

放射性核素在分化型甲状腺癌诊疗中的应用现状和进展

吴 茜, 张建华, 王荣福

(北京大学第一医院, 北京 100034)

摘要:探讨放射性核素在分化型甲状腺癌诊断和治疗中的应用, 对比国内外治疗方法的异同点, 总结和讨论 ^{131}I 在甲状腺癌治疗中的地位、优势、关键问题等, 以及甲状腺癌复发或转移的检测和分子影像核技术在甲癌诊断中的作用。

关键词:放射性核素; ^{131}I ; 甲状腺肿瘤

中图分类号: R736.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2014)11-0904-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2014.11.B007

Overview and Progress in Radionuclide for Diagnosis and Treatment of Differentiated Thyroid Cancer

WU Qian, ZHANG Jian-hua, WANG Rong-fu

(Peking University First Hospital, Beijing 100034, China)

Abstract: We discuss the application of radionuclide in diagnostics and therapeutics of differentiated thyroid cancer, compare similarities and differences between treatments at home and abroad, summarize and discuss the status of ^{131}I in thyroid cancer treatment, benefits, key issues, the role of recurrent or metastatic thyroid cancer detection and molecular imaging techniques in nuclear science in diagnosis of thyroid cancer.

Subject words: radionuclide; ^{131}I ; thyroid neoplasms

甲状腺结节是内分泌系统的常见病。2010 年在我国十大城市进行的流行病学调查显示, 甲状腺结节的患病率达 18.6%^[1], 其中约 5%~15% 最终被诊断为甲状腺癌(甲癌)^[2]。甲状腺癌患者 80% 以上为分化型甲状腺癌(differentiated thyroid cancer, DTC), 包括滤泡状和乳头状两种病理类型。DTC 恶性程度不高, 病死率低。随着诊断技术提高及综合治疗的发展, 成为预后较佳的肿瘤。目前国际上公认手术+ ^{131}I 治疗+甲状腺激素的治疗方案是 DTC 患者最理想的选择。DTC 术后可能残留甲状腺组织及不易切除的隐匿微小病灶, 可能发生复发和转移, 而 ^{131}I 能够被残留组织、微小病灶和转移灶摄取, 核素治疗正是利用这一特点。 ^{131}I 衰变产生 β 粒子通过电离作用破坏

甲状腺细胞, β 粒子在甲状腺内的平均射程仅 1~2mm, 不对周围组织造成辐射损伤, 是安全、准确、有效的核素治疗方法。

1 DTC 的早期诊断

分化型甲状腺癌早期诊断的关键在于尽早判别甲状腺结节的良恶性, 可采用手法触诊、B 超、细针穿刺细胞学等方法。B 超可检出直径 2mm 的结节, 对于发现微小钙化点和不规则囊腔有特殊价值^[3]。细针穿刺(fine-needle aspiration, FNA)因安全、简便、准确等特点, 成为目前甲状腺结节性质判定和指导治疗的金标准^[4]。按照美国甲状腺学会(American Thyroid Association, ATA)指南, 初次活检未能诊断的结节再次 FNA 检查时须在超声引导下进行^[5]。B 超与细针穿刺活检相结合的方法, 诊断甲状腺恶性结节准确率高, 与术后病理相对照准确率可以达到 90% 左右^[3]。近年来免疫组织化学和液基细胞技术

基金项目: 国家自然科学基金(81071183); 国家重大科学仪器设备开发专项(2011YQ03011409); 十二五国家支撑项目基金(2014BAA03B03)

通讯作者: 王荣福, 教授, 主任医师, 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_wang@163.com

吴茜与张建华为共同第一作者

收稿日期: 2014-05-23

的发展提高了穿刺细胞学诊断水平,基因诊断学的发展使得一些分子可作分子标志物帮助早期诊断甲癌,与细针穿刺细胞学结合,甲癌早期诊断率大大提高^[6]。

2 分子影像技术在 DTC 诊断中的应用

分子核医学技术可实现细胞和分子水平上定性和定量地显示甲状腺特定分子的表达及其水平的变化。被应用最广泛的是 ^{131}I SPECT/CT 显像,它可以实现对病灶的精确定位,区分残留甲状腺组织、生理性摄取和转移灶。PET/CT 和 PET/MR 融合了功能成像和解剖成像,能检测出更细小的病变组织,提供精确的解剖定位,提高对肿瘤诊断的准确性。PET/CT 和 PET/MR 可以有效检测出已有临床指征而常规手段检测不出的病灶,进而对病患及时治疗^[7]。肿瘤失分化会引起患者出现的甲状腺球蛋白(thyroglobulin, Tg) 阳性而 ^{131}I 全身扫描阴性, PET/CT 能提高病灶检出率,并可对病情进行再分期^[8]。PET/MR 不会产生射线辐射,具有更好的软组织成像功能,在 DTC 诊断中具有优势,但由于其产生较晚,造价较高,普及度不如 PET/CT^[9]。随着 SPECT/CT、PET/CT、PET/MR 越来越广泛的应用,将发现更多以疾病发生发展过程中的分子、蛋白及细胞水平变化为靶点的分子探针^[10]。

