

碘难治性分化型甲状腺癌的诊治管理指南计划书（2023 版）

温 强¹, 王任飞², 黄 蕤³, 张越伦⁴, 林岩松⁵,
中国临床肿瘤学会核医学专家委员会

¹ 吉林大学中日联谊医院核医学科, 长春 130033

² 同济大学附属第十人民医院核医学科, 上海 200072

³ 四川大学华西医院核医学科, 成都 610041

中国医学科学院北京协和医院 ⁴ 医学科学研究中心 ⁵ 核医学科, 北京 100730

通信作者: 林岩松, E-mail: Linys@pumch.cn

【摘要】为使我国碘难治性分化型甲状腺癌（radioiodine refractory differentiated thyroid cancer, RAIR-DTC）临床诊疗工作更加规范, 迫切需要构建基于循证医学证据的临床诊治管理指南, 以更加科学地指导和完善 RAIR-DTC 的日常诊疗工作。参照《世界卫生组织指南制订手册》, 本研究团队注册并撰写了《碘难治性分化型甲状腺癌的诊治管理指南计划书（2023 版）》, 并将严格按照相关循证指南要求的制订流程制定和发布正式的指南文件。该计划书主要介绍了指南的制订目的、应用范围、使用者、目标人群、指南工作组成员、临床问题的收集与量化评价、证据筛选与质量评估以及推荐意见的产生与同行评审等内容。

【关键词】碘难治性分化型甲状腺癌; 诊断; 治疗; 指南; 计划书

【中图分类号】 R451; R736.1 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-9081(2023)06-1197-06

DOI: 10.12290/xhyxzz.2023-0342

Guidelines for the Diagnosis, Treatment, and Management of Iodine Refractory Differentiated Thyroid Cancer (2023 edition)

WEN Qiang¹, WANG Renfei², HUANG Rui³, ZHANG Yuelun⁴, LIN Yansong⁵,
Chinese Society of Clinical Oncology Nuclear Medicine Expert Committee

¹Department of Nuclear Medicine, China-Japan Union Hospital, Jilin University, Changchun 130033, China

²Department of Nuclear Medicine, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University School of Medicine, Shanghai 200072, China

³Department of Nuclear Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

⁴Medical Research Center, ⁵Department of Nuclear Medicine, Peking Union Medical College Hospital,
Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: LIN Yansong, E-mail: Linys@pumch.cn

【Abstract】To further standardize the clinical diagnosis and treatment decisions of radioiodine refractory differentiated thyroid cancer (RAIR-DTC) in China, it is urgent to establish clinical diagnosis and treatment management guidelines based on evidence-based medical data to scientifically guide the diagnosis and treatment of RAIR-DTC. By referring to the *World Health Organization Guidelines Development Manual* and

基金项目: 中央高水平医院临床科研专项 (2022-PUMCH-B-072)

引用本文: 温强, 王任飞, 黄蕤, 等. 碘难治性分化型甲状腺癌的诊治管理指南计划书 (2023 版) [J]. 协和医学杂志, 2023, 14 (6): 1197-1202. doi: 10.12290/xhyxzz.2023-0342.

following the protocol of devising evidence-based guidelines, we have registered and written the prospectus of *Guidelines for the Diagnosis, Treatment, and Management of Iodine Refractory Differentiated Thyroid Cancer*. We will also develop and release official guidance documents. This guidelines prospectus mainly introduces the significance, purpose, target population, user population, guidelines formulation team members, collection and determination of clinical issues and outcome indicators, acquisition, evaluation, and synthesis of evidence, as well as generation of recommendations and other guidelines formulation methods and processes of the *Guidelines for the Diagnosis, Treatment, and Management of Iodine Refractory Differentiated Thyroid Cancer*.

