使用原则;
- DTC术后放射性碘治疗原则;
- DTC的TSH抑制治疗;
- DTC放化疗原则;

### DTC: 长期管理

- DTC患者长期管理原则;
- DTC患者血清Tg检查原则;
- DTC患者随访期间超声和其他影像学检查原则;
- DTC患者随访期间TSH抑制治疗原则;
- DTC患者伴转移患者的适宜治疗方案;
- DTC Tg阳性、扫描检查阴性患者的治疗;
- DTC患者外照射治疗;
- DTC患者化疗原则;

—DTC患者未来研究方向；

指南工作组成员2005年1月21—23日举行2天会议讨论本指南，会议前工作组成员进行了全面的文献复习，所有文献经下列主题词通过MEDLINE检索获：（甲状腺结节/诊断、药物治疗、手术治疗、超声波检查）或（恶性）或（癌）和（甲状腺）和（滤泡癌）或（乳头状癌）和（随访）和（治疗）和（复发）。文献覆盖所有1995—2004年发表出版的英文文献，文献依据日期、作者、主题词及是否是随机对照，荟萃分析或临床多中心实验分类检索。相关论文，专著章节及1995年以前相关论文也被工作组参阅。

工作组采用USPSTF推荐表制定本指南文献权值建议表。如果只有极少量关于甲状腺癌随机对照研究，工作组会依据目前所有可获得的出版文献资料来编写。如果文献研究被判定为不充分，工作组也会采用该文献研究能证实的部分问题的结论。工作组在同年4月和6月再次举行完善指南和参考文献会议。同时在整个7月进行了更多次的电话会议和网络电子邮件沟通。

## 结 论

### 甲状腺结节

甲状腺结节是一种可触及和/或超声检查可将其与周围的甲状腺组织区分开的甲状腺内孤立病变。有些可触及病变并没有相应的影像学异常，这样的病变不符合严格意义上的甲状腺结节定义。而另一些不可触及的甲状腺结节则很容易在超声或其他可显示解剖结构的影像学分析中被发现，这样的结节被称为附带发现结节或“偶发结节”。

不可触及的结节与相同大小的可触及结节的恶性概率相同。通常来讲，仅需对直径 $> 1$  cm的结节进行评估，因为这些结节具有潜在临床恶变。当超声检查结果可疑，或患者有头颈部放射线照射史，或有甲状腺癌家族史时，也应对直径 $< 1$  cm的结节进行评估。

如何正确评估临床上或偶然发现的甲状腺结节？发现患者有甲状腺结节后，应收集其完整病史并对甲状腺及邻近的颈部淋巴结做详细检查（图1）。一些相关病史，如因骨髓移植接受颈部或全身放射线照射史、一级亲属甲状腺癌家族史、14岁以下切尔诺贝事件辐射尘埃暴露史、肿块快速生长和声嘶等病史均预示结节为恶性。声带麻痹、结节同侧颈部淋巴结肿大并与周围组织相对固定等检查结果也提示结节可能为恶性。

### 如何解读实验室和影像学检查结果

血清TSH及影像学检查：当甲状腺结节的任意直径 $> 1 \sim 1.5$  cm时，应检查血清TSH水平。如TSH低下，则应行放射性核素甲状腺扫描，以确定结节为功能性结节（结节摄碘浓度高于周围组织）、等功能结节或“温结节”（结节摄碘浓度等同周围组织）或无功能结节（结节摄碘浓度低于周围组织或结节部位不摄碘）。功能性结节极少为恶性，因些无需对这类结节作细胞学评估。如果有临床或亚临床甲亢表现，进一步评估检查是必要的。

R1 初始甲状腺结节患者血清TSH未被抑制，应行诊断性甲状腺超声检查，该检查有助于明确：是否确实存在与可触及病变相吻合的结节，结节的囊性部分是否 $> 50\%$ ，结节是否位于甲状腺后侧等问题。后两种情况会降低触诊引导下FNA的精确度。同时，因为结节尺寸大小和结节其他特征也可能需要进行活检。因为正常甲状腺组织与桥甲状腺炎累及组织中结节的恶变率相似，即便TSH升高，也建议行FNA。

R2 单发或多发甲状腺结节患者超声检查评估——推荐指数B

表1 指南工作组基于循证医学采用的推荐指数表

A 强烈支持的推荐：基于完善的证据认为，特定的治疗方法或干预能改善重要健康结果的推荐。该类证据包括完善设计、良好执行临床实验研究共同证实的，在代表人群中直接评估

---

特定治疗方法或干预能改善健康结果。

B 支持的推荐：有清晰明确的证据认为，特定的治疗方法或干预能改善重要健康结果的推荐。这类证据足够决定影响健康结果，但是该类证据可信度有限，局限于样本数、研究质量或不同研究结论一致性。常规临床实践共识认为的推荐；或者非直接改善健康结果的推荐。

C 一般的支持推荐：基于专家的支持推荐。

D 一般的反对推荐：基于专家的反对推荐。

E 反对的推荐：有清晰明确的证据，特定的治疗方法或干预不能改善重要健康结果或者弊大于利的推荐。

F 强烈反对的推荐：基于完美的证据认为，特定的治疗方法或干预不能改善重要健康结果或弊大于利的推荐。

I 既不支持也不反对的推荐：工作组的认为该类证据不足够支持或反对，特定的治疗方法或干预改善重要健康结果的推荐。这类证据可以是因为实验设计不合理，证据之间矛盾。最终的结果是不能判断利弊大小。

### 其他实验室检查

血清 T g 检测：血清 T g 水平在多数甲状腺疾病时均会升高，这项指标对甲状腺癌既不敏感，也不特异。

R 3 甲状腺结节的初始评估中不建议常规进行血清 T g 检查——推荐指数 F

血清降钙素检查：在一系列前瞻性非随机试验研究中提示血清降钙素是一项有意义的指标。常规检查血清降钙素可早期检出甲状腺旁细胞增生和甲状腺髓样癌，从而改善这类患者的总体生存率。

然而该项检测方法仍未解决敏感性、特异性、结果的分析 and 效价比问题，而且，大多数研究借助五肽胃泌素刺激试验提高特异性，但该药在美国市场已经经有销售了。在未经刺激的情况下，血清降钙素  $> 100 \text{ pg/ml}$ ，则提示可能存在甲状腺髓样癌。

R 4 指南工作组的建议是既不支持也不反对对甲状腺结节患者进行常规血清降钙素检测——推荐指数 I

### FNA 活检

FNA 是评估甲状腺结节最精确且效价比最高的方法。传统上 FNA 活检结果可分为 4 类：无法确诊、恶性、不确定（或可疑新生物）和良性。无法确诊是指活检结果不符合现有特定诊断标准，此时需在超声引导下再行活检，一些在反反复活过程中始终无法根据细胞学检查结果确诊的囊性结节很可能在手术时被确诊为恶性。

R 5 FNA 是甲状腺结节患者必要检查——推荐指数 A

FNA 活检无法确诊

R 6 一些在反反复活过程中始终无法根据细胞学检查结果确诊的囊性结节需要密切临床观察或外科手术切除。如果无法根据细胞学检查结果确诊的结节是实性结节，强烈建议手术切除——推荐指数 A

FNA 活检提示恶性

R 7 如果根据细胞学检查结果确诊为恶性，建议手术切除——推荐指数 A

FNA 活检细胞学可疑细胞学可疑结果在 FNA 检测样本中占 15%~30%，报告中表述为：可疑、囊性结节、肿瘤性结节。结节的某些临床特征如结节硬度、尺寸大小或者病理涂片的非特异性细胞学改变能够帮助提高细胞学可疑结节诊断准确性，但是相关价值依然很低。许多生物标记物能改善细胞学可疑结节诊断的准确率，因为缺乏足够的证据，目前没有一个能被推荐。

R 8 目前使用分子生物标记物来改善细胞学可疑结节的诊断准确率不被推荐——推荐指

数 I

R 9 如果细胞学检查可疑（经常表述为：可疑、囊性结节、肿瘤性结节），又没有进行放射性碘核素甲状腺扫描检查，应该进行放射性碘核素甲状腺扫描检查。如果不是一个自主功能性结节，甲状腺全切术或甲状腺次全术应该被推荐——推荐指数 A

R 1 0 如果细胞学检查报告怀疑乳头状癌或 H u r t h l e 细胞瘤，没有必要进一步进行放射性碘核素扫描，应选择甲状腺次全切或全切术。——推荐指数 A

细胞学检查良性 R 1 1 如果结节表现为细胞学良性，进一步鉴别诊断或治疗不是常规要求——推荐指数 A

### 多结节性甲状腺肿

甲状腺多发性结节的恶性危险与孤立结节相同。应行超声检查确定多发性结节的形态，如仅对“明显（d o m i n a n t）”结节或最大的结节做 F N A 活检，则可能漏诊甲状腺癌。如超声显示实体结节有微钙化、低回声和结节间丰富的血供，则比结节尺寸大小更能提示该结节可能为恶性。

