

放射性¹³¹I治疗甲状腺癌的现状

江苏省肿瘤防治研究所 金稚奎综述 常国钧* 林祥通**审校

一、甲状腺癌的病理学

甲状腺癌分4种主要类型,即乳头状、滤泡状、髓样和未分化癌。

1. 乳头状癌:约占甲状腺癌的50~80%,此癌常为单发,仅约25%的病人为多发灶。

为预后分期起见, Woolner等^[1]首先强调:按原发灶大小把乳头状癌分为“隐匿”和临床(甲状腺内和甲状腺外)两型。最大直径<1.5cm的病灶属隐匿型,触诊不能检出,通常预后较好,有一定程度摄¹³¹I能力。

几个预后因素已被认识:老年、男性、较高的组织学分级、原发灶直径>5cm、病程早期局部转移、局部复发和远处转移等均是影响存活的不利因素。同一病人有2个或2个以上的不利因素会引起更大的累积死亡率^[2~4]。但是,先前(儿童期)头颈部辐照史并不影响分化良好甲状腺癌的预后。Samaan等报告,辐照组与非辐照组的复发率和死亡率是类同的,曾进行全部甲状腺切除术的病人,复发和死亡率较低,接受¹³¹I治疗的病人则最低。无头颈辐照史病人的死亡率为5%,有此病史的为2%^[5]。

2. 滤泡状癌:占甲状腺癌的10~20%,它包括两个亚组:(1)包以被膜不易侵犯邻近组织;(2)无被膜易侵犯邻近组织。滤泡状癌常是单发,发病年龄常在55岁后,病灶直径罕见小于2cm,易经血行转移至骨和肺,很少局部淋巴结转移。影响预后的因素与乳头状癌类同。

3. 髓样癌(MCT):占甲状腺癌的

6~10%,有散发性或家族性之分。组织学检查可鉴别家族性与散发性MCT,前者可在病程早期借助激发试验检出。通常MCT不摄¹³¹I。

4. 未分化癌:系乳头状癌或滤泡状癌先前漏诊或治疗不当引起,占甲状腺癌的4~6%,不摄¹³¹I。它生长迅速,生存期以月计。

二、¹³¹I消除残余甲状腺组织

1. 意义:由于手术不可能彻底切除甲状腺(正常和异常),因而手术后颈部总是存在残余甲状腺组织^[6]。扫描图上出现甲状腺组织的“热”点,显示充裕的残余机能,因此病人往往表现正常或“接近正常”的甲状腺机能。颈部有甲状腺机能的组织与局部或远处转移灶竞争¹³¹I积聚,以致癌灶不能浓聚足量¹³¹I而达到被破坏的目的^[7~8]。因此,在外科完全或接近完全甲状腺切除后,再用¹³¹I消除残余甲状腺组织,最终把注意力集中于转移灶。

消除残余甲状腺组织的目的是借助(1)使TSH升高至足以刺激转移灶摄¹³¹I的水平,以达到定位和治疗的目的;(2)切除正常甲状腺组织,以除去无关的分泌甲状腺球蛋白(TG)的来源;(3)降低甲状腺癌的复发率,从而达到为治疗转移灶作准备。

适应症:(1)术后甲状腺床有显著摄¹³¹I组织;(2)甲状腺癌复发或远处转移的证据^[3,9~10]。

2. 消除剂量:许多作者^[11~13]提倡 $1.11 \times 10^9 \text{ Bq}$ (30 mCi) ¹³¹I或更低的剂量,

* 南京医学院附一院

** 上海华山医院

以降低并发症、住院费（在美国，大于此剂量必需住院）和降低病人的全身辐射量。这些作者希望较低的消除效果，即 ^{131}I 疗后的扫描图不见颈摄 ^{131}I 组织存在^{〔14~15〕}。许多研究表明，首次 ^{131}I 量越高，消除效果越好，需重复给 ^{131}I 的次数越少。业已证实，大剂量 ^{131}I 的疗效优于小剂量^{〔11~12〕}。

假定使用 $\geq 500\text{Gy}$ 可以消除残余正常甲状腺组织，则所需 ^{131}I 量可由下式计算^{〔15〕}：

$$^{131}\text{I}(\mu\text{Ci}) = \frac{D(\text{rad}) \times \text{估计甲状腺重量}(\text{g}) \times 6.7}{T_{1/2 \text{ eff}}(\text{d}) \times \text{摄}^{131}\text{I}\% (24\text{h})}$$