3 DTC 的治疗模式

美国国立甲状腺癌治疗协作研究组(National Thyroid Cancer Treatment Collaborative Research Group, NTCTCRG)对 2 936 例 DTC 患者进行 3 年随访^[11],发现手术加 ^{131}I 治疗优于单纯手术,有助于延长 II~IV 期 DTC 患者的总体生存率和无疾病进展时间,可以将 II~IV 期肿瘤相关死亡率从 3.75% 降至 1.87%,而复发率从 12.1% 降至 7%。TSH 抑制治疗(甲状腺激素替代治疗)联合手术和 ^{131}I 治疗则更好地体现了甲癌综合治疗的优势,我国有临床研究表明仅行手术组的复发率为 29.6%,而手术+ ^{131}I 治疗+甲状腺片治疗组的复发率为 3.57%^[12]。目前“手术+ ^{131}I +甲状腺激素”模式 ATA 和美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)推荐的治疗分化型甲癌的方法^[5,13],在全世界广泛推

广,它可以降低甲状腺癌的复发率,显著延长患者的生存期,甚至使患者实现无病生存。

3.1 国内外手术治疗的比较

国外的切除方式较为激进,欧美指南均推荐将双侧甲状腺全切或患侧全切+对侧近全切作为 DTC 主流手术方式,而国内建议更折中,纳入外科医生自身水平作为判定,考虑到了我国外科专科化发展限制,以及手术对喉返神经和甲状腺的损伤。国内外直径 4cm 以上结节要求进行全/近全切手术^[14]。

3.2 国内外激素替代疗法的比较

TSH 抑制治疗需要评估风险和获益来进行个体化治疗,国外未给出针对 TSH 疗法风险和获益评估的标准,缺少 TSH 抑制疗法不良反应的预防管理。国内在规范化诊治方面有所进步,提出了基于初治期和随访期复发双风险评估的 TSH 抑制治疗理念^[14,15]。国内外指南对 DTC 的复发危险度分层基本一致^[16]。

4 ^{131}I 治疗 DTC 的相关问题

4.1 ^{131}I 清甲和治疗残余灶的疗效

^{131}I 去除甲状腺癌术后残余甲状腺组织(简称清甲)并消除隐匿在残留组织中的微小癌灶,使以残留甲状腺为来源的 Tg 检测甲癌复发或转移的灵敏度增加,发现普通剂量全身显像不能发现的病灶,并加以清除,对甲癌并骨或肺转移患者也明显提高其生存率^[17]。 ^{131}I 去除残留甲状腺组织疗效与病理类型无关,而对转移灶疗效与病理类型有关。

4.2 ^{131}I 的治疗时机

^{131}I 治疗 DTC 的关键问题是 ^{131}I 的治疗时机^[18]。进行 ^{131}I 治疗前要求全甲状腺切除或近全切除,手术范围要充足^[16]。除了甲状腺结节或癌灶均 <1cm 且无其他高危因素者,均可考虑 ^{131}I 治疗^[14]。在 ^{131}I 治疗前需要降低稳定碘的浓度,停用甲状腺片,同时要升高血清中 TSH 水平。通过检测血清 TSH 水平以确定行 ^{131}I 治疗或检查的时间,治疗前 TSH 的水平最好超过 30mU/L^[13]。我国目前 ^{131}I 治疗普及率低存在的客观问题是同位素治疗病房不足、 ^{131}I 最佳治疗时机的复杂苛刻以及医院科室受医疗收入影响。

4.3 ^{131}I 治疗 DTC 的剂量方法

治疗 DTC 有 3 种 ^{131}I 剂量方法^[19]:①固定剂量法。清除残余甲状腺组织采取常规固定大剂量 3 700MBq(100mCi)治疗,有颈部淋巴结转移用 4 550~

5 225MBq(150~175mCi) 治疗,肺转移者用 5 225~7 400MBq(175~200mCi),骨转移或更远处转移常用 7 400MBq(200mCi)或以上。②定量调节 ^{131}I 剂量。对于残留的甲状腺放射碘有效剂量为 50 000~60 000cGy,通过肿瘤大小来计算肿瘤接受剂量。③血 ^{131}I 最大剂量控制。放射碘治疗血中最高允许剂量 200cGy,应保证 48h 后全身滞留量小于 422MBq (120mCi),肺部剂量小于 296MBq (80mCi),当肺部出现弥漫性转移,最大管理的剂量应小于 11 100MBq (300mCi)。制定甲癌治疗剂量时须满足消除病灶实际需要量,同时注意受治者血液最大耐受量^[20,21]。

