



中 国 临 床 肿 瘤 学 进 展 2 0 1 6

THE 19<sup>TH</sup> ANNUAL MEETING OF  
CHINESE SOCIETY OF  
CLINICAL ONCOLOGY (CSCO)  
EDUCATIONAL  
BOOK

|      |     |     |     |
|------|-----|-----|-----|
| 名誉主编 | 吴孟超 | 孙 燕 |     |
| 主 编  | 吴一龙 | 秦叔逵 | 马 军 |
| 副主编  | 赫 捷 | 李 进 | 梁 军 |
| 主 审  | 程 颖 | 徐瑞华 |     |

中国临床  
肿瘤学进展  
2016



# 中国临床 肿瘤学进展 2016

THE 19<sup>TH</sup> ANNUAL MEETING OF  
CHINESE SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY (CSCO)  
EDUCATIONAL BOOK

|       |             |
|-------|-------------|
| 名誉主编  | 吴孟超 孙 燕     |
| 主 编   | 吴一龙 秦叔逵 马 军 |
| 副 主 编 | 赫 捷 李 进 梁 军 |
| 主 审   | 程 颖 徐瑞华     |



人民卫生出版社  
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

图书在版编目 ( CIP ) 数据

中国临床肿瘤学进展. 2016 / 吴一龙, 秦叔逵, 马军主编.  
—北京: 人民卫生出版社, 2016  
ISBN 978-7-117-23214-2

I. ①中… II. ①吴… ②秦… ③马… III. ①肿瘤学—  
研究进展—中国 IV. ①R73

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2016) 第 209904 号

|      |               |                                |
|------|---------------|--------------------------------|
| 人卫智网 | www.ipmph.com | 医学教育、学术、考试、健康,<br>购书智慧智能综合服务平台 |
| 人卫官网 | www.pmph.com  | 人卫官方资讯发布平台                     |

版权所有, 侵权必究!

中国临床肿瘤学进展 2016

主 编: 吴一龙 秦叔逵 马 军  
出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)  
地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号  
邮 编: 100021  
E - mail: pmph@pmph.com  
购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830  
印 刷: 北京盛通印刷股份有限公司  
经 销: 新华书店  
开 本: 889 × 1194 1/16 印张: 34  
字 数: 1443 千字  
版 次: 2016 年 9 月第 1 版 2016 年 9 月第 1 版第 1 次印刷  
标准书号: ISBN 978-7-117-23214-2/R · 23215  
定 价: 110.00 元  
打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com  
(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

# 编 委 会

名誉主编 吴孟超 孙 燕

主 编 吴一龙 秦叔逵 马 军

副主编 赫 捷 李 进 梁 军

主 审 程 颖 徐瑞华

编 委 (以姓氏汉语拼音为序)

|     |     |     |        |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|--------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 白 莉 | 白永瑞 | 蔡三军 | 蔡文立    | 陈 功 | 陈 洁 | 陈立波 | 陈 亮 | 陈龙奇 | 陈敏山 |
| 陈 明 | 程向东 | 程 颖 | 戴广海    | 邓 洁 | 邓艳红 | 丁培荣 | 樊 旻 | 范 云 | 傅剑华 |
| 傅小龙 | 高再荣 | 郭 军 | 郭 晔    | 韩宝惠 | 何志嵩 | 胡超苏 | 胡 洁 | 黄 诚 | 黄慧强 |
| 黄 镜 | 黄曼妮 | 江泽飞 | 江志伟    | 金 晶 | 李小毅 | 李心翔 | 李晔雄 | 李 勇 | 李子禹 |
| 梁 寒 | 梁 军 | 林岩松 | 刘 慧    | 刘基巍 | 刘 健 | 刘天舒 | 刘晓晴 | 刘云鹏 | 娄 阁 |
| 陆 舜 | 吕 跃 | 马建辉 | 马小舟    | 毛伟敏 | 牛晓辉 | 潘宏铭 | 潘志忠 | 秦叔逵 | 邵志敏 |
| 沈 锋 | 沈 琳 | 盛锡楠 | 石远凯    | 宋 勇 | 孙凌宇 | 唐 磊 | 唐平章 | 佟仲生 | 王红霞 |
| 王华庆 | 王理伟 | 王立东 | 王树森    | 王锡山 | 王学兴 | 王 艳 | 王永胜 | 王长利 | 吴令英 |
| 吴 穷 | 吴式琇 | 吴小华 | 吴一龙    | 解晓冬 | 邢宝才 | 徐建明 | 徐瑞华 | 许剑民 | 严 超 |
| 杨文涛 | 杨学宁 | 叶定伟 | 依荷芭丽·迟 | 尹 健 | 于世英 | 余科达 | 袁 瑛 | 曾昭冲 |     |
| 张 彬 | 张 波 | 张 俊 | 张 力    | 张明辉 | 张 清 | 张苏展 | 张小田 | 张晓东 | 张晓实 |
| 张艳桥 | 张 阳 | 章 真 | 周彩存    | 周 琦 | 周 清 | 朱 骥 | 朱 耀 |     |     |

学术秘书 范 媛 李 琳 刘宝印

# 前言

第十九届全国临床肿瘤学大会暨 2016 年中国临床肿瘤学会学术年会定于 2016 年 9 月 21 日至 9 月 25 日假座厦门市国际会议展览中心隆重举行。本届大会是由中国临床肿瘤学会(CSCO)和北京市希思科临床肿瘤学研究基金会联合主办,《临床肿瘤学杂志》社、《中国医学论坛报》社、《医师报》社、丁香园网、医脉通网、CCMTV—临床频道和 24 小时医学频道等媒体将全程支持并协助报道。

本届大会的主题为“精细管理,精准医治”,将秉承 CSCO 的根本宗旨,进一步促进国际国内临床肿瘤学领域的学术交流和科技合作,支持鼓励临床研究和创新,推动多学科规范化综合治疗。广大 CSCO 会员和临床肿瘤学工作者响应号召积极投稿,以切磋实践经验和分享研究成果。大会将突出原创性研究进行口头报告和壁报交流,邀请著名专家进行点评讨论;将举办一系列的专题论坛,特别邀请国内、外著名的专家学者做精彩的研究进展报告或讲座,力求全面而准确地反映临床肿瘤学领域的新观念、新知识和新技术。年会同期将与 ASCO、ESMO、FACO、IASLC、AACR、国际淋巴瘤论坛等国际知名学会联合共同举办国际专场,邀请国际著名专家学者前来研讨报告,共商抗癌大计,推动亚太地区广泛而深入的学术交流合作与临床研究,努力为全球的临床肿瘤学事业做出积极贡献。

组织委员会根据大会主题专门向国内、外专家约稿 300 多篇,经大会学术委员会的认真审稿和讨论,精选出 130 篇高水平的学术报告或讲座稿编辑成《中国临床肿瘤学进展 2016》一书,由人民卫生出版社出版发行,其他论文摘要也汇编成册,力求全面、准确地反映临床肿瘤学领域的新进展、新知识和新技术,希望对广大与会代表了解临床肿瘤学的现状和发展动态、积极推动多学科规范化诊治和开展临床研究有所裨益。

各位编委不辞辛劳认真撰写和编审,为了本书的顺利出版付出了诸多心血;CSCO 办公室的工作人员克服困难,加班加点,仔细审核和修改校对,谨此一并表示衷心的感谢!由于编印时间紧,书中可能会有错误和疏漏之处,敬请作者和读者不吝指正,并予谅解。

吴一龙 秦叔逵 马 军

二〇一六年九月

# 目 录

## 头颈部肿瘤

|                                            |             |
|--------------------------------------------|-------------|
| <sup>131</sup> I 治疗分化型甲状腺癌的挑战与对策 .....     | 陈立波等 (1)    |
| 分化型甲状腺癌 <sup>131</sup> I 治疗常见并发症的防治 .....  | 高再荣 (7)     |
| 头颈部鳞癌的免疫治疗 .....                           | 郭晔 (10)     |
| 化疗在鼻咽癌综合治疗中价值的探讨及新思考 .....                 | 胡超苏等 (13)   |
| 甲状腺癌的外科治疗——甲状腺癌中央区的处理 .....                | 李小毅 (17)    |
| 分化型甲状腺癌 <sup>131</sup> I 治疗指征及疗效评估系统 ..... | 林岩松等 (22)   |
| 头颈肿瘤 MDT 的重要性 .....                        | 唐平章 (24)    |
| 酪氨酸激酶抑制剂在头颈部肿瘤的应用前景 .....                  | 依荷芭丽·迟 (25) |
| 颈部淋巴结分区及颈部淋巴结清扫术的命名建议 .....                | 张彬等 (29)    |
| 超声在甲状腺结节及甲状腺癌全程管理中的作用 .....                | 张波等 (33)    |

