

Clinical value of radioiodine ablation of differentiated thyroid carcinoma in elder patients after thyroidectomy

CHANG Wei, GAO Zai-rong*, CUI Kun-wei, ZHANG Ya-jing, ZHANG Yong-xue
(Department of Nuclear Medicine, Union Hospital of Tongji Medical College of Huazhong University of Science & Technology, Hubei Key Laboratory of Molecular Imaging, Wuhan 430022, China)

[Abstract] **Objective** To retrospectively analyze the clinical features of elder patients with differentiated thyroid cancer (DTC), and to evaluate the outcome and safety of radioiodine treatment. **Methods** Clinical data of 37 elder DTC patients were included in this study. All of them underwent thyroidectomy, 22 had regional lymph nodes metastatic lesions, 9 had distant metastasis. Postoperative pathological diagnosis was papillary thyroid carcinoma and its subtypes. All patients had ^{131}I radioiodine therapy 3—4 weeks after thyroidectomy. Serum FT_3 , FT_4 , TSH, TgAb, Tg and other detail examinations (including blood routine examination, hepatic and renal function, US, CT and MRI, etc.) were essential in every return visit. **Results** The follow-up period was from 1 to 45 months after radioiodine ^{131}I therapy. Twenty patients were release, 17 were stable, no new recurrence and distant metastases. **Conclusion** The prognosis of elder patients with DTC gets worse with advancing age, extrathyroidal extension and distant metastasis. Postoperative ^{131}I therapy should be the standard treatment approach for elder patients to improve prognosis and the quality of life.

[Key words] Thyroid neoplasms; Aged; Therapy; Prognosis

老年分化型甲状腺癌术后 ^{131}I 治疗及其临床价值

常 伟,高再荣*,崔坤炜,张雅婧,张永学

(华中科技大学同济医学院附属协和医院核医学科 湖北省分子影像重点实验室,湖北 武汉 430022)

[摘要] **目的** 探讨 ^{131}I 治疗老年分化型甲状腺癌(DTC)的疗效和预后影响因素。**方法** 37例患者均已接受手术治疗,术后病理学诊断确诊为甲状腺乳头状癌及其亚型,其中22例伴有淋巴结转移,9例合并有远处转移。术后和停服左旋甲状腺素片3~4周后行 ^{131}I 治疗,两次治疗间隔3~6个月。定期复查血清 FT_3 、 FT_4 、TSH、TgAb、Tg、血常规及肝肾功能等指标以及超声、CT及MR等相关影像学检查。**结果** ^{131}I 治疗后随访1~45个月,20例部分缓解,17例稳定,未出现复发及新的转移灶。**结论** 老年DTC术后易复发及远处转移,预后较差,年龄、原发灶的外侵和远处转移是影响其预后的重要因素。术后行 ^{131}I 治疗可明显改善预后,提高患者的生存质量。

[关键词] 甲状腺肿瘤;老年;治疗;预后

[中图分类号] R736.1; R817.8 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2010)08-1549-04

甲状腺癌是最常见的内分泌系统恶性肿瘤之一,主要组织学类型有乳头状癌、滤泡状癌、髓样癌和未分化癌,前二者统称为分化型甲状腺癌(differentiated thyroid carcinoma, DTC)。近20年来其发病率逐年上升,2009年美国新发病例数将达37200例^[1]。甲状腺癌多发生于中青年女性,老年分

化型甲状腺癌较为少见,其临床特征、病理类型、治疗及预后情况有别于儿童和中青年甲状腺癌^[2]。目前国内有关老年DTC术后 ^{131}I 治疗的相关研究鲜有报道。本研究对老年人DTC的临床特点和 ^{131}I 治疗的疗效、安全性及影响预后的因素进行回顾性分析。

1 资料与方法

1.1 临床资料 2005年11月—2009年12月在本科接受治疗的DTC患者中初诊年龄>60岁者共37例,男15例,女22例,年龄60~80岁,平均年龄为63.4岁。其中6例接受单侧甲状腺叶切除术,31例接受甲状腺全切或次全切术(22例患者同时行颈部淋巴结清扫术)。术后病理学诊断确诊为甲状腺乳头状癌及其亚型,其中31例伴有颈部淋巴结转移,其中

