

❖ 头颈部影像学

Clinical analysis of radioactivity uptake in thymus combined with serum thyroglobulin increase in differentiated thyroid cancer patients after high-dose ^{131}I treatments

LI Yingxin, GONG Jian, GUO Bin, SHANG Jingjie, CHENG Yong, XU Hao*

(Department of Nuclear Medicine, the First Affiliated Hospital of
Jinan University, Guangzhou 510630, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the incidence of radioactivity uptake in thymus combined with serum thyroglobulin (Tg) increase in differentiated thyroid cancer (DTC) patients after high-dose ^{131}I treatments, in order to discuss the mechanism of thymus iodine uptaking and Tg increasing. **Methods** Retrospective analysis of the laboratory examinations and ^{131}I -whole body scan (^{131}I -WBS) images in 316 DTC patients were performed. The radioactivity uptake in thymus and the Tg level were observed. **Results** Among 316 patients (total 735 case-times), 4 patients of 5 cases-times ^{131}I -WBS showed radioactivity uptake in thymus, accounting for 0.68% (5/735). All the radioactivity uptake in thymus were found by post-treatment ^{131}I whole body scan (Rx-WBS) and after the second radioactive iodine treatment. For 1 of 4 patients, Rx-WBS still showed thymic uptake ^{131}I after the third radioactive iodine treatment. The serum Tg increased in 3 patients (4 cases-times Rx-WBS) of radioactivity uptake in thymus with the Tg level before Rx-WBS was 13.80 $\mu\text{g/L}$, >300.00 $\mu\text{g/L}$, 16.40 $\mu\text{g/L}$, 20.60 $\mu\text{g/L}$, respectively. **Conclusion** In order to avoid the inappropriate administration of radioiodine therapy, thymic uptake should be identified carefully in DTC patients whose radioactivity uptake is only found at the upper mediastinal and combined with serum Tg increase.

[Key words] Thyroid neoplasms; Thyroglobulin; Thymus; Iodine isotopes

DOI:10.13929/j.1003-3289.201610155

分化型甲状腺癌患者 ^{131}I 治疗后胸腺显影伴甲状腺球蛋白升高的临床分析

黎颖昕, 弓 健, 郭 斌, 尚靖杰, 程 勇, 徐 浩*

(暨南大学附属第一医院核医学科, 广东 广州 510630)

[摘要] **目的** 分析分化型甲状腺癌(DTC)患者 ^{131}I 清除术后残留甲状腺组织治疗后 ^{131}I 全身扫描(^{131}I -WBS)胸腺异常碘摄取并伴甲状腺球蛋白(Tg)升高的发生率,探讨胸腺碘摄取及其对Tg升高的影响机制。**方法** 回顾性分析316例接受 ^{131}I -WBS检查的DTC患者 ^{131}I -WBS影像及实验室检查资料,观察胸腺异常放射性碘摄取情况及血清Tg水平。**结果** 316例患者共735例次 ^{131}I -WBS检查中,4例患者共5例次显像可见胸腺异常放射性碘摄取,占0.68%(5/735),均为治疗剂量全身扫描(Rx-WBS)条件下,且均为第2次 ^{131}I 治疗后出现胸腺异常放射性碘摄取,其中1例患者在第3次 ^{131}I 治疗后仍出现胸腺异常放射性碘摄取。3例患者共4例次Rx-WBS检查前血清Tg水平升高,分别为13.80 $\mu\text{g/L}$ 、>300.00 $\mu\text{g/L}$ 、16.40 $\mu\text{g/L}$ 、20.60 $\mu\text{g/L}$ 。**结论** ^{131}I 清除术后残留甲状腺组织治疗后Tg升高患者 ^{131}I -WBS仅上纵隔处出现异常摄取时,应注意排除胸腺原因所致可能,以避免不当治疗。

