

肿瘤防治研究

Cancer Research on Prevention and Treatment

¹³¹I在复发性甲状腺乳头状癌临床诊治中的价值

景正军, 张亚奇, 别爽, 樊倩好, 陈健

引用本文:

景正军,张亚奇,别爽,樊倩好,陈健. ¹³¹I在复发性甲状腺乳头状癌临床诊治中的价值[J]. 肿瘤防治研究, 2022, 49(6): 628–633.

JING Zhengjun,ZHANG Yaqi,BIE Shuang,FAN Qianyu,CHEN Jian. Clinical Value of ¹³¹I in Diagnosis and Treatment of Recurrent Papillary Thyroid Carcinoma[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2022, 49(6): 628–633.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2022.21.1214>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

¹⁸F-FDG PET/CT在肝细胞肝癌临床诊疗中的应用进展

Research Advances on Application of ¹⁸F-FDG PET/CT in Clinical Diagnosis and Treatment of Hepatocellular Carcinoma
肿瘤防治研究. 2022, 49(5): 384–389 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2022.21.1416>

非编码RNAs对甲状腺乳头状癌的分子调控机制研究进展

Research Progress of Molecular Regulatory Mechanism of Non-coding RNAs in Papillary Thyroid Carcinoma
肿瘤防治研究. 2021, 48(11): 1030–1034 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2021.21.0232>

甲状腺乳头状癌组织中S100A14与LOXL2的表达及临床意义

Expression and Clinical Significance of S100A14 and LOXL2 in Papillary Thyroid Carcinoma
肿瘤防治研究. 2021, 48(6): 594–599 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2021.20.1500>

局部复发鼻咽癌的外科挽救治疗

Salvage Surgery of Local Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma
肿瘤防治研究. 2020, 47(04): 235–242 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2020.20.0173>

⁶⁸Ga-PSMA PET/CT在前列腺癌复发中的应用进展

Application Progress of ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT in Recurrent Prostate Cancer
肿瘤防治研究. 2018, 45(07): 505–509 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.17.1689>



杂志官网



微信公众号

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2022.21.1214

• 综述 •

^{131}I 在复发性甲状腺乳头状癌临床诊治中的价值

景正军¹, 张亚奇², 别爽¹, 樊倩妤², 陈健²**Clinical Value of ^{131}I in Diagnosis and Treatment of Recurrent Papillary Thyroid Carcinoma**JING Zhengjun¹, ZHANG Yaqi², BIE Shuang¹, FAN Qianyu², CHEN Jian²

1. Department of Thyroid and Breast Surgery, Gonggan Country People's Hospital, Gonggan 434300, China; 2. Department of Head and Neck Surgery, Hubei Cancer Hospital, Wuhan 430079, China

Corresponding Author: CHEN Jian; E-mail: chenjian2003@aliyun.com

Abstract: The papillary thyroid cancer (PTC) patients have general good prognosis, but the relapse occurred in 20%-30% patients after initial treatment, which resulted in poor prognosis and treatment difficulty. ^{131}I can act as a part of postoperative adjuvant therapy for the initial standard treatment of middle- or high-risk PTC patients, and it still could play important roles in the diagnosis and treatment of recurrent PTC. ^{131}I can contribute to early detection, accurate location and iodine uptake evaluation of recurrence foci and is helpful for the subsequent treatment scheme. ^{131}I can serve as a part of radical treatment for small recurrent foci, postoperative adjuvant treatment for resectable lesions and palliative treatment for unresectable ones. This paper reviews the value of ^{131}I treatment as the adjuvant therapy followed by reoperation in recurrent PTC.

Key words: Papillary thyroid cancer; Relapse; ^{131}I **Funding:** Hubei Provincial Youth Talent Program on Medicine (No. 48, Hubei Provincial Health Commission Notice, 2019)**Competing interests:** The authors declare that they have no competing interests.

摘要: 甲状腺乳头状癌(PTC)总体预后良好,但首次治疗后仍可能有高达20%~30%的患者复发,并因此导致预后不良和治疗困难。 ^{131}I 是初治中高危风险PTC患者术后重要的辅助治疗手段,仍可在复发性PTC诊治中发挥重要作用,诊断方面可帮助早期发现并准确定位复发灶、评估摄碘能力、指导制定治疗方案;治疗上可作为微小复发灶根治性治疗、可手术切除病灶再次术后辅助治疗和晚期不可切除病灶姑息治疗的一部分。本文重点综述 ^{131}I 在复发PTC再次术后辅助治疗中的价值。

