

·临床核医学·

^{131}I 治疗分化型甲状腺癌的现状和进展

胡莹莹 蒋宁一

【摘要】 分化型甲状腺癌(DTC)包括乳头状癌和滤泡状癌,占甲状腺恶性肿瘤的90%以上。DTC恶性程度不高,其肿瘤细胞保留了甲状腺细胞的摄碘功能,目前常用“手术+ ^{131}I 治疗+甲状腺素抑制”的综合疗法治疗DTC,提高了DTC患者的生存率,但在DTC病变发展过程中,肿瘤细胞有失分化的趋势,其摄取碘的功能降低甚至消失。目前针对DTC治疗的研究趋势主要包括基因重组人促甲状腺激素的临床应用,维甲酸的诱导再分化及钠-碘转运体基因的研究。

【关键词】 碘放射性同位素;甲状腺肿瘤;综合疗法

【中图分类号】 R817.5 【文献标识码】 A 【文章编号】 1673-4114(2006)06-0343-04

Radiodine treatment of differentiated thyroid cancer: current status and future prospects

HU Ying-ying, JIANG Ning-yi

(Nuclear Medicine Department, The Second Affiliated Hospital of Zhongshan University, Guangzhou 510120, China)

【Abstract】 More than 90% of primary thyroid cancers are differentiated papillary or follicular types. The popular treatment of differentiated thyroid carcinoma(DTC) consist of surgery, radioiodine ablation and thyroid stimulating hormone suppressive therapy, which increase clinical benefit rate. During tumor progression, cellular de-differentiation occurs in up to 30% of cases and usually result in the loss of iodine uptake. The current reserches aiming to improve treatment effect of DTC including clinical application of rhTSH, retinoic acid inducement to re-differentiation and gene therapy on sodium-iodide symporter.

【Key words】 Iodine radioisotopes; Thyroid neoplasms; Combined modality therapy

甲状腺癌是起源于甲状腺滤泡细胞和滤泡旁细胞的恶性肿瘤,基病理分型有4种:①乳头状癌(70%~80%);②滤泡状癌(10%~15%);③未分化癌(5%);④髓样癌(5%~10%)^[1]。其中,前2种归属于分化型甲状腺癌(differentiated thyroid carcinoma, DTC),恶性程度不高,病程缓慢。鉴于甲状腺癌具有多灶性的特点,对甲状腺癌患者的治疗采用甲状腺次全切除术或全切除术,随后应用 ^{131}I 去除甲状腺癌术后残留组织以及治疗有功能的转移灶,并对甲状腺癌患者予以终身的甲状腺素替代,即“手术+ ^{131}I +甲状腺素抑制”综合疗法。

1 “手术+ ^{131}I +甲状腺素抑制”治疗方法的临床应用

1.1 ^{131}I 治疗的理论依据

钠-碘转运体(sodium-iodide symporter, NIS)是一种糖化膜蛋白,也称“碘泵”,主要表达在甲状

腺细胞基底膜上,借助Na-K泵调节细胞内外钠离子的浓度梯度,通过继发性主动转运使细胞外的碘离子转运到细胞内。Patel等^[2]证实,甲状腺癌细胞中的NIS表达与其分化程度成正比,在甲状腺乳头状癌和滤泡状癌中,NIS表达率分别为35%和44%,而在远处转移癌中,NIS表达率为13%,较原发肿瘤低。NIS在DTC中的表达为 ^{131}I 治疗提供了理论依据。

1.2 ^{131}I 治疗前的诊断性全身显像(whole body scan, WBS)

^{131}I 治疗前小剂量的诊断性WBS可以判定残留甲状腺组织情况、有无局部或远处功能性转移灶,有无生理或病理的与甲状腺癌无关的 ^{131}I 浓聚,以便制定合适的治疗方案以及避免不必要的照射。目前关于诊断性WBS的争论焦点是有无顿抑效应,即小剂量 ^{131}I 显像是否抑制随后大剂量 ^{131}I 治疗时的摄取,继而影响治疗效果。综合所发表的关于顿抑效应的文章,推测存在意见分歧的可能机制和相

关解释如下^[3]:

(1) 诊断性 WBS 与 ¹³¹I 治疗的时间间隔不同, 在这期间患者是否维持低碘饮食以及促甲状腺激素 (thyroid stimulating hormone, TSH) 是否改变都有待纳入影响最后评价结果的因素。

