

碘 131 对分化型甲状腺癌的治疗应用进展

Progress in Iodine 131 for the Treatment of Differentiated Thyroid Cancer
WANG Rong-fu

王荣福

(北京大学第一医院, 北京 100034)

摘要: 术后应用碘 131 (^{131}I) 治疗适用于所有直径 $>1\text{cm}$ 的分化型甲状腺癌(DTC)。在治疗过程中, 患者的安全应首先考虑, 大多数情况下, 术后 ^{131}I 治疗标准固定剂量为 $1\sim 3\text{GBq}$ 。术后应用 ^{131}I 治疗有如下几点的作用: ①降低局部病灶的复发; ②降低死亡率; ③通过 ^{131}I 的全身扫描发现以前未知的转移灶等; ④提高甲状腺球蛋白的敏感性。对于甲状腺癌转移灶的治疗, 其结果与肿瘤的体积和分化程度密切相关。

关键词: 甲状腺肿瘤; 碘; 核素显像; 治疗

中图分类号: R736.1; R730.59 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2012)10-0742-04

起源于甲状腺滤泡细胞的甲状腺癌包括乳头状癌、滤泡状癌和未分化癌。甲状腺乳头状癌和滤泡状癌又被称为分化型甲状腺癌 (differentiated thyroid cancer, DTC), DTC 是最常见的甲状腺恶性肿瘤。对于 DTC 的治疗首先考虑手术治疗, 手术治疗后辅以碘 131 (^{131}I) 进行清除残余的甲状腺组织, 治疗局部淋巴结和/或远处转移灶, 通过 ^{131}I 的全身扫描发现以前未知的转移灶等。本文对近年来 DTC 手术后 ^{131}I 治疗及 DTC 转移灶 ^{131}I 治疗的应用与进展进行综述。

1 ^{131}I 在甲状腺切除术后应用

术后应用 ^{131}I 治疗适用于所有直径 $>1\text{cm}$ 的 DTC。在治疗过程中, 患者的安全应首先考虑, 大多数情况下, 术后 ^{131}I 治疗标准固定剂量为 $1\sim 3\text{GBq}$ 。一项长达十年之久的随访研究显示 ^{131}I 在术后的应用明显地降低局部复发及疾病相关的死亡率^[1]。对 ^{131}I 去除甲状腺癌术后剩余甲状腺组织的指征, 目前观点不一。美国甲状腺协会 (American Thyroid Association, ATA) 建议年龄小于 45 岁的患者如果伴有远处转移在术后应当应用 ^{131}I , 当患者年龄大于 45

基金项目: 国家重大科学仪器设备开发专项 (2011YQ03011409); 国家自然科学基金 (81071183)

通讯作者: 王荣福, 主任, 主任医师, 教授, 博士生导师, 博士; 北京大学第一医院核医学科, 北京市西城区西什库大街 8 号 (100034); E-mail: rongfu_wang2003@yahoo.com.cn。

收稿日期: 2012-09-03

岁且肿瘤分期为 T_{2-4} 、 N_{0-1} 、 M_{0-1} 时在术后应用 ^{131}I 治疗^[2]。欧洲甲状腺协会 (the European Thyroid Association, ETA) 建议当肿瘤分期为 T_{3-4} 、 N_1 、 M_1 时在术后应用 ^{131}I 治疗^[3,4]。对于甲状腺微小乳头状癌无远处转移者术后是否需要 ^{131}I 治疗现在相对统一, ATA、ETA 均不推荐, 对单发的、小的 DTC 患者进行 ^{131}I 术后治疗。患有小的乳头状甲状腺癌 (直径 $<1\text{cm}$) 按照 ETA 的分类属于低风险组。在这些患者中甲状腺在术后的残余较大, 通过 ^{131}I 很难安全地将其破坏。尽管有研究显示术后应用 ^{131}I 可以降低局部复发率^[5], 仅是针对中高危组在低风险组, 手术后应用治疗量 ^{131}I 不显示患者受益。

术后应用 ^{131}I 治疗有如下几点的作用: ①降低局部病灶的复发; ②降低死亡率; ③通过 ^{131}I 的全身扫描发现以前未知的转移灶; ④提高甲状腺球蛋白 (thyroglobulin, Tg) 的敏感性。众所周知, 诊断剂量下的全身 ^{131}I 扫描可以发现残余甲状腺和体内的功能性转移病灶。治疗剂量的 ^{131}I 全身扫描比诊断剂量的全身 ^{131}I 扫描能多发现 20% 的病灶, 改变肿瘤的分期, 有利于进一步的治疗, 两者 ^{131}I 的用量通常相差 20~30 倍。另外应用 SPECT/CT 系统还可以对甲状腺残留部分、局部复发转移灶或远处转移做出精确的解剖定位^[6,7]。

