

## · 甲状腺癌靶向治疗 ·

# $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-RGD PET/CT 预测酪氨酸激酶抑制剂治疗远处转移性分化型甲状腺癌短期疗效的研究

王俊 付晶晶 唐潇伟 姚晓晨 施良 李少华 王峰

南京医科大学附属南京医院、南京市第一医院核医学科, 南京 210006

通信作者: 王峰, Email: fengwangcn@njmu.edu.cn

**【摘要】** **目的** 探讨 $^{68}\text{Ga}$ -环(*L*-精氨酸甘氨酸-*L*- $\alpha$ -天冬氨酸-*D*-酪氨酸-N6-(((4,7-双(羧甲基)-1,4,7-三唑-1-基)乙酰基))-*L*-赖氨酸)(NODAGA-RGD) PET/CT 评估酪氨酸激酶抑制剂(TKI)治疗远处转移性分化型甲状腺癌(dmDTC)短期疗效的临床应用价值。**方法** 回顾性收集 2019 年 10 月至 2023 年 3 月间南京市第一医院收治的 13 例 dmDTC 患者[男 5 例、女 8 例, 年龄 68(65,69)岁], 其中 9 例临床证实为放射性碘难治性分化型甲状腺癌(RAIR-DTC)、4 例为存在远处转移且未行常规放射性碘治疗的分化型甲状腺癌。所有患者行 $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-RGD PET/CT 评估靶病灶(TL)新生血管情况, 记录  $\text{SUV}_{\max}$  及靶本底比值(T/B), 予 TKI 治疗(安罗替尼治疗 9 例、阿帕替尼治疗 4 例)后 3 个月, 观察 TL 最大径变化率及甲状腺球蛋白(Tg)变化率。对  $\text{SUV}_{\max}$  及 T/B 与 TL 最大径变化率行 Spearman 秩相关分析, 对 T/B 与 TKI 治疗有效性(TL 最大径变化率 $\leq -30\%$ )行 ROC 曲线分析, 病灶缓解率的比较采用 Fisher 确切概率法。**结果**  $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-RGD 显像示, 13 例患者的 36 个 TL 的  $\text{SUV}_{\max}$  为 5.44(3.43, 7.56), T/B 为 5.25(4.50, 7.23); TKI 治疗后 3 个月, TL 最大径变化率为 $-30\%$ ( $-39\%$ ,  $-21\%$ ), Tg 变化率为 $-68\%$ ( $-96\%$ ,  $-52\%$ ), T/B 与 TL 最大径变化率呈负相关( $r_s = -0.46$ ,  $P = 0.005$ ),  $\text{SUV}_{\max}$  与 TL 最大径变化率无相关性( $r_s = 0.03$ ,  $P = 0.883$ )。ROC 曲线分析表明, T/B 的最佳界值为 4.95, AUC 为 0.698, 灵敏度为 87.5%, 特异性为 60.0%; 相较于 T/B $<4.95$  的病灶, T/B $\geq 4.95$  的病灶缓解率更高[2/14 和 63.6%(14/22);  $P = 0.006$ ]。TKI 治疗后 3 个月, 13 例患者的疾病控制率(DCR)高达 12/13。**结论**  $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-RGD PET/CT 可有效反映肿瘤新生血管情况, 早期预测 TKI 疗效, 为 dmDTC 患者 TKI 治疗提供有力的影像证据。

**【关键词】** 甲状腺肿瘤; 肿瘤转移; 蛋白激酶抑制剂; 酪氨酸; 肽类, 环; 同位素标记; 镓放射性同位素

基金项目: 江苏省医学重点学科建设单位(JSDW202247)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20230428-00114

## Study of $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-RGD PET/CT in predicting short-term efficacy of tyrosine kinase inhibitor in the treatment of distant metastatic differentiated thyroid cancer

Wang Jun, Fu Jingjing, Tang Xiaowei, Yao Xiaochen, Shi Liang, Li Shaohua, Wang Feng

Department of Nuclear Medicine, Nanjing First Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210006, China