R 1 2 a 如果两个或两个以上结节大于 1 ~ 1. 5 c m，而且超声检查可疑应进行活检——推荐指数 B

R 1 2 b 如果所有结节超声检查没有可疑表象，且各结节超声检查表现相似，恶性可能性低，仅对最大的结节做 F N A 活检是合理的——推荐指数 C

R 1 3 血清 T S H 浓度低或低于正常，考虑自主功能性结节的可能。应该进一步进行放射性碘核素扫描检查，结节大于 1 ~ 1. 5 c m 的每个结节应该进行超声检查筛查其功能。等功能结节或无功能结节应考虑进行 F N A 检查，在这些结节中超声可疑者应进行 F N A 活检——推荐指数 B

### 如何长期随访观察患者甲状腺结节？

即便甲状腺结节被诊断为良性，也需对患者进行随访，因为 F N A 的假阴性率可达 5 %，这部分患者虽少，但不可忽视。良性结节的直径会越来越小，而恶性结节则会增大，尽管增加的速度很慢。结节生长本身不是恶性病变的指征，但这是再行活组织检查的适应证。对于良性细胞学结果的结节中，目前一系列报告中触诊引导下 F N A（1 % ~ 3 %）比超声引导下 F N A（0. 6 %）有更高的假阴性。在一项研究良性结节再次活检意义中，在 3 位患者增长的结节中随后发现了甲状腺癌。由于触诊甲状腺结节没有超声评估甲状腺结节大小准确，在下列情况下建议使用超声检查判定甲状腺结节大小的改变。目前没有结节增长的一致定义或增长多少就应该进行再次活检的阈值。有人建议甲状腺结节体积增长达到 1 5 %，还有人建议测量结节平均直径的改变，一个合理的增长定义是甲状腺结节直径增长 2 0 % 且 2 个或 2 个以上结节直径增长至少超过 2 m m。F N A 检查良性结节报告假阴性机率较低。

R 1 4 容易扪及的良性结节不要求超声监测，但患者每 6 ~ 1 8 月应该进行临床观察。一般所有初次 F N A 检查判定良性结节患者应该每 6 ~ 1 8 月进行一次超声随访。如果结节稳定不增长，临床观察或超声随访问隔可以更长——推荐指数 B

R 1 5 如果触诊或超声检查发现结节增长，应该复查 F N A，最好在超声引导下完成——推荐指数 B

### 良性甲状腺结节内科治疗原则

多个随机对照试验研究及三个荟萃分析证据认为；在碘摄入正常下限值区域，甲状腺结节患者接受抑制 T S H 剂量的甲状腺激素可以减少结节大小。在富碘地区人群该项作用不明显。

R 1 6 指南工作组不建议对良性甲状腺结节进行甲状腺激素抑制治疗——推荐指数 F

R 1 7 增长型良性结节活检复查是必要的或者依据临床症状或体检进行手术切除——

——推荐指数已目前没有推荐良性结节患者使用左旋甲状腺素的证据——推荐指数 I

### 如何处理孕妇及儿童甲状腺结节？

儿童甲状腺结节：儿童甲状腺结节比成人少见，有文献报道：美国西南部 11~18 岁儿童每年大约新增有 5000 名甲状腺结节患者，触诊甲状腺结节发生率大约 2%，每年 1000 人新增 7 名患者。有研究认为儿童甲状腺结节恶性可能性高于成人，大约 15%~20%；然而又有研究表明儿童甲状腺结节恶性可能性与成人相似。FNA 活检在儿童甲状腺结节诊断中敏感性与特异性较好。

R18 单发或多发儿童甲状腺结节诊断与治疗方法同成人（临床评价，血清 TSH，超声，FNA）——推荐指数 A

孕妇甲状腺结节：没有明确证据表明孕妇甲状腺结节恶性可能性高于非孕妇，因为就这个问题没有进行大样本人群研究。对孕妇结节的评估同非孕妇，但注意放射性核素处置可能对孕妇不当。

R19 甲功正常和减退孕妇伴结节患者，应该进行 FNA 检查。因为孕早期 TSH 一直处于抑制水平，FNA 活检应该延后到孕妇可以接受放射性核素扫描检查评估甲功之后进行——推荐指数 A

如果 FNA 活检细胞学证明是甲状腺癌，应该进行手术治疗。但是手术时机应该是选择在孕期还是分娩后目前还没有统一意见。为减少流产的风险，孕期手术应该选择在怀孕 24 周之前。然而，孕期甲状腺癌的侵袭性与非孕期相似年龄女性甲状腺癌相似。一个回顾性研究发现孕妇 DTC 孕期或产后手术的复发率或生存率没有差异。而且，该研究还发现甲状腺癌确认后一年内开始治疗对患者预后没有什么不同。

R20 孕早期发现甲状腺结节细胞学恶性应该进行超声检查，如果到孕期 24 周结节持续增长（见上文增长定义），建议在 24 周时进行手术治疗。如果孕中期结节稳定或结节恶性确诊发生在孕晚期，手术建议在分娩后进行——推荐指数 C

DTC：早期管理

DTC 早期治疗的目标：

1. 切除肿瘤原发灶、扩散至甲状腺包膜外的病变组织及受累颈部淋巴结。肿瘤组织切除的彻底性对预后非常重要，同时残存转移淋巴结病灶是癌症复发最常见的部位。
2. 降低与治疗及疾病相关的致残率。手术并发症主要取决于外科医生的经验与手术切除的范围。
3. 对肿瘤进行精确分期。因为肿瘤的分期能帮助对疾病的预后、疾病的治疗与随访观察，术后准确分期是 DTC 患者治疗一个关键因素。
4. 便于在术后适当时机行 I<sup>131</sup>I 放疗。早期手术一个重要的原则是切除整个正常甲状腺组织，因为便于患者术后进行放射性碘切除残存甲状腺组织或放射性碘治疗残存或转移病灶。甲状腺次全切或全切术可以减少对侧甲状腺叶复发的风险。
5. 便于医师在术后长期精确监控疾病的复发情况。残存正常甲状腺组织影响全身放射性碘扫描（WBS）检查和血清 Tg 测定结果。甲状腺次全切或全切术后，上述方法用于长期监测。
6. 有利于将肿瘤的复发和转移危险控制在最低。手术切除彻底与否是影响预后的最重要的因素，同时对少部分患者，同时进行放射性碘治疗，TSH 抑制治疗和放射性外照射分别起到协同作用。

### 基于实验室与影像检查结果术前分期原则

颈部影像学检查：经标准病理学检查可知，有 20%~50% 的 DTC（特别是乳头状癌）患者有颈部淋巴结受累，即便原发肿瘤很小或局限在甲状腺内也会发生这种情况。微小转移机率可以达到 90%，主要取决于监测手段的敏感性。尽管术后再进一步明确诊治是必要的，

术前超声检查可在 20%~31% 的患者中检出颈部可疑淋巴结, 手术方案也会因此而改变。对 D T C 患者进行精确分期对判断预后和指导治疗均重要, 然而, 与其他肿瘤不同, 存在转移灶并不意味着不能切除 D T C 的原发灶。转移灶对  $^{131}\text{I}$  放疗敏感, 因此, 即便存在转移灶, 也应在初期治疗时切除甲状腺组织和原发肿瘤灶及其周边可能被累及的组织。

尽管超声评估的结果很大程度上决定于操作者的水平, 但是某些临床方面超声检查是一个不错的选择, 且 C T、M R I、P E T 扫描的敏感性在这方面依然不清楚。选择这些影像学检查和喉镜及内窥镜检查, 可以帮助评估结节的大小、生长快慢、或肿瘤浸润, 病灶转移甲状腺组织外的情况。

R 2 1 细胞形态学活检恶性患者进行甲状腺切除术前, 所有患者推荐进行颈部声检查结节对侧甲状腺叶和颈部淋巴结(中部和双侧)——推荐指数 B

R 2 2 不推荐术前常规使用其它影像学检查如: C T、M R I、P E T——推荐指数 E  
血清 T g 监测: 一些研究表明术前高浓度血清 T g 强烈提示术后血清 T g 相关性生存率。目前没有其对患者治疗或预后影响的资料。

R 2 3 目前不推荐术前常规进行血清 T g 监测——推荐指数 E

手术切除适应于活检可疑或确诊为 D T C 的患者。甲状腺手术的目标: 进一步明确活检未诊断或可疑诊断结果、切除甲状腺癌病灶、分期、为放射性碘切除作准备。甲状腺癌的手术选择包括甲状腺叶切除术、近全甲状腺切除术[切除大部分可见的甲状腺组织, 仅保留少量附着在喉返神经进入环甲肌部位周围的组织(约 1 g)]和甲状腺全切术(切除所有可见的甲状腺组织)。保留病变侧后部甲状腺组织(> 1 g)的次全切除术不适于治疗甲状腺癌。

