

根据甲状腺癌危险程度分层行放射性碘治疗和选择性靶向治疗

董萍(译) 李林(审校)

610041 成都,四川大学华西医院核医学科

本文首次发表在 *The Journal of Nuclear Medicine*, 2014, 55(9): 1485-1491

Radioiodine therapy for thyroid cancer in the era of risk stratification and alternative targeted therapies

Daniel A. Pryma, Susan J. Mandel

Division of Nuclear Medicine and Clinical Molecular Imaging, Department of Radiology, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania (Pryma DA); Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Department of Medicine, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania (Mandel SJ)

Corresponding author: Daniel A. Pryma, Email: daniel.pryma@uphs.upenn.edu

DOI:10.2967/jnumed.113.131508

【摘要】 亲碘是分化型甲状腺癌的典型表现,可用放射性碘对该肿瘤进行有效治疗。在大多数分化型甲状腺癌患者中,常采用放射性碘来清除残留甲状腺组织(简称清甲),对于这类患者主张用最小有效剂量。辅助治疗可降低分化型甲状腺癌复发风险,但相关患者的最佳纳入标准及具体治疗剂量尚不清楚。进展期分化型甲状腺癌患者能从最大放射性碘耐受剂量的治疗中获益。筛选适合清甲的患者及其治疗剂量是近期研究热点之一。近年来研发出一些用于治疗碘抵抗难治性分化型甲状腺癌的靶向药物,其中一种已通过美国食品与药品管理局(FDA)的批准,此外,多个临床试验正在评估单用靶向药物或靶向药物联合放射性碘治疗难治性分化型甲状腺癌的疗效。

【关键词】 甲状腺癌;放射性碘治疗;碘难治性疾病;多激酶靶向治疗

一、背景

20 世纪 40 年代,放射性碘在分化型甲状腺癌显像和治疗方面的应用标志着核医学专业的诞生;1951 年, ^{131}I 成为第 1 个被美国食品与药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准的放射性药物。 ^{131}I 治疗成为分化型甲状腺癌的标准治疗方法已有 50 多年的历史。在此期间,许多其他分化型甲状腺癌的治疗方法也颇具潜力或可取代放射性碘治疗。其中,针对特定信号通路的靶向治疗药物颇具潜在应用价值。本文就目前放射性碘在分化型甲状腺癌治疗方面的应用(包括患者选择、治疗准备和疗效评估)及其他选择性或辅助治疗的现状进行综述。

二、甲状腺癌病理生理学、放射生物学及人口统计学

甲状腺主要由滤泡细胞、C 细胞及其基质所构成。滤泡细胞摄取碘以合成甲状腺激素,然后在促甲状腺激素的反馈刺激下将甲状腺激素释放入血。滤泡细胞可发展成甲状腺癌,这也是本文探讨的重点。C 细胞可以分泌降钙素并参与钙代谢。甲状腺髓样癌起源于 C 细胞,因为 C 细胞不参与含碘甲状腺激素的合成代谢,所以放射性碘不能用于甲状腺髓样癌的治疗。未分化癌也可起源于甲状腺,正如其名,未分化癌几乎完全处于未分化状态,也不具有甲状腺滤泡细胞或 C 细胞的特点。当淋巴细胞浸润甲状腺时(如:桥本甲状腺炎),也可发生淋巴瘤。绝大多数甲状腺恶性肿瘤均是起源于甲状腺滤泡细胞的分化型甲状腺癌。

根据癌细胞的形态和生长方式,分化型甲状腺癌可分为乳头状癌、滤泡癌和嗜酸性细胞癌这 3 个亚型,这 3 个亚型均

起源于甲状腺滤泡细胞。甲状腺癌还有其他亚型和变型,如滤泡变异型乳头状癌、高细胞变异型乳头状癌等。有学者认为,嗜酸性细胞甲状腺癌是甲状腺滤泡癌的一种亚型。某些甲状腺癌的变异型预后较差,而另一些在临床上侵袭性较小。

甲状腺滤泡细胞的特点是从血中摄取碘并将其有机化(这意味着碘在细胞内滞留时间较长)。通过用放射性碘替代甲状腺滤泡细胞中稳定的碘,可进行显像和治疗。事实上,绝大多数分化型甲状腺癌细胞都保留着摄碘和滞留碘的能力。

目前,放射性碘治疗分化型甲状腺癌可能是放射性药物治疗领域最成功的一种治疗方法,这也引起了人们思考:甲状腺滤泡细胞对辐射生物效应敏感。然而,对辐射敏感性的定义取决于被检测对象。甲状腺可能是所有组织中最容易因辐射暴露而发生肿瘤的组织,因此人们认为其对辐射敏感^[1]。然而,如通过辐射来杀死甲状腺细胞(与辐射敏感性完全不同的概念),则需数百个 Gy 的吸收剂量^[2-5]。因此,当考虑通过放射性治疗来杀死靶细胞时,良性及恶性甲状腺细胞均很顽固。放射性碘治疗的成功,不是因为甲状腺细胞对射线反应敏感,而是由于甲状腺细胞能够获得数百个 Gy 的吸收剂量,同时该剂量对正常组织的毒性是可接受的。

三、放射性碘治疗的现状

放射性碘治疗分化型甲状腺癌的治疗目的主要包括以下 3 种:清除残留甲状腺组织(简称清甲)、辅助治疗、清除手术不能切除的转移灶(简称清灶, cancer treatment) [为与美国甲状腺协会(American Thyroid Association, ATA)指南^[6-7]一致,英文原文中提及清灶时用“radioiodine therapy”代替