[基金项目] 卫生部部属(管)医院临床学科重点项目(卫规财函[2007]353号)。

[作者简介] 常伟(1982—),男,山西长治人,在读博士。研究方向:分子影像学及肿瘤核医学。E-mail: changwei_1982@yahoo.com.cn

[通讯作者] 高再荣,华中科技大学同济医学院附属协和医院核医学科湖北省分子影像重点实验室,430022。E-mail: gaobonn@yahoo.com.cn

[收稿日期] 2010-03-11 **[修回日期]** 2010-04-09

单纯合并肺转移 1 例,骨转移 3 例,肝肺转移 1 例,肺骨联合转移 4 例。30 例接受单次手术治疗,7 例因肿瘤复发再次接受手术治疗。本组患者均符合我国¹³¹I 治疗分化甲状腺癌和美国甲状腺协会推荐的适应证。

1.2 ¹³¹I 清除残留甲状腺组织治疗

1.2.1 治疗前准备 DTC 患者术后常规停药左旋甲状腺素片 3~4 周并低碘饮食 1 个月,有其他合并症者予相应药物控制症状(按医嘱禁服含碘药物)。进行体检并完善相关辅助检查,包括 FT₃、FT₄、TSH、TgAb、Tg(均采用 Roche Cobas e411 电化学发光仪测量)等实验室指标和超声、CT、MR 及 PET 等影像学检查。治疗前详细记录症状、体征、主要检查结果、¹³¹I 用量等资料。患者均签署¹³¹I 治疗知情同意书。

1.2.2 ¹³¹I 使用剂量 根据患者的病情及身体状况等确定¹³¹I 治疗单次剂量,首次治疗剂量为 50~200 mCi;最高单次剂量为 250 mCi。

1.2.3 给药方法及注意事项 采取一次性空腹口服法。服¹³¹I 后住院隔离观察一周以上,治疗后一定时期内患者减少与他人的接触,特别是婴幼儿和孕妇;服药后第 5~7 天行¹³¹I 全身显像(¹³¹I-WBS)了解病灶的摄取情况。

1.2.4 辅助治疗 服¹³¹I 治疗后,早期可出现颈部肿胀疼痛、上腹不适、恶心、呕吐,部分患者出现唾液腺肿痛、白细胞暂时性降低等,采取对症治疗。遇喉头水肿等严重情况时予以及时治疗。需多次治疗者可引起骨髓抑制,多为轻度、可逆性。治疗间隔 3~6 个月,期间给予左旋甲状腺素片替代抑制治疗,使用剂量掌控原则为血清 TSH 水平在正常低值以下、无明显“甲亢”症状。高危患者(MACIS 积分 > 7.0, AJCC IV 期)维持在 <0.1 mU/L,低危患者(MACIS 积分 < 6.0, AJCC I 期)TSH 接近正常低值,维持在 0.1~0.35 mU/L。

1.2.5 重复治疗 必要时间间隔 3~6 个月按上述要求重复治疗。对于有局部复发且病灶较大者,根据情况,于再次手术治疗切除后重复治疗。

1.3 随访观察 随访时间为患者到本科初次就诊时起,至 2009 年 12 月底。随访时间为 1~49 个月,中位随访时间 18.5 个月。随访过程中复查患者血清 FT₃、FT₄、TSH、TgAb、Tg 及颈部超声等检查,综合评价¹³¹I 治疗效果。¹³¹I 清甲治疗后,甲状腺素抑制治疗 5~6 个月后停药左旋甲状腺素钠片 3~4 周,测量血清 FT₃、FT₄、TSH、TgAb 和 Tg 水平(以 TSH>30 mU/L 时的血清 Tg 值作为刺激状态下 Tg 水平),并行诊断剂量¹³¹I-WBS、颈部超声和 MR 等常规影

像学检查评价疗效。

1.4 疗效评价 ①完全缓解:治疗后¹³¹I-WBS 无异常摄取病灶,Tg<2 μg/L(在刺激状态下),相关影像学检查亦未见异常;②部分缓解:¹³¹I 治疗后相关影像学检查提示病灶明显缩小或数目减少,Tg 明显下降;③稳定:¹³¹I 治疗后相关影像学检查提示病灶无明显变化,Tg 无明显升高;④进展或恶化:¹³¹I 治疗后相关影像学检查提示病灶增大、增多或发现新发病灶,Tg 明显升高。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 13.0 统计软件,多因素分析采用 Cox 回归模型与 Logistic 回归模型,以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

