

^{131}I 治疗分化型甲状腺癌指南(2014 版)

中华医学会核医学分会

编写委员会

谭 建 300052 天津医科大学总医院核医学科

蒋宁一 510120 广州,中山大学孙逸仙纪念医院核医学科

李 林 610041 成都,四川大学华西医院核医学科

林岩松 100730 中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院核医学科

陆汉魁 200233 上海交通大学附属第六人民医院核医学科

高再荣 430022 武汉,华中科技大学同济医学院附属协和医院核医学科

马庆杰 130033 长春,吉林大学中日联谊医院核医学科

黄 钢 200127 上海交通大学医学院附属仁济医院

缩写注释

缩写	英文全称	中文全称
AJCC	American Joint Committee on Cancer	美国癌症联合委员会
BRAF	V-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1	V-raf 鼠肉瘤滤过性病毒致癌基因同源体 B1
Ct	calcitonin	降钙素
DTC	differentiated thyroid cancer	分化型甲状腺癌
Dx-WBS	diagnostic whole body scan	诊断性全身显像
ERK	extracellular signal-regulated kinase	细胞外信号调节激酶
FDA	Food and Drug Administration	食品与药品监督管理局
FTC	follicular thyroid cancer	甲状腺滤泡状癌
FDG	2-fluoro-2-deoxy-D-glucose	2-氟-2-脱氧-D-葡萄糖
FNAB	fine needle aspiration biopsy	细针穿刺抽吸活组织检查
L-T ₄	levo-thyroxine	左旋甲状腺素
MACIS	metastases, age completeness of resection, invasion, size	基于远处转移、年龄、肿瘤是否完全切除、甲状腺腺外侵犯及肿瘤大小的评分
MAPK	mitogen-activated protein kinase	有丝分裂原活化蛋白激酶
MTC	medullary thyroid cancer	甲状腺髓样癌
mTOR	mammalian target of rapamycin	哺乳动物雷帕霉素靶蛋白
NIS	sodium/iodide symporter	钠/碘协同转运体
OP	osteoporosis	骨质疏松症
PI3K	phosphatidylinositol 3-kinase	磷脂酰肌醇 3-激酶
PKB(Akt)	protein kinase B	蛋白激酶 B
PTC	papillary thyroid cancer	甲状腺乳头状癌
PTH	parathyroid hormone	甲状旁腺激素
QOL	quality of life	生存质量
RET	receptor tyrosine kinase	受体酪氨酸激酶
rhTSH	recombinant human thyrotropin	重组人促甲状腺激素
Rx-WBS	posttreatment whole body scan	治疗后全身显像
T ₃	triiodothyronine	三碘甲状腺原氨酸
T ₄	thyroxine	甲状腺素
Tg	thyroglobulin	甲状腺球蛋白
TgAb	thyroglobulin antibody	甲状腺球蛋白抗体
TKIs	tyrosine kinase inhibitors	酪氨酸激酶抑制剂
TNM	tumor-node-metastases	基于肿瘤、淋巴结及远处转移的分期
TSH	thyroid stimulating hormone	促甲状腺激素
TSHR	thyroid stimulating hormone receptor	促甲状腺激素受体
VEGFR	vascular endothelial growth factor receptor	血管内皮生长因子受体
WBS	whole body scan	全身显像

前 言

¹³¹I 是治疗分化型甲状腺癌(DTC)的重要手段,随着 DTC 发病率的逐渐增高,近年来对¹³¹I 治疗该疾病的理念不断更新,而国内各地开展此项工作的规模和水平却参差不

齐,由此中华医学会核医学分会组织编写了《¹³¹I 治疗分化型甲状腺癌指南》(2014 版,简称《指南》),旨在使¹³¹I 治疗 DTC 更加规范、科学,以最大程度保护患者利益,保证医疗质量和安全。本《指南》根据循证医学证据和专家意见提出了推荐意见,推荐级别见表 1。

表 1 ^{131}I 治疗分化型甲状腺癌的推荐级别

强度分级	推荐强度涵义
A	强力推荐。循证证据肯定,能够改善健康的结局,利大于弊
B	推荐。循证证据良好,能够改善健康的结局,利大于弊
C	推荐。基于专家意见
D	反对推荐。基于专家意见
E	反对推荐。循证证据良好,不能改善健康结局或对于健康结局弊大于利
F	强力反对推荐。循证医学肯定,不能改善健康结局或对于健康结局弊大于利
I	不推荐或者不作为常规推荐。推荐或反对推荐的循证证据不足、缺乏或结果矛盾,利弊无法评判

一、DTC 的定义及国内外发病率

问题 1: DTC 的定义

DTC 起源于甲状腺滤泡上皮细胞,主要包括甲状腺乳头状癌(PTC)和甲状腺滤泡状癌(FTC)。大部分 DTC 进展缓慢,近似良性病程,10 年生存率高,但某些组织学亚型,如 PTC 的高细胞型、柱状细胞型、弥漫硬化型、实体亚型和 FTC 的广泛浸润型等易发生甲状腺外侵犯、血管侵袭和远处转移,复发率高,预后相对较差。

问题 2: 甲状腺癌发病率

甲状腺癌是最常见的内分泌系统恶性肿瘤,占全身恶性肿瘤的 1.1%。甲状腺癌发病率已列恶性肿瘤前 10 位。其中在女性恶性肿瘤中位于第 8 位^[1]。地理位置、年龄和性别不同,甲状腺癌发病率也不同,男:女发病比例约为 1:3。甲状腺癌死亡率低,约占所有肿瘤死亡的 0.2%,表明大多数甲状腺癌预后较好。近年来,甲状腺癌发病率明显上升,但死亡率却在下降。甲状腺癌 5 年相对生存率达 95% 以上,这与甲状腺癌的早期诊断和治疗水平的不断提高有关^[2]。

二、DTC 的诊断和治疗方法

DTC 是一种可治愈性恶性肿瘤,其诊断和治疗需要医学超声学、病理学、外科学、核医学、内分泌学、肿瘤学、放射学等多学科联合协同。

问题 3: 甲状腺结节及其评估

甲状腺结节是指影像学检查发现的、与周围正常甲状腺组织呈不同表现的独立病变,可单发或多发。体格检查未能触及而在影像学检查偶然发现的结节称作“甲状腺意外结节”或“甲状腺偶发瘤或意外瘤”^[2]。甲状腺结节很常见,一般人群中通过触诊的检出率为 3%~7%,依据分辨率不同超声检出率可高达 20%~76%^[3]。其中,5%~15% 的甲状腺结节为恶性病变,即甲状腺癌^[4],DTC 占甲状腺癌的 90%^[5]。

良恶性甲状腺结节的临床处理不同,对患者生存质量(QOL)的影响和涉及的医疗费用也有明显差异。因此,甲状腺结节的良恶性鉴别是临床评估的要点。

甲状腺癌家族史,颈部受照射史,年龄<15 岁,男性,结节生长迅速,在除外声带病变(如炎症反应或息肉等)后的持续性声音嘶哑、发音困难,结节形状不规则,与周围组织粘连固定等临床特征常提示结节可能为恶性^[6-9]。

甲状腺结节恶性的风险随血清促甲状腺激素(TSH)的升高而增高^[10-11],因此应重视评价 TSH 高于正常水平的甲状腺结节。由于多种甲状腺疾病,包括 DTC、甲状腺肿、甲状腺组织炎性反应或损伤、甲状腺功能亢进症(简称甲亢)等,均可引起血清甲状腺球蛋白(Tg)水平升高^[12],因此血清 Tg

不能鉴别甲状腺结节的良恶性。降钙素(Ct)由甲状腺滤泡旁细胞分泌。血清 Ct>100 ng/L 提示甲状腺髓样癌(MTC)^[13]。

推荐 1: 甲状腺结节的评估要点是良恶性鉴别(推荐级别:A)。

推荐 2: 重视评价有甲状腺癌家族史、颈部受照射史、年龄、性别等与恶性特征相关的甲状腺结节(推荐级别:A)。

推荐 3: 应常规检测甲状腺结节患者的血清 TSH 水平(推荐级别:A)。

推荐 4: 不建议用血清 Tg 来评估甲状腺结节的良恶性(推荐级别:E)。

推荐 5: 检测血清 Ct 用于除外 MTC(推荐级别:I)。

问题 4: 超声检查在甲状腺结节评估中的作用

高分辨率超声检查是评估甲状腺结节的首选方法^[14],但其诊断能力与超声医师的临床经验相关。

对具有恶性相关特征、触诊怀疑或在 X 线、CT、MRI、甲状腺 SPECT 显像、 ^{18}F -2-氟-2-脱氧-D-葡萄糖(FDG) PET 显像中提示的“甲状腺结节”均应行颈部超声检查。

颈部超声检查可证实“甲状腺结节”的存在,确定其大小、数量、位置、质地(实性或囊性)、形状、边界、包膜、钙化、血供和其与周围组织的关系等,同时可评估颈部区域有无淋巴结以及淋巴结的大小、形态和结构特点。以下超声征象有助于甲状腺结节的良恶性鉴别,并提示甲状腺癌的可能性大^[15-16]: 实性低回声结节;结节内血供丰富(TSH 正常情况下);结节形态和边缘不规则、晕圈缺如;微小钙化、针尖样弥散分布或簇状分布的钙化灶;伴有颈部淋巴结超声影像异常(如淋巴结呈圆形、边界不规则或模糊、内部回声不均、内部出现钙化、皮髓质分界不清、淋巴门消失或囊性变等)。如伴有多项征象,提示结节恶性的特异性高。

近年来,弹性超声和甲状腺超声造影技术在评估甲状腺结节中的应用日益增多,其临床价值有待进一步研究^[17]。

推荐 6: 超声检查可协助鉴别甲状腺结节的良恶性,鉴别能力与超声医师的临床经验相关(推荐级别:C)。

问题 5: 其他影像学在甲状腺结节评估中的作用

受显像仪(SPECT)分辨率的限制,甲状腺核素显像适用于评估直径>1 cm 的甲状腺结节。在单个(或多个)结节伴有血清 TSH 降低时,甲状腺 ^{131}I 或 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 核素显像可判断结节是否有自主摄取功能(“热结节”)。“热结节”绝大部分为甲状腺功能自主性腺瘤等良性病变,一般不需细针穿刺抽吸活组织检查(FNAB)^[3,4,18]。

在评估甲状腺结节良恶性方面,超声优于 CT 和 MRI。

对于拟行手术治疗的甲状腺结节,术前行颈部 CT 或 MRI 检查有助于显示结节与周围解剖结构的关系,寻找可疑淋巴结,协助制定手术方案,但应尽量避免使用含碘造影剂。CT 和 MRI 对判断患者是否存在肺、骨、脑转移病灶有重要作用。

^{18}F -FDG PET 显像能够反映甲状腺结节的葡萄糖代谢状态,高 ^{18}F -FDG 摄取的甲状腺结节中有 33% 为恶性^[19],但某些良性结节也会摄取 ^{18}F -FDG^[20],因此 ^{18}F -FDG PET 显像不能准确鉴别甲状腺结节的良恶性,但其对失分化的转移病灶检出率较高。

推荐 7:直径>1 cm 且伴有血清 TSH 降低的甲状腺结节,应行甲状腺 ^{131}I 或 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 核素显像,以判断结节是否有自主摄取功能(推荐级别:A)。

推荐 8:不建议将 CT、MRI 和 ^{18}F -FDG PET 检查作为评估甲状腺结节良恶性的常规方法(推荐级别:E)。

问题 6: FNAB 在 DTC 甲状腺结节评估中的作用

术前通过 FNAB 诊断甲状腺癌的灵敏度为 83% (65%~98%),特异性为 92% (72%~100%),阳性预测值为 75% (50%~96%),假阴性率为 5% (1%~11%),假阳性率为 5% (0%~7%)^[21]。

