

- [15] Maris JM, Hogarty MD, Bagatell R, et al. Neuroblastoma. *Lancet*, 2007, 369(9579): 2106-2120.
- [16] Federman N, Feig SA. PET/CT in evaluating pediatric malignancies: a clinician's perspective. *J Nucl Med*, 2007, 48(12): 1920-1922.
- [17] Chawla M, NC, Agarwala S, et al. Serial renal dynamic scintigraphy in evaluation of renal function in patient with bilateral Wilms' tumors. *Clin Nucl Med*, 2005, 30(12): 820-822.
- [18] McLean TW, Castellino SM. Pediatric genitourinary tumors. *Curr Opin Oncol*, 2008, 20(3): 315-320.
- [19] Misch D, Steffen IG, Schönberger S, et al. Use of positron emission tomography for staging, preoperative response assessment and posttherapeutic evaluation in children with Wilms tumour. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2008, 35(9): 1642-1650.
- [20] Leaphart C, Rodeberg D. Pediatric surgical oncology: management of rhabdomyosarcoma. *Surg Oncol*, 2007, 16(3): 173-185.
- [21] Klem ML, Grewal RK, Wexler LH, et al. PET for staging in rhabdomyosarcoma: an evaluation of PET as an adjunct to current staging tools. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2007, 29(1): 9-14.
- [22] Peng F, Rabkin G, Muzik O. Use of 2-deoxy-2-[F-18]-fluoro-D-glucose positron emission tomography to monitor therapeutic response by rhabdomyosarcoma in children: report of a retrospective case study. *Clin Nucl Med*, 2006, 31(7): 394-397.
- (收稿日期: 2008-08-12)

## 放射性核素显像鉴别甲状腺“冷结节”良恶性的研究进展

杨帆 袁卫红

**【摘要】** 甲状腺“冷结节”是甲状腺结节核素显像较为常见的表现形式，炎症、囊肿、肿瘤、出血等均可表现为冷结节，另外，据统计，平均约 20% 的甲状腺冷结节为甲状腺癌，因此准确鉴别甲状腺冷结节的性质不仅有助于全面检出甲状腺癌，而且可为临床选择正确治疗方案提供重要指导。目前，临床上依据显像剂的不同研究了多种鉴别甲状腺冷结节性质的方法，并且在不断完善中。

**【关键词】** 甲状腺结节；甲状腺肿瘤；放射性核素显像

### Study progress of nuclide imaging in the differential diagnosis of nonfunctional cold thyroid nodules

YANG Fan, YUAN Wei-hong

(Department of Nuclear Medicine, the Second Affiliated Hospital of Kunming University, Kunming 650101, China)

**【Abstract】** “Cold nodules” are the common form of thyroid nodules in radionuclide imaging. Inflammation, cysts, tumors, hemorrhage and so on can be expressed as cold nodules. And, according to the statistics, an average of about 20% of the cold nodules are malignant. So accurate identification of nonfunctioning thyroid nodules not only contribute to the comprehensive nature of the detection of thyroid cancer, but also the right choice for the clinical treatment programs provide an important guide. At present, on the basis of kinds of different imaging agents, a number of methods to identify the nature of thyroid cold nodules were developed, and constantly perfected.

**【Key words】** Thyroid nodules; Neoplasm; Radionuclide imaging

甲状腺结节在临床上较常见，在人群的发病率为 5%~50%，且随着年龄的增长而增加<sup>[1]</sup>。普通核

素显像根据甲状腺结节摄取显像剂的能力将结节分为“热结节、温结节、凉结节和冷结节”，90%左右的甲状腺结节在核素显像时表现为冷结节，冷结节呈显像剂异常浓聚则为阳性。冷结节多见于甲状腺囊肿、结节性甲状腺肿、多灶性甲状腺炎、甲状

腺癌等,临床上热结节和温结节的恶变概率较低,而凉结节和冷结节的恶变概率较高,尤其是孤立性冷结节,文献报道其恶变率为7.2%~54.5%<sup>[2]</sup>,因此对甲状腺冷结节的良、恶性鉴别成为临床上关注的焦点。本文就这一问题将目前较常用的鉴别甲状腺冷结节性质的核素显像方法及发展作一综述。

