



· 论著 ·

调强放疗在局部晚期及复发甲状腺低分化癌中的应用

薛芬¹, 李端树², 胡超苏¹, 王卓颖², 吴毅², 何霞云¹

1. 复旦大学附属肿瘤医院放疗科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032;
2. 复旦大学附属肿瘤医院头颈外科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032

[摘要] **背景与目的:** 甲状腺低分化癌 (poorly differentiated thyroid carcinoma, PDTC) 是一种罕见恶性肿瘤, 易发生侵袭及转移, 目前尚缺乏有效的治疗方法。本研究旨在分析调强放疗对局部晚期及复发PDTC的疗效及安全性。**方法:** 纳入2011年2月—2014年9月在复旦大学附属肿瘤医院接受调强放疗的8例局部晚期及复发PDTC患者 (均经病理及影像学确诊为T_{4a-b}期PDTC)。1例术后无残留病灶但包膜侵犯的患者接受处方剂量60 Gy/30次的单纯放疗, 其余患者甲状腺原发灶及淋巴结转移灶的处方剂量为66 Gy/33次, 并接受顺铂为基础的联合化疗。**结果:** 患者在放疗±化疗后, 2例局部区域病灶完全缓解 (complete response, CR), 1例部分缓解 (partial response, PR), 5例保持疾病稳定 (stable disease, SD)。截止末次随访或患者死亡时, 局部区域控制率为87.5% (5例CR+1例PR+1例SD)。随访期间共有4例 (50%) 患者死亡, 死亡原因分别为原发灶进展 (12.5%) 和肺转移 (37.5%)。大部分治疗相关不良反应为1~2级。**结论:** 对于局部晚期及复发PDTC, 调强放疗为基础的综合治疗能控制局部区域病灶, 延长生存时间, 不良反应可控, 是一种有效且安全的治疗手段。

[关键词] 调强放疗; 甲状腺低分化癌; 局部区域控制

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2018.03.008

中图分类号: R736.1 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2018)03-0216-06

Application of intensity-modulated radiotherapy in locoregionally advanced and recurrent poorly differentiated thyroid carcinoma XUE Fen¹, LI Duanshu², HU Chaosu¹, WANG Zhuoying², WU Yi², HE Xiayun¹ (1. Department of Radiation Oncology, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China; 2. Department of Head and Neck Surgery, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: HE Xiayun E-mail: hexiayun1962@163.com

[Abstract] **Background and purpose:** Poorly differentiated thyroid carcinoma (PDTC) is a rare malignant tumor with high rates of invasion and distant metastasis, and there is no effective treatment. This study aimed to investigate the efficacy and adverse effects of intensity-modulated radiotherapy (IMRT) for locoregionally advanced and recurrent PDTC. **Methods:** From February 2011 to September 2014, eight patients with biopsy-proven T_{4a-b} PDTC who underwent IMRT at our center were enrolled. The prescribed dose was 60 Gy/30 F to high-risk areas for one patient with extracapsular invasion after radical surgery, and 66 Gy/33 F to primary lesion and positive lymph nodes for the rest patients who also received cisplatin-based chemotherapy. **Results:** After completion of treatment, 2 patients had complete response (CR) to the locoregional disease, 1 patient had partial response (PR) and 5 patients had stable disease (SD). By the last follow-up, the overall locoregional control rate was 87.5% (5 CR+1 PR+1 SD). Four patients (50%) finally died of locoregional disease progress (12.5%) and lung metastasis (37.5%). Most of the treatment-related toxicities were grade 1-2. **Conclusion:** IMRT-based therapy was effective and safe for locoregionally advanced and recurrent PDTC, with improved locoregional control and overall survival, as well as acceptable toxicities.

