

Determining the administered activity of ^{131}I in treatment of differentiated thyroid carcinoma

LIU Bin, KUANG An-ren*

(Department of Nuclear Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

[Abstract] Treatment of differentiated thyroid carcinoma (DTC) with ^{131}I can greatly improve prognosis of patients. However, the administered activity of ^{131}I is still a subject for discussion. Different methods for determining the administered activity of ^{131}I were reviewed in this article.

[Key words] Thyroid neoplasms; ^{131}I ; Nuclear medicine

分化型甲状腺癌 ^{131}I 治疗活度的确定

刘斌综述,匡安仁* 审校

(四川大学华西医院核医学科,四川 成都 610041)

[摘要] ^{131}I 治疗分化型甲状腺癌(DTC)可显著改善患者预后。对于如何确定 DTC ^{131}I 的治疗活度仍有不同意见。本文对确定 DTC ^{131}I 治疗活度的不同方法予以综述。

[关键词] 甲状腺肿瘤; ^{131}I ; 核医学

[中图分类号] R736.1; R817.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2010)01-0175-03

^{131}I 用于治疗分化型甲状腺癌(differentiated thyroid carcinoma, DTC),疗效确切、毒副作用较小,但治疗中如何确定 ^{131}I 的治疗活度一直备受关注^[1]。本文对确定 ^{131}I 治疗 DTC 活度的不同方法综述如下。

1 剂量学导向法

^{131}I 治疗 DTC 的理想活度应是损伤 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。据此,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)。

1.1 Benus 法

1.1.1 ^{131}I 治疗 DTC 患者血液(骨髓)吸收剂量限定值 研究表明^[2], ^{131}I 治疗 DTC,随着患者血液吸收剂量的增加,出现骨髓抑制需输血的次数增多,感染、死亡等严重事件的发生率明显增加。患者血液吸收剂量为 100 ~ 199 cGy、200 ~ 299 cGy、300 ~ 399 cGy 和 ≥ 400 cGy 时,严重事件的发生率分别为 4%、18%、29% 和 25%。目前有学者^[3]认为 ^{131}I 治疗

DTC 时患者血液的吸收剂量应不超过 2 Gy。由于精确计算骨髓的吸收剂量难度较大,故多用外周血液的吸收剂量替代,但需要在患者接受 ^{131}I 治疗前进行剂量学评价,预测血液(骨髓)的吸收剂量。按照血液(骨髓)的吸收剂量不超过 2 Gy 来确定 DTC 患者能耐受的 ^{131}I 的最大安全活度(maximal tolerable activity, MTA),这种确定 DTC ^{131}I 治疗活度的方法即为 Benus 法^[4]。

1.1.2 临床应用 美国纪念斯隆-凯特琳肿瘤中心(Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, MSKCC)的资料显示^[5],116 例 DTC 患者因转移接受 ^{131}I 治疗,按照 Benus 法确定的 ^{131}I 治疗活度为 2.6 ~ 24.2 GBq (70 ~ 654 mCi),平均 11.4 GBq (308 mCi),19% 患者 ^{131}I 活度小于 7.4 GBq (200 mCi)。以“诊断活度 ^{131}I 全身显像、X 线检查及体格检查均为阴性”作为痊愈(complete remission, CR)标准,Benus 法可使 58% 的患者一次治疗获得 CR,<40 岁 DTC 患者 CR 可达 90%。

Benus 法在临床应用以来,DTC 患者接受 ^{131}I 治疗后骨髓抑制等严重事件的发生率明显降低。Benus 法可确定每位 DTC 患者能耐受的 MTA,一次治疗给予 DTC 病灶足够的照射剂量,避免多次分割、低活度的 ^{131}I 治疗。因 DTC 转移接受 ^{131}I 治疗的患者中,有 20% 以 Benus 法确定的 ^{131}I 活度小于 7.4 GBq,避免了经验性固定活度法治疗可能导致的骨髓抑制。在剂量学评价中,可根据其他组织、脏器的吸收剂量及量-效关系(主要是毒副作用)适当调整剂量限定值^[6]。目前 MSKCC 对所有已清甲(术后 ^{131}I 清除剩余甲状腺)治疗的