手术适应于活检未能确诊的结节、可疑乳头状癌结节、可疑滤泡肿瘤结节患者, 还包括有其它危险因素的特殊考虑患者。在实性甲状腺结节活检可疑(可疑、滤泡肿瘤或 H u r t h l e 细胞瘤), 结节恶性可能性约 20%。实性结节活检复查未诊断恶性风险不清楚, 但估计接近 5~10%。

R 2 4 对于孤立实性甲状腺可疑结节建议采取有限外科手术, 一般首次手术建议采取甲状腺单叶切除——推荐指数 C

R 2 5 当结节大于 4 c m 且活检成非典型改变、活检结果可疑乳头状癌、有甲状腺癌家族史、有放射暴露史时, 结节恶性风险增大, 一般建议采取甲状腺全切术。如果患者双侧有病变结节或患侧单侧病变应该手术但为避免将来对侧也要手术也应建议进行甲状腺全切术——分级建议 A

活检诊断恶性患者的手术治疗: 如有下列情况, 建议行甲状腺次全或全切除术: ①肿瘤直径 > 1~1.5 c m; ②肿瘤对侧存在甲状腺结节; ③有局部或远端转移; ④患者有头颈部放疗史; ⑤患者一级亲属有 D T C 病史。年龄较大(> 45 岁)的患者复发率较高, 建议也采用上述术式。增加首次手术切除范围可以改善高风险患者生存率, 甚至在低风险患者人群中实行甲状腺次全或全切除术也可减少复发率。

R 2 6 对大多数甲状腺癌患者, 首次手术应该进行甲状腺次全或全切除术。甲状腺单叶切除术适应于没有颈部转移、小、风险低、孤立的甲状腺内乳头状癌——推荐指数 A

淋巴结清扫术: 有 20%~90% 的甲状腺乳头状癌患者在被确诊时即有局部淋巴结转移, 其他型肿瘤患者的转移率则较低。在大多数病例中, 淋巴结检查未发现异常。行双侧中央(XI 区)淋巴结清扫术可提高患者生存率(对比传统方法)并降低淋巴结复发风险。有经验的外科医生进行中央淋巴结清扫术很少发生致残性并发症。

R 2 7 乳头状甲状腺癌和怀疑 H u r t h l e 细胞癌患者建议常规进行颈部中央淋巴结清扫术。甲状腺次全或全切除术治疗滤泡癌, 可不进行颈部中央淋巴结清扫术。乳头状甲状腺癌和 H u r t h l e 细胞癌患者也可以仅进行甲状腺次全或全切除术, 接着进行放射性碘治疗方案。——推荐指数 B

---

甲状腺癌淋巴结转移可累及颈部双侧 和后三角区淋巴结，最常见于乳头状癌和Hürthle细胞癌。这些转移灶可为临床症状发现、术前超声检查发现、或手术时发现，手术切除可以减少复发和可能死亡风险。功能区整体淋巴结清扫术是一种较好的选择性清扫术，改善死亡率的证据有限。

R 2 8 临床病史、体格检查或影像学检查发现且经活检证实的颈部淋巴结转移患者，特别是因为淋巴结大小、数目、或其它因素例如原发肿瘤的组织学侵袭性而放射性碘治疗无效的患者，建议进行颈部双侧淋巴结清扫术——推荐指数 B

彻底甲状腺切除术：因活检无法确诊或可疑结节行甲状腺单叶切除术后被确诊为恶性病变时，应行彻底甲状腺全切术。对甲状腺多发癌患者应行彻底甲状腺全切术，以确保彻底切除病灶，并为<sup>131</sup>I 放疗做好准备。大多数研究发现多发乳头状癌多见于对侧叶，单发多见于同侧叶。分期甲状腺切除术的手术风险与甲状腺次全或全切术相似。

R 2 9 除外甲状腺癌尺寸小于1 cm、局限在甲状腺内、没有淋巴结转移、低风险肿瘤患者，在首次手术之前被建议进行甲状腺次全或全切术患者被明确诊断后建议进行彻底甲状腺全切术——推荐指数 B

R 3 0 使用放射性碘切除残存甲状腺叶可以被用于代替彻底甲状腺全切术。这种方法的长期预后如何不清楚。因此，不推荐使用放射性碘切除术代替彻底甲状腺全切术——推荐指数 E。

#### 甲状腺术后分期体系及其管理

术后分期原则：像其他类型肿瘤一样，甲状腺癌的术后分期可用于：①确定 D T C 患者的个体预后；②指导术后辅助治疗，包括<sup>131</sup>I 放疗和 T S H 抑制治疗，以减少患者的复发和死亡风险：

③确定随访的时间和频率，对高危患者进行更密切的随访；④有助于患者与健康教育专家更好地交流。在临床研究中分期系统被用于评估可对比人群的不同治疗方案。

A J C C / U I C C T N M 分期；A J C C / U I C C 基于 T N M 参数的分类系统适用于所有类型的肿瘤，也包括甲状腺癌，因为其为描述肿瘤范围提供了有效便捷的方法(表 2)。该类方法也被医院用于肿瘤患者登记和流行病学研究。对于甲状腺癌，A J C C / U I C C 分类没有考虑一些另外独立不同的可预测转归的因素。同时对某些患者有被错误分类的危险。为更有效准确的层级化危险因素，一些其他表格被建立，包括 C A E O R T C、A G E S、A M E S、U o f C、M A C I S、O S U、K S K C C、N T C T C S 系统。这种分类方案同时多变量荟萃分析了许多可预测转归的因素，最有意义的预测因素：有无存在远处转移、患者年龄和肿瘤范围。所有的危险因素依据对预后重要性分列不同权值，但是表格没有进一步展示其优越性。然而，每个表格能准确判定大部分低死亡风险患者(70.96·85%)，可以使其接受比高死亡风险少的临床观察随访，高死亡风险患者一般应给予密切的观察随访。

R 3 1 术后分期可以预测疾病死亡风险，被用于患者医院登记注册。A J C C / U I C C 分期建议用于所有 D T C 患者。术后临床病理分期系统也被推荐用于 D T C 患者，以改善 D T C 患者预后和随访管理——推荐指数 B

术后放射性碘切除术为减少甲状腺手术的残存甲状腺组织，术后进行放射性碘切除残存甲状腺组织的方法越来越受到重视。目的是减少原发病灶的复发风险，为进一步改善术后生存率，常采取全身放射性碘治疗和 / 或 T S H 抑制治疗措施。一个大样本回顾性研究证实这些措施能显著减少复发与病因明确的死亡率。然而，其他研究没有发现有如此的益处，至少对乳头状甲状腺癌是如此，其本身死亡风险就最低。在表现有益的研究中，值得注意的是措施仅对肿瘤较大(大于1.5 cm)或有手术残存甲状腺组织患者有益，而对低危病人并未显示出益

处。对于该问题没有前瞻性研究文献报道。

R 3 2 放射性碘切除术适应于III和IV期甲状腺癌患者（A J C C 第六版；表 2）：所有年龄小于 4 5 周岁和大部分大于 4 5 周岁的 II 期甲状腺癌患者，部分 I 期，特别是多位点、伴淋巴结转移、癌组织侵及甲状腺组织外或血管和或癌组织学具有强侵袭性甲状腺癌患者——推荐指数 B

表 2

TABLE 2. TNM  
CLASSIFICATION SYSTEM FOR  
DIFFERENTIATED THYROID  
CARCINOMA

Definition

T1 Tumor diameter 2 cm or smaller

T2 Primary tumor diameter 2 to 4 cm

T3 Primary tumor diameter 4 cm limited to the thyroid or with minimal extrathyroidal extension

T4a Tumor of any size extending beyond the thyroid capsule to invade subcutaneous soft tissues, larynx,

trachea, esophagus, or recurrent laryngeal nerve

T4b Tumor invades prevertebral fascia or encases carotid artery or mediastinal vessels TX Primary tumor size unknown, but with

out ext

rathyroidal invasion

NO No metastatic nodes

N1a Metastases to level VI (pretracheal, paratracheal, and prelaryngeal/Delphian lymph nodes)

es)

N1b Metastasis to unilateral, bilateral, contralateral cervical or superior mediastinal nodes

de metastases

NX Nodes not assessed at surgery

MO No distant metastases

M1 Distant metastases

MX Distant metastases not assessed

---

## Stages

Patient age  $\geq$  45 years Patient aged 45 years or older

Stage I Any T, any N, MO T1, NO, MO

Stage II Any T, any lq, MI T2, NO, MO

Stage III T3, NO, MO

T1, N1a, MO

T2, N1a, MO

T3, N1a, MO

## Stage

IVA T4a, NO, MO

T4a, N1a, MO

T1, N1b, MO

T2, N1b, MO

T3, N1b, MO

T4a, N1b, MO

## Stage

IVB T4b, Any N, MO

## Stage

IVC Any T, Any N, MI

注：经AJCC许可使用，原引于AJCC癌症分期手册第六版（2002年）

放射性碘切除与停用甲状腺素治疗残存组织的术后放射性碘全身扫描（WBS）检查和/或血清Tg监测可以监测癌症进展/复发需要TSH的刺激。无对照研究提供最优化清甲治疗或随诊的外源性TSH水平研究。提示TSH浓度大于30 mU/L可增加肿瘤组织对碘的吸收，使用单剂量外源性TSH也可以达到同样效果，其对残存甲状腺细胞刺激极量是51~82 mU/L。内源性TSH浓度升高采用两种停药甲状腺激素方法：停药LT4转换为LT3 2周后，接着停药LT3 2周或停药LT4 3周而不用T3。这两种方法可以使90%的患者血清TSH浓度超过30 mU/L，两种方法对患者效果没有直接对比（切除效果、碘摄入影响、Ts浓度、疾病诊断或症状）。其他准备方法，但没有得到同道证实。

