

$^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂ SPECT/CT显像在不摄碘进展性放射性碘难治性分化型甲状腺癌中的诊断价值

$^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂ SPECT/CT imaging in the diagnosis of progressive radioiodine refractory differentiated thyroid cancer without iodine uptake

Li Yuxuan, Zhang Yu, Lin Zhiyi, Su Yaodong, Shi Yuanying, Chen Wenxin

引用本文:

李宇轩, 张禹, 林志毅, 等. $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂ SPECT/CT显像在不摄碘进展性放射性碘难治性分化型甲状腺癌中的诊断价值[J]. 国际放射医学核医学杂志, 2023, 47(5): 281-288. DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-202301001-00304

Li Yuxuan, Zhang Yu, Lin Zhiyi, et al. $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂ SPECT/CT imaging in the diagnosis of progressive radioiodine refractory differentiated thyroid cancer without iodine uptake[J]. *International Journal of Radiation Medicine and Nuclear Medicine*, 2023, 47(5): 281-288. DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-202301001-00304

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202301001-00304>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

$^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂ SPECT/CT分子影像在乳腺癌诊疗中的应用进展

Progress of $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂ SPECT/CT molecular imaging in the diagnosis and treatment of breast cancer

国际放射医学核医学杂志. 2021, 45(4): 251-256 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202012038-00040>

$^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂整合素受体显像在乳腺癌定性诊断中的价值及与钼靶检查的对比研究

Evaluation of $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂ integrin receptor imaging in qualitative diagnosis of breast cancer and its comparison with mammography

国际放射医学核医学杂志. 2017, 41(1): 1-7 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2017.01.001>

$^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂整合素受体显像鉴别乳腺良恶性病变的价值及与超声检查的对比研究

The evaluation of $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂ integrin receptor imaging in the differential diagnosis in benign and malignant breast lesions comparison with ultrasound

国际放射医学核医学杂志. 2018, 42(3): 242-247 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2018.03.009>

碘难治性分化型甲状腺癌精准靶向治疗进展

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>

尿碘水平对Graves甲亢患者甲状腺摄碘功能的影响

Effect of urinary iodine level on the $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -pertechnetate uptake function of the thyroid of patients with Graves' hyperthyroidism

国际放射医学核医学杂志. 2020, 44(5): 298-302 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-201903036-00035>

^{131}I 治疗分化型甲状腺癌颈部摄碘组织的吸收剂量与疗效分析

Prognostic values of the cervical lesions absorbed dose in the radioactive iodine treatment of differentiated thyroid carcinoma

国际放射医学核医学杂志. 2019, 43(5): 405-410 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.05.004>

·临床研究·

$^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂ SPECT/CT 显像在不摄碘进展性放射性碘难治性分化型甲状腺癌中的诊断价值

李宇轩 张禹 林志毅 苏耀东 石远颖 陈文新

福建医科大学省立临床医学院, 福建省立医院核医学科, 福州 350001

通信作者: 陈文新, Email: wenxinchzt@aliyun.com

【摘要】目的 评价 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -甲苯磺酸钠烟酰胺聚乙二醇双环精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸肽(简称 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂) SPECT/CT 显像对不摄碘进展性放射性碘难治性分化型甲状腺癌(RAIR-DTC)的诊断效能。**方法** 前瞻性选择2019年10月至2022年5月在福建省立医院行 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂ SPECT/CT 检查的59例RAIR-DTC患者,其中男性17例、女性42例,中位年龄为51(28, 80)岁。所有患者均行 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂ SPECT/CT 显像,其中22例接受酪氨酸激酶抑制剂(TKI)治疗,37例接受促甲状腺激素(TSH)抑制治疗(13例在2周内接受了 ^{18}F -FDG PET/CT 显像)。取每例患者最大病灶的最大标准化摄取值(SUV_{max})进行分析。采用ROC曲线评估 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂ SPECT/CT 显像的诊断效能并计算 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂ SPECT/CT 显像检出RAIR-DTC病灶的SUV_{max}临界值;采用Pearson相关分析法分析病灶长径(TL)、刺激性甲状腺球蛋白(sTg)水平与SUV_{max}的相关性;采用配对 t 检验比较分析RAIR-DTC患者TKI治疗前后sTg水平、SUV_{max}、TL间的关系;采用Spearman分析法分析 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂ SPECT/CT 显像与 ^{18}F -FDG PET/CT 显像在检出阳性病灶的SUV_{max}之间的关系。**结果** 59例RAIR-DTC患者的276个病灶被纳入分析,其中TKI治疗前后对比病灶59个。 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂ SPECT/CT 显像对RAIR-DTC病灶诊断的灵敏度和特异度分别为94.9%(95%CI: 90.7%~97.3%)和88.7%(95%CI: 77.5%~95.0%)。ROC曲线结果显示, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂ SPECT/CT 显像检出RAIR-DTC病灶的SUV_{max}临界值为2.70。Pearson相关分析结果显示,靶病灶的SUV_{max}与sTg水平、TL均呈正相关($r=0.811$ 、 0.635 ,均 $P=0.001$)。22例患者经TKI治疗后,RAIR-DTC病灶的SUV_{max}显著降低($t=11.027$, $P=0.001$)。Spearman相关分析结果显示, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂ SPECT/CT 显像与 ^{18}F -FDG PET/CT 显像在检出阳性病灶的SUV_{max}间呈正相关($r=0.560$, $P=0.001$),且ROC曲线分析结果显示, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂ SPECT/CT 显像对RAIR-DTC病灶的诊断效能与 ^{18}F -FDG PET/CT 显像的差异无统计学意义($Z=0.312$, $P=0.753$)。**结论** $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂ SPECT/CT 显像对不摄碘进展性RAIR-DTC的诊断具有较高的灵敏度和特异度,与 ^{18}F -FDG PET/CT 显像相似。