对凡直径>1 cm 的甲状腺结节,均可考虑 FNAB;直径<1 cm 的甲状腺结节,不推荐常规行 FNAB,但如存在前述提示结节恶性征象,可考虑超声引导下 FNAB^[21]。

对经甲状腺核素显像证实为有自主摄取功能的“热结节”以及超声提示为纯囊性的结节,因极少合并恶性病变,不推荐 FNAB^[11]。滤泡性病变无法通过 FNAB 评价包膜侵犯或血管浸润,不推荐 FNAB。超声影像已高度怀疑为恶性的结节,无进一步行 FNAB 必要,可直接考虑手术。

对经 FNAB 仍不能确定良恶性的甲状腺结节,取穿刺标本进行某些甲状腺癌分子标志物检测,如检测基因 V-rat 鼠肉瘤滤过性病毒致癌基因同源体 B1 (BRAF) 突变有助于提高确诊率^[22]。检测手术前穿刺标本的 BRAF 突变状况,还有助于 PTC 的诊断和临床预后预测,便于制定个体化的治疗方案^[23-24]。

推荐 9:术前评估甲状腺结节良恶性时, FNAB 是灵敏度和特异性最高的方法(推荐级别:A)。

推荐 10:超声引导下 FNAB 可以提高取材成功率和诊断准确性(推荐级别:B)。

推荐 11:经 FNAB 仍不能确定良恶性的甲状腺结节,可对穿刺标本进行甲状腺癌分子标志物检测(推荐级别:C)。

问题 7: DTC 的术式及淋巴结处理原则

DTC 的甲状腺切除术式主要包括全或近全甲状腺切除术和甲状腺腺叶+峡部切除术。全甲状腺切除术即切除所有甲状腺组织,无肉眼可见的甲状腺组织残存;近全甲状腺切除术即切除几乎所有肉眼可见的甲状腺组织(保留<1 g 的非肿瘤性甲状腺组织,如喉返神经入喉处或甲状旁腺处的非肿瘤性甲状腺组织)。

全或近全甲状腺切除术有利于一次性切除多灶性病变;有利于术后监控肿瘤的复发和转移;有利于术后 ^{131}I 治疗;有利于减少肿瘤复发和再次手术的概率,减少手术后严重并发症发生的概率;有利于准确评估患者的术后分期和危险度分层。

与全或近全甲状腺切除术相比,甲状腺腺叶+峡部切除

术利于保护甲状旁腺功能,可减少对侧喉返神经损伤,但这种术式可能遗漏对侧甲状腺内的微小病灶^[25],不利于术后通过血清 Tg 和 ^{131}I 全身显像监控病情,如果术后经评估需要 ^{131}I 治疗,则要进行再次手术切除残留的甲状腺。

颈部淋巴结转移是 DTC 患者(尤其是>45 岁者)复发率增高和生存率降低的危险因素^[26-27]。20%~90% 的 DTC 患者在确诊时已存在颈部淋巴结转移,多发生于颈部中央区;28%~33% 的颈部淋巴结转移在术前影像学和中检查时未被发现,而是在预防性中央区淋巴结清扫后获得诊断,并因此改变了 DTC 的分期和术后处理方案^[28]。

问题 8: 术后病理与术前评估不一致时的再次手术问题

按良性甲状腺疾病手术,但术后病理诊断为 DTC 者,根据已有的临床资料评估 DTC 的基于肿瘤、淋巴结及远处转移的分期(TNM)和复发危险度分层,结合再次手术的风险、随访的便利性、患者的意愿和依从性等因素,在与患者充分沟通的基础上,决定后续处理方案。需要进行再次手术者,建议在患者自身条件允许的情况下及早或待术区水肿消退后施行^[29]。鉴于再次手术发生严重术后并发症风险较首次手术增高,因此再次手术时应特别注意保护甲状旁腺和喉返神经。

推荐 12:术后病理与术前评估不一致时,应根据肿瘤的 TNM 分期和复发危险度分层、再次手术的风险、随访的便利性、患者的意愿和依从性等因素,进行综合分析,确定是否再次手术(推荐级别:C)。

问题 9: DTC 术后分期的意义

DTC 的术后分期和复发危险度分层有助于预测患者的预后;指导术后制定个体化治疗方案,包括 ^{131}I 治疗和 TSH 抑制治疗等以减少复发率和死亡率;指导制定个体化的随访方案;便于医师间针对同一患者的会诊交流,以及对同类患者不同临床治疗策略疗效的比较。

为准确评估 DTC 患者的预后,已有多个 DTC 的危险分层系统,如 TNM,基于远处转移、年龄、肿瘤是否完全切除、甲状腺腺外侵犯及肿瘤大小的评分(MACIS)等^[30-37]。目前最常用的 DTC 术后分层系统是美国癌症联合委员会(AJCC)的 TNM 分期(表 2),此系统是基于病理学特征和年龄的分层系统。分层系统主要侧重预测 DTC 的死亡相关风险。但这些分层系统均未将近年来逐渐引人关注的与 DTC 复发、死亡率密切相关的分子特征(如 BRAF^{V600E}突变等)纳入评估范围。多中心回顾性研究^[38-39]显示 BRAF^{V600E}突变组患者复发及死亡率明显高于未突变组,提示 BRAF^{V600E}突变等分子特征与 DTC 的死亡风险相关。

问题 10: DTC 复发危险度分层

DTC 长期生存率很高,术后风险分层的意义更侧重于预测复发而不是死亡风险。 ^{131}I 治疗前高刺激性 Tg 水平对术后 ^{131}I 治疗前 PTC 的远处转移具有重要的预测价值,刺激性 Tg 的界值点为 52.75 $\mu\text{g/L}$ 时,对应的灵敏度和特异性分别为 78.9% 和 91.7%^[40-41]。BRAF 突变与淋巴结转移、分期、局部进展、肿瘤大小、多灶性等与复发相关的临床病理特征有关^[38,42-43]。本《指南》推荐采用下述的 3 级分层(表 3)。在完善更加合理的分期和复发危险度分层系统的基础上,认识对患者进行动态评估的重要性^[44],以及时避免过度治疗及治疗不足问题。

表 2 分化型甲状腺癌的 TNM 分期

基础指标	定 义	分期	不同年龄的分期标准	
			<45 岁	≥45 岁
T1	肿瘤直径 2 cm 或更小	I 期	任何 T,任何 N,M0	T1,N0,M0
T1a	肿瘤局限于甲状腺内,最大直径≤1 cm	II 期	任何 T,任何 N,M1	T2,N0,M0
T1b	肿瘤局限于甲状腺内,最大直径>1 cm 但≤2 cm	III 期	无	T3,N0,M0
T2	单个肿瘤直径>2 cm,≤4 cm			T1,N1a,M0
T3	单个肿瘤直径>4 cm 且局限于甲状腺内,或最低限度的腺外浸润			T2,N1a,M0
T4a	任何大小的肿瘤越过甲状腺包膜侵及皮下软组织、喉部、气管、食管或喉返神经			T3,N1a,M0
T4b	肿瘤侵及椎前筋膜、颈动脉鞘或纵隔腔	IV 期 A	无	T4a,N0,M0
Tx	原发肿瘤大小未知,但是没有腺外浸润			T4a,N1a,M0
N0	没有转移灶			T1,N1b,M0
N1a	转移至Ⅵ区淋巴结(气管前气管旁,喉前/Deiph 淋巴结)			T2,N1b,M0
N1b	转移灶到达单侧,双侧,对侧颈部或有上纵隔转移			T3,N1b,M0
Nx	术中未评估淋巴结			T4a,N1b,M0
M0	没有远处转移	IV 期 B	无	T4b,任何 N,M0
M1	有远处转移	IV 期 C	无	任何 T,任何 N,M1
Mx	远处转移无法评估			

表 3 分化型甲状腺癌的复发危险度分层

复发危险度分层	符合条件
低危	符合以下全部条件者 -无局部或远处转移 -所有肉眼所见的肿瘤均被彻底清除 -肿瘤没有侵犯周围组织 -肿瘤不是侵袭型的组织学亚型,并且没有血管侵犯 -如果该患者清除术后残留甲状腺组织(简称清甲)后全身 ¹³¹ I 显像,甲状腺床以外没有发现碘摄取
中危	符合以下任一条件者 -初次手术病理检查可在镜下发现肿瘤有甲状腺周围软组织侵犯 -有颈部淋巴结转移或清甲后行全身 ¹³¹ I 显像发现有异常放射性摄取 -肿瘤为侵袭型的组织学类型,或有血管侵犯 -伴有 BRAF ^{V600E} 基因突变
高危	符合以下任一条件者 -肉眼下可见肿瘤侵犯周围组织或器官 -肿瘤未能完全切除,术中有残留 -伴有远处转移 -全甲状腺切除后,血清 Tg 水平仍较高

推荐 13: DTC 患者均应进行术后 AJCC TNM 分期和复发危险度低、中、高危分层,以助于预测患者预后,指导个体化的术后治疗和随访方案(推荐级别: A)。

三、DTC ¹³¹I 治疗概述

问题 11: ¹³¹I 治疗 DTC 的临床价值

¹³¹I 已成为 DTC 术后治疗的主要手段之一。¹³¹I 治疗 DTC 一是采用¹³¹I 清除术后残留的甲状腺组织,简称清甲;二是采用¹³¹I 清除手术不能切除的 DTC 转移灶,简称清灶。

DTC 术后¹³¹I 清甲的意义: (1) 利于术后随访监测。¹³¹I 可清除手术残留或无法切除(如出于保护甲状旁腺、喉返神经等)的正常甲状腺组织,以利于对 DTC 患者进行血清 Tg 监测,并提高¹³¹I 全身显像(WBS)诊断摄碘性 DTC 转移灶的

灵敏度。(2) 清甲是清灶治疗的基础,有利于术后¹³¹I 清灶治疗。残余的正常甲状腺组织对¹³¹I 摄取要高于 DTC 病灶,清甲的完成有助于 DTC 转移灶更有效地摄碘。(3) 有利于 DTC 术后的再分期。清甲后的¹³¹I WBS 及 SPECT/CT 融合显像可发现部分摄¹³¹I 的颈部淋巴结转移甚至远处转移灶^[45-46],并因此能改变 DTC 的分期和风险分层,指导后续的¹³¹I 清灶治疗及制定随访计划。(4) 辅助治疗潜在的 DTC 病灶。DTC 常具有双侧、微小多灶性、局部潜伏及发展期长、复发率高的特点。清甲治疗对术后可能残存的癌细胞有清除作用,包括隐匿于术后残留甲状腺组织中的微小癌病灶、已侵袭到甲状腺以外的隐匿转移灶、或因病情不允许或手术无法切除的潜在 DTC 病灶等。

DTC 术后经¹³¹I 治疗可以取得很好的疗效,能改善预后,包括延缓复发时间、降低复发率和减少远处转移等。与手术+TSH 抑制治疗模式相比,手术+¹³¹I 清甲+TSH 抑制治疗模式使 DTC 的复发率和病死率明显降低^[47]。¹³¹I 治疗后 DTC 患者的 10 年总体生存率为 92.38%,其中,颈淋巴结转移组 10 年生存率为 98.09%,肺转移组 87.50%,骨转移组 80.41%,因此¹³¹I 治疗可明显提高患者无复发生存率、无进展生存率和无疾病生存率^[48]。部分低危 DTC 患者并不能从清甲治疗中获益^[4]。

¹³¹I 治疗有其局限性,DTC 患者的发病年龄、病灶对¹³¹I 的摄取和存留时间、辐射敏感性以及患者对¹³¹I 多次治疗的不良反应等因素会影响治疗效果。¹³¹I 对部分高危 DTC 的治疗作用有限,原因为远处 DTC 转移或处于进展期的 DTC 细胞多数已发展为失分化状态,摄取和滞留¹³¹I 的能力差。在治疗过程中,约有 1/3 的复发及转移性病灶发生失分化^[49],DTC 细胞钠/碘协同转运体(NIS)、Tg 以及促甲状腺激素受体(TSHR)基因的表达下降,摄碘功能会下降,甚至丧失。

