

PET/CT在分化型甲状腺癌复发和转移诊断中的应用进展

Application progress of PET/CT in the diagnosis of recurrences and metastases of differentiated thyroid cancer

Wen Xiaoxia, Zhao Deshan

引用本文:

温晓霞, 赵德善. PET/CT在分化型甲状腺癌复发和转移诊断中的应用进展[J]. 国际放射医学核医学杂志, 2023, 47(3): 163–168. DOI: 10.3760/cma.j.cn121381–202206008–00277

Wen Xiaoxia, Zhao Deshan. Application progress of PET/CT in the diagnosis of recurrences and metastases of differentiated thyroid cancer[J]. *International Journal of Radiation Medicine and Nuclear Medicine*, 2023, 47(3): 163–168. DOI: 10.3760/cma.j.cn121381–202206008–00277

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381–202206008–00277>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

分化型甲状腺癌肺转移的研究进展

Research progress in pulmonary metastasis of differentiated thyroid cancer

国际放射医学核医学杂志. 2021, 45(10): 663–668 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381–202104027–00109>

分化型甲状腺癌的治疗进展

Advances in the treatment of differentiated thyroid cancer

国际放射医学核医学杂志. 2017, 41(2): 126–131 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673–4114.2017.02.009>

甲状腺球蛋白和甲状腺球蛋白抗体在分化型甲状腺癌诊治中的价值

The value of thyroglobulin and thyroglobulin antibody in the diagnosis and treatment of differentiated thyroid carcinoma

国际放射医学核医学杂志. 2020, 44(3): 196–201 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381–201812053–00009>

分化型甲状腺癌切除术后多发骨转移一例

Differentiated thyroid cancer with multiple bone metastases after resection: a case report

国际放射医学核医学杂志. 2021, 45(10): 669–672 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381–202009041–00099>

碘难治性分化型甲状腺癌的精准靶向治疗进展

Research progress in accurate targeted therapy for radioiodine refractory differentiated thyroid cancer

国际放射医学核医学杂志. 2019, 43(6): 569–575 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673–4114.2019.06.012>

分化型甲状腺癌相关基因的研究进展

Research progress of genes related to differentiated thyroid carcinoma

国际放射医学核医学杂志. 2021, 45(5): 325–331 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381–202005009–00034>

·综述·

PET/CT 在分化型甲状腺癌复发和转移诊断中的应用进展

温晓霞 赵德善

山西医科大学第二医院核医学科, 太原 030001

通信作者: 赵德善, Email: deshanzh@163.com

【摘要】 分化型甲状腺癌(DTC)的发病率呈逐年上升趋势, 大部分患者预后良好, 但当DTC发生复发和转移时, 患者生存率明显下降, 因此, 对DTC患者复发和转移的诊断、评估以及治疗显得尤为重要。随着PET/CT在肿瘤学领域研究的不断开展, 其在DTC复发和转移患者中的应用越来越受到重视, 可为其精准诊疗提供重要信息。笔者就PET/CT在DTC复发和转移诊断中的应用进展进行综述。

【关键词】 肿瘤转移; 分化型甲状腺癌; 正电子发射断层显像术; 体层摄影术, X线计算机; 肿瘤复发

基金项目: 山西省应用基础研究计划面上项目(20210302123280)

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202206008-00277](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202206008-00277)

Application progress of PET/CT in the diagnosis of recurrences and metastases of differentiated thyroid cancer*Wen Xiaoxia, Zhao Deshan**Department of Nuclear Medicine, the Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China**Corresponding author: Zhao Deshan, Email: deshanzh@163.com*

【Abstract】 The incidence of differentiated thyroid cancer (DTC) is increasing annually, and most patients have excellent prognoses. However, the survival rate decreases significantly in patients with recurrences and metastases. Therefore, the detection, evaluation, and treatment for the recurrences and metastases of DTC are particularly crucial. With the continuous progress of PET/CT research in oncology, its application value has received increasing attention in such patients; it also provides important information for accurate diagnoses and treatment methods. In this study, the authors review the application progress of PET/CT in the diagnosis of recurrences and metastases of DTC.

【Key words】 Neoplasm metastasis; Differentiated thyroid cancer; Positron-emission tomography; Tomography, X-ray computed; Neoplasm recurrence

Fund program: General Project of Applied Basic Research Program in Shanxi Province (20210302123280)

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202206008-00277](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202206008-00277)

甲状腺癌是内分泌系统最常见的一种恶性肿瘤, 约占全身恶性肿瘤的1%, 近年来其发病率迅速上升^[1]。在所有甲状腺癌中, DTC的占比最高, 可达90%, 其治疗方法多以外科手术为主, 辅以甲状腺激素抑制治疗和¹³¹I治疗, 某些情况下还可行局部放疗或靶向治疗。经过治疗后大多数DTC患者预后良好, 但仍有部分患者会出现复发和转移, 其中约1/3的患者病灶摄取碘的能力逐渐降低甚至丧失^[2], 导致¹³¹I全身显像对其的诊断灵敏度降低, 出现显像结果阴

