

〔文章编号〕 1007-0893(2023)10-0132-05

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2023.10.041

# PET/CT 在分化型甲状腺癌中的应用价值

洪丹璇<sup>1</sup> 黄铁军<sup>1,2\*</sup>

(1. 深圳大学, 广东 深圳 518000; 2. 深圳市第二人民医院, 广东 深圳 518035)

〔摘要〕 在过去数十年间, 临床医师对分化型甲状腺癌(DTC)的认识不断提高, 这与影像检查的不断改进息息相关, 其中正电子发射断层扫描/计算机断层扫描(PET/CT)是最令人关注的诊断工具。氟代脱氧葡萄糖(<sup>18</sup>F-FDG)是临床肿瘤学中应用最广泛的PET放射性药物, 同时也是应用于甲状腺肿瘤的最常见的PET显像剂。除了<sup>18</sup>F-FDG, 其他示踪剂也可用于甲状腺肿瘤的PET成像, 如氟-18-四氟硼酸盐(<sup>18</sup>F-TFB)、镓-68-前列腺特异性膜抗原(<sup>68</sup>Ga-PSMA)和放射性核素标记的成纤维细胞激活蛋白抑制剂(FAPI)。本研究将从临床应用方面总结PET/CT在DTC患者诊疗中的作用。

〔关键词〕 分化型甲状腺癌; 正电子发射断层扫描/计算机断层扫描; 氟代脱氧葡萄糖

〔中图分类号〕 R 736.1 〔文献标识码〕 A

## The Application Value of PET/CT in Differentiated Thyroid Cancer

HONG Dan-xuan<sup>1</sup>, HUANG Tie-jun<sup>1,2\*</sup>

(1. Shenzhen University, Guangdong Shenzhen 518000; 2. Shenzhen Second People's Hospital, Guangdong Shenzhen 518035)

〔Abstract〕 In the past decades, the clinical physicians' awareness of differentiated thyroid cancer has been constantly improved, which is closely related to the continuous improvement of image examination, among which positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) has attracted more and more attention these years. <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose (<sup>18</sup>F-FDG) is the PET imaging tracer which is the most commonly used in clinical oncology, and it is also the most common PET imaging agent used in thyroid tumors. Beyond <sup>18</sup>F-FDG, other tracers can also be used for PET imaging of thyroid tumors, such as <sup>18</sup>F-tetrafluoroborate (<sup>18</sup>F-TFB), <sup>68</sup>Ga-prostate-specific membrane antigen (<sup>68</sup>Ga-PSMA) and radionuclide labeled fibroblast activation protein inhibitor (FAPI). This review will summarize the role of PET/CT in the diagnosis and treatment of DTC patients from the perspective of clinical application.

〔Keywords〕 Differentiated thyroid cancer; Positron emission tomography/computed tomography; Fluorodeoxyglucose

近年来, 在包括中国在内的全球多个国家中, 甲状腺癌的发病率呈逐年上升的趋势<sup>[1]</sup>。尽管我国甲状腺癌总体死亡率较低, 但仍处于增长趋势, 这引起了我国医疗行业的高度关注<sup>[1]</sup>。其中起源于甲状腺滤泡细胞的分化型甲状腺癌(differentiated thyroid cancer, DTC)是甲状腺癌最常见的病理类型, 约占所有甲状腺癌的95%以上<sup>[2]</sup>。近十年间临床医师对于DTC的认识不断提高, 其中将功能成像和解剖学成像相结合的正电子发射断层扫描/计算机断层扫描(positron emission tomography/computed tomography, PET/CT)检查在DTC患者诊疗中的作用备受关注。本文将从临床应用方面对氟代脱氧葡萄糖(<sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose, <sup>18</sup>F-FDG)及其他PET/CT新型示踪剂在DTC患者诊疗中的作用进行综述。

### 1 <sup>18</sup>F-FDG PET/CT 在 DTC 的应用

国内外指南均认同对于DTC患者,<sup>18</sup>F-FDG PET/CT最有价值的作用是在甲状腺切除术和放射性碘治疗(radioactive iodine therapy, RAI)后甲状腺球蛋白(thyroglobulin, Tg)水平升高且<sup>131</sup>I-全身扫描(<sup>131</sup>I-whole body scan, <sup>131</sup>I-WBS)为阴性的患者中<sup>[2-3]</sup>, 但目前不少研究者认为<sup>18</sup>F-FDG PET/CT对DTC患者有新的适应证。下面笔者概述了有关<sup>18</sup>F-FDG PET/CT在DTC患者中应用的分子基础及在临床应用的价值。