[Key words] Intensity-modulated radiotherapy; Poorly differentiated thyroid carcinoma; Locoregional control

甲状腺低分化癌 (poorly differentiated thyroid carcinoma, PDTC) 是一种罕见的特殊类型甲状腺癌, 占甲状腺恶性肿瘤的1%~15%^[1-3]。目前各地报道的发病率存在显著差异, 可能与各地发病原因或诊断标准不同有关^[4]。PDTC的形态学、生物学行为及预后均介于甲状腺分化型癌 (differentiated thyroid cancer, DTC) 与未分化型癌 (anaplastic thyroid cancer, ATC) 之间, 多数患者死于远处转移或迅速生长的颈部肿块压迫引起的窒息^[5]。目前, 对于PDTC的治疗尚未达成共识, 临床多采用手术为主的综合治疗方式。然而, PDTC患者往往初诊时已属晚期, 肿瘤生长迅速, 与周围正常组织 (如气管、食管、喉、血管及神经) 分界不清, 且多数患者伴有区域淋巴结及远处转移, 手术难度较大或已失去手术机会^[6]。部分患者尽管接受手术治疗, 但手术完整性难以保证, 容易进展或复发, 提示我们辅助治疗的必要性。Sanders等^[7]报道, 外照射治疗联合化疗能提高复发及转移性PDTC的局部控制率, 但总生存并无获益, 因此并未得到广泛的应用。调强放疗 (intensity-modulated radiotherapy, IMRT) 作为一种新的放疗技术, 相比于以往外照射治疗能更好地提高肿瘤区剂量, 降低正常组织剂量, 在头颈部恶性肿瘤的治疗中具有显著的优势^[8]。目前, 有关IMRT在PDTC治疗中的应用尚未见报道。本研究旨在探索IMRT治疗局部晚

期及复发PDTC的疗效和安全性。

1 资料和方法

1.1 临床资料

本研究已通过复旦大学附属肿瘤医院伦理委员会的审批。所有患者在入组前均被告知研究的相关利弊及风险, 并签署知情同意书 (伦理批件编号: 复旦大学附属肿瘤医院090371-5)。

入组标准: 经病理确诊的局部晚期 (T_{4a-b}期)、复发或转移性PDTC; 诊断前至治疗完成过程中未合并其他恶性肿瘤; 在本院治疗前未接受靶向治疗; 在本院接受全程IMRT。所有患者治疗前接受完整的病史记录、体格检查、实验室检查、颈部CT、胸部CT、腹部B超、骨扫描或PET/CT检查。采用美国癌症联合会 (American Joint Committee on Cancer, AJCC) 第7版进行初始分期。

2011年2月—2014年9月共8例患者纳入研究, 其中男女比例为5:3, 患者平均年龄57岁 (43~76岁)。4例为甲状腺切取活检术后患者, 2例为甲状腺全切+颈部淋巴结清扫术后局部复发的患者, 1例为甲状腺及颈部淋巴结部分切除的患者, 1例为甲状腺全切+颈部淋巴结清扫术后 (R0) 病理证实有包膜侵犯的患者。均以颈胸部CT及病理作为分期手段, 具体临床资料特征见表1。

表1 患者一般情况

Tab. 1 Patients' characteristics

Patient no.	Age/gender	Status	Stage	Metastasis site	Tracheal invasion	Esophageal invasion	Prevertebral fascia	Vessel encasement	Mediastinum
1	64/Female	Biopsy	T _{4b} N _{1b} M ₀	-	+	+	+	+	+
2	43/Male	Biopsy	T _{4b} N _{1b} M ₀	-	+	+	+	+	+
3	76/Female	Biopsy	T _{4b} N _{1b} M ₁	Lung	+	+	+	+	+
4	55/Male	Biopsy	T _{4b} N _{1b} M ₁	Lung	+	+	+	-	-
5	49/Female	Relapse	T _{4b} N _{1b} M ₀	-	+	+	-	+	-
6	62/Female	Relapse	T _{4b} N _{1b} M ₀	-	+	+	-	+	-
7	48/Female	Microscopic residual	T _{4b} N _{1b} M ₀	-	+	+	+	+	-
8	59/Male	Extracapsular invasion	T _{4a} N ₀ M ₀	-	+	+	-	-	-

