

## 甲状腺癌合并甲状腺功能亢进的治疗选择

王雪竹 李佳忆 罗亚平

中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院核医学科、核医学分子靶向诊疗北京市重点实验室,北京 100730

通信作者:罗亚平, Email: luoyaping@live.com

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20220609-00183

### Optimization of treatment in thyroid cancer and concurrent hyperthyroidism

Wang Xuezhu, Li Jiayi, Luo Yaping

Department of Nuclear Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences; Beijing Key Laboratory of Molecular Targeted Diagnosis and Therapy in Nuclear Medicine, Beijing 100730, China

Corresponding author: Luo Yaping, Email: luoyaping@live.com

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20220609-00183

患者女,50岁,因发现甲状腺结节1年余、甲状腺功能异常2周就诊。患者2020年自觉颈部增粗,外院甲状腺超声提示双侧甲状腺结节,建议定期复查。2021年10月于本院复查甲状腺超声:甲状腺右叶中部见1.7 cm×1.3 cm×1.1 cm的低回声结节,峡部偏左侧见0.4 cm×0.3 cm×0.4 cm的低回声结节,均形态不规则,边界不清,右叶中部结节可见数个点状强回声,彩色多普勒血流显像(color Doppler flow imaging, CDFI)血流信号丰富,考虑均为有风险结节;双叶内另见数个形态规则、边界清楚的中低回声结节,较大者位于左叶下部,大小为3.3 cm×1.6 cm×1.6 cm,考虑良性倾向。因甲状腺超声提示甲状腺右叶中部结节有风险,遂行甲状腺右叶中部结节细针穿刺活组织检查(简称活检),病理提示甲状腺乳头状癌。临床考虑甲状腺癌诊断明确,准备行手术。

2021年11月完善术前检查,甲状腺功能:促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH) <0.008(0.38~4.34;括号内为正常值范围,下同) mU/L,游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT<sub>3</sub>) 5.65(1.80~4.10) ng/L,游离甲状腺素(free thyroxine, FT<sub>4</sub>) 17.4(8.1~18.9) ng/L,三碘甲状腺原氨酸(triiodothyronine, T<sub>3</sub>) 2.37(0.66~1.92) μg/L,甲状腺素(thyroxine, T<sub>4</sub>) 165.0(43.0~125.0) μg/L,甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody, TPOAb)、甲状腺球蛋白抗体正常,TSH受体抗体(TSH receptor antibody, TRAb) <1 U/L;血常规基本正常;肝功能:丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT) 629(7~40) U/L,天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST) 385(13~35) U/L,总胆红素55.0(5.1~22.2) μmol/L,直接胆红素30.0(≤6.8) μmol/L,碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP) 193(50~135) U/L,γ-谷氨酰转肽酶(gamma-glutamyl transferase, GGT) 119(7~45) U/L。患者在病程中否认怕热、手抖、心悸、吞咽困难、声音嘶哑等不适,既往无特殊病史。

本例患者明确诊断甲状腺乳头状癌,术前检查发现甲状腺功能亢进(简称甲亢),因甲亢会明显增加甲状腺手术风险,若术前准备不充分、未控制好甲亢,术中操作可能导致大量甲状腺激素释放入血,严重者围手术期可能发生甲亢

危象,因此临床拟先行甲亢治疗,待控制甲状腺功能后再行手术。

甲亢有不同的病因和发病机制,可由甲状腺激素合成过多导致,也可由甲状腺组织炎症反应和破坏导致已合成的甲状腺激素释放到循环中,2类发病机制可通过甲状腺摄碘试验进行鉴别。该患者24 h摄碘率为49.94%,表明患者甲亢由激素合成过多引起。激素合成过多引起的甲亢常见病因为格雷夫斯病(Graves disease, GD)、毒性腺瘤和毒性多结节性甲状腺肿等,均可用<sup>131</sup>I、药物或手术进行治疗。