#### 1.1 DTC 的术前分期

在DTC患者中, 评估原发肿瘤和淋巴结转移的术前分期对于确定手术范围和后续治疗至关重要。颈部超声检查是能够对DTC患者进行正确分期的首选成像技术。2015年美国甲状腺协会(American Thyroid Association,

〔收稿日期〕 2023-04-01

〔作者简介〕 洪丹璇, 女, 住院医师, 主要研究方向是核医学。

〔\*通信作者〕 黄铁军 (E-mail: 13560776600@163.com; Tel: 13560776600)

ATA) 指南建议所有因恶性或可疑结节接受甲状腺切除术的患者使用颈部超声检查<sup>[3]</sup>。相比之下, 甲状腺切除术前使用其他影像检查, 如增强 CT 和多参数磁共振成像, 更适用于远处转移风险高的 DTC 患者或纵隔淋巴结可疑受累的患者<sup>[3]</sup>。对于确诊的 DTC 患者, ATA 指南不建议在手术前使用 <sup>18</sup>F-FDG PET/CT。

事实上, 近年关于 DTC 患者手术前使用 <sup>18</sup>F-FDG PET/CT 进行分期的研究较少。既往 Jung JH 及其同事回顾性分析了 118 例甲状腺切除术前接受 <sup>18</sup>F-FDG PET/CT 的 DTC 患者, 发现原发性肿瘤的高 FDG 亲和力与 PTC 患者的淋巴结转移有关, 其研究结果表明原发肿瘤的 SUV<sub>max</sub> 可能是比颈部超声更好的预测淋巴结转移的指标<sup>[4]</sup>。

近来 Kim HD 及其团队系统评价了 9 项研究 (759 例患者) 中 <sup>18</sup>F-FDG PET/CT 对 DTC 患者的颈部淋巴结的诊断效能, 其研究表明: 尽管 <sup>18</sup>F-FDG PET/CT 成像对转移性淋巴结的检测具有良好的特异度 (94 %), 但其灵敏度较低 (30 %)<sup>[5]</sup>。

在这方面, 笔者与 ATA 指南的意见相同, 即 <sup>18</sup>F-FDG PET/CT 在术前检测淋巴结转移方面优势不明显。然而, 对于 <sup>18</sup>F-FDG PET/CT 在侵袭性 DTC 亚型 (如高细胞、弥漫性硬化、实体 / 小梁和岛叶变异) 或首次分期时的高危 DTC 患者中的作用, <sup>18</sup>F-FDG PET/CT 的作用应更好地被评估, 并需要进行进一步的前瞻性研究。

## 1.2 <sup>131</sup>I-WBS 阴性而 Tg 阳性

1996 年, Feine 等人首次提出了甲状腺癌中 I 和 FDG 摄取之间的“flip-flop relationship”, 即“反转现象”<sup>[6]</sup>。这被认为是 DTC 失分化过程中聚碘能力下降以及肿瘤细胞对葡萄糖需求增加的结果。具体表现为复发或转移的 DTC 摄碘病灶对 FDG 摄取通常不明显, 而失去摄碘功能的病灶常在 <sup>18</sup>F-FDG PET/CT 图像上清晰显示, 两者放射性分布不匹配。

一项 meta 分析系统评价了 16 项研究 (1036 例患者) 中 <sup>18</sup>F-FDG PET/CT 在评估 Tg 升高和 <sup>131</sup>I-WBS 阴性的复发性 DTC 中的作用, 据报道, 合并灵敏度为 87 %、特异度为 79 %、阳性似然比为 3.76、阴性似然比为 0.20<sup>[7]</sup>。

毋庸置疑, <sup>18</sup>F-FDG PET/CT 已成为管理 <sup>131</sup>I-WBS 阴性的疑似复发 DTC 患者的重要工具。国内外指南均建议 <sup>18</sup>F-FDG PET/CT 用于血清甲状腺球蛋白升高和 <sup>131</sup>I 显像阴性的高危患者的随访、转移患者的评估、病变检测和风险分层以及预测治疗反应<sup>[2-3]</sup>。

