

PET/CT 在甲状腺癌的临床应用进展

孙丽昕, 王荣福

(北京大学第一医院, 北京 100034)

摘要: 甲状腺癌是最常见的内分泌肿瘤, 虽死亡率不高, 但发病率逐年上升。PET/CT 在协助甲状腺癌诊断、分期、治疗后疗效评价及预后评估等方面具有重要临床应用价值。近年, ^{18}F -FDG 及多种新型显像剂的出现, 在各种病理分型的甲状腺癌治疗方案选择及患者预后评估中起到重要作用。

关键词: 甲状腺癌; PET/CT; 病理类型; 显像剂

中图分类号: R736.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2017)06-0470-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2017.06.B003

Advances in Clinical Application of PET/CT in Thyroid Carcinoma

SUN Li-xin, WANG Rong-fu

(Peking University First Hospital, Beijing 100034, China)

Abstract: Thyroid cancer is the most common malignant of the endocrine system. Although the mortality is not high, the incidence is raised year by year. PET/CT plays an important role in diagnosis, staging, response evaluation after treatment and prognosis evaluation of thyroid cancer. In recent years, the emergence of ^{18}F -FDG and a variety of new imaging agents play a dominant role in the selection of therapeutic scheme and assessment the prognosis of different pathological type of thyroid cancer.

Subject words: thyroid cancer; PET/CT; pathological types; imaging agent

甲状腺癌是最常见的恶性内分泌肿瘤, 主要分为 4 种病理类型: 乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)、滤泡状癌(follicular thyroid carcinoma, FTC)、髓样癌(medullary thyroid carcinoma, MTC)及未分化型癌(anaplastic thyroid cancer, ATC)。乳头状癌约占 80%~85%, 滤泡状癌约占 15% (包括 Hurthle 细胞肿瘤), 髓样癌约占 3%~5%, 未分化型甲状腺癌一般由 PTC 和 FTC 转化而来^[1], 前两者统称为分化型甲状腺癌(differentiated thyroid carcinoma, DTC), 共占甲状腺癌的 95%左右^[2]。中国疾病预防控制中心对比 2013 年与 1990 年中国甲状腺癌的疾病负担变化情况, 中国地区甲状腺癌死亡率下降, 但总体标化发病率上升^[3]。随着分子影像学新技术的迅速发展, PET/CT 在肿瘤的诊断及分期方面应用广泛, 具

有重要的临床价值^[4]。尤其部分新型显像剂的应用, 使其在甲状腺癌复发、转移的检测以及预后的评估起到重要的作用。本文从不同病理类型甲状腺癌角度阐述 PET/CT 应用价值。

1 PET/CT 在分化型甲状腺癌复发、转移及治疗的评估

2015 美国甲状腺协会指南推荐^[5]: 超声确诊的甲状腺结节, 若 PET/CT 同时表现为局部摄取增高灶, 可提高对甲状腺癌的诊断率, 但 PET/CT 仍不推荐术前使用^[6]。分化型甲状腺癌综合治疗措施是甲状腺切除术+清甲或清灶治疗+TSH 抑制治疗, 术后应用碘 131 (^{131}I) 治疗适用于所有直径>1cm 的 DTC 患者, 大多数患者综合治疗后可痊愈, 但<20%患者出现甲状腺球蛋白(Tg)升高但 ^{131}I 全身显像阴性, ^{18}F -FDG PET/CT 根据特殊的葡萄糖代谢机制, 应用

基金项目: 国家重大科学仪器设备开发专项(2011YQ03011409); 十二五国家支撑项目基金(2014BAA03B03)

通讯作者: 王荣福, 教授, 主任医师, 博士生导师, 博士; 北京大学第一医院核医学科, 北京市西城区西什库大街 8 号(100034); E-mail: rongfu_wang@163.com

