

公式法碘-131 治疗 Graves 病甲亢甲状腺吸收剂量误差分析

何芳¹, 王月慧², 黄金城², 谢思培³, 陈仰纯²

1. 福建医科大学附属泉州第一医院内分泌科, 福建 泉州 362000; 2. 福建医科大学附属泉州第一医院核医学科, 福建 泉州 362000; 3. 福建医科大学附属泉州第一医院超声科, 福建 泉州 362000

【摘要】目的:探讨公式法碘-131 治疗 Graves 病甲状腺机能亢进症(甲亢)致甲状腺吸收剂量的误差。**方法:**对 28 例 Graves 病甲亢患者,采用超声计算甲状腺质量,并计算多时点测量甲状腺摄碘率(RAIU)、碘-131 在甲状腺内有效半衰期($T_{1/2\text{eff}}$)、滞留时间(RT)。设碘-131 计划量为 3.7 MBq/g,根据 RAIU_{24h}校正计算碘-131 给药活度,依据 RT 计算该活度致甲状腺吸收剂量。采用 *t* 检验分析结果。**结果:**甲状腺质量为 (34.0 ± 21.4) g, RAIU_{24h} 为 (0.505 ± 0.122) , $T_{1/2\text{eff}}$ 为 (3.56 ± 0.92) d, RT 为 (2.98 ± 1.03) d, 公式法计算碘-131 活度致甲状腺吸收剂量为 (61.4 ± 17.0) Gy, 明显低于处方剂量 75 Gy ($t = -4.15$, $P < 0.01$)。**结论:**临床上常用的计算碘-131 活度方法致甲状腺吸收剂量明显低于处方剂量,误差较大,这主要与 $T_{1/2\text{eff}}$ 较小且变异系数大有关。

【关键词】Graves 病; 甲状腺机能亢进症; 甲状腺摄碘率; 有效半衰期; 吸收剂量

【中图分类号】R453; R446

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2017)09-0879-03

Error analysis of the absorbed dose of thyroid in patients with Graves' disease accompanied with hyperthyroidism treated by iodine-131 with formula method

HE Fang¹, WANG Yuehui², HUANG Jincheng², XIE Sipei³, CHEN Yangchun²

1. Department of Endocrine, Quanzhou First Hospital of Fujian Medical University, Quanzhou 362000, China; 2. Department of Nuclear Medicine, Quanzhou First Hospital of Fujian Medical University, Quanzhou 362000, China; 3. Department of Ultrasound, Quanzhou First Hospital of Fujian Medical University, Quanzhou 362000, China

Abstract: Objective To evaluate the error of the absorbed dose of thyroid in the treatment of iodine-131 with formula method for Graves' disease complicated with hyperthyroidism. **Methods** Twenty-eight patients with Graves' disease accompanied with hyperthyroidism were included in this study. The thyroid mass was measured by ultrasound, and the radioiodine uptake (RAIU) at different time-points, effective half-time of iodine-131 in thyroid ($T_{1/2\text{eff}}$) and resident time (RT) were computed. According to the formula method, a prescribed activity of iodine-131 was 3.7 MBq/g that was corrected by RAIU_{24h}. The absorbed dose of thyroid was calculated based on RT. The results were analyzed with *t*-test. **Results** The thyroid mass, RAIU_{24h}, $T_{1/2\text{eff}}$, and RT was (34.0 ± 21.4) g, (0.505 ± 0.122) , (3.56 ± 0.92) d, (2.98 ± 1.03) d, respectively. Based on the activity of iodine-131 calculated by formula method, the absorbed dose of thyroid was (61.4 ± 17.0) Gy, significantly lower than prescribed dose (75 Gy) ($t = -4.15$, $P < 0.01$). **Conclusion** With the activity of iodine-131 determined by the clinical formula method, the absorbed dose of thyroid was significantly lower than the prescribed dose because of the small $T_{1/2\text{eff}}$ and large variable coefficient.

