

·综述·

分化型甲状腺癌骨转移诊断及疗效评价的核素显像研究进展

陈立 陈跃

646000 泸州, 西南医科大学附属医院核医学科

通信作者: 陈跃, Email: chen Yue5523@126.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2016.06.010

【摘要】 分化型甲状腺癌(DTC)骨转移的诊断及疗效评价的核素显像方法较多, 放射性核素显像在恶性肿瘤骨转移中的临床应用比较广泛, 在 DTC 骨转移中主要用于骨转移的诊断、术后随访及疗效评价。放射性核素显像目前主要包括 SPECT 显像和 PET 显像, 前者包括 ^{131}I 显像、 $^{99\text{Tc}}\text{m}$ -MDP 显像等, 后者包括 ^{124}I 显像、 ^{18}F -FDG 显像、 ^{18}F -NaF 显像等。笔者将放射性核素显像方法在 DTC 骨转移中的诊断及治疗进展进行综述。

【关键词】 甲状腺肿瘤; 体层摄影术, 发射型计算机, 单光子; 正电子发射断层显像术; 体层摄影术, X 线计算机; 骨转移

Diagnosis and evaluation of curative effect progress of radionuclide imaging methods in differentiated thyroid cancer of bone metastases Chen Li, Chen Yue

Department of Nuclear Medicine, Affiliated Hospital, Southwest Medical University, Luzhou 646000, China

Corresponding author: Chen Yue, Email: chen Yue5523@126.com

【Abstract】 There are various radionuclide imaging modalities for the diagnosis and evaluation of curative effect about differentiated thyroid cancer with bone metastases. Radionuclide imaging is widely used in many kinds of malignant tumors with bone metastases. Recently, SPECT and PET are main included in the radionuclide imaging. The former main contains ^{131}I 、 $^{99\text{Tc}}\text{m}$ -MDP imaging and the later one main contains ^{124}I 、 ^{18}F -FDG as well as ^{18}F -NaF imaging. This review concentrates on the commonly used radionuclide imaging methods in patients with DTC of bone metastases.

【Key words】 Thyroid neoplasms; Tomography, emission-computed, single-photon; Positron-emission tomography; Tomography, X-ray computed; Bone metastases

甲状腺癌分为分化型和未分化型两种, 其中以分化型甲状腺癌(differentiated thyroid cancer, DTC)居多, 其发病率呈逐年上升的趋势。DTC 起源于甲状腺滤泡上皮细胞, 主要包括甲状腺乳头状癌和甲状腺滤泡状癌。大部分 DTC 进展缓慢, 近似良性病程, 10 年生存率约 95%, 但高达 25% 的患者会发生局部病灶复发或远处转移, 约有 4%~8% 的乳头状癌和 15%~19% 的滤泡状癌患者发生远端转移^[1-2]。据文献报道, DTC 远处转移最常见的部位是肺(49%), 其次是骨(25%)^[3], 一旦 DTC 发生骨转移, 生存率会降至 20% 以下^[4], DTC 骨转移的发生率为 4%~13%^[5-8]。

1 放射性核素显像

放射性核素显像的基本原理是利用放射性示踪

技术在活体内实现正常组织与病变组织的显像。DTC 骨转移是单中心或多中心生长, 肿瘤细胞呈现堆集式或浸润性生长, 因而成骨细胞和破骨细胞在骨骼改造修复时功能十分活跃, 在病变骨的破坏或修复过程中, 尤其是在反应期和进行期, 病灶骨血流显著增加, 骨代谢十分旺盛, 成骨过程相当活跃, 故病灶骨能够摄取大量的骨显像剂。杨辉等^[9]研究发现, X 线检查对于骨转移灶的发现要在骨质中发生至少 30%~50% 的脱钙后方可通过数字化直接成像系统显示骨骼的改变, 对于骨转移瘤的早期检出率及诊断灵敏度较低, 而放射性核素显像可比 X 线早约 3 个月检测出骨骼的病变, 是临床上早期诊断骨转移的重要方法。随着放射性核素技术的发展, 骨转移的发现时间大大提前, 骨转移的检出率也明显提高。

1.1 治疗剂量的¹³¹I全身显像(¹³¹I-whole body scan, ¹³¹I-WBS)

¹³¹I可被有功能的甲状腺组织摄取,被摄取的数量和速度与甲状腺功能有关。利用显像仪器可得到甲状腺影像,并且¹³¹I也能被有功能的甲状腺癌转移灶摄取而使之显像,故可用来发现分化较好的甲状腺癌转移灶。DTC是分化良好的甲状腺肿瘤,因此DTC及其转移性病灶(包括局部淋巴结转移和远处转移)具有摄取¹³¹I的能力。