【Key words】 radioiodine refractory differentiated thyroid cancer; diagnosis; treatment; guidelines; protocol

Funding: National High Level Hospital Clinical Research Funding (2022-PUMCH-B-072)

Med J PUMCH, 2023,14(6):1197-1202

近年来, 甲状腺癌发病率呈逐年上升趋势, 我国甲状腺癌发病率为 14.65/10 万, 居女性新发癌症的第 4 位, 女性 15~59 岁年龄组的第 2 位^[1]。分化型甲状腺癌 (differentiated thyroid cancer, DTC) 占甲状腺癌 90% 以上, 由甲状腺乳头状癌 (papillary thyroid cancer, PTC)、甲状腺滤泡癌 (follicular thyroid cancer, FTC) 和嗜酸细胞肿瘤 3 种类型组成, 因其仍具有甲状腺滤泡上皮细胞的部分生理功能, 故可摄取¹³¹I 从而达到治疗目的。此类患者经规范化的手术、¹³¹I 治疗和促甲状腺激素 (thyroid stimulating hormone, TSH) 抑制治疗后多数预后良好, 但仍有约 20% 的 DTC 患者出现了远处转移。其中约 1/3 在治疗中或自然病程中病灶逐渐丧失摄碘功能, 呈现碘难治状态, 而成为碘难治性分化型甲状腺癌 (radioiodine refractory-differentiated thyroid cancer, RAIR-DTC)^[2-3]。与仍具有较好摄碘功能的 DTC 患者相比, RAIR-DTC 患者的生存期明显缩短, 平均总生存期约为 3~5 年, 10 年生存率约为 10%, 成为 DTC 临床治疗关注的焦点^[4-5]。目前, 国内外关于 RAIR-DTC 的界定、临床评估、治疗方案及随访管理等诸多重要临床问题仍未达成一致建议。近年来, 多项 RAIR-DTC 靶向治疗临床试验及多学科综合治疗证据不断涌现, 尤其是基于中国人群的循证医学证据, 将为我国 RAIR-DTC 诊治提供更多参考。在 DTC 临床诊治过程中, RAIR-DTC 的精准诊疗是重要环节, 因此有必要根据我国现状, 进一步规范 RAIR-DTC 的诊治及管理。《碘难治性分化型甲状腺癌的诊治管理指南》将结合国内外最新循证医学证据, 以及核医学、外科学、肿瘤学、内科学、影像学、放射治疗学、病理学等多学科专家团队的指导意见, 针对 RAIR-DTC 的界定、判断、临床诊疗及随诊方案等内容给出相应建议和推荐方案。

1 指南制订方法

《碘难治性分化型甲状腺癌的诊治管理指南》的制订将参考美国医学研究所 (Institute of Medicine, IOM) 对于临床实践指南的最新定义, 严格遵循世界卫生组织关于标准指南制定方法学的相关内容, 证据筛选、质量评估及推荐意见的产生参考推荐的分级、评估、制定与评价 (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations, GRADE) 方法, 定性研究证据采用 CERQual (Confidence in the Evidence from Reviews of Qualitative Research) 评价方法, 并采用指南研究与评价工具第二版 (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II, AGREE II) 及国际实践指南报告规范 (Reporting Items for Practice Guidelines in Healthcare, RIGHT) 进行报告。因其将作为中国临床肿瘤学会 (Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO) 系列指南推出, 故也将兼顾到 CSCO 指南的证据评价^[6-11]。指南已在国际实践指南注册平台 (www.guidelines-registry.cn) 完成注册并支持查阅, 注册号为 IPGRP-2022CN215。

1.1 指南发起单位

本指南于 2021 年 12 月由 CSCO 核医学专家委员会发起, 来自全国 33 家医院的 51 名多学科专家共同参与, 并由具有循证医学和指南制定方法学专业背景的人员全程指导。

1.2 成立指南工作组

1.2.1 指南指导委员会

本指南的指导委员会由来自 8 个不同学科的 9 名专家组成。主要工作内容包括: (1) 确定指南应用范围; (2) 组织成立指南制订小组和评审小组; (3) 筹办指南相关会议、论坛; (4) 核准指南