【关键词】 甲状腺肿瘤; 碘放射性同位素; 整合素 $\alpha\text{v}\beta 3$ 受体; 单光子发射计算机断层摄影术; 正电子发射断层显像术; 体层摄影术, X线计算机

基金项目: 福建省立医院核医学专业专科建设基金(2018ZK006)

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202301001-00304](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202301001-00304)

$^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂ SPECT/CT imaging in the diagnosis of progressive radioiodine refractory differentiated thyroid cancer without iodine uptake

Li Yuxuan, Zhang Yu, Lin Zhiyi, Su Yaodong, Shi Yuanying, Chen Wenxin

Department of Nuclear Medicine, Shengli Clinical Medical College of Fujian Medical University, Fujian Province Hospital, Fuzhou 350001, China

Corresponding author: Chen Wenxin, Email: wenxinchzt@aliyun.com

【Abstract】 Objective To evaluate the diagnostic efficiency of $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -sodium toluene sulfonate nicotinamide hydrazone PEGylated bicyclic arginine-glycine-aspartic acid peptide (abbreviation $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -

3PRGD₂) SPECT/CT imaging to progressive radioiodine refractory differentiated thyroid cancer (RAIR-DTC) without iodine uptake. **Methods** A total of 59 patients with RAIR-DTC who underwent ⁹⁹Tc^m-3PRGD₂ SPECT/CT examination in Fujian Provincial Hospital from October 2019 to May 2022 were prospectively selected, including 17 males and 42 females, with a median age of 51 (28, 80) years. All patients underwent ⁹⁹Tc^m-3PRGD₂ SPECT/CT, among them, 22 patients were treated with a tyrosine kinase inhibitor (TKI), and 37 patients had thyroid-stimulating hormone (TSH) inhibition [13 patients underwent ¹⁸F-fluorodeoxyglucose (FDG) PET/CT within two weeks]. Maximum standardized uptake value (SUV_{max}) of the lesion with the largest-length diameter in each patient was analyzed. The diagnostic efficiency of ⁹⁹Tc^m-3PRGD₂ SPECT/CT imaging was evaluated by receiver operating characteristic (ROC) curves analysis and was also used to calculate the SUV_{max} cut-off value of ⁹⁹Tc^m-3PRGD₂ SPECT/CT to assist in the detection of RAIR-DTC lesions. Using Pearson correlation analysis method to analyze the correlations between the target lesion (TL), stimulated thyroglobulin (sTg) levels and SUV_{max}. The relationships between the sTg levels, SUV_{max} and TL in RAIR-DTC patients before and after TKI treatment were analyzed by paired *t* test. **Results** A total of 276 lesions from 59 RAIR-DTC patients were included in the analysis. These 59 lesions were compared before and after TKI treatment. The sensitivity and specificity of ⁹⁹Tc^m-3PRGD₂ SPECT/CT imaging for the diagnosis of RAIR-DTC lesions were 94.9% (95%CI: 90.7%–97.3%) and 88.7% (95%CI: 77.5%–95.0%), respectively. The ROC curves results showed that the cut-off value of SUV_{max} for RAIR-DTC lesions detected by ⁹⁹Tc^m-3PRGD₂ SPECT/CT imaging was 2.70. The results of the Pearson correlation analysis showed that the SUV_{max} of the target lesions was positively correlated with the sTg levels and TL ($r=0.811, 0.635$, both $P=0.001$). The paired *t* test results showed that SUV_{max} in RAIR-DTC lesions was significantly decreased before and after TKI treatment ($t=11.027, P=0.001$). Spearman correlation analysis showed that there was a positive correlation between ⁹⁹Tc^m-3PRGD₂ SPECT/CT imaging and ¹⁸F-FDG PET/CT imaging in detecting SUV_{max} of positive lesions ($r=0.560, P=0.001$). However, the results of ROC curves analysis did not show statistical significance in the diagnostic efficiency of ⁹⁹Tc^m-3PRGD₂ SPECT/CT imaging for RAIR-DTC lesions versus ¹⁸F-FDG PET/CT imaging ($Z=0.312, P=0.753$). **Conclusion** ⁹⁹Tc^m-3PRGD₂ SPECT/CT imaging had high sensitivity and specificity in the diagnosis of progressive RAIR-DTC without iodine uptake, similar to ¹⁸F-FDG PET/CT.

【 Key words 】 Thyroid neoplasms; Iodine radioisotopes; Integrin $\alpha v\beta 3$ receptor; Single photon emission computed tomography computed tomography; Positron-emission tomography; Tomography, X-ray computed

Fund program: Fujian Provincial Hospital Nuclear Medicine Specialty Construction Fund (2018ZK006)

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202301001-00304](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202301001-00304)

整合素 $\alpha v\beta 3$ 在新生血管内皮细胞和恶性肿瘤细胞表面高表达,而在正常组织中不表达或低表达。精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸 (arginine-glycine-aspartic acid, RGD) 三肽序列是一种小分子肽,其与整合素 $\alpha v\beta 3$ 受体存在配体受体关系,且有较高的选择性和亲和力^[1]。Parihar 等^[2]的研究结果显示,⁶⁸Ga 标记的 RGD PET/CT 显像对放射性碘难治性分化型甲状腺癌 (radioiodine refractory DTC, RAIR-DTC) 病灶的检出率为 82.3%。在国内,⁹⁹Tc^m 简单易得,性价比高,且 SPECT/CT 较 PET/CT 更普

