

分化型甲状腺癌肺转移的研究进展

Research progress in pulmonary metastasis of differentiated thyroid cancer

Shen Jiangyu, Jin Jianhua

引用本文:

申江玉, 晋建华. 分化型甲状腺癌肺转移的研究进展[J]. 国际放射医学核医学杂志, 2021, 45(10): 663-668. DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-202104027-00109

Shen Jiangyu, Jin Jianhua. Research progress in pulmonary metastasis of differentiated thyroid cancer[J]. *International Journal of Radiation Medicine and Nuclear Medicine*, 2021, 45(10): 663-668. DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-202104027-00109

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202104027-00109>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

分化型甲状腺癌相关基因的研究进展

Research progress of genes related to differentiated thyroid carcinoma

国际放射医学核医学杂志. 2021, 45(5): 325-331 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202005009-00034>

分化型甲状腺癌的治疗进展

Advances in the treatment of differentiated thyroid cancer

国际放射医学核医学杂志. 2017, 41(2): 126-131 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2017.02.009>

碘难治性分化型甲状腺癌精准靶向治疗进展

Research progress in accurate targeted therapy for radioiodine refractory differentiated thyroid cancer

国际放射医学核医学杂志. 2019, 43(6): 569-575 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.06.012>

分化型甲状腺癌术后首次血清刺激性Tg水平对远处转移的预测价值

Predictive value of postoperative initial stimulated thyroglobulin level on distant metastasis of differentiated thyroid carcinoma

国际放射医学核医学杂志. 2019, 43(4): 308-313 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.04.003>

$^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}_4^-$ 全身显像联合颈胸SPECT/CT在DTC患者术后肺转移灶显影中的应用

Effectiveness of $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -pertechnetate whole body scan with neck and chest SPECT/CT for the detection of post-surgical pulmonary metastasis in differentiated thyroid carcinoma patients

国际放射医学核医学杂志. 2018, 42(3): 207-211 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2018.03.003>

放疗促进肿瘤转移的研究进展

Research progress of radiotherapy-induced tumor metastasis

国际放射医学核医学杂志. 2020, 44(9): 589-593 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-201907024-00068>

·综述·

分化型甲状腺癌肺转移的研究进展

申江玉 晋建华

山西医科大学第一医院核医学科, 太原 030001

通信作者: 晋建华, Email: jjh1225@126.com

【摘要】 分化型甲状腺癌(DTC)的发病率呈逐年上升趋势, 当发生远处转移时患者的生存质量变差、生存率明显降低。肺是 DTC 最常见的远处转移部位, 占 DTC 远处转移的 55%~85%。DTC 肺转移是造成甲状腺癌患者病死的主要因素。故针对此类患者的早期诊断、评估以及治疗决策的制定尤为重要, 同时这也是缩短我国与发达国家甲状腺癌诊治的差距、提高患者生存质量的关键。笔者就近年来有关 DTC 肺转移的流行病学及临床病理特征、诊断与动态评估以及治疗方法等研究进展作一综述。

【关键词】 甲状腺肿瘤; 肿瘤转移; 肺转移

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202104027-00109](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202104027-00109)

Research progress in pulmonary metastasis of differentiated thyroid cancer

Shen Jiangyu, Jin Jianhua

*Department of Nuclear Medicine, the First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China**Corresponding author: Jin Jianhua, Email: jjh1225@126.com*

【Abstract】 The incidence of differentiated thyroid cancer (DTC) is increasing year by year. When distant metastasis occurs, the patients' life quality and survival rate were significantly reduced. Lung is the most common site, accounting for 55%-85% of distant metastasis with DTC, and is the main factor of death threat of thyroid cancer. Therefore, early diagnosis, evaluation and treatment decisions for these patients are particularly important, and it is also the key to shorten the gap between the diagnosis and treatment of thyroid cancer in China and developed countries and improve the quality of life of patients. This paper reviews the research progress in the epidemiological and clinic pathologic features, diagnosis, evaluation and treatment of pulmonary metastasis with DTC.