性的情况, 这使得此类患者的常规后续管理面临严峻挑战。近年来PET/CT在临床中不断普及, 其在DTC复发和转移患者的诊断和治疗中具有很好的临床实用价值, 笔者对其综述如下。

1 ¹⁸F-FDG PET/CT

¹⁸F-FDG是临床上最常用的正电子显像剂, 它是葡萄糖的结构类似物, 可以通过细胞膜上的葡萄糖转运体1

(GLUT1)进入细胞。有研究结果显示,葡萄糖转运体1(GLUT1)在甲状腺癌细胞中呈高表达^[3],这使得¹⁸F-FDG PET/CT在甲状腺癌中的应用受到学者们的广泛关注。

1.1 在DTC复发和转移中的诊断价值

在2015年的美国甲状腺协会指南中,不建议DTC患者在术前常规、术后常规及¹³¹I治疗前评估中行¹⁸F-FDG PET/CT显像,但强烈推荐当DTC患者随访中出现血清甲状腺球蛋白(thyroglobulin, Tg)水平升高(>10 ng/ml)且¹³¹I全身显像阴性时,将¹⁸F-FDG PET/CT显像用于协助寻找和定位病灶^[1]。Boktor等^[4]在67例血清刺激性Tg水平升高(≥ 1 pmol/L, 1 pmol/L=1 ng/ml)且¹³¹I全身显像阴性的DTC患者中行¹⁸F-FDG PET/CT显像,结果显示其检测DTC复发和转移的灵敏度、特异度和准确率分别为96.5%、94.5%和95.5%,并且随着刺激性Tg水平的升高,¹⁸F-FDG PET/CT显像的真阳性率升高,在刺激性Tg水平>10 pmol/L、5~10 pmol/L和<5 pmol/L的3组患者中,¹⁸F-FDG PET/CT显像的真阳性率分别为92.9%、7.1%和0%。Albano等^[5]发现¹⁸F-FDG PET/CT显像阳性组比阴性组的Tg倍增时间更短(1.4年对4.4年),且其诊断DTC复发和转移的阳性率为83%。此外,对于Tg水平无法测出、甲状腺球蛋白抗体(TgAb)持续处于高水平且¹³¹I全身显像阴性的DTC患者,因其血清Tg水平不能可靠地被测定,导致无法准确评估患者的疾病状态,此时¹⁸F-FDG PET/CT对定位DTC的复发灶和转移灶的作用至关重要。一项研究结果显示,在49例甲状腺球蛋白抗体(TgAb)水平升高且¹³¹I全身显像阴性的DTC患者中,¹⁸F-FDG PET/CT检测DTC复发和转移的灵敏度和特异度分别为93.33%和70.59%^[6]。综上,¹⁸F-FDG PET/CT在诊断¹³¹I全身显像阴性且Tg或甲状腺球蛋白抗体(TgAb)水平升高的DTC患者的复发和转移中具有很好的临床应用价值。

1.2 在DTC复发和转移中的治疗指导价值

在Tg水平可测且¹³¹I全身显像阴性、随访期间没有发现结构性病变的患者中,经验性¹³¹I治疗可以更好地定位及治疗疾病,但是为了防止在部分对碘无反应的患者中进行不适当的¹³¹I治疗,有必要准确选择需要进一步行经验性¹³¹I治疗的患者,在此过程中,¹⁸F-FDG PET/CT可能发挥重要作用。Leboulleux等^[7]比较了¹⁸F-FDG PET/CT显像与经验性¹³¹I治疗后¹³¹I全身显像对于DTC复发和转移的检测效能,结果显示前者检测病灶的灵敏度高于后者(88%对16%)。这一结果并不令人意外,因为部分DTC复发灶和转移灶的分化程度较低,对¹³¹I的摄取能力较差,但是其摄取¹⁸F-FDG的程度较高,因此¹⁸F-FDG PET/CT显像阳性患者可能不适合进行¹³¹I治疗,此时必须考虑其他替代治疗方法。有研究者根据¹⁸F-FDG PET/CT显像结果,对显像阳性

DTC患者的复发灶和转移灶行局部手术或放疗,结果显示约50%的患者在随访时无疾病存在^[8]。综上,经验性¹³¹I治疗适用于¹⁸F-FDG PET/CT显像阴性的患者,应避免在¹⁸F-FDG PET/CT显像阳性的患者中应用。不过,应该注意的是,¹⁸F-FDG的摄取不具有特异性,其假阳性率可达39%^[1],因此在手术前应该行细针穿刺活体组织检查以确定病灶类型。

