

网络出版时间: 2017-1-20 11:13 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20170120.1113.056.html>

¹³¹I 治疗分化型甲状腺癌伴肺转移的疗效及影响因素分析

刘伯元 张 然 金晓毛 姚晓波 邵小红 卞妍雨 刘学公

摘要 目的 分析¹³¹I 治疗分化型甲状腺癌(DTC)伴肺转移的疗效、影响因素以及不良反应。方法 回顾性分析 49 例接受¹³¹I 治疗的 DTC 伴肺转移患者。影响因素包括年龄、性别、累积剂量、病理学类型、显像时机、摄¹³¹I 形态、治疗前 Tg 水平、颈部淋巴结转移等。统计学方法包括 t 检验、 χ^2 检验及 Logistic 回归分析。同时,观察¹³¹I 治疗和随访期间的不良反应。结果 ¹³¹I 治疗 DTC 伴肺转移的有效率为 63.3% (31/49), 无效率为 36.7% (18/49)。单因素分析显示:年龄 ($t = 4.194, P < 0.001$), 治疗前 Tg 水平 ($t = 3.632, P < 0.05$), 胸片和(或)CT 显示 ($\chi^2 = 7.385, P < 0.05$), 伴其他远处转移 ($\chi^2 = 8.586, P < 0.05$) 及显像时机 ($\chi^2 = 8.077, P < 0.05$) 5 个因素与¹³¹I 疗效有关; Logistic 回归分析显示:年龄、伴其他远处转移及治疗前 Tg 水平是¹³¹I 治疗 DTC 伴肺转移疗效的独立影响因素。¹³¹I 治疗对患者造血功能、肝功能等无明显影响, 仅有少部分患者会出现唾液腺功能受损。结论 ¹³¹I 是治疗 DTC 伴肺转移的有效手段, 不良反应少, 其中年龄小、治疗前 Tg 水平低以及仅肺转移的患者¹³¹I 疗效好。

关键词 分化型甲状腺癌; 肺转移; ¹³¹I 治疗

中图分类号 R 817.8; R 736.1

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2017)02-0252-04

doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2017.02.023

分化型甲状腺癌(differentiated thyroid carcinoma, DTC)是甲状腺癌最常见的病理学类型, 占到所有甲状腺癌的 80% 以上, 主要包括乳头状癌和滤泡状癌^[1]。虽然甲状腺癌生长缓慢, 恶性程度低, 但如出现远处转移, 往往预后会受到严重影响。肺是 DTC 出现远处转移最为常见的器官, 约占所有 DTC 患者的 5.2%^[2]。目前国际公认的 DTC 规范化治疗是“手术 + ¹³¹I 治疗 + TSH 抑制治疗”。甲状腺全切或近全切除术后 DTC 患者, 在 TSH 刺激下残余甲状腺组织及转移灶能够摄取足够的¹³¹I, 而¹³¹I 发出的 β 射线, 可以很好地杀伤病灶细胞, 从而达到治

疗疾病的目的。目前, 对¹³¹I 治疗 DTC 伴肺转移的疗效和影响因素的报道还存在许多分歧, 甚至一些学者考虑到不良反应的发生, 对¹³¹I 治疗一直持谨慎的态度^[3]。因此, 该课题通过对 49 例 DTC 伴肺转移患者的病例资料进行回顾性分析, 以期对 DTC 伴肺转移患者的预后判断和治疗方案的选择提供依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象 纳入标准: ① 已行甲状腺全切、近全切或次全切除术 + 颈部淋巴结清扫术; ② 术后病理确诊为 DTC; ③ 胸片、胸部 CT、¹³¹I 全身显像三项检查中至少有一项诊断为肺转移的患者; ④ 具有完整的临床及随访资料。

排除标准: ① 有¹³¹I 治疗禁忌证, 如妊娠或哺乳患者; 严重的肝、肾功能受损患者等; ② 病理组织学未确诊患者; ③ 除¹³¹I 治疗外, 肺部转移灶还接受过放疗、化疗及手术等其他治疗手段的患者; ⑤ 未进行定期随访的患者。

按照标准, 筛选出 2009 年 1 月 ~ 2015 年 3 月在安徽省立医院核医学科接受¹³¹I 治疗的 49 例 DTC 伴肺转移患者纳入研究, 包括男 19 例, 女 30 例, 比例为 1:1.6; 年龄 12 ~ 75 (45.1 ± 18.2) 岁, 乳头状癌 41 例, 滤泡状癌 8 例。

