

甲状腺癌术后 ^{131}I “清甲”投用剂量研究

王洪良,肖国有,李党生

(广西医科大学附属肿瘤医院,广西 南宁 530021)

摘要:分化型甲状腺癌(DTC)术后使用 ^{131}I 去除残余功能性甲状腺组织(清甲)已被广泛应用,然而目前对于 ^{131}I 清甲投用剂量仍然存在一定争议。本文探讨分化型甲状腺癌(DTC)术后使用 ^{131}I 清甲投用的剂量问题,对比国内外相关研究的结果,总结并讨论 ^{131}I 在清甲中使用高低剂量的优缺点。

关键词:甲状腺肿瘤; ^{131}I

中图分类号:R736.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2016)11-0885-03

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2016.11.B003

Study on Dosage of Radioiodine-131 to Ablate Thyroid Remnant After Thyroidectomy for Thyroid Carcinoma

WANG Hong-liang, XIAO Guo-you, LI Dang-sheng

(Affiliated Tumor Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

Abstract: The use of ^{131}I to ablate thyroid remnant after thyroidectomy for thyroid carcinoma has been widely recommended. However, there is still some controversy on the dosage of ^{131}I in the present. In this article we review the related research results at home and abroad, to discuss the advantages and disadvantages of ^{131}I ablation with high and low dose after thyroidectomy.

Subject words: thyroid neoplasms; ^{131}I

甲状腺癌是内分泌系统最常见的恶性肿瘤,近年来,甲状腺癌在全球的发病率逐年上升,每年增长约4%,并有年轻化的趋势,儿童期即可发病,30~45岁为甲状腺癌的高发年龄段,女性明显高于男性^[1]。目前甲状腺癌的治疗主要以外科手术为主,然而无论是甲状腺全切除还是近全切除,均不能完全清除所有甲状腺床内的甲状腺腺体组织。 ^{131}I 清除残留甲状腺组织(清甲)治疗被引用至我国后经过多年临床实践,其应用越来越规范化、科学化。目前广泛认为外科手术+ ^{131}I 内照射治疗+甲状腺激素抑制治疗的实施可以在最大程度上降低甲状腺癌的病死率和复

发率^[2,3]。然而目前关于 ^{131}I 去除甲状腺癌术后残余组织及转移灶的剂量仍然存在一定争议。

1 清甲的适应证及原理

^{131}I 去除残余功能性甲状腺组织实际包含两个方面:去除残余的甲状腺组织及去除手术不能切除的或潜在的转移灶。该治疗方法已被证实为降低甲状腺癌复发和死亡的有效手段^[4]。2008年欧洲甲状腺指南及2015年美国甲状腺学会指南均认为除了单发病灶<1cm的分化型甲状腺癌(differentiated thyroid carcinoma, DTC)且无其他危险因素之外的其他DTC患者均建议或选择性建议行 ^{131}I 清甲治疗^[5]。有研究显示行清甲与未清甲患者的10年生存率分别为93%与78%^[6]。故认为一旦甲状腺癌确诊即行手术切除,符合清甲适应证患者术后应行清甲治疗,以确保患者获得最佳的预后。

^{131}I 之所以能去除功能性甲状腺组织是因为甲

基金项目:广西医药卫生自筹经费计划课题(Z2015585、Z2015695、Z2016472、Z2016498)、广西教育厅2016年中青年教师基础能力提升项目(KY2016LX025、KY2016LX050)和2016年度广西高等教育本科教学改革工程立项项目(2016JGB186)、广西医科大学教育教学改革课题(2015XJGB23、2016XJGA21)和2014年广西医科大学青年基金课题(GXMUYSF201408)

通讯作者:李党生,副主任医师,硕士;广西医科大学附属肿瘤医院核医学科,广西南宁市河堤路71号(530021);E-mail: 598125375@qq.com

收稿日期:2016-05-27; **修回日期:**2016-07-14

甲状腺滤泡上皮细胞膜上存在一种称为碘钠同向转运体(Na^+/I^- -symporter, NIS)的跨膜糖蛋白,它具有向细胞内主动转运 I^- 离子的功能。放射性核素 ^{131}I 衰变时发出的 β 射线,甲状腺细胞吸收射线能量后,产生辐射损伤,破坏甲状腺滤泡。分化型甲状腺癌因其组织分化较好,在切除原发灶及全部甲状腺组织或直接与间接用促甲状腺素(thyroid stimulating hormone, TSH)刺激后,其残余组织或其转移灶 NIS 表达增加,故可用 ^{131}I 释放的 β 射线破坏癌组织,达到治疗的目的^[7]。有文献表明甲状腺癌术后 ^{131}I 治疗不但可降低甲状腺癌的复发率与病死率,也可降低甲状腺癌远处转移发生的可能性,提高患者的生活质量^[8]。另外,甲状腺组织完全去除后,体内无正常来源,因此可作为检测甲状腺癌复发和转移的特异性标志物。