2 ¹²⁴I PET/CT

目前,¹²⁴I PET/CT主要用于评估DTC病灶的吸收剂量,从而优化治疗的给药剂量,避免对骨髓和肺等敏感器官造成损害。在临床实践中,通过连续¹²⁴I PET/CT扫描获得病灶的放射性摄取时间分布曲线,并描绘出病灶的容积大小,可以预测病灶单位容积给予的¹³¹I剂量^[9]。同时,研究者们对于¹²⁴I PET/CT在评估DTC患者接受¹³¹I治疗的剂量-反应的关系中的价值进行了深入研究。Wierls等^[10]在47例被给予固定¹³¹I治疗剂量的DTC患者中发现,完全反应病灶的吸收剂量明显高于不完全反应病灶,对于>0.15 ml的病灶,转移灶的最佳吸收剂量阈值为40 Gy,甲状腺残余灶为90 Gy。Plyku等^[11]采用¹²⁴I PET/CT对4例出现远处转移的DTC患者(总计19处病灶)进行¹³¹I治疗剂量学的评估,结果显示82%(9/11)的完全缓解或部分缓解病灶的吸收剂量、生物有效剂量和等效均匀剂量均>75 Gy,且其值越高,¹³¹I治疗产生治疗反应的可能性就越大;而稳定和进展性病灶的上述各值均<75 Gy。

另外,¹²⁴I PET/CT具有更好的空间分辨率和诊断灵敏度^[12],其对DTC病灶的检测灵敏度为94.2%,特异度为49.0%,可以检测出诊断性¹³¹I全身显像漏诊的病灶,还可以更好地检测出治疗后¹³¹I全身显像未显示的侵袭性较弱及无播散性的肺转移病灶^[13]。此外,¹²⁴I PET/CT在给药后不同时间点显像时的病灶检出率不同。Wu等^[14]的研究结果显示,¹²⁴I PET/CT双时相显像(48 h+72 h或48 h+96 h)对于DTC局部或远处转移灶的检出率更高,分别为94%和97%;而对于单时相显像,48 h显像的病变检出率最高,当48 h显像结果示ROI完全为阴性,特别是肺部显像为阴性时,应考虑行72 h或96 h显像。但是,由于¹²⁴I的生产过程复杂、价格昂贵,目前主要是作为一种研究工具来使用,尚没有广泛应用于临床。

3 ¹⁸F-四氟硼酸盐(¹⁸F-tetrafluoroborate, ¹⁸F-TFB) PET/CT

¹⁸F-TFB是碘化物类似物,在生理条件下具有良好的稳定性和低毒性,注射后,其在甲状腺中特异性聚集,且具有较高的甲状腺/血液比值,近年来被用作钠碘转运体

(NIS)成像的 PET 显像剂^[15-16]。¹⁸F-TFB 的初步临床试验已经在健康人群^[17]和甲状腺癌患者^[16,18-19]中开展。Samnick 等^[18]比较了¹⁸F-TFB PET/CT 与¹²⁴I PET/CT 在 DTC 及其复发和转移中的诊断价值,结果显示在 9 例患者中,2 种显像方法对病灶诊断的总体一致性为 91%,但是¹²⁴I PET/CT 更易显示残余甲状腺组织,而¹⁸F-TFB PET/CT 在复发灶和转移灶中具有更高的摄取,在 2 例¹²⁴I PET/CT 显像阴性的患者中,¹⁸F-TFB PET/CT 显示其存在颈部淋巴结转移。出现这种差异的原因:一是¹⁸F-TFB 在甲状腺癌患者中的生物分布与⁹⁹Tc^mO₄⁻相似,其在甲状腺细胞中不发生有机化,可能会检测到失去转运及聚集碘能力的病变组织;二是 2 种显像的图像采集时间不同。Dittmann 等^[19]比较了 25 例复发性 DTC 患者¹⁸F-TFB PET/CT 显像和诊断性¹³¹I 全身显像的情况,结果显示前者可以发现更多的局部复发灶和转移灶,且诊断准确率更高。针对诊断性¹³¹I 显像阴性的复发性 DTC 病灶,¹⁸F-FDG PET/CT 显像阳性仅能说明其肿瘤细胞存在去分化,但不能评估病灶的去分化程度,联合应用¹⁸F-TFB PET/CT 与¹⁸F-FDG PET/CT 显像对于病灶是否完全去分化的诊断具有较高的价值^[19]。在 Dittmann 等^[19]的研究中,有 6 例患者的颈部淋巴结出现¹⁸F-FDG 异常摄取,诊断性¹³¹I 全身显像为阴性,但¹⁸F-TFB PET/CT 显像为阳性,这提示病灶为部分去分化;另有 2 例患者¹⁸F-FDG PET/CT 显像为阳性,但诊断性¹³¹I 全身显像和¹⁸F-TFB PET/CT 显像均为阴性,这提示病灶为完全去分化。综上,¹⁸F-TFB 具有合成方法简单、稳定性高、毒性低等潜在的优势,有望成为诊断 DTC 复发和转移的有用工具。