Corresponding author: Wang Feng, Email: fengwangcn@njmu.edu.cn

**【Abstract】** **Objective** To investigate the clinical application of  $^{68}\text{Ga}$ -cyclo(*L*-arginylglycyl-*L*- $\alpha$ -aspartyl-*D*-tyrosyl-N6-(((4,7-bis(carboxymethyl)-1,4,7-triazolan-1-yl)acetyl))-*L*-lysyl)(NODAGA-RGD) PET/CT to evaluate short-term efficacy of tyrosine kinase inhibitor (TKI) in distant metastatic differentiated thyroid cancer (dmDTC). **Methods** From October 2019 to March 2023, 13 dmDTC patients (5 males, 8 females; age: 68(65,69) years) from Nanjing First Hospital were retrospectively enrolled, of which 9 were clinically confirmed as radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer (RAIR-DTC) and 4 were dmDTC without radioactive iodine treatment. All patients underwent  $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-RGD PET/CT to assess neovascularization of the target lesions (TL), and the  $\text{SUV}_{\max}$  and target background ratio (T/B) were recorded. After 3 months of TKI treatment (anrotinib ( $n=9$ ) or apatinib ( $n=4$ )), change rates of the maximum diameter of TL and thyroglobulin (Tg) were measured. The correlation of  $\text{SUV}_{\max}$ , T/B and the change rate of the maximum diameter of TL were analyzed by Spearman rank correlation analysis. ROC curve analysis was performed for the effectiveness of the T/B and TKI therapy, and the difference of the remission rate of lesions was analyzed by Fisher exact test. **Results** In 13 patients, 36 TL were measured by

$^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-RGD PET/CT with  $\text{SUV}_{\text{max}}$  of 5.44 (3.43, 7.56) and T/B of 5.25 (4.50, 7.23). The change rate of the maximum diameter of TL was  $-30\%$  ( $-39\%$ ,  $-21\%$ ) and the change rate of Tg was  $-68\%$  ( $-96\%$ ,  $-52\%$ ). T/B was negatively correlated with the change rate of the maximum diameter of TL after TKI therapy ( $r_s = -0.46$ ,  $P = 0.005$ ), while  $\text{SUV}_{\text{max}}$  was not correlated with the change rate of the maximum diameter of TL ( $r_s = 0.03$ ,  $P = 0.883$ ). ROC curve analysis showed that the optimal cut-off value for T/B was 4.95, with the AUC of 0.698, the sensitivity of 87.5%, and the specificity of 60.0%. Compared to lesions with T/B < 4.95, those with T/B  $\geq 4.95$  showed higher remission rate (2/14 vs 63.6% (14/22);  $P = 0.006$ ). After 3 months of TKI treatment, the disease control rate was 12/13. **Conclusion**  $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-RGD PET/CT can effectively reflect tumor neovascularization, predict efficacy of TKI therapy, and provide powerful imaging evidence for TKI therapy in dmDTC.

**【Key words】** Thyroid neoplasms; Neoplasm metastasis; Protein kinase inhibitors; Tyrosine; Peptides, cyclic; Isotope labeling; Gallium radioisotopes

**Fund program:** Jiangsu Province Key Medical Discipline Construction Unit (JSDW202247)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20230428-00114

约 10%~20% 的分化型甲状腺癌 (differentiated thyroid cancer, DTC) 在其自然病程中或治疗过程中出现淋巴结或远处转移, 发展成远处转移性 DTC (distant metastatic DTC, dmDTC), 少部分在治疗过程中, 肿瘤细胞失分化, 最终发展成放射性碘难治性 DTC (radioactive iodine-refractory DTC, RAIR-DTC) [1-2]。血管生成在甲状腺癌的发生、发展和转移中起着重要作用, 抗血管生成治疗如酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor, TKI) 疗法是目前 dmDTC 治疗的有效方法之一 [3-4]。我国自主研发的新型 TKI 药物如安罗替尼、阿帕替尼已被广泛应用于进展性或症状性 RAIR-DTC。

整合素  $\alpha_3\beta_3$  在甲状腺癌、骨肉瘤等多种实体瘤的新生血管内皮细胞中呈中高度表达 [5-8], 是甲状腺癌、骨肉瘤等靶向诊治的良好靶点。近年来, 合成的线性、环状精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸 (Arg-Gly-Asp, RGD) 三肽及含 RGD 三肽序列的多肽, 可与整合素  $\alpha_3\beta_3$  特异性结合 [9], 因此应用含有 RGD 序列的  $\alpha_3\beta_3$  受体小分子拮抗肽进行肿瘤靶向显像, 可有效反映肿瘤新生血管情况。本研究旨在探讨  $^{68}\text{Ga}$ -环 (L-精氨酸甘氨酸-L- $\alpha$ -天冬氨酸-D-酪氨酸-N6-(((4,7-双(羧甲基)-1,4,7-三唑-1-基)乙酰基))-L-赖氨酸) [cyclo (L-arginylglycyl-L- $\alpha$ -aspartyl-D-tyrosyl-N6-(((4,7-bis (carboxymethyl)-1,4,7-triazolan-1-yl) acetyl))-L-lysyl)], NODAGA-RGD] PET/CT 在评估 TKI (安罗替尼、阿帕替尼) 治疗 dmDTC 短期疗效中的临床应用价值。

