



中山大學
腫瘤防治中心
SUN YAT-SEN UNIVERSITY CANCER CENTER

分化型甲狀腺癌 规范化个体化精准治疗

中山大学肿瘤防治中心

张 彦

創
新

敬
業

友
愛

誠
實

精准医学的概念

- 精准医学(Precision Medicine)是依据患者内在生物学信息以及临床症状和体征，对患者实施关于健康医疗和临床决策的量身定制。
- 其旨在利用人类基因组及相关系列技术对疾病分子生物学基础的研究数据，整合个体或全部患者临床电子医疗病例。

精准医学的内涵

根据个体的临床信息，应用分子生物学技术（基因组、转录组、蛋白质组、代谢组、肠道微生物组学等）、分子影像、分子病理、生物信息等技术，结合个体的生活环境和临床数据，实现精准的疾病分类和诊断，从而为个体制定具有个性化的疾病预防和诊疗方案。

精准医学的外延

精准医学的外延涉及多个前沿学科的交叉融合，包括但不限于以下：

- 分子诊断、分子影像、分子病理、免疫组化等检测技术；
- 基因组、转录组、蛋白质组、代谢组、遗传表观组、免疫组、微生物宏基因组、肠道微生物组分析技术；
- 临床和中医药诊断、治疗、预防应用技术；
- 靶向药物、免疫治疗、干细胞技术、具有编辑、新型生物标志物等生物医药技术；
- 内窥镜和微创技术、手术机器人、三维可视化、3D打印、虚拟现实、大数据分析工具、人工智能等装备和技术；
- 疾病模型创制技术等。

.....

“精准”的辩证认识

- 不是“绝对精准”
- 而是不断“趋于精准”
- 精准医学既要有整体的观念，同时又要从分子层面上，强调“精准”的角度。

中国甲状腺癌流行病学数据

恶性肿瘤发病前十位			
排名	癌症种类	2015 年	2014 年
1	肺癌	20.03%	20.55%
2	胃癌	10.26%	10.79%
3	结直肠癌	9.88%	9.74%
4	肝癌	9.42%	9.59%
5	乳腺癌	7.74%	7.33%
6	食管癌	6.26%	6.78%
7	甲状腺癌	5.12%	4.46%
8	子宫内膜癌	2.83%	2.68%
9	脑癌	2.70%	2.66%
10	胰腺癌	2.42%	2.42%
	其他	23.36%	23%
合计		100%	100%

中国甲状腺癌流行病学数据

全国分性别主要恶性肿瘤发病前十位						
顺位	男性			女性		
	癌症	2015	2014	癌症	2015	2014
1	肺癌	24.17%	24.63%	乳腺癌	17.10%	16.51%
2	胃癌	13.06%	13.62%	肺癌	15.02%	15.43%
3	肝癌	12.74%	12.72%	结直肠癌	9.17%	9.25%
4	结直肠癌	10.46%	10.13%	甲状腺癌	8.49%	7.50%
5	食管癌	8.23%	8.77%	胃癌	6.86%	7.25%
6	前列腺癌	3.35%	3.25%	子宫颈癌	6.25%	6.04%
7	膀胱癌	2.88%	2.87%	肝癌	5.40%	5.68%
8	胰腺癌	2.51%	2.47%	食管癌	3.88%	4.29%
9	淋巴瘤	2.42%	2.24%	子宫体癌	3.88%	3.79%
10	脑癌	2.32%	2.27%	脑癌	3.21%	3.15%
	其他	17.86%	17.04%	其他	20.74%	21.11%
合计		100%	100%		100%	100%

甲状腺癌已成为近年发病率增加最快的恶性肿瘤
90%以上是分化型（乳头状+滤泡型）

国内外常用甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南

1. 美国甲状腺学会(ATA)-1996， 2006， 2009， 2015
2. NCCN指南： 每年更新2-3次
3. 欧洲肿瘤内科学会（ESMO）-2010
4. 美国临床内分泌医师协会（AACE）-2010
5. 欧洲甲状腺学会（ETA）-2010
6. 英国甲状腺学会（BTA）-2004
7. 日本甲状腺外科医师协会-2014
8. 中国版指南-2012

.....

