

新标准引导下的分化型甲状腺癌的临床诊疗现状

王梓延 冯成涛 朱高红

650032, 昆明医科大学第一附属医院核医学科

通信作者: 朱高红, Email: 1026909611@qq.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2018.06.010

【摘要】 分化型甲状腺癌是最常见的内分泌系统肿瘤, 可以分为乳头状甲状腺癌和滤泡状甲状腺癌。目前临床诊断以超声检查为主, 治疗以手术为主, 辅以促甲状腺激素抑制治疗和¹³¹I治疗。近年来, 分化型甲状腺癌发病率逐年升高, 并居各甲状腺癌之首, 同期不断有新的研究发现并提出新的诊治观点。为此, 笔者拟对分化型甲状腺癌的诊疗现状及最新进展进行综述。

【关键词】 分化型甲状腺癌; 放射性核素显像; 放射性核素

基金项目: 国家自然科学基金(81360223、81860313)

Current status of diagnosis and treatment in differentiated thyroid carcinoma under the guidance of new standards

Wang Ziyuan, Feng Chengtao, Zhu Gaohong

Department of Nuclear Medicine, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, China

Corresponding author: Zhu Gaohong, Email: 1026909611@qq.com

【Abstract】 Differentiated thyroid carcinoma(DTC), which can be divided into papillary thyroid carcinoma and follicular thyroid carcinoma, is the most common malignant tumor of the endocrine system. Ultrasound of DTC features important clinical value. The treatment of DTC includes surgery, thyroid stimulating hormone-suppression, and ¹³¹I radiotherapy in vivo. DTC presents the highest incidence of thyroid cancer, and the value has increased annually in recent years. At the same time, new research have constantly put forward new viewpoints in diagnosis and treatment of DTC. The diagnosis and treatment of differentiated thyroid carcinoma were investigated and reviewed in this article.

【Key words】 Differentiated thyroid carcinoma; Radionuclide imaging; Radionuclide therapy

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (81360223, 81860313)

甲状腺癌是临床上最常见的内分泌恶性肿瘤, 根据组织学形态可分为乳头状癌、滤泡状癌、髓样癌和未分化癌。临床上通常将甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)和甲状腺滤泡状癌(follicular thyroid carcinoma, FTC)称为分化型甲状腺癌(differentiated thyroid carcinoma, DTC)。DTC起源于甲状腺滤泡上皮细胞, 在甲状腺恶性肿瘤中占据90%以上, 分化良好, 复发率低。30%~80%的PTC患者在确诊时即存在颈部淋巴结转移^[1]。部分DTC分化不良, 如实体型、柱状细胞型、高细胞型、弥漫硬化型等甲状腺癌, 容易复发并发生局部及远处转移^[2]。目前临床多以超声、CT、磁共振、核素显像和病理手段进行诊断, 治疗上主要是以手术切除为主, 辅以¹³¹I与TSH抑制治疗的三联

序贯疗法。DTC的诊疗手段在不断地创新进步, 本文重点阐述DTC的诊疗现状及进展。

1 DTC的诊断

1.1 超声

超声是DTC的常规检查方法, PTC表现典型, 病灶回声低、边界形态不规则和内部有微小钙化, 呈浸润性生长且易发生淋巴结转移。可初步判定甲状腺结节的良恶性及颈部淋巴结是否肿大、转移可能。但大多数微小结节生长缓慢而较难早期确诊^[3]。FTC恶性程度较高, 易发生转移, 但超声二维声像图不典型, 缺乏恶性征象, 术前诊断较为困难^[4]。有学者^[5]认为, 超声引导下细针穿刺细胞学检查具有较高的灵敏度和特异度, 但仍然出现诊断不明确