【Key words】 Thyroid neoplasms; Neoplasm metastasis; Pulmonary metastasis

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202104027-00109](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202104027-00109)

DTC 常见的远处转移部位是肺、骨、脑、肝、肾和皮肤等, 其中以肺转移最为常见。多数 DTC 肺转移患者经规范化综合治疗后可达到部分或完全缓解, 然而部分患者由于发现较晚、治疗不规范或出现碘难治性状态, 导致其生存质量变差, 生存率明显降低。因此, DTC 肺转移已成为临床研究的热点和重点, 笔者就 DTC 肺转移的研究进展综述如下。

1 DTC 的流行病学及临床病理特征

DTC 约占甲状腺癌的 95% 以上, 多数 DTC 进展缓慢, 近似良性病程, Surveillance, Epidemiology,

and End Results(简称 SEER)数据库资料显示, 美国 DTC 患者 10 年生存率高达 90%~95%^[1]。有 7%~23% 的 DTC 患者可发生远处转移, 合并远处转移者 10 年生存率约为 60%, 当 DTC 发生远处转移并出现碘难治状态时, 10 年生存率不足 10%^[2-3]。肺是 DTC 远处转移最常见的部位, 占 DTC 远处转移的 55%~85%, 90% 的转移灶局限于单侧胸部^[2,4]。DTC 肺转移患者总体病死率较低, 但呈增长态势, SEER 数据库资料显示, 从 1994 年到 2013 年, 转移性 DTC 患者的病死率年均增长 2.9%^[1]。

与甲状腺乳头状癌相比, 滤泡状癌的恶性程度和肺转移灶癌细胞不摄碘程度更高, 且滤泡状癌细

胞表达钠/碘同向转运体的水平明显较低、¹³¹I 摄取能力较低、患者预后较差。Hürthle 细胞癌占 DTC 的 5% 以下, 约 34% 的 Hürthle 细胞癌可发生远处转移, 且 10%~20% 的患者初诊时即出现转移, 具有侵袭性强、转移率高、预后差等特点^[5]。

儿童和青少年(≤18岁)DTC 患者约占全部 DTC 患者的 15%, 易发生远处转移, 以肺转移为主, 肺转移率是成人的 3~4 倍^[6]。儿童和青少年 DTC 肺转移具有独特的临床病理特征: ①常为多灶性、功能性转移; ②¹³¹I 治疗效果较成人好; ③虽然复发率较高, 但疾病特异性病死率低(<2%)、总体生存率高^[6]。

2 DTC 的诊断与动态评估

2.1 血清学诊断与动态评估

甲状腺球蛋白(thyroglobulin, Tg)是 DTC 手术和¹³¹I 治疗后评估疾病复发及转移最灵敏、最重要的指标之一, 同时血清 Tg 监测也可灵敏地评估¹³¹I 治疗 DTC 远处转移病灶的疗效, 动态血清 Tg 监测有助于鉴别残留甲状腺及可疑转移病灶、预测碘难治性 DTC(radioactive iodine refractory DTC, RAIR-DTC)的出现。对于影像学结果呈阴性的隐匿性 DTC 转移患者, 动态监测术后治疗前刺激性 Tg(preablative stimulated Tg, ps-Tg)水平可以更早地识别远处转移灶的存在^[7]。另有研究结果表明, ps-Tg 水平的检测对判断 DTC 有无转移、转移部位、转移灶数目和肿瘤最大径均有一定的预测价值, 且转移灶数目和最大径均与 ps-Tg 水平呈正相关^[8]。尽管有研究结果表明, DTC 远处转移患者的 ps-Tg 水平越高预后越差, 但由于受残留甲状腺组织、血清 TSH 及抗甲状腺球蛋白抗体(TGAb)水平等因素的影响, 目前尚无公认的预测远处转移的最佳 ps-Tg 界值用以指导¹³¹I 治疗决策^[9]。新近的研究结果显示, Tg 倍增时间>1 年、首次发现远处转移时中性粒细胞与淋巴细胞比率>3 是影响 DTC 远处转移患者预后的独立因素^[10]。对于摄碘肺转移灶, ¹³¹I 治疗后出现血清 Tg 水平明显下降(下降≥25%)提示预后较好^[11]。