四、¹³¹I 清甲治疗

问题 12: ¹³¹I 清甲治疗的适应证与禁忌证

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¹³¹I 清甲治疗。肿瘤较小(≤ 1 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¹³¹I 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¹³¹I 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¹³¹I WBS 了解 DTC 的复发和转移,简化随访检查内容。

¹³¹I 治疗的禁忌证:(1)妊娠期和哺乳期妇女;(2)计划 6 个月内妊娠者。

推荐 14: DTC 手术后,选择性应用¹³¹I 清甲治疗(推荐级别:A)。

推荐 15: 妊娠期、哺乳期、计划短期(6 个月)内妊娠者禁忌¹³¹I 清甲治疗(推荐级别:F)。

问题 13: ¹³¹I 清甲治疗前评估及准备

¹³¹I 清甲治疗前评估包括测定甲状腺激素、TSH、Tg、甲状腺球蛋白抗体(TgAb)、血常规、肝肾功能、颈部超声、心电图、胸部 CT 或胸部 X 线检查等。

有清甲治疗适应证,但在治疗前评估中发现残留甲状腺组织过多,应建议先再次手术,尽量切除残留甲状腺组织,否则清甲效果较差,可能需要多次清甲治疗才能完全清除残留甲状腺组织。清甲治疗虽然可以清除残留甲状腺,但不推荐以此替代手术。如在清甲治疗前的评估中发现可采用手术方法切除的 DTC 转移灶,也应先行再次手术。在患者有再次手术的禁忌证或拒绝再次手术时,或外科医师评估后认为不适合再次手术者,可考虑直接进行清甲治疗。对残留较多甲状腺组织的患者清甲治疗时要注意预防颈前水肿、放射性甲状腺炎,可给予糖皮质激素,或采用较低剂量分次清甲的方法。一般状态差、伴有其他严重疾病或其他高危恶性肿瘤者,先纠正一般状态、治疗伴随疾病,之后再考虑清甲治疗。

正常甲状腺滤泡上皮细胞和 DTC 细胞的胞膜上表达 NIS,在 TSH 刺激下可使其摄取¹³¹I。因此,清甲治疗前需要升高血清 TSH 水平。当血清 TSH >30 mU/L 可明显增加 DTC 肿瘤组织对¹³¹I 的摄取。2 种方法可升高 TSH 水平:升高内源性 TSH 水平和给予外源性 TSH。

升高内源性 TSH 的方法是:术后不服甲状腺素药物,约术后 4 周行¹³¹I 清甲治疗,或术后服用甲状腺素药物,择期停药行¹³¹I 清甲治疗。术后补充甲状腺激素再停药与不补充甲状腺激素(术后 3~4 周)接受¹³¹I 治疗,对患者伤口恢复、¹³¹I 疗效和不良反应发生无明显区别。给予外源性 TSH 方法:给予重组人促甲状腺激素(rhTSH)提高患者血清 TSH 水平,该方法可以避免停用甲状腺素后出现甲状腺功能减退(简称甲减)所带来的不适。

¹³¹I 的疗效有赖于进入残留甲状腺组织和 DTC 病灶内的¹³¹I 剂量。由于人体内稳定碘离子与¹³¹I 竞争进入甲状腺组织和 DTC 病灶,因此患者在治疗前需低碘饮食(<50 μ g/d)至少 1~2 周,特别注意避免增强 CT 检查。增强 CT 常用的造影剂如碘海醇注射液(欧乃派克)和碘普罗胺(优维显),其活性成分为三碘苯甲酸的衍生物,其含碘量 150 mg/ml,如一次注射造影剂 100 ml,摄入的碘比每日要求基本摄碘量高 30 万倍,这样会明显降低病灶对放射性碘的摄取。如已行增强 CT 检查,建议 1~2 个月后再行¹³¹I 治疗^[50]。有条件的单

位可监测尿碘含量。

清甲治疗前可进行诊断性全身¹³¹I 显像(Dx-WBS),其作用为:(1)协助了解是否存在摄碘性转移灶;(2)协助计算¹³¹I 治疗剂量;(3)预估体内碘负荷对清甲治疗的影响。然而,有观点认为无须在清甲治疗前进行 Dx-WBS。因为 Dx-WBS 所用的低剂量¹³¹I 几乎全部被残留甲状腺组织摄取,不能有效显示摄碘性转移灶,并且可能造成“顿抑”现象。“顿抑”是指诊断用的低剂量¹³¹I 使正常甲状腺组织和摄碘性转移灶减低了对随后用于治疗的高剂量¹³¹I 的摄取。避免“顿抑”现象的方法包括:Dx-WBS 使用低剂量¹³¹I(<185 MBq),且在诊断性显像后 72 h 内实施清甲治疗;以¹²³I 替代¹³¹I 行 Dx-WBS,但¹²³I 来源困难且价格较贵。⁹⁹Tc^mO₄⁻甲状腺显像可以用于评估术后残留甲状腺组织的多少。部分 DTC 肺转移的病灶体积较小,胸部 X 线片可能造成漏诊,推荐行胸部 CT 检查。

实施清甲治疗前,育龄妇女推荐进行妊娠测试。此外,还应向患者介绍治疗目的、实施过程、治疗后可能出现的不良反应等,并进行辐射安全防护指导。

推荐 16: ¹³¹I 清甲治疗前评估发现有再次手术指征者,应先行手术治疗;在患者有再次手术的禁忌证或拒绝再次手术时,可考虑直接进行清甲治疗(推荐级别:C)。

推荐 17: 清甲治疗前,停用左旋甲状腺素(L-T₄)至少 2 周或使用 rhTSH,使血清 TSH 升高至 >30 mU/L(推荐级别:A)。

推荐 18: ¹³¹I 清甲治疗前应低碘饮食(<50 μ g/d),避免应用含碘造影剂和药物(如胺碘酮等)(推荐级别:B)。

推荐 19: 不推荐或反对清甲治疗前¹³¹I-WBS(推荐级别:I)。

推荐 20: ¹³¹I 清甲治疗前对患者进行辐射安全防护指导(推荐级别:B)。

问题 14: ¹³¹I 清甲治疗剂量

清甲剂量一般给予¹³¹I 1.11~3.7 GBq。多中心临床研究^[51-52]提示,对于非高危甲状腺全切 DTC 患者用 1.11 GBq 与 3.7 GBq ¹³¹I 进行清甲治疗,两者疗效无明显差异。如颈部残留手术未切除的 DTC 组织、伴发颈部淋巴结或远处转移,但无法手术或患者拒绝手术的、全甲状腺切除术后不明原因血清 Tg 尤其是刺激性 Tg 水平升高者,清甲治疗时应兼顾清灶治疗,¹³¹I 剂量为 3.7~7.4 GBq。对于青少年、育龄妇女、高龄患者和肾脏功能轻中度受损的患者可酌情减少¹³¹I 剂量。

推荐 21: 非高危 DTC 患者清甲治疗的¹³¹I 剂量为 1.11~3.7 GBq(推荐级别:B)。

推荐 22: 在兼顾清灶目的时,DTC 清甲治疗的¹³¹I 剂量为 3.7~7.4 GBq ¹³¹I(推荐级别:C)。

问题 15: 清甲治疗的短期不良反应及其处置

治疗剂量的¹³¹I 会导致不同程度的放射性炎症反应,尤其是残留甲状腺组织较多时更为明显。为减轻局部症状,可口服泼尼松,15~30 mg/d,持续约 1 周。清甲治疗后短期(1~15 d)内常见的不良反应包括:乏力、颈部肿胀和咽部不适、口干甚至唾液腺肿痛、味觉改变、鼻泪管阻塞、上腹部不适甚至恶心、泌尿道损伤等。有研究^[53]显示在¹³¹I 治疗期间服用酸性糖果或维生素 C 片、嚼无糖口香糖、按摩唾液腺或补液等,可减轻唾液腺的辐射损伤。一般在口服¹³¹I 24 h 内开始

含服酸性糖果或维生素 C, 连续 3 d。但也有研究^[54]报道, 使用¹³¹I 后不同时间含服维生素 C 未明显改变唾液腺的辐射吸收剂量。大量饮水、多排尿和服用缓泻剂等有助于减轻腹腔和盆腔的辐射损伤, 但需注意可能引发的电解质紊乱。合并其他慢性疾病和(或)高龄 DTC 患者, 持续甲减加上清甲后¹³¹I 的损伤, 其基础疾病病情可能在短期内加重, 需密切观察并及时处理。另外, 清甲治疗后短期内患者可能出现一些心理方面的改变, 如无聊感、焦虑、失眠、恐惧等, 这并非¹³¹I 的直接损伤, 主要源于治疗实施过程中的一些因素(如辐射防护隔离、甲减逐渐加重和其他疾病影响等)。上述症状常能自行缓解, 也可做相应对症处理。

问题 16: ¹³¹I 清甲治疗后全身显像(Rx-WBS)的意义

一般在¹³¹I 清甲治疗后 2~10 d 内进行 Rx-WBS。因清甲所用的¹³¹I 剂量远高于 Dx-WBS 的剂量, 所以在 Dx-WBS 未见 DTC 转移病灶的患者中, 10%~26% 可通过 Rx-WBS 发现 DTC 转移病灶。10% 会因发现新病灶而改变清甲治疗前的肿瘤分期。9%~15% 的患者会根据 Rx-WBS 结果调整后续的治疗方案^[55]。因此, Rx-WBS 是对 DTC 进行再分期和确定后续¹³¹I 治疗适应证的基础。采用¹³¹I SPECT/CT 检查可以进一步提高 Rx-WBS 诊断的准确性。

推荐 23: ¹³¹I 清甲治疗后 2~10 d 内应进行 Rx-WBS 检查(推荐级别: B)。

问题 17: ¹³¹I 清甲治疗后的甲状腺素治疗

通常清甲治疗后 24~72 h 开始(或继续)口服甲状腺素, 常规用药为 L-T₄。而清甲前残留较多甲状腺组织者, 其清甲的¹³¹I 能破坏甲状腺组织, 使甲状腺激素释放入血, 故 L-T₄ 治疗的起始时间可适当推迟, 年长或伴有基础疾病者补充 L-T₄ 的剂量宜逐步增加。

推荐 24: 治疗前停用甲状腺素的 DTC 患者¹³¹I 清甲治疗后 24~72 h 内开始进行甲状腺素治疗(推荐级别: B)。

问题 18: 清甲治疗的短期随访及疗效评价

清甲治疗 1~3 个月应常规随访, 进行甲状腺激素、TSH、Tg、TgAb 水平监测, 及时了解 Tg 变化, 调整甲状腺素剂量, 将 TSH 控制至相应的抑制水平。必要时加做颈部超声监测可疑转移淋巴结¹³¹I 治疗后的变化。¹³¹I 治疗 6 个月左右, 可进行清甲是否成功的评估。随访前应停用 T₄ 3~4 周或者三碘甲状腺原氨酸(T₃) 2 周。

清甲成功的判断标准:¹³¹I 显像甲状腺床无放射性浓聚或停用 T₄ 后刺激性 Tg<1 μg/L; DTC 完全缓解的标准: 甲状腺手术后行放射性碘清除残余甲状腺组织的患者满足如下标准, 被认为肿瘤完全缓解。(1)没有肿瘤存在的临床证据;(2)没有肿瘤存在的影像学证据;(3)清甲治疗后¹³¹I WBS 没有发现甲状腺床和床外组织¹³¹I 摄取;(4)在无 TgAb 干扰时, 甲状腺激素抑制治疗情况下测不到血清 Tg, TSH 刺激情况下 Tg<1 μg/L。

