

甲状腺疾病

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.001930

复发及转移性甲状腺癌外照射的临床结果分析

侯晓荣, 沈 晶, 胡 克, 马佳彬, 甄宏楠, 张福泉

(北京协和医学院中国医学科学院北京协和医院放疗科, 北京 100730)

【摘要】目的:分析外照射在复发及转移性甲状腺癌患者中的临床疗效及毒副反应。**方法:**回顾分析 2008 年 1 月至 2018 年 1 月北京协和医院放疗科收治的复发及转移性甲状腺癌患者 64 例, 转移性甲状腺癌 29 例, 复发性甲状腺癌 35 例。外照射采用三维适形、调强放疗或立体定向放疗技术。评价全组患者生存、疗效及毒副反应。疗效评估参照 VRS 主诉疼痛分级法和 RECIST1.1 实体瘤疗效评价标准。采用 Kaplan-Meier 法计算生存率, Cox 模型进行预后因素分析。**结果:**中位随访时间 38 个月, 2 年和 3 年的总生存率分别为 67.2%(95%CI=0.556~0.787)和 51.6%(95%CI=0.394~0.638)。病理类型是影响总生存率的预后因素(HR=0.32, 95%CI=0.163~0.629, $P=0.001$)。40 例可测量病灶外照射 1 个月后和 2 年的 DCR 分别为 92.5%和 60.94%。全组患者均未出现 RTOG-3 级及以上毒副反应。**结论:**对于复发及转移性甲状腺癌患者, 外照射治疗可明显改善症状、控制局部病灶。

【关键词】甲状腺癌; 外照射; 复发; 转移; 预后

【中图分类号】R736.1; R815.2

【文献标志码】A

【收稿日期】2018-10-10

Clinical effect of external beam radiotherapy in patients with recurrent and metastatic thyroid carcinoma

Hou Xiaorong, Shen Jing, Hu Ke, Ma Jiabin, Zhen Hongnan, Zhang Fuquan

(Department of Radiation Oncology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College)

【Abstract】Objective: To investigate the clinical effect and toxic and side effects of external beam radiotherapy in patients with recurrent and metastatic thyroid carcinoma. **Methods:** A total of 29 patients with metastatic thyroid carcinoma and 35 patients with recurrent thyroid carcinoma, who were admitted to Department of Radiology in Peking Union Medical College Hospital from January 2008 to January 2018, were enrolled. Three-dimensional conformal radiotherapy, intensity-modulated radiotherapy, or stereotactic radiotherapy was applied as the external beam radiotherapy. Patients' survival, clinical outcome, and adverse reactions were evaluated. The Verbal Rating Scale and Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST1.1) were used for outcome evaluation. The Kaplan-Meier method was used to calculate survival rate, and the Cox proportional hazards model was used to analyze prognostic factors. **Results:** The median follow-up time was 38 months. The 2- and 3-year overall survival rates were 67.2%(95% confidence interval[CI]:0.556~0.787) and 51.6%(95%CI:0.394~0.638), respectively. Pathological type was a prognostic factor for overall survival rate(hazard ratio=0.32, 95%CI:0.163~0.629, $P=0.001$). As for the 40 patients with measurable lesions, disease control rates after one month and two years of external beam radiotherapy were 92.5% and 60.94%, respectively. No RTOG grade 3 or above toxic and side effects were observed. **Conclusion:** In patients with recurrent and metastatic thyroid carcinoma, external beam radiotherapy can significantly improve symptoms and control local lesions.