4 ⁶⁸Ga-或¹⁸F-前列腺特异性膜抗原 (prostate-specific membrane antigen, PSMA) PET/CT

PSMA 是一种 II 型跨膜糖蛋白受体,可在正常前列腺组织中表达,但在前列腺癌细胞质及细胞膜中呈过度表达,与前列腺癌不同的是,PSMA 在 DTC 细胞上未见表达,而主要在 DTC 尤其是碘难治性及远处转移的 DTC 患者的新生血管内皮细胞中过度表达^[20-21]。Sollini 等^[22]采用免疫染色技术研究了 59 例 DTC 患者的微血管中 PSMA 的表达情况,结果显示其中 80% 的患者微血管中 PSMA 的表达为阳性,且 PSMA 高表达的患者占 71%。目前众多研究结果显示,PSMA 的潜在用途是可以作为 DTC 患者尤其是不摄取¹³¹I 的 DTC 患者的 PET/CT 显像剂^[23-26],同时其可筛选出可行放射性核素靶向治疗的患者^[27]。Santhanam 等^[23]发现,2-(3-(1-羧基-5-((6-¹⁸F-吡啶-3-羰基)-氨基)-戊基)-脲基)-戊二酸(¹⁸F-DCFPyL)可以通过检测肿瘤内新生血管的生成来定位碘难治性 DTC 的转移灶。一项研究对比了¹³¹I 全身显像与⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT 显像对于 10 例 DTC

患者中转移灶的显示情况,结果显示前者仅发现了 55 个转移灶,而后者发现了 64 个转移灶,这表明⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT 可以更好地识别碘难治性 DTC 转移灶^[24]。Verma 等^[25]的研究结果显示,⁶⁸Ga-PSMA-HBED-CC(HBED-CC 为 N,N'-双 [2-羟基-5-(羧基乙基)苄基]乙二胺-N,N'-二乙酸) PET/CT 可以显示 64.28%(9/14)的 DTC 转移灶,且病变位于骨骼和肺部,而¹⁸F-FDG PET/CT 可以显示 78.57%(11/14)的转移灶。Lawhn-Heath 等^[26]同样发现,¹⁸F-FDG PET 比⁶⁸Ga-PSMA-11 PET 具有更高的病灶检出率(93.8%对 53.1%),这可能是由于新生血管的形成只是肿瘤细胞生成、增殖的一个阶段,并非所有的肿瘤都停留或处于这一阶段,因此,较少或无新生血管形成的病灶不易被检出。de Vries 等^[27]对 5 例碘难治性 DTC 患者行⁶⁸Ga-PSMA PET/CT 显像,从中筛选出 2 例患者接受了¹⁷⁷Lu-PSMA-617 放射性配体治疗,尽管在后续的随访中发现 1 例患者的治疗效果不佳、病情进展,另 1 例患者表现出轻微的、暂时的对治疗的应答反应,后期病情出现反复,但该研究结果仍表明⁶⁸Ga-PSMA PET/CT 在指导放射性核素靶向治疗中具有一定的潜力。综上,对于⁶⁸Ga-或¹⁸F-PSMA PET/CT 在甲状腺癌中的应用目前仅限于小样本量的研究,大规模的前瞻性研究仍然缺乏,因此,其尚不能常规应用于非前列腺肿瘤。

5 ⁶⁸Ga-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸-精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸环肽二聚体 [1,4,7,10-tetraazacyclododecane-N,N',N',N'-tetraacetic acid-(arginine-glycine-aspartate)₂, ⁶⁸Ga-DOTA-RGD₂] PET/CT

整合素是一类普遍存在于细胞表面的跨膜糖蛋白细胞黏附分子,参与细胞-细胞以及细胞-细胞外基质的黏附,可分为识别精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸 (arginine-glycine-aspartate, RGD) 的受体肽基序、胶原蛋白受体、层黏连蛋白受体和白细胞特异性整合素^[28]。RGD 对甲状腺癌和其他肿瘤血管系统及肿瘤细胞表面过度表达的整合素 $\alpha_v\beta_3$ 具有较高的亲和力和特异性,是一种很好的新生血管生成生物标志物^[29]。Parihar 等^[30]发现,⁶⁸Ga-DOTA-RGD₂ PET/CT 与¹⁸F-FDG PET/CT 对碘难治性 DTC 病灶的检测灵敏度相当,均为 82.3%,且均随着刺激性 Tg 水平的升高而提高,但是前者的特异度(100%)高于后者(50%),对于颈部转移性淋巴结的探测效率亦高于后者。⁶⁸Ga-DOTA-RGD₂ PET/CT 不仅可以检测出碘难治性 DTC 患者的结构性病变,还可以筛选出可行基于 RGD 治疗的患者,以对其施行¹⁷⁷Lu 标记的 RGD 以及各种化疗药物结合 RGD 等靶向治疗^[31]。目前,⁶⁸Ga-DOTA-RGD₂ PET/CT 在 DTC 中的研究极少,且仍处于临床前研究阶段,但其为碘难治性 DTC 患者提供了一种可供选择的治疗方案,未来应对其进行更深入地研究。