甲状腺微小乳头状癌治疗争议

手术？观察？

- 新增病例绝大多数为微小乳头状癌，治疗效果好；
- "微小癌"概念是1990年WHO提出，仅用肿瘤大小一个指标(<1cm)描述肿瘤特征，不够科学，不如采用TNM分期方法精确；
- 并非所有微小癌都是早期癌；
- 微小乳头状癌尽管有较好的生存预后，但也有较高的淋巴结转移率和一定的远处转移率；
- 现有的术前病理学检查方法及分子诊断方法（BRAF、TERT、RAS、RET/PCT、PAX8/PPAR γ 重排等）无法对分化型甲状腺癌的侵袭性做出预判；
- 现阶段采用观察，存在一定的风险。

---期待分化型甲状腺精准治疗的到来

分化型甲状腺癌的初始治疗

(一) 外科手术：原发灶和区域淋巴结

(二) ^{131}I 碘治疗

(三) TSH抑制治疗

.....

- **MDT主导者：首治医师负责制**

甲状腺癌多学科诊疗团队（MDT）



中山大學
肿瘤防治中心
SUN YAT-SEN UNIVERSITY CANCER CENTER

• Multidisciplinary Team for Thyroid Cancer:

- 1、甲状腺外科（头颈外科）
- 2、核医学科
- 3、内分泌内科
- 4、超声科
- 5、影像科
- 6、病理科
- 7、胸外科
- 8、血管外科
- 9、耳鼻咽喉科
- 10、放疗科
- 11、化疗科
- 12、分子诊断科
- 13、其他基础研究学科



中山大学肿瘤医院甲状腺癌MDT团队

分化型甲状腺癌初始治疗的目标



中山大學
肿瘤防治中心
SUN YAT-SEN UNIVERSITY CANCER CENTER

1. 尽可能彻底清除病灶；
2. 降低肿瘤复发和转移的风险；
3. 准确的分期和危险分层（指导预后评估、疾病管理和随访）；
4. 减少治疗相关并发症的发生率及过度治疗；
5. 长期精确监控疾病的复发。

分化型甲状腺癌原发灶的手术方式及其适应证（2015 ATA）

术式	全/近全甲状腺切除术	一侧腺叶切除术	全甲状腺切除或一侧腺叶切除术
适应证	a. 肿瘤>4cm	a. 肿瘤<1cm	a. 1cm<肿瘤<4cm
	b. cT4	b. 无甲状腺外侵犯	b. 无腺体外侵犯
	c. cN1	c. cN0	c. cN0
	d. cM1	d. 单一病灶	
	e. 多发病灶	e. 无放射线暴露史	
		f. 无甲癌家族史	

