

维甲酸在¹³¹I治疗分化型甲状腺癌中的应用

李艳玲 栾兆生

【摘要】分化型甲状腺癌(DTC)细胞在进展过程中可发生失分化,以致于术后¹³¹I治疗或甲状腺素替代疗效差或无效,成为目前DTC治疗的难题之一。维甲酸作为维生素A的生物活性代谢产物,在调控细胞生长、分化、凋亡等生命活动中起着重要的作用。研究表明,维甲酸能够诱导失分化的DTC细胞再分化,提高肿瘤组织对¹³¹I的摄取能力,从而提高DTC治疗的疗效。

【关键词】维甲酸;甲状腺肿瘤;碘放射性同位素;近距离放射疗法

The application of retinoic acids in the ¹³¹I treatment with differentiated thyroid carcinoma

LI Yan-ling, LUAN Zhao-sheng

(Department of Nuclear Medicine, Chinese PLA 88 Hospital, Shandong Taian 271000, China)

【Abstract】 Differentiated thyroid carcinoma(DTC) can occur dedifferentiation in the progress of the process, which results in poor or no effect of the radioiodine therapy and the thyroid hormone replacement therapy after operation. It became one of the most thorny problem for the treatment of DTC now. Retinoic acids, the biologically active metabolite of vitamin A, is of central importance for growth, differentiation, apoptosis and others vital movement of cells. It is demonstrated by studies that retinoic acids-induced redifferentiation could raise the competence of tumor ingest ¹³¹I, accordingly raise effect of the DTC treatment.

【Key words】 Retinoic acids; Thyroid neoplasms; Iodine radioisotopes; Brachytherapy

在分化型甲状腺癌(differentiated thyroid carcinoma, DTC)发生过程中,肿瘤细胞经历了分化性改变,保留了正常甲状腺的部分功能。分化良好的甲状腺癌能够表达多种甲状腺标志蛋白,例如:甲状腺球蛋白(thyroglobulin, Tg)、甲状腺过氧化物酶(thyroid peroxidase, TPO)、促甲状腺激素受体(thyroid-stimulating hormone receptor, TSHR)、钠/碘同向转运体(sodium/iodide symporter, NIS)、5'-脱碘酶等。但在疾病发展过程中,肿瘤细胞的分化程度可以发生明显改变,因此可以降低或丧失部分上述标志物基因的表达,以致于标志蛋白的表达亦降低,尤其是Tg合成和摄碘能力的下降,致使¹³¹I治疗或甲状腺素替代治疗疗效差。有些学者曾发现,随着分化性的降低,肿瘤细胞首先丧失NIS基因的表达,随后是Tg和TSHR基因^[1]。失分化的DTC细胞的侵袭性增强,转移速度加快,是患者预后差的一个重要原因,已成为目前治疗DTC最棘手的问题之一。维甲酸是维生素A的内源性代

谢物,研究证明,其具有抑制细胞增生和诱导细胞分化的作用,能诱导失分化DTC细胞再分化。

1 DTC细胞失分化的原因

(1) 共存学说。在¹³¹I治疗前,低分化与良好分化的肿瘤细胞同时存在,¹³¹I治疗后,摄碘能力强的细胞被选择性杀死,而摄碘能力差的细胞不易被杀死,由此增加了肿瘤局部复发和远处转移的发生率。

(2) p53基因的变异。p53基因是一种抑癌基因,在DTC细胞中,p53基因是完整的,但经¹³¹I治疗后,未被杀死的DTC细胞的p53基因可能因辐射作用而发生变异,通常是p53基因本身或其调控表达的一些因子发生异常,由此造成肿瘤细胞代谢上的改变,特别是Tg表达的下降和摄碘能力的丧失。p53基因的变异可能是一个晚期表现^[2]。

(3) NIS蛋白的表达下降。目前较多学者认为,甲状腺癌摄碘能力降低的原因可能是由于NIS基因经¹³¹I多次治疗的辐射作用后发生突变,使NIS蛋白的表达下降。有研究使用逆转录聚合酶链反应定量法发现,甲状腺乳头状癌细胞的NIS mRNA及蛋

白表达有所下降^[3],但在摄取降低的 DTC 病例中,至今尚未发现 NIS 基因突变的证据^[4]。也有学者发现,在一些甲状腺癌样本中,有超过 50%者出现 NIS 蛋白表达增高,但癌细胞的恶性转变阻碍了 NIS 蛋白在细胞膜上的定位或干扰了 NIS 蛋白在细胞膜上的存留,导致摄碘能力很低^[5]。

2 维甲酸诱导分化 DTC 细胞再分化的可能机制

维甲酸在体内的生理活性代谢产物包括全反式维甲酸、13-顺式维甲酸和 9-顺式维甲酸。临床常用的维甲酸片主要成分是全反式维甲酸,其在调控细胞生长、分化、凋亡等生命活动中起重要作用。

(1) 上调 DTC 细胞 NIS mRNA 水平。目前认为,维甲酸治疗能上调 DTC 细胞 NIS mRNA 的水平,同时降低正常细胞 NIS 表达并抑制碘的摄取^[6],这一特性在 ¹³¹I 治疗 DTC 时能明显提高疗效和减少不良反应。