[第一作者] 黎颖昕(1991—),女,广东广州人,在读硕士。研究方向:临床核医学。E-mail: livingyen@126.com

[通信作者] 徐浩,暨南大学附属第一医院核医学科,510630。E-mail: txh@jnu.edu.cn

[收稿日期] 2016-10-31 **[修回日期]** 2017-05-05

[关键词] 甲状腺肿瘤;甲状腺球蛋白;胸腺;碘同位素

[中图分类号] R736.1; R817 [文献标识码] A [文章编号] 1003-3289(2017)07-0985-04

分化型甲状腺癌(differentiated thyroid cancer, DTC)患者¹³¹I 全身扫描(¹³¹I-whole body scan, ¹³¹I-WBS)中,上纵隔异常放射性摄取伴甲状腺球蛋白(thyroid globing, Tg)升高易导致临床直接做出 DTC 转移的判断。本研究回顾性分析¹³¹I-WBS 中仅出现上纵隔异常放射性摄取的病例资料,分析 DTC 患者¹³¹I清除术后残留甲状腺组织治疗后¹³¹I 显像胸腺部位异常放射性碘摄取伴 Tg 升高的发生率,探讨胸腺碘摄取及其对 Tg 升高的影响机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2012 年 3 月—2016 年 3 月于我院接受¹³¹I 治疗的 316 例(共 735 例次)DTC 患者的¹³¹I-WBS 资料,男 74 例,女 242 例,年龄 14~75 岁,平均(39.9±11.8)岁。735 例次中,306 例次为诊断剂量显像(diagnostic dose whole body scan, Dx-WBS),男 68 例次,女 238 例次,患者年龄 14~75 岁,平均(39.7±13.4)岁;222 例次为¹³¹I 治疗后全身扫描(posttreatment whole body scan, Rx-WBS),男 62 例次,女 160 例次,患者年龄 14~72 岁,平均(38.8±13.3)岁。所有患者均经甲状腺全切术后病理证实为 DTC,且临床资料完整。

1.2 仪器与方法

1.2.1 显像前准备 对所有 DTC 患者显像前均撤甲状腺激素治疗 3 周,并低碘饮食。检测血常规、肝肾功能、血清甲状腺激素、促甲状腺素(thyroid stimulating hormone, TSH)及 Tg。当 TSH>30 mIU/L 时,认为可以进行¹³¹I-WBS 检查。

1.2.2 全身显像 采用 Siemens Symbia E 双探头多功能 SPECT 扫描仪,配高能准直器,矩阵 256×1024。患者服用¹³¹I 74 MBq (2 mCi)后 24~48 h 进行 Dx-WBS。患者¹³¹I 内照射后 3~5 天进行 Rx-WBS,根据美国甲状腺协会(American Thyroid Association, ATA)建议,6~12 个月内进行 Dx-WBS,后根据复发危险度,选择性进行 Dx-WBS 复查。放射性¹³¹I 治疗剂量由 2 名 10 年以上工作经验的核医学医师参考 ATA 的 DTC 诊疗指南标准结合 Dx-WBS 检查结果确定,剂量 3 700~7 400 MBq (100~200 mCi)。Rx-WBS 显像条件同 Dx-WBS。

当 DTC 患者接受¹³¹I 治疗后出现以下情况时需再次进行¹³¹I 内照射治疗:①有临床证据提示肿瘤残

余或复发;②有肿瘤存在的影像学证据;③在 TSH 抑制状态下和 TSH 刺激后,在无甲状腺球蛋白抗体(anti-thyroglobulin anti-body, TgAb)干扰时,可检测到血清 Tg(一般为 Tg>1 μg/L)。

1.2.3 图像诊断与分析 由 2 名具有 10 年以上核医学 SPECT 影像学诊断经验的医师独立阅片,意见不一致时,经协商达成一致。胸腺异常碘摄取的诊断标准:WBS 及局部断层影像仅在纵隔胸腺位置存在异常放射性碘摄取;且经其他影像学检查(CT、MRI)证实纵隔区域无淋巴结增大及异常占位征象,或经 SPECT/CT 影像异机融合证实为胸腺内放射性浓聚。

1.2.4 实验室检查 所有患者均停用甲状腺激素 3 周后,清晨空腹测定血清游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT₃)、血清游离甲状腺素(free thyroxine, FT₄)、TSH、TgAb 及 Tg。其中甲状腺激素、TSH 及 TgAb 采用 Siemens Centaur XP 化学发光分析仪测定,Tg 采用 Siemens DPC Immulite 2000 化学发光免疫分析仪测定。Tg>10 μg/L^[1]为 Tg 水平升高。

2 结果

316 例患者共接受¹³¹I-WBS 检查 735 例次。Dx-WBS 检查 467 例次,191 例患者检查 1 次,85 例患者检查 2 次,26 例患者检查 3 次,7 例患者检查 4 次;Rx-WBS 检查 268 例次,188 例患者接受 1 次检查,24 例患者接受 2 次检查,8 例患者接受 3 次检查,2 例患者接受 4 次检查。