(2) 治疗后显像揭示的顿抑效应可能只是暂时的现象。由于治疗后显像的应用已超过 20 年, 这似乎不太可能。但是, 不同的研究者在不同的时间实施扫描 (如有的是在治疗后 24 h 或患者体内滞留 ¹³¹I 剂量低于 1.1 GBq 出院时, 而有的则是治疗后 1 周左右予以扫描), 致使不同时间间隔所造成的碘摄取灶的碘代谢情况不同, 从而影响了顿抑现象发生率的评价。

(3) 由于吸碘率测定或 ¹³¹I 显像都有其探测范围, 可能使给予大剂量 ¹³¹I 后不久即进行的显像或测定实际值超过其探测范围上限, 从而使结果不可信, 进而影响对顿抑效应的评价。

(4) 大剂量 ¹³¹I 治疗后的辐射效应在早期即可导致细胞死亡, 释放出已被摄入的 ¹³¹I, 或早期的辐射损伤足以使细胞在数小时后失去摄碘能力, 所观察到的顿抑效应不是由于诊断性 WBS 引起, 而是大剂量 ¹³¹I 治疗后的辐射生物效应。3.7 GBq ¹³¹I 治疗剂量在最初 12 h 引起的辐射生物效应远比 74 MBq ¹³¹I 诊断剂量在 48~72 h 内所产生的辐射效应大。

(5) 治疗后所观测到的某些病灶吸碘率之所以较诊断性 WBS 有所下降, 除视觉上的判断差异外, 还可能是癌灶的碘滞留能力下降引起。

由于顿抑效应的关键是诊断性 WBS 所用剂量以及诊断和治疗的时间间隔, 所以在临床应用中, 低诊断剂量 (74 MBq) 和短间隔 (诊断性显像后同日给予治疗剂量) 的推荐较为普遍。

1.3 ¹³¹I 治疗 DTC 的剂量选择

多数学者主张在术后给予 2.78~5.55 GBq 的固定剂量, 按照这个方案, 85% 以上的患者一次剂量就可以达到残留组织的完全去除。对于功能性转移, 不同转移部位所采用的剂量不同, 通用剂量选择如下: 甲状腺床为 5.55 GBq, 颈部淋巴结为 6.475 GBq, 远处转移为 7.4 GBq, 肺转移为 7.4 GBq。必要时根据患者的具体情况予以调整。

1.4 激素抑制治疗的依据及其抑制程度

甲状腺癌患者术后必须接受终身的甲状腺激素

替代治疗。这一方面是纠正甲状腺全切除或次全切除后的甲状腺功能低下, 另一方面是适量的激素摄入可抑制 TSH 的分泌, 减少 TSH 对残余甲状腺癌组织的刺激, 抑制肿瘤的生长和复发。对于甲状腺癌患者来说, TSH 完全抑制 (TSH < 0.05 mU/L) 是最值得推荐的, 但过量甲状腺素对骨量和心脏带来的负面作用日益受到研究者的关注。Chen 等^[4]研究发现, 绝经后的甲状腺癌女性患者长期服用甲状腺素行抑制治疗时, 存在明显的骨量丢失趋势, 导致骨质疏松, 股骨颈及腰椎骨折发生率增加 2~3 倍; 此外, 患者长期处于亚临床甲亢情况对心脏形态及功能有负面影响。因此, 有学者建议对低危甲状腺癌患者不提倡过度补充甲状腺素, 应保持 TSH 值在 0.1~0.3 mU/L 之间。

1.5 ¹³¹I 治疗 DTC 效果的评价指标

DTC 患者在综合治疗后的随访过程中, 常用 TSH 刺激后的甲状腺球蛋白 (thyroglobulin, Tg) 测定和 (或) ¹³¹I WBS 评价其治疗效果及制定治疗方案。在临床实施中, 常会出现 ¹³¹I WBS 阴性而 Tg 阳性或 ¹³¹I WBS 阳性而 Tg 阴性的情况, 这也使得单独用 ¹³¹I WBS 阴性或单独用 Tg 阴性评价治疗效果时有不同的成功率。

1.5.1 ¹³¹I WBS 阴性而 Tg 阳性

对甲状腺癌的特异性基因研究表明, NIS 一般比 Tg 合成易受到影响, 转移癌灶中会有较多的癌细胞失去摄碘能力, 对治疗耐受却保留了合成 Tg 的功能^[5]。¹³¹I WBS 阴性表明去除了有摄碘功能细胞 (大多是正常细胞), Tg 阴性则说明去除了能合成 Tg 的细胞 (正常细胞和恶性细胞)。这些结论使得一些学者建议, 在 DTC 患者的随访中以 TSH 刺激后 Tg < 2 μg/L 作为治疗成功的敏感指标^[6], 并不提倡 ¹³¹I WBS 作为常规指标, 当然, 也要考虑 Tg 测定方法的局限性。

