

甲状腺癌脑转移诊断及治疗的研究进展

金凯, 夏亮, 张树远, 李立文, 邹扬帆, 吴斌, 孙才兴

(中国科学院大学附属肿瘤医院(浙江省肿瘤医院), 中国科学院基础医学与肿瘤研究所, 浙江 杭州 310022)

摘要: 甲状腺癌是常见的内分泌肿瘤, 针对甲状腺癌的发病机制及治疗方案越来越成熟, 但由于甲状腺癌脑转移发病率很低, 临床上对于甲状腺癌脑转移患者的诊断和治疗仍很局限。全文就甲状腺癌脑转移患者的临床表现、影像学特点、分子遗传学特点及治疗手段等研究进展进行综述。

关键词: 甲状腺肿瘤; 脑转移; 诊断; 治疗

中图分类号: R736.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2021)08-0678-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2021.08.B013

Advances in Diagnosis and Treatment of Brain Metastases from Thyroid Cancer

JIN Kai, XIA Liang, ZHANG Shu-yuan, LI Li-wen, ZOU Yang-fan, WU Bin, SUN Cai-xing
(The Cancer Hospital of the University of Chinese Academy of Sciences (Zhejiang Cancer Hospital),
Institute of Basic Medicine and Cancer (IBMC), Chinese Academy of Sciences, Hangzhou 310022, China)

Abstract: Thyroid cancer is a common endocrine tumor; with the increasing knowledge of the pathogenesis, its treatment options have become more and more mature. However, because the incidence of brain metastasis from thyroid cancer is very low, the diagnosis and treatment of patients with brain metastases from thyroid cancer are often limited clinically. This article reviews the clinical manifestations, imaging findings, genetic characteristics and treatment methods of patients with brain metastases from thyroid cancer.

Subject words: thyroid cancer; brain metastasis; diagnosis; treatment

甲状腺癌是常见的头颈部恶性肿瘤, 近年来甲状腺癌发病率呈逐年增长趋势。甲状腺癌发生远处转移最常见的部位是肺、骨, 而脑转移很少发生, 大约占所有远处转移的 0.1%~5.0%; 一旦发生脑转移则预后很差, 中位生存期约 7.1~33 个月^[1-2]。目前针对甲状腺癌脑转移的研究很少, 多是个案报道或小样本回顾性研究, 因此临床上对于甲状腺癌发生脑转移后的诊断、治疗较困难。本文回顾了针对甲状腺癌脑转移的各项研究, 从临床特点、影像学特点、分子遗传学特点及治疗手段等方面进行总结分析, 以期能为临床上对甲状腺癌脑转移的诊治提供帮助。

基金项目: 国家自然科学基金青年基金(81502147); 浙江省自然科学基金(LY21H160007, LQ21H160006); 浙江省医药卫生科技项目(2019RC127, 2018KY291, 2018KY292); 浙江省肿瘤医院青年科研项目(QN201902)

通信作者: 孙才兴, 教授, 主任医师, 博士; 中国科学院附属肿瘤医院神经外科, 浙江省杭州市拱墅区半山山东路 1 号(310022); E-mail: 2226124552@qq.com

收稿日期: 2020-12-18; **修回日期:** 2021-03-10

1 临床表现

甲状腺癌是常见的内分泌肿瘤, 国家癌症中心发布的数据显示, 2015 年全国恶性肿瘤发病约 392.9 万例, 其中甲状腺癌占 5.12%, 居第 7 位。女性发病率明显高于男性, 在女性患者中甲状腺癌居第 4 位。分化型甲状腺癌一般局限于甲状腺或颈部淋巴结浸润, 很少发生远处转移(仅 4%~15%^[3-4]), 其中最常见的部位为肺, 其次是骨(1%~15%)。脑转移的发生率很低, 约占所有分化型甲状腺癌的 1%。发生脑转移的患者中女性多于男性, 中老年人群多见, 青少年少见^[5]。脑转移的临床症状无特异性, 与肿瘤发生部位、大小等相关, 最常见的症状有头痛、肢体运动障碍等, 但一般临床上最常见的是无症状患者, 多数患者是在发生远处转移后常规行全身检查发现颅脑转移。因此, 甲状腺癌患者发生远处转移时需