除甲状腺功能异常外,患者术前检查还发现肝功能异常,ALT、AST呈10余倍升高,胆红素亦明显升高。甲亢有时可引起肝功能损伤,其中的可能机制包括体内过量的甲状腺激素对肝脏的直接毒性作用,如抑制肝脏中葡萄糖醛酸基转移酶活性、影响胆红素与葡萄糖醛酸结合,进而影响胆红素从胆汁中排泄,导致血中胆红素升高;另外,甲亢导致机体基础代谢率增高,各组织器官耗氧量明显增加,但肝脏血流量并不相应增加,使肝脏相对缺氧,同时亢进的分解代谢会引起肝脏相对营养不足;甲亢还会促进动脉血液流速加快,对肝动脉末梢支与门脉支的压力调节可能造成干扰,使肝内不易维持正常压力,周围血窦充血扩张,继而压迫肝细胞引起肝功能损伤<sup>[1]</sup>。上述因素导致的肝功能损伤程度通常较轻,很难解释本例患者ALT、AST的明显升高,因此还需进一步筛查导致肝功能损伤的其他原因,如病毒性肝炎、自身免疫性肝病等。进一步检查发现,患者HAV抗体免疫球蛋白M(HAV-immunoglobulin M, HAV-IgM)阳性,考虑合并甲型病毒性肝炎,予多烯磷脂酰胆碱胶囊、熊去氧胆酸胶囊等保肝药物治疗。

在甲亢治疗的方面,采用硫脲嘧啶类药物时,可能发生皮疹、关节痛、肌痛、胃肠道反应、肝功能损伤、粒细胞减少等不良反应,其中肝功能损伤是相对常见的不良反应。丙硫氧嘧啶(propylthiouracil, PTU)相关肝损伤的发生率为2.7%,多发生在初次用药后3个月内,最常表现为ALT、AST和胆红素的中度升高;而甲硫咪唑相关肝损伤发生率为0.1%~0.2%,多为肝功能轻度受损<sup>[2]</sup>。患者需在甲状腺癌

术前控制甲亢,但该例患者同时合并甲型病毒性肝炎,使甲亢的药物受到一定限制,因此患者寻求<sup>131</sup>I治疗,以期先用<sup>131</sup>I控制甲亢,再行手术。

接下来需要考虑的问题是:(1)<sup>131</sup>I治疗能否快速控制甲亢,及时为手术创造条件?如果<sup>131</sup>I治疗甲亢的周期较长,是否会影响患者甲状腺癌的病情?(2)<sup>131</sup>I治疗带来的放射性损伤是否会增加手术难度?是否会对甲状腺癌产生潜在影响?(3)除了<sup>131</sup>I治疗,是否还有其他选择?如何衡量?

<sup>131</sup>I治疗甲亢是利用射线破坏、清除甲状腺组织,从而达到治疗目的。射线对组织的破坏是1种缓慢持续的过程,一般在治疗后3~6个月患者甲状腺功能逐渐恢复正常。如果患者先行<sup>131</sup>I治疗控制甲亢,甲状腺癌手术可能要推迟至少3个月。甲状腺乳头状癌是1种相对惰性的肿瘤,除限期手术外,积极的观察等待也是治疗策略之一。既往有研究随访观察了291例低风险的甲状腺乳头状癌患者,其中59例的肿瘤最大径为1.1~1.5 cm,经过中位25个月的积极随访观察后,患者均未出现区域淋巴结转移,仅有3.8%的患者肿瘤增大3 mm以上,但肿瘤体积的增长并未转化为更高的死亡风险,也没有患者因采取观察等待的治疗策略而死亡、发生远处转移或接受更广泛范围的手术<sup>[3]</sup>。因此,即使<sup>131</sup>I治疗甲亢的恢复周期较长,也并不会延误手术时机,导致肿瘤进展或影响治疗。

那么,<sup>131</sup>I治疗带来的放射性损伤是否会影响甲状腺癌或影响手术?电离辐射可能会诱导发生组织纤维化,若要在放疗后的照射野进行手术,可能会因为存在组织纤维化、粘连等导致手术难度增加。电离辐射诱导的组织纤维化通常发生在放疗后4~12个月,发生机制主要是由于电离辐射会损害暴露场中的细胞,导致产生促炎细胞因子<sup>[4]</sup>,随后中性粒细胞、淋巴细胞和单核细胞到达损伤部位,并且募集基质成纤维细胞,之后肌成纤维细胞增殖、细胞外基质降解减少,导致纤维化、血管减少和细胞缺乏。经过<sup>131</sup>I治疗后,甲状腺组织可能也会发生辐射诱导的组织纤维化,但并不像放疗那样同时影响照射野的所有组织,<sup>131</sup>I治疗对甲状腺周围组织并不产生明显影响,其带来的放射性损伤可能不会增加手术难度或创伤。

