

全反式维甲酸诱导再分化治疗甲状腺癌的临床研究

刘勇¹, 贾士铨¹, 张一帆², 郝卫东¹

Clinical Study of All-trans-retinoic Acid in Redifferentiation Therapy for Thyroid Cancer

LIU Yong¹, JIA Shi-quan¹, ZHANG Yi-fan², HAO Wei-dong¹

1. Department of Nuclear Medicine, The Second Hospital of Shandong University, Ji'nan, 250033 China; 2. Affiliated Ruijin Hospital of The Second Medical University

Abstract: Objective To evaluate the effectiveness of retinoid therapy for improving ¹³¹I uptake in metastasized thyroid cancer with lower or lost radioiodine uptake ability. **Methods** A total of 32 thyroid cancer patients with insufficient or no radioiodine uptake (24 differentiated thyroid cancer, 8 non-differentiated thyroid cancer) were treated with all-trans-retinoic acid (ATRA) 1.0 to 1.5 mg/kg/day for 6 weeks before further radioiodine therapy. Three parameters for assessment of ATRA effects were established: (a) increment of the post-therapeutic dose radioiodine uptake; (b) tumor size regression after therapy; (c) reduction of serum thyroglobulin levels. **Results** Fourteen out of 32 patients showed an increase in radioiodine uptake, thirteen patients unchanged or decreased. Tumor regression was observed in eight of 27 patients. TG levels decreased in 12 (40%), increased in 11 (36.7%) patients, and did not change in 7 (23.3%) patients. In total, 12 patients (37.5%) showed satisfactory response (2 or more of the 3 criteria were reached). Response to retinoid therapy did not always correlate with increased radioiodine uptake. TG levels did not parallel a response in iodine uptake. **Conclusion** All-trans-retinoic acids do have an effect on differentiation status, reinducing iodine uptake in some patients with thyroid carcinoma tumor sites. The encouraging results of the study and the low rate of side-effects with good tolerability of retinoids warrant further studies. All-trans-retinoic acid might be an option for de-differentiated thyroid cancer.

Key words: Thyroid cancer; Redifferentiation; Retinoid treatment; Radionuclide treatment

摘要:目的 评价利用全反式维甲酸(ATRA)诱导再分化甲状腺癌、提高摄碘功能的作用。方法 32例经病理证实的甲状腺癌病例(24例分化型,8例失分化型)。全反式维甲酸剂量(1.0~1.5)mg/(kg·d),治疗时间6周。¹³¹I口服72小时后进行全身显像。使用美国pho/gamma HP型照相机,通过ROI半定量方法测定转移灶每像素的放射性计数,比较ATRA诱导前后转移灶摄取放射性变化;采用超声、X线或CT判定转移灶大小;放射免疫法测定血清TG。结果 ¹³¹I治疗后不同部位转移灶平均可测摄碘计数较治疗前明显降低;32例经ATRA诱导后,14例(43.8%)病灶¹³¹I摄取增高,7例(20.8%)无明显变化;6例(25%)¹³¹I摄取降低。8/27例诱导后转移灶缩小,12例无变化,7例增大。病灶摄¹³¹I的变化与病理类型无关。诱导后血清TG测定降低12例(40%),增高11例(36.7%),无变化7例(23.3%)。血清TG水平与摄碘能力改变无关。具有两项指标(病灶摄碘增高、病灶缩小和血清TG降低)及以上改变12例,占37.5%。结论 初步表明ATRA治疗能够在诱导分化型甲状腺癌细胞再分化以及失分化甲状腺癌细胞的转化中产生作用,可使部分甲状腺肿瘤细胞恢复或增高摄碘功能。ATRA是诱导治疗失分化甲状腺癌的一项有效方法,而且副作用小。