6 ^{68}Ga -成纤维细胞活化蛋白抑制剂 (fibroblast activation protein inhibitor, FAPI) PET/CT

在肿瘤微环境中,癌症相关成纤维细胞参与了促进肿瘤生长和入侵、上调血管生成、动员促肿瘤细胞和促免疫抑制的生长因子的生成等过程,而超过90%的人类恶性肿瘤细胞中癌症相关成纤维细胞过度表达成纤维细胞活化蛋白(fibroblast activation protein, FAP),因此,FAPI最初是作为抗癌药物研发的,后来才应用到肿瘤放射性核素靶向治疗中^[32]。 ^{68}Ga -FAPI作为一种新型的PET/CT显像剂在恶性肿瘤中的应用越来越多^[33]。Chen等^[34]发现, ^{68}Ga -FAPI-04 PET/CT对于原发恶性肿瘤、淋巴结转移灶、骨和内脏转移灶的检测灵敏度均高于 ^{18}F -FDG PET/CT(98.2%对82.1%、86.4%对45.5%、83.8%对59.5%),并且前者具有较高的肿瘤/背景比值,因此更易检测出病变。另有研究结果显示,癌症相关成纤维细胞的存在会增加甲状腺乳头状癌患者颈部淋巴结转移的风险^[35]。目前多项个案报道结果显示, ^{131}I 全身显像阴性的DTC患者在 ^{68}Ga -FAPI PET/CT显像中表现出高摄取^[36-37]。FAP除可作为影像诊断的靶点,还可以作为肿瘤治疗的靶点。目前,已针对FAP为靶点设计出了靶向各种恶性肿瘤(如胰腺癌^[38]、乳腺癌^[32,39]、结肠癌^[39]等)的治疗方法,但在DTC中的研究较少。Ballal等^[40]研究了 ^{177}Lu -DOTAGA.(SA.FAPi)₂在15例碘难治性DTC患者中的治疗作用,结果显示患者治疗后Tg水平下降,表明 ^{177}Lu -DOTAGA.(SA.FAPi)₂治疗是安全且有效的,这为后续开展FAP靶向治疗积累了经验。综上, ^{68}Ga -FAPI PET/CT是一种很有前途的显像方法,其在DTC中的应用还处于初步探索阶段,大部分研究样本量小或属于个案报道,但其在诊断和指导DTC的FAP靶向放射性核素治疗中仍具有很大的发展潜力。

7 小结与展望

随着PET/CT的不断发展及其在临床上广泛且深入的应用研究的开展,其在DTC患者中的应用前景越来越好。其中, ^{18}F -FDG PET/CT显像对于Tg水平异常增高且 ^{131}I 全身显像阴性的DTC病灶的诊断、临床分期及预后评估有很好的应用价值,在临床中的应用最广泛; ^{124}I PET/CT在评估DTC病灶的吸收剂量方面具有独特优势,但由于价格昂贵,在一定程度上限制了其应用。新型放射性显像剂,如 ^{18}F -TFB、 ^{68}Ga -或 ^{18}F -PSMA、 ^{68}Ga -RGD₂、 ^{68}Ga -FAPI在DTC的临床研究中同样取得了不错的效果。 ^{18}F -TFB是碘化物类似物,作为新型PET显像剂,近年来被应用于钠碘转运体(NIS)显像,有望取代 ^{124}I PET/CT显像;以PSMA、RGD、FAP为靶点的放射性核素肿瘤诊疗一体化方案逐渐在DTC

患者中应用,有望为DTC尤其是碘难治性DTC的治疗提供新的策略。新型显像剂PET/CT显像在DTC中的研究目前多属于小规模临床试验和个案报道,其临床价值有待进一步探索,今后还需要开展大样本量临床研究来探索新型分子探针和新型显像技术在DTC中的临床应用价值,以进一步推动DTC精准诊疗的实施。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 温晓霞负责命题的提出与设计、文献的检索、综述的撰写;赵德善负责命题的提出、综述的审阅和最终版本的修订

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[J]. *Thyroid*, 2016, 26(1): 1-133. DOI: 10.1089/thy.2015.0020.
- [2] Schlumberger M, Brose M, Elisei R, et al. Definition and management of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, 2(5): 356-358. DOI: 10.1016/S2213-8587(13)70215-8.
- [3] 吴亚,曹星月,邓红艳,等. 细针穿刺标本中葡萄糖转运体1基因检测在诊断甲状腺癌中的价值[J]. *南京医科大学学报:自然科学版*, 2018, 38(8): 1107-1112. DOI: 10.7655/NYDXBNS20180818.
- Wu Y, Cao XY, Deng HY, et al. Glucose transporter 1 gene of fine needle aspiration specimen in the diagnosis of thyroid cancer[J]. *J Nanjing Med Univ (Nat Sci)*, 2018, 38(8): 1107-1112. DOI: 10.7655/NYDXBNS20180818.
- [4] Boktor RR, Lee ST, Berlangieri SU, et al. Impact of ^{18}F -FDG PET/CT on treatment of patients with differentiated thyroid carcinoma, negative ^{131}I whole body scan and elevated serum thyroglobulin[J]. *Asia Ocean J Nucl Med Biol*, 2022, 10(1): 20-27. DOI: 10.22038/AOJNMB.2021.58276.1406.
- [5] Albano D, Tulchinsky M, Dondi F, et al. The role of Tg kinetics in predicting 2- ^{18}F -FDG PET/CT results and overall survival in patients affected by differentiated thyroid carcinoma with detectable Tg and negative ^{131}I -scan[J]. *Endocrine*, 2021, 74(2): 332-339. DOI: 10.1007/s12020-021-02755-5.
- [6] Liu J, Liu BP, Yu YX, et al. ^{18}F -FDG PET/CT and ultrasonography in differentiated thyroid carcinoma patients with elevated serum levels of antithyroglobulin antibody, negative Tg and whole body ^{131}I scan[J]. *Hell J Nucl Med*, 2018, 21(1): 24-27. DOI: 10.1967/s002449910703.
- [7] Leboulleux S, El Bez I, Borget I, et al. Postradioiodine treatment whole-body scan in the era of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for differentiated thyroid carcinoma with