的非典型滤泡性病变,联合基因突变检测(*BRAF*、*RAS*和*RET/PTC*重排)以及miRNA分析能够显著提高不确定甲状腺结节的诊断准确性。

彩色多普勒高频超声图像清晰、分辨率高、血流显示灵敏,是目前甲状腺疾病首选的检查方法。超声造影能够检出肿块的微循环灌注情况和浸润范围,声辐射力脉冲成像技术是一种定量评判组织硬度的技术,能够获得常规成像无法获取的组织弹性信息,两者为甲状腺良恶性结节的鉴别诊断提供了新的技术支持^[6]。超声分子显像是近年来提出的新一代超声成像方法,可在分子细胞水平观察靶组织的解剖和功能,从而确定结节的良恶性,在疾病早期诊疗中发挥了重要的作用^[7]。

1.2 CT和MRI

CT扫描可以清晰地显示甲状腺肿瘤的位置和内部结构情况,判断肿瘤外侵的程度,并及时发现淋巴结转移灶和远处转移灶。甲状腺癌在MRI上多表现为边缘不清、信号不均、周围可见低信号影,较CT有更好的软组织分辨力。磁共振波谱分析是一种无创性研究人类肿瘤代谢变化的分子功能影像学诊断方法,甲状腺癌组织中具有较高水平的胆碱可进行诊断,而正常甲状腺组织无相关表达^[8]。体素内不相干运动弥散加权成像可提供灌注与扩散双重信息,是多个b值下的灌注与扩散的综合。有研究表明,不相干运动理论中的D值对判断甲状腺结节良恶性有较高的诊断效能^[9]。

1.3 放射性核素显像

正常甲状腺血运丰富,表面有完整双层被膜覆盖,能够摄取和浓聚¹³¹I。⁹⁹Tc^mO₄⁻电荷及离子半径和¹³¹I相近,可被甲状腺摄取,因此⁹⁹Tc^mO₄⁻核素显像可间接反映甲状腺的摄碘能力。⁹⁹Tc^m-MIBI是常用的亲肿瘤显像剂,可在甲状腺癌病灶浓聚。有研究认为,⁹⁹Tc^mO₄⁻/⁹⁹Tc^m-MIBI联合显像对直径较大的甲状腺癌诊断较灵敏,尤其是在诊断术后甲状腺癌复发或颈部转移方面优势明显^[10]。

¹⁸F-FDG PET/CT能够从分子层面反映组织的功能代谢情况,在肿瘤的诊断、分级和预后评估等方面具有重要作用。2015版ATA指南^[11]指出¹⁸F-FDG PET/CT显像所示病灶的摄取程度可以辅助预测¹³¹I治疗的灵敏度以及远处转移患者的生存期预测;对于¹³¹I显像阴性者,如甲状腺球蛋白(thyroglobulin, Tg)水平持续增高(>10 μg/L),推荐使用¹⁸F-FDG

PET/CT检查。

1.4 实验室检查

Tg是由甲状腺滤泡上皮细胞分泌的特异性蛋白。甲状腺炎症、甲状腺肿和DTC等多种甲状腺疾病均可引起血清Tg升高,故血清Tg不能鉴别甲状腺肿瘤的良恶性^[12]。但术前血清Tg水平可以作为甲状腺癌初始临床状态评估的指标,应作为术前常规检测项目^[13]。抗甲状腺球蛋白抗体(anti-thyroglobulin antibodies, TgAb)是针对Tg产生的以免疫球蛋白G型为主的多克隆抗体,可水解Tg,因此TgAb阳性患者Tg检测结果可出现假阴性,Tg则失去评价意义。甲状腺癌血清标志物临床应用专家共识(2017版)^[12]指出:DTC甲状腺全切除术后,持续监测血清Tg与TgAb,对动态风险分层进行持续评估,有利于指导DTC随访方案及治疗决策的调整。TSH是反映甲状腺功能的最敏感的指标,对甲状腺本身的生长和新陈代谢起重要作用。DTC的肿瘤细胞膜表面表达TSH受体,TSH的刺激能够使肿瘤细胞增殖,从而导致疾病的复发和转移。因此TSH水平可以作为DTC肿瘤复发和转移的预测指标^[14]。