计划书；（5）审核临床问题、证据质量评估及评审意见；（6）审核利益声明表；（7）监管指南形成、审定推荐意见及批准指南发布。

1.2.2 指南制订小组

本指南的制订小组由来自多个学科的 32 名专家共同组成，包括 15 名核医学专家、4 名外科学专家、2 名内分泌学专家、3 名肿瘤学专家、4 名超声影像诊断学专家、2 名放射治疗学专家、1 名病理学专家及 1 名循证医学专家。主要工作内容包括：（1）撰写指南计划书初稿；（2）初步构建临床问题；（3）证据筛选和系统评价；（4）依据德尔菲法编制推荐意见；（5）撰写指南初稿；（6）外审后发布。

1.2.3 指南秘书组

本指南的秘书组由 10 名成员组成，主要任务：（1）记录指南制订的全过程；（2）协助指南工作组中其他小组完善指南相关事宜。

1.2.4 指南评审小组

本指南的评审小组由 21 名专家构成，共涉及 8 个临床专业，其中包括 9 名核医学专家、5 名外科学专家、2 名影像学专家、1 名内分泌学专家、1 名病理学专家、1 名放射治疗学专家、1 名肿瘤内科学专家、1 名循证医学专家。评审小组成员虽不直接参与指南制订，但在指南推荐意见达成共识后，将交由指南评审小组进行意见反馈，而后由指南指导委员会对其意见进行最终审定。

1.3 利益冲突声明与处理

指南各组成员在正式入组进行相关工作前，均先填写利益声明表，以申明可能存在的利益关系，并在指南中公开发表声明。本指南未接受任何医药企业基金资助，由中央高水平医院临床科研专项基金（2022-PUMCH-B-072）提供资金支持。资助方不参与指南具体制订工作，也不对指南最终内容和发布进行审核。

1.4 指南的目的和应用范围

1.4.1 目的

本指南遵循高质量临床循证医学证据制订，其主要目的是为临床医生提供指导性意见，以规范 RAIR-DTC 相关临床诊疗工作、提高患者诊治质量。具体包括：（1）为 RAIR-DTC 患者的临床诊治提供推荐建议；（2）制订科学的诊治评价标准；（3）制订系统的循证医学实践方案；（4）对相关医护人员进行规范化指导；（5）促进不同层级医疗机构对 RAIR-DTC 患者实现同质化诊疗。

临床医护人员在参考本指南相关诊疗方案的同

时，应与患者和/或其家属、监护人进行充分沟通、协商，同时还需考虑每例患者的具体情况，最终制订合理的个体化治疗方案。

1.4.2 应用范围

本指南指导委员会将对 RAIR-DTC 患者的诊疗管理范围达成共识，包括：RAIR-DTC 的界定、分子机制、预测与诊断、综合处置及随诊管理 4 个部分。涵盖的临床问题主要涉及 RAIR-DTC 的诊断、治疗前综合临床评估、随诊监测、局部治疗、系统治疗、治疗监测及随访管理等全方位的 RAIR-DTC 诊治管理。

1.4.3 使用者与目标人群

本指南可供以下人员使用：各层级医疗机构的核医学、外科学、肿瘤学、内科学及诊断学等多学科可能涉及 RAIR-DTC 诊治的医护人员。目标人群为 RAIR-DTC 患者。

1.5 临床问题的构建

本指南制定小组将总结诊治中常遇到的临床疑问，并参考相关指南、系统评价和专家共识，初步提出一系列结构化的临床问题，并发放问卷调查表对临床医护人员关心的问题调研及补充，最终制定临床问题重要性评分量表^[12]。在构建临床问题时，调查对象为具有多年甲状腺癌临床诊治工作经验的医护人员（主要为 CSCO 核医学专家委员会及甲状腺癌专家委员会委员），并按照 Likert 3 级量表对相应临床问题的重要性给予量化评价。

1.6 证据检索与筛选

1.6.1 纳入与排除标准

纳入标准：（1）研究对象为 RAIR-DTC 患者，年龄不限；（2）干预及对照措施不限；（3）结局指标不限；（4）文献类型：优先纳入临床实践指南、专家共识、高质量系统评价或高质量随机对照试验，如缺少高质量二次研究或原始研究，则考虑纳入其他系统综述、随机对照试验、高质量观察性研究等原始研究文献。

