

Endocrinol Metab, 2005, 90(9): 5047-5057.

- [23] Castagna MG, Brilli L, Pilli T, et al. Limited value of repeat recombinant human thyrotropin (rhTSH)-stimulated thyroglobulin testing in differentiated thyroid carcinoma patients with previous negative rhTSH-stimulated thyroglobulin and undetectable basal serum thyroglobulin levels. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93(1): 76-81.
- [24] Eustatia-Rutten CF, Smit JW, Romijn JA, et al. Diagnostic value of

serum thyroglobulin measurements in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma, a structured meta-analysis. Clin Endocrinol (Oxf), 2004, 61(1): 61-74.

- [25] Chung JK, Park YJ, Kim TY, et al. Clinical significance of elevated level of serum antithyroglobulin antibody in patients with differentiated thyroid cancer after thyroid ablation. Clin Endocrinol (Oxf), 2002, 57(2): 215-221.

(收稿日期: 2009-02-17)

分化型甲状腺癌术后 ^{131}I 治疗的进展

汪开明 青春 吴坚 罗卫华 朱云芝 申泓

【摘要】 甲状腺癌的发病率近年有增高趋势。由于甲状腺癌多以甲状腺结节首诊，在国内首次手术以肿瘤切除或甲状腺部分切除居多，占 90.5%。原发灶再次手术肿瘤残留率达 41.3%，颈淋巴结转移率 72.8%。鉴于再次手术常伴喉返神经损伤和甲状旁腺功能减低等并发症，多数患者不愿再次手术。 ^{131}I 对术后剩余甲状腺组织可去除隐藏在残留甲状腺组织中的微小癌灶而降低甲状腺癌的复发率，也可破坏或抑制具有吸 ^{131}I 功能的转移灶，有利于长期随访评判及监测肿瘤的复发和转移情况。大量文献报道，低剂量 (1.11GBq) ^{131}I 对于分化型甲状腺癌单叶切除患者的首次去除率接近 60%，重复治疗后的去除率超过 90%。低剂量 ^{131}I 治疗分化型甲状腺癌术后残余组织可以缩短住院时间，减少额外辐射作用，降低可能的不良反应，并减少患者的经济负担，以达到尽可能大的临床去除治疗效果。

【关键词】 甲状腺肿瘤；碘放射性同位素；近距离放射疗法

The advanced treatment of ^{131}I in patients with differentiated thyroid cancer undergoing subtotal thyroidectomy

WANG Kai-ming, QING Chun, WU Jian, LUO Wei-hua, ZHU Yun-zhi, SHEN Hong

(Department of Nuclear Medicine, 363 Hospital, Chengdu 610041, China)

【Abstract】 Thyroid cancer account approximately 1.3%~1.5% of cancers all over the body, the attack rate is raising up recently. Most operation is subtotal thyroidectomy at the first time, because thyroid cancer was regarded as thyroid nodule usually account 90.5%. Operation one more time with leftover cancer rate about 41.3%, and with lymphonodi cervicales deadexis about 72.8%. Most patient reluctance operation again in view of complication with hypoparathyroidism and injure of recurrent nerve. The efficacy of radioiodine ablation can eliminate the minimum cancer which concealed in remained thyroid glandular tissue, and cut down the recurrence rate of thyroid cancer, and destroy metastasis, in favour of long-term follow-up. A great quantity of literature report about 60% with 1.11GBq ^{131}I and 90% with retreatment with 1.11GBq ^{131}I in patients with differentiated thyroid cancer undergoing subtotal thyroidectomy. ^{131}I treatment can shorten length of stay, and decrease radiation effect, and cut down side effect and economy burden, as far as possible to achieve therapeutic efficacy.