考虑到由于剂量较小, 一些癌灶可能未被 ¹³¹I WBS 检测到, 当 Tg > 10 μg/L 而 ¹³¹I WBS 阴性时, 有学者建议实施 ¹³¹I 治疗^[7], 临床对照研究表明, Tg > 10 μg/L 的患者接受 ¹³¹I 治疗后半年 Tg 水平明显降低, 而未治疗的患者 Tg 水平明显升高。

1.5.2 ¹³¹I WBS 阳性而 Tg 阴性

并非所有的甲状腺癌细胞系在体外培养中都出现 NIS 基因表达减少, Lazar 等^[8]在一项研究中发现, 3/43 (7%) 的细胞系并没有出现 NIS 表达减少;

Saito 等^[8]还观察到在这些肿瘤细胞系中存在 NIS 表达增加的现象。这些研究为解释 ^{131}I WBS 阳性而 Tg 阴性提供了部分理论基础: 一些甲状腺癌细胞保留了摄碘功能, 而丧失了合成 Tg 的功能。一般来说, 出现 ^{131}I WBS 阴性而 Tg 阳性的原因有以下几点: ① Tg 测定方法的局限性以及 Tg 抗体导致的 Tg 测定值的假阴性; ② 偶尔发生的 ^{131}I WBS 的假阳性; ③ 存在保留摄碘功能但丧失合成 Tg 功能的甲状腺癌细胞。

对于 ^{131}I WBS 阳性而 Tg 阴性患者的预后, 文献报道很少, Pacini 等^[9]发现, ^{131}I WBS 阳性而 Tg 阴性的患者, 即使不经过任何治疗, 其复发率依然很低。鉴于有关 ^{131}I WBS 阳性而 Tg 阴性患者预后很好的文章较少, 目前在评价 DTC 治疗效果时仍需要综合分析 ^{131}I WBS 和 Tg, 以便更好地把握患者病情。

2 ^{131}I 治疗 DTC 存在的问题及研究趋势

^{131}I 治疗 DTC 的关键是病灶摄取并滞留 ^{131}I 。然而, DTC 细胞膜上的 NIS 数目、分布、理化性质与正常甲状腺细胞相比已发生了变化, 摄取 ^{131}I 能力降低; 另外, 在 DTC 的病变进展过程中, 细胞可出现失分化现象, 在 DTC 发生转移的患者中, 约有 1/3 可能发生失分化^[10], 进一步降低或丧失摄碘功能。

2.1 重组人促甲状腺激素(recombinant human thyroid stimulating hormone, rhTSH)的临床应用

TSH 对甲状腺细胞摄取碘、碘的有机化、甲状腺激素合成及 Tg 合成等多个环节有调控作用, 在实施 ^{131}I 治疗 DTC 前都要停服甲状腺素, 以提高 TSH 水平。停服甲状腺素所带来的一系列副作用使 rhTSH 日益受到人们关注, 已将其初步用于临床的诊断和治疗。Kohlfuerst 等^[11]对 205 例已行 ^{131}I 治疗的 DTC 患者共实施了在 rhTSH 刺激下的 319 次测定, 结果发现在 85.3% 的测定中 TSH 水平超过 80 mU/L, 81.2% 的 rhTSH-Tg 测定在 5 d 时达到高峰。David 等^[12]对 104 例已行 ^{131}I 去除治疗的 DTC 患者行 rhTSH-Tg 测定和 rhTSH- ^{131}I WBS, 并评价它们的相关性和临床价值, 结论如下: 即使是 rhTSH-Tg 的低水平上升也应怀疑 DTC 的持续存在或复发, 高水平 rhTSH-Tg 的患者更应慎重处理; 但 rhTSH- ^{131}I WBS 的敏感性较低, 提供的临床价值不如

rhTSH-Tg。Luster 等^[13]报道, 对 90 例 DTC 患者连续 2 d 肌肉注射 rhTSH 0.9 mg/d, 随后给予超过 4 GBq 的治疗剂量, 结果 84% 的患者出现摄碘功能增加, 转移灶显示基本满意。虽然 rhTSH 有效避免了甲状腺素停服所带来的甲减及其相关副作用, 但也有研究者发现了 rhTSH 应用的一些不足: 与激素停服相比, 应用 rhTSH 的患者碘排泌能力较强, 这可能会使碘池增加, 从而降低了 ^{131}I WBS 的敏感性^[14]; 由于缺少了甲减带来的肾脏清除能力降低, 应用 rhTSH 患者的 ^{131}I 有效半衰期与采用激素停服者相比明显缩短; 另外, 较多的 ^{131}I 在肠道中聚集, 也使得应用 rhTSH 时临床医生可能高估了 ^{131}I 实际带来的治疗效应^[15]。

