



· 专家述评与论著 ·



**林岩松**，中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院主任医师、教授，中国临床肿瘤学会甲状腺癌专业委员会主任委员，中华医学会核医学会及内分泌学会委员，医促会甲状腺疾病专业委员会副主任委员，中华医学会核医学分会治疗学组副组长，北京医学会核医学分会常委治疗学组组长。擅长甲状腺疾病的诊治。以第一作者或通信作者撰写相关领域文章近90篇，其中SCI文章27篇。曾获得2016年中华医学科技奖、2016年北京协和医院医疗成果奖和2017年北京协和医院科研成果奖。

## 核医学分子影像在分化型甲状腺癌中的应用现状与进展

李 慧<sup>1,2</sup> 综述，林岩松<sup>1,2</sup> 审校

1. 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院核医学科，北京 100730；
2. 核医学分子靶向诊疗北京市重点实验室，北京 100730

**[摘要]** 分化型甲状腺癌因其发病率逐年升高而引人关注，核医学诊疗是其诊疗过程中重要的一环。随着新型示踪剂的发展，核医学分子影像检查对于在体显示甲状腺癌特定的分子特征及表达水平有重要价值，并可实现基于在体分子特征评估指导下的精准靶向治疗。现就核医学分子影像在评估分化型甲状腺癌分化表型特征和非分化表型特征两方面的应用与进展进行综述。

**[关键词]** 分化型甲状腺癌；核医学分子影像；分化表型特征；非分化表型特征

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2018.07.001

中图分类号: R736.1 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2018)07-0481-06

**Molecular imaging of nuclear medicine in differentiated thyroid cancer: current status and future direction** LI Hui<sup>1,2</sup>, LIN Yansong<sup>1,2</sup> (1. Department of Nuclear Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College and Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China; 2. Beijing Key Laboratory of Molecular Targeted Diagnosis and Therapy in Nuclear Medicine, Beijing 100730, China)

Correspondence to: LIN Yansong E-mail: linyansong1968@163.com

**[Abstract]** With the increasing of incidence, differentiated thyroid cancer (DTC) has become a global concern. Nuclear medicine plays an important role in the diagnosis and treatment of DTC. With the development of new tracers, molecular imaging of nuclear medicine has shown great value in demonstrating the molecular characteristics and its expression level of DTC, and can be used to guide the precise target therapy based on molecular nuclear imaging *in vivo*. Here we present this review on the

current status and future direction of the application of molecular nuclear imaging in evaluating the differentiated and non-differentiated phenotype characteristics in DTC.

[Key words] Differentiated thyroid cancer; Molecular imaging of nuclear medicine; Differentiated phenotype characteristics; Non-differentiated phenotype characteristics

甲状腺癌的发病率在中国及世界范围内均呈逐年递增趋势<sup>[1-2]</sup>, 其中90%以上为分化型甲状腺癌 (differentiated thyroid cancer, DTC), 主要包括甲状腺乳头状癌 (papillary thyroid cancer, PTC) 和甲状腺滤泡癌 (follicular thyroid cancer, FTC), 以可以主动摄碘、分泌甲状腺球蛋白 (thyroglobulin, Tg) 和依赖促甲状腺激素 (thyroid-stimulating hormone, TSH) 生长为主要分子生物学特征<sup>[3]</sup>。在精准医疗的时代, 如何实时在体评估DTC分子特征, 以基于其分化表型特征指导更加个体化的<sup>131</sup>I治疗, 以基于其非分化表型特征指导其他治疗方案的选择, 并指导早期预测疗效及预后已成为重要的研究主题。核医学分子影像作为一种实时在体的功能影像学检查手段, 随着新型示踪剂的不断发展及单光子发射型计算机断层成像 (single photon emission computed tomography, SPECT)、正电子发射型计算机断层显像 (positron emission computed tomography, PET) 设备及技术的发展, 为实时在体评估DTC的多种分子特征提供了可能, 如基于钠碘同向转运体 (sodium-iodide symporter, NIS) 的<sup>131</sup>I显像, 基于葡萄糖转运体的氟代脱氧葡萄糖 (<sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose, <sup>18</sup>F-FDG) PET/CT显像等, 并为基于在体分子影像评估指导下的精准靶向治疗提供了可能。本文就核医学分子影像在评估DTC分化表型和非分化表型特征两方面的应用与进展进行综述。