2.1 胸腺显像 316 例患者共 735 例次¹³¹I-WBS 检查中,4 例患者共 5 例次¹³¹I-WBS 结果符合胸腺异常碘摄取诊断条件,占 0.68%(5/735)。均为女性,年龄分别为 16 岁、20 岁、32 岁、33 岁;其中 3 例患者接受 2 次检查,1 例患者接受 3 次检查。5 例次胸腺异常碘摄取均为 Rx-WBS 显影,在 Rx-WBS 中占 1.86%(5/268),而 Dx-WBS 均未见胸腺显影。4 例患者均在第 2 次¹³¹I 治疗后出现胸腺显影,在第 2 次 Rx-WBS 中的发生率为 16.67%(4/24),经影像融合可见胸腺部位异常放射性碘摄取(图 1);其中 1 例患者进行第 3 次¹³¹I 治疗后 Rx-WBS 仍可见胸腺显影。

2.2 胸腺显影患者实验室检验 4 例胸腺异常碘摄取患者中,3 例在第 2 次大剂量¹³¹I 治疗前 Tg 水平升高,分别为 13.80 μg/L、>300.00 μg/L、16.40 μg/L;1 例

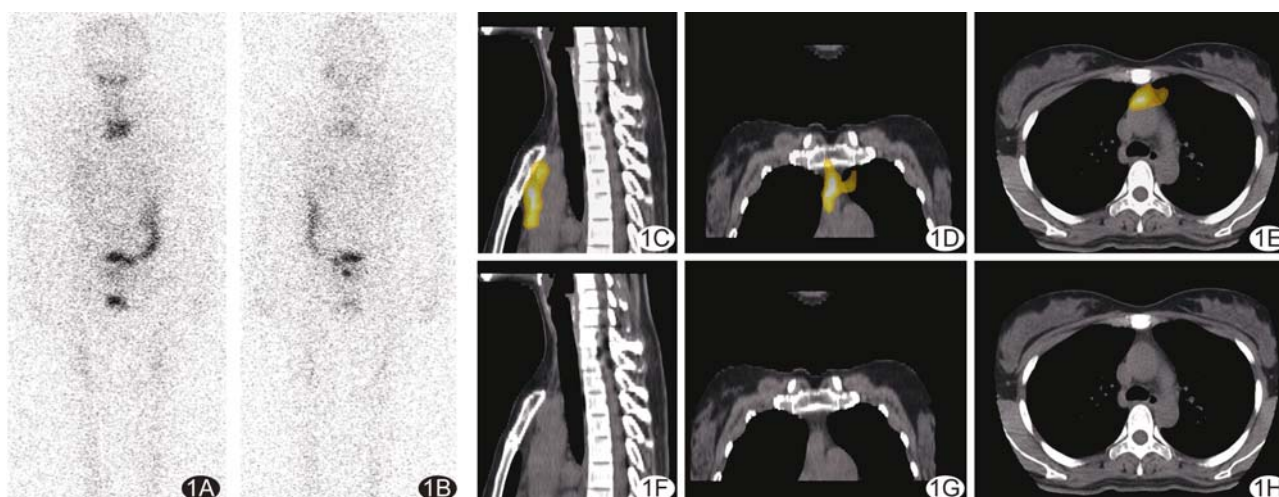


图1 患者女, 32岁, 第2次 ^{131}I 治疗剂量为6 475 MBq(175 mCi), Rx-WBS(A、B)及局部断层融合影像(C~E)仅在纵隔胸腺位置存在异常放射性浓聚, 上纵隔CT扫描(F~H)未见肿大淋巴结

患者 Tg 水平正常, 为 $4.46 \mu\text{g/L}$ 。1 例进行第 3 次 ^{131}I 治疗的患者第 3 次大剂量 ^{131}I 治疗前 Tg 水平为 $20.60 \mu\text{g/L}$ 。4 例患者进行第 2 次 ^{131}I 治疗前 TSH 水平分别为 95.26 mIU/L 、 141.43 mIU/L 、 66.02 mIU/L 、 $>150.00 \text{ mIU/L}$, 其中 1 例患者第 3 次大剂量 ^{131}I 治疗前 TSH 水平为 $>150 \text{ mIU/L}$ 。3 例患者在胸腺显影前 FT_3 水平升高, 第 2 次大剂量 ^{131}I 治疗前分别为 8.34 pmol/L 、 8.95 pmol/L 、 6.66 pmol/L , 其中 1 例第 3 次大剂量 ^{131}I 治疗前为 8.32 pmol/L ; 另 1 例 FT_3 水平正常, 为 5.42 pmol/L 。

