

文章编号: 1001-098X(2002)04-0163-02

甲状腺癌术后¹³¹I治疗

葛素娟

摘要: 甲状腺癌确诊后, 经典的治疗方法是近全切除术后加¹³¹I治疗。研究表明, NIS(钠/碘同向转运体)具有聚碘能力, 而TPO(甲状腺过氧化物酶)能抑制碘从细胞中流出, NIS和TPC基因联合转染肿瘤细胞介导¹³¹I治疗有可能成为一种新的治疗方法; 维加酸可诱导失分化肿瘤细胞的摄碘能力恢复或提高, 也有利于¹³¹I治疗。

关键词: 甲状腺肿瘤; ¹³¹I治疗; 钠/碘同向转运体; 甲状腺过氧化物酶; 维加酸

中图分类号: R817.5 **文献标识码:** A

¹³¹I therapy of thyroid cancer after surgery

GE Su-juan

(The Second People's Hospital of Nanyang, Henan Nanyang 473012, China)

Abstract: The classic therapy of metastatic well-differentiated thyroid cancer is administration of ¹³¹I after subtotal thyroidectomy. The sodium/iodine symporter (NIS) mediates the active transport of iodine into thyroid cells, while the thyroperoxidase (TPO) suppresses the out-flow of iodine from thyroid cells. As a result, a new potential approach has been developed with co-transfection of NIS and TPO genes to thyroid cancer cells, which can enhance the results of radioiodine. Retinoide is also useful to ¹³¹I therapy for it can induce non-differentiated thyroid cancer cells to well-differentiated cells to increase radioiodine uptake.

Key words: thyroid cancer; ¹³¹I therapy; sodium/iodide symporter; thyro peroxidase; retinoide

分化型甲状腺癌确诊后, 常规的治疗方案是甲状腺的近全切除(保留甲状旁腺与喉返神经)结合对甲状腺残留组织的¹³¹I治疗。这是因为术后残留甲状腺组织的肿瘤复发率高达20%, 而且甲状腺若行次全切除, 癌转移的发生率高于近全切除者^[1]。近全切除术后¹³¹I治疗消除残留甲状腺组织可减少肿瘤复发和癌转移。但是, ¹³¹I治疗的疗效受诸多因素的影响, 这些因素归结起来, 最主要的一点就是直接或间接地刺激或抑制病灶对¹³¹I摄取能力的影响。

1 治疗前碘摄入的影响和控制

评价术后¹³¹I治疗有效的最直接而客观的指标是病灶的摄¹³¹I能力。在体内, 无机碘能与¹³¹I竞争而抑制病灶摄取¹³¹I。因此, 在用¹³¹I治疗前, 应配合低碘饮食和避免含碘药物的应用来降低碘的摄入, 而

通过刺激肾脏来促使体内碘的排出。Li⁺能延长¹³¹I在病灶中的滞留时间, 能阻断甲状腺的碘的释放^[2], 因此, 碳酸锂可以作为辅助治疗药物。

2 NIS和TPO的调控

¹³¹I被吸收入血后和稳定性碘一样, 参与体内代谢过程而浓聚于甲状腺内, 研究证明, 甲状腺的聚碘能力与NIS(钠/碘同向转运体)和TPO(甲状腺过氧化物酶)密切相关。

NIS是一种跨膜糖蛋白, 具有主动运输碘的能力, 这种主动运输使甲状腺的碘浓聚水平高于血浆数十倍。研究表明, 甲状腺对¹³¹I的摄取量与NIS的表达量呈正相关。在正常甲状腺组织中, 滤泡细胞有大量NIS的表达, 而一些分化型甲状腺癌细胞中NIS的表达明显减少, 低分化或未分化甲状腺癌则更少或无NIS表达而失去摄碘功能, 而且肿瘤分期越高, NIS表达量越低, Arturi F等^[3]报道, ¹³¹I显像阳性的甲状腺癌转移灶经证实无NIS表达。可见, ¹³¹I治疗甲状腺癌残留组织及转移灶的疗效在很大程

收稿日期: 2002-07-06

作者简介: 葛素娟(1956-), 女, 河南孟州人, 河南省南阳市第二人民医院放射室(南阳, 473012)主管检验师, 主要从事临床核医学研究。

审校者: 天津市第一中心医院核医学科 秦 岚

度上依赖于NIS的表达。促进NIS的表达及活性,使甲状腺癌细胞摄碘能力增强,将有助于¹³¹I的疗效,并可使一些不具有摄碘功能的甲状腺癌原发灶及转移灶得到有效治疗。值得注意的是,NIS基因的表达水平与¹³¹I治疗效应有时并不一致^[4],造成这种现象的主要原因与¹³¹I在肿瘤细胞中有效半衰期有关,用NIS基因转染后,碘从肿瘤细胞中的流失加快,致使¹³¹I在肿瘤细胞中的有效半衰期短,不能获得理想的治疗效果。研究发现,TPO具有抑制碘流出的能力。