1.2 治疗方法 采用个体化的¹³¹I 治疗方案, 治疗前 4 周禁碘饮食, 停服左甲状腺素钠 3 周以上。¹³¹I 治疗前需完善血常规、肝肾功能、甲状腺功能 (FT3、FT4、TSH)、甲状腺球蛋白 (Tg)、甲状腺球蛋白抗体 (TgAb)、甲状腺过氧化物酶抗体 (TpoAb)、颈部 B 超、颈胸部 CT、甲状腺摄碘率及唾液腺动态显像等检查项目。检查完毕后, 全面评估患者病情, 确认无明显¹³¹I 治疗禁忌证, 并结合患者残余甲状腺和残余 DTC 病灶大小、体重及有无肝、肾功能异常等具体情况, 给予 3.7 ~ 7.4 GBq 的 Na¹³¹I 溶液空腹顿服 24 ~ 72 h 后给予左甲状腺素钠口服个体化 TSH 抑制治疗。在服用¹³¹I 后 5 ~ 7 d 行¹³¹I 全身显像, 6 个月后门诊复查, 评估患者治疗效果, 复查的项目与治疗前相同, 如果患者体内仍有病灶存在, 则

2016-08-15 接收

基金项目: 安徽省卫生厅医学科研课题 (编号: 13zc019)

作者单位: 安徽医科大学附属医院核医学科, 合肥 230001

作者简介: 刘伯元 男 硕士研究生;

刘学公 男 教授, 主任医师, 硕士生导师, 责任作者, E-mail: lxx1027@sina.com

再次给予 ^{131}I 治疗,两次治疗时间要求间隔3~6个月。

1.3 仪器及试剂 ^{131}I 全身显像采用的设备是SI-MENS双探头SPECT仪,Tg测定采用的设备为SI-MENS IMMULITE 2000型全自动化学发光免疫分析仪,使用的试剂均为原装配套试剂,灵敏度为0.20 ng/ml,同时检查TgAb。

1.4 疗效评价 参考文献^[4]标准,①治愈:影像学检查(包括胸片、胸部CT和 ^{131}I 全身显像)提示肺转移灶消失,TgAb阴性前提下,TSH刺激状态时,血清Tg<2 $\mu\text{g/L}$;TSH抑制状态时,血清Tg<1 $\mu\text{g/L}$;②好转:影像学检查(包括胸片、胸部CT和 ^{131}I 全身显像)提示肺转移灶体积缩小、数目减少或显影变淡,Tg水平下降>25%。③无效或进展:影像学检查(包括胸片、胸部CT和 ^{131}I 全身显像)提示肺转移灶体积增大、数目增多或显影变浓,Tg水平升高或下降<25%。好转和治愈视为有效。

1.5 观察因素 观察10个可能影响 ^{131}I 治疗DTC伴肺转移疗效的因素,包括年龄、性别、累积剂量、显像时机、摄 ^{131}I 形态、病理学类型、治疗前Tg水平、胸片和(或)CT显示、伴其他远处转移及颈部淋巴结转移。并对上述因素先后进行单因素及多因素分析,以筛选出影响 ^{131}I 治疗DTC伴肺转移疗效的主要因素。

1.6 统计学处理 采用SPSS 17.0统计软件进行分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示。计量资料采用独立样本的 t 检验、计数资料采用 χ^2 检验,多因素分析采用逐步Logistic回归分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效分析 依据上述 ^{131}I 治疗DTC伴肺转移的疗效评价标准,49例患者中,治愈5例,好转26例,无效18例;治愈率为10.2%(5/49),有效率为63.3%(31/49),无效率为36.7%(18/49)。 ^{131}I 治疗DTC伴肺转移的累积次数为2~9次,平均接受 (4.51 ± 1.83) 次治疗,累积剂量为12 765~59 200 MBq,平均为 $(27\ 672 \pm 13\ 182)$ MBq。

2.2 ^{131}I 治疗DTC伴肺转移的疗效影响因素分析

2.2.1 各连续变量的单因素分析 治疗前Tg水平经正态性检验,数据符合正态分布($Z = 1.206$, $P > 0.05$)。年龄和治疗前Tg水平的组间疗效比较,差异均有统计学意义($P < 0.001$, $P = 0.002$),DTC伴肺转移的年轻患者较高年龄组患者的 ^{131}I 疗效更

好,治疗前Tg水平低的患者较治疗前Tg水平高的患者 ^{131}I 疗效更好。而累积剂量的组间疗效比较,差异无统计学意义,说明 ^{131}I 疗效与累积剂量无关。见表1。