关键词: 甲状腺乳头状癌; 复发; ^{131}I

中图分类号: R736.1

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



0 引言

甲状腺癌是近年发病率增长最快的实体恶性肿瘤,我国是发病率增长最快的国家之一^[1-2]。据预测,未来20年我国甲状腺癌仍将快速增长,在2028—2032年间,新发患者可能超过370万^[1]。超过90%新发患者为甲状腺乳头状癌(papillary thyroid cancer, PTC),尤以微小乳头状癌(papillary thyroid microcarcinoma, PTMC)为主^[1-2]。当前国

内外指南推荐对大多数PTC患者首选手术和术后促甲状腺素抑制治疗,并对中高危复发和死亡风险的患者补充 ^{131}I 治疗^[3-5]。

虽然PTC预后总体良好,仍有部分患者经规范化治疗后出现复发,比例可高达20%~30%^[6-8]。与初治患者不同,目前尚缺乏治疗复发性PTC的最优治疗方案,现有指南建议行多学科联合诊疗;同时,对于结构性复发患者,在再次手术的时机、范围等方面存在一定争议^[3-5]。 ^{131}I 治疗是初治中高危患者行全甲状腺切除术±淋巴结清除术后推荐方式,但在复发患者诊疗中的价值尚不明确。

1 PTC复发的定义和现状

肿瘤复发一般是指在经过规范的根治性治疗达到无病生存状态,随后又通过体检、影像学或病理学等证实出现新发病灶,即所谓结构性复发。PTC

收稿日期: 2021-10-27; 修回日期: 2021-12-08

基金项目: 湖北省医学青年拔尖人才经费资助(鄂卫通[2019]48号)

作者单位: 1. 434300 公安, 公安县人民医院甲乳外科; 2. 430079 武汉, 湖北省肿瘤医院头颈外科

通信作者: 陈健(1979-), 男, 博士, 副主任医师, 主要从事头颈部肿瘤(包含甲状腺癌)的基础和临床研究, E-mail: chenjian2003@aliyun.com

作者简介: 景正军(1972-), 男, 学士, 副主任医师, 主要从事甲状腺乳腺、血管外科及综合治疗

复发可表现在甲状腺、颈部淋巴结和远处其他部位等。现已知甲状腺球蛋白(thyroglobulin, Tg)成为用于评估行甲状腺全切除术±术后¹³¹I治疗后PTC患者疗效和预示复发的敏感生化指标^[3-5]；因此，与前列腺癌等一样，根据Tg水平升高和有无临床发现的实质性病灶，可分为“生化复发”和“结构性复发”。而新发现病灶既可能是既往残留而未被发现的病灶，也可能是既往治愈后新发病灶，虽然2015版美国甲状腺学会(America Thyroid Association, ATA)提出了动态风险分层系统，仍很难将复发与持续性病变彻底区分，并可能带来新的认知混乱，在临床研究中常将复发/持续性病变合并分析。

当前认为，PTC结构性复发与性别、不同病理亚型、肿瘤TNM分期、ATA复发风险分层、初始治疗情况和治疗后动态危险度分层等相关^[3-5]。目前尚缺乏关于PTC复发的确切数据，多为区域性和各治疗中心的统计数据。Mazzaferri等^[6]统计了美国两家医疗机构20世纪40到80年代长达40年的病例，复发率高达30%，大多在术后10年内复发，局部复发的常见部位依次为颈部淋巴结、甲状腺床、气管和肌肉等；且复发会导致不良预后，其中局部复发组因病死亡比例达8%，而远处转移组甚至高达50%，这可能与以往多因出现症状或体检触及肿块才被诊断出复发有关。如今多在初始治疗后2~5年通过Tg、超声等检查早期发现异常，有随访研究发现^[9]，早期通过彩超发现的疑似淋巴结复发患者预后良好，超过70%的患者在长达3.5年的随访期内并无明显进展，仅极少数需要手术干预，未见与复发相关的死亡。美国佐治亚州和洛杉矶市的一项问卷调查结果显示^[7]，在首次治疗后2~4年有高达10%的患者经历了复发(4.1%)或疾病持续(5.8%)状态。泰国一长达30余年的回顾性研究发现^[8]，规范的首次治疗后有超过20%的患者被诊断为持续/复发癌，其中生化复发为17%，结构性复发为8.5%；还观察到合并有桥本氏甲状腺炎患者预后较好。我国目前尚无复发PTC流行病学报道，近期一包含232例复发PTC患者的单中心研究显示^[10]，复发中位年龄为40岁，复发位于甲状腺床、区域淋巴结和两者均有的比例分别为17.7%、43.1%和39.2%，治疗后再次复发率达19.8%。

2 ¹³¹I在复发PTC中的诊断价值

小剂量的¹³¹I(3~5 mCi)诊断性全身显像(diagnostic whole-body scan, Dx-WBS)可显像残余甲状腺、复发和转移灶的位置、数量和摄碘能力等，

