

[文章编号] 1000-2200(2009)02-0114-03

· 临床医学 ·

¹³¹I 治疗分化型甲状腺癌转移灶疗效观察

陶新全^{1,2}, 王明明¹

[摘要] 目的: 观察分化型甲状腺癌并远处转移患者接受多次大剂量¹³¹I 治疗的临床效果。方法: 45 例分化型甲状腺癌并远处转移患者, 根据甲状腺癌转移部位给予患者每次口服¹³¹I (370~740) × 10⁷ Bq, 分 2~8 次用药, 每 2 次间隔 4~12 个月; 治疗后 4~6 个月, 采用¹³¹I 全身显像和血清甲状腺球蛋白评价治疗效果。结果: 45 例中临床治愈 15 例, 有效 26 例, 无效 4 例。结论: 多次¹³¹I 治疗分化型甲状腺癌转移灶疗效佳, 副作用小。

[关键词] 甲状腺肿瘤; 肿瘤转移; 肿瘤/放射疗法; 碘同位素/治疗应用

[中国图书资料分类法分类号] R 736.1 **[文献标识码]** A

Effect of ¹³¹I therapy on differentiated thyroid carcinoma metastases

TAO Xin-quan^{1,2}, WANG Ming-ming¹

(1. Department of Nuclear Medicine, Anhui Medical University, Hefei Anhui 230032;

2. Department of Nuclear Medicine, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu Anhui 233004, China)

[Abstract] **Objective:** To assess the effect of iodine-131 (¹³¹I) therapy on patients with differentiated thyroid carcinoma metastases. **Methods:** Forty-five patients with differentiated thyroid carcinoma metastases were treated with ¹³¹I, and the dose of ¹³¹I varied according to the site of metastasis (370 × 10⁷ to 740 × 10⁷) Bq. The therapy was repeated 2 to 8 times at an interval of 4 to 12 months. The efficacy was assessed 4~6 months later with ¹³¹I whole body scanning and serum level of thyroglobulin. **Results:** Of the 45 cases, 15 were cured, 26 improved and 4 had no response. **Conclusions:** The therapy of high doses of ¹³¹I is safe and effective for treatment of differentiated thyroid carcinoma metastases with little adverse side-effect.

[Key words] thyroid neoplasms; neoplasm metastasis; neoplasms/radiotherapy; isotopes/therapeutic apply

[收稿日期] 2008-07-14

[作者单位] 1. 安徽医科大学核医学教研室, 安徽合肥 230032;
2. 蚌埠医学院第一附属医院核医学科, 安徽蚌埠 233004

[作者简介] 陶新全(1970-), 男, 副主任医师。

[通讯作者] 王明明, 博士, 研究生导师, 副教授。

甲状腺乳头状癌和滤泡癌由于分化程度高又被称为分化型甲状腺癌(differentiated thyroid carcinoma, DTC), 两者占甲状腺癌的 80% 以上^[1]。对于 DTC 治疗方案的选择, 临床上一直存在分歧。近年, 国内外内分泌学专家、外科学专家及核医学专

- [2] Brau SA, Delamarter RB, Schiffman ML, et al. Vascular injury during anterior lumbar surgery[J]. Spine J, 2004, 4(4): 409-412.
- [3] Sasso RC, Best NM, Mummaneni PV, et al. Analysis of operative complications in a series of 471 anterior lumbar interbody fusion procedures[J]. Spine, 2005, 30(6): 670-674.
- [4] Weiner BK, Walker M, Fraser RD. Vascular anatomy anterior to lumbosacral transitional vertebrae and implications for anterior lumbar interbody fusion[J]. Spine J, 2001, 1(6): 442-444.
- [5] Inamasu J, Kim DH, Logan L. Three-dimensional computed tomographic anatomy of the abdominal great vessels pertinent to L₄-L₅ anterior lumbar interbody fusion[J]. Minim Invasive Neurosurg, 2005, 48(3): 127-131.
- [6] Datta JC, Janssen ME, Beckham R, et al. The use of computed tomography angiography to define the prevertebral vascular anatomy prior to anterior lumbar procedures[J]. Spine, 2007, 32(1): 113-119.
- [7] Rajaraman V, Vingan R, Roth P, et al. Visceral and vascular complications resulting from anterior lumbar interbody fusion[J]. J Neurosurg, 1999, 91(1 Suppl): 60-64.
- [8] Brau SA. Mini-open approach to the spine for anterior lumbar interbody fusion: description of the procedure, results and complications[J]. Spine J, 2002, 2(3): 216-223.
- [9] Vraney RT, Phillips FM, Wetzel FT, et al. Peridiscal vascular anatomy of the lower lumbar spine. An endoscopic perspective[J]. Spine, 1999, 24(21): 2183-2187.
- [10] Ebraheim NA, Xu R, Farooq A, et al. The quantitative anatomy of the iliac vessels and their relation to anterior lumbosacral approach[J]. J Spinal Disord, 1996, 9(5): 414-417.
- [11] 刘宗良, 邹智荣, 刘承杏, 等. 经皮穿刺 L₅~S₁ 椎间盘髓核摘除术前入路的应用解剖[J]. 医学影像学杂志, 2001, 11(4): 205-207.
- [12] Tribus CB, Belanger T. The vascular anatomy anterior to the L₅-S₁ disk space[J]. Spine, 2001, 26(11): 1205-1208.
- [13] 何尚宽. 经皮穿刺 L₅~S₁ 椎间盘髓核摘除入路的应用解剖[J]. 中国临床解剖学杂志, 1993, 11(3): 168-170.
- [14] Doroshenko PV, Shevelev IN, Lemenev VL, et al. Modified anteriolateral retroperitoneal approach for surgical treatment of patients with compression of the cauda equina and lumbar nerve roots (topographic anatomical study)[J]. Zh Vopr Neurokhir Im N N Burdenko, 2003, (4): 12-16.
- [15] Kiray A, Akcali O, Guvencer M, et al. Iliolumbar veins have a high frequency of variations[J]. Clin Orthop Relat Res, 2004, (425): 252-257.

