

放射性碘在甲状腺癌应用中的争议：我们需要更多更高质量的数据

沈晨天(译) 罗全勇(审校)

上海交通大学附属第六人民医院核医学科 200233

本文首次发表在 *The Journal of Nuclear Medicine*, 2018, 59(8): 1184-1186

Controversies on the use of radioiodine in thyroid cancer: we need more and better data

Daniel A. Pryma

Division of Nuclear Medicine & Clinical Molecular Imaging, Department of Radiology, Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania

Corresponding author: Daniel A. Pryma, Email: dpryma@pennmedicine.upenn.edu

DOI: 10.2967/jnumed.118.214197

分化型甲状腺癌(differentiated thyroid cancer, DTC)是一种令人着迷的疾病——其治疗令人既沮丧又振奋。就如 Tuttle 在 *J Nucl Med* 中所说“无论其接受的是激进治疗还是保守治疗,大多数低危 DTC 患者预后良好,疾病特异性生存率达 99%,疾病复发率低于 5%~10%”^[1]。然而,也确实有患者死于甲状腺癌。据估计,2018 年美国约有 2 060 人死于甲状腺癌^[2]。尽管因甲状腺癌死亡的患者多是分化较差或未分化患者,但也有看起来很低危而最终却死于甲状腺癌的患者^[3]。即使从最乐观的数据中也可看到,疾病状况良好的患者也会死亡。Schmidt 等^[4]在 *J Nucl Med* 2018 年第 8 期中清晰地总结了 1 组令人信服但不是很完整的数据,这些数据表明,¹³¹I 治疗可以积极改变某些 DTC 患者的自然病程。目前,¹³¹I 在甲状腺癌中的应用同时存在治疗过度和治疗不足 2 种可能性,两者均会导致不少患者发病或死亡,因此,在任何时候都应尽量避免。我们应如何决定某例患者最合适的治疗方法?如何确定某例患者是接受了合理的治疗,还是接受了过度治疗或治疗不足呢?

对于¹³¹I 是否过度治疗甲状腺癌的问题,应当考虑以下几点。

第一,即使治疗的耐受性很好且毒性很低,但如果没有明显获益,则风险获益比仍是不佳的。也就是说,如果患者不能获益,则最低限度的不良反应也是不能接受的。大多数低危患者可通过手术治愈,因此疾病自然病程不会因¹³¹I 治疗而改善。唯一有利的是,¹³¹I 治疗后可提高实验室检查[甲状腺球蛋白(thyroglobulin, Tg)]的价值,通过检测血清 Tg 可再次确认是否治愈且利于后续随访。这方面的价值与治疗总生存(无进展生存)期延长的价值并不一样。

第二,甲状腺癌和其他恶性肿瘤不同,在许多其他恶性肿瘤中提示恶性程度高的一些特征,在甲状腺癌中并不一定如此。例如,1 例年轻患者即使有广泛的颈外侧淋巴结转移,疾病为 I 期,则预后良好。另外,即使患者伴有不良的临床病理特征,如组织学类型为 Hurthle 细胞,也可能有相对较长的中位生存时间和较低的疾病特异性死亡率。因此,不能因其他类型恶性肿瘤的处理经验而影响了对甲状腺癌的认识。

第三,从¹³¹I 治疗甲状腺癌的历史经验来看,¹³¹I 难治性

甲状腺癌尚无有效治疗方法。因此,即使在治疗很可能无效的情况下,尝试性地使用¹³¹I 治疗也是合理的。虽然目前几种已批准或正在研究中的药物对这类患者治疗有效,但大多数抗癌药物都有一定程度的重叠毒性(通常与骨髓抑制有关),所以避免因无效治疗而产生的毒性及不良反应十分重要,因为这可能会限制将来真正有效的治疗方法的使用。因此,对于那些可能的¹³¹I 难治性甲状腺癌患者,应采用尽可能低的¹³¹I 治疗剂量。

