

论著·临床研究

^{131}I 治疗分化型甲状腺癌伴肺转移的效果评价及其影响因素分析

徐忠匀, 吴书其, 王少雁, 王丹阳, 傅宏亮

上海交通大学医学院附属新华医院核医学科, 上海 200092

[摘要] 目的· 评价碘-131 (^{131}I) 治疗分化型甲状腺癌 (differentiated thyroid carcinoma, DTC) 肺转移的效果, 并分析影响其疗效的相关因素。方法· 对 2012 年 4 月—2016 年 5 月于上海交通大学医学院附属新华医院核医学科行 ^{131}I 治疗的 DTC 肺转移患者 (共 95 例, 其中女性 62 例, 男性 33 例), 以血清甲状腺球蛋白水平结合 ^{18}F -氟代脱氧葡萄糖 (^{18}F -fluorodeoxyglucose, ^{18}F -FDG) 正电子发射计算机断层扫描 (positron-emission tomography/computed tomography, PET/CT) 评价 ^{131}I 的疗效。对性别、年龄、病理类型、 ^{131}I 治疗前是否诊断肺转移、肺转移灶聚碘以及 ^{18}F -FDG 摄取情况、肺部病灶数目及大小、肺外远处转移等可能影响疗效的因素使用秩和检验和 χ^2 检验行单因素分析, 绘制受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线并进行多因素 Logistic 回归分析。结果· ^{131}I 治疗 DTC 肺转移的有效率为 53.68%, 无效率 46.32%。单因素分析结果显示: 患者年龄 <45 岁 ($P=0.004$)、肺转移灶 ^{18}F -FDG 最大标准摄取值 (maximum standardized uptake value, SUV_{max}) ($P=0.004$)、肺部病灶大小 ($P=0.000$)、肺转移灶聚碘情况 ($P=0.022$)、 ^{131}I 治疗前是否诊断肺转移 ($P=0.000$) 及是否合并肺外远处转移 ($P=0.014$) 与疗效相关。用 ROC 曲线得出不同疗效的患者肺转移灶 ^{18}F -FDG SUV_{max} 的临界值为 1.45 (敏感度 56.8%, 特异度 76.5%), 肺部病灶直径的临界值为 9.63 mm (敏感度 43.2%, 特异度 88.2%)。进一步的多因素分析结果显示: 年龄、肺部病灶大小、肺转移灶 ^{18}F -FDG SUV_{max}、治疗前是否诊断肺转移是影响 ^{131}I 治疗 DTC 肺转移的确定性因素。**结论** · ^{131}I 对 DTC 肺转移的疗效确切; DTC 肺转移患者中, 年龄 <45 岁, 在 ^{131}I 治疗前就已发现肺转移、肺转移灶 ^{18}F -FDG SUV_{max} 低、肺部病灶直径 <9.63 mm 的患者 ^{131}I 治疗效果好。

[关键词] 甲状腺肿瘤; 肿瘤转移; 肺; 放射疗法; 碘放射性同位素

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2019.04.015 **[中图分类号]** R452 **[文献标志码]** A

Curative efficacy and influencing factors of ^{131}I treatment for pulmonary metastases from differentiated thyroid carcinoma

XU Zhong-yun, WU Shu-qi, WANG Shao-yan, WANG Dan-yang, FU Hong-liang

Department of Nuclear Medicine, Xinhua Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China