【Key words】 Thyroid neoplasms; Iodine radioisotopes; Brachytherapy

甲状腺癌占全身癌症的 1.3%~1.5%，其发病率近年有增高趋势，据统计，美国每年有 2.6 万

例新增甲状腺癌病例，在 2000 年~2005 年间增长 40%^[1]。国内上海市统计发病率为 2.39/10 万人。临床上可将甲状腺癌分为分化良好型和分化不良型两类，前者起源于甲状腺滤泡上皮泡性癌，约占甲

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2009.03.010

作者单位: 610041 成都, 363 医院核医学科

通信作者: 青春 (E-mail: 25qingchun000@163.com)

状腺恶性肿瘤的 80%，后者包括未分化癌和髓样癌等。但分化良好者经长时间后亦有转变为未分化癌的可能。

1 分化型甲状腺癌 (differentiated thyroid cancer, DTC) 的治疗方案

目前, 美国对 DTC 的最佳治疗方案定为: 外科次全切除术+ ^{131}I 去除甲状腺癌术后残留组织, 或者外科切除甲状腺癌转移灶+ 甲状腺激素替代治疗。而来自 13 个欧洲国家的专家小组认为: 首诊为单发灶且直径 $\leq 1\text{ cm}$ 、不伴淋巴结和远处转移的 DTC 低危组患者, 外科切除术后的复发率 $<2\%$; 而对于直径 $>1\text{ cm}$ 、怀疑有癌灶持续存在或有局部或远处转移的 DTC 高危患者, 甲状腺全切后加用 ^{131}I 去除治疗能有效降低复发率, 延长无癌灶生存期^[2]。

然而, DTC 具有多中心病灶, 隐匿癌的发生率较高。由于甲状腺癌多以甲状腺结节首诊, 所以在国内, 首次手术以肿瘤切除或甲状腺部分切除居多, 占 90.5%。甲状腺结节采用不规范的局部切除术后造成的癌残留率过高, 使得多数患者没有得到最有效的治疗, 进一步导致癌灶复发和转移率的增加, 以及患者无癌生存率的降低, 甚至病死率的增加。DTC 预后良好、但有 4%~8% 的乳头状腺癌和 15%~19% 的滤泡性腺癌发生血道转移, 常见的远地转移部位为肺和骨, 而复发和远处转移是 DTC 预后不良的最主要因素。Dewil 等^[3] 对 29 例手术后意外诊断为 DTC 的患者再次行全切术, 结果发现 12 例 (41.4%) 在首次手术后有残留癌的存在。另外, 由于残余组织的存在, 很难依据原本针对残留癌非常灵敏的促甲状腺素、甲状腺球蛋白和 ^{131}I 全身显像结果来准确判定肿瘤的残存、复发以及转移的可能。一些作者认为, 去除残余甲状腺组织可以排除剩余甲状腺滤泡细胞癌变的可能, 并能清除以后可能复发的潜在的微小癌灶, 进而减少复发率乃至病死率。因此, 去除残余甲状腺组织是很有必要的。但究竟该采取怎样的方式进行残余组织 (尤其是单叶或部分切除术后) 的去除治疗呢? 是手术还是 ^{131}I ? 这是目前学术争论的焦点之一。

由于 DTC 患者多以单个甲状腺结节就治, 误诊为良性瘤而以包块切除或单叶切除, 术后则确诊为 DTC 的病例较多, 很多临床医师认为, ^{131}I 去除

大量残余组织比较困难, 趋向于再次手术切除残余组织。然而, 甲状腺再次手术的并发症发生率较首次手术高, 这主要是术后局部炎症反应、瘢痕形成和正常组织移位等导致再次手术时寻找和保护重要功能组织困难。再次手术最常见的并发症主要包括喉返神经损伤和甲状旁腺功能低下, 甲状腺再次手术的喉返神经损伤率可高达 17%, 而一旦需要进行甲状腺全切除, 就无法回避甲状旁腺功能不足的问题, 目前还没有十分有效的弥补喉返神经损伤和甲状旁腺功能减低的方法。因此, 鉴于再次手术的技术难度和可能的高风险, 再次手术并不是优选的方法, 而且对于多数患者本人来说, 也不愿再次接受手术这种高侵袭性的治疗方式。与手术相反, ^{131}I 治疗 DTC 是非侵袭性、患者愿意接受的一种治疗方式。事实上, 大量残余甲状腺组织的存在使得血中促甲状腺素处于低水平, 不利于残留癌组织摄碘, 在正常促甲状腺素水平, 剩余正常组织摄碘率是残留癌组织的 10~250 倍, 所以在低水平促甲状腺素条件下是完全有可能去除残余组织的, 并能进一步去除残留癌组织。有资料报道, 两次 ^{131}I 治疗后 DTC 总去除率为 80%, 与甲状腺近全切术效果相近^[4]。虽然在 ^{131}I 祛除残留癌组织过程中, 可能会引起放射性甲状腺炎 (疼痛、水肿)、唾液腺炎、吞咽困难、颈面部水肿, 甚至有某些甲亢毒症的表现, 但都是一过性的, 可以恢复, 目前尚无严重不良反应的报道。 ^{131}I 去除手术后剩余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而降低甲状腺癌的复发率, 也可破坏或抑制具有吸 ^{131}I 功能的转移灶, 并有利于事后长期随访及监测肿瘤的复发和转移。