R33 患者进行放射性碘切除治疗或诊断检查前，通过停药T4至少3周或T3治疗2~4周后停药T3 2周，接着进行血清TSH检测决定诊断监测或治疗时间（TSH 30 mU/L）——推荐指数B

### 放射性碘切除术前是否应进行放射性碘扫描

放射性碘WBS显示对碘摄入敏感的甲状腺组织，影像可以是残存正常甲状腺组织或术后残存的病变组织的显像。在一个大的残存甲状腺组织显像中，因甲状腺残留组织吸收了放射性碘，可能掩盖甲状腺外的原位淋巴结转移、上胸腔纵隔转移或远端转移病灶，削弱扫描检查的敏感性。此外，目前有一种倾向避免放射性碘治疗前进行放射性碘扫描检查，主要考虑到可能导致过量 $^{131}\text{I}$ 引起的甲状腺癌顿抑。这是由于治疗前诊断剂量的碘导致治疗剂量碘的摄入量减少所致。主要出现在高剂量（5~10 mCi） $^{131}\text{I}$ ，延搁诊断剂量与治疗剂量之间的时间，可以减少治疗剂量，但低剂量（1~3 mCi）不见这种现象。然而小剂量 $^{131}\text{I}$ 扫描的准确性有人质疑。有报道低于可测域值下的碘放射治疗也出现顿抑。尽管对比研究发现肿瘤检测使用 $^{123}\text{I}$ 和 $^{131}\text{I}$ 一致性，且 $^{123}\text{I}$ 的活性最理想，顿抑出现比使用 $^{131}\text{I}$ 低，但使用后多长时间开始扫描依然不清楚，而且 $^{123}\text{I}$ 价格昂贵，自然界不存在，半衰期短（ $t_{1/2}$  13 h）使操作困难。

使用 10~100 Ci <sup>131</sup>I 能够使所有的甲状腺组织床摄入。

R 3 4 当手术、颈部超声检查不能准确评估残存在甲状腺组织范围或残存组织决定治疗方案的选择或评估残存组织放射性碘治疗剂量时，治疗前扫描和 / 或甲状腺床摄入情况测定可能是有益的。

治疗前的扫描应该使用低剂量 <sup>131</sup>I (1~3 mCi) 或 <sup>123</sup>I——推荐指数 C  
残存组织放射性碘切除中碘的剂量成功切除残存甲状腺组织应该是放射性碘诊断扫描没有发现碘摄入显像。尽管剂量越大切除成功率越高，但一般在 30~100 mCi 剂量之间，<sup>131</sup>I 切除成功率类似。

R 3 5 推荐使用成功切除残存甲状腺组织的最小剂量 (30~100 mCi)，特别是低风险患者——推荐指数 B

R 3 6 如果残存组织镜检可疑或报告为癌组织或组织学提示强侵袭性 (如高大、孤立、柱状细胞癌)，那么采用大剂量 (100~200 mCi) 是适宜的——推荐指数 C

人重组 TSH 的使用术后甲状腺残存组织进行放射性碘切除时 rhTSH 的研究较少。对于不能耐受甲减或不能成功提升 TSH 患者，使用 rhTSH 可成功完成甲状腺残存组织切除。停用甲状腺激素治疗前 1 天注射 rhTSH，<sup>131</sup>I 治疗后继续甲状腺激素治疗对比传统停用甲状腺激素刺激，在使用 30 mCi <sup>131</sup>I 成功切除残存甲状腺组织时，效果类似。rhTSH 这个适应症没有获得美国政府批准，但获得欧洲批准。

R 3 7 在停用甲状腺激素或 rhTSH 刺激下，可以完成残存甲状腺组织切除——推荐指数 B a

#### 低碘饮食

碘放射活性的效果决定分布于甲状腺组织的放射性碘剂量。放射性碘治疗前建议低碘饮食 (饮食碘含量小于 50 μg/d)，以增加放射性碘治疗的效果。碘的排泄测定是确定患者面的摄入能否干扰放射性碘切除残存甲状腺组织效果的一个好方法。

R 3 8 进行放射性碘切除残存甲状腺组织患者，应该予以 1~2 周低碘饮食，特别对于高碘摄入患者——推荐指数 B

#### 残存组织切除后的扫描检查

治疗后放射性碘 WBS 扫描一般在放射性碘治疗可见转移灶后 1 周进行。有报道：与诊断扫描结果对比高剂量放射性碘治疗后有 10%~26% 患者出现新的转移病灶。新的异常扫描显像多出现在颈部、肺、胸部纵隔。同时新的转移病灶将改变约 10% 患者的诊断分期与 9%~15% 患者的临床管理。

R 3 9 放射性碘切除残存组织后建议进行治疗后扫描检查。一般治疗后 5~8 天进行扫描，但是目前缺乏支持该间隔时间的文献——推荐指数 B

#### TSH 抑制治疗原则

DTC 细胞膜上表达有 TSH 受体，在 TSH 的刺激下，几个甲状腺相关的特异性蛋白的表达增加 (Tg、NaI 转运体)，同时促进了细胞生长速度。通常使用超生理剂量 LT4，抑制 TSH 来治疗甲状腺癌，以减少甲状腺癌复发风险。新荟萃分析结果支持抑制性 TSH 治疗可以阻止主要临床不良事件 (相关风险 RR] 0.73；可信区间 [CI] 0.60~0.88；p<0.05)

#### TSH 抑制治疗

回顾性研究发现：TSH 控制在 0.1 mU/L 以下，可以改善高风险甲状腺癌患者的预后，类似结果没有在低风险人群中发现。TSH 抑制治疗的不良反应主要是亚临床甲亢表现，包括：恶化心肌缺血所致心绞痛、增加房颤风险、增加绝经后女性骨质疏松危险性。

---

R 4 0 首次 T S H 抑制治疗，对于高风险患者推荐 T S H 控制在 0.1 mU / L 以下，对于低风险人群推荐 T S H 控制在正常下限值以下（0.1 ~ 0.5 mU / L 以下）——推荐指数 B

### 辅助外照射或化疗

外照射：外照射治疗主要用于晚期原位甲状腺癌和不可切除的甲状腺癌，减轻局部症状，少用。有报道：外照射在晚期原位甲状腺癌患者中，可以改善复发和相关死亡率。目前不清楚外照射治疗

能否改善颈部甲状腺癌甲状腺全切术后和 / 或放射性碘治疗后患的复发风险。

R 4 1 外照射适应于年龄大于 45 周岁，手术时肉眼可见甲状腺癌浸及甲状腺包膜外和残存甲状腺组织镜检高度可疑患者，也适应于二次手术或放射性碘治疗无效的残存甲状腺癌患者——推荐指数 B

化疗：目前没有文献支持 D T C 应用辅助化疗。某些甲状腺源肿瘤对阿霉素敏感，对晚期原位甲状腺癌变进行外照射时可以辅助使用阿霉素化疗。

R 4 2 D T C 患者不推荐常规辅助使用化疗——推荐指数 F

### D T C 的长期管理

对 D T C 患者长期随访的目标就是对可能复发的患者进行密切监测，提高生存率。高特异指标可以排除甲状腺癌的复发，以利于安全、效价比高的非侵袭性随访措施应用于临床。类似地，对于高风险患者进行基于未证实的共识所采取的密切监测，可以早期检出复发病灶，有助于对患者实施有效的治疗。病情持续或复发患者的治疗目的在于治愈，或延缓致残或死亡。在缺乏此类选择时，姑息肿瘤负担或阻止肿瘤生长是有益的，特别要重点关注肿瘤正在威胁的重要器官情况。

随访的内容依患者病变持续存在或复发危险的大小各不相同。美国癌症联合委员会（A J C C）/ 国际抗癌联合会（U I C C）T N M 分期虽可预测患者的死亡危险，但不能预测肿瘤的复发危险。要评估患者预后并确定治疗方案，就要按复发危险程度将患者分为 3 个水平。