及,因此⁹⁹Tc^m 标记的 RGD SPECT/CT 显像有望在国内推广。Zhao 等^[3] 初步报道了整合素受体⁹⁹Tc^m-甲苯磺酸钠烟酰胺腺嘌呤聚乙二醇双环 RGD 肽 (简称⁹⁹Tc^m-3PRGD₂) SPECT/CT 显像用于 RAIR-DTC 病灶的定位和生长评估的可行性。但目前国内关于⁹⁹Tc^m-3PRGD₂ SPECT/CT 显像在 RAIR-DTC 中应用的文献较少。本研究旨在评价⁹⁹Tc^m-3PRGD₂ SPECT/CT 显像对 RAIR-DTC 病灶的诊断效能,为抗血管生成酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitors, TKI) 在 RAIR-DTC 中的应用提供分子

影像可视化依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

前瞻性选择 2019 年 10 月至 2022 年 5 月在福建省立医院行 $^{99}\text{Tc}^m$ -3PRGD₂ SPECT/CT 检查的 59 例 RAIR-DTC 患者, 其中男性 17 例、女性 42 例, 中位年龄为 51(28, 80)岁。纳入标准(同时满足以下所有条件)^[4-5]: (1)年龄>18 岁; (2)甲状腺癌全切术后经组织病理学检查结果证实为 DTC; (3)经 ^{131}I 治疗后影像检查未发现明确病灶, 但血清疗效不佳 [在无甲状腺球蛋白抗体(TgAb)干扰的情况下, 刺激性甲状腺球蛋白(stimulated thyroglobulin, sTg)水平>10 ng/ml, 且在随访中 sTg 的水平持续上升]或结构疗效不佳(CT、MRI、超声提示病灶进展); (4) ^{131}I 全身显像阴性。排除标准(满足以下任意条件): (1)怀孕或哺乳期; (2)有第 2 原发肿瘤; (3)无法定期复查及随访; (4)研究者认为存在妨碍本研究的任何条件。本研究经福建省立医院伦理委员会批准 [伦审科研第(K2019-09-037)号], 所有患者均于检查前签署了知情同意书。

59 例患者中, 22 例在行 $^{99}\text{Tc}^m$ -3PRGD₂ SPECT/CT 显像后接受了 TKI 治疗(安罗替尼 14 例、阿帕替尼 5 例、索拉非尼 3 例), 37 例接受了 TSH 抑制治疗(13 例在 2 周内接受了 ^{18}F -FDG PET/CT 显像)。取每例患者最大病灶的 SUV_{max} 进行分析。

Parihar 等^[2]的研究结果显示, ^{68}Ga -RGD PET/CT 显像诊断 RAIR-DTC 的灵敏度和特异度均为 82.3%。基于此, 本研究假设 $^{99}\text{Tc}^m$ -3PRGD₂ SPECT/CT 显像对 RAIR-DTC 转移灶检出的灵敏度和特异度均>50%。采用 PASS 11 样本量计算软件计算所需样本量, 假设 $\alpha=0.05$ (单侧), $\beta=0.1$, 计算结果表明, 本研究至少需要纳入 264 个病灶。

1.2 药物制备

3PRGD₂ 冻干试剂由北京大学医学同位素研究中心提供。取一瓶 3PRGD₂ 冻干试剂静置 5 min, 加入 1 ml 0.9% NaCl 溶液溶解后, 再加入约 2 ml $^{99}\text{Tc}^m\text{O}_4^-$ 溶液(1 110~1 850 MBq), 混合均匀, 置于 100℃ 水浴中加热 20 min^[6]。 ^{18}F -FDG 由福建省立医院核医学科采用美国 GE 公司的 MiniTrace 加速器和 Microlab 全自动合成系统自行制备。 $^{99}\text{Tc}^m$ -3PRGD₂ 和 ^{18}F -FDG 的放射化学纯度均>95%。

1.3 SPECT/CT 显像

采用美国 GE 公司的 Discovery NM/CT 670Pro SPECT/CT 仪进行显像。静脉注射 $^{99}\text{Tc}^m$ -3PRGD₂ (11.1 MBq/kg)后, 嘱患者多饮水, 2 h 后行全身平面及断层 SPECT/CT 显像, 显像前排空小便。使用低能高分辨率准直器进行图像采集, 采集参数: (1)全身前后位平面显像的能峰为 140 keV、窗宽 15%、床速为 10 cm/min、矩阵为 256×1 024; (2)断层 SPECT/CT 显像的矩阵为 128×128、放大倍数为 1.0、探头旋转 360°(30 s/帧, 共 60 帧); 同机 CT 扫描的电压为 130 kV、电流为 60 mA。

1.4 PET/CT 显像

采用美国 GE 公司的 Discovery NM/CT 710 PET/CT 仪进行显像。所有患者在接受 PET/CT 显像前均需禁食 6 h 以上, 空腹血糖≤11.1 mmol/L。静脉注射 ^{18}F -FDG 的剂量为 3.70~5.55 MBq/kg, 患者于安静环境中休息 50~60 min。排空小便后上机进行扫描。扫描范围从颅底至股骨上段, 患者取仰卧位, 双上肢抱头。先行 CT 扫描, 扫描参数: 电压 140 kV、电流 150 mA、矩阵 512×512、螺距≥1.0、层厚 7.5 mm、球管单圈旋转时间为 0.5 s。采用标准重建法对 CT 图像进行重建, 重建层厚 5 mm; 采用三维模式采集 PET 图像, 采集床位依据 CT 定位扫描而定, 每床位采集 2.5 min。应用三维逻辑回归(LOR)重建算法对 PET 图像进行重建, 重建层厚 5 mm, 间隔 5 mm。并应用 CT 数据对 PET 图像进行衰减校正。将校正后的 PET 图像与 CT 图像进行融合, 得到冠状面、矢状面和横断面的融合图像。