(2) 5'-脱碘酶表达增加。5'-脱碘酶的表达水平与甲状腺癌细胞的分化程度相关,因为在 5'-脱碘酶基因启动子上有一个维甲酸反应元和一个三碘甲状腺原氨酸 (triiodothyronine, T₃) 反应元,所以维甲酸治疗能影响与甲状腺碘代谢有关的 5'-脱碘酶的活性,并能使其在甲状腺癌细胞的表达增加^[6]。5'-脱碘酶表达的增加使体内 T₃ 水平增加,并增强 T₃ 对细胞和组织的调节作用(包括细胞、组织的分化、发展和自身稳定等),T₃ 经甲状腺素应答元件亦能上调 5'-脱碘酶的表达,使细胞或组织对维甲酸的反应增强。

(3) 维甲酸表达的影响。维甲酸受体有两类:维甲酸核受体 (retinoic acid receptor, RAR) 和维甲酸 X 受体 (retinoid X receptor, RXR),每一类受体又包括 α 、 β 、 γ 3 个亚类和多种同分异构体。维甲酸对 DTC 的再分化治疗,需要肿瘤组织中存在完整的受体及信号转导途径,在甲状腺肿瘤细胞系和肿瘤组织中已经发现有维甲酸受体表达,先前也有实验证明,维甲酸诱导 DTC 细胞再分化与其上调 RAR- α 有关。国外对维甲酸受体的研究发现,某些甲状腺癌细胞株生长的抑制及细胞凋亡的增加可能与 RXR- γ 、RAR- β 有关^[7-9]。

(4) 某些蛋白表达的影响。如钙黏蛋白 E、细胞间黏附分子 1 (intercellular adhesion molecule-1,

ICAM-1)、碱性磷酸酶、CD97 等。钙黏蛋白 E 是肿瘤上皮细胞的分化标志,其表达的减少通常被认为与失分化、细胞缺乏多态性、预后差相关。在甲状腺细胞培养中发现,维甲酸可以诱导钙黏蛋白 E 的表达。肿瘤组织表达的 ICAM-1 可以改善免疫系统对肿瘤细胞的不良反应,维甲酸可以上调 DTC 细胞 ICAM-1 mRNA 及其蛋白的表达。碱性磷酸酶的表达水平是甲状腺癌分化的标志之一,研究表明,维甲酸能使甲状腺癌细胞的碱性磷酸酶表达增加^[9]。CD97 是一种分泌素受体超家族的二聚体糖蛋白,作为甲状腺癌的失分化标志,CD97 在正常甲状腺组织中不表达,在 DTC 中不表达或低水平表达,而在未分化甲状腺癌则高表达。体外实验发现,在全反式维甲酸治疗 72 h 后,CD97 阳性的失分化甲状腺癌 FTC-133 细胞株 CD97 表达下降 30%~50%,因而维甲酸可能是通过降低 CD97 的表达来促进再分化^[10]。

3 维甲酸治疗的剂量、不良反应及处理

维甲酸的常用治疗剂量为 $1.0\sim 1.5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,每日总量最高不超过 0.12 g,疗程为 1.5~3 月^[11]。维甲酸治疗的不良反应较轻,部分患者会出现皮肤及黏膜轻度或中度干燥、对紫外线敏感、消化道反应、头痛、头晕、关节酸痛等,较少出现皮肤脱屑、贫血、白细胞或血小板减少及因肝脏受损引起的肝酶升高,因不良反应终止疗程者更为少见^[12]。一般给予对症处理即可,皮肤症状较重者可停药 3~5 d 或采用外涂护肤脂类化妆品补充失水油脂。与维生素 B1、维生素 B6 等同服,可使头痛的症状减轻或消失。

有关维甲酸的临床应用,国内外均有报道。研究结果显示,有效率为 30%~40%,但不能预测患者对维甲酸处理的反应,肿瘤的病理类型不是决定有无疗效的因素;局部复发灶、局部淋巴结转移灶和远处转移灶对维甲酸的反应没有明显区别;维甲酸有效组的平均剂量为 0.93 mg/kg,而无效组的平均剂量为 1.36 mg/kg,表明维甲酸的剂量不是决定是否有效的因素。可用维甲酸转型的甲状腺癌,除治疗过程中产生病理学类型改变的患者外,尚可用于原来治疗时即不摄取 ¹³¹I 的甲状腺癌转移灶以及 Hurthle 细胞癌^[11]。

4 维甲酸治疗 DTC 的疗效评价

维甲酸诱导再分化的治疗结果可以通过摄碘能力、血清 Tg 水平、肿瘤病灶的大小和葡萄糖代谢水平等综合考虑来检测。应用维甲酸治疗后 DTC 病灶恢复摄碘能力或对碘摄取能力的提高,是评价维甲酸治疗有效的最主要和客观的指标,是能否进一步用 ^{131}I 治疗的关键指征,也是研究维甲酸诱导分化治疗 DTC 的主要目的。