2.2 影像学诊断与动态评估

CT 是 DTC 肺转移最重要的影像学诊断和评估手段, 对治疗决策的选择和疗效评估等具有重要的临床价值。DTC 肺转移在 CT 上有多种表现,

可为单发结节、多发小结节(最大径<1 cm)、多发大结节(最大径≥1 cm)或肺弥漫性病变等。有研究结果显示, 初发最大转移病灶的最大径大小是影响预后的重要因素^[12], 对于 DTC 大结节肺转移患者, 肿瘤体积倍增时间是预测转移瘤生长速率、评估疾病特异性生存期的有效指标, 且在确诊肺转移的第 1 年内至少行 3 次胸部 CT 有助于早期发现肿瘤进展, 并可系统地治疗提供指导^[13]。

¹³¹I 全身扫描(whole-body scan, WBS)可以评估全切或近全切 DTC 患者是否存在局部残留、复发和转移病灶, 对于 DTC 肺转移患者, ¹³¹I-WBS 在显示肺微小转移灶(最大径≤1 mm)方面具有独特优势, 联合 SPECT/CT 能发现部分无显像剂浓聚的肺转移灶。诊断性¹³¹I-WBS 有助于在¹³¹I 治疗前探查肺转移灶的摄碘能力, 为患者的病情评估、治疗决策选择、治疗剂量确定等提供实时功能影像学依据。治疗后行¹³¹I-WBS 的灵敏度较高, 可反映¹³¹I 治疗的疗效, 也能发现部分诊断性¹³¹I-WBS 未能显示的病灶, 从而指导后续的治疗与随访方案。李亚等^[14]回顾性分析比较了 49 例 DTC 肺转移患者清除病灶后¹³¹I-WBS、胸部 CT、X 射线胸片的诊断灵敏度, 结果显示它们的灵敏度分别为 83.7%、79.6%、39.1%。

¹⁸F-FDG PET/CT 一般不作为 DTC 肺转移的常规检查方法, 但对于经¹³¹I 清除残余功能性甲状腺组织治疗后, Tg 或抗甲状腺球蛋白抗体(TGAb)水平持续升高、其他影像学检查未能发现病灶的患者, ¹⁸F-FDG PET/CT 具有较高的价值。有研究结果显示, 对于 Tg 水平升高而¹³¹I-WBS 阴性的 DTC 患者, ¹⁸F-FDG PET/CT 诊断肿瘤复发转移的灵敏度为 90%、特异度为 98.5%^[15]。另有研究结果表明, ¹⁸F-FDG PET/CT 和¹³¹I-WBS 在诊断残留甲状腺和淋巴结转移灶方面相近, 但在诊断 DTC 肺转移和骨转移, 尤其是肺转移的短期进展方面, ¹⁸F-FDG PET/CT 具有较高的预测价值^[16]。

2.3 分子标志物诊断与评估

近年来, 分子遗传学和分子生物学手段被更多地应用到 DTC 肺转移的诊断和预后评估中。基因测序技术可用于区分原发癌和转移癌, 还可以借助第二代测序技术和蛋白质组学等技术对肿瘤进行分子水平的精确分型, 分子标志物的联合检测可提高诊断 DTC 的灵敏度。目前 B-Raf 原癌基因丝/苏氨

酸蛋白激酶(B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase, BRAF)、端粒酶逆转录酶(telomerase reverse transcriptase, TERT)启动子、大鼠肉瘤型三磷酸鸟苷酶家族(RAS)、转染重排(RET)/PTC基因重排、配对盒基因8(PAX8)/过氧化物酶增殖物激活受体 γ (PPAR γ)等突变基因常用于DTC的分子检测,而细胞角蛋白19(CK19)、半乳糖凝集素3(Galectin-3)等基因被认为与DTC转移有关^[17]。其中研究较多的BRAF^{V600E}和TERT基因与远处转移灶的碘抵抗相关,通过对它们的研究,可预测远处转移灶的¹³¹I摄取情况、疗效及预后,与BRAF^{V600E}基因突变相比,TERT突变对放射性碘摄取的负面影响更大^[17]。