1.5 分子检测

肿瘤是一种多基因病,其发生发展过程复杂,常涉及到多个基因的变化。DTC主要的基因突变类型有*BRAF*^{V600E}、*RAS*、*RET/PTC*、*PAX8/PPARγ*。近年来,在部分分化良好的DTC中,广谱的肿瘤基因型分析可以发现多种特异性的分子标志物[多个启动子突变,TP53突变或端粒酶反转录酶(telomerase reverse transcriptase, TERT)启动子突变等],与肿瘤的侵袭性有显著的相关性,可能为甲状腺癌的复发和致死风险提供更具特异性的检测^[15]。有研究表明,与*BRAF*^{V600E}突变相比,TERT突变对放射性碘摄取具有更大的抑制作用^[16],故TERT突变可以用作放射性碘难治性病例的早期预测指标。Zhu等^[7]报道,随着新型分子生物学技术的逐渐发展,miRNAs被证明在DTC的发生、发展过程中起到了重要的调控作用,具有潜在的分子标志物价值。

2 DTC的治疗

2.1 手术治疗

外科手术是目前临床上治疗DTC的主要手段,手术切除的范围影响着肿瘤的复发和预后。DTC

患者分为低危、进展或高危两组^[18]。PTC 低危患者的标准为肿瘤直径<10 mm、孤立、无甲状腺外浸润、无淋巴结或远处转移；FTC 低危患者的标准为无血管侵犯或转移。这部分患者只需行甲状腺部分切除术，但当对侧有结节时，需行甲状腺全切除术。PTC 肿瘤直径达到 10 mm 以上、多灶或具有甲状腺外侵犯、有淋巴结或远处转移或 FTC 具有血管侵犯或转移时，可被定义为进展或高危患者。这部分患者需行甲状腺全切除术+/-预防性颈部清扫^[18]。有研究表明，DTC 低危组中行甲状腺腺叶+峡部切除术的患者，与行全甲状腺切除术患者相比，临床效果及 10 年生存率差异无统计学意义，且甲状腺腺叶+峡部切除术组具有更好的术后长期生活质量^[19]。肿瘤治疗在保证生存率的同时，也要强调患者的生存质量。术前综合评估肿瘤状态及危险度，是个性化手术治疗的要点。

颈部淋巴结是 DTC 患者术后复发的危险因素。郑向前等^[20]在《2017 年第二版 NCCN 甲状腺肿瘤指南解读》中指出，若颈部有肿大淋巴结和(或)穿刺证实有淋巴结转移应行淋巴结分区清扫；若病灶在颈中部应行单侧或双侧 VI 区清扫术；若病灶在颈侧区，应行改良颈部淋巴结清扫术，清扫范围包括 II、III、IV 及 Vb 区；若 II、III、IV 及 Vb 区出现转移灶可考虑行 I 区或 Va 区扩大清扫术。若中央区淋巴结阴性，不推荐行预防性中央区淋巴结清扫术；对侧颈区淋巴结转移阳性患者应行改良根治性颈部淋巴结清扫术联合预防性中央区淋巴结清扫术。

甲状腺的解剖结构复杂，行淋巴结清扫时容易损伤喉返神经和甲状旁腺。甲状腺癌术中运用纳米碳淋巴示踪技术，使甲状腺及其引流区域的淋巴结黑染，易于术中加以区分，对颈部淋巴结清扫以及对喉返神经和甲状旁腺的保护起到重要作用。但纳米碳黑染淋巴结和转移淋巴结并无直接关系，示踪的淋巴结可以未发生甲状腺癌转移，未示踪的淋巴结也可以发生癌转移^[21]。纳米活性碳具有超强的吸附能力和良好的淋巴靶向性，通过改性后纳米碳标记靶向物可实现对肿瘤无损、实时、高时空分辨率的成像，为肿瘤检测和治疗监测提供新方法^[22-23]。因此纳米碳标记靶向物能有效识别区分正常淋巴结和转移淋巴结，在临床运用上具有一定前景。