¹³¹I清除甲状腺残留组织(清甲)治疗前可进行¹³¹I诊断性全身显像(diagnostic whole body scan, Dx-WBS),可以辅助了解是否存在摄碘性转移灶、计算¹³¹I治疗剂量、预估体内碘负荷对清甲治疗的影响。DTC患者在手术和¹³¹I清甲治疗后,可根据复发危险度,在随访中选择性应用Dx-WBS^[2]。低危复发危险度的DTC患者若¹³¹I治疗性全身显像(post-treatment whole body scan, Rx-WBS)未提示甲状腺床以外的¹³¹I摄取,并且随访中颈部超声无异常、基础血清甲状腺球蛋白(thyroglobulin, Tg)水平(TSH抑制状态下)不高,无需进行Dx-WBS^[10-11]。中、高危复发危险度的DTC患者,长期随访中应用Dx-WBS检查对发现肿瘤病灶可能有价值,但最佳的检查间隔不确定。如果患者在随访中发现Tg水平逐渐升高,或者疑有DTC复发者,可行Dx-WBS检查,但有研究显示其诊断效率有限。然而,也有观点认为无需在清甲治疗前进行Dx-WBS。因为Dx-WBS所用的低剂量¹³¹I几乎全部被残留的甲状腺组织摄取,不能有效地显示摄碘性转移灶,并且可能造成顿抑现象^[12-13]。因此一般在¹³¹I清甲治疗后2~10d内进行Rx-WBS。因清甲所用的¹³¹I剂量远高于Dx-WBS的剂量,所以Dx-WBS未见DTC转移病灶的患者中,10%~26%可通过Rx-WBS发现DTC转移病灶,10%会因发现新病灶而改变清甲治疗前的肿瘤分期,9%~15%的患者会根据Rx-WBS结果调整后续的治疗方案^[14-15]。¹³¹I治疗DTC骨转移能明显缓解骨痛,促使Tg水平下降,缩小部分骨病灶,但是治疗效果受到患者年龄、病理分类及有无合并骨外转移等因素的影响^[16]。因此,Rx-WBS是对DTC进行再分期和确定后续¹³¹I治疗适应证的基础。

¹³¹I SPECT/CT断层融合显像可以较好地将代谢信息和解剖结构信息相结合,更好地评价DTC患

者的骨转移,可以进一步提高Rx-WBS诊断的准确率^[17-18],甚至有研究报道,在DTC的骨转移诊断中,⁹⁹Tc^m-MDP全身显像有可能被¹³¹I SPECT/CT和¹⁸F-FDG PET/CT的联合显像所取代^[19]。另外,邱忠领^[8]研究表明,在106例DTC骨转移患者中,确诊骨转移灶共276处,¹³¹I-WBS检出259处(93.8%),⁹⁹Tc^m-MDP全身骨扫描检出131处(47.5%),二者之间的差异具有统计学意义($P=0$),可见¹³¹I-WBS对骨转移诊断灵敏度高于全身骨扫描。Kotb等^[20]认为,¹³¹I-WBS和骨扫描联合应用可以提高诊断的特异度和灵敏度。由于有些转移灶不摄取¹³¹I,一些小的溶骨性病变成骨反应较弱等原因,造成¹³¹I-WBS和全身骨扫描的假阴性结果。

1.2 ⁹⁹Tc^m-MDP全身骨显像与⁹⁹Tc^m-MDP SPECT/CT显像

骨显像剂通过血液循环到达骨表面,通过化学吸附方式与骨骼中的羟基磷灰石晶体表面结合,并通过有机基质结合方式与未成熟的骨胶原结合,再应用 γ 相机或SPECT获得骨骼的影像。骨骼各部位聚集显像剂的多少与其血流灌注量和代谢活跃程度有关。⁹⁹Tc^m-MDP是诊断骨转移瘤最常用的放射性药物^[21],⁹⁹Tc^m-MDP可以反映出骨内的代谢失常,无机磷酸盐会影响血流与骨细胞的正常生理活动,当出现骨转移时,病变部位就会出现显像剂摄取增高的现象,据此对骨骼病灶做出定位和诊断。

⁹⁹Tc^m-MDP全身骨显像已经成为临床上最为常用的评价骨转移的检查手段。⁹⁹Tc^m-MDP全身骨显像一次成像能显示全身骨骼,其探测灵敏度高,但特异度较低,假阳性相对较高。许多骨转移灶在骨扫描图像中并没有特征性表现,特别是一些单发病灶,诊断较困难;同时由于骨骼的创伤、关节的退行性病变、感染性疾病等因素也可引起骨骼对⁹⁹Tc^m-MDP暂时或持续摄取增高,导致⁹⁹Tc^m-MDP骨扫描诊断假阳性的产生;此外由于DTC骨转移患者以溶骨性病变为主,成骨性病变较少,骨扫描对于一些较小的溶骨性病变的诊断较为困难^[8]。Agate等^[22]研究认为38%的DTC骨转移患者仍通过⁹⁹Tc^m-MDP骨扫描诊断,因此,骨扫描仍有重要价值,是¹⁸F-FDG PET/CT无法取代的。近年来,随着SPECT/CT的应用,反映组织代谢功能的SPECT与显示组织结构的CT相结合,使两种影像信息实现了互补,提高了骨骼病变鉴别诊断的准确率^[23]和检测的

特异度。临床上, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP 全身骨显像和 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP SPECT/CT 骨显像是甲状腺癌等多种恶性肿瘤手术前、后评价有无骨转移的重要方法。骨显像利用 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP 作为示踪剂, 对于骨转移瘤的检出灵敏度超过 95%, 比 X 射线提早半年检测出骨形态变化, 可检测早期的骨转移。

^{131}I 联合 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP SPECT/CT 显像是一种简单、可行的技术, 能够解决 ^{131}I 显像在 DTC 解剖显像上的局限性问题, 即其在胸、腹、盆腔区域的显像明显优于颈部和四肢的显像^[24]。以血浆 Tg 水平 $>10 \text{ ng/mL}$ 作为判断肿瘤复发转移的界值得出 SPECT/CT 较 ^{131}I 全身显像具有更高的灵敏度^[25]。探讨溶骨性骨代谢增高病灶的 SPECT/CT 骨显像特点与 CT 表现相关性的研究结果显示, 在 SPECT/CT 骨显像中部分骨代谢增高病灶在 CT 中表现为溶骨性改变, 病灶的靶/本底比值和 CT 值呈显著正相关, 说明 SPECT/CT 骨显像可减少漏诊及误诊^[26]。