2.2 维甲酸(retinoic acid, RA)诱导失分化病灶的再分化

RA 是维生素 A 的生物活性代谢物, 它通过特异性结合细胞核受体(RAR β 和 RXR γ)来调节多种细胞的生长分化。在体外培养过程中, RA 能诱导甲状腺癌细胞株的再分化, 表现在 NIS、I 型碘化甲状腺原氨酸脱碘酶、碱性磷酸酶的表达增强以及细胞内 ^{131}I 摄取增加^[16]。除促进再分化作用外, RA 还通过抑制有丝分裂、诱导凋亡而抑制肿瘤细胞的增殖。以往的临床研究表明, RA 可诱导 20%~50% 的对 ^{131}I 无反应的甲状腺癌患者恢复碘摄取能力, 但确切的临床机制目前还不清楚。目前常用的 RA 剂量为 1~1.5 mg \cdot kg $^{-1}\cdot$ d $^{-1}$, 疗程不应低于 5 周。RA 的副作用较少, 最常见的是皮肤黏膜的干燥和高甘油三酯血症。

2.3 NIS 基因的研究

甲状腺肿瘤细胞摄取碘的前提条件是表达有功能的 NIS 这-细胞基底膜糖蛋白, 这有赖于以下几方面: ① NIS 基因的存在; ② NIS 基因的有效转录; ③ NIS mRNA 的转录后修饰和调节; ④ 合成的 NIS 蛋白在质膜的定位。甲状腺癌细胞在这几个方面的异常是导致 NIS 蛋白合成减少、摄碘功能降低或丧失的原因, 有关 NIS 基因的研究也是从这几方面入手。

Choi^[17]用表达 NIS 的重组腺病毒载体转染甲状腺癌细胞, 随后给予放射性碘, 结果可增加放射性碘在细胞内的蓄积, 增强对肿瘤细胞的杀伤能力; 同时, 用逆转录病毒携带 NIS 基因转染至甲状腺癌动物模型体内, 观察到肿瘤细胞摄取 ^{131}I 的能力增

强,放射性碘在肿瘤细胞内的滞留时间延长,而且经过 ^{131}I 治疗的动物模型存活时间延长。

NIS的甲基化与肿瘤细胞摄取 ^{131}I 功能丧失有关,在一些甲状腺癌细胞株的体外培养中,给予去甲基化药物(5-氮胞苷、丁酸苯酯、丁酸钠等)后,原先人钠-碘转运体(human NIS, hNIS)mRNA缺失的细胞株能恢复hNIS mRNA的表达,摄取 ^{131}I 的功能也随之恢复^[18],但上述现象在目前所进行的临床临床试验研究中并未出现。

NIS基因的有效转录也有赖于组蛋白的乙酰化,致组蛋白脱乙酰化的蛋白质可抑制NIS基因的表达和甲状腺癌细胞的分化。组蛋白脱乙酰化抑制剂如缩酚酸酐和曲古抑菌素A已被证实能提高未分化和失分化甲状腺癌细胞的NIS基因表达,从而使摄碘能力增加。缩酚酸酐正处于II期临床试验中^[19]。质膜NIS蛋白的表达和正确定位对主动转运 I^- 是至关重要的,应用反转录聚合酶链扩增技术可观察到DTC的NIS mRNA阳性率为22%~96%,说明NIS mRNA水平不能反映NIS蛋白的表达和质膜的定位。在hNIS转录体阳性的肿瘤细胞中含有微量的低分子hNIS免疫反应物质,被确认为未被糖基化的hNIS。Dohan等^[20]分析了57例DTC患者的样本,70%的样本有过多的NIS表达,免疫组化显示大多数肿瘤样本的NIS带在胞质内,只有少数样本在质膜可以清晰看到NIS带,推断合成的NIS未被糖基化或未能在质膜正确定位也是DTC丧失摄碘功能的部分原因。