如清甲成功且未发现转移则每年随访 1 次, 若发生转移, 应尽早安排治疗。

问题 19: 重复¹³¹I 清甲的指征和方法

首次清甲后仍有残留甲状腺组织者, 为达到完全清甲的治疗目标, 可进行再次清甲治疗。再次清甲的¹³¹I 剂量确定原则与首次治疗相同。有研究^[50]认为: 若此类患者首次清

甲后 Rx-WBS 未见甲状腺外异常¹³¹I 摄取, 动态监测血清 Tg 持续<2 μg/L, 并且颈部超声无明显异常, 则无需进行再次清甲治疗。

部分患者单次清甲治疗不能完全清除残留甲状腺, 多见于清甲治疗前残留甲状腺组织较多, 或残留甲状腺组织和 DTC 病灶摄取¹³¹I 不充分(因体内存在较大量的稳定碘), 或清甲所用¹³¹I 剂量不足, 或对¹³¹I 辐射敏感性低等。

五、¹³¹I 清除 DTC 转移性病灶(清灶)

问题 20: ¹³¹I 清灶治疗的作用

随访中发现的转移灶可能是初次清甲治疗后残留的病灶, 也可能是新发病灶。局部复发或转移可发生于甲状腺床、颈部软组织和淋巴结, 远处转移可发生于肺、骨、脑等。

由于 DTC 转移性病灶(包括局部淋巴结转移和远处转移)具有摄取¹³¹I 的能力,¹³¹I 发出的 β 射线杀伤或摧毁 DTC 病灶, 使患者的病情得到缓解或清除病灶。清灶治疗的疗效与转移灶摄取¹³¹I 的程度和¹³¹I 在病灶中的滞留时间直接相关, 还受到患者年龄、转移的大小和部位、以及病灶对¹³¹I 的辐射敏感性等因素的影响。年轻患者获得治愈的可能性较大, 软组织和肺部的体积小的病灶易被清除; 已形成较大体积、实质性肿块转移灶或合并骨质破坏的骨转移灶, 即使病灶明显摄取¹³¹I, 也应优先考虑手术, 术后再根据病情辅以¹³¹I 治疗。手术后复发、手术未能完全切除的病灶和侵犯气道病灶手术后仍残留者均建议行¹³¹I 治疗。

推荐 25: 对摄碘性 DTC 转移或复发灶, 可选择性应用¹³¹I 清灶治疗(推荐级别: B)。

问题 21: 清灶治疗前准备

患者准备同清甲治疗, 在治疗前建议对患者的病情进行评估, 制定相应后续治疗方案。

问题 22: 淋巴结转移病灶的治疗

颈部淋巴结是 DTC 最常见的转移部位, 尤其是 DTC 患者, 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。¹³¹I 是治疗 DTC 淋巴结转移的有效方法之一, 其前提是病灶摄取¹³¹I。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大部分消失, 甚至全部消失。单一的淋巴结转移病灶宜采用手术切除, 经多次¹³¹I 治疗后残留的单个淋巴结病灶也可手术切除。给予¹³¹I 剂量一般为 3.7~5.55 GBq。

推荐 26: 颈部淋巴结转移者, 给予¹³¹I 3.7~5.55 GBq(推荐级别: B)。

问题 23: 肺转移病灶的治疗

DTC 肺转移有多种表现:(1)单发结节;(2)多发小结节(直径≤1 cm);(3)多发大结节;(4)双肺弥漫性转移等。多发小结节¹³¹I 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。因此, 肺转移患者只要病灶能摄取¹³¹I, 就是治疗的指征。双肺弥漫性转移者, 经过多次治疗后, 由于肺组织受到弥漫性照射, 可能导致肺纤维化, 应注意减少¹³¹I 给予剂量。一般来说, 决定肺转移治疗疗效的影响因素为:(1)转移病灶的大小;(2)摄碘能力;(3)转移病灶的稳定性。

肺转移¹³¹I 治疗剂量为 5.55~7.4 GBq。大剂量¹³¹I 治疗后的罕见并发症是放射性肺炎和肺纤维化。

DTC 肺转移患者¹³¹I 治疗后应注意观察其疗效,推荐胸部 CT 作为主要方法之一。应综合各种因素作出疗效评估,根据评估结果制定治疗方案。

推荐 27: ¹³¹I 是治疗 DTC 肺转移的有效方法,¹³¹I 治疗 DTC 肺转移的常用剂量为 5.55~7.4 GBq(推荐级别:A)。

问题 24: 骨转移病灶的治疗

¹³¹I 对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病情稳定,部分患者的转移病灶数量可减少或消失。虽然¹³¹I 很难将骨转移灶治愈,但可以缓解症状,提高生活质量,延长生存期,故对摄碘的骨转移灶应考虑进行¹³¹I 治疗。孤立的有症状的转移灶应考虑完全性外科手术切除,特别是病情进展缓慢的患者。不能手术切除的疼痛病灶可以单独或联合采用如下治疗方法:¹³¹I、外照射、血管内栓塞、射频切除、二膦酸盐药物治疗、椎体成形术等。骨转移灶伴急性肿胀可能导致严重疼痛、骨折或神经系统并发症,可采用外照射并同时使用糖皮质激素,以缓解潜在的 TSH 刺激和(或)外照射所引起的症状。对于骨痛患者可以给予⁸⁹Sr 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¹³¹I 治疗。

推荐 28: 孤立的有症状的骨转移灶宜考虑外科手术切除(推荐级别:B)。

推荐 29: 虽然¹³¹I 很难治愈骨转移灶,但可以改善患者生存质量,故对摄碘的骨转移灶宜进行¹³¹I 治疗(推荐级别:B)。

问题 25: 神经系统转移病灶的治疗

脑转移多见于进展期老年患者,预后很差。外科手术切除和外照射是主要治疗手段。不管中枢神经系统转移灶是否摄碘,都应当首先考虑外科手术。不适合外科手术的中枢神经系统转移灶应考虑精确外放疗,多灶性转移可考虑全脑和全脊髓放疗。¹³¹I 是治疗脑转移的方法之一,但¹³¹I 治疗后可引起肿瘤周围组织的水肿,特别是脑内多发转移或肿瘤体积较大时,脑水肿症状明显,严重者可出现脑疝,威胁患者生命。因此,在给予¹³¹I 治疗时应同时给予糖皮质激素,并密切观察脑水肿病情的变化,给予相应的治疗。

推荐 30: 不管中枢神经系统转移灶是否摄碘,都应当首先考虑外科手术(推荐级别:B)。

推荐 31: 脑转移患者在给予¹³¹I 治疗时应同时给予糖皮质激素,减少或预防脑水肿的发生(推荐级别:C)。

¹³¹I 是治疗 DTC 转移病灶的有效方法。但部分患者病情复杂或进展较快,联合多学科、多种治疗方法能够提高治疗效果,缓解病情,延长患者的生存期。建议结合患者病情考虑¹³¹I 联合手术、外放疗、其他放射性治疗药物等综合治疗。对经过多次¹³¹I 治疗后,患者病情相对稳定、但疗效不显著的患者要注意放射性剂量的累加对患者造成的潜在风险。对病情稳定、疗效进展缓慢的患者,宜适时评估病情,制定相应的治疗方案,带瘤生存也是可选择的方案。

推荐 32: DTC 患者给予综合治疗是提高疗效的有效方法(推荐级别:C)。

问题 26: 清灶治疗的疗效评价和随访

首次¹³¹I 清灶治疗应在¹³¹I 清甲至少 3 个月后进行。对单次

清灶治疗的¹³¹I 剂量尚有争议。常用剂量为 3.7~7.4 GBq,最多不宜超过 9.25 GBq。重复治疗¹³¹I 剂量的确定与首次治疗相同;重复治疗的次数和累积¹³¹I 总量没有严格限制,主要根据病情需要和患者身体情况而定,重复治疗间隔为 6~12 个月。如肺部微小转移灶患者在首次¹³¹I 治疗后,如果病灶持续摄入¹³¹I 并治疗有效,则一般应每 6~12 个月重复 1 次,因为这些患者有很高的完全缓解率。

清灶治疗 6 个月后可进行疗效评估。如治疗有效(血清 Tg 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。若清灶治疗后血清 Tg 仍持续升高,或影像学检查显示转移灶增大、增多,或¹⁸F-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¹³¹I 治疗。

DTC 患者经手术治疗和¹³¹I 完全去除甲状腺后,在接受甲状腺激素治疗情况下,血清 Tg 浓度低于 1 μg/L 为完全缓解,仍需要长期随访^[56]。随访中重点观察 Tg 水平。如抑制性 Tg>5 μg/L(即服用甲状腺素抑制 TSH 治疗时),应行¹³¹I 全身显像以寻找可能存在的复发或转移灶。如果发现转移病灶应进行¹³¹I 清灶治疗。如果没有发现病灶,且抑制性 Tg<10 μg/L 时密切随访。对随访中血清 Tg 水平持续增高(>10 μg/L),但影像学检查未发现病灶的患者,可经验性给予 3.7~7.4 GBq¹³¹I 治疗^[57];如治疗后¹³¹I Rx-WBS 发现病灶或血清 Tg 水平减低,可重复行¹³¹I 治疗,直至病灶缓解或无反应,此后以 TSH 抑制治疗为主^[58]。此种经验性治疗尚存争议,Pacini 等^[59]的研究显示未经¹³¹I 经验性治疗患者中 89.3% Tg 呈自然下降趋势,但此研究未进行复发风险分层。近期我国针对中低危复发分层人群研究^[60]显示:¹³¹I 治疗后 6 个月刺激性 Tg 阳性 DTC 患者中 81.2%血清 Tg 水平随时间呈下降趋势。

推荐 33: 在随访中血清 Tg 水平持续增高,但影像学检查未发现病灶者可经验性给予 3.7~7.4 GBq¹³¹I 治疗。治疗后 Rx-WBS 发现 DTC 病灶或血清 Tg 水平减低,可重复¹³¹I 治疗,否则应停止¹³¹I 治疗,以 TSH 抑制治疗为主(推荐级别:C)。

推荐 34: 首次¹³¹I 清灶治疗应在¹³¹I 清甲后至少 3 个月后进行。重复清灶治疗宜间隔 6~12 个月(推荐级别:C)。

六、TSH 抑制治疗

问题 27: TSH 抑制治疗的作用

TSH 水平是甲状腺癌复发及病死率的独立预测因素,两者间呈正相关的关系^[61]。TSH 抑制治疗是指手术后或清甲治疗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,一方面补充 DTC 患者所缺乏的甲状腺激素,另一方面抑制 DTC 细胞生长。此治疗方法可明显降低甲状腺癌复发和死亡的危险性、提高患者的生存率、改善患者的生存质量。TSH 抑制治疗不是单纯的甲状腺激素替代治疗,是一种新的治疗理念。一般均于¹³¹I 治疗后 24~48 h 后开始补充甲状腺素。

TSH 抑制治疗用药首选 L-T₄ 口服制剂。干甲状腺片中甲状腺激素的剂量和 T₃/T₄ 比例不稳定,可能带来 TSH 波动,因此不建议在长期抑制治疗中作为首选。

推荐 35: DTC 患者¹³¹I 治疗后均应行 TSH 抑制治疗(推荐级别:A)。

问题 28: TSH 抑制治疗的目标

研究^[47,62-64]表明:TSH 抑制治疗可使 DTC 术后复发率显著降低,患者的生存时间显著延长。TSH 抑制水平与 DTC 的复发、转移和相关死亡的关系密切,尤其对高危 DTC 患者。TSH>2 mU/L 时癌症相关死亡和复发增加。高危 DTC 患者 TSH 抑制<0.1 mU/L 时,肿瘤复发、转移及病死率均显著降低。低危 DTC 患者 TSH 应抑制在 0.1~0.5 mU/L, TSH 抑制<0.1 mU/L 时,无额外收益。而某些分化低的 DTC 的生长、增殖并非依赖于 TSH,对此类患者,即使将 TSH 抑制到很低水平,仍难减缓病情进展。