家均认为, DTC 的治疗应分三个步骤: 甲状腺外科全切→¹³¹I 切除残余灶(转移灶)→足量甲状腺素抑制治疗^[2]。2000 年 11 月至 2006 年 6 月, 我科收治 45 例已接受甲状腺全切或次全切手术的 DTC 远处转移患者, 采用¹³¹I 治疗, 取得明显的治疗效果, 现作报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料 DTC 45 例, 男 8 例, 女 37 例; 年龄 12~73 岁, 均行甲状腺癌原发灶全切或次全切除术, 并经病理学证实: 乳头状甲状腺癌 32 例, 滤泡型甲状腺癌 8 例, 混合型 5 例。45 例中 21 例伴淋巴转移, 12 例伴肺、淋巴转移, 12 例伴肺、淋巴、骨转移。

1.2 方法

1.2.1 患者准备 停用甲状腺激素片 4 周, 让内源性促甲状腺激素(thyroid-stimulating hormone, TSH)最大程度增高, TSH > 30 IU/ml; 忌碘饮食 4 周。首次治疗前均行常规体检, 血常规和肝肾功能检查, 胸部 X 线平片或 CT 检查, 颈部彩色超声, 怀疑骨转移的患者行单光子发射计算机断层显像术(single photon emission computed tomography, SPECT)全身骨显像, 测定血清总三碘甲腺原氨酸(TT₃)、总四碘甲腺原氨酸(TT₄)、游离三碘甲腺原氨酸(FT₃)、游离四碘甲腺原氨酸(FT₄)、TSH、甲状腺球蛋白抗体(TG-Ab)、甲状腺微粒体抗体(TM-Ab)和甲状腺球蛋白(TG), 并行^{99m}TcO₄⁻甲状腺显像, 确定残存甲状腺组织量。45 例患者中 19 例残存完整一叶甲状腺, 26 例残存少量甲状腺组织。19 例残存较多甲状腺组织的患者, 先行清除甲状腺组织治疗, 再行转移灶治疗; 26 例残存甲状腺组织较少的患者口服¹³¹I (111~185) × 10⁵ Bq, 48 h 后行局部及全身显像, 若全身显像发现有甲状腺转移灶时, 才选择¹³¹I 治疗。

1.2.2 去除甲状腺治疗 ¹³¹I 剂量为(222~555) × 10⁷ Bq, 对部分患者 1 次未能完全去除者可进行多次去除治疗, 总去除剂量为(370~740) × 10⁷ Bq, 间隔时间为 4 个月。如术后残存的甲状腺组织较多, 可以适当减少去除剂量, 以减轻¹³¹I 治疗的反应。如已发现有功能性转移灶, 则剂量可达(555~740) × 10⁷ Bq。口服¹³¹I 前 2 天开始常规给予醋酸泼尼松 10 mg, 3 次/天, 维持 7~10 天, 减轻局部水肿; 服¹³¹I 后嘱患者多喝水, 按时排空小便, 以减少对膀胱的照射; 每天口含维生素 C 片和咀嚼口香糖, 促进唾液分泌, 保护唾液腺; 口服多潘立酮和硫糖铝, 保护胃黏膜。治疗 5~7 天后, 行甲状腺局部