最后,在很多情况下,从低剂量¹³¹I 治疗开始,并不排除在必要时行再次治疗。尽管 Schmidt 等^[4]指出,需要第 2 次¹³¹I 治疗的患者的累积剂量可能比最初使用更高剂量的患者高,但这些患者只是一小部分而已。因此,采用初始低剂量的治疗方法,人群受到的总累积剂量将更低。当长期的关注点为第二原发性肿瘤等随机事件时,限制人群总累积剂量将是控制随机事件发生概率的最有效方法。此外,有证据表明,经过更长时间来完成治疗,并不会产生显著的不利后果^[5];这对于那些在制定手术计划时需使用含碘造影剂行增强 CT 检查的患者来说十分重要。

反之,在考虑甲状腺癌治疗不足时,也有几个问题值得商榷。

第一,当大部分患者病情好转时,很容易忽视那些可能预后不良且需要更积极治疗的小部分患者。虽然这些患者很难被早期发现,但发现后一定不能忽视。对甲状腺癌患者的合理治疗需要细致入微的态度和足够的专业知识。例如, Tuttle^[1]就正确地指出,对肿瘤大至 4 cm 的患者行单侧腺叶切除时,需经过合理的选择以排除那些具有较差临床病理类型且远期预后较差的小部分患者。理想情况下,更多的临床和遗传数据未来将会被用于辅助治疗决策,这一点在 TAILORx 试验筛选乳腺癌患者中已得到证明^[6]。在这方面,有很多关于淋巴结特征的研究^[7],但迄今为止,使用这些特征信息来指导¹³¹I 治疗决策的相关数据很少。

第二,很多数据都支持低强度治疗,但由于甲状腺癌自然病程较长,这些数据目前还不够成熟。然而,需要重视的是在行¹³¹I 清除残留甲状腺组织(简称清甲)治疗时,未检测出刺激性 Tg 并不是成功的替代指标,而是主要的衡量标准。

毕竟,清甲治疗的目的是破坏残留的正常甲状腺组织。

第三,辅助治疗已被证明可以提高某些其他类型实体恶性肿瘤患者的生存期,因此对于那些疾病特异性死亡风险较高的甲状腺癌患者,没有理由认为辅助治疗不起作用。然而,准确识别出这些患者仍有一定的挑战性。此外,应用于清甲治疗的剂量(如 1.1 GBq)并不一定适用于辅助治疗,甲状腺癌细胞的吸碘能力可能低于正常甲状腺组织,因此需给予更高活度的放射性碘才可能达到相同的吸收剂量。另外,当存在微小病灶时,可能需要更高的剂量以抵消因能量吸收导致的效能减低[当癌灶直径小于 ^{131}I β 射线的平均射程(0.4 mm)时,癌灶中能量沉积的比例就会降低]。

最后,对于具有摄碘功能的转移灶,给予最大耐受剂量可能获益最大(单次低于最大剂量治疗后获得完全缓解的可能性极低)。因此,对于这些患者,基于剂量估算法来确定治疗剂量可能是最佳选择。对于这些最有可能从 ^{131}I 治疗中获益的患者,需给予他们安全但充足的治疗剂量。

仔细阅读并思考 Tuttle^[1]以及 Schmidt 等^[4]发表的文章,首先应考虑到的重要一点是,这 2 篇文章中对于大部分患者的处理意见是一致的,但对于经验丰富的医师而言,两者差异也显而易见。然而对患者的长期生存以及治疗、随访而言,这些差异相当小。这显示了甲状腺疾病专家和核医学医师的热情和极致的精神,就像临床可以激烈地争论 1.1 GBq 和 2.0 GBq 2 个单一治疗剂量间的区别一样。但关注这些细微的分歧会导致我们忽视更为重要的问题,反而不能为患者提供最好的医疗服务。

