

· PET/CT 在甲状腺癌中的应用 ·

⁶⁸Ga-MY6349 PET/CT 对复发/转移性甲状腺乳头状癌的诊断价值

付浩¹ 余玲育¹ 吴振宇¹ 余珊¹ 吴思敏¹ 郭崑¹ 赵亮¹ 吴华¹ 王凡² 陈皓鋈¹¹厦门大学附属第一医院核医学科及闽南 PET 中心, 厦门 361003; ²北京大学医学部基础医学院放射医学系、北京大学医学同位素研究中心, 北京 100191

通信作者: 陈皓鋈, Email: leochen0821@foxmail.com

【摘要】 目的 评价一种新型滋养层细胞表面抗原 2 (Trop2) 靶向 PET/CT 分子探针⁶⁸Ga-MY6349 在复发/转移性甲状腺乳头状癌 (PTC) 中的临床诊断效能, 并与¹⁸F-FDG PET/CT 进行头对头比较。**方法** 前瞻性自身对照的诊断评价观察性研究。纳入 2024 年 11 月至 2025 年 3 月间厦门大学附属第一医院 115 例既往行手术治疗的复发/转移性 PTC 患者[男 51 例、女 64 例, 年龄 48 (35, 60) 岁], 所有患者接受⁶⁸Ga-MY6349 PET/CT 和¹⁸F-FDG PET/CT 检查。最终诊断依据病理学检查或≥6 个月的临床随访。采用 Wilcoxon 符号秩检验比较⁶⁸Ga-MY6349 与¹⁸F-FDG 的摄取差异; 采用 McNemar 检验比较⁶⁸Ga-MY6349 与¹⁸F-FDG PET/CT 对 PTC 复发/转移灶的诊断效能。**结果** PTC 复发/转移病灶在⁶⁸Ga-MY6349 PET/CT 中的 SUV_{max}、靶/本底比 (TBR) 分别为 7.75 (4.01, 16.29)、7.92 (3.96, 15.96), 均显著高于¹⁸F-FDG PET/CT [2.04 (1.33, 4.95)、1.85 (1.18, 3.95); Z 值: -14.70、-16.56, 均 $P < 0.001$]。诊断效能方面, 在患者水平上,⁶⁸Ga-MY6349 PET/CT 的灵敏度、特异度及准确性分别为 94% (83/88)、96% (26/27) 和 95% (109/115), 均优于¹⁸F-FDG PET/CT [49% (43/88)、30% (8/27)、44% (51/115); 均 $P < 0.001$]; 在病灶水平上,⁶⁸Ga-MY6349 PET/CT 的诊断灵敏度、特异度及准确性 [86% (399/462)、96% (54/56)、87% (453/518)] 亦优于¹⁸F-FDG PET/CT [38% (174/462)、23% (13/56)、36% (187/518); 均 $P < 0.001$]。**结论** ⁶⁸Ga-MY6349 PET/CT 对复发/转移性 PTC 的诊断效能显著优于¹⁸F-FDG PET/CT。

【关键词】 甲状腺肿瘤; 肿瘤复发; 局部; 肿瘤转移; 镓放射性同位素; 正电子发射断层显像术; 体层摄影术, X 线计算机; 氟脱氧葡萄糖 F18

基金项目: 国家自然科学基金 (82422039)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20251022-00375

Diagnostic value of ⁶⁸Ga-MY6349 PET/CT in recurrent/metastatic papillary thyroid cancer

Fu Hao¹, Yu Lingyu¹, Wu Zhenyu¹, Yu Shan¹, Wu Simin¹, Guo Wei¹, Zhao Liang¹, Wu Hua¹, Wang Fan², Chen Haojun¹¹Department of Nuclear Medicine & Minnan PET Center, the First Affiliated Hospital of Xiamen University, Xiamen 361003, China; ²Department of Radiation Medicine and Medical Isotopes Research Center, School of Basic Medical Sciences, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China

Corresponding author: Chen Haojun, Email: leochen0821@foxmail.com

【Abstract】 Objective To evaluate the diagnostic efficacy of a novel trophoblast cell-surface antigen 2 (Trop2) targeted PET/CT molecular probe ⁶⁸Ga-MY6349 in recurrent/metastatic papillary thyroid cancer (PTC), and compare it with ¹⁸F-FDG PET/CT. **Methods** This was a prospective, self-controlled diagnostic evaluation observational study. From November 2024 to March 2025, 115 patients (51 males, 64 females; age 48 (35, 60) years) with recurrent/metastatic PTC from the First Affiliated Hospital of Xiamen University who had previously undergone surgery were enrolled. All patients underwent both ⁶⁸Ga-MY6349 PET/CT and ¹⁸F-FDG PET/CT. The final diagnosis was established by histopathology or ≥6-month clinical follow-up. Differences in tracer uptake between ⁶⁸Ga-MY6349 and ¹⁸F-FDG were compared using the Wilcoxon signed rank test, while the diagnostic performance of ⁶⁸Ga-MY6349 PET/CT and ¹⁸F-FDG PET/CT for detecting recurrent/metastatic PTC lesions was compared using McNemar test. **Results** The SUV_{max} and tumor-to-background ratio (TBR) of lesions on ⁶⁸Ga-MY6349 PET/CT (7.75 (4.01, 16.29), 7.92 (3.96, 15.96)) were significantly higher than those on ¹⁸F-FDG PET/CT (2.04 (1.33, 4.95), 1.85 (1.18, 3.95); Z values: -14.70, -16.56, both $P < 0.001$). In terms of diagnostic performance at the patient level, ⁶⁸Ga-MY6349 PET/CT demonstrated the sensitivity of 94% (83/88), the specificity of 96% (26/27), and the accuracy of 95% (109/115), all of which were significantly superior to those of ¹⁸F-FDG PET/CT (49%