1.3 ^{124}I PET

PET 显像利用的是发射正电子的核素, 将其引入到人体内, 可以从体外无损伤地定量、动态地观察它们进入生物体后的生理、生化变化, 通过体外检测标记分子信号, 可以探知体内的分布情况。正电子显像剂主要有 ^{124}I 、 ^{18}F -FDG、 ^{18}F -NaF 等。

^{124}I 的半衰期约 4.18 d, 作为 ^{131}I 或 ^{123}I 的放射性同位素, ^{124}I 在衰变中可产生一定丰度的正电子, 可用于 PET 显像。PET 系统有较高的空间分辨率, 断层显像可有效避免脏器组织的重叠及体外放射性污染的干扰; CT 有精确的解剖学定位, 放射性碘有较高的特异度。与 ^{131}I 或 ^{123}I -WBS 相比, ^{124}I PET/CT 可明显提高 DTC 病灶的探测效率^[27], 但 ^{124}I 制备比较繁琐且对设备要求高, 目前国内应用较少。

^{124}I PET/CT 显像可提供更好的空间分辨率及诊断的灵敏度, 比 ^{131}I SPECT/CT 显像更容易探测复发灶和转移灶^[28], 较 ^{131}I -WBS 有着更好的空间分辨率和灵敏度, 可提高 DTC 定位诊断的准确率^[25]; Phan 等^[29]对 20 例经手术确诊的 DTC 患者行 ^{124}I PET 和 ^{131}I -WBS 检查, 并与 ^{131}I 治疗后的显像结果相比较, 结果显示: ^{131}I 治疗前 11 例患者 ^{124}I PET 显像阳性, 在这 11 例中仅 3 例患者 ^{131}I -WBS 显像阳性; ^{131}I 治疗后, 前述 11 例患者中有 9 例 ^{124}I PET 显像阳性, 其余 2 例 ^{131}I -WBS 和 ^{124}I PET 检查未检出病灶。该研究表明 ^{124}I PET 显像较 ^{131}I -WBS

有着更好的空间分辨率和灵敏度, 可提高 DTC 定位诊断的准确率, 更易于探测甲状腺癌复发灶和转移病灶, 在 DTC ^{131}I 治疗方案的制定以及疗效评价等方面有着重要的价值。

有研究表明, 诊断用 ^{131}I -WBS 阴性的高危 DTC 患者中, 73% 患者的 ^{124}I PET 显像可见病灶, 32% 患者的 ^{124}I PET 显像可探测到比 ^{131}I -WBS 数量多约 1 倍的病灶^[29-30]。随访研究显示, ^{124}I PET 显像和诊断用 ^{131}I -WBS 探测 DTC 病灶的灵敏度分别为 100% 和 83%^[31]。另有文献报道, 86.6%~90.0% DTC 患者的 ^{124}I PET 显像与治疗用 ^{131}I -WBS 的显像结果一致, ^{124}I PET/CT 显像可以更准确地区分颈部淋巴结转移灶和残留甲状腺影像, 从而对 DTC 患者进行准确地 TNM 分期和危险度分层^[32]。

1.4 ^{18}F -FDG PET/CT

^{18}F -FDG 是临床上最常用的 PET/CT 显像剂, 在 DTC 中也得到很好的应用, 特别是对 ^{131}I 全身显像阴性而 Tg 阳性患者复发灶和转移灶的寻找^[33]。 ^{18}F -FDG PET/CT 在肿瘤分期研究中的应用越来越广泛, 但对 DTC 使用的研究报道相对较少。Nahas 等^[34]回顾性分析了临床怀疑有复发且经 PET/CT 检查的 33 例乳头状甲状腺癌患者, 发现 67% 的病例因为 PET/CT 检查结果而改变或确立治疗方案, 与组织病理结果对照, 在诊断肿瘤复发方面, PET/CT 的准确率为 70%, 灵敏度为 66%, 特异度为 100%, 阳性预测值为 100%, 阴性为预测值 27%。一般恶性肿瘤的转移病灶与原发病灶具有相同的组织学及病理学特性, 根据这一特点, 我们可认为 ^{18}F -FDG PET/CT 可以显示甲状腺癌骨转移病灶的解剖学位置并且可以同时显示多个病灶, 为甲状腺癌的诊断、分期、治疗、复发、转移及随访提供可靠的依据, 是传统影像检查的又一个领域。有文献报道, ^{18}F -FDG 显像对 DTC 复发或转移灶的诊断效率差异较大, 这主要与各个研究的患者的纳入标准、TSH 水平、TNM 分期和病理类型等因素的差异较大有关^[35-36]; 并且有相关报道显示, ^{18}F -FDG PET/CT 显像、颈部超声检查、CT 检查在 DTC 随访中诊断效率相差不大^[37-39], 故目前没有明确证据显示可在 DTC 随访中常规使用 ^{18}F -FDG PET 显像^[40-41]。Tg 水平升高, 治疗剂量 ^{131}I -WBS 阴性的失分化型 DTC 患者中使用 ^{18}F -FDG PET/CT 显像的价值较大。在血清 Tg 或 Tg 抗体水平升高, 治疗剂量 ^{131}I -WBS 阴性,

临床怀疑有复发或转移灶的 DTC 患者中, ^{18}F -FDG PET/CT 可作为常规检查手段^[33]; ^{18}F -FDG PET/CT 对于客观、全面地评价术后高危 DTC 患者的病情具有一定价值,但仍需要大样本的研究支持,也可作为未分化型甲状腺癌、甲状腺髓样癌和甲状腺乳头状癌等其他甲状腺原发恶性肿瘤常规影像学检查方法的有益补充^[42]。因此对于 Tg 升高, ^{131}I -WBS 阴性的 DTC 患者, ^{18}F -FDG PET/CT 检查能指导治疗、改善预后。