[基金项目] 国家自然科学基金(30670585,30870724)。

[作者简介] 刘斌(1983—),男,甘肃白银人,在读博士。研究方向:分子核医学。E-mail: binl@foxmail.com

[通讯作者] 匡安仁,四川大学华西医院核医学科,610041。

E-mail: kuanganren@263.net

[收稿日期] 2009-05-18 **[修回日期]** 2009-08-31

DTC 患者进行随访,如实验室检查(甲状腺球蛋白/球蛋白抗体测定)和(或)影像学检查提示体内有 DTC 的活跃病灶,均按照 Benus 法给予治疗^[7]。

Benus 法限定骨髓的吸收剂量,但并未关注 DTC 病灶的吸收剂量。对多数 DTC 患者而言,Benus 法确定的¹³¹I 活度高于经验性固定活度,故增加了¹³¹I 的用量,但疗效可能并未得到相应提高。

1.2 Maxon 法

1.2.1 DTC 病灶的吸收剂量与疗效的关系

Maxon 等^[8]对 30 例清甲患者的剂量学研究表明,清甲成功者残留腺体的吸收剂量为(1147 ± 1453) Gy,是未成功者[(264 ± 351) Gy]的 4.4 倍(两组¹³¹I 清甲活度无差异)。有研究指出,若使心脏疾病患者正常的甲状腺丧失功能,甲状腺对¹³¹I 的吸收剂量需达 300 ~ 400 Gy。Maxon 提出¹³¹I 成功清甲时,残留腺体吸收剂量需达到 300 Gy。目前 300 Gy 被广泛接受为清甲成功时残留腺体所需达到的吸收剂量的截断值^[9]。

对于 DTC 转移灶^[8],吸收剂量大于 80 Gy 时,98% 病灶经¹³¹I 治疗有效(随访中,诊断活度¹³¹I 显像阴性作为评价标准);吸收剂量为 35 ~ 80 Gy 时,63% 病灶经¹³¹I 治疗有效;小于 35 Gy 时完全无效。如 DTC 转移灶的吸收剂量大于 100 Gy,75% DTC 患者经¹³¹I 治疗有效;而小于 40 Gy 时完全无效。目前认为要使 DTC 转移灶¹³¹I 治疗有效,转移灶的吸收剂量需达 80 ~ 100 Gy^[9]。

1.2.2 临床应用

按照损伤肿瘤病灶所需的最低照射剂量制定治疗计划,Maxon 法较好地这一理念应用于¹³¹I 治疗 DTC 的领域。

研究显示^[10],对于清甲患者,清甲前如利用 74 MBq ¹³¹I 作为示踪剂预测残留腺体的吸收剂量,以 300 Gy 为截断值确定的¹³¹I 治疗活度,清甲成功率为 81%,与固定活度法(3.7 GBq)相比疗效并无显著差异,但可使 47% 患者在门诊接受¹³¹I 治疗(以 1.11 GBq ¹³¹I 用量作为门诊治疗要求),以节约治疗费用。对 23 例因 DTC 转移接受¹³¹I 治疗患者,以转移灶吸收剂量是 85 Gy 为截断值,¹³¹I 治疗活度在 1.8 ~ 9.1 GBq (48.6 ~ 245.9 mCi),平均(5.8 ± 1.9) GBq [(156.8 ± 51.4) mCi],可使 74% (17/23) 患者、81% (63/78) 病灶一次治疗获得 CR。

Maxon 法确定¹³¹I 治疗活度仅关注 DTC 病灶的吸收剂量,未考虑剂量限制器官的吸收剂量。为提高 DTC 病灶的吸收剂量而增加¹³¹I 用量,骨髓等剂量限制器官的吸收剂量可能会过高。因此,Maxon 法缺乏¹³¹I 活度的上限值。

2 经验性固定活度法

经验性固定活度法简单、方便、易操作,不良反应发生率及严重程度较低,目前多采用固定活度法治疗 DTC。清除术后残留腺体,¹³¹I 活度多在 1.11 ~ 3.7 GBq (30 ~ 100 mCi);治疗复发、转移灶,¹³¹I 活度多在 3.7 ~ 7.4 GBq (100 ~ 200 mCi) (不同单位间仍有较大差异),但该方法未考虑 DTC 患者所能耐受的¹³¹I 的 MTA 和损伤 DTC 病灶所需的最低¹³¹I 活度。