TPO是催化甲状腺激素合成的关键酶,它参与甲状腺球蛋白中酪氨酸残基(人甲状腺球蛋白约含110个酪氨酸残基)的碘化(无机碘很快与酪氨酸残基结合,形成一碘酪氨酸和二碘酪氨酸)和耦联,形成有机碘而滞留于细胞内。这种能将碘有机化而延迟碘排出的能力使¹³¹I在肿瘤细胞中的有效半衰期延长,从而可获得显著疗效。而那些分化不良及未分化的甲状腺癌由于缺少TPO基因的表达,使NIS介导摄入的碘快速流失,故¹³¹I治疗效果不佳^[5]。

鉴于NIS和TPO的特性,细胞内的碘水平取决于NIS介导的碘流入和TPO抑制的碘流出的平衡。因此,用NIS和TPO基因联合转染肿瘤细胞介导¹³¹I治疗有可能成为一种新的治疗方法。尤其是对分化不良和未分化的甲状腺癌,通过联合转染将有望改善¹³¹I治疗效果。当然,NIS和TPO基因联合转染肿瘤细胞介导¹³¹I治疗目前尚处于实验研究阶段,其研究重点是临床应用建立安全、高效的联合转染系统。

3 维加酸的治疗应用

业已证明,分化型甲状腺癌在发展过程中,肿瘤细胞的形态和功能均发生退行性变化,使分化程度发生明显改变,降低甚至丧失了聚碘能力。维加酸是维生素A的代谢产物,具有抑制细胞增生和诱导细胞分化的作用,可促进失分化的甲状腺癌细胞再分化。实验证明,维加酸能上调分化型甲状腺癌细胞NIS mRNA的表达,而下调培养的大鼠甲状腺细胞株FRTL-5 NIS mRNA的表达^[6]。

尽管维加酸诱导失分化的甲状腺癌细胞再分化的机制尚未完全明了,但临床应用维加酸介导¹³¹I治疗失分化甲状腺癌的效果已得到肯定。Simon D等^[7]对20例失分化甲状腺癌患者(滤泡性癌8例,乳头状癌7例,混合型癌5例)给予维加酸1~1.5 mg/

(kg·d),治疗至少5周,结果8例患者的病灶摄¹³¹I率增加(滤泡性癌3例,乳头状癌3例,混合型癌2例),并有效地进行了¹³¹I治疗。Grunwald F等^[8]也用维加酸治疗,使12例不摄碘的甲状腺癌患者中的5例重新获得了摄碘功能而进一步给予了¹³¹I治疗。这些结果表明,维加酸诱导NIS恢复表达,提高肿瘤摄碘能力,为甲状腺癌术后¹³¹I治疗提供了新的机会。目前需要解决的问题是在进行维加酸治疗前,如何判定患者对维加酸治疗是否有反应,从而选择性地进行治疗,以取得更好的疗效。

4 小结

综上所述,甲状腺癌术后¹³¹I治疗的关键之一是¹³¹I在肿瘤细胞内的有效半衰期,NIS具有摄碘能力,而TPO能抑制碘的流出,利用NIS和TPO基因联合转染肿瘤细胞促进术后残留组织及转移灶摄碘能力的恢复或提高,有利于介导¹³¹I治疗,有可能成为一种新的治疗方法。这种基因转染技术与核素治疗相结合的方法增强了核素对肿瘤细胞的靶向性,拓展了基因靶的治疗的内涵,也为核素治疗提供了一条新的思路。维加酸介入治疗使原先不摄碘的肿瘤细胞(包括未分化型和失分化型甲状腺癌原发灶、复发灶及转移灶)摄碘能力恢复或提高,无疑拓宽了¹³¹I治疗甲状腺癌的选择性。尽管这些研究尚处于实验研究阶段,其治疗机制也不完全明了,但已有的资料充分显示了其临床应用的可行性,值得进一步研究。

参考文献:

- [1] Mazzaferri EL. An overview of the management of papillary and follicular thyroid carcinoma[J]. *Thyroid*, 1999, 9: 421-427.
- [2] Koong S, Reynolds JC, Movius EG, et al. Lithium as a potential adjuvant to ¹³¹I therapy of metastatic well-differentiated thyroid carcinoma[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84: 912-916.
- [3] Arturi F, Russo D, Schlumberger M, et al. Iodide symporter gene expression in human thyroid tumors [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, 83: 2493-2496.
- [4] Shimura H, Haraguchi K, Miyazaki A, et al. Iodide uptake and experimental ¹³¹I therapy in transplanted undifferentiated thyroid cancer cells expressing the Na⁺/I⁻ symporter gene[J]. *Endocrinology*, 1997, 138: 4493-4496.
- [5] Franke WC, Zophel K, Wunderlich GR, et al. Thyroperoxi-