吕中伟等^[43]对 16 例恶性肿瘤放疗化疗后的患者进行 ^{18}F -FDG PET/CT 显像和 $^{99\text{Tc}^{\text{m}}}$ -MDP 全身骨显像,结果表明, ^{18}F -FDG PET/CT 对恶性肿瘤的诊断具有较高的准确率和特异度,但对骨转移灶的诊断价值相对较差; $^{99\text{Tc}^{\text{m}}}$ -MDP 显像阴性或单一病灶的可疑转移瘤患者有必要进行 ^{18}F -FDG PET/CT 检查,以明确诊断其他远处转移灶。祝安惠和王荣福^[44]回顾性研究了 26 例骨转移瘤患者的 PET/CT 及 $^{99\text{Tc}^{\text{m}}}$ -MDP 显像资料,对比分析二者对骨转移瘤的诊断效能。根据病变部位的 CT 特征,将最终诊断的转移瘤分为溶骨型、成骨型、混合型及骨质正常型,对比分析二者对不同类型骨转移瘤诊断的灵敏度。结果显示 ^{18}F -FDG 与 $^{99\text{Tc}^{\text{m}}}$ -MDP 诊断溶骨型、成骨型、混合型和骨质正常型转移瘤的灵敏度分别为 95% 和 90%、100% 和 72%、100% 和 100%、79.55% 和 43.18%,结果表明 ^{18}F -FDG PET/CT 对骨转移瘤的诊断效能明显优于 $^{99\text{Tc}^{\text{m}}}$ -MDP 骨显像,但对于不同类型的骨转移瘤, ^{18}F -FDG 与 $^{99\text{Tc}^{\text{m}}}$ -MDP 的诊断效能具有一定的差异。

1.5 ^{18}F -NaF PET/CT

^{18}F -NaF 是一种正电子型骨骼显像剂,其被骨骼摄取的原理与 $^{99\text{Tc}^{\text{m}}}$ -MDP 类似。近年来有文献报道, ^{18}F -NaF 的趋骨性远高于 $^{99\text{Tc}^{\text{m}}}$ -MDP^[45-46]。 ^{18}F -NaF 的骨骼显像也是通过局部骨骼的血流和成骨反应的活跃程度进行判断,它主要沉积于骨转换活跃的部位,在骨表面,氟离子与骨组织中的羟基磷灰石晶体羟基交换形成氟磷灰石, ^{18}F -NaF 在成骨性和溶骨性病变中的摄取反映局部血流以及骨转换的加快^[47],它与 $^{99\text{Tc}^{\text{m}}}$ -MDP 的不同之处是其不必通过与血浆蛋白结合,具有更好的药代动力学,血液清除率快,可以形成更好的靶本比图像,并且通过 PET/CT 的低剂量 CT 信息采集提高分辨率,有助于提高辨别力,具有更好的灵敏度与特异度。因

此, ^{18}F -NaF PET/CT 能在较短的检查时间内发现常规骨显像不能发现的病灶,即使成骨反应较弱的微小骨转移瘤也能发现,而此时的病变尚不能被 $^{99\text{Tc}^{\text{m}}}$ -MDP 发现^[48]。 ^{18}F -NaF PET/CT 在检测骨转移方面展现出更高的诊断价值,并且在恶性肿瘤骨转移诊断上的灵敏度和特异度优于 $^{99\text{Tc}^{\text{m}}}$ -MDP SPECT,更优于 $^{99\text{Tc}^{\text{m}}}$ -MDP 平面骨扫描^[49]。 $^{99\text{Tc}^{\text{m}}}$ -MDP 骨扫描对成骨性和溶骨性病变的检出率相近,而 ^{18}F -NaF PET/CT 拥有更高的检出率并且能更准确地区分良、恶性病变^[50-51]。恶性骨肿瘤多存在浸润、转移等特性, ^{18}F -NaF PET/CT 是全身代谢及解剖显像,在骨良、恶性肿瘤及骨转移瘤的鉴别诊断方面具有一定的优势^[52]。

Chan 等^[53]对 80 例高危头颈部肿瘤患者进行研究分析,结果发现, ^{18}F -NaF PET/CT 和 ^{18}F -FDG PET/CT 的灵敏度分别为 69.4% 和 57.1%,受试者工作特征曲线下面积分别为 0.7561 和 0.7959。此研究结果提示, ^{18}F -NaF PET/CT 在检测头颈部肿瘤患者的骨转移方面是可行的,与 ^{18}F -FDG PET/CT 具有相似的灵敏度。Ota 等^[54]采用 ^{18}F -NaF PET/CT、 ^{18}F -FDG PET/CT 和 $^{99\text{Tc}^{\text{m}}}$ -MDP 骨扫描对 11 例 DTC 患者进行对比研究,结果表明, ^{18}F -NaF PET/CT 检测 DTC 骨转移的灵敏度和准确率明显高于 $^{99\text{Tc}^{\text{m}}}$ -MDP 骨扫描,但低于 ^{18}F -FDG PET/CT。 ^{18}F -NaF 与 ^{18}F -FDG 联合显像可以比单纯扫描提供更多的信息^[55],根据不同的诊断需要,未来可以将 ^{18}F -NaF 与更多的显像剂联合应用,以提高诊断效率。吉蘅山等^[56]对 24 例恶性肿瘤患者在同 1 周内行 ^{18}F -NaF PET/CT 和 $^{99\text{Tc}^{\text{m}}}$ -MDP SPECT 显像,证实 ^{18}F -NaF PET/CT 显像的灵敏度、特异度、准确率均高于 $^{99\text{Tc}^{\text{m}}}$ -MDP SPECT 显像。近年来,随着 PET/CT 的普及、CT 的形态影像学和功能影像学融合技术的发展, ^{18}F -NaF 用于骨骼的显像越来越受重视^[51,57-58]。 ^{18}F -NaF PET/CT 因成像质量高,检查时间短,空间分辨率高,具有 CT 衰减校正和三维成像等诸多优点正逐渐被关注^[59]。