经验性固定活度法对部分患者可造成“过度治疗”^[11],使正常组织特别是剂量限制器官接受过多的不必要的照射。

Tuttle 等^[12]回顾性分析 535 例次因 DTC 转移接受¹³¹I 治疗的患者资料,结果表明,如按照外周血液吸收剂量不超过 2 Gy 来确定 MTA,8% 患者的 MTA 将小于 7.4 GBq;在 < 30 岁 DTC 患者中,10% 患者的 MTA 小于 7.4 GBq;如治疗活度均为 7.4 GBq,在 > 70 岁患者中,22% ~ 38% 患者的血液吸收剂量将超过 2 Gy。以上结果提示,目前广泛采用的经验性固定活度法可使部分 DTC 患者(特别是年龄较大者)血液的吸收剂量超过限定值,主要是因为该方法未考虑到¹³¹I 在不同患者体内的代谢动力学差异。

经验性固定活度法对部分患者又可造成“治疗不足”^[11],即 DTC 病灶的吸收剂量较低,未达到彻底损伤病灶的目的。目前认为¹³¹I 治疗 DTC 具有以下欠缺:①病灶的吸收剂量与疗效具有相关性,致死肿瘤细胞的剂量可减少 DTC 细胞的修复,且第 1 次治疗最有效,重复治疗可能改变 DTC 细胞的生物学特性,如发生失分化^[13]。②剂量率(dose rate, DR)同样影响疗效。外照射表明^[14],当 DR < 0.6 Gy/h 时,照射对组织基本无损伤作用。多次、重复低活度的¹³¹I 治疗,前期的非致死剂量如改变了 DTC 细胞的生物学特性,则后续治疗中 DTC 病灶将接受越来越多的低剂量率的照射。③恶性肿瘤的发生不但与组织、器官接受到的累积照射剂量有关,还与接受照射的次数有关^[15]。④多次治疗中,患者需反复地停、服甲状腺素,并调整药物用量,不同程度地影响患者的生活质量^[16]。

体外模型研究表明^[17],如含有 11.1 kBq (0.3 μCi) 的¹³¹I,即 37 kBq/ml (1 μCi/ml),300 μl 的球形模型即可被目前的单光子发射型计算机断层仪探测到。假设 DTC 球形病灶直径为 1.25 cm,体积为 1 ml,如 185 MBq ¹³¹I 48 h 全身显像时病灶显影,此时病灶摄碘率至少应为 0.02%。如给予 7.4 GBq ¹³¹I 治疗(假定¹³¹I 在 DTC 病灶的有效半衰期为 72 ~ 120 h),病灶的吸收剂量为 29 ~ 40 Gy。因此,对于诊断活度¹³¹I 全身显像未见显影的 DTC 病灶,即使在治疗活度全身显像时病灶显影,其吸收剂量也小于 45 ~ 50 Gy。对于实验室检查、影像学资料提示体内 DTC 活跃、而诊断活度¹³¹I 全身显像阴性的患者,是否应按照经验性固定活度法给予治疗,是值得商榷的问题(假设¹³¹I 在 DTC 病灶内分布均匀,DTC 病灶的吸收剂量与疗效具有相关性)。

3 目前存在的问题

目前以上三种方法的疗效及不良反应还缺乏前瞻性的随机对照研究,部分研究仅集中关注某一方法的疗效、不良反应;不同研究间对疗效、不良反应的评价标准存在一定差异。一些研究仅依赖诊断活度¹³¹I 全身显像评价疗效,且随访时间较短。理论上,随着¹³¹I 使用的活度的增强,不良反应的发生率及严重程度将随之增加;但如疗效亦显著增加,最终效益与风险比也可能较高。经验性固定活度法尽管较安全,但以使用较低活度的¹³¹I 为前提,对患者而言效益与风险比不一定较高^[18],有待于进一步研究。