【Key words】 thyroid carcinoma; external beam radiotherapy; recurrence; metastasis; prognosis

甲状腺癌发病率在世界范围内呈逐年增加趋势。根据美国国家癌症研究所的调查结果及 SEER

(surveillance epidemiology and end results)数据^[1]显示,近 15 年美国甲状腺癌的发病率以每年 3.1%~6.4% 的增幅上升。据 2018 年最新统计数据^[2],全球每年新发甲状腺癌 567 233 例,死亡 41 071 例。随着综合治疗手段和技术的进展,患者的生存期延长,但在随诊过程中可能因病情进展出现甲状腺床及区域

作者介绍:侯晓荣, Email: hxr_pumch@163.com,

研究方向:恶性肿瘤放射治疗学。

通信作者:张福泉, Email: zhangfuquan3@126.com。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20181106.1101.010.html>

(2018-11-07)

淋巴结复发,或通过血液等途径出现远处转移。复发及转移性甲状腺癌需要多学科综合团队(multi-disciplinary team,MDT)参与,结合患者的临床资料、身体状况、疾病分期及预后判断等多种因素进行全面评估,制定合理的治疗方案。放疗是甲状腺癌的主要治疗手段之一。广义的放疗包括外照射和同位素治疗。外照射主要是应用于甲状腺癌术后或¹³¹I同位素治疗后的辅助或姑息治疗,其主要目的在于控制肿瘤,缓解症状,延长患者生存和改善生活质量。本研究的目的是回顾性分析复发及转移性甲状腺癌患者进行外照射的临床疗效及毒副反应。

1 材料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2008 年 1 月至 2018 年 1 月,北京协和医院放射治疗科收治的复发及转移性甲状腺癌患者共 64 例,其中女性 45 例,男性 19 例,中位年龄为 59 岁(范围 33~78 岁)。病理类型包括甲状腺乳头状癌 38 例,滤泡状癌 13 例,髓样癌 7 例,未分化癌 6 例。其中复发性甲状腺癌 35 例(54.7%),包括颈部淋巴结复发 23 例,甲状腺瘤床复发 12 例;复发病灶直径<3 cm 的 28 例,占 80.0%,肿瘤直径>3 cm 的 7 例,占 20.0%。转移性甲状腺癌共有 29 例(45.3%),包括骨转移 24 例,脑转移 2 例,肺转移 2 例,肝转移 1 例。

1.2 既往治疗

全组 64 例患者初始治疗均为手术,8 例(12.5%)复发患者进行了二次或多次手术。51 例分化型甲状腺癌均接受过一次或多次¹³¹I 同位素治疗。24 例骨转移患者均接受了双膦酸盐治疗。6 例(9.4%)未分化癌进行了化疗。

1.3 外照射治疗

外照射均采用 6MV-X 线、三维适形、调强放疗或立体定向放射治疗技术。剂量分割方案如下。①骨转移灶:24~50 Gy/6~25 次,2~4 Gy/次,三维适形或调强放疗。②脑、肺、肝转移灶:48~64 Gy/7~8 次,6~8 Gy/次,立体定向放疗。③复发性甲状腺癌:50.4~70 Gy/25~28 次,1.8~2.5 Gy/次,调强放疗。

1.4 临床疗效评估

总生存率统计:自外照射开始至患者死亡或末次随诊日期。对骨转移患者有疼痛症状者,按照主诉疼痛分级法(verbal rating scale, VRS)进行治疗前后疗效评估,治疗后疼痛完全缓解即疼痛消失,部分缓解即疼痛减轻 1/4 以上,疼痛无减轻即未缓解,疼痛缓解有效率=(疼痛缓解病例数/总病例数)×100%;对于有可测量的复发及转移性病灶,按照实体瘤治疗疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumor, RECIST1.1),将治疗效果分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)以及无变化(no change, NC)3 种情况,疾病控制率(disease control rate, DCR)定义为

CR+PR+NC;治疗毒副反应评价参照 RTOG/EORTC(The Radiation Therapy Oncology Group/European Organisation for Research and Treatment of Cancer)急性、慢性放射损伤分级标准。

1.5 统计学方法

用 SPSS 23.0 软件进行统计学处理,计数资料采用卡方检验,采用 Kaplan-Meier 法计算生存率并采用 Logrank 检验和单因素预后分析,Cox 模型进行预后因素分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 全组患者生存情况

中位随访时间 38 个月(4~126 个月),2 年和 3 年的总生存率分别为 67.2%(95%CI=0.556~0.787)和 51.6%(95%CI=0.394~0.638)。病理类型是影响总生存率的预后因素(HR=0.32,95%CI=0.163~0.629, $P=0.001$),分化型甲状腺癌的 2 年总生存为 72.5%(95%CI=0.603~0.847),而髓样癌和未分化癌的 2 年总生存为 46.2%(95%CI=0.192~0.732),如图 1 所示。