(43/88), 30% (8/27), and 44% (51/115), respectively; all $P < 0.001$). At the lesion level, ^{68}Ga -MY6349 PET/CT also showed higher diagnostic performance compared with ^{18}F -FDG PET/CT (sensitivity: 86% (399/462) vs 38% (174/462); specificity: 96% (54/56) vs 23% (13/56); accuracy: 87% (453/518) vs 36% (187/518); all $P < 0.001$). **Conclusion** ^{68}Ga -MY6349 PET/CT provides superior diagnostic efficacy compared with ^{18}F -FDG PET/CT in recurrent/metastatic PTC.

【Key words】 Thyroid neoplasms; Neoplasm recurrence, local; Neoplasm metastasis; Gallium radioisotopes; Positron-emission tomography; Tomography, X-ray computed; Fluorodeoxyglucose F18

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82422039)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20251022-00375

近年来,甲状腺癌发病率持续上升,其中甲状腺乳头状癌(papillary thyroid cancer, PTC)约占 85%,是最常见的病理类型^[1]。多数患者经手术、 ^{131}I 治疗、促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)抑制治疗后可获得良好预后,但仍有部分患者发生复发或转移,显著影响生存^[2]。在此背景下,准确评估复发、转移病灶的范围与肿瘤负荷,对指导后续治疗方案至关重要^[3]。

目前,颈部超声、胸部 CT、 ^{131}I 全身显像(whole-body scan, WBS)及 ^{18}F -FDG PET/CT 是评估复发/转移性 PTC 的常用影像学手段^[3]。然而,约 50% 的复发/转移性 PTC 因进展为碘难治而无法从 ^{131}I 诊疗中获益^[4]。在此类患者中, ^{18}F -FDG PET/CT 虽具重要价值,但其灵敏度仅 66%~86%^[3],仍难以满足临床对 PTC 复发/转移灶精准且全面评估的需求。因此,探索新的高灵敏分子影像技术具有重要意义。

滋养层细胞表面抗原 2 (trophoblast cell-surface antigen 2, Trop2)作为一种跨膜糖蛋白,在多种上皮性肿瘤中高表达,近年来已成为肿瘤分子影像及靶向治疗的重要靶点^[5]。本研究团队前期研发了针对 Trop2 的特异性分子探针 ^{68}Ga -MY6349,并证实其在包括分化型甲状腺癌在内的多种肿瘤中显示出了良好的病灶可视化潜力^[6]。本研究旨在进一步评价 ^{68}Ga -MY6349 PET/CT 在复发/转移性 PTC 中的临床诊断效能,并与 ^{18}F -FDG PET/CT 进行头对头比较。

资料与方法

1. 研究对象。本研究为非盲、单中心、前瞻性、自身对照的诊断评价观察性研究。经厦门大学附属第一医院伦理委员会批准(批件号:[2024]科研伦审字(194)号),本研究在 2024 年 11 月至 2025 年 3 月间连续招募厦门大学附属第一医院符合条件且自愿签署知情同意书的患者,所有纳入者经肿瘤科及核医学科医师评估确认符合标准。入组标准:(1)既往接受过甲状腺全切的 PTC 患者;(2)常规影像学(超声、CT 或 MR)存在结构性病灶或可疑病灶(解

剖异常,包括形态、大小或强化特征的改变)或常规影像学未见异常但随访中持续性 TSH 抑制下甲状腺球蛋白(thyroglobulin, Tg)升高(既往接受过 ^{131}I 治疗的患者 TSH 抑制下 $\text{Tg} \geq 1 \mu\text{g/L}$;既往未接受过 ^{131}I 治疗的患者 TSH 抑制下 $\text{Tg} \geq 5 \mu\text{g/L}$)且 Tg 抗体(Tg antibody, TgAb)阴性($< 20 \text{ kU/L}$);(3) PET 显像前 4 周内未接受其他治疗者。排除标准:妊娠或哺乳期女性、合并第二原发肿瘤者、拒绝签署知情同意者。最终纳入 115 例 PTC 患者,其中男 51 例、女 64 例,年龄 48(35,60)岁。