1.2 治疗方法

1.2.1 化疗

1例甲状腺全切+颈部淋巴结清扫术后(R0)病理证实有包膜侵犯的患者行术后单纯放疗,其余患者接受放化疗联合治疗。诱导化疗或辅助化疗方案包括:吉西他滨联合顺铂(gemcitabine+cisplatin, GP)方案,吉西他滨1 000 mg/m²第1、8天和顺铂25 mg/m²第1~3天静

脉滴注;紫杉醇联合顺铂(paclitaxel+cisplatin, TP)方案,紫杉醇135 mg/m²第1天和顺铂25 mg/m²第1~3天静脉滴注。诱导化疗和辅助化疗均为每3周1个疗程,辅助化疗在放疗结束28天后进行。同期化疗方案为顺铂30 mg/m²静脉滴注每周方案或TP方案每4周1个疗程。患者具体治疗方案及疗程见表2。

表2 治疗流程及方案

Tab. 2 Treatment procedures and regimens

Patient no.	Neoadjuvant chemotherapy	IMRT	Concurrent chemotherapy	Adjuvant chemotherapy
1 ^a	GP×1	64 Gy/32 F/42 D ^b	Cisplatin×3	GP×1
2	-	66 Gy/33 F/41 D	TP×2	TP×2
3	TP×4	66 Gy/33 F/51 D	-	-
4	-	66 Gy/33 F/58 D	TP×2	TP×2
5	TP×2	66 Gy/33 F/45 D	TP×1	TP×2
6	TP×1	62 Gy/31 F/44 D ^b	TP×1	TP×2
7	-	66 Gy/33 F/45 D	TP×1	-
8	-	60 Gy/30 F/45 D ^b	-	-

a: Patient 1 was given GP regimen for diabetes; Others were given TP regimen. b: Patient 1 discontinued IMRT for esophagitis (grade 2); Patient 6 discontinued IMRT for dermatitis (grade 3); Patient 8 was prescribed 60 Gy/30 F since there was no residual tumor after surgery

1.2.2 放疗

患者取仰卧位,头颈肩面罩固定,从头顶至横膈水平采用层厚为5 mm的CT扫描。肿瘤靶区(gross tumor volume, GTV)包括甲状腺原发灶和转移颈部淋巴结。高危临床靶区(high-risk clinical target volume, CTV-h)包括甲状腺区域、病理证实淋巴结阳性区域。低危临床靶区(low-risk clinical target volume, CTV-1)包括无病理证实但可能出现转移的II~VI淋巴结引流区和上纵隔淋巴结。考虑到器官活动和摆位误差,GTV和CTV须外扩5 mm作为计划靶区(planning target volume, PTV)。处方剂量为原发灶和颈部阳性淋巴结66 Gy/33次,CTV-h和CTV-1分别给予60 Gy/33次和54 Gy/33次。正常组织的剂量限制及处方剂量要求参见QUANTEC关于头颈部器官的剂量限制。

1.3 疗效及安全性评估

根据实体瘤疗效评价标准1.1(response

evaluation criteria in solid tumors 1.1, RECIST 1.1)^[9]的要求在诱导化疗后、放疗±同期化疗后、治疗结束时、治疗结束后3个月进行短期疗效评估,包括完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)和疾病稳定(stable disease, SD)等。根据CTCAE3.0标准^[10]进行短期或长期不良反应评价。

1.4 随访策略

治疗结束后前2年每3个月随访1次,之后每6个月随访1次直至死亡或失访。随访内容包括病史采集、完整体格检查;治疗结束后前2年每6个月进行颈部CT扫描,以后每年进行颈部CT扫描;至少每年进行1次胸部CT、腹部B超检查,必要时行骨扫描或PET/CT检查。

1.5 统计学处理

采用SPSS 22.0软件进行数据处理,对所有生存率进行直接计算。

2 结果

2.1 局部区域控制率

3例患者接受诱导化疗，化疗后局部区域疗效评估均为SD；所有患者均接受放疗±同期化疗，放疗结束时5例患者为局部区域SD，1例患者达到PR，2例患者达到CR（1例术后镜下残留，1例术后无残留伴淋巴结包膜侵犯），局部区域控制率为100%；5例患者接受辅助化疗，化疗结束时局部区域状况与放疗结束时相仿；