## 呼吸系统肿瘤

|                                    |            |
|------------------------------------|------------|
| 一代 EGFR TKI 耐药后治疗策略:走向成熟 .....     | 范云等 (36)   |
| 基于 3D 成像技术的胸腔镜肺段切除术的研究进展 .....     | 陈亮等 (42)   |
| 小细胞肺癌治疗新突破 .....                   | 程颖等 (46)   |
| 早期及局部晚期非小细胞肺癌的放射治疗:进展与挑战 .....     | 樊旻 (51)    |
| EGFR 敏感突变晚期非小细胞肺癌的一线联合治疗 .....     | 韩宝惠等 (54)  |
| 晚期非鳞非小细胞肺癌患者的全程管理 .....            | 胡洁 (57)    |
| 精准医学时代下肺癌的化疗何去何从? .....            | 黄诚等 (63)   |
| 非小细胞肺癌 EGFR-TKI 耐药的分子机制及防治策略 ..... | 刘基巍等 (70)  |
| ALK 阳性 NSCLC:TKI 的完美接力赛 .....      | 李亮亮等 (76)  |
| 肺癌免疫治疗的机遇与挑战 .....                 | 陆舜等 (81)   |
| 晚期肺鳞癌的整体治疗策略 .....                 | 宋勇等 (88)   |
| 新技术的应用与新的生存数据——非小细胞肺癌外科技术进展 .....  | 王长利等 (92)  |
| 临床肿瘤学未来发展的四大关键问题 .....             | 吴一龙等 (94)  |
| 肺癌第 8 版 TNM 分期和 2015 版病理分类 .....   | 杨学宁 (98)   |
| 针对其他驱动基因变异非小细胞肺癌的治疗进展 .....        | 张力等 (103)  |
| 小细胞肺癌 NCCN (2016.V1) 版指南更新解读 ..... | 张明辉等 (107) |
| 抗血管生成治疗的新思考 .....                  | 周彩存等 (110) |
| EGFR-TKI 肺癌治疗纵览 .....              | 周清等 (113)  |

## 食管癌

|                        |           |
|------------------------|-----------|
| 食管癌的靶向与免疫治疗:艰难前行 ..... | 范云等 (117) |
|------------------------|-----------|

|                          |           |
|--------------------------|-----------|
| 食管癌手术的热点研究进展             | 陈龙奇等(123) |
| 食管癌的分期策略                 | 傅剑华等(127) |
| 局部晚期食管鳞癌术后辅助治疗进展         | 傅小龙(130)  |
| 晚期食管鳞癌一线化疗失败后的治疗现状与问题    | 黄镜等(134)  |
| 食管癌同期放化疗现状               | 刘慧等(137)  |
| 食管癌术前新辅助放化疗的几个热点问题及其研究进展 | 毛伟敏等(142) |
| 食管癌基础研究进展及其临床应用前景        | 王立东等(149) |
| 食管癌化疗——困境与对策             | 张晓东(151)  |

## 肝胆胰肿瘤

|                              |           |
|------------------------------|-----------|
| 局部晚期胰腺癌放疗地位                  | 白永瑞等(154) |
| 解读最新《NCCN 肝癌诊疗指南》放疗的作用——多快好省 | 曾昭冲(159)  |
| 肝癌射频消融治疗的临床进展                | 陈敏山等(162) |
| 晚期肝细胞癌的系统治疗及其研究进展            | 秦叔逵等(168) |
| 肝内胆管癌分期和预后模型研究进展             | 沈锋(178)   |
| 胰腺癌精准诊治的现状与对策                | 王理伟等(182) |
| 晚期胰腺癌综合治疗规范与挑战               | 张阳等(187)  |

## 胃肠肿瘤

|                                  |           |
|----------------------------------|-----------|
| 晚期胃癌的个体化和精准化治疗研究进展               | 白莉(193)   |
| 进展期直肠癌治疗的临床思考                    | 蔡三军等(197) |
| 原发瘤部位在晚期结直肠癌整体诊疗策略中的价值           | 陈功(202)   |
| 胃癌腹膜转移的多学科综合诊治现状和出路              | 程向东等(205) |
| 解读 2016ASCO-GI                   | 戴广海等(210) |
| 结直肠癌的辅助化疗                        | 邓艳红等(215) |
| 转移性结直肠癌维持治疗的共识与争议                | 邓艳红等(219) |
| 直肠癌非手术治疗——等待与观察治疗策略              | 丁培荣(222)  |
| 重视胃癌手术应用加速康复外科的研究与推广             | 江志伟等(228) |
| 局部进展期食管胃接合部腺癌的围手术期治疗——放疗视角       | 金晶等(231)  |
| 新辅助治疗后肿瘤病理评估(TRG)与临床解读           | 李心翔等(236) |
| 胃癌外科那些事——肿瘤内科医生需要知道什么?           | 李勇等(241)  |
| MDT 时代 IV 期胃癌的外科干预价值与时机          | 李子禹等(245) |
| 食管胃结合部腺癌的诊治进展                    | 梁寒(248)   |
| 进展期胃癌的二线治疗进展                     | 梁军等(252)  |
| 局部进展期 EGI 腺癌的围手术期治疗——内科视角        | 刘天舒等(257) |
| 晚期结直肠癌的抗 EGFR、抗 VEGF 最佳顺序、最佳化疗配伍 | 刘天舒等(261) |
| PD-L1/PD-1 通路在胃癌预后中的价值           | 刘云鹏等(264) |
| 晚期胃癌二三线化疗的可行性及挑战                 | 潘宏铭等(266) |
| 结直肠癌肝转移精准化治疗进展                   | 潘志忠等(268) |
| 胃癌的分子分型的研究进展与临床实践                | 沈琳等(272)  |
| 胃癌腹腔转移所致恶性肠梗阻的临床诊治——规范与进展        | 孙凌宇(276)  |
| 胃癌影像学 2015 年研究进展                 | 唐磊等(280)  |
| 直肠癌微创治疗的进展及争议                    | 王锡山(287)  |
| 以根治为目标的结直肠癌肝转移的局部治疗进展            | 邢宝才(291)  |
| 如何看待新版日本胃癌治疗指南中七个临床问答            | 徐建明(295)  |
| 晚期结直肠癌的精准治疗                      | 徐瑞华等(297) |
| 达芬奇机器人手术在结直肠外科治疗中的临床实践           | 许剑民等(300) |
| 胃癌仅伴腹膜转移的治疗共识与争议                 | 严超等(303)  |
| 转移性结直肠癌免疫治疗进展                    | 袁瑛等(306)  |

|                                       |            |
|---------------------------------------|------------|
| 遗传性大肠癌诊治进展——Lynch 综合征的临床诊治和家系管理 ..... | 袁瑛等 (313)  |
| 重新定位微卫星不稳定 (MSI) 在结直肠癌中的价值 .....      | 袁瑛等 (315)  |
| 晚期胃癌中 c-MET 通路失败的思考 .....             | 张俊等 (318)  |
| 液体活检对晚期肠癌治疗及疗效判断之临床意义 .....           | 张俊等 (323)  |
| 转移性结直肠癌肠道原发病灶处理的共识与争议 .....           | 张苏展 (326)  |
| 精准医学时代的胃癌个体化辅助化疗 .....                | 张小田 (330)  |
| 肠癌免疫分期与免疫治疗——机遇与挑战并存 .....            | 张艳桥等 (333) |
| 结直肠癌术后辅助治疗进展 .....                    | 张艳桥等 (337) |
| 局部进展期直肠癌新辅助治疗之已知与未知探索 .....           | 章真 (340)   |
| 局部进展期直肠癌综合治疗的策略和布局 .....              | 朱骥 (342)   |

## 乳腺肿瘤

|                                 |            |
|---------------------------------|------------|
| 乳腺癌 NCCN 指南中国历程:2006~2016 ..... | 江泽飞等 (346) |
| 遗传性乳腺癌 .....                    | 刘健 (351)   |
| 中国乳腺癌临床流行病学特点 .....             | 邵志敏等 (353) |
| 三阳性乳腺癌的天平模型 .....               | 佟仲生等 (358) |
| 乳腺癌未来治疗新策略——免疫治疗 .....          | 王红霞等 (361) |
| HER2 阳性晚期乳腺癌靶向治疗耐药后的治疗策略 .....  | 王树森等 (367) |
| 新辅助化疗前、后前哨淋巴结活检临床研究进展 .....     | 王永胜 (371)  |
| 乳腺外科相关的病理热点问题 .....             | 杨文涛等 (374) |
| 中国乳房再造现状 .....                  | 尹健 (379)   |
| 保乳术后同侧乳房内复发的分类和处理 .....         | 余科达等 (382) |

## 妇科肿瘤

|                                |            |
|--------------------------------|------------|
| 宫颈癌的放射治疗进展 .....               | 黄曼妮 (386)  |
| 宫颈癌化疗进展 .....                  | 娄阁 (389)   |
| 卵巢上皮癌研究进展 .....                | 吴令英等 (392) |
| 晚期卵巢癌新辅助化疗的选择 .....            | 吴小华等 (394) |
| 分子诊断与分型在卵巢癌个体化诊治中的现状与展望 .....  | 周琦等 (396)  |
| 上皮性卵巢癌多药耐药相关信号传导通路在诊治中的应用和意义 * | 李力等 (400)  |
| 卵巢上皮性癌干细胞及其靶向治疗的研究进展 .....     | 李力等 (404)  |

