



تصویربرداری هسته‌ای در بیماران مبتلا به سرطان تیروئید تمایز یافته با اسکن ید رادیواکتیو منفی

علیرضا امامی اردکانی (MD)^{۱*}، نجمه کرمزاده زیارتی (MD)^{۱**}، یلدا صالحی (MD)^۱،
ریحانه منافی فرید (MD)^۱، ارمغان فرداصفهانی (MD)^۱، پرهام گرامی فر (PhD)^۱، داود بیکی (PharmD)^۱،
مهندی اخلاقی (PhD)^۱، بابک فلاحتی (MD)^۱

^۱ مرکز تحقیقات پزشکی هسته‌ای، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

(دریافت مقاله: ۱۴۰۱/۰۹/۱۵ - پذیرش مقاله: ۱۴۰۱/۰۷/۲۴)

چکیده

زمینه: سرطان تیروئید شایع‌ترین بدخیمی غدد درونریز در جهان است، با این حال این بیماران در صورت دریافت درمان مناسب و به موقع، معمولاً میزان بقای بالایی را تجربه می‌کنند. در این میان بیمارانی که تحت عنوان سرطان تیروئید تمایز یافته با تیروگلوبولین بالا و اسکن ید منفی [Differentiated thyroid cancer with thyroglobulin elevation and negative iodine scintigraphy (TENIS)] دسته‌بندی می‌شوند، همواره یک چالش تشخیصی - درمانی محسوب می‌شوند.

مواد و روش‌ها: جستجوی جامع مقالات منتشر شده در پایگاه داده PubMed/MEDLINE در مورد تصویربرداری هسته‌ای در سرطان متایز تیروئید با افزایش تیروگلوبولین و سیستی گرافی منفی ید انجام شد و تمام مطالعات انسانی انجام گرفته در این زمینه بررسی شدند. یافته‌ها: در این مطالعه مروی، به بررسی چهار گروه عمده در زمینه تصویربرداری با هدف شناسایی گیرنده‌های GLUT، PSMA، SSTR و FAP در بیماران TENIS، پرداخته شده است. نرخ تشخیصی $[^{18}\text{F}]$ FDG PET/CT-2 در این بیماران بر اساس مطالعات مختلف ۶۳-۸۱ درصد $[^{68}\text{Ga}]$ Ga-FAPI PET/CT، $[^{68}\text{Ga}]$ Ga-PSMA PET/CT، $[^{68}\text{Ga}]$ Ga-DOTATATE PET/CT و $[^{68}\text{Ga}]$ Ga-FAP PET/CT شده است. همچنین اسکن‌های نتایج خوبی در این بیماران نشان داده‌اند.

نتیجه گیری: تصویربرداری به روش $[^{68}\text{Ga}]$ Ga-FAPI PET/CT بالاترین نرخ تشخیصی را در بین این بیماران دارد که با توجه به قابلیت ترانوستیک FAPI و همچنین با در نظر گرفتن عوارض فراوان و معیارهای ورودی محدود درمان با مهارکننده‌های تیروزین کیناز که تا به امروز قدم بعدی در درمان بیماران TENIS بوده است، ارزش انجام مطالعات گسترده‌تر در این زمینه را دارا می‌باشد.

وازگان کلیدی: تصویربرداری هسته‌ای، سرطان تیروئید، اسکن ید رادیواکتیو، اسکن ید رادیواکتیو منفی

* تهران، مرکز تحقیقات پزشکی هسته‌ای، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

بیماران مبتلا به سرطان تیروئید تمایز یافته پس از جراحی و دریافت ید رادیواکتیو، به وسیله اندازه‌گیری سطح تیروگلوبولین سرم، سونوگرافی و اسکن تمام بدن با رادیواکتیو یا [whole body radioiodine scan(WBIS)] پیگیری می‌شوند و در موارد عود، درمان مناسب (شامل جراحی، ید رادیواکتیو، رادیوتراپی و غیره) را دریافت می‌کنند (۷). معمولاً تطابق خوبی بین افزایش سطح تیروگلوبولین (عود بیوشیمیابی) و وجود ضایعات جاذب ید در WBIS (عود آناتومیک) مشاهده می‌شود، با این حال در برخی بیماران که در ابتداء تحت عنوان سرطان تیروئید تمایز یافته و جاذب ید رادیواکتیو شناخته شده‌اند، شواهد عود بیوشیمیابی بدون شواهدی از عود/ متاستاز دوردست در WBIS مشاهده می‌شود (۹). این بیماران که تحت عنوان سرطان تیروئید تمایز یافته با تیروگلوبولین بالا و WBIS منفی [Differentiated thyroid cancer with thyroglobulin elevation and negative iodine scintigraphy (TENIS)] همواره یک چالش تشخیصی- درمانی محسوب می‌شوند. علت این امر از دست دادن توانایی سلول‌های بدخیم به تغییر ید درون سلول‌های سرطانی می‌باشد (۱۰). در این موارد، در گذشته پیشنهاد می‌شد بیمارانی که بدون وجود شواهد آناتومیک از بیماری، سطح تیروگلوبولین با تحریک TSH کمتر از ۱۰ نانوگرم بر rhTSH میلی لیتر و یا سطح تیروگلوبولین با تحریک کمتر از ۵ نانوگرم بر میلی لیتر دارند را می‌توان بدون اقدام درمانی خاصی در بازه‌های زمانی کوتاه‌تر پیگیری کرد، ولی در مواردی که سطح تیروگلوبولین بالای این مقادیر است، می‌توان یک دوره درمان تجربی با اقدام ۱۰۰-۲۰۰mCi I-131 را امتحان کرد. این اقدام درمانی در برخی از بیماران منجر به مشاهده باقیمانده بیماری

مقدمه

سرطان تیروئید شایع‌ترین بدخیمی غدد درون‌ریز در جهان است و میزان بروز و شیوع این سرطان بنا بر شرایط جغرافیایی، محیطی و نژادی متغیر می‌باشد (۱). بررسی‌های اپیدمیولوژیک نشان می‌دهد بروز سرطان تیروئید تمایز یافته در ایران به ترتیب در خانم‌ها و آقایان $3/5$ و $0/1$ در هر $100/1000$ نفر بوده است (۲)، که تقریباً مشابه با آمار دنیا می‌باشد (۱). شیوع این بیماری در ارزیابی که از سال ۱۹۹۷ تا ۲۰۱۹ در ایران انجام شد، $3/5$ درصد ($2/7-4/4$: CI: ۹۵) گزارش شده است؛ که از این میان $80-85$ درصد تومورهای تیروئیدی از نوع پاپیلاری و $10-15$ درصد فولیکولار می‌باشند. این بیماران در صورت دریافت درمان مناسب و به موقع، معمولاً میزان بقای بالایی را تجربه می‌کنند (۳). اگر چه میزان مرگ و میر مربوط به سرطان تیروئید به دلیل پیشرفت روش منحصر به فرد تشخیص و درمان با ید رادیواکتیو نسبت به سایر سرطان‌ها کمتر است، با این حال نرخ عود نسبتاً بالای 25 درصد طی 10 سال (۴ و ۵) و موارد مقاوم به درمان با ید رادیواکتیو (۶) نشان دهنده نیاز به تحقیقات بیشتر در این زمینه می‌باشد. از دیرباز، جراحی و به دنبال آن دریافت ید رادیواکتیو درمان اصلی این بیماران بوده است که پیش آگهی خیلی خوبی را به همراه داشته است. هر دو پاتولوژی کارسینوم پاپیلاری و کارسینوم فولیکولی تیروئید جاذب ید رادیواکتیو بوده و معمولاً به خوبی به درمان با ید رادیواکتیو پاسخ می‌دهند (۷). با این حال، وجود برخی فاکتورها از جمله متاستازهای دوردست، سن بیشتر از 50 سال، اندازه تومور اولیه بیش از 4 سانتی‌متر، وجود سلول هرتل در نمونه بافت‌شناسی، وجود تهاجم قابل ملاحظه عروقی و همچنین پاتولوژی (FTC) follicular thyroid cancer با پیش آگهی بدی همراه هستند (۷ و ۸).