可被用于评估前期治疗疗效、监测复发或指导后续治疗等^[3-5]。由于Dx-WBS具有一定的假阴性率，而Tg、高分辨率超声、CT、MR等检出率高，现一般不推荐用于常规随访，可在高复发风险分层、既往确认的吸碘病灶、Tg异常而影像学无异常或评估¹³¹I治疗必要性等情况下酌情选用^[3-5]。Dx-WBS同时使用单光子发射计算机断层摄影术(SPECT)或其联合CT扫描(SPECT/CT)可提高检出率、甄别可疑病灶，提供准确病灶位置和不摄碘病灶的额外信息^[4-5]。为避免后续¹³¹I治疗出现“顿抑”现象，可改用¹²³I来显像，其准确性与小剂量¹³¹I相似^[5]。此外，¹²⁴I-正电子发射计算机断层显像(PET)或其联合CT扫描(PET/CT)等新技术在诊断精度和测定靶病灶吸收剂量等方面具有优势^[5]。

分化型甲状腺癌(differentiated thyroid cancer, DTC)经验性¹³¹I治疗的剂量一般为100~200 mCi，远高于Dx-WBS使用的剂量，治疗后全身显像(post-treated whole-body scan, Rx-WBS)可进一步提高摄碘病灶的检出率，帮助提供更准确的临床分期信息和指导后续治疗的决策，其与SPECT/CT可进一步提高定性和定位诊断准确性^[3-5]。

3 ¹³¹I在复发PTC患者中的治疗价值

临床复发PTC可选择的治疗方法包括积极监测、手术、¹³¹I治疗、放射治疗、局部消融和全身靶向治疗等^[3-5]。¹³¹I在初治PTC中的治疗目的包括“清甲”(清除残留的甲状腺)、“清灶”(清除残留、复发或转移病灶)或“辅助治疗”(清除潜在但未经证实的可疑病灶)^[5,11]；但其在复发患者中的治疗价值、时机、方式、剂量等方面表述不清，导致临床诊疗存在较多的困惑和随意性，下面我们针对不同的情况分别讨论，以期更好指导临床实践。

3.1 单纯¹³¹I治疗复发或持续病变

Hirsch等^[12]分析了再次¹³¹I在局部持续病变中的作用，该研究纳入164例既往接受过至少两次¹³¹I治疗的患者，分为治疗后Tg升高而影像学阴性(BIR)组61例、治疗后出现结构性复发(SIR)未再次手术组53例、治疗后结构性复发(SIR)再次手术组50例。SIR组¹³¹I治疗后仅9.4%的患者表现出肿瘤退缩，即使后来大多接受了进一步手术和(或)外照射治疗等，仍有约80%的患者表现为SIR、BIR甚至死亡；深入分析发现Rx-WBS阳性患者预后更好。而SIR再次手术组患者转移灶虽然较未手术组大，但预后更好，因此对结构性病变，优先推荐再次手术而非直接¹³¹I治疗。BIR组

有34.4%的患者还接受了除再次¹³¹I外的进一步治疗,治疗后平均Tg水平显著下降,在随访结束时虽仍有60.6%患者Tg水平高于正常值,且27.9%的患者进展为结构性复发;该组单纯¹³¹I治疗效果劣于Coburn等^[13]研究的原因除了样本量本身的偏倚外,可能与该组治疗前未经Dx-WBS明确病灶摄碘能力有关。Chao等^[14]汇总分析了17项Tg阳性而影像学检测阴性行¹³¹I治疗的研究数据,发现56%的患者治疗后Tg下降,而另5项未行¹³¹I治疗的研究中,也有44%的患者Tg显著下降或正常。韩国的一项小样本研究表明^[15], 5/14 (36%)的¹³¹I治疗组和8/25 (32%)对照组经历了复发,且两组Tg水平变化差异无统计学意义。结合现有指南和上述研究结果,我们认为:(1)对于单纯Tg阳性的患者,需要采取更为个体化的治疗方案,结合既往治疗情况、患者意愿和Tg变化情况,可以尝试经验性¹³¹I治疗,但应权衡¹³¹I治疗长期潜在的不良反应和受益,尤其是前次Rx-WBS阴性的患者,不建议继续治疗;(2)对结构性复发的患者谨慎选择¹³¹I治疗,应根据复发病灶的大小和浸润等情况,选择观察、再次手术或其他治疗。