## 1 基于DTC细胞分化表型特征的核医学分子影像

DTC细胞膜上不同程度地表达正常甲状腺滤泡上皮细胞特有的NIS、TSH受体 (TSH receptor, TSHR) 等蛋白, 因而不同程度地保留了正常甲状腺滤泡上皮细胞的功能, 在此分子生物学基础上可针对不同膜蛋白进行特异性核医学分子显像以在体评估DTC分化特征<sup>[4]</sup>。

### 1.1 基于NIS的核医学分子影像

#### 1.1.1 <sup>123/131</sup>I SPECT/CT显像和<sup>124</sup>I PET/CT显像

放射性碘全身显像根据检查目的可分为诊断性全身显像 (diagnostic whole body scan, Dx-WBS) 和治疗后全身显像 (post treatment whole body scan, Rx-WBS)。Dx-WBS可在<sup>131</sup>I治疗前评估颈部残余甲状腺 (以下简称残甲) 组织量, 探查残余病灶及远处转移灶, 以便指导及时调整治疗决策<sup>[5]</sup>。可用于Dx-WBS的放射性核素包括<sup>123</sup>I、<sup>124</sup>I及<sup>131</sup>I, 不同核素的物理特性、SPECT和PET的空间分辨率等因素决定了不同核素显像的特点: ① <sup>131</sup>I是目前我国最常用的核素, 但由于其 $\gamma$ 射线能量较高等原因导致图像质量欠佳, 此外, 还可能存在“顿抑”效应<sup>[5]</sup>; ② <sup>123</sup>I较<sup>131</sup>I图像质量更好且灵敏度更高, 但目前国内鲜有开展<sup>[6]</sup>; ③ <sup>124</sup>I PET/CT与Rx-WBS有良好的一致性 (可达97%), 并可用于辅助<sup>131</sup>I治疗剂量的精准化制定, 但因<sup>124</sup>I制备工艺复杂且昂贵, 国内目前鲜有开展<sup>[7-8]</sup>。Rx-WBS目前仍是评估DTC摄碘能力的金标准, 较Dx-WBS可发现更多病灶并可改变10%~26%患者的后续治疗策略<sup>[5, 7]</sup>。

#### 1.1.2 <sup>99m</sup>Tc-高锝酸盐显像

<sup>99m</sup>Tc-高锝酸盐显像在DTC中的应用较少, 多数研究主要关注<sup>99m</sup>Tc-高锝酸盐显像对术后残甲的诊断效能及其对预测清甲治疗成功的价值<sup>[9-10]</sup>。近期Liu等<sup>[11]</sup>报道<sup>99m</sup>Tc-高锝酸盐显像阳性的远处转移性DTC较阴性病灶更容易从<sup>131</sup>I治疗中获益, 且<sup>99m</sup>Tc-高锝酸盐与<sup>131</sup>I类似, 均通过NIS进入细胞, 故<sup>99m</sup>Tc-高锝酸盐显像或可成为预测<sup>131</sup>I治疗疗效的新方法。