3 讨论

由于 DTC 及其转移灶具有摄取碘的功能, 因此临床常用 ^{131}I 诊断 DTC 的复发及其转移灶, 一般发现 ^{131}I 摄取增高(其浓聚灶高于本底)则提示体内存在残留甲状腺或存在 DTC 转移灶。然而, 患者体内生理性的摄取、体外放射性的污染及病理性摄取均可导致 ^{131}I -WBS 存在假阳性。如 WBS 出现不常见的非甲状腺组织摄取 ^{131}I , 可能导致临床误认为体内存在 DTC 转移灶, 使患者后续接受不必要的放射治疗。

有研究^[2]报道, ^{131}I -WBS 中胸腺显影属不常见的生理性摄取 ^{131}I 的情况之一, 胸腺生理性摄取碘的机能已通过病理免疫组化证实, 因胸腺上皮中存在的囊性胸腺小体与甲状腺滤泡具有相似的结构。Spitzweg 等^[3]在分子层面证实胸腺组织中具有摄碘蛋白——人钠/碘同向转运体(human sodium/iodide, hNIS)蛋白, 但胸腺细胞对碘的摄取不及甲状腺细胞^[4]。本研究中, 胸腺显影的 DTC 患者均经甲状腺全切术及 1 次以上的 ^{131}I 治疗, 而第 1 次 ^{131}I 治疗的 DTC 患者 Rx-

WBS 及 Dx-WBS 均未见纵隔内放射性摄取。

甲状腺功能亢进患者可出现胸腺增生, 而 DTC 患者在手术及 ^{131}I 内照射治疗后须长期口服甲状腺激素, 使自身血液中甲状腺激素水平升高, 避免 TSH 升高刺激体内残留 DTC 病灶生长^[5], 其原理相当于人为使 DTC 患者处于类似于轻微“甲状腺功能亢进”状态, 作用于胸腺中存在的甲状腺激素 T_3 受体可能导致胸腺的增生^[6-7], 甲状腺功能亢进引起的胸腺增生, 其体积增大往往不明显^[8-9]。Scheiff 等^[10]研究也证实 T_3 有诱导小鼠胸腺发生增生的可能。本研究显示, 4 例出现胸腺异常碘摄取的患者中, 3 例在胸腺显影前出现 T_3 水平增高。

Murakami 等^[11]通过聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)等技术证实胸腺中存在 TSH 受体, 认为 TSH 的存在也可能是引起胸腺增生的原因之一。虽然 DTC 患者由于常规接受 TSH 抑制治疗, TSH 水平长期处于低水平, 但一般认为 DTC 患者 TSH 与胸腺增生关系并不密切^[12]。根据 ATA 2015 年成人甲状腺结节及分化型甲状腺癌指南^[1]要求, 为使 DTC 病灶更多地摄取 ^{131}I , 对 DTC 患者在进行 ^{131}I -WBS 前需停药至少 3 周使 $\text{TSH} > 30 \text{ mIU/L}$, 方可进行 ^{131}I -WBS 检查。此间较高水平的 TSH 亦有刺激胸腺发生增生的可能。

临床评判 DTC 患者是否存在复发或转移时常结合 ^{131}I -WBS 及患者血清 Tg 浓度, 血清 Tg 异常升高是诊断 DTC 复发、转移或肿瘤灶残留的重要标志, 患者在 ^{131}I 清除术后, 残留甲状腺组织经治疗, 理论上血清 Tg 浓度应接近于 0。本研究显示, 4 例患者(共 5 例

次)Rx-WBS 胸腺异常碘摄取,¹³¹I 治疗前 3 例次出现血清 Tg 水平升高($Tg > 10 \mu g/L$ ^[1]),但无其他影像学或其他相关检查证据显示患者存在 DTC 转移灶。Godart 等^[13-14]报道¹³¹I 显像发现胸腺摄取¹³¹I 伴 Tg 升高的 DTC 患者,后经手术切除胸腺,但病理均排除了胸腺内甲状腺癌转移可能,患者在接受手术后 Tg 均明显下降,而切除的胸腺上皮细胞中 Tg 免疫组化显示阳性^[13],胸腺导致的 Tg 水平升高可能与胸腺、甲状腺属同源组织有关^[15-16]。Mello 等^[14]提出,DTC 患者血清 Tg 异常亦可能由于受较高水平的 TSH 刺激产生,导致患者血清 Tg 水平上升。因此,在¹³¹I-WBS 中发现孤立上纵隔放射性浓聚,伴或不伴血清 Tg 浓度增高时,均需对患者进行详细的影像学检查,综合其临床信息进行评估是否需进行¹³¹I 的内照射治疗。