Keywords: Graves' disease; hyperthyroidism; radioiodine uptake; effective half-life; absorbed dose

前言

碘-131 是成人 Graves 病甲状腺机能亢进症(甲亢)治疗的首选方法之一^[1-3]。甲亢缓解率与碘-131 给药活度(Administration Activity, A)有一定关系,通常碘-131

活度越大,甲亢缓解率越高^[2]。甲状腺吸收剂量受碘-131 给药活度、甲状腺质量(Mass, M)、24 h 甲状腺摄碘率(Radioiodine Uptake, RAIU)和碘-131 在甲状腺内有效半衰期($T_{1/2\text{eff}}$)的影响^[4],碘-131 活度越大甲状腺吸收剂量越大。临床上通常根据 RAIU_{24h} 校正碘-131 给药活度^[5],然而不时观察到 Graves 病甲亢碘-131 治疗临床转归与预计不符的病例。我们推测其中一个重要原因是利用上述方法计算碘-131 给药活度致甲状腺吸收剂量与处方剂量误差较大所致。

【收稿日期】2017-04-20

【基金项目】福建省自然科学基金(2016J01611)

【作者简介】何芳,主任医师,从事甲亢临床诊疗研究工作, E-mail: 152-6797743@qq.com

1 材料与方法

1.1 研究对象

回顾性收录2013年12月到2017年4月确诊Graves病甲亢并接受碘-131治疗患者。入组标准:低碘饮食2周,停药甲巯咪唑3 d以上,丙硫氧嘧啶14 d以上,年龄 ≥ 20 岁,甲状腺摄碘率实验最后一个时间点不小于120 h。排除标准:孕妇或哺乳期妇女。一共28例患者(女21,男7)符合标准,纳入研究对象,年龄 (42.0 ± 12.2) 岁。

1.2 甲状腺质量测量方法

采用配备8.5 MHz线阵探头的超声仪(iU-Elite, Philips)测量甲状腺两侧叶及峡部的上下径、前后径及左右径,分别记为a、b、c。体积计算公式为: $\pi abc/6$,甲状腺体积等于两侧叶及峡部体积总和^[1,6]。由于甲状腺组织密度近似于1.0 g/mL,甲状腺质量数值上等于其体积^[1]。

1.3 RAIU及 $T_{1/2\text{eff}}$ 测量方法

口服碘-131碘化钠溶液前后2 h禁食。于服药后若干时间点 t (2、4~6、24、48~72、120~168 h),经甲状腺功能仪(北京核海高科技有限公司)测量 t 时刻标准源计数率(StaCounts_t)、空气本底计数率(Bg_t)、甲状腺计数率(ThyCounts_t),计算RAIU _{t} :

$$\text{RAIU}_t = \frac{\text{ThyCounts}_t - \text{Bg}_t}{(\text{StaCounts}_t - \text{Bg}_t) \cdot e^{0.693 \cdot t/8}} \quad (1)$$

1.4 碘-131给药活度计算方法

我国临床上常用碘-131计划量为3.7 MBq/g(其相应的处方剂量为75 Gy),经RAIU_{24h}校正碘-131给药活度公式^[1]:

$$A(\text{MBq}) = \frac{3.7(\text{MBq/g}) \times M(\text{g})}{\text{RAIU}_{24\text{h}}} \quad (2)$$

1.5 滞留时间及吸收剂量计算方法

根据欧洲核医学会推荐计算碘-131治疗Graves病甲亢甲状腺吸收剂量的标准程序,采用二室模型计算RAIU曲线下面积(Area Under Curve, AUC),AUC即为滞留时间(Residence Time, RT)^[7]:

$$\text{RT} = \int_0^\infty \text{RAIU}(t) dt \quad (3)$$

同时,记碘-131每次衰变沉积在甲状腺组织的平均能量记为 \bar{E} ^[7],则:

$$\text{TD} = \frac{\bar{E} \cdot A \cdot \text{RT}}{M} \quad (4)$$

\bar{E} 与甲状腺质量相关^[7],对于某位Graves病甲亢患者而言是一个常数。

$$\bar{E} = \frac{M^{1/4} + 18}{7.2} (\text{Gy} \cdot \text{g} / \text{MBq} \cdot \text{d}) \quad (5)$$