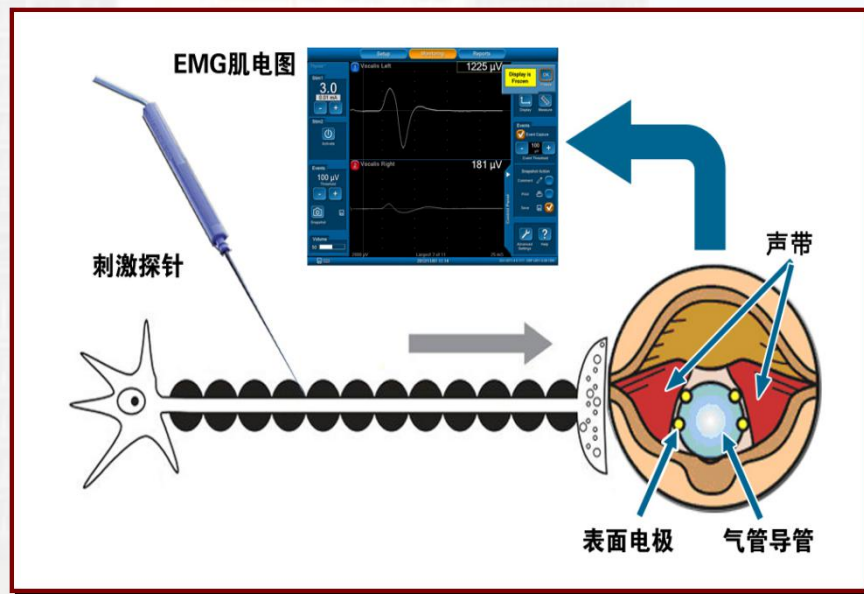
---目前仍不能做到精准治疗

甲状腺癌原发灶的手术

术中神经检测

利用电生理原理，在术中通过电刺激运动神经，形成神经冲动并传导至支配肌肉产生肌电信号，形成肌电图（**EMG**）波形及提示音，进而判断神经功能完整性。

- ◆ 协助识别与定位喉返神经、喉上神经
- ◆ 协助显露与解剖喉返神经、喉上神经
- ◆ 协助判断神经功能完整性与损伤机制



中央区淋巴结清扫术

◆ 2015年ATA指南：

- 治疗性中央区淋巴结清扫；
- T3、T4或CN1b病例可行预防性中央区LND；
- T1、T2 cN0**不建议**行预防性中央区LND。

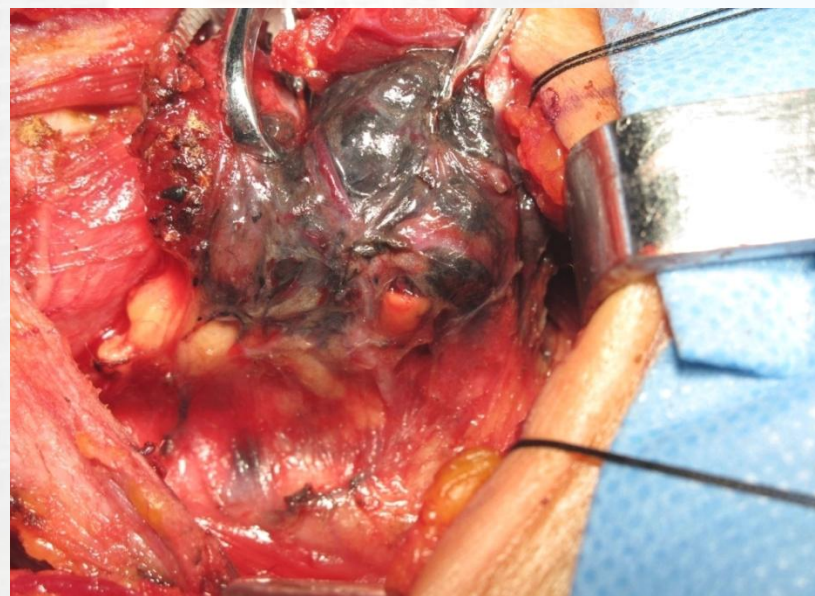
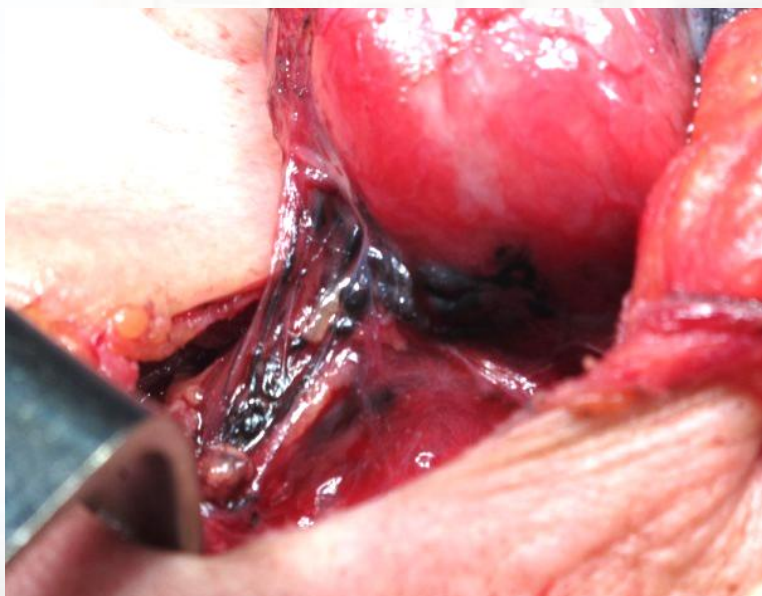
◆ 2012年CTA指南：

