

Clinical significances of diffuse liver uptake in ^{131}I post-therapy whole body imaging of patients with differentiated thyroid carcinoma after surgical resection

LUO Lingling*, WANG Shicun, YAO Xiaobo, JIN Xiaomao,
ZHANG Ran, XIA Junyong, BIAN Qianyu

(Department of Nuclear Medicine, the First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China, Hefei 230002, China)

[Abstract] **Objective** To explore the clinical significance of diffuse hepatic uptake (DHU) in ^{131}I post-therapy whole body scan (Rx-WBS) of patients with differentiated thyroid carcinoma (DTC) after surgical resection. **Methods** Data of 178 DTC patients after surgical resection were retrospectively analyzed. According to the degrees of DHU in Rx-WBS, the patients were divided into group G0 ($n=41$), group G1 ($n=69$), group G2 ($n=56$) and group G3 ($n=12$), respectively. The factors with $P<0.2$ were put into orderly Logistic regression analysis to explore the impact factors of the degrees of DHU. **Results** Totally 137 patients (137/178, 76.97%) were found with DHU. Single factor analysis showed that there were significant differences of thyroid stimulating hormone (TSH), ^{131}I dose and distant metastases (M) among 4 groups (all $P<0.05$), but not of age, thyroglobulin (Tg) nor other 11 factors (all $P>0.05$). Orderly Logistic regression analysis showed that ^{131}I dose ($\beta=0.013$, $P=0.036$) was an independent impact factor of DHU degree, while no statistical difference of TSH, M, times of treatment nor Tg was detected (all $P>0.05$). **Conclusion** ^{131}I dose was an independent impact factor of DHU degree, which had significant positive effect on the degree of DHU.

[Keywords] thyroid neoplasms; radionuclide imaging; diffuse liver uptake

DOI:10.13929/j.issn.1003-3289.2021.07.013

分化型甲状腺癌术后患者 ^{131}I 治疗后全身显像中 肝脏弥漫性摄取的临床意义

罗玲玲*, 汪世存, 姚晓波, 金晓毛, 张 然, 夏俊勇, 卞岍雨

(中国科学技术大学附属第一医院核医学科, 安徽 合肥 230002)

[摘要] **目的** 探讨分化型甲状腺癌(DTC)术后患者 ^{131}I 治疗后全身显像(Rx-WBS)中肝脏弥漫性摄取(DHU)的临床意义。**方法** 回顾性分析 178 例 DTC, 根据 Rx-WBS 所示 DHU 程度将其分为 G0 组($n=41$)、G1 组($n=69$)、G2 组($n=56$)和 G3 组($n=12$); 将 $P<0.2$ 的因素纳入有序 Logistic 回归分析, 筛选 DHU 影响因素。**结果** 178 例 DTC 中, 137 例 (137/178, 76.97%) 可见 DHU。单因素分析显示 4 组患者促甲状腺激素(TSH)、 ^{131}I 剂量及远处转移(M)差异均有统计学意义(P 均 <0.05), 而年龄、甲状腺球蛋白(Tg)等 11 个因素差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。多因素有序 Logistic 回归分析显示 ^{131}I 剂量($\beta=0.013$, $P=0.036$)是 DHU 程度的独立影响因素; 4 组间 TSH、M、治疗次数及 Tg 差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。**结论** ^{131}I 剂量是 DHU 程度的独立影响因素, 且具有显著正向影响。

