

分化型甲状腺癌功能性远处转移灶的临床特征及¹³¹I 治疗效果观察

武新宇 李博 李夏黎 龙叶 张洁 段莉莉 徐俊玲 高永举

河南省人民医院、郑州大学人民医院核医学科;河南省核医学新型分子探针与临床转化医学重点实验室,郑州 450003

通信作者:高永举, Email: gyongju@163.com

【摘要】 目的 分析分化型甲状腺癌(DTC)伴功能性远处转移(DM-DTC)患者的临床特征,观察¹³¹I对该类患者的治疗效果。方法 回顾分析2008年8月至2021年1月河南省人民医院功能性DM-DTC患者13例,其中男4例、女9例,年龄26~75岁。收集分析患者DTC病理类型、转移灶大小、转移部位及首次¹³¹I治疗前促甲状腺激素(TSH)等资料。以实体瘤疗效评价标准(RECIST)1.1联合甲状腺球蛋白(Tg)评价¹³¹I治疗效果,以完全缓解(CR)及部分缓解(PR)为有效。采用Wilcoxon符号秩检验分析¹³¹I治疗前后转移灶最大径变化。结果 13例功能性DM-DTC患者中,甲状腺滤泡状癌8例,甲状腺乳头状癌5例;转移主要累及肺(12例)及骨骼(6例);转移灶最大径 ≥ 1 cm者12例;首次¹³¹I治疗前TSH ≥ 30 mU/L者3例。9例患者通过RECIST 1.1评估为PR,3例通过RECIST 1.1及Tg值评估为CR,1例通过Tg变化评估为PR;功能性DM-DTC患者的¹³¹I治疗均有效(13/13)。与¹³¹I治疗前相比,治疗后转移灶最大径明显缩小[2.6(1.6,3.3)与1.2(0.1,2.2) cm; $z = -3.06, P = 0.002$]。结论 功能性DM-DTC患者以滤泡状癌亚型居多,转移灶最大径 ≥ 1 cm占比高,首次¹³¹I治疗前TSH ≥ 30 mU/L的比例低,¹³¹I治疗有效率高。

【关键词】 甲状腺肿瘤;肿瘤转移;放射疗法;碘放射性同位素;甲状腺球蛋白

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20220711-00220

Clinical feature and effectiveness of ¹³¹I treatment for functional distant metastasis of differentiated thyroid cancer

Wu Xinyu, Li Bo, Li Xiali, Long Ye, Zhang Jie, Duan Lili, Xu Junling, Gao Yongju

Department of Nuclear Medicine, Henan Provincial People's Hospital, People's Hospital of Zhengzhou University; Henan Key Laboratory of Novel Molecular Probes and Clinical Translation in Nuclear Medicine, Zhengzhou 450003, China

Corresponding author: Gao Yongju, Email: gyongju@163.com

【Abstract】 Objective To summarize the clinical feature of functional distant metastasis (DM) of differentiated thyroid cancer (DTC) and observe the efficacy of ¹³¹I treatment. **Methods** Between August 2008 and January 2021, a total of 13 DTC patients (4 males, 9 females; age 26–75 years) with functional DM from Henan Provincial People's Hospital were retrospectively analyzed. Clinical data of patients were collected, including pathological type, metastasis size, metastasis location, and thyroid stimulating hormone (TSH) before the first ¹³¹I treatment. Efficacy of ¹³¹I treatment in patients with functional DM-DTC was evaluated by response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) 1.1 and thyroglobulin (Tg). Complete remission (CR) and partial remission (PR) were considered as effective. Wilcoxon signed rank test was used to analyze the maximum diameter change of metastatic lesions before and after ¹³¹I treatment. **Results** Among 13 DM-DTC patients, 8 were follicular thyroid cancer (FTC), 5 were papillary thyroid cancer (PTC). Metastasis lesions were mainly located in lungs ($n = 12$) and bones ($n = 6$). There were 12 patients with maximum metastasis diameter ≥ 1 cm, and 3 patients with TSH ≥ 30 mU/L before the first ¹³¹I treatment. Nine patients were assessed as PR by RECIST 1.1, 3 patients were assessed as CR by RECIST 1.1 and the value of Tg, and 1 patient was assessed as PR by the changing of Tg. The effective rate of ¹³¹I treatment for patients with functional DM-DTC was 13/13. The maximum metastasis diameter was significantly decreased after ¹³¹I treatment (2.6(1.6,3.3) vs 1.2(0.1,2.2) cm; $z = -3.06, P = 0.002$). **Conclusion** Patients with functional DM-DTC are characterized by high proportion of FTC and the maximum metastasis diameter ≥ 1 cm, low proportion of TSH ≥ 30 mU/L before the first ¹³¹I treatment, and high effective rate of ¹³¹I treatment.