所有患者治疗结束3个月后，5例患者为局部区域SD（其中1例患者因肺转移相关症状死亡），3例患者达到CR，局部区域控制率为100%。余下4例SD患者在随访18个月内局部区域均达到PR，其中病例5在随访21个月时局部区域发生进展，病例3局部区域维持PR直至死亡，病例1和病例2分别在随访34和26个月后局部区域达到CR。截止末次随访或患者死亡时，局部区域控制率为87.5%，包括5例CR、1例PR和1例SD（表3，图1）。

表3 局部控制与治疗结果

Tab. 3 Locoregional control and treatment outcome

Patient no.	IMRT±chemotherapy	At 18 months	At 48 months	Progression/month	Follow up/month	State	Cause of death
1	SD	PR	CR	-	71	Alive	-
2	SD	PR	CR	-	72	Alive	-
3	SD	PR	PR	-	59	Dead	DM
4	SD	-	-	-	8	Dead	DM
5	SD	PR	-	21	30	Dead	LPD
6	PR	CR	CR	-	68	Alive	-
7	CR	CR	CR	-	23	Dead	DM
8	CR	CR	CR	-	67	Alive	-

DM: Distant metastasis; LPD: Locoregional progression disease

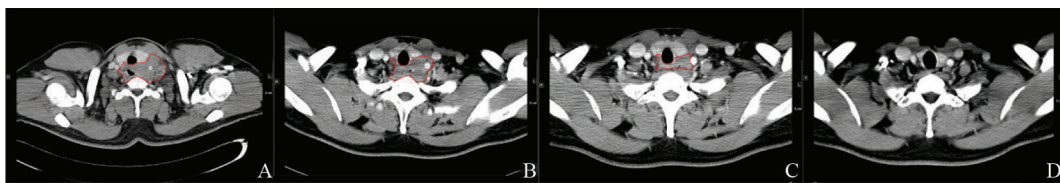


图1 典型病例肿瘤灶的CT变化

Fig. 1 The changes of the tumor in CT of a typical case

A: Baseline; B: After treatment (SD); C: Six months (PR); D: Twenty-six months (CR)

2.2 生存情况

截至2017年6月9日，中位随访时间63个月（8~72个月），患者平均生存期为50个月。随访期间共有4例（50%）患者死亡，死亡原因分别为原发病灶进展（1例）和肺转移（3例）；原发病灶进展患者的死亡时间为随访的第30个月，肺转移患者的死亡时间分别为随访的第8、第23和第59个月。患者主要失败模式是远处转移（37.5%），其次为局部进展（12.5%）。

2.3 不良反应

甲状腺放疗相关的急性不良反应主要包括放射性皮炎、放射性黏膜炎及食管炎等。其中放射性皮炎1~2级占75%，3级占25%（其中1例患者因湿性脱皮未完成最后2次放疗），无4级放射性皮炎；放射性黏膜炎、食管炎均为1~2级，1例患者因食管炎2级未完成最后1次放疗，其余患者经过抗生素和激素治疗后均完成了放疗。无患者发生食管狭窄、放射性肺纤维化、

放射性脊髓炎、瘢痕形成或组织结构粘连等严重的不良反应。

化疗相关不良反应主要为血液学毒性和胃肠道反应。除病例1和病例5在辅助化疗时分别发生3级中性粒细胞及血小板减少和4级中性粒细胞减少外,其余患者血液学毒性均在1~2级。所有患者胃肠道反应均在1~2级。

