

# 分化型甲状腺癌<sup>131</sup>I 治疗:重视甲状腺球蛋白的预测价值、强调个性化治疗的作用

李林

四川大学华西医院核医学科,成都 610041

通信作者:李林, Email: lilinhuaxi@sina.com

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200420-00161

**Pay attention to the prognostic value of thyroglobulin and emphasize individualized management in the treatment of differentiated thyroid cancer with <sup>131</sup>I**

Li Lin

Department of Nuclear Medicine, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China

Corresponding author: Li Lin, Email: lilinhuaxi@sina.com

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200420-00161

本期“重点号”专栏聚焦<sup>131</sup>I 治疗分化型甲状腺癌(differentiated thyroid cancer, DTC),论文内容涉及目前 DTC 诊治中的热点和难点问题,如儿童及青少年 DTC 患者首次<sup>131</sup>I 治疗前甲状腺球蛋白(thyroglobulin, Tg)对疗效的预测价值、<sup>131</sup>I 清灶治疗、Tg 变化幅度预测疾病进展、经皮骨成形术联合<sup>131</sup>I 治疗改善 DTC 骨转移患者的预后等。通过对上述问题的探讨和研究,为 DTC 患者临床结局的早期研判、DTC 骨转移患者多学科联合治疗提供了临床证据。

尽管可能受到术后残留甲状腺组织的影响<sup>[1]</sup>,甲状腺全切术后首次<sup>131</sup>I 治疗前的 Tg 对 DTC 的诊治仍具有重要指导价值<sup>[2-4]</sup>。Webb 等<sup>[5]</sup>荟萃分析了近 4 000 例 DTC 患者术后刺激性 Tg (post-operative stimulated Tg, ps-Tg)与预后的关系,结果显示 ps-Tg 是预测疾病结局的重要因素;以 10 μg/L 为截断值,ps-Tg 预测 DTC 患者获得长期缓解的阴性预测值高达 94%。这表明低 ps-Tg 的 DTC 患者疾病复发率低、预后好。Tian 等<sup>[3]</sup>报道在 ps-Tg<1 μg/L 的中、高危 DTC 患者中,首次<sup>131</sup>I 治疗后促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)的抑制程度(<0.1 mU/L、0.1~0.5 mU/L、0.5~2.0 mU/L 或>2.0 mU/L)与肿瘤复发率无显著相关性。这提示对于低 ps-Tg 的 DTC 患者,<sup>131</sup>I 治疗后或将可不再行 TSH 抑制治疗。

现有的 ps-Tg 指导 DTC 诊治、判断疗效及预测结局的研究,多来自成年 DTC 患者。而刘丽娜等<sup>[6]</sup>分析了 166 例儿童及青少年 DTC 患者首次<sup>131</sup>I 治疗的临床资料,结果示在 ps-Tg、<sup>131</sup>I 用量、年龄、性别、TNM 分期及初始危险度分层等 12 个因素中,ps-Tg、<sup>131</sup>I 用量是影响疗效的独立因素;ps-Tg>16.1 μg/L

对于儿童及青少年 DTC 患者首次<sup>131</sup>I 治疗反应不完全的阳性预测价值达 97.4%。该研究表明对于儿童及青少年 DTC 患者,ps-Tg 同样具有预测疗效的能力。相比成人,儿童及青少年具有较高的辐射敏感性,而儿童及青少年 DTC 患者自身预后较好。对于该类患者,未来需要进一步探讨如何依赖 ps-Tg 预判临床结局及制定随访方案。