[第一作者] 罗玲玲(1988—), 女, 安徽合肥人, 硕士, 主治医师。研究方向: SPECT 显像诊断, 甲状腺癌的核素治疗。

[通信作者] 罗玲玲, 中国科学技术大学附属第一医院核医学科, 230002。E-mail: 526LLL@sina.com

[收稿日期] 2020-04-07 **[修回日期]** 2021-03-01

[关键词] 甲状腺肿瘤;放射性核素显像;肝脏弥漫性摄取

[中图分类号] R736.1; R817.4 [文献标识码] A [文章编号] 1003-3289(2021)07-1020-05

^{131}I 治疗后全身显像 (^{131}I post-therapy whole body scan, Rx-WBS) 能特异性鉴别分化型甲状腺癌 (differentiated thyroid cancer, DTC) 患者甲状腺切除术后残余甲状腺组织、局部复发或转移。Rx-WBS 除可显示正常甲状腺组织和 DTC 转移灶摄取 ^{131}I 外, 唾液腺、胃、肠、口咽、乳腺组织、尿道和膀胱亦可存在生理性摄取, 且常可见肝脏弥漫性摄取 (diffuse hepatic uptake, DHU)。目前对于 DHU 的临床意义尚不明确, 无法确定其存在提示残余甲状腺组织和/或 DTC 转移灶抑或为治疗获益的标志。本研究观察 Rx-WBS 中 DHU 出现频率及其与 DTC 患者临床基本特征和辅助检查结果之间的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性观察 2018 年 7 月—2019 年 12 月中国科学技术大学附属第一医院 178 例 DTC 术后患者, 男 60 例, 女 118 例; 年龄 16~79 岁, 平均 (45.4±12.8) 岁; 甲状腺乳头状癌 173 例, 滤泡状癌 5 例; 远处转移 25 例, 其中肺转移 18 例, 骨转移 5 例, 肺合并骨转移 2 例。纳入标准^[1]: ①甲状腺全切或次全切术后, 病理证实为乳头状癌或滤泡状癌; ②接受 ^{131}I 清除残余甲状腺组织 (简称清甲) 或清除转移灶 (简称清灶) 治疗, 且资料完整。排除标准^[1]: ①DTC 肝脏转移; ②合并其他肿瘤。

1.2 方法

1.2.1 ^{131}I 治疗前准备和治疗 参照 2015 年《成人甲状腺结节与分化型甲状腺癌诊治指南》^[2] 和 2014 版《 ^{131}I 治疗分化型甲状腺癌指南》^[3] 制定 ^{131}I 清甲或清灶治疗方案, 并进行相关患者准备: 术后不服或停用左旋甲状腺素片 (L-T4) 2~4 周, 使促甲状腺激素 (thyroid stimulating hormone, TSH) >30 mIU/L, ^{131}I 治疗前 2 个月避免接受增强 CT 检查, 前 2 周开始严格低碘饮食、停用含碘药物, 治疗前完善血常规、甲状腺球蛋白 (thyroglobulin, Tg)、甲状腺球蛋白抗体 (thyroglobulin antibody, TgAb)、TSH、肝功能、肝脏超声 (或 CT、MR)、颈部超声、胸部 CT 及头颅 MR 等相关检查等; 并综合评估 ^{131}I 治疗剂量, ^{131}I 清甲治疗剂量为 1.11~3.70 GBq, 淋巴结、肺、骨转移治疗剂量分别为 3.70~5.55 GBq、5.55~7.40 GBq、7.40~9.25 GBq。患者于服用 ^{131}I 后第 48~72 h 开始服用 L-T4, ^{131}I 治疗后第 3~5 天接受全身显像。检查及

治疗前患者或家属均签署知情同意书。

1.2.2 测定 Tg 和 TgAb、TSH 采用全自动电化学发光免疫法 (瑞士罗氏 C8000), Tg、TgAb 和 TSH 检测范围分别为 0.04~500 ng/ml、10~4 000 IU/ml 和 0.000 1~100 mIU/L。如 Tg 或 TgAb 测定值低或高于界限值, 则分别按照 0.02 ng/ml (500 ng/ml)、0.04 IU/ml (4 000 IU/ml) 进行统计; TSH 测定值超过界限值时, 按照 100 mIU/L 统计。

1.2.3 Rx-WBS 方法 采用 Siemens 双探头 SPECT 仪行 ^{131}I 前后位全身平面显像, 配备高能高分辨型准直器, 能峰 364 keV, 窗宽 20%。采用连续显像模式行平面显像, 矩阵为 256×1024, 扫描速度 18 cm/min。

1.2.4 DHU 诊断标准 由工作 5 年以上的主治及以上级别医师各 1 名对 Rx-WBS 进行视觉评估, 并经协商达成一致意见。根据肝脏摄取强度 (与肝脏周边本底相比) 将 DHU 分为 4 级^[4]: 0 级, 肝脏无摄取 (肝脏部位呈本底影); 1 级, 肝脏轻度摄取 (肝脏摄取略高于本底); 2 级, 肝脏中度摄取; 3 级, 肝脏重度摄取。见图 1。