“cancer treatment”]。本文所探讨的治疗原则均是参考 2014 ATA 指南^[7],除非另有说明。

实际上几乎所有的甲状腺癌患者术后都有一些残留甲状腺组织,可能都需要清甲,以便后期监测疾病复发。例如,如果分化型甲状腺癌患者在清甲后检测不到甲状腺球蛋白,以后发现甲状腺球蛋白升高就能明确诊断;如果患者未清甲,以后当其甲状腺球蛋白升高时,就很难判断这到底是残余正常甲状腺组织所产生还是由疾病复发所导致。近期有研究^[8-9]表明:甲状腺癌患者清甲 1 年后,如果甲状腺球蛋白被功能灵敏度为 0.2 $\mu\text{g/L}$ (英文原文中单位:ng/ml;下文涉及此单位皆同)的检测方法很难测到或者不可测,那么这类患者长随访期(平均随访时间:10 年)内的复发风险 $<1\%$ 。目前,绝大多数分化型甲状腺癌患者行放射性碘治疗的目的是清甲。在这种情况下,治疗的风险获益比很难界定,有些患者并不适合清甲。

第 2 类是辅助治疗,类似于其他实体肿瘤的辅助治疗,即对于临床上无证据证实肿瘤残留,但复发风险大的患者需要行辅助治疗(如:怀疑术后微小残留病灶者)。对于局部广泛浸润的病灶已行根治性切除,而无肉眼肿瘤残留者也需行辅助治疗。虽然由于分化型甲状腺癌自然病程很长,辅助治疗方面的相关研究数据尚不足,但恰当的辅助治疗能预防或延缓疾病的复发^[10]。当然,术后行辅助治疗也有清甲的作用,但其主要目的是辅助性治疗。

清灶治疗是为了清除已知或怀疑的有活性的微小病灶。仅少部分甲状腺癌患者需清灶治疗,他们往往是因甲状腺癌而死亡的那部分患者。对该类患者的治疗不同于清甲和辅助治疗。清甲和辅助治疗的主要目的分别是便于以后监测疾病复发和降低疾病远期的复发风险(这种复发灶仍可手术切除且发病率相对低)。因此,尽管对于分化型甲状腺癌患者而言能从清甲和辅助治疗中受益,但治疗时仍需考虑尽可能减少治疗的毒性及不良反应,权衡治疗的利弊。而清灶治疗的目的是控制一类如果疾病进展很可能导致死亡的病情。因此,应更多地考虑治疗的有效性而非毒性及不良反应(当然不良反应肯定在可接受范围内)。简而言之,相较于清甲和辅助治疗,需清灶治疗的患者及其医师对毒性及不良反应的可接受度应该更大。

四、患者筛选

大多数首次手术后的分化型甲状腺癌患者行放射性碘治疗的目的是清甲。鉴于大多数患者肉眼可见的肿瘤都被切除,且切缘是阴性,治疗时应权衡清甲和¹³¹I 的毒性及不良反应之间的利弊。最小毒性及不良反应的治疗剂量不具有治疗效果。因此,首先应确定哪类患者不需要清甲。ATA 指南和美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)均建议以下患者不需要行放射性碘治疗:局限于甲状腺内的小肿瘤(直径 $\leq 1\text{ cm}$ 的乳头状癌和直径 $\leq 2\text{ cm}$ 的滤泡癌或嗜酸性细胞癌)、无淋巴结或血管受侵及术后甲状腺球蛋白低者^[6,11]。事实上,即使是多灶性乳头状癌患者,当无其他危险因素时,也并不能从清甲中获益。以下患者推荐行放射性碘治疗:原发肿瘤直径 $>4\text{ cm}$ 以及广泛甲状腺外侵犯者^[6,11]。

目前,介于上述两者之间的患者是否适合行放射性碘治

疗尚不清楚,仅建议其中部分患者行这一治疗。例如,对于甲状腺球蛋白升高,而无影像学证据表明病灶存在[诊断剂量放射性碘全身显像、结构成像或¹⁸F-脱氧葡萄糖(flucorodeoxyglucose, FDG) PET/CT]的患者,推荐使用放射性碘盲治 1 次。指南推荐对甲状腺球蛋白 $\leq 5\text{ }\mu\text{g/L}$ 且波动较稳定的患者密切随访;但当甲状腺球蛋白处于较高水平或者进行性升高时推荐给予患者放射性碘盲治^[7]。仅少部分患者能从盲治中获益,很难权衡该治疗的利弊。另一备受争议的情况涉及 I 期年龄 <45 岁和 II 期年龄 ≥ 45 岁的颈侧区淋巴结受累患者。有证据表明 II 期患者能够从辅助治疗中获益,而 I 期患者不能从中获益^[12]。因此,这意味着部分年轻患者(尽管有局部进展)并不能从辅助治疗中获益,但是仍需更多证据来指导临床医师制定这类患者的治疗方案。

即使是具有高危临床和病理特征的患者,其中也有一部分患者术后甲状腺球蛋白不可测。基于甲状腺球蛋白很低或者不可测者清甲后预后较好^[8-9],可假设放射性碘治疗前甲状腺球蛋白很低或者不可测者治疗后复发率低(即使部分患者的病理特征不太好),此类患者可能不会从清甲或者辅助治疗中获益。然而,目前对根据治疗前甲状腺球蛋白水平来决定是否行放射性碘治疗以及治疗剂量的制定尚未达成共识。