重视颅脑 CT 或 MRI 检查,有助于早期发现脑转移。

2 影像学及生化表现

甲状腺癌脑转移患者在 CT 或 MRI 上与其他转移瘤的表现无明显差异,典型的表现为“小病灶大水肿”,因此在影像学上很难与其他转移瘤区分。部分分化良好的甲状腺癌的转移灶可不同程度摄取 ^{131}I ,因此在甲状腺癌病理诊断明确时,利用 ^{131}I 显像可显示出转移灶^[6-7],有报道显示放射性 ^{131}I 可诊断出甲状腺癌脑转移,但由于存在血脑屏障,一般情况下放射性核素是不能进入颅内的,但部分患者因接受过手术治疗或放射治疗而破坏了正常的血脑屏障,使颅内转移灶被核素显像显示^[8-9]。

Slutzky-Shraga 等^[3]的回顾性研究显示,所有非髓样甲状腺癌脑转移患者血清甲状腺球蛋白水平高于正常者,但由于该研究的患者均有其他部位的远处转移,所以甲状腺球蛋白不能作为脑转移的诊断指标,仅能作为参考指标^[10]。

3 分子遗传学特点

甲状腺癌脑转移的潜在分子遗传学机制目前仍未知^[11]。有研究通过比较 *BRAF* 突变体的完整转录本微阵列表达谱,确定了一组候选基因^[12]:*ROS1*, *MYBPH*, *SLC18A3*, *HP*, *SAA2-SAA4*, *CP*, *CCL20*, *GFAP*, *RNU1-120P*, *DMBT1*, *XDH*, *CXCL1*, *PI3* 和 *NAPSA*。以及最重要信号通路是粒细胞黏附与渗出,其中主要的上调因子包括:脂多糖、TNF、NKkB(复合物)、IL1A、CSF2。这项研究确定了一组候选基因和生物功能,但仍需进一步研究来探索这些候选基因及信号通路,为甲状腺癌脑转移的治疗提供分子依据。

有多种抑癌以及原癌基因参与了甲状腺癌的发生发展过程,目前已知基因突变有 v-raf 鼠类肉瘤滤过性病毒致癌基因同源体 B1(*BRAF*)、端粒酶逆转录酶(*TERT*)、*P53*、转染中重排(*RET*)、*RAS* 基因突变等。这些基因突变对疾病的发病机制及制定靶向治疗方案具有重要意义。有 40%~70% 的甲状腺乳头状癌患者带有 *BRAF V600E* 突变^[13],与甲状腺癌的多灶性、淋巴结受累和远处转移等的发生相关。Osborne 等^[14]的研究显示 *TERT* 启动子突变在分化型

甲状腺癌脑转移患者中发生率很高,可能可以作为预测预后及发生远处转移的可能基因。此外还发现 *TERT+BRAF V600E* 突变的患者生存期比单独 *BRAF V600E* 突变者短。

4 治疗方法

随着医疗技术的发展,目前针对甲状腺癌脑转移的治疗手段越来越多,包括外科手术、 ^{131}I 治疗以及外放疗等,但效果均不显著^[15-17],仍没有明确的治疗指南,目前手术和放疗是主要的治疗手段。在 Choi 等^[1]的最新研究中,接受治疗的脑转移患者平均 OS 为 16.7 个月,而未经治疗患者仅为 2.6 个月。因此积极的治疗可以明显延长患者生存期。

随着神经外科显微技术的进步,手术安全性明显提升,因此手术在脑转移瘤治疗中应用越来越广泛^[1,18-20]。手术不仅可以明确病理诊断,为其他治疗策略制定提供必要的基础,而且还可以直接切除病变,迅速缓解症状,为后续的放疗创造条件;但手术并不适用于所有病例,有严格的适应证:患者 KPS 评分大于 70 分,颅外病灶稳定,肿瘤直径大于 3 cm,占位效应明显;脑转移病灶小于 3 个,位于非重要功能区都可手术切除,3 个以上病灶如果出现脑疝等危及生命的情况应立即手术减压。但随着放疗技术的发展,甲状腺癌脑转移的手术病例也在不断减少。