3.2 ¹³¹I放射导向手术治疗复发或持续病变

再次手术是绝大多数复发PTC的首选方法,但手术的范围很难界定,手术范围不足或过度均可能带来损害,且由于前次手术造成的解剖结构改变和粘连等会增加再次手术的难度,因此能精确定位病灶的导向手术可优化手术过程。利用放射性核素可被 γ 探针探测这一特性,应用¹³¹I、¹²³I、¹⁸F-氟代脱氧葡萄糖(2-Fluoro-2-deoxy-D-glucose, FDG)、^{99m}Tc等实施放射导向手术治疗复发性甲状腺癌的研究多有报道^[16]。Rubello等^[17]设计的诊疗流程具有代表性:入院时口服高剂量的¹³¹I治疗,第3天行Rx-WBS,第5天手术,术中应用 γ 探针进一步提高病灶检出率,第7天再次扫描,结果显示¹³¹I导向手术可提高手术清除率、术后碘扫阴性率和Tg控制率,且在后续平均2.8年的随访中取得了80.6%的肿瘤控制率。与低剂量¹³¹I和其他放射性核素相比,高剂量¹³¹I放射导向手术可能具有一定的优势,因其具有潜在治疗价值、Rx-WBS具有较高的病灶检出率,研究测定手术者双手、手术器械等的放射性暴露量极低,可保证术者安全、避免核素污染;可能由于仍缺乏长期的随访研究数据和操作上的复杂性,目前尚在探索阶段。

3.3 再次手术后¹³¹I辅助治疗的价值

复发PTC患者再次手术后总体预后良好,但与

初诊患者相比,疗效满意的比例较低,出现结构性复发和(或)生化复发的比例较高^[18-19],手术后是否需要补充¹³¹I治疗临床关注的现实问题,以往仅有极少数报道包含了这部分病例^[12-13]。Coburn等^[13]报道中比较了其中一组患者单纯手术和手术联合¹³¹I治疗的疗效差异,两组OS差异无统计学意义,由于联合治疗组患者年龄较大、病灶更具侵袭性,疾病控制率反而更低;Hirsch等^[12]研究中包含50例手术后补充¹³¹I治疗的患者,完全缓解率为44%,远高于单纯¹³¹I治疗组,说明了手术治疗的优点,因缺乏单纯手术对照,不能评价¹³¹I辅助治疗的价值。

由于复发PTC患者再次手术后存在较高的复发率甚至病死率^[18-19],有三项研究初步探讨了术后¹³¹I的价值。Hung等^[20]回顾性分析了102例复发或持续PTC患者,均接受了同一医师主刀的颈部再次手术,再次手术后¹³¹I治疗组和未行¹³¹I治疗组无结构性复发生存率(progression-free survival, PFS)虽差异无统计学意义,因治疗组有更多的T3和T4期患者,手术后和完成¹³¹I治疗后治疗反应评估有更高的生化和结构不完全反应率,治疗组PFS为64%,有低于未治疗组81%的倾向,且在去除病例选择偏倚后分析亦未发现¹³¹I治疗的治疗获益。Bouvet等研究^[21]包括85例既往接受全甲状腺切除术和¹³¹I治疗的复发DTC患者,49例再次术后接受¹³¹I治疗,另36例术后未行¹³¹I治疗;随访期间有31例(36.5%)出现再次复发,多变量分析发现年龄>55岁是主要的不良预后因素;两组患者的疾病缓解率、PFS和OS差异无统计学意义,但由于治疗组患者肿瘤负荷更高、中位PFS为17.4月有高于未治疗组10.9个月的趋势($P=0.11$),可认为¹³¹I辅助治疗有主观改善预后的效果。Piccardo等报道^[22]113例颈部淋巴结复发接受再次手术的DTC患者,其中64例术后接受了¹³¹I治疗,随访期间共27例患者出现结构性复发,13例死亡。生存曲线分析发现疾病首次诊断年龄、病理类型、T分期、侵袭程度和TSH抑制状态下Tg(抑制性Tg)水平与预后相关;虽然两组并未表现出OS差异,但在亚组分析中发现¹³¹I治疗可提高抑制性Tg ≥ 1 ng/ml患者PFS和OS;此外,治疗组有更多抑制性Tg ≥ 1 ng/ml患者,预示其肿瘤负荷更高,但病死率更低。此三项研究均未能发现再次术后补充¹³¹I治疗对预后的改善,但基于¹³¹I治疗组肿瘤负荷较重、预期预后更差的特点,显示出仍可能有潜在的治疗获益,尤其是Piccardo等研究在亚组分析中发现补充¹³¹I治疗在特定患者治疗获益,具有确切的指

导意义；但这一结果未能在近期一项巴西研究^[23]中重复，后一研究认为抑制性Tg ≥ 1 ng/ml患者并不能从后续¹³¹I治疗中获益，再次复发风险与手术后Tg水平下降程度、治疗前淋巴结FDG摄取状态等存在相关性。