#### 1.1.3 <sup>18</sup>F-四氟硼酸 (tetrafluoroborate, TFB) PET/CT显像

有研究发现, TFB可通过NIS进入细胞, 细胞系、动物实验及人体在体试验均证实其与NIS有良好的亲和力, 在体分布与体内NIS表

达一致, 在体的代谢过程与<sup>99m</sup>Tc-高锝酸盐类似<sup>[6, 12-14]</sup>。健康志愿者及DTC患者中的药代动力学及辐射剂量学研究证实,<sup>18</sup>F-TFB可安全应用于人体<sup>[13-14]</sup>。在其与<sup>124</sup>I PET/CT显像的比较研究中显示,<sup>18</sup>F-TFB对于DTC病灶的检出率不劣于<sup>124</sup>I PET/CT (41/42 vs 40/42), 此外, 因<sup>18</sup>F较<sup>124</sup>I的正电子衰变比例更高 (97% vs 23%), 故<sup>18</sup>F-TFB PET/CT图像质量更佳且辐射剂量也较小<sup>[15]</sup>。这使得<sup>18</sup>F-TFB有望成为新的针对NIS蛋白的PET示踪剂, 应用于DTC的诊断评估及辅助<sup>131</sup>I治疗剂量的制定。

## 1.2 基于TSHR的核医学分子影像

由于存在NIS蛋白膜定位障碍等原因, DTC细胞表面NIS表达较正常甲状腺滤泡上皮细胞明显下降 (超过90%), 这可能导致部分DTC患者Dx-WBS/Rx-WBS阴性无法有效探查病灶<sup>[4]</sup>。有研究显示, 尽管DTC细胞膜上NIS表达水平明显下降, 但TSHR的表达通常大部分保留, 这为采用放射性核素标记的TSH类似物通过与TSHR结合进而探查DTC病灶提供了生理基础<sup>[4]</sup>。荷瘤动物实验显示, <sup>123</sup>I-重组人TSH (recombinant human TSH, rhTSH) 或<sup>99m</sup>Tc-rhTSH类似物可良好地与DTC细胞膜表面的TSHR结合进而定位DTC病灶, 尽管目前TSHR显像仍处于临床前的动物实验阶段, 但其可能会有如下优势: ①可在体评估除NIS外的另一种DTC分化特征, 或可用于指导TSH抑制治疗; ②可避免Dx-WBS前需升高TSH而引发的甲减; ③可探测不摄碘的病灶; ④可成为除NIS之外的另一治疗靶点<sup>[16-17]</sup>。

## 2 基于DTC细胞非分化表型特征的核医学分子影像

约30%的DTC会出现复发或转移, 可首先表现为Tg水平持续增高, 若其Dx-WBS/Rx-WBS阴性, 则称之为Tg<sup>+</sup>I患者; 此外, 还可表现为甲状腺球蛋白抗体 (thyroglobulin antibody, TgAb) 持续增高, 包括不伴桥本甲状腺炎的DTC患者术后出现高水平的TgAb以及伴桥本甲状腺炎的DTC患者TgAb下降后再次升高或持续增高。若发现结构性病变但病灶不摄碘或<sup>131</sup>I治疗对其无效, 则称之为碘难治性DTC (radioiodine

refractory DTC, RAI-R-DTC)<sup>[7, 18]</sup>。DTC病灶不摄碘或<sup>131</sup>I治疗对其无效的原因, 可能是其分化表型特征NIS蛋白表达下降等因素所致的失分化状态<sup>[6]</sup>。DTC病灶失分化将导致基于分化表型特征的分子显像探查受限, 此时基于DTC非分化表型特征的分子显像则成为良好的互补手段。

### 2.1 基于葡萄糖转运体的<sup>18</sup>F-FDG PET/CT显像

有研究报道, DTC细胞中葡萄糖转运体1 (glucose transporter-1, Glut-1) 高表达与DTC失分化或分化较差相关, 并与NIS的表达水平呈负相关, 这使得基于Glut的<sup>18</sup>F-FDG PET/CT显像可与Dx-WBS形成良好的互补<sup>[19]</sup>。大量研究已证实<sup>18</sup>F-FDG PET/CT在DTC诊疗中的重要价值, 主要包括:

①对持续/复发及转移性DTC病灶有良好的诊断效能: 对于Tg<sup>+</sup>I患者, <sup>18</sup>F-FDG PET/CT显像的灵敏度和特异度分别可达83%和84%<sup>[7, 18]</sup>; 对于TgAb持续增高而Dx-WBS/Rx-WBS阴性的患者, <sup>18</sup>F-FDG PET/CT显像的灵敏度和特异度分别可达84%和72%<sup>[20]</sup>。②预测DTC病灶对<sup>131</sup>I治疗的反应及碘难治状态: <sup>18</sup>F-FDG阳性的DTC转移灶<sup>131</sup>I治疗反应常较差<sup>[7]</sup>。当病灶SUV<sub>max</sub>>4.0时则可预测病灶的碘难治状态, 这为及时避免无效的<sup>131</sup>I治疗提供了循证医学证据。③生存预测: DTC患者若病灶<sup>18</sup>F-FDG阳性则提示预后差, 且病灶SUV<sub>max</sub>与患者的生存期呈负相关<sup>[21]</sup>。④评估RAIR-DTC靶向药物治疗效果: 评估靶向药物治疗效果的实体瘤评估标准因主要依据病灶形态学变化进行评估而存在一定局限性<sup>[22]</sup>。Wang等<sup>[23]</sup>报告了<sup>18</sup>F-FDG PET/CT这一功能显像在靶向药物治疗早期对疗效的预测价值, 发现肿瘤代谢体积 (metabolic tumor volume, MTV) 的缩小与长期治疗效果相关, 并与患者无进展生存期相关。

### 2.2 基于生长抑素受体的<sup>68</sup>Ga-DOTANOC/<sup>68</sup>Ga-DOTATOC显像

PTC、FTC等非髓样甲状腺癌细胞也通常表达生长抑素受体 (somatostatin receptors, SSTR)。部分研究显示, SSTR-2的表达可达100%, 此外, SSTR在失分化的甲状腺癌中也有

不同程度的表达, 这为采用SSTR显像探查失分化甲状腺癌病灶、进行基于SSTR的肽受体介导的放射性核素治疗 (peptide receptor radionuclide therapy, PRRT) 及采用SSTR显像评估PRRT治疗效果提供了可能<sup>[24-26]</sup>。有研究显示, <sup>68</sup>Ga-DOTATOC可探查50%以上Tg<sup>+</sup>T DTC患者的病灶, 尽管其与<sup>18</sup>F-FDG的比较研究显示, 其探查病灶的能力不及<sup>18</sup>F-FDG (65.0% vs 90.3%), 但<sup>68</sup>Ga-DOTATOC对筛选适合PRRT治疗 (基于SSTR) 的患者有重要价值, 且可用于监测PRRT治疗疗效<sup>[26-27]</sup>。多项研究报道<sup>177</sup>Lu-DOTATOC等治疗Dx-WBS/Rx-WBS阴性DTC患者有效 (20%~100%的患者经PRRT治疗后可达到疾病稳定状态), 提示基于<sup>68</sup>Ga-DOTATOC指导的PRRT治疗或将成为治疗RAIR-DTC的新方法, 但上述研究均存在样本量较小、治疗疗程不统一等问题, 仍需大样本量的研究进一步验证其疗效<sup>[27-28]</sup>。