1.2.5 分组 根据 DHU 级别将术后 DTC 患者分为 G0 组 (DHU 0 级)、G1 组 (DHU 1 级)、G2 组 (DHU 2 级) 和 G3 组 (DHU 3 级)。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 25.0 统计分析软件。以 $\bar{x}\pm s$ 表示符合正态分布的计量资料, 以中位数 (上下四分位数) 表示呈偏态分布的计量资料。采用 χ^2 检验比较组间患者性别、原发灶情况 (T)、区域淋巴结受累情况 (N)、远处转移 (M)、脂肪肝及 Rx-WBS 图像差异, 对年龄行单因素方差分析, 采用 Kruskal-Wallis H 检验比较 Tg、TgAb、谷丙转氨酶 (glutamic-pyruvic transaminase, GPT)、谷草转氨酶 (glutamic-oxaloacetic transaminase, GOT)、 ^{131}I 剂量及治疗次数。将单因素分析中 $P<0.2$ 的因素纳入多因素有序 Logistic 回归分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 DHU 在 Rx-WBS 中的分布 178 例患者中, 137 例 (137/178, 76.97%) Rx-WBS 图像可见 DHU, 0~3 级分别见于 41 例 (41/178, 23.03%)、69 例 (69/178, 38.76%)、56 例 (56/178, 31.46%) 及 12 例 (12/178, 6.74%)。

2.2 影响 DHU 程度的单因素分析 4 组患者 TSH、¹³¹I 剂量及 M 差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05), 而性别、年龄、T、N、Tg、TgAb、GPT、GOT、治疗次数、脂肪肝及 Rx-WBS 结果差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05), 见表 1、2。

2.3 影响 DHU 程度的多因素分析 将单因素分析中 P < 0.2 的变量 (TSH、¹³¹I 剂量、Tg、治疗次数、M) 为自变量纳入多因素有序 Logistic 回归分析, 似然比、拟合优度和平行线检验结果显示本次有序 Logistic 回归分析可行并意义。4 组间 TSH、Tg、治疗次数及 M 差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05), 而 ¹³¹I 剂量是 DHU