5 T_g 在检测 DTC 复发或转移的应用价值

残余甲状腺组织被完全清除后,体内无 T_g 来源,检测血清 T_g 水平可以检测和诊断 DTC 的复发或转移。由于 T_g 存在半衰期,术后 6~8 周的含量才反映残留组织的大小^[22]。

血清 T_g 测定和 ^{131}I 显像是 DTC 患者治疗后主要随访手段,当两者均阳性时,提示 DTC 复发或有转移灶,需行 ^{131}I 治疗。血清 T_g 增高,但扫描阴性,仍高度提示肿瘤复发或转移,需结合颈部超声等其他检查进一步评估^[23],T_g 阳性而碘扫描阴性可能与肿瘤细胞的失分化有关。

6 ^{131}I 治疗 DTC 对白细胞的影响

研究表明利用 ^{131}I 治疗分化型甲状腺癌,辐射对患者白细胞影响轻微,且为一过性,不受病理类型、性别、年龄等因素影响,与残甲组织多少也无关^[24]。白细胞特别是淋巴细胞对辐射敏感,受照后 1~3 天的白细胞总数和淋巴细胞计数是早期诊断的重要依据。一般说来,受照剂量在 0.20~0.25Gy 者,外周血象无明显变化;受照剂量在 0.25~0.50Gy 者,部分患者出现白细胞和血小板轻度下降。针对患者白细胞下降这一情况,临床应用最多的口服药物是利可君,它具有促进白细胞和血小板增生的作用,用来预防和治疗 ^{131}I 治疗甲状腺癌后白细胞下降^[25]。总体来说, ^{131}I 是治疗甲状腺癌安全有效且无显著副作用的途径。

参考文献:

- [1] Gao ZR. Results interpretation and application of radionuclide imaging on diagnosis of thyroid nodules [J]. Chinese Journal of Bases and Clinics in General Surgery, 2011, 18 (8): 790-793. [高再荣. 核素显像在甲状腺结节诊断中的应用和结果判读[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2011, 18(8): 790-793.]
- [2] Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer[J]. Thyroid, 2009, 19(11): 1167-1214.
- [3] Wu J, Guan XQ, Gu SC, et al. Diagnosis of ultrasound guided fine needle aspiration cytology for thyroid carcinoma[J]. Modern Oncology, 2011, 19(10): 1971-1973. [吴骥, 管小青, 顾书成, 等. 超声引导下细针穿刺细胞学检查在甲状腺癌诊断中的应用 [J]. 现代肿瘤医学, 2011, 19 (10): 1971-1973.]
- [4] Gharib H, Papini E, Valcavi R, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules [J]. Endocr Pract, 2006, 12(1): 63-102.
- [5] Smallridge RC, Ain KB, Asa SL, et al. American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer[J]. Thyroid, 2012, 22(11): 1104-1139.
- [6] Hu SY, Wu YJ. Research advancements of thyroid cancer related gene[J]. Medical Recapitulate, 2009, 15(13): 1953-1956. [胡淑阳, 吴艺捷. 甲状腺癌相关基因的研究进展 [J]. 医学综述, 2009, 15 (13): 1953-1956.]
- [7] Wang RF. Application of new technology PET/CT [J]. CT Theory and Applications, 2009, 18(4): 9-14. [王荣福. PET/CT 新技术应用[J]. CT 理论与应用研究, 2009, 18 (4): 9-14.]
- [8] Yu P, Gong FL, Wang RF, et al. Analysis on correlation of thyroglobulin with ^{131}I -iodine whole body scan in differentiated thyroid carcinoma patients after thyroid ablation[J]. Journal of Jilin University, 2011, 24(7): 691-694. [于鹏, 宫凤玲, 王荣福, 等. 分化型甲状腺癌清甲治疗后 ^{131}I 全身显像与甲状腺球蛋白测定的相关性 [J]. 吉林大学学报, 2011, 24(7): 691-694.]
- [9] Wang Q, Wang RF. Progress of PET/MR techniques [J]. Chinese Journal of Medical Imaging Technology, 2011, 27 (11): 2361-2364. [王强, 王荣福. PET/MR 研究进展[J]. 中国医学影像技术, 2011, 27(11): 2361-2364.]
- [10] Wang RF. Application of radionuclide tracing technique