此种计算剂量的方法代替由其它作者提出的固定的“消除剂量”^{〔14〕}。用此式授予的 ^{131}I 量，可以减少重复给 ^{131}I 的次数。有人报告用 1000Gy 辐射量能达到很好的疗效^{〔13〕}。

Beierwaltes等^{〔16〕}推荐 $3.7 \times 10^9\text{Bq}$ (100mCi) ^{131}I 消除残余甲状腺组织。他认为，仅一次 ^{131}I 量就达到消除目的非常重要，因为越来越多的证据表明，低于“最佳”的辐射量可降低其后 ^{131}I 在残余组织内的生物半衰期和有效半衰期，因而减少治愈机会。

三、 ^{131}I 疗前的准备工作

转移灶对 ^{131}I 的摄取取决于TSH水平，因此治疗前必需提高TSH水平来刺激转移灶最大程度的摄取 ^{131}I 。为此，给 ^{131}I 前4~6周减量（从手术至 ^{131}I 显像的间隔时间）甚至停药甲状腺激素^{〔4〕}。为缩短甲减症状出现的时间，也可停药 T_4 ，改用 T_3 替代治疗3~4周，然后在显像前10~14天停药。

尽管摄 ^{131}I 很少但有明显转移证据（如X线胸片见肺转移）或TG增高的病人，均需测定血清TSH水平。如无明显摄 ^{131}I 而其TSH $>50\mu\text{IU/ml}$ ，由于不能大量浓聚破坏恶性组织所需的 ^{131}I ，所以不宜用 ^{131}I 治疗。消除残余甲状腺组织后，血清TSH不升高是 ^{131}I 疗失败的原因之一^{〔8〕}。

使病人TSH升高的方法通常被认为是

不合适的，因为牛TSH和口服的促甲状腺素释放激素（TRH）在很长时期并不引起高水平的TSH，因而不能达到转移灶浓聚 ^{131}I 的目的。已提倡单纯低碘饮食或合并利尿剂排碘，有时也能促进转移灶摄 ^{131}I 。然而，利尿剂的缺点是并非都能使转移灶摄 ^{131}I 增高，并且方法复杂，需住院以保证按医嘱用药和保持液体平衡^{〔17〕}。

四、 ^{131}I 治疗甲状腺癌转移灶

以前，甲状腺癌的治疗 ^{131}I 量是根据病灶的大小及转移部位而定，范围自 $3.7 \sim 7.4 \times 10^9\text{Bq}$ ($100 \sim 200\text{mCi}$) 不等^{〔9〕}。如同其它治疗方法一样，没有统一的剂量。

McEwan^{〔18〕}提倡 ^{131}I 疗病人全血接受的辐射量应 $<2\text{Gy}$ ，除非发展迅速的甲状腺癌，可达 3Gy 。Leeper等^{〔14〕}强调一次 ^{131}I 量对转移灶的辐射量，业已证明：全血受照 $<2\text{Gy}$ 时，转移灶从一次 ^{131}I 量接受 $>500\text{Gy}$ 的辐射。

^{131}I 疗对于大多数分化好的甲状腺癌患者消除颈部或纵隔淋巴结摄 ^{131}I 有效^{〔4〕}。与单纯甲状腺激素治疗相比， ^{131}I 疗后的复发率显著降低（ 6.2% 对 13.2% ）^{〔16〕}。此外， ^{131}I 量 $>3.3 \times 10^9\text{Bq}$ (90mCi) 时复发率明显下降^{〔8〕}。因此，根据经验推荐治疗剂量 $3.7 \sim 7.4 \times 10^9\text{Bq}$ ($100 \sim 200\text{mCi}$) 不等^{〔9, 19〕}。

Beierwaltes^{〔4〕}推荐 $3.7 \sim 5.5 \times 10^9\text{Bq}$ ($100 \sim 149\text{mCi}$) 治疗扫描剂量 ^{131}I ($1 \sim 5\text{mCi}$) 未检出的隐匿型转移灶，特别是治疗前摄 ^{131}I 率 $<4\%$ 的病人； $5.6 \sim 6.5 \times 10^9\text{Bq}$ ($150 \sim 175\text{mCi}$) 治疗颈部淋巴结转移灶； $6.5 \sim 7.4 \times 10^9\text{Bq}$ ($175 \sim 200\text{mCi}$) 治疗肺转移灶； $7.4 \times 10^9\text{Bq}$ (200mCi) 治疗骨转移灶。