2. ^{18}F -FDG 与 ^{68}Ga -MY6349 的制备。 ^{18}F -FDG 由本科室采用标准方法在 ^{18}F -FDG 合成模块(Tracer-Lab FxFN,美国 GE 公司)中制备(放化纯 98%)。Trop2 靶向探针的前体化合物 THP-MY6349 由北京大学医学同位素中心合成制备, ^{68}Ga -MY6349 标记参考文献[6]进行,放化纯 98%。

3. PET/CT 显像与图像分析。参考文献[6],患者按照体质量($3.0 \sim 3.7 \text{ MBq/kg}$)静脉注射 ^{68}Ga -MY6349 后 1 h 行 PET/CT(Discovery MI,美国 GE 公司)显像。所得图像经 Advantage 工作站(AW4.7,美国 GE 公司)进行后处理,并采用贝叶斯惩罚似然重建算法重建。 ^{18}F -FDG PET/CT 的扫描及重建参数与 ^{68}Ga -MY6349 PET/CT 一致,但需在显像前禁食 6 h。病灶摄取的半定量指标采用 SUV_{max} 。 ^{68}Ga -MY6349 与 ^{18}F -FDG PET/CT 图像各由 1 位医师独立盲法判读,记录每个病灶的位置,根据病灶部位分为局部病变(局部复发、中央区淋巴结病变、侧颈区淋巴结病变)及远处转移(纵隔淋巴结转移、肺转移、骨转移,其他部位转移)。对于疑难或界定不明确的病灶,由资深医师进行复核,以确保结果一致。在 PET/CT 中,局灶性摄取高于背景且排除生理性摄取或炎性摄取者判定为阳性,未见明显局灶性异常摄取者判定为阴性。

4. 诊断标准。最终诊断以病理组织学为“金标准”。患者选取最可疑病灶进行活组织检查(每例患者取 1 处病灶);无法行病理学检查的患者,采用临床检查结果、常规影像学(超声、胸部 CT 或 MRI)

及血清 Tg 动态随访(随访时间不少于 6 个月)进行验证。对于随访验证的患者,采用如下阳性标准:(1)治疗(手术、 ^{131}I 或酪氨酸激酶抑制剂)后 Tg 水平降低;(2) Tg 水平稳定(TSH 抑制下 $\text{Tg} \geq 1 \mu\text{g/L}$);(3)未接受任何干预,Tg 水平连续升高;(4)临床检查和影像学检查提示存在转移病灶。阴性标准如下:(1) Tg 在无任何干预下自发降低,且随访时 Tg 维持在较低水平(既往接受过 ^{131}I 治疗的患者 $\text{Tg} < 0.2 \mu\text{g/L}$,未接受过 ^{131}I 治疗的患者 $\text{Tg} < 2.5 \mu\text{g/L}$);(2)临床检查及影像学检查结果为阴性,未提示存在转移灶^[7]。

5. 统计学分析。使用 IBM SPSS Statistics 29.0 软件进行统计分析。符合正态分布的定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,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。采用 Wilcoxon 符号秩检验比较 $^{68}\text{Ga-MY6349}$ 与 $^{18}\text{F-FDG}$ 的摄取差异;采用 McNemar 检验比较 $^{68}\text{Ga-MY6349}$ 与 $^{18}\text{F-FDG}$ PET/CT 对 PTC 复发/转移灶的诊断效能差异。双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 临床资料。115 例 PTC 患者均接受过手术治疗,其中 88 例(76.5%)术式为甲状腺全切联合颈部淋巴结清扫;88 例(76.5%)患者接受了 1 次手术治疗,69 例(60.0%)患者初始 TNM 分期为 I 期;70.4%(81/115)患者合并有淋巴结转移,其次为肺转移(19.1%, 22/115)及局部复发(11.3%, 13/115)。106 例(92.2%)患者既往曾接受过至少 1 次 ^{131}I 治疗, ^{131}I 累积剂量 $5.55(5.55, 11.10) \text{ GBq}$ 。115 例患者随访时间为 $16(12, 19)$ 个月,52 例(45.2%)患者通过病理检查确诊,其中 27.8%(32/115)患者合并有 B-Raf 原癌基因丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase, BRAF)基因突变。

2. $^{68}\text{Ga-MY6349}$ 与 $^{18}\text{F-FDG}$ 的摄取比较。 $^{68}\text{Ga-MY6349}$ 在双侧腮腺、颌下腺、双肾、胰腺呈生理性分布。总体而言,PTC 病灶对 $^{68}\text{Ga-MY6349}$ 的摄取程度明显高于 $^{18}\text{F-FDG}$ [$\text{SUV}_{\text{max}}: 7.75(4.01, 16.29)$ 和 $2.04(1.33, 4.95)$; $Z = -14.70, P < 0.001$]。此外,PTC 病灶在 $^{68}\text{Ga-MY6349}$ PET/CT 上的靶/本底比(tumor-to-background ratio, TBR)也明显高于 $^{18}\text{F-FDG}$ PET/CT [$7.92(3.96, 15.96)$ 和 $1.85(1.18, 3.95)$; $Z = -16.56, P < 0.001$]。

