

◆ 综述

Efficacy and impact factors of ^{131}I in treatment of differentiated thyroid cancer patients with bone metastases

WANG Yan, ZHENG Rong*

(Department of Nuclear Medicine, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China)

[Abstract] ^{131}I has been proven effective in treatment of differentiated thyroid cancer (DTC) patients with bone metastases. ^{131}I therapy can effectively relieve bone pain, stabilize or shrink bone metastases, significantly improve the long-term efficacy and the survival rate of patients. The impact factors of the efficacy of ^{131}I treatment of DTC bone metastases mainly included whether the lesions were radioiodine avid, cumulative ^{131}I dose, age, pathological type, the presence of other distant metastases, combination with other treatments, the time of discovery of bone metastases, the presence of skeletal-related events, also the size and number of bone metastases. The efficacy and impact factors of ^{131}I in treatment of patients with DTC bone metastasis were reviewed in this article.

[Keywords] thyroid neoplasms; neoplasm metastasis; iodine radioisotopes; radiotherapy

DOI:10.13929/j.issn.1003-3289.2021.09.036

^{131}I 治疗分化型甲状腺癌骨转移疗效及其影响因素

王 燕, 郑 容*

(国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院核医学科, 北京 100021)

[摘 要] ^{131}I 治疗分化型甲状腺癌(DTC)骨转移疗效较好,可有效减轻骨痛、稳定或缩小骨转移灶,显著改善远期疗效,提高患者生存率。影响 ^{131}I 治疗 DTC 骨转移疗效的主要因素包括骨转移灶是否摄碘、 ^{131}I 累积剂量、年龄、病理类型、是否合并骨外器官转移、 ^{131}I 联合其他治疗手段、发现骨转移癌时间、是否存在临床骨相关事件及骨转移灶大小及数量。本文对 ^{131}I 治疗 DTC 骨转移效果及其影响因素进行综述。

[关键词] 甲状腺肿瘤; 肿瘤转移; 碘放射性同位素; 放射治疗

[中图分类号] R736.1; R817.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2021)09-1423-04

甲状腺癌是人体内分泌肿瘤中发病率最高的肿瘤,且发病率逐年上升^[1];其中 90% 的病理类型为分化型甲状腺癌(differentiated thyroid carcinoma, DTC),包括乳头状甲状腺癌(papillary thyroid

carcinoma, PTC)和滤泡状甲状腺癌(follicular thyroid cancer, FTC)。DTC 恶性度低、进展缓慢、总体预后较好,10 年生存率可达 90%;但 10%~15% DTC 患者存在远处转移,肺为最常见部位,其次为骨。

[基金项目] 中国癌症基金会北京希望马拉松专项基金(LC2017A03)。

[第一作者] 王燕(1995—),女,河北张家口人,在读硕士。研究方向:影像医学与核医学。E-mail: wangyanDr@163.com

[通信作者] 郑容,国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院核医学科,100021。
E-mail: zrong99@163.com

[收稿日期] 2020-03-04 **[修回日期]** 2020-10-07

DTC 骨转移患者预后较差,早期可无症状或症状较轻,严重时出现重度癌性骨痛、病理性骨折、高钙血症及脊髓压迫综合征等^[2]。¹³¹I 能通过细胞表面钠碘转运体(sodium/iodide symporter, NIS)特异性浓聚在对分化良好的 DTC 转移灶内杀死癌细胞^[3]。本文针对¹³¹I 治疗 DTC 骨转移效果及其影响因素进行综述。

1 ¹³¹I 治疗 DTC 骨转移效果

¹³¹I 治疗 DTC 骨转移效果分为近期疗效和远期疗效。对近期疗效主要通过骨痛缓解率、血清甲状腺球蛋白(thyroglobulin, Tg)降低水平、转移灶缩小和稳定与否加以评价;对远期疗效则主要采用中位生存期、5 年或 10 年生存率等长期随访指标。