立体定向放疗在脑转移病灶数较少的患者中应用越来越多,其在增加肿瘤放射剂量的同时并未增加对正常脑组织的损伤。单独应用立体定向放疗或联合全身放疗可以达到 96% 的局部控制率,且不增加治疗相关并发症。随着立体定向放疗技术及立体定向穿刺技术的成熟,很多甲状腺癌脑转移患者可以选择采用立体定向穿刺而不用开颅切除肿瘤,明确病理后给予立体定向放疗,在减少损伤的同时亦能获得良好的疗效^[3,21]。

^{131}I 在甲状腺癌术后的应用,可清除患者体内残留的甲状腺组织,利用 β 射线清除甲状腺组织内隐匿的微小病灶,以此降低疾病复发率。关于甲状腺癌脑转移的全身治疗,很少有数据显示放射性 ^{131}I 治疗甲状腺癌脑转移的疗效^[22-23]。仅有少数报告指出,当颅内转移灶摄碘时, ^{131}I 治疗是有效果的。但大多数脑部病变是不摄碘的,是 ^{131}I 难治性病灶。如果计

划使用 ^{131}I , 则应引起足够的重视, 以防止在撤回甲状腺激素期间肿瘤迅速生长导致病情恶化, 并尽量采取手段减少颅内水肿的发生^[8]。

甲状腺癌 *BRAF*、*TERT*、*P53*、*RET*、*RAS* 等基因突变研究是甲状腺癌靶向治疗基础, 基因突变导致甲状腺细胞异常增殖, 相关信号通路主要包括 *MAPK*、血管内皮生长因子(*VEGF*)、*PI3K/Akt* 等。靶向治疗不仅可以有效杀灭肿瘤细胞, 同时还不会损伤正常细胞功能。甲状腺癌治疗指南提出, 靶向治疗可以有效延长甲状腺癌患者无进展生存期, 且不影响患者生存质量, 不增加严重并发症, 这些基因突变对疾病的发病机制及制定靶向治疗方案具有重要意义。靶向治疗是一种较新的治疗方案, 在甲状腺癌中的应用越来越多^[24-26], 将为甲状腺癌脑转移患者提供更多的治疗选择, 其中索拉非尼已成功用于治疗晚期或转移性 ^{131}I 难治性分化型甲状腺癌患者, 尤其适用于发生肺转移的患者^[27]。但是在甲状腺癌脑转移的患者中很少被应用, 因此当手术、放疗和 ^{131}I 不适合或治疗效果不佳时, 靶向治疗(如索拉非尼)可能是治疗甲状腺癌脑转移的有效替代疗法。有研究显示持续低剂量的索拉非尼(200 mg, 一天两次)可以被很好地耐受, 同时不会影响治疗效果的维持^[28]。Kim 等^[29]的研究发现, 索拉非尼与 Lenvatinib 交替使用可以更为有效的通过诱导细胞周期停滞来抑制甲状腺癌进展, 这也许可以成为甲状腺癌脑转移的治疗方案。

目前为止没有证据支持在甲状腺癌脑转移患者中使用化疗的证据^[30], 目前肿瘤免疫治疗的研究是一大热点, 有很多针对甲状腺癌的临床试验正在研究中, 或许甲状腺癌脑转移的免疫治疗也能带来更多获益。

5 疾病预后

分化型甲状腺癌被认为是一种惰性肿瘤, 一般只累及附近的淋巴结, 很少出现远处转移, 其中脑转移的发生率更低, 仅 1% 左右, 但一旦发生脑转移则患者预后很差^[31-32]。美国放射肿瘤学会循证指南中, KPS 是脑转移的预后因素, KPS 评分大于 70 分的患者预后良好。有研究显示患者发生脑转移时, KPS 评分大于 70 的患者预后明显好于小于 70 分的患者。

Choi 等^[1]的研究显示甲状腺癌脑转移后的中位生存期为 8.8 个月, 1 年及 2 年生存率分别为 47.0%、30.2%。据文献报道确诊分化型甲状腺癌与确诊发生脑转移之间的时间是影响患者总生存期的一个独立影响因子, 除此之外, 脑转移病灶数、行颅内病灶切除术及 KPS 评分亦能影响总生存期^[32]。