关键词: 甲状腺肿瘤; 药物治疗; 维甲酸; 放射性核素治疗

中图分类号: R736.1 文献标识码: A 文章编号: 1000-8578(2006)09-0675-04

0 引言

由于肿瘤细胞的失分化,1/3以上复发或转移性

甲状腺癌病灶失去甲状腺细胞固有功能和特性,使临床原有的有效治疗手段丧失^[1,2],同时,失分化细胞的侵袭性增加,转移速度快,是影响患者预后的一个重要原因。通过对失分化的甲状腺癌细胞诱导,使其分化程度增加,提高摄¹³¹I能力,是提高治疗失分化甲状腺癌转移灶疗效的重要手段之一。大量体外试验表明,维甲酸(RA)能够诱导部分甲状腺癌细胞发生再

收稿日期:2005-09-21;修回日期:2005-12-06

作者单位:1. 250033 济南,山东大学第二医院核医学科;2. 上海第二医科大学附属瑞金医院核医学科

作者简介:刘勇(1958-),男,硕士,主任医师,主要从事核医学肿瘤诊断及治疗研究

分化,恢复肿瘤细胞的摄碘功能,进而行¹³¹I治疗^[36]。全反式维甲酸(ATRA)首先在急性早幼粒白血病(APL)诱导分化治疗中取得成功,但目前临床尚未见有 ATRA 治疗甲状腺癌的相关报道。

1 资料和方法

1.1 资料 32 例甲状腺癌患者均经病理证实。男 14 例,女 18 例,中位年龄 45.3 岁(12~65 岁)。其中乳头状甲状腺癌 17 例,滤泡状甲状腺癌 12 例,混合性甲状腺癌 3 例。伴有肺转移 17 例,骨转移 6 例。全部病例甲状腺癌原发病灶及正常残留甲状腺组织均经手术或用¹³¹I 去除。

24 例分化型甲状腺癌转移灶 ATRA 治疗前均经过¹³¹I 治疗,治疗累计剂量 7.4~51.8 GBq 不等。经过¹³¹I 治疗后摄碘能力明显减低,或部分转移灶无摄碘能力,无法继续治疗(低摄碘组)。8 例失分化型甲状腺癌病例经其他临床检查(B 超、X 线、CT、骨显像或 FDG-PET),显示有颈部或远处转移灶,但无摄¹³¹I 能力,未行¹³¹I 治疗(无摄碘组)。

1.2 方法

1.2.1 维甲酸治疗方法 全反式维甲酸胶囊(上海东海制药厂生产),规格:10mg/粒。每天口服剂量(1.0~1.5)mg/kg。平均剂量为(1.08±0.19)mg/kg。持续治疗时间 6 周或 8 周。1 例 ATRA 连续治疗 3 次,每次 8 周。

1.2.2 ¹³¹I 治疗方法 (1)严格禁碘,忌食含碘食物及药物 45d;(2)停药甲状腺素片 4~6 周后,改服 T₃ 2~4 周,¹³¹I 治疗前 10d 停药 T₃;(3)口服¹³¹I 3.7~7.4 GBq,同一病人每次治疗的剂量相同,且治疗间隔时间相同,通常间隔 3~6 个月。

1.2.3 仪器及显像方法 Picker 放射性活度仪。美国产 pho/gamma HP 型 照相机和清华大学研制的 GCCS-89 照相机采集、处理及分析系统。口服¹³¹I 治疗 72h 后进行全身显像。采集条件:高能准直器,能峰 360 Kev,窗宽 25%。采用 128×128 矩阵,每幅采集 100 秒。每隔 24h 显像一次,部分病人 照相延迟至 16d。

1.2.4 图像处理 通过半定量方法,勾画转移灶内 ROI,扣除相同 ROI 本底计数(前臂),求出转移灶

每像素的放射性计数(counts/pixel),比较 ATRA 诱导前后转移灶的放射性变化。

1.2.5 转移灶大小及血清 TG 测定 (1)转移灶大小采用超声、X 线或 CT 判定;(2)血清 TG 测定采用放射免疫法测定。

2 结果

2.1 ATRA 治疗前甲状腺癌转移灶摄碘状态

24 例甲状腺癌病人 ATRA 治疗前进行了¹³¹I 摄碘测定,显像发现不同部位转移灶平均可测摄碘计数 19.22±15.65 (counts/pixel),部分转移灶部位无法测及,转移灶显影均欠清晰。较可治疗摄碘计数 236.24±95.23 (counts/pixel) 已明显降低。