1.5 图像处理及分析

应用美国 GE 公司的核医学显像工作站 Xeleris 3.0 处理图像。由 2 位工作满 5 年的核医学科主治医师及以上职称的医师采用双盲阅片法进行视觉评估, 意见不一致时由第 3 位上级医师判断, 并通过文献已报道的方法诊断 RAIR-DTC 病灶^[2]: 排除生理性和炎症摄取后, 当 $^{99}\text{Tc}^m$ -3PRGD₂ 显像剂摄取高于正常区域, 视为 SPECT/CT 显像阳性, 病灶视为阳性病灶; 同机 CT 表现形态异常, 但相应部位未见显像剂异常摄取者, 视为 SPECT/CT 显像阴性, 病灶视为阴性病灶。定量分析^[7]: 应用美国 GE 公司的定量分析软件 Q.Metrix 1.0 程序进行图像重建, 将采集的信息(SPECT 的灵敏度、给药时间、

满针和空针活度)输入系统,对 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂浓聚区域进行定量分析,勾画感兴趣区体积(volume of interest, VOI),阈值为0.4;计算的SUV体素体积为 3.2×10^{-3} ml,自动生成VOI相关定量参数,取SUV_{max}以评价病灶摄取情况。

1.6 RAIR-DTC 病灶的判断标准和验证标准

RAIR-DTC 病灶的判断标准^[2,8-9]: (1)组织病理学检查结果证实为DTC,在后续随访过程中sTg水平持续上升或影像检查结果提示病情进展;(2)经靶向药物治疗、射频消融、 ^{125}I 粒子植入治疗等干预治疗后,病灶体积缩小且sTg水平降低;(3)在仅进行TSH抑制治疗的情况下,病灶体积增大且sTg水平升高。非RAIR-DTC 病灶的判断标准^[2,8-9]: 随访过程中,在未干预的情况下,sTg水平自发地降低并维持在较低水平(sTg<10 ng/ml)。验证标准采用已报道的类似研究方法进行随访^[10]: 所有患者进行至少6个月(或直至病死)的临床随访,每2个月复查一次sTg。随访过程中患者根据临床需要进行相关影像检查(CT、MRI、超声、PET/CT、PET/MRI等)。 ^{18}F -FDG PET/CT显像诊断RAIR-DTC 病灶的验证标准同 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂ SPECT/CT显像一致。

1.7 统计学方法

应用SPSS 19.0软件对数据进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示;连续非正态分布的计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示。采用ROC曲线评估 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂ SPECT/CT显像、 ^{18}F -FDG显像的诊断效能,并计算 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂ SPECT/CT显像检出RAIR-DTC 病灶的SUV_{max}临界值。采用Pearson相关分析法分析TL、sTg水平与SUV_{max}

的相关性。采用配对 t 检验比较分析RAIR-DTC患者TKI治疗前后sTg水平、SUV_{max}、TL间的关系。采用Spearman分析法分析 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂ SPECT/CT显像与 ^{18}F -FDG PET/CT显像在检出阳性病灶的SUV_{max}之间的关系。 $P < 0.05$ 为差异或相关性有统计学意义。

2 结果

2.1 总体结果

在59例患者中共检测出295个病灶,其中能通过本研究验证标准定性且可进行SUV_{max}定量的病灶共276个。这276个病灶中有活体组织病理学检查结果的病灶共36个,无活体组织病理学检查结果的病灶共240个,所有病灶均结合相应的临床随访结果加以验证。

2.2 诊断效能

$^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂ SPECT/CT显像对276个RAIR-DTC 病灶诊断的灵敏度、特异度、准确率、阳性预测值、阴性预测值分别为94.9%(203/214, 95%CI: 90.7%~97.3%)、88.7%(55/62, 95%CI: 77.5%~95.0%)、93.5%(258/276, 95%CI: 88.5%~95.3%)、96.7%(203/210, 95%CI: 93.0%~98.5%)、83.3%(55/66, 95%CI: 71.7%~91.0%)。ROC曲线分析结果显示,界定是否为RAIR-DTC 病灶的SUV_{max}的最佳临界值为2.70, AUC为0.874,灵敏度为88.6%,特异度为81.8%,约登指数为0.704。

2.3 TL和sTg水平与SUV_{max}的关系

Pearson相关分析结果显示,TL与病灶SUV_{max}呈正相关($r=0.635, P=0.001$);sTg水平与SUV_{max}呈正相关($r=0.811, P=0.001$)(图1A、1B)。

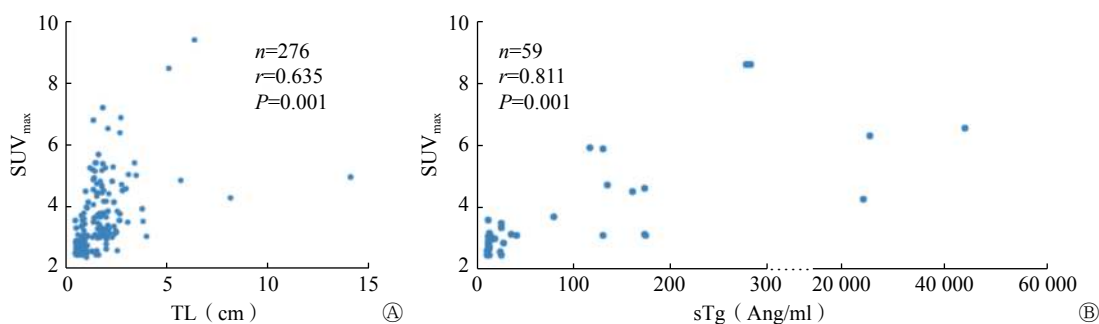


图1 RAIR-DTC患者TL(A)、sTg水平(B)与SUV_{max}关系的散点图 RAIR-DTC为放射性碘难治性分化型甲状腺癌;TL为病灶直径;sTg为刺激性甲状腺球蛋白;SUV_{max}为最大标准化摄取值