目前临床上主要根据患者的危险度分层来决定 TSH 抑制的水平,中、高危 DTC 患者 TSH 抑制至<0.1 mU/L,低危 DTC 患者 TSH 抑制在 0.1~0.5 mU/L。

推荐 36: ¹³¹I 治疗后根据患者危险度分层及时给予相应的 TSH 抑制治疗,中、高危 DTC 患者 TSH 抑制至<0.1 mU/L,低危 DTC 患者 TSH 抑制在 0.1~0.5 mU/L (推荐级别:B)。

问题 29: TSH 抑制治疗时 $L-T_4$ 剂量调整

对患者个体而言,抑制治疗的 $L-T_4$ 剂量就是达到 TSH 抑制目标。对已清除全部甲状腺的 DTC 患者,抑制治疗的 $L-T_4$ 剂量通常高于单纯替代剂量,平均约为 $1.5 \sim 2.5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$;老年患者中,达到 TSH 抑制的 $L-T_4$ 剂量较年轻人低 20%~30%,因老年人甲状腺激素外周降解率降低。

$L-T_4$ 的起始剂量视患者年龄和伴发疾病情况而异。 $L-T_4$ 最终剂量的确定有赖于血清 TSH 的监测。 $L-T_4$ 剂量调整阶段,约每 4 周测 1 次 TSH,达标后应定期复查甲状腺功能,以保证 TSH 维持于目标范围。早餐前空腹顿服 $L-T_4$ 最利于维持稳定的 TSH 水平。部分患者需要根据冬夏季节 TSH 水平的变化调整 $L-T_4$ 用量(冬增夏减)。应在间隔足够时间后服用某些特殊药物或食物:与维生素、滋补品间隔 1 h;与含铁、钙食物或药物间隔 2 h;与奶、豆类食品间隔 4 h;与降脂药物间隔 12 h。

推荐 37: $L-T_4$ 的起始剂量视患者年龄和伴发疾病情况而异 (推荐级别:B)。

推荐 38: $L-T_4$ 应当清晨空腹顿服。在剂量调整期间,约每 4 周测定 1 次血清 TSH (推荐级别:B)。

问题 30: 妊娠期 TSH 抑制治疗时 $L-T_4$ 剂量和调整

妊娠期甲状腺癌的处理参见《妊娠与产后甲状腺疾病诊治指南》^[65]。如妊娠期已确诊患有 DTC,且手术需延期至产后时,应考虑给予甲状腺激素抑制治疗, $L-T_4$ 治疗的目标应保持 TSH 在 0.1~1.5 mU/L 之间。

对已接受 ¹³¹I 治疗的妊娠期患者,如甲状腺癌未能完全控制,应维持甲状腺激素抑制作用,保持 TSH<0.1 mU/L;如甲状腺癌已得到控制的高危患者,TSH 水平应控制在 0.1~0.5 mU/L;如甲状腺癌已得到控制的低危患者,TSH 应保持正常低值范围(0.3~1.5 mU/L)。

妊娠期内不可盲目停服 $L-T_4$,应根据孕周的增加适当增加 $L-T_4$ 剂量,保持与病情相应的抑制水平,防止出现甲减。一旦确诊妊娠应尽快检测甲状腺功能,每 4 周检测 1 次,以调整剂量。TSH 测定建议在同一实验室进行,以保证结果的准确性和可比性。

推荐 39: 妊娠期内应根据孕周的增加适当增加 $L-T_4$ 剂量,定期检测甲状腺激素和 TSH 水平,以调整 $L-T_4$ 的剂量

(推荐级别:B)。

推荐 40: 对已接受 ¹³¹I 治疗的 DTC 妊娠期患者,应保持与病情相应的 TSH 抑制水平 (推荐级别:B)。

问题 31: TSH 抑制治疗的不良反应

长期使用超生理剂量甲状腺激素,可造成亚临床甲亢。特别是 TSH 需长期维持在很低水平(<0.1 mU/L)时,会加重心脏负荷,引发或加重心肌缺血和心律失常,特别是心房颤动;影响患者体内钙代谢,可能加大绝经后妇女骨质疏松症(OP)的发生率,并可能导致骨折风险增加。在进行甲状腺激素抑制治疗时,应注意上述并发症的预防与治疗,改善患者的生活质量。

近年来,TSH 抑制治疗的理念发生了转变,提倡兼顾 DTC 患者肿瘤复发危险度和 TSH 抑制治疗不良反应风险,制定个体化治疗目标,摒弃单一标准。根据双风险评估,在 DTC 患者初治期和随访期中,设立相应 TSH 抑制治疗目标(表 4)。

表 4 基于双风险评估的 DTC 患者 TSH 抑制治疗目标 mU/L

治疗不良 反应风险	DTC 的复发危险度			
	初诊期高、中危	初诊期低危	随访期高、中危	随访期低危
高、中危	<0.1	0.5~1.0	0.1~0.5 ^a	1.0~2.0 (5~10 年)
低危	<0.1	0.1~0.5 ^a	<0.1	0.5 ^a ~2.0 (5~10 年)

注:^a0.5 mU/L 视各实验室 TSH 正常参考范围下限不同而定

根据患者的综合因素将 TSH 抑制治疗的不良反应风险分为 3 个等级:低危、中危和高危。符合下述所有条件者为低危:(1)中青年;(2)无不适症状;(3)无心血管疾病;(4)无心律失常;(5)无肾上腺素能受体激动的症状或体征;(6)无心血管疾病危险因素;(7)无合并疾病;(8)绝经前妇女;(9)骨密度正常;(10)无 OP 的危险因素。符合下述条件之一者为中危:(1)中年;(2)高血压;(3)有肾上腺素能受体激动的症状或体征;(4)吸烟;(5)存在心血管疾病危险因素或糖尿病;(6)围绝经期妇女;(7)骨量减少;(8)存在 OP 的危险因素。符合下述条件之一者为高危:(1)临床心脏病;(2)老年;(3)绝经后妇女;(4)伴发其他严重疾病。

对于清甲成功,复发危险度分层较低的患者,在给予 TSH 抑制治疗时,考虑到亚临床甲亢状态对患者心血管系统和骨骼系统等的影响,抑制治疗的时限不宜超过 5~10 年。5~10 年后逐步减低 TSH 抑制治疗的程度,如无病生存,可仅进行甲状腺激素替代治疗。

推荐 41: 抑制治疗时应注意预防和治疗相应并发症 (推荐级别:B)。

推荐 42: 基于 DTC 患者肿瘤复发危险度和 TSH 抑制治疗不良反应风险,设立 DTC 患者 TSH 抑制治疗的个体化目标 (推荐级别:C)。

问题 32: TSH 抑制治疗期间 OP 的防治

对需要将 TSH 抑制到低于 TSH 正常参考范围下限的 DTC 患者(特别是绝经后妇女),应评估治疗前基础骨矿化状态并定期监测。根据医疗条件酌情选用血清钙或磷,24 h 尿钙、磷,骨转换生化标志物和骨密度测定。对临床上有低钙

血症的患者,应根据血钙浓度、甲状旁腺激素(PTH)水平等适当补充钙剂及活性维生素 D。

由于长期亚临床甲亢是绝经后女性 OP 的危险因素,因此绝经后 DTC 患者在 TSH 抑制治疗期间,建议接受 OP 初级预防:确保钙摄入 1 000 mg/d,补充维生素 D 400~800 U(10~20 μg)/d。对未使用雌激素或双膦酸盐治疗的绝经后妇女,TSH 抑制治疗前或治疗期间达到 OP 诊断标准者,维生素 D 可增至 800~1 200 U(20~30 μg)/d,并酌情联合其他治疗药物(如双膦酸盐类、Ct 类、雌激素类、PTH、选择性雌激素受体调节剂等)。

推荐 43:对需要将 TSH 抑制至低于 TSH 正常参考范围下限的 DTC 患者,应评估治疗前基础骨矿化状态并定期监测(推荐级别:C)。

推荐 44:绝经后女性 DTC 者在 TSH 抑制治疗期间建议行 OP 初级预防;达到 OP 诊断标准者,启动正规抗 OP 治疗(推荐级别:C)。

问题 33:TSH 抑制治疗期间心血管系统不良反应的防治

在 TSH 抑制期间宜评估治疗前基础心脏情况。定期监测心电图,选择性进行相关检查。使用肾上腺素受体阻滞剂(β受体阻滞剂)3~4 个月后,外源性亚临床甲亢带来的心脏舒张功能和运动耐力受损可以得到明显改善,并能控制心血管事件(尤其是心房颤动)的相关死亡率。因此,如无 β受体阻滞剂禁忌证,DTC 患者 TSH 抑制治疗期间,TSH<0.1 mU/L 情况下,患者年龄≥65 岁,或<65 岁,但有心脏病、有心血管疾病危险因素和甲亢症状者,宜给予 β受体阻滞剂治疗;TSH 在 0.1~0.5 mU/L,在上述相同情况下也宜考虑 β受体阻滞剂治疗,以预防心血管系统不良反应。TSH 抑制前或治疗期间发生心房颤动者,应给予规范化治疗。有心脏基础疾病或心血管事件高危因素者,应针对性地给予地高辛、血管紧张素转换酶抑制剂或其他心血管药物,并适当放宽 TSH 抑制治疗的目标。

推荐 45:对需要将 TSH 抑制到低于 TSH 正常参考范围下限的 DTC 患者,应评估治疗前基础心脏情况并定期监测(推荐级别:C)。

推荐 46:TSH 抑制治疗期间,可选择性应用 β受体阻滞剂,预防心血管系统不良反应(推荐级别:C)。

七、青少年 DTC 的¹³¹I 治疗

问题 34:¹³¹I 清甲治疗的剂量

尽管儿童及青少年 DTC 患者的病死率较成年人低,但在疾病诊断时淋巴结转移率及远处转移率均较高,因此患儿甲状腺癌的手术方式及颈部淋巴结清扫的适应证与成年人无异。儿童及青少年 DTC 患者需根据体质量或体表面积来调整清甲治疗的¹³¹I 剂量,不可盲目减少剂量,以免影响清甲效果。

值得注意的是,临床上常依据肿瘤 TNM 分期作为清甲治疗剂量的重要依据,但因患儿甲状腺体积及甲状腺癌原发灶的大小与成年人之间存在差异,仅根据成人的 TNM 分期标准中甲状腺癌原发灶大小来决定手术及清甲治疗剂量,会低估肿瘤扩散及复发的危险性。

患儿清甲治疗前准备工作与成年患者相同,清甲治疗剂量为 1.11~3.7 GBq,如伴有淋巴结转移或远处转移,清甲治

疗剂量为 3.7~5.55 GBq,¹³¹I 剂量可根据患儿体质量适当调整(24~74 MBq/kg,平均 52 MBq/kg)^[66]。清甲治疗后的 L-T₄ 抑制治疗标准以及随访项目与成年患者相同。

推荐 47:儿童及青少年 DTC 患者¹³¹I 治疗的基本原则与成年人相同,¹³¹I 治疗剂量应根据患儿体质量及体表面积适度调整(推荐级别:C)。

推荐 48:在对患儿甲状腺癌原发灶进行分期时,应考虑患儿甲状腺体积与成人间的差异(推荐级别:C)。

推荐 49:患儿甲状腺激素抑制治疗及随访与成年患者一致(推荐级别:C)。

八、¹³¹I 治疗安全性与防护

问题 35:¹³¹I 治疗安全性与防护

¹³¹I 治疗安全性涉及:(1)大剂量¹³¹I 治疗对 DTC 患者的正常组织器官有不同程度的直接电离辐射损伤,在¹³¹I 治疗期需根据病情状况对患者进行密切观察和相应处置。(2)接受大剂量¹³¹I 治疗的患者对周围人群形成照射,患者排泄物中的¹³¹I 对环境形成放射性污染,因此需要对患者进行适当的辐射隔离。另外,¹³¹I 治疗前患者须撤用甲状腺制剂 2~4 周使 TSH 上升,形成医源性甲减(人为甲减),短期甲减可加重患者较严重的伴随疾病。