收稿日期: 2017-02-12; **修回日期:** 2017-03-10

于 Tg 升高但 ^{131}I 全身显像阴性情况下复发及转移灶的评估等^[2,7]。

约 25% 患者在清甲后 Tg 下降十分缓慢, 18 个月甚至更长时间将至最低水平, 但 Tg 升高对甲状腺癌的复发具有重要提示意义^[8,9], 因此 PET/CT 检查此时尤为重要。一项关于 DTC 治疗后 Tg (+)、Tx-WBS (-) 的 Meta 分析指出, ^{18}F -FDG PET/CT 和 ^{18}F -FDG PET 均有较精确的诊断性, 两者的灵敏度和特异性分别为 88.5% 和 84.7%, 而单独 ^{18}F -FDG PET/CT 的灵敏度更高达 93.5%^[10]。李永军等^[11]分析 27 例 DTC 术后需行 ^{131}I 初治或复治的患者, 检测其碘治疗前 1d 的血清 Tg, 在碘治疗后 3~5d 进行 ^{131}I -WBS。根据 Tg 与 ^{131}I -WBS 阴性或阳性的情况, 将患者分成 4 种类型: I 型: Tg(+), ^{131}I -WBS(-); II 型: Tg(+), ^{131}I -WBS(+); III 型: Tg(-), ^{131}I -WBS(+); IV 型: Tg(-), ^{131}I -WBS(-); 在 ^{131}I -WBS 后 1 周内行 ^{18}F -FDG PET/CT。结果显示, I、II、III 型转移检出率分别为 100%、20% 和 0, 差异有统计学意义, 特别是 ^{18}F -FDG PET/CT 在 Tg(+), ^{131}I -WBS(-) 患者转移灶检出上更具有优势。同时, 邹玉婷等^[12]认为 PET/CT 在检出 ^{131}I -WBS 阴性病灶方面, 具有更高的灵敏度和阴性预测值。

除了对复发及转移灶的评估外, 最近研究发现, RAI 后的早期 PET/CT 检查对高/中危组 DTC 的治疗方案及持续的疾病风险分层具有重要价值。Ibáñez 等^[13]前瞻性的对 81 例患者在 RAI 术后 3~6 个月进行 PET/CT 检查, 以是否发生肿瘤新生物为阳性标准, 阳性组和阴性组分别为 41 例和 40 例, 而 ^{131}I 全身显像阳性组和阴性组各为 9 例和 72 例。同时进行 RAI 治疗后, PET/CT 评估的两组中分别有 8 例和 1 例患者治疗有效, 差异有统计学意义 (OR=9.45, $P=0.015$)。再将两组患者在血管侵犯、淋巴结转移及远处转移情况进行对比, 三组数据差异均有统计学意义 (14/30 vs 5/25, $P=0.038$; 28/41 vs 15/40, $P=0.005$; 13/41 vs 1/40, $P=0.001$), PET/CT 比传统的检查提供更多的随访信息有利于疾病风险分层和治疗。Rosenbaum-Krumme 等^[14]在处于高风险组的 91 例患者第一次碘治疗后随即进行 PET/CT 检查, 29% 的病例 PET/CT 显像呈阳性, 并有 21% 的患者治疗方案发生改变。另一项多中心研究^[15]回顾性分析 PET/CT 与 ^{131}I -WBS 对 286 例中/高风险甲状腺癌患

者的检查结果, 在 29 例结果中前者发现更多新发病灶, 并改变 10% 的患者治疗方式。

2 PET/CT 新型显像剂在甲状腺髓样癌的进展

随着 PET/CT 的出现, ^{18}F -FDG 在肿瘤学的研究中取得显著成果^[16]。目前, 对 ^{18}F -FDG 在复发 MTC 的作用并不明确。Groot 等^[17]对 26 例 MTC 患者的 PET/CT、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (V)-DMSA、超声、CT 及 MR 结果进行对比, 结果显示 PET/CT 对局局部转移具有更高的敏感性。但部分 ^{18}F -FDG 对 MTC 研究中产生大量假阴性结果, 尤其是在患者处于降钙素较低的情况下^[18]。近年出现 ^{18}F -FDOPA、 ^{68}Ga -DOTATATE 等新型显像剂应用于 MTC。

甲状腺髓样癌是源于甲状腺滤泡旁细胞的恶性肿瘤, 是一种神经内分泌肿瘤 (neuroendocrine tumors, NETs)。显像剂 ^{18}F -FDOPA 是氟类似物, 主要对 NETs 进行显像, 现在较为主流的摄取机制是靶细胞 LAT1-2/CD98hc 异二聚体的高表达将 ^{18}F -FDOPA 转运至细胞内^[19]。Archier 等^[20]发现 ^{18}F -FDOPA PET/CT 可在早期发现远处转移。Caobeli 等^[21]将 61 例已完成手术或第一次治疗 6 个月以上的甲状腺髓样癌患者进行 ^{18}F -DOPA PET/CT 再分期, 在临床及影像学方面随访 19±10 个月, 通过 Kaplan-Meier 曲线对无病进展期及生存率进行分析, 研究显示: PET/CT 显像阴性者患者比阳性患者的无病生存期明显延长, 中位生存期分别为 36 个月和 27 个月, 而生存率阴性者较阳性者延长 2 年。

如上所述, MTC 起源于神经内分泌组织, 除了表达 LAT1-2 受体外, 还可在肿瘤细胞表面表达生长激素抑制素受体 (somatostatin receptors), 以 SSTR2 和 SSTR5 为著^[22,23]。而 ^{68}Ga -DOTATATE 对 SSTR2 具有高度亲和力。Conry 等^[24]首次尝试用新型显像剂— ^{68}Ga -DOTATATE 对复发 MTC 所有病灶进行定位, 发现 ^{68}Ga -DOTATATE 与 ^{18}F -FDG 两者在复发病灶的检测上并不明显差异。