## 泌尿生殖系统肿瘤

|                                 |            |
|---------------------------------|------------|
| 2016 年前列腺癌研究进展精粹 .....          | 何志嵩 (407)  |
| 晚期肾癌靶向药物治疗进展 .....              | 马建辉等 (412) |
| 晚期肾癌的治疗现状及其进展 .....             | 盛锡楠 (414)  |
| 肥胖和肾细胞癌:肥胖的矛盾性 .....            | 叶定伟等 (421) |
| 前列腺癌雄激素剥夺治疗的副作用——不可忽视的另一面 ..... | 朱耀等 (425)  |

## 血液淋巴系统肿瘤

|                                         |            |
|-----------------------------------------|------------|
| IMiDs 在淋巴瘤中的应用 .....                    | 郭晔 (429)   |
| 中期 PET/CT 在霍奇金淋巴瘤中的应用 .....             | 郭晔 (432)   |
| 如何治疗结外 NK/T 细胞淋巴瘤 .....                 | 黄慧强等 (435) |
| 早期结外鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤基于风险分层的治疗决策 .....      | 李晔雄等 (438) |
| NK/T 细胞淋巴瘤的预后评估及治疗研究 .....              | 吕跃等 (443)  |
| 精准医学时代外周 T 细胞淋巴瘤的治疗 .....               | 石远凯等 (448) |
| Brentuximab vedotin 治疗霍奇金淋巴瘤的最新进展 ..... | 王华庆等 (452) |



## 骨与软组织肉瘤

|                              |            |
|------------------------------|------------|
| 原发骨与软组织数据库的建立与使用.....        | 牛晓辉等 (456) |
| 骨转移瘤影像诊断的误区.....             | 牛晓辉 (458)  |
| 2016 年骨肿瘤 NCCN 指南更新与解读 ..... | 牛晓辉 (460)  |
| 肉瘤系统治疗——从传统化疗到靶向治疗.....      | 吴穷等 (462)  |
| 骨与软组织肉瘤的外科进展.....            | 张清 (468)   |

## 黑色素瘤及皮肤肿瘤

|                         |            |
|-------------------------|------------|
| 转移性黑色素瘤的化疗.....         | 范云 (471)   |
| 黑色素瘤怎样改变肿瘤治疗的未来和方向..... | 郭军 (474)   |
| 黑色素瘤外科治疗现状和最新进展.....    | 牛晓辉等 (476) |
| 黑色素瘤免疫治疗研究进展.....       | 张晓实等 (480) |

## 放射治疗

|                          |            |
|--------------------------|------------|
| 精准医学时代的肺癌脑转移治疗.....      | 陈明等 (485)  |
| 食管癌同步放化疗和靶向治疗的现状与展望..... | 吴式琇等 (487) |

## 其 他

|                                       |            |
|---------------------------------------|------------|
| 量化影像分析技术在临床肿瘤评估中的应用和进展.....           | 蔡文立等 (491) |
| 遗传性神经内分泌肿瘤的诊治.....                    | 陈洁等 (496)  |
| 磁共振影像生物标记在肿瘤临床试验中的应用与挑战.....          | 邓洁等 (501)  |
| 肿瘤与心脏疾病关系的研究进展——中国新兴学科肿瘤心脏病学呼之欲出..... | 解晓冬等 (511) |
| 免疫相关应答标准 (irRC) 的回顾及展望 .....          | 马小舟 (514)  |
| 肿瘤数据的整合分析.....                        | 王学兴等 (520) |
| 肿瘤支持治疗:快速缓解痛苦,维护生活质量.....             | 于世英 (529)  |

## <sup>131</sup>I 治疗分化型甲状腺癌的挑战与对策

上海交通大学附属第六人民医院

陈立波 程凌霄

放射性碘(<sup>131</sup>I)治疗被认为是分化型甲状腺癌(differentiated thyroid carcinoma, DTC)有效而低风险的治疗手段,至今已有约 65 年的历史。它与手术切除、甲状腺素替代和抑制治疗一起构成了 DTC 的经典治疗方案。然而,在患者选择、剂量确定、<sup>131</sup>I 难治性甲状腺癌(<sup>131</sup>I-refractory DTC, RR-DTC)的处理等临床实践中依然存在不少挑战。例如,<sup>131</sup>I 治疗指征的明确存在争议,治疗前准备的方案及 <sup>131</sup>I 剂量有待优化,并发症需更加妥善预防及处理,RR-DTC 的治疗也颇具挑战。本文将针对上述问题及相应策略逐一讨论。

### 一、放射性碘残甲消融(radioiodine remnant ablation, RRA)的患者选择

根据 DTC 患者的术后复发风险分层,广义 <sup>131</sup>I 治疗目标可归为以下三种:残甲消融、辅助治疗和清灶治疗。图 1 为美国甲状腺协会(American Thyroid Association, ATA)和欧洲甲状腺协会(European Thyroid Association, ETA)指南提出的风险分层方法。

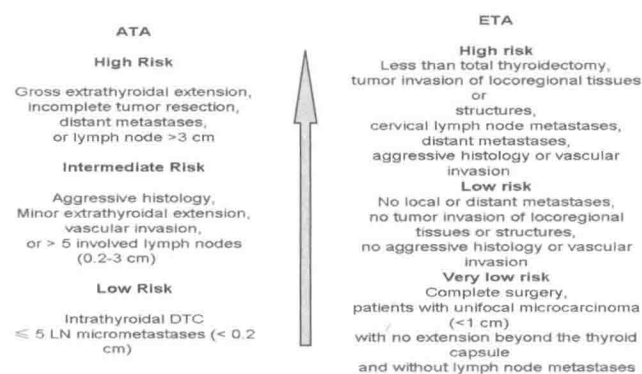


图 1 美国甲状腺协会和欧洲甲状腺协会指南对分化型甲状腺癌患者的危险分层

残甲消融的目标是彻底消除术后残余的甲状腺组织,从而有利于通过检测血清甲状腺球蛋白(thyroglobulin, Tg)浓度或全身 <sup>131</sup>I 扫描(<sup>131</sup>I whole body scan, <sup>131</sup>I WBS)来监测疾病。辅助治疗是通过杀死可疑转移灶来降低疾病复发和疾病死亡

风险。清灶治疗是要破坏明确存在的甲状腺外侵袭、转移或复发病灶。值得一提的是,在临床实践中用较高剂量 <sup>131</sup>I 进行 RRA 可能会同时起到辅助治疗甚至清灶治疗的作用。

大部分 DTC 术后服用 <sup>131</sup>I 的患者是为了进行残甲消融,而 RRA 的指征值依然存在争议。RRA 的绝对适应证是原发肿瘤直径大于 4 厘米或有甲状腺外侵犯<sup>[1]</sup>。ATA, ETA 和美国国立综合癌症网络的指南将不伴淋巴结和血管侵犯, Tg 水平低且直径小于 1cm 的乳头状和直径小于 2 厘米的滤泡状或嗜酸细胞甲状腺划归不需要进行 RRA 的范畴<sup>[1-3]</sup>(表 1)。然而,肿瘤直径介于 1~4cm 的患者是否需要 RRA 一直争论不休。

支持 RRA 的理由有:<sup>131</sup>I 可以摧毁隐匿性微小残留甲状腺癌,从而减少未来疾病的复发。清除残余甲状腺组织也便于检测血清 Tg 浓度或用 <sup>131</sup>I WBS 来监测疾病<sup>[4]</sup>;反对 RRA 的理由包括:① DTC 的复发率和死亡率本身很低<sup>[5]</sup>;②关于 RRA 可降低疾病复发和死亡风险证据尚不够有力<sup>[6]</sup>;③ <sup>131</sup>I 存在各种短期和长期副作用;④疾病监测在有残余甲状腺的情况下也可以进行,如采用颈部超声和细针穿刺细胞学检查,以及非刺激状态下的甲状腺球蛋白(Thyroglobulin, Tg)的测量<sup>[7]</sup>。以下所述几个因素在决策中的作用尚存在争议。

#### (一) 颈部淋巴结转移

在一项收纳 421 名患者的单中心回顾性研究中,<sup>131</sup>I 被发现可以提高淋巴结阳性患者的无病生存率。值得注意的是,淋巴结转移在颈侧区以及转移性淋巴结直径大于 1cm 的患者获益较大<sup>[8]</sup>。此外,来自国家甲状腺癌治疗合作研究组的证据显示,45 岁以下伴颈中央区淋巴结转移的患者并不能从使用 <sup>131</sup>I 中获益;而 45 岁以下伴颈侧区淋巴结转移及 45 岁以上有淋巴结转移的患者均可获益<sup>[9]</sup>。由此看来,仅有颈中央区淋巴结转移的年轻患者可能不需要进行残甲消融/辅助治疗,但这尚需更多证据来支持。

#### (二) 分子特征

一些研究发现, BRAF 突变与乳头状甲状腺癌(Papillary thyroid carcinoma, PTC)的复发具有一定关联,所以,一些学者据此建议 BRAF 突变阳性的患者进行 RRA 以提高后期疾病监测过程中 Tg 检测的可靠性<sup>[10,11]</sup>。然而,其他关于 BRAF、RET 或 RAS 突变的研究并没有发现他们对于疾病复发的较