按照病灶部位,局部病变 $^{68}\text{Ga-MY6349}$ PET/CT

的 SUV_{max} 、TBR 分别为 $9.28(5.10, 18.41)$ 、 $9.51(5.25, 18.55)$,显著高于 $^{18}\text{F-FDG}$ PET/CT [$2.42(1.58, 5.97)$ 、 $1.67(1.12, 4.07)$; Z 值: $-13.87, -15.74$, 均 $P < 0.001$]。远处转移病灶 $^{68}\text{Ga-MY6349}$ PET/CT 的 SUV_{max} 、TBR 分别为 $4.89(1.61, 12.63)$ 、 $5.01(1.89, 10.95)$,同样高于 $^{18}\text{F-FDG}$ PET/CT [$1.49(1.06, 3.28)$ 、 $2.14(1.39, 3.58)$; Z 值: $-6.90, -5.90$, 均 $P < 0.001$]。按照病变类型,淋巴结病变在 $^{68}\text{Ga-MY6349}$ PET/CT 中的 SUV_{max} 、TBR 分别为 $9.49(5.12, 18.46)$ 、 $9.60(5.62, 17.75)$,显著高于 $^{18}\text{F-FDG}$ PET/CT [$2.45(1.60, 6.02)$ 、 $1.70(1.13, 4.86)$; Z 值: $-14.48, -16.29$, 均 $P < 0.001$]。结外病变在 $^{68}\text{Ga-MY6349}$ PET/CT 中的 SUV_{max} 、TBR 分别为 $3.78(1.43, 10.03)$ 、 $3.60(1.56, 9.83)$,亦显著高于 $^{18}\text{F-FDG}$ PET/CT [$1.35(0.96, 2.95)$ 、 $2.03(1.32, 3.21)$; Z 值: $-6.14, -4.58$, 均 $P < 0.001$]。

3. $^{68}\text{Ga-MY6349}$ 与 $^{18}\text{F-FDG}$ 的诊断效能比较。根据参考标准,88 例患者最终被判定为存在复发/转移,其中 43 例经病理证实、45 例通过随访证实;其余 27 例患者最终判定为未检测到复发/转移病灶,其中 9 例经病理进一步排除转移,18 例通过随访排除。 $^{68}\text{Ga-MY6349}$ PET/CT 在 83 例患者中检出 399 个病灶,而 $^{18}\text{F-FDG}$ PET/CT 在 43 例患者中检出 174 个病灶。在常规影像学提示可疑的病灶中,26 例患者的 54 个病灶未见 $^{68}\text{Ga-MY6349}$ 摄取;相比之下,8 例患者的 13 个病灶未见 $^{18}\text{F-FDG}$ 摄取。上述病灶经最终诊断标准(病理或随访)排除肿瘤病变。基于患者水平的分析, $^{68}\text{Ga-MY6349}$ PET/CT 的灵敏度、特异度及准确性均显著高于 $^{18}\text{F-FDG}$ PET/CT(均 $P < 0.001$)。基于病灶水平的分析, $^{68}\text{Ga-MY6349}$ PET/CT 的灵敏度、特异度及准确性同样优于 $^{18}\text{F-FDG}$ PET/CT(均 $P < 0.001$),具体数据见表 1,典型病例见图 1。

在常规影像学阴性而 TSH 抑制下 $\text{Tg} > 1 \mu\text{g/L}$ 的 24 例患者中, $^{18}\text{F-FDG}$ PET/CT 在 8 例患者中共发现 10 个病灶,而 $^{68}\text{Ga-MY6349}$ PET/CT 在 22 例患者中共发现 53 个病灶。24 例患者中,22 例患者的 54 个病灶经最终诊断为肿瘤病变,其中 10 例患者通过病理证实,12 例患者经随访证实;2 例患者未发现病变,经随访最终判定为无病状态。基于患者水平分析, $^{68}\text{Ga-MY6349}$ PET/CT 的灵敏度、特异度及准确性分别为 100%(22/22)、2/2 和 100%(24/24),而 $^{18}\text{F-FDG}$ PET/CT 分别为 36%(8/22)、2/2 和 42%(10/24);基于病灶水平分析, $^{68}\text{Ga-MY6349}$ PET/CT 的灵敏度为 98%(53/54),优于 $^{18}\text{F-FDG}$ PET/CT