1.1 近期疗效 ¹³¹I 治疗后,约 34.9%~70.8%的 DTC 骨转移患者血清 Tg 降低,约 27.7%~52.8%患者 Tg 保持稳定^[4-9];如波动较大,原因可能在于个体差异、对¹³¹I 反应程度不同或样本量小致结果出现偏差。¹³¹I 对缓解 DTC 骨转移患者骨痛具有较好效果,缓解率为 53.7%~86.15%^[4-7,10-11];部分患者经多次治疗后骨痛可从部分缓解达到完全缓解^[11]。¹³¹I 治疗 DTC 骨转移所致骨痛的有效率与患者年龄、性别、肿瘤病理类型及是否合并其他部位转移等因素无明显相关^[6,10]。影像学检查包括 X 线、CT、MRI 和核素显像等可用于评估骨转移灶变化,如消失、缩小、稳定或增大、增多等。经单纯¹³¹I 治疗后,DTC 骨转移病灶缓解率为 2.8%~55.8%,可能与个体差异、骨转移程度不同及样本量小等因素有关^[4-6,9-11];在部分研究^[4,6,9]中,经单纯¹³¹I 治疗后,DTC 骨转移缓解率低于 3.5%,但 54%以上患者病情稳定。

1.2 远期疗效 DTC 骨转移合并其他疾病患者生存率低;经¹³¹I 联合其他治疗患者生存率高于单一¹³¹I 治疗。QIU 等^[6]观察¹³¹I 对 106 例 DTC 骨转移患者的疗效,中位随访时间 10.53 年,其中仅 5 例病灶不摄碘,治疗后 5 年、10 年生存率分别为 86.5%和 57.9%。罗娟章等^[8]随访观察 60 例 DTC 骨转移患者,其中 26 例接受¹³¹I 治疗,5 年和 10 年生存率为 73.1%和 24.7%。QIU 等^[9]对 DTC 高功能远处转移的研究结果显示,经单一¹³¹I 或联合其他方式治疗后,DTC 骨转移患者 10 年生存率为 50%。郑容等^[11]于 1973—1999 年对 32 例 DTC 骨转移患者进行长期随访,中位随访时间 19 年,全部患者 5 年和 10 年总生存率分别为 91%和 79%;骨转移后 5 年和 10 年生存率分别为 71%和 53%,接受单纯¹³¹I 治疗者 5 年生存率为 61%;14 例单纯骨转移患者 5 年生存率为 100%,18 例合并

其他部位转移患者发生骨转移后 5 年生存率为 47%,其生存率存在显著差别。PITTAS 等^[12]随访 146 例 DTC 骨转移患者 38 年,其中 74 例接受¹³¹I 治疗者 5 年生存率为 39%,5 年和 10 年总体生存率为 25%和 13%。BERNIER 等^[13]观察 109 例 DTC 骨转移患者,其中 95 例接受¹³¹I 治疗,治疗剂量≤7.4 GBq 者中位生存时间 2.4 年,>7.4 GBq 者中位生存时间 5.6 年;5、10 及 20 年总生存率分别为 41%、15%和 7%。SCHLUMBERGER 等^[14]以¹³¹I 联合或治疗方式或单独治疗 394 例甲状腺癌肺转移和/或骨转移,其中 108 例单纯骨转移患者 10 年生存率 21%;72 例合并肺转移的骨转移患者 10 年生存率 13%,差异有统计学意义;全部患者 5、10、15 年生存率为 55%、40%和 33%。ORITA 等^[15]回顾性分析 52 例 DTC 骨转移患者,中位随访时间 4.3 年,其中 26 例接受¹³¹I 治疗者 5 年生存率为 59%,DTC 骨转移患者 5 年疾病特异性生存率为 36%、10 年为 10%。许艳红等^[16]对 28 例以骨转移为首发症状的 DTC 患者进行生存分析,发现其 5 年和 10 年生存率分别为 93.0%和 71.0%。CALIFANO 等^[17]分析 52 例 DTC 骨转移患者预后情况,其中 42 例接受¹³¹I 治疗,诊断骨转移后中位随访时间为 34 个月,确诊骨转移后 2、5、10 年生存率分别为 63.5%、38.0%和 9.7%。ZETTINIG 等^[18]对 41 例 DTC 骨转移患者进行随访,其中 32 例接受¹³¹I 治疗者 5 年生存率 84%,而未接受¹³¹I 治疗者 5 年生存率仅 20%。

