

• 临床医学 •

文章编号: 1002 - 0217(2015) 04 - 0355 - 03

¹³¹I 治疗分化型甲状腺癌伴转移术后的副作用分析

杨继文 程光华 葛俊亮 高光健 戴云海

(皖南医学院附属弋矶山医院 核医学科 安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的: 探讨¹³¹I 治疗分化型甲状腺癌(DTC) 转移灶的早期副作用。方法: 本文回顾性分析了采用 5.55 GBq¹³¹I 治疗的 DTC 术后伴淋巴结转移的患者 41 例(男性 9 例, 女 32 例, 年龄 21 ~ 69 岁)。观察¹³¹I 治疗后 7 d 内的颈部反应症状、涎腺反应症状、消化道反应症状, 治疗后 1 个月、3 个月时的白细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、血小板、ALT、AST 数值变化。结果: 治疗后 7 d 内的常见的副反应症状主要有颈部疼痛、头晕、恶心、呕吐; 治疗后 1 个月白细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、血小板分别下降 5%、6%、30%、15% ,但在正常参考值范围内; 治疗后 3 个月白细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、血小板计数有所恢复, 治疗前与治疗后 1 个月、3 个月淋巴细胞计数比较差异有统计学意义(*P* < 0.05)。治疗后 1 个月与治疗前血小板计数比较差异有统计学意义(*P* < 0.05)。结论: DTC 术后行¹³¹I 清除甲状腺癌转移灶治疗早期副作用少、且容易处理, 是安全的。

【关键词】甲状腺癌; 放射疗法; 副作用

【中图分类号】R 736.1 **【文献标识码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2015.04.016

Adverse effects of ¹³¹I in postoperative patients of differentiated thyroid carcinoma with metastasis

YANG Jiwen, CHENG Guanghua, GE Junliang, GAO Guangjian, DAI Yunhai

Department of Nuclear Medicine, Yijishan Hospital, Wannan Medical College, Wuhu 241001, China

【Abstract】Objective: To investigate the adverse effects of ¹³¹I in postoperative patients of differentiated thyroid carcinoma (DTC) with metastasis. **Methods:** Forty-one DTC patients (9 males, 32 females; age range, 21 - 69 years), treated with ¹³¹I in dose of 5.55GBq were included, and the clinical data were reviewed regarding the adverse events at the neck, to salivary gland reaction and gastrointestinal reaction in 7days of therapy, as well as count changes of white blood cell (WBC), neutrophilic granulocyte (NEUT), lymphocytes (LYMPH) and platelets (PLT), and level of alanine transaminase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) one month and three months after therapy. **Results:** Major adverse effects in 7 days of therapy were associated with neck pain, dizziness, nausea and vomiting, and after one month of therapy, were associated with decreased WBC (5%), NEUT (6%), LYMPH (30%) and PLT (15%) count, which were within the normal range. The counts of WBC, NEUT, LYMPH and PLT were recovered to a certain degree after 3 months of therapy. The difference was significant pertaining to the LYMPH and PLT count before treatment and after one month and 3 months of therapy (*P* < 0.05). **Conclusion:** ¹³¹I can be safe in killing the metastatic cells, with less early adverse effects for patients with differentiated thyroid carcinoma.

【Key words】 differentiated thyroid carcinoma; radiotherapy; adverse effects

收稿日期: 2015-01-23

作者简介: 杨继文(1979-) 男, 主治医师 (电话) 15155314705 (电子信箱) 810869887@qq.com;

戴云海, 男, 副主任医师 (电子信箱) 2844351386@qq.com 通讯作者。

【参考文献】

[1] 蒋小群, 刘鸣, 游潮. 脑出血病因与部位关系的研究进展 [J]. 中华神经外科杂志, 2013, 29(4): 431 - 432.

[2] 宋世宾, 刘健, 隋健美, 等. 脑血管淀粉样变性脑出血的临床特点及手术治疗 [J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2014, 13(4): 358 - 359.

[3] Mendelow AD, Gregson BA, Rowan EN, et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II): a randomised trial [J]. Lancet, 2013, 382(9890): 397 - 408.