在某些情况下,甲状腺球蛋白水平或者显像结果能帮助临床医师决定患者是否需要清甲。在大部分时候,当临床治疗证据不那么充分(甚至中等或者不足)时,常根据临床医师的经验、患者的意愿来决定是否治疗。当然,还有其他一些可以预测肿瘤侵袭性及预后的生物标志物能帮助临床医师来判断。一些病理生理特征,如 V-raf 鼠肉瘤滤过性病毒致癌基因同源体 B1(V-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1, BRAF)^{V600E} 突变, RET 原癌基因或 RAS 突变等已被证实为甲状腺癌患者的预后因子。尽管早期对此比较乐观,但是近期的研究表明以上生物标志物并不具有很强的预测能力^[13-14],也不推荐将其用于治疗抉择的参考^[7]。然而,对于晚期患者,上述病理生理特征在制定治疗决策时具有一定参考价值。后文要讨论的多激酶抑制剂用于治疗晚期甲状腺癌患者正处于试验阶段,可能有助于个体化方案的制定。希望在以后的研究中能够提供更多关于能增加患者治疗风险收益比的预测信息。

对于清灶治疗,初次筛选患者很简单,应包括放射性碘诊断剂量全身显像提示有远处转移的患者。但是,以下两类患者存在“灰色区”:(1)由于肿瘤小导致放射性碘诊断剂量全身显像阴性,或血清甲状腺球蛋白阳性而显像阴性;(2)既往接受过放射性碘治疗但病情进展;这两类患者是否行清灶治疗需慎重考虑。

五、剂量选择

很多因素会影响放射性碘治疗剂量的选择,包括患者自身的因素以及某些可调节因素。清甲剂量选择的主要原则是毒性及不良反应小且清甲成功率合理(当然清甲成功和合理性是比较主观的,可能会有争议)。近年来大量针对减少低危患者清甲剂量的研究,其中 1 项研究^[15]表明 1.1 GBq 和 3.7 GBq 对于此类患者清甲效果相当,但前者毒性及不良反应更小。事实上,2012 年发表的 2 项独立的随机研究^[16-17]就

表明:1.1 GBq 和 3.7 GBq(不论以停药还是使用重组人促甲状腺激素作为刺激)对于低危患者清甲效果相当,但是前者毒性及不良反应更小。以上研究采用的清甲成功标准是颈部彩超阴性且刺激状态下甲状腺球蛋白很低($<1 \mu\text{g/L}$),或者清甲治疗 1 年后放射性碘诊断剂量全身显像阴性。研究不足之处是随访时间太短,低剂量组以后可能出现甲状腺球蛋白假阳性(如残余的甲状腺组织产生的甲状腺球蛋白)。但在随访期较长的情况下,高剂量组可能会有较严重的迟发性毒性存在。只有时间能给出答案。遗憾的是,目前仅能依靠一些回顾性研究的数据。理想情况是通过随机对照研究且长时间随访,来评价清甲疗效和辅助治疗的肿瘤远期复发率,这需要大样本且长期随访,但肯定能为该领域提供有用的信息。

对于辅助治疗,推荐剂量范围比较宽,这方面的数据尚不足,所以不太具有指导意义^[7]。很多临床医师会基于临床和病理特征(腺外浸润、颈侧区淋巴结转移)预期风险的增加来增加放射性碘治疗剂量。在大多数情况下,清甲剂量范围在 1.1~5.6 GBq 之间。辅助治疗最小有效剂量的选择或要求类似于清甲。但是,辅助治疗提出了一个生物性难题。 β 粒子在组织中的射程约数个毫米,成千上万个 β 粒子须穿透细胞以达到致死性的 DNA 损伤,从统计学上来讲,为达到上述治疗效果,在肿瘤细胞内及其周围要有相对多的发射 β 粒子的分子。当存在实体(肉眼可见)肿瘤时,从各个方向交叠而来的 β 粒子可给其致死剂量,这就是在清甲时给予较低的剂量,但清甲成功率仍较高的原因;而对于微小病灶,这样的剂量可能不足以杀死肿瘤细胞,因为在其外周有明显的沉积效应^[18-19]。因此,相对低但有效的清甲剂量可能在辅助治疗(杀死残留的微小癌灶)时的成功率要低一些。这种辅助治疗可能无益,对无肉眼可见且明显摄碘的残留病灶者,小剂量清甲已足够,不需要更大剂量。另一方面,有研究^[12,20]表明,术后清甲有利于减少肿瘤局部复发,这其实就是放射性碘治疗的辅助治疗效果。要解决这一矛盾,需要设计这样的对照试验:将局部复发危险度高的患者(淋巴结转移、甲状腺外浸润)随机分成低剂量组和高剂量组。

在辅助治疗和清甲时,剂量选择可能存在较多重叠,治疗剂量范围在 3.7~7.4 GBq 之间。需要强调的是该剂量范围对于大多数患者来说是很安全的,但是不推荐用于碘代谢障碍的患者。以下因素可能会影响碘代谢:肿瘤负荷、心功能、肾功能、年龄等,上述因素很大程度上会影响最大安全剂量的选择。事实上,研究^[21]表明,在肾功能正常的患者中,对一部分患者而言 7.4 GBq 已经超过了生物安全剂量(≤ 70 岁者中占 8%~15%, >70 岁者中占 22%~38%)。