1.6 统计学方法

先根据式(2)逐一计算每位Graves病甲亢患者需要的碘-131活度,再经式(3~5)计算相应的甲状腺吸收剂量,采用成组 t 检验,判断其与处方剂量(75 Gy)的统计学差异。

2 结果

本组病例甲状腺平均质量为 (34.0 ± 21.4) g, \bar{E} 为 (2.82 ± 0.05) ($\text{Gy} \cdot \text{g} / \text{MBq} \cdot \text{d}$), RAIU_{24h}为 (0.505 ± 0.122) , RT为 (2.98 ± 1.03) d, $T_{1/2\text{eff}}$ 为 (3.56 ± 0.92) d,其中, $T_{1/2\text{eff}}$ 显著低于5 d($t = -8.31, P < 0.01$)。

本组病例碘-131活度 (253.1 ± 145.7) MBq。实际甲状腺吸收剂量 (61.4 ± 17.0) Gy与处方剂量75 Gy有统计学差异($t = -4.15, P < 0.01$)。23例患者甲状腺吸收剂量低于处方剂量,范围为36.3~73.4 Gy,其 $T_{1/2\text{eff}}$ 范围为1.67~4.36 d。其余5例患者甲状腺吸收剂量高于处方剂量,分别是75.8、79.6、84.8、85.4、109.6 Gy,其 $T_{1/2\text{eff}}$ 分别是4.75、4.10、4.58、4.92、5.82 d。

3 讨论

碘-131是成人Graves病甲亢治疗的有效手段,一次治愈率50%~80%^[1],临床转归与预计不符的现象不时发生,一个可能的重要原因是临床上常用的公式法计算碘-131给药活度致甲状腺吸收剂量与处方剂量误差较大。根据欧洲核医学会推荐计算碘-131治疗Graves病甲亢甲状腺吸收剂量的标准程序^[7]推导本组病例公式法计算碘-131活度(计划量3.7 MBq/g)治疗致甲状腺吸收剂量理论值为 (61.4 ± 17.0) Gy,明显低于处方剂量75 Gy($t = -4.15, P < 0.01$),仅是处方剂量的0.82倍,主要原因是本组病例 $T_{1/2\text{eff}}$ 仅 (3.56 ± 0.92) d,显著低于文献^[8]的假设(5 d)($t = -8.31, P < 0.01$),接近于指南报道的低限^[1]。为保证碘-131疗效,临床上需要适当增加碘-131给药活度,美国甲状腺协会推荐碘-131活度为5.55~7.40 MBq/g^[2],是国内常用计划量的1.5~2.0倍;欧洲核医学协会推荐甲状腺吸收剂量达到150 Gy^[7],是国内常用处方剂量的2.0倍。

在本组病例中 $T_{1/2\text{eff}}$ 变异系数高达0.26,导致甲状腺吸收剂量变异系数也高达0.28,是碘-131治疗Graves病甲亢甲状腺吸收剂量误差大的重要原因之一。临床上影响 $T_{1/2\text{eff}}$ 的因素很多,例如丙基硫氧嘧啶、甲巯咪唑等抗甲状腺药物剂量、频次及停药时间、糖皮质激素用药史及其剂量、TRAb滴度、不同的甲状腺功能状态(甲亢、亚临床甲亢、甲状腺功能正常、亚临床甲减、甲减等)^[9]。文献^[10]报道了一组126例Graves病甲亢患者 $T_{1/2\text{eff}}$ 为0.5~7.5 d,平均 (4.70 ± 1.46) d,患者间 $T_{1/2\text{eff}}$ 的差异大,变异系数为