与初始危险度分层相比,动态风险评估(dynamic risk assessment)体系的应用可更好地评估 DTC 患者对治疗的反应、预测患者的临床结局<sup>[7]</sup>。现行的动态风险评估体系仍依赖单一的、“静态的”Tg 值,以截断值的方式评估疗效、判断预后,而未考虑治疗过程中 Tg 变化的幅度(速率)对患者预后的影响。2011 年日本学者 Miyauchi 等<sup>[8]</sup>首次提出 Tg 倍增时间可预测 DTC 患者的复发及总体生存。Barres 等<sup>[9]</sup>报道了在因病情需要多次行<sup>131</sup>I 治疗的 DTC 患者中,首次<sup>131</sup>I 治疗后 Tg 的降低幅度与患者预后有关,首次<sup>131</sup>I 治疗后刺激性 Tg 降低幅度达到 60%的患者,后续行<sup>131</sup>I 治疗更易获得完全反应。<sup>131</sup>I 清除不能手术切除的 DTC 转移灶(简称清灶)治疗适用于具备摄碘功能的无法手术切除的转移灶。对此类患者,<sup>131</sup>I 治疗难于根除结构性病灶,治疗后即使病灶增大、增多,按照现行的动态风险评估体系仍评定为持续性结构病变。慕转转等<sup>[10]</sup>的研究显示,<sup>131</sup>I 清灶治疗后 Tg 的增幅与转移灶数量及大小的变化有关,Tg 上升 $\geq 0.135 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{月}^{-1}$ ,其预测病灶数量增多、径线增大的特异性达 97.1%。该研究进一步丰富了 Tg 动态变化在 DTC 患者随访及判断预后的价值。与具有一定辐射量的 CT、价格较贵

的 MR 相比, Tg 检测方便易行。对于 Tg 增幅过高的 DTC 患者, 应考虑终止不必要乃至过度的  $^{131}\text{I}$  治疗, 而转为靶向及诱导再分化治疗。如将 Tg 变化幅度整合进入现行的动态风险评估体系, 有望优化疗效评估及预后判断, 这有待于进一步的研究。

DTC 转移灶分化程度不同可导致其摄碘能力也有所不同。此外, 部分转移灶在  $^{131}\text{I}$  治疗过程中会逐渐失分化, 会导致其摄碘能力减弱或丧失。转移灶对  $^{131}\text{I}$  的摄取程度决定了病灶的辐射吸收剂量, 进而直接影响  $^{131}\text{I}$  的清灶效果。目前, 临床上病灶摄碘能力主要通过肉眼观察来估测, 缺乏定量评估方法。王任飞等<sup>[11]</sup>将行清灶患者  $^{131}\text{I}$  显像中病灶的靶/非靶(target-to-nontarget, T/NT)比值作为评价其摄碘能力的定量指标, 进行了 DTC 转移灶摄碘能力与  $^{131}\text{I}$  清灶疗效关系的回顾性多中心研究, 结果显示病灶 T/NT 比值低于 6.2 时, 预示  $^{131}\text{I}$  清灶无效的概率较高。该研究为临床预估清灶疗效提供了参考依据。

DTC 合并骨转移, 预后差、死亡率高。病理性骨折、脊髓压迫及癌性骨痛等骨相关事件的发生, 严重影响 DTC 骨转移患者的生活质量及预后生存<sup>[12]</sup>。积极引入多学科综合治疗模式对 DTC 骨转移患者很重要。经皮骨成形术(percutaneous osteoplasty, POP)微创式注入骨水泥已较广泛地用于溶骨性骨转移瘤的治疗, 可增强病变骨的强度和稳定性。研究显示, POP 可缓解肺癌、乳腺癌及肝癌等引发的癌性骨痛, 改善患者的预后<sup>[13-15]</sup>。孙健雯等<sup>[16]</sup>报道了 29 例 DTC 骨转移患者, 经 POP 联合  $^{131}\text{I}$  治疗后患者癌性骨痛缓解率达 65.52% (19/29), 5 年及 10 年生存率分别达 87.68% 和 65.76%。这表明对于 DTC 骨转移患者, 多学科联合治疗模式可降低乃至避免骨相关事件的发生, 改善患者的预后生存。而对于 POP 治疗时机的选择, POP 与  $^{131}\text{I}$  治疗顺序的差异对疗效的影响, 仍待深入探讨。

上述有关  $^{131}\text{I}$  治疗 DTC 的临床研究<sup>[6, 10-11, 16]</sup>在一定程度上积累、丰富了我国有关 DTC 处置的临床证据。同时, 这些研究中仅 1 项为多中心研究, 其余研究也均为回顾性研究, 且研究样本量偏小, 行亚组分析时, 部分组内样本量不足 10 例, 这在一定程度上影响了统计分析效能和循证医学证据强度。未来仍有待前瞻性、多中心、大样本的数据收集, 以丰富、完善和增强我国有关 DTC 处置的循证医学证据。