表 1 不同指南中分化型甲状腺癌术后清甲指征的比较

| Organization                                                   | Year | Indication                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----------------------------------------------------------------|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| American Thyroid Association Reference <sup>[3]</sup>          | 2015 | Not recommended when diameter <1cm (unifocal or multifocal, in absence of other high-risk features)<br>Not routinely recommended when diameter is 1-4cm in the absence of other high-risk features<br>Should be considered when diameter is >4cm and there is microscopic invasion<br>Should be considered when diameter is >4cm with central compartment metastases |
| National Comprehensive Cancer Network Reference <sup>[5]</sup> | 2014 | Not recommended for small, <1cm for papillary and <2cm for follicular or Hürthle cell intrathyroidal tumors without evidence of nodal involvement or vascular invasion and with a low postsurgical thyroglobulin level                                                                                                                                               |
| European Thyroid Association Reference <sup>[6]</sup>          | 2006 | Not indicated when diameter is ≤1cm and there was complete surgery, favourable histology, and no nodal or distant metastases or extrathyroidal tumor extension<br>Probably indicated when thyroidectomy was less than total, lymph-node dissection was not included, age <18 years, or T1>1cm and T2, N0M0, or if histology was unfavourable                         |

强预测能力,所以分子特征指导术后 RRA 的作用仍有待进一步考察<sup>[12]</sup>。诸如 ESTIMABL2 的研究会深入分析 BRAF 与 DTC 疾病预后转归的关系,我们期待研究结果会进一步定位 BRAF 突变在指导 RRA 决策中的作用。

## 二、治疗前准备

甲状腺激素撤除 (thyroid hormone withdrawal, THW) 是治疗前提高促甲状腺激素 (thyroid-stimulating hormone, TSH) 水平的最常用方法。但是,随之发生甲状腺功能减退大大影响患者的生活质量<sup>[12]</sup>。为了减轻甲状腺功能减退症状,一些机构采用 L-T3 替代法,但事实上 L-T3 替代并不能避免甲状腺功能减退,同时还使得 TSH 升高延迟<sup>[13,14]</sup>。重组人促甲状腺激素 (recombinant human TSH, rhTSH) 于 2007 年被美国联邦药物管理局批准用于 RRA 的治疗前准备。应用 rhTSH 可以使 TSH 达到预期水平并避免临床甲状腺功能减退。此外,由于用这种准备方法可以使 <sup>131</sup>I 清除加快,患者全身接受的辐射剂量会有所降低<sup>[15]</sup>。多中心随机对照实验证实, rhTSH 用于低危 DTC 患者 RRA 准备,可使患者短期生活质量和疗效得到保证<sup>[16]</sup>。因此,这类患者治疗前准备时可以用 rhTSH 替代 THW。

在高危组 DTC 患者中, rhTSH 与 THW 的优劣还没有充分比较。一些学者建议对这类患者使用外源性 TSH 刺激<sup>[17,18]</sup>。Hugo 等人在一项收纳了 586 名患者的研究中发现采用 rhTSH 与

THW 这两种准备方法后 9 年的复发率相近(1.5% 和 1.2%)<sup>[17]</sup>。但是,针对转移性 DTC 的研究结果显示,使用 rhTSH 后肿瘤辐射吸收剂量明显较用 THW 低,而肿瘤辐射吸收剂量正是治疗效果的决定性因素<sup>[19,20]</sup>。

此外,由于外源性 TSH 刺激需要注射两支 rhTSH,费用相对较高。一些学者就此提出了联合方案,即短期停用甲状腺素结合单剂量 rhTSH 注射<sup>[21]</sup>。据 Vrachimis 等人报道,这种采用联合方案做清甲准备时治疗效果较单纯 rhTSH 或 THW 没有显著差异,由此来看,内外源联合刺激的方法是个较好的 RRA 准备方案。

## 三、<sup>131</sup>I 的剂量及副反应的防治

### (一) 残甲消融剂量

RRA 是术后没有任何肉眼或镜下肿瘤残余的 DTC 患者服用 <sup>131</sup>I 的唯一目的,确定剂量时应注意让残甲摄取足够剂量同时尽量减少放射性。近期,一些专家建议减少清甲时 <sup>131</sup>I 的给药剂量(即 1.1GBq 而非 3.7GBq)<sup>[22]</sup>。两项独立的大型随机对照研究显示,使用 1.1GBq、3.7GBq 这两个清甲剂量效果相当,但个体化的考量仍然需要,尤其是残甲较多时<sup>[23,24]</sup>。

### (二) 辅助治疗剂量

对有较高复发风险的患者,给予 <sup>131</sup>I 兼有清甲和辅助治疗的作用,其最适剂量还存在争议。鲜有增加 <sup>131</sup>I 剂量会使预后改善的证据。最近的一项大样本多因素分析显示,对于没有远处转移的 DTC 患者,术后分别给予大于或小于 2.78GBq 的 <sup>131</sup>I,复发率并无差异<sup>[25]</sup>。因此,辅助治疗用较低剂量 <sup>131</sup>I 可能更为合适。

在一项收纳 319 名不伴转移局限于甲状腺内(T1-T2N0M0)的 PTC 患者的研究中,伴有 BRAFV600E 突变的患者被发现需要更多疗程数才可达到无病状态<sup>[26]</sup>。对这一现象的一种解释是, BRAFV600E 突变与多灶性相关,携带突变的患者术后残甲中有微小残余病灶的可能性更大。与之类似, TERT 启动子突变的患者需要的疗程数和累积剂量也较突变阴性患者多<sup>[27]</sup>。对于其他突变,也需要一些随机对照研究来明确分子分型对辅助治疗剂量制定的指导意义。

### (三) 清灶治疗剂量

决定 <sup>131</sup>I 治疗局部或远处转移灶剂量制定有三种方法:经验性固定剂量;通过血液和身体的放射线耐受量的上限确定治疗剂量;以及测定肿瘤病灶所需要的放射量。后两者和固定剂量法相比还是有绝对优势的。

对大多数患者经验剂量法是安全的,但由于它不考虑心脏和肾脏功能状态,也即影响最大安全剂量的重要因素,所以对一些高龄、心肾功能不全的患者经验剂量法并不安全。最大可耐受放射吸收剂量对于进入血液的量来说一般指 200cGy。当给予固定剂量 7.4MBq 时, 8%~15% 的 70 岁以下患者和 22%~38% 的 70 岁以上患者血液中剂量超出安全范围<sup>[28]</sup>。

### (四) 副反应的防治

少数接受 <sup>131</sup>I 治疗的患者会出现早期和晚期并发症,诸如味觉功能障碍、唾液腺功能障碍、干眼症、鼻泪管阻塞及肺纤维化等<sup>[29-31]</sup>。目前,防治急性味觉异常、味觉丧失和涎腺炎

的方法有:水化、酸味糖果、氨磷汀以及胆碱类药物<sup>[32]</sup>。但应注意,目前不同的研究中,催涎剂对唾液腺辐射暴露剂量影响的差异很大,催涎剂防止唾液腺损伤的作用还不确切<sup>[33,34]</sup>。对于慢性唾液腺损伤,如口干,胆碱类药物可以增加唾液分泌量而改善症状<sup>[32]</sup>。鼻泪管堵塞可以用人工泪液预防,内镜泪囊鼻腔吻合术是其有效的治疗方法<sup>[30]</sup>。最后,在弥漫性肺转移的患者,单次<sup>131</sup>I剂量过高、疗程数过多会增加放射性肺炎和肺纤维化发生的概率,因此,应注意控制<sup>131</sup>I剂量和疗程数<sup>[31]</sup>。

长期随访研究表明<sup>131</sup>I治疗后发生继发性肿瘤(如骨恶性肿瘤、乳腺癌、结直肠癌、肾癌、唾液癌和白血病)的概率会稍有增加<sup>[35-37]</sup>。通过大量饮水、使用缓泻药等减少腹盆腔脏器辐射剂量的方法,可以降低继发性肿瘤的发生风险<sup>[35]</sup>。

#### 四、RR-DTC的再分化治疗

以下几种情况可归为RR-DTC:①存在至少一个不摄碘的肿瘤病灶;②治疗后短期内(18个月)出现疾病进展;③给予<sup>131</sup>I剂量累积达22GBq时仍无疾病缓解迹象。虽然RR-DTC只占DTC患者的5%,但是它具有高度侵袭性,在发生远处转移后中位生存期仅3~6年<sup>[38]</sup>。对这些RR-DTC患者,临床处理非常棘手<sup>[39]</sup>。

鉴于<sup>131</sup>I治疗摄碘DTC病灶的高效性和低毒性,一些学者热衷于借助药物提高RR-DTC病灶的摄碘率、延长碘滞留时间,以期用<sup>131</sup>I来清除病灶。实际上我们也应该注意到,一部分RR-DTC无症状且在一段时间内病情稳定,对于这些患者直接应用全身性药物(如激酶抑制剂),药物所带来的益处可能会被其毒性所抵消<sup>[40,41]</sup>。