一般认为治疗后Tg升高出现结构性复发的风险更高，复发PTC患者再次手术后Tg正常的比例较低，而术后高Tg水平是临床实践中推荐¹³¹I治疗的重要指征之一^[5, 18-19]。以下三项研究就分析了这类患者术后¹³¹I辅助治疗的疗效。2011年Yim等发表了第一篇评估复发或持续PTC再次手术后¹³¹I辅助治疗疗效的论文^[24]，该研究纳入了45例局部复发PTC患者再次手术后TSH > 30 mU/L状态下Tg（刺激性Tg） > 2 ng/ml的患者，所有患者首次治疗时均接受了甲状腺全切除术和高剂量¹³¹I治疗，其中23例接受了术后¹³¹I治疗，两组患者治疗后刺激性Tg下降的比例、治疗后刺激性Tg下降超过50%的比例和治疗后PFS等差异均无统计学意义。Rosario等^[25]报告了25例因颈淋巴结转移再次手术后仍表现为刺激性Tg升高的患者，补充¹³¹I治疗后5例患者完全缓解，10例呈Tg升高的持续状态，7例颈部再次复发，3例肺转移；进一步分析发现治疗后Tg减少超过50%的患者PFS较高。Kalaitzidou等^[26]回顾性分析了30例既往接受全甲状腺切除后复发的PTC患者，再次手术后刺激性Tg显著下降，19例补充¹³¹I的患者刺激性Tg进一步下降，显示其似乎可进一步改善生化状态，但并未进一步提高PFS。Rosario等研究虽缺乏对照，治疗组的结果与Yim等和Kalaitzidou等研究结果类似，显示¹³¹I辅助治疗并未有效提高PFS，但有可能进一步改善生化状态，且治疗有效的患者PFS更长。

伴有淋巴结转移的患者仅行甲状腺腺叶切除术在日本是一种可接受的手术方式，探讨此类患者复发后的治疗方式具有地域特色并具有一定推广价值。日本Saito等^[27]研究纳入125例颈淋巴结复发的PTC患者，既往接受了伴或不伴淋巴结清扫的腺叶切除术，98例仅接受了颈淋巴结切除术，27例行补充行全甲状腺切除术、颈淋巴结切除术及术后¹³¹I治疗；治疗后中位随访时间为10.2年，两组预后均较好，虽然手术联合¹³¹I治疗组淋巴结转移数目较高，但两组OS、PFS差异均无统计学意义，而单纯淋巴结切除组手术时间短、失血量少、术后甲状旁腺功能减退率低，显著降低手术不良反应并改善生活质量，且并未降低至少10年的PFS和OS，这说明甲状腺癌的治疗和预后是复

杂多元的，对一个总体预后良好的疾病，单一的治疗模式可能并不可取，应结合疾病状态、国情和患者意愿等采取更加个体化的治疗方式。

现有指南认为只有摄碘病灶才能从再次¹³¹I治疗中获益；而对于Tg阳性而Dx-WBS阴性患者，建议可直接行100~200 mCi的¹³¹I经验性治疗，但若Rx-WBS仍为阴性，可归类为碘难治性DTC，建议终止¹³¹I治疗^[5, 11]。这对于我们确定术后是否重复行¹³¹I治疗具有指导价值，Piccardo等研究^[22]中发现，抑制性Tg ≥ 1 ng/ml组Rx-WBS阳性率超过60%，可考虑追加再次¹³¹I治疗，而该组患者的高摄碘率也可能是治疗获益的原因所在。

综上所述，目前并无证据表明复发PTC患者再次手术后¹³¹I治疗的确切获益，但¹³¹I治疗有潜在改善生化状态、降低复发和死亡风险的可能性，影响了临床医师的治疗抉择，导致回顾性研究中往往有更多高肿瘤负荷患者采用¹³¹I治疗；理论上前瞻性随机对照研究更有助于评估疗效，但大多数复发PTC患者仍然预后良好，可能需要5年甚至更长时间的随访，且对高肿瘤负荷患者直接弃用可能有效的¹³¹I治疗也有悖于现有指南精神^[5, 11]，开展此类前瞻性研究也存在现实和伦理上的挑战；因此，开展多中心的回顾性研究或真实世界研究，并进行倾向性评分匹配后分析等方法控制混杂是可行的替代方案。