¹³¹I 治疗对 DTC 患者的直接辐射损伤程度主要取决于两个方面:一是单次¹³¹I 治疗剂量及多次¹³¹I 治疗的累积剂量,以及每次治疗¹³¹I 在患者体内的分布及滞留时间;二是患者的年龄及对辐射的敏感性。目前尚缺乏充分的评价大剂量¹³¹I 对 DTC 患者随机或非随机辐射损伤效应危险度的前瞻性研究。本《指南》主要依据临床经验、回顾性研究资料及相关的法规法律文件^[54,67]。

¹³¹I 治疗对 DTC 患者的直接辐射损伤包括:(1)短期损伤。常见有:颈部肿胀和咽部不适,上腹部不适,甚至恶心和呕吐,全身乏力,口干甚至唾液腺肿胀,外周血象一过性下降。少见有:身体麻木,急性腹痛,呼吸困难,尿痛和血尿,严重肺转移者可出现咳痰增多、痰中带血甚至咯血,骨转移者可出现患处疼痛加剧等。(2)¹³¹I 治疗的中长期损伤。常见有:慢性唾液腺损伤,慢性胃炎,性功能和生殖能力下降。少见有:继发或并发其他恶性肿瘤的概率升高,肺纤维化,骨髓抑制等。

目前临床尚无法准确预测 DTC 患者对¹³¹I 治疗的早期反应。通常年幼和年轻患者对辐射敏感,随年龄增加,患者辐射敏感性下降。多次¹³¹I 治疗尤其 DTC 转移灶摄取¹³¹I 少、而滞留在消化道或尿路的¹³¹I 较多者(治疗后¹³¹I WBS 确定),出现严重不良反应可能性大。另外,¹³¹I 治疗期患者处于甲减状态,合并有慢性病的高龄患者¹³¹I 治疗期的不良反应可能较年轻者显著。对这类患者¹³¹I 治疗需审慎,观察需密切,处理须及时。

为保证或提高¹³¹I 治疗的安全性,建议:在进行治疗风险评估后及实施¹³¹I 治疗前,指导患者如何对¹³¹I 治疗隔离期可能出现的并发症进行自我监测和简易处理,并建议在患者床边预留可自我管理的药品及简易设施(如供氧设施、专用呕吐物处理袋、吸痰设备或气管套管更换及清洗设施等)。对隔离期无生活自理能力者宜单独辐射隔离,建议在具备完善的医疗应急设施和辐射防护条件下实施¹³¹I 治疗。如合并其

他严重疾病, ^{131}I 治疗在短期内有加重合并疾病的风险,合并其他慢性病如高血压、糖尿病等,在确定口服药可控情形下,指导患者在辐射隔离期进行相应治疗。另外,须注意在甲减期和 ^{131}I 治疗隔离期,患者受感染的概率可能增加。

推荐 50:大剂量 ^{131}I 治疗 1~3 d 内,部分 DTC 患者可出现明显的辐射损伤反应,需进行密切观察。对反应严重者应采取相应处理,保证 ^{131}I 治疗的安全性(推荐级别:C)。

推荐 51:大剂量 ^{131}I 治疗前,需对患者伴随疾病状况进行评估,并在大剂量 ^{131}I 治疗的辐射隔离期加强相应的观察和对症处理(推荐级别:C)。

问题 36: ^{131}I 治疗对唾液腺、造血和生殖系统的影响

^{131}I 治疗对唾液腺损伤的程度存在个体差异。由于 ^{131}I 通过血液被唾液腺(唾液腺体细胞膜上含 NIS 受体)大量摄取,唾液腺损伤多见于 ^{131}I 治疗数天乃至持续数月,常见的主诉为口干,味觉减弱,有些患者可伴有牙龈肿痛等。少数患者出现单侧或双侧腮腺或颌下腺肿痛。轻度的唾液腺损伤通常不需处理,多数患者逐步自行恢复。影响患者味觉的另一个因素是甲减,此症状在恢复服用甲状腺制剂 1 周内可逐步缓解。

^{131}I 治疗对患者唾液腺损伤大多呈一过性,永久性损伤罕见。多次 ^{131}I 治疗后,部分患者可出现唾液腺肿痛,持续的口干和味觉减退。有患者采用中药治疗后缓解。偶见唾液腺分泌管不可逆性阻塞并形成腮腺瘤或颌下腺瘤,需手术处理。

少数患者在 ^{131}I 治疗后可发生一过性骨髓抑制,抑制最常见于 ^{131}I 治疗后 4~6 周,以后逐渐恢复。残留甲状腺组织过多、转移灶(尤其肺转移)摄取 ^{131}I 显著且持续时间长是导致患者外周血象下降的主要因素。偶见患者外周血白细胞降低持续 1 年以上。 ^{131}I 多次治疗后,少数患者可出现不同程度的骨髓抑制。

卵巢和睾丸组织对辐射敏感性高,不过这些细胞不直接摄取血液中的 ^{131}I ,只是受到血液、尿道(尤其膀胱)和滞留在结肠区的 ^{131}I 照射。偶见妇科附件有 DTC 转移灶或卵巢囊肿变异显著摄取 ^{131}I ,对同侧卵巢形成较大剂量照射。总之, ^{131}I 治疗对性腺产生短期和远期的影响尚无定论。临床观察显示, ^{131}I 治疗前后患者的性功能下降,但为多因素引起,包括手术和麻醉创伤的延续,“癌病”引发患者焦虑、恐惧及对生活质量预期发生改变,持续的人为甲减及辐射隔离期的性活动限制等。临床观察显示,单次 ^{131}I 治疗后,多数患者的性功能在治疗后数周可得到恢复。尚无前瞻性大样本研究分析多次 ^{131}I 治疗对患者性腺的短期和长期影响。

部分成年女性患者在 ^{131}I 治疗后有月经周期紊乱表现,机制不完全明确。在 ^{131}I 治疗后 1~2 个月可自行恢复,完全闭经或需激素调节恢复节律者少见。

关于 DTC 患者术后及 ^{131}I 治疗后何时可安全生育或受孕,目前观点不一。 ^{131}I 治疗后短期内,外周血染色体断片数、微核和微丝数明显增加,但无研究提示 ^{131}I 治疗后血液中存在持续的染色体异常。有生育能力的低危 DTC 患者,在 ^{131}I 治疗后至少 4~8 个月且达治愈标准者,宜正常生育或受孕。临床观察尚未发现 ^{131}I 治疗后患者生育的子代存在发育障碍、畸变或恶性肿瘤发生率明显升高。尚没有足够的随访资料分析 ^{131}I 治疗后对后代生长发育和恶性肿瘤患病率及生存

率的影响。

推荐 52:大剂量 ^{131}I 治疗对唾液腺、造血和生殖系统的影响呈个体差异性,多数为一过性,可自行恢复(推荐级别:C)。

推荐 53:女性 DTC 患者在 ^{131}I 治疗后 6~12 个月内避免妊娠。男性 6 个月内避孕(推荐级别:B)。

问题 37: ^{131}I 治疗与继发肿瘤的关系

^{131}I 治疗后患者继发其他恶性肿瘤的发生率或恶性肿瘤被发现率比正常人群略高,但在总体上处于极低水平。继发性肿瘤多为白血病和膀胱癌。白血病发生率与 ^{131}I 累积剂量和 ^{131}I 治疗间隔期有关,累积剂量控制在 29.6 GBq 内且控制治疗间隔期,白血病的发生率可降至正常人群水平。其他肿瘤如乳腺癌、黑色素瘤、肾透明细胞癌、肺癌等罕见。

^{131}I 治疗是否诱发其他恶性肿瘤尚存争议,不确定性因素包括:(1)除膀胱外,易出现大量 ^{131}I 生理性分布的区域如口腔腺体、胃肠、肝脾等继发性恶性肿瘤发生率未显著升高;(2)DTC 患者是否存在肿瘤易感基因,导致多种恶性肿瘤好发;(3)DTC 患者生存期长,随访监测的频率高于正常人群,易早期发现其他恶性肿瘤;(4) ^{131}I 治疗无效者,部分患者会选择外照射治疗和其他治疗,可致患者整体免疫功能减低,其他类型恶性肿瘤发生率和生长概率会有所提高。另外,少数患者的 DTC 是在其他恶性肿瘤诊治过程中被发现。 ^{131}I 治疗是否导致伴随恶性肿瘤复发或加速病程,无法确定。

问题 38: ^{131}I 治疗防护原则

根据相关法规, ^{131}I 单次治疗剂量超过 400 MBq^[67],应为患者建立辐射隔离区。辐射隔离的时间至少不低于 48 h。为保证患者以及医疗工作人员的辐射安全, ^{131}I 治疗场所设计要符合相关法规的要求。住院隔离区的设计和监控基本要求为:隔离区患者间宜有适当的距离防护。为方便应急处理,应设计紧急隔离病室,方便在屏蔽防护下对患者的紧急情况进行处理。

专用病房区的专用放射性下水管和污物处理装置需符合相关法规要求。

推荐 54:建立符合辐射安全和医疗安全的 ^{131}I 治疗隔离区,确保病人和周围环境的辐射安全(推荐级别:B)。

九、随访期间其他影像检查的应用

问题 39: rhTSH 与 ^{131}I 全身显像

^{131}I -WBS 是 DTC 患者随访中常规应用的影像学检查方法,也是决定患者进一步治疗方案的最主要方法之一。该检查前常需停用甲状腺激素 2~4 周,使患者血清 TSH 水平升高至 30 mU/L 以上,以达到较好的病灶检出率。

基因重组技术人工合成的 rhTSH 与垂体分泌的内源性 TSH 具有相似的理化性质及生物学效应^[68]。使用 rhTSH 可使体内血清 TSH 在短期内迅速升高,连续 2 d 肌肉注射(0.9 mg/d),第 2 天注射 24 h 后血清 TSH 达到高峰,该状态可维持约 4 d^[69]。在血清 TSH 水平高峰状态下行 ^{131}I WBS 可极大提高病灶的检出率。美国食品与药品监督管理局(FDA)和欧洲药品评价局(European Medicines Evaluation Agency, EMEA)分别在 1998 年和 2001 年批准了 rhTSH 在 DTC 患者随访中的应用^[68]。中国香港及中国台湾有部分医院已在使用,中国大陆有望在近年内批准引进该药品。

问题 40: 应用 CT、MRI 等检查的时间

当疑有 DTC 复发或转移时, CT 和 MRI 能够提供病灶的解剖学图像, 以帮助诊断, 但由于病变组织与周边组织界限不清, 可做增强 CT 进行鉴别。若患者后续拟行¹³¹I 治疗, 还应避免近期使用含碘的增强 CT 造影剂。

问题 41: PET/CT 的应用价值

PET/CT 最常用的肿瘤显像剂为¹⁸F-FDG, 目前已有研究表明,¹⁸F-FDG 显像对 DTC 复发或转移灶的诊断效率差异较大, 这主要与各个研究的患者纳入标准、TSH 水平、TNM 分期和病理类型等因素差异较大有关^[70]。另外, 有研究^[71-73]表明¹⁸F-FDG PET/CT 显像、颈部超声检查、CT 检查在 DTC 随访中诊断效率相差不大, 故目前不推荐在 DTC 随访中常规使用¹⁸F-FDG PET 显像。但在下述情况下可考虑使用: (1) 血清 Tg 水平增高(>10 μg/L) 而¹³¹I WBS 阴性时, 协助寻找和定位病灶; (2) 对病灶不摄取碘者, 评估和监测病情; (3) 针对侵袭性或转移性 DTC 者, 评估和监测病情。