清灶治疗的目的是给予最大能接受的剂量以最大程度控制肿瘤生长。为达到这个目的,同时又避免对重要器官(如肺、骨髓)造成严重毒性及不良反应,治疗前剂量评估很有必要。1962 年 Benua 等^[22]首次提出的全身和血液剂量学说为大家所认同。最大可接受的剂量应该是能防止严重毒性及不良反应发生(尤其是肺和血液系统)的剂量,但并不意味着可以避免其他毒性及不良反应,这一点非常重要。

从放射生物学角度来看,可以构建肿瘤控制概率曲线来反映辐射剂量对肿瘤生长的控制。另一相关的曲线——正常组织可以接受的毒性及不良反应曲线,被寄希望于找到能

最大程度控制肿瘤生长且对正常组织毒性及不良反应最小的剂量。遗憾的是,这样的分析在甲状腺癌中不太可能。对于进展期甲状腺癌患者的最佳治疗方法是给予其正常组织毒性及不良反应曲线合理范围内的最大剂量,以尽可能地控制肿瘤生长。但是,目前只能通过治疗后的反应来判定。

在放射性碘治疗剂量制定时需要根据有效的临床资料来帮助临床医师预判哪些患者能从治疗中获益,哪些患者可能出现碘抵抗(尽管在显像时可见放射性碘摄取)。¹²⁴I 的半衰期是 4.2 d,非常适合用于评估放射性碘代谢;因此,部分学者不仅用¹²⁴I PET/CT 显像来进行更高灵敏度的放射性碘显像,还用其作为个体化治疗剂量制定时的参考^[23-27]。以后可能用¹²⁴I 来预测碘抵抗,从而使这类患者尽可能早地接受其他有效治疗,如正在进行的一项关于避免无效碘治疗的¹²⁴I PET/CT 剂量学研究^[28]。

因为放射性碘治疗分化型甲状腺癌非常有效,所以进展期甲状腺癌患者应该行这样的治疗。最有效的可能是给予这类患者最大耐受剂量(但需注意的是:治疗转移灶时没使用最大剂量,显像时完全阴性者可能不能获益,应该尽早选择其他有效的治疗方法)。绝大部分进展期甲状腺癌患者在接受超过经验性治疗剂量 7.4 GBq(尽管在少数患者中这个剂量已超过安全限制)时,仍是安全的^[21,29]。对放射性碘治疗后全身显像不摄取和大剂量碘治疗后短期内病情明显进展者可诊断为碘抵抗。此外,还有一个“灰色区”,即治疗后患者病情在一段时间内稳定,这种情况到底是碘抵抗还是单纯的自然病程尚不清楚。

近期相关的治疗诊断药物研究很多。放射性碘治疗剂量全身¹³¹I 显像能提供临床资料以外的信息,来帮助医师评估患者的病情。如果放射性碘治疗剂量全身显像提示相应部位有明显的放射性浓聚,意味着这类患者能从治疗中明显获益;完全阴性的显像结果则意味着患者不能从治疗中获益。事实上,最近有研究^[30]表明:放射性碘诊断剂量全身显像阴性,而治疗剂量全身显像阳性者,50% 以上的患者在治疗后很快出现疾病进展。

六、碘抵抗

尽管使用最大剂量的¹³¹I 治疗,部分患者的肿瘤生长仍然不能被控制,通常认为这类患者为碘抵抗者。因为该方法治疗分化型甲状腺癌非常有效,所以在临床上定义碘抵抗很重要也很困难。但是,客观的定义对于统一管理和有效的临床试验是很有必要的。最近 1 项临床试验^[31]的结果使得索拉非尼(sorafenib)被正式批准用于治疗碘抵抗甲状腺癌患者;研究中碘抵抗的定义综合了一系列因素,包括靶病灶在全身显像(诊断剂量或治疗剂量)时无摄取,患者病情在放射性碘治疗后的 16 个月内有进展,既往(>16 个月)已行多次放射性碘治疗,其中至少 2 次治疗后出现疾病进展(期间间隔 <16 个月),以及累积剂量超过 22.2 GBq。该碘抵抗定义中未涉及每次治疗的剂量问题。这就存在一种可能性,即使用治疗剂量低的剂量来治疗某一患者,而后却将该患者判定为碘抵抗者。例如,给予雌激素受体阳性的乳腺癌患者较推荐剂量小很多的芳香酶抑制剂,如患者出现病情进展,就认为该患者是激素治疗抵抗者,这一结论并无生物学意义。此外,转移性实体肿瘤患者出现病情进展,此时的治疗并非以治愈为目的,

相反,应以长期控制肿瘤生长为目的,尽可能延缓疾病进展,从而为进一步治疗创造条件。例如,在上述提及的临床试验中,安慰剂组无疾病进展中位生存期为 5.8 个月,试验药物索拉非尼组无疾病进展中位生存期为 10.8 个月。1 例分化型甲状腺癌患者接受放射性碘治疗后获得了 15 个月的无疾病进展生存期,随后被判定为碘抵抗,且索拉非尼治疗对其有效,并获得了 10.8 个月的无疾病进展生存期。该患者对药物治疗的反应并非表明索拉非尼无效,只能说明碘抵抗的诊断不恰当。