表1 DTC伴肺转移患者各连续变量的单因素分析($\bar{x} \pm s$)

影响因素	有效($n=31$)	无效($n=18$)	t 值	P 值
年龄(岁)	37.97 $\pm$ 17.32	57.50 $\pm$ 12.39	4.194	<0.001
治疗前Tg水平($\mu\text{g/L}$)	40.58 $\pm$ 35.51	112.23 $\pm$ 79.20	3.632	0.002
累积剂量(MBq)	28 603 $\pm$ 13 831	27 606 $\pm$ 10 801	0.263	0.794

2.2.2 各分类变量的单因素分析 患者是否伴其他远处转移、胸片和(或)CT是否显示及肺转移灶在 ^{131}I 全身显像上的显像时机与 ^{131}I 治疗DTC伴肺转移的疗效有关,多处转移、胸片和(或)胸部CT检查阳性以及显像时机较晚的患者 ^{131}I 疗效较差;而患者的性别、颈部淋巴结转移、病理学类型以及肺转移灶摄 ^{131}I 的形态与 ^{131}I 疗效无关。见表2。

表2 DTC伴肺转移患者各分类变量的单因素分析[$n(\%)$]

影响因素	n	有效	χ^2 值	P 值
性别				
男	19	12(63.16)	0.000	0.990
女	30	19(63.33)		
胸片和(或)CT显示				
阳性	35	18(51.43)	7.385	0.007
阴性	14	13(92.86)		
颈部淋巴结转移				
有	42	26(61.90)	0.234	0.628
无	7	5(71.43)		
病理学类型				
乳头状	41	28(68.29)	2.731	0.098
滤泡状	8	3(37.50)		
伴其他远处转移				
仅肺转移	27	22(81.48)	8.586	0.003
多处转移	22	9(40.91)		
显像时机				
第1次	21	18(85.71)	8.077	0.018
$\geq$ 第2次	23	11(47.83)		
未显像	5	2(40.00)		
摄 ^{131}I 形态				
弥漫状	20	15(75.00)	2.326	0.313
结节状	24	15(62.50)		
未显影	5	2(40.00)		

2.2.3 各变量的多因素分析 将上述单因素分析筛选出的有统计学意义的5个影响因素作为自变量引入,行多因素逐步Logistic回归分析,模型似然比检验,模型差异有统计学意义($\chi^2 = 30.093$, $P < 0.001$)。结果显示年龄、伴其他远处转移及治疗前Tg水平是 ^{131}I 治疗DTC伴肺转移疗效的独立影响

因素,回归方程为 $\text{Logit } P = 6.139 - 1.855 \times \text{伴其他远处转移} - 0.069 \times \text{年龄} - 0.02 \times \text{治疗前 Tg 水平}$ 。见表 3。

2.3 不良反应分析

2.3.1 急性不良反应 ^{131}I “清甲”治疗后 1~5 d 内有 8 例患者出现颈部肿胀 5 例患者出现恶心、呕吐,予以对症处理后明显缓解。

2.3.2 慢性不良反应 49 例患者在 ^{131}I 治疗和随访(1~7 年)期间内,监测血常规、肝功能、胸部 CT 和唾液腺功能的动态变化,18 例出现唾液腺功能受损,但均未出现造血系统抑制、肝功能损害以及肺纤维化等不良反应。见表 4。

表 3 ^{131}I 治疗 DTC 伴肺转移疗效影响因素的 Logistic 回归方程的变量和常数

变量	偏回归系数	标准误	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
年龄	-0.069	0.029	5.626	0.018	0.933	0.882~0.988
伴其他远处转移	-1.855	0.905	4.203	0.040	0.156	0.027~0.922
治疗前 Tg 水平	-0.020	0.010	4.229	0.040	0.980	0.962~0.999
常数	6.139	1.717	12.777	<0.001		

表 4 ^{131}I 治疗 DTC 伴肺转移的不良反应分析[n (%)]

项目	不良反应	病例数
急性不良反应	颈部肿胀	8(16.3)
	恶心、呕吐	5(10.2)
慢性不良反应	唾液腺功能受损	18(36.7)
	造血系统抑制	0
	肝功能损害	0
	肺纤维化	0