排除标准：（1）未行¹³¹I 治疗的晚期 DTC 患者；（2）研究内容与需解决的临床问题无关文献；（3）重复发表文献；（4）非最新版本的指南、专家共识；（5）指南或共识的编写计划书。

1.6.2 数据来源及检索策略

数据库检索范围：PubMed、Embase、The Cochrane Library、Web of Science、Clinical Trials. gov、中国生物医学文献服务系统、中国知网、万方数据知识服务平台等中英文数据库及国际指南联盟、英国国家临床医学研究所、ACP Journal Club。原始研究的检索时

限为各数据库建库至 2023 年 6 月；指南、共识及系统评价的检索时限为近 3 年，并对其重要参考文献进行追溯补充检索。中英文检索词由“碘难治性分化型甲状腺癌”“机制”“诊断”“治疗”“管理”和研究设计类型的主题词结合自由词组成。

1.6.3 证据预筛选及数据提取

根据上述纳入标准，通过研读文章题目、摘要和全文内容后进行系统筛选，确定最终纳入研究的文献，并根据预先设定的数据采集表提取纳入研究的详细信息。以上过程如出现分歧，则通过讨论解决或增加另一名研究者共同商讨确定。

1.6.4 证据方法学评价及筛选

采用 AMSTAR2 量表（针对系统性综述）、Cochrane 偏倚风险评估量表（针对随机对照试验）、NOS 量表（针对队列研究或病例对照研究）对预筛选的文献进行方法学质量评价^[13-15]。由 2 名研究者背对背独立评价，若评价意见出现分歧，则讨论解决或咨询经验丰富的第三名研究者以明确。

若针对某个临床问题，近 3 年内已有系统评价的 AMSTAR 评分为 9~11 分，原始研究偏倚风险较小且原始研究结果较为一致时，将直接使用该系统评价提供的证据。其他情况下，将综合是否已有系统评价、证据偏倚风险、已有证据与研究问题的匹配程度、结果精确性、异质性等因素判断是否需进一步开展针对临床问题的系统评价。若缺少高水平原始研究证据，则将继续寻找其他来源的证据。证据检索整体思路见图 1。

1.7 证据体系质量评价

1.7.1 定性系统评价

对于 RAIR-DTC 诊治相关证据，采用 CERQual 评价方法进行定性系统质量评价。所有系统质量评价的初始证据质量水平开始均默认为是高等级的，然后根据导致证据质量降低的 4 个因素（包括方法上的局限性、结论的一致性、数据的充分性、数据的相关性）对初始证据的默认等级进行降级，通过综合分析评价结果，最终将所有选用的证据等级划分为高、中、低、极低 4 个等级。

1.7.2 定量系统评价

证据体系质量的量化系统评价参照 GRADE 评价方法进行。对选用的解答相关临床问题的研究证据，首先进行初始质量等级划分，例如，采用随机对照试验的临床研究证据划分为高质量，观察性管理研究证据则划分为低质量；随后根据导致证据质量等级降低的 5 个因素（包括研究设计/执行的局限性、证据的

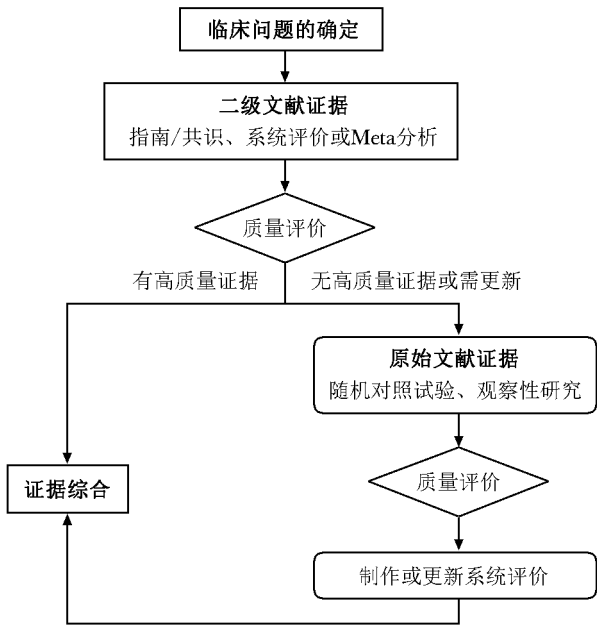


图 1 证据检索整体思路

间接性、结果的不一致性、结果的不精确性以及存在发表偏倚）以及证据质量等级提升的 3 个因素（包括大效应量、剂量-效应梯度以及合理的混杂因素）对初始质量等级重新进行调整，划分为高、中、低和极低 4 个等级。指南秘书组将以证据总结表的形式呈现最终结果。