在索拉非尼^[31]及其他临床试验中,放射性碘累积治疗剂量超过 22.2 GBq 被定义为碘抵抗有些武断。事实证明:远超过累积治疗剂量也并未产生严重毒性及不良反应(图 1)。仅在少数病例中涉及某些药物(如: 蒽环类药物)有明确的剂量累积毒性时,应根据其累积剂量限制来合理治疗。除此之外,是否撤药应根据毒性、不良反应和疗效来判断。ATA 指南^[7]在碘抵抗定义中未涉及放射性碘累积治疗剂量。

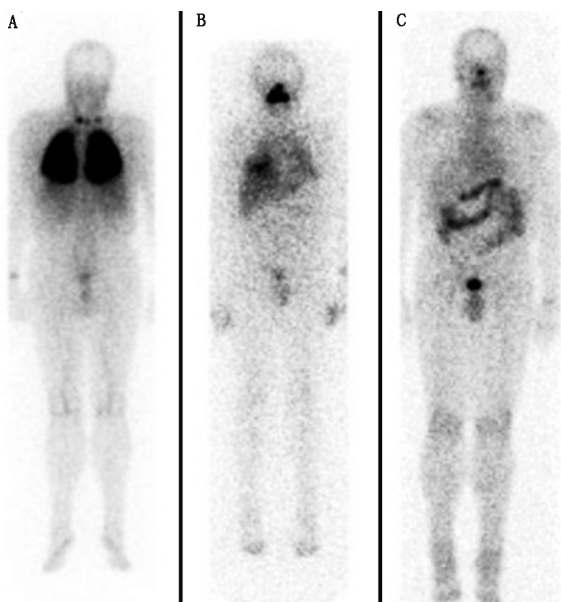


图 1 甲状腺乳头状癌伴颈部淋巴结及双肺转移患者(男,54 岁),术后行放射性碘治疗。A.放射性碘治疗剂量全身显像示双侧颈部淋巴结及双肺网见团片状放射性浓聚影;B.数次治疗后放射性碘治疗剂量全身显像示双肺残留少许放射性碘摄取病灶;C.末次诊断性全身显像未见异常放射性摄取。该患者放射性碘累积治疗剂量超过 74 GBq,获得了数年无疾病进展生存期,且血液系统及肺功能尚可

七、碘抵抗治疗的方法

碘抵抗患者有多种可能的治疗方法。首先需确定治疗是否有必要。尽管甲状腺癌患者出现广泛转移,但是其病情可能相对惰性,在患者病情无明显进展或其他症状时,动态观察病情变化比治疗更好。此外,¹⁸F-FDG PET/CT 有助于对此类患者分层,¹⁸F-FDG 摄取低者预后较好^[32]。需要治疗的碘抵抗甲状腺癌患者,应选择一种可以逆转碘摄取的药物。很大一部分碘抵抗的进展期患者,存在很多条信号通路突变(图 2),目前有数种靶向药物正在进行临床试验。

八、碘摄取的再诱导

因为甲状腺癌患者经放射性碘治疗后预后很好,所以诱

导碘抵抗者再次摄取碘成为近年来的研究热点之一,且据此开发了很多药物,包括锂^[33-35]和组蛋白去乙酰化酶抑制剂^[36-37]。尽管早期研究称这些药物有效,但是其疗效还是很有限^[38]。

近期有研究^[39]表明丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase kinase, MEK)抑制剂司美替尼能诱导已有远处转移的碘抵抗患者再摄取碘。研究者发现:司美替尼使 20 例中的 12 例患者碘摄取增加。该研究采用¹²⁴I PET/CT 来筛选入组患者,只有当靶病灶吸收剂量不低于 20 Gy 的患者才进入本研究。8/12 的入选患者经过司美替尼的长期治疗后生化反应良好。

司美替尼的疗效还需要更大样本含量的研究加以证实。但是,目前多种药物联合治疗已经成为实体肿瘤的主要治疗方案,意味着当与其他药物联合时,放射性碘治疗能起到协同作用。目前,司美替尼联合放射性碘辅助治疗甲状腺癌术后高危患者正在进行 III 期临床试验^[40];因此,联合治疗颇具潜力。

九、多激酶抑制剂

肿瘤生长过程中多条信号通路被激活,对癌细胞增殖、生长、侵袭以及促基质和肿瘤新生血管形成等至关重要。已证实数条信号通路参与甲状腺癌的发生发展(图 2),并开发了相应的靶向治疗药物。甲状腺癌常见的信号通路靶点包括 BRAF, RET, 细胞外信号调节酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK), MET 以及其他的抗血管生成治疗靶点,这类治疗药物统称为多激酶抑制剂。例如,索拉非尼抑制多种酪氨酸和 Raf 激酶^[41-42],在 2013 年被批准用于治疗转移性碘抵抗甲状腺癌^[31]。如上述,索拉非尼之所以能被批准是因为索拉非尼相比于安慰剂能提高患者的无疾病进展中位生存期(索拉非尼:安慰剂=10.8 个月:5.8 个月)。还有多个与难治性甲状腺癌靶向治疗药物相关的临床研究^[43-46]正在进行,也表明了目前该领域的需求。