- 在**有效保留甲状旁腺和喉返神经**的情况下，选择性（预防性）行病灶同侧中央区淋巴结清扫术（纳米碳技术、神经监测技术）

颈部淋巴结的初始治疗

纳米碳淋巴示踪及甲状旁腺负显示

- 有助于淋巴清扫更规范
- 有利于明确病理分期
- 甲状旁腺负显示辨认保护技术，有助于术中辨认及保护甲状旁腺



DTC手术中如何处理侧颈部淋巴结？

- cN0，不主张行选择性（预防性）侧颈区淋巴结清扫术；
- 标准的颈侧区淋巴结清扫范围包括II、III、IV、Vb区；
- II（IIa）、III、IV区是颈侧区淋巴结清扫可接受的最小范围；
- cN1b，建议行治疗性侧颈区淋巴结清扫术（至少II-IV区）；
- 择区清扫术（清扫II-IV区）**优于**仅切除受累淋巴结；
- cN1a，可行择区性颈部淋巴结清扫术（综合评估VI区转移淋巴结情况、DTC原发灶情况、术中对II-V区淋巴结的探查情况等）。

---目前仍不能做到精准治疗

分期和复发危险分层

- 当首治医师进行第一次手术后，必须对所有DTC患者均应进行**TNM分期**（**AJCC**）和**复发危险度分层**（**低、中、高危**），有助于预测患者预后、指导个体化的术后治疗和随访方案、交流患者医疗信息。

分期和复发危险分层

➤ AJCC TNM分期（第八版，2018）：

预测生存率

➤ DTC复发危险分层（ATA指南，2015年版）：

预测复发率

DTC AJCC TNM分期（7版 vs 8版）

	分期	7 th 版描述	7 th 10年 DSS	8 th 版描述	8 th 版期望10年 DSS
年轻病人	I	<45岁	97-100%	<55岁	98-100%
		无远处转移		无远处转移	
	II	<45岁	95-99%	<55岁	85-95%
		伴有远处转移		伴有远处转移	
年老病人	I	≥45岁，肿瘤≤2cm，甲状腺内	97-100%	≥55岁，肿瘤≤4cm，甲状腺内	98-100%
	II	≥45岁，肿瘤2-4 cm，甲状腺内	97-100%	≥55岁，肿瘤>4 cm，或N1或大体包膜外侵犯	85-95%
	III	≥45岁，>4 cm；或微小腺体外侵犯，N1a	88-95%	≥55岁，肉眼甲状腺外侵犯至喉、气管、食管、RLN	60-70%
	IV	≥45岁，肉眼甲状腺外侵犯或侧颈淋巴结转移（N1b）或远处转移	50-75%	≥55岁，肉眼甲状腺外侵犯至椎前筋膜，包裹主要血管（A）或远处转移（B）	<50%

DTC复发危险分组 (ATA 2015)