[Abstract] Objective · To investigate the curative efficacy and influential factors of ^{131}I treatment for pulmonary metastases from differentiated thyroid carcinoma (DTC). Methods · A total of 95 DTC patients (33 males and 62 females) with pulmonary metastasis who underwent ^{131}I treatment in Department of Nuclear Medicine, Xinhua Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, from April 2012 to May 2016 were retrospectively analyzed. The efficacy of ^{131}I treatment was assessed using determination of serum thyroglobulin level and ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/computed tomography (^{18}F -FDG PET/CT). The possible factors affecting efficacy included gender, age, pathological classification, whether pulmonary metastasis diagnosed before treatment, the iodine and ^{18}F -FDG uptake of pulmonary lesions, the size and number of lung lesions, extrapulmonary distant metastasis. Univariate analysis was performed using Rank test and χ^2 test, the critical value was obtained through receiver operating characteristic (ROC) curve and Logistic regression was also performed. Results · The rates of efficacy and inefficacy of ^{131}I treatment were 53.68% and 46.32%, respectively. Univariate analyses showed that maximum standardized uptake value (SUV_{max}) evaluated by ^{18}F -FDG PET/CT ($P=0.004$), the size of lung metastases ($P=0.000$), age <45 years ($P=0.004$), ^{131}I uptake ($P=0.022$), whether pulmonary metastasis diagnosed before treatment ($P=0.000$), extrapulmonary distant metastasis ($P=0.014$) were the factors influencing outcome of ^{131}I treatment. The critical value of ^{18}F -FDG uptake for patients obtained by ROC curve was 1.45 (sensitivity of 56.8% and specificity of 76.5%) and the critical value of lung lesion diameter was 9.63 mm (sensitivity of 43.2% and specificity of 88.2%). Multivariate Logistic regression analysis showed that the influential factors included the age of patients, the size and ^{18}F -FDG SUV_{max} of lung metastases and whether pulmonary metastasis diagnosed before treatment. Conclusion · ^{131}I treatment is an effective method for pulmonary metastases from DTC. The patients aged less than 45 years, with the lung lesion size less than 9.63 cm, low ^{18}F -FDG SUV_{max} and diagnosed before treatment may have good response to ^{131}I treatment.

[Key words] thyroid neoplasm; neoplasm metastasis; lung; radiotherapy; iodine radioisotope

甲状腺癌是内分泌系统较常见的恶性肿瘤, 以分化型甲状腺癌 (differentiated thyroid carcinoma, DTC) 最为常见, 其可分为乳头状甲状腺癌 (papillary thyroid

carcinoma, PTC) 和滤泡状甲状腺癌 (follicular thyroid carcinoma, FTC)。DTC 通常进展缓慢, 然而一旦发生远处转移则严重影响患者预后。肺转移是 DTC 常见的

[作者简介] 徐忠匀(1994—), 女, 布依族, 硕士生; 电子信箱: xzhongyun@126.com。

[通信作者] 傅宏亮, 电子信箱: fu_hongliang@163.com。



远处转移方式,发生率为2%~20%^[1],10年生存率为25%~85%^[2-5]。对于无法手术切除肿瘤但具备摄碘功能的肺转移患者,碘-131(¹³¹I)治疗已成为其主要的治疗手段。本研究旨在评价¹³¹I对DTC肺转移的疗效,并分析影响其疗效的相关因素,为DTC肺转移患者的治疗方案制定及预后评估提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集2012年4月—2016年5月于上海交通大学医学院附属新华医院核医学科治疗的95例DTC患者。其中男性33例,女性62例,年龄21~77岁,平均(55.00±13.28)岁。其病理类型为PTC 88例,FTC 7例。纳入标准:①¹³¹I清除术后残留甲状腺组织(清甲)成功后,使用治疗或诊断剂量进行¹³¹I全身显像(¹³¹I whole body scan,¹³¹I-WBS)的结果阳性且血清甲状腺球蛋白(thyroglobulin,Tg)水平升高,以此诊断为DTC肺转移的患者。②胸部CT或PET/CT等影像学检查诊断为DTC肺转移的患者。③术后病理或活检证实为DTC肺转移的患者。符合上述条件之一即可。本研究入组患者不包括合并其他原发肿瘤的患者。随访时间≥2年。

1.2 ¹³¹I治疗方法

患者在治疗前常规停用左旋甲状腺素3~4周,检测血清游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine,FT3)、游离甲状腺素(free thyroxine,FT4)、促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone,TSH)、Tg、抗甲状腺球蛋白抗体(anti-thyroglobulin antibodies,TgAb)和血常规、肝肾功能指标,以及进行¹³¹I-WBS、¹⁸F-FDG PET/CT等检查。明确或可疑发生肺、骨转移的首次治疗剂量为3.70~5.55 GBq,合并肺、骨转移的第2次及之后治疗的剂量为7.40~9.25 GBq。每次¹³¹I治疗的间隔时间为6~12个月。