- elevated serum thyroglobulin levels[J]. *Thyroid*, 2012, 22(8): 832–838. DOI: [10.1089/thy.2012.0081](https://doi.org/10.1089/thy.2012.0081).
- [8] Rizzini EL, Repaci A, Tabacchi E, et al. Impact of 18F-FDG PET/CT on clinical management of suspected radio-iodine refractory differentiated thyroid cancer (RAI-R-DTC)[J/OL]. *Diagnostics*, 2021, 11(8): 1430[2022-06-08]. <https://www.mdpi.com/2075-4418/11/8/1430>. DOI: [10.3390/diagnostics11081430](https://doi.org/10.3390/diagnostics11081430).
- [9] Weber M, Binse I, Nagarajah J, et al. The role of 124I PET/CT lesion dosimetry in differentiated thyroid cancer[J]. *Q J Nucl Med Mol Imaging*, 2019, 63(3): 235–252. DOI: [10.23736/S1824-4785.19.03201-1](https://doi.org/10.23736/S1824-4785.19.03201-1).
- [10] Wierts R, Brans B, Havekes B, et al. Dose-response relationship in differentiated thyroid cancer patients undergoing radioiodine treatment assessed by means of ¹²⁴I PET/CT[J]. *J Nucl Med*, 2016, 57(7): 1027–1032. DOI: [10.2967/jnumed.115.168799](https://doi.org/10.2967/jnumed.115.168799).
- [11] Plyku D, Hobbs RF, Wu D, et al. I-124 PET/CT image-based dosimetry in patients with differentiated thyroid cancer treated with I-131: correlation of patient-specific lesional dosimetry to treatment response[J]. *Ann Nucl Med*, 2022, 36(3): 213–223. DOI: [10.1007/s12149-021-01655-y](https://doi.org/10.1007/s12149-021-01655-y).
- [12] Santhanam P, Taieb D, Solnes L, et al. Utility of I-124 PET/CT in identifying radioiodine avid lesions in differentiated thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Endocrinol*, 2017, 86(5): 645–651. DOI: [10.1111/cen.13306](https://doi.org/10.1111/cen.13306).
- [13] Wu D, Ylli D, Heimlich SL, et al. ¹²⁴I positron emission tomography/computed tomography versus conventional radioiodine imaging in differentiated thyroid cancer: a review[J]. *Thyroid*, 2019, 29(11): 1523–1535. DOI: [10.1089/thy.2018.0598](https://doi.org/10.1089/thy.2018.0598).
- [14] Wu D, Plyku D, Kulkarni K, et al. Optimal time for ¹²⁴I PET/CT imaging in metastatic differentiated thyroid cancer[J]. *Clin Nucl Med*, 2021, 46(4): 283–288. DOI: [10.1097/RLU.0000000000003505](https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000003505).
- [15] Niu MD, Qin JJ, Wang L, et al. Evaluation of [¹⁸F]tetrafluoroborate as a potential PET imaging agent in a sodium iodide symporter-transfected cell line A549 and endogenous NIS-expressing cell lines MKN45 and K1[J]. *Mol Imaging*, 2022, 2022: 2679260. DOI: [10.1155/2022/2679260](https://doi.org/10.1155/2022/2679260).
- [16] O'Doherty J, Jauregui-Osoro M, Brothwood T, et al. ¹⁸F-tetrafluoroborate, a PET probe for imaging sodium/iodide symporter expression: whole-body biodistribution, safety, and radiation dosimetry in thyroid cancer patients[J]. *J Nucl Med*, 2017, 58(10): 1666–1671. DOI: [10.2967/jnumed.117.192252](https://doi.org/10.2967/jnumed.117.192252).
- [17] Jiang HL, Schmit NR, Koenen AR, et al. Safety, pharmacokinetics, metabolism and radiation dosimetry of ¹⁸F-tetrafluoroborate (¹⁸F-TFB) in healthy human subjects[J/OL]. *EJNMMI Res*, 2017, 7(1): 90[2022-06-08]. <https://ejnmires.springeropen.com/articles/10.1186/s13550-017-0337-5>. DOI: [10.1186/s13550-017-0337-5](https://doi.org/10.1186/s13550-017-0337-5).