综合来看,本例患者若先行<sup>131</sup>I治疗控制甲亢,应不会给甲状腺癌和手术带来不利影响,是可行方案。但其是否为最优方案,患者是否还有其他治疗选择?回顾患者病史,甲状腺激素为轻中度升高,其中FT<sub>4</sub>处于正常范围,患者没有甲亢相关症状或高代谢体征,体格检查心率约90次/min,24 h摄碘率在正常范围,表明患者甲亢程度不太严重。那么在药物治疗中,除了硫脲嘧啶类药物,是否可用其他辅助用药暂时控制甲状腺功能,为手术创造条件?硫脲嘧啶类药物主要通过抑制甲状腺过氧化物酶(thyroid peroxidase, TPO)活性起到阻止甲状腺激素合成的作用,抑制甲状腺内碘与酪氨酸的结合-阻止碘化酪氨酸耦联成T<sub>3</sub>或T<sub>4</sub>,另外PTU还能阻止外周组织中的T<sub>4</sub>向T<sub>3</sub>转化。除硫脲嘧啶类药物外,甲亢术前还可使用碘剂、短期应用肾上腺皮质激素等方法暂时控制甲状腺激素水平,为手术创造条件,降低围手术期风险。碘剂是通过抑制蛋白质水解酶,减少甲状腺球蛋白的分解,从而抑制T<sub>4</sub>的释放;碘剂还可减少甲状腺血流量,减少腺体充

血,使腺体缩小变硬,减少术中甲状腺组织损伤。肾上腺皮质激素则是通过降低TSH水平来抑制T<sub>4</sub>向T<sub>3</sub>转化,并降低周围组织对TSH的反应,保持内环境稳定及抗水肿,预防围手术期甲亢危象的发生。

另外,本例患者TRAb阴性,并不支持GD的诊断,那么是否是其他病因造成的甲亢?为进一步明确诊断,患者行甲状腺显像(图1),结果显示甲状腺左叶“热”结节,正常甲状腺组织受抑制,提示甲状腺左叶自主高功能腺瘤可能性大,左叶“热”结节大小与超声所见的左叶下部良性倾向的结节一致。甲状腺毒性腺瘤是手术的良好适应证,围手术期风险明显低于GD,患者为甲状腺左叶毒性腺瘤合并右叶乳头状癌,直接手术是首选的方案。

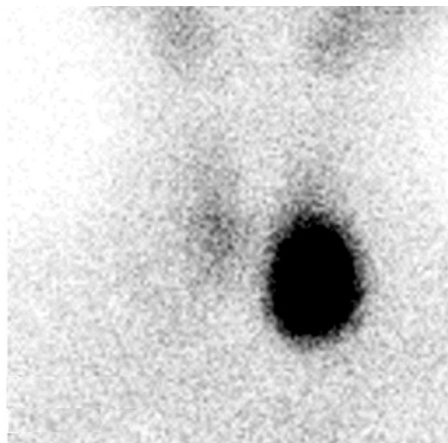


图1 甲状腺癌合并甲状腺功能亢进患者(女,50岁)甲状腺显像。可见甲状腺左叶“热”结节,正常甲状腺组织受抑制

患者行保肝药物治疗1周后肝功能明显好转,ALT 65 U/L,AST 74 U/L,ALP 132 U/L,GGT 62 U/L,总胆红素29.3 μmol/L,直接胆红素15.4 μmol/L,HAV-IgM转阴。之后继续保肝药物治疗,并加用甲巯咪唑5 mg,1次/d,共1周,再次复查甲状腺功能FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub>正常,TSH<0.008 mU/L,之后单用碘剂至术前。患者行甲状腺癌根治术,术后病理提示右侧甲状腺乳头状癌(经典型,最大径1.3 cm,侵及甲状腺被膜),左侧甲状腺结节性甲状腺腺伴腺瘤样增生,淋巴结未见转移。

综上,甲亢<sup>131</sup>I治疗已有多年历史,在临床实践中有时会遇到两难的境地,如何仔细考虑、分析患者面临的问题,权衡利弊,为患者提供最优的选择,是核医学医师要不断修炼的功力。

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明** 王雪竹:数据采集、论文撰写;李佳忆:研究实施、数据采集;罗亚平:研究指导、论文修改

## 参 考 文 献

- [1] De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism [J]. Lancet, 2016, 388 (10047): 906-918. DOI: 10.1016/S0140-6736 (16) 00278-6.
- [2] Heidari R, Niknahad H, Jamshidzadeh A, et al. Factors affecting drug-induced liver injury: antithyroid drugs as instances [J]. Clin Mol Hepatol, 2014, 20(3): 237-248. DOI:10.3350/cmh.2014.20.3.237.
- [3] Tuttle RM, Fagin JA, Minkowitz G, et al. Natural history and tumor

volume kinetics of papillary thyroid cancers during active surveillance [J]. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, 2017, 143(10): 1015-1020. DOI: 10.1001/jamaoto.2017.1442.

mechanisms and implications for therapy[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2015, 141(11): 1985-1994. DOI:10.1007/s00432-015-1974-6.