0.31,高于本实验,同样难以准确预测 $T_{1/2\text{eff}}$ 。

本组5例Graves病甲亢患者(甲状腺吸收剂量大于处方剂量)的 $T_{1/2\text{eff}}$ 较长(4.10~5.82 d),但是他们的 $T_{1/2\text{eff}}$ 仍与其余23例Graves病甲亢患者(甲状腺吸收剂量低于处方剂量)($T_{1/2\text{eff}}$ 为1.67~4.36 d)有重叠,提示甲状腺吸收剂量与 $T_{1/2\text{eff}}$ 呈正相关,但不是线性关系,甲状腺吸收剂量误差较大还存在其他原因,有待进一步研究。

根据欧洲核医学会推荐计算碘-131治疗Graves病甲亢甲状腺吸收剂量的标准程序计算碘-131给药活度、甲状腺吸收剂量,需要增加测量时间、医技人员工作量,且医技人员需要较强的数学计算能力,在临床上推广具有一定的难度。

4 结 论

根据 $\text{RAIU}_{24\text{h}}$ 校正计算Graves病甲亢碘-131给药活度致甲状腺吸收剂量误差较大,且多数小于处方剂量,这与 $T_{1/2\text{eff}}$ 较小、变异系数大关系密切,还有其他影响因素有待于进一步研究。

【参考文献】

- [1] 中华医学会核医学分会. ^{131}I 治疗格雷夫斯甲亢指南(2013版)[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2013, 33(2): 83-95. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2013.02.002.
Chinese Society of Nuclear Medicine. Guidelines for Graves's disease with hyperthyroidism treated with ^{131}I (2013 vision) [J]. Chinese Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2013, 33(2): 83-95. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848. 2013.02.002.
- [2] ROSS D S, BURCH H B, COOPER D S, et al. 2016 American thyroid association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis[J]. Thyroid, 2016, 26(10): 1343-1421.
- [3] LEO S D, LEE S Y, BRAVERMAN L E. Hyperthyroidism[J]. Lancet, 2016, 388(16): 276-278.
- [4] CHRISTIAN P E, WATERSTRAM-RICH K M. Nuclear medicine and PET/CT technology and techniques[M]. 7th Edition. Saint Louis: Elsevier, 2012: 444-483.
- [5] 李少林, 王荣福. 核医学[M]. 8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 261-266.
LI S L, WANG R F. Nuclear medicine[M]. 8th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2013: 261-266.
- [6] CHEN Y, XIE S P, HE F, et al. Evaluation of the efficacy of standardized uptake value (SUV)-shape scheme for thyroid volume determination in Graves' disease: a comparison with ultrasonography [J]. Asia Ocean J Nucl Med Biol, 2016, 5(1): 44-48.
- [7] HÄNSCHIED H, CANZI C, ESCHNER W, et al. EANM dosimetry committee series on standard operational procedures for pre-therapeutic dosimetry II: dosimetry prior to radioiodine therapy of benign thyroid diseases[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2013, 40(7): 1126-1134.
- [8] 陈绍亮. 核医学[M]. 北京: 科学出版社, 2004: 295-300.
CHEN S L. Nuclear medicine[M]. Beijing: Science Press, 2004: 295-300.
- [9] HAUTZEL H, PISAR E, YAZDAN-DOUST N, et al. Qualitative and quantitative impact of protective glucocorticoid therapy on the effective ^{131}I half-life in radioiodine therapy for Graves disease[J]. J Nucl Med, 2010, 51(12): 1917-1922.
- [10] 颜兵, 何锦秀, 董延武. 格雷夫斯甲状腺功能亢进症患者 ^{131}I 有效半衰期估算方法的优化[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2016, 36(6): 2095-2848.
YAN B, HE J X, DONG Y W. Optimization of estimating ^{131}I effective half-life in patients with Graves' disease [J]. Chinese Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2016, 36(6): 2095-2848.

(编辑:谭斯允)