推荐 55: 不建议在 DTC 随访中常规使用 MRI 及¹⁸F-FDG PET 检查(推荐级别: E)。

十、DTC 的失分化

问题 42: 失分化的定义、临床表现及治疗

DTC 失分化是指在病程进展中 DTC 细胞的形态和功能均发生退化性改变, 表现为 TSH 受体表达障碍和浓聚碘能力丧失, 使¹³¹I 治疗无法进行。失分化的过程也是 DTC 恶性程度增高的表现。

DTC 细胞失分化可能与以下因素有关: (1) 经¹³¹I 或其他放射治疗后, 未被杀死的 DTC 细胞其代谢过程都可能因辐射作用的影响发生改变, 尤其是 Tg 的合成和碘代谢易受影响, 从而失去摄碘能力。(2) 在¹³¹I 治疗前就可能存在具有不同摄碘能力的肿瘤细胞克隆,¹³¹I 治疗选择性地杀死摄碘能力较强的肿瘤细胞, 而摄碘能力差的转移灶 DTC 细胞的形态和功能均发生明显的改变(变异), 细胞摄取¹³¹I 的功能明显减低, 从而进一步失分化。(3) 失分化转移灶的发生率随着年龄的增加也出现逐渐增加趋势, 反映了肿瘤随病程的生长恶性程度由低变高。

对于失分化甲状腺癌的治疗, 部分学者尝试应用外放疗及化疗药物进行治疗, 但疗效欠佳。有研究^[74]表明肿瘤靶向治疗药物可能是一个突破点。肿瘤的靶向治疗药物包括小分子靶向药物及单克隆抗体类药物, 可选择性应用于失分化型甲状腺癌的治疗。小分子靶向药物包括细胞生长因子及其受体抑制剂、多靶点激酶抑制剂等信号传导路径靶向药物和细胞周期调控药物。酪氨酸激酶抑制剂(TKIs)是目前在甲状腺癌中研究最多的靶向治疗药物^[75-81], 此类药物远期的不良反应和大样本的观察还需更长时间的研究。

DTC 一经发现应尽早规范化治疗, 争取在失分化前达到临床治愈。

问题 43: 维甲酸的辅助治疗意义

维甲酸是维生素 A 的生物活性代谢物, 对多种肿瘤有抑制细胞增生和诱导细胞分化的作用。临床研究^[82]表明维甲酸治疗失分化 DTC 患者的有效率为 30%~40%。常见的不良反应有皮肤、黏膜轻度或中度干燥, 少部分患者发生皮肤脱屑、转氨酶升高、白细胞升高、血脂升高等。减少或暂停维甲

酸治疗可获得缓解。目前常用剂量为 1~1.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹, 疗程为 1.5~3 个月。维甲酸对部分失分化病灶有诱导分化作用, 可选择应用于¹³¹I 治疗失分化甲状腺癌的治疗中。

十一、DTC 的放疗与化疗

问题 44: DTC 的辅助性外照射治疗

DTC 对外放射治疗不敏感, 侵袭性 DTC 经过手术和¹³¹I 治疗后, 外照射治疗降低复发率的作用尚不明确^[83], 不建议常规使用。当有肉眼可见、无法手术的局部残留或复发肿瘤, 或位于关键部位无法手术(如脊椎转移、中枢神经系统转移、某些纵隔或隆突下淋巴结转移、骨盆转移等)的远处转移尤其是疼痛性骨转移, 在肿瘤不摄取¹³¹I 或¹³¹I 治疗效果差出现碘难治性状态时, 在 TSH 抑制治疗的同时, 可考虑外照射治疗或影像引导下放疗, 主要以局部姑息治疗为目的。

推荐 56: 当有肉眼可见、无法手术的局部残留或复发肿瘤, 且肿瘤不摄取¹³¹I 或¹³¹I 治疗效果差时, 在 TSH 抑制治疗的同时, 可考虑外照射治疗或影像引导下放疗(推荐级别: C)。

问题 45: DTC 的化学治疗

化学治疗仅作为姑息治疗或其他手段无效后的尝试治疗。多柔比星(阿霉素)是唯一经美国 FDA 批准用于转移性甲状腺癌的药物, 其对肺转移的疗效优于骨转移或淋巴结转移^[84-85], 但因疗效差正在被靶向治疗药物所取代。

问题 46: 失分化 DTC 的靶向药物治疗

远处转移性失分化 DTC 的 10 年生存率在 10% 以下^[86]。失分化 DTC 对传统的放化疗反应差, 目前尚无有效治疗方法。参与调控细胞生长、增殖、分化和凋亡的有丝分裂原活化蛋白激酶(MAPK)/细胞外信号调节激酶(ERK)和磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/蛋白激酶 B[PKB(Akt)] 2 条信号通路的激活与 DTC 发生及转移密切相关^[87-89], 目前针对失分化 DTC 靶向治疗药物主要以这 2 条信号转导通路中的分子如受体酪氨酸激酶(RET)、丝/苏氨酸特异性激酶, 血管内皮生长因子受体(VEGFR), PI3K, 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)等作为靶点, 开展了包括索拉非尼^[90]、舒尼替尼^[77,91]、凡得替尼^[92]、阿昔替尼^[78]等多项 II~III 期临床试验, 初步结果证实上述药物可以在一定程度上缓解疾病进展。至今尚无 1 例患者达到完全治愈, 部分缓解率不到 50%, 而且这种缓解率难以长期维持, 有相当一部分患者因为出现不良反应或者肿瘤进展而终止用药。近期完成的一项纳入 417 例“索拉非尼作用于碘难治性局部进展及远处转移性甲状腺癌的全球多中心随机对照研究”(III 期试验)结果显示, 索拉非尼在这一人群中的疾病控制率达 54.1%, 其中 73% 的患者病灶出现了不同程度的缩小; 与对照组比较, 无进展生存期延长^[93]。索拉非尼在碘难治性甲状腺癌的应用适应证已获得 FDA 批准, 有望成为第一个用于治疗甲状腺癌的靶向药物。目前仅对常规治疗无效且处于进展状态的晚期碘难治性 DTC 患者可以考虑使用这类药物, 同时建议核医学、肿瘤学、内科学等多学科协作, 及时处置药物不良反应并监测病情变化。

推荐 57: 在常规治疗无效的进展期碘难治性 DTC, 可以考虑使用靶向药物如索拉非尼的治疗(推荐级别: B)。

参 考 文 献

- [1] 赫捷,陈万青. 2012 中国肿瘤登记年报[M].北京:军事医学科学出版社, 2012: 27-29.
- [2] Ezzat S, Sarti DA, Cain DR, et al. Thyroid incidentalomas. Prevalence by palpation and ultrasonography [J]. Arch Intern Med, 1994, 154: 1838-1840.
- [3] Gharib H, Papini E, Paschke R, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules[J]. Endocr Pract, 2010, 16 Suppl 1: 1-43.
- [4] American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer [J]. Thyroid, 2009, 19: 1167-1214.
- [5] Sherman SI. Thyroid carcinoma[J]. Lancet, 2003, 361: 501-511.
- [6] Pacini F, Vorontsova T, Demidchik EP, et al. Post-Chernobyl thyroid carcinoma in Belarus children and adolescents: comparison with naturally occurring thyroid carcinoma in Italy and France[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1997, 82: 3563-3569.
- [7] Curtis RE, Rowlings PA, Deeg HJ, et al. Solid cancers after bone marrow transplantation[J]. N Engl J Med, 1997, 336: 897-904.
- [8] Tuttle RM, Ball DW, Byrd D, et al. 2013 thyroid carcinoma[EB/OL]. (2013-04-09) [2014-04-29] http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf.
- [9] Hegedüs L. Clinical practice. The thyroid nodule[J]. N Engl J Med, 2004, 351: 1764-1771.
- [10] McLeod DS, Watters KF, Carpenter AD, et al. Thyrotropin and thyroid cancer diagnosis: a systematic review and dose-response meta-analysis[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97: 2682-2692.
- [11] Boelaert K, Horacek J, Holder RL, et al. Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91: 4295-4301.
- [12] Pacini F, Pinchera A, Giani C, et al. Serum thyroglobulin in thyroid carcinoma and other thyroid disorders[J]. J Endocrinol Invest, 1980, 3: 283-292.
- [13] Gagel RF, Hoff AO, Cote GJ. Medullary thyroid carcinoma[M]// Braverman LE, Utiger RD. Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2004: 967-988.
- [14] Shweel M, Mansour E. Diagnostic performance of combined elastosonography scoring and high-resolution ultrasonography for the differentiation of benign and malignant thyroid nodules[J]. Eur J Radiol, 2013, 82: 995-1001.
- [15] Moon WJ, Jung SL, Lee JH, et al. Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation—multicenter retrospective study [J]. Radiology, 2008, 247: 762-770.
- [16] Cappelli C, Castellano M, Pirola I, et al. The predictive value of ultrasound findings in the management of thyroid nodules[J]. QJM, 2007, 100: 29-35.
- [17] Rago T, Santini F, Scutari M, et al. Elastography: new developments in ultrasound for predicting malignancy in thyroid nodules [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92: 2917-2922.
- [18] Pacini F, Castagna MG, Brilli L, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. Ann Oncol, 2010, 21 Suppl 5: v214-219.
- [19] Are C, Hsu JF, Ghossein RA, et al. Histological aggressiveness of fluorodeoxyglucose positron-emission tomogram (FDG-PET)-detected incidental thyroid carcinomas[J]. Ann Surg Oncol, 2007, 14: 3210-3215.
- [20] Ohba K, Sasaki S, Oki Y, et al. Factors associated with fluorine-18-fluorodeoxyglucose uptake in benign thyroid nodules[J]. Endocrine J, 2013, 60: 985-990.
- [21] Noguchi S, Yamashita H, Uchino S, et al. Papillary microcarcinoma[J]. World J Surg, 2008, 32: 747-753.
- [22] Nikiforov YE, Steward DL, Robinson-Smith TM, et al. Molecular testing for mutations in improving the fine-needle aspiration diagnosis of thyroid nodules[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2009, 94: 2092-2098.
- [23] Lee ST, Kim SW, Ki CS, et al. Clinical implication of highly sensitive detection of the BRAF V600E mutation in fine-needle aspirations of thyroid nodules: a comparative analysis of three molecular assays in 4585 consecutive cases in a BRAF V600E mutation-prevalent area[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97: 2299-2306.
- [24] Rossi M, Buratto M, Bruni S, et al. Role of ultrasonographic/clinical profile, cytology, and BRAF V600E mutation evaluation in thyroid nodule screening for malignancy: a prospective study [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97: 2354-2361.
- [25] Pacini F, Elisei R, Capezzone M, et al. Contralateral papillary thyroid cancer is frequent at completion thyroidectomy with no difference in low- and high-risk patients[J]. Thyroid, 2001, 11: 877-881.
- [26] Podnos YD, Smith D, Wagman LD, et al. The implication of lymph node metastasis on survival in patients with well-differentiated thyroid cancer[J]. Am Surg, 2005, 71: 731-734.
- [27] Zaydfudim V, Feurer ID, Griffin MR, et al. The impact of lymph node involvement on survival in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma[J]. Surgery, 2008, 144: 1070-1077.
- [28] Moo TA, McGill J, Allendorf J, et al. Impact of prophylactic central neck lymph node dissection on early recurrence in papillary thyroid carcinoma[J]. World J Surg, 2010, 34: 1187-1191.
- [29] 中华医学会内分泌学分会, 中华医学会外科学分会内分泌学组, 中国抗癌协会头颈肿瘤专业委员会, 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: 779-797.
- [30] Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer[J]. Am J Med, 1994, 97: 418-428.
- [31] Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, et al. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989 [J]. Surgery, 1993, 114: 1050-1057.
- [32] Hay ID, Thompson GB, Grant CS, et al. Papillary thyroid carcinoma managed at the Mayo Clinic during six decades (1940-1999): temporal trends in initial therapy and long-term outcome in 2444 consecutively treated patients[J]. World J Surg, 2002, 26: 879-885.
- [33] DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, et al. Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1990, 71: 414-424.