1.3 肺转移的疗效评价标准

本研究以解剖显像[参照实体肿瘤的疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumours, RECIST)^[6]]及Tg水平的变化^[7-8]作为疗效评估的指标。疗效分为4个类型:①治愈。所有目标病灶消失,且TSH抑制状态下、TSH刺激后和无TgAb干扰时,均检测不到Tg(<1 μg/L)。②缓解。所有目标病灶半径的总和至少减小30%,且Tg水平下降大于25%。③稳定。目标病灶大小达不到缓解、恶化标准,且Tg水平下降或上升小于25%。④无效。

¹³¹I-WBS及¹⁸F-FDG PET/CT示目标病灶放射性增强、病灶数目增多或病灶半径增加(总和至少增加20%),Tg处于高水平、无明显下降或上升大于25%,满足以上任意一条件则判定治疗无效(出现新的病灶也可认为是无效)。有效包括治愈、缓解及稳定。

1.4 观察因素

患者性别、年龄、病理类型、治疗前是否诊断肺转移、肺转移灶聚碘以及¹⁸F-FDG摄取情况、肺部病灶数目及大小、肺外远处转移等因素可能影响¹³¹I对DTC肺转移的疗效。对上述因素进行秩和检验、χ²检验、受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线绘制和多因素Logistic回归分析,筛选影响¹³¹I治疗效果的相关因素。

1.5 统计学分析

应用SPSS 22.0软件对数据进行分析。采用秩和检验及χ²检验分别对非正态分布的定量及定性资料进行单因素分析;采用ROC曲线将连续变量转换为分类变量,并获得临界值,以进行下一步多因素分析;采用Logistic回归进行多因素分析。采用Spearman相关分析判断肺转移病灶的大小与¹⁸F-FDG最大标准摄取值(maximum standardized uptake value,SUV_{max})的关系。*P*<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ¹³¹I治疗DTC肺转移的疗效评价

95例肺转移患者中,病灶聚碘的患者为53例,不聚碘的为42例;有效率53.68%,无效率46.32%。¹³¹I治疗的最小累计剂量为1.85 GBq,最大累计剂量为122.10 GBq,平均剂量为26.68 GBq;其中有有效组51例患者的平均累积剂量为26.41 GBq,无有效组44例患者的平均累积剂量为27.05 GBq。

2.2 ¹³¹I治疗DTC肺转移效果的影响因素的单因素分析

对可能影响¹³¹I治疗DTC肺转移效果的9个因素进行单因素分析,其中定量资料的分析结果为:¹³¹I治疗DTC肺转移有效组患者的肺转移灶¹⁸F-FDG SUV_{max}为0.85±0.50,无效组患者的肺转移灶¹⁸F-FDG SUV_{max}为1.85±0.70,差异有统计学意义(*P*=0.004);治疗有效组的肺部病灶直径为(6.50±4.52)mm,无效组病灶直径为(8.50±4.50)mm,差异有统计学意义(*P*=0.000)。

定性资料的分析结果(表1)显示:患者年龄、治疗前

是否诊断肺转移、肺转移灶聚碘情况、是否合并肺外远处转移与¹³¹I对DTC肺转移的疗效相关。对于年龄≥45岁、肺转移灶不聚碘、在首次治疗时未发现肺转移、合并肺外远处转移的患者，¹³¹I对DTC肺转移的疗效差。而患者的性别、病理类型、肺部病灶数目等因素与¹³¹I疗效无关。

表1 95例接受¹³¹I治疗的DTC肺转移患者定性资料的单因素分析结果
Tab 1 Univariate analysis of enumeration data of 95 DTC patients with pulmonary metastasis treated with ¹³¹I

因素	N	有效数/n (%)	P值
性别			0.324
男	33	20 (60.61)	
女	62	31 (50.00)	
年龄			0.004
<45岁	24	19 (79.17)	
≥45岁	71	32 (45.07)	
病理类型			0.839
PTC	88	48 (54.55)	
FTC	7	3 (42.86)	
肺转移诊断时间			0.000
治疗前	77	48 (62.34)	
治疗后	18	3 (16.67)	
肺转移数目			0.448
多发	85	44 (51.76)	
单发	10	7 (70.00)	
肺外远处转移			0.014
有	18	5 (27.78)	
无	77	46 (59.74)	
肺转移灶聚碘			0.022
聚碘	53	34 (64.15)	
未聚碘	42	17 (40.48)	