1.8 推荐意见的形成

本指南制订小组将基于上述 GRADE 评价原则，平衡证据质量的利弊，组织两轮德尔菲法以达成共识，最终形成推荐意见。共识达成的原则为：如超过 50% 的专家选择“2”，且超过 70% 的专家选择“2”或“1”，则该推荐意见达成共识，且推荐强度为“强”；如超过 50% 的专家选择“2”或“1”，且低于 20% 的专家选择“-2”或“-1”，则该推荐意见亦可达成共识，推荐强度为“弱”；其余情况均视为该共识未能达成，推荐意见进入下一轮投票。对于指南中无协商一致意见且必须提出建议的问题，则由指南指导委员会进一步商讨，并参考投票结果分析确定最终的推荐意见^[6]。指南指导委员会对所有达成共识的推荐意见进行审核。

1.9 推荐意见的同行评审

在公开发布指南推荐意见前，将交由 8 个学科方向的 21 名专家组成的评审专家小组审阅并反馈意见，从赞同程度、表达清晰度和临床可行性 3 个方面进行审定，并填写相应改进意见及建议。反馈的意见及建议由指南秘书组进行记录、总结、整理，并参考指南

制订组专家建议对推荐意见进行修订。然后，指南指导委员会对最终修订稿进行评阅，并根据反馈对建议和指导意见全文进行改进，再就指导意见的最终版本提出建议。

1.10 指南的形成、发表与更新

指南的形成、发表与更新将遵照 RIGHT 标准严格、系统、透明地进行^[16]。本指南全文将在计划书发表 1~2 年内以中英文形式在期刊发表，且计划每 2~3 年对指南更新一次。指南更新需满足以下几点：（1）推荐意见无变化，但有新的证据表明样本规模较之前更大或质量更高；（2）推荐意见有改变，新的高质量证据不支持指南的已有推荐意见或已有推荐意见的安全性、目标人群等发生变化。

1.11 指南的传播与实施

指南将以期刊、手册或其他形式公开出版，可提供全文免费下载，并通过制作标准幻灯课件、录制解读视频等形式在期刊、媒体、CSCO 平台以及国内外甲状腺/肿瘤相关会议上进行传播推广。各地区核医学专业委员会及甲状腺专业学组组织相关专业医护人员进行培训学习。

2 指南意义与价值

RAID-DTC 病情进展迅速，是临床诊治的难点。2019 年，CSCO 甲状腺癌专家委员会编写了《碘难治性甲状腺癌的诊治管理共识（2019 年版）》，该共识是我国首部针对 RAID-DTC 的临床指导性文件，基于当时的循证医学证据，强调了血清学及影像学对该病的诊断意义，并针对后续局部及全身系统治疗提供了 7 条推荐意见及临床决策路径图，促进了本领域医护人员诊疗规范化。

近年来，分子生物学技术在甲状腺癌领域的深化探索，推动了基于分子特征精准诊疗在本领域的应用。2022 年，世界卫生组织针对甲状腺肿瘤的分类作出了重要创新性更新，以细胞起源作为新分类的框架基础，并以组织学和分子特征来定义肿瘤类别与亚型。国内外多项靶向药物临床试验数据陆续发表^[17-23]，为患者提供了更加多样化的用药选择，同时也带来了新的困惑与挑战，比如治疗时机把握、一线药物的选择、前线耐药后的二线治疗等问题。

《碘难治性分化型甲状腺癌的诊治管理指南》将基于当前国内外最新循证医学证据，参考指南方法学标准^[24]构建更加科学、准确的临床问题，最

终形成具有针对性的合理推荐意见，以强化本领域医护人员对 RAIR-DTC 精准诊疗的认识并形成临床处置规范。

作者贡献：温强负责起草计划书及计划书注册；王任飞负责绘图；黄蕤负责摘要翻译；张越伦负责方法学指导；林岩松负责项目整体运营及论文审核。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] Zheng RS, Zhang SW, Zeng HM, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016 [J]. J Nat Cancer Center, 2022, 2: 1-9.