2 小结及展望

对于 DTC 骨转移的诊断与疗效评价需借助影像学手段,尽早发现骨转移,对于病情的筛查、治疗以及提高患者生存率有重要的意义。 ^{131}I -WBS 可用于 DTC ^{131}I 治疗前的诊断性显像,治疗剂量 ^{131}I -

WBS 是 DTC 患者诊断和随访中最常用的影像学检查方法。 ^{99m}Tc -MDP 全身骨显像应作为不明骨痛患者首选的常规检查方法,能较早地发现骨骼异常,尤其对转移瘤的早期诊断有较高的临床价值,SPECT/CT 具有很高的灵敏度与特异度,可以提高骨转移肿瘤鉴别诊断的准确率。 ^{124}I PET/CT 较 ^{131}I -WBS 有更好的空间分辨率和灵敏度,并且可对 DTC 患者进行更准确的 TNM 分期和危险度分层。在 DTC 患者的随访中,当 Tg 升高, ^{131}I -WBS 阴性, ^{18}F -FDG PET/CT 检查能指导 DTC 患者的治疗、改善预后。由于采集模式的不同和 CT 的加入, ^{18}F -NaF PET/CT 相较于 ^{99m}Tc -MDP SPECT 骨显像,其诊断骨转移瘤的特异度得以进一步提高^[56],对于 SPETCT 诊断 DTC 骨转移瘤有困难的病例, ^{18}F -NaF PET/CT 骨显像可作进一步地诊断检查。综上,在临床上可以联合几种检测技术,利用各自的优点,提高诊断的准确率,为患者在治疗上提供更有价值的信息。目前 ^{124}I 、 ^{18}F -FDG、 ^{18}F -NaF 等显像药物由于经济效益、药物制备等原因未广泛应用,但它们作为 DTC 骨转移的影像学检查方法,越来越受到临床的关注,并且具有较好的临床诊断价值,会越来越多地应用于临床。随着分子影像显像技术、药物的发展,各种显像剂及显像技术将为治愈 DTC 患者或更早期、更灵敏、更准确地探测转移病灶做出更多贡献,各种显像技术会围绕降低 DTC 病死率而继续发展。

利益冲突 本研究由署名作者按以下贡献声明独立开展,不涉及任何利益冲突。

作者贡献声明 陈立负责研究过程的实施,文献的收集、分析、论文的撰写和最终版本修订;陈跃负责研究命题的提出、设计,研究过程的实施,文献的收集、分析、论文审阅和最终版本修订。

参 考 文 献

- [1] Davies L, Welch HG. Current thyroid cancer trends in the United States[J]. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, 2014, 140(4):317-322. DOI:10.1001/jamaoto.2014.1.
- [2] Shaha AR. Recurrent differentiated thyroid cancer[J]. Endocr Pract, 2012, 18(4):600-603. DOI:10.4158/EP12047.CO.
- [3] Orita Y, Sugitani I, Matsuura M, et al. Prognostic factors and the therapeutic strategy for patients with bone metastasis from differentiated thyroid carcinoma[J]. Surgery, 2010, 147(3):424-431. DOI:10.1016/j.surg.2009.10.009.
- [4] Bechsgaard T, Lelkaitis G, Jensen KE, et al. Diagnosis of bone metastasis from thyroid carcinoma:a multidisciplinary approach[J]. Acta Radiol Open, 2015, 4(11):1-3. DOI:10.1177/2058460115603248.
- [5] Pittas AG, Adler M, Fazzari M, et al. Bone metastases from thyroid carcinoma:clinical characteristics and prognostic variables in one hundred forty-six patients[J]. Thyroid, 2000, 10(3):261-268. DOI:10.1089/thy.2000.10.261.
- [6] Lin JD, Huang MJ, Juang JH, et al. Factors related to the survival of papillary and follicular thyroid carcinoma patients with distant metastases[J]. Thyroid, 1999, 9(12):1227-1235. DOI:10.1089/thy.1999.9.1227.
- [7] Kallel F, Hamza F, Charfeddine S, et al. Clinical features of bone metastasis for differentiated thyroid carcinoma:A study of 21 patients from a Tunisian center[J]. Indian J Endocrinol Metab, 2014, 18(2):185-190. DOI:10.4103/2230-8210.129109.
- [8] 邱忠领. ^{131}I 治疗分化型甲状腺癌骨转移的临床研究[D]. 苏州:苏州大学,2010.
Qiu ZL. Clinical Study of ^{131}I for the Treatment of bone metastases from differentiated thyroid cancer[D]. Suzhou: Soochow University, 2010.
- [9] 杨辉,田辉英,李文亮,等. 核素全身骨显像在多发性骨髓瘤诊断中的应用价值[J]. 肿瘤影像学,2013,22(3):223-226.
Yang H, Tian HY, Li WL, et al. Application value of whole-body scan in diagnosis of multiple myeloma[J]. Oncoradiology, 2013, 22(3):223-226.
- [10] Pacini F, Capezzone M, Elisei R, et al. Diagnostic ^{131}I -iodine whole-body scan may be avoided in thyroid cancer patients who have undetectable stimulated serum Tg levels after initial treatment [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2002, 87(4):1499-1501. DOI:10.1210/jcem.87.4.8274.
- [11] Torlontano M, Crocetti U, D'aloiso L, et al. Serum thyroglobulin and ^{131}I whole body scan after recombinant human TSH stimulation in the follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid cancer [J]. Eur J Endocrinol, 2003, 148(1):19-24. DOI:10.1530/eje.0.1480019.
- [12] Carril JM, Quirce R, Serrano J, et al. Total-body scintigraphy with thallium-201 and iodine-131 in the follow-up of differentiated thyroid cancer[J]. J Nucl Med, 1997, 38(5):686-692.
- [13] Muratet JP, Giraud P, Daver A, et al. Predicting the efficacy of first iodine-131 treatment in differentiated thyroid carcinoma[J]. J Nucl Med, 1997, 38(9):1362-1368.
- [14] Fatourech V, Hay ID, Mullan BP, et al. Are posttherapy radioiodine scans informative and do they influence subsequent therapy of patients with differentiated thyroid cancer[J]. Thyroid, 2000, 10(7):573-577. DOI:10.1089/thy.2000.10.573.
- [15] Souza Rosário PW, Barroso AL, Rezende LL, et al. Post I-131 therapy scanning in patients with thyroid carcinoma metastases:an unnecessary cost or a relevant contribution[J]. Clin Nucl Med, 2004, 29(12):795-798.
- [16] 陶衍能,陈汉华,韦令欣. ^{131}I 治疗分化型甲状腺癌骨转移的疗效评价[J]. 中华全科医学,2012,10(12):1896-1897. DOI:10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.2012.12.093.
Tao YN, Chen HH, Wei LX. The evaluation of curative in differentiated thyroid cancer of bone metastases with the treatment of ^{131}I [J]. Chin J Gen Pract, 2012, 1012(12):1896-1897.