Figure 1 Scatter plots of the relationship between target lesion (A), stimulated thyroglobulin levels (B) and SUV_{max} in patients with radioiodine refractory differentiated thyroid cancer

2.4 TKI 疗效监测的影像指标

对接受 TKI 治疗的 22 例患者的 59 个病灶进行研究的结果显示, SUV_{max}、TL 及 sTg 水平在 TKI 治疗前后的差异均有统计学意义($t=11.027$ 、 6.205 、 3.928 , 均 $P=0.001$, 表 1)。TKI 治疗前后 $^{99}\text{Tc}^m$ -3PRGD₂ SPECT/CT 显像变化的典型病例见图 2。

2.5 $^{99}\text{Tc}^m$ -3PRGD₂ SPECT/CT 显像与 ^{18}F -FDG PET/CT 显像诊断效能的比较

^{18}F -FDG PET/CT 显像和 $^{99}\text{Tc}^m$ -3PRGD₂ SPECT/CT 显像检测 RAIR-DTC 阳性病灶的灵敏度分别为 96.7%(59/61)和 93.4%(57/61), 特异度分别为 84.6%(11/13)和 92.3%(12/13)。ROC 曲线分析结果显示, ^{18}F -FDG PET/CT 显像的 AUC 为 86.8%(95%CI: 76.1%~97.6%), $^{99}\text{Tc}^m$ -3PRGD₂ SPECT/CT 显像的 AUC 为 89.0%(95%CI: 80.4%~97.5%), 2 种方法的 AUC 差异无统计学意义($Z=0.312$, $P=0.753$, 图 3)。Spearman 相关分析结果显示, $^{99}\text{Tc}^m$ -3PRGD₂ SPECT/CT 显像与 ^{18}F -FDG PET/CT 显像检出阳性病灶的 SUV_{max} 呈正相关, 且差异有统计学意义($r=0.560$, $P=0.001$, 图 4)。

3 讨论

由于 RAIR-DTC 患者的预后差, 特别是不摄碘进展性 RAIR-DTC 患者, 其 10 年生存率不足

表 1 RAIR-DTC 患者酪氨酸激酶抑制剂治疗前后 $^{99}\text{Tc}^m$ -3PRGD₂ SPECT/CT 显像病灶相关参数的变化($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Changes of parameters related to $^{99}\text{Tc}^m$ -SPECT/CT imaging in patients with radioiodine refractory differentiated thyroid cancer before and after tyrosine kinase inhibitors treatment ($\bar{x}\pm s$)

时间	SUV _{max}	TL(cm)	sTg水平(ng/ml)
治疗前	5.56±2.00	1.97±1.22	3 369.45±3 443.24
治疗后	3.68±1.43	1.12±0.57	899.62±671.15
<i>t</i> 值	11.027	6.205	3.928
<i>P</i> 值	0.001	0.001	0.001

注: RAIR-DTC 为放射性碘难治性分化型甲状腺癌; 3PRGD₂ 为甲苯磺酸钠烟酰胺腺嘌呤乙二醇双环精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸; SPECT 为单光子发射计算机断层摄影术; CT 为计算机断层摄影术; SUV_{max} 为最大标准化摄取值; TL 为病灶长径; sTg 为刺激性甲状腺球蛋白

10%^[11-12], 故其后续的诊治成为临床工作中关注的焦点。RAIR-DTC 细胞生长缓慢, 导致病灶葡萄糖代谢相对较低, 因此, ^{18}F -FDG PET/CT 显像诊断 RAIR-DTC 病灶有一定的局限性^[13]。RAIR-DTC 的发生机制涉及多种基因突变和信号通路的异常激活, 导致 RAIR-DTC 病灶肿瘤新生血管增殖活跃^[3]。整合素 $\alpha\text{v}\beta 3$ 是肿瘤血管生成的关键因子, 其在调节癌细胞转移潜能、通过与纤维连接蛋白相互作用影响细胞活力、增加肿瘤细胞对分离的抵抗性等方面也具有重要作用^[14]。