3.4 外照射联合¹³¹I治疗的价值

¹³¹I和外照射放疗（external-beam radiotherapy, EBRT）是PTC可选择的放疗方式：¹³¹I治疗主要作为手术后的辅助治疗，可降低中高风险患者的复发和死亡风险，还可用于晚期患者的姑息治疗；而EBRT亦可作为高风险DTC患者术后辅助治疗，但更常作为术后残留、不可手术切除、放射性碘难治性病灶或有症状转移灶减症等姑息治疗手段^[28-29]。Makita等发表一篇关于EBRT联合或不联合¹³¹I治疗转移或复发PTC疗效的论文^[30]，结果显示EBRT > 50 Gy和EBRT后联合¹³¹I治疗可显著改善放疗部位的局部控制率，尤其是在Rx-WBS阳性部位，EBRT联合¹³¹I治疗的2年控制率高达92%；目前虽然无法准确计算联合治疗后EBRT位点的准确剂量，且大多数患者可以耐受，并未显著增加不良反应；进一步分析并结合其他研究认为EBRT ≥ 60 Gy可能具有更好的控制效果。

3.5 ¹³¹I难治性DTC诱导分化治疗

DTC细胞在自然病程或治疗过程中失去了摄碘能力或拮抗¹³¹I治疗，就会进展为¹³¹I难治性DTC (ra-

dioactive iodine refractory DTC, RAIR-DTC), 这类患者大多预后较差, 现可采用的治疗方法包括TSH抑制治疗、手术治疗、EBRT、射频消融等局部治疗和全身靶向治疗等^[5,11]。若能诱导失分化的DTC细胞重新分化为有摄碘能力, 则有望利用¹³¹I继续治疗。但维甲酸、组蛋白去乙酰化酶等诱导钠碘转运体表达的治疗并未能表现出临床获益, 而丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 通路抑制剂表现出一定的应用前景, 现已进入临床研究的MAPK抑制剂包括针对丝裂原活化蛋白激酶激酶 (mitogen-activated protein kinase kinase, MEK) 位点的MEK抑制剂 (如司美替尼) 和针对鼠类肉瘤病毒癌基因同源物B1 (v-rafmurine sarcoma viral oncogene homolog B1, BRAF) 位点的BRAF抑制剂 (如达拉菲尼和维莫非尼) 等^[31]。Irvani等^[32]报道了3例BRAF (V600E) 突变的患者采取MEK抑制剂和BRAF单体抑制剂联合治疗, 治疗后均恢复了¹³¹I摄取, 并表现出较长时间的肿瘤缓解。由于MAPK抑制剂作为分子靶向药物, 本身具有抗肿瘤作用, 这类研究所取得肿瘤控制效果到底是自身发挥作用还是通过增强¹³¹I摄取亦或是两者兼而有之, 还需要进一步研究明确^[31-32]。靶向联合¹³¹I治疗这一模式若能有效控制疾病、改善预后, 将可能为RAIR-DTC患者带来新的希望。

3.6 ¹³¹I治疗的给药剂量

¹³¹I治疗的给药方式包括经验性固定剂量和个体化剂量两种方式^[11,33]。目前多采用固定剂量的经验治疗, 但由于肿瘤的灌注、病灶的摄碘能力和同位素的半衰期等均可能影响靶病灶最终的吸收剂量, 因而可能导致治疗不足或过度治疗^[33]。当前主流观点认为, 病灶反应率与吸收剂量正相关, 而分次小剂量给药的效果低于单次大剂量, 导致疗程数增加降低了PFS^[33]。因此, 实施精确的个体化剂量有助于增加局部控制和 (或) 降低不良反应; 目前个体化剂量方法包括基于风险器官的最大耐受剂量和靶病灶有效剂量两种^[11,33]。一项非随机、回顾性研究比较了个体化剂量和经验性剂量治疗差异^[34], 结果显示两组治疗反应率相似, 但个体化剂量在肿瘤负荷较重的患者中展现出优势, 两组发生不良反应的概率差异无统计学意义。一项包含352例患者、在两个不同中心分别采用经验性剂量和个体化剂量治疗的回顾性研究^[35], 经校正后两组5年OS并未表现出明显差异, 但个体化剂量组患者年龄更高、转移灶更大更多, 预期预后更差。近年来, MAPK抑制剂在恢复RAIR-DTC患者摄碘能力并联合¹³¹I治疗取得更好预后方面带来希望^[31-32], 而且这类患者反复行¹³¹I治疗势必增

加累及剂量, 准确个体化测定靶病灶摄碘能力恢复和风险器官放射剂量等具有现实需要。有学者建议联合风险器官最大耐受剂量和靶病灶有效剂量来进行个体化测定, 而应用¹²⁴I-PET/CT测定更精确^[33]。

4 结语

总之, PTC预后良好, 但复发并不罕见, ¹³¹I在复发性PTC多学科诊疗过程中具有重要作用, 诊断方面可帮助早期准确判断复发、评估疾病状态、指导制定治疗方案; 治疗方面, 是可切除病变的术后辅助治疗和不可切除病变的姑息治疗的重要一环, 而复发患者再次手术后是否需要¹³¹I辅助治疗、RAIR-DTC诱导分化后¹³¹I治疗、¹³¹I治疗的剂量和频次等方面还存在许多未解决的问题, 本文重点讨论了复发患者再次手术后行¹³¹I辅助治疗的价值, 其治疗获益存在较大争议, 但是经过分层分析发现, 经过选择的特定患者可能从治疗中获益, 有助于指导临床实践; 而¹³¹I放射导向手术、RAIR-DTC诱导分化后¹³¹I治疗等治疗进展, 也为患者个体化治疗提供了新的选择。

