

青少年分化型甲状腺癌与¹³¹I治疗

陈永辉

【摘要】青少年分化型甲状腺癌发病率不高,但与成人分化型甲状腺癌相比,具有一些鲜明的特征:发现时往往体积较大,诊断时多出现颈部淋巴结或远处转移,肿瘤细胞钠-碘转运体表达数量和频率多,治疗后复发率高,尽管如此,其总体存活率较高。手术后¹³¹I去除残余甲状腺组织和¹³¹I治疗远处转移依然是治疗青少年分化型甲状腺癌的重要手段。

【关键词】碘放射性同位素;甲状腺肿瘤;近距离放射疗法;青少年

Radioactive iodine treatment of differentiated thyroid carcinoma in teenager

CHEN Yong-hui

(Department of Nuclear Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China)

【Abstract】 Incidence rate of differentiated thyroid carcinoma in teenager is not high. It has some different characteristics compared to adult differentiated thyroid carcinoma. Such as larger tumor at diagnosis; greater prevalence of neck lymph node and distant metastases at diagnosis; more sodium-iodide symporter expression; high recurrence rate but higher overall survival rate. ¹³¹I administration to remove residual thyroid tissue and treat metastases is still one of the important approaches after surgery.

【Key words】 Iodine radioisotopes; Thyroid neoplasms; Brachytherapy Adolescent

分化型甲状腺癌包括甲状腺乳头状癌和滤泡性癌,¹³¹I治疗分化型甲状腺癌已经成为目前重要的治疗手段。¹³¹I治疗包括去除正常残余甲状腺组织和局部微小病变以及颈部淋巴结转移、远处转移病变的治疗。

1 青少年分化型甲状腺癌的流行病学特点

青少年分化型甲状腺癌与成人分化型甲状腺癌相比较,呈现出鲜明的特征。

1.1 肿瘤体积大

在诊断时,与20~50岁患者的甲状腺乳头状肿瘤相比较,20岁以下的患者乳头状癌体积较大,新诊断的乳头状甲状腺癌直径大于4cm的占青少年患者的36%;小于1cm的在青少年患者中占9%^[1-2]。由于切尔诺贝利核电站泄漏事故备受关注,因而受影响地区的甲状腺癌发现得早,确诊时肿瘤直径大多在1~2cm。其可能的原因是由于青少年的甲状腺比成人的体积小,肿瘤容易侵入甲状腺被膜以及周围组织。普遍认为青少年分化

型甲状腺癌往往是多中心性的,外科手术时一定要选择甲状腺全部切除。

1.2 易出现转移

青少年分化型甲状腺癌更容易伴随发生颈部淋巴结转移或远处转移。Farahati等^[3]报道,1039例甲状腺乳头状癌患者中,青少年颈部淋巴结转移和远处转移分别占90%和7%,而成人分别占35%和2%;青少年组甲状腺外侵袭占24%,成年组则为16%;远处转移主要以肺转移为主,其他部位如骨转移、脑转移以及其他软组织转移不常见^[3]。值得重视的是,成年人肺转移X线片表现为结节性,而青少年肺转移往往表现为粟粒性。

青少年分化型甲状腺癌肺转移病变往往具有摄碘功能,属于功能性的,因此青少年分化型甲状腺癌的肺转移更适用于用¹³¹I治疗。

1.3 钠-碘转运体(sodium-iodide symporter, NIS)表达的数量和频率多

甲状腺显像检查显示,分化型甲状腺癌通常摄取碘下降,这与肿瘤细胞表达NIS有关。Ringel等^[4]认为,甲状腺乳头状癌NIS表达比周围正常组织明显少。青少年分化型甲状腺癌组织

表达NIS的数量比正常组织少,但是与成年人甲状腺癌比较,NIS表达的数量和频率则较高。Patel等^[5]通过免疫组织化学方法对青少年分化型甲状腺癌进行了分析,35%的乳头状甲状腺癌和44%的滤泡性甲状腺癌表达NIS,认为NIS表达的程度可以作为评价青少年分化型甲状腺癌预后的一项指标,甲状腺功能正常的甲状腺癌患者用免疫组织化学方法检测不到NIS表达,预示肿瘤的复发会明显增加。青少年分化型甲状腺癌表达NIS比成年患者多,分化程度高,具有一定摄¹³¹I功能,说明对¹³¹I的治疗有效^[6]。NIS表达的程度与转移病灶摄¹³¹I程度呈正相关,同时与¹³¹I治疗的反应也呈正相关。