2 术后首次清甲的影响因素

术后首次清甲的影响因素众多而复杂,大部分文献报道口服 ^{131}I 的剂量、手术方式、术后甲状腺组织残留量、甲状腺摄 ^{131}I 率、血清 TSH 水平、有无淋巴结转移、术后清甲间隔的时间等对清甲成功与否有重要影响。而性别、年龄、病理类型等对清甲成功与否无明显影响^[9]。DTC 术后残留甲状腺组织量是影响 ^{131}I 清甲效果的重要因素。残留的甲状腺组织越多清甲效果越差。残留甲状腺的摄 ^{131}I 率亦是首次清甲成功的重要影响因素。甲状腺摄 ^{131}I 率与残留甲状腺组织的多少相关。残留甲状腺组织越少,摄 ^{131}I 率越低,清甲的成功几率越大。随着甲状腺摄 ^{131}I 率的增高,清甲成功率逐渐下降。

现在大多数学者都把首次清甲的 ^{131}I 剂量看成是清甲疗效的主要影响因素之一,但是具体使用剂量仍有争议。若首次去除效果不理想,再次治疗时, ^{131}I 的有效半衰期将会缩短,获得理想效果的难度增大,患者所受的辐射剂量也随之增加,因此首次去除是否成功尤为重要。

3 清甲高低剂量的选择

关于 DTC 患者全切术后清甲治疗应用最佳剂量的确定,仍缺乏可信的临床研究证据,故就此问题至今仍无统一论断。英国甲状腺协会 2014 年的指南

推荐小剂量清甲治疗低风险 DTC。国家综合癌症网络(the national comprehensive cancer network, NCCN) 2015 指南、美国甲状腺协会(the American thyroid association, ATA) 2015 指南中对这类患者的治疗策略均未给出确定的推荐。根据不同的治疗目的,所采用的治疗剂量也不同。

清除残余正常甲状腺组织常采用 30~100mCi 的剂量方案,成功率为 50%~90%;而清除残余肿瘤组织则需根据肿瘤的直径、摄碘率等给予适当较大的剂量,一般为 100~200mCi。 ^{131}I 治疗 DTC 的理想剂量应是损伤 DTC 病灶所需的最低照射剂量,且不超过剂量限制器官能耐受的最高照射剂量时的 ^{131}I 活度。目前为止,以剂量学为依据有两种确定 ^{131}I 活度的方法:血液(骨髓)吸收剂量限定法(Benus 法)和 DTC 病灶吸收剂量导向法(Maxon 法)。但由于两种剂量学导向法确定的 ^{131}I 活度都存在缺陷,而经验性固定活度法简单、方便、易操作,不良反应发生率和严重程度较低,故目前多采用固定活度法。

大部分学者认为使用高剂量的 ^{131}I ($\geq 100\text{mCi}$) 可能减少因残留量的不同而导致治疗成功率的差异,获得较高的去除成功率,因此建议较高的活度^[10,11]。但也有学者支持低剂量(1 110~1 850MBq)法,理由为低剂量治疗可以有效缩短患者的住院时间、减少不良反应的发生率、降低继发恶性肿瘤的风险、降低治疗费用等^[12]。Bal 等^[13]进行的一项临床研究,将 509 例分化良好的 DTC 患者随机分为 8 个清甲治疗剂量 15~50mCi (555~1 850MBq) 组,探讨分化良好的 DTC 患者清甲治疗的最佳剂量,得出结论是剂量为 25~50mCi (925~1 850MBq) 对于清除残余的甲状腺组织已足够。Cherk 等^[14]的研究也表明在低风险的 DTC 患者使用 30mCi 剂量清甲即可取得较高的清甲成功率。最近 Cheng 等^[15]采用 Meta 分析的方法研究 DTC 患者采用高低剂量清甲的疗效差异,此项研究涉及 9 项临床研究(共 2 569 例患者)的临床数据,研究结果显示 30mCi (1 110MBq) 与 100mCi (3 700MBq) 在患者的首次清甲成功率、生存质量并无显著差异,且低剂量清甲治疗的患者的不良反应更少、住院时间更短。王可等^[16]的 Meta 分析结论也显示,低剂量组与高剂量组比较,去除残余甲状腺组织的疗效、干眼症的发生率、口干的发生率均无统计学差异,胃肠道反应的发生率与颈部疼痛的发生率

低剂量组均低于高剂量组。但在 Doi 等^[17]的 Meta 分析中,研究中共纳入了 13 篇相关文献,低剂量组 518 例患者,高剂量组 449 例患者,却得出了高剂量治疗更有利于成功清除残余甲状腺组织的结论,与 Cheng 和王可等的结论相反,可能是由于 Doi 等的研究中病例数量过少所导致。