مطالعات انسانی انجام گرفته در این زمینه بررسی شدند. در نهایت مقالات با محوریت تصویربرداری هسته‌ای SSTR، GLUT، GLP-1R، FAP و PSMA مبتنی بر هدف‌های تشخیصی قرار گرفتند.

یافته‌ها

تصویربرداری $[18\text{F}]\text{FDG PET/CT}$

$[18\text{F}]\text{FDG PET/CT}$ -2 کاربرد وسیعی در ارزیابی تومورها در پزشکی دارد (۱۴)، با این حال ماهیت کم تهاجمی برخی از انواع سرطان‌ها، از جمله DTC، جایگاه تشخیصی این روش ارزشمند را در این بیماری کاهش داده است (۱۵). از دست دادن توانایی جذب ید در سلول‌های DTC معمولاً با تهاجمی شدن و افزایش جذب گلوکز همراه است (۱۰)، بنابراین، $[18\text{F}]\text{FDG PET/CT}$ -2 را می‌توان برای موارد پرخطر و یا در صورت وجود شواهد تمایززدایی یا تهاجمی شدن سلول‌های DTC، از جمله بیماران TENIS، سرطان‌های تیروئید با تمایز ضعیف و کارسینوم‌های مهاجم سلول هرتل، و همچنین در بیماران با خطر بالای پیشرفت سریع بیماری مورد استفاده قرار داد (۱۶).

در مطالعاتی که در زمینه کاربرد $[18\text{F}]\text{FDG PET/CT}$ -2 در بیماران TENIS انجام شده است، نرخ تشخیصی این مدلایته حدود ۶۳-۶۸ درصد گزارش شده است؛ که این درصد، در بیمارانی که سطح Thyroglobulin (Tg) نانوگرم بر میلی‌لیتر 10^{10} داشتند، بیشتر و حدود ۷۲ درصد بوده است (۶ و ۱۷). با این حال، حساسیت و ویژگی ارزیابی می‌توانند بسیار متفاوت باشد (۱۸ و ۱۹). در مطالعه کرپا (Crippa) و همکاران، در بیماران با عود

در اسکن پس از درمان می‌شود. با این حال، در اکثر موارد اسکن پس از درمان هم شواهدی از بیماری را نشان نمی‌دهد و سطح تیروگلوبولین سرم بالا باقی می‌ماند؛ در این موارد بیمار " مقاوم به درمان با ید رادیواکتیو" نامگذاری می‌شود و از درمان بیشتر با I-131 سودی نمی‌برد (۷).

از دست دادن توانایی تغییض ید درون سلول‌های سلطانی معمولاً همراه با افزایش متابولیسم گلوکز و یا بیان دیگر مارکرهای سطح سلولی از جمله SSTR و PSMA می‌باشد (۱۰-۱۳)؛ لذا مطالعات بسیاری در زمینه کاربرد دیگر روش‌های تصویربرداری هسته‌ای مانند $[18\text{F}]\text{FDG PET/CT}$ -2، به منظور مشخص کردن محل متاستاز در این بیماران انجام شده است (۶)، که در این مطالعه مروری به آن‌ها می‌پردازیم. لازم به ذکر است اولین گزینه تشخیصی در بیماران TENIS، contrast enhanced CT (CECT) از ناحیه انجام (گردن و قفسه سینه می‌باشد. این روش تصویربرداری در تشخیص درگیری لنفاوی در نواحی مرکزی گردن، مدیاستنوم و پشت نای، و همچنین میکرومتاستازهای ناحیه ریه بسیار کمک کننده است (۷). با این همه، در بسیاری از بیماران نواحی عود با استفاده از CECT قابل شناسایی نبوده و نیاز به بررسی بیشتر وجود دارد. لذا، در ادامه به جایگاه تصویربرداری $[18\text{F}]\text{FDG PET/CT}$ -2 و سایر روش‌های پزشکی هسته‌ای در این بیماران پرداخته می‌شود.

مواد و روش‌ها

جستجوی جامع مقالات منتشر شده در پایگاه داده PubMed/MEDLINE در مورد تصویربرداری هسته‌ای در سرطان تمایز تیروئید با افزایش تیروگلوبولین و سیتی گرافی منفی ید انجام شد و تمام

در نهایت اهمیت و جایگاه 2-[18F]FDG PET/CT در مدیریت بیماران سرطان تیروئید با عود بیوشیمیابی بر کسی پوشیده نیست، با این حال مواردی از بیماران با عود بیوشیمیابی که علاوه بر WBIS، تصویربرداری آناتومیک و اسکن 2-[18F]FDG PET/CT 2 آنها نیز منفی می‌باشد، و همچنین امکان استفاده از قابلیت ترانوستیک سایر رادیوداروهای موجود، نشان دهنده اهمیت پرداختن به سایر مطالیه‌های تصویربرداری پزشکی هسته‌ای می‌باشد.

SSTR تصویربرداری مبتنی بر

اکثر تاید آنالوگ سوماتوستاتین بوده که نوروپیتیدی ۱۴ آمینواسیدی می‌باشد، که از طریق رسپتورهای خلال غشایی پروتئین G عمل می‌کند (۲۳). رسپتور سوماتوستاتین در برخی بافت‌های طبیعی بدن بیان می‌شوند، اما در بدینهای مثل تومورهای نوراندوکرین و برخی انواع کارسینوم تیروئید بیش از حد ظاهر می‌گردد و این اساس استفاده از آنالوگ سوماتوستاتین نشاندار در تصویربرداری از این ضایعات می‌باشد (۲۳ و ۲۴). در سال ۱۳۹۲، آتكینسون (Atkinson) و همکاران، به بررسی بروز رسپتورهای سوماتوستاتینی در بیماران تیروئیدی پرداختند. از ۶۷ بیمار تیروئیدی بررسی شده، ۱۲ نفر مبتلا به DTC بودند. شایع‌ترین رسپتور سوماتوستاتینی در این بیماران 5 SSTR5 (۱۱ بیمار از ۱۲ بیمار) و SSTR2b (۱۰ بیمار از ۱۲ بیمار) بود (۲۴).

مطالعات متعدد انجام شده بر روی بروز رسپتورهای سوماتوستاتینی در سرطان‌های تیروئید غیر مدولاری، ابراز داشته‌اند که بروز رسپتورهای سوماتوستاتینی می‌تواند در جهت شناسایی تومورهای تمایز یافته تیروئید که WBIS منفی دارند، مفید باشد و در این زمینه می‌توان از آنالوگ‌های سوماتوستاتینی متصل به رادیو داروهای

بیوشیمیابی و WBIS منفی، حساسیت و ویژگی به ترتیب ۷۵ و ۸۵ درصد گزارش شده است (۱۹). در مطالعه‌ای دیگر حساسیت و ویژگی 2-[18F]FDG PET/CT در ارزیابی موارد عود بیوشیمیابی در بیماران بدون تحریک TSH به ترتیب ۷۹ و ۷۵ گزارش شده بود (۶).