### 2.3 基于整合素受体的<sup>99m</sup>Tc-RGD SPECT/CT和<sup>68</sup>Ga-RGD PET/CT显像

DTC等实体瘤在生长过程中可通过多种细胞因子促进肿瘤新生血管生成以滋养其自身生长并侵袭转移<sup>[29-30]</sup>。整合素是一类二聚体跨膜受体家族, 包括18种 $\alpha$ 亚基和8种 $\beta$ 亚基构成的至少24种整合素受体, 在肿瘤新生血管生成及转移过程中有重要作用, 尤其是 $\alpha_v\beta_3$ <sup>[30-32]</sup>。包含精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸 (Arg-Gly-Asp, RGD) 模体的肽链与 $\alpha_v\beta_3$ 有很高的亲和力及特异度, 且 $\alpha_v\beta_3$ 和 $\alpha_v\beta_3$ 在PTC细胞系中均中-高度表达, 这为基于整合素受体的分子显像及靶向治疗在DTC中的应用提供了分子基础<sup>[30, 33]</sup>。Gao等<sup>[34]</sup>的研究提示, <sup>99m</sup>Tc-3PRGD2可用于Tg<sup>+</sup>T患者复发转移灶的探查, 灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值分别为96.6%, 75.0%, 93.3%和85.7%。此外, <sup>99m</sup>Tc-3PRGD2还可良好地定位RAIR-DTC病灶, 病灶对示踪剂的摄取程度与病灶生长速度呈正比, 且<sup>68</sup>Ga-PRGD2显像可用于早期预测抗血管生成的靶向药物治疗RAIR-DTC的疗效<sup>[23, 35]</sup>。

### 2.4 基于前列腺特异性膜抗原的<sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT显像

前列腺特异性膜抗原 (prostate-specific membrane antigen, PSMA) 是一种 II 型跨膜蛋

白, 表达于正常前列腺组织中, 并在前列腺癌组织中高表达, 此外, 有研究显示, PSMA亦可表达于肿瘤新生血管内皮细胞上, 基于该分子基础的<sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT已应用于乳腺癌、肺癌等多种实体瘤的在体显像研究中<sup>[36]</sup>。在首个病例报告提示转移性DTC病灶可表达PSMA并可被<sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT定位后, 多个病例报告先后证实<sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT可定位Tg<sup>+</sup>T DTC患者的复发转移性病灶<sup>[37-40]</sup>。病理分析显示, 正常甲状腺组织不表达PSMA, 甲状腺恶性肿瘤较良性肿瘤PSMA表达水平明显升高 (50.0%~57.1% vs 13.2%~19.0%)<sup>[41-43]</sup>。在6例Dx-WBS/Rx-WBS阴性、<sup>18</sup>F-FDG阳性的转移性DTC患者中, <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT显像可定位5例患者的病灶, 上述研究初步表明基于PSMA的分子显像及PRRT治疗可用于DTC患者<sup>[44]</sup>。

### 2.5 <sup>99m</sup>Tc-甲氧基异丁基异腈显像

<sup>99m</sup>Tc-甲氧基异丁基异腈 (<sup>99m</sup>Tc-methoxyisobutylisonitrile, <sup>99m</sup>Tc-MIBI) 是一种脂溶性分子, 可被动扩散进入细胞内的线粒体, 因肿瘤细胞代谢活跃且线粒体丰富, 故其作为一种非特异性肿瘤显像剂应用于临床<sup>[45]</sup>。<sup>99m</sup>Tc-MIBI探查复发转移性DTC病灶的效能在不同报道中的差异较大 (灵敏度24.52%~80.00%, 特异度64.28%~95.50%), <sup>99m</sup>Tc-MIBI在DTC中的应用尚无成熟的采集流程可能是其原因之一, 部分研究仅行早期显像或延迟显像且采集时间亦不相同<sup>[46-49]</sup>。但MIBI可定位失分化病灶, 因而可与Dx-WBS形成互补, 亦可作为Tg<sup>+</sup>T DTC患者无法承担<sup>18</sup>F-FDG PET/CT经济压力时的备选显像方法<sup>[46-47]</sup>。

## 3 小结

核医学诊疗技术在DTC的诊断及治疗中愈发重要。<sup>131</sup>I显像及治疗仍是最常用和最核心的技术, 在此基础上基于DTC分化表型特征及非分化表型特征的多模态分子影像, 如<sup>18</sup>F-TFB、<sup>18</sup>F-FDG、<sup>68</sup>Ga-DOTATOC及<sup>68</sup>Ga-PSMA等将为临床诊疗提供更多在体分子特征评估信息, 便于更加精准地进行诊断和评估疗效, 并为基于在体分子影像指导的精准化PRRT治疗提供依据。