2.2 ATRA 诱导后转移灶摄碘变化

24 例经 ATRA 诱导后,11 例(45.8%)表现为病灶的¹³¹I 摄取增高(治疗有效组)。7 例(20.8%) ATRA 诱导后表现为病灶¹³¹I 摄取,但较治疗前无明显变化(<20%);6 例(25%) ATRA 诱导后病灶的¹³¹I 摄取降低,后两组归为治疗无效组。8 例无摄¹³¹I 组病例中,有 3 例颈部转移灶出现轻度摄碘,5 例没有变化。

结合病理类型分布可见,ATRA 诱导治疗后病灶摄¹³¹I 的变化与病理类型无关,见表 1。2.3 ATRA 诱导后病灶大小及血清 TG 的变化

27 例可测病灶大小变化病例中(2~3 个月),8 例(29.6%)表现为诱导治疗后转移灶缩小,12 例(44.4%)无变化,上述 20 例中 11 例为乳头状甲状腺癌患者。7 例(25.9%)转移灶增大。30 例进行了 ATRA 诱导前后 TG 测定对比,诱导后血清 TG 降低 12 例(40%),增高 11 例(36.7%),无变化 7 例(23.3%)。

2.4 ATRA 诱导后摄碘与病灶大小及血清 TG 变化的关系

14 例摄碘增加的病例中,7 例(50%)病灶缩小,1 例病灶增大;而 13 例摄碘不变或降低病例中仅 1 例(7.7%)病灶缩小,4 例病灶增大。ATRA 诱导摄碘有效组较摄碘无效组平均 TG 数值低,但两组差值无显著意义($P>0.05$),血清 TG 水平与摄碘能力改变无关。分析病灶大小变化与血清 TG 的关

表 1 ATRA 诱导后转移灶摄碘的变化

组别	ATRA 诱导 (counts/pixel)		摄碘		病理类型		
	治疗前	治疗后	变化	例数	乳头状	滤泡状	混合性
低摄碘组	18.35 ±13.14	115.95 ±71.50		11	6	5	
	20.54 ±15.22	23.65 ±12.85	—	7	3	3	1
	19.54 ±15.27	10.82 ±10.61		6	3	3	
无摄碘组		41.56 ±24.32		3	2	1	

系,可见 8 例诱导后病灶缩小病例中 6 例 TG 降低,7 例病灶增大病例中 4 例诱导后 TG 升高,2 例降低,1 例没有变化。

A TRA 诱导后同时具有两项指标(病灶摄碘增高、病灶缩小和血清 TG 降低)及以上改变病例共 12 例,占 37.5%,其中乳头状甲状腺癌 7 例。各项指标均无变化者 6 例,见表 2。

表 2 ATRA 诱导后摄碘与血清 TG 及病灶大小变化

组别	例数	TG(ng/ml) 治疗后	病灶大小变化		
			缩小	无变化	增大
摄碘有效组	14	47.34 ±7.15	7	6	1
摄碘无效组	13	65.87 ±8.16	1	6	6

2.5 服用剂量与治疗效果的关系

综合摄碘增高、病灶缩小及 TG 降低的 12 例病例,平均服药剂量为(1.15 ±0.20) mg/kg,平均服用(45 ±16.14) d;其余病例平均服药剂量及平均服用天数分别为(1.07 ±0.22) mg/kg 和(51 ±13.83) d。可见服用剂量与治疗效果无明显关系。