RR-DTC患者可给予激酶抑制剂的标准是<sup>131</sup>I治疗后18个月内病情进展,当患者肿瘤负荷很大时也可以未经病情进展评估就直接给予全身性药物。此外,若有PET扫描时病灶<sup>18</sup>F-FDG高摄取、Tg倍增时间少于1年也可立即给予药物<sup>[42]</sup>。

对于那些疾病无进展且无明显症状的患者,可采用一些局部治疗技术,如射频消融、手术切除,并同时把TSH控制在较低水平<sup>[43]</sup>。图2是局部复发或远处转移的DTC临床诊疗流程图。

##### (一) 激酶抑制剂用于再分化

基础研究证实,RAS、BRAF基因点突变、RET/PTC重排等遗传学改变导致MAPK、PI3K/Akt等一系列激酶信号通路的异常激活,从而导致钠碘同向转运体(sodium-iodine symporter, NIS)表达减少或不能正常固定到细胞膜上,最终导致病灶<sup>131</sup>I摄取降低<sup>[44,45]</sup>。药物抑制异常激活的信号通路可以使NIS表达恢复,这在临床前及临床试验中都得到了验证。

体外研究表明,作用于BRAF、MEK、AKT等靶点可以提高甲状腺特异性基因的表达水平和细胞的摄碘率,且这种效应在TSH的介导下进一步增强<sup>[46,47]</sup>。随后的一项动物实验中,转基因小鼠甲状腺在药物诱导下出现BRAFV600E突变并发生甲状腺癌,在分别给予MEK抑制剂PD0325901和选择性RAF抑制剂PLX4720后,肿瘤重获对<sup>131</sup>I治疗的敏感性<sup>[48]</sup>。我们的研究小组用索拉非尼和卡博替尼这两种多激酶抑制剂处理BHP 2-7细胞后,也观察到碘代谢相关基因表达的增加和葡萄糖转运体表达的下降<sup>[49]</sup>。

在2013年的一项研究用MEK抑制剂司美替尼和<sup>131</sup>I联合治疗甲状腺癌,在部分患者中获得了一定的疗效:20位可评估RR-DTC患者中有12位患者的碘摄取提高,其中8名摄碘水平达治疗阈值的患者接受了<sup>131</sup>I治疗且都有治疗反应的影像学证据<sup>[50]</sup>。在用BRAF抑制剂达拉非尼诱导再分化的临床试验中,达拉非尼使60%(6/10)携带BRAF突变的转移性PTC患者病灶重新摄碘。随后,这6名患者全部接受了<sup>131</sup>I(150mCi)治疗,其中2名患者部分反应,4名患者随访3个月时病情稳定<sup>[51]</sup>。

##### (二) 作用于核受体的药物诱导再分化

###### 1. 维甲酸类药物

维甲酸类药物是最早用于甲状腺癌再分化的药物之一。

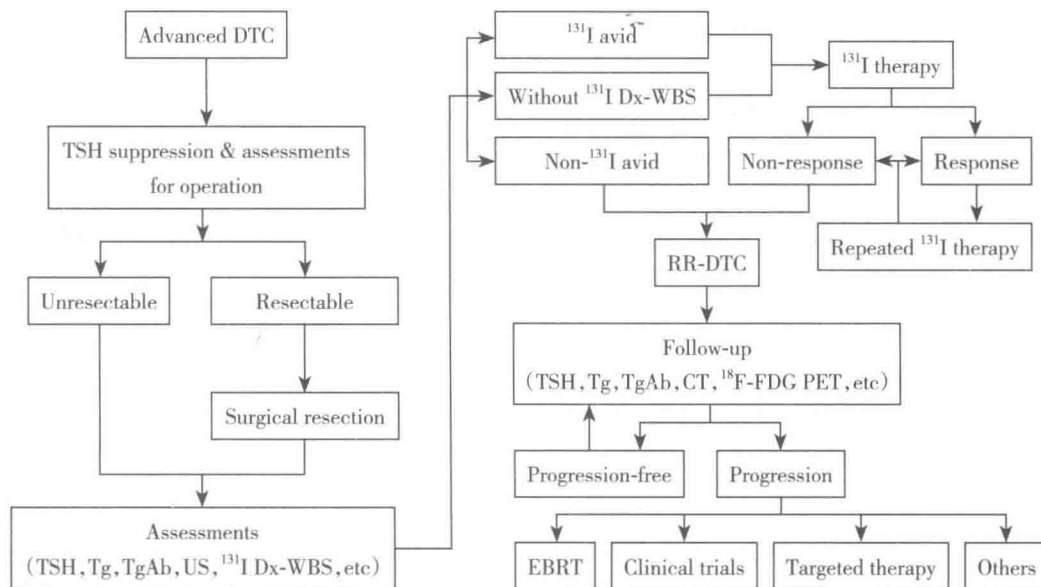


图2 晚期甲状腺癌(复发或转移)临床诊疗流程图

它们作用于维甲酸受体、视黄酸受体(Retinoic acid receptor, RXR)等核受体,提高碘代谢相关蛋白的表达水平从而提高甲状腺癌细胞的摄碘率;同时正常细胞的摄碘率会有所降低<sup>[52]</sup>。维甲酸类药物发展至今已经有三代,种类繁多;第一代药物包括视黄醇、视黄醛、视黄酸(全反式维甲酸、9-顺视黄酸、13-顺视黄酸);第二代药物包括阿维A酯、阿维A酸;第三代有贝沙罗汀、阿扎罗汀。然而,这些药物总体来说再分化效果不理想。

## 2. 过氧化物酶增殖物激活受体(PPAR)激动剂

PPAR- $\gamma$ 是一种核受体超家族的转录因子,它在DTC细胞中表达下降。PPAR激动剂会和RXR受体形成异质二聚体,激活PTEN基因,进一步抑制PI3K通路来使甲状腺癌细胞再分化<sup>[53]</sup>。过去的十年中,一些研究表明了罗格列酮诱导再分化的作用。碘难治性转移性DTC患者在罗格列酮治疗后病灶再摄碘分别由Elola和Elias以病例报道形式呈现<sup>[54,55]</sup>。此外,的两项临床试验中,患者经过6周以上罗格列酮的治疗后,分别有40%和26%的患者摄碘率有所提高<sup>[56,57]</sup>。

## (三) 表观遗传学药物诱导再分化

DNA甲基化和组蛋白去乙酰化参与DTC失分化的机制。因此,使DNA去甲基化或抑制组蛋白脱乙酰化可以使沉默的碘代谢相关基因再表达。

在一项再分化药物筛选的试验中,DNA甲基化酶抑制剂5-氮杂胞苷是唯一一种能使B-CPAP细胞的碘代谢相关基因增加,摄碘率明显提高的药物<sup>[58]</sup>。另一种DNA甲基化酶抑制剂5-氮杂-20-脱氧胞苷被发现体外可以增加乳头状、滤泡状以及未分化型甲状腺癌细胞甲状腺转录因子-1的表达<sup>[59]</sup>。针对这种药物的二期临床研究正在进行(NCT00085293)。

帕比司他是一种新的异羟肟酸衍生物类组蛋白脱乙酰化酶抑制剂,它在体外能使甲状腺癌细胞的NIS蛋白表达增多,摄碘率增加,<sup>131</sup>I治疗疗效提高<sup>[60]</sup>。另一种药物罗米地辛也进入了二期临床试验,20名患者中仅两名摄碘率提高<sup>[61]</sup>。

## (四) 其他药物用于再分化

其他类型的药物,如三羟异黄酮、 $\alpha$ -脂酮酸、三氧化二砷和二甲双胍也曾被报道可以提高细胞摄碘率<sup>[62-66]</sup>。

# 五、小结

尽管<sup>131</sup>I已成为DTC的经典治疗药物,其临床应用中挑战依然存在。循证医学提供的最新证据以及指南的最新推荐为DTC临床诊疗各个环节的优化提供策略:在患者选择方面,应更加注重风险和效益的平衡;在清甲前准备时,可以用外源性促甲状腺素刺激的方法以提高患者的生活质量;对于未发现明确复发转移灶的患者,倾向于用较小剂量的<sup>131</sup>I以降低放射毒性,但对有明确病灶的患者,倾向使用最大安全剂量。与此同时,有关<sup>131</sup>I难治性甲状腺癌(<sup>131</sup>I-refractory DTC,RR-DTC)的基础研究和临床先导研究不断推进,使RR-DTC的治疗见到新的曙光。

## 参考文献

1. Maheshwari YK, Hill CS Jr, Haynie TP 3rd, et al. <sup>131</sup>I therapy

in differentiated thyroid carcinoma; M. D. Anderson Hospital experience. *Cancer* 1981;47(4):664-671.

2. Mayson SE, Yoo DC, Gopalakrishnan G. The evolving use of radioiodine therapy in differentiated thyroid cancer. *Oncology* 2015;88(4):247-256.

3. 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. *Thyroid* 2016;26(1):1-133.

4. Schlumberger M, Challeton C, de VF, et al. Radioactive iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastases from thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1996;37:598-605.

5. Pacini F, Castagna MG, Brilli L et al. Thyroid cancer; ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;23 Suppl 7:vii 110-119.