## 1.3 鉴别放射性碘难治性 DTC

在 DTC 的治疗中, 临床医师发现: 在一些转移性 DTC 患者中, 即使病灶有放射性碘摄取, RAI 反应也很差。经统计, 在初始治疗后, 仍有高达 30 % 的 DTC 患者出

现持续性或复发病灶<sup>[8]</sup>。只有 2/3 的转移患者表现出大量的 <sup>131</sup>I 摄取, 远处转移患者中只有 1/3 在 <sup>131</sup>I 治疗后获得完全缓解, 其余患者可被定义为患有 RAI 难治性疾病<sup>[9]</sup>。尽管治疗后 <sup>131</sup>I-WBS 阴性在很长一段时间内是 RAI 缺乏反应的唯一预测因素, 但如今 <sup>18</sup>F-FDG PET/CT 可能是识别 RAI 后疾病进展风险较高的患者的最可靠诊断方法。

正如 Feine 及其同事首次描述的那样, 分化程度越高的甲状腺癌细胞保留其摄碘机制的程度越高, 并具有低葡萄糖代谢的特征, 而分化程度低的甲状腺癌细胞不同程度失去了其摄碘功能, 并具有高葡萄糖代谢的特征<sup>[6]</sup>。因此, 广义的 RAI 难治性 DTC, 不仅包括不能摄取 <sup>131</sup>I 的转移性病灶, 而且包括摄取 <sup>18</sup>F-FDG 但仍然能够集聚 <sup>131</sup>I 的转移病灶, 这两种情况都可以被视为患有 RAI 难治性疾病<sup>[10]</sup>。在这种情况下, 应该考虑比 RAI 更合适的治疗方法。简言之, 在转移性疾病进展的证据基础上, 不论是阴性的 <sup>131</sup>I-WBS 或有显著的放射性碘浓度的摄取, <sup>18</sup>F-FDG PET/CT 的阳性显像, 往往能够识别放射性碘难治性 DTC<sup>[11]</sup>。

早期鉴别 RAI 难治性病灶, 临床医师可以对患者的治疗方案进行调整。<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 能够检测这些需要额外局部干预的主要疾病部位, 从而进行手术、外部放射治疗、射频消融、冷冻治疗、骨水泥注射或栓塞等局部治疗。

Kang SY 等做了相关研究: 纳入 54 例同时接受 <sup>131</sup>I-WBS 和 <sup>18</sup>F-FDG PET/CT 的转移性 DTC 患者进行研究<sup>[12]</sup>。其中 22 例患者 (41 %) 对 RAI 治疗有效, 而 32 例 (59 %) 患者无效。两组之间在年龄、性别、分期、组织学、转移部位、刺激的 Tg 或 Tg- 抗体 (antibody, Ab)、治疗剂量、RAI 摄取方式上均无显著差异。但是, 转移性病灶 FDG 摄取与 RAI 治疗效果呈负相关。

Kang SY 等的研究, 验证了 FDG 的摄取往往提示不良的预后, 在鉴别 RAI 难治性 DTC 方面有良好的补充作用。但是, 还需要相关的大样本数据、更高质量的证据来支持 <sup>18</sup>F-FDG PET/CT 在鉴别 RAI 难治性 DTC 的作用。

## 1.4 在经验性 RAI 中的应用

对于 Tg 水平可检测但在解剖和功能影像上未发现结构性病变的患者, 可以使用 <sup>131</sup>I 进行经验性治疗, 一方面可以对隐匿病灶进行经验性打击, 另一方面可以辅助定位摄碘性病灶<sup>[13]</sup>。

Rosario 等人评估了 24 例 Tg 值升高且 <sup>131</sup>I-WBS、超声、CT 和 <sup>18</sup>F-FDG PET/CT 检查结果呈阴性的受试者<sup>[14]</sup>。这 24 例受试者均进行了经验性 RAI 治疗, 只有 1 例受试者 RAI 治疗后全身显像检测到肺转移。显然为了避免可能对初始治疗有延迟反应的患者给予不适当的 <sup>131</sup>I 剂量, 有必要准确选择需要进一步经验 <sup>131</sup>I 治疗的患者。在这种