علاوه بر قدرت تشخیصی، مسئله مهم دیگری که درباره انجام اسکن 2-[18F]FDG PET/CT در بیماران با عود بیوشیمیابی مطرح است، انتخاب مناسب بیماران جهت انجام 2-[18F]FDG PET/CT می‌باشد. در حال حاضر تصور می‌شود سطوح بالاتر Tg نشان دهنده حجم بیشتر ضایعات تومورال بوده و شانس تشخیص با 2-[18F]FDG PET/CT ۲ را افزایش می‌دهد. با اینکه حد آستانه دقیقی برای این بیماران معروفی نشده است، بیماران با سطح Tg بالای ۱۰ نانوگرم بر میلی لیتر به عنوان کاندیداهای مناسبی جهت انجام 2-[18F]FDG PET/CT در نظر گرفته می‌شوند (۷ و ۲۰). مطالعات دیگری نشان می‌دهند که بیماران عود بیوشیمیابی با سطوح پایین‌تر Tg هم از ارزیابی با 2-[18F]FDG PET/CT سود می‌برند (۱۷ و ۲۱). در یک مطالعه توسط ژیوانلا (Giovanella) و همکاران، سطح Tg تحریک شده بیشتر از ۵/۵ نانوگرم بر میلی لیتر با سطح Tg تحریک نشده که ۵/۵ نانوگرم بر میلی لیتر با حساسیت ۸۸ درصد و ویژگی ۷۴ درصد (۲۱)، و در مطالعه وورال (Vural) و همکاران، سطح Tg تحریک شده بیشتر از ۱/۹ نانوگرم بر میلی لیتر یا Tg تحریک شده بیش از ۳۸/۲ نانوگرم بر میلی لیتر بیشترین دقت تشخیصی را نشان دادند (۲۲). در نهایت، در یک مطالعه مروری بر اساس مطالعه چند مرکزی اروپایی، حساسیت برای سطح $Tg > 5$ نانوگرم بر میلی لیتر بدون تحریک معادل ۱۰۰ درصد بود و در بیماران با سطح Tg TSH کمتر از ۵ معادل ۸۷ درصد گزارش شد (۱۹).

متاستاتیک ۱۰۰ درصد، در متاستاز استخوان ۸۳/۳ درصد، و در متاستاز ریه ۶۳/۲ درصد می‌باشد. در این مطالعه نیز میزان مثبت شدن اسکن در بیمارانی که Tg بالاتری داشتند، بیشتر بود (۲۷).

در مقایسه‌ای که ساگر (Sager) و همکاران، با استفاده از آنالوگ‌های سوماتوستاتینی ($[99m\text{Tc}]\text{Tc-HYNIC}$ - HYNIC-TOC و $[99m\text{Tc}]\text{Tc-MIBI}$ بر $[18\text{F}]\text{FDG}$, TATE ۲۰ بیمار TENIS انجام دادند، تعداد کل ضایعات یافت شده در اسکن‌های سوماتوستاتینی ۴۸ ضایعه، در FDG ۷۴ ضایعه و در MIBI ۲۵ ضایعه بود. با این حال در سطح بیماران، هر دو اسکن سوماتوستاتینی و $[18\text{F}]\text{FDG}$ -۲-۲ هر دو ۱۵ بیمار را شناسایی کردند، هر چند که در ۸ ناحیه آناتومیک این ۱۵ بیمار، بین یافته‌های $[18\text{F}]\text{FDG}$ -۲-۲ و اسکن سوماتوستاتینی تطابق وجود نداشت، که این می‌تواند ناشی از ماهیت متفاوت هدف مورد شناسایی در هر یک از این دو اسکن باشد. همچنین اسکن MIBI تنها ۱۱ بیمار را به صورت مثبت شناسایی کرد (۲۸).

در مطالعه‌ای که پدھی (Padhy) و همکاران، در ۸ بیمار TENIS با اسکن $[18\text{F}]\text{FDG PET/CT}$ -۲-۲ منفی انجام دادند، $[68\text{Ga}]\text{Ga-DOTATATE PET/CT}$ داشتند، که از بین ۳ بیمار ۵ (۶۲/۵ درصد) بیمار را شناسایی کنند، که از بین ۲ بیمار باقی مانده، ۲ بیمار متاستاز ریوی بدون جذب $[68\text{Ga}]\text{Ga-DOTATATE}$ داشتند و در یک بیمار هیچ ضایعه‌ای پیدا نشد (۲۹). یافته‌های این مطالعه با مطالعه Demirci (Demirci) و همکاران که نرخ تشخیصی اسکن $[68\text{Ga}]\text{Ga-DOTATATE/NOC PET/CT}$ را در بیماران DTC با WBIS منفی ۶۲ درصد برآورد کردند، منطبق بود (۳۰). همچنین، جویس (Jois) و همکاران که بیماران DTC با WBIS منفی را از نظر قابلیت درمان با

$\text{TC-99m SPECT In-111}$) و همچنین رادیوداروهای (Ga-68) PET انجام شده در این زمینه، نتایج متناقضی داشته‌اند که این می‌تواند به دلیل پروتکل تصویربرداری متفاوت، محل و سایز تومور و تفاوت‌های موجود در بروز ساب تایپ‌های مختلف رسپتور سوماتوستاتین باشد (۲۵).

در مطالعه‌ای که توسط گورجس (Gorges) و همکاران، با استفاده از اسکن $[111\text{In}]\text{In-Pentetretotide}$ در بیماران مبتلا به سرطان تیروئید متاستاتیک غیر MTC با WBIS منفی و سطح تیروگلوبولین بالا طراحی کردند نشان داده شد که در ۷۴ درصد بیماران، اسکن $[111\text{In}]\text{In-Pentetretotide}$ مثبت بود و از این میان، ۲۷ درصد این بیماران سطح Tg زیر ۱۰ نانوگرم بر میلی لیتر و ۸۵ درصد، Tg بالای ۱۰ نانوگرم بر میلی لیتر داشتند. تطابق با یافته‌های هیستوپاتولوژیک نیز نشان داد که هر تل سل کارسینوم بالاترین میزان جذب را داشته است (۲۶). در مطالعه‌ای دیگر به منظور بررسی کاربرد تشخیصی اسکن $[99m\text{Tc}]\text{Tc-HYNIC-TOC}$ در بیماران TENIS، دیده شد که یافته‌های اسکن در مقایسه با معیارهای استاندارد- طلایی (بیوپسی و یا سایر یافته‌های تصویربرداری) دارای حساسیت ۸۸/۴ درصد، ویژگی ۱۰۰ درصد و دقت ۸۹/۲ درصد می‌باشد. حساسیت $[99m\text{Tc}]\text{Tc-HYNIC-TOC}$ برای بیماران مبتلا به مراحل III و IV بالاتر بود (۹۳/۷ درصد) (۱۲). در مطالعه‌ای دیگر با استفاده از رادیو داروی $[99m\text{Tc}]\text{Tc-EDDA/HYNIC-TOC}$ مبتلا به سرطان تیروئید مقاوم به ید رادیواکتیو نشان داده شد که اسکن‌های سوماتوستاتینی با نرخ تشخیصی ۶۷/۴ درصد، دارای حساسیت ۶۹ درصد و ویژگی ۷۸/۶ درصد می‌باشد. همچنین در این مطالعه نشان داده شد حساسیت اسکن سوماتوستاتینی در تشخیص گره‌های لنفاوی

اندوتیال عروقی تومور می‌باشد و این یافته با اندازه تومور و تهاجم عروقی مرتبط می‌باشد (۳۲-۳۴). همچنین در مطالعه‌ای درباره جذب [68Ga]Ga-PSMA از میان ضایعات تیروئید جاذب [68Ga]Ga-PSMA که به طور تصادفی در تصاویر بیمارانی که به منظور ارزیابی سرطان پروستات تحت تصویربرداری [68Ga]Ga-PSMA PET/CT حدود یک چهارم بیماران ضایعات بدخیم داشتند که از این میان، اکثریت PTC بودند (۳۵). در همین راستا، مطالعه سولینی (Sollini) و همکاران، نشان داد PSMA، نشانگر تشکیل عروق جدید که توسط DTC بیان می‌شود، در پیش‌بینی تهاجم تومور و سرانجام بیمار کمک می‌کند (۳۶).