也有研究者^[25]将三种显像剂对复发 MTC 进行比较表明: 在血清降钙素升高情况下, ^{18}F -DOPA PET/CT 对病灶的检出比 ^{18}F -FDG、 ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT 更具优势, ^{18}F -FDG PET/CT 可对侵袭性 MTC

的复发起到良好补充作用。

3 PET/CT 在未分化甲状腺癌的研究

未分化型甲状腺癌是少见的甲状腺癌亚型,好发于老年人,是侵袭性最强的实体肿瘤之一,生长迅速且早期发生转移^[26]。尽管肿瘤细胞起源于甲状腺组织,但 ATC 几乎丧失摄碘能力,反而是细胞膜上葡萄糖转运体的表达能力随着分化程度的减低而增高,在 DTC 中以 GLUT 3 转运体表达为主,但在 ATC 中 GLUT 1 和 GLUT 3 转运体均处于高表达状态^[27]。但近些年关于 PET/CT 在 ATC 的研究并不多见。Poisson 等^[28]对比 PET/CT 与全身 CT 检查, PET/CT 发现 18 例(共 20 例)患者发生转移,共累及 63 个器官(共 64 个)和 263 处病灶(共 263 处);当 SUV>18 时,疾病的预后极差,且高 SUV 摄取值比 CT 或全身骨扫描在分期方面更具价值;此研究还指出, PET/CT 改变 1/4 病例的治疗方案。在 Bogsrud 等^[29]研究中, ATC 在 ¹⁸F-FDG PET 具有高摄取,并改变了近 50% 病例的治疗方案。¹⁸F-FDG PET/CT 显像对 ATC 早期进行诊断及分期具有重要指导意义,尤其 ATC 的分期直接影响对手术或放化疗的顺序。

综上,随着甲状腺癌的发病率逐渐上升, PET/CT 在甲状腺癌的早期分期、治疗后复发转移及治疗方案的选择等方面均有不可替代的作用,尤其随着更多新型特异性显像剂的出现, PET/CT 对不同病理类型甲状腺癌的治疗方案的选择,预后评估的价值更加凸显出来,但仍需要开展更多的多中心和大样本的临床试验进行评价。

参考文献:

- [1] Nikiforova MN, Nikiforov YE. Thyroid Cancer [M]. 2016. 471-485.
- [2] Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer; the American Thyroid Association (ATA) guidelines taskforce on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer[J]. Thyroid, 2009, 19(11): 1167-1214.
- [3] Cong S, Fang LW, Bao HL, et al. Disease burden of thyroid cancer in the Chinese population, in 1990 and 2013 [J]. Chin J Epidemiol, 2016, 37(6): 773-777. [丛舒, 方利文, 包鹤龄, 等. 1990 年与 2013 年中国人群甲状腺癌疾病负担分析[J]. 中华流行病学杂志, 2016, 37(6): 773-777.]
- [4] Wang RF. Nuclear Medicine[M]. Beijing: Peking University Medical Press, 2008. [王荣福. PET/CT 肿瘤诊断学[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2008.]
- [5] 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.
- [6] Pak K, Kim SJ, Kim IJ, et al. The role of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in differentiated thyroid cancer before surgery [J]. Endocr Relat Cancer, 2013, 20(4): 203-213.
- [7] Wang RF. Progress in Iodine 131 for the treatment of differentiated thyroid cancer [J]. Journal of Chinese Oncology, 2012, 18(10): 742-745. [王荣福. 碘[¹³¹I]对分化型甲状腺癌的治疗应用与进展 [J]. 肿瘤学杂志, 2012, 18(10): 742-745.]
- [8] Tuttle RM, Tala H, Shah J, et al. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation; using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system[J]. Thyroid, 2010, 20(12): 1341-1349.
- [9] Zhao J, Wang RF. The clinical value of serum thyroglobulin in the management of the patients with differentiated thyroid carcinoma [J]. Journal of Chinese Oncology, 2016, 22(11): 880-884. [赵靖, 王荣福. 血清 Tg 水平在分化型甲状腺癌诊疗进程中的临床价值[J]. 肿瘤学杂志, 2016, 22(11): 880-884.]
- [10] Dong MJ, Liu ZF, Zhao K, et al. Value of ¹⁸F-FDG-PET/PET-CT in differentiated thyroid carcinoma with radioiodine-negative whole-body scan: a meta-analysis [J]. Nucl Med Commun, 2009, 30(8): 639-650.
- [11] Li YJ, Xu ZQ, Liu W, et al. Comparison of ¹³¹I-whole body scan and ¹⁸F-FDG PET/CT on the metastatic management of differentiated thyroid cancer after operation[J]. Chinese Journal of Medical Imaging, 2014, (11): 805-810. [李永军, 徐兆强, 柳卫, 等. ¹³¹I 全身扫描及 ¹⁸F-FDG PET/CT 对分化型甲状腺癌术后转移诊治价值的比较 [J]. 中国医学影像学杂志, 2014, (11): 805-810.]
- [12] Zou YT, Chen Y. The value of PET/CT in high-risk differentiated thyroid carcinoma after radioiodine therapy [J].