6. Tuttle RM, Haddad RI, Ball DW et al. Thyroid carcinoma, version 2.2014. *J Natl Compr Canc Netw* 2014;12(12):1671-80;quiz 1680.

7. Sawka AM, Brierley JD, Tsang RW et al. An updated systematic review and commentary examining the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation in well-differentiated thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008;37(2):457-480.

8. Durante C, Montesano T, Attard M et al. Long-term surveillance of papillary thyroid cancer patients who do not undergo postoperative radioiodine remnant ablation: is there a role for serum thyroglobulin measurement? *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(8):2748-2753.

9. Adedapo KS, Vangu MD. Data on repeated <sup>131</sup>I-WB scans and the incidence of positive Tg and negative <sup>131</sup>I-WBS in DTC patients from a 24 months study. *Hell J Nucl Med* 2011;14(2):131-134.

10. Chow SM, Yau S, Kwan CK et al. Local and regional control in patients with papillary thyroid carcinoma: specific indications of external radiotherapy and radioactive iodine according to T and N categories in AJCC 6th edn. *Endocr Relat Cancer* 2006;13(4):1159-1172.

11. Jonklaas J, Sarlis NJ, Litofsky D et al. Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy. *Thyroid* 2006;16(12):1229-1242.

12. Duntas L, Grab-Duntas BM. Risk and prognostic factors for differentiated thyroid cancer. *Hell J Nucl Med* 2006;9(3):156-162.

13. Xing M, Liu R, Liu X et al. BRAF V600E and TERT promoter mutations cooperatively identify the most aggressive papillary thyroid cancer with highest recurrence. *J Clin Oncol* 2014;32(25):2718-2726.

14. Kim TH, Park YJ, Lim JA et al. The association of the BRAF (V600E) mutation with prognostic factors and poor clinical outcome in papillary thyroid cancer: a meta-analysis. *Cancer* 2012;118(7):1764-1773.

15. Reiners C, Hanscheid H, Luster M et al. Radioiodine for remnant ablation and therapy of metastatic disease. *Nat Rev Endocrinol* 2011;7(10):589-595.

16. Leboeuf R, Perron P, Carpentier AC et al. L-T3 preparation for whole-body scintigraphy: a randomized-controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;67(6):839-844.

17. Lee J, Yun MJ, Nam KH et al. Quality of life and effectiveness



- comparisons of thyroxine withdrawal, triiodothyronine withdrawal, and recombinant thyroid-stimulating hormone administration for low-dose radioiodine remnant ablation of differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid* 2010;20(2):173-179.
18. Rosario PW, Xavier AC, Calsolari MR. Recombinant human thyrotropin in thyroid remnant ablation with  $^{131}\text{I}$  in high-risk patients. *Thyroid* 2010;20(11):1247-1252.
  19. Tu J, Wang S, Huo Z et al. Recombinant human thyrotropin-aided versus thyroid hormone withdrawal-aided radioiodine treatment for differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy: a meta-analysis. *Radiother Oncol* 2014;110(1):25-30.
  20. Hugo J, Robenshtok E, Grewal R et al. Recombinant human thyroid stimulating hormone-assisted radioactive iodine remnant ablation in thyroid cancer patients at intermediate to high risk of recurrence. *Thyroid* 2012;22(10):1007-1015.
  21. Rosario PW, Mineiro Filho AF, Lacerda RX et al. Long-term follow-up of at least five years after recombinant human thyrotropin compared to levothyroxine withdrawal for thyroid remnant ablation with radioactive iodine. *Thyroid* 2012;22(3):332-333.
  22. Freudenberg LS, Jentzen W, Petrich T et al. Lesion dose in differentiated thyroid carcinoma metastases after rhTSH or thyroid hormone withdrawal:  $^{124}\text{I}$  PET/CT dosimetric comparisons. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37(12):2267-2276.
  23. Potzi C, Moameni A, Karanikas G et al. Comparison of iodine uptake in tumour and nontumour tissue under thyroid hormone deprivation and with recombinant human thyrotropin in thyroid cancer patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;65(4):519-523.
  24. Vrachimis A, Schober O, Riemann B. Radioiodine remnant ablation in differentiated thyroid cancer after combined endogenous and exogenous TSH stimulation. *Nuklearmedizin* 2012;51(3):67-72.
  25. Cheng W, Ma C, Fu H et al. Low- or high-dose radioiodine remnant ablation for differentiated thyroid carcinoma: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(4):1353-1360.
  26. Mallick U, Harmer C, Yap B et al. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. *N Engl J Med* 2012;366(18):1674-1685.
  27. Schlumberger M, Catargi B, Borget I et al. Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. *N Engl J Med* 2012;366(18):1663-1673.
  28. Elisei R, Viola D, Torregrossa L et al. The BRAF (V600E) mutation is an independent, poor prognostic factor for the outcome of patients with low-risk intrathyroid papillary thyroid carcinoma: single-institution results from a large cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(12):4390-4398.
  29. Van Nostrand D. Sialoadenitis secondary to  $^{131}\text{I}$  therapy for well-differentiated thyroid cancer. *Oral Dis* 2011;17:154-161.
  30. Sun GE, Hatipoglu B. Epiphora after radioactive iodine ablation for thyroid cancer. *Thyroid* 2013;23(2):243-245.
  31. Chen L, Shen Y, Luo Q, et al. Pulmonary fibrosis following radioiodine therapy of pulmonary metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid* 2010;20(3):337-340.
  32. Mandel SJ, Mandel L. Radioactive iodine and the salivary glands. *Thyroid* 2003;13:265-271.
  33. Jentzen W, Balschuweit D, Schmitz J, et al. The influence of saliva flow stimulation on the absorbed radiation dose to the salivary glands during radioiodine therapy of thyroid cancer using  $^{124}\text{I}$  PET/(CT) imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:2298-2306. 989.
  34. Van Nostrand D, Bandaru V, Chennupati S, et al. Radiopharmacokinetics of radioiodine in the parotid glands after the administration of lemon juice. *Thyroid* 2010;20:1113-1119.
  35. Rubino C, de Vathaire F, Dottorini ME, et al. Second primary malignancies in thyroid cancer patients. *Br J Cancer* 2003;89:1638-1644.
  36. Brown AP, Chen J, Hitchcock YJ, et al. The risk of second malignancies up to three decades after the treatment of differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:504-515.
  37. Hakala TT, Sand JA, Jukkola A, et al. Increased risk of certain second primary malignancies in patients treated for well-differentiated thyroid cancer. *Int J Clin Oncol* 2015 Sep 26. [Epub ahead of print].
  38. Durante C, Haddy N, Baudin E et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(8):2892-2899.
  39. Sherman SI. Cytotoxic chemotherapy for differentiated thyroid carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2010;22(6):464-468.
  40. Schutz FA, Je Y, Richards CJ, Choueiri TK. Meta-analysis of randomized controlled trials for the incidence and risk of treatment-related mortality in patients with cancer treated with vascular endothelial growth factor tyrosine kinase inhibitors. *J Clin Oncol* 2012;30:871-877.
  41. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2014;384:319-328.
  42. Vaisman F, Carvalho DP, Vaisman M. A new appraisal of iodine refractory thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2015;22(6):R301-310.
  43. Wertenbroek MW, Links TP, Prins TR, et al. Radiofrequency ablation of hepatic metastases from thyroid carcinoma. *Thyroid* 2008;18:1105-1110.
  44. Durante C, Puxeddu E, Ferretti E, et al. BRAF mutations in papillary thyroid carcinomas inhibit genes involved in iodine metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(7):2840-2843.
  45. Dohan O, Baloch Z, Banreji Z et al. Rapid communication: predominant intracellular overexpression of the  $\text{Na}^+/\text{I}^-$  symporter (NIS) in a large sampling of thyroid cancer cases. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(6):2697-2700.
  46. Liu D, Hu S, Hou P et al. Suppression of BRAF/MEK/MAP kinase pathway restores expression of iodide-metabolizing genes in thyroid cells expressing the V600E BRAF mutant. *Clin Cancer Res* 2007;13(4):1341-1349.
  47. Hou P, Bojdani E, Xing M. Induction of thyroid gene expression and radioiodine uptake in thyroid cancer cells by targeting major signaling pathways. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(2):820-828.
  48. Chakravarty D, Santos E, Ryder M et al. Small-molecule MAPK inhibitors restore radioiodine incorporation in mouse thyroid cancers with conditional BRAF activation. *J Clin Invest* 2011;121(12):4700-4711.
  49. Ruan M, Liu M, Dong Q et al. Iodide- and glucose-handling