3 DTC 的治疗

3.1 外科治疗

外科手术被认为是治疗孤立性DTC肺转移灶的首选方法,术前应充分了解患者既往的治疗情况、评估现有病情、定性定位病灶、权衡手术风险等,目前关于行DTC肺转移瘤切除术治疗的研究报道较少,且经该手术治疗后患者的生存率报道不一。Porterfield等^[18]研究了48例甲状腺癌肺转移切除术患者的资料,结果表明,手术治疗安全有效、并发症少、病死率低,术后5年总体生存率为60%,其中甲状腺乳头状癌的5年生存率为64%,滤泡状癌和Hürthle细胞癌的5年生存率为37%。Moneke等^[19]回顾性分析了1985年至2016年43例放射性碘难治性甲状腺癌肺转移切除术患者的病理资料,结果显示,肺转移瘤切除可显著降低肿瘤负荷,术后5年及10年生存率分别为84%、59%,行完全切除术且术后切缘阴性者5年生存率甚至高达100%,10年生存率为77%。目前,对于是否提倡DTC肺转移灶切除术联合纵隔及肺门淋巴结全清扫还存在争议,但对切除标本的病理分析可以对肿瘤进行精准分型,可为术后应用¹³¹I治疗、分子靶向治疗等提供依据。

3.2 放射性¹³¹I治疗

¹³¹I治疗是治疗DTC肺转移的重要方法之一,适用于无法手术但具有摄碘功能的转移灶。目前临床¹³¹I治疗剂量的确定常采用经验剂量法,通常综合评估患者年龄、肾功能状况、转移灶大小、亲碘性、前次¹³¹I治疗反应、不良反应等因素,给予

3.7~11.1 GBq(100~300 mCi)的标准活性^[20],对于青少年、高龄患者(70岁以上)及肾功能轻中度受损患者应酌情减少¹³¹I剂量。也有研究结果表明,较高的初始剂量可以降低DTC肺转移患者的复发率,广泛肺转移患者行多次¹³¹I治疗后,可能导致部分患者出现放射性肺炎及肺纤维化,常常会影响患者后续的¹³¹I治疗^[21]。

目前,有关DTC肺转移患者¹³¹I治疗疗效相关影响因素的研究报道较多。其中,对碘是否敏感是影响DTC肺转移¹³¹I治疗疗效的重要因素。Durante等^[3]研究发现,¹³¹I治疗后影像学检查阴性者的10年生存率为92%,影像学检查持续阳性且转移灶摄碘者的10年生存率为29%,不摄碘者10年生存率仅为10%。当转移灶¹³¹I摄取不足时,还可以给予较高剂量¹³¹I或通过诱导病灶再摄碘增加对¹³¹I的敏感性,若病灶不再摄碘则应终止¹³¹I治疗。肺转移灶大小亦是影响DTC肺转移患者预后的重要因素,对微小结节肺转移患者来说,¹³¹I治疗的疗效显著,易获得完全缓解,而大结节肺转移患者经¹³¹I治疗后可获益,但预后较微小结节者差^[12]。对于接受¹³¹I治疗的DTC肺转移患者,多次治疗后可能导致肿瘤丧失摄碘能力而降低疗效,部分患者在治疗后的随访期间出现了疾病进展,因此应对¹³¹I治疗的潜在风险与预期收益进行权衡。

3.3 TSH 抑制治疗

对尚存摄碘功能的转移性DTC应及时给予TSH抑制治疗,治疗首选左甲状腺素口服制剂,对于吸收不良和重症患者,左甲状腺素液性制剂比片剂的安全性更高、效果更佳^[22]。对于DTC肺转移,应根据患者疾病状况、不良反应风险等,设定个体化抑制治疗目标,起始期血清TSH水平应控制在0.1 mU/L以下,但TSH治疗目标并非一成不变,应兼顾不良反应风险等,将其控制至接近达标的最大可耐受程度。有研究结果证实,DTC远处转移患者TSH水平控制在0.1 mU/L以下有明显生存获益,无病生存率显著提高^[23]。随访期要动态判断治疗反应、权衡潜在获益与风险,如Tg阳性、但影像学检查未发现病灶,TSH应维持在0.1~0.5 mU/L,若治疗疗效满意,TSH应维持在正常范围(0.5~2 mU/L)^[1]。