## 1 $^{99m}\text{TcO}_4^-$ 显像

### 1.1 静态显像

$^{99m}\text{TcO}_4^-$ 和放射性碘( $^{131}\text{I}$ 或 $^{125}\text{I}$ )是同族元素,都可以被有功能的甲状腺组织摄取、浓聚,不同的是前者仅显示甲状腺的摄取能力,后者代表甲状腺对放射性碘的摄取及有机化能力。由于 $^{99m}\text{TcO}_4^-$ 为单一能量 $\gamma$ 射线,半衰期短,而且制备工艺简单,价格低廉,显像前患者不需要特殊准备,所以甲状腺常规显像多用 $^{99m}\text{TcO}_4^-$ ,临床上根据甲状腺结节对显像剂的浓聚程度判定结节的良恶性。国内也有学者提到根据静态显像中冷结节的病变范围、边缘整齐与否等指标来进一步鉴别结节的良恶性,以提高准确率,但缺乏具体研究。

### 1.2 血流显像

本方法要求静脉“弹丸”式注射显像剂,同时启动 $\gamma$ 相机或SPECT,当颈动脉显影后,根据甲状腺冷结节部位是否出现放射性浓聚且与对侧相应部位比较,同时结合时间-放射性曲线进行分析,若结节部位出现放射性浓聚且高于对侧相应部位,而且曲线峰值明显高于正常甲状腺组织或高峰前移,即高度怀疑恶性。但本方法容易受“弹丸”注射质量的影响,易致误诊。

## 2 甲状腺亲肿瘤显像

临床上将常规甲状腺显像示为冷结节的患者进行亲肿瘤显像,用目测法根据结节处浓聚显像剂的程度而鉴别其良恶性,通常规定病变处放射性浓度明显高于或等于周围正常甲状腺组织浓度者为填充、低于正常甲状腺组织但高于本底者为部分填充、无放射性或接近本底者为不填充。若显像示填充或部分填充,且延迟显像示放射性无明显消退,即显像阳性,怀疑冷结节的恶性程度大;不填充者或填充但延迟显像示放射性明显消退者则诊断为良性病变,即显像阴性。近年,国内外学者采用延迟摄取比值的半定量分析法以提高对结节诊断的敏感

性和特异性:用感兴趣区技术圈画出病变部位,算出病变部位和对侧正常部位以及本底的像素计数,分别计算甲状腺冷结节的早期(10 min)摄取比值和延迟(120 min)摄取比值。一般认为,早期相较延迟相敏感性高,而延迟相较早期相特异性高,并以延迟相为主,结果较为理想且所测值相近<sup>[3-4]</sup>。

### 2.1 $^{99m}\text{Tc}$ -甲氧基异丁基异腈( $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi, $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI)显像

不少研究结果表明, $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI能被多种肿瘤组织摄取,但肿瘤细胞摄取 $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI的机制尚未明了。目前认为其机制可能是:①与细胞质膜和线粒体膜电位密切相关;②与恶性肿瘤的高代谢状态有关;③瘤体组织血供丰富、毛细血管通透性增加等促进了 $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI在肿瘤组织中的浓聚。

近年来,随着对 $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI显像研究的深入,关于其对甲状腺结节良、恶性鉴别及随访的价值争议不断。有报道认为, $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI诊断甲状腺恶性肿瘤的灵敏度为85.19%~100%,特异度为56.12%~86.36%<sup>[5]</sup>;而Kuşuk等<sup>[6]</sup>研究认为,对分化型甲状腺癌单独进行 $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI显像并无价值;也有文献报道, $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI显像对良性甲状腺冷结节预测价值达100%<sup>[7]</sup>。实际上,根据 $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI的显像原理,只要病变组织血流丰富、线粒体膜活跃、毛细血管通透性增高,均可摄取 $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI而显影,如甲状腺癌、自主功能性腺瘤、代谢活跃良性腺瘤及炎症等皆可呈 $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI显像阳性。因此, $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI在对甲状腺孤立性冷结节进行良、恶性鉴别时敏感性高而特异性低。