3 讨 论

PDTC是一种预后介于DTC和ATC之间的甲状腺恶性肿瘤,由于其罕见性和长时期诊断标准不统一,目前并无标准的治疗手段^[11]。其治疗模式主要基于一些小样本临床研究结果,根治性手术切除仍然是目前最常采取的治疗方式^[12]。1986—2009年,91例PDTC患者(pT_{1-4a})在美国纽约斯隆卡特林癌症中心接受手术治疗,5年局部区域控制率和总生存率分别为81%和62%^[13]。尽管及时的手术能切除肿瘤组织,预后良好,但大部分患者是发现颈部肿块或察觉到压迫感才就诊,由于肿瘤分化差、侵袭迅速,已与周围的正常组织(如气管、食管、神经及动静脉)粘连,手术已经无法完全切除肿瘤或已失去手术机会。此外,PDTC患者术后易再次复发,甚至出现远处转移,危及生命。而局部复发的肿瘤进展速度更快,手术难度更大,此时迫切需要一些手术以外的综合治疗手段^[5]。Romesser等^[14]报道了34例PDTC患者(手术不可切除或术后残留、腺外侵犯)接受外放射治疗后的疗效,其中71.4%患者接受同期化疗,结果显示,3年局部区域控制率为89.4%,与此同时,同期化疗并未能提高患者局部区域控制率,提示外照射治疗在局部复发风险较高或不能手术的甲状腺癌患者中的地位。然而也有研究报道,外放射治疗联合以铂类为基础的同步或序贯化疗对于局部晚期或复发及转移性PDTC可以提高局部区域控制率,但是需注意联合化疗所增加的不良反^[15]。

一般情况下,局部晚期或复发PDTC通常肿瘤组织巨大或解剖位置特殊,常规外放射治疗时由于射野范围较大,且紧邻喉、气管及脊

髓等正常器官,限制了剂量的提升及均匀性,无法使治疗效果达到最优化^[16]。随着放疗技术的发展,特别是IMRT的实施,使放疗在分化差、无法手术或术后残留、广泛淋巴结转移的甲状腺癌治疗中的作用日渐突出。Nutting等^[17]分别用常规二维放疗、三维适形放疗及IMRT针对同一批甲状腺癌患者进行计划设定,发现IMRT相较于前两种外照射治疗能明显提高靶区放疗剂量同时减少周围正常器官受照射剂量($P<0.01$)。由此可见,IMRT治疗PDTC潜在效率更高,可增加肿瘤的局部控制率,减少正常组织的放射损伤。但由于局部晚期或复发PDTC患者罕见,目前未见IMRT治疗此类患者的报道。Ibrahimasic等^[18]报道了27例具有腺外侵犯(pT_{4a})的PDTC患者,均接受积极的手术治疗,其中77%的患者接受术后碘治疗或常规外放射治疗,5年局部区域控制率为70%。本项研究中,患者接受IMRT联合铂类为基础的化疗后,局部肿瘤及淋巴结逐渐消退,截至末次随访或患者死亡时,局部区域控制率为87.5%,包括5例CR、1例PR和1例SD,疗效令人满意。根据既往文献资料,PDTC患者(T₁₋₄)的5年生存率为45%~62%,大部分死亡事件发生在治疗后前3年内^[19]。本研究纳入8例T₄期PDTC患者,中位随访时间63个月,随访期间共有4例(50%)患者死亡,其中3例在随访3年内死亡,疗效与文献报道相仿,死亡原因主要是远处转移(3/4),其次是局部进展(1/4)。

本研究中,患者治疗相关的血液学毒性、胃肠道反应、放射性皮炎、黏膜炎及食管炎等反应均较轻,仅2例患者分别因为放疗引起的湿性脱皮和食管炎2级未能完成最后2次和末次放疗,但经过治疗后不良反应均得到缓解,且末次随访时这2例患者均存活(疾病CR)。提示我们根据患者病灶大小、侵犯范围或身体状况等,可选择不同程度的放疗剂量。此外,本研究中无患者发生组织纤维化、瘢痕形成或组织结构粘连等晚期不良反应,显示IMRT为基础的综合治疗在PDTC治疗中具有耐受性和安全性。

综上所述,IMRT为基础的综合治疗可以安全地用于局部晚期及复发甲状腺低分化癌,且

能够有效控制局部病变,缓解症状,从而延长患者寿命,提高生存质量,疗效令人满意。但由于病例数较少,还需要扩大样本量进一步研究。此外,本研究显示,PDTC治疗主要的失败模式是远处转移,需要引起足够的重视。

[参 考 文 献]