五、 ^{131}I 对分化好的甲状腺癌的疗效

与对照组相比，治疗伴有远处转移病人时， ^{131}I 能有效地限制甲状腺癌的复发和转

移,且可延长寿命^[20]。虽然如此,转移灶的治愈率仍很低^[4]。

Brown等^[21]报告1949~1981年间治疗的235例甲状腺瘤的结果。42例伴有远处转移患者〔首次剂量 $5.6 \times 10^9 \text{Bq}$ (150mBi),平均总剂量 $2.5 \times 10^{10} \text{Bq}$ (680mCi)],其中20例为肺转移,¹³¹I疗后10年仅54%(按寿命表计算)存活且无复发。相比之下,骨转移病人无一例存活。

Benuea等^[22]报告48例分化好的甲状腺癌肺或骨转移病人,其中16例持续缓解,11例暂时缓解,肺转移病人的¹³¹I疗有最好的疗效。

年龄<40岁的病人的疗效差是难以理解的,虽然这些伴有转移的病人有较长的存活时间^[4,23]。Varma等^[24]对262例¹³¹I疗病人与80例单纯手术病人进行比较,发现>40岁的¹³¹I疗病人存活率显著提高。甲状腺瘤局部淋巴结转移者经¹³¹I疗是否延长寿命尚不清楚^[4,9,23],但死亡率却低于伴有远处转移者,然与非¹³¹I疗者相比却无差异。¹³¹I疗病人的复发率要比接受其它治疗手段的低,然而年龄看来是主要因素,因为<40岁的病人,其复发危险性高于无淋巴结转移的>40岁的病人,且显著高于>40岁的伴淋巴结转移的病人。

Beierwaltes等^[4]证明,用¹³¹I消除转移灶的病人,其存活时间延长达3倍。Nemec^[7]报告,¹³¹I疗病人的存活时间显著高于手术治疗者,但预后受到骨转移的不利影响。

对于不可切除或不宜手术切除原发灶的病人,单纯¹³¹I疗不能影响肿瘤退化率或延长寿命,但如¹³¹I合并外照射综合治疗却具有最佳疗效^[25]。

六、¹³¹I疗的并发症

¹³¹I治疗甲状腺癌的并发症包括急性放射病、放射性膀胱炎、放射性胃炎、涎腺

炎、转移灶肿胀和出血、骨髓抑制、放射性肺炎、放射性纤维化、甲状腺危象、白血病、不育和畸变。

¹³¹I疗后的恶心呕吐可预先服用抗恶心药预防。涎腺炎可使用冰糖或糖锭治疗,其发病原因是因为唾液中的¹³¹I浓度>血浆浓度30~40倍,导致涎腺的放射损伤。通常认为 $3.7 \sim 7.4 \times 10^9 \text{Bq}$ (100~200mCi)¹³¹I引起涎腺受到7 Gy的辐照(给药后最初12小时)^[26]。

$<7.4 \times 10^9 \text{Bq}$ (200mCi)的¹³¹I很少引起放射病,其症状为疲劳、头痛、恶心和呕吐等,常于服¹³¹I后12小时内发生。有作者报告,多数病人有短暂、轻微的症状(多达75%)^[14]。

骨髓抑制、转移灶疼痛、肿胀和甲状腺危象的发病率均较低^[20,27~28]。转移灶越大,肿胀和疼痛越烈。预先用皮质类固醇治疗可预防潜在的严重并发症,特别是有脑转移的病人^[25]。由于有甲状腺机能的转移灶可引起甲状腺机能亢进症,所以甲状腺危象也是偶见的并发症^[28]。预先用β肾上腺阻断剂处理特别有效。

几乎所有¹³¹I疗病人均能观察到骨髓抑制。已报告¹³¹I疗引起一时性贫血、白血病和血小板减少症的病例^[14],然而造血组织受<2 Gy的辐照,未见引起更严重的甚至永久性骨髓机能抑制^[19,22]。很明显,易发生该病的常是伴有广泛转移的病人或是多次¹³¹I疗(治疗剂量范围内)或者¹³¹I疗前进行外照射或化疗或者¹³¹I合并外照射或化疗的病人^[19,22]。