1.4 复发率高

Mazzaferri等^[1]跟踪随访平均16.6年的分化型甲状腺癌患者复发的情况:诊断时年龄在20岁以下的组群复发率为40%,诊断时年龄在20至50岁之间的组群复发率为20%。这一特征提示,一定要加强对青少年分化型甲状腺癌患者的随访,做到及时发现复发、及时治疗。

1.5 患病率和总体存活率高

一般认为,与成年人分化型甲状腺癌相比较,青少年乳头状甲状腺癌的患病率高,有的学者则不完全同意这个观点。实际上,有研究观察到青少年滤泡性甲状腺癌的患病率与成年人的患病率相当。青少年分化型甲状腺癌诊断时大多处于晚期,复发率明显增高,但是病死率却相当低,总体存活率高,这与容易转移及容易复发形成了鲜明的对比^[7]。

2 青少年分化型甲状腺癌的治疗

青少年分化型甲状腺癌首选切除术治疗,其次¹³¹I治疗,第三是甲状腺激素抑制治疗。

青少年分化型甲状腺癌明确诊断时肿瘤较大,常常发生转移,对¹³¹I治疗敏感,但容易复发,这些因素常影响着治疗决策。虽然¹³¹I治疗甲状腺癌全切后的残余甲状腺组织目前还有争议,但是¹³¹I治疗仍然有重要价值,成功去除残余甲状腺后,可以降低青少年分化型甲状腺癌的局部复发率;血浆甲状腺球蛋白在去除残余甲状腺组织后升高,特别是在促甲状腺激素水平升高时,因此,促甲状腺激素成为判断复发或转移的非常敏感的特异性标志物;可以使淋巴结转移或肺转移灶的摄碘功能提

高,通过¹³¹I全身扫描明确转移病灶;停用甲状腺激素后,不影响内源性促甲状腺激素的升高,使得检测甲状腺球蛋白和¹³¹I全身扫描诊断更为敏感;从心理学意义来讲,去除残余甲状腺组织后,患者及家人会有一种放心的感受,有利于青少年心理的健康发展。

青少年分化型甲状腺癌肺转移灶大多表现为双肺多发的粟粒状,往往不能手术治疗,此时用¹³¹I治疗是毫无疑问的。青少年转移性分化型甲状腺癌对¹³¹I比较敏感,治疗后生存率大大提高。Sisson等^[8]报道,用¹³¹I治疗12例肺转移患者,¹³¹I的剂量为2 200 MBq至13 000 MBq,结果:2例获得完全缓解,大部分患者的肿瘤负荷减少,从而提高了生活质量。

3 ¹³¹I治疗青少年分化型甲状腺癌的不良反应

¹³¹I治疗分化型甲状腺癌会带来一些近期和晚期不良反应。由于青少年正处于生长发育阶段,¹³¹I治疗的不良反应更加受到重视。

青少年分化型甲状腺癌患者在¹³¹I治疗时比成年人更容易出现恶心和呕吐,有的出现颈部疼痛和水肿,有的发生急性放射性唾液腺炎,表现为短暂的味觉消失、唾液腺肿大,通过服用酸性果汁或维生素C可以减轻或避免放射性唾液腺炎。¹³¹I治疗后1~2个月会出现一过性骨髓抑制,表现为白细胞或血小板下降。还有可能出现鼻泪管阻塞,表现为流泪增多^[9]。

晚期不良反应如恶性肿瘤的患病率增加以及对生育的影响对于青少年来说也非常重要。Dottorini等^[10]曾经报道,2例继发肿瘤患者,其中1例用¹³¹I治疗后19年患乳腺癌,另1例用¹³¹I治疗后8年发生胃癌。通过对各种年龄组的分化型甲状腺癌大样本的观察,发现¹³¹I治疗后患唾液腺癌、结肠癌、直肠癌、软组织和骨骼恶性肿瘤的风险增加。为降低患白血病的风险,将¹³¹I治疗分化型甲状腺癌的累积剂量控制在37 GBq以内。到目前为止,尚无资料显示不良妊娠后果(如流产、不育、胎儿发育畸形)与¹³¹I暴露有关联。

分化型甲状腺癌多发肺转移具有摄碘功能,多次应用¹³¹I治疗后可能出现肺纤维化,这是一个不常见的长期并发症。Samuel等^[11]治疗了27例青少年分化型甲状腺癌患者,经肺功能测定,其中4