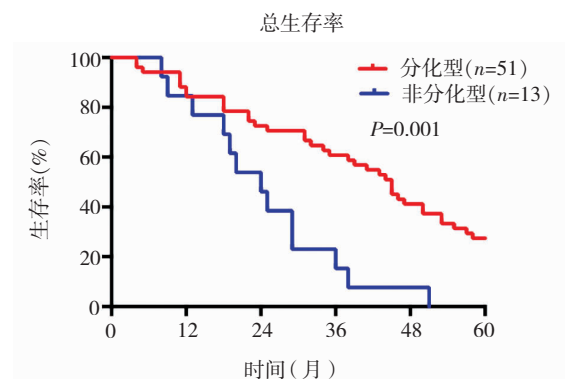


图 1 64 例复发及转移性甲状腺癌不同病理类型生存曲线

2.2 可测量病灶

共有 40 例患者转移灶为可测量病灶,复发转移部位分别为:颈部淋巴结 23 例,甲状腺瘤床 12 例,脏器转移 5 例,疗前病灶最大径 1.25~4.00 cm(平均 2.05 cm),详细外照射情况见表 1。外照射后 1 个月 DCR 为 92.5%,2 年 DCR 为 60.94%。

2.3 骨转移

24 例甲状腺癌骨转移的患者,具体转移部位及外照射情况见表 2。根据患者主诉疼痛分级法(VRS)判断,外照射后 1 个月疼痛缓解总有效率为 75.0%(18/24),外照射后 3 个月疼痛缓解总有效率为 91.67%(22/24),详见表 3。

2.4 甲状腺球蛋白治疗后变化及毒副反应

外照射后患者甲状腺球蛋白的中位下降率为 46.49%(9.85%~85.37%)。全组患者均未出现 RTOG-3 级及以上毒副反应,详见表 4。

表 1 40 例可测量复发及转移性甲状腺癌患者外照射情况

病灶部位	放疗方式	放疗剂量 (Gy)	次数	单次剂量 (Gy)
甲状腺瘤床 (n=12)	调强放疗	50.4~70.0	25~28	1.80~2.50
颈部淋巴结 (n=23)	调强放疗	60.0~60.2	25~28	2.12~2.40
脏器转移 (n=5)	立体定向放疗	48.0~64.0	7~8	6.00~8.00

表 2 24 例骨转移患者转移部位分布及外照射情况

骨转移部位	例数	外照射方式	照射剂量 (Gy)	照射次数	单次剂量 (Gy)
椎体	13	调强 / 适形	24~40	6~20	2~4
骨盆	5	调强 / 适形	35~42	10~14	3~4
胸骨	2	调强 / 适形	30	10	3
肩胛骨	2	调强 / 适形	20~40	5~20	2~4
颅骨	1	三维适形	50	25	2
肱骨	1	三维适形	30	6	5

表 3 24 例骨转移患者外照射治疗后疗效评估

疗效评估时间	完全缓解	部分缓解	无效	有效率 (%)	χ^2 值	P 值
外照射后 1 个月 (n=24)	7	11	6	75.00	3.64	0.232
外照射后 3 个月 (n=24)	13	9	2	91.67	7.53	0.002

表 4 64 例复发及转移性甲状腺癌外照射毒副反应评价 (n, %)

毒副反应分级	血液学毒性	皮肤黏膜	消化系统
1 级	32.8 (21)	34.3 (22)	37.5 (24)
2 级	28.0 (18)	15.6 (10)	23.4 (15)
3 级	7.8 (5)	0.0 (0)	0.0 (0)
3 级以上	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)