- gene expression regulated by sorafenib or cabozantinib in papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(5):1771-1779.
50. Ho AL, Grewal RK, Leboeuf R et al. Selumetinib-enhanced radioiodine uptake in advanced thyroid cancer. *N Engl J Med* 2013;368(7):623-632.
51. Rothenberg SM, McFadden DG, Palmer EL et al. Redifferentiation of iodine-refractory BRAF V600E-mutant metastatic papillary thyroid cancer with dabrafenib. *Clin Cancer Res* 2015;21(5):1028-1035.
52. Jeong H, Kim YR, Kim KN et al. Effect of all-trans retinoic acid on sodium/iodide symporter expression, radioiodine uptake and gene expression profiles in a human anaplastic thyroid carcinoma cell line. *Nucl Med Biol* 2006;33(7):875-882.
53. Kapiteijn E, Schneider TC, Morreau H et al. New treatment modalities in advanced thyroid cancer. *Ann Oncol* 2012;23(1):10-18.
54. Elola M, Yoldi A, Emparanza JJ et al. [Redifferentiation therapy with rosiglitazone in a case of differentiated thyroid cancer with pulmonary metastases and absence of radioiodine uptake]. *Rev Esp Med Nucl* 2011;30(4):241-243.
55. Elias AN, Lizotte P. Enhanced radioiodine uptake in a patient with poorly differentiated papillary thyroid cancer after treatment with rosiglitazone. *Clin Nucl Med* 2006;31(9):517-519.
56. Kebebew E, Peng M, Reiff E et al. A phase II trial of rosiglitazone in patients with thyroglobulin-positive and radioiodine-negative differentiated thyroid cancer. *Surgery* 2006;140(6):960-6;discussion 966-967.
57. Tepmongkol S, Keelawat S, Honsawek S et al. Rosiglitazone effect on radioiodine uptake in thyroid carcinoma patients with high thyroglobulin but negative total body scan: a correlation with the expression of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *Thyroid* 2008;18(7):697-704.
58. Tuncel M, Aydin D, Yaman E et al. The comparative effects of gene modulators on thyroid-specific genes and radioiodine uptake. *Cancer Biother Radiopharm* 2007;22(2):281-288.
59. Kondo T, Nakazawa T, Ma D et al. Epigenetic silencing of TTF-1/NKX2-1 through DNA hypermethylation and histone H3 modulation in thyroid carcinomas. *Lab Invest* 2009;89(7):791-799.
60. Pugliese M, Fortunati N, Germano A et al. Histone deacetylase inhibition affects sodium iodide symporter expression and induces <sup>131</sup>I cytotoxicity in anaplastic thyroid cancer cells. *Thyroid* 2013;23(7):838-846.
61. Sherman EJ, Su YB, Lyall A et al. Evaluation of romidepsin for clinical activity and radioactive iodine reuptake in radioactive iodine-refractory thyroid carcinoma. *Thyroid* 2013;23(5):593-599.
62. Kang HJ, Youn YK, Hong MK et al. Antiproliferation and redifferentiation in thyroid cancer cell lines by polyphenol phytochemicals. *J Korean Med Sci* 2011;26(7):893-899.
63. Choi HJ, Kim TY, Ruiz-Llorente S et al. Alpha-lipoic acid induces sodium iodide symporter expression in TPC-1 thyroid cancer cell line. *Nucl Med Biol* 2012;39(8):1275-1280.
64. Frohlich E, Czarnocka B, Brossart P et al. Antitumor effects of arsenic trioxide in transformed human thyroid cells. *Thyroid* 2008;18(11):1183-1193.
65. Gonçalves CF, Santos MC, Ginabreda MG, et al. Flavonoid rutin increases thyroid iodide uptake in rats. *PLoS One* 2013;8(9):e73908.
66. Abdulrahman RM, Boon MR, Sips HC, et al. Impact of Metformin and compound C on NIS expression and iodine uptake in vitro and in vivo: a role for CRE in AMPK modulation of thyroid function. *Thyroid* 2014;24(1):78-87.

# 分化型甲状腺癌 $^{131}\text{I}$ 治疗常见并发症的防治

华中科技大学同济医学院附属协和医院  
高再荣

甲状腺癌是内分泌系统和头颈部肿瘤中最常见的恶性肿瘤,近30年来,甲状腺癌发病率持续快速增长,引起了人们的广泛关注。甲状腺癌中90%以上为分化型甲状腺癌(differentiated thyroid carcinoma, DTC),因DTC原发灶和转移灶癌细胞细胞膜上能表达钠/碘共转运子(NIS)受体,可主动从血液中摄取放射性碘- $^{131}\text{I}$ ( $^{131}\text{I}$ ),利用 $^{131}\text{I}$ 释放出的 $\beta$ 射线可实现对残留的甲状腺癌细胞进行靶向内照射治疗。DTC术后 $^{131}\text{I}$ 治疗已成为DTC综合治疗措施中重要的治疗步骤。

随着DTC术后 $^{131}\text{I}$ 治疗的逐步普及,人们对 $^{131}\text{I}$ 治疗DTC后的不良反应关注度也越来越高。为了有效防治 $^{131}\text{I}$ 治疗DTC后的不良反应,实现治疗的最优化,本文对 $^{131}\text{I}$ 治疗DTC后的常见不良反应及其影响因素和防治措施进行了归纳。

## 1. DTC的 $^{131}\text{I}$ 治疗

$^{131}\text{I}$ 治疗DTC包含三个内容:一是采用 $^{131}\text{I}$ 清除手术后残留的甲状腺组织,简称“清甲”治疗;二是辅助治疗残留甲状腺组织内潜在的DTC病灶;三是采用 $^{131}\text{I}$ 清除手术不能切除的DTC转移灶,简称“清灶”治疗。

1.1  $^{131}\text{I}$ 清甲治疗对于术后患者应根据病理结果,综合评估是否有周围组织侵犯、淋巴结转移、远处转移以及患者的意愿等,根据评估结果确定是否进行清甲治疗。对存在癌组织周围组织明显侵犯(术中可见)、淋巴结转移或远处转移(如肺、骨、脑等器官)者需行 $^{131}\text{I}$ 清甲治疗。

肿瘤较小( $\leq 1\text{cm}$ ),没有周围组织的明显侵犯、淋巴结转移及其他侵袭性特征者可不推荐行 $^{131}\text{I}$ 清甲治疗。但如果甲状腺组织已经全切,为了方便随访,可以行 $^{131}\text{I}$ 清甲治疗,这些患者残留甲状腺组织被清除后,在随访中可以通过检测Tg及 $^{131}\text{I}$ -WBS了解DTC的复发和转移,简化随访检查内容。

$^{131}\text{I}$ 清甲治疗剂量常规给予 $^{131}\text{I}$  1.11~3.7GBq(30~100mCi)。如清甲前已发现有转移灶或无法切除的残留肿瘤组织,则可给予3.7~7.40GBq(100~200mCi),清甲的同时兼顾清灶治疗。对于青少年和高龄患者可酌情减少 $^{131}\text{I}$ 剂量。 $^{131}\text{I}$ 清甲治疗后,早期可出现甲状腺部位肿痛、上腹不适、恶心,部分可见唾液腺肿痛等不适。

$^{131}\text{I}$ 清甲治疗成功标准:①临床上无肿瘤存在的证据;②无肿瘤存在的 $^{131}\text{I}$ 全身显像( $^{131}\text{I}$ -WBS)和(或)颈部超声证

据(清甲治疗时 $^{131}\text{I}$ -WBS未见甲状腺床外有异常摄取;或有摄取但近期的Dx-WBS及颈部超声均为阴性);③抑制状态Tg $<0.2\text{ng/ml}$ 和刺激状态Tg $<1\text{ng/ml}$ ,且TgAb为阴性。

1.2  $^{131}\text{I}$ 清灶治疗DTC局部复发、转移灶或远处转移灶,且无法手术切除,但具备摄 $^{131}\text{I}$ 功能的病灶需行清灶治疗。清灶治疗的疗效与转移灶摄取 $^{131}\text{I}$ 的程度和 $^{131}\text{I}$ 在病灶中的滞留时间直接相关,还受患者年龄、转移的大小和部位以及病灶对 $^{131}\text{I}$ 的辐射敏感性等因素的影响。

1.2.1 淋巴结转移病灶的 $^{131}\text{I}$ 治疗:颈部淋巴结是DTC最常见的转移部位,既可以发生肿瘤同侧淋巴结转移,也可发生双侧淋巴结转移。锁骨上区、纵隔区也是淋巴结转移的好发部位。经过治疗后多数患者病情得到缓解,转移的淋巴结病灶部分或全部消失。常用的 $^{131}\text{I}$ 治疗剂量为3.7~5.55GBq(100~150mCi)。较大的淋巴结转移病灶宜采用手术切除,术后经评估可进一步行 $^{131}\text{I}$ 治疗。

1.2.2 肺转移的 $^{131}\text{I}$ 治疗:DTC肺转移时只要病灶能摄取 $^{131}\text{I}$ ,就是治疗的指征,常用的 $^{131}\text{I}$ 治疗剂量为5.55~7.4GBq(150~200mCi),对70岁以上的高龄患者,治疗剂量不宜超过5.55GBq(150mCi)。

肺转移有多种表现:①单发结节;②多发小结节(直径 $\leq 1\text{cm}$ );③多发大结节;④双肺弥漫性转移等。单发结节转移灶可考虑手术切除。多发小结节 $^{131}\text{I}$ 治疗效果较好,大多数患者经过多次治疗后转移病灶消失,达到临床治愈。多发大结节转移病灶治疗效果不如多发小结节,但大多数患者治疗后结节体积缩小,部分消失,临床病情得到明显缓解。双肺弥漫性转移者,经过多次治疗后,病情常可得到明显缓解,但由于肺组织受到弥漫性照射,可能导致肺纤维化,在多次治疗后应注意减少 $^{131}\text{I}$ 治疗剂量。