低危患者：在初次手术治疗并清除残留病灶后没有局部或远处转移灶，所有肉眼可见的肿瘤均已被切除，肿瘤未侵入组织或器官且没有高侵袭性的病理表现或侵袭血管。如果使用  $^{131}\text{I}$ ，那么在初次手术后进行全身放射碘扫描（R x W B S）时，甲状腺床外无  $^{131}\text{I}$  摄取。中危患者：在初次手术时，肉眼可见肿瘤侵入甲状腺旁软组织，或肿瘤有侵袭性的病理表现或侵入血管。高危患者：在初次手术时，肉眼可见肿瘤侵入周边组织，肿瘤切除不完整、有远处转移，或在甲状腺残余病灶清除术后行  $^{131}\text{I}$  扫描时可见甲状腺床外有碘摄取。

术后有或无放射性碘治疗患者的随访肿瘤治愈标准：在接受了甲状腺全切或近全切除术和甲状腺残存组织切除术后的患者中，同时具备下列所有条件者即为无病状态：没有存在肿瘤的临床证据，没有存在肿瘤的影像学证据（在术后全身扫描时、新近的诊断性扫描和颈部超声检查时，甲状腺床以外均无碘摄取），在缺乏干扰性抗体的情况下，用 T S H 抑制和刺激期间均无法检测到 T g（图 2 和 3）。

### D T C 随访中血清 T g 测定

检测血清 T g 水平是一种监测残留或转移病灶的重要方法，其对甲状腺癌具有高度的敏感性和特异性，特别是在行甲状腺全切术并去除残余病变后。停用甲状腺激素或用重组人例（r h T S H）进行刺激后，该检测的敏感度最高。在用甲状腺激素抑制 T S H 分泌期间检测 T g 无法检出少量的残留肿瘤。而且，T S H 刺激后 T g 也可能无法检出有明显临床症状的残留肿瘤。主要原因是：抗 T g 抗体存在、少见的有肿瘤细胞分泌 T g 免疫活性物质缺乏或缺陷。T g 水平的意义要根据检查前可能存在的明显肿瘤残余灶而定。甲状腺分化不良或侵袭性肿瘤可能 T g 低，相反，T g 轻微的升高可能出现在致残风险低的甲状腺癌患者。对甲状腺次全或全切术后并进行放射性碘切除残余病灶的低风险患者（约占术后患者 8

5%) 初始随访期间, 应进行 TSH 抑制性血清 Tg 测定和颈部超声检查。如果 TSH 抑制性血清 Tg 检测不到, 应进一步进行 TSH 刺激性血清 Tg 测定。

大约有 20% 的临床无病状态患者 TSH 抑制性血清 Tg 测定小于 1 ng/mL, 而停用甲状腺激素或 rhTSH 后血清 Tg 测定值大于 2 ng/mL。这部分人群大约 1/3 可以通过影像学诊断肿瘤的存在。以 rhTSH 刺激后, 血清 Tg 测定值大于 2 ng/mL 为阈值, 诊断肿瘤存在敏感性很高。然而, 同一个样本不同实验室检测结果不一样。因此不同医疗中心和实验室其阈值稍有差异。此外, 对于可测得的最低 Tg 浓度的临床意义尚不清楚, 特别是仅仅在 rhTSH 刺激之后测定的低血清 Tg 浓度。

抗 Tg 抗体出现在 25% 甲状腺癌患者中和 10% 的普通人群中, 免疫分析方法可有假性血清 Tg 低。用还原分析法判定甲状腺癌是否痊愈还有争议。系列抗 Tg 抗体被用来作为甲状腺肿瘤和其残留肿瘤的粗标记物。血清 Tg 测定对未分化肿瘤或伴有颈部小淋巴结转移的患者不敏感。TSH 刺激性 / 未刺激血清 Tg 浓度升高提示临床症状将出现。

R43 对甲状腺次全或全切术后并进行放射性碘切除残存甲状腺组织的 DTC 患者随访期间, 血清 Tg 应每 6~12 月测定一次, 而且最好在同一个实验室, 采用同种免疫分析测定方法。每次测定要考虑 Tg 抗体的数量——推荐指数 A

R44 推荐对甲状腺全切术后未进行放射性碘切除术或小于甲状腺全切术的 DTC 患者定期进行血清 Tg 测定。TSH 抑制性或刺激性血清 Tg 测定的阈值范围不清楚, 但是是长时间浓度大于 2 ng/mL 提示甲状腺癌复发——推荐指数 C

R45 甲状腺残存组织切除术后 6 个月后, 颈部超声检查和 TSH 抑制性 Tg 阴性的低风险患者, 大约 12 月后在停用甲状腺激素或 rhTSH 刺激下进行血清 Tg 测定以确诊为无病状态。无病状态患者刺激性血清 Tg 测定复查时间间隔和必要性不确定。——推荐指数 A

DTC 随访: DxWBS、超声、其他影像学检查

诊断性放射性碘全身扫描检查 (DxWBS): DxWBS 使用应考虑两个方面: 顿抑 (见上文定义) 和准确性。当治疗后没有或仅有少量正常甲状腺组织残留时, 诊断性 DxWBS 是最有用的随访方法。此时患者 DxWBS 没有显像, 与检查使用 131I 的剂量无关, 偶尔大剂量放射性碘治疗时, RxWBS 可有显像。在放射性碘治疗后, DxWBS 的敏感性有所降低, 因此, 临床没有残存肿瘤灶、甲状腺素抑制期间不能检出 Tg 且颈部超声检查阴性的低危患者无需行 DxWBS。

R46 在放射性碘治疗的进行首次 RxWBS 检查后, 如果刺激性血清 Tg 测定阴性且颈部超声检查阴性的低危患者无需行 DxWBS 推荐指数 A

R47 残存甲状腺 131I 切除术后具有高危或中危甲状腺癌患者推荐每 6~12 月进行一次 DxWBS, 但是建议采用低剂量 131I 或 123I ——推荐指数 C

颈部超声检查

颈部超声检查是检测 DTC 患者颈部转移的高敏感方法。有时甚至在 TSH 刺激下尚未检测到血清 Tg 时, 颈部超声已可检出转移灶。

R48 DTC 术后患者推荐每 6~12 月进行一次颈部甲状腺床超声和颈部中央区 and 双侧区淋巴结检查评估, 以后随访依据患者甲状腺癌复发的风险和血清 Tg 水平至少每 3~5 年再超声复查一次——推荐指数 B

一个荟萃分析提示甲状腺激素抑制治疗可以减少 DTC 的主要临床不良事件。但是使用 LT4 把 TSH 值抑制到什么水平适合目前依然不清楚。一项研究发现把 TSH 持续抑制在 0.05 U/mL 以下与 TSH 控制在  $\geq 1$  U/mL 相比, 可以延长患者无复发生存率, 在多变量分析中 TSH 抑制程度是一个独立预测复发因素。然而, 另一大型研究却发现 DTC 的分期、患者年龄、131I 治疗是预测复发的独立因素, 但 TSH 抑制程度都不同。有研

究提示：对有局部或远端转移的甲状腺癌患者进行甲状腺激素抑制治疗时，TSH水平小于0.05 U/mL比TSH正常患者的血清Tg平均水平低。

R49 DTC持续患者，如果没有什么禁忌，TSH值应该控制在0.11 U/mL以下——推荐指数B

R50 DTC临床无病状态但具有高危险性患者，应该采取TSH抑制治疗，使血清TSH水平控制在0.1~0.5 mU/L 5~10年——推荐指数C

R51 DTC无病状态，特别是低复发风险人群，TSH水平应该控制在正常低限(0.3~2 mU/L)——推荐指数C

DTC伴转移患者的管理策略

随访期间转移病灶出现常常发生在初始治疗患者处在甲状腺癌续存状态，而放射性碘治疗对其无治愈效果，一些患者通过辅助治疗减轻肿瘤负担可能提高生存率或是带来有益的改善。

DTC伴转移患者首选层级治疗方案：对可治愈患者手术清理原发病灶，I31I治疗，放射性外照射，病情稳定无临床症状患者密切临床观察，试验性化疗治疗。在特定环境采取外照射之前进行试验性化疗是合适的，因为外照射致残和外照射疗效之间相关。少部分患者对反复放射性碘切除术，酒精注射切除术或化疗药物栓塞有效。

手术切除局部转移病灶：局部复发（如颈部淋巴结和/或颈部软组织肿瘤）且没有远端转移患者首选手术治疗。术后短期随访大约有1/3~1/2患者治愈。局部复发治疗，除减轻患者临床症状或防止气道或呼吸道—消化道梗阻，是否对其远端不可治愈转移病灶带来益处，目前还不清楚。有不可触及转移淋巴结，超声检查阳性或其他解剖影像学改变、首次I31I治疗存活患者可以考虑手术切除。大多数外科医生认为DTC续存/复发患者应该进行患侧或中央区彻底清扫术，仅保留生命重要结构（如：颈部患侧中央区切除术[L e v e l VI]，或改良颈部手术[L e v e l II—V保留脊髓附属神经、颈静脉、胸锁乳突肌]）。反对功能区整体清扫术或选择性淋巴清扫术或酒精注射切除术，因为镜下淋巴结转移比单纯影像学检查范围大。