[2] 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: 1-133.

[3] 刘延晴, 林岩松. 碘难治性分化型甲状腺癌诊治策略及预后 [J]. 中国实用外科杂志, 2019, 39: 216-220.

[4] 王任飞, 王勇, 石峰, 等. 碘难治性分化型甲状腺癌的诊治管理共识（2019 年版）[J]. 中国癌症杂志, 2019, 29: 476-480.

[5] 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: 2892-2829.

[6] Robin G, Michelle M, Dianne MW, et al. Clinical Practice Guidelines We Can Trust [M]. Washington (DC): National Academies Press (US), 2011.

[7] Brożek JL, Akl EA, Alonso CP, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines [J]. Allergy, 2009, 64: 669-677.

[8] Howard B, Mark H, Holger JS, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence [J]. J Clin Epidemiol, 2011, 64: 401-406.

[9] 拜争刚, 刘少堃, 黄崇斐, 等. 定性系统评价证据分级工具: CERQual 简介 [J]. 中国循证医学杂志, 2015, 15: 1465-1470.

[10] Melissa CB, Michelle EK, George PB, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care [J]. CMAJ, 2010, 182: E839-E842.

[11] 张方圆, 沈傲梅, 马婷, 等. 中国癌症症状管理实践指南计划书 [J]. 护理研究, 2018, 32: 8-12.

- [12] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations [J]. *BMJ*, 2008, 336: 924-926.
- [13] Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE 指南: II. 构建问题、确定重要结果 [J]. *中国循证医学杂志*, 2011, 11: 446-450.
- [14] Beverley JS, Barnaby CR, George W, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both [J]. *BMJ*, 2017, 358: j4008.
- [15] 熊俊, 陈日新. 系统评价/Meta 分析方法学质量的评价工具 AMSTAR [J]. *中国循证医学杂志*, 2011, 11: 1084-1089.
- [16] Chen Y, Yang K, Marušić A, et al. A reporting tool for practice guidelines in health care: the RIGHT statement [J]. *Ann Intern Med*, 2017, 166: 128-132.
- [17] 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.
- [18] Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372: 621-630.
- [19] Chi Y, Gao M, Zhang Y, et al. Anlotinib in locally advanced or metastatic radioiodine-refractory differentiated thyroid carcinoma: A randomized, double-blind, multicenter phase II trial [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31: S1347.
- [20] Lin YS, Qin SK, Yang H, et al. Multicenter Randomized Double-Blind Phase III Trial of Donafenib in Progressive Radioactive Iodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29: 2791-2799.
- [21] Lin Y, Qin S, Li Z, et al. Apatinib vs Placebo in Patients With Locally Advanced or Metastatic, Radioactive Iodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer: The REALITY Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA Oncol*, 2021, 8: 242-250.
- [22] Chen J, Ji Q, Bai C, et al. Surufatinib in Chinese Patients with Locally Advanced or Metastatic Differentiated Thyroid Cancer and Medullary Thyroid Cancer: A Multicenter, Open-Label, Phase II Trial [J]. *Thyroid*, 2020, 30: 1245-1253.
- [23] Brose MS, Robinson BG, Sherman SI, et al. Cabozantinib for previously treated radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: Updated results from the phase 3 COSMIC-311 trial [J]. *Cancer*, 2022, 128: 4203-4212.
- [24] Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines [J]. *BMJ*, 2016, 353: i2089.
- (收稿: 2023-07-23 录用: 2023-08-02 在线: 2023-08-22)
(本文编辑: 李 娜)