3 讨论

分化型甲状腺癌(differentiated thyroid carcinoma, DTC) 约占甲状腺癌的 95%^[3], DTC 经过手术切除、¹³¹I 清甲和(或)TSH 抑制等治疗后, 2%~30% 的患者会逐渐失分化或丧失摄碘功能出现碘难治状态, 此类患者的 5 年生存率低于 50%, 10 年生存率低于 10%^[4]。复发及转移性 DTC 常常伴随碘难治或碘抵抗。髓样癌和未分化癌分别占甲状腺癌的 1%~2% 和 1% 左右^[3], 尤其未分化癌属于高度恶性肿瘤, 淋巴结转移和血行转移率均较高。本文回顾分析了 64 例进行外照射治疗的复发及转移甲状腺癌患者, 其中分化型甲状腺癌占 80% (51/64), 未分化癌占 9% (6/64)。全组患者 2 年和 3 年的总生存率分别为 67.2% 和 51.6%。分化型甲状腺癌的总生存明显优于髓样癌和未分化癌。对于可测量病灶和骨转移病灶, 外照射也获得了良好的局部控制效果。可测量病灶外照射后 1 个月 DCR 为 92.5%, 骨转移病

灶外照射后 3 个月疼痛缓解总有效率为 91.67%。外照射均采用了调强放疗或立体定向放疗等精准放疗技术, 全组未出现 3 级以上毒副反应。

美国甲状腺协会(The American Thyroid Association, ATA)指南推荐^[5]对于 DTC, 外照射主要适用于以下情况: ①年龄大于 60 岁、T4 病变, 外照射可能改善局部控制和疾病相关生存; ②重要部位(如气管、食管)受累, 可在手术和同位素治疗后考虑补充外照射; ③局部复发或多次手术; ④远处转移病灶。美国安德森癌症中心分析了 88 例手术后诊断 pT4a 的分化型甲状腺癌患者, 分为 ¹³¹I 治疗组和 ¹³¹I 加外照射组, 结果发现对于明显软组织或脏器受侵病例, 外照射可明显改善 5 年无肿瘤复发生存率 (43% 和 57%)。对于分化差的癌或未分化癌, 手术后如有残留或淋巴结转移, 则不受以上原则限制, 应及时进行术后外照射, 尽可能降低局部复发, 改善预后。局部复发主要包括甲状腺床复发和颈部淋巴结转移。若复发病灶无法手术切除且摄碘, 则 ¹³¹I 治疗和外照射均为有效的治疗手段^[6-7]。当病灶不摄

碘或在 ^{131}I 治疗后仍有残留或其他治疗手段无效时,外照射治疗是重要的治疗选择^[8-10]。外照射范围和剂量仍有争议,照射范围主要有两方面意见:①小野照射,主要包括甲状腺床复发灶或残存肿瘤区;②大野照射,包括甲状腺床复发灶和区域淋巴引流区^[11-12]。应根据患者病变范围、病理类型等因素个体化考虑。外照射剂量建议在保证安全的前提下,给予足够高的剂量。调强放疗技术具有安全、有效、副作用小等优势,目前已作为头颈部肿瘤外照射的技术首选^[9,13-14]。

远处转移是甲状腺癌最主要的死亡原因。DTC 的远处转移发生率为 10%^[3],约 1/3 进展期 DTC 在诊断即有远处转移。最常见的远处转移部位是肺,其次是骨,其他少见的部位包括脑、肝、纵隔、肾上腺、皮肤等。研究显示年轻和肿瘤负荷低的远转患者预后相对良好^[15]。一项研究报道 DTC 肺转移的中位生存可达 10.45 年,无进展生存可达 3.65 年^[16]。但当伴有以下因素时则提示预后不良^[17]:高龄、高 FDG 摄取、侵袭性病理类型、病灶不摄碘、初始分期较晚。本组病例中,年龄大于 60 岁的患者比例为 48.4% (31/64),髓样癌和未分化癌占 20%,其中未分化癌占 9%,且病灶不摄碘的病例较多,这可能是本组生存率略低于文献报道结果的主要原因。