R52 DTC续存/复发患者病变限于颈部应该进行患侧或中央区彻底清扫术，仅保留生命必须结构——推荐指数B

手术治疗DTC侵及呼吸——消化道：对侵入上呼吸道和上消化道的DTC，建议选用手术治疗辅助治疗如I31I和/或外照射治疗。患者的转归决定于，是否能完整地切除肿瘤灶并保留患者相关生理功能，以及是否能从被浅表侵袭的气管或食管上剥离肿瘤。当肿瘤侵入气管的深层组织（如直接侵入管腔）时，需行气管切除术或咽部食管切除术。对无法治愈的患者应行创伤较小的治疗，给这样的患者使用气管支架或行气管切开术可改善他们的生活质量。对有窒息或咯血症状的患者，可在根治手术或姑息治疗前行激光治疗。

R53 当手术条件具备时，侵及上呼吸道或消化道DTC患者推荐手术辅以I31I和/或EBRT——推荐指数B

局部或远端转移病灶的放射性碘治疗：DxWBS发现局部淋巴结转移病灶，常建议采用放射性碘治疗。但对巨大DTC或超声、CT扫描或MRI等解剖影像学检查支持手术的患者，常规推荐手术治疗。放射性碘治疗适应于辅助治疗局部淋巴结转移手术切除后或残留肿瘤复发或怀疑复发侵及上呼吸道或消化道患者。

局部或远端转移病灶的I31I治疗：尽管I31I治疗许多患者有显著疗效，但尚未确定其最佳治疗剂量。I31I治疗的方法有3种：①经验性固定剂量治疗；②通过血液和身体的放射线耐受量确定治疗剂量；③特定肿瘤的放射线耐受量上限确定治疗剂量；对有远处转移或其他特殊情况（如肾功能衰竭），或确实需要rhTSH刺激的患者，则应采用剂量滴定法。现尚无研究比较使用这些方法后的转归。而且对这些方法没有进行前瞻性研究。争论

的焦点集中在：每个肿瘤对 $^{131}\text{I}$ 的摄取率与其转归正相关，然而有研究并不能证明该相关性存在。

R 5 4 在 $^{131}\text{I}$ 治疗局部或远端转移病灶时，三种治疗方案中无优劣之分——推荐数 I  
D T C 复发或转移病灶 r h T S H 治疗：尽管有大量报道采用 T H W 和 r h T S H 一介导治疗，但是没有随机研究 T H W 和 r h T S H 一介导治疗对比报告。

R h T S H 不仅不能抑制转移灶，反而可能加速肿瘤转移灶的生长。一系列报道发现一些患者使用 r h T S H 一介导 $^{131}\text{I}$ 治疗治疗后病情得到稳定或改善。

R 5 5 目前还没有准确的足够转归数据支持推荐所有伴转移病灶 D T C 患者 $^{131}\text{I}$ 治疗时采用 r h T S H 介导治疗——推荐指数 D

R 5 6 r h T S H 介导治疗适应于：目前采用的治疗方法可能同时有医源性甲减风险；垂体病变不能升高血清 T S H 患者；延误治疗可能对患者产生不利情况——推荐指数 C

$^{131}\text{I}$ 治疗中的锂制剂使用：在不损害碘摄取的情况下，锂制剂会抑制甲状腺释碘，因此，可促使 $^{131}\text{I}$ 在正常甲状腺组织和肿瘤细胞中残留。有研究发现，锂制剂会使肿瘤转移灶中聚集的 $^{131}\text{I}$ 放射剂量平均增加 2 倍，而原先这些肿瘤释放碘的速度较快。

R 5 7 因为没有效果数据提示 $^{131}\text{I}$ 治疗患者同时使用锂制剂治疗有一个更好的临床结果，对 $^{131}\text{I}$ 治疗患者同时使用锂制剂治疗即不支持也不反对——推荐指数 I

远端转移病灶治疗：远端转移瘤治疗方案基于下述随访观察情况和肿瘤学原则：①有远端转移病灶患者致残和死亡率都增加，但个体预后与转移病灶的数量与位点分布（如脑、骨、肺）、肿瘤负荷、诊断转移病灶年龄相关。②生存率的改善与患者对手术和 / 或放射性碘治疗反应相关。③某些能显著改善患者致残率的措施并不能改善生存率。④如果经验性治疗干预措施对改善生存率、减轻症状或关系潜在致残帮助不大，而且有其潜在毒性时，那么采取该措施治疗价值有限。⑤治疗特定转移病灶时必须考虑患者的承受能力与疾病状态下其他系统的功能（如 5 % ~ 2 0 % 转移病灶 D T C 患者死于颈部病变恶化）。⑥纵向评估患者承受能力和动态评估治疗措施的利弊是必要的。⑦对放射性碘治疗不敏感，临床症状有转移放射影像提示转移患者，其临床转归差。这类患者应给予多学科综合治疗，应该鼓励医生推荐该类患者到有专业医生的第三方医疗中心接受获得的前瞻性临床试验治疗。

肺部转移病灶的治疗：对伴肺部转移病灶的治疗，治疗方案的选择取决于：转移病灶的大小（胸片检查到的大结节、C T 检测到的微小结节、C T 检测不到的转移灶）；病灶对放射碘的敏感性，转移病灶的稳定性，如果病灶对放射性碘敏感，首选放射性碘治疗。大剂量放射性碘治疗很少引起肺炎和肺部纤维化。通过肺部弥散吸收 $^{131}\text{I}$ 使患者全身放射量保持在 8 m C i 4 8 小时和 2 0 0 c G y 到红骨髓进行测定评估。如果怀疑出现肺部纤维化，应定期进行肺功能测定或通过随诊咨询。肺部出现纤维化将限制采用放射性碘进一步治疗转移病灶的能力。

R 5 8 肺部微小转移病灶推荐使用放射碘治疗，如果对治疗有效，应该 6 ~ 1 2 月进行一次治疗，有报道称在该组患者中有最高的完全缓解率——推荐指数 A

R 5 9 肺部转移病灶放射性碘治疗剂量的选择可以通过经验治疗剂量（1 0 0 ~ 3 0 0 m C i）或通过确保患者全身放射量保持在 8 0 m C i 4 8 小时和 2 0 0 c G y 到红骨髓测定放射量进行评估——推荐指数 C

如果放射性碘治疗有效，肺部转移大结节病灶可以采用放射碘治疗。个体治疗剂量和治疗时间间隔取决于患者对当前的反应、治疗间隔病情进展的速度、患者年龄、结节大小、有无其他转移病灶和患者可获得的其他治疗方法包括临床研究的机会。

R 6 0 放射性碘治疗敏感的大结节转移病灶患者建议采用放射性碘治疗，如果有效（转移病灶的尺寸减小、T g 水平下降），可以重复治疗，但是完全缓解不常见而且生存率低。肺部为转移病灶放射性碘治疗剂量的选择可以通过经验评估（1 0 0 ~ 3 0 0 m C i）或通过

确保患者全身放射量保持在 80 mCi 48 小时和 200 cGy 到红骨髓测定放射量进行评估——推荐指数 B

对放射性碘不敏感的肺部转移病灶：在一个研究中，3 mCi 放射性碘扫描阴性伴肺部大结节转移病灶患者 10 名，采用 200~300 mCi 放射性碘治疗，其血清平均 TSH 抑制性 Tg 水平升高 5 倍，在 4 年治疗期间有几位患者死亡。即使对肺部转移病灶没有任何特定限制处理，18-FDG-PET 检查阳性且肺部转移病灶不断增长患者对放射性碘治疗很少有效，而且 3 年随访观察发现与检查阴性患者相比有更高死亡风险。有研究发现 FDG? 酞 PET 检查阳性肺转移患者行放射性碘治疗没有意义。然而在其他 FDG? 酞 PET 影像研究中提示：没有足够证据支持可以利用该结论预测治疗反应和预后。传统细胞毒性化疗药物如阿霉素仅对 25% 患者有效，而且很少有化疗后完全缓解。

R 6 1 对放射性碘治疗不敏感肺转移病灶的常规治疗价值证据不足以推荐任何系统的特效治疗方案——推荐指数 I

R 6 2 大多数患者，转移病灶进展缓慢，患者行 TSH 抑制性治疗可以长时间保持放射性碘扫描检查阴性或无恶化症状。然而对于部分患者，患者应考虑进行其他治疗如转移切除、气管内激光切除、外照射减轻胸廓内转移病灶症状、例如气管内瘤块阻塞或出血、胸膜腔或心包膜腔引流，还可建议参加临床试验性治疗——推荐指数 C

骨转移患者治疗：骨转移患者治疗主要考虑：病理性骨折危险，特别是负重骨骼、椎骨病变引起神经损伤风险、疼痛、病灶对放射性碘摄取率、放射性碘敏感的骨盆转移病灶在放射性治疗时对骨髓的潜在显著损害。