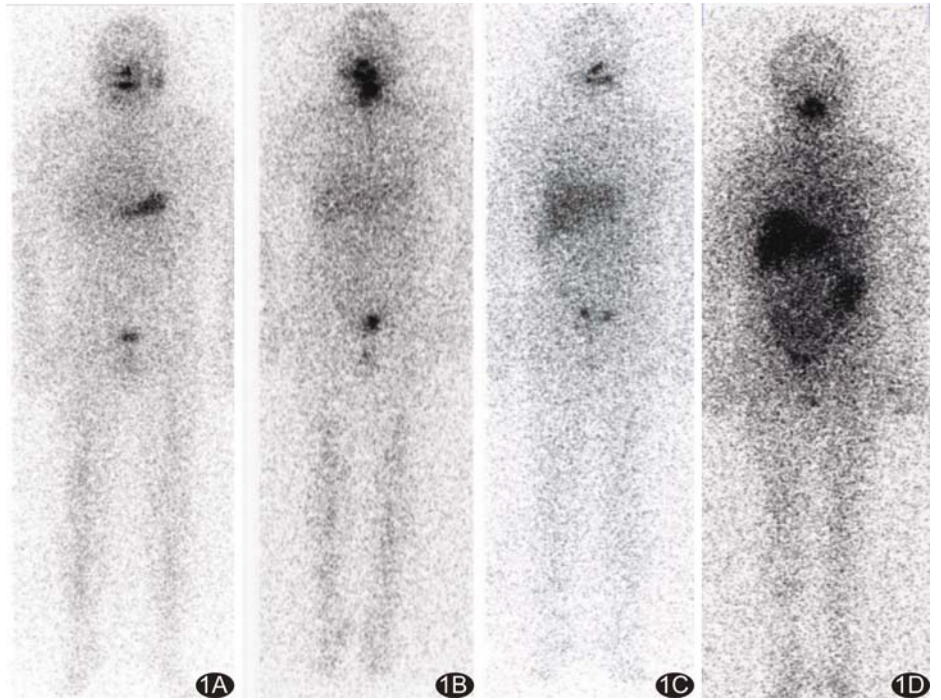


图 1 判断 DHU 程度标准图像 A. 0 级; B. 1 级; C. 2 级; D. 3 级

表 1 影响 DTC 术后患者 Rx-WBS 中 DHU 程度的单因素 (计量资料) 分析

组别	年龄(岁)	GPT(IU/L)	GOT(IU/L)	Tg(ng/ml)
G0 组 (n=41)	46.0±11.9	23.00(19.00,34.50)	25.00(21.00,30.50)	4.88(0.87,17.05)
G1 组 (n=69)	43.4±12.2	26.00(17.50,38.00)	27.00(22.50,34.00)	2.45(0.48,28.69)
G2 组 (n=56)	46.6±13.5	22.50(18.00,39.50)	27.00(22.25,35.00)	6.66(1.31,29.40)
G3 组 (n=12)	50.2±15.0	24.50(17.75,36.75)	26.50(22.25,32.75)	8.88(1.21,469.63)
F/H 值	1.345	0.334	2.780	5.298
P 值	0.261	0.954	0.427	0.151

组别	TgAb(IU/ml)	TSH(mIU/L)	¹³¹ I 剂量(GBq)	治疗次数
G0 组 (n=41)	10.45(10.00,26.44)	66.00(42.50,89.00)	3.70(3.70,5.55)	1(1,2)
G1 组 (n=69)	11.79(10.00,22.92)	76.00(50.50,100.00)	3.70(3.70,5.55)	1(1,2)
G2 组 (n=56)	13.38(10.00,23.89)	56.50(40.25,82.25)	3.70(3.70,5.55)	1(1,2)
G3 组 (n=12)	10.81(10.00,17.02)	44.00(31.75,58.00)	6.48(4.16,9.25)	2(1,25,3,75)
F/H 值	1.590	13.163	16.820	6.409
P 值	0.662	0.004	0.001	0.093

表 2 影响 DTC 术后患者 Rx-WBS 中 DHU 程度的单因素 (分类变量) 分析 [例 (%)]

组别	性别		T		N		M		脂肪肝		Rx-WBS	
	男 (n=60)	女 (n=118)	1~2 (n=97)	3~4 (n=81)	0 (n=27)	1 (n=151)	0 (n=153)	1 (n=25)	无 (n=94)	有 (n=84)	阴性 (n=52)	阳性 (n=126)
G0 组 (n=41)	16 (26.67)	25 (21.19)	19 (19.59)	22 (27.16)	8 (29.63)	33 (21.85)	37 (24.18)	4 (16.00)	20 (21.28)	21 (25.00)	15 (28.85)	26 (20.63)
G1 组 (n=69)	22 (36.67)	47 (39.83)	40 (41.24)	29 (35.80)	7 (25.93)	62 (41.06)	62 (40.52)	7 (28.00)	38 (40.43)	31 (36.90)	21 (40.38)	48 (38.10)
G2 组 (n=56)	18 (30.00)	38 (32.20)	33 (34.02)	23 (28.40)	9 (33.33)	47 (31.13)	47 (30.72)	9 (36.00)	27 (28.72)	29 (34.52)	12 (23.08)	44 (34.92)
G3 组 (n=12)	4 (6.67)	8 (6.78)	5 (5.15)	7 (8.64)	3 (11.11)	9 (5.96)	7 (4.58)	5 (20.00)	9 (9.57)	3 (3.57)	4 (7.69)	8 (6.35)
χ ² 值	0.732		2.676		2.891		9.268		3.254		2.867	
P 值	0.866		0.444		0.409		0.026		0.354		0.413	