情况下,  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 在内的功能成像模式可能发挥重要作用。

$^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 对于进行经验性 RAI 的 DTC 患者还有评估预后的价值。Salvatore 及其团队回顾性分析了 31 例因 Tg 升高而接受经验性 RAI 的 DTC 患者, 平均随访 ( $7.9 \pm 5.0$ ) 年, 通过 Kaplan-Meier 分析和对数秩检验,  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 阳性的 DTC 患者与  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 阴性的 DTC 患者在 20 年无病生存期存在显著差异<sup>[15]</sup>。

根据 2015 年 ATA 指南, 当 Tg 水平  $> 10 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$  时, 在考虑经验性 RAI 之前,  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 可能是有用的<sup>[9]</sup>。然而, 在临床实践中尚未明确实施经验性 RAI 的 Tg 临界值。Albano 等人观察到, 与使用绝对 Tg 水平相比, 当倍增时间  $\leq 2.5$  年时,  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 的诊断性能更高<sup>[16]</sup>。

因此, 笔者建议在 Tg 快速上升的患者中行  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 显像, 可以在  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 显像阴性的情况下进行经验  $^{131}\text{I}$  治疗。相反, 对于  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 扫描呈阳性的患者, 必须考虑包括手术在内的局部治疗。

## 2 PET/CT 新型显像剂

在近几十年中, 使用  $^{18}\text{F}$ -FDG 作为 PET/CT 的示踪剂已被证明可在多种恶性肿瘤的诊断和评估中提供关于肿瘤代谢的信息。然而, 由于甲状腺癌特别是 DTC, 大多数分化较好, 恶性程度低,  $^{18}\text{F}$ -FDG 用来甲状腺癌检测能力受限。另一方面, 甲状腺癌患者常合并桥本氏炎, 桥本氏炎的背景可能对甲状腺癌的示踪造成影响。因此, 寻找更具有肿瘤特异性的 PET/CT 显像剂以弥补  $^{18}\text{F}$ -FDG 的不足是目前核医学研究的方向。为此, 核医学研究者开发了新的示踪剂, 用于评估甲状腺肿瘤患者。

### 2.1 氟 18-四氟硼酸盐

氟 18-四氟硼酸盐 ( $^{18}\text{F}$ -tetrafluoroborate,  $^{18}\text{F}$ -TFB) 是碘的一种阴离子类似物, 最近被提出作为新的 PET 示踪剂, 用于检测细胞表面的钠-碘转运体 (Na-I symporters, NIS)。与  $^{124}\text{I}$  相比, 用氟进行放射性标记具有几个优点, 包括由于半衰期较长、不依赖回旋加速器生产以及所需有效剂量较低。经测试,  $^{18}\text{F}$ -TFB 在甲状腺癌患者体内的生物分布与  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -高锝酸盐相似<sup>[17]</sup>。一经注射,  $^{18}\text{F}$ -TFB 在血液中的浓度很低, 而在甲状腺中显示出特定的积聚, 从而形成高的对比度。Samnick 等人比较了 9 名新诊断 DTC 患者的  $^{18}\text{F}$ -TFB 和  $^{124}\text{I}$ <sup>[18]</sup>。比较所有患者在两种成像模式下 PET/CT 显示的异常摄取区域, 以每个病变来分析, 两种成像模式总体一致性为 91%。值得注意的是,  $^{18}\text{F}$ -TFB 在转移病灶中表现出更高的积聚, 从而能够识别 2 名患者在  $^{124}\text{I}$  PET/CT 上未显示的颈部淋巴结转移。可以解释这中现象的理论为: 与碘不同,

$^{18}\text{F}$ -TFB 被甲状腺滤泡细胞摄取后不经历有机化而很快被释放入血, 导致正常甲状腺组织中的摄取相对较低。最近, Dittmann 等人比较了 25 例复发性 DTC 患者的  $^{18}\text{F}$ -TFB 和  $^{131}\text{I}$ -WBS<sup>[19]</sup>。与传统的  $^{131}\text{I}$  成像相比,  $^{18}\text{F}$ -TFB PET/CT 成像检测到 DTC 结构复发的患者明显增多。此外, 6 名患者显示颈部淋巴结  $^{18}\text{F}$ -TFB 摄取异常, 而在  $^{131}\text{I}$ -WBS 未观察到这些颈部淋巴结的异常摄取。

$^{18}\text{F}$ -TFB PET/CT 在 DTC 患者中的应用实现了对细胞表面 NIS 的检测。笔者认为,  $^{18}\text{F}$ -TFB PET/CT 可以显示分化程度低的肿瘤病灶, 从而改变患者治疗方案的制定。