- Journal of Chinese Oncology, 2016, 22(11):897-901. [邹雨婷, 陈跃. 高危分化型甲状腺癌~(131)I 治疗后 PET/CT 的应用价值[J]. 肿瘤学杂志, 2016, 22(11):897-901.]
- [13] Ibáñez EMT, Muros MA, Vela ET, et al. The role of early 18F-FDG PET/CT in therapeutic management and ongoing risk stratification of high/intermediate-risk thyroid carcinoma[J]. Endocrine, 2016, 51(3):490-498.
- [14] Rosenbaum-Krumme SJ, Görges R, et al. 18F-FDG PET/CT changes therapy management in high-risk DTC after first radioiodine therapy[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2012, 39(9):1373-1380.
- [15] Lee J W, Lee SM, Lee DH, et al. Clinical utility of 18F-FDG PET/CT concurrent with 131I therapy in intermediate-to-high-risk patients with differentiated thyroid Cancer: dual-center experience with 286 patients [J]. J Nucl Med, 2013, 54(8):1230-1236.
- [16] von Schulthess GK, Steinert HC, Hany TF. Integrated PET/CT: current applications and future directions 1 [J]. Radiology, 2006, 238(2):405-422.
- [17] De Groot JWB, Links TP, Jager PL, et al. Impact of 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in patients with biochemical evidence of recurrent or residual medullary thyroid cancer [J]. Ann Surg Oncol, 2004, 11(8):786-794.
- [18] Ong SC, Schöder H, Patel SG, et al. Diagnostic accuracy of 18F-FDG PET in restaging patients with medullary thyroid carcinoma and elevated calcitonin levels [J]. J Nucl Med, 2007, 48(4):501-507.
- [19] Taïeb D, Imperiale A, Pacak K. 18F-DOPA: the versatile radiopharmaceutical [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2016, 43(6):1187-1189.
- [20] Archier A, Heimburger C, Guerin C, et al. 18F-DOPA PET/CT in the diagnosis and localization of persistent medullary thyroid carcinoma [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2016, 43(6):1027-1033.
- [21] Caobelli F, Chiaravalloti A, Evangelista L, et al. Predictive and prognostic value of 18F-DOPA PET/CT in patients affected by recurrent medullary carcinoma of the thyroid [J]. J Nucl Med, 2016, 57(2):573-573.
- [22] Zatelli MC, Piccin D, Tagliati F, et al. Selective activation of somatostatin receptor subtypes differentially modulates secretion and viability in human medullary thyroid carcinoma primary cultures: potential clinical perspectives [J]. Clin Endocrinol Metab, 2006, 91(6):2218-2224.
- [23] Mato E, Matias-Guiu X, Chico A, et al. Somatostatin and Somatostatin Receptor Subtype Gene Expression in Medullary Thyroid Carcinoma 1 [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1998, 83(7):2417-2420.
- [24] Conry BG, Papathanasiou ND, Prakash V, et al. Comparison of 68Ga-DOTATATE and 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT in the detection of recurrent medullary thyroid carcinoma [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2010, 37(1):49-57.
- [25] Treglia G, Castaldi P, Villani MF, et al. Comparison of 18F-DOPA, 18F-FDG and 68Ga-somatostatin analogue PET/CT in patients with recurrent medullary thyroid carcinoma [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2012, 39 (4):569-580.
- [26] Kebebew E, Greenspan FS, Clark OH, et al. Anaplastic thyroid carcinoma. Treatment outcome and prognostic factors [J]. Cancer, 2005, 103(7):1330-1335.
- [27] McDougall IR, Iagaru A. Thyroid Cancer [M]. 2016. 939-941.
- [28] Poisson T, Deandreis D, Leboulleux S, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography in anaplastic thyroid cancer [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2010, 37(12):2277-2285.
- [29] Bogsrud TV, Karantanis D, Nathan MA, et al. 18F-FDG PET in the management of patients with anaplastic thyroid carcinoma [J]. Thyroid, 2008, 18(7):713-719.

启 事

每期杂志出版后,本刊都将给作者/通讯作者通过邮局,以印刷品挂号形式寄赠当期杂志2册。如未能及时收到杂志,请登录 <http://www.chinaoncology.cn>

➡ 点击肿瘤学杂志

再点击

信息公告

MORE

查找 2017 年第 X 期《肿瘤学杂志》

杂志作者邮寄名单,按“挂刷号”可在当地邮局查询。