2.6 ATRA 治疗甲状腺癌的副作用

全部病例均为第一次应用 ATRA,5 例表现为轻度的口干、头晕、乏力,未见因副反应严重而中断治疗。较重反应者 1 例,主要表现为腮腺疼痛、鼓胀,尤其饮食后腮腺鼓胀明显,检查表明腮腺管道排泄不畅,左侧明显,同时也表现为口腔粘膜明显干燥,饮食困难。考虑该病例的腮腺疼痛为¹³¹I 治疗后引起,并非由 ATRA 副作用所致。

3 讨论

维甲酸(RA)是维生素 A 的生物活性代谢物,研究发现 RA 可诱导多种实体瘤细胞分化成熟。体外研究证明^[3-6],RA 在诱导甲状腺癌细胞分化治疗中可导致:(1)使甲状腺癌细胞分化标志物 5'-脱碘酶(5'-DI)、碱性磷酸酶及细胞间粘附分子-1(ICAM-1)表达增强;(2)增加甲状腺球蛋白 mRNA 表达;(3)失分化标志 CD97 的表达降低;(4)增加钠/碘同向转运体(NISmRNA)表达。上述诱导分化的综合作用可使甲状腺癌细胞恢复部分特有功能和特性,进而促使甲状腺细胞增进碘摄取,恢复 T₄ 抑制治疗效果,诱导肿瘤细胞的凋亡以及抑制甲状腺癌细胞的生长。

经¹³¹I 治疗后,分化型甲状腺癌转移灶摄碘水平通常明显降低,一方面由于治疗后病灶缩小,另一方面,¹³¹I 治疗后,甲状腺癌组织细胞内代谢过程因辐射发生改变。同时,经治疗后大量失分化、无摄碘能力的甲状腺癌细胞克隆残留,从而使转移灶组织

摄碘能力降低,其摄碘水平不适合继续进行¹³¹I 治疗。本研究首次临床应用 ATRA 诱导再分化甲状腺癌。经 ATRA 诱导治疗后,发现 45.8%分化型甲状腺癌表现为病灶摄¹³¹I 能力增高,另外,3/8 例失分化甲状腺癌转移病灶也出现摄¹³¹I 能力,初步表明 ATRA 在诱导分化型甲状腺癌细胞再分化,或诱导失分化甲状腺癌细胞的转化中具有相同作用,A TRA 治疗能够使部分甲状腺肿瘤细胞对 TSH 的调节产生反应,恢复摄碘功能。

实验研究表明^[5,6],A TRA 除诱导碘转运外,还可通过介导凋亡前通路或直接作用于细胞周期抑制细胞增殖。临床研究中,Simon 等^[7]经 13-cRA 诱导的 37 例病例中,观察到 6 例病灶缩小。本研究发现 ATRA 诱导摄碘增加的病例,7/14 可伴有病灶缩小,而诱导摄碘无效病例仅 1/13 有病灶缩小。临床结果初步表明 ATRA 诱导治疗在提高病灶摄碘率的同时,亦同样伴随抑制细胞增殖的作用。然而,RA 介导凋亡作用可能是一个长期的过程,同时,由于甲状腺肿瘤相对缓慢的进展过程,部分病例短时间内难以准确评价其效果,这一结果有待于更长时间的观察。本研究中观察到 ATRA 对乳头状甲状腺癌的治疗效果较为明显,不能排除¹³¹I 对乳头状甲状腺癌颈部转移淋巴结治疗效果有关。

血清 TG 水平通常被认为是肿瘤复发的标志,血清 TG 的升高提示肿瘤的增大。但在诱导分化过程中,TG 的增高也可解释为肿瘤分化的结果。同时,由于 TG 水平也受到 TSH 调节的影响,因而 TG 水平的变化是一项相对复杂的分析指标,从 TG 水平的单一变化中难以确切区分是由于肿瘤的进展或是药物诱导分化的作用。Grunwald 等^[8]用 13c-RA(1.18 ±0.37) mg/(kg ·d) 治疗 12 例失分化的甲状腺癌,发现治疗有效组 TG 水平明显高于无效组,认为诱导过程中失分化细胞合成 TG 功能恢复。本研究发现血清 TG 水平与摄碘能力改变无关,而血清 TG 水平随病灶缩小而降低,在此,血清 TG 水平的变化似乎主要反映了肿瘤的进展而不是再分化结果。