参考文献:

- [1] Li M, Pei J, Xu M, *et al.* Changing incidence and projections of thyroid cancer in mainland China, 1983-2032: evidence from Cancer Incidence in Five Continents[J]. *Cancer Causes Control*, 2021, 32(10): 1095-1105.
- [2] Miranda-Filho A, Lortet-Tieulent J, Bray F, *et al.* Thyroid cancer incidence trends by histology in 25 countries: a population-based study[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021, 9(4): 225-234.
- [3] NCCN. NCCN clinical practice guidelines in oncology-Thyroid carcinoma (version 3. 2021) [EB/OL]. Fort Washington: NCCN, 2021 [2021-10-15]. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1470>
- [4] 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]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2013, 33(2): 96-115. [Chinese Society of endocrinology, Endocrinology Group of Chinese Society of Surgery, Head and neck tumor Committee of China Anti Cancer Association, *et al.* Guidelines for the diagnosis and treatment of thyroid nodules and differentiated thyroid cancer[J]. *Zhonghua He Yi Xue Yu Fen Zi Ying Xiang Za Zhi*, 2013, 33(2): 96-115.]
- [5] 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[J]. *Thyroid*, 2016, 26(1): 1-133.
- [6] 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(5): 418-428.
- [7] Papaleontiou M, Evron JM, Esfandiari NH, *et al.* Patient Report