## 资料与方法

1. 研究对象。回顾性收集 2019 年 10 月至 2023 年 3 月间南京市第一医院收治的 dmDTC 患者。入组标准: (1) 年龄  $\geq 18$  岁; (2) RAIR-DTC 或存在远处转移且未行常规放射性碘治疗的 DTC (乳头状、滤

泡状、Hürthle 细胞癌), 至少有 1 个符合实体瘤疗效评价标准 (response evaluation criteria in solid tumors, RECIST) 1.1 [10] 要求的可测量病灶; (3)  $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-RGD 显像后 1 周内接受 TKI (安罗替尼或阿帕替尼) 治疗; (4) TKI 治疗 3 个月内未行放射性碘治疗。排除标准: (1) 其他甲状腺癌组织学亚型 (髓样癌、淋巴瘤、未分化癌等); (2)  $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-RGD 显像前 6 个月内接受过 TKI (安罗替尼、阿帕替尼、索拉非尼、仑伐替尼等) 治疗、放射性碘治疗及化疗; (3) 胃肠道吸收障碍或存在影响口服药物进食的症状, 且不能通过适当的治疗加以控制 (如无法吞咽、慢性腹泻和肠梗阻等); (4) 凝血功能异常且有出血倾向者; (5) 患有高血压且经药物治疗后无法降至正常范围者 [收缩压  $> 140$  mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)、舒张压  $> 90$  mmHg]; (6) 妊娠期或哺乳期妇女。

RAIR-DTC 诊断标准 (满足下列条件之一): (1) 靶病灶 (target lesions, TL) 在放射性碘治疗中完全丧失摄碘功能; (2) 部分 TL 摄碘, 而部分 TL 不摄碘, 但在 12 个月内接受放射性碘治疗后疾病进展; (3) 累计接受放射性碘治疗剂量  $\geq 22.2$  GBq。存在远处转移且未行常规放射性碘治疗的 DTC 诊断标准 (需同时满足下列条件): (1) 甲状腺全切术后 6 个月内未予常规放射性碘治疗; (2) 存在影像学证实的远处转移病灶。

最终纳入 13 例患者, 其中男 5 例、女 8 例, 年龄 68 (65, 69) 岁; 甲状腺乳头状癌 (papillary thyroid carcinoma, PTC) 5 例、甲状腺滤泡状癌 (follicular thyroid carcinoma, FTC) 7 例、混合型 PTC/FTC 1 例; 按美国癌症联合委员会 (American Joint Committee on Cancer, AJCC) TNM 分期, II 期 1 例, IVa 期 2 例, IVb 期 10 例。13 例患者经临床证实 9 例为 RAIR-DTC, 4 例为存在远处转移且未行常规放射性碘治

疗的 DTC。本研究经南京市第一医院伦理委员会批准(批件号:KY20230703-01-KS-01、KY20210628-05),患者均签署知情同意书。

2. 治疗方案。13 例患者予 TKI 治疗,其中 9 例予盐酸安罗替尼胶囊(江苏正大天晴药业集团股份有限公司)治疗(12 mg,口服,每天 1 次,连续 14 d,停药 7 d,21 d 为 1 个周期),4 例予甲磺酸阿帕替尼片(江苏恒瑞医药股份有限公司)治疗(500 mg,口服,每天 1 次)。13 例患者 TKI 治疗直至不能耐受药物引起的不良事件(adverse event, AE),AE 根据美国国家癌症研究所 AE 通用术语标准 4.0<sup>[11]</sup>进行分级,治疗期间若出现严重 AE(serious AE, SAE)则停止治疗。

3. <sup>68</sup>Ga-NODAGA-RGD PET/CT 显像。患者均在 TKI 治疗前 1 周内行<sup>68</sup>Ga-NODAGA-RGD(德国 ABX 公司)PET/CT(上海联影医疗科技股份有限公司 uMI780 型)显像评估肿瘤新生血管情况。患者静脉注射<sup>68</sup>Ga-NODAGA-RGD 80~160 MBq,饮水 200~500 ml,注射后 45~60 min 行 PET/CT 全身显像,扫描范围:从颅顶至大腿根部,显像条件:CT 扫描参数为电压 120 kV、电流 150 mA、层厚 5 mm;PET 采集 3~8 个床位,每个床位 3 min。经 CT 数据衰减校正后行迭代重建,获得融合图像。由 2 位经验丰富的核医学医师对 PET/CT 图像读片,除正常生理性摄取增高部位(如肝、脾、肾),余显像剂摄取增高灶均视为异常;另将视觉分析示 RGD 摄取高于同器官或组织周围的病灶判断为阳性病灶,勾画 ROI,测量 TL 最大径、SUV<sub>max</sub>,计算靶本底比值(tumor/background, T/B),其中本底为邻近 TL 正常同类组织的 SUV<sub>max</sub>。