## [参 考 文 献]

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2017 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(1): 7–30.
- [2] 刘玉琴, 张书全, 陈万青, 等. 中国2003—2007年甲状腺癌发病死亡现状及流行趋势分析 [J]. *中华流行病学杂志*, 2012, 33(10): 1044–1048.
- [3] 中国临床肿瘤学会甲状腺癌专业委员会. 复发转移性分化型甲状腺癌诊治共识 [J]. *中国癌症杂志*, 2015, 25(7): 481–496.
- [4] LAZAR V, BIDART J M, CAILLOU B, et al. Expression of the Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup>-symporter gene in human thyroid tumors: a comparison study with other thyroid-specific genes [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84(9): 3228–3234.
- [5] 林岩松. 有关分化型甲状腺癌核医学相关诊治的指南更新 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2018, 38(3): 172–177.
- [6] SANTHANAM P, SOLNES L B, ROWE S P. Molecular imaging of advanced thyroid cancer: iodinated radiotracers and beyond [J]. *Med Oncol*, 2017, 34(12): 189.
- [7] 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.
- [8] RUHLMANN M, JENTZEN W, RUHLMANN V, et al. High level of agreement between pretherapeutic <sup>124</sup>I PET and intratherapeutic <sup>131</sup>I imaging in detecting iodine-positive thyroid cancer metastases [J]. *J Nucl Med*, 2016, 57(9): 1339–1342.
- [9] CHANTADISAI M, KINGPETCH K. Usefulness of (99m)Tc-pertechnetate whole body scan with neck and chest SPECT/CT for detection of post-surgical thyroid remnant and metastasis in differentiated thyroid cancer patients [J]. *Ann Nucl Med*, 2014, 28(7): 674–682.
- [10] OZDEMIR D, CUHACI F N, OZDEMIR E, et al. The role of postoperative Tc-99m pertechnetate scintigraphy in estimation of remnant mass and prediction of successful ablation in patients with differentiated thyroid cancer [J]. *Nucl Med Commun*, 2016, 37(6): 640–645.
- [11] LIU M, CHAI L, LUO Q, et al. <sup>99m</sup>Tc-pertechnetate-avid metastases from differentiated thyroid cancer are prone to benefit from <sup>131</sup>I therapy: a prospective observational study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(33): e7631.
- [12] LEE S B, LEE H W, LEE H, et al. Tracking dendritic cell migration into lymph nodes by using a novel PET probe (18)F-tetrafluoroborate for sodium/iodide symporter [J]. *EJNMMI Res*, 2017, 7(1): 32.
- [13] JIANG H, SCHMIT N R, KOENEN A R, et al. Safety, pharmacokinetics, metabolism and radiation dosimetry of (18)F-tetrafluoroborate (<sup>18</sup>F-TFB) in healthy human subjects [J]. *EJNMMI Res*, 2017, 7(1): 90.
- [14] O'DOHERTY J, JAUREGUI-OSORO M, BROTHWOOD T, et al. (18)F-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.
- [15] SAMNICK S, AL-MOMANI E, SCHMID J S, et al. Initial clinical investigation of [<sup>18</sup>F] tetrafluoroborate PET/CT in comparison to [<sup>124</sup>I] iodine PET/CT for imaging thyroid cancer [J]. *Clin Nucl Med*, 2018, 43(3): 162–167.