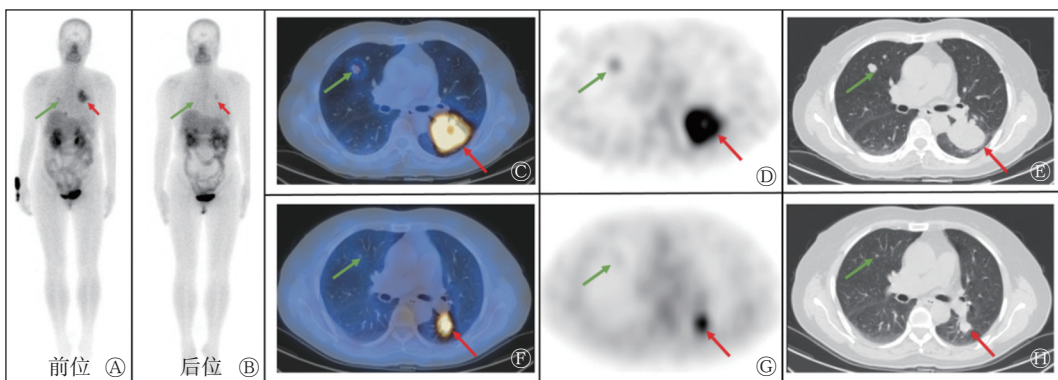


图 2 索拉非尼治疗前后的 RAIR-DTC 多发肺转移患者(女性, 59 岁)的 $^{99}\text{Tc}^m$ -3PRGD₂ SPECT/CT 显像图 A、B 分别为 TKI 治疗前后全身平面显像图, 示双肺 $^{99}\text{Tc}^m$ -3PRGD₂ 高摄取结节(红色、绿色箭头所示); C~E 分别为 TKI 治疗前横断面 $^{99}\text{Tc}^m$ -3PRGD₂ SPECT/CT 融合图、MIP 图和 CT 肺窗图, 示 TKI 治疗前双肺 $^{99}\text{Tc}^m$ -3PRGD₂ 高摄取结节(红色箭头所示病灶 SUV_{max}=9.4, 绿色箭头所示病灶 SUV_{max}=3.6); F~H 分别为 TKI 治疗后横断面 $^{99}\text{Tc}^m$ -3PRGD₂ SPECT/CT 融合图、MIP 图和 CT 肺窗图, 示经 TKI 治疗后相应结节 $^{99}\text{Tc}^m$ -3PRGD₂ 摄取水平降低(红色箭头所示病灶 SUV_{max}=5.1, 绿色箭头所示病灶 SUV_{max}=1.2)。RAIR-DTC 为放射性碘难治性分化型甲状腺癌; 3PRGD₂ 为甲苯磺酸钠烟酰胺腺嘌呤乙二醇双环精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸; SPECT 为单光子发射计算机断层摄影术; CT 为计算机断层摄影术; TKI 为酪氨酸激酶抑制剂; MIP 为最大密度投影图; SUV_{max} 为最大标准化摄取值

Figure 2 $^{99}\text{Tc}^m$ -SPECT/CT imaging of multiple pulmonary metastases from radioiodine refractory differentiated thyroid cancer patients (female, 59 yearsold) treated with Sorafenib

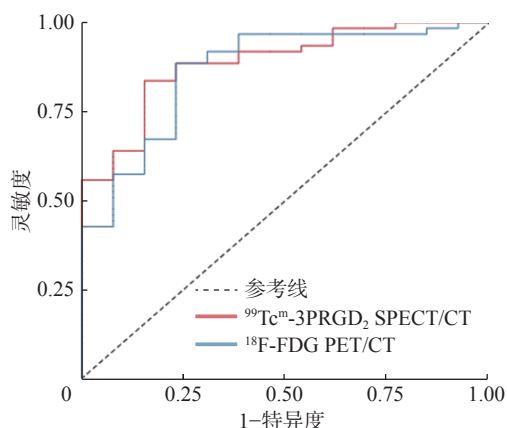


图3 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂ SPECT/CT 显像与 ^{18}F -FDG PET/CT 显像诊断 RAIR-DTC 阳性病灶的受试者工作特征曲线 3PRGD₂ 为甲苯磺酸钠烟酰胺腺嘌呤乙二醇双环精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸肽; SPECT 为单光子发射计算机断层摄影术; CT 为计算机断层摄影术; FDG 为氟脱氧葡萄糖; PET 为正电子发射断层显像术; RAIR-DTC 为放射性碘难治性分化型甲状腺癌

Figure 3 Receiver operating characteristic curves of $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂ SPECT/CT imaging and ^{18}F -FDG PET/CT imaging in the diagnosis of radioiodine refractory differentiated thyroid cancer positive lesions

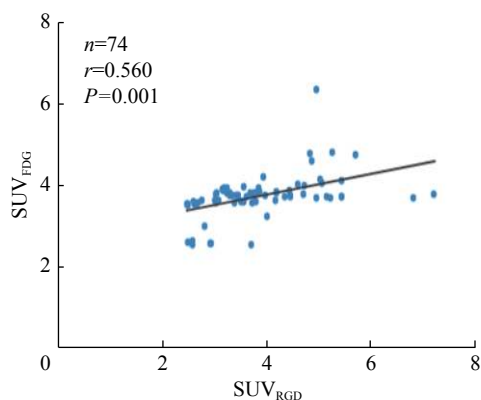


图4 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂ SPECT/CT 显像与 ^{18}F -FDG PET/CT 显像检出阳性病灶的 SUV_{max} 间的关系 SUV_{FDG} 为 ^{18}F -FDG PET/CT 显像检出阳性病灶的 SUV_{max}; SUV_{RGD} 为 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂ SPECT/CT 显像检出阳性病灶的 SUV_{max}; 3PRGD₂ 为甲苯磺酸钠烟酰胺腺嘌呤乙二醇双环精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸肽; SPECT 为单光子发射计算机断层摄影术; CT 为计算机断层摄影术; SUV_{max} 为最大标准化摄取值; FDG 为氟脱氧葡萄糖; PET 为正电子发射断层显像术

Figure 4 Relationship between SUV_{max} of positive lesions detected by $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂ SPECT/CT imaging and ^{18}F -FDG PET/CT imaging

$^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂ 是一种靶向整合素 $\alpha\text{v}\beta 3$ 受体的新型放射性示踪剂, 能反映肿瘤新生血管的生成情况。并有临床报道表明 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂ SPECT/CT 显像结果对调整进展性 RAIR-DTC 的治疗决策具有积极意义^[15]。与 PET/CT 显像示踪剂 ^{18}F -RGD 和

^{68}Ga -RGD 相比, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂ 是一种物理性能好、经济、使用范围广、便于多次随访复查的 SPECT/CT 显像示踪剂。