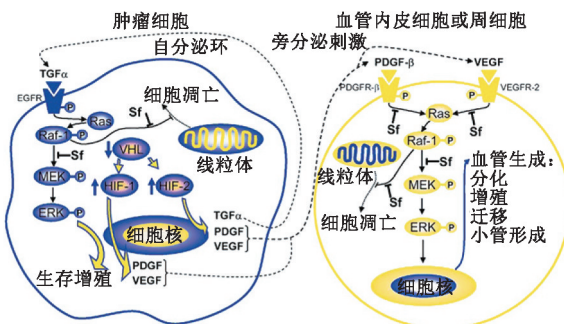


图 2 参与肿瘤发生发展过程中的多条信号通路有助于肿瘤靶向治疗,索拉非尼(SF)能抑制其中的多条信号通路。EGFR: 内皮生长因子受体, ERK: 细胞外信号调节酶, HIF: 乏氧诱导因子, MEK: 丝裂原活化蛋白激酶, PDGF: 血小板源性生长因子, TFGα: 肿瘤生长因子 α, VEGF 为血管内皮生长因子, VHL: von Hippel Lindau(获得转载许可^[54])

对那些以前被研究过但被认为并不适合的甲状腺癌病理生理预后因子,现在的观点认为其还是能作为有效的预后因子。因为这些预后因子的靶向性已被进一步证实,所以可根据患者的病理生理特点,选择可能比其他药物更有效的某

种药物来治疗。理想状态下,这类治疗的选择应基于相应的诊断性试验。例如,研究^[47]证实司美替尼可单药用于治疗碘抵抗的甲状腺癌患者,该 II 期临床试验表明,BRAF^{V600E}突变的患者通过司美替尼治疗能获得较长的无疾病进展生存期。许多碘抵抗甲状腺癌的靶向治疗研究都涉及通过已公认的预后因子如 BRAF 来进行危险程度分层分析。

尽管对于碘抵抗的甲状腺癌患者靶向治疗可能比放射性碘治疗更有效,但是靶向药物也有缺点。相比于数月或数年治疗 1 次的放射性碘治疗,靶向药物需每天口服 1 次或 2 次;而且靶向药物毒性及不良反应很常见,可能会严重影响患者的生活质量;危及生命的毒性及不良反应少见但还是有可能出现^[48]。例如,很多靶向药物会出现皮疹、手足综合征、腹泻、乏力等,且这些症状常在治疗早期出现^[48]。对于无症状的碘抵抗甲状腺癌患者而言,上述毒性及不良反应尤其重要。此外,许多研究^[49-52]表明由于存在各种逃逸机制,可能最终导致靶向治疗无效。也就是说,虽然靶向药物能阻断其靶点,但是癌细胞可在其生长过程中通过其他通路来逃脱靶向药物的抑制。对于许多日常的口服靶向药物而言,这种逃逸机制大多出现在治疗的前几个月中。综合来看,靶向药物可能有利于患者或有相对小的益处。例如,转移性肾癌或肝细胞肝癌患者通过靶向药物治疗后能显著提高此类患者数个月的无疾病进展生存期。但对于生存期较长的进展期甲状腺癌患者而言,提高数个月的生存期可能对其存活期影响甚微。考虑到这些治疗大多数为抑制细胞生长而不是细胞毒药物,故疗效评价较为困难(正如上述,很难判断疾病稳定是药物治疗反应还是疾病的自然病程)。此外,放射性碘显像将不再能提供有用信息,因为据其定义来说这类患者存在碘抵抗。然而,其他分子影像学研究^[53]表明:¹⁸F-FDG PET/CT 可能有助于鉴别形态学稳定者是治疗有效还是无效。

十、总结

放射性碘集显像和治疗作用于一身。随着对放射性碘治疗风险和获益的了解更加深入,对分化型甲状腺癌的治疗将更加精准。希望这个好的治疗方法能帮助临床医师决策,对预后好的患者减少治疗剂量或者不治疗,对于能从治疗中获益的患者能增加治疗剂量,以及对于不太可能从单一的放射性碘治疗中获益的患者能更合理地中止或修改治疗方案。¹²⁴I PET/CT 显像或许能帮助临床医师根据预期疗效来制定合理的治疗方案。单用靶向药物治疗或者将其联合放射性碘治疗可能在需要辅助治疗或进展期患者的治疗中发挥积极作用。核医学医师可能在患者咨询放射性碘治疗及判断患者是否存在碘抵抗中起着重要作用。

多种治疗碘抵抗甲状腺癌的靶向药物正处于临床试验阶段,其中索拉非尼已在美国被批准上市。尽管靶向药物对于碘抵抗甲状腺癌患者而言是不错的选择,但是需认识到放射性碘治疗对绝大多数转移性分化型甲状腺癌患者来说仍是非常重要的且有效的方法,且不能过早地放弃放射性碘治疗(也就是说在无确切碘抵抗证据时还是可以用该治疗)。