- [16] GALLI F, MANNI I, PIAGGIO G, et al. <sup>99m</sup>Tc-Labeled-rhTSH analogue (TR1401) for imaging poorly differentiated metastatic thyroid cancer [J]. *Thyroid*, 2014, 24(8): 1297–1308.
- [17] CORSETTI F, CHIANELLI M, CORNELISSEN B, et al. Radioiodinated recombinant human TSH: a novel radiopharmaceutical for thyroid cancer metastases detection [J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2004, 19(1): 57–63.
- [18] LEBoulLEUX S, SCHROEDER P R, SCHLUMBERGER M, et al. The role of PET in follow-up of patients treated for differentiated epithelial thyroid cancers [J]. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 2007, 3(2): 112–121.
- [19] KIM S, CHUNG J K, MIN H S, et al. Expression patterns of glucose transporter-1 gene and thyroid specific genes in human papillary thyroid carcinoma [J]. *Nucl Med Mol Imaging*, 2014, 48(2): 91–97.
- [20] QIU Z L, WEI W J, SHEN C T, et al. Diagnostic performance of (18)F-FDG PET/CT in papillary thyroid carcinoma with negative (131)I-WBS at first postablation, negative Tg and progressively increased TgAb level [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 2849.
- [21] ROBBINS R J, WAN Q, GREWAL R K, et al. Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2- [<sup>18</sup>F] fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scanning [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(2): 498–505.
- [22] TIRKES T, HOLLAR M M A, TANN D M, et al. Response criteria in oncologic imaging: review of traditional and new criteria [J]. *Radiographics*, 2013, 33(5): 1323–1341.
- [23] WANG C, ZHANG X, YANG X, et al. PET response assessment in apatinib-treated radioactive iodine-refractory thyroid cancer [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2018, 25(6): 653–663.
- [24] PISAREK H, STEPIEN T, KUBIAK R, et al. Expression of somatostatin receptor subtypes in human thyroid tumors: the immunohistochemical and molecular biology (RT-PCR) investigation [J]. *Thyroid Res*, 2009, 2(1): 1.
- [25] PAZAITOU-PANAYIOTOU K, JANSON E T, KOLETSA T, et al. Somatostatin receptor expression in non-medullary thyroid carcinomas [J]. *Hormones*, 2012, 11(3): 290–296.
- [26] KUNDU P, LATA S, SHARMA P, et al. Prospective evaluation of (68)Ga-DOTANOC PET-CT in differentiated thyroid cancer patients with raised thyroglobulin and negative (131)I-whole body scan: comparison with (18)F-FDG PET-CT [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2014, 41(7): 1354–1362.
- [27] VERSARI A, SOLLINI M, FRASOLDATI A, et al. Differentiated thyroid cancer: a new perspective with radiolabeled somatostatin analogues for imaging and treatment of patients [J]. *Thyroid*, 2014, 24(4): 715–726.
- [28] SALAVATI A, PURANIK A, KULKARNI H R, et al. Peptide