【Key words】 Thyroid neoplasms; Neoplasm metastasis; Radiotherapy; Iodine radioisotopes; Thyroglobulin

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20220711-00220

分化型甲状腺癌(differentiated thyroid cancer, DTC)远处转移(distant metastatic, DM)是甲状腺癌患者死亡的主要原因,据报道 DM-DTC 患者的 5 年生存率为 50%^[1],¹³¹I 清除不能手术切除的 DTC 转移灶(简称清灶)治疗能明显改善 DM-DTC 患者的总生存期^[2]。为提高 DTC 转移灶的摄¹³¹I 能力,¹³¹I 治疗前要求患者促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH) ≥ 30 mU/L,但部分 DM-DTC 患者 TSH 无法达到 30 mU/L,考虑为转移灶合成及分泌甲状腺激素(即 DTC 并功能性 DM^[3])所致,相关研究少见。本研究回顾性分析了功能性 DM-DTC 患者的临床特征及¹³¹I 治疗效果,以期为临床处理提供借鉴。

资料与方法

1. 研究对象。回顾性分析 2008 年 8 月至 2021 年 1 月于河南省人民医院核医学科接受¹³¹I 治疗的甲状腺 DTC 全切除术后患者。DM-DTC 患者筛选标准^[4]:(1) ¹³¹I 治疗后全身显像(post-treatment whole body scan, Rx-WBS)及 SPECT/CT 显像提示远处转移病灶;(2) DM-DTC 病灶经病理证实;(3) 其他影像学检查考虑远处转移性病变,伴血清甲状腺球蛋白(thyroglobulin, Tg)异常增高,无其他恶性肿瘤史。符合上述任意 1 项即纳入,共纳入 DM-DTC 患者 145 例。

进一步筛选出功能性 DM-DTC 患者,需符合以下 4 项:(1)符合 DM-DTC 的诊断;(2)首次¹³¹I 治疗前游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT₃) ≥ 3.1 pmol/L(正常值下限);(3)首次¹³¹I 治疗前颈部超声检查未见甲状腺组织残留;(4)首次¹³¹I 治疗前颈部 24 h 摄¹³¹I 率 $< 6\%$ 。排除标准:资料不全;¹³¹I 治疗后未行疗效评估;病理证实非 DTC 转移灶。共纳入功能性 DM-DTC 患者 13 例,男 4 例、女 9 例,年龄 26~75 岁。本研究符合《赫尔辛基宣言》的原则,经本院医学伦理委员会审查通过。所有患者签署知情同意书。

2. 治疗方法及指标测定。(1) ¹³¹I 清灶治疗。按照¹³¹I 治疗 DTC 操作规范进行^[5],低碘饮食,停用左旋甲状腺素(levo-thyroxine, L-T₄) 4 周。根据治疗前刺激性 Tg(preablative stimulated Tg, ps-Tg)确定治疗剂量:ps-Tg < 10 $\mu\text{g/L}$ 且其他影像学检查未见转移迹象予 3.70 GBq;ps-Tg ≥ 10 $\mu\text{g/L}$ 予 3.70~5.55 GBq;影像检查提示肺、骨骼等远处转移予 5.55~7.40 GBq。

(2) Rx-WBS 及 SPECT/CT 显像。治疗后第 5 天行 Rx-WBS 及 ROI(Rx-WBS 显像可疑转移部位) SPECT/CT 显像(美国通用电气公司的 Infinia^{vc} Hawkey4 或 Discovery NM/CT670 双探头扫描仪)。

(3) FT₃、游离甲状腺素(free thyroxine, FT₄)、TSH、Tg 及 Tg 抗体(Tg antibody, TgAb)测定。¹³¹I 治疗前及治疗后 6~12 个月检测甲状腺激素。FT₃、FT₄、TSH、Tg 测定采用罗氏诊断产品(上海)有限公司的 Roche Cobas E602 全自动电化学发光免疫分析仪;TgAb 测定采用贝克曼库尔特(美国)股份有限公司的 UniCel DxI 800。

(4) TSH 抑制治疗。¹³¹I 治疗间歇期规范服用 L-T₄,患者处于完全抑制状态,即 TSH < 0.1 mU/L。

另收集患者 DTC 病理类型、伴发症状等。¹³¹I 治疗前(停用 L-T₄ 4 周) TSH ≥ 30 mU/L 为 TSH 达标。正常参考值范围:FT₃, 3.1~6.8 pmol/L;FT₄, 12.0~22.0 pmol/L;TSH, 0.27~4.20 mU/L;TgAb, 0~4 kU/L;Tg, 3.5~77.0 $\mu\text{g/L}$ 。Tg 值检测范围为 0.04~500.00 $\mu\text{g/L}$,检测值超过正常值上限稀释后检测。