术后应用 ^{131}I 治疗需要患者低碘饮食 2~3 周, 通过降低甲状腺激素水平以便刺激促甲状腺激素 (TSH) 的释放或应用重组人 TSH, 这样可以增加术

后残余甲状腺组织或转移灶对 ^{131}I 的摄取。

2 ^{131}I 治疗甲状腺癌转移灶

治疗的效果与肿瘤的体积和分化程度密切相关^[8]。对于不能手术或不能完全切除且有一定放射性碘摄取的病灶有一定价值。 ^{131}I 对转移灶的治疗应当符合个人剂量要求^[9-11],以达到最佳的治疗效果。

2.1 局部复发及淋巴结转移

在用 ^{131}I 对局部复发及淋巴结转移治疗之前,应当先检查是否有手术切除的可能性,优先选择手术,即使病灶有 ^{131}I 摄取,也优先考虑切除病灶。大部分切除术提高了 ^{131}I 治疗的效果^[2-4]。然而,对于小的淋巴结转移,可直接进行 ^{131}I 治疗,无需进行手术。

2.2 肺部的远处转移

是否采用 ^{131}I 治疗取决于肺部病灶对 ^{131}I 的摄取、类型、体积以及以前 ^{131}I 治疗的效果。一般来说,年轻患者伴有甲状腺乳头状腺癌肺部弥漫性、小结节转移病灶对 ^{131}I 有较强的摄取^[12-14]。对这些病例的 ^{131}I 的治疗如果有必要可以重复进行,但要间隔 6~12 个月。在这些患者中可以达到完全缓解,但是如果剂量较大时可能引起肺炎或肺纤维化。

大结节肺转移灶主要发生于患有甲状腺滤泡状癌的成人患者中。相对于发生于年轻患者中的小结节肺部病灶,大结节肺转移灶更容易通过平面影像或 CT 扫描检查出来。对于这些患者,仍然考虑 ^{131}I 治疗,但是很难达到完全缓解^[13-15]。临床实际工作中可能遇到的部分患者 CT 检查可见肺转移灶,诊断或治疗剂量后的 ^{131}I 全身或局部显像未见明显摄碘灶, ^{18}F -FDG PET/CT 显像示病灶葡萄糖摄取不高,而血清 Tg 水平明显高于正常参考值水平。分析可能为转移甲状腺癌细胞失分化,表现为不摄取碘。因此,对这种失分化甲状腺癌不摄取碘的病灶不宜采用 ^{131}I 治疗,建议其他干预治疗,若手术切除、介入治疗或放疗等。

2.3 骨转移

对于患有骨转移的患者是否用 ^{131}I 治疗主要取决于病理性骨折的风险、神经方面的并发症、骨痛的程度以及 ^{131}I 的摄取情况。通过手术切除实体的转移瘤比 ^{131}I 治疗效果更好, ^{131}I 治疗仅起到姑息治疗

作用^[14,16,17]。在姑息治疗时, ^{131}I 治疗要联合外部放疗,外部放疗可以提高骨的稳定性。

2.4 脑转移

对于脑转移的患者,手术切除病灶是最主要的选择,并不依赖 ^{131}I 的摄取情况^[18,19]。如果手术不可行,则推荐放疗。如果要进行 ^{131}I 治疗必须应用糖皮质激素来预防水肿及可能的并发症。

2.5 ^{131}I 治疗的剂量

对于 ^{131}I 治疗转移癌的剂量往往根据经验在 4~11GBq 之间。然而,具体应用的剂量应该以剂量测定为标准,如肿瘤内的剂量测定^[8-10]。肿瘤内的剂量测定是达到最佳治疗效果的惟一途径。

3 血清 Tg 水平增高患者的治疗措施

Tg 虽然不是诊断 DTC 复发或远处转移的“金标准”,但是在 DTC 的预后诊断和监测疗效中仍有最重要的意义。血清 Tg 水平的升高是 DTC 术后复发或转移的确定性标志,定期随访血清 Tg 有助于 DTC 患者的预后判断和监测治疗效果,血清 Tg 显著增高往往提示甲状腺癌的复发。

临床上也可能会遇到这样一些情况,即一些患者在诊断性扫描中 ^{131}I 摄取呈阴性,但是 Tg 的水平却随时间逐渐升高。多位专家表明治疗剂量的 ^{131}I 应用可以降低 Tg 的水平,但治疗后的扫描仍然是阴性的^[20-22]。对于 Tg 的水平持续升高的患者, ^{131}I 治疗的主要目的是定位转移灶并让患者进行手术治疗,如果手术不可行,则依靠 ^{131}I 的治疗作用。在这些患者中大约有 50%能通过治疗量的 ^{131}I 全身显像寻找出转移灶,如果治疗量的 ^{131}I 全身扫描没有找出肿瘤,则进行 ^{18}F -FDG PET/CT 来寻找肿瘤组织^[23,24]。