2.3 ¹³¹I治疗DTC肺转移效果的影响因素的多因素分析

用ROC曲线(图1)得出不同疗效的患者肺转移灶¹⁸F-FDG SUV_{max}的临界值为1.45(敏感度56.8%，特异度76.5%)，肺部病灶直径的临界值为9.63 mm(敏感度43.2%，特异度88.2%)。以此为界将2组连续变量转变成分类变量，与上述差异有统计学意义的定性资料一同作为自变量引入，行Logistic回归分析(后向选择变量)。对模型进行似然比检验，结果示 $\chi^2=39.250$, $P=0.000$ ，表明该模型具有统计学意义。最终保留在回归方程中的4个独立因素为年龄、肺部病灶直径、肺转移灶¹⁸F-FDG SUV_{max}、¹³¹I治疗前是否诊断肺转移(表2)。为判断肺转移灶¹⁸F-FDG SUV_{max}是否与其大小有关，对两者进行Spearman相关分析，结果示 $r_s=0.577$, $P=0.000$ ，表明两者相关。

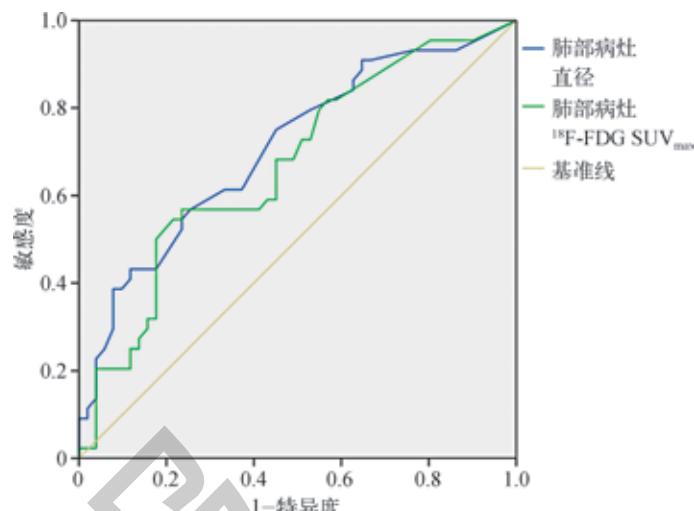


图1 95例接受¹³¹I治疗的DTC肺转移患者肺部病灶直径及¹⁸F-FDG SUV_{max}的ROC曲线
Fig 1 ROC curves of lung lesion diameter and ¹⁸F-FDG SUV_{max} in 95 DTC patients with pulmonary metastasis treated with ¹³¹I

表2 ¹³¹I对DTC肺转移疗效的影响因素的Logistic回归分析结果
Tab 2 Influencing factors of ¹³¹I treatment for DTC with pulmonary metastasis analyzed by Logistic regression

变量及常数	回归系数	统计学指标		
		标准误	Wald值	P值
年龄	-1.699	0.674	6.350	0.012
¹⁸ F-FDG SUV _{max}	-1.289	0.555	5.404	0.020
肺部病灶直径	-1.411	0.626	5.075	0.024
肺转移诊断时间	-2.664	0.812	10.772	0.001
				0.070

3 讨论

在¹³¹I治疗DTC肺转移的相关报道中，有效率为50%~80%^[9-11]。本研究采用Tg水平以及¹⁸F-FDG PET/CT评估¹³¹I的治疗反应，¹³¹I治疗DTC肺转移的有效率为53.68%，与文献报道的水平接近。该结果表明Tg水平、¹⁸F-FDG PET/CT在评估¹³¹I对DTC肺转移的疗效方面发挥重要的作用，应综合Tg水平和¹⁸F-FDG PET/CT的结果对疗效进行评估。当Tg和¹³¹I-WBS阴性，即Tg<1 μg/L、¹³¹I-WBS未检测到高于本底的病灶，且在¹⁸F-FDG PET/CT上观察到所有目标病灶消失时可判定为临床治愈。对于Tg、¹³¹I-WBS均为阳性的患者，其DTC转移灶分化良好，应考虑¹³¹I治疗。此外，在¹³¹I治疗过程中，有部分患者表现为Tg阳性、¹³¹I-WBS阴性，其原因可能有：①肺转移灶失分化，病灶丧失摄碘功能。②肺转移灶过小，低于显像设备探测的灵敏度。③诊断剂量下¹³¹I-WBS用量小，出现假阴性的结果。④Tg合成机制与钠碘转运体(sodium-iodide