R 6 3 彻底手术切除孤立转移病灶能显著改善患者生存率，特别是患者年龄不到 45 周岁时，推荐该类患者行手术治疗——推荐指数 B

R 6 4 碘敏感骨转移病灶放射性碘治疗能改善患者生存率，推荐采用。放射性碘剂量可采用经验量（150~300 mCi）或通过放射量测定估计——推荐指数 B

R 6 5 当骨骼转移损害出现肿胀时，可引起剧痛、骨折、神经并发症。强烈推荐局部外照射加以糖皮质激素治疗减轻潜在 TSH 或放射性相关引起的肿瘤肿胀——推荐指数 C

R 6 6 不能切除的疼痛转移病灶可以选择下列方法单独或联合治疗，包括放射性碘治疗，外照射治疗、动脉血管栓塞、射频治疗，定期注射止痛药物（需要监测以免发生骨坏死）或选择骨敏感放射性治疗药物锶-89 或钐-153。这些方法不一定在甲状腺癌，但他们可以减轻癌症引起的骨骼疼痛——推荐指数 C

R 6 7 对于没有影响到周围重要器官的稳定转移病灶，如果他们对放射性碘不敏感、又没有临床症状，建议不要治疗，密切随访观察——推荐指数 I

脑转移病灶治疗：脑转移多出现在老年人，且多见于 DTC 晚期，一般预后差。手术切除和外照射治疗是传统的主要治疗方法。一般放射性碘治疗没有效果。

R 6 8 即使放射性碘敏感的脑转移病灶也推荐采用手术切除 CNS 转移病灶，这样可以显著提高患者生存率。——推荐指数 B

R 6 9 CNS 病灶不能手术者推荐采用外照射治疗。采用精确的方法（如脑放射外科学）以免放射损伤病灶区周围正常脑组织。如果出现多处转移病灶，可以考虑采用全脑和脊髓照射治疗——推荐指数 C

R 7 0 如果 CNS 转移病灶有聚碘功能，可以采用放射性碘治疗。如果采用放射性碘治疗，预先放射性外照射治疗联合糖皮质激素治疗，以尽量减少潜在 TSH 导致的肿瘤增长和放射性碘治疗后继发性炎症影响——推荐指数 C

放射性碘治疗并发症处理：放射性碘治疗是一个合理安全的治疗方法，近期和远期相关并发症如对唾液腺的损害、鼻泪管阻塞、继发性癌变，与放射性碘累积剂量相关性低。因此在反复放射性碘治疗要动态评估治疗利弊。在特定环境下，没有一个完全安全的治疗剂量，

也没有一个不能被使用的最大累积剂量。但是随着累加剂量的增加,前述副作用风险就越大。  
R 7 1 放射性治疗可以引起急性短暂性味觉散失或味觉改变和涎腺炎,有人推荐采取措施阻止唾液腺的损害,措施包括服用类胆碱药物、酸果糖等。但相关支持或反对这些措施的证据都不足。有研究发现放射性治疗后,与24小时后服用酸果糖相比,治疗后1小时内服用可增加唾液腺损伤。对于慢性唾液腺并发症如口干、龋齿,类胆碱药物可以增加唾液腺分泌——推荐指数 I

R 7 2 口腔干燥可增加龋齿的风险,推荐 和牙医探讨解决方案——推荐指数 C

R 7 3 鼻泪管阻塞应该考虑手术修正,因为流出障碍可引起泪溢和感染——推荐指数 B

继发放射性碘治疗的癌变和白血病:在长期幸存患者中,长期随访发现继发性癌变 风险极低(如骨和软组织癌变、结直肠癌、唾液腺肿瘤和白血病)。继发性癌变与治疗剂量相关。甲状腺癌患者行放射性治疗增加乳腺癌风险。目前依然不清楚原因到底是与放射性碘治疗还是扫描偏差或其他因素有关。

R 7 4 因为没有证据表明密切扫描随访能带来利益,所有甲状腺癌患者应该采用与年龄相适应的随访扫描检查,具体参考健康人群体检筛选方法——推荐指数 C

放射性碘治疗对骨髓的其他影响:目前文献提示到骨髓治疗剂量保持在200 cGy以下,仅对血液WBC和血小板计数有短暂轻微影响。在多次放射性治疗时,对WBC和/或血小板计数的损害程度是不清楚的。此外,放射性治疗对骨髓(包括肾功能)的影响受几方面因素影响并非罕见。

R 7 5 患者接受治疗剂量的放射性碘治疗时应进行基础血常规、血小板计数检查及肾功能评估——推荐指数 C

放射性碘对性腺和哺乳期女性的影响:放射性碘治疗时,性腺被暴露在患者血液、尿、粪便碘辐射中。经期女性甲状腺癌患者接受131I治疗后,大约有20%~27%患者出现4~10个月短暂停经和或月经量减少。一个小样本研究提示放射性碘治疗后不孕、流产、胎儿畸形机率与正常女性一致。一个大样本回顾性研究提示:为减少流产机率的增加,建议接受放射性碘治疗后延期1年再怀孕。放射性碘治疗损伤卵巢患者与正常女性相比绝经期提前约一年,这与治疗累加剂量和开始治疗年龄没有关系。在男性,放射性治疗可以引起短暂性精子数量减少和血清TSH水平升高。高累加剂量(500~800 mCi)在男性可增加持续高血清FSH水平,但与中等剂量(约200 mCi)对比,其生育能力、流产或先在畸形的风险相似。单切除治疗剂量不可能引起永久性男性不育,但是理论上多次治疗的累加破坏是可能的。因此,累加治疗剂量在400 mCi及以上时,推荐男性建立精子库。多饮水、多排尿、避免宿便可减少性腺所受辐射。

R 7 6 女性在接受放射性碘治疗后6~12个月内应避免怀孕——推荐指数 B

R 7 7 哺乳期女性不应进行放射性碘治疗。时机的选择决定于患者临床情况、放射性治疗可以延期到女性泌乳期结束,一般哺乳停止6~8周后再进行。尽管多巴胺类药物可能减少放射性碘对乳房的辐射,但应注意这样会导致抑制产后泌乳的严重不良后果——推荐指数 B

Tg阳性患者的管理如果在未经刺激的情况下检出了Tg,或在被刺激的情况下 $Tg > 2 \text{ ng/ml}$ ,则应行颈部及胸部影像学检查,如颈部超声和胸部薄层(5~7 mm)螺旋CT,查找肿瘤转移灶。尽管静脉注射碘剂有助于分辨肿瘤的转移灶,但如果计划在检查后数月内实施放射性碘治疗,则应避免用碘进行加强扫描。如果扫描结果呈阴性,则手术治疗可能治愈疾病,但手术不能治愈术后和防止肿瘤扩散也应考虑行经验性放射性碘治疗(100~200 mCi)(图4)。该方法可以成功防止约50%患者肿瘤的扩散。有研究者发现RxWBSTg阴性患者采用经验剂量放射性碘治疗后血清Tg水平下降,但没有发现对生存率有改善。另一方面,即使没有采取特殊治疗血清Tg水平也可能下降。

决定采用经验性剂量治疗的 T<sub>g</sub> 阈值是困难的，部分原因是：目前测定 T<sub>g</sub> 方法测定结果 T<sub>g</sub> 域值宽，而且 TSH 刺激或抑制方法和程度不同都将影响 T<sub>g</sub> 测定结果。目前有研究诊断甲状腺素撤退后（T<sub>HW</sub>）测定 T<sub>g</sub> ≥ 10 ng/ml，相应于 r<sub>h</sub>TSH 刺激后测定 T<sub>g</sub> ≥ 5 ng/ml，此时如果 T<sub>g</sub> 水平上升，强烈推荐采用经验性剂量治疗，无须考虑 T<sub>g</sub> 测定的差异性。

R 7 8 当影像学检查阴性结果，而血清 T<sub>g</sub> 水平升高时推荐采用经验性剂量放射性碘治疗——推荐指数 C

R 7 9 如果经验性剂量放射性碘治疗后病灶没有消失，但有客观证据表明病灶在减少，此时建议反复采用放射性碘治疗直到病灶消失或病灶对放射性无效为止。反复治疗时要评估治疗对患者长期的利弊——推荐指数 C

治疗后（R<sub>x</sub>WBS）阴性患者管理

R 8 0 如果经验性治疗剂量（100~200mCi）放射性碘当前不能控制残留肿瘤，特别是未经刺激情况下，血清 T<sub>g</sub> 水平 T<sub>g</sub> > 0~20 ng/ml 患者，推荐进行 18-FDG-PET 扫描，可能定位转移病灶，该病灶要求治疗或持续的密切观察——推荐指数 B  
R<sub>h</sub>TSH 或 T<sub>HW</sub> 可以加强 FDG-PET 扫描检查的敏感性与特异性，其影像结果可以和 CT 影像融合形成 PET/CT 影像 R 8 1 T<sub>g</sub> 阳性、R<sub>x</sub>WBS 阴性、手术无法治愈、有明显形态学证据或 FDG-PET 检查阳性患者，推荐采用甲状腺激素抑制治疗、外照射放射性治疗、射频消融、栓塞化疗或密切观察病灶稳定的患者。临床试验治疗也可推荐使用——推荐指数 C  
R 8 2 T<sub>g</sub> 阳性、R<sub>x</sub>WBS 阴性、手术无法治愈、无明显形态学证据患者推荐采用多种影像学检查和一系列 T<sub>g</sub> 测定，如果 T<sub>g</sub> 水平升高，要增加检查频率。在这种情况下何时、间隔多长时间复查不清楚——推荐指数 C