表 1 ^{68}Ga -MY6349 PET/CT 与 ^{18}F -FDG PET/CT 对甲状腺乳头状癌患者及病灶的诊断效能比较

分类	^{68}Ga -MY6349			^{18}F -FDG		
	灵敏度	特异度	准确性	灵敏度	特异度	准确性
患者水平 ($n=115$)	94% (83/88)	96% (26/27)	95% (109/115)	49% (43/88)	30% (8/27)	44% (51/115)
病灶水平 ($n=518$)	86% (399/462)	96% (54/56)	87% (453/518)	38% (174/462)	23% (13/56)	36% (187/518)
局部病变 ($n=337$)	98% (291/296)	98% (40/41)	98% (331/337)	40% (117/296)	27% (11/41)	38% (128/337)
局部复发 ($n=19$)	15/17	1/2	16/19	11/17	2/2	13/19
中央区淋巴结病变 ($n=78$)	100% (76/76)	2/2	100% (78/78)	29% (22/76)	0/2	28% (22/78)
侧颈区淋巴结病变 ($n=240$)	99% (200/203)	100% (37/37)	99% (237/240)	41% (84/203)	24% (9/37)	39% (93/240)
远处转移 ($n=181$)	65% (108/166)	14/15	67% (122/181)	34% (57/166)	2/15	33% (59/181)
纵隔淋巴结转移 ($n=50$)	92% (37/40)	9/10	92% (46/50)	58% (23/40)	1/10	48% (24/50)
肺转移 ($n=111$)	50% (55/109)	2/2	51% (57/111)	20% (22/109)	0/2	20% (22/111)
骨转移 ($n=5$)	3/4	1/1	4/5	3/4	1/1	4/5
其他部位转移 ^a ($n=15$)	13/13	2/2	15/15	9/13	0/2	9/15
淋巴结病变 ($n=370$)	98% (314/320)	98% (49/50)	98% (363/370)	41% (130/320)	20% (10/50)	38% (140/370)
结外病变 ($n=148$)	60% (85/142)	5/6	61% (90/148)	31% (44/142)	3/6	32% (47/148)

注: 括号中为例数比; ^a 包括腋窝淋巴结转移、肝转移、皮下转移、肠系膜转移

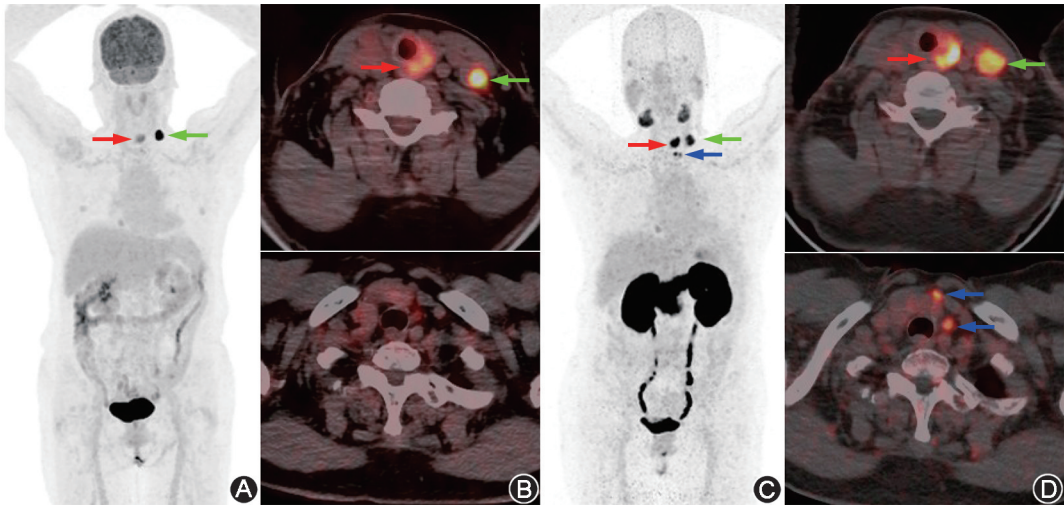


图 1 甲状腺乳头状癌(PTC)患者(女,73岁) ^{18}F -FDG 和 ^{68}Ga -MY6349 PET/CT 显像图 患者 2019 年因双侧 PTC 行手术治疗,术后行 ^{131}I 治疗(5.55 GBq), ^{131}I 治疗后全身显像(Rx-WBS)示甲状腺组织残留,随访期间甲状腺球蛋白(Tg)进行性升高(促甲状腺激素抑制状态下 Tg 13.9 $\mu\text{g/L}$),再次行经验性 ^{131}I 治疗(5.55 GBq)后 Rx-WBS 未见异常摄碘灶。 ^{18}F -FDG PET 最大密度投影(MIP;A)图和 PET/CT 融合图(B)提示左侧甲状腺床(SUV_{max} 4.32;红箭头示)及左颈淋巴结异常摄取(SUV_{max} 6.25;绿箭头示); ^{68}Ga -MY6349 PET MIP 图(C)和 PET/CT 融合图(D)提示除上述病灶 SUV_{max} 更高外[14.44(红箭头示)、8.91(绿箭头示)],还额外发现了左侧锁骨区淋巴结异常摄取(SUV_{max} 2.22,7.29;蓝箭头示),病理最终证实患者为 PTC 复发伴颈部淋巴结转移