表 3 影响 DTC 术后患者 Rx-WBS 中 DHU 程度的有序 Logistic 回归分析

影响因素	β	SE	Wald	OR 值	95%CI	P 值
^{131}I 剂量	0.013	0.006	4.408	1.013	(1.001, 1.025)	0.036
TSH	-0.007	0.005	1.613	0.993	(0.982, 1.004)	0.204
治疗次数	-0.256	1.890	1.840	0.774	(0.535, 1.121)	0.175
Tg	0.001	0.002	0.456	1.001	(0.998, 1.004)	0.500
M(M1 作为对照)	-0.305	0.569	0.288	0.737	(0.241, 2.248)	0.591

程度的独立影响因素,且具有显著正向影响($\beta=0.013, P=0.036$)。见表 3。

2.4 DHU 出现概率与 ^{131}I 剂量的关系 ^{131}I 剂量 $\leq 3.7\text{ GBq}$ 时,75.70%(81/107)患者可见 DHU; ^{131}I 剂量 $= 5.55\text{ GBq}$ 时,76.47%(39/51)出现 DHU; ^{131}I 剂量 $\leq 7.4\text{ GBq}$ 时, ^{131}I 剂量 $\leq 9.25\text{ GBq}$ 时,85.00%(17/20)存在 DHU。随 ^{131}I 剂量增加,DHU 出现概率增高,但差异无统计学意义($\chi^2=0.104, P=0.949$)。

3 讨论

Rx-WBS 中常可见 DHU,程度不等,而其确切机制尚不明确,且对于 DHU 出现频率和意义存在争议。既往研究^[4-6]报道 DHU 发生率在 33.4%~96.5%。造成结果各异的可能原因如下:①与 ^{131}I 剂量相关,于南等^[7]发现 Rx-WBS 中 DHU 发生率高于诊断性全身显像(Dx-WBS),本研究中 DHU 发生率随 ^{131}I 剂量增加而增高,但差异无统计学意义;②与显像时间和 ^{131}I 服药时间间隔相关,肝脏生理性摄取一般于放射性碘标记的甲状腺激素释放至血中 6~8 天后开始增加,部分原因是甲状腺激素的半衰期超过 1 周^[6]。OMUR 等^[6]于服用 ^{131}I 后 6~13 天进行 Rx-WBS,其中 DHU 发生率为 96.5%;本研究于服用 ^{131}I 后 3~5 天行 Rx-WBS, DHU 发生率为 76.97%。

本研究发现 ^{131}I 剂量是 DHU 程度的独立影响因素,产生显著正向影响,与文献^[6]结果一致。肝脏是代谢甲状腺激素的主要器官,大多数甲状腺素(T_4)于肝脏、骨骼肌、肾脏等部位转化为三碘甲状腺原氨酸(T_3)^[1],少量在肝脏中与硫酸盐和葡萄糖醛酸结合后通过胆汁排泄,这可能是出现 DHU 的原因之一^[8]。钠碘同向转运体(Na/I symporter, NIS)是一种膜蛋白,负责碘在器官内的主动转运,存在于甲状腺、胃、结肠、乳腺组织、唾液腺、膀胱、肾小管、支气管上皮、肝内胆管和胆囊黏膜中,其介导的碘在肝内胆管内的主动转运也可能是 DHU 的原因之一。文献^[9]报道碘蛋白可在肝脏中积累,随着 ^{131}I 剂量增加,肝内胆管的 ^{131}I 摄取及被标记的碘蛋白可能增多,进而导致 DHU 程度增加。本研究中 DHU 程度与 ^{131}I 治疗前 Tg 水平

无关,符合既往文献^[6,10-11]报道。

PRASANTA 等^[9]发现肝脏摄取与血清 TSH 呈负相关,原因可能是较大的残余功能性甲状腺组织合成较多激素,导致肝脏内激素代谢增强,使肝脏摄取增加,较高的激素水平导致 TSH 减低。本研究中 TSH 是 DHU 程度的可能影响因素,但并非独立影响因素。

本研究显示远处转移可能是 DHU 程度的影响因素,但亦非独立影响因素,且 DHU 程度与 Rx-WBS 所示残余甲状腺和/或甲状腺癌转移灶显影均无相关,符合既往报道^[4,6,11]。