- [1] WALCZYK A, KOWALSKA A, SYGUT J. The clinical course of poorly differentiated thyroid carcinoma (insular carcinoma) -own observations [J]. *Endokrynol Pol*, 2010, 61(5): 467-473.
- [2] 陈泓西, 冯铁诚, 李新营, 等. 低分化甲状腺癌的研究进展 [J]. *中南大学学报(医学版)*, 2014, 39(10): 1083-1087.
- [3] PILOTTI S, COLLINI P, MARIANI L, et al. Insular carcinoma: a distinct de novo entity among follicular carcinomas of the thyroid gland [J]. *Am J Surg Pathol*, 1997, 21(12): 1466-1473.
- [4] 孙 健, 杨 堤, 崔全才. 低分化甲状腺癌临床病理学进展 [J]. *中华病理学杂志*, 2011, 40(12): 850-853.
- [5] 姜 琳, 王可敬, 韩 春. 甲状腺低分化癌的诊治进展 [J]. *中国肿瘤*, 2015, 24(6): 461-465.
- [6] YAGHOUBI R, RANJBARI N, DERAKHSHANDEH V, et al. Skin metastasis as the initial manifestation of poorly differentiated thyroid carcinoma [J]. *Acta Dermatovenerol Croat*, 2014, 22(3): 218-220.
- [7] SANDERS E M JR, LIVOLSI V A, BRIERLEY J, et al. An evidence-based review of poorly differentiated thyroid cancer [J]. *World J Surg*, 2007, 31(5): 934-945.
- [8] ROSENBLUTH B D, SERRANO V, HAPPERSETT L, et al. Intensity-modulated radiation therapy for the treatment of nonanaplastic thyroid cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 63(5): 1419-1426.
- [9] EISENHAUER E, 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.
- [10] TROTTI A, COLEVAS A D, SETSER A, et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment [J]. *Semin Radiat Oncol*, 2003, 13(3): 176-181.
- [11] PATEL K N, SHAHA A R. Poorly differentiated thyroid cancer [J]. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 2014, 22(2): 121-126.
- [12] LEE D Y, WON J K, CHOI H S, et al. Recurrence and survival after gross total removal of resectable undifferentiated or poorly differentiated thyroid carcinoma [J]. *Thyroid*, 2016, 26(9): 1259-1268.
- [13] IBRAHIMPASIC T, GHOSSEIN R, CARLSON D L, et al. Outcomes in patients with poorly differentiated thyroid carcinoma [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(4): 1245-1252.
- [14] ROMESSER P B, SHERMAN E J, SHAHA A R, et al. External beam radiotherapy with or without concurrent chemotherapy in advanced or recurrent non-anaplastic non-medullary thyroid cancer [J]. *J Surg Oncol*, 2014, 110(4): 375-382.
- [15] TULLOCH-REID M, SKARULIS M C, SHERMAN S I, et al. Long-term eradication of locally recurrent invasive follicular thyroid carcinoma after taxane-based concomitant chemoradiotherapy [J]. *Anticancer Res*, 2009, 29(11): 4665-4671.
- [16] 高军茂. 甲状腺癌的放射治疗 [J]. *中国医学文摘-耳鼻咽喉科学*, 2012, 27(3): 143-146.
- [17] NUTTING C M, CONVERY D J, COSGROVE V P, et al. Improvements in target coverage and reduced spinal cord irradiation using intensity-modulated radiotherapy (IMRT) in patients with carcinoma of the thyroid gland [J]. *Radiother Oncol*, 2001, 60(2): 173-180.
- [18] IBRAHIMPASIC T, GHOSSEIN R, CARLSON D L, et al. Poorly differentiated thyroid carcinoma presenting with gross extrathyroidal extension: 1986-2009 Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience [J]. *Thyroid*, 2013, 23(8): 997-1002.
- [19] LIN J D, CHAO T C, HSUEH C. Clinical characteristics of poorly differentiated thyroid carcinomas compared with those of classical papillary thyroid carcinomas [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2007, 66(2): 224-228.

(收稿日期: 2017-12-12 修回日期: 2018-01-30)