1.2.3 骨转移的 $^{131}\text{I}$ 治疗: $^{131}\text{I}$ 对DTC骨转移病灶治疗的疗效不如肺转移病灶,但大部分患者经过治疗后可实现病情稳定,部分患者的转移病灶数量可减少或消失。常用的 $^{131}\text{I}$ 治疗剂量为5.55~7.4GBq(150~200mCi)。

对孤立的有症状且可切除的转移灶应考虑外科手术治疗。不能手术切除的疼痛病灶或多发骨转移时可以单独行 $^{131}\text{I}$ 治疗或 $^{131}\text{I}$ 、外照射、二膦酸盐药物等联合治疗。此外对于骨痛患者还可以给予 $^{89}\text{Sr}$ 等放射性药物治疗。无症状、不摄



碘、对邻近关键组织结构无威胁的稳定期骨转移灶,目前无充分证据支持进行<sup>131</sup>I治疗。

1.2.4 脑转移的<sup>131</sup>I治疗:DTC脑转移者预后很差。手术切除和外照射是主要治疗手段。无论转移灶是否摄取<sup>131</sup>I,都应当首先考虑外科手术,不适合手术切除的转移灶应考虑立体定向放疗。如转移病变能聚<sup>131</sup>I,在手术切除或外照射治疗后可考虑用<sup>131</sup>I治疗,但在<sup>131</sup>I治疗时应同时使用糖皮质激素,以减轻或预防治疗前可能TSH刺激下的肿瘤增大及治疗后放射性炎症反应导致的脑水肿发生。

1.2.5 <sup>131</sup>I-WBS阴性和Tg升高的DTC患者的经验性<sup>131</sup>I治疗:Dx-WBS阴性,而其他检查方法(X线、超声检查等)未发现DTC病灶,如停用L-T<sub>4</sub>后患者Tg≥10μg/L时高度提示体内有弥散的微小DTC病灶,可经验性给予3.7~7.4GBq(100~200mCi)<sup>131</sup>I治疗。如Rx-WBS发现有摄碘功能的病灶,或治疗后Tg水平下降说明治疗有效,可进一步实施经验性<sup>131</sup>I治疗,直至病灶缓解或无反应,此后以TSH抑制治疗为主。如Rx-WBS阴性,而其他影像检查发现转移灶,提示转移灶癌细胞已转化为失分化或低分化状态,应采用其他治疗措施。经验性治疗前可行<sup>18</sup>F-FDG PET显像,阳性提示病灶摄取<sup>131</sup>I能力差,患者预后不佳;阴性患者可行经验性<sup>131</sup>I治疗。

1.2.6 重复治疗:如治疗有效(血清Tg、TgAb持续下降,影像学检查显示转移灶缩小、减少),可重复清灶治疗。重复治疗间隔为6~12个月。若清灶治疗后血清Tg仍持续升高或无明显下降,或影像学检查显示转移灶增大、增多,或<sup>18</sup>F-FDG PET发现新增的高代谢病灶,应重新评估患者病情后决定是否继续<sup>131</sup>I治疗。

重复治疗的次数和累积接受的<sup>131</sup>I总活度没有明确的限制,根据上次治疗的效果和副作用、本次治疗希望达到的目的以及患者身体状况而定。但随<sup>131</sup>I治疗次数增多和<sup>131</sup>I的累积活度越高,发生毒副作用和并发症的风险性也越高,所以应慎重评估重复治疗的风险与效益。

## 2. DTC的<sup>131</sup>I治疗后常见不良反应及防治

<sup>131</sup>I治疗后的不良反应可涉及不同组织器官。可根据治疗后发生的时间先后顺序来划分,如早期不良反应、晚期不良反应。不良反应发生频率和严重程度受诸多因素的影响,因此对<sup>131</sup>I治疗后不良反应的讨论较复杂,临床工作中需要权衡治疗作用与不良反应之间的关系,以期实现治疗的最优化。

2.1 颈部肿痛:口服<sup>131</sup>I后,残留的甲状腺组织和颈部转移灶会产生放射性炎症反应,患者有不同程度的颈部肿胀、疼痛的症状,吞咽困难或异物感,严重时产生喉头水肿。颈部肿痛多发生在口服<sup>131</sup>I 24小时后第一次<sup>131</sup>I治疗的患者,随着甲状腺全切和近全部切除术式的推广应用,严重的喉头水肿现已较为少见,主要见于颈部残留较多不能手术切除的肿瘤组织的患者。

在<sup>131</sup>I治疗前,可以通过颈部超声检查、停用甲状腺素片后TSH水平了解残留甲状腺和转移灶的量,如残留组织过多,则应再次手术;如无手术适应证,则需要减少<sup>131</sup>I剂量。口服<sup>131</sup>I后24小时开始口服泼尼松每次10mg,每日3次,以预防颈部肿痛。喉头水肿时,需静脉滴注地塞米松,必要时行气管插管或气管切开。

2.2 胃肠道不适:常在服<sup>131</sup>I后24~72小时出现,以重

复治疗的患者多见。患者出现恶心、厌食、呕吐、烧灼感等症状,采用止吐药可有效减轻症状。对于伴有胃炎、胃溃疡等病史的患者,还须使用胃黏膜保护药。在口服<sup>131</sup>I前,常规口服胃动力药,口服<sup>131</sup>I后适量多饮水,可以有效缓解胃肠不适的症状。

2.3 味觉和嗅觉功能障碍:2%~58%的患者出现味觉和嗅觉的缺失,常持续1~2周,多可自行恢复。极少数患者可持续1个月,甚至1年。用生理盐水漱口,可帮助味觉的恢复。

2.4 唾液腺功能损伤:唾液腺损伤是最常见的并发症之一,且发生率和损伤程度与<sup>131</sup>I累积剂量有关。包括涎腺炎和导管堵塞所致的疼痛和肿胀。以唾液腺SPECT显像为诊断依据,<sup>131</sup>I治疗后唾液腺功能受损的发生率为37%~72%,其中有临床症状的发生率为16%~54%。

唾液腺损伤可以早期出现,也可以数月后发生。口服<sup>131</sup>I一周内,鼓励患者适量多饮水,口含维生素C或咀嚼口香糖,对缓解局部水肿、促进唾液腺分泌、减轻唾液腺损伤有明显的帮助。餐后用盐水漱口、口服维生素E、氨磷汀也有治疗作用,严重患者给予抗生素、糖皮质激素如地塞米松静滴及镇痛治疗。

2.5 泪腺功能损伤:包括泪腺炎所致的干眼症、泪管阻塞所致的巩膜炎以及结膜炎。有临床症状的泪腺功能损伤的患病率约为11%。目前还没有资料显示泪腺损伤与<sup>131</sup>I累积剂量相关。泪管阻塞时可采取泪道冲洗治疗,严重时可行泪道成形术。

2.6 甲状旁腺功能损伤:主要见于残留甲状腺组织或肿瘤组织较多的患者,甲状旁腺功能受损多为一过性损伤,对<sup>131</sup>I治疗前已有甲状旁腺功能减低的患者有产生永久性甲状旁腺功能减退的风险。

在<sup>131</sup>I治疗前应常规检测甲状旁腺素和血清电解质水平,对血钙和甲状旁腺素水平降低的患者,通过补充钙剂和维生素D剂有利于患者甲状旁腺功能的恢复。

2.7 造血功能的影响:主要表现为骨髓功能轻度一过性抑制,与<sup>131</sup>I累积剂量相关。当对血液的辐射剂量<200cGy时,严重的骨髓抑制少见。临床上多表现为白细胞和血小板减少,轻度降低可无需治疗,必要时对症治疗。<sup>131</sup>I治疗前已有白细胞和(或)血小板减少的患者,嘱患者增加营养,口服升白细胞和升血小板药物,必要时可注射粒细胞集落因子。明显的骨髓抑制多见于:①反复多次接受大剂量<sup>131</sup>I治疗的患者;②<sup>131</sup>I治疗前接受放疗或化疗的患者;③有广泛骨转移的患者。

2.8 膀胱炎:个别患者在<sup>131</sup>I治疗后出现放射性膀胱炎,甚至血尿。在口服<sup>131</sup>I后的第一天补充足够的水分,并正常排泄,可有效预防放射性膀胱炎的发生。

2.9 脱发:<sup>131</sup>I治疗后的脱发较少见、且多不明显,其原因多是与<sup>131</sup>I治疗期间的甲状腺功能减退以及精神因素有关。

2.10 肺通气功能降低:<sup>131</sup>I治疗对没有肺转移的DTC患者肺功能没有明显影响。对伴有肺转移的患者,尤其是弥漫性肺转移大剂量重复<sup>131</sup>I治疗的患者,出现放射性肺炎和放射性肺纤维化的可能性明显增加。对伴有肺转移的患者,<sup>131</sup>I治疗24小时后常规给予泼尼松10mg/次,每日3次,持续1~2周后逐渐减量至停止,以防止肺纤维化的发生。对反复多次