[4] Morgenstern LB, Hemphill JC 3rd, Anderson C, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. Stroke, 2010, 41(9): 2108 - 2129.

[5] 刘策刚, 陶进, 许安定, 等. 经侧裂-岛叶入路显微手术治疗基底节区脑出血 [J]. 中华神经医学杂志, 2006, 5(10): 1029 - 1031.

[6] 赵红军. 丘脑出血破入脑室手术治疗分析 [J]. 河南外科学杂志, 2013, 19(4): 31 - 32.

[7] 张立勇, 陈恒林, 夏咏本, 等. 基底节脑出血手术原则探讨 [J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2012, 11(6): 543 - 544.

[8] 汤德刚, 张相双, 王维东, 等. 56 例高血压脑出血手术治疗体会 [J]. 皖南医学院学报, 2013, 32(1): 34 - 35.

[9] 林海峰, 白冬松, 佟强, 等. 外科治疗高血压脑出血个体化手术入路选择 [J]. 中华神经外科杂志, 2014, 30(5): 497 - 499.

分化型甲状腺癌(differentiated thyroid carcinoma ,DTC)是内分泌系统常见肿瘤之一,DTC的治疗方案是以手术为主,辅以大剂量¹³¹I和甲状腺素抑制治疗的综合性治疗。该方法较单独手术治疗可以明显降低复发率及病死率^[1-3],但¹³¹I也可能对人体正常组织产生电离辐射效应,导致副作用发生。现回顾我科病房收治的经大剂量¹³¹I治疗的患者的随访结果,对¹³¹I治疗后的副反应进行分析,现报道如下。

1.1 资料与方法

1.1 临床资料 我科病房收治的经手术病理证实为DTC的患者41例。乳头状癌(包括混合型乳头状癌)38例,滤泡状癌3例;男性9例,女32例,年龄21~69岁。手术方式为双叶甲状腺全切、近全切及功能性颈淋巴结清扫术,均有淋巴结转移,其中合并肺及骨转移1例。所有患者均符合下列条件之一:①DTC术后发生远处转移、甲状腺外明显侵犯或原发灶直径>4cm;②DTC患者经手术切除原发灶,淋巴结转移灶不能手术切除,经¹³¹I显像显示病灶浓聚¹³¹I。治疗前WBC不低于 $3.0 \times 10^9/L$,非妊娠及哺乳期的患者^[1]。

1.2 检查仪器 血常规测定采用贝克曼LH750血细胞分析仪器。ALT、AST测定采用日立7600生化分析仪,试剂盒由生化分析仪器厂家提供。

1.3 诊疗方法 ①¹³¹I清甲治疗前1个月,禁止食用含碘的食物和药物,停用甲状腺素片3~4周,致促甲状腺素升至30IU/L以上。空腹口服5.55GBq¹³¹I后住院观察1周,期间要求大量饮水、主动排泄,含服维生素C,口服护胃或胃肠动力药;服¹³¹I24~

48h后给予甲状腺素片100~150μg,1次/日,白细胞减少者给予升白药,肝功能异常患者给予保肝治疗。②副作用观察:清甲治疗前行白细胞(WBC)、中性粒细胞(NEUT)、淋巴细胞(LYMH)、血小板(PLT)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(AST)检查。治疗1个月后、3个月后采血复查上述项目,WBC、NEUT、LYMH、PLT、ALT、AST正常参考值范围分别为 $(4 \sim 10) \times 10^9/L$ 、 $(2 \sim 7.5) \times 10^9/L$ 、 $(0.8 \sim 4.0) \times 10^9/L$ 、 $(100 \sim 300) \times 10^9/L$ 、7~40U/L、13~35U/L。住院期间,由住院医师通过监视对话系统查房,并如实按时记录不良反应,根据¹³¹I治疗后常见的副反应,选择3个问诊内容:①治疗后是否感觉到有颈部紧缩感、颈部疼痛、咽喉疼痛(颈部反应症状)。②治疗后是否感觉到涎腺处红肿、肿胀、胀痛(涎腺反应症状)。③治疗后是否有食欲减退、恶心、呕吐、胃部不适(消化道反应症状)。