در مطالعه‌ای که Moore و همکاران، (۳۷) با استفاده از یک پایگاه داده نگهداری نمونه‌های پاتولوژی انجام دادند، ۳۷ نمونه DTC اولیه (۱۱ نمونه پاپیلاری کلاسیک، ۹ نمونه پاپیلاری-واریان فولیکولی، ۱۱ نمونه فولیکولی، و ۶ نمونه مقاوم به ید رادیواکتیو)، ۵ نمونه کارسینوم آنапلاستیک، ۱۲ نمونه از غدد لنفاوی متاستاتیک و ۹ نمونه متاستاز دوردست، و همچنین ۲۱ ندول خوش‌خیم و ۷ نمونه بافت تیروئید طبیعی از نظر بیان مارکر اندوتیال عروقی CD31 و PSMA مورد ارزیابی قرار گرفتند. نتیجه مطالعه نشان داد که PSMA در بافت نرم‌التر تیروئید بیان نمی‌شود. همچنین، نمونه‌های DTC در مقایسه با تومورهای خوش‌خیم، بیان PSMA بالاتری را هم از نظر شدت و هم درصد بیان در عروق نشان دادند. در میان زیرگروههای بافت‌شناسی، PTC کلاسیک، کارسینوم تیروئید فولیکولی و کارسینوم‌های مقاوم به ید رادیواکتیو، بیشترین درصد رنگ‌آمیزی PSMA (به ترتیب از متوسط تا قوی) را نشان دادند. بیان PSMA در نمونه‌های

[177Lu]Lu-DOTATATE درصد که ۶۳ درصد از بیماران TENIS مورد مطالعه اسکن [68Ga]Ga-DOTATATE PET-CT/[99mTc]Tc-HYNIC-TOC مثبت دارند که بر اساس مقایس چشمی (مقایسه جذب ضایعه با کبد)، ضایعات ۳ بیمار جذب گردید III و IV نشان دادند و کاندید درمان با [177Lu]Lu-DOTATATE در نهایت مطالعه و راکیمیس (Vrachimis) و همکاران که در راستای مقایسه دو اسکن [68Ga]Ga-DOTATATE PET/MR و 2-[18F]FDG PET/CT انجام شد، نشان داد که در ارزیابی مبتنی بر ضایعات، نرخ تشخیصی 2-[68Ga]Ga-DOTATATE PET/MR Diffusion-(DWI) و [18F]FDG PET/CT weighted MRI به ترتیب ۸۱، ۹۳ و ۳۳ درصد می‌باشد، بدین صورت که در ارزیابی ضایعات ریه ۲-[18F]FDG PET/CT عملکرد بهتری را نسبت به سایر مдалیته‌ها داشته و در ارزیابی ضایعات خارج کبدی، [68Ga]Ga-DOTATATE PET/MR تشخیصی بهتری داشته است و اسکن DWI در مقایسه با دو اسکن دیگر، ضایعات خیلی کمی را شناسایی می‌کند. لذا به نظر می‌رسد، 2-[18F]FDG PET/CT و [68Ga]Ga-DOTATATE PET/MR نقش مکملی در ارزیابی بیماران TENIS داشته باشند. همچنین، DWI نمی‌تواند جایگزین 2-[18F]FDG PET/CT برای نظارت پس از عمل بیماران TENIS شود (۱۳).

[68Ga]Ga-PSMA PET/CT تصویربرداری مطالعات مختلفی در زمینه بیان PSMA در سرطان تیروئید، از جمله بیماران TENIS انجام شده است که همگی نشان می‌دهند بیان PSMA مربوط به سلول‌های

همچنین، سطح Tg او ابتدا کاهش یافت ولی طی ۷ ماه پس از درمان، پیشرفت بیماری در تصویربرداری و افزایش سطح Tg مشاهده شد (۴۰). در مطالعه‌ای دیگر بر بیماران سرطان تیروئید با ضایعات مقاوم/ عود کنده گردن در تصاویر PSMA-2-[¹⁸F]FDG، بیان WBIS به روش ایمونوھیستوشیمیایی بررسی شد و نتایج نشان داد در دو سوم این بیماران PSMA بیان می‌شود که شدت بیان آن با پیش آگهی بیماران نسبت معکوس دارد و بیان پیشتر PSMA به معنای "بقای بدون پیشرفت بیماری" کمتر می‌باشد (۴۱). با این حال بر اساس نتایج جست وجودی تیم نویسنده این مقاله، اسکن 2-[¹⁸F]FDG/[⁶⁸Ga]Ga-PSMA PET/CT در مطالعات ذکر شده تنها در بیماران با اسکن مثبت PET/CT بررسی شده است و لذا نرخ تشخیصی آن در کل بیماران TENIS در دسترس نمی‌باشد.

[⁶⁸Ga]Ga-FAPI PET/CT تصویربرداری

با توجه به نتایج درخشنان تصویربرداری [⁶⁸Ga]Ga-FAPI PET/CT در انواع سرطان‌ها، بسیاری از مطالعات به بررسی پتانسیل تشخیصی- درمانی radiolabeled-FAPI در سرطان‌های مقاوم از جمله بیماران TENIS پرداخته‌اند (۴۲ و ۴۳). در مطالعه چن (Chen) و همکاران، با هدف ارزیابی پتانسیل [⁶⁸Ga]Ga-FAPI PET/CT برای تشخیص ضایعات سرطان تیروئید در بیماران TENIS، ۲۴ بیمار مورد اریابی قرار گرفتند. از این میان، در تجزیه و تحلیل مبتنی بر بیمار، در ۸۷/۵ درصد (۲۱/۲۲) بیماران متاستاز تشخیص داده شد و به جز متاستاز غدد لنفاوی در ۳ بیمار و متاستاز ریه در ۳ بیمار دیگر، سایر ضایعات از جمله متاستازهای لنفاوی و متاستاز دوردست مانند ریه،

متاستازهای دوردست (۱۰۰ درصد) و در نمونه‌های غدد لنفاوی (۶۷ درصد) نیز دیده شد. تمامی این یافته‌ها نشان دهنده جایگاه بالقوه PSMA به عنوان یک هدف تشخیصی-درمانی جدید در سرطان‌های متاستاتیک و مقاوم به ید رادیواکتیو می‌باشد.