转移病灶外照射治疗

R 8 3 外照射放射性治疗适应于：手术不能切除残留肿瘤患者、骨转移疼痛、转移病灶位于关键部位可能引起骨折、神经症状或压迫症状而又不能采用手术治疗的（如脊髓转移、CNS 转移、选择性纵隔或气管隆突下淋巴结转移、骨盆转移）——推荐指数 B  
转移病灶化疗针对晚期碘耐受的 DTC 患者进行化疗的研究很少。单用适量（每 3 周使用 60~75 mg/m<sup>2</sup>）多柔比星对 40% 以上的患者有效（多数为部分有效或可稳定病情），但其作用的持续时间不确定。多数研究显示联合化疗并不比多柔比星单一疗法疗效高，却加强了毒副作用。有专家在未分化甲状腺癌术后短时间内推荐使用：多柔比星、紫杉醇单一疗法或其联合疗法。一项最新的关于在 TSH（卡铂和表柔比星）疗效评估表明：完全和部分有效超过 37%。广泛推广应用之前，需要研究验证相关结论。

R 8 4 化疗有限适应于晚期且对放射性碘治疗无效的甲状腺癌患者。病情不断恶化的该类患者推荐采用临床试验性治疗，如果没有条件进行临床试验性治疗或患者坚持化疗，单用多柔比星或联合其他药物治疗也可以推荐采用——推荐指数 C

化疗与临床试验性治疗？

如果患者要求采用临床试验性治疗，他们可以绕开传统化疗直接进入临床试验性治疗。然而患者往往不能完成治疗，因为间和昂贵的费用或者严格的选择标准。大多数临床试验性治疗在 [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)、[www.nci.nih.gov](http://www.nci.nih.gov)、[www.centerwatch.com](http://www.centerwatch.com)、[www.thyroid.org](http://www.thyroid.org) 网站上公布。

R 8 5 晚期、侵袭性、对放射性碘治疗无效、即将考虑进行化疗的甲状腺癌患者推荐进行临床试验性治疗——推荐指数 C

## 展 望

新的治疗方法和临床试验

---

这篇指南中介绍的手术和放射性碘治疗可治疗多数DTC患者，但有少数患者的肿瘤生长迅速，广泛转移，甚至危及生命，对这些患者可采取试验性治疗。一些临床试验性治疗已经取得进展，另一些已经进展到不同阶段，同时可获得的临床试验治疗方法不断涌现。随着对甲状腺癌分子及细胞学发病机制的认识不断深入，多种靶向治疗方法已进入临床评估阶段，这些疗法可以划分为下述几类：

**癌基因抑制剂：**酪氨酸激酶抑制剂靶目标是已激活的RET/PTC癌基因，该基因负责控制PTC表达比例。RAS，RAF抑制剂和MEK激酶是作用于同一信号途径的不同部分。有几个这类药物在研制中，其中至少有一个可用于临床试验性治疗。靶目标为滤泡癌和Hurthle细胞癌的特异性癌基因抑制的出现有待进一步认识这些类型癌症启动机制。

**生长或凋亡调控剂：**生长和凋亡调控途径关键因子是PPAR $\gamma$ 激动剂，包括COX2抑制剂、视黄素—激活PPAR/RXR异源二聚体、Bortezomib—抑制癌症生长的前体蛋白酶，hsp-90等，目前这类药物都已用于甲状腺癌临床试验性治疗。

**新生血管抑制剂：**靶目标对象包括血管内皮生长因子(VEGF)和其他与新生血管信号瀑布有关的，他们通过限制血供，抑制肿瘤的生长。目前该类抑制剂已运用到未分化甲状腺癌和DTC的临床试验性治疗中。

**免疫调节剂：**癌细胞刺激机体免疫系统可引起抗原呈递树突细胞的增加。免疫调节剂在I期临床试验中表现有益结果，但目前还没有运用到甲状腺癌治疗研究中。甲状腺细胞对免疫产生的反应表明其将是一个有吸引力的临床试验性方案。

**基因治疗：**临床前研究提示基因治疗对甲状腺癌细胞有效。方法包括把毒性基因导入特异性甲状腺启动因子，该启动子控制甲状腺癌细胞生长或修复未分化甲状腺癌细胞p53抑癌基因。问题的关键是基因的导入难题，限制了该类方法的运用。目前该类方法还没有达到临床试验性治疗阶段。

每种靶向治疗方法将来都可能治愈那些对传统治疗无效并危及生命的甲状腺癌患者。在这期间，对于适合的患者推荐其进入一个可获得的临床试验性治疗也许不是不错选择。

对放射性碘治疗长期风险的研究随着放射性碘治疗甲状腺癌的广泛运用，我们有必要进一步研究该治疗的长期风险性。研究热点是如何减少放射性碘治疗对唾液腺的影响，预防涎腺口腔干燥，这可以这患者带来显著的利益。放射性碘治疗对男女生育能力的长期影响是另一个研究热点。另外，反复治疗剂量放射性碘治疗可以治愈的年轻甲状腺癌患者时，治疗后继发腮腺肿瘤、胃肠道肿瘤、膀胱肿瘤和结肠癌等疾病的危险性的研究。

长期低水平Tg的临床意义甲状腺癌患者首次手术或放射性碘治疗9~12月之后，某些患者依然保持可测得刺激性血Tg水平。其中大多数患者Tg在1~10ng/mL之间，其水平主要与少量剩余甲状腺组织体积有关。患者在监测期间，Tg水平可表现为下降、稳定、升高。对该类患者什么是最理想的管理，目前不清楚。如这类患者进行颈部超声检查和血清Tg测定频率；哪些患者应该进行胸部CT，PET检查或行经验性剂量放射性碘治疗；我们如何预测和监测哪些患者疾病对其有害，哪些患者疾病对其没有影响；随访观察期间进行TSH抑制治疗能否防止局部小淋巴结转移灶向远端转移。

推动我们早检测，早发现，早治疗，是基于等到肿瘤太大或扩散到不能手术治疗时，再治疗效果就不如早治疗理想。但是目前没有证据表明对小残存病灶采取侵袭性治疗能改善患者转归。同时带来一个疑

问：仅仅有5%的甲状腺乳头状癌(PTC)患者死于其疾病本身，但是刺激性Tg检测发现超过1/3 PTC患者有持续可测得Tg存在。

#### **甲状腺球蛋白抗体(TgAb)**

DTC患者常伴抗TgAb出现(20%)。抗体的出现可干扰血清Tg的测定，即使还原分析也不能准确排除该干扰。抗体水平下降说明无甲状腺癌残存，抗体水平升高提示甲状腺

---

癌残存。即使抗 T g A b 存的情况下,血 T g m R N A 是甲状腺癌残存一个敏感的标志物,但是如何抽出 R N A 没有很好的标准,同时有研究质疑该标志物的特异性。将来研究的方向是优化,在抗 T g A b 存在情况下, D T C 患者血 T g A b m R N A 的检测方法,进一步完善 T g 分析方法,以排除抗 T g A b 的干扰,发明一种方法能在检测前清除掉血中抗 T g A b ,以满足更好的监测 D T C 患者。

#### 颈部微小淋巴结转移病灶

在大样本中 D T C 患者中发生颈部淋巴结转移病灶基本在 2 0 % ~ 5 0 % 之间,如果考虑微小转移病灶或儿童 D T C 人群中,其发生率更高。

在手术之前或当时,确定淋巴结转移病灶位置和数量,是非常困难,特别是微小转移病灶。尽管术后行 1 3 1 I 放射治疗切除残存可疑病灶可以剔除一些微小转移病灶,但是 D T C 复发还是最常见于颈部淋巴结,颈部淋巴结转移引起的复发占复发的大部分。将来研究的方向是发明一种方法去明确诊断颈部小转移病灶,这些小转移病灶大部分进展为有显著临床证据的转移病灶。

C

THYROID

Volume 16, Number 2, 2006

American Thyroid Association

MANAGEMENT GUIDELINES FOR PATIENTS WITH THYROID NODULES AND DIFFERENTIATED THYROID CANCER  
THE AMERICAN THYROID ASSOCIATION GUIDELINES TASKFORCE

作者: David S. Cooper,  
(Chair), Gerard M. Doherty, Bryan R. Haugen,  
Richard T. Kloos, Stephanie L. Lee, Susan J. Mandel,  
Ernest L. Mazzaferri, Bryan McIver, Steven I. Sherman, and R. Michael Tuttle