- on the diagnosis and treatment for diseases [J]. *Journal of Chinese Oncology*, 2013, 19(12):911-913. [王荣福. 核素示踪技术在疾病诊治中的应用[J]. *肿瘤学杂志*, 2013, 19(12):911-913.]
- [11] Jonklaas J, Sarlis NJ, Litofsky D, et al. Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy[J]. *Thyroid*, 2006, 16(12):1229-1242.
- [12] Sun JG. United ^{131}I with thyroid surgery and drug of clinical observation on treatment of 30 cases of thyroid papillary carcinoma [J]. *Shandong Medical Journal*, 2010, 50(35):90-91. [孙敬国. 手术联合 ^{131}I 、甲状腺片治疗甲状腺乳头状癌 30 例疗效观察[J]. *山东医药*, 2010, 50(35):90-91.]
- [13] Huang T. ATA, NCCN and European similarities and differences in differentiated thyroid cancer clinical guidelines and domestic applications[J]. *Chinese Journal of Practical Surgery*, 2011, 31(5):407-410. [黄韬. ATA、NCCN 及欧洲分化型甲状腺癌临床指南异同点和国内应用探讨[J]. *中国实用外科杂志*, 2011, 31(5):407-410.]
- [14] Tian W, Luo J. Comparison of thyroid nodules and differentiated thyroid cancer guidelines from American and Chinese[J]. *Chinese Journal of Practical Surgery*, 2013, 33(6):475-479. [田文, 罗晋. 中国与美国甲状腺结节与分化型甲状腺癌诊治指南比较[J]. *中国实用外科杂志*, 2013, 33(6):475-479.]
- [15] Biondi B, Cooper DS. Benefits of thyrotropin suppression versus the risks of adverse effects in differentiated thyroid cancer[J]. *Thyroid*, 2010, 20(2):135-146.
- [16] Zeng FY, Zhang XL. Diagnosis and treatment of differentiated thyroid cancer; current status and post-guidelines prospective[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2013, 22(5):638-642. [曾繁余, 张显岚. 分化型甲状腺癌诊治现状及后指南时代的展望 [J]. *中国普通外科杂志*, 2013, 22(5):638-642.]
- [17] Harris PJ, Bible KC. Emerging therapeutics for advanced thyroid malignancies; rationale and targeted approaches[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2011, 20(10):1357-1375.
- [18] Smallridge RC, Ain KB, Asa SL, et al. American Thyroid Association Guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer[J]. *Thyroid*, 2012, 22(11):39.
- [19] Sun Y, Yu J, Fang XD. Application of Iodine 131 in thyroid disease [J]. *Chinese Journal of Control of Endemic Diseases*, 2012, 27(5):391-392. [孙尧, 于杰, 房学东. 碘 131 在甲状腺疾病中的应用 [J]. *中国地方病防治杂志*, 2012, 27(5):391-392.]
- [20] Salvatori M, Luster M. Radioiodine therapy dosimetry in benign thyroid disease and differentiated thyroid carcinoma[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2010, 37(4):821-828.
- [21] Sawka AM, Brierley JD, Tsang RW, et al. An updated systematic review and commentary examining the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation in well-differentiated thyroid cancer [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2008, 37(2):457-480.
- [22] Wang RF. Progress in iodine 131 for the treatment of differentiated thyroid cancer [J]. *Journal of Chinese Oncology*, 2012, 18(10):742-745. [王荣福. 碘 ^{131}I 对分化型甲状腺癌的治疗应用与进展 [J]. *肿瘤学杂志*, 2012, 18(10):742-745.]
- [23] Gao M. Guidelines for diagnosis and treatment of thyroid nodules and differentiated thyroid cancer[J]. *Chinese Journal of Clinical Oncology*, 2012, 39(17):1249-1272. [高明. 甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南[J]. *中国肿瘤临床*, 2012, 39(17):1249-1272.]
- [24] Zhang WF, Yuan MH, Jiang RJ, et al. Effects of ^{131}I Iodine radio therapy on leukocyte of thyroid carcinoma patients [J]. *Modern Oncology*, 2010, 18(5):877-880. [张王峰, 袁梦晖, 蒋仁晶, 等. 放射性 ^{131}I 碘治疗对甲状腺癌患者白细胞的影响[J]. *现代肿瘤医学*, 2010, 18(5):877-880.]
- [25] Wang RF, Wang F, Wu Q, et al. Clinical application of iodine 131 radiotherapy combined with leucogin in post-operated patient with differentiated thyroid cancer [J]. *Labeled Immunoassays and Clinical Medicine*, 2014, 21(1) 19-21, 28. [王荣福, 王飞, 吴茜, 等. 分化型甲状腺癌术后 ^{131}I 联合利可君治疗的临床应用研究[J]. *标记免疫分析与临床*, 2014, 21(1):19-21, 28.]