当不受数据限制时,论点和观点可能更有力量。尽管目前已有许多具有启发意义的研究发表,它们是具有敬业精神的 researchers 们经过精心设计与思考而完成的优秀工作,但不得不承认的是,科学知识的不足限制了我们对甲状腺癌患者使用放射性碘最佳方法的认识能力。自 Hertz 博士首次运用 ^{131}I 进行治疗以来,临床研究的方法学已经有了很大改进,因此,如果目前还认为数据缺乏的现象将持续存在,这显然是一种宿命论。Schmidt 等^[4]强调“开展 ^{131}I 治疗的前瞻性随机对照研究并非易事,由于肿瘤生长缓慢的生物学行为以及相对低的事件发生率,研究需要非常长的随访时间”。虽然准确得到 ^{131}I 治疗后相关风险降低的数据需要相当大的样本量以及非常长的随访时间,但这是可行的。比如,美国肿瘤 PET 注册计划在 1 年时间里就收录了 28 000 例研究对象(美国每年 PET 的扫描量约为 400 000 例)^[8-9];再比如,美国国家肺部筛查临床研究共纳入 53 000 例研究对象,平均随访时间达 6.5 年^[10-11],最终约有 1%的研究对象在随访中死亡,试验组相对风险降低了 20%。之所以以影像学方面的临床研究为例,是因为这些研究主要由核医学或者放射科与其他临床科室合作完成且取得了成功。此外,ESTIMABL2^[12]和 IoN^[13]研究得出的结果将大大有助于准确计算样本数量和预期收益。最后,在许多国家,DTC 治疗的一致性使得开展国际性大样本随机对照且以总生存时间为终点的临床研究成为可能。

Tuttle^[1]在文章最后说“只有通过积极主动、目标明确和包容的多学科合作,这一领域才可以逐步向前推进,才能使每例甲状腺癌患者的治疗及随访达到最优化”。所以,如果

我们不能坚定地、积极地、不懈地去获得数据来解开目前基本的难题,这个领域将不会向前发展。尽管在 10~20 年后这些数据成熟时,许多人已不在临床一线工作,但我们现在都应尽自己的一份力量,帮助开展相关临床试验和建立前瞻性数据库,收集有效数据,以造福下一代。要做到这一点,就需要开放、诚实、透明和科学严谨的态度。我们不能仅仅一味地谴责、抱怨导致目前处境的原因而不采取任何行动。有句著名的谚语说,种树的最佳时间是 20 年前,但下一个最佳时机就是现在。我们应共同努力,培育出将来能够更好地理解 ^{131}I 对 DTC 治疗作用的“树木”。

参 考 文 献

- [1] Tuttle RM. Controversial issues in thyroid cancer management. *J Nucl Med.* 2018;59:1187-1194.
- [2] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:7-30.
- [3] Leite AKN, Cavaleiro BG, Kulcsar MA, et al. Deaths related to differentiated thyroid cancer: a rare but real event. *Arch Endocrinol Metab.* 2017;61:222-227.
- [4] Schmidt M, Görges R, Drzezga A, Dietlein M. A matter of controversy: is radioiodine therapy favorable in differentiated thyroid carcinoma? *J Nucl Med.* 2018;59:1195-1201.
- [5] Scheffel RS, Zanella AB, Dora JM, Maia AL. Timing of radioactive iodine administration does not influence outcomes in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2016;26:1623-1629.
- [6] Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med.* 2018;379:111-121.
- [7] Nikiforova MN, Mercurio S, Wald AI, et al. Analytical performance of the ThyroSeq v3 genomic classifier for cancer diagnosis in thyroid nodules. *Cancer.* 2018;124:1682-1690.
- [8] Hillner BE, Siegel BA, Liu D, et al. Impact of positron emission tomography/computed tomography and positron emission tomography (PET) alone on expected management of patients with cancer: initial results from the National Oncologic PET Registry. *J Clin Oncol.* 2008;26:2155-2161.
- [9] Hillner BE, Siegel BA, Shields AF, et al. Relationship between cancer type and impact of PET and PET/CT on intended management: findings of the national oncologic PET registry. *J Nucl Med.* 2008;49:1928-1935.
- [10] Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al. National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med.* 2011;365:395-409.
- [11] Aberle DR, Berg CD, Black WC, et al. National Lung Screening Trial Research Team. The National Lung Screening Trial: overview and study design. *Radiology.* 2011;258:243-253.
- [12] Differentiated thyroid cancer: is there a need for radioiodine ablation in low risk patients? (ESTIMABL2). ClinicalTrials.gov website. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01837745>. Published April 23, 2013. Updated May 16, 2017. Accessed June 20, 2018.
- [13] IoN: is ablative radio-iodine necessary for low risk differentiated thyroid cancer patients (IoN). ClinicalTrials.gov website. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01398085>. Published July 20, 2011. Updated October 26, 2016. Accessed June 20, 2018.

(收稿日期:2019-10-11)