### 2.2 $^{201}\text{Tl}$ 显像

$^{201}\text{Tl}$ 的生物学行为类似 $\text{K}^+$ ,在甲状腺冷结节内的浓聚依赖于 $\text{Na}^+$ , $\text{K}^+$ -ATP酶的活性和甲状腺血流,恶性甲状腺冷结节细胞膜上 $\text{Na}^+$ , $\text{K}^+$ -ATP酶活性增强,另外,结节组织生长快、局部血供丰富,造成阳性显像结果。临床上用 $^{201}\text{Tl}$ 显像鉴别甲状腺冷结节良恶性的方法与 $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI相似,采用早期(10 min)和延迟(120 min)双时相显像,将显像结果进行定性和定量分析。 $^{201}\text{Tl}$ 显像的优点是摄取不受无机碘类或甲状腺激素的影响,在鉴别分化型甲状腺癌方面价值较大,尤其是能提示滤泡性甲状腺癌,有文献报道,目测法早期和延迟显像的灵敏度分别为57%~100%和26%~86%<sup>[8]</sup>,Hardoff等<sup>[9]</sup>报道,半定量分析的灵敏度和特异度分别为100%

和62%。该方法也可出现假阴性和假阳性的结果,由其显像机制所决定,并且 $^{201}\text{Tl}$ 需要加速器产生,价格较贵,不能随时得到。

### 2.3 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (V)-二巯基丁二酸钠( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (V)-dimercaptosuccinate, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (V)-DMSA)显像

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ (V)-DMSA作为一种亲肿瘤显像剂也应用于甲状腺冷结节良、恶性的鉴别诊断,其在恶性甲状腺冷结节中的浓聚机制目前尚不清楚,可能与下列因素有关:结节血流丰富,显像剂在组织中滞留较多;结节中乳酸堆积,使局部组织pH值降低,促进了恶性组织摄取 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (V)-DMSA;恶性细胞生长活跃,细胞磷酸代谢旺盛,故摄取 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (V)-DMSA量多<sup>[10]</sup>。

与其他显像剂相比较, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (V)-DMSA的来源方便,体内稳定性好,尤其对甲状腺髓样癌有特异性亲和力,并且具有其他显像剂所没有的特性,即正常甲状腺组织不显像,唾液腺对它也无明显浓聚,能够达到令人满意的图像质量,因此被认为是目前诊断甲状腺髓样癌的首选显像剂。其灵敏度大于80%,特异度100%。Ugur等<sup>[11]</sup>的研究结果表明, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (V)-DMSA寻找甲状腺髓样癌转移灶的灵敏度为95%,因此临床上也用于术前显像以了解恶性甲状腺冷结节的范围和淋巴结的侵犯情况,术后发现残余和复发病灶及一些转移灶<sup>[12]</sup>。

### 2.4 $^{111}\text{In}$ 或 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 标记的奥曲肽显像

奥曲肽属于受体类显像剂,是一种人工合成的生长抑素类似物,它在恶性神经内分泌肿瘤及其转移灶中有高水平的表达,因此可以用来鉴别甲状腺冷结节的良、恶性,尤其是甲状腺髓样癌<sup>[13-14]</sup>。

近年来,奥曲肽已成功应用于甲状腺髓样癌的诊断。 $^{111}\text{In}$ -奥曲肽具有稳定性好、成像质量佳等特点,但 $^{111}\text{In}$ 标记后的奥曲肽活性降低,加之 $^{111}\text{In}$ 需加速器生产,故而难以普遍推广。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -奥曲肽被认为是一种更具实际应用价值的肿瘤受体显像剂。但此类显像剂的应用尚存在一定问题,原因是研究者发现,越来越多的肿瘤可以表达生长抑素受体,使这类显像剂诊断各种肿瘤的特异性下降<sup>[15]</sup>。

### 2.5 $^{131}\text{I}$ -间碘苄胍( $^{131}\text{I}$ -metaiodobenzyl guanidine, $^{131}\text{I}$ -MIBG)显像

MIBG是肾上腺素能神经元阻滞剂溴苄胺和胍乙啶的类似物,也是神经递质去肾上腺素的功能

性类似物。恶性甲状腺冷结节对 $^{131}\text{I}$ -MIBG的摄取可能是通过胺类物质I型摄取机制(主动摄取)、II型摄取机制(弥散作用)或存在肾上腺素能受体实现。由于 $^{131}\text{I}$ 的半衰期相对较长,故适用于3~7d的延迟显像。

### 2.6 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -4,9-二氮杂-3,3,10,10-四甲基十二烷-2,11-二酮肟( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -4,9-diaza-3,3,10,10-tetramethylododecan-2,11-dione dioxime, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HL91)显像