参 考 文 献

- 1 刑家骧. ^{131}I 碘治疗甲状腺疾病. 北京: 人民卫生出版社, 2002. 272-307.
- 2 Patel A, Jhiang S, Dogra S, et al. Differentiated thyroid carcinoma that express sodium-iodine symporter have a lower risk of recurrence for children and adolescents. *Pediat Res*, 2002, 52(5): 737-744.
- 3 Kalinyak JE, McDougall IR. Whole-body scanning with radionuclides of iodine and the controversy of thyroid stunning. *Nucl Med Commun*, 2004, 25(9): 883-889.
- 4 Chen CH, Chen JF, Yang BY, et al. Bone mineral density in women receiving thyroxine suppressive therapy for differentiated thyroid carcinoma. *J Formos Med Assoc*, 2004, 103(6): 442-447.
- 5 Lazar V, Bidart JM, Caillou B, et al. Expression of the Na^+/I^- symporter gene in human thyroid tumors: a comparative study with other thyroid specific genes. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84(9): 3228-3234.
- 6 Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA, et al. A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(4): 1433-1441.
- 7 田蓉, 潘明志, 匡安仁. Tg 升高 ^{131}I 显像阴性的甲状腺癌患者 ^{131}I 疗效评价. *中华核医学杂志*, 2003, 23(1): 27-29.
- 8 Saito T, Endo J, Kawaguchi A, et al. Increased expression of the Sodium/iodine symporter in papillary thyroid carcinomas. *J Clin Invest*, 1998, 101(7): 1296-1300.
- 9 Pacini F, Capezzone M, Elisei R, et al. Diagnostic ^{131}I -iodine whole body scan may be avoided in thyroid cancer patients who have undetectable stimulated serum Tg levels after initial treatment. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(4): 1499-1501.
- 10 Simon D, Koehle J, Reiners C, et al. Redifferentiation therapy with retinoids: therapeutic option for advanced follicular and advanced follicular and papillary thyroid carcinoma. *World J Surg*, 1998, 22(6): 569-574.
- 11 Kohlfuerst S, Igerc I, Lind P. Recombinant human thyrotropin is helpful in the follow-up and ^{131}I therapy of patients with thyroid cancer: a report of the results and benefits using recombinant human thyrotropin in clinical routine. *Thyroid*, 2005, 15(4): 371-376.
- 12 David A, Blotta A, Rossi R, et al. Clinical value of different responses of serum thyroglobulin to recombinant human thyrotropin in the follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid*, 2005, 15(3): 267-273.
- 13 Luster M, Lippi F, Jarzab B, et al. rhTSH-aided radioiodine ablation and treatment of differentiated thyroid carcinoma: a comprehensive review. *Endocr Relat Cancer*, 2005, 12(1): 49-64.
- 14 Loffler M, Weckesser M, Franzius C, et al. Iodine excretion during stimulation with rhTSH in differentiated thyroid carcinoma. *Nuklearmedizin*, 2003, 42(6): 240-243.
- 15 Menzel C, Kranert WT, Dobert N, et al. rhTSH stimulation before radioiodine therapy in thyroid cancer reduces the effective half-life (^{131}I). *J Nucl Med*, 2003, 44(7): 1065-1068.
- 16 Coelho SM, Vaisman M, Carvalho DP. Tumour redifferentiation effect of retinoic acid: a novel therapeutic approach for advanced thyroid cancer. *Curr Pharm Des*, 2005, 11(19): 2525-2531.
- 17 Cho JY. A transporter gene (sodium iodine symporter) for dual purposes in gene therapy: imaging and therapy. *Curr Gene Ther*, 2002, 2(4): 393-402.
- 18 Venkataraman GM, Yatin M, Marcinek R, et al. Restoration of iodine uptake in differentiated thyroid carcinoma: relationship to human Na^+/I^- symporter gene methylation status. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84(7): 2449-2457.
- 19 Zarnegar R, Brunaud L, Kanauchi H, et al. Increasing the effectiveness of radioactive iodine therapy in the treatment of thyroid cancer using trichostatin A (TSA), a histone deacetylase inhibitor. *Surgery*, 2002, 132(6): 984-990.
- 20 Dohan O, Baloch Z, Banerji Z, et al. Rapid communication: predominant intracellular overexpression of the Na^+/I^- symporter (NIS) in a large sampling of thyroid cancer cases. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(6): 2697-2700.

(收稿日期: 2005-12-19)