除  $^{131}\text{I}$  治疗 DTC 的临床研究外, 本期“重点号”专栏尚有 1 篇指南解读类论文<sup>[17]</sup>。2015 年, 美国甲

状腺学会发布了最新版的成人甲状腺结节与 DTC 诊疗指南<sup>[18]</sup>。此后, 针对 DTC 诊治的研究仍在不断深入, DTC 的病理分型、TNM 分期系统陆续被更新和完善。近年来 DTC 分子病理学特征与肿瘤复发的相关性愈加受到重视<sup>[19]</sup>。随着术后个体化的危险度分层、纳入术后 Tg 和颈部超声信息再分层的实施, 使得被推荐行  $^{131}\text{I}$  治疗的 DTC 患者比例有所降低, 对这些术后未行  $^{131}\text{I}$  治疗的 DTC 患者, 新近建立的随访评估体系仍待验证。2019 年欧洲肿瘤内科学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)发布的《ESMO 临床实践指南: 甲状腺癌的诊断、治疗和随访》<sup>[20]</sup>对上述问题作了更新、更全面的表述。张鑫和林岩松<sup>[17]</sup>着重在非远处转移性 DTC 方面对该指南做了解读, 这有助于国内核医学工作者及时了解相关进展和动态。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Liu G, Li N, Li X, et al. Thyroid remnant estimation by diagnostic dose  $^{131}\text{I}$  scintigraphy or  $^{99\text{m}}\text{TeO}_4^-$  scintigraphy after thyroidectomy: a comparison with therapeutic dose  $^{131}\text{I}$  imaging [J]. *Biomed Res Int*, 2016, 2016: 4763824. DOI:10.1155/2016/4763824.
- [2] Liu L, Huang F, Liu B, et al. Detection of distant metastasis at the time of ablation in children with differentiated thyroid cancer: the value of pre-ablation stimulated thyroglobulin [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2018, 31(7): 751-756. DOI:10.1515/jpem-2018-0075.
- [3] Tian T, Huang R, Liu B. Is TSH suppression still necessary in intermediate- and high-risk papillary thyroid cancer patients with pre-ablation stimulated thyroglobulin <1 ng/mL before the first disease assessment? [J]. *Endocrine*, 2019, 65(1): 149-154. DOI: 10.1007/s12020-019-01914-z.
- [4] Tian T, Kou Y, Huang R, et al. Prognosis of high-risk papillary thyroid cancer patients with pre-ablation stimulated Tg <1 ng/mL [J]. *Endocr Pract*, 2019, 25(3): 220-225. DOI:10.4158/EP-2018-0436.
- [5] Webb RC, Howard RS, Stojadinovic A, et al. The utility of serum thyroglobulin measurement at the time of remnant ablation for predicting disease-free status in patients with differentiated thyroid cancer: a meta-analysis involving 3 947 patients [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(8): 2754-2763. DOI:10.1210/jc.2012-1533.
- [6] 刘丽娜, 张歆玥, 刘斌, 等. 首次  $^{131}\text{I}$  治疗前刺激性 Tg 对儿童及青少年分化型甲状腺癌疗效的预测价值 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2020, 40(6): 324-328. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20200219-00054.
- Liu LN, Zhang XY, Liu B, et al. Predictive value of stimulated thyroglobulin before the first  $^{131}\text{I}$  therapy for children and adolescents with differentiated thyroid carcinoma [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 40(6): 324-328. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20200219-00054.
- [7] Tuttle RM, Alzahrani AS. Risk stratification in differentiated thyroid cancer: from detection to final follow-up [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(9): 4087-4100. DOI: 10.1210/jc.2019-