### 2.2 镓 68-前列腺特异性膜抗原

前列腺特异性膜抗原 (prostate-specific membrane antigen, PSMA) 是一种跨膜糖蛋白受体, 主要在前列腺癌中表达, 但也在一些肿瘤的新血管系统中表达, 包括 DTC<sup>[20]</sup>。鉴于 DTC 中存在 PSMA 表达, 镓 68-前列腺特异性膜抗原 ( $^{68}\text{Ga}$ -PSMA) 在 DTC 显像中有潜在的应用。 $^{68}\text{Ga}$ -PSMA 已被提议作为 DTC 治疗的潜在靶点, 以选择符合  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA 治疗条件的患者<sup>[21-22]</sup>。Lawhn-Heath 等人评估 11 例甲状腺癌患者<sup>[21]</sup>。11 例患者中有 7 例为分化型肿瘤 (3 例乳头状癌, 2 例滤泡状癌, 2 例 Hurthle 细胞癌), 4 例是失分化癌 (2 例低分化乳头状癌, 2 例间变性癌)。11 例患者中共检测到 43 个病灶, FDG 检测到 41 个 (95.3%), 而 PSMA 检测到 28 (65.1%)。在 43 个病变中,  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA 的检出率低于  $^{18}\text{F}$ -FDG。不同的是, De Vries 等人评估了 5 例放射性碘难治性 DTC 患者, 发现  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT 对放射性碘难治性 DTC 患者具有附加价值<sup>[22]</sup>。他们发现,  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA 比  $^{18}\text{F}$ -FDG 能够更准确地检测病变。

这些研究中患者之间 PSMA 摄取存在较大异质性, 病灶之间也存在较大的异质性。 $^{68}\text{Ga}$ -PSMA 做为一种 PET/CT 新型显像剂, 需要进一步的前瞻性研究来验证其在 DTC 患者管理中的作用。

### 2.3 成纤维细胞激活蛋白抑制剂

癌相关成纤维细胞 (cancer associated fibroblasts, CAFs) 对部分肿瘤的生长和进展至关重要。两项研究表明, CAFs 的表达与 DTC 的较强的侵袭性密切相关<sup>[23-24]</sup>。成纤维细胞激活蛋白 (fibroblast activation protein, FAP) 在 CAFs 上过表达, 在正常组织中很少表达。许多 CAFs 与正常成纤维细胞的不同之处在于其相对特异的 FAP 表达。因此, FAP 特异性抑制剂首先被开发为抗癌药物, 然后被陆续开发为肿瘤靶向放射性药物<sup>[25-26]</sup>。放射性核素标记的成纤维细胞活化蛋白抑制剂 (fibroblast activation protein inhibitor, FAPI) 的临床应用使 CAF 表达的可视化。放射性核素标记的 FAPI 可被多种癌症所摄取, 包括甲状腺癌<sup>[27]</sup>。此外, 之前的一项研究还报道了



甲状腺癌基于 FAPI 的靶向治疗的有效结果<sup>[28]</sup>。然而，<sup>68</sup>Ga-FAPI PET/CT 在检测病变和指导甲状腺癌放射配体治疗方面的功效仍存在争议。一些研究表明，在甲状腺癌病变中<sup>68</sup>Ga-FAPI 呈低摄取或阴性<sup>[29-30]</sup>。Chen 等人则报道称，在大多数甲状腺癌病变中，<sup>68</sup>Ga-FAPI 的 SUV<sub>max</sub> 高于<sup>18</sup>F-FDG<sup>[31]</sup>。该研究还同时显示<sup>68</sup>Ga-FAPI PET/CT 显示的转移病灶数量大于<sup>18</sup>F-FDG PET/CT。同时其他研究也表明，<sup>68</sup>Ga-FAPI PET/CT 是检测转移性甲状腺癌的一种有应用潜力的工具<sup>[28,32]</sup>。

与现在广泛使用的<sup>68</sup>Ga 标记的配体相比，氟-18 (<sup>18</sup>F) 标记的配体提供了一些显著的优势。这些优点不仅包括<sup>18</sup>F 便于生产和运输的物理性能，而且还包括出色的图像质量。