در مطالعه‌ای که توسط لوتجه (Lütje) و همکاران، انجام شد (۳۸)، شش بیمار TENIS با اسکن 2-[¹⁸F]FDG PET/CT مثبت با انجام [⁶⁸Ga]Ga-PSMA PET/CT گرفتند که از این میان، در ۵ بیمار از ۶ بیمار، ضایعات متاستاتیک جذب [⁶⁸Ga]Ga-PSMA نشان دادند. در مطالعه‌ای دیگر (۳۹) ده بیمار مبتلا به DTC که بر اساس نتایج 2-[¹⁸F]FDG PET/CT دارای ۳۲ ضایعه متاستاتیک بودند، با استفاده از [⁶⁸Ga]Ga-PSMA PET/CT ۹۳/۷۵ درصد ضایعات شناسایی شد. این نتایج اولیه نشان داد که [⁶⁸Ga]Ga-PSMA PET/CT ممکن است برای مرحله‌بندی بیماران مبتلا به DTC متاستاتیک و همچنین برای شناسایی بیمارانی که واجد شرایط درمان با [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA هستند مفید باشد. با این حال نتایج مطالعه‌ای که در سال ۱۳۹۹ به منظور بررسی پاسخ به درمان [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA انجام شد، از ۵ بیمار مورد بررسی که همگی ضایعات متاستاتیک جاذب [⁶⁸Ga]Ga-PSMA را نشان دادند، بر اساس شدت جذب ضایعات، تنها ۳ مورد برای درمان با [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA پیشنهاد شدند و در نهایت ۲ بیمار تحت درمان قرار گرفتند. از ۲ بیمار مورد بررسی، یک بیمار در تصویربرداری یک ماه بعد از درمان، بیماری پیشرونده به همراه افزایش سطح Tg را نشان داد. بیمار دوم پاسخ نسبی و موقت متاستازهای ریوی و کبدی را نشان داد.

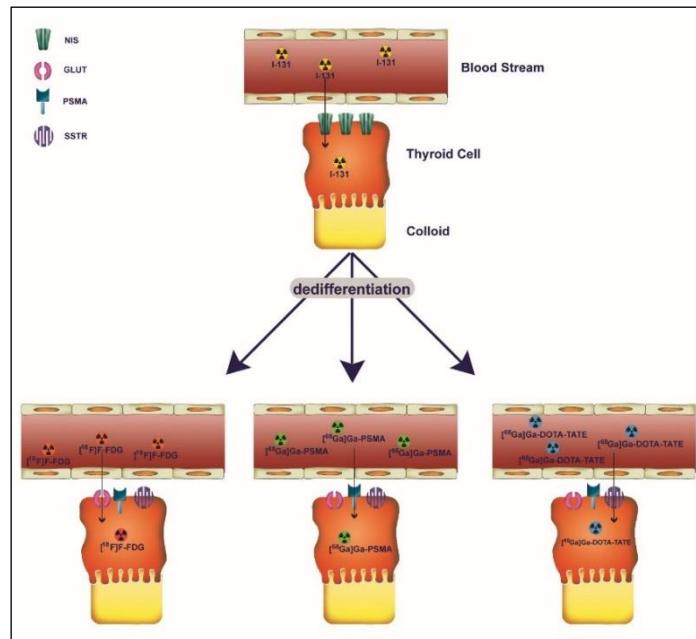
[⁶⁸Ga]Ga-DOTA.SA.FAPI پاسخ نسبی دادند و در ۳ نفر بیماری به حالت پایدار درآمد، با این حال، در هیچ بیماری پاسخ کامل به درمان مشاهده نشد. با این وجود، سطح عملکردی بیماران بر اساس معیار ECOG بهبود قابل توجهی پیدا کرد و سمیت هماتولوژیک، کلیوی یا کبدی درجه III/IV در هیچ بیماری مشاهده نشد. لذا با در نظر گرفتن عوارض درمان بیماران TENIS با داروهای مهارکننده تیروزین کیناز، به نظر می‌رسد مطالعات جدی‌تری در راستای استفاده از درمان [¹⁷⁷Lu]Lu-FAPI در بیماران، بتواند جایگاه درمانی این رادیو دارو را در مدیریت درمانی بیماران TENIS مشخص سازد (۴۶).

بحث

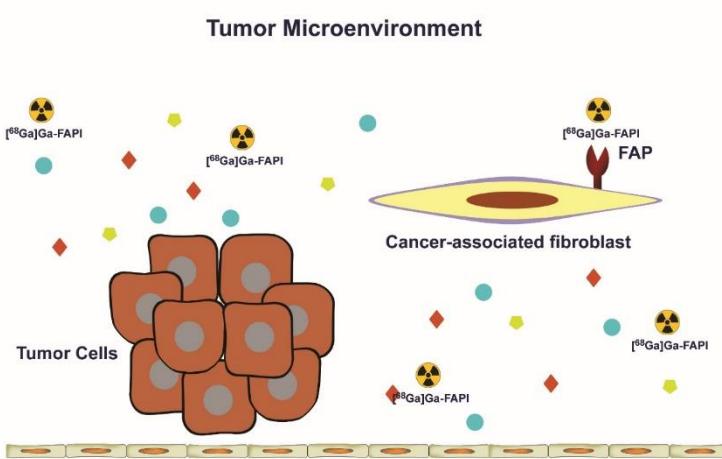
همانطور که اشاره شد، با وجود پیش‌آگهی خوب بیماران مبتلا به DTC، بیماران TENIS همواره چالش تشخیصی- درمانی محسوب می‌شدند، لذا تحقیقات گسترده‌ای در راستای معرفی روش تشخیصی- درمانی مناسب در این بیماران در حال انجام می‌باشد. مطالعات بسیار زیادی در پژوهشی هسته‌ای در راستای یافتن بهترین گیرنده هدف به منظور شناسایی بیماران TENIS انجام شده است که در اینجا به چهار گروه عمده از این مطالعات که در زمینه تصویربرداری با هدف شناسایی گیرنده‌های GLUT، PSMA، SSTR و FAP می‌باشند، پرداخته شده است (شکل ۱ و ۲).

[⁶⁸Ga]Ga-F API استخوان و پلور همگی جذب SUVmax ضایعات از نظر آماری با ترخ رشد ضایعات هدف مرتبط بود ($p=0.047$). لذا به نظر می‌رسد [⁶⁸Ga]Ga-F API PET/CT نقش امیدوارکننده‌ای برای شناسایی متاستاز در بیماران TENIS دارد (۴۴).

در مطالعه‌ای دیگر، فو (Fu) و همکاران، قابلیت تشخیصی 2-[¹⁸F]FDG PET/CT با [⁶⁸Ga]Ga-F API PET/CT هم مقایسه کردند و نتایج نشان داد [⁶⁸Ga]Ga-F API هم مقایسه کردند و نتایج نشان داد به نسبت سیگال به پس زمینه به مراتب بهتری نسبت به 2-[¹⁸F]FDG برای تشخیص ضایعات متاستاتیک، به ویژه برای تشخیص متاستازهای کوچک ریوی دارد. بنابراین، ⁶⁸Ga-F API ممکن است یک جایگزین امیدوارکننده برای 2-[¹⁸F]FDG برای تشخیص عود تومور و متاستاز در بیماران TENIS باشد که امکان درمان هدفمند با استفاده از FAP را هم فراهم می‌کند (۴۵). همچنین Ballal (Ballal) و همکاران، از [¹⁷⁷Lu]Lu-F API برای درمان بیماران TENIS که به مهارکننده‌های تیروزین کیناز (سورافنیب/ لنواتینیب) هم مقاوم بودند و در تصویربرداری [⁶⁸Ga]Ga-DOTA.SA.FAPI زیادی نشان داده بودند، استفاده کردند. در ۱۵ بیمار تحت بررسی در این مطالعه، سطح سرمی Tg به طور معناداری کاهش یافت و در نهایت بر اساس تصویربرداری



شکل ۱) تصویر شماتیک تغییر بیان گیرندهای سطح سلولی در بیماران TENIS
Fig 1) Schematic image of variations in the expression of cell surface receptors in TENIS patients.