symporte, NIS) 机制分离等^[12-13]。排除假阴性的情况后对于病灶不摄碘者, 则不再适宜行¹³¹I治疗, 应考虑其他治疗方式, 如分子靶向治疗或体外放射治疗。

¹³¹I清灶的疗效与转移灶摄取¹³¹I的程度、¹³¹I在病灶中的滞留时间直接相关, 还可能受到其他因素的影响。本研究分析了性别、年龄、病理类型、治疗前是否诊断肺转移、肺转移灶聚碘以及¹⁸F-FDG摄取情况、肺部病灶的数目及大小、肺外远处转移共9个可能因素对疗效的影响。结果表明患者的年龄、肺部病灶直径及¹⁸F-FDG SUV_{max}、治疗前是否诊断肺转移是独立影响¹³¹I治疗效果的确定性因素。单因素分析结果显示的肺转移灶聚碘情况、是否合并肺外远处转移在多因素Logistic回归分析中被剔除, 可能与其对本研究中观察对象的影响较小, 或者与受到其他因素的干扰较大有关。

在本研究中, 年龄是预测¹³¹I治疗效果的重要因素, 年龄<45岁的患者疗效较好。患者的年龄与肿瘤分化相关, 年龄越小肿瘤分化程度越高, 对碘的亲和力也就越高; 反之, 患者诊断为DTC时年龄越大, 则越容易发生转移, 肿瘤的侵袭性越高, 无病生存期越短, 预后也越差^[9]。一些研究^[9, 14]认为, 转移性病灶的大小是预测预后和生存的重要因素, 是DTC患者预后不良和死亡的重要预测因子。本次研究表明, 当患者肺部病灶直径≥9.63 mm时, ¹³¹I的疗效较肺部病灶直径<9.63 mm的患者差, 并且对于肺部病灶直径≥9.63 mm的患者, 其转移灶摄碘能力较肺部病灶直径<9.63 mm的患者低。再者, 转移灶

的¹⁸F-FDG SUV_{max}也与疗效密切相关。一般情况下DTC病灶对¹⁸F-FDG的摄取与Tg水平呈正相关, 与摄碘能力呈负相关^[15], 因此病灶的SUV_{max}越高, 疗效越差; 并且, 病灶的SUV_{max}也与其大小存在一定的相关性, 病灶越大则SUV_{max}越高^[16]。另外, ¹³¹I的疗效还与治疗前是否诊断肺转移有关。在治疗前就已发现肺转移的患者, 其疗效好于治疗后发现转移的患者。在治疗早期, 患者在确诊肺转移时往往不伴有临床症状, 其诊断主要通过¹⁸F-FDG PET/CT、¹³¹I-WBS以及检测Tg水平。相关研究^[3, 9]表明, 通过影像学诊断的肺转移患者, 其预后情况好于已出现临床表现的患者。此外, 单因素分析结果显示, DTC患者的性别、病理类型、肺部病灶数目等因素对¹³¹I治疗DTC肺转移的效果并无显著影响。

本研究通过分析¹³¹I治疗DTC肺转移的效果及影响因素, 为临床制定最佳治疗方案、预测疗效及评估预后提供了参考价值。不过, 本研究尚存在一些局限性: ①本研究为回顾性研究, 且样本量较小, 难以对预后因素进行进一步分层分析。②随访时间较短, 进一步研究需要更长时间的随访期和进展期的整体生存分析。