白血病是罕见的并发症。Beierwaltes^[8]估计¹³¹I疗后的髓性白血病的发生率<2%。迄今文献报道总共发生13例,其中多数年龄>50岁,平均剂量为 $3.3 \times 10^{10} \text{Bq}$ (900mCi) [$1 \sim 3.7 \times 10^{10} \text{Bq}$ (261~1 000 mCi)]。看来,在最短间隔时间接受最大剂量的病人,最易发生本病。Pochin^[20]报道接受平均剂量 $2.7 \times 10^{10} \text{Bq}$ (735mCi)的140

名病人中发生4例,他们接受的剂量为 $4.2 \sim 6.3 \times 10^{10} \text{Bq}$ (1130~1715 mCi)。但最近 Nostrand^[29]报告,接受高达 $2.2 \times 10^{10} \text{Bq}$ (600mCi)的病人对副作用可以耐受。

肺炎和肺纤维化是另一个并发症^[7]。通常认为,全身 ^{131}I 滞留 $> 3 \times 10^9 \text{Bq}$ (80mCi) (病人伴有两肺弥漫性机能转移灶)容易发生放射性肺纤维化^[22]。Beierwaltes^[8]认为,肺内转移灶最多能摄取治疗 ^{131}I 量的15~20%,因此反复大量给予 ^{131}I 将导致肺纤维化,尤其呈弥漫性两肺转移者。国内报告一例先后服 ^{131}I $9.2 \times 10^9 \text{Bq}$ (250mCi)最终死于肺功能衰竭的病例^[30]。

长期不育已被提出^[31], ^{131}I 疗后发生卵巢机能衰竭和精子缺乏。但Sakar等^[32]未证明生育力有显著下降。长期观察用 ^{131}I 治疗儿童和青少年的甲状腺癌发现,他们的生育力和妊娠与一般人群无显著差别。Sarkar的观察表明,尽管全身累积 $0.2 \sim 0.66 \text{Gy}$,性腺接受 $0.008 \sim 0.069 \text{Gy}$ 的辐照,但没有引起过度遗传损伤的证据,唯一的阳性发现是后代性别比值的改变。

^{131}I 疗引起先前分化好的甲状腺癌间变的问题引起关注。Mazzatarri等^[3、23]的研究结果表明,半数以上发生间变的病人先前并未接受过 ^{131}I 疗,因此该并发症并非 ^{131}I 疗的主要问题,而可能与甲状腺癌本身的自然史有关。

七、 ^{131}I 疗后的处理

病人需立即投予甲状腺激素替代治疗,TSH和甲状腺激素放免测定应证实达到治疗水平。通常认为,甲状腺激素抑制治疗对分化好的甲状腺癌有效。充分抑制TSH的甲状腺激素剂量将减少乳头状癌复发和死亡的危险^[16]。对滤泡状癌进行替代治疗的疗效不如乳头状癌,虽然复发危险性降低,但死亡率并不下降^[23]。Pochin^[20]观察761例分化好的甲状腺癌病人。抑制TSH分泌并不延长生

存时间。为了判断抑制TSH对甲状腺癌治疗的影响,尚需进一步进行实验室和临床研究。因为首次 ^{131}I 疗不可能彻底破坏所有的甲状腺癌转移灶,所以甲状腺激素替代治疗对于那些大的转移灶显得特别重要。

由于并发症和复发率逐年增加, ^{131}I 疗次数应有限制。许多作者同意,除了高度侵袭力的 (aggressive) 新生物外, ^{131}I 疗应限于每年,次^[4]。作为重复治疗的前兆,应停用甲状腺激素,并测定TG和TSH水平,证实明显甲减后,给予诊断剂量的 ^{131}I [$\approx 7.4 \times 10^7 \text{Bq}$ (2 mCi)]进行全身扫描。如有 ^{131}I 浓聚区,应立即再次治疗。