شکل ۲) تصویر شماتیک تصویربرداری هدفمند مبتنی بر FAP
Fig 2) Schematic image of FAP-based targeted imaging

TENIS انجام نشده بود، لذا نرخ تشخیصی این ممایله ذکر نشده است.

نرخ تشخیصی هر ممایله به صورت مختصر در جدول ۱ آورده شده است که از این میان، مطالعات-[⁶⁸Ga]Ga-PSMA PET/CT در جمعیت شامل تمام بیماران

جدول ۱) نرخ تشخیصی اسکن‌های مختلف پزشکی هسته‌ای در بیماران TENIS			
منابع	نرخ تشخیصی	روش تصویربرداری	هدف تشخیصی
(۱۸، ۱۷، ۱۳)	۶۳-۸۱	2-[¹⁸ F]FDG PET/CT	GLUT
(۲۷)	۷۴	[¹¹¹ In-Pentetreotide	SSTR
(۲۸)	۶۷/۴	[^{99m} Tc]Tc-EDDA/HYNIC-TOC	
(۳۰-۳۲)	۶۲-۶۳	[⁶⁸ Ga]Ga-DOTATATE PET/CT	
(۱۳)	۹۳	[⁶⁸ Ga]Ga-DOTATATE PET/MR	
n/a		[⁶⁸ Ga]Ga-PSMA PET/CT	PSMA
(۴۴)	۸۷/۵	[⁶⁸ Ga]Ga-FAPI PET/CT	FAP
n/a: not available			

نتیجه‌گیری

از میان روش‌های تصویربرداری پزشکی هسته‌ای با هدف‌های تشخیصی GLUT، FAP، PSMA، SSTR در بیماران TENIS، تصویربرداری به روش [⁶⁸Ga]Ga-FAPI PET/CT بالاترین نرخ تشخیصی را در بین این بیماران دارد. با توجه به قابلیت ترانوستیک FAPI و همچنین با در نظر گرفتن عوارض فراوان و معیارهای ورودی محدود درمان با مهارکننده‌های تیروزین کیا ز که تا به امروز قدم بعدی در درمان بیماران TENIS بوده است، انجام مطالعات گسترده‌تر در زمینه اقدامات ترانوستیک مبتنی بر FAPI ارزشمند به نظر می‌رسد. این مقاله تحت حمایت مالی هیچ سازمان یا مؤسسه‌ای نمی‌باشد.

تضاد منافع

هیچ گونه تعارض منافع توسط نویسنده‌گان مقاله بیان نشده است.

References:

- Agate L, Lorusso L, Elisei R. New and old knowledge on differentiated thyroid cancer epidemiology and risk factors. J Endocrinol Invest 2012; 35(6 Suppl): 3-9.<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23014067/>
- Ardeshir Larijani Mb, Mohagheghi Sma, Mousavi Jarahi Sar, et al. Thyroid Cancer In Iran: An Epidemiological Survey Based On Cancer Data's Registered In Tehran. J Med Council Iran 2005; 23(4): 362-367. <https://www.sid.ir/paper/41004/en>
- Salari N, Kazeminia M, Mohammadi M. The Prevalence of Thyroid Cancer in Iran: a Systematic Review and Meta-analysis. Indian J Surg Oncol 2021; 2021(6): 1-11. doi:[10.1007/s13193-021-01465-8](https://doi.org/10.1007/s13193-021-01465-8)
- Caetano R, Bastos CR, de Oliveira IA, et al. Accuracy of positron emission tomography and positron emission tomography-CT in the

بر اساس جدول ۱ بیشترین نرخ تشخیصی مربوط به [⁶⁸Ga]Ga-DOTATATE PET/MR درصد (۹۳) می‌باشد (درصد) که با توجه به اینکه مطالعاتی که از [⁶⁸Ga]Ga-DOTATATE PET/CT در ارزیابی بیماران TENIS استفاده کرده‌اند نرخ تشخیصی ۶۲-۶۳ درصد داشته‌اند، به نظر می‌رسد افزایش ۳۰ درصدی نرخ تشخیصی در ارزیابی بیماران به روش [⁶⁸Ga]Ga-DOTATATE PET/MR جزء MRI مدلایته باشد که در بسیاری از مراکز قابل انجام نمی‌باشد. روش بعدی تصویربرداری با نرخ تشخیصی ۸۷/۵ درصد مربوط به [⁶⁸Ga]Ga-FAPI PET/CT قابلیت ترانوستیک FAPI و همچنین با در نظر گرفتن عوارض فراوان و معیارهای ورودی محدود درمان با مهارکننده‌های تیروزین کیا ز که تا به امروز قدم بعدی در درمان بیماران TENIS بوده است، ارزش انجام مطالعات گسترده‌تر در این زمینه را دارا می‌باشد.