6 小结与展望

综上所述, 甲状腺癌脑转移的发病率极低, 目前对其诊治仍无明确方案。在诊断方面, 由于血脑屏障的存在, 极少数病例颅内病灶有摄碘表现, 而且甲状腺癌脑转移患者在影像学上与其他转移瘤无明显差异; 除此之外, 生化检验中虽然甲状腺癌脑转移患者血清甲状腺球蛋白多是升高的, 但由于脑转移前往往存在其他部位转移, 如肺、骨等, 从而导致血清甲状腺球蛋白在诊断上无特异性, 因此临床上只能结合病史来诊断。在治疗方面, 仍是由于血脑屏障的存在, 放射性核素无法进入颅内病灶, 导致 ^{131}I 治疗在甲状腺癌脑转移患者中几乎没有效果, 只能采取姑息性手术或放疗, 预后很差。随着免疫靶向时代的到来, 希望能为甲状腺癌脑转移患者带来福音。

参考文献:

- [1] Choi J, Kim JW, Keum YS, et al. The largest known survival analysis of patients with brain metastasis from thyroid cancer based on prognostic groups [J]. *PLoS One*, 2016, 11(4): e0154739.
- [2] Mazzaferri EL, Young RL, Oertel JE, et al. Papillary thyroid carcinoma: the impact of therapy in 576 patients [J]. *Medicine (Baltimore)*, 1977, 56(3): 171-196.
- [3] Slutzky-Shraga I, Gorshtein A, Popovitz A, et al. Clinical characteristics and disease outcome of patients with non-medullary thyroid cancer and brain metastases [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(1): 672-676.
- [4] Song HJ, Xue YL, Xu YH, et al. Rare metastases of differentiated thyroid carcinoma: pictorial review [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2011, 18(5): R165-R174.
- [5] Korhonen K, Zhuang H. Pediatric patient with cerebral metastasis from papillary thyroid cancer [J]. *Clin Nucl Med*, 2018, 43(6): 471-473.
- [6] Qiu L, Tan H, Yin H, et al. Comparison of post-therapeutic sequential ^{131}I whole-body scans in the detection of metastatic thyroid cancer [J]. *Q J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 64(3): 313-320.