Hoyes 等^[5] 对 225 例手术后 ^{131}I 治疗病例进行回顾分析比较, 其中 165 例为甲状腺全切除, 60 例为单叶切除, 去除前 24 h 摄碘率平均分别为 3.3% 和 20.1%, 两组患者均接受 3500 MBq ^{131}I , 单叶切除组 ^{131}I 的生物半衰期远远长于全切除组, 结果: 全切除组一次去除率为 98%, 而单叶切除组为 90%; 去除治疗后 3 个月, 两组摄碘率和甲状腺球蛋白水平无明显差异, 提示大剂量单次 ^{131}I 治疗单叶或部分切除术后残余组织是完全可行的。Leblanc 等^[6] 对 71 例甲状腺部分切除术+ ^{131}I 和 78 例全切除术后患者随访 6 年, 结果发现部分切除

^{131}I 组的复发率为 5.6%，而单纯全切除组为 9.2%，两组复发率相似，说明 ^{131}I 是可以代替甲状腺全切除手术治疗 DTC 的治疗方式。Allan 等^[7] 提出，尽管 ^{131}I 去除治疗单叶切除术后的残余组织需要增加住院时间（相对于全切者），且可能使多次去除治疗的概率增加，但 ^{131}I 去除残余甲状腺组织是安全的；并指出，只要超声没能检测出残留癌，都应首选 ^{131}I 去除治疗。有个案报道，一例 53 岁女性乳头状甲状腺癌患者，因为局部周围器官组织明显受累，手术去除较困难而直接接受 3 次 ^{131}I 治疗，待肿瘤体积缩小后再接受根治性手术，这进一步证明 ^{131}I 去除大量残余组织是安全可行的^[8]。

2 ^{131}I 治疗 DTC 的剂量

^{131}I 治疗 DTC 术后残余组织的剂量和用量依据（尤其是对于单叶或部分切除术后患者）及其成功率、复发率、转移率、病死率等方面，是目前学者们争议的另一焦点。

应用 ^{131}I 去除残余组织的历史已有 60 年了，已被证明能有效减少 DTC 的复发和转移率，多数临床医师采用固定剂量法，对于没有远处转移的直接给予 3.70 GBq (100 mCi)，肺转移 5.55 GBq (150 mCi) 和骨转移 7.40 GBq (200 mCi)。但 Karam 等^[9] 报道， ^{131}I 首次去除失败率有 20%~30%，需要第二次去除治疗；他们还通过回归分析发现，去除剂量是惟一影响去除效果的因素，高剂量更有助于去除治疗的成功，即使是晚期患者也同样有效。然而，早在 1976 年，McCowan 等^[10] 就提出，2.96~3.70 GBq (80~100 mCi) ^{131}I 的去除效果并不比 1.11 GBq (30 mCi) 更好。到目前为止，对此还没有一个剂量标准，相关的各种观点和报道较多：一些观点主张采用 3.70~5.55 GBq (100~150 mCi)，而另一些作者认为用 1.11~1.85 GBq (30~50 mCi) 仍能达到同样的效果；前期工作发现，>1.85 GBq (>50 mCi) 并不能有效提高去除率，反而增加整个机体的受照剂量，增加不良反应。

应该明确的是，我们的目标不是要说明多大剂量的去除治疗成功率大，而是探索确定多小的剂量就能达到我们想要的尽可能大的去除率，减少不必要的额外辐射。由于摄碘率与残余组织量密切相关，有人提出依据 24 h 摄碘率来确定 ^{131}I 剂量。