- detection of differentiated thyroid cancer recurrence with negative ^{131}I whole-body scan results: A meta-analysis. Head Neck 2016; 38(2): 316-27. doi:[10.1002/hed.23881](https://doi.org/10.1002/hed.23881)
- 5.Kist JW, de Keizer B, Stokkel MP, et al. Recurrent differentiated thyroid cancer: towards personalized treatment based on evaluation of tumor characteristics with PET (THYROPET Study): study protocol of a multicenter observational cohort study. BMC cancer 2014; 14: 405. doi:[10.1186/1471-2407-14-405](https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-405)
- 6.Emami-Ardekani A, Ghorbani-Nik F, Karamzade-Ziarati N, et al. Impact of TSH stimulation on 2-[^{18}F]FDG PET/CT results in patients with papillary thyroid carcinoma presented with elevated serum thyroglobulin level and negative diagnostic iodine-131 whole-body scan. Iran J Nucl Med 2022; 30(2): 88-95. https://irjnm.tums.ac.ir/article_40014.html
- 7.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. Thyroid 2016; 26(1): 1-133. doi:[10.1089/thy.2015.0020](https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020)
- 8.Laha D, Nilubol N, Boufraqech M. New Therapies for Advanced Thyroid Cancer. Front Endocrinol 2020; 11: 1-9. doi:[10.3389/fendo.2020.00082](https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00082)
- 9.Chao M. Management of Differentiated Thyroid Cancer with Rising Thyroglobulin and Negative Diagnostic Radioiodine Whole Body Scan. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2010; 22(6): 438-47. doi:[10.1016/j.clon.2010.05.005](https://doi.org/10.1016/j.clon.2010.05.005)
- 10.Ma C, Kuang A, Xie J, et al. Possible explanations for patients with discordant findings of serum thyroglobulin and ^{131}I whole-body scanning. J Nucl Med 2005; 46(9): 1473-80. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16157530/>
- 11.Biermann M. Gallium-68-PSMA-PET/CT outperforms radioiodine scintigraphy and FDG-PET/CT in a prospective series of 10 patients with metastasized differentiated thyroid cancer. Clin Thyroid 2018; 30(8): 388-90. doi:[10.1089/ct.2018;30.388-390](https://doi.org/10.1089/ct.2018;30.388-390)
- 12.Shinto AS, Kamaleshwaran KK, Mallia M, et al. Utility of (^{99}m)Tc-Hynic-TOC in ^{131}I Whole-Body Scan Negative Thyroid Cancer Patients with Elevated Serum Thyroglobulin Levels. World J Nucl Med 2015; 14(2): 101-8. doi:[10.4103/1450-1147.154229](https://doi.org/10.4103/1450-1147.154229)
- 13.Vrachimis A, Stegger L, Wenning C, et al. [^{68}Ga]DOTATATE PET/MRI and [^{18}F]FDG PET/CT are complementary and superior to diffusion-weighted MR imaging for radioactive-iodine-refractory differentiated thyroid cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2016; 43(10): 1765-72. doi:[10.1007/s00259-016-3378-5](https://doi.org/10.1007/s00259-016-3378-5)
- 14.Agrawal A, Rangarajan V. Appropriateness criteria of FDG PET/CT in oncology. Indian J Radiol Imaging 2015; 25(02): 88-101. doi:[10.4103/0971-3026.155823](https://doi.org/10.4103/0971-3026.155823)
- 15.Marcus C, Whitworth PW, Surasi DS, et al. PET/CT in the management of thyroid cancers. AJR Am J Roentgenol 2014; 202(6): 1316-29. doi:[10.2214/AJR.13.11673](https://doi.org/10.2214/AJR.13.11673)
- 16.Are C, Hsu JF, Ghossein RA, et al. Histological aggressiveness of fluorodeoxyglucose positron-emission tomogram (FDG-PET)-detected incidental thyroid carcinomas. Ann Surg Oncol 2007; 14(11): 3210-5. doi:[10.1245/s10434-007-9531-4](https://doi.org/10.1245/s10434-007-9531-4)
- 17.Shammas A, Degirmenci B, Mountz JM, et al. ^{18}F -FDG PET/CT in patients with suspected recurrent or metastatic well-differentiated thyroid cancer. J Nucl Med 2007; 48(2): 221-6. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17268018/>
- 18.Leboulleux S, Schroeder PR, Schlumberger M, et al. The role of PET in follow-up of patients treated for differentiated epithelial thyroid cancers. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2007; 3(2): 112-21. doi:[10.1038/ncpendmet0402](https://doi.org/10.1038/ncpendmet0402)
- 19.Crippa F, Alessi A, Geraci A, et al. FDG-PET in Thyroid Cancer. Tumori 2003; 89(5): 540-3. doi:[10.1177/030089160308900517](https://doi.org/10.1177/030089160308900517)
- 20.Kukulska A, Krajewska J, Kołosza Z, et al. The role of FDG-PET in localization of recurrent lesions of differentiated thyroid cancer (DTC) in patients with asymptomatic hyperthyroglobulinemia in a real clinical practice. Eur J Endocrinol 2016; 175(5): 379-85. doi:[10.1530/EJE-16-0360](https://doi.org/10.1530/EJE-16-0360)
- 21.Giovanella L, Trimboli P, Verburg FA, et al. Thyroglobulin levels and thyroglobulin doubling time independently predict a positive ^{18}F -FDG PET/CT scan in patients with biochemical recurrence of differentiated thyroid carcinoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2013; 40(6): 874-80. doi:[10.1007/s00259-013-2370-6](https://doi.org/10.1007/s00259-013-2370-6)
- 22.Vural GU, Akkas BE, Ercakmak N, et al. Prognostic significance of FDG PET/CT on the follow-up of patients of differentiated thyroid

- carcinoma with negative 131I whole-body scan and elevated thyroglobulin levels: correlation with clinical and histopathologic characteristics and long-term follow-up data. *Clin Nucl Med* 2012; 37(10): 953-9. doi: [10.1097/RNU.0b013e31825b2057](https://doi.org/10.1097/RNU.0b013e31825b2057)
23. Xu C, Zhang H. Somatostatin receptor based imaging and radionuclide therapy. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 917968. doi: [10.1155/2015/917968](https://doi.org/10.1155/2015/917968)
24. Atkinson H, England JA, Rafferty A, et al. Somatostatin receptor expression in thyroid disease. *Int J Exp Pathol* 2013; 94(3): 226-9. doi: [10.1111/iep.12024](https://doi.org/10.1111/iep.12024)
25. Treglia G, Rindi G, Rufini V. Expression of somatostatin receptors may guide the use of somatostatin receptor imaging and therapy in differentiated thyroid cancer. *Hormones (Athens)* 2012; 11(3): 230-2. doi: [10.1007/BF03401532](https://doi.org/10.1007/BF03401532)
26. Görges R, Kahaly G, Müller-Brand J, et al. Radionuclide-labeled somatostatin analogues for diagnostic and therapeutic purposes in nonmedullary thyroid cancer. *Thyroid* 2001; 11(7): 647-59. doi: [10.1089/105072501750362718](https://doi.org/10.1089/105072501750362718)
27. Czepczyński R, Gryczyńska M, Ruchała M. 99mTc-EDDA/HYNIC-TOC in the diagnosis of differentiated thyroid carcinoma refractory to radioiodine treatment. *Nucl Med Rev Cent East Eur* 2016; 19(2): 67-73. doi: [10.5603/NMR.2016.0015](https://doi.org/10.5603/NMR.2016.0015)
28. Sager S, Kabasakal L, Halac M, et al. Comparison of 99mTc-HYNIC-TOC and HYNIC-TATE octreotide scintigraphy with FDG PET and 99mTc-MIBI in local recurrent or distant metastatic thyroid cancers. *Clin Nucl Med* 2013; 38(5): 321-5. doi: [10.1097/RNU.0b013e3182868062](https://doi.org/10.1097/RNU.0b013e3182868062)
29. Padhy A, Chung SL, Kok TY, et al. Evaluation of thyroid cancer patients with Ga-68 DOTA-TATE PET/CT: initial experience at a tertiary health care centre. *J Nuclear Med* 2013; 54(2): 1928. https://jnm.snmjournals.org/content/54/supplement_2/1928.short
30. Demirci E, Kabasakal L, Ocak M, et al. Evaluation of 68Ga-DOTA-TATE and 68 Ga-DOTA-NOC PET/CT in patients with differentiated thyroid cancer. *J Nuclear Med* 2012; 53(1): 2095. https://jnm.snmjournals.org/content/53/supplement_1/2095.short
31. Jois B, Asopa R, Basu S. Somatostatin Receptor Imaging in Non-131I-Avid Metastatic Differentiated Thyroid Carcinoma for Determining the Feasibility of Peptide Receptor Radionuclide Therapy With 177Lu-DOTATATE: Low Fraction of Patients Suitable for Peptide Receptor Radionuclide Therapy and Evidence of Chromogranin A Level-Positive Neuroendocrine Differentiation. *Clin Nucl Med* 2014; 39(6): 505-10. doi: [10.1097/RNU.0000000000000429](https://doi.org/10.1097/RNU.0000000000000429)
32. Bychkov A, Vutrapongwatana U, Tepmongkol S, et al. PSMA expression by microvasculature of thyroid tumors—Potential implications for PSMA theranostics. *Sci Rep* 2017; 7(1): 5202. doi: [10.1038/s41598-017-05481-z](https://doi.org/10.1038/s41598-017-05481-z)
33. Derlin T, Kreipe HH, Schumacher U, et al. PSMA expression in tumor neovasculature endothelial cells of follicular thyroid adenoma as identified by molecular imaging using 68Ga-PSMA ligand PET/CT. *Clin Nucl Med* 2017; 42(3): e173-e4. doi: [10.1097/rnu.0000000000001487](https://doi.org/10.1097/rnu.0000000000001487)
34. Abbasi M. Hypothesis Generation: Does Lu177 Therapy May be Effective for Treatment of Benign Prostate Hyperthrophy? *Iran South Med J* 2021; 24(6): 637-8. URL: <http://ismj.bpusms.ac.ir/article-1-1558-en.html>
35. Bertagna F, Albano D, Giovanella L, et al. 68Ga-PSMA PET thyroid incidentalomas. *Hormones (Athens)* 2019; 18(2): 145-9. doi: [10.1007/s42000-019-00106-8](https://doi.org/10.1007/s42000-019-00106-8)
36. Sollini M, di Tommaso L, Kirienko M, et al. PSMA expression level predicts differentiated thyroid cancer aggressiveness and patient outcome. *EJNMMI Res* 2019; 9(1): 93. doi: [10.1186/s13550-019-0559-9](https://doi.org/10.1186/s13550-019-0559-9)
37. Moore M, Panjwani S, Mathew R, et al. Well-differentiated thyroid cancer neovasculature expresses prostate-specific membrane antigen—a possible novel therapeutic target. *Endocr Pathol* 2017; 28(4): 339-44. doi: [10.1007/s12022-017-9500-9](https://doi.org/10.1007/s12022-017-9500-9)
38. Lütje S, Gomez B, Cohnen J, et al. Imaging of prostate-specific membrane antigen expression in metastatic differentiated thyroid cancer using 68Ga-HBED-CC-PSMA PET/CT. *Clin Nucl Med* 2017; 42(1): 20-5. doi: [10.1097/RNU.0000000000001454](https://doi.org/10.1097/RNU.0000000000001454)
39. Verma P, Malhotra G, Meshram V, et al. Prostate-Specific Membrane Antigen Expression in Patients With Differentiated Thyroid Cancer With Thyroglobulin Elevation and Negative Iodine Scintigraphy Using 68Ga-PSMA-HBED-CC PET/CT. *Clin Nucl Med*