- [17] 程旭, 李永军, 徐兆强, 等. 治疗剂量 ^{131}I SPECT/CT 显像评价分化型甲状腺癌骨转移[J]. 标记免疫分析与临床, 2015, 22(11): 1095-1098. DOI:10.11748/bjmy.issn.1006-1703.2015.11.007. Cheng X, Li YJ, Xu ZQ, et al. Application of ^{131}I SPECT/CT fusion imaging for evaluation bone metastasis in patients with DTC[J]. Labeled Immunoassays Clin Med[J]. 2015, 22(11): 1095-1098.
- [18] 白青山, 秦莎娜, 张海龙, 等. SPECT/CT 同机融合显像对骨转移瘤的诊断价值[J]. 内蒙古医学杂志, 2014, 46(1): 88-89. Bai QS, Qin SN, Zhang HL, et al. Value of SPECT/CT fusion imaging in the diagnosis of bone metastases[J]. Inner Mongolia Med J, 2014, 46(1): 88-89.
- [19] Qiu ZL, Xue YL, Song HJ, et al. Comparison of the diagnostic and prognostic values of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP-planar bone scintigraphy, ^{131}I -SPECT/CT and ^{18}F -FDG-PET/CT for the detection of bone metastases from differentiated thyroid cancer[J]. Nucl Med Commun, 2012, 33(12): 1232-1242. DOI:10.1097/MNM.0b013e328358d9c0.
- [20] Kotb MH, Omar W, El-Maghraby T, et al. The value of simultaneous co-registration of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP and ^{131}I Iodine in metastatic differentiated thyroid carcinoma[J]. Nucl Med Rev Cent East Eur, 2007, 10(2): 98-105.
- [21] 段东升, 任媛. 分化型甲状腺癌骨转移临床分析[J]. 中国药物与临床, 2014, 14(5): 662-663. DOI:10.11655/zgywylc2014.05.048. Duan DS, Ren Y. The clinical analysis of differentiated thyroid cancer of bone metastases[J]. Chi Remed Clin, 2014, 14(5): 662-663.
- [22] Agate L, Bianchi F, Giorgetti A, et al. Detection of metastases from differentiated thyroid cancer by different imaging techniques (neck ultrasound, computed tomography and ^{18}F -FDG positron emission tomography) in patients with negative post-therapeutic ^{131}I whole-body scan and detectable serum thyroglobulin levels[J]. J Endocrinol Invest, 2014, 37(10): 967-972. DOI:10.1007/s40618-014-0134-1.
- [23] 齐红艳, 孙逊, 安锐. 骨转移瘤影像学检查方法及相关进展[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2015, 44(1): 121-124. DOI:10.3870/j.issn.1672-0741.2015.01.025. Qi HY, Sun X, An R. The imaging methods and progress of bone metastatic tumors[J]. Acta Med Univ Sci Technol Huazhong, 2015, 44(1): 121-124.
- [24] Kotb MH, Omar W, El-Maghraby T, et al. The value of simultaneous co-registration of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP and ^{131}I Iodine in metastatic differentiated thyroid carcinoma[J]. Nucl Med Rev Cent East Eur, 2007, 10(2): 98-105.
- [25] 谭涛. SPECT-PET 显像在分化型甲状腺癌 ^{131}I 治疗预后中的应用价值[J]. 河南外科学杂志, 2012, 18(4): 12-15. Tan T. Applications of SPECT-PET in the splitting up type cancer ^{131}I therapy prognosis of differentiated thyroid carcinoma[J]. Henan J Surg, 2012, (4): 12-15.
- [26] 王姝, 李亚明, 李娜, 等. 溶骨性骨代谢增高病灶的 SPECT/CT 骨显像特点及与 CT 表现的相关性[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2015, 35(6): 466-469. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2015.06.011. Wang S, Li YM, Li N, et al. SPECT/CT imaging characteristic of osteolytic lesions with increased bone metabolism and its correlation with CT manifestation[J]. Chin J Nuclear Med Mol Imaging, 2015, 35(6): 466-469.