最近我国桂林医学院附属医院核医学科团队对<sup>18</sup>F-FAPI PET/CT 在 DTC 中的应用做了相关的研究<sup>[33]</sup>。研究纳入 42 例接受了<sup>18</sup>F-FAPI PET/CT 的可疑复发的 DTC 患者，其中，11 例患者在 7 d 内也接受了<sup>18</sup>F-FDG PET/CT。在本研究中，<sup>18</sup>F-FAPI PET/CT 的诊断性能与<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 相当。

笔者认为<sup>18</sup>F-FAPI 可用于检测 Tg 或抗 Tg 抗体生化升高的 DTC 患者局部复发和转移过程中的病变并反映 FAP 表达。但<sup>18</sup>F-FAPI PET/CT 的诊断性能与<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 在此类患者中的诊断性能相比并无显著优势。

总而言之，目前还没有对甲状腺组织特异性结合度高、具有良好的对比度及较高的可行性的 PET/CT 新型显像剂。在 PET/CT 甲状腺癌成像领域中，寻找特异性更高探针的工作仍需继续进行。

### 3 总结

PET/CT 在 DTC 的临床使用已逐渐增加，PET/CT 的引入极大地改变了 DTC 患者的管理。尽管其最常见的用途仍然是评估血清 Tg 升高而<sup>131</sup>I-WBS 阴性的患者，<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 还能在识别疾病特异性死亡率风险较高的患者、在鉴别和管理 RAI 难治性疾病患者、指导经验性 RAI 中发挥作用。PET/CT 还可能在具有侵袭性组织亚型的高风险患者的初始分期和随访中发挥潜在作用。除了<sup>18</sup>F-FDG，新型示踪剂在 DTC 的应用可以评估肿瘤细胞的不同代谢途径或受体状态，从而实现患者的个性化治疗。

### 〔参考文献〕

- (1) 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 等. 2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析 (J). 中华肿瘤杂志, 2019, 41(1): 19-28.
- (2) 中华医学会核医学分会. <sup>131</sup>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): 24.
- (3) 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.
- (4) Jung JH, Kim CY, Son SH, et al. Preoperative Prediction of Cervical Lymph Node Metastasis Using Primary Tumor SUVmax on <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in Patients with Papillary Thyroid Carcinoma (J). *PLoS One*, 2015, 10(12): e0144152.
- (5) Kim DH, Kim S J. Diagnostic role of F-18 FDG PET/CT for preoperative lymph node staging in thyroid cancer patients; A systematic review and metaanalysis (J). *Clin Imaging*, 2020, 65(1): 100-107.
- (6) Feine U, Lietzenmayer R, Hanke JP, et al. <sup>18</sup>FDG whole-body PET in differentiated thyroid carcinoma. Flipflop in uptake patterns of <sup>18</sup>FDG and <sup>131</sup>I (J). *Nuklearmedizin*, 1995, 34(4): 127-134.
- (7) 郑皓, 张海波, 何蕊, 等. <sup>18</sup>F-FDG PET/CT 对 Tg 阳性且<sup>131</sup>I-WBS 阴性的 DTC 复发患者的诊断效能: Meta 分析 (J). *国际放射医学核医学杂志*, 2022, 46(8): 478-488.
- (8) Chéreau N, Buffet C, Trésallet C, et al. Recurrence of papillary thyroid carcinoma with lateral cervical node metastases: Predictive factors and operative management (J). *Surgery*, 2016, 159(3): 755-762.
- (9) Piccardo A, Trimboli P, Foppiani L, et al. PET/CT in thyroid nodule and differentiated thyroid cancer patients. The evidence-based state of the art (J). *Rev Endocr Metab Disord*, 2019, 20(1): 47-64.
- (10) 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.
- (11) Van Nostrand D. Radioiodine Refractory Differentiated Thyroid Cancer: Time to Update the Classifications (J). *Thyroid*, 2018, 28(9): 1083-1093.
- (12) 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). *PLoS One*, 2019, 14(6): e0218416.
- (13) 慕转转, 林岩松. <sup>131</sup>I 在甲状腺癌术后复发诊治中应用 (J). *中国实用外科杂志*, 2021, 41(8): 860-864.
- (14) Rosario PW, Mourão GF, Dos Santos JB, et al. Is empirical radioactive iodine therapy still a valid approach to patients with thyroid cancer and elevated thyroglobulin? (J). *Thyroid*, 2014, 24(3): 533-536.
- (15) Salvatore B, Klain M, Nicolai E, et al. Prognostic role of FDG PET/CT in patients with differentiated thyroid cancer