4. 疗效监测和评价。TKI 治疗后 3 个月行 CT(德国 Siemens 公司 Somatom Definition Flash 双源 CT)检查,计算与基线水平相比的 TL 最大径变化率。分别用瑞士 Roche Cobas e602 全自动免疫分析仪(检测范围:0.04~500.00 μg/L,超过检测上限则稀释检测)和美国雅培 ARCHITECT i2000 全自动免疫分析仪(检测范围:0~1 000 kU/L)检测患者甲状腺球蛋白(thyroglobulin, Tg;正常值参考范围:3.50~77.00 μg/L)及 Tg 抗体(Tg antibody, TgAb;正常值参考范围:<4.11 kU/L),计算与基线水平相比的 Tg 变化率。

影像学疗效评估标准参照 RECIST1.1<sup>[10]</sup>,分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)、疾病

进展(progressive disease, PD)。疗效指标:(1)疾病控制率(disease control rate, DCR):CR+PR+SD 患者占比;(2)客观缓解率(objective response rate, ORR):CR+PR 患者占比;(3)TL 最大径变化率:(治疗后 TL 最大径-基线 TL 最大径)/基线 TL 最大径×100%;(4)Tg 变化率:(治疗后 Tg 水平-基线 Tg 水平)/基线 Tg 水平×100%。

5. 统计学处理。采用 IBM SPSS 26.0 和 R4.2.1 软件分析数据。不符合正态分布的定量资料以  $M(Q_1, Q_3)$  表示;定性资料以频数(百分比)表示。TKI 治疗有效组(TL 最大径变化率≤-30%)与无效组(TL 最大径变化率>-30%)TL 的 SUV<sub>max</sub>、T/B 差异的比较采用 Wilcoxon 秩和检验;TKI 治疗前后 TL 最大径及 Tg 水平差异的比较采用 Wilcoxon 符号秩检验;对 TL 的 SUV<sub>max</sub> 及 T/B 与 TL 最大径变化率行 Spearman 秩相关分析;对 T/B 与 TKI 治疗有效性行 ROC 曲线分析,病灶缓解率的比较采用 Fisher 确切概率法。 $P<0.05$  为差异或相关性有统计学意义。

## 结 果

1. PET/CT 显像及疗效评估。<sup>68</sup>Ga-NODAGA-RGD PET/CT 示脾脏、肾脏见生理性高摄取,SUV<sub>max</sub> 分别为 5.87(5.36,6.14)、24.33(21.15,26.35);肝脏见稍高生理性高摄取,SUV<sub>max</sub> 为 2.76(2.54,3.02)。TKI 治疗前,13 例患者的 36 个 TL 均呈 RGD 高或稍高摄取,SUV<sub>max</sub> 为 5.44(3.43,7.56),T/B 为 5.25(4.50,7.23)。TKI 治疗后 3 个月,13 例患者 TL 最大径为 1.9(1.0,3.4) cm,小于基线的 2.2(1.5,4.8) cm( $z=-4.02, P=0.001$ ),TL 最大径变化率为-30%(-39%,-21%)。TKI 治疗有效组( $n=16$ )与无效组( $n=20$ )的 T/B 分别为 5.82(5.15,7.33)和 4.70(3.72,6.03),差异有统计学意义( $w=96.50, P=0.045$ );2 组的 SUV<sub>max</sub> 分别为 5.00(3.41,7.27)和 5.77(3.81,8.12),差异无统计学意义( $w=167.00, P=0.838$ )。13 例患者中 6 例达 PR,6 例达 SD,1 例为 PD,DCR 为 12/13,ORR 为 6/13。治疗前后典型影像学变化见图 1、2。

2. 血清学评估。13 例患者 TgAb 均为阴性,基线 Tg 为 2 089(147,9 123) μg/L,TKI 治疗后 3 个月,Tg 下降至 217(7, 4 314) μg/L ( $z=-3.18, P=0.001$ ),Tg 变化率为-68%(-96%,-52%)。