2.2 放射性核素治疗

正常的甲状腺滤泡细胞膜上存在着具有摄碘

和浓聚碘能力的钠-碘共同转运体(sodium/iodide symporter, NIS)。DTC 分化程度较高，其肿瘤细胞亦存在着 NIS，保留了摄取碘的能力。研究表明，对术后分期为 T₁N₀₋₁M₀ 的中低危 DTC 患者，低剂量和高剂量的 ¹³¹I 治疗结果和治疗反应的差异无统计学意义，这提示着采用低剂量可对部分患者达到与高剂量一样的效果^[24]。TSH 是影响清甲疗效的重要因素，TSH 能刺激细胞膜上的 NIS 并使其表达增强，使残甲及病灶更充分摄取 ¹³¹I，从而增强疗效。有研究表明高 TSH(>122.98 mU/L)更有助于提高清除残留甲状腺组织的疗效，这为 ¹³¹I 治疗时机的选择提供了循证依据，也提示 TSH>30 mU/L 这一界值可能不足以保证清除残留甲状腺组织疗效^[25]。

DTC 远处转移好发于肺、骨等组织，其中以肺组织最常见。术后有局部或远处转移者，则要进行清灶治疗。Kalender 等^[26]认为高剂量的 ¹³¹I 对 DTC 肺转移的检出和治疗起到重要作用。DTC 骨转移的治疗是一个临床难题，邱忠领等^[27]利用 ¹³¹I 治疗骨转移并取得疗效，同时提出对于骨显像表现为多发射性浓聚区并有明显骨痛的患者，如果不能耐受停药左甲状腺素钠片出现的甲状腺功能减退，或 ¹³¹I 治疗后无效的患者，可考虑用 ⁸⁹SrCl₂ 或 ¹⁵³Sm-乙二胺四甲撑磷酸缓解骨痛。

2.3 TSH 抑制治疗

TSH 抑制治疗是指对 DTC 术后患者给予超过生理需要量的甲状腺激素以抑制垂体 TSH 的分泌，进而减少 TSH 依赖性肿瘤的复发和转移，从而降低肿瘤相关性的死亡，同时可以起到替代作用，定期随访甲状腺功能有利于调整药物剂量，将 TSH 激素水平控制在低限值或低限值以下，使 TSH 抑制治疗收益最大化。研究表明，长期进行 TSH 抑制治疗导致的亚临床甲亢可能导致患者骨质代谢异常、心血管系统疾病、神经系统兴奋症状、糖脂代谢异常等不良反应^[28]。适当补充钙剂和维生素 D，可以预防骨质疏松和骨折。老年患者可用 β 受体阻滞剂预防心血管不良反应，当发生房颤、心力衰竭等，应联合专科医师给予规范治疗。

2.4 靶向药物治疗

大部分甲状腺癌患者通过传统的规范化治疗方案处理后获得了良好的效果，但对于侵袭性强及碘难治性 DTC 仍缺少有效的治疗手段。随着甲状腺癌分子生物学机理研究的发展，靶向治疗成为碘难

治性 DTC 一种新型的治疗方式。

DTC 的发生途径主要为 RET/PTC-RAS-RAF-MEK/ERK-丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号转导通路。小分子酪氨酸激酶抑制剂、表皮生长因子受体抑制剂和血管内皮生长因子受体抑制剂等是目前 DTC 临床治疗中最常用的分子靶向治疗药物^[29]。分子靶向治疗药物特异性强、疗效明确,为难治性甲状腺癌提供新的治疗手段。但是此类药物具有较明显的不良反应,阻碍了部分患者的临床使用^[30]。因此基于现有的和新发现靶点特性开发出更加高效、低毒的全新靶向治疗药物是未来研究的方向。

3 小结

随着诊疗技术的提高, DTC 的诊疗技术也逐渐多样化。充分而全面的评估 DTC 的诊断手段,做出相对准确的术前临床分期,制定合适的处理方案和选择恰当的手术方式,是给予患者规范而精准的治疗以及更好的预后和生活质量的保证。