甲状腺癌远处转移的治疗主要包括系统治疗和局部治疗。局部治疗手段以手术、射频消融和立体定向放疗 (stereotactic radiation therapy, SBRT) 为主。对于选择性病例,SBRT 和经皮消融治疗可以达到和手术等同的局部控制效果,因此可作为一线治疗选择。局部治疗的主要目的在于改善局部症状、延缓系统治疗开始时间或控制系统治疗期间局部病灶的进展^[5]。甲状腺癌肺转移时,外照射主要适用于:①单发或寡转移(寡转移的定义现尚无统一标准,通常认为转移灶数量 $\leq 3 \sim 4$ 个);②多发转移灶或大结节病灶,经过系统治疗或 ^{131}I 治疗后仍有残留病灶;③不摄碘的肺转移灶。对于单发或寡转移病灶,立体定向放射治疗在保证充足生物剂量的前提下,可获得不错的临床疗效^[18]。

最常见的骨转移部位为脊柱,常伴随神经功能障碍、影响生活质量的疼痛症状或可能增加死亡风险^[19]。约 70% 的 DTC 骨转移患者会因为出现至少一种骨相关事件(脊髓压迫、病理性骨折)而需要进行外照射或手术等治疗^[20]。外照射可以有效缓解疼痛

症状、减少及延缓病理性骨质等事件的发生,提高生活质量^[21-22]。对于孤立、有症状的转移灶,外照射还可以作为外科手术切除后的补充治疗,特别是一些位于关键部位、手术无法完全切除的病灶。本组病例中,外照射后 1 个月疼痛缓解总有效率为 75.0%,3 个月疼痛缓解总有效率为 91.67%,对患者的局部症状缓解、提高生活质量起到了重要的作用。甲状腺癌脑转移常见于年老患者,预后较差。外照射和外科手术是主要治疗手段^[23-24]。且不论转移灶的数量、大小及是否摄碘,外照射均可应用。脑转移的专病死亡率高达 67%,但文献报道手术完全切除后其中位生存期可达 12.4 个月,随着放疗技术的发展,尤其是立体定向放射治疗也可获得与手术近似的疗效^[23]。

远处转移的外放射可以采用大分割短疗程,也可以采用常规分割。如果放疗目的是为了控制肿瘤生长,剂量可达 45~60 Gy,每次分割剂量 1.8~2.0 Gy。如果为了减轻疼痛等症状,剂量可采用 20~30 Gy,每次分割剂量 3~4 Gy。或采用大分割的立体定向放射技术^[25-26]。大分割放疗不仅在生物效应上要优于常规放疗,且可能激活机体 T 细胞免疫,产生或增强远隔效应^[27]。

4 结 论

对于复发及转移性甲状腺癌患者,外照射治疗可明显改善症状,控制局部病灶,提高患者生活质量。在临床治疗中,我们应该根据患者病情的变化,对之前治疗的反应而适时调整治疗方案,以期最大程度地提高治愈率,改善生活质量和延长患者的生存。

参 考 文 献

- [1] SEER Cancer Statistics Factsheets: Thyroid Cancer. National Cancer Institute[R/OL]. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html>.
- [2] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 0:1-31.
- [3] Tumino D, Frasca F, Newbold K. Updates on the management of advanced, metastatic, and radioiodine refractory differentiated thyroid cancer[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2017, 8:312.
- [4] Capdevila J, Argiles G, Rodriguez-Frexinos V, et al. New approaches