CT 的 19% (10/54) ($P<0.001$)。

表 1 列举了 ^{68}Ga -MY6349 PET/CT 及 ^{18}F -FDG PET/CT 针对不同部位病变的诊断效能。总体分析结果显示, ^{68}Ga -MY6349 PET/CT 对局部病变、远处转移的诊断灵敏度、特异度及准确性均高于 ^{18}F -FDG PET/CT (均 $P<0.001$)。在淋巴结病变中, ^{68}Ga -MY6349 PET/CT 的灵敏度、特异度和准确性均高于 ^{18}F -FDG PET/CT (均 $P<0.001$); 在结外病变中, ^{68}Ga -MY6349 PET/CT 表现出更高的诊断灵敏度和准确性 (均 $P<0.001$)。 ^{68}Ga -MY6349 PET/CT 对局部病变的诊断准确性高于远处转移 ($P<0.001$)。

讨 论

近年来, Trop2 分子影像研究进展迅速, 主要基于其在三阴性乳腺癌、肺癌等多种实体瘤中的异常高表达, 使其成为诊断、治疗及疗效评估的关键分子靶标^[8]。目前利用核医学分子影像技术, 特别是 PET 和 SPECT 进行 Trop2 的可视化和定量评估, 对应的分子探针涵盖了单克隆抗体、抗体药物偶联物、纳米抗体等^[9]。临床前研究已广泛证实 Trop2 靶向探针在诊断显像和靶向治疗中的潜力^[9]。完整的单克隆抗体相对分子质量较大, 通常需要在注射后 96~

120 h 才能获得较高的肿瘤摄取^[10-11];而⁶⁸Ga-MY6349 作为纳米抗体,相较于传统的抗体探针,相对分子质量较小,更快的肿瘤摄取和血液清除率使其得以缩短注射到显像的时间并提高靶向效率,从而加速临床转化^[6]。本研究显示,相较于¹⁸F-FDG PET/CT,PTC 病灶在⁶⁸Ga-MY6349 PET/CT 上不仅显示出更高的摄取值,同时也有更好的图像对比度。

目前,¹⁸F-FDG PET/CT 在复发/转移性 PTC 患者临床管理中有重要价值。¹⁸F-FDG PET/CT 能在常规影像学难以发现的情况下提示病灶失分化及糖代谢水平,为后续治疗提供影像学依据^[12]。此外,病灶对¹⁸F-FDG 的摄取程度也与分化状态及生物学行为密切相关^[13]。因此,¹⁸F-FDG PET/CT 可用于复发风险高危且血清 Tg 水平升高的分化型甲状腺癌患者,特别是侵袭性组织学及¹³¹I 治疗后显像阴性的患者^[3]。然而,¹⁸F-FDG PET/CT 在临床应用中仍存在局限。首先,其灵敏度受病灶大小和分化程度影响,导致部分低代谢或微小病灶难以检出^[14]。这使得一些患者无法及时发现病灶而只能进行随访或接受不必要的经验性¹³¹I 治疗。其次,¹⁸F-FDG 并非肿瘤特异性探针,炎性反应、肉芽肿及部分良性病变也可表现为摄取增高,导致诊断结果假阳性^[15]。特别是针对 PTC 容易发生转移的颈部淋巴结,¹⁸F-FDG PET/CT 往往难以将其与炎性增生淋巴结区分,因而降低了对转移灶的特异性判别能力,限制其在精准分期和治疗决策中的应用价值。本研究中,¹⁸F-FDG 特异度较低并非完全例外^[16-17],可能与以下因素相关:首先,入组患者以颈部淋巴结可疑为主,其容易出现急、慢性炎性反应,且所有患者既往接受过手术治疗,这些因素均可导致颈部淋巴结假阳性显著增加;其次,对 Tg 水平的入组标准相对宽松,¹⁸F-FDG PET/CT 真阳性率与 Tg 水平显著相关。本研究对结构影像学可疑的患者不设 Tg 要求,且 PET/CT 判读标准参考了既往研究,局灶性摄取高于背景判定为阳性^[18-20],上述因素共同导致假阳性率高。

本课题组前期研究评估了⁶⁸Ga-MY6349 对多种实体瘤病灶可视化能力,发现⁶⁸Ga-MY6349 在 PTC 中有较高摄取^[6]。本研究中,⁶⁸Ga-MY6349 PET/CT 在 PTC 患者中的诊断准确性显著优于¹⁸F-FDG PET/CT,在降低假阳性率的同时,也显著提升了病变的检出,尤其在淋巴结病变中,⁶⁸Ga-MY6349 PET/CT 可清晰显示病变范围并准确反映肿瘤负荷。这与既往研究所示 Trop2 在 PTC 中显著高表达,并与肿瘤分期及淋巴结转移密切相关的结果一