研究中观察到,甲状腺癌的组织类型与治疗后的摄碘、TG 以及病灶的变化没有明显的相关关系,而且治疗的剂量与治疗效果也未见明显的关系。近来,Haugen 等^[9]报道,甲状腺癌细胞系和甲状腺癌组织中存在不同的维甲酸受体亚型 RAR 和 RXR 的表达。表达 RAR 和 RXR 的甲状腺癌细胞系,维甲酸治疗可见明显的细胞生长抑制,不表达的则无影响,似乎可以预测维甲酸治疗的响应。为失分化甲状腺癌的维甲酸个体化治疗进行了初步的探

索。

A TRA 诱导后同时具有两项指标及以上改变(病灶摄碘增高、病灶缩小和 TG 降低)病例占 37.5%,这一结果与国外其他研究报道^[1]的 RA 诱导有效率相似。近来,Simon 等^[7]联合 5 家单位进行的多中心研究表明,50 例经 13-cRA 诱导的病例中,19 例(38%)表现为病灶缩小或无变化、碘摄取增高及 TG 降低。证实 RA 是诱导治疗分化甲状腺癌的一项有效方法,而且副作用小。本研究对 ATRA 诱导治疗分化甲状腺癌进行了初步的探讨,目前尚需积累更多的临床资料并选择更特异的评价诱导分化指标,对其疗效进行深入的研究。同时需要进一步探索更有效的诱导分化治疗的药物或与其他药物联合应用,提高诱导分化治疗的有效率,为分化甲状腺癌¹³¹I 治疗探索出一条更有效的治疗方法。

参考文献:

- [1] Schmutzler C, Köhrle J. Retinoic acid redifferentiation therapy for thyroid cancer [J]. *Thyroid*, 2000, 10(5): 393-406.
- [2] Schmutzler C, Köhrle J. Innovative strategies for the treatment of thyroid cancer [J]. *Eur J Endocrinol*, 2000, 143(1): 15-24.
- [3] 张一帆,李彪,赵龙,等. 维甲酸诱导甲状腺癌细胞摄碘的实验研究[J]. *中华核医学杂志*, 2005, 25(2): 90-93.
- [4] Bassi V, Vitale M, Feliciello A, et al. Retinoic acid induces intercellular adhesion molecule-1 hyperexpression in human thyroid carcinoma cell lines [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1995, 80(4): 1129-1135.
- [5] Nagy L, Thomazy VA, Heyman RA, et al. Retinoid-induced apoptosis in normal and neoplastic tissues [J]. *Cell Death Differ*, 1998, 5(1): 11-19.
- [6] Sun SY, Yue P, Wu GS, et al. Mechanisms of apoptosis induced by the synthetic retinoid CD437 in human non-small cell lung carcinoma cells [J]. *Oncogene*, 1999, 18(14): 2357-2365.
- [7] Simon D, Korber C, Krausch M, et al. Clinical impact of retinoids in redifferentiation therapy of advanced thyroid cancer: final results of a pilot study [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2002, 29(6): 775-782.
- [8] Grunwald F, Menzel C, Bender H, et al. Redifferentiation therapy-induced radioiodine uptake in thyroid cancer [J]. *J Nucl Med*, 1998, 39(11): 1903-1906.
- [9] Haugen BH, Larson LL, Pugazhenti U, et al. Retinoic acid and retinoid X receptors are differentially expressed in thyroid cancer and thyroid carcinoma cell lines and predict response to treatment with retinoid[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(1): 272-280.

[编辑:安 凤]