3. 相关性分析及 ROC 曲线分析。13 例患者 TL 的 SUV<sub>max</sub> 与 TL 最大径变化率无相关性( $r_s=0.03, P=0.883$ ),T/B 与 TL 最大径变化率呈负相关( $r_s=-0.46, P=0.005$ ),当 T/B 越高时,TKI 治疗的疗效越好。

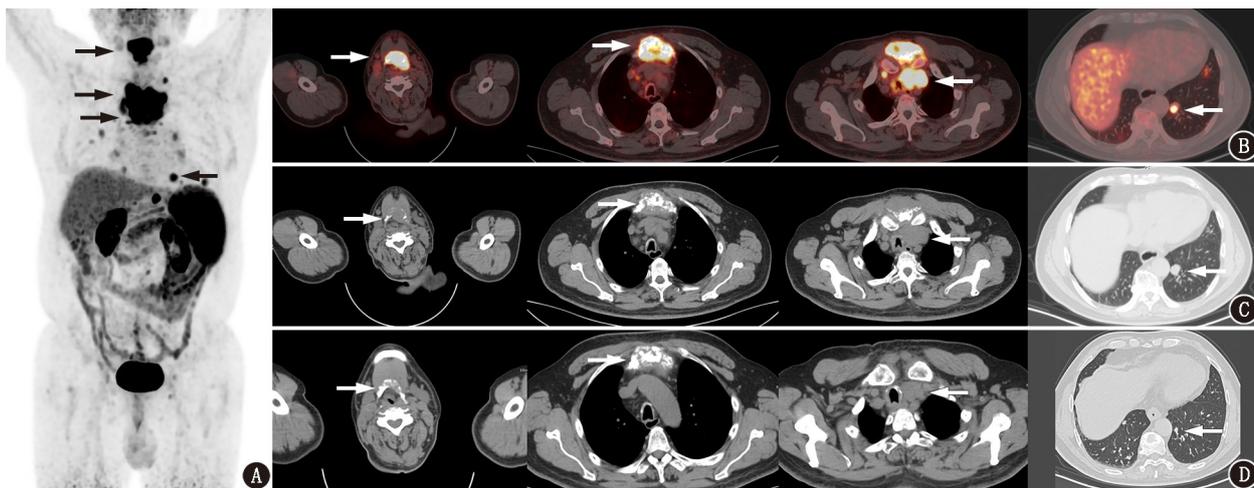


图 1 远处转移性分化型甲状腺癌患者(男,67岁,甲状腺乳头状癌)<sup>68</sup>Ga-环(L-精氨酸甘氨酸-L-α-天冬氨酸-D-酪氨酸-N6-(((4,7-双(羧甲基)-1,4,7-三唑-1-基)乙酰基))-L-赖氨酸(NODAGA-RGD)PET/CT 显像图。A. 全身密度投影(MIP)图示舌骨、胸骨、纵隔淋巴结、左肺转移灶(箭头示);B. PET/CT 融合显像图示病灶(从左往右依次显示舌骨、胸骨、纵隔淋巴结、左肺转移灶)精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(RGD)受体均呈阳性表达(箭头示);C. 基线靶病灶 CT 图像,从左往右依次显示舌骨、胸骨、纵隔淋巴结、左肺转移灶(箭头示);D. 酪氨酸激酶抑制剂(TKI)治疗后3个月靶病灶 CT 图像示病灶(从左往右依次显示舌骨、胸骨、纵隔淋巴结、左肺转移灶)较基线明显缩小(箭头示)