将来对于进展期分化型甲状腺癌的治疗可能是多种药物联合治疗。放射性碘可能是这些治疗方法中非常重要的治疗手段之一。

参 考 文 献

- [1] Rall JE. The effects of radiation on the thyroid gland: a quantitative analysis. *Prog Clin Biol Res.* 1981;74:29-43.
- [2] Maxon HR III, Englaro EE, Thomas SR, et al. Radioiodine-131 therapy for well-differentiated thyroid cancer: a quantitative radiation dosimetric approach-outcome and validation in 85 patients. *J Nucl Med.* 1992;33:1132-1136.
- [3] Maxon HR, Thomas SR, Hertzberg VS, et al. Relation between effective radiation dose and outcome of radioiodine therapy for thyroid cancer. *N Engl J Med.* 1983;309:937-941.
- [4] Maxon HR, Thomas SR, Samaratinga RC. Dosimetric considerations in the radioiodine treatment of macrometastases and micrometastases from differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 1997;7:183-187.
- [5] Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med.* 1998;338:297-306.
- [6] Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2009;19:1167-1214.
- [7] Haugen BR, Mandel SJ, Nikiforov Y, et al. 2014 American Thyroid Association (ATA) guidelines on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: highlights, consensus, and controversies. Paper presented at: 16th International Congress of Endocrinology; June 20, 2014; Chicago, IL.
- [8] Durante C, Montesano T, Torlontano M, et al. Papillary thyroid cancer: time course of recurrences during postsurgery surveillance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:636-642.
- [9] Han JM, Kim WB, Yim JH, et al. Long-term clinical outcome of differentiated thyroid cancer patients with undetectable stimulated thyroglobulin level one year after initial treatment. *Thyroid.* 2012;22:784-790.
- [10] Mazzaferri EL. Thyroid remnant ¹³¹I ablation for papillary and follicular thyroid carcinoma. *Thyroid.* 1997;7:265-271.
- [11] Thyroid carcinoma (version 2.2013). National Comprehensive Cancer Network website. Accessed July 29, 2014.
- [12] Jonklaas J, Sarlis NJ, Litofsky D, et al. Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy. *Thyroid.* 2006;16:1229-1242.
- [13] Barbaro D, Incensati RM, Materazzi G, et al. The BRAF V600E mutation in papillary thyroid cancer with positive or suspected pre-surgical cytological finding is not associated with advanced stages or worse prognosis. *Endocrine.* 2014;45:462-468.
- [14] Stanojevic B, Dzodic R, Saenko V, et al. Mutational and clinico-pathological analysis of papillary thyroid carcinoma in Serbia. *Endocr J.* 2011;58:381-393.
- [15] Cheng W, Ma C, Fu H, et al. Low- or high-dose radioiodine remnant ablation for differentiated thyroid carcinoma: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:1353-1360.
- [16] Schlumberger M, Catargi B, Borget I, et al. Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2012;366:1663-1673.
- [17] Mallick U, Harmer C, Yap B, et al. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2012;366:1674-1685.
- [18] Grosev D, Loncaric S, Huic D, Dodig D. Geometric models in do-