综上, ¹³¹I对DTC肺转移的疗效确切, 对于Tg、¹³¹I-WBS均为阳性的DTC肺转移的患者, 应考虑¹³¹I治疗; 对于治疗过程中, 在已排除假阴性的情况下病灶不摄碘者应考虑其他治疗方式。对于年龄<45岁、在¹³¹I治疗前就已发现肺转移、肺转移灶¹⁸F-FDG SUV_{max}低、肺部病灶直径<9.63 mm的患者, ¹³¹I治疗的效果较好。

参·考·文·献

- [1] Lin JD, Chao TC, Chou SC, et al. Papillary thyroid carcinomas with lung metastases[J]. Thyroid, 2004, 14(12): 1091-1096.
- [2] Mihailovic J, Stefanovic L, Malesevic M, et al. The importance of age over radioiodine avidity as a prognostic factor in differentiated thyroid carcinoma with distant metastases[J]. Thyroid, 2009, 19(3): 227-232.
- [3] Cho SW, Choi HS, Yeom GJ, et al. Long-term prognosis of differentiated thyroid cancer with lung metastasis in Korea and its prognostic factors[J]. Thyroid, 2014, 24(2): 277-286.
- [4] Chopra S, Garg A, Ballal S, et al. Lung metastases from differentiated thyroid carcinoma: prognostic factors related to remission and disease-free survival[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2015, 82(3): 445-452.
- [5] Ito Y, Higashiyama T, Takamura Y, et al. Clinical outcomes of patients with papillary thyroid carcinoma after the detection of distant recurrence[J]. World J Surg, 2010, 34(10): 2333-2337.
- [6] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2): 228-247.
- [7] Qiu ZL, Xue YL, Song HJ, et al. Comparison of the diagnostic and prognostic values of ^{99m}Tc-MDP-planar bone scintigraphy, ¹³¹I-SPECT/CT and ¹⁸F-FDG-PET/CT for the detection of bone metastases from differentiated thyroid cancer[J]. Nucl Med Commun, 2012, 33(12): 1232-1242.
- [8] 崔静, 高永举, 武新宇. 分化型甲状腺癌肺转移灶放射性碘治疗临床疗效评估[J]. 肿瘤影像学, 2016, 25(4): 353-356.
- [9] Sohn SY, Kim HI, Kim YN, et al. Prognostic indicators of outcomes in patients with lung metastases from differentiated thyroid carcinoma during long-term follow-up[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2017, 88(2): 318-326.
- [10] Zhang X, Liu DS, Luan ZS, et al. Efficacy of radioiodine therapy for treating 20 patients with pulmonary metastases from differentiated thyroid cancer and a meta-analysis of the current literature[J]. Clin Transl Oncol, 2018, 20(7): 928-935.
- [11] 王任飞, 谭建, 张桂芝, 等. ¹³¹I治疗分化型甲状腺癌肺转移的疗效评价及影响因素探讨[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2015, 35(4): 258-261.
- [12] Fatourechi V, Hay ID. Treating the patient with differentiated thyroid cancer with thyroglobulin-positive iodine-131 diagnostic scan-negative metastases: including comments on the role of serum thyroglobulin monitoring in tumor surveillance[J]. Semin Nucl Med, 2000, 30(2): 107-114.
- [13] Castro MR, Bergert ER, Goellner JR, et al. Immunohistochemical analysis of sodium iodide symporter expression in metastatic differentiated thyroid cancer: correlation with radioiodine uptake[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2001, 86(11): 5627-5632.
- [14] Kim M, Kim WG, Park S, et al. Initial size of metastatic lesions is best prognostic factor in patients with metastatic differentiated thyroid carcinoma confined to the lung[J]. Thyroid, 2017, 27(1): 49-58.
- [15] 武凤玉, 王振光. ¹⁸F-FDG PET/CT显像在甲状腺肿瘤中的应用[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2016, 36(2): 192-195.
- [16] Qiu ZL, Wei WJ, Shen CT, et al. Diagnostic performance of ¹⁸F-FDG PET/CT in papillary thyroid carcinoma with negative ¹³¹I-WBS at first postablation, negative Tg and progressively increased TgAb level[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 2849.

[收稿日期] 2018-10-30

[本文编辑] 崔黎明