3.4 外照射治疗

外照射治疗有利于转移性DTC的局部区域控

制,尤其在肺转移灶出现碘难治状态时,对整体治疗起到积极的辅助和补充作用。立体定向放疗技术是目前外照射治疗的研究热点,对不能手术或拒绝手术的肺寡转移患者,在生物剂量充足的前提下,立体定向放疗的局部控制效果显著且可明显延长患者的无进展生存期(progression-free survival, PFS)^[24]。Siva等^[25]报道,立体定向放疗治疗肺内寡转移灶2年局部控制率及生存率分别为77.9%、53.7%,Ⅲ级以上不良反应的发生率仅为4%。也有报道显示顺铂联合立体定向放疗可有效改善肺功能、缓解患者病情^[26]。

3.5 分子靶向治疗

经常规治疗无效的进展期RAIR-DTC肺转移患者,可以考虑使用分子靶向治疗或参加临床试验。索拉非尼、仑伐替尼是被美国食品药品监督管理局批准用于治疗进展期RAIR-DTC的分子靶向药物。索拉非尼是一种可抑制多激酶靶点的酪氨酸激酶抑制剂, Kim等^[27]研究发现,索拉非尼治疗肺转移病灶的最大径越小(≤ 1.5 cm)、PFS越长,肿瘤倍增时间越短(≤ 6 个月)、预后越差,但也有研究者认为疗效与肿瘤最大径大小无关。仑伐替尼治疗可以显著提高进展性碘难治性甲状腺癌患者的缓解率,延长患者的PFS,但也增加了不良反应的发生率^[28]。有研究者探索了具有我国自主知识产权的阿帕替尼治疗RAIR-DTC的疗效及安全性,结果显示,阿帕替尼可安全用于RAIR-DTC患者,且在8周治疗后即出现明确的血清学及影像学改善^[29]。此外,拉罗替尼、塞尔帕替尼等分子靶向抑制剂的研究亦有进展,其中塞尔帕替尼被美国国家综合癌症网络指南推荐用于转染重排变异的RAIR-DTC。

3.6 化疗

化疗是存在结构性病灶并经常规治疗无效时的一种姑息或尝试性治疗手段。阿霉素是美国食品药品监督管理局唯一批准的治疗DTC的化疗药物,虽然联合其他化疗药物提高了肿瘤缓解率,但并未提高患者生存率^[30]。Spano等^[31]回顾性分析了吉西他滨和奥沙利铂联合治疗RAIR-DTC的疗效,结果显示,联合治疗的总有效率为57%,且患者具有良好的耐受性,但该结果仍有待于大样本临床试验的进一步验证。

3.7 免疫治疗

免疫治疗是利用患者免疫系统的特异性和高效

性来达到杀灭机体内肿瘤细胞的目的,其特异性强、不良反应少,是治疗RAIR-DTC的一种新方法,其治疗手段主要包括肿瘤疫苗治疗、免疫检查点抑制剂治疗、过继免疫细胞治疗、单克隆抗体治疗和免疫调节细胞靶向治疗等。粒-巨噬细胞集落刺激因子基因修饰的肿瘤细胞疫苗(GVAX)等树突状细胞疫苗的作用已经得到相关动物实验的证实^[32],程序性死亡受体1(PD-1)针对性抗体Nivolumab已被美国食品药品监督管理局批准用于BRAF^{V600E}基因突变甲状腺癌的靶向治疗。

3.8 其他治疗

消融治疗主要包括射频、微波、激光及酒精经皮注射等。目前转移性DTC消融治疗主要应用于经规范的外科或¹³¹I治疗后仍存在孤立病灶者和手术风险较高或拒绝手术者。有研究结果显示,对于病灶数在3~4个以内、病灶最大径 < 2 cm者,消融治疗是安全有效的^[33]。对于不能再手术、¹³¹I治疗不可控及不适合靶向治疗的持续或复发患者,¹²⁵I粒子植入治疗可以快速控制远处转移病灶肿瘤的生长、降低血清Tg水平、降低术后不良反应发生率、改善患者的生活质量^[34],但存在肿瘤剂量分布不均匀的问题。