- treated with <sup>131</sup>I-iodine empiric therapy (J) . *Medicine* (Baltimore), 2017, 96(42): e8344.
- (16) Albano D, Tulchinsky M, Dondi F, et al. Thyroglobulin doubling time offers a better threshold than thyroglobulin level for selecting optimal candidates to undergo localizing <sup>18</sup>F FDG PET/CT in non-iodine avid differentiated thyroid carcinoma (J) . *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(2): 461-468.
- (17) 牛梦达. <sup>18</sup>F-tetrafluoroborate 作为 PET 显像剂在表达 NIS 的肿瘤模型中成像潜能的研究 (D) . 重庆: 重庆医科大学, 2022.
- (18) Samnick S, Al-Momani E, Schmid JS, 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.
- (19) Dittmann M, Gonzalez Carvalho JM, Rahbar K, et al. Incremental diagnostic value of <sup>18</sup>F tetrafluoroborate PET-CT compared to <sup>131</sup>I iodine scintigraphy in recurrent differentiated thyroid cancer (J) . *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 47(11): 2639-2646.
- (20) 姜玲, 周海中. 前列腺特异性膜抗原核素显像及治疗在分化型甲状腺癌中的应用进展 (J) . *国际放射医学核医学杂志*, 2022, 46(8): 497-501.
- (21) Lawhn-Heath C, Yom SS, Liu C, et al. Gallium-68 prostate-specific membrane antigen <sup>68</sup>Ga-PSMA-11)PET for imaging of thyroid cancer: a feasibility study (J) . *EJNMMI Res*, 2020, 10(1): 128.
- (22) De Vries LH, Lodewijk L, Braat A, et al. <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT in radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer and first treatment results with <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 (J) . *EJNMMI Res*, 2020, 10(1): 18.
- (23) Sun WY, Jung WH, Koo JS. Expression of cancer-associated fibroblast-related proteins in thyroid papillary carcinoma (J) . *Tumour Biol*, 2016, 37(6): 8197-8207.
- (24) Wen S, Qu N, Ma B, et al. Cancer-Associated Fibroblasts Positively Correlate with Dedifferentiation and Aggressiveness of Thyroid Cancer (J) . *Onco Targets Ther*, 2021, 14(1): 1205-1217.
- (25) 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.
- (26) Loktev A, Lindner T, Mier W, et al. A Tumor-Imaging Method Targeting Cancer-Associated Fibroblasts (J) . *J Nucl Med*, 2018, 59(9): 1423-1429.
- (27) 蔡莉, 胡金晨, 姜蕾, 等. 成纤维细胞活化蛋白和成纤维细胞特异性蛋白 -1 在甲状腺乳头状癌中的表达及临床意义 (J) . *滨州医学院学报*, 2018, 41(5): 339-342.
- (28) 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.
- (29) Kratochwil C, Flechsig P, Lindner T, et al. <sup>68</sup>Ga-FAPI PET/CT: Tracer Uptake in 28 Different Kinds of Cancer (J) . *J Nucl Med*, 2019, 60(6): 801-805.
- (30) Giesel FL, Kratochwil C, Lindner T, et al. <sup>68</sup>Ga-FAPI PET/CT: Biodistribution and Preliminary Dosimetry Estimate of 2 DOTA-Containing FAP-Targeting Agents in Patients with Various Cancers (J) . *J Nucl Med*, 2019, 60(3): 386-392.
- (31) Chen Y, Zheng S, Zhang J, et al. <sup>68</sup>Ga-DOTA-FAPI-04 PET/CT imaging in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (RR-DTC) patients (J) . *Ann Nucl Med*, 2022, 36(7): 610-622.
- (32) Fu H, Wu J, Huang J, et al. <sup>68</sup>Ga Fibroblast Activation Protein Inhibitor PET/CT in the Detection of Metastatic Thyroid Cancer: Comparison with <sup>18</sup>F-FDG PET/CT (J) . *Radiology*, 2022, 304(2): 397-405.
- (33) Mu X, Huang X, Jiang Z, et al. <sup>18</sup>F FAPI-42 PET/CT in differentiated thyroid cancer: diagnostic performance, uptake values, and comparison with <sup>2-18</sup>F FDG PET/CT (J) . *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2023, 50(4): 1205-1215.