Rosário 等^[11] 比较 24 h 摄碘率、去除剂量及疗效间的关系后发现，摄碘率与去除效果呈负相关，而且 1.11 GBq 对于残余组织较少患者（摄碘率 <2%）有效，有效率为 90%。Bal 等^[12] 报道，85 例 DTC 患者行次全切术后，平均 24 h 摄碘率为 $(13.9 \pm 12.3)\%$ ，有效半衰期为 (4.5 ± 0.9) d，残余组织质量为 (9.6 ± 3.6) g，促甲状腺激素为 (11.7 ± 6.4) mIU/ml，用 ^{131}I 治疗的结果：首次剂量为 (1.19 ± 3.96) GBq (32.3±10.7 mCi) 后完全去除率达 58.8%，第二次重复去除后，完全去除率达 91.8%。作者认为， ^{131}I 可以取代全切术，并建议用低剂量 1.29 GBq (35 mCi)。Bal 等^[13] 报道，采用低剂量 0.55~2.22 GBq (15~60 mCi) 后，56.9% 的次全切患者单次去除成功，平均摄碘率由 $(17.2 \pm 7.3)\%$ 降至 $(3.1 \pm 2.4)\%$ ，重复剂量治疗后总去除率达 92.1%，平均吸收剂量为 (251.3 ± 149.3) Gy，其中首次去除成功中有 30% 残余组织吸收剂量 ≤ 200 Gy，与某些学者提出 300 Gy 更有利于去除残余组织的说法有些出入，这大概与残余组织个体敏感性有关。Bal 等^[14] 提出，以 0.93 GBq (25 mCi) 为一分界线， ≥ 0.93 GBq 的去除率是 <0.93 GBq 的 3 倍，但 0.93~1.85 GBq 间没有明显差异，建议采用 0.93 GBq ^{131}I 去除治疗，以方便门诊治疗，减少患者经济乃至精神负担和可能的不良反应。Vermiglio 等^[14] 特别指出，对于缺碘地区，由于缺碘，高摄碘率可能误导我们高估残余组织量，因此即使摄碘率高达 30%，1.11 GBq 也能达到 80% 的首次去除率。从目前的文献中，还找不到 ^{131}I 去除治疗 DTC 术后（尤其针对部分或单叶切除者）的剂量标准，各家意见不一，主要是因为还没有一个大样本的随机对照研究结果。

3 ^{131}I 治疗效果及患者预后的影响因素

关于影响 ^{131}I 治疗 DTC 效果以及患者预后，也是需要关注的问题。多数学者认为，影响 ^{131}I 治疗 DTC 效果和预后的主要因素包括：首发年龄、临床分期、手术范围及残余组织量、术后甲状腺球蛋白水平等，肺转移者的预后较骨转移者好。Ronga 等^[15] 报道，对于已有肺转移患者，其病理组织类型和是否有局部淋巴结转移与生存率无关，然而首发年龄 45 岁以下、转移灶摄碘和肺转移灶呈粟粒型预示着更长的生存期；多元分析显示，年龄大

于45岁者病死率增大5.4倍,但 ^{131}I 能将其风险降低到1/6。Loh等^[16]报道,多发灶预后的不良因素是单发灶的1.7倍,滤泡型甲状腺癌患者是乳头状甲状腺癌患者的3.4倍,部分切除者是全切者的2.5倍,未用 ^{131}I 者是用 ^{131}I 者的2.1倍。Hall等^[17]认为,手术后3个月血中甲状腺球蛋白高于20 pmol/L是预示复发的独立因素。Links等^[18]通过对普通人群病死率基线的调整来对比分析影响DTC预后、存活率的归因危险度因素(包括治疗本身)时发现,10年存活率为83%,504例全切术+ ^{131}I 首次治疗后永久携带癌灶者75例(15%);多因素分析发现,T4期、N1期、M1期及其后期预示着永久携带癌灶和复发的可能与年龄无关。

综上所述,从目前国内外大量DTC术后 ^{131}I 治疗的研究中我们可以得知,低剂量 ^{131}I 去除治疗DTC术后残余组织是实际可行的,并可最大限度地减少患者的经济负担,缩短住院时间,减少额外辐射作用,降低可能的不良反应,以达到尽可能大的临床去除治疗效果。