- of Recurrent and Persistent Thyroid Cancer[J]. *Thyroid*, 2020, 30(9): 1297-1305.
- [8] Chatchomchuan W, Thewjitcharoen Y, Karndumri K, *et al.* Recurrence Factors and Characteristic Trends of Papillary Thyroid Cancer over Three Decades[J]. *Int J Endocrinol*, 2021, 2021: 9989757.
- [9] Robenshtok E, Fish S, Bach A, *et al.* Suspicious cervical lymph nodes detected after thyroidectomy for papillary thyroid cancer usually remain stable over years in properly selected patients[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(8): 2706-2713.
- [10] Xu S, Li Q, Wang Z, *et al.* Evaluating the risk of re-recurrence in patients with persistent/recurrent thyroid carcinoma after initial reoperation[J]. *Surgery*, 2021, 169(4): 837-843.
- [11] 中华医学会核医学分会. ¹³¹I治疗分化型甲状腺癌指南(2021版)[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2021, 41(4): 218-241. [Chinese Society of Nuclear Medicine. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer (2021 edition)[J]. *Zhonghua He Yi Xue Yu Fen Zi Ying Xiang Za Zhi*, 2021, 41(4): 218-241.]
- [12] Hirsch D, Gorshtein A, Robenshtok E, *et al.* Second Radioiodine Treatment: Limited Benefit for Differentiated Thyroid Cancer With Locoregional Persistent Disease[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(2): 469-476.
- [13] Coburn M, Teates D, Wanebo HJ. Recurrent thyroid cancer. Role of surgery versus radioactive iodine ¹³¹I[J]. *Ann Surg*, 1994, 219(6): 587-593; discussion 593-595.
- [14] Chao M. Management of differentiated thyroid cancer with rising thyroglobulin and negative diagnostic radioiodine whole body scan[J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2010, 22(6): 438-447.
- [15] Kim WG, Ryu JS, Kim EY, *et al.* Empiric high-dose ¹³¹-iodine therapy lacks efficacy for treated papillary thyroid cancer patients with detectable serum thyroglobulin, but negative cervical sonography and ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(3): 1169-1173.
- [16] Pivoski SP, Neff RL, Mojzisek CM, *et al.* A comprehensive overview of radioguided surgery using gamma detection probe technology[J]. *World J Surg Oncol*, 2009, 7: 11.
- [17] Rubello D, Salvatori M, Ardito G, *et al.* Iodine-131 radio-guided surgery in differentiated thyroid cancer: outcome on 31 patients and review of the literature[J]. *Biomed Pharmacother*, 2007, 61(8): 477-481.
- [18] Onuma AE, Beal EW, Nabhan F, *et al.* Long-Term Efficacy of Lymph Node Reoperation for Persistent Papillary Thyroid Cancer: 13-Year Follow-Up[J]. *Ann Surg Oncol*, 2019, 26(6): 1737-1743.
- [19] Chinn SB, Zafereo ME, Waguespack SG, *et al.* Long-Term Outcomes of Lateral Neck Dissection in Patients with Recurrent or Persistent Well-Differentiated Thyroid Cancer[J]. *Thyroid*, 2017, 27(10): 1291-1299.
- [20] Hung ML, Wu JX, Li N, *et al.* Association of Radioactive Iodine Administration After Reoperation With Outcomes Among Patients With Recurrent or Persistent Papillary Thyroid Cancer[J]. *JAMA Surg*, 2018, 153(12): 1098-1104.
- [21] Bouvet C, Barres B, Kwiatkowski F, *et al.* Re-treatment With Adjuvant Radioactive Iodine Does Not Improve Recurrence-Free Survival of Patients With Differentiated Thyroid Cancer[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10: 671.
- [22] Piccardo A, Puntoni M, Bottoni G, *et al.* Differentiated Thyroid Cancer lymph-node relapse. Role of adjuvant radioactive iodine therapy after lymphadenectomy[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2017, 44(6): 926-934.
- [23] Wesley Rosario P, Franco Mourão G, Regina Calsolari M. Role of adjuvant therapy with radioactive iodine in patients with elevated serum thyroglobulin after neck reoperation due to recurrent papillary thyroid cancer: a monoinstitutional comparative study[J]. *Endocrine*, 2020, 68(1): 144-150.
- [24] Yim JH, Kim WB, Kim EY, *et al.* Adjuvant radioactive therapy after reoperation for locoregionally recurrent papillary thyroid cancer in patients who initially underwent total thyroidectomy and high-dose remnant ablation[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(12): 3695-3700.
- [25] Rosario PW, Mourão GF, Siman TL, *et al.* Adjuvant therapy with ¹³¹-iodine in patients with elevated serum thyroglobulin after reoperation due to papillary thyroid carcinoma lymph node metastases[J]. *Endocrine*, 2015, 49(1): 279-282.
- [26] Kalaitzidou S, Papadakis G, Saper A, *et al.* Outcomes of surgery and radioiodine treatment for neck recurrence in papillary thyroid cancer[J]. *J BUON*, 2020, 25(1): 383-388.
- [27] Saito Y, Matsuzaki K, Sugino K, *et al.* The impact of completion thyroidectomy followed by radioactive iodine ablation for patients with lymph node recurrence of papillary thyroid carcinoma[J]. *Surgery*, 2019, 166(3): 342-348.
- [28] Tuttle RM, Rondeau G, Lee NY. A risk-adapted approach to the use of radioactive iodine and external beam radiation in the treatment of well-differentiated thyroid cancer[J]. *Cancer Control*, 2011, 18(2): 89-95.
- [29] Brierley J, Tsang R, Panzarella T, *et al.* Prognostic factors and the effect of treatment with radioactive iodine and external beam radiation on patients with differentiated thyroid cancer seen at a single institution over 40 years[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2005, 63(4): 418-427.
- [30] Makita K, Hamamoto Y, Tsuruoka S, *et al.* Treatment intensity and control rates in combining external-beam radiotherapy and radioactive iodine therapy for metastatic or recurrent differentiated thyroid cancer[J]. *Int J Clin Oncol*, 2020, 25(4): 691-697.
- [31] Lamartina L, Anizan N, Dupuy C, *et al.* Redifferentiation-facilitated radioiodine therapy in thyroid cancer[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2021, 28(10): T179-T191.
- [32] Iravani A, Solomon B, Pattison DA, *et al.* Mitogen-Activated Protein Kinase Pathway Inhibition for Redifferentiation of Radioiodine Refractory Differentiated Thyroid Cancer: An Evolving Protocol[J]. *Thyroid*, 2019, 29(11): 1634-1645.
- [33] Beasley M, Garcez K. Prospects for Personalised Treatment of Patients with Radioiodine-avid Locally Recurrent or Metastatic Thyroid Cancer[J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2021, 33(2): 75-79.
- [34] Klubo-Gwiezdzinska J, Van Nostrand D, Atkins F, *et al.* Efficacy of dosimetric versus empiric prescribed activity of ¹³¹I for therapy of differentiated thyroid cancer[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(10): 3217-3225.
- [35] Deandreis D, Rubino C, Tala H, *et al.* Comparison of Empiric Versus Whole-Body/-Blood Clearance Dosimetry-Based Approach to Radioactive Iodine Treatment in Patients with Metastases from Differentiated Thyroid Cancer[J]. *J Nucl Med*, 2017, 58(5): 717-722.

[编辑: 周永红; 校对: 刘红武]

作者贡献:

景正军: 撰写文章

张亚奇、别爽、樊倩婷: 文献资料收集

陈健: 选题设计和修订