综上,DTC肺转移可行多学科综合治疗,主要治疗手段仍为外科手术、¹³¹I治疗及TSH抑制治疗,对有手术指征且可手术切除的病灶首选外科治疗,对可摄碘肺转移灶行¹³¹I及分子靶向治疗、TSH抑制治疗并随访观察,若肺转移灶进展为RAIR-DTC,则考虑使用外照射、分子靶向、化疗、消融、粒子植入等试验性治疗方法。

4 小结与展望

综上所述,对DTC肺转移流行病学及临床病理特征、诊断与动态评估等的进一步研究可为临床治疗决策的选择提供依据,规范化的综合治疗可降低DTC肺转移患者的肿瘤负荷,提高患者的总体生存率。RAIR-DTC肺转移是目前研究的热点和难点,分子靶向治疗与其他治疗方法的联合应用,以及诱导分化治疗将为RAIR-DTC肺转移的诊断和治疗提供良好的发展和应用前景。

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 申江玉负责观点的提出、文献的查阅、综述的撰写；晋建华负责综述的审阅与修订。

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] Sohn SY, Kim HI, Kim YN, et al. Prognostic indicators of outcomes in patients with lung metastases from differentiated thyroid carcinoma during long-term follow-up[J]. *Clin Endocrinol*, 2018, 88(2): 318–326. DOI: 10.1111/cen.13489.
- [3] 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.
- [4] Hirsch D, Levy S, Tsvetov G, et al. Long-term outcomes and prognostic factors in patients with differentiated thyroid cancer and distant metastases[J]. *Endocr Pract*, 2017, 23(10): 1193–1200. DOI: 10.4158/EP171924.OR.
- [5] Rehman S, Dhatariya KK. Metastatic hürthle cell carcinoma presenting with low free thyroxine, severe hypercalcemia and spurious growth hormone production[J/OL]. *AACE Clin Case Rep*, 2019, 5(3): e204–e209[2021-04-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6876938/>. DOI: 10.4158/ACCR-2018-0440.
- [6] 李娜, 邸玉青, 高洪波, 等. 儿童分化型甲状腺癌肺转移 14 例 ^{131}I 治疗分析[J]. *临床儿科杂志*, 2020, 38(9): 651–654. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3606.2020.09.003.
- Li N, Di YQ, Gao HB, et al. Analysis of ^{131}I therapy of pulmonary metastasis in differentiated thyroid cancer in 14 children[J]. *J Clin Pediatr*, 2020, 38(9): 651–654. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3606.2020.09.003.
- [7] Zhao T, Liang J, Li T, et al. Serial stimulated thyroglobulin measurements are more specific for detecting distant metastatic differentiated thyroid cancer before radioiodine therapy[J]. *Chin J Cancer Res*, 2017, 29(3): 213–222. DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2017.03.07.
- [8] 李成乾, 王国强, 王叙馥, 等. 首次 ^{131}I 治疗前刺激性 Tg 对分化型甲状腺癌转移的预测价值[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2019, 39(7): 395–399. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.07.003.
- Li CQ, Wang GQ, Wang XF, et al. Predictive value of stimulated thyroglobulin for metastases from differentiated thyroid carcinoma before the first ^{131}I treatment[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2019, 39(7): 395–399. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.07.003.