- [27] Lopci E, Chiti A, Castellani MR, et al. Matched pairs dosimetry: $^{124}\text{I}/^{131}\text{I}$ metaiodobenzylguanidine and $^{124}\text{I}/^{131}\text{I}$ and $^{86}\text{Y}/^{90}\text{Y}$ antibodies [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2011, 38 Suppl 1: S28-S40. DOI:10.1007/s00259-011-1772-6.
- [28] Rault E, Vandenberghe S, Van Hopen R, et al. Comparison of image quality of different Iodine isotopes (I-123, I-124, and I-131)[J]. Cancer Biother Radiopharm, 2007, 22(3): 423-30. DOI:10.1089/cbr.2006.323.
- [29] Phan HT, Jager PL, Paans AM, et al. The diagnostic value of ^{124}I -PET in patients with differentiated thyroid cancer[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2008, 35(5): 958-965. DOI:10.1007/s00259-007-0660-6.
- [30] Van Nostrand D, Moreau S, Bandaru VV, et al. ^{124}I positron emission tomography versus ^{131}I planar imaging in the identification of residual thyroid tissue and/or metastasis in patients who have well-differentiated thyroid cancer[J]. Thyroid, 2010, 20(8): 879-883. DOI:10.1089/thy.2009.0430.
- [31] 刘斌, 郭佳, 王建涛, 等. ^{124}I PET/CT 在分化型甲状腺癌诊治中的应用[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2013, 33(1): 71-74. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2013.01.021. Liu B, Guo J, Wang JT, et al. Clinical applications of ^{124}I PET/CT in patients with differentiated thyroid carcinoma[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2013, 33(1): 71-74.
- [32] Capocetti F, Criscuoli B, Rossi G, et al. The effectiveness of ^{124}I PET/CT in patients with differentiated thyroid cancer[J]. Q J Nucl Med Mol Imaging, 2009, 53(5): 536-545.
- [33] 黄蕤, 匡安仁. ^{18}F -FDG 正电子断层显像在分化型甲状腺癌中的应用进展[J]. 生物医学工程学杂志, 2014, 31(2): 445-451. Huang R, Kuang AR. Application progress of ^{18}F -FDG positron emission tomography in differentiated thyroid cancer[J]. J Biomed Eng, 2014, 31(2): 445-451.
- [34] Nahas Z, Goldenberg D, Fakhry C, et al. The role of positron emission tomography/computed tomography in the management of recurrent papillary thyroid carcinoma[J]. Laryngoscope, 2005, 115(2): 237-243. DOI:10.1097/01.mlg.0000154725.00787.00.
- [35] 范群, 匡安仁, 袁耿彪. ^{18}F -FDG PET 显像在分化型甲状腺癌患者随访中的应用[J]. 现代生物医学进展, 2006, 6(9): 42-46. DOI:10.3969/j.issn.1673-6273.2006.09.015. Fan Q, Kuang AR, Yuan GB. ^{18}F -FDG PET application in the differentiated thyroid cancer[J]. Prog Mod Biomed, 2006, 6(9): 42-46.
- [36] Shon IH, Depczynski B, Lin M, et al. Positron emission tomography in non-medullary thyroid cancer[J]. ANZ J Surg, 2011, 81(3): 116-124. DOI:10.1111/j.1445-2197.2010.05538.x.
- [37] Treglia G, Muoio B, Giovannella L, et al. The role of positron emission tomography and positron emission tomography/computed tomography in thyroid tumours: an overview[J]. Eur Arch Otorhinolaryngology, 2013, 270(6): 1783-1787. DOI:10.1007/s00405-012-2205-2.
- [38] Riemann B, Uhrhan K, Dietlein M, et al. Diagnostic value and therapeutic impact of ^{18}F -FDG-PET/CT in differentiated thyroid cancer. Results of a German multicentre study[J]. Nuklearmedizin, 2013,