参 考 文 献

- [1] Hackshaw A, Harmer C, Mallick U, et al. ^{131}I activity for remnant ablation in patients with differentiated thyroid cancer: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(1): 28-38.
- [2] Pacini F, Schlumberger M, Harmer C, et al. Post-surgical use of radioiodine (^{131}I) in patients with papillary and follicular thyroid cancer and the issue of remnant ablation: a consensus report. *Eur J Endocrinol*, 2005, 153(5): 651-659.
- [3] Dewil B, Van Damme B, Vander poorten V, et al. Completion thyroidectomy after the unexpected diagnosis of thyroid cancer. *B-ENT*. 2005, 1(2): 67-72.
- [4] Bal CS, Kumar A, Pant GS. Radioiodine dose for remnant ablation in differentiated thyroid carcinoma: a randomized clinical trial in 509 patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(4): 1666-1673.
- [5] Hoyes KP, Owens SE, Millns MM, et al. Differentiated thyroid cancer: radioiodine following lobectomy-a clinical feasibility study. *Nucl Med Commun*, 2004, 25(3): 245-251.
- [6] Leblanc G, Tabah R, Liberman M, et al. Large remnant ^{131}I ablation as an alternative to completion/total thyroidectomy in the treatment of well-differentiated thyroid cancer. *Surgery*, 2004, 136(6): 1275-1280.
- [7] Allan E, Owens SE, Waller ML. Differentiated thyroid cancer: lobectomy and radioiodine, a treatment suitable for all cases?. *Nucl Med Commun*, 1999, 20(11): 983-989.
- [8] Shingu K, Kobayashi S, Yokoyama S, et al. Effectiveness of preoperative radioactive iodine (^{131}I) therapy for locally advanced papillary thyroid cancer: a case report. *Thyroid*, 1998, 8(12): 1113-1116.
- [9] Karam M, Gianoukakis A, Feustel PJ, et al. Influence of diagnostic and therapeutic doses on thyroid remnant ablation rates. *Nucl Med Commun*, 2003, 24(5): 489-495.
- [10] McCowen KD, Adler RA, Ghaed N, et al. Low dose radioiodine thyroid ablation in postsurgical patients with thyroid cancer. *Am J Med*, 1976, 61(1): 52-58.
- [11] Rosario PW, Reis JS, Barroso AL, et al. Efficacy of low and high ^{131}I doses for thyroid remnant ablation in patients with differentiated thyroid carcinoma based on post-operative cervical uptake. *Nucl Med Commun*, 2004, 25(11): 1077-1081.
- [12] Bal CS, Kumar A, Chandra P, et al. A prospective clinical trial to assess the efficacy of radioiodine ablation as an alternative to completion thyroidectomy in patients with differentiated thyroid cancer undergoing sub-total thyroidectomy. *Acta Oncol*, 2006, 45(8): 1067-1072.
- [13] Bal CS, Kumar A, Pant GS. Radioiodine lobar ablation as an alternative to completion thyroidectomy in patients with differentiated thyroid cancer. *Nucl Med Commun*, 2003, 24(2): 203-208.
- [14] Vermiglio F, Violi MA, Finocchiaro MD, et al. Short-term effectiveness of low-dose radioiodine ablative treatment of thyroid remnants after thyroidectomy for differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 1999, 9(4): 387-391.
- [15] Ronga G, Filesi M, Montesano T, et al. Lung metastases from differentiated thyroid carcinoma. A 40 years' experience. *Q J Nucl Med Mol Imaging*, 2004, 48(1): 12-19.
- [16] Loh KC, Greenspan FS, Gee L, et al. Pathological tumor-node-metastasis (pTNM) staging for papillary and follicular thyroid carcinomas: a retrospective analysis of 700 patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82(11): 3553-3562.
- [17] Hall FT, Beasley NJ, Eski SJ, et al. Predictive value of serum thyroglobulin after surgery for thyroid carcinoma. *Laryngoscope*, 2003, 113(1): 77-81.
- [18] Links TP, van Tol KM, Jager PL, et al. Life expectancy in differentiated thyroid cancer: a novel approach to survival analysis. *Endocr Relat Cancer*, 2005, 12(2): 273-280.

(收稿日期: 2008-11-18)