1.4 数据统计学处理 采用F检验(SPSS 13.0统计软件计算)。

2 结果

1例患者治疗前WBC计数略减少,治疗后1个月、3个月复查恢复正常。2例患者治疗前PLT计数略低于正常,治疗后1个月复查仍然略低于正常,但治疗后3个月复查恢复正常。7例患者治疗前ALT、AST轻度异常,治疗后1个月9例异常。治疗后1个月WBC、LYMH、PLT分别下降5%、30%、15%;治疗后3个月WBC、NEUT、LYMH、PLT分别下降5%、4%、14%、8%;治疗前后WBC、NEUT、LYMH、PLT、ALT、AST变化见表1。

表1 41例DTC患者治疗前后WBC、NEUT、LYMH、PLT、ALT、AST变化比较($\bar{x} \pm s$)

	WBC($10^9/L$)	NEUT($10^9/L$)	LYMH($10^9/L$)	PLT($10^9/L$)	ALT(U/L)	AST(U/L)
治疗前	6.12 ± 1.21	3.63 ± 0.99	2.08 ± 0.59	194 ± 57	26 ± 15	27 ± 10
治疗后1个月	5.80 ± 1.85	3.86 ± 1.78	1.45 ± 0.39	165 ± 42	27 ± 28	25 ± 14
治疗后3个月	5.79 ± 1.42	3.47 ± 1.38	1.78 ± 0.47	178 ± 42	-	-
F值	0.397	0.269	16.86	3.58	0.09	0.67
P值	0.67	0.77	0.00	0.03	0.77	0.42

注:治疗前与治疗后1个月、3个月LYMH计数比较差异有统计学意义, $P < 0.05$;治疗前与治疗后1个月、3个月PLT计数比较差异有统计学意义, $P < 0.05$

住院期间、问诊调查发现颈部反应发生率37%、总的涎腺反应发生率为10%、恶心发生率为22%、呕吐发生率为10%、胃部不适发生率为24%,不适反应持续时间<3d,且都轻微可逆。

3 讨论

3.1 ¹³¹I对血液系统和肝功能的影响 外周血中WBC对射线敏感,其中LYMH对辐射的敏感性最高,它在质和量的变化,很大程度上反映辐射损伤的多少,可作为机体受照射剂量大小的指标。本研究

显示 5.55 GBq ^{131}I 治疗转移灶, 治疗后 1、3 个月 WBC、LYMH、PLT 计数降低, 其中 LYMH、PLT 计数治疗前与治疗后 1、3 个月比较差异有统计学意义, 虽然降低后的结果在正常参考值范围内, 但也要注意观察淋巴细胞、血小板计数变化, 尤其是治疗前较低的患者。治疗后 3 个月复查血细胞计数有所恢复, 因此可认为 ^{131}I 治疗不会影响造血系统功能。1 例患者治疗前白细胞计数略低于正常参考值, 当给予升高血细胞的药物治疗后 3 个月复查恢复正常; 2 例患者治疗前血小板计数略低于正常参考值, 给予升高血小板药物治疗后 3 个月复查恢复正常。

肝脏是人体最大的实质性器官, 其对甲状腺素的代谢起重要作用。本组发现部分患者治疗后全身 SPECT 显像示肝脏显影, 可能是含 ^{131}I 的甲状腺素在肝内代谢引起的。本组通过 ALT、AST 比较显示治疗前后比较差异无统计学意义, 无重度肝功能损害症状发生, 可能原因是: 肝脏摄取 ^{131}I 的剂量少、对射线不敏感以及有较强的代偿能力。有文献报道^[4], ^{131}I 在肝内代谢不会引起肝脏的辐射损伤。