本研究结果显示, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂ SPECT/CT 显像对 RAIR-DTC 病灶诊断的灵敏度和特异度分别为 94.9% 和 88.7%, 这之前报道的 ^{68}Ga -DOTA-RGD₂ PET/CT 显像对 RAIR-DTC 病灶的检查效果相似, 均具有较高的灵敏度和特异度^[2]。RAIR-DTC 病灶丧失了钠/碘转运体的表达, 但能继续产生 sTg^[16-17]。故 sTg 是一种灵敏的血清生物标志物, 能较好地描述 RAIR-DTC 的特征。在本研究中, RAIR-DTC 靶病灶的 SUV_{max} 与 sTg 水平及 TL 呈正相关。这表明 RAIR-DTC 肿瘤负荷大小和靶向血管生成的放射性示踪剂 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂ 的摄取呈正相关。本研究同时预测了 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂ SPECT/CT 显像诊断 RAIR-DTC 病灶的最佳 SUV_{max} 的临界值为 2.70。综上, 靶病灶的 SUV_{max} 能够反映 RAIR-DTC 肿瘤负荷, 且随着 SUV_{max} 的增加, 预示着肿瘤细胞具有更快的生长速度与转移潜能。当 SUV_{max}>2.70 时, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂ SPECT/CT 显像对 RAIR-DTC 病灶具有较高的诊断效能。

目前在 TKI 疗效监测方面, 针对不同靶点的抗血管生成靶向药物相继问世, 并被证实可以延长 RAIR-DTC 患者的无进展生存期^[11-12, 18]。根据实体瘤疗效评价标准, 临床中常用超声和 CT 依据肿瘤大小的变化来评价治疗疗效^[19]。然而, 代谢功能的改变往往先于形态的改变。解剖变化往往不能及时评估治疗的反应, 特别是 TKI 治疗^[20]。因此, 本研究尝试探索能可视化评估肿瘤新生血管活性的分子影像指标。本研究结果显示, 经靶向药物治疗后, RAIR-DTC 病灶的 SUV_{max} 明显低于治疗前, 说明治疗后 RAIR-DTC 病灶内整合素 $\alpha\text{v}\beta 3$ 受体含量减少, 即肿瘤新生血管减少, 提示靶向药物可有效抑制肿瘤新生血管的形成。靶向药物治疗前后 SUV_{max} 与血清学指标(sTg)、形态学指标(肿瘤大小)变化方向一致(均减少)。故 RAIR-DTC 病灶 TKI 治疗前后的 SUV_{max} 的变化可作为灵敏的分子影像指标, 协助早期预测 TKI 治疗效果, 监测药物治疗后的早期反应, 以便尽早确定疗效, 及时终止不必要的 TKI 治疗。

与 ^{18}F -FDG PET/CT 显像相比, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂ SPECT/CT 显像检测 RAIR-DTC 阳性病灶的灵敏度

略低。这可能是因为 ^{18}F -FDG PET/CT是一种固有分辨率更高、信噪比优于SPECT/CT的显像模式,具有可预见的优势。然而, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -3PRGD₂ SPECT/CT显像的特异度更高,原因可能是当肿瘤细胞处于新血管生成阶段时,糖代谢率相对较低^[21],此时, ^{18}F -FDG PET/CT显像的诊断效能没有明显优于 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -3PRGD₂ SPECT/CT。尽管2种显像剂的摄取模式不同,但我们发现 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -3PRGD₂ SPECT/CT显像与 ^{18}F -FDG PET/CT显像在检出阳性病灶的SUV_{max}间存在显著相关性,这提示在RAIR-DTC肿瘤细胞增殖的过程中,细胞的糖代谢与新生血管的形成可能相互重叠。

不可否认,本研究具有一定的局限性。(1)出于伦理原因,并不是所有的RAIR-DTC病灶都能通过组织病理学检查结果证实。因此,缺乏对组织病理学相关性的研究。(2)纳入研究的RAIR-DTC患者样本量较少,本研究没有就靶向药物治疗前后RAIR-DTC病灶在 ^{18}F -FDG PET/CT显像和 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -3PRGD₂ SPECT/CT显像中的表现进行对比研究。因此在下一阶段,我们计划进行更大样本量、前瞻性的纵向研究来对比 ^{18}F -FDG PET/CT显像和 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -3PRGD₂ SPECT/CT显像对RAIR-DTC病灶靶向药治疗前后疗效的反应。(3)本研究的受试者范围较窄,仅限于不摄碘的进展性RAIR-DTC患者。但作为 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -3PRGD₂ SPECT/CT显像在RAIR-DTC方面的探索性研究,仍具有价值。下一步我们将探讨 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -3PRGD₂ SPECT/CT显像对所有类型RAIR-DTC患者的诊断价值。

综上所述, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -3PRGD₂ SPECT/CT显像对不摄碘进展性RAIR-DTC转移病灶具有较高的灵敏度和特异度,与 ^{18}F -FDG PET/CT显像相似。SUV_{max}能反映RAIR-DTC患者的肿瘤负荷,当SUV_{max}>2.70时, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -3PRGD₂ SPECT/CT显像对RAIR-DTC病灶的诊断效能较高。在治疗方面,SUV_{max}可作为一项灵敏的分子影像指标,能协助早期预测TKI的治疗效果。总之, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -3PRGD₂ SPECT/CT显像作为一种性价比高的显像模式,在RAIR-DTC患者诊疗管理中具有广阔的应用前景。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 李宇轩负责命题的提出、研究设计、现场实验的开展;张禹负责论文的撰写;林志毅负责研究的指导;苏耀东负责数