3 讨论

目前,国内外关于 ^{131}I 治疗 DTC 伴肺转移的报道显示有效率为 50%~95%,治愈率高的为 30%左右,本研究有效率为 63.3%,治愈率为 10.2%, ^{131}I 治疗 DTC 伴肺转移的疗效与文献^[5-7]报道基本一致。但本研究的治愈率与文献^[5-7]报道的治愈率有所差距,笔者认为,产生这种差距的原因可能有:①治愈标准不统一,尤其是对 Tg 水平要求不一致,本研究对治愈的 Tg 水平要求是在 TgAb 阴性前提下,TSH 刺激状态时,血清 Tg < 2 $\mu\text{g/L}$;TSH 抑制状态时,血清 Tg < 1 $\mu\text{g/L}$;②部分患者不仅接受了 ^{131}I 治疗,肺部转移灶还可能接受了放疗、化疗和 ^{125}I 粒子植入治疗等其他治疗手段,此时很难分析 ^{131}I 治疗 DTC 伴肺转移的独立疗效;③影响 ^{131}I 治疗 DTC 伴肺转移疗效的因素众多,不同研究的 ^{131}I 疗效受影

响因素干扰的程度不一,从而导致治愈率有所差距。

^{131}I 治疗 DTC 伴肺转移的疗效影响因素众多,本研究回顾性分析了 ^{131}I 治疗 DTC 伴肺转移的 10 个可能影响因素,主要包括年龄、性别、治疗前 Tg 水平、累积剂量、胸片和(或)CT 显示、颈部淋巴结转移、病理学类型、伴其他远处转移、显像时机以及摄 ^{131}I 形态。研究显示,年龄、伴其他远处转移及治疗前 Tg 水平是 ^{131}I 治疗 DTC 伴肺转移疗效的独立影响因素。单因素分析筛选出的胸片和(或)CT 显示、显像时机两个影响因素在逐步回归分析中被剔除,可能与本研究的对象受这两个因素的影响程度比较小或者受其他混杂因素干扰比较大有关。

年龄是 ^{131}I 治疗 DTC 伴肺转移疗效的重要影响因素之一。本研究证实了 DTC 伴肺转移的高年龄组患者较年轻患者的 ^{131}I 疗效更差,其原理可能为: DTC 伴肺转移的高年龄组患者与年轻患者相比,患者的免疫力、辐射敏感性和辐射损伤的修复能力更弱,而肿瘤的侵袭性却更强^[8]。血清 Tg 是 DTC 术后复发和转移的重要监测指标,其高低主要是由肿瘤细胞的多少和分化程度决定,并间接反映了体内残余甲状腺组织或肿瘤组织的多少。本研究显示治疗前 Tg 水平与 ^{131}I 治疗 DTC 伴肺转移的疗效呈负相关的关系,Tg 水平越高,疗效越差,与相关文献^[9]报道一致。其机制可能是: DTC 伴肺转移的患者治疗前 Tg 水平越高,体内能够合成 Tg 的肿瘤转移灶就越多,所需的 ^{131}I 治疗的剂量和次数也会相应增多,疗效会越差。本研究中 DTC 伴其他远处转移的患者共有 22 例,转移部位主要位于纵隔和骨,疗效较仅肺转移患者差。相关研究^[10]证实 DTC 伴骨转移的 ^{131}I 疗效最差,其次是肺转移,疗效最好的是颈部淋巴结转移。单处转移比多处转移的 ^{131}I 疗效好,转移的部位和数目越多,单个病灶能够摄取到的 ^{131}I 剂量就会越少,疗效就会越差。

本研究的 49 例 DTC 伴肺转移患者有 8 例在“清甲”治疗后 1~5 d 内出现颈部肿胀,考虑是与患者术后残余甲状腺组织较多有关,也可能与给药剂量及辅助用药有关,予以口服醋酸泼尼松后症状明显缓解。5 例患者出现恶心、呕吐等胃肠道症状,予以止吐、调整饮食结构以及保护胃黏膜等对症处理后缓解。本研究中患者均未出现造血系统抑制、肝功能损害以及肺纤维化等不良反应,与文献^[11]报道基本一致。但有 18 例患者出现了唾液腺功能受损,其原因是 ^{131}I 累积剂量偏高或者个体辐射敏感性较高,姚晓波等^[12]也证实了随着 ^{131}I 累积剂量的增