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HL91是近年来研制出的一种新的非硝基咪唑类乏氧显像剂,具有较强的乏氧显像能力,经大量的动物实验及临床试验表明,其安全性好、无不良反应,合成比较简单、标记率都在90%以上,并且靶/本底比值较高,是一种很有发展前景的乏氧显像剂,实验证明其在头颈部肿瘤方面有较高的临床价值。谢新立等<sup>[16]</sup>报道, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HL91显像鉴别甲状腺冷结节的灵敏度、特异度和准确率分别为85.7%、94.6%和91.4%。但总的来说,目前有关 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HL91乏氧显像用于鉴别甲状腺冷结节方面的报道较少。

## 3 $^{131}\text{I}$ 显像

放射性碘参与甲状腺激素的合成,因此能被甲状腺组织摄取, $^{131}\text{I}$ 显像鉴别甲状腺冷结节的性质即运用了这一原理。由于 $^{131}\text{I}$ 半衰期较长,又伴随 $\beta$ 衰变,使甲状腺接受的辐射剂量较高,衰变时产生的主要 $\gamma$ 射线的能量又较高,且显像前受检者需特殊准备(停用含碘食物或影响甲状腺功能的药物1个月),故临床上多数情况下用 $^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ 代替,而在诊断异位甲状腺、分化型甲状腺癌原发灶和转移灶方面有其他显像剂不可替代的优势。 $^{131}\text{I}$ 全身显像诊断分化型甲状腺癌复发或转移的灵敏度为42%~62%,特异度高达99%~100%。但对于分化型甲状腺癌颈部淋巴结转移灶,有学者认为无论术前或术后 $^{131}\text{I}$ 显像都没有临床价值,原因是术前转移灶对 $^{131}\text{I}$ 的摄取被正常甲状腺掩盖,术后由于各种原因致促甲状腺激素保持正常水平或没有显著增加,因此转移灶摄 $^{131}\text{I}$ 的能力有限。 $^{131}\text{I}$ 显像也存在假阳性的现象,因为 $^{131}\text{I}$ 也可被一些组织和器官生理性摄取,如唾液腺、胃、肝脏等,尤其应该注意舌下腺、颌下腺、腮腺显像时应与相应部位淋巴结转移相鉴别<sup>[17]</sup>。

#### 4 $^{18}\text{F}$ -氟脱氧葡萄糖 ( $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose, $^{18}\text{F}$ -FDG) 显像

$^{18}\text{F}$ -FDG 作为葡萄糖代谢的示踪剂, 在细胞内通过己糖激酶的作用生成 6-磷酸脱氧葡萄糖, 后者不被细胞内的酶进一步代谢, 因此在细胞内堆积, 其数量与病灶细胞对葡萄糖摄取和利用能力相一致, 恶性肿瘤的这种能力异常增高<sup>[8]</sup>。

临床上,  $^{18}\text{F}$ -FDG PET 常以标准化摄取值 (standardized uptake value, SUV) 作为一个半定量分析指标来鉴别甲状腺冷结节的良恶性, 通常 SUV 大于 2.5 时可能倾向于恶性。目前,  $^{18}\text{F}$ -FDG PET 主要用于血清甲状腺球蛋白水平升高、但  $^{131}\text{I}$  全身扫描阴性的甲状腺癌结节的随访, 可以探测局部复发和远处转移癌灶。若癌灶分化好、摄  $^{131}\text{I}$  能力高, 则  $^{18}\text{F}$ -FDG 浓聚程度低; 若癌灶分化差、摄  $^{131}\text{I}$  能力低, 则  $^{18}\text{F}$ -FDG 浓聚程度高<sup>[9]</sup>。必须指出, 相当部分的甲状腺良性结节可以浓集  $^{18}\text{F}$ -FDG, 特别是甲状腺腺瘤, 可以表现很高的  $^{18}\text{F}$ -FDG 摄取; 另外, 咽部组织的  $^{18}\text{F}$ -FDG 非特异摄取 (尤其是显像剂注射后患者说话时)、咽淋巴环的摄取、胸腺的摄取 (易误诊为纵隔淋巴结转移) 和颈部肌肉摄取 (特别是年轻女性在注射显像剂后肌肉紧张), 也容易干扰甲状腺的 PET 结果<sup>[10]</sup>。甲状腺 PET 的假阴性主要见于生长慢、分化好的病灶或过小的原发或转移灶。另外,  $^{18}\text{F}$ -FDG PET 价格昂贵, 不宜于在临床上推广。