- Med 2021; 46(8): e406-e9. doi: [10.1097/RLU.0000000000003655](https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000003655)
- 40.de Vries LH, Lodewijk L, Braat AJAT, et al. 68Ga-PSMA PET/CT in radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer and first treatment results with 177Lu-PSMA-617. EJNMMI Res 2020; 10: 18. doi: [10.1186/s13550-020-0610-x](https://doi.org/10.1186/s13550-020-0610-x)
- 41.Ciappuccini R, Saguet-Rysanek V, Giffard F, et al. PSMA Expression in Differentiated Thyroid Cancer: Association With Radioiodine, 18FDG Uptake, and Patient Outcome. J Clin Endocrinol Metab 2021; 106(12): 3536-45. doi: [10.1210/clinem/dgab563](https://doi.org/10.1210/clinem/dgab563)
- 42.Fu H, Huang J, Sun L, et al. FAP-Targeted Radionuclide Therapy of Advanced Radioiodine-Refraсtory Differentiated Thyroid Cancer With Multiple Cycles of 177Lu-FAPI-46. Clin Nucl Med 2022; 47(10): 906-907. doi: [10.1097/RLU.0000000000004260](https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000004260)
- 43.Fu H, Fu J, Huang J, et al. 68Ga-FAPI PET/CT in Thyroid Cancer With Thyroglobulin Elevation and Negative Iodine Scintigraphy. Clin Nucl Med 2021; 46(5): 427-30. doi: [10.1097/RLU.0000000000003569](https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000003569)
- 44.Chen Y, Zheng S, Zhang J, et al. 68Ga-DOTA-FAPI-04 PET/CT imaging in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (RR-DTC) patients. Ann Nucl Med 2022; 36(7): 610-22. doi: [10.1007/s12149-022-01742-8](https://doi.org/10.1007/s12149-022-01742-8)
- 45.Fu H, Fu J, Huang J, et al. 68Ga-FAPI PET/CT Versus 18F-FDG PET/CT for Detecting Metastatic Lesions in a Case of Radioiodine-Refraсtory Differentiated Thyroid Cancer. Clin Nucl Med 2021; 46(11): 940-2. doi: [10.1097/RLU.0000000000003730](https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000003730)
- 46.Ballal S, Yadav MP, Moon ES, et al. Novel Fibroblast Activation Protein Inhibitor-Based Targeted Theranostics for Radioiodine-Refraсtory Differentiated Thyroid Cancer Patients: A Pilot Study. Thyroid 2022; 32(1): 65-77. doi: [10.1089/thy.2021.0412](https://doi.org/10.1089/thy.2021.0412)

Review Article

Nuclear Imaging in Patients with Differentiated Thyroid Cancer and Negative Radioactive Iodine Scan

AR. Emami-Ardekani (MD)^{I*}, N. Karamzade-Ziarati (MD)^{I**},
Y. Salehi (MD)^I, R. Manafi-Farid (MD)^I, A. Fard-Esfahani (MD)^I,
P. Geramifar (PhD)^I, D. Beiki (PharmD)^I, M. Akhlaghi (PhD)^I, B. Fallahi (MD)^I

^I Research Center for Nuclear Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

(Received 16 Oct, 2022)

Accepted 6 Dec, 2022)

Abstract

Background: Thyroid cancer is the most common endocrine malignancy in the world; however, these patients usually experience a high survival rate if they receive appropriate and timely treatment. Meanwhile, patients classified as having differentiated thyroid cancer with high thyroglobulin and negative iodine scan [Differentiated thyroid cancer with thyroglobulin elevation and negative iodine scintigraphy (TENIS)] are always considered a diagnostic-therapeutic challenge.

Materials and Methods: We conducted a comprehensive literature search of published papers in the PubMed/MEDLINE database regarding nuclear imaging in differentiated thyroid cancer with thyroglobulin elevation and negative iodine scintigraphy. We included all human studies in this field.

Results: In this review, we examined four major groups of imaging studies aimed at identifying GLUT, SSTR, PSMA and FAP receptors in patients with TENIS. The diagnostic rate of 2-[¹⁸F]FDG PET/CT in these patients has been reported as 63-81% based on various studies. Also, [⁶⁸Ga]Ga-DOTATATE PET/CT, [⁶⁸Ga]Ga-PSMA PET/CT and [⁶⁸Ga]Ga-FAPI PET/CT scans have shown good results in these patients.

Conclusion: [⁶⁸Ga]Ga-FAPI PET/CT imaging has the highest diagnostic rate among these patients. Given the theranostic capability of FAPI and the numerous complications and limited inclusion criteria for treatment with tyrosine kinase inhibitors, it has been the next step in the treatment of patients with TENIS. Therefore, more extensive studies in this field are warranted.

Keywords: Nuclear imaging, Thyroid cancer, Radio-iodine scan, Negative radio-iodine scan

©Iran South Med J.All right sreserved

Cite this article as: Emami-Ardekani AR, Karamzade-Ziarati N, Salehi Y, Manafi-Farid R, Fard-Esfahani A, Geramifar P, Beiki D, Akhlaghi M, Fallahi B. Nuclear Imaging in Patients with Differentiated Thyroid Cancer and Negative Radioactive Iodine Scan. Iran South Med J 2022; 25(4): 394-407

*Address for correspondence: Research center for nuclear medicine, Shariati Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. E. mail: n.karamzade@gmail.com

*ORCID: 0000-0003-2306-7390

**ORCID: 0000-0002-0432-6193