本研究的不足:①虽然¹³¹I-WBS 和 SPECT 显像可较灵敏地检出 DTC 的复发和转移,但¹³¹I-WBS 和 SPECT 为单纯功能显像,与同机 SPECT/CT 相比在解剖定位方面有所不足^[17-18],直接进行¹³¹I-SPECT/CT 显像可能更有利于鉴别 DTC 患者的胸腺生理性显影;②仅收集 4 年期间的患者资料进行回顾分析,部分患者尚未完成全部治疗,对胸腺显影发生率的统计需进一步扩大样本数量。

总之,¹³¹I 清除术后残留甲状腺组织治疗后 Tg 升高患者,如¹³¹I-WBS 仅上纵隔处出现异常摄取时,应注意排除胸腺原因所致可能,以避免不当治疗。

[参考文献]

- [1] 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. *Thyroid*, 2016, 26(1):1-133.
- [2] Vermiglio F, Baudin E, Travagli JP, et al. Iodine concentration by the thymus in thyroid carcinoma. *J Nucl Med*, 1996, 37(11):1830-1831.
- [3] Spitzweg C, Joba W, Eisenmenger W, et al. Analysis of human sodium iodide symporter gene expression in extrathyroidal tissues and cloning of its complementary deoxyribonucleic acids from salivary gland, mammary gland, and gastric mucosa. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, 83(5):1746-1751.
- [4] Meller J, Becker W. The human sodium-iodine symporter (NIS) as a key for specific thymic iodine-131 uptake. *Eur J Nucl Med*, 2000, 27(5):473-474.
- [5] Popoveniuc G, Sharma M, Devdhar M, et al. Graves' disease and thymic hyperplasia: The relationship of thymic volume to thyroid function. *Thyroid*, 2010, 20(9):1015-1018.
- [6] Ribeiro-Carvalho MM, Farias-de-Oliveira DA, Villa-Verde DM, et al. Triiodothyronine modulates extracellular matrix-mediated interactions between thymocytes and thymic microenvironmental cells. *Neuroimmunomodulation*, 2002-2003, 10(3):142-152.
- [7] Ribeiro-Carvalho MM, Lima-Quaresma KR, Mouco T, et al. Triiodothyronine modulates thymocyte migration. *Scand J Immunol*, 2007, 66(1):17-25.
- [8] Nakamura T, Murakami M, Horiguchi H, et al. A case of thymic enlargement in hyperthyroidism in a young woman. *Thyroid*, 2004, 14(4):307-310.
- [9] Budavari AI, Whitaker MD, Helmers RA. Thymic hyperplasia presenting as anterior mediastinal mass in 2 patients with Graves disease. *Mayo Clin Proc*, 2002, 77(5):495-499.
- [10] Scheiff JM, Cordier AC, Haumont S. Epithelial cell proliferation in thymic hyperplasia induced by triiodothyronine. *Clin Exp Immunol*, 1977, 27(3):516-521.
- [11] Murakami M, Hosoi Y, Negishi T, et al. Thymic hyperplasia in patients with Graves' disease. Identification of thyrotropin receptors in human thymus. *J Clin Invest*, 1996, 98(10):2228-2234.
- [12] Lavini C, Moran CA, Morandi U, et al. The thymus gland pathology. Milan: Springer, 2008:43.
- [13] Godart V, Weynand B, Coche E, et al. Intense 18-fluorodeoxyglucose uptake by the thymus on PET scan does not necessarily herald recurrence of thyroid carcinoma. *J Endocrinol Invest*, 2005, 28(11):1024-1028.
- [14] Mello ME, Flamini RC, Corbo R, et al. Radioiodine concentration by the thymus in differentiated thyroid carcinoma: Report of five cases. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2009, 53(7):874-879.
- [15] Kelly K, Chansky K, Gaspar LE, et al. Phase III trial of maintenance gefitinib or placebo after concurrent chemoradiotherapy and docetaxel consolidation inoperable stage III non-small-cell lung cancer: SWOG S0023. *J Clin Oncol*, 2008, 26(15):2450-2456.
- [16] Hiraumi H, Tabuchi K, Kitajiri S. Dermal thymus: Case report and review of the literature. *Am J Otolaryngol*, 2001, 22(4):294-296.
- [17] 薛明媚,刘保平,谢新立,等.¹⁸F-FDG PET/CT 检测 Tg 阳性而¹³¹I-诊断剂量全身显像阴性分化型甲状腺癌患者复发和转移. *中国医学影像技术*, 2016, 32(2):218-222.
- [18] 陈鹏,宋长祥,陆武,等.分化型甲状腺癌术后首次¹³¹I 治疗前刺激性甲状腺球蛋白水平预测肿瘤转移. *中国医学影像技术*, 2016, 32(12):1862-1865.