盛方军等^[5]对比放射治疗(简称放疗)和¹³¹I 治疗 DTC 骨转移的效果,发现¹³¹I 治疗组 5 年生存率 75.38%,放疗组 5 年生存率 61.82%,提示¹³¹I 治疗有助于延长患者总体生存期。汪永旭等^[7]分析¹³¹I 联合甘氨酸双唑钠治疗 DTC 骨转移的疗效,单纯¹³¹I 治疗组 5 年生存率为 55.56%,联合治疗组为 75.93%,差异有统计学意义。WU 等^[19]对 77 例 DTC 骨转移患者随访 41 年,其中 23 例仅接受¹³¹I 治疗者中位生存期为 3.9 年,1、2、3、5、10 年生存率为 86%、81%、61%、35%和 23%;54 例接受¹³¹I 联合其他治疗者中位生存期为 7.7 年,1、2、3、5、10 年生存率为 96%、92%、86%、69%和 30%。

2 ¹³¹I 治疗 DTC 骨转移疗效的影响因素

骨转移病灶是否摄碘、¹³¹I 累积剂量、年龄、病理类型、是否合并骨外器官转移、¹³¹I 联合其他治疗方式、骨转移发现时间、是否存在临床骨相关事件(skeletal-related events, SRE)及骨转移灶大小及数量均可影响¹³¹I 治疗 DTC 骨转移的疗效,且各因素之

间存在交互作用,应予全面考虑、综合评价。

骨转移灶是否摄碘直接影响疗效,转移灶摄碘者生存率较高^[20-22]。MATTA-COELHO 等^[22]发现骨转移灶摄碘 DTC 患者 5 年和 10 年生存率分别为 76% 和 67%,不摄碘者分别为 44% 和 31%。随着¹³¹I 治疗次数和累积剂量增高,总生存率亦有所提升^[13,19]。ORITA 等^[15]认为接受¹³¹I 治疗患者具有明显生存优势(¹³¹I 累积剂量 100~600 mCi)。DURANTE 等^[23]观察 444 例 DTC 远处转移患者,发现远处转移灶不摄碘者预后差,10 年生存率仅为 10%,中位生存期仅为 3~5 年。年龄亦为影响疗效的重要因素,年龄较小者预后明显好于年龄较大者^[4,8,10,13,19]; <45 岁患者中位生存期为 15.2 年,≥45 岁者中位生存期仅为 3.3 年^[13];且¹³¹I 治疗对于年龄 <45 岁患者缓解骨痛、清除病灶及降低 Tg 效果均较好^[4,10]。既往研究^[4,10]显示,¹³¹I 对 PTC 患者的疗效优于 FTC。CALIFANO 等^[17]分析与骨转移相关死亡率,发现 PTC 死亡者多无骨转移。¹³¹I 治疗对于 DTC 骨转移伴肺、纵隔、肝、脑等远处转移者的效果明显低于仅发生骨转移者^[4,6,8-13,15,20,23]。罗娟章等^[8]发现,多脏器转移患者 10 年生存率为 0;另有研究^[6,9,23]显示,伴骨外其他远处转移患者 10 年生存率与单纯骨转移患者相差 1~3 倍。