例限制性通气障碍是由于广泛肺转移造成的。然而,由于分化型甲状腺癌肺转移的病变属于功能性的,¹³¹I治疗难免对肺脏产生不良影响。

4 ¹³¹I治疗青少年分化型甲状腺癌的剂量

最佳的治疗效果和最小的不良反应是设计¹³¹I治疗剂量的原则。目前有两种设计剂量的方法,最常用的是固定剂量法,另一种是剂量估算法。

青少年分化型甲状腺癌患者去除残余甲状腺组织时,按公斤体重来计算剂量,如37 MBq/kg。也可使用剂量估算法,15岁患者需要接受成年患者剂量的5/6,10岁患者的剂量为成年患者的1/2,5岁患者则给予成年患者剂量的1/3^[12]。

固定剂量法在治疗成年分化型甲状腺癌患者中存在很多争议。最近Bal等^[13]报道一项509例患者的前瞻性随机对照研究结果,¹³¹I去除残余甲状腺组织的合适剂量在925~1850 MBq之间。治疗分化型甲状腺癌转移病灶时¹³¹I的剂量比去除残余甲状腺的剂量大,成年患者剂量一般为5550 MBq。如果病灶不消失,每间隔6个月重复治疗,累积剂量达到18.5 GBq后间隔12个月治疗一次。治疗青少年分化型甲状腺癌转移病灶的剂量变化更大,有每次给予5550 MBq,也有按公斤体重计算,37~55.5 MBq/kg^[14]。目前缺乏前瞻性研究来论证¹³¹I治疗肺转移的最佳剂量。

综上所述,青少年分化型甲状腺癌确诊时多属于晚期,出现转移的概率较大,对其采取积极的治疗可以显著提高生存率,治疗的策略包括甲状腺全部切除术、淋巴结切除术、¹³¹I去除残余甲状腺组织,对于不能行切除术的功能性转移病灶,应积极采取¹³¹I治疗。

参 考 文 献

[1] Mazzaferri EL, Kloos RT. Clinical review 128: Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(4): 1447-1463.
[2] Zimmerman D, Hay ID, Gough IR, et al. Papillary thyroid

carcinoma in children and adults: long-term follow-up of 1039 patients conservatively treated at one institution during three decades[J]. *Surgery*, 1988, 104(6): 1157-1166.
[3] Farahati J, Bucsky P, Parlowsky T, et al. Characteristics of differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents with respect to age, gender, and history[J]. *Cancer*, 1997, 80(11): 2156-2162.
[4] Ringel MD, Anderson J, Souza SL, et al. Expression of the sodium iodide symporter and thyroglobulin genes are reduced in papillary thyroid cancer[J]. *Mod Pathol*, 2001, 14(4): 289-296.
[5] Patel A, Jhang S, Dogra S, et al. Differentiated thyroid carcinoma that express sodium-iodide symporter have a lower risk of recurrence for children and adolescents[J]. *Pediatr Res*, 2002, 52(5): 737-744.
[6] Khan MU, Nawaz MK, Saadullah M, et al. Differentiated thyroid carcinoma in a juvenile patient[J]. *Clin Nucl Med*, 2008, 33(5): 319-320.
[7] Parisi MT, Mankoff D. Differentiated pediatric thyroid cancer: correlates with adult disease, controversies in treatment[J]. *Semin Nucl Med*, 2008, 37(5): 340-356.
[8] Sisson JC, Giordano TJ, Jamadar DA, et al. I-131 treatment of micronodular pulmonary metastases from papillary thyroid carcinoma[J]. *Cancer*, 1996, 78(10): 2184-2192.
[9] Hung W, Sarlis NJ. Current controversies in the management of pediatric patients with well-differentiated nonmedullary thyroid Cancer: a review[J]. *Thyroid*, 2002, 12(8): 683-702.
[10] Dottorini ME, Vignati A, Mazzucchelli L, et al. Differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents: a 37-year experience in 85 patients[J]. *J Nucl Med*, 1997, 38(5): 669-675.
[11] Samuel AM, Rajashekhara B, Shah DH. Pulmonary metastases in children and adolescents with well-differentiated thyroid cancer [J]. *J Nucl Med*, 1998, 39(9): 1531-1536.
[12] Junak DH, Wloch J, Roskosz J, et al. Total thyroidectomy and adjuvant radioiodine treatment independently decrease locoregional recurrence risk in childhood and adolescent differentiated thyroid cancer[J]. *J Nucl Med*, 2007, 48(6): 879-888.
[13] Bal CS, Kumar A, Pant GS. Radioiodine dose for remnant ablation in differentiated thyroid carcinoma: a randomized clinical trial in 509 patients[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(4): 1666-1673.
[14] Dinavera CA, Breuer C, Rivkees SA. Differentiated thyroid cancer in children: diagnosis and management[J]. *Curr Opin Oncol*, 2008, 20(1): 59-65.

(收稿日期: 2008-06-21)