- [18] Samnick S, Al-Momani E, Schmid JS, et al. Initial clinical investigation of [¹⁸F]tetrafluoroborate PET/CT in comparison to [¹²⁴I]iodine PET/CT for imaging thyroid cancer[J]. *Clin Nucl Med*, 2018, 43(3): 162–167. DOI: [10.1097/RLU.0000000000001977](https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000001977).
- [19] Dittmann M, Carvalho JMG, Rahbar K, et al. Incremental diagnostic value of [¹⁸F]tetrafluoroborate PET-CT compared to [¹³¹I]iodine scintigraphy in recurrent differentiated thyroid cancer[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 47(11): 2639–2646. DOI: [10.1007/s00259-020-04727-9](https://doi.org/10.1007/s00259-020-04727-9).
- [20] Moore M, Panjwani S, Mathew R, et al. Well-differentiated thyroid cancer neovasculature expresses prostate-specific membrane antigen—a possible novel therapeutic target[J]. *Endocr Pathol*, 2017, 28(4): 339–344. DOI: [10.1007/s12022-017-9500-9](https://doi.org/10.1007/s12022-017-9500-9).
- [21] Heitkötter B, Steinestel K, Trautmann M, et al. Neovascular PSMA expression is a common feature in malignant neoplasms of the thyroid[J/OL]. *Oncotarget*, 2018, 9(11): 9867–9874[2022-06-08]. <https://www.oncotarget.com/article/23984/text>. DOI: [10.18632/oncotarget.23984](https://doi.org/10.18632/oncotarget.23984).
- [22] Sollini M, Di Tommaso L, Kirienko M, et al. PSMA expression level predicts differentiated thyroid cancer aggressiveness and patient outcome[J/OL]. *EJNMMI Res*, 2019, 9(1): 93[2022-06-08]. <https://ejnmires.springeropen.com/articles/10.1186/s13550-019-0559-9>. DOI: [10.1186/s13550-019-0559-9](https://doi.org/10.1186/s13550-019-0559-9).
- [23] Santhanam P, Russell J, Rooper LM, et al. The prostate-specific membrane antigen (PSMA)-targeted radiotracer ¹⁸F-DCFPyL detects tumor neovasculature in metastatic, advanced, radioiodine-refractory, differentiated thyroid cancer[J]. *Med Oncol*, 2020, 37(11): 98. DOI: [10.1007/s12032-020-01427-0](https://doi.org/10.1007/s12032-020-01427-0).
- [24] Pitalua-Cortes Q, García-Perez FO, Vargas-Ahumada J, et al. Head-to-head comparison of ⁶⁸Ga-PSMA-11 and ¹³¹I in the follow-up of well-differentiated metastatic thyroid cancer: a new potential theragnostic agent[J/OL]. *Front Endocrinol*, 2021, 12: 794759[2022-06-08]. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2021.794759/full>. DOI: [10.3389/fendo.2021.794759](https://doi.org/10.3389/fendo.2021.794759).
- [25] Verma P, Malhotra G, Meshram V, et al. Prostate-specific membrane antigen expression in patients with differentiated thyroid cancer with thyroglobulin elevation and negative iodine scintigraphy using ⁶⁸Ga-PSMA-HBED-CC PET/CT[J]. *Clin Nucl Med*, 2021, 46(8): e406–e409. DOI: [10.1097/RLU.0000000000003655](https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000003655).
- [26] Lawhn-Heath C, Yom SS, Liu C, et al. Gallium-68 prostate-specific membrane antigen ([⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11) PET for imaging of thyroid cancer: a feasibility study[J/OL]. *EJNMMI Res*, 2020, 10(1): 128[2022-06-08]. <https://ejnmires.springeropen.com/articles/10.1186/s13550-020-00720-3>. DOI: [10.1186/s13550-020-00720-3](https://doi.org/10.1186/s13550-020-00720-3).
- [27] de Vries LH, Lodewijk L, Braat AJAT, et al. ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT in radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer and first treatment results with ¹⁷⁷Lu-PSMA-617[J/OL]. *EJNMMI Res*, 2020, 10(1): 18[2022-06-08]. <https://ejnmires>.