及全身¹³¹I 显像。

1.2.3 功能性转移灶的治疗 一般根据不同部位给予不同¹³¹I 剂量, 伴颈部淋巴结转移(370~555) × 10⁷ Bq, 伴肺转移(555~740) × 10⁷ Bq, 伴骨转移 740 × 10⁷ Bq。治疗采用 1 次大剂量口服法, 间隔 4~12 个月重复治疗 1 次。经多次治疗, 直至病灶不摄取¹³¹I 为止。全部患者分别用药 2~8 次。

1.2.4 甲状腺功能替代治疗 本组 45 例均于¹³¹I 治疗后 5~7 天开始服用甲状腺素片。服用甲状腺素片的剂量可根据血清甲状腺激素水平和 TSH 水平进行调整, 其剂量一般为 80~120 mg/d, 控制 TSH 水平 < 0.1 mIU/L, 抑制甲状腺癌的复发。

1.3 疗效判断标准 治疗后 4~6 个月复查, 患者停服甲状腺素片及含碘食物 4 周, 行血常规、尿常规、胸部 CT 及血清 TT₃、TT₄、FT₃、FT₄、TSH、TG 和¹³¹I 全身显像检查, 发现转移灶未完全消除者, 则给予下一个疗程治疗, 直至完全消除为止。疗效评价标准^[3]: (1) 治愈, TG 正常, ¹³¹I 全身显像未见转移灶。(2) 有效, TG 明显降低或正常, ¹³¹I 全身显像见转移灶缩小或病灶数量减少。(3) 无效, TG 仍高, ¹³¹I 全身显像见有新转移灶出现或转移灶数量、大小均无变化。

2 结果

随访 2~6 年, 45 例中治愈 15 例, 有效 26 例, 无效 4 例。无效中包括死亡 1 例, 为肺纤维化伴感染。45 例患者中 2 例患者出现口干, 唾液腺分泌减少; 1 例出现白血白细胞低于 2.5 × 10⁹/L, 给予升高白细胞药物后恢复正常。

3 讨论

由于¹³¹I 能被组织高度选择性地吸收, 发射的高能 β 射线辐射 DTC 手术后残留或转移病灶, 有效地限制病变的复发和转移, 延长患者寿命。本组患者治愈率和有效率合计达到 91.1% (41/45), 与国内报道相近^[4-6]。陆汉魁等^[7]用大剂量¹³¹I 治疗 152 例 DTC 合并远处转移患者, 经¹³¹I 治疗后, 随访 1~10 年, 37 例治愈, 82 例病情好转或控制, 总有效率为 78.2%。Mazzaferrri 等^[8,9]报道, 经长期随访, 单纯手术切除后肿瘤复发率为 32%, 手术 + T₄ 治疗复发率为 11%, 手术 + ¹³¹I + T₄ 治疗复发率仅为 2.7%。表明¹³¹I 对中老年分化型甲状腺癌具有良好的治疗作用, 即使是病灶消除较差的骨转移患者, 经治疗后疼痛可明显减轻或消失, 病灶缩小, 恢复工作或劳动, 生活质量明显提高。本组有 1 例患者右侧

胫骨上端转移,经过8个疗程的 ^{131}I 治疗,病灶消失。据报道^[10], ^{131}I 治疗伴有转移的DTC时能有效地限制病变的复发和转移,存活时间高于手术治疗的3倍。因此充分认识并积极开展 ^{131}I 治疗可望对中晚期分化型甲状腺癌患者取得更好的疗效。

Hurley等^[11]报道在显微镜下62.5%~87.0%患者的残留甲状腺组织和90%患者同侧颈淋巴结有微小癌灶或转移灶。甲状腺癌行腺叶部分切除后,残癌率可达40%~50%^[12],因此 ^{131}I 去除甲状腺组织可达到去除隐藏在残留甲状腺组织中的微小癌灶,也可能破坏或抑制具有吸 ^{131}I 功能的转移灶。转移灶吸 ^{131}I 率的高低,直接影响 ^{131}I 治疗的效果。甲状腺残余灶摄取碘的能力是转移灶的1000倍以上^[2],如转移灶再增生,可使TSH水平保持正常或偏高,所以在有甲状腺组织的情况下,进入人体内的 ^{131}I 绝大部分被甲状腺组织摄取,转移灶得到的 ^{131}I 极少,产生的辐射剂量达不到有效治疗的目的。 ^{131}I 去除剂量全身显像可发现用 $(111\sim 185)\times 10^5\text{Bq}$ 剂量全身显像不能发现的病灶。我们也发现,某些病变为双侧或已侵入甲状腺包膜、有淋巴结转移的患者,虽然临床及辅助检查未发现远处转移,手术也认为切除比较彻底,但术后 ^{131}I 全身显像检查发现颈部仍残留病灶或已有颈部或远处转移,本组有31例 ^{131}I 全身显像发现临床未发现的转移病灶。故对此类患者术后应作 ^{131}I 全身显像,及早发现亚临床转移或残留病灶, ^{131}I 可将其消灭在细胞水平,即细胞水平的 ^{131}I 清扫术。