治疗后全身滞留 ^{131}I $< 1.1 \times 10^9 \text{Bq}$ (30 mCi)时,立即进行显像是至关重要的。已证明治疗剂量显像比诊断剂量显像更易检出多发性转移灶。 ^{131}I 疗后2~3年期间,每年进行1次诊断显像和辅助检查 (如X线胸片、血浆TG测定),如无残余转移灶的证据,则不需经常随访。通常,首次 ^{131}I 疗第5年后,每5年应随访一次是有益的^[4]。

参 考 文 献

1. Woolner LB et al; J Clin Endocrinol Metab 1960, 20: 89
2. Cady B et al; Cancer 1979, 43: 810
3. Mazzaferri EL et al; Am J Med 1981, 70: 511
4. Beierwaltes WH et al; J Nucl Med 1982, 23: 561
5. Samaan NA et al; J Clin Endocrinol Metab 1987, 64: 219
6. Fratzkin MJ et al; Arch Surg 1983, 118: 864
7. Nemec J et al; J Nucl Med 1979, 20: 92
8. Beierwaltes WH; Semin Nucl Med 1978, 8: 79
9. Moheshwari YK et al; Cancer 1981, 47: 664
10. Samuel DT et al; 中华核医学杂志 1986, 6: 231

11. DeGroot LJ et al; Ann Intern Med 1982, 96 : 51
12. Ramacciotti C et al; J Nucl Med 1982, 23 : 483
13. Becker DV et al; J Nucl Med 1982(abstr), 23 : P43
14. Leeper RD et al; Clin Endocrinol Metab 1980, 9 : 383
15. Freitas JE et al; Semin Nucl Med 1985, 15 : 106
16. Beierwaltes WH et al; J Nucl Med 1984, 25 : 1287
17. Maruca J et al; J Nucl Med 1984, 25 : 1089
18. McEwan AC et al; Br J Radiol 1977, 50 : 329
19. Edmonds CJ; Clin Endocrinol Metab 1979, 8 : 223
20. Pochin EE; Clin Radiol 1967, 18 : 113
21. Brown AP et al; Br J Radiol 1984, 57 : 323
22. Benua RS et al; Am J Roentgenol 1982, 87 : 171
23. Young RL et al; J Nucl Med 1980, 21 : 733
24. Varma VM; JAMA 1970, 214 : 1437
25. Holmquest DL et al; J Nucl Med 1976, 17 : 307
26. Allweiss P et al; J Nucl Med 1984, 25 : 755
27. Cooper DS et al; Clin Endocrinol Metab 1978, 7 : 199
28. Cerletty JM et al; JAMA 1979, 242 : 269
29. Nostrand DV et al; J Nucl Med 1986, 27 : 1519
30. 马寄晓等; 中华核医学杂志 1984, 4 : 19
31. Handelsman DJ et al; Br Med J 1980, 281 : 1527
32. Sarkar SD et al; J Nucl Med 1976, 17 : 460

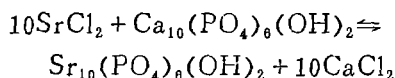
放射性核素骨显像技术及其在良性骨疾病中的应用

白求恩医科大学附三院核医学科 罗云霄综述 孝延令 马寄晓*审校

核素骨显像在揭示骨病变上有很高的敏感性^[1],能在X线检查或酶试验出现异常之前显示骨病变存在,假阴性(<3%)和假阳性(<5%)均较低。它既能反映骨骼形态,又可反映局部骨骼的代谢和血供状况,对各种骨肿瘤(尤其转移癌)有早期诊断价值。对一些良性骨病,如骨髓炎、应力性骨折、代谢性骨病、骨移植后血供及成活的判定、烧伤后骨坏死、冻结肩等也有一定诊断价值。骨显像还能区分骨的新老病变、探索骨痛原因、评价骨组织坏死率、修复率和病变愈合情况。总之,核素骨显像已成为医学中不可缺少的诊断方法之一。

一、骨显像原理

1. 离子交换: 骨组织由有机基质和无机盐类组成。后者主要为磷酸钙和碳酸钙。磷酸钙构成骨的晶体结构——羟基磷灰石晶体,分子式为 $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ 。每克晶体表面总面积可达300m²。骨晶体犹如离子交换树脂,能与组织液中可交换的离子进行交换,如 Ca^{++} 能与生物活性相似的阳离子(如Sr)交换, OH^- 能与一些阴离子(如 F^-)交换。以Sr、F为例,反应式如下:



*上海市第六人民医院