危险分组	包含情况1	包含情况2
高危组	a. 肉眼甲状腺外侵犯	① 滤泡性癌，广泛血管浸润（≈30-55%）
	b. 肿瘤切除不彻底	② pT4a 肉眼包膜外侵犯（≈30-40%）
	c. 远处转移	③ pN1伴淋巴结外侵犯，转移的淋巴结>3个（≈40%）
	d. 或者转移淋巴结>3cm	④ 乳头状癌，>1cm，TERT突变±BRAF突变（>40%）
		⑤ pN1，其中有淋巴结>3cm（≈30%）
		⑥ 乳头状癌伴腺体外侵犯，BRAF突变（≈10-40%）
		⑦ 乳头状癌伴血管侵犯（≈15-30%）
中危组	a. 侵袭性病理亚型	① 临床N1（≈20%）
	b. 小的腺体外侵犯	② pN1，转移的淋巴结>5个（≈20%）
	c. 血管侵犯	③ 腺体内乳头状癌<4cm，BRAF突变（≈10%）
	d. 转移的淋巴结（0.2-3cm）>5个	④ pT3，小的腺体外侵犯（≈3-8%）
低危组	a. 腺体内DTC	① pN1，所有的转移淋巴结<0.2cm（≈5%）
	b. 微小转移的淋巴结（<0.2cm）≤5个	② pN1，转移的淋巴结≤5个（≈5%）
		③ 腺体内乳头状癌，2-4cm（≈5%）
		④ 多灶乳头状微小癌（≈4-6%）
		⑤ pN1无结外侵犯，转移的淋巴结≤3个（2%）
		⑥ 微小侵袭滤泡性癌（≈2-3%）
		⑦ 腺体内，<4cm，BRAF野生型（≈1-2%）
		⑧ 腺体内单灶乳头状微小癌，BRAF突变（≈1-2%）
		⑨ 腺体内，包裹型，滤泡亚型乳头状癌（≈1-2%）
		⑩ 单灶乳头状微小癌（≈1-2%）

术后RAI治疗推荐

- 低危DTC不常规推荐¹³¹碘清甲治疗；
- 腺叶切除或者单发乳头状微小癌且无其他危险因素的全切术后患者，不常规推荐行¹³¹碘清甲治疗；
- 多发乳头状微小癌且无其他危险因素的全切术后患者，不常规推荐行¹³¹碘清甲治疗；
- 中危DTC术后应考虑行¹³¹碘清甲治疗；
- 高危DTC术后常规推荐行¹³¹碘清甲+清灶治疗。

¹³¹碘治疗

- 清除残留正常甲状腺**30mCi**;
- 辅助治疗（可疑残留病灶） **30-150mCi**;
- 治疗局部与远处转移灶**100-200mCi**。

TSH抑制治疗

TSH 抑制治疗目标 (mU/ L)

DTC 的复发危险度

初治期(术后1 年)

随访期

高中危

低危

高中危

低危

副作用风险↑ <0.1 0.5-1.0 0.1-0.5 1.0 -2.0 (5-10 年)

副作用风险↓ <0.1 0.1-0.5 <0.1 0.5 -2.0 (5-10 年)

◆ 对可能复发的患者准确监测并给予适当处理，是长期随访的

主要目标

- 在没有高度特异性的检测来识别肿瘤复发情况下，使用更加温和的管理策略，可能会更加符合成本效益和安全；
 - 高复发风险的病人需更加积极的检测手段；
 - 对复发/转移肿瘤病人进行恰当的治疗，可以使其达到治愈或降低死亡率；
- ◆ 长期随访的第二个目标是监测TSH抑制治疗和甲状腺素替代治疗，避免治疗不足或过度治疗；
- ◆ DTC总的治疗效果好，更强调对患者的人文关怀。

复发危险性分层动态调整

初次的复发风险评估在随访期间应不断地修改，因为复发的风险和特定疾病的死亡率会随临床过程的变化及肿瘤对治疗的反应而变化

- **Excellent Response:** 首次治疗后，没有临床上、生化上或组织结构上的肿瘤残留证据
- **Biochemical Incomplete Response:** 只有甲状腺球蛋白的异常而没有可定位的病变
- **Structural Incomplete Response:** 顽固的或新确定的局部或远处转移病灶
- **Indeterminate Response:** 生化上或组织机构上的改变未能证实其良恶性