相比单纯¹³¹I 治疗,¹³¹I 联合手术可取得更好疗效^[6,11,13,18];经¹³¹I 联合手术治疗后,DTC 骨转移患者 10 年生存率为 69.71%,而接受单纯¹³¹I 治疗者 10 年生存率为 45.07%^[6]。一项回顾性研究^[24]表明,经皮骨成形术联合¹³¹I 治疗可获得良好的降低 Tg、缓解骨痛、增强骨稳定性等疗效。有学者^[6]认为应以手术治疗有限数量或单一骨转移,尤其是出现病理性骨折或压迫症状者,术后以¹³¹I 作为辅助治疗。¹³¹I 联合放射增敏剂甘氨酸双唑钠可提高患者 5 年生存率,且降低 Tg、减轻骨痛效果优于单纯¹³¹I^[7]。¹³¹I 联合其他治疗手段,包括手术、放疗、靶向治疗、药物(抑制骨吸收药物)等,可使 DTC 骨转移患者的中位生存期达到 7.7 年(95%CI 5.4~9.9 年),而单纯¹³¹I 治疗后中位生存期仅 3.9 年(95%CI 2.0~5.8 年)^[19]。ANDRADE 等^[25]认为¹³¹I 联合唑来膦酸能减少患者发生新的 SRE 的机会,还可能影响总体生存率。

骨转移作为 DTC 首发症状而确诊者预后好于治疗后随访过程中发现骨转移者^[13,15-16,20],原因可能是经¹³¹I 治疗后形成的骨转移病灶相比治疗前骨转移灶更具有侵袭性^[13]。SRE 通常指恶性肿瘤骨转移所致

病理性骨折、需要放疗干预的骨痛、须手术治疗或预防即将发生的骨折以及脊髓压迫和高钙血症;出现 SRE 可能降低患者生活质量和生存期^[20,25-26]。在骨转移灶大小及数量方面,骨转移灶越大、数量越多,则¹³¹I 疗效越差^[26,6,20,25],单一转移灶患者 10 年生存率 74.41%,出现多发转移灶后降至 47.07%^[6]。

3 ¹³¹I 治疗 DTC 骨转移的安全性

¹³¹I 治疗 DTC 骨转移的不良反应较少。PETRICH 等^[21]发现年龄 <45 岁患者治疗过程中仅出现血细胞减少;而 99 例年龄 ≥45 岁患者中,36 例出现不良反应,其中 20 例出现中、重度血细胞减少,4 例出现骨髓增生抑制,4 例出现急性髓系白血病。郑容等^[11]的研究结果显示,32 例中,25 例出现全身乏力或轻微消化道症状,7 例甲状腺区疼痛,1 例伴甲状腺区软组织肿胀;经对症处理 1~2 周后症状消失。

4 小结

¹³¹I 是治疗 DTC 骨转移的主要手段之一,安全性较好,可有效改善患者预后。病灶摄碘、摄碘剂量高、患者年龄较轻、DTC 病理亚型为 PTC、未合并骨外远处转移、¹³¹I 联合其他治疗、以骨转移为 DTC 首发症状、无 SRE、转移灶小及数量少者预后较好。

【参考文献】

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2019[J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69(1): 7-34.
- [2] 李继勇, 罗琦, 吴惠红. 分化型甲状腺癌术后复发转移的监测指标及影响因素分析[J]. 中国临床研究, 2017, 30(1): 69-71.
- [3] 袁耿彪, 匡安仁. 钠碘转运体与分化型甲状腺癌[J]. 中国介入影像与治疗学, 2005, 2(1): 6-9.
- [4] 陶衍能, 陈汉华, 韦令欣. ¹³¹I 治疗分化型甲状腺癌骨转移的疗效评价[J]. 中华全科医学, 2012, 10(12): 1896-1897.
- [5] 盛方军, 王嫚, 杨璐, 等. 比较分析¹³¹I 与放化疗治疗分化型甲状腺癌骨转移的临床疗效及对患者的生存影响[J]. 中国地方病防治杂志, 2016, 31(2): 131-133.
- [6] QIU Z L, SONG H J, XU Y H, et al. Efficacy and survival analysis of ¹³¹I therapy for bone metastases from differentiated thyroid cancer [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(10): 3078-3086.
- [7] 汪永旭, 朱军, 蒋伟丰. ¹³¹I 联合甘氨酸双唑钠治疗分化型甲状腺癌骨转移的疗效观察[J]. 中国临床药理学杂志, 2014, 30(4): 297-299.
- [8] 罗娟章. 分化型甲状腺癌骨转移的治疗和预后[D]. 昆明: 昆明医科大学, 2018: 1-57.
- [9] QIU Z L, SHEN C T, LUO Q Y. Clinical management and outcomes in patients with hyperfunctioning distant metastases