综上所述,大量证据表明低剂量 ¹³¹I 清甲治疗在取得较好疗效同时减少治疗不良反应,但具体剂量仍无规范化标准。给予合适的 ¹³¹I 剂量既能够彻底去除残留甲状腺组织,又能减少患者不必要的照射量,同时还可减少环境污染,缩短隔离期。期待更大样本的随机对照试验得出更可靠证据。

参考文献:

- [1] Weir HK, Jim MA, Marrett LD, et al. Cancer in American Indian and Alaska native young adults (ages 20–44 years): US, 1999–2004[J]. *Cancer*, 2008, 113(5 Suppl): 1153–1167.
- [2] Molinaro E, Giani C, Agate L, et al. Patients with differentiated thyroid cancer who underwent radioiodine thyroid remnant ablation with low-activity ¹³¹I after either recombinant human TSH or thyroid hormone therapy withdrawal showed the same outcome after a 10-year follow-up [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(7): 2693–2700.
- [3] Chen YH, Ma YR, Lin YS, et al. Comparison of different ¹³¹I doses for thyroid remnant ablation in patients with differentiated thyroid carcinoma[J]. *Chinese Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2012, 32(1): 39–41.[陈永辉, 马艳茹, 林岩松, 等. 不同剂量首次 ¹³¹I 去除甲状腺术后残留组织疗效比较[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2012, 32(1): 39–41.]
- [4] Verkoijen RB, Verburg FA, van Isselt JW, et al. The success rate of I-131 ablation in differentiated thyroid cancer: comparison of uptake-related and fixed-dose strategies [J]. *Eur J Endocrinol*, 2008, 159(3): 301–307.
- [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] Verburg FA, de Keizer B, Lips CJ, et al. Prognostic significance of successful ablation with radioiodine of differentiated thyroid cancer patients[J]. *Eur J Endocrinol*, 2005, 152(1): 33–37.
- [7] Tan TZ. Clinical nuclear medicine[M]. Beijing: People's Health Publishing House, 2003. 1218.[谭天秩. 临床核医学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003. 1218.]
- [8] Pacini F, Schlumberger M, Harmer C, et al. Post-surgical use of radioiodine (¹³¹I) in patients with papillary and follicular thyroid cancer and the issue of remnant ablation: a consensus report[J]. *Eur J Endocrinol*, 2005, 153(5): 651–659.
- [9] Franzius C, Dietlein M, Biermann M, et al. Procedure guideline for radioiodine therapy and ¹³¹I whole-body scintigraphy in paediatric patients with differentiated thyroid cancer[J]. *Nuklearmedizin*, 2007, 46(5): 224–231.
- [10] Verkoijen RB, Stokkel MP, Smit JW, et al. Radioiodine-¹³¹I in differentiated thyroid cancer: a retrospective analysis of an uptake-related ablation strategy[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2004, 31(4): 499–506.
- [11] Arslan N, Ilgan S, Serdengecti M, et al. Post-surgical ablation of thyroid remnants with high-dose (¹³¹I) in patients with differentiated thyroid carcinoma [J]. *Nucl Med Commun*, 2001, 22(9): 1021–1027.
- [12] Doi SA, Woodhouse NJ, Thalib L, et al. Ablation of the thyroid remnant and I-131 dose in differentiated thyroid cancer: a meta-analysis revisited[J]. *Clin Med Res*, 2007, 5(2): 87–90.
- [13] Bal CS, Kumar A, Pant GS. Radioiodine dose for remnant ablation in differentiated thyroid carcinoma: a randomized clinical trial in 509 patients [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(4): 1666–1673.
- [14] Cherk MH, Kalff V, Yap KS, et al. Incidence of radiation thyroiditis and thyroid remnant ablation success rates following 1110 MBq (30mCi) and 3700MBq (100mCi) post-surgical ¹³¹I ablation therapy for differentiated thyroid carcinoma[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2008, 69(6): 957–962.
- [15] Cheng W, Ma C, Fu H, et al. Low- or high-dose radioiodine remnant ablation for differentiated thyroid carcinoma: a meta-analysis[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(4): 1353–1360.
- [16] Wang K, Wang Y, Luo J, et al. Efficacy and safety of two different doses of iodine-131 for post-thyroidectomy ablation of functioning remnants: a Meta-analysis[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2012, 10(11): 202–206.[王可, 王洋, 罗军, 等. 高低剂量 ¹³¹I 去除甲状腺癌术后残留功能性甲状腺组织的疗效与安全性评价[J]. *中国普通外科杂志*, 2012, 10(11): 202–206.]
- [17] Doi SA, Woodhouse NJ. Ablation of the thyroid remnant and ¹³¹I dose in differentiated thyroid cancer [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2000, 52(6): 765–773.