- receptor radionuclide therapy (PRRT) of medullary and nonmedullary thyroid cancer using radiolabeled somatostatin analogues [ J ] . *Semin Nucl Med*, 2016, 46(3): 215–224.
- [ 29 ] RAJABI M, MOUSA S A. The role of angiogenesis in cancer treatment [ J ] . *Biomedicines*, 2017, 5(2): 34.
- [ 30 ] CHEN H, NIU G, WU H, et al. Clinical application of radiolabeled RGD peptides for PET imaging of integrin  $\alpha_3\beta_3$  [ J ] . *Theranostics*, 2016, 6(1): 78–92.
- [ 31 ] CHEN X. Integrin targeted imaging and therapy [ J ] . *Theranostics*, 2011, 1(1): 28–29.
- [ 32 ] NIU G, CHEN X. Why integrin as a primary target for imaging and therapy [ J ] . *Theranostics* 2011, 1(1): 30–47.
- [ 33 ] CHENG W, FENG F, MA C, et al. The effect of antagonizing RGD-binding integrin activity in papillary thyroid cancer cell lines [ J ] . *Onco Targets Ther*, 2016, 9: 1415–1423.
- [ 34 ] GAO R, ZHANG G J, WANG Y B, et al. Clinical value of (99m)Tc-3PRGD2 SPECT/CT in differentiated thyroid carcinoma with negative (131)I whole-body scan and elevated thyroglobulin level [ J ] . *Sci Rep*, 2018, 8(1): 473.
- [ 35 ] ZHAO D, JIN X, LI F, et al. Integrin  $\alpha_3\beta_3$  imaging of radioactive iodine-refractory thyroid cancer using  $^{99m}\text{Tc}$ -3PRGD2 [ J ] . *J Nucl Med*, 2012, 53(12): 1872–1877.
- [ 36 ] SALAS FRAGOMENI R A, AMIR T, SHEIKHBAHAEI S, et al. Imaging of nonprostate cancers using PSMA-targeted radiotracers: rationale, current state of the field, and a call to arms [ J ] . *J Nucl Med*, 2018, 59(6): 871–877.
- [ 37 ] VERBURG F A, KROHN T, HEINZEL A, et al. First evidence of PSMA expression in differentiated thyroid cancer using [ (6)(8)Ga ] PSMA-HBED-CC PET/CT [ J ] . *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2015, 42(10): 1622–1623.
- [ 38 ] TAYWADE S K, DAMLE N A, BAL C. PSMA expression in papillary thyroid carcinoma: opening a new horizon in management of thyroid cancer? [ J ] . *Clin Nucl Med*, 2016, 41(5): e263–e265.
- [ 39 ] SASIKUMAR A, JOY A, PILLAI M R A, et al. Rare case of intratracheal metastasis detected on  $^{68}\text{Ga}$ -prostate-specific membrane antigen PET/CT scan in a case of thyroglobulin elevated negative iodine scan syndrome [ J ] . *Clin Nucl Med*, 2018, 43(4): 282–283.
- [ 40 ] SAGER S, VATANKULU B, USLU L, et al. Incidental detection of follicular thyroid carcinoma in  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT imaging [ J ] . *J Nucl Med Technol*, 2016, 44(3): 199–200.
- [ 41 ] 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.
- [ 42 ] HEITKÖTTER B, STEINESTEL K, TRAUTMANN M, et al. Neovascular PSMA expression is a common feature in malignant neoplasms of the thyroid [ J ] . *Oncotarget*, 2018, 9(11): 9867–9874.
- [ 43 ] BYCHKOV A, VUTRAPONGWATANA U, TEPMONGKOL S, et al. PSMA expression by microvasculature of thyroid tumors—potential implications for PSMA theranostics [ J ] . *Sci Rep*, 2017, 7(1): 5202.
- [ 44 ] LUTJE S, GOMEZ B, COHNEN J, et al. Imaging of prostate-specific membrane antigen expression in metastatic differentiated thyroid cancer using  $^{68}\text{Ga}$ -HBED-CC-PSMA PET/CT [ J ] . *Clin Nucl Med*, 2017, 42(1): 20–25.
- [ 45 ] 邱李恒, 林岩松, 李 方, 等.  $^{99m}\text{Tc}$ -甲氧基异丁基异脲显像在分化型甲状腺癌随访中的应用 [ J ] . *国际放射医学核医学杂志*, 2009, 33(5): 275–278.
- [ 46 ] 季艳会, 谭 建, 王任飞.  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI及 $^{131}\text{I}$ 全身显像在分化型甲状腺癌病灶探测中的应用 [ J ] . *天津医科大学学报*, 2014, 20(6): 459–463.
- [ 47 ] 邱李恒, 林岩松, 龙明清, 等. 分化型甲状腺癌术后 $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI显像与 $^{131}\text{I}$ 显像比较及其意义 [ J ] . *中华肿瘤防治杂志*, 2011, 18(18): 1482–1486.
- [ 48 ] SAGER S, KABASAKAL L, HALAC M, et al. Comparison of  $^{99m}\text{Tc}$ -HYNIC-TOC and HYNIC-TATE octreotide scintigraphy with FDG PET and  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI in local recurrent or distant metastatic thyroid cancers [ J ] . *Clin Nucl Med*, 2013, 38(5): 321–325.
- [ 49 ] 白永利, 王 林, 董 莉.  $^{99m}\text{Tc}$ -甲氧异脲显像在分化型甲状腺癌转移灶诊断中的临床应用 [ J ] . *现代肿瘤医学*, 2017, 25(8): 1289–1291.

(收稿日期: 2018-03-15 修回日期: 2018-05-30)