尽管可能会增加医疗成本,但剂量学导向法较好地体现了个体化治疗,与循证医学强调的以“患者为中心”的治疗理念较一致。目前要实现剂量学导向法治疗 DTC 仍有许多尚待解决的问题,如合理地简化剂量学评价程序,规范吸收剂量

的计算方法,剂量学评价时,“顿抑”的发生对后续治疗的影响,开展更多研究为剂量学导向法建立充分的循证医学证据等。

[参考文献]

- [1] De Klerk JM, Oyen WJ. The continuous debate in literature about the usage of iodine-131 dosing for the ablation of thyroid remnants and metastases. *Minerva Endocrinol*, 2009, 34(1): 57-59.
- [2] Meredith R, Wessels B, Knox S. Risks to normal tissues from radionuclide therapy. *Semin Nucl Med*, 2008, 38(5): 347-357.
- [3] Remy H, Borget I, Lebulieux S, et al. I-131 effective half-life and dosimetry in thyroid cancer patients. *J Nucl Med*, 2008, 49(9): 1445-1450.
- [4] Lassmann M, Hanscheid H, Chiesa C, et al. EANM Dosimetry Committee series on standard operational procedures for pre-therapeutic dosimetry I: blood and bone marrow dosimetry in differentiated thyroid cancer therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2008, 35(7): 1405-1412.
- [5] Kulkarn K, Van Nostrand D, Atkins F, et al. The relative frequency in which empiric dosages of radioiodine would potentially overtreat or undertreat patients who have metastatic well-differentiated thyroid cancer. *Thyroid*, 2006, 16(10): 1019-1023.
- [6] Pacilio M, Bianciardi L, Panichelli V, et al. Management of ¹³¹I therapy for thyroid cancer: cumulative dose from in-patients, discharge planning and personnel requirements. *Nucl Med Commun*, 2005, 26(7): 623-626.
- [7] Stahl AR, Freudenberg L, Bockisch A, et al. A novel view on dosimetry-related radionuclide therapy: presentation of a calculatory model and its implementation for radioiodine therapy of metastasized differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2009, 36(7): 1147-1155.
- [8] Maxon HR. Quantitative radioiodine therapy in the treatment of differentiated thyroid cancer. *Q J Nucl Med*, 1999, 43(4): 313-323.
- [9] Luster M, Clarke SE, Dietlein M, et al. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2008, 35(10): 1941-1959.
- [10] Sipos JA, Mazzaferri EL. The therapeutic management of differentiated thyroid cancer. *Expert Opin Pharmacother*, 2008, 9(15): 2627-2637.
- [11] Lee JJ, Chung JK, Kim SE, et al. Maximal safe dose of I-131 after failure of standard fixed dose therapy in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Ann Nucl Med*, 2008, 22(9): 727-734.
- [12] Tuttle RM, Leboeuf R, Robbins RJ, et al. Empiric radioactive iodine dosing regimes frequently exceed maximum tolerated activity levels in elderly patients with thyroid cancer. *J Nucl Med*, 2006, 47(10): 1587-1591.
- [13] Stabin MG. The case for patient-specific dosimetry in radionuclide therapy. *Cancer Biother Radiopharm*, 2008, 23(3): 273-284.
- [14] Stabin MG, Brill AB. State of the art in nuclear medicine dose assessment. *Semin Nucl Med*, 2008, 38(5): 308-320.
- [15] Meredith R, Wessels B, Knox S. Risks to normal tissues from radionuclide therapy. *Semin Nucl Med*, 2008, 38(2): 347-357.
- [16] Borget I, Remy H, Chevalier J, et al. Length and cost of hospital stay of radioiodine ablation in thyroid cancer patients: comparison between preparation with thyroid hormone withdrawal and thyrogen. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2008, 35(8): 1457-1463.
- [17] Even-Sapir E, Keidar Z, Bar-Shalom R. Hybrid imaging (SPECT/CT and PET/CT)-improving the diagnostic accuracy of functional/metabolic and anatomic imaging. *Semin Nucl Med*, 2009, 39(4): 264-275.
- [18] Lee JJ, Chung JK, Kim SE, et al. Maximal safe dose of I-131 after failure of standard fixed dose therapy in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Ann Nucl Med*, 2008, 22(9): 727-734.