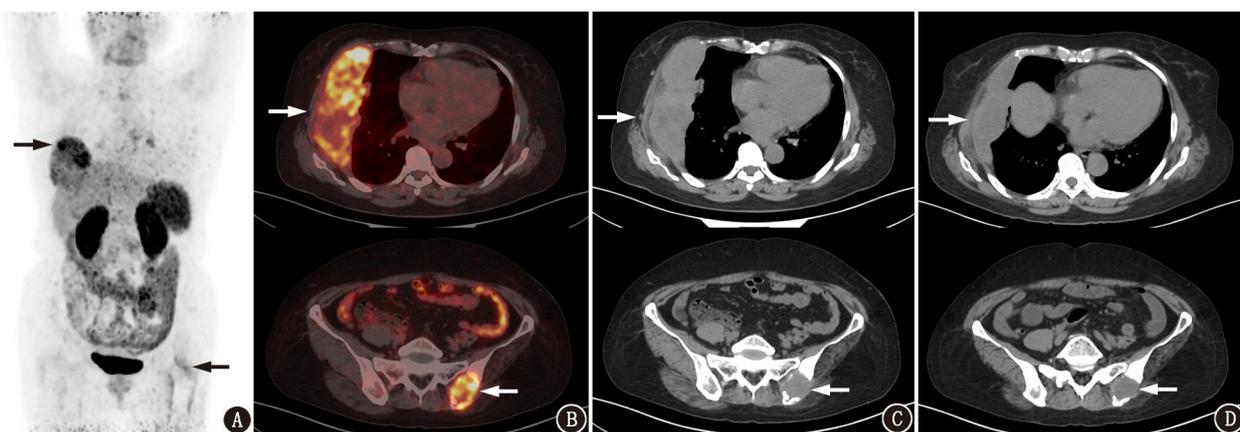


图 2 远处转移性分化型甲状腺癌患者(女,69岁,甲状腺乳头状癌、甲状腺滤泡状癌混合型)<sup>68</sup>Ga-NODAGA-RGD PET/CT 显像图。A. MIP 图示右侧第5~6肋骨及左侧肋骨转移灶(箭头示);B. PET/CT 融合显像图示右侧第5~6肋骨、左侧肋骨转移灶 RGD 受体均呈阳性表达(箭头示);C. 基线靶病灶 CT 图像示右侧第5~6肋骨、左侧肋骨转移灶(箭头示);D. TKI 治疗后3个月靶病灶 CT 图像示右侧第5~6肋骨、左侧肋骨转移灶较基线明显缩小(箭头示)

ROC 曲线分析(图 3)表明,T/B 的最佳界值为 4.95,预测 TKI 治疗有效性的 AUC 为 0.698,灵敏度为 87.5%,特异性为 60.0%。相较于 T/B<4.95 时,T/B≥4.95 的病灶缓解率更高[2/14 和 63.6%(14/22);P=0.006]。

4. 安全性分析。13 例患者在 TKI 治疗期间均出现 AE,所有 AE 均为 1~3 级,未出现与药物有关的 4 级 AE 及 SAE。最常见 AE 为手足皮肤反应(11/13)、高血压(9/13)、疲乏(8/13)和蛋白尿(5/13)。通过尿素霜、降压药等积极对症治疗后可预防或缓解 AE。

### 讨 论

有研究报道,甲状腺癌组织中血管内皮生长因

子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达较正常甲状腺组织高,整合素  $\alpha_v\beta_3$  呈中高度表达<sup>[12-13]</sup>,这是含有 RGD 序列的整合素  $\alpha_v\beta_3$  受体小分子拮抗肽显像用于甲状腺癌诊断和疗效评估的基础。目前,多种核素标记的 RGD 作为肿瘤新生血管生成的靶向显像剂已被认可<sup>[14]</sup>;且有研究表明<sup>99m</sup>Tc 标记的 RGD 在评估肺癌 TKI 治疗疗效中有较好的应用价值<sup>[15]</sup>。

现阶段靶向药物种类繁多<sup>[16]</sup>,dmDTC 治疗方案尚有争议,转移灶中高表达的整合素  $\alpha_v\beta_3$  受体为其靶向治疗提供了良好选择。本研究中,dmDTC 患者 TKI 治疗前行<sup>68</sup>Ga-NODAGA-RGD PET/CT 检查

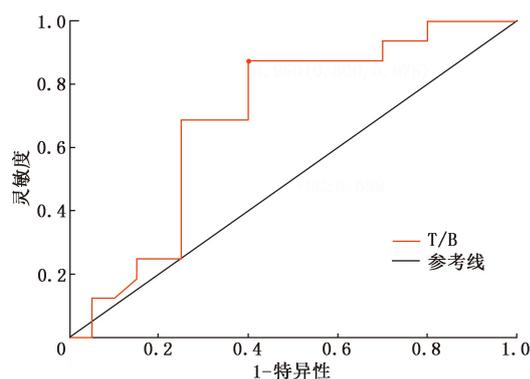


图3 13例远处转移性分化型甲状腺癌患者36个靶病灶的靶本底比值(T/B)预测酪氨酸激酶抑制剂(TKI)治疗有效性的ROC曲线

可清晰显示淋巴结、肺、骨转移灶,除了CT影像的异常,PET显像基于分子水平的变化,对转移灶的新生血管评估具有一定优势。TKI治疗有效组与无效组的T/B差异有统计学意义,T/B越高,整合素 $\alpha_v\beta_3$ 受体表达越高,肿瘤新生血管越丰富,TKI治疗则越有效。ROC曲线分析显示,T/B预测TKI治疗有效的最佳界值为4.95,其AUC为0.698,灵敏度和特异性分别为87.5%、60.0%,表明该模型的拟合效果较好,用于预测dmDTC患者TKI治疗有效性有显著意义,可为临床治疗方案选择提供重要影像证据。因此, $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-RGD PET/CT在预测dmDTC患者TKI治疗早期疗效中具有一定的潜力。