37 例老年 DTC 患者¹³¹I 初次治疗后,10 例出现颈部肿胀伴疼痛,1 例合并骨转移的患者出现转移部位骨关节痛,经对症治疗后均缓解;5 例服药后出现明显恶心、呕吐等症状,再次接受¹³¹I 治疗时均无上述症状。患者平均接受¹³¹I 治疗 2.8 次(1~10 次),¹³¹I 治疗的累积剂量平均为(14.9±8.4)GBq(3.7~59.2 GBq)。37 例患者中,20 例部分缓解,17 例病情稳定,其中 1 例肺、骨联合转移患者带瘤生存 4 年以上,¹³¹I 治疗总有效率为 100%。所有患者在随访复查中未见造血系统

表 1 不同影响因素与复发、远处转移的 Logistic 回归分析(n=37)

变量	协变量	回归系数	标准误	Wald 值	P 值	相对危险度
复发	原发灶累及双侧	1.609	0.447	12.951	<0.001	1.414
远处转移	原发灶外侵	2.506	0.926	7.324	0.007	12.250
远处转移	年龄	1.099	0.385	8.147	0.004	3.000

表 2 37 例老年 DTC 患者¹³¹I 治疗的疗效分析及影响因素

影响因素	观察例数	¹³¹ I 治疗		疗效分析(例)	
		治疗次数	治疗剂量(GBq)	部分缓解	病情稳定
性别					
男	15	3.3	17.7	11	4
女	22	2.5	12.7	9	13
术式					
单侧腺叶切除	3	2	8.3	0	3
全切/次全切	12	2.8	14.1	5	7
全切+颈淋巴结清扫术	22	2.9	15.4	9	13
原发灶累及双侧					
有	23	2.7	13.9	9	14
无	14	2.9	16.0	6	8
有无侵犯被膜					
有	13	3.9	21.9	5	8
无	24	2.1	10.4	10	14
转移部位					
单纯淋巴转移	22	2.4	11.9	12	10
淋巴结合并远处转移	9	3.8	22.4	3	6
术后复发					
有	8	4.4	26.4	3	5
无	29	2.4	11.6	11	18

抑制及继发肿瘤发生(表 1、2,图 1)。

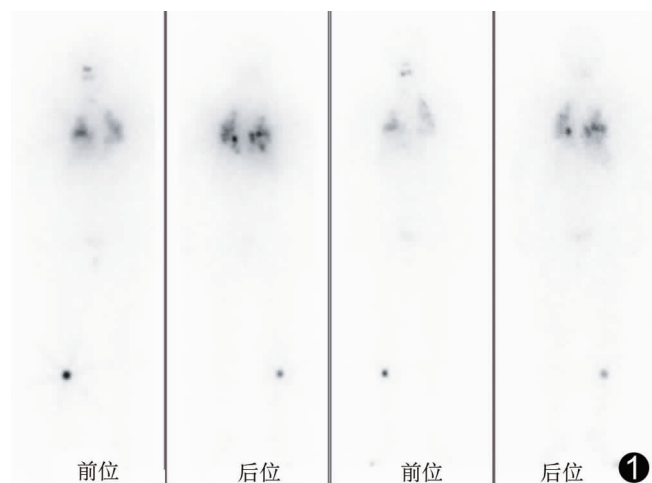


图 1 患者女,72 岁,甲状腺乳头状癌合并肺及右侧胫骨转移,术后接受 8 疗程¹³¹I 治疗。前两帧图为第 1 次治疗后¹³¹I-WBS;后两帧图为第 8 次治疗后¹³¹I-WBS,前后相比转移病灶明显减少

3 讨论

3.1 老年 DTC 患者的临床特征 一般认为老年 DTC 的临床表现及行为与儿童及中青年患者存在差异。本组老年 DTC 出现以下特点:①病程较长,就诊时间较晚;②高侵袭性(侵犯被膜者 13 例,约占 34.2%)、高复发率和高淋巴结转移率;③远处转移,以肺和(或)骨多发转移灶最为多见。此外,本组患者中男女比例 1:1.67,但在≥65 岁患者中男女比例为 1:1(5:5),女性偏高趋势消失,可能与性激素在甲状腺癌的发病机制中的作用有关^[3]。