致^[21]。与此同时,淋巴结作为 PTC 最常见的转移部位,多数淋巴结转移灶仍保持较高的 Trop2 表达,从而为 Trop2 靶向示踪剂提供了良好的结合基础,为患者后续治疗方案的制定提供了精准可靠的影像学依据。对于病变比较局限的患者,有望通过⁶⁸Ga-MY6349 PET/CT 指导进行手术清扫从而达到缓解,避免因疾病残留而进展,错过最佳治疗时机。

目前,靶向 Trop2 的抗体偶联药物(antibody-drug conjugate, ADC)治疗已用于三阴性乳腺癌、转移性尿路上皮癌及非小细胞肺癌^[22-23]。虽然 Trop2 ADC 治疗目前在 PTC 中的应用仍有待探索,但已有相关临床前研究利用靶向细胞间黏附分子 1 的 ADC 药物应用于难治性 PTC^[24]。因此,当 Trop2 ADC 应用于晚期 PTC 患者治疗时,有望通过⁶⁸Ga-MY6349 PET/CT 筛选 Trop2 ADC 治疗的优势人群,也能通过⁶⁸Ga-MY6349 PET/CT 进行无创、实时疗效评估。然而,值得注意的是,目前⁶⁸Ga-MY6349 作为纳米抗体,在正常器官(如肾脏)中的摄取量相对较高,可能不太适合用于放射性核素内照射治疗^[25]。展望未来,如果能够筛选出具有优良靶向亲和力及良好体内分布特性的多肽类化合物,则有望对转移性 PTC 进行放射靶向治疗,为放射性碘难治性 PTC 患者提供新的治疗选择。

本研究亦存在一些局限性。首先,在针对不同转移部位的亚组分析中,部分组别样本量偏小,可能影响统计检验效能,未来需扩大样本量进一步验证。其次,最终诊断并非全部基于病理“金标准”,部分病灶因体积微小、分布弥漫或位置较深,难以安全获取组织学证据。为此,本研究参考了既往研究方案^[7],采用长期临床与影像随访作为补充标准。目前所有入组患者仍在持续随访中。

综上,本研究在前瞻性临床队列中系统评估了新型 Trop2 靶向 PET 探针⁶⁸Ga-MY6349 在复发/转移性 PTC 中的诊断价值。该技术不仅能为复发/转移性 PTC 的精准分期与治疗决策提供可靠的影像学依据,也为未来 Trop2 靶向治疗患者筛选与疗效监测奠定了重要基础。因此,⁶⁸Ga-MY6349 PET/CT 有望成为现有影像手段的有效补充,推动 PTC 个体化精准诊疗的发展。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 付浩:研究实施、论文撰写、统计学分析;余玲育、吴振宇、余珊、吴思敏:研究实施;郭威、赵亮:统计学分析;吴华、王凡、陈皓莹:研究指导、论文修改、经费支持