综上所述, 无创性的核素显像不仅能为临床提供形态学上的信息, 又能对结节的性质作出判断, 是一类具有广泛临床应用前景的甲状腺冷结节良、恶性鉴别诊断手段, 但各种方法都有优缺点, 因此仍需不断探索和深入研究。

#### 参 考 文 献

- [1] Roman SA. Endocrine tumors: evaluation of the thyroid nodule. *Curr Opin Oncol*, 2003, 15(1): 66-70.
- [2] 张永学. 核医学. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 188.
- [3] Maki K, Okumura Y, Sato S, et al. Quantitative evaluation by Tl-201 scintigraphy in the diagnosis of thyroid follicular nodules. *Ann Nucl Med*, 2003, 17(2): 91-98.
- [4] 余永利, 于建芳, 朱瑞森. 半定量法  $^{201}\text{Tl}$  双时相显像鉴别诊断甲状腺冷结节. *核技术*, 2002, 25(11): 969-972.
- [5] 冯国伟, 杨忠毅, 田伟家, 等.  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -甲氧基异丁基异脒双时相核素显像对甲状腺结节良、恶性鉴别的价值探讨. *内科理论与实践*, 2008, 3(3): 186-187.
- [6] Kuşuk ON, Gültekin SS, Aras G, et al. Radioiodine whole-body scans, thyroglobulin levels,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI scans and computed tomography: results in patients with lung metastases from differentiated thyroid cancer. *Nucl Med Commun*, 2006, 27(3): 261-266.
- [7] Hurtado-López LM, Martínez-Duncker C. Negative MIBI thyroid scans exclude differentiated and medullary thyroid cancer in 100% of patients with hypofunctioning thyroid nodules. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2007, 34(10): 1701-1703.
- [8] Tamizu A, Okumura Y, Sato S, et al. The usefulness of serum thyroglobulin levels and Tl-201 scintigraphy in differentiating between benign and malignant thyroid follicular lesions. *Ann Nucl Med*, 2002, 16(2): 95-101.
- [9] Hardoff R, Baron E, Sheinfeld M. Early and late lesion to non-lesion ratio of thallium-201 chloride uptake in the evaluation of cold thyroid nodules. *J Nucl Med*, 1991, 32(10): 1873-1876.
- [10] 丁明辉, 张宝牛, 刘炯, 等.  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI 和  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (V)-DMSA 乳腺肿物显像的比较研究. *山西医药杂志*, 2004, 33(11): 945.
- [11] Uğur O, Kostaklıoğlu L, Güler N, et al. Comparison of  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (V)-DMSA,  $^{201}\text{Tl}$  and  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI imaging in the follow-up of patients with medullary carcinoma of the thyroid. *Eur J Nucl Med*, 1996, 23(10): 1367-1371.
- [12] 邓波, 肖欢, 陈小凤, 等.  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (V)-DMSA 与  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI 亲肿瘤显像在诊断甲状腺髓样癌中的对比. *同位素*, 2004, 17(1): 62-64.
- [13] Bohuslavizki KH. Somatostatin receptor imaging: current status and future perspectives. *J Nucl Med*, 2001, 42(7): 1057-1058.
- [14] Behr TM, Gotthardt M, Barth A, et al. Imaging tumors with peptide-based radioligands. *Q J Nucl Med*, 2001, 45(2): 189-200.
- [15] 武凤玉, 左书耀. 放射性核素标记奥曲肽肿瘤受体显像研究进展. *国外医学肿瘤学分册*, 2005, 32(10): 760-763.
- [16] 谢新立, 韩星敏, 阮翹, 等.  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HL91 乏氧显像在甲状腺结节良恶性鉴别诊断中的应用. *中华核医学杂志*, 2008, 28(2): 103-105.
- [17] 谭建. 核医学在甲状腺癌诊断和治疗中的应用. *中国实用内科杂志*, 2007, 27(17): 1339-1342.
- [18] Macapinlac HA. FDG-PET in head and neck, and thyroid cancer. *Chang Gung Med J*, 2005, 28(5): 284-295.
- [19] Al-Nahhas A, Khan S, Goqbashian A, et al. Review.  $^{18}\text{F}$ -FDG PET in the diagnosis and follow-up of thyroid malignancy. *In Vivo*, 2008, 22(1): 109-114.

(收稿日期: 2008-10-19)