安罗替尼、阿帕替尼是我国自主研发的TKI靶向药物,已在前期的研究中证实其治疗甲状腺癌的有效性<sup>[17-18]</sup>,其中阿帕替尼获《中国临床肿瘤学会(CSCO)持续/复发及转移性分化型甲状腺癌诊疗指南-2019》推荐已常规用于持续/复发及转移性DTC患者<sup>[19]</sup>,安罗替尼已获我国国家药品监督管理局批准用于局部晚期或转移性RAIR-DTC患者。本研究证实安罗替尼、阿帕替尼可在短期内抗肿瘤增殖,ORR达6/13,DCR高达12/13。此外,血清学Tg是DTC术后监测肿瘤复发及转移的重要指标,本研究中13例dmDTC患者TKI治疗后,短期内Tg均有所下降,提示TKI治疗短期内的抗肿瘤增殖作用。

本研究的局限性:病例数较少,尚需扩大样本量;此外,缺乏病理证实肿瘤新生血管表达,仍需进一步研究。

综上, $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-RGD PET/CT作为一种新型受体靶向显像,在评估肿瘤新生血管情况方面有很好的诊断价值,可早期预测TKI疗效,指导治疗决策,在dmDTC中可能发挥重要临床应用价值。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 王俊:研究实施、论文撰写、统计学分析;付晶晶、唐潇伟、姚晓晨:研究实施、数据采集;施良、李少华、王峰:研究指导、论文修改、经费支持

## 参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] van Velsen E, Stegenga MT, van Kemenade FJ, et al. Evaluating the 2015 American Thyroid Association Risk Stratification System in high-risk papillary and follicular thyroid cancer patients [J]. *Thyroid*, 2019, 29(8): 1073-1079. DOI: 10.1089/thy.2019.0053.
- [3] Tasoulas J, Tsourouflis G, Theocharis S. Neovascularization: an attractive but tricky target in thyroid cancer [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2018, 22(9): 799-810. DOI: 10.1080/14728222.2018.1513494.
- [4] 王俊,施良,唐潇伟,等.阿帕替尼联合 $^{131}\text{I}$ 治疗进展性、转移性分化型甲状腺癌患者的初步研究[J].*中华核医学与分子影像杂志*, 2022, 42(11): 650-655. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20220830-00274.  
Wang J, Shi L, Tang XW, et al. Preliminary study of apatinib combined with  $^{131}\text{I}$  therapy in patients with progressive metastatic differentiated thyroid cancer [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 42(11): 650-655. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20220830-00274.
- [5] Fu J, Xie Y, Fu T, et al. [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-Galacto-RGD<sub>2</sub> integrin  $\alpha_v\beta_3$ -targeted imaging as a surrogate for molecular phenotyping in lung cancer: real-world data [J]. *EJNMMI Res*, 2021, 11(1): 59. DOI: 10.1186/s13550-021-00801-x.
- [6] Demircioglu F, Hodivala-Dilke K.  $\alpha_v\beta_3$  integrin and tumour blood vessels-learning from the past to shape the future [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2016, 42: 121-127. DOI: 10.1016/j.ceb.2016.07.008.
- [7] Krishn SR, Singh A, Bowler N, et al. Prostate cancer sheds the  $\alpha_v\beta_3$  integrin *in vivo* through exosomes [J]. *Matrix Biol*, 2019, 77: 41-57. DOI: 10.1016/j.matbio.2018.08.004.
- [8] Zhang L, Meng X, Shan X, et al. Integrin  $\alpha_v\beta_3$ -specific hydrocyanine for cooperative targeting of glioblastoma with high sensitivity and specificity [J]. *Anal Chem*, 2019, 91(19): 12587-12595. DOI: 10.1021/acs.analchem.9b03725.
- [9] Dijkgraaf I, Yim CB, Franssen GM, et al. PET imaging of  $\alpha_v\beta_3$  integrin expression in tumours with  $^{68}\text{Ga}$ -labelled mono-, di- and tetrameric RGD peptides [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2011, 38(1): 128-137. DOI: 10.1007/s00259-010-1615-x.
- [10] Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2000, 92(3): 205-216. DOI: 10.1093/jnci/92.3.205.
- [11] US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 4.0 [S/OL]. (2009-05-28) [2023-04-20]. [https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03/Archive/CTCAE\\_4.0\\_2009-05-29\\_QuickReference\\_8.5x11](https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/Archive/CTCAE_4.0_2009-05-29_QuickReference_8.5x11).