- [7] Samanci C, Onal Y, Sager S, et al. Diagnostic capabilities of MRI versus 18F FDG PET-CT in postoperative patients with thyroglobulin positive, ¹³¹I-negative local recurrent or metastatic thyroid cancer [J]. *Curr Med Imaging Rev*, 2019, 15(10):956–964.
- [8] Henriques de Figueiredo B, Godbert Y, Soubeyran I, et al. Brain metastases from thyroid carcinoma: a retrospective study of 21 patients [J]. *Thyroid*, 2014, 24(2):270–276.
- [9] Silberstein EB. Comparison of outcomes after (123)I versus (131)I pre-ablation imaging before radioiodine ablation in differentiated thyroid carcinoma [J]. *J Nucl Med*, 2007, 48(7):1043–1046.
- [10] Côrtes MCS, Rosario PW, Oliveira LFF, et al. Clinical impact of detectable antithyroglobulin antibodies below the reference limit (borderline) in patients with papillary thyroid carcinoma with undetectable serum thyroglobulin and normal neck ultrasonography after ablation: a prospective study [J]. *Thyroid*, 2018, 28(2):229–235.
- [11] Yapa S, Mulla O, Green V, et al. The role of chemokines in thyroid carcinoma [J]. *Thyroid*, 2017, 27(11):1347–1359.
- [12] Schulten HJ, Hussein D, Al-Adwani F, et al. Microarray expression profiling identifies genes, including cytokines, and biofunctions, as diapedesis, associated with a brain metastasis from a papillary thyroid carcinoma [J]. *Am J Cancer Res*, 2016, 6(10):2140–2161.
- [13] Schulten HJ, Alotibi R, Al-Ahmadi A, et al. Effect of BRAF mutational status on expression profiles in conventional papillary thyroid carcinomas [J]. *BMC Genomics*, 2015, 16 (Suppl 1):S6.
- [14] Osborne JR, Kondraciuk JD, Rice SL, et al. Thyroid cancer brain metastasis: survival and genomic characteristics of a large tertiary care cohort [J]. *Clin Nucl Med*, 2019, 44(7):544–549.
- [15] Cheng L, Liu M, Ruan M, et al. Challenges and strategies on radioiodine treatment for differentiated thyroid carcinoma [J]. *Hell J Nucl Med*, 2016, 19(1):23–32.
- [16] Filetti S, Durante C, Hartl D, et al. Thyroid cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(12):1856–1883.
- [17] 赵祯, 沈国华, 李玉豪, 等. 碘难治性分化型甲状腺癌诊治进展 [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2017, 52(12):956–960.
Zhao Z, Shen GH, Li YH, et al. Progress in diagnosis and treatment of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid carcinoma [J]. *Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, 2017, 52(12):956–960.
- [18] Arora D, Singh N, Doda V. Lytic skull metastasis from follicular carcinoma of thyroid: a case diagnosed on cytology [J]. *J Family Community Med*, 2018, 25(2):129–130.
- [19] Naik D, Jebasingh FK, Prabhu K, et al. Isolated solitary recurrent skull metastasis in papillary thyroid carcinoma [J]. *BMJ Case Rep*, 2018, 2018:bcr2018224173.
- [20] Sheikh AB, Akhtar A, Tariq U, et al. Skull metastasis extending to the superior sagittal sinus: an unfamiliar presentation of papillary thyroid carcinoma [J]. *Cureus*, 2018, 10(6):e2738.
- [21] Bernad DM, Sperduto PW, Souhami L, et al. Stereotactic radiosurgery in the management of brain metastases from primary thyroid cancers [J]. *J Neurooncol*, 2010, 98(2):249–252.
- [22] Verburg FA. Advantages of dosimetry in ¹³¹I therapy of differentiated thyroid carcinoma [J]. *Q J Nucl Med Mol Imaging*, 2019, 63(3):253–257.
- [23] Xu L, Liu Q, Liu Y, et al. Parameters influencing curative effect of ¹³¹I therapy on pediatric differentiated thyroid carcinoma: a retrospective study [J]. *Med Sci Monit*, 2016, 22:3079–3085.
- [24] Ahmad F, Nathani R, Venkat J, et al. Molecular evaluation of BRAF gene mutation in thyroid tumors: significant association with papillary tumors and extra thyroidal extension indicating its role as a biomarker of aggressive disease [J]. *Exp Mol Pathol*, 2018, 105(3):380–386.
- [25] Boufraqueh M, Patel D, Nilubol N, et al. Lysyl oxidase is a key player in BRAF/MAPK pathway-driven thyroid cancer aggressiveness [J]. *Thyroid*, 2019, 29(1):79–92.
- [26] Song YS, Yoo SK, Kim HH, et al. Interaction of BRAF-induced ETS factors with mutant TERT promoter in papillary thyroid cancer [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2019, 26(6):629–641.
- [27] 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(9940):319–328.
- [28] Shen Y, Ruan M, Luo Q, et al. Brain metastasis from follicular thyroid carcinoma: treatment with sorafenib [J]. *Thyroid*, 2012, 22(8):856–860.
- [29] Kim SY, Kim SM, Chang HJ, et al. SoLAT (Sorafenib Lenvatinib alternating treatment): a new treatment protocol with alternating Sorafenib and Lenvatinib for refractory thyroid cancer [J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1):956.
- [30] McWilliams RR, Giannini C, Hay ID, et al. Management of brain metastases from thyroid carcinoma: a study of 16 pathologically confirmed cases over 25 years [J]. *Cancer*, 2003, 98(2):356–362.
- [31] Lopes Rufino EP, Ribeiro da Costa Gomes ES, Silva Loureiro LM, et al. Brain metastasis of follicular thyroid carcinoma in pregnancy: a case report and literature review [J]. *Cureus*, 2020, 12(7):e9337.
- [32] Saito F, Urano T, Shibuya H, et al. Prognosis after brain metastasis from differentiated thyroid carcinoma [J]. *World J Surg*, 2016, 40(3):574–581.