4 ^{131}I 治疗副作用

^{131}I 治疗最常见的永久性副作用是口腔干燥症,是由于慢性的唾液腺炎症引起的,另外还伴有味觉消失及龋齿风险的增加,有时伴有泪腺功能的损坏。患有口腔干燥症的患者应积极预防龋齿^[2]。 ^{131}I 治疗甲状腺癌患者是否会增加白血病和实体瘤的发生率还没有定论。通过对来自于瑞典、法国及意大利共 6 841 例甲状腺癌患者的调查发现,高累积治疗

剂量 ($>22\text{GBq}$) 的 ^{131}I 能导致剂量依赖性的实体瘤 (骨肿瘤、软组织肿瘤、结肠癌、直肠癌、唾液腺肿瘤) 和白血病发生率的轻微增高^[25]。然而,最近在美国的一次研究中发现不同的结果,研究对象包括 10 000 例甲状腺癌患者和 19 000 名正常人,在该研究中并没有发现 ^{131}I 治疗与肿瘤高发有任何关系^[26]。即使如此,在通过 ^{131}I 治疗时,特别是重复治疗,应当尽量做一些有利于肿瘤早期诊断的检查^[27]。

5 小 结

国内外文献报道,甲状腺癌发病率呈逐年增加趋势。2009 年美国大约有 37 200 例新诊断甲状腺癌患者,1973~2002 年间甲状腺癌的年发生率 3.6/10 万增加到 8.7/10 万,约增加 2.4 倍^[28]。据我国上海市的统计资料显示,甲状腺癌的发病率为 2.39/10 万,并有逐年增加的趋势。可能与医疗保健水平的提高,大规模体检的开展,影像融合技术的发展如 SPECT/CT、PET/CT 的使用,使得甲状腺肿瘤的检出率明显提高^[29-31]。DTC 约占甲状腺恶性肿瘤的 80%。目前 DTC 的最佳治疗方案为外科手术近全切除+ ^{131}I 去除甲状腺癌术后残留组织或甲状腺癌转移灶+甲状腺激素抑制治疗。DTC 具有多中心病灶,隐匿癌的发生率较高。用 ^{131}I 去除甲状腺癌术后剩余甲状腺组织可去除隐匿性病灶而降低甲状腺癌的复发率。大多数情况下,术后 ^{131}I 治疗标准固定剂量为 1~3GBq。对于甲状腺癌转移灶的治疗,其效果与肿瘤的体积和分化程度密切相关。 ^{131}I 治疗转移癌的剂量往往根据经验在 4~11GBq 之间,具体应用的剂量应该以剂量测定为标准。对于 Tg 水平不明原因的持续升高的患者推荐使用 ^{131}I 全身扫描找出转移灶,如果治疗量的 ^{131}I 全身扫描没有找出肿瘤,应用 ^{18}F -FDG PET 继续查找。

参考文献:

- [1] Luster M, Clarke SE, Dietlein M, et al. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2008, 35(10): 1941-1959.
- [2] Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer[J]. Thyroid, 2006, 16(2): 109-142.
- [3] Pacini F, Schlumberger M, Harmer C, et al. Post-surgical

- use of radioiodine (I-131) in patients with papillary and follicular thyroid cancer and the issue of remnant ablation: a consensus report[J]. Eur J Endocr, 2005, 153(5): 651-659.
- [4] Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium [J]. Eur J Endocr, 2006, 154 (6): 787-803.
- [5] Pelizzo MR, Boschin IM, Toniato A, et al. Natural history, diagnosis, treatment and outcome of papillary thyroid microcarcinoma (PTMC): a monoinstitutional 12-year experience[J]. Nucl Med Commun, 2004, 25 (6): 547-552.
- [6] Yamamoto Y, Nishiyama Y, Monden T, et al. Clinical usefulness of fusion of ^{131}I SPECT and CT images in patients with differentiated thyroid carcinoma [J]. J Nucl Med, 2003, 44 (12): 1905-1910.
- [7] Tharp K, Israel O, Hausmann J, et al. Impact of ^{131}I -SPECT/CT images obtained with an integrated system in the follow-up of patients with thyroid carcinoma [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2004, 31(10): 1435-1442.
- [8] 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 Endocr Metab, 2006, 91 (8): 2892-2899.
- [9] van Nostrand D, Atkins F, Yeganeh F, et al. Dosimetrically determined doses of radioiodine for the treatment of metastatic thyroid carcinoma [J]. Thyroid, 2002, 12 (2): 121-134.
- [10] Dorn R, Kopp J, Vogt H, et al. Dosimetry-guided radioactive iodine treatment in patients with metastatic differentiated thyroid cancer: largest safe dose using a risk-adapted approach[J]. J Nucl Med, 2003, 44 (3): 451-460.
- [11] Tuttle RM, Leboeuf R, Robbins RJ, et al. Empiric radioactive iodine dosing regimens frequently exceed maximum tolerated activity levels in elderly patients with thyroid cancer[J]. J Nucl Med, 2006, 47 (10): 1587-1591.
- [12] Ilgan S, Karacalioglu AO, Pabuscu Y, et al. Iodine-131 treatment and high-resolution CT: results in patients with lung metastases from differentiated thyroid carcinoma[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2004, 31 (6): 825-830.
- [13] Ronga G, Fiesi M, Montesano T, et al. Lung metastases from differentiated thyroid carcinoma. A 40 years' experience[J]. Q J Nucl Med Mol Imaging, 2004, 48 (1): 12-19.
- [14] Schlumberger M, Challeton C, De Vathaire F, et al. Radioactive iodine treatment for lung and bone metastases from thyroid carcinoma[J]. J Nucl Med, 1996, 37 (4): 598-605.