DTC的随访及动态危险分层

强调复发危险性**分层**及**动态调整**在分化型甲状腺癌
长期处理中的重要地位

Excellent Response	Biochemical Incomplete Response	Structural Incomplete Response	Indeterminate Response
影像学 (-) Tg<0.2 or sTg<1.0	影像学 (-) Tg>1.0 or sTg>10 Or TgAb 升高	解剖或功能影像学 (+) 不管Tg和TgAb水平	影像学无特殊发现 或甲状腺床 ¹³¹ I微弱摄取 Tg可测出，但<1.0 or sTg可测出，<10 Or TgAb稳定或下降
F/U频率 降低 ， TSH抑制程度 降低 。	稳定或降低则继续观察； 升高则需 进一步检查或治疗 。	根据部位、大小、生长速度、摄碘/FDG情况、病理等因素，进行 治疗或观察 。	继续F/U， 出现新病灶再 进一步检查 明确。

DTC的随访及动态危险分层

TSH抑制治疗的目标

Increasing risk of TSH suppression	Excellent	Indeterminate	Biochemical Incomplete**	Structural incomplete
No known risk	No Suppression. TSH target 0.5*-2.0 mU/L		Moderate or Complete Suppression. TSH target <0.1 mU/L	
Menopause				
Tachycardia		Mild Suppression.	TSH target 0.1-0.5*mU/L	
Osteopenia				
Age > 60				
Osteoporosis				
Atrial fibrillation				

* - 0.5 mU/L represents the lower limit of the reference range for the TSH assay which can be 0.3-0.5 mU/L depending on the specific assay

** - TSH target for patients with a biochemical incomplete response can be quite different based on original ATA risk, Tg level, Tg trend over time and risk of TSH suppression

DTC的随访及动态危险分层

DTC患者随访期的Tg 监测：

1. Tg检测，每个TgAb检测要相对应每个Tg；纵向分析要采用同一实验室的检验结果；
2. 首次随访期间，Tg 检测每6~12月一次；高危的患者可更频繁；
3. 对治疗有良好反应的低危和中危患者，可延缓至12~24 个月；
4. 所有甲状腺激素治疗的患者，至少每12个月检测一次TSH；
5. 所有高危患者，不论其治疗反应如何，至少每6~12 月检测一次Tg，并持续多年。

随访期间，**超声**所承担角色：

- 手术后每**6~12**月一次甲状腺及颈部淋巴结超声检查；
- 超声检查发现**> 8-10 mm**的可疑淋巴结，行**FNA**并穿刺针冲洗液的**Tg**检测；
- 小于**8-10 mm**的可疑淋巴结，可暂观察。如果有增大或者侵犯相邻结构，可以考虑**FNA**。

随访期间，其他影像学检查手段所承担角色：

CT and MRI 扫描

1. 在肿瘤跨颈、胸的病例，怀疑上纵隔淋巴结（level VII）转移病例
2. 对可能侵犯上呼吸消化道肿瘤的评估
3. 当颈部超声检查不能足以判断颈部淋巴结是否转移病例

DTC的随访及动态危险分层

随访期间，其他影像学检查手段所承担角色：

诊断性碘-131扫描

在RAI清甲治疗或辅助治疗后的首次WBS后，Tg测不到、TgAb阴性、US阴性的低风险和中等风险的患者，不需要在随访中常规复查WBS。

DTC的随访及动态危险分层

随访期间，其他影像学检查手段所承担角色：

- **18FDG-PET 扫描**

1. 不作为随访的常规手段；

2. 当 $Tg > 10 \text{ ng/ml}$ ，且放射性碘扫描阴性时，18FDG-PET扫描应考虑进行；

3. 可作为部分的高侵袭亚型的分化型甲状腺癌，以及侵袭性Hürthle 细胞癌，特别是有Tg升高病例、已证实有远处转移病例以及快速进展、高死亡率病例的预后评价工具；