- [9] Couto JS, Almeida MFO, Trindade VCG, et al. A cutoff thyroglobulin value suggestive of distant metastases in differentiated thyroid cancer patients[J/OL]. *Braz J Med Biol Res*, 2020, 53(11): e9781[2021-04-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7561073/>. DOI: 10.1590/1414-431X20209781.
- [10] Ito Y, Onoda N, Kihara M, et al. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in differentiated thyroid carcinoma having distant metastasis: a comparison with thyroglobulin-doubling rate and tumor volume-doubling rate[J]. *In Vivo*, 2021, 35(2): 1125–1132. DOI: 10.21873/invivo.12358.
- [11] Song HJ, Qiu ZL, Shen CT, et al. Pulmonary metastases in differentiated thyroid cancer: efficacy of radioiodine therapy and prognostic factors[J]. *Eur J Endocrinol*, 2015, 173(3): 399–408. DOI: 10.1530/EJE-15-0296.
- [12] Kim M, Kim WG, Park S, et al. Initial size of metastatic lesions is best prognostic factor in patients with metastatic differentiated thyroid carcinoma confined to the lung[J]. *Thyroid*, 2017, 27(1): 49–58. DOI: 10.1089/thy.2016.0347.
- [13] Song EY, Ahn J, Jeon MJ, et al. Estimating the growth rate of lung metastases in differentiated thyroid carcinoma: response evaluation criteria in solid tumors or doubling time?[J]. *Thyroid*, 2020, 30(3): 418–424. DOI: 10.1089/thy.2019.0341.
- [14] 李亚, 左书耀, 孔艳, 等. ^{131}I 全身显像与 CT 及 X 线胸片对分化型甲状腺癌肺转移诊断价值[J]. *齐鲁医学杂志*, 2015, 30(4): 455–456. DOI: 10.13362/j.qlyx.201504026.
- Li Y, Zuo SY, Kong Y, et al. Diagnostic value of ^{131}I -WBI, CT and chest X-ray for differentiated thyroid cancer with pulmonary metastasis[J]. *Med J Qilu*, 2015, 30(4): 455–456. DOI: 10.13362/j.qlyx.201504026.
- [15] Okuyucu K, Ince S, Alagoz E, et al. Risk factors and stratification for recurrence of patients with differentiated thyroid cancer, elevated thyroglobulin and negative I-131 whole-body scan, by restaging ^{18}F -FDG PET/CT[J]. *Hell J Nucl Med*, 2016, 19(3): 208–217. DOI: 10.1967/s002449910402.
- [16] Maruoka Y, Baba S, Isoda T, et al. Association between volumetric analysis of lung metastases on F-18-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography and short-term progression after I-131 therapy for differentiated thyroid carcinoma[J]. *Indian J Nucl Med*, 2017, 32(3): 167–172. DOI: 10.4103/ijnm.IJNM_43_17.
- [17] Yang X, Li J, Li XY, 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.
- [18] Porterfield JR, Cassivi SD, Wigle DA, et al. Thoracic metastasectomy for thyroid malignancies[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2009, 36(1): 155–158. DOI: 10.1016/j.ejcts.2008.12.055.
- [19] Moneke I, Kaifi JT, Kloeser R, et al. Pulmonary metastasectomy for thyroid cancer as salvage therapy for radioactive iodine-refractory metastases[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2018, 53(3):