- simetry of thyroid remnant mass. *Nuklearmedizin*. 2008; 47: 120-126.
- [19] Van Nostrand D. The benefits and risks of I-131 therapy in patients with well-differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19:1381-1391.
- [20] Chow SM, Yau S, Kwan CK, Poon PC, Law SC. Local and regional control in patients with papillary thyroid carcinoma; specific indications of external radiotherapy and radioactive iodine according to T and N categories in AJCC 6th ed. *Endocr Relat Cancer*. 2006; 13: 1159-1172.
- [21] Tuttle RM, Leboeuf R, Robbins RJ, et al. Empiric radioactive iodine dosing regimens frequently exceed maximum tolerated activity levels in elderly patients with thyroid cancer. *J Nucl Med*. 2006;47: 1587-1591.
- [22] Benua RS, Cicale NR, Sonenberg M, Rawson RW. The relation of radioiodine dosimetry to results and complications in the treatment of metastatic thyroid cancer. *AJR*. 1962;87:171-182.
- [23] Freudenberg LS, Jentzen W, Gorges R, et al. ¹²⁴I-PET dosimetry in advanced differentiated thyroid cancer; therapeutic impact. *Nuklearmedizin*. 2007;46:121-128.
- [24] Pettinato C, Monari F, Nanni C, et al. Usefulness of ¹²⁴I PET/CT imaging to predict absorbed doses in patients affected by metastatic thyroid cancer and treated with ¹³¹I. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;56:509-514.
- [25] Sgouros G, Hobbs RF, Atkins FB, Van Nostrand D, Ladenson PW, Wahl RL. Three-dimensional radiobiological dosimetry (3D-RD) with ¹²⁴I PET for ¹³¹I therapy of thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38(suppl 1):S41-S47.
- [26] Sgouros G, Kolbert KS, Sheikh A, et al. Patient-specific dosimetry for ¹³¹I thyroid cancer therapy using ¹²⁴I PET and 3-dimensional-internal dosimetry (3D-ID) software. *J Nucl Med*. 2004; 45: 1366-1372.
- [27] Westphal JG, Winkens T, Kuhnel C, Freesmeyer M. Low-activity I-PET/lowdose CT versus I probe measurements in pretherapy assessment of radioiodine uptake in benign thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:2138-2145.
- [28] Kist JW, de Keizer B, Stokkel MP, Hoekstra OS, Vogel WV; THYROPET study group. Recurrent differentiated thyroid cancer: towards personalized treatment based on evaluation of tumor characteristics with PET (THYROPET Study): study protocol of a multicenter observational cohort study. *BMC Cancer*. 2014;14:405.
- [29] Van Nostrand D, Atkins F, Moreau S, et al. Utility of the radioiodine whole-body retention at 48 hours for modifying empiric activity of I-131-iodine for the treatment of metastatic well-differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2009;19:1093-1098.
- [30] Sabra MM, Grewal RK, Tala H, Larson SM, Tuttle RM. Clinical outcomes following empiric radioiodine therapy in patients with structurally identifiable metastatic follicular cell-derived thyroid carcinoma with negative diagnostic but positive post-therapy ¹³¹I whole-body scans. *Thyroid*. 2012;22:877-883.
- [31] Nexavar (sorafenib) tablets, oral prescribing information. *Daily Med website*. Accessed July 29, 2014.
- [32] Wang W, Larson SM, Fazzari M, et al. Prognostic value of [¹⁸F] fluorodeoxyglucose positron emission tomographic scanning in patients with thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:1107-1113.
- [33] Koong SS, Reynolds JC, Movius EG, et al. Lithium as a potential adjuvant to ¹³¹I therapy of metastatic, well differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:912-916.
- [34] Pons F, Carrio I, Estorch M, Ginjaume M, Pons J, Milián R. Lithium as an adjuvant of iodine-131 uptake when treating patients with well-differentiated thyroid carcinoma. *Clin Nucl Med*. 1987; 12:644-647.
- [35] Yamazaki CA, Padovani RP, Biscolla RP, et al. Lithium as an adjuvant in the postoperative ablation of remnant tissue in low-risk thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2012;22:1002-1006.
- [36] Furuya F, Shimura H, Suzuki H, et al. Histone deacetylase inhibitors restore radioiodide uptake and retention in poorly differentiated and anaplastic thyroid cancer cells by expression of the sodium/iodide symporter thyroperoxidase and thyroglobulin. *Endocrinology*. 2004;145:2865-2875.
- [37] Kitazono M, Robey R, Zhan Z, et al. Low concentrations of the histone deacetylase inhibitor, depsipeptide (FR901228), increase expression of the Na⁺/I⁻ symporter and iodine accumulation in poorly differentiated thyroid carcinoma cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:3430-3435.
- [38] Liu YY, van der Pluijm G, Karperien M, et al. Lithium as adjuvant to radioiodine therapy in differentiated thyroid carcinoma: clinical and in vitro studies. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;64:617-624.
- [39] Ho AL, Grewal RK, Leboeuf R, et al. Selumetinib-enhanced radioiodine uptake in advanced thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2013; 368:623-632.
- [40] Study comparing complete remission after treatment with selumetinib/placebo in patient with differentiated thyroid cancer (ASTRA). *ClinicalTrials.gov website*. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01843062?term=selumetinib&rank=17>. Accessed July 29, 2014.
- [41] Smalley KS, Xiao M, Villanueva J, et al. CRAF inhibition induces apoptosis in melanoma cells with non-V600E BRAF mutations. *Oncogene*. 2009;28:85-94.
- [42] Wilhelm SM, Adnane L, Newell P, Villanueva A, Llovet JM, Lynch M. Preclinical overview of sorafenib, a multikinase inhibitor that targets both Raf and VEGF and PDGF receptor tyrosine kinase signaling. *Mol Cancer Ther*. 2008;7:3129-3140.
- [43] Afibercept in treating patients with recurrent and/or metastatic thyroid cancer that did not respond to radioactive iodine therapy. *ClinicalTrials.gov website*. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00729157?term=NCT00729157&rank=1>. Accessed July 29, 2014.
- [44] Combination of temsirolimus and sorafenib in the treatment of radioactive iodine refractory thyroid cancer. *ClinicalTrials.gov website*. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01025453?term=NCT01025453&rank=1>. Accessed July 29, 2014.
- [45] Evaluation of efficacy, safety of vandetanib in patients with differentiated thyroid cancer (VERIFY). *ClinicalTrials.gov website*. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01876784?term=NCT01876784&rank=1>. Accessed July 29, 2014.
- [46] A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial of lenvatinib (E7080) in ¹³¹I-refractory differentiated thyroid cancer. *ClinicalTrials.gov website*. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01321554?term=NCT01321554&rank=1>. Accessed July 29, 2014.
- [47] Hayes DN, Lucas AS, Tanvetyanon T, et al. Phase II efficacy and pharmacogenomics study of selumetinib (AZD6244; ARRY-142886) in iodine-131 refractory papillary thyroid carcinoma with or without follicular elements. *Clin Cancer Res*. 2012;18:2056-2065.

- [48] Brose MS, Frenette CT, Keefe SM, Stein SM. Management of sorafenib-related adverse events; a clinician's perspective. *Semin Oncol.* 2014;41(suppl 2):S1-S16.
- [49] Motzer RJ, Porta C, Vogelzang NJ, et al. Dovitinib versus sorafenib for third-line targeted treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma: an openlabel, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:286-296.
- [50] Tejpar S, Prenen H, Mazzone M. Overcoming resistance to antiangiogenic therapies. *Oncologist.* 2012;17:1039-1050.
- [51] Sampson JH, Heimberger AB, Archer GE, et al. Immunologic escape after prolonged progression-free survival with epidermal growth factor receptor variant III peptide vaccination in patients with newly diagnosed glioblastoma. *J Clin Oncol.* 2010;28:4722-4729.
- [52] Weinstein IB, Joe A. Oncogene addiction. *Cancer Res.* 2008;68:3077-3080, discussion 3080.
- [53] Carr LL, Mankoff DA, Goulart BH, et al. Phase II study of daily sunitinib in FDG-PET-positive, iodine-refractory differentiated thyroid cancer and metastatic medullary carcinoma of the thyroid with functional imaging correlation. *Clin Cancer Res.* 2010;16:5260-5268.
- [54] Gollob JA, Wilhelm S, Carter C, Kelley SL. Role of Raf kinase in cancer; therapeutic potential of targeting the Raf/MEK/ERK signal transduction pathway. *Semin Oncol.* 2006;33:392-406.

(收稿日期:2018-03-15)