- [34] Byar DP, Green SB, Dor P, et al. A prognostic index for thyroid carcinoma. A study of the E.O.R.T.C. Thyroid Cancer Cooperative Group[J]. Eur J Cancer, 1979, 15: 1033-1041.
- [35] Cady B, Rossi R. An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma[J]. Surgery, 1988, 104: 947-953.
- [36] Shaha AR, Loree TR, Shah JP. Prognostic factors and risk group analysis in follicular carcinoma of the thyroid[J]. Surgery, 1995, 118: 1131-1136.
- [37] Sherman SI, Brierley JD, Sperling M, et al. Prospective multicenter study of thyrocarcinoma treatment: initial analysis of staging and outcome. National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Registry Group[J]. Cancer, 1998, 83: 1012-1021.
- [38] Alzahrani AS, Xing M. Impact of lymph node metastases identified on central neck dissection (CND) on the recurrence of papillary thyroid cancer: potential role of BRAFV600E mutation in defining CND[J]. Endocr Relat Cancer, 2013, 20: 13-22.
- [39] Xing M, Alzahrani AS, Carson KA, et al. Association between BRAF V600E mutation and mortality in patients with papillary thyroid cancer[J]. JAMA, 2013, 309: 1493-1501.
- [40] 李田军,林岩松,梁军,等. ^{131}I 治疗前刺激性 Tg 对乳头状甲状腺癌远处转移的预测价值[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2012, 32: 189-191.
- [41] Lin Y, Li T, Liang J, et al. Predictive value of preablation stimulated thyroglobulin and thyroglobulin/thyroid-stimulating hormone ratio in differentiated thyroid cancer[J]. Clin Nucl Med, 2011, 36: 1102-1105.
- [42] Li C, Lee KC, Schneider EB, et al. BRAF V600E mutation and its association with clinicopathological features of papillary thyroid cancer: a meta-analysis[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97: 4559-4570.
- [43] 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]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97: 4390-4398.
- [44] Tuttle RM, Leboeuf R. Follow up approaches in thyroid cancer: a risk adapted paradigm [J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2008, 37: 419-435.
- [45] Chen L, Luo Q, Shen Y, et al. Incremental value of ^{131}I SPECT/CT in the management of patients with differentiated thyroid carcinoma[J]. J Nucl Med, 2008, 49: 1952-1957.
- [46] Zhao LX, Li L, Li FL, et al. Rectus abdominis muscle metastasis from papillary thyroid cancer identified by ^{131}I SPECT/CT[J]. Clin Nucl Med, 2010, 35: 360-361.
- [47] Mazzaferri EL, Kloos RT. Clinical review 128: Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2001, 86: 1447-1463.
- [48] 余永利,罗全勇,陈立波,等.分化型甲状腺癌术后 ^{131}I 治疗生存率分析[J]. 中华核医学杂志, 2006, 26: 261-263.
- [49] 冯方,王辉,傅宏亮,等.甲状腺癌转移灶失分化影响因素分析[J]. 放射免疫学杂志, 2012, 25: 481-484.
- [50] 盛矢薇,陈立波,陆汉魁,等.含碘造影剂对分化型甲状腺癌转移灶 ^{131}I 疗效的影响[J]. 上海交通大学学报:医学版, 2010, 30: 253-255.
- [51] Mallick U, Harmer C, Yap B, et al. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer[J]. N Engl J Med, 2012, 366: 1674-1685.
- [52] 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: 1663-1673.
- [53] Nakada K, Ishibashi T, Takei T, et al. Does lemon candy decrease salivary gland damage after radioiodine therapy for thyroid cancer [J]? J Nucl Med, 2005, 46: 261-266.
- [54] Liu B, Kuang A, Huang R, et al. Influence of vitamin C on salivary absorbed dose of ^{131}I in thyroid cancer patients: a prospective, randomized, single-blind, controlled trial[J]. J Nucl Med, 2010, 51: 618-623.
- [55] 田蓉,匡安仁,秦卫仕,等.分化型甲状腺癌患者 ^{131}I 治疗后全身显像的临床价值[J]. 中华核医学杂志, 2000, 20: 162-164.
- [56] Lee JI, Chung YJ, Cho BY, et al. Postoperative-stimulated serum thyroglobulin measured at the time of ^{131}I ablation is useful for the prediction of disease status in patients with differentiated thyroid carcinoma[J]. Surgery, 2013, 153: 828-835.
- [57] van Tol KM, Jager PL, de Vries EG, et al. Outcome in patients with differentiated thyroid cancer with negative diagnostic whole-body scanning and detectable stimulated thyroglobulin [J]. Eur J Endocrinol, 2003, 148: 589-596.
- [58] Schlumberger M, Mancusi F, Baudin E, et al. ^{131}I therapy for elevated thyroglobulin levels[J]. Thyroid, 1997, 7: 273-276.
- [59] Pacini F, Agate L, Elisei R, et al. Outcome of differentiated thyroid cancer with detectable serum Tg and negative diagnostic ^{131}I whole body scan: comparison of patients treated with high ^{131}I activities versus untreated patients[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2001, 86: 4092-4097.
- [60] 孟超,龙文,梁军,等.中低危分化型甲状腺癌术后 ^{131}I 清甲治疗后血清甲状腺球蛋白的变化[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2013, 33: 271-274.
- [61] Hovens GC, Stokkel MP, Kievit J, et al. Associations of serum thyrotropin concentrations with recurrence and death in differentiated thyroid cancer [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92: 2610-2615.
- [62] Jonklaas J, Sarlis NJ, Litofsky D, et al. Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy [J]. Thyroid, 2006, 16: 1229-1242.
- [63] McGriff NJ, Csako G, Gourgotis L, et al. Effects of thyroid hormone suppression therapy on adverse clinical outcomes in thyroid cancer[J]. Ann Med, 2002, 34: 554-564.
- [64] Pujol P, Daures JP, Nsakala N, et al. Degree of thyrotropin suppression as a prognostic determinant in differentiated thyroid cancer [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1996, 81: 4318-4323.
- [65] Messuti I, Corvisieri S, Bardesono F, et al. Impact of pregnancy on prognosis of differentiated thyroid cancer: clinical and molecular features[J]. Eur J Endocrinol, 2014, 170: 659-666.
- [66] Verburg FA, Reiners C, Hanscheid H. Approach to the patient: role of dosimetric RAI Rx in children with DTC [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98: 3912-3919.
- [67] 中华人民共和国卫生部,中国国家标准化管理委员会.临床核医学的患者防护与质量控制规范[S].北京:中国标准出版社, 2012.
- [68] Duntas LH, Cooper DS. Review on the occasion of a decade of recombinant human TSH: prospects and novel uses [J]. Thyroid, 2008, 18: 509-516.
- [69] Lin R, Hogen V, Cannon S, et al. Stability of recombinant human thyrotropin potency based on bioassay in FRTL-5 cells[J]. Thyroid,

- 2010, 20: 1139-1143.
- [70] 范群, 匡安仁, 袁耿彪. ^{18}F -FDG PET 显像在分化型甲状腺癌患者随访中的应用[J]. 现代生物医学进展, 2006, 6: 42-46.
- [71] Treglia G, Muoio B, Giovannella L, et al. The role of positron emission tomography and positron emission tomography/computed tomography in thyroid tumours: an overview[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2013, 270: 1783-1787.
- [72] Riemann B, Uhrhan K, Dietlein M, et al. Diagnostic value and therapeutic impact of ^{18}F -FDG-PET/CT in differentiated thyroid cancer. Results of a German multicentre study[J]. Nuklearmedizin, 2013, 52: 1-6.
- [73] Seo YL, Yoon DY, Baek S, et al. Detection of neck recurrence in patients with differentiated thyroid cancer: comparison of ultrasound, contrast-enhanced CT and (^{18}F) -FDG PET/CT using surgical pathology as a reference standard: (ultrasound vs. CT vs. (^{18}F) -FDG PET/CT in recurrent thyroid cancer) [J]. Eur Radiol, 2012, 22: 2246-2254.
- [74] 代文杰, 朱化强. 甲状腺癌分子靶向治疗[J]. 中国实用外科杂志, 2011, 31: 456-458.
- [75] Gupta-Abramson V, Troxel AB, Nellore A, et al. Phase II trial of sorafenib in advanced thyroid cancer[J]. J Clin Oncol, 2008, 26: 4714-4719.
- [76] Carr LL, Mankoff DA, Goulart BH, et al. Phase II study of daily sunitinib in FDG-PET-positive, iodine-refractory differentiated thyroid cancer and metastatic medullary carcinoma of the thyroid with functional imaging correlation[J]. Clin Cancer Res, 2010, 16: 5260-5268.
- [77] Sherman SI, Wirth LJ, Droz JP, et al. Motesanib diphosphate in progressive differentiated thyroid cancer[J]. N Engl J Med, 2008, 359: 31-42.
- [78] Cohen EE, Rosen LS, Vokes EE, et al. Axitinib is an active treatment for all histologic subtypes of advanced thyroid cancer: results from a phase II study[J]. J Clin Oncol, 2008, 26: 4708-4713.
- [79] Pennell NA, Daniels GH, Haddad RI, et al. A phase II study of gefitinib in patients with advanced thyroid cancer[J]. Thyroid, 2008, 18: 317-323.
- [80] Wells SA Jr, Gosnell JE, Gagel RF, et al. Vandetanib for the treatment of patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer[J]. J Clin Oncol, 2010, 28: 767-772.
- [81] Mooney CJ, Nagaiah G, Fu P, et al. A phase II trial of fosbretabulin in advanced anaplastic thyroid carcinoma and correlation of baseline serum-soluble intracellular adhesion molecule-1 with outcome[J]. Thyroid, 2009, 19: 233-240.
- [82] 桑士标, 包建东, 王栋梁, 等. 维甲酸诱导再分化治疗甲状腺癌 26 例疗效分析[J]. 苏州大学学报: 医学版, 2006, 26: 669-670.
- [83] Sanders LE, Silverman M. Follicular and Hürthle cell carcinoma: predicting outcome and directing therapy[J]. Surgery, 1998, 124: 967-974.
- [84] Middendorp M, Grünwald F. Update on recent developments in the therapy of differentiated thyroid cancer[J]. Semin Nucl Med, 2010, 40: 145-152.
- [85] Matuszczyk A, Petersenn S, Bockisch A, et al. Chemotherapy with doxorubicin in progressive medullary and thyroid carcinoma of the follicular epithelium[J]. Horm Metab Res, 2008, 40: 210-213.
- [86] 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]. J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91: 2892-2899.
- [87] Xing M. Genetic alterations in the phosphatidylinositol-3 kinase/Akt pathway in thyroid cancer[J]. Thyroid, 2010, 20: 697-706.
- [88] Ricarte-Filho JC, Ryder M, Chitale DA, et al. Mutational profile of advanced primary and metastatic radioactive iodine-refractory thyroid cancers reveals distinct pathogenetic roles for BRAF, PIK3CA, and AKT1[J]. Cancer Res, 2009, 69: 4885-4893.
- [89] Santarpia L, El-Naggar AK, Cote GJ, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase/akt and ras/raf-mitogen-activated protein kinase pathway mutations in anaplastic thyroid cancer[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93: 278-284.
- [90] Kloos RT, Ringel MD, Knopp MV, et al. Phase II trial of sorafenib in metastatic thyroid cancer[J]. J Clin Oncol, 2009, 27: 1675-1684.
- [91] Cohen EEW, Needles BM, Cullen KJ, et al. Phase 2 study of sunitinib in refractory thyroid cancer[J]. J Clin Oncol, 2008, 26: 6025.
- [92] Leboulleux S, Bastholt L, Krause T, et al. Vandetanib in locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 2 trial[J]. Lancet Oncol, 2012, 13: 897-905.
- [93] 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[J]. Lancet, 2014, 384: 319-328.

(收稿日期: 2014-07-10)