血清 Tg 水平及其动态变化已被临床作为评价 DTC 复发、转移或活跃的指标,维甲酸治疗有效组血清 Tg 值明显升高,表明维甲酸诱导再分化过程中 DTC 细胞合成 Tg 的功能恢复^[12],但也有研究发现, Tg 浓度的高低与维甲酸治疗疗效间无相关性,并认为 DTC 分化程度的增高、肿瘤病灶的增多或病灶体积的增大均可导致 Tg 值增高,他们认为, Tg 值增高主要表明病灶进展,而不是说明再分化^[13]。维甲酸治疗后摄碘能力的提高并不总是伴随着肿瘤病灶减小,但肿瘤体积是最能反映分化影响力的指标,而超声或 CT 测得的肿瘤体积大小往往与实际值有较大的偏差,另外,一些有广泛转移灶的患者如肺转移,肿瘤体积的直接检测往往有较大的困难,对于这样的患者应用 ^{18}F -脱氧葡萄糖 PET 测定 DTC 病灶的葡萄糖代谢变化,可以起到辅助判断肿瘤体积的作用^[14],因为葡萄糖代谢在正常的甲状腺组织和 DTC 组织中比较低下,而在失分化的 DTC 组织或转移灶中则增高。总之,评价维甲酸的疗效应该结合多个指标综合考虑。

5 结语

总之,维甲酸诱导再分化治疗失分化 DTC 患者,使部分患者的肿瘤细胞恢复摄碘能力,进而可行 ^{131}I 或甲状腺素替代治疗,使甲状腺癌术后的 ^{131}I 治疗疗效大大提高,扩大了 ^{131}I 治疗甲状腺癌的适应证。目前存在的问题是:①如何提高维甲酸治疗失分化 DTC 患者的疗效,是目前面临的主要问题;②在维甲酸治疗前,如何判定患者对维甲酸治疗是否有反应,从而选择性地进行治疗,以获得更好的疗效;③维甲酸治疗的正确时间点的选择;④维甲酸诱导失分化 DTC 细胞再分化的作用机制有待于进一步研究;⑤维甲酸治疗的疗效评价也是需要进一步探讨并且统一的问题;⑥维甲酸能否用

于预防 DTC 细胞的失分化,此研究极有实用价值。随着研究的进一步开展,相信将会有更多的患者从中受益。

参 考 文 献

- [1] Elisei R, Pinchera A, Romei C, et al. Expression of thyrotropin receptor (TSH-R), thyroglobulin, thyroperoxidase, and calcitonin messenger ribonucleic acids in thyroid carcinomas: evidence of TSH-R gene transcript in medullary histotype. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994, 78(4): 867-871.
- [2] Schmutzler C, Koehle J. Innovative strategies for the treatment of thyroid cancer. *Eur J Endocrinol*, 2000, 143(1): 15-24.
- [3] Ringel MD, Anderson J, Souza SL, et al. Expression of the sodium iodide symporter and thyroglobulin genes are reduced in papillary thyroid cancer. *Mod Pathol*, 2001, 14(4): 289-296.
- [4] Russo D, Manole D, Arturi F, et al. Absence of sodium/iodide symporter gene mutations in differentiated human thyroid carcinomas. *Thyroid*, 2001, 11(1): 37-39.
- [5] Dohán O, Baloch Z, Bánrévi 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.
- [6] Grünig T, Tiepolt C, Zöphel K, et al. Retinoic acid for redifferentiation of thyroid cancer-does it hold its promise?. *Eur J Endocrinol*, 2003, 148(4): 395-402.
- [7] Klopfer JP, Hays WR, Sharma V, et al. Retinoid X receptor-gamma and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma expression predicts thyroid carcinoma cell response to retinoid and thiazolidinedione treatment. *Mol Cancer Ther*, 2004, 3 (8): 1011-1020.
- [8] Elisei R, Vivaldi A, Agate L, et al. All-trans-retinoic acid treatment inhibits the growth of retinoic acid receptor beta messenger ribonucleic acid expressing thyroid cancer cell lines but does not reinduce the expression of thyroid-specific genes. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(4): 2403-2411.
- [9] Coelho SM, Vaisman M, Carvalho DP. Tumour re-differentiation effect of retinoic acid: a novel therapeutic approach for advanced thyroid cancer. *Curr Pharm Des*, 2005, 11(19): 2525-2531.
- [10] Hoang-Vu C, Bull K, Schwarz I, et al. Regulation of CD97 protein in thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84(3): 1104-1109.
- [11] 潘中允. 放射性核素治疗学. 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 156-165.
- [12] 桑士标, 包建东, 王栋梁, 等. 维甲酸诱导再分化治疗甲状腺癌 26 例疗效分析. *苏州大学学报(医学版)*, 2006, 26 (4): 669-670.
- [13] Simon D, Körber C, Krausch M, et al. Clinical impact of retinoids in redifferentiation therapy of advanced thyroid cancer: final results of a pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2002, 29(6): 775-782.

(收稿日期: 2009-03-18)