DHU 强度与转氨酶(GOT、GPT)呈正相关,在脂肪肝患者中更高^[4,6],原因可能是相关脂蛋白和转氨酶变化导致 ^{131}I 在脂肪肝患者中的高摄取,转氨酶增加导致肝去碘酶延迟作用,造成肝细胞内碘滞留。本研究中 GPT、GOT 与 DHU 程度无明显相关,可能是个体差异的作用结果。

本研究的主要局限性:①为回顾性观察,难以避免存在偏倚;②单中心研究,样本量相对较少;③未能评估血清 ^{131}I 标记蛋白水平(如 ^{131}I 标记的 Tg)与 DHU 的关系。

综上所述, ^{131}I 剂量是 DHU 程度的独立影响因素,且具有显著正向影响。

[参考文献]

- [1] NAKAYAMA M, OKIZAKI A, SAKAGUCHI M, et al. A quantitative evaluation of hepatic uptake on I-131 whole-body scintigraphy for postablative therapy of thyroid carcinoma [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(28):e1191.
- [2] HAUGEN B R, ALEXANDER E K, BIBLE K C, 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.
- [3] 中华医学会核医学分会. ^{131}I 治疗分化型甲状腺癌指南 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2014, 34(4):264-278.
- [4] LEE J W, LEE S M, CHOI J. Clinical significance of diffuse hepatic uptake on post-therapeutic early and delayed (^{131}I) scan

in differentiated thyroid cancer: A preliminary report [J]. Ann Nucl Med, 2015, 29(2):190-197.

[5] JUN S, LEE J J, PARK S H, et al. Prediction of treatment response to ¹³¹I therapy by diffuse hepatic uptake intensity on post-therapy whole-body scan in patients with distant metastases of differentiated thyroid cancer[J]. Ann Nucl Med, 2015, 29(7): 603-612.

[6] OMUR O, AKGUN A, OZCAN Z, et al. Clinical implications of diffuse hepatic uptake observed in postablative and post-therapeutic I-131 scans[J]. Clin Nucl Med, 2009, 34(1):11-14.

[7] 于南, 管昌田, 刘英. 分化型甲状腺癌患者¹³¹I-WBS 时肝脏显影的临床意义[J]. 同位素, 1999, 12(4):240-242.

[8] OH J R, AHN B C. False-positive uptake on radioiodine whole-body scintigraphy: Physiologic and pathologic variants unrelated to thyroid cancer[J]. Am J Nucl Med Mol Imaging, 2012, 2(3): 362-385.

[9] PRADHAN P K, JAIN S, PONNUSWAMY M, et al. Semi-quantitative assessment of diffuse hepatic uptake seen in I-131 scans—An indicator of functioning thyroid tissue and disease burden in differentiated thyroid cancer[J]. Thyroid Res, 2019, 12:4.

[10] JUN S, LEE J J, PARK S H, et al. Prediction of treatment response to ¹³¹I therapy by diffuse hepatic uptake intensity on post-therapy whole-body scan in patients with distant metastases of differentiated thyroid cancer[J]. Ann Nucl Med, 2015, 29(7):603-612.

[11] TATAR F A, MORITA E, ITUARTE P H, et al. Association between residual thyroid carcinoma and diffuse hepatic uptake of ¹³¹I following radioiodine ablation in postoperative total thyroidectomy patients[J]. World J Surg, 2001, 25(6):718-722.

严正声明

近日有不法分子冒充我社编辑, 诱骗作者投稿、缴费等。《中国医学影像技术》期刊社两刊信息为:

《中国医学影像技术》 <http://www.cjmit.com> 《中国介入影像与治疗学》 <http://www.cjiit.com>

银行账户名 《中国医学影像技术》期刊社

开户行 招商银行北京分行清华园支行

账号 110907929010201

支付宝账号 cjmit@mail.ioa.ac.cn(账户名同银行账户名)

作者在投稿、缴费时, 请注明稿号、姓名; 敬请广大作者、读者相互转告, 提高警惕、谨防上当受骗。如有疑问请致电 010-82547901/2/3 或发邮件至 cjmit@mail.ioa.ac.cn。

特此声明!

《中国医学影像技术》期刊社

2021 年 1 月