参 考 文 献

[1] Boucai L, Zafereo M, Cabanillas ME. Thyroid cancer: a review

- [J]. JAMA, 2024, 331(5): 425-435. DOI:10.1001/jama.2023.26348.
- [2] Mazzaferri EL, Kloos RT. Clinical review 128: current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2001, 86(4): 1447-1463. DOI:10.1210/jcem.86.4.7407.
- [3] Ringel MD, Sosa JA, Baloch Z, et al. 2025 American Thyroid Association Management guidelines for adult patients with differentiated thyroid cancer[J]. Thyroid, 2025, 35(8): 841-985. DOI:10.1177/10507256251363120.
- [4] Aashiq M, Silverman DA, Na'ara S, et al. Radioiodine-refractory thyroid cancer: molecular basis of redifferentiation therapies, management, and novel therapies[J]. Cancers (Basel), 2019, 11(9): 1382. DOI:10.3390/cancers11091382.
- [5] Lombardi P, Filetti M, Falcone R, et al. Overview of Trop-2 in cancer: from pre-clinical studies to future directions in clinical settings[J]. Cancers (Basel), 2023, 15(6): 1744. DOI:10.3390/cancers15061744.
- [6] Chen H, Zhao L, Pang Y, et al. ^{68}Ga -MY6349 PET/CT imaging to assess Trop2 expression in multiple types of cancer[J]. J Clin Invest, 2024, 135(1): e185408. DOI:10.1172/JCI185408.
- [7] Fu H, Wu J, Huang J, 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.
- [8] Shvartsur A, Bonavida B. Trop2 and its overexpression in cancers: regulation and clinical/therapeutic implications[J]. Genes Cancer, 2015, 6(3-4): 84-105. DOI:10.18632/genesandcancer.40.
- [9] Liu Y, Huang W, Saladin RJ, et al. Trop2-targeted molecular imaging in solid tumors: current advances and future outlook[J]. Mol Pharm, 2024, 21(12): 5909-5928. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.4c00848.
- [10] Chen W, Li M, Younis MH, et al. ImmunoPET of trophoblast cell-surface antigen 2 (Trop-2) expression in pancreatic cancer[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2022, 49(3): 861-870. DOI:10.1007/s00259-021-05563-1.
- [11] Li C, Liu J, Yang X, et al. Theranostic application of $^{64}\text{Cu}/^{177}\text{Lu}$ -labeled anti-Trop2 monoclonal antibody in pancreatic cancer tumor models[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2022, 50(1): 168-183. DOI:10.1007/s00259-022-05954-y.
- [12] 中国临床肿瘤学会核医学专业委员会, 中国临床肿瘤学会甲状腺癌专业委员会, 中华医学会核医学分会, 等. 放射性碘难治性分化型甲状腺癌诊治管理指南(2024 版)[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2024, 44(6): 359-372. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20240125-00034. Nuclear Medicine Expert Committee of Chinese Society of Clinical Oncology, Thyroid Cancer Expert Committee of Chinese Society of Clinical Oncology, Chinese Society of Nuclear Medicine, et al. Management guidelines for radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer (2024 edition)[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2024, 44(6): 359-372. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20240125-00034.
- [13] Choi EK, Chong A, Ha JM, et al. Clinicopathological characteristics including BRAF V600E mutation status and PET/CT findings in papillary thyroid carcinoma[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2017, 87(1): 73-79. DOI:10.1111/cen.13335.
- [14] Qiu ZL, Wei WJ, Shen CT, 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. DOI: 10.1038/s41598-017-03001-7.
- [15] Ryu KH, Yoon S, Baek HJ, et al. Cervical lymph nodes detected by F-18 FDG PET/CT in oncology patients: added value of subsequent ultrasonography for determining nodal metastasis[J]. Medicina (Kaunas), 2019, 56(1): 16. DOI:10.3390/medicina56010016.
- [16] Frilling A, Tecklenborg K, Görges R, et al. Preoperative diagnostic value of [^{18}F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with radioiodine-negative recurrent well-differentiated thyroid carcinoma[J]. Ann Surg, 2001, 234(6): 804-811. DOI: 10.1097/0000658-200112000-00012.
- [17] Ozkan E, Aras G, Kucuk NO. Correlation of ^{18}F -FDG PET/CT findings with histopathological results in differentiated thyroid cancer patients who have increased thyroglobulin or antithyroglobulin antibody levels and negative ^{131}I whole-body scan results[J]. Clin Nucl Med, 2013, 38(5): 326-331. DOI:10.1097/RLU.0b013e318286827b.
- [18] Kubota R, Yamada S, Kubota K, et al. Intratumoral distribution of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in vivo: high accumulation in macrophages and granulation tissues studied by microautoradiography[J]. J Nucl Med, 1992, 33(11): 1972-1980.
- [19] Schlüter B, Bohuslavizki KH, Beyer W, et al. Impact of FDG PET on patients with differentiated thyroid cancer who present with elevated thyroglobulin and negative ^{131}I scan[J]. J Nucl Med, 2001, 42(1): 71-76.
- [20] Jiang Y, Wen B, Li C, et al. The performance of ^{68}Ga -FAP1-04 PET/CT in head and neck squamous cell carcinoma: a prospective comparison with ^{18}F -FDG PET/CT[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2023, 50(7): 2114-2126. DOI:10.1007/s00259-023-06138-y.
- [21] Guan H, Guo Z, Liang W, et al. Trop2 enhances invasion of thyroid cancer by inducing MMP2 through ERK and JNK pathways[J]. BMC Cancer, 2017, 17(1): 486. DOI: 10.1186/s12885-017-3475-2.
- [22] Rugo HS, Bardia A, Marmé F, et al. Overall survival with sacituzumab govitecan in hormone receptor-positive and human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer (TROPICS-02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial[J]. Lancet, 2023, 402(10411): 1423-1433. DOI:10.1016/S0140-6736(23)01245-X.
- [23] Tagawa ST, Balar AV, Petrylak DP, et al. TROPHY-U-01: a phase II open-label study of sacituzumab govitecan in patients with metastatic urothelial carcinoma progressing after platinum-based chemotherapy and checkpoint inhibitors[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(22): 2474-2485. DOI:10.1200/JCO.20.03489.
- [24] Zhang P, Tao C, Shimura T, et al. ICAM1 antibody drug conjugates exert potent antitumor activity in papillary and anaplastic thyroid carcinoma[J]. iScience, 2023, 26(8): 107272. DOI: 10.1016/j.isci.2023.107272.
- [25] Keyaerts M, Xavier C, Heemskerk J, et al. Phase I study of ^{68}Ga -HER2-nanobody for PET/CT assessment of HER2 expression in breast carcinoma[J]. J Nucl Med, 2016, 57(1): 27-33. DOI:10.2967/jnumed.115.162024.

(收稿日期:2025-10-22)