利益冲突 本研究由署名作者按以下贡献声明独立开展,不涉及任何利益冲突。

作者贡献声明 王梓延负责论文的撰写,朱高红负责命题的提出、论文的审阅。

参 考 文 献

- [1] 徐震纲,刘绍严.分化型甲状腺癌颈侧区淋巴结清扫专家共识(2017版)[J].中国实用外科杂志,2017,9:985-991. DOI:10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2017.09.13
Xu ZG, Liu SY. Experts consensus on lymphadenectomy of lateral region of neck in differentiated thyroid carcinoma (2017)[J]. Chin J Pract Surg, 2017, 9: 985-991. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2017.09.13
- [2] 朱晓丽,周晓燕,孙团起,等.甲状腺乳头状癌形态学变异与预后的关系[J].临床与实验病理学杂志,2010,26(5):560-565. DOI:10.13315/j.cnki.cjcep.2010.05.029.
Zhu XL, Zhou XY, Sun TQ, et al. Relationship of morphologic variants of papillary thyroid carcinoma and the prognosis[J]. J Clin Exp Pathol, 2010, 26(5): 560-565. DOI: 10.13315/j.cnki.cjcep.2010.05.029.
- [3] Gu WJ, Yan HX, Luo YK, et al. Characterization of papillary thyroid microcarcinomas using sonographic features in malignant papillary thyroid cancer: a retrospective analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94(21): e841. DOI:10.1097/MD.0000000000000841.
- [4] 闫国珍,刘扬,袁彦芬,等.58例甲状腺滤泡状腺癌彩色超声及造影检查特征分析[J].包头医学院学报,2016,32(3):22-24. DOI:10.16833/j.cnki.jbmc.2016.03.009.
- [5] 魏玺,王晓庆,王猛,等.细针穿刺活检结合分子检测在甲状腺结节鉴别诊断中的研究进展[J].中国肿瘤临床,2018,45(1):33-36. DOI:10.3969/j.issn.1000-8179.2018.01.871.
Wei X, Wang XQ, Wang M, et al. Combination of ultrasound guided fine needle aspiration biopsy and molecular analysis for the differential diagnosis of thyroid nodules[J]. Chin J Clin Oncol, 2018, 45(1): 33-36. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2018.01.871.
- [6] 何燕莲,余岳芬,徐小兰,等.超声造影联合声辐射力脉冲成像技术在甲状腺微小乳头状癌诊断中的研究[J].中国临床医学影像杂志,2018,29(4):250-253,262.
He YL, Yu YF, Xu XL, et al. Study of contrast-enhanced ultrasound combined with acoustic radiation force impulse-imaging in the diagnosis of papillary thyroid micro-carcinoma[J]. J Chin Clin Med Imaging, 2018, 29(4): 250-253, 262.
- [7] Mancini M, Greco A, Salvatore G, et al. Imaging of thyroid tumor angiogenesis with microbubbles targeted to vascular endothelial growth factor receptor type 2 in mice[J]. BMC Med Imaging, 2013, 13: 31. DOI:10.1186/1471-2342-13-31.
- [8] Aydın H, Kızılgöz V, Tatar İ, et al. The role of proton MR spectroscopy and apparent diffusion coefficient values in the diagnosis of malignant thyroid nodules: preliminary results[J]. Clin Imaging, 2012, 36(4): 323-333. DOI:10.1016/j.clinimag.2011.09.009.
- [9] 苏宇,高思佳,曹际斌,等.IVIM理论中各参数值在甲状腺良恶性结节方面的鉴别诊断价值[J].中国临床医学影像杂志,2017,28(3):176-179. DOI:10.3969/j.issn.1008-1062.2017.03.007.
Su Y, Gao SJ, Cao JB, et al. Each parameter value in differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules under IVIM theoretical aspects[J]. J Chin Clin Med Imaging, 2017, 28(3): 176-179. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1062.2017.03.007.
- [10] 孙文伟,魏丽琴,侯洁,等.^{99m}TcO₄-^{99m}Tc-MIBI联合显像对甲状腺癌的诊断价值[J].吉林大学学报(医学版),2010,36(4):783-786,封3. DOI:10.13481/j.1671-587x.2010.04.054.
Sun WW, Wei LQ, Hou J, et al. Diagnosis value of ^{99m}TcO₄-^{99m}Tc-MIBI combined with imaging in thyroid carcinoma[J]. J Jilin Univ (Medicine Edition), 2010, 36(4): 783-786, back cover 3. DOI: 10.13481/j.1671-587x.2010.04.054.
- [11] 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. DOI:10.1089/thy.2015.0020.
- [12] 中国抗癌协会甲状腺癌专业委员会(CATO).甲状腺癌血清标志物临床应用专家共识(2017版)[J].中国肿瘤临床,2018,45(1):7-13. DOI:10.3969/j.issn.1000-8179.2018.01.265.
Experts consensus on clinical application of serum biomarkers of