(收稿日期:2022-06-09)

[4] Straub JM, New J, Hamilton CD, et al. Radiation-induced fibrosis;

## 《中华核医学与分子影像杂志》第十届编辑委员会成员名单

顾问:田嘉禾 匡安仁 张永学 王 铁 李 方 何志礼(中国香港)  
 阎紫宸(中国台湾) Andrew Mark Scott(澳大利亚)

名誉总编辑:黄 钢

总 编 辑:李亚明

(以下按姓名笔画为序)

副总编辑:丁 虹 王 辉 石洪成 田 捷 包建东 安 锐 李 林 李思进 李晓峰(美国)  
 何作祥 汪 静 徐白莹

编辑委员:丁 虹 于丽娟 马庆杰 马 超 王 凡 王云华 王全师 王 茜 王俊杰  
 王振光 王 峰 王雪梅 王跃涛 王 维 王 辉 韦智晓 方 纬 左长京  
 左传涛 石怡珍 石洪成 田 捷 田 蓉 付占立 包建东 冯彦林 兰晓莉  
 吕中伟 朱小华 朱 宝 朱 虹 朱朝晖 刘兴党 刘建军 刘海峰 刘 爽(美国)  
 安建平 安 锐 杜 进 李小东 李凤岐 李亚明 李 林 李思进 李剑明  
 李前伟 李晓峰(美国) 李 娟 李 彪 杨小丰 杨卫东 杨 志 杨 辰  
 杨国仁 杨 敏 杨敏福 吴 华 吴湖炳 何作祥 辛 军 汪 静 宋少莉  
 张 宏 张国旭 张晓丽 张祥松 张锦明 张遵城 陈小元(美国) 陈文新  
 陈 跃 武志芳 林岩松 林承赫 郁春景 罗亚平 罗全勇 金 刚 郑海荣  
 赵长久 赵 军 赵晋华 赵新明 洪光威(中国台湾) 姚稚明 秦永德  
 袁耿彪 耿建华 倪以成(比利时) 倪建明 徐白莹 徐 浩 徐慧琴 高永举  
 黄 蕊 章 斌 梁英魁 彭方予(美国) 韩星敏 谢文晖 楼 岑 管一晖  
 谭丽玲 缪蔚冰 樊 卫 霍 力 Hiroshi Toyama(日本)

通讯编委:丁重阳 王任飞 王艳丽 王雪鹃 王淑侠 王瑞民 尹雅芙 史继云 边艳珠  
 朱高红 刘 刚 刘举珍 刘海燕 刘 斌 关 锋 阮 翹 孙 龙 孙洪赞  
 苏新辉 李天女 李现军 李素平 李雪娜 李蓓蕾 杨吉刚 杨吉琴 杨爱民  
 肖国有 时高峰 何玉林 余 飞 汪世存 张卫方 张 建 张春银 张联合  
 陆克义 陈素芸 陈虞梅 陈 璟 林志春 欧晓红 郑玉民 孟召伟 赵春雷  
 赵艳萍 赵德善 段 东 段 阳 徐文贵 徐俊玲 高再荣 唐 军 黄青清  
 黄盛才 梁战华 程木华 程敬亮 程登峰 颜建华

常务编委:马庆杰 王 凡 王全师 王 茜 王雪梅 王跃涛 方 纬 左长京 石怡珍  
 兰晓莉 吕中伟 刘建军 李 彪 杨 志 吴 华 张 宏 张锦明 林岩松  
 罗全勇 郑海荣 赵长久 赵 军 赵晋华 姚稚明 徐 浩 徐慧琴 韩星敏  
 管一晖 霍 力

审稿专家:马云川 王荣福 王 蓓 卢光明 刘增礼 关晏星 李坤成 吴翼伟 陈 萍  
 周绿漪 邰发宝 侯桂华 袁卫红 蒋宁一 谭 建