加,唾液腺功能受损的程度也会随之加重。

综上所述, ^{131}I 治疗DTC伴肺转移,疗效确切,不良反应少,其疗效主要受年龄、治疗前Tg水平以及伴其他远处转移等因素影响。

参考文献

- [1] Hundahl S A, Fleming I D, Fremgen A M, et al. A National Cancer Data Base report on 53856 cases of thyroid carcinoma treated in the U. S., 1985 - 1995 [J]. *Cancer*, 1998, 83 (12): 2638 - 48.
- [2] 刘媛媛,潘明志. ^{131}I 治疗分化型甲状腺癌肺转移的疗效及影响因素[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2008, 15(4): 314 - 8.
- [3] Dinneen S F, Valimaki M J, Bergstralh E J, et al. Distant metastases in papillary thyroid carcinoma: 100 cases observed at one institution during 5 decades [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1995, 80 (7): 2041 - 5.
- [4] 中华医学会内分泌学会,中华医学会外科学分会内分泌学组,中国抗癌协会头颈肿瘤专业委员会,等. 甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2013, 33(2): 96 - 115.
- [5] Wu S, Wang H. Efficacy analysis of (^{131}I) therapy and predictive value of preablation stimulated thyroglobulin for lung metastases from differentiated thyroid cancer [J]. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2013, 74(1): 40 - 4.
- [6] 牟达,马晓娟,李素平,等. 放射性 ^{131}I 治疗分化型甲状腺癌肺转移的疗效及其主要预后因素的系统评价[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2009, 25(3): 250 - 4.
- [7] 陈盼,欧阳伟. 分化型甲状腺癌肺转移危险因素及其 ^{131}I 治疗疗效研究[D]. 广州:南方医科大学, 2015.
- [8] 王任飞,谭建,张桂芝,等. ^{131}I 治疗分化型甲状腺癌肺转移的疗效评价及影响因素[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2015, 35(4): 258 - 61.
- [9] Kim H J, Lee J I, Kim N K, et al. Prognostic implications of radioiodine avidity and serum thyroglobulin in differentiated thyroid carcinoma with distant metastasis [J]. *World J Surg*, 2013, 37 (12): 2845 - 52.
- [10] 张晓. 大剂量 ^{131}I 治疗分化型甲状腺癌转移灶35例疗效观察[J]. *郑州大学学报*, 2006, 41(4): 805 - 6.
- [11] 赵劫,孙辉,温强,等. 分化型甲状腺癌术后 ^{131}I 清除剩余甲状腺及治疗甲癌转移灶的临床作用[J]. *吉林医学*, 2006, 27(2): 117 - 8.
- [12] 姚晓波,金晓毛,何静,等. ^{131}I 治疗甲状腺癌患者后唾液腺功能的变化分析[J]. *安徽医科大学学报*, 2012, 47(1): 67 - 70.

Analysis of the efficacy and influence factors of ^{131}I therapy for lung metastases of differentiated thyroid carcinoma

Liu Boyuan, Zhang Ran, Jin Xiaomao, et al

(Dept of Nuclear Medicine, Affiliated Provincial Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230001)

Abstract **Objective** To analyze the efficacy, influence factors and side effects of ^{131}I therapy for lung metastases of differentiated thyroid carcinoma (DTC). **Methods** 49 patients with lung metastases of DTC who received ^{131}I treatment were retrospectively analyzed. Influence factors included patients' age, gender, cumulative doses, pathological classification, times of lung metastases by ^{131}I imaging, ^{131}I uptake pattern, Tg levels before treatment, cervical lymph node metastases and so on. Statistical methods included t test, χ^2 test and Logistic regression analysis. Meantime, the side effects were observed during the ^{131}I treatment and follow-up period. **Results** The rates of partial response and invalidity of ^{131}I treatment DTC with lung metastases were 63.3% (31/49) and 36.7% (18/49) respectively. Univariate analysis showed that: age ($t=4.194$, $P<0.001$), Tg levels before treatment ($t=3.632$, $P<0.05$), Chest X-ray and (or) CT finding ($\chi^2=7.385$, $P<0.05$), other distant metastases ($\chi^2=8.586$, $P<0.05$), times of lung metastases by ^{131}I imaging ($\chi^2=8.077$, $P<0.05$) were the factors influencing outcome of ^{131}I treatment. Logistic regression analysis showed that the influence factors included age, Tg levels before treatment and other distant metastases. ^{131}I treatment had no significant effect on hematopoietic function and liver function, but salivary gland function of some patients was impaired. **Conclusion** ^{131}I therapy is effective and safe for lung metastases of DTC, and the younger, the significant decrease of Tg levels before treatment and only lung metastases indicate a well prognosis.

Key words differentiated thyroid carcinoma; lung metastases; ^{131}I therapy