- springeropen.com/articles/10.1186/s13550-020-0610-x. DOI: 10.1186/s13550-020-0610-x.
- [28] 中华医学会核医学分会, 中国生物物理学会分子影像学分会. 整合素 RGD 受体显像临床应用专家共识 (2022 版)[J]. *协和医学杂志*, 2022, 13(2): 227–234. DOI: 10.12290/xhyxzz.2022-0089.
- Chinese Society of Nuclear Medicine, Chinese Society of Molecular Imaging in Chinese Biophysical Society. Expert consensus on clinical application of integrin RGD receptor imaging (2022)[J]. *Med J Peking Union Med Coll Hosp*, 2022, 13(2): 227–234. DOI: 10.12290/xhyxzz.2022-0089.
- [29] Klubo-Gwiedzinska J, Chen XY. Targeting integrins with radiolabeled RGD analogues for radiotheranostics of metastatic radioactive iodine nonresponsive thyroid cancer: new avenues in personalized medicine[J]. *Thyroid*, 2020, 30(4): 476–478. DOI: 10.1089/thy.2020.0169.
- [30] Parihar AS, Mittal BR, Kumar R, et al. ^{68}Ga -DOTA-RGD₂ positron emission tomography/computed tomography in radioiodine refractory thyroid cancer: prospective comparison of diagnostic accuracy with ^{18}F -FDG positron emission tomography/computed tomography and evaluation toward potential theranostics[J]. *Thyroid*, 2020, 30(4): 557–567. DOI: 10.1089/thy.2019.0450.
- [31] Parihar AS, Sood A, Kumar R, et al. Novel use of ^{177}Lu -DOTA-RGD₂ in treatment of ^{68}Ga -DOTA-RGD₂-avid lesions in papillary thyroid cancer with TENIS[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 45(10): 1836–1837. DOI: 10.1007/s00259-018-4036-x.
- [32] Lindner T, Loktev A, Altmann A, et al. Development of quinoline-based theranostic ligands for the targeting of fibroblast activation protein[J]. *J Nucl Med*, 2018, 59(9): 1415–1422. DOI: 10.2967/jnumed.118.210443.
- [33] Hathi DK, Jones EF. ^{68}Ga FAPI PET/CT: tracer uptake in 28 different kinds of cancer[J/OL]. *Radiol Imaging Cancer*, 2019, 1(1): e194003[2022-06-08]. <https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/rycan.2019194003>. DOI: 10.1148/rycan.2019194003.
- [34] Chen HJ, Pang YZ, Wu JX, et al. Comparison of [^{68}Ga]Ga-DOTA-FAPI-04 and [^{18}F] FDG PET/CT for the diagnosis of primary and metastatic lesions in patients with various types of cancer[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 47(8): 1820–1832. DOI: 10.1007/s00259-020-04769-z.
- [35] Cho JG, Byeon HK, Oh KH, et al. Clinicopathological significance of cancer-associated fibroblasts in papillary thyroid carcinoma: a predictive marker of cervical lymph node metastasis[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2018, 275(9): 2355–2361. DOI: 10.1007/s00405-018-5061-x.
- [36] Fu H, Fu J, Huang JX, et al. ^{68}Ga -FAPI PET/CT in thyroid cancer with thyroglobulin elevation and negative iodine scintigraphy[J]. *Clin Nucl Med*, 2021, 46(5): 427–430. DOI: 10.1097/RLU.0000000000003569.
- [37] Fu H, Fu J, Huang JX, et al. ^{68}Ga -FAPI PET/CT versus ^{18}F -FDG PET/CT for detecting metastatic lesions in a case of radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer[J]. *Clin Nucl Med*, 2021, 46(11): 940–942. DOI: 10.1097/RLU.0000000000003730.
- [38] Watabe T, Liu YW, Kaneda-Nakashima K, et al. Theranostics targeting fibroblast activation protein in the tumor stroma: ^{64}Cu - and ^{225}Ac -labeled FAPI-04 in pancreatic cancer xenograft mouse models[J]. *J Nucl Med*, 2020, 61(4): 563–569. DOI: 10.2967/jnumed.119.233122.
- [39] Loeffler M, Krüger JA, Niethammer AG, et al. Targeting tumor-associated fibroblasts improves cancer chemotherapy by increasing intratumoral drug uptake[J]. *J Clin Invest*, 2006, 116(7): 1955–1962. DOI: 10.1172/jci26532.
- [40] Ballal S, Yadav MP, Moon ES, et al. Novel fibroblast activation protein inhibitor-based targeted theranostics for radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer patients: a pilot study[J]. *Thyroid*, 2022, 32(1): 65–77. DOI: 10.1089/thy.2021.0412.

(收稿日期: 2022-06-09)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

关于统计结果的解释和表达

根据中华医学会杂志社的规定, 作者对于论文统计结果的解释和表达需注意: 当 $P < 0.05$ (或 $P < 0.01$) 时, 应说对比组之间的差异具有统计学意义, 而不应说对比组之间具有显著性 (或非常显著性) 差异; 应写明所用统计分析方法的具体名称 (如: 成组设计资料的 t 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的 q 检验等), 统计量的具体值 (如: $t=3.45$, $\chi^2=4.68$, $F=6.79$ 等); 用不等式表示 P 值的情况下, 一般情况下选用 $P > 0.05$ 、 $P < 0.05$ 和 $P < 0.01$ 三种表达方式即可满足需要, 无需再细分为 $P < 0.001$ 或 $P < 0.0001$ 。当涉及总体参数 (如总体均数和总体率等) 时, 在给出显著性检验结果的同时, 给出 95% 置信区间。

本刊编辑部