- pdf.
- [12] Xu Q, Liu R, Wang J, et al. Role of [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-Galacto-RGD<sub>2</sub> 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.
- [13] Zheng J, Miao W, Huang C, et al. Evaluation of  $^{99m}\text{Tc}$ -3PRGD<sub>2</sub> integrin receptor imaging in hepatocellular carcinoma tumour-bearing mice; comparison with  $^{18}\text{F}$ -FDG metabolic imaging[J]. Ann Nucl Med, 2017, 31(6): 486-494. DOI: 10.1007/s12149-017-1173-4.
- [14] Kang F, Wang Z, Li G, et al. Inter-heterogeneity and intra-heterogeneity of  $\alpha_v\beta_3$  in non-small cell lung cancer and small cell lung cancer patients as revealed by  $^{68}\text{Ga}$ -RGD<sub>2</sub> PET imaging[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2017, 44(9): 1520-1528. DOI: 10.1007/s00259-017-3696-2.
- [15] Zhang Z, Zhao X, Ding C, et al.  $^{99m}\text{Tc}$ -3PRGD<sub>2</sub> SPECT/CT imaging for monitoring early response of EGFR-TKIs therapy in patients with advanced-stage lung adenocarcinoma[J]. Cancer Biother Radiopharm, 2016, 31(7): 238-245. DOI: 10.1089/cbr.2016.2052.
- [16] Cabanillas ME, Ryder M, Jimenez C. Targeted therapy for advanced thyroid cancer; kinase inhibitors and beyond[J]. Endocr Rev, 2019, 40(6): 1573-1604. DOI: 10.1210/er.2019-00007.
- [17] Lin Y, Qin S, Li Z, 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.
- [18] Huang NS, Wei WJ, Xiang J, et al. The efficacy and safety of anlotinib in neoadjuvant treatment of locally advanced thyroid cancer: a single-arm phase II clinical trial[J]. Thyroid, 2021, 31(12): 1808-1813. DOI: 10.1089/thy.2021.0307.
- [19] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会甲状腺癌专家委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)持续/复发及转移性分化型甲状腺癌诊疗指南-2019[J]. 肿瘤预防与治疗, 2019, 32(12): 1051-1079. DOI: 10.3969/j.issn.1674-0904.2019.12.003.
- Expert Panel on Thyroid Cancer, Guidelines Working Committee of Chinese Society of Clinical Oncology. Guidelines of Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO): persistent/recurrent and metastatic differentiated thyroid cancer-2019 [J]. J Cancer Control Treat, 2019, 32(12): 1051-1079. DOI: 10.3969/j.issn.1674-0904.2019.12.003.

(收稿日期:2023-04-28)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 2023 年本刊可直接用缩写的常用词汇

ATP(adenosine-triphosphate), 三磷酸腺苷

AUC(area under curve), 曲线下面积

CI(confidence interval), 可信区间

CT(computed tomography), 计算机体层摄影术

CV(coefficient of variation), 变异系数

DNA(deoxyribonucleic acid), 脱氧核糖核酸

FDG(fluorodeoxyglucose), 脱氧葡萄糖

HAV(hepatitis A virus), 甲型肝炎病毒

Hb(hemoglobin), 血红蛋白

HBsAg(hepatitis B surface antigen), 乙型肝炎表面抗原

HBV(hepatitis B virus), 乙型肝炎病毒

HCV(hepatitis C virus), 丙型肝炎病毒

MRI(magnetic resonance imaging), 磁共振成像

PBS(phosphate buffered solution), 磷酸盐缓冲液

PCR(polymerase chain reaction), 聚合酶链反应

PET(positron emission tomography), 正电子发射体层摄影术

PLT(platelet count), 血小板计数

RBC(red blood cells), 红细胞

RNA(ribonucleic acid), 核糖核酸

ROC(receiver operating characteristic), 受试者工作特征

ROI(region of interest), 感兴趣区

SPECT(single photon emission computed tomography), 单光子发射计算机体层摄影术

SUV(standardized uptake value), 标准摄取值

SUV<sub>max</sub>(maximum standardized uptake value), 最大标准摄取值SUV<sub>mean</sub>(mean standardized uptake value), 平均标准摄取值

WBC(white blood cells), 白细胞

WHO(World Health Organization), 世界卫生组织

本刊编辑部