- used to obtain images[J]. *Clin Nucl Med*, 2000, 25(12): 978-985.
- [4] Bedrosian I, Scheff AM, Mick R, et al. ^{99m}Tc -human serum albumin: an effective radiotracer for identifying sentinel lymph nodes in melanoma [J]. *J Nucl Med*, 1999, 40(7): 1143-1148.
- [5] Valdes-Olmos RA, Jansen L, Hoefnagel CA, et al. Evaluation of mammary lymphoscintigraphy by a single intratumoral injection for sentinel node identification [J]. *J Nucl Med*, 2000, 41(9): 1500-1506.
- [6] Tonakie A, Sondak V, Yahanda A, et al. Reproducibility of lymphoscintigraphic drainage patterns in sequential human serum albumin and sulfur colloid studies: implications for sentinel node identification in melanoma[J]. *Surgery*, 1999, 126(5): 955-962.
- [7] Boxen I, McCready D, Ballinger JR. Sentinel node detection and definition may depend on the imaging agent and timing[J]. *Clin Nucl Med*, 1999, 24(6): 390-394.
- [8] Liu TJ, Wang SJ, Tsai SC. Lymphoscintigraphy using larger colloid particles may enhance visualization of the sentinel node in breast cancer: a case report [J]. *Clin Nucl Med*, 2000, 25(3): 191-192.
- [9] Haigh PI, Hansen NM, Giuliano AE, et al. Factors affecting sentinel node localization during preoperative breast lymphoscintigraphy[J]. *J Nucl Med*, 2000, 41(10): 1682-1688.
- [10] Pijpers R, Meijer S, Hoekstra OS, et al. Impact of lymphoscintigraphy on sentinel node identification with technetium-99m-colloidal albumin in breast cancer [J]. *J Nucl Med*, 1997, 38: 366.
- [11] Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes [J]. *Lancet*, 1997, 348: 1864-1867.
- [12] Offodile R, Hoh C, Barsky SH, et al. Minimally invasive breast carcinoma staging using lymphatic mapping with radiolabeled dextran[J]. *Cancer*, 1998, 82(9): 1704-1708.
- [13] Tartaglione G, Potenza C, Caggiati A, et al. Optimization of lymphoscintigraphy in sentinel node biopsy in the staging of malignant melanoma[J]. *Radiol Med*, 2000, 100(5): 367-371.
- [14] Paganelli G, De Cicco C, Chinol M. Sentinel node localization by lymphoscintigraphy: a reliable technique with widespread applications [J]. *Recent Results Cancer Res*, 2000, 157(1): 121-129.
- [15] Gennari R, Bartolomei M, Testori A. Sentinel node localization in primary melanoma: preoperative dynamic lymphoscintigraphy, intraoperative gamma probe, and vital dye guidance[J]. *Surgery*, 2000, 127(1): 19-25.
- [16] Kogut KA, Fleming M, Pappo AS, et al. Sentinel lymph node biopsy for melanoma in young children [J]. *J Pediatr Surg*, 2000, 35(6): 965-966.
- [17] Stachowiak AM, Delpassand ES, Levenback C. Lymphoscintigraphy and intraoperative sentinel node biopsy in cervical cancer[J]. *Clin Nucl Med*, 2001, 26(3): 279.
- [18] Verheijen RH, Pijpers R, van Diest PJ, et al. Sentinel node detection in cervical cancer[J]. *Obstet Gynecol*, 2000, 96(1): 135-138.
- [19] De Cicco C, Cremonesi M, Luini A, et al. Lymphoscintigraphy and radioguided biopsy of the sentinel axillary node in breast cancer[J]. *J Nucl Med*, 1998, 39(12): 2080-2084.
- [20] Sideri M, De Cicco C, Maggioni A, et al. Detection of sentinel nodes by lymphoscintigraphy and gamma probe guided surgery in vulvar neoplasia[J]. *Tumori*, 2000, 86(4): 359-363.
- [21] Krag D, Weaver D, Ashikaga T, et al. The sentinel node in breast cancer: a multicenter validation study[J]. *New Engl J Med*, 1998, 339(14): 941-946.

(上接第164页)

- dase: a tumor marker for post-therapeutic follow-up of differentiated thyroid carcinomas? Results of a time course study[J]. *Cancer Detect Prev*, 2000, 24(6): 524-530.
- [6] Schmutzler C, Winzer R, Meissner WJ, et al. Retinoic acid increase sodium/iodide symporter mRNA levels in human thyroid cancer cell lines and suppresses expression of functional symporter in nontransformed FRTL-5 rat thyroid cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1997, 240: 832-838.
- [7] Simon D, Koehrlé J, Reiners C, et al. Redifferentiation therapy with retinoide: therapeutic option for advanced follicular and papillary thyroid carcinoma [J]. *World J Surg*, 1998, 22: 569-574.
- [8] Grunwald F, Menzel C, Bender H, et al. Redifferentiation therapy-induced radioiodine uptake in thyroid cancer[J]. *J Nucl Med*, 1998, 39: 1903-1906.