3.2 ^{131}I 对颈部组织、唾液腺、消化道的影响 接受 ^{131}I 治疗的患者常有轻微的颈部紧缩感、颈部疼痛、咽喉疼痛症状, 一般在 24 ~ 72 h 比较明显, 给予局部热敷按摩处理, 严重者给予口服泼尼松片即可, 没有患者出现急性喉头水肿症状。这可能与术后残留甲状腺组织多少有关, 本组病例是双叶甲状腺全切除或近全切除的患者, 残留少, 摄取 ^{131}I 就少, 所以局部反应轻。潘明志等^[5] 报道其发生率低于本研究组, 可能与给药剂量、辅助用药有关, 他也认为剩余甲状腺组织的多少是引起局部反应的主要因素。为了减少 ^{131}I 对颈部的副反应, 应该和外科医生沟通, 建议他们尽可能地全部切除甲状腺, 以利于后续治疗^[6]。本组发现 1 例病人癌肿侵及甲状软骨, 有呼吸困难症状, 治疗前外科医生给予了气管插管处理, 服药后 48 h 内颈部明显不适, 但给予积极局部护理后好转出院, 远期随访进行中, 对于此类患者应密切观察病情变化。

有研究发现涎腺存在钠碘转运体, 其可以转运 ^{131}I , DTC 病人接受 ^{131}I 治疗时, 涎腺中 ^{131}I 浓度高于血浆 30 ~ 40 倍, 这是涎腺反应的可能原因。本组涎腺反应发生率较少, 可能与采取大量饮水、口腔含服维生素 C 等预防措施有关。我们随访发现 ^{131}I 对

唾液腺功能造成的影响是暂时的, 如果病人唾液腺功能受损较轻, 3 个月后能自然恢复正常。黄方等研究发现^[7-8], 含服维生素 C 会造成口腔黏膜损伤, 改用柠檬片或柠檬水要好些。

部分病人胃黏膜组织存在钠碘转运体, 加上我们的给药方式为口服给药, 故大剂量 ^{131}I 可能引起消化道反应。本文发现服药后 48 h 内消化道反应明显, 1 周内胃肠道反应消失, 给予保护胃黏膜及胃肠动力药物, 可以减轻消化道反应。

本研究发现 5.55 GBq ^{131}I 治疗转移灶, 治疗前后淋巴细胞及血小板计数变化较明显, 服药后颈部、涎腺及消化道辐射反应较为常见, 但多数不需特殊处理, 少数对症支持治疗即可, 没有出现其他副反应, 与此前其他学者的报道结果差别不大^[9-10]。综上所述, DTC 病人术后 ^{131}I 治疗副作用少、且轻微可逆, 是安全的, 但远期副反应有待于进一步深入研究。

【参考文献】

- [1] 李少林, 王荣福. 核医学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 265 - 272.
- [2] 中华医学会核医学分会. ^{131}I 治疗分化型甲状腺癌指南(2014 版)[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2014, 34(4): 264 - 278.
- [3] Mazzaferri EL, Kloos RT. Clinical review 128: Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer [J]. *clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1447 - 1463.
- [4] 汪静, 施常备, 张庆, 等. ^{131}I 标记肝癌单克隆抗体片段的内照射吸收剂量估算[J]. 中华核医学杂志, 2007, 27(1): 31 - 33.
- [5] 潘明志, 谭天秩, 管昌田. ^{131}I 治疗分化型甲状腺癌的副作用的随访研究[J]. 华西医学报, 2000, 31(2): 197 - 199.
- [6] 芮景. 分化型甲状腺癌外科临床的若干问题[J]. 皖南医学院学报, 2007, 26(1): 1 - 2.
- [7] 黄方, 汪君如, 张玮, 等. 分化型甲状腺癌术后 ^{131}I 治疗的宣教[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2014, 34(4): 264 - 278.
- [8] Jentzen W, Balschweit D, Schmitz J *et al.* The influence of saliva flow stimulation on the absorbed radiation dose to the salivary glands during radioiodine therapy of thyroid cancer using ^{124}I PET (/CT) imaging[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37: 2298 - 2306.
- [9] Haugen BR. Initial treatment of differentiated thyroid carcinoma [J]. *Rev Endocr Metab Disord* 2000; 1(1): 139 - 145.
- [10] 武正炎. 分化型甲状腺癌治疗进展[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂, 2006, 51(6): 479 - 480.