- thyroid carcinoma(2017)[J]. *Chin J Clin Oncol*, 2018, 45(1): 7-13. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2018.01.265.
- [13] Trimboli P, Treglia G, Giovannella L. Preoperative measurement of serum thyroglobulin to predict malignancy in thyroid nodules: a systematic review[J]. *Horm Metab Res*, 2015, 47(4): 247-252. DOI: 10.1055/s-0034-1395517.
- [14] Duccini K, de Souza MVL, Delfim R, et al. High Serum Thyrotropin Concentrations within the Reference Range: A Predictor of Malignancy in Nodular Thyroid Disease[J]. *Med Princ Pract*, 2018, 27(3): 272-277. DOI: 10.1159/000488196.
- [15] 梅志丹, 陈晨, 胡章威, 等. 甲状腺癌诊断及预后相关分子标志物的研究进展[J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(18): 3592-3595. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.18.045.
- Mei ZD, Chen C, Hu ZW, et al. Progress in Molecular Markers of Thyroid Cancer Diagnosis, Prognosis[J]. *Prog Mod Biomed*, 2017, 17(18): 3592-3595. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.18.045.
- [16] Yang X, Li J, Li X, et al. TERT Promoter Mutation Predicts Radioiodine-Refractory Character in Distant Metastatic Differentiated Thyroid Cancer[J]. *J Nucl Med*, 2017, 58(2): 258-265. DOI: 10.2967/jnumed.116.180240.
- [17] Zhu G, Xie L, Miller D. Expression of MicroRNAs in Thyroid Carcinoma[J]. *Methods Mol Biol*, 2017, 1617: 261-280. DOI: 10.1007/978-1-4939-7046-9-19.
- [18] 黄志刚, 陈晓红. 分化型甲状腺癌个体化分层治疗的策略和意义[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2017, 52(6): 405-409. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2017.06.002.
- Huang ZG, Chen XH. The strategy and significance of individualized stratified therapy for differentiated thyroid carcinoma[J]. *Chin J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*, 2017, 52(6): 405-409. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2017.06.002.
- [19] Nixon IJ, Ganly I, Patel SG, et al. Thyroid lobectomy for treatment of well differentiated intrathyroid malignancy[J]. *Surgery*, 2012, 151(4): 571-579. DOI: 10.1016/j.surg.2011.08.016.
- [20] 郑向前, 侯秀坤, 高明. 2017年第二版NCCN甲状腺肿瘤指南解读[J]. *中国肿瘤临床*, 2018, 45(1): 14-17. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2018.01.046.
- Zheng XQ, Hou XK, Gao M. Interpretation of the second edition of the NCCN guidelines for thyroid cancer in 2017[J]. *Chin J Clin Oncol*, 2018, 45(1): 14-17. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2018.01.046.
- [21] 吴耀华. 淋巴示踪技术在甲状腺癌手术中的应用[J]. *临床外科杂志*, 2017, 25(11): 832-834. DOI: 10.3969/j.issn.1005-6483.2017.11.010.
- Wu YH. Clinical application of lymphatic tracer technology to guide surgery for thyroid cancer[J]. *J Clin Surg*, 2017, 25(11): 832-834. DOI: 10.3969/j.issn.1005-6483.2017.11.010.
- [22] 尚文婷, 田捷. 纳米探针在肿瘤诊疗中的研究进展[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2017, 37(11): 726-729. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.11.014.
- Shang WT, Tian J. Progress of nanoprobe for cancer diagnosis and treatment[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2017, 37(11): 726-729. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.11.014.