- [15] Reiners C. Radioiodine therapy in patients with pulmonary metastases of thyroid cancer: when to treat, when not to treat? [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2003, 30 (7):939-942.
- [16] Bernier MO, Leenhardt L, Hoang C, et al. Survival and therapeutic modalities in patients with bone metastases of differentiated thyroid carcinomas [J]. J Clin Endocr Metab, 2001, 86 (4):1568-1573.
- [17] Zettinig G, Fueger BJ, Passler C, et al. Long-term follow-up of patients with bone metastases from differentiated thyroid carcinoma—surgery or conventional therapy? [J]. Clin Endocr, 2002, 56 (3):377-382.
- [18] Chiu AC, Delpassand ES, Sherman SI. Prognosis and treatment of brain metastases in thyroid carcinoma [J]. J Clin Endocr Metab, 1997, 82 (11):3637-3642.
- [19] McWilliams RR, Giannini C, Hay ID, et al. Management of brain metastases from thyroid carcinoma: a study of 16 histopathologically confirmed cases over 25 years [J]. Cancer, 2003, 98 (22):356-362.
- [20] Pacini F, Agate L, Elisei R, et al. Outcome of differentiated thyroid cancer with detectable serum thyroglobulin and negative diagnostic (131)I whole body scan: comparison of patients treated with high (131)I activities versus untreated patients [J]. J Clin Endocr Metab, 2001, 86 (9):4092-4097.
- [21] 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 Endocr, 2003, 148 (6):589-596.
- [22] Kabasakal L, Selcuk NA, Shafipour H, et al. Treatment of iodine-negative thyroglobulin-positive thyroid cancer: differences in outcome in patients with macrometastases and patients with micrometastases [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2004, 31 (11):1500-1504.
- [23] Leboulleux S, Schroeder PR, Schlumberger M, et al. The role of PET in follow-up of patients treated for differentiated epithelial thyroid cancers [J]. Nat Clin Practice Endocr Metab, 2007, 3 (2):112-121.
- [24] Zoller M, Kohlfuerst S, Igerc I, et al. Combined PET/CT in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma: what is the impact of each modality? [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2007, 34 (4):487-495.
- [25] Rubino C, de Vathaire F, Dottorini ME, et al. Second primary malignancy in thyroid cancer patients [J]. Br J Cancer, 2003, 89 (9):1638-1644.
- [26] Bhattacharyya N, Chien W. Risk of second primary malignancy after radioactive iodine treatment for differentiated thyroid carcinoma [J]. Ann Otol Rhinol Laryngol, 2006, 115 (8):607-610.
- [27] Alexander C, Bader JB, Schäfer A, et al. Intermediate and long-term side effects of high-dose radioiodine therapy for thyroid carcinoma [J]. J Nucl Med, 1998, 39 (9):1551-1554.
- [28] Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer [J]. 2009, 19 (11):1167-1214.
- [29] 王荣福, 李险峰, 王强. SPECT/CT 的最新应用进展 [J]. CT 理论与应用研究, 2012, 21 (3):577-582.
- [30] 王荣福. PET/CT 分子影像新技术在肿瘤应用 [J]. 肿瘤学杂志, 2011, 17 (10):727-729.
- [31] 王荣福. PET/CT——分子影像学新技术应用 [M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2011. 149-158.

志 谢

本期肿瘤核医学研究专题由北京大学第一医院核医学科王荣福教授组稿。在此对王荣福教授的辛勤劳动和各位专家的支持表示感谢!

《肿瘤学杂志》编辑部