- in the management of radioiodine-refractory thyroid cancer; the molecular targeted therapy era[J]. *Discov Med*, 2010, 9(45): 153–162.
- [5] Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer; the american thyroid association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer[J]. *Thyroid*, 2016, 26(1): 1–133.
- [6] Chen PV, Osborne R, Ahn E, et al. Adjuvant external-beam radiotherapy in patients with high-risk well-differentiated thyroid cancer[J]. *Ear Nose Throat J*, 2009, 88(7): E01.
- [7] Nar Demirel A, Ayturk S, Tutuncu NB, et al. Unresectable huge sternal and mediastinal metastasis of follicular thyroid carcinoma; radiotherapy as first-line and palliative therapy[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2009, 117(4): 155–158.
- [8] Terezakis SA, Lee KS, Ghossein RA, et al. Role of external beam radiotherapy in patients with advanced or recurrent nonanaplastic thyroid cancer; memorial sloan-kettering cancer center experience[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 73(3): 795–801.
- [9] Hamilton SN, Tran E, Berthelet E, et al. The role of external beam radiation therapy in well-differentiated thyroid cancer [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2017, 17(10): 905–910.
- [10] Mikalsen LTG, Arnesen MR, Bogsrud TV, et al. Combining radioiodine and external beam radiation therapy; the potential of integrated treatment planning for differentiated thyroid cancer[J]. *Acta Oncol*, 2017, 56(6): 894–897.
- [11] Vulpe H, Kwan JYY, McNiven A, et al. Patterns of failure in anaplastic and differentiated thyroid carcinoma treated with intensity-modulated radiotherapy[J]. *Curr Oncol*, 2017, 24(3): e226–232.
- [12] Kim TH, Chung KW, Lee YJ, et al. The effect of external beam radiotherapy volume on locoregional control in patients with locoregionally advanced or recurrent nonanaplastic thyroid cancer[J]. *Radiat Oncol*, 2010, 5: 69.
- [13] Lee EK, Lee YJ, Jung YS, et al. Postoperative simultaneous integrated boost-intensity modulated radiation therapy for patients with locoregionally advanced papillary thyroid carcinoma; preliminary results of a phase II trial and propensity score analysis[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(3): 1009–1017.
- [14] Tam S, Amit M, Boonsripitayanon M, et al. Adjuvant external beam radiotherapy in locally advanced differentiated thyroid cancer[J]. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2017, 143(12): 1244–1251.
- [15] 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.
- [16] Sabra MM, Ghossein R, Tuttle RM. Time course and predictors of structural disease progression in pulmonary metastases arising from follicular cell-derived thyroid cancer[J]. *Thyroid*, 2016, 26(4): 518–524.
- [17] Robbins RJ, Wan Q, Grewal RK, et al. Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scanning[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(2): 498–505.
- [18] Rieber J, Streblow J, Uhlmann L, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for medically inoperable lung metastases—a pooled analysis of the German working group “stereotactic radiotherapy”[J]. *Lung Cancer*, 2016, 97: 51–58.
- [19] Kushchayeva YS, Kushchayev SV, Wexler JA, et al. Current treatment modalities for spinal metastases secondary to thyroid carcinoma[J]. *Thyroid*, 2014, 24(10): 1443–1455.
- [20] Farooki A, Leung V, Tala H, et al. Skeletal-related events due to bone metastases from differentiated thyroid cancer[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(7): 2433–2439.
- [21] Lo SS, Lutz ST, Chang EL, et al. ACR appropriateness criteria (R) spinal bone metastases[J]. *J Palliat Med*, 2013, 16(1): 9–19.
- [22] Lutz ST, Lo SS, Chang EL, et al. ACR appropriateness criteria (R) non-spine bone metastases[J]. *J Palliat Med*, 2012, 15(5): 521–526.
- [23] Linskey ME, Andrews DW, Asher AL, et al. The role of stereotactic radiosurgery in the management of patients with newly diagnosed brain metastases; a systematic review and evidence-based clinical practice guideline[J]. *J Neurooncol*, 2010, 96(1): 45–68.
- [24] Kalkanis SN, Kondziolka D, Gaspar LE, et al. The role of surgical resection in the management of newly diagnosed brain metastases; a systematic review and evidence-based clinical practice guideline[J]. *J Neurooncol*, 2010, 96(1): 33–43.
- [25] Henriques de Figueiredo B, Godbert Y, Soubeyran I, et al. Brain metastases from thyroid carcinoma; a retrospective study of 21 patients[J]. *Thyroid*, 2014, 24(2): 270–276.
- [26] Lutz S, Balboni T, Jones J, et al. Palliative radiation therapy for bone metastases: update of an ASTRO evidence-based guideline[J]. *Pract Radiat Oncol*, 2017, 7(1): 4–12.
- [27] Vanpouille-Box C, Formenti SC, Demaria S. Toward precision radiotherapy for use with immune checkpoint blockers[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(2): 259–265.

(责任编辑:唐秋姗)