- from differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine therapy[J]. *Thyroid*, 2015, 25(2):229-237.
- [10] 袁峰, 饶茂华, 唐嘉励, 等. 碘-131 治疗分化型甲状腺癌骨转移的临床效果及其影响因素[J]. *新乡医学院学报*, 2019, 36(6):551-553, 557.
- [11] 郑容, 唐谨, 贾莹莹, 等. ¹³¹I 治疗分化型甲状腺癌骨转移结果[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2001, 10(3):192-195.
- [12] PITTAS A G, ADLER M, FAZZARI M, et al. Bone metastases from thyroid carcinoma: Clinical characteristics and prognostic variables in one hundred forty-six patients [J]. *Thyroid*, 2000, 10(3):261-268.
- [13] BERNIER M O, LEENHARDT L, HOANG C, et al. Survival and therapeutic modalities in patients with bone metastases of differentiated thyroid carcinomas[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(4):1568-1573.
- [14] SCHLUMBERGER M, CHALLETON C, de VATHAIRE F, et al. Radioactive iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastases from thyroid carcinoma[J]. *J Nucl Med*, 1996, 37(4):598-605.
- [15] ORITA Y, SUGITANI I, MATSUURA M, et al. Prognostic factors and the therapeutic strategy for patients with bone metastasis from differentiated thyroid carcinoma[J]. *Surgery*, 2010, 147(3):424-431.
- [16] 许艳红, 宋红俊, 邱忠领, 等. 以骨转移为首发症状的分化型甲状腺癌的临床特征与生存分析[J]. *肿瘤*, 2011, 31(6):538-541.
- [17] CALIFANO I, DEUTSCH S, LOWENSTEIN A, et al. Outcomes of patients with bone metastases from differentiated thyroid cancer[J]. *Arch Endocrinol Metab*, 2018, 62(1):14-20.
- [18] ZETTINIG G, FUEGER B J, PASSLER C, et al. Long-term follow-up of patients with bone metastases from differentiated thyroid carcinoma—surgery or conventional therapy? [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2002, 56(3):377-382.
- [19] WU D, GOMES LIMA C J, MOREAU S L, et al. Improved survival after multimodal approach with ¹³¹I treatment in patients with bone metastases secondary to differentiated thyroid cancer[J]. *Thyroid*, 2019, 29(7):971-978.
- [20] MAZZIOTTI G, FORMENTI A M, PANAROTTO M B, et al. Real-life management and outcome of thyroid carcinoma-related bone metastases: Results from a nationwide multicenter experience[J]. *Endocrine*, 2018, 59(1):90-101.
- [21] PETRICH T, WIDJAJA A, MUSHOLT T J, et al. Outcome after radioiodine therapy in 107 patients with differentiated thyroid carcinoma and initial bone metastases: Side-effects and influence of age[J]. *Eur J Nucl Med*, 2001, 28(2):203-208.
- [22] MATTIA-COELHO C, SIMOES-PEREIRA J, VILAR H, et al. Bone metastases from thyroid carcinoma of follicular origin: A single institutional experience[J]. *Eur Thyroid J*, 2019, 8(2):96-101.
- [23] 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]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(8):2892-2899.
- [24] SONG H J, WU C G, XUE Y L, et al. Percutaneous osteoplasty combined with radioiodine therapy as a treatment for bone metastasis developing after differentiated thyroid carcinoma[J]. *Clin Nucl Med*, 2012, 37(6):e129-133.
- [25] ANDRADE F, PROBSTNER D, DECNOP M, et al. The impact of zoledronic acid and radioactive iodine therapy on morbidity of patients with bone metastases of thyroid cancer derived from follicular cells[J]. *Eur Thyroid J*, 2019, 8(1):46-55.
- [26] CHOI Y M, KIM W G, KWON H, et al. Early prognostic factors at the time of diagnosis of bone metastasis in patients with bone metastases of differentiated thyroid carcinoma[J]. *Eur J Endocrinol*, 2016, 175(3):165-172.