据的统计与分析;石远颖负责数据的收集、整理与分析;陈文新负责论文的修改、经费的支持

参 考 文 献

- [1] Wang LJ, Shi JY, Kim YS, et al. Improving tumor-targeting capability and pharmacokinetics of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -labeled cyclic RGD dimers with PEG₄ linkers[J]. *Mol Pharm*, 2009, 6(1): 231-245. DOI: 10.1021/mp800150r.
- [2] 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.
- [3] Zhao D, Jin XN, Li F, et al. Integrin $\alpha_v\beta_3$ imaging of radioactive iodine-refractory thyroid cancer using $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -3PRGD₂[J]. *J Nucl Med*, 2012, 53(12): 1872-1877. DOI: 10.2967/jnumed.112.107821.
- [4] 中华医学会核医学分会. ^{131}I 治疗分化型甲状腺癌指南(2021版)[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2021, 41(4): 218-241. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20201113-00412. Chinese Medical Association. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer (2021 edition)[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 41(4): 218-241. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20201113-00412.
- [5] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)分化型甲状腺癌诊疗指南2021[J]. *肿瘤预防与治疗*, 2021, 34(12): 1164-1201. DOI: 10.3969/j.issn.1674-0904.2021.12.013. Guidelines Working Committee of Chinese Society of Clinical Oncology. Guidelines of Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) differentiated thyroid cancer[J]. *J Cancer Control Treat*, 2021, 34(12): 1164-1201. DOI: 10.3969/j.issn.1674-0904.2021.12.013.
- [6] Jia B, Liu ZF, Zhu ZH, et al. Blood clearance kinetics, biodistribution, and radiation dosimetry of a kit-formulated integrin $\alpha_v\beta_3$ -selective radiotracer $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -3PRGD₂ in non-human primates[J]. *Mol Imaging Biol*, 2011, 13(4): 730-736. DOI: 10.1007/s11307-010-0385-y.
- [7] Dong F, Li L, Bian YZ, et al. Standardized uptake value using thyroid quantitative SPECT/CT for the diagnosis and evaluation of graves' disease: a prospective multicenter study[J/OL]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 7589853[2023-01-03]. <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2019/7589853/>. DOI: 10.1155/2019/7589853.
- [8] Fu H, Wu J, Huang JX, et al. ^{68}Ga fibroblast activation protein inhibitor PET/CT in the detection of metastatic thyroid cancer: comparison with ^{18}F -FDG PET/CT[J]. *Radiology*, 2022, 304(2): 397-405. DOI: 10.1148/radiol.212430.

- [9] Xu QF, Liu RC, Wang J, et al. Role of [^{99m}Tc]Tc-galacto-RGD₂ SPECT/CT in identifying metastatic differentiated thyroid carcinoma after thyroidectomy and radioactive iodine therapy [J]. *Nucl Med Biol*, 2020, 88-89: 34-43. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2020.06.006.
- [10] Zhang Y, Lin ZY, Li T, et al. Head-to-head comparison of ^{99m}Tc-PSMA and ^{99m}Tc-MDP SPECT/CT in diagnosing prostate cancer bone metastasis: a prospective, comparative imaging trial[J/OL]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 15993[2023-01-03]. <https://www.nature.com/articles/s41598-022-20280-x>. DOI: 10.1038/s41598-022-20280-x.
- [11] Durante C, Haddy N, Baudin E, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(8): 2892-2899. DOI: 10.1210/jc.2005-2838.
- [12] Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(7): 621-630. DOI: 10.1056/NEJMoa1406470.
- [13] Fu H, Fu J, Huang JX, et al. ⁶⁸Ga-FAPI PET/CT versus ¹⁸F-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.
- [14] Liu J, Yuan SH, Wang LL, et al. Diagnostic and predictive value of using RGD PET/CT in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis[J/OL]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 8534761[2023-01-03]. <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2019/8534761/>. DOI: 10.1155/2019/8534761.
- [15] Zhang Y, Li YX, Lin ZY, et al. Can ^{99m}Tc^m-3PRGD₂(α_vβ₃) and ¹⁸F-FDG dual-tracer molecular imaging change the therapeutic strategy for progressive refractory differentiated thyroid cancer: case report[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2023, 102(5): e32751. DOI: 10.1097/MD.00000000000032751.
- [16] 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.
- [17] Kang SY, Bang JI, Kang KW, et al. FDG PET/CT for the early prediction of RAI therapy response in patients with metastatic differentiated thyroid carcinoma[J/OL]. *PLoS One*, 2019, 14(6): e0218416[2023-01-03]. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0218416>. DOI: 10.1371/journal.pone.0218416.
- [18] Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2014, 384(9940): 319-328. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60421-9.
- [19] Lee EK, Kim SM, Kim BH, et al. Lesion-based evaluation predicts treatment response to lenvatinib for radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: a Korean multicenter retrospective study[J]. *Thyroid*, 2019, 29(12): 1811-1819. DOI: 10.1089/thy.2019.0022.
- [20] Lin YS, Qin SK, Li ZY, et al. Apatinib vs placebo in patients with locally advanced or metastatic, radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: the REALITY randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2022, 8(2): 242-250. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.6268.
- [21] Folkman J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease[J]. *Nat Med*, 1995, 1(1): 27-30. DOI: 10.1038/nm0195-27.

(收稿日期: 2023-01-04)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

关于关键词的使用

1. 关键词是为了便于编制文献索引、检索和阅读而选取的能反映文章主题概念的词或词组。一般每篇论文选取 2~5 个关键词。中英文关键词应一致。

2. 关键词尽量从美国国立医学图书馆的 Mesh 数据库(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=mesh>)中选取, 其中文译名可参照中国医学科学院信息研究所编译的《医学主题词注释字顺表》。未被词表收录的新的专业术语(自由词)可直接作为关键词使用, 建议排在最后。中医药关键词应从中国中医科学院中医药信息研究所编写的《中医药主题词表》中选取。

3. 应特别注意首标关键词的选用, 该词应反映全文最主要的内容; 切勿将副主题词当作关键词列出。未被词表收录的词(自由词), 必要时可作为关键词使用, 但排序应在最后。