3.2 老年 DTC 患者的治疗模式 目前国际上公认的 DTC 综合治疗措施为甲状腺全切或次全切除术+术后¹³¹I 治疗+甲状腺激素抑制治疗,¹³¹I 治疗可有效降低甲状腺癌的复发和转移。

一项通过对术后 DTC 患者、中位随访时间长达 16.6 年的随访^[4]结果显示,年龄>60 岁者约 40% 肿瘤复发,远高于 20~50 岁组患者(复发率<20%);相对年轻患者,老年 DTC 患者肿瘤原发灶更大,更易侵犯包膜和血管、合并远处转移和术后复发^[4]。本研究中,单纯手术治疗后,6 例患者因肿瘤复发接受再次乃至第三次手术治疗,术后随访有 9 例淋巴结转移合并肺和(或)骨、肝转移。以上数据表明老年 DTC 患者术后复发率和远处转移率都较高,导致确诊时已丧失外科手术根治机会。相关研究表明,对老年 DTC 患者行¹³¹I 可明显降低肿瘤复发率,提高临床治愈率,对发生远处转移者也能明显降低病死率,延长带瘤生存时间^[5]。

3.3 影响老年 DTC¹³¹I 治疗疗效及预后的因素 目前对于甲状腺癌预后分期有多种不完全相同的标准,如 AMES(年龄、转移、范围和大小),MACIS(转移、年龄、完全切除、浸润性、大小),以及 UICC/AJCC 的 TNM 分期,均将患者的初治年龄作为重要指标。DTC 的 TNM 分期中,年龄是分期最重要的条件,≥45 岁者和<45 岁者分期标准完全不同,<45 岁者

有远处转移为 II 期。在一组 195 例>65 岁老年甲状腺癌患者中,I 期 3 例,II 期 31 例,III 期 107 例,IV 期 54 例;III 期以上者占 82.6%^[6]。相关研究资料表明,对于伴有远处转移的高危患者,术后¹³¹I 治疗能够显著降低局部复发率和死亡率,使患者从中获益^[7-8]。

年龄、肿瘤侵犯包膜、多中心性病灶、累及双侧腺体等因素与复发和转移相关^[9]。对本组数据进行 Logistic 回归分析,发现原发灶累及双侧甲状腺是与复发相关的独立因素:6 例复发患者中,4 例属双侧病变,另 2 例突破包膜侵犯周围软组织或血管;年龄>65 岁、原发灶突破包膜及周围软组织及器官是与远处转移相关的独立因素。对于此类患者术后应行¹³¹I 治疗,以降低其复发和远处转移率。Shoup 等^[10]对 DTC 伴或无远处转移的 336 例患者临床资料行多因素分析,发现接受¹³¹I 治疗与否患者的预后存在显著差异,其 10 年无瘤生存率分别为 33% 和 12%。

对老年 DTC 仍以手术治疗为主,但患者就诊时病变常侵及颈部软组织、器官或伴有远处多发转移病灶,常合并其他老年性疾病(如高血压、冠心病、糖尿病等),给手术治疗带来困难或患者难以耐受根治性手术,同时也对术后¹³¹I 治疗造成困扰:残留的腺叶组织为复发和远处转移提供了可能,且不便通过¹³¹I-WBS 和血清 Tg 水平监测病情;同时残留病灶较大,导致¹³¹I 治疗次数增加,经过长期、多次的反复¹³¹I 治疗后病灶出现失分化现象——不能摄取¹³¹I,提示预后不良。本组资料显示,手术切除的范围在一定程度上对¹³¹I 治疗的疗效亦存在影响。

3.4 ¹³¹I 治疗的安全性评价 本组 10 例老年 DTC 患者初次接受¹³¹I 治疗后出现颈部肿胀伴疼痛,主要是由残留甲状腺组织在治疗中的炎症反应所致,经对症治疗后缓解;3 例服药后出现明显恶心、呕吐等症状,再次接受¹³¹I 治疗时均无上述症状。存在远处转移的患者经长期阶段性¹³¹I 治疗后均有不同程度的唾液腺功能受损,主要表现为口干和唾液分泌减少。如何减低¹³¹I 治疗的一系列不良反应,使老年患者能够耐受并积极配合进一步的临床治疗,也是影响¹³¹I 治疗疗效的一个重要因素^[11]。本组病例在随访时间段内均未出现由于¹³¹I 治疗引起造血系统抑制和继发肿瘤的发生。