- [23] 吕国庆, 闫晶, 李冠, 等. 载药纳米炭的淋巴化疗对小鼠结肠癌转移模型肿瘤细胞凋亡的影响[J]. *中国实验诊断学*, 2012, 16(11): 1994-1996. DOI: 10.3969/j.issn.1007-4287.2012.11.012.
- Lyu GQ, Yan J, Li G, et al. Research of lymphatic chemotherapy of drug loaded carbon nanoparticles to colonic carcinoma metastasis model in mice[J]. *Chin J Lab Diagn*, 2012, 16(11): 1994-1996. DOI: 10.3969/j.issn.1007-4287.2012.11.012.
- [24] 翟源, 黄蕊, 董萍, 等. 低剂量和高剂量¹³¹I治疗中低危分化型甲状腺癌的随机对照研究[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2016, 36(5): 384-388. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2016.05.002.
- Qu Y, Huang R, Dong P, et al. Low-dose and high-dose ¹³¹I therapy for low and intermediate risk differentiated thyroid cancer: a randomized controlled clinical study[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2016, 36(5): 384-388. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2016.05.002.
- [25] 郑立春, 张腾, 胡厚洋, 等. 非远处转移分化型甲状腺癌低剂量¹³¹I清甲治疗疗效分析[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2018, 38(3): 160-163. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.03.00.
- Zheng LC, Zhang T, Hu HY, et al. Ablation efficacy for non-distant metastases differentiated thyroid carcinoma with low-dose ¹³¹I[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 38(3): 160-163. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.03.00.
- [26] Kalender E, Zeki CY, Elboga U, et al. Lung metastases in patients with differentiated thyroid carcinoma and evaluation of response to radioiodine therapy[J]. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*, 2012, 31(6): 328-331. DOI: 10.1016/j.remnm.2012.04.007.
- [27] 邱忠领, 许艳红, 宋红俊, 等. ¹³¹I治疗分化型甲状腺癌骨转移的疗效评价和生存分析[J]. *中华核医学杂志*, 2011, 31(3): 155-159. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9780.2011.03.00.
- Qiu ZL, Xu YH, Song HJ, et al. Evaluation of ¹³¹I treatment efficacy and prognostication for bone metastases from differentiated thyroid cancer[J]. *Chin J Nucl Med*, 2011, 31(3): 155-159. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9780.2011.03.00.
- [28] Kim MK, Yun KJ, Kim MH, et al. The effects of thyrotropin-suppressing therapy on bone metabolism in patients with well-differentiated thyroid carcinoma[J]. *Bone*, 2015, 71: 101-105. DOI: 10.1016/j.bone.2014.10.009.
- [29] 叶丽姿, 乐岭. 分化型甲状腺癌的药物治疗进展[J]. *医学研究生学报*, 2018, 31(5): 544-549. DOI: 10.16571/j.cnki.1008-8199.2018.05.021.
- Ye LZ, Yue L. Progress of clinical medication for differentiated thyroid carcinoma[J]. *J Med Postgra*, 2018, 31(5): 544-549. DOI: 10.16571/j.cnki.1008-8199.2018.05.021.
- [30] 郭晔, 梁军, 吕静, 等. 碘难治性分化型甲状腺癌靶向药物不良反应管理专家共识(2018年版)[J]. *中国癌症杂志*, 2018, 28(7): 545-553. DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2018.07.012.
- Guo Y, Liang J, Lyu J, et al. Expert consensus on management for adverse reaction of targeted drugs of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer(2018)[J]. *Chin Oncol*, 2018, 28(7): 545-553. DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.