DTC术后及 ^{131}I 治疗后,常规进行血清TG测定和 ^{131}I 全身显像联合检查有助于尽早发现复发或有无转移灶出现,对于 ^{131}I 治疗剂量的正确制定,提高治愈率和生存率,减少误诊或漏诊具有重要的临床意义。TG由甲状腺滤泡细胞合成,其作用主要与甲状腺激素的生物合成有关。当DTC患者切除了甲状腺,尤其是接受了 ^{131}I 治疗后,血清中TG应消失,如果重新出现或升高,则是DTC复发或转移的特异性标志。因此,血清TG测定是判断DTC有无复发或转移及判断疗效的一种简便、可靠的特异性检查方法。

甲状腺癌患者手术加 ^{131}I 治疗后,甲状腺组织被去除,TSH会明显增高,患者出现甲低症状,如果转移灶未完全清除,TSH会刺激甲状腺癌组织生长,而甲状腺激素可抑制TSH分泌,因此,临床上采用甲状腺激素预防和治疗甲状腺癌术后复发和转移,

疗效肯定。服用甲状腺素片的剂量,以患者血清 FT_4 、 FT_3 达到正常值上限,TSH在 $0\sim 1\text{mIU/L}$ 为临床最佳状态^[13]。本组病例均于 ^{131}I 治疗后5~7天开始服用甲状腺素片($80\sim 120\text{mg/d}$),并根据TSH水平调整甲状腺素片剂量,使TSH保持于正常水平最低限或略低于正常水平,以达到抑制甲状腺癌的目的。

总之, ^{131}I 治疗是中晚期分化型甲状腺癌转移灶有效的治疗方法之一,是甲状腺癌综合治疗的重要手段,对于切除原发灶后有摄碘功能的残留及转移灶的治疗具有重要价值。

[参 考 文 献]

- [1] Charles P, Barsano MD, Consuelo S, et al. Serum HTg in the management of patients with thyroid cancer [J]. Arch Intern Med, 1982, 14(2): 763.
- [2] 康增寿. ^{131}I 治疗甲状腺癌[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2006, 13(3): 252-253.
- [3] 余云云, 李雨升, 郑飞波, 等. 大剂量 ^{131}I 治疗36例分化型甲状腺癌转移灶的临床分析[J]. 放射免疫学杂志, 2004, 17(4): 247-249.
- [4] 刘其昌, 赵葵, 徐斌. 甲状腺癌术后 ^{131}I 治疗58例报告[J]. 实用肿瘤杂志, 2004, 19(3): 240-241.
- [5] Menzel C, Grünwald F, Schomburg A, et al. "High-dose" radioiodine therapy in advanced differentiated thyroid carcinoma [J]. J Nucl Med, 1996, 37(9): 1496-1503.
- [6] Grünwald F, Ruhlmann J, Ammari B, et al. Experience with a high-dose therapy concept in metastatic differentiated thyroid cancer [J]. Nuklearmedizin, 1988, 27(6): 266-271.
- [7] 陆汉魁, 余水利, 罗全勇, 等. ^{131}I 治疗分化型甲状腺癌合并远处转移的疗效及影响因素[J]. 上海第二医科大学学报, 2005, 25(12): 1263-1266.
- [8] 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.
- [9] Gensinger E, Heitz PU, Martina B, et al. Therapy concept in differentiated thyroid gland carcinoma—results of 25 years with 257 patients [J]. Praxis (Bern 1994), 2000, 89(44): 1779-1797.
- [10] 徐惠珍. 分化型甲状腺癌的外科治疗[J]. 华西医科大学学报, 1989, 20(1): 112-114.
- [11] Hurley JR, Becker DV. Thyroid suppression and stimulation testing: the place of scanning in the evaluation of nodular thyroid disease [J]. Semin Nucl Med, 1981, 11(2): 149-160.
- [12] Alzahrani AS, AlMandil M, Chaudhary MA, et al. Frequency and predictive factors of malignancy in residual thyroid tissue and cervical lymph nodes after partial thyroidectomy for thyroid cancer [J]. Surgery, 2002, 131(4): 443-449.
- [13] 王庆兆, 魏韬哲主编. 现代甲状腺外科学[M]. 郑州: 河南医科大学出版社, 1997: 320-321.