综上所述,老年 DTC 患者与中青年及儿童 DTC 患者相比,其在病理类型、生物学行为上恶性程度高,预后差等方面具有明显差异;但由于 DTC 的预后好于其他恶性肿瘤,老年患者仍然有机会得到根治,不能轻易放弃根治机会。在不降低患者生活质量的前提下,术后行¹³¹I 治疗,既可降低肿瘤复发和转移的危险,又对转移病灶有较好的治疗效果,预后明显改善。老年 DTC 患者¹³¹I 治疗方案的确定与患者术后的危险等级密切相关,年龄和远处转移因素是影响其预后的最主要因素,同时也与¹³¹I 治疗的疗效相关联。对于容易复发和远处转移的老年 DTC 患者,是否有必要扩大¹³¹I 治疗的适应证范围,仍需进一步研究证实。

[参考文献]

- [1] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer Statistics, 2009. *CA Cancer J Clin*, 2009, 59(4):225-249.
- [2] Del Rio P, Sommaruga L, Bezer L, et al. Thyroidectomy for differentiated carcinoma in older patients on a short stay basis. *Acta Biomed*, 2009, 1(80):65-68.
- [3] Collini P, Massimino M, Leite SF, et al. Papillary thyroid carcinoma of childhood and adolescence: a 30-year experience at the Istituto Nazionale Tumori in Milan. *Pediatr Blood Cancer*, 2006, 46(3):300-306.
- [4] Chow SM, Kwan CK, Poon PCM, et al. Effect of age on presentation, management, and outcome of patients with differentiated thyroid carcinoma: Retrospective study. *J HK Coll Radiol*, 2004, 7:181-186.
- [5] van Tol KM, de Vries EG, Dullaart RP, et al. Differentiated thyroid carcinoma in the elderly. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2001, 38(1):79-91.
- [6] 李德志, 吴跃煌, 徐震纲. 195 例老年甲状腺癌的外科处理及预后分析. *中国医学科学院学报*, 2007, 6(3):454-456.
- [7] Durante C, Haddy N, Baudin E, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(8):2892-2899.
- [8] Benbassat CA, Mechlis-Frish S, Hirsch D. Clinicopathological characteristics and long-term outcome in patients with distant metastases from differentiated thyroid cancer. *World J Surg*, 2006, 30(6):1088-1095.
- [9] Ito Y, Tomoda C, Uruno T, et al. Prognostic significance of extrathyroid extension of papillary thyroid carcinoma: massive but not minimal extension affects the relapse-free survival. *World J Surg*, 2006, 30(5):780-786.
- [10] Shoup M, Stojadinovic A, Nissan A, et al. Prognostic indicators of outcomes in patients with distant metastases from differentiated thyroid carcinoma. *J Am Coll Surg*, 2003, 197(2):191-197.
- [11] 陆汉魁, 余永利, 罗全勇, 等. ^{131}I 治疗分化型甲状腺癌合并远处转移的疗效及影响因素. *上海第二医科大学学报*, 2005, 25(12):1263-1266.

短期进修信息: 解放军总医院超声医师高级研修班

主办单位 解放军总医院超声科、北京超声医学学会

举办时间 每年 4 月和 9 月的后 3 周。

研修班内容 解放军总医院超声科业务短期综合观摩; 在观摩期间, 设置 8 个超声亚专科专题日, 每个专题日包含相应超声亚专科现状与展望专题讲座、临床应用常见问题双向交流讨论会、操作演示; 各种基金课题资助方向及申请注意事项、基金申请书撰写技巧、SCI 论文撰写技巧专题讲座及双向交流讨论会。期满颁发结业证书, 授予国家级继续教育学分 10 分。具体内容详见 www.301ultrasound.org 及 www.cuda.org.cn 上的“解放军总医院高级超声医师研讨班”通知。

咨询电话 010-66939511/66875204 (分诊台)

解放军总医院
北京超声医学学会
2010 年 7 月