4. 可作为有转移及局部高侵袭性病例治疗效果评价手段。

运用风险调整的方式进行管理

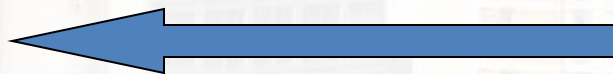
初步静态风险评估——引导初步治疗方案及早期随访



动态风险分层——不断纳入新数据修正风险评估



再次评估管理方案——维持现状，或测试介入策略



临床结局：
疾病特异性死亡率；
复发/持续疾病的缓解；
需要额外治疗；
远处转移；
非放射性碘摄取病灶；
PET-CT高代谢病灶

复发/转移DTC的治疗方案选择

治疗方案	适用人群
手术治疗	• 可能通过手术治愈或作为综合治疗之一者
^{131}I 治疗	• 病灶可以摄碘者
外放射治疗	• 位于关键部位肿瘤残留、无法手术或 ^{131}I 治疗
TSH抑制治疗下观察	• 肿瘤无进展或进展缓慢，并且无症状、无重要区域受累者
化学治疗/靶向药物治疗	• 疾病迅速进展、无法手术且 ^{131}I 治疗无效的难治性DTC

复发转移DTC的手术挽救治疗

- 外科手术是复发/转移DTC的一个重要治疗手段
 - ◆ 甲状腺腺体肿瘤复发，首选再次手术。
 - ◆ 手术范围建议将残留腺体全部切除，同时行中央区淋巴结清扫术。手术过程中，注意喉上神经/喉返神经及甲状旁腺的保护。

颈部淋巴结复发的处理

- 影像发现最小径 $\geq 8\text{mm}$ 的颈部中央区结节、最小径 $\geq 10\text{mm}$ 的颈侧区淋巴结，未累及重要结构的，需要先病理证实。
- 小的复发淋巴结预后较好，可以动态观察。
- 大的或侵袭性的病灶最好手术治疗。
- 治疗手段选择的先后顺序：
外科手术，RAI治疗，SBRT，射频或者冷冻治疗，无水酒精消融，化疗栓塞、TSH抑制治疗

复发转移DTC的手术挽救治疗

- 颈侧区淋巴结清扫后局部复发，首选再次手术。
手术范围建议区域性淋巴结清扫。
- ◆ 颈侧区淋巴结清扫后局部复发的治疗，再次手术须考虑及平衡两方面的问题：
 - （1）再次手术的并发症风险和获益比较？
 - （2）是否有更佳的治疗手段？

颈部复发灶切除后，建议辅助放射性碘治疗，内分泌治疗的TSH抑制目标按照复发高危分层控制（动态管理）。

复发DTC的挽救性治疗-手术

➤对于以前认为不能手术的一些病例，目前可进行积极的手术治疗，挽救或延长一部分病人的生命

◆肿瘤治疗理念的不断更新

◆相关外科器械的发展

◆专科手术操作技术的进步和熟练

◆内镜外科、血管重建、显微外科和修复重建技术的掌握和应用

碘难治性甲状腺癌

- 肿瘤组织或转移病灶不摄碘(在清甲成功后的首次诊断性或治疗性 ^{131}I 全身显像未出现甲状腺床以外的碘摄取);
- 曾经摄碘的病灶在 ^{131}I 治疗后逐渐丧失摄碘能力;
- ^{131}I 治疗后仅部分病灶摄碘, 部分病灶不摄碘;
- 尽管病灶存在碘摄取, 但经 ^{131}I 治疗后仍出现进展。

- 激酶抑制剂 e.g. sorafenib, pazopanib, sunitinib, lenvatinib, axitinib, cabozantinib and vandetanib
- 传统化疗（阿霉素类等）
- 其他选择性疗法（免疫治疗等）
- 二磷酸盐
- *Denosumab (Xgeva)*
-



中山大學
腫瘤防治中心
SUN YAT-SEN UNIVERSITY CANCER CENTER

个人经验有限，
请提宝贵意见！

創新 | 敬業 | 友愛 | 誠實



做一个有追求、有梦想、有情怀的新型学会

建平台

搭建多领域交流、共享、合作的平台

建平台

重行动

逐梦想

促进精准医学技术研究和应用

促进精准医学产业发展

逐梦想

重行动

脚踏大地，心怀渴望，砥砺前行



中山大學
腫瘤防治中心
SUN YAT-SEN UNIVERSITY CANCER CENTER

THANKS!

e-mail: zhangquan@sysucc.org.cn

創新
敬業
友愛
誠實