- 00177.
- [8] Miyauchi A, Kudo T, Miya A, et al. Prognostic impact of serum thyroglobulin doubling-time under thyrotropin suppression in patients with papillary thyroid carcinoma who underwent total thyroidectomy[J]. *Thyroid*, 2011, 21(7): 707-716. DOI:10.1089/thy.2010.0355.
- [9] Barres B, Kelly A, Kwiatkowski F, et al. Stimulated thyroglobulin and thyroglobulin reduction index predict excellent response in differentiated thyroid cancers[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(8): 3462-3472. DOI:10.1210/jc.2018-02680.
- [10] 慕转转, 刘杰蕊, 鲁涛, 等. 血清 Tg 用于远处转移性分化型甲状腺癌<sup>131</sup>I 治疗的疗效评估[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2020, 40(6): 329-333. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200220-00055. Mu ZZ, Liu JR, Lu T, et al. Serum thyroglobulin in evaluating the response to <sup>131</sup>I treatment in patients with distant metastatic differentiated thyroid cancer[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 40(6): 329-333. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20200220-00055.
- [11] 王任飞, 高再荣, 欧阳伟, 等. 分化型甲状腺癌转移灶摄碘能力与<sup>131</sup>I 清灶疗效关系的回顾性多中心研究[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2020, 40(6): 334-338. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20200220-00059. Wang RF, Gao ZR, Ouyang W, et al. Correlation between <sup>131</sup>I uptake and therapeutic efficacy in metastatic differentiated thyroid carcinoma; a retrospective multicenter study[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 40(6): 334-338. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20200220-00055.
- [12] 邱忠领, 许艳红, 宋红俊, 等. <sup>131</sup>I 治疗分化型甲状腺癌骨转移的疗效评价和生存分析[J]. *中华核医学杂志*, 2011, 31(3): 155-159. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-9780.2011.03.003. Qiu ZL, Xu YH, Song HJ, et al. Evaluation of <sup>131</sup>I treatment efficacy and prognostication for bone metastases from differentiated thyroid cancer[J]. 2011, 31(3): 155-159. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-9780.2011.03.003.
- [13] Wallace AN, McWilliams SR, Connolly SE, et al. Percutaneous image-guided cryoablation of musculoskeletal metastases: pain palliation and local tumor control[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2016, 27(12): 1788-1796. DOI:10.1016/j.jvir.2016.07.026.
- [14] Filippidis D, Mavrogenis AF, Mazioti A, et al. Metastatic bone disease from breast cancer: a review of minimally invasive techniques for diagnosis and treatment[J]. *Eur J Orthop Surg Traumatol*, 2017, 27(6): 729-736. DOI:10.1007/s00590-017-1986-9.
- [15] D'Oronzo S, Coleman R, Brown J, et al. Metastatic bone disease: pathogenesis and therapeutic options; up-date on bone metastasis management[J]. *J Bone Oncol*, 2019, 15: 100205. DOI: 10.1016/j.jbo.2018.10.004.
- [16] 孙健雯, 宋红俊, 席闯, 等. 经皮骨水泥成形术联合<sup>131</sup>I 治疗分化型甲状腺癌骨转移的疗效评价与生存分析[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2020, 40(6): 339-342. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20200302-00082. Sun JW, Song HJ, Xi C, et al. Efficacy evaluation of percutaneous osteoplasty combined with <sup>131</sup>I therapy and survival analysis in patients with bone metastasis from differentiated thyroid carcinoma[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 40(6): 339-342. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200302-00082.
- [17] 张鑫, 林岩松. 非远处转移性分化型甲状腺癌<sup>131</sup>I 治疗进展——2019 年《ESMO 临床实践指南: 甲状腺癌的诊断、治疗和随访》解读[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2020, 40(6): 343-350. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200220-00056. Zhang X, Lin YS. New progress in radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer without distant metastases; the interpretation of *Thyroid cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 40(6): 343-350. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200220-00056.
- [18] Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer; the American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer[J]. *Thyroid*, 2016, 26(1): 1-133. DOI:10.1089/thy.2015.0020.
- [19] Liu J, Liu R, Shen X, et al. The genetic duet of BRAF<sup>V600E</sup> and TERT promoter mutations robustly predicts loss of radioiodine avidity in recurrent papillary thyroid cancer[J]. *J Nucl Med*, 2020, 61(2): 177-182. DOI:10.2967/jnumed.119.227652.
- [20] Filetti S, Durante C, Hartl D, et al. Thyroid cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(12): 1856-1883. DOI: 10.1093/annonc/mdz400.

(收稿日期:2020-04-20)