- 52(1): 1-6. DOI: 10. 3413/nukmed-0489-12-03.
- [39] Seo YL, Yoon DY, Baek S, et al. Detection of neck recurrence in patients with differentiated thyroid cancer: comparison of ultrasound, contrast-enhanced CT and ^{18}F -FDG PET/CT using surgical pathology as a reference standard: (ultrasound vs. CT vs. ^{18}F -FDG PET/CT in recurrent thyroid cancer)[J]. *Eur Radiol*, 2012, 22(10): 2246-2254. DOI: 10. 1007/s00330-012-2470-x.
- [40] Choi WH, Chung YA, Han EJ, et al. Clinical value of integrated ^{18}F fluoro-2-Deoxy-D-Glucose positron emission tomography/computed tomography in the preoperative assessment of papillary thyroid carcinoma[J]. *J Ultrasound Med*, 2011, 30(9): 1267-1273.
- [41] Kim BS, Kim SJ, Kim IJ, et al. Factors associated with positive F-18 fluoro-deoxyglucose positron emission tomography before thyroidectomy in patients with papillary thyroid carcinoma[J]. *Thyroid*, 2012, 22(7): 725-729. DOI: 10. 1089/thy. 2011. 0031.
- [42] 武凤玉, 王振光. ^{18}F -FDG PET/CT 显像在甲状腺肿瘤中的应用[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2016, 36(2): 192-195. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-2848. 2016. 02. 023.
- Wu FY, Wang ZG. The application of ^{18}F -FDG PET/CT in thyroid tumor[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2016, 36(2): 192-195.
- [43] 吕中伟, 朱承漠, 管梁, 等. ^{18}F -FDG PET 显像与 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP 全身骨显像诊断肿瘤远处转移的比较[J]. *中华核医学杂志*, 2001, 21(4): 209-210.
- Lyu ZW, Zhu CM, Guan L, et al. Comparative study of ^{18}F -FDG PET imaging and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP whole body bone imaging in detection of remote metastasis[J]. *Chin J Nucl Med*, 2001, 21(4): 209-210.
- [44] 祝安惠, 王荣福. PET/CT 与全身骨显像诊断不同类型骨转移瘤的对比[J]. *中国医学影像技术*, 2016, 32(6): 944-948. DOI: 10. 13929/j. 1003-3289. 2016. 06. 034.
- Zhu AH, Wang RF. Comparison of diagnostic capability on different types of bone metastases between PET/CT and whole-body bone scan[J]. *Chin J Med Imaging Technol*, 2016, 32(6): 944-948.
- [45] Raijmakers P, Temmerman OP, Saridin CP, et al. Quantification of ^{18}F -Fluoride kinetics: evaluation of simplified methods[J]. *J Nucl Med*, 2014, 55(7): 1122-1127. DOI: 10. 2967/jnumed. 113. 135269.
- [46] Wondergem M, Van Der Zant FM, Van Der Ploeg T, et al. A literature review of F-18-fluoride PET/CT and F-18-choline or C-11-choline PET/CT for detection of bone metastases in patients with prostate cancer[J]. *Nucl Med Commun*, 2013, 34(10): 935-945. DOI: 10. 1097/MNM. 0b013e328364918a.
- [47] Frost ML, Compston JE, Goldsmith D, et al. ^{18}F -fluoride positron emission tomography measurements of regional bone formation in hemodialysis patients with suspected adynamic bone disease[J]. *Calcif Tissue Int*, 2013, 93(5): 436-447. DOI: 10. 1007/s00223-013-9778-7.
- [48] Schirmer H, Glatting G, Hetzel J, et al. Prospective evaluation of the clinical value of planar bone scans, SPECT, and F-18-labeled NaFPET in newly diagnosed lung cancer[J]. *J Nucl Med*, 2001, 42(12): 1800-1804.
- [49] 张胤, 陈跃. ^{18}F -氟化钠 PET/CT 诊断肿瘤骨转移应用进展[J]. *国际放射医学核医学杂志*, 2015(1): 96-102. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-4114. 2015. 01. 020.
- Zhang Y, Chen Y. Application progress of ^{18}F -NaF PET/CT in the diagnosis of neoplasm metastases[J]. *Int J Radiat Med Nucl Med*, 2015(1): 96-102.
- [50] Caldarella C, Treglia G, Giordano A, et al. When to perform positron emission tomography/computed tomography or radionuclide bone scan in patients with recently diagnosed prostate cancer[J]. *Cancer Manag Res*, 2013, 5: 123-131. DOI: 10. 2147/CMAR. S34685.
- [51] Tateishi U, Morita S, Taguri M, et al. A meta-analysis of ^{18}F -Fluoride positron emission tomography for assessment of metastatic bone tumor[J]. *Ann Nucl Med*, 2010, 24(7): 523-531. DOI: 10. 1007/s12149-010-0393-7.
- [52] 黄禾, 陈跃. ^{18}F -NaF PET/CT 在骨良性病变中的临床应用与研究进展[J]. *中国医学影像技术*, 2016, 32(3): 457-460. DOI: 10. 13929/j. 1003-3289. 2016. 03. 035.
- Huang H, Chen Y. Clinical application and progresses of ^{18}F -NaF PET/CT in benign lesions of the bones[J]. *Chin J Med Imaging Technol*, 2016, 32(3): 457-460.
- [53] Chan SC, Wang HM, Ng SH, et al. Utility of ^{18}F -fluoride PET/CT and ^{18}F -FDG PET/CT in the detection of bony metastases in heightened-risk head and neck cancer patients[J]. *J Nucl Med*, 2012, 53(11): 1730-1735. DOI: 10. 2967/jnumed. 112. 104893.
- [54] Ota N, Kato K, Iwano S, et al. Comparison of ^{18}F -fluoride PET/CT, ^{18}F -FDG PET/CT and bone scintigraphy (planar and SPECT) in detection of bone metastases of differentiated thyroid cancer: a pilot study[J]. *Br J Radiol*, 2014, 87(1034): 20130444. DOI: 10. 1259/bjr. 20130444.
- [55] Harisankar CN, Agrawal K, Bhattacharya A, et al. F-18 fluoro-deoxy-glucose and F-18 Sodium fluoride cocktail PET/CT scan in patients with breast cancer having equivocal bone SPECT/CT[J]. *Indian J Nucl Med*, 2014, 29(2): 81-86. DOI: 10. 4103/0972-3919. 130287.
- [56] 吉衡山, 孙传金, 朱虹, 等. ^{18}F -NaF PET/CT 与 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP 骨显像诊断骨转移瘤价值的对比研究[J]. *东南国防医药*, 2015, 17(6): 642-644. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-271X. 2015. 06. 025.
- Ji HS, Sun CJ, Zhu H. The value of ^{18}F -NaF PET /CT and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP ^{18}F -NaF bone imaging in the diagnosis of bone metastases[J]. *Military Med J Southeast China*, 2015, 17(6): 642-644.
- [57] Petersen H, Ogren M, Høilund-Carlsen PF. Fluoride-positron emission tomography/computed tomography for differential diagnosis in suspected bone metastasis[J]. *Ugeskr Laeger*, 2010, 172(20): 1538-1539.
- [58] Aparici CM, Win AZ. Use of NaF-18-Positron emission tomography/computed tomography in the detection of bone metastasis from papillary renal cell carcinoma[J]. *World J Nucl Med*, 2014, 13(2): 135-137. DOI: 10. 4103/1450-1147. 139146.
- [59] Fischer DR. Musculoskeletal imaging using fluoride PET[J]. *Semin Nucl Med*, 2013, 43(6): 427-433. DOI: 10. 1053/j. semnuclmed. 2013. 06. 004.

(收稿日期: 2016-05-09)