- 625–630. DOI: [10.1093/ejcts/ezx367](https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx367).
- [20] Verburg FA, Hänscheid H, Luster M. Radioactive iodine (RAI) therapy for metastatic differentiated thyroid cancer[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2017, 31(3): 279–290. DOI: [10.1016/j.beem.2017.04.010](https://doi.org/10.1016/j.beem.2017.04.010).
- [21] Chen P, Feng HJ, Ouyang W, et al. Risk factors for nonremission and progression-free survival after I-131 therapy in patients with lung metastasis from differentiated thyroid cancer: a single-institute, retrospective analysis in southern china[J]. *Endocr Pract*, 2016, 22(9): 1048–1056. DOI: [10.4158/EP151139.OR](https://doi.org/10.4158/EP151139.OR).
- [22] Gietka-Czernel M, Hubalewska-Dydejczyk A, Kos-Kudła B, et al. Expert opinion on liquid L-thyroxine usage in hypothyroid patients and new liquid thyroxine formulation-Tirosint SOL [opinia ekspertów dotycząca stosowania płynnej postaci lewotyroksyny oraz nowego preparatu Tirosint SOL u chorych na niedoczynność tarczycy][J]. *Endokrynol Pol*, 2020, 71(5): 441–465. DOI: [10.5603/EP.a2020.0065](https://doi.org/10.5603/EP.a2020.0065).
- [23] Carhill AA, Litofsky DR, Ross DS, et al. Long-term outcomes following therapy in differentiated thyroid carcinoma: NTCTCS registry analysis 1987-2012[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(9): 3270–3279. DOI: [10.1210/JC.2015-1346](https://doi.org/10.1210/JC.2015-1346).
- [24] Iyengar P, Wardak Z, Gerber DE, et al. Consolidative radiotherapy for limited metastatic non-small-cell lung cancer: a phase 2 randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(1): e173501. DOI: [10.1001/jamaoncol.2017.3501](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.3501).
- [25] Siva S, Macmanus M, Ball D. Stereotactic radiotherapy for pulmonary oligometastases: a systematic review[J]. *J Thorac Oncol*, 2010, 5(7): 1091–1099. DOI: [10.1097/JTO.0b013e3181de7143](https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181de7143).
- [26] Lee S, Eo W, Jeon H, et al. Prognostic significance of host-related biomarkers for survival in patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. *J Cancer*, 2017, 8(15): 2974–2983. DOI: [10.7150/jca.20866](https://doi.org/10.7150/jca.20866).
- [27] Kim MJ, Kim SM, Lee EK, et al. Tumor doubling time predicts response to sorafenib in radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer[J]. *Endocr J*, 2019, 66(7): 597–604. DOI: [10.1507/endocrj.EJ18-0488](https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ18-0488).
- [28] Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(7): 621–630. DOI: [10.1056/NEJMoa1406470](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1406470).
- [29] Lin YS, Wang C, Gao W, et al. Overwhelming rapid metabolic and structural response to apatinib in radioiodine refractory differentiated thyroid cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(26): 42252–42261. DOI: [10.18632/oncotarget.15036](https://doi.org/10.18632/oncotarget.15036).
- [30] Sherman SI. Cytotoxic chemotherapy for differentiated thyroid carcinoma[J]. *Clin Oncol*, 2010, 22(6): 464–468. DOI: [10.1016/j.clon.2010.03.014](https://doi.org/10.1016/j.clon.2010.03.014).
- [31] Spano JP, Vano Y, Vignot S, et al. GEMOX regimen in the treatment of metastatic differentiated refractory thyroid carcinoma[J]. *Med Oncol*, 2012, 29(3): 1421–1428. DOI: [10.1007/s12032-011-0070-2](https://doi.org/10.1007/s12032-011-0070-2).
- [32] Mould RC, Van Vloten JP, Auyeung AWK, et al. Immune responses in the thyroid cancer microenvironment: making immunotherapy a possible mission[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2017, 24(12): T311–T329. DOI: [10.1530/erc-17-0316](https://doi.org/10.1530/erc-17-0316).
- [33] Kim JH, Baek JH, Lim HK, et al. 2017 thyroid radiofrequency ablation guideline: Korean society of thyroid radiology[J]. *Korean J Radiol*, 2018, 19(4): 632–655. DOI: [10.3348/kjr.2018.19.4.632](https://doi.org/10.3348/kjr.2018.19.4.632).
- [34] 曾萧贤, 张文文, 纪立秋, 等. 伴区域淋巴结或合并远处转移的放射性碘难治性分化型甲状腺癌¹²⁵I 粒子植入治疗的疗效及安全性[J]. *现代肿瘤医学*, 2020, 28(24): 4256–4261. DOI: [10.3969/j.issn.1672-4992.2020.24.009](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-4992.2020.24.009).
- Zeng XX, Zhang WW, Ji LQ, et al. The efficacy and safety of ¹²⁵I seeds implantation for the treatment of refractory differentiated thyroid carcinoma with regional lymph node or distant metastasis[J]. *J Mod Oncol*, 2020, 28(24): 4256–4261. DOI: [10.3969/j.issn.1672-4992.2020.24.009](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-4992.2020.24.009).

(收稿日期: 2021-04-27)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

谨防诈骗声明

近期发现有单位盗用我刊名义, 在社会上征集稿件、征收版面费, 造成了极其恶劣的影响, 严重地损害了我刊声誉。在此, 我刊编辑部郑重声明, 我们未委托任何单位、公司及网站办理网上投稿、组稿及其相关业务。请广大读者、作者提高警惕, 以免上当受骗。我刊网站(www.ijrmnm.com)可在线投稿、查询、审稿、退稿等, 欢迎广大读者、作者登录并进行相关浏览和投稿。

联系电话: 022-87890607

联系邮箱: gjfh2006@irm-cams.ac.cn

本刊编辑部