3. 疗效评价。根据 Rx-WBS 及 SPECT/CT 显像、TSH 抑制状态下及刺激状态下 Tg、远处转移灶 CT 进行疗效评价。评价标准:对于有可测量病灶(转移灶最大径 ≥ 1 cm)的患者,采用实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST) 1.1 动态评价疗效^[6];对于无可测量病灶(转移灶最大径 < 1 cm)的患者,通过治疗后血清 Tg 变化[$\Delta\text{Tg}\%$; (治疗前 Tg-治疗后 Tg)/治疗前 Tg $\times 100\%$]进行评价^[7]。疗效分为临床完全缓解(complete remission, CR;影像学检查转移灶消失;无 TgAb 干扰时,TSH 抑制状态下 Tg < 0.2 $\mu\text{g/L}$ 或 TSH 刺激状态下 Tg < 1 $\mu\text{g/L}$)、部分缓解(partial remission, PR;无可测量病灶时,按抑制状态血清 Tg 检测水平下降 25%及以上,即 $\Delta\text{Tg}\% \geq 25\%$)、疾病稳定(无可测量病灶时,按 $-25\% \leq \Delta\text{Tg}\% < 25\%$)、疾病进展(无可测量病灶时,按 $\Delta\text{Tg}\% < -25\%$)^[8]。骨转移灶测量转移灶软组织肿块大小;合并多处转移灶以转移灶最大径为标准。TgAb 阳性患者,根据血清 TgAb 及 Tg 检测结果进行评估。CR 和 PR 为¹³¹I 治疗有效。

4. 随访。(1) L-T₄ 剂量及不良反应:首次¹³¹I 治疗后 6~8 周,随访 FT₃、FT₄、TSH 及血常规。(2) 疗效:每次¹³¹I 治疗后 6~12 个月,随访 FT₃、FT₄、TSH、Tg、TgAb 及转移部位 CT 检查等。

5. 统计学处理。应用 SPSS 17.0 软件处理数据,

不符合正态分布的定量资料用 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,定性资料以频数(百分比)表示。治疗前后转移灶最大径比较采用 Wilcoxon 符号秩检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

145 例 DM-DTC 患者中,功能性 DM-DTC 患者 13 例,占比为 9.0%(13/145)。13 例功能性 DM-DTC 患者中,甲状腺乳头状癌(papillary thyroid cancer, PTC) 5 例,甲状腺滤泡状癌(follicular thyroid cancer, FTC) 8 例;转移灶最大径 ≥ 1 cm 者 12 例, < 1 cm 者 1 例。转移部位分布:肺 6 例,肺+骨骼 3 例,骨骼、肺+中纵隔淋巴结、肺+骨骼+臀肌、肺+骨骼+脾脏各 1 例,可见远处转移灶多位于肺(12 例)及骨骼(6 例)。13 例患者均见多处转移灶,12 例 CT 检查发现转移性病变,其中 6 例行转移灶病理活组织检查,提示甲状腺癌转移性病变,1 例通过 Rx-WBS 及 SPECT/CT 显像诊断(双肺弥漫性摄取 ^{131}I 异常增高);2 例肺转移患者通过 Rx-WBS 及 SPECT/CT 发现伴发骨转移病灶(未见骨质破坏)。13 例患者中,首次 ^{131}I 治疗前 TSH ≥ 30 mU/L 者 3 例, < 30 mU/L 者 10 例,达标率低(3/13)。血清 FT₄ 正常者 6 例;首次 ^{131}I 治疗前 ps-Tg 为 1 184(254.1, 1 787.0) $\mu\text{g/L}$ 。5 例有伴发症状,其中合并骨相关事件 3 例(2 例合并骨转移骨折,1 例合并骨转移骨痛),单纯骨转移颅底斜坡

占位压迫视神经伴发复视、单纯肺转移患者伴亚临床甲状腺功能亢进症(简称甲亢)各 1 例。

13 例功能性 DM-DTC 患者首次 ^{131}I 治疗后均见明显异常摄取 ^{131}I 增高灶。每例接受 ^{131}I 治疗 1~5 次,剂量 5.55~25.90 GBq;其中接受治疗 1~5 次的患者分别有 3、5、3、1 和 1 例。13 例中,12 例通过肿块治疗前后大小变化评估疗效,其中 9 例通过 RECIST 1.1 评估后为 PR,3 例通过 RECIST 1.1 及 Tg 值评估为 CR;1 例无可测量病灶,通过血清 Tg 变化评估为 PR;总体有效率 13/13。12 例治疗前转移灶最大径为 2.6(1.6, 3.3) cm,治疗后为 1.2(0.1, 2.2) cm,肿块明显缩小($z = -3.06, P = 0.002$)。患者 ^{131}I 治疗后显像图见图 1。

随访 8 个月~9 年,13 例患者 ^{131}I 治疗后均未见明显毒性及不良反应。1 例患者伴骨痛治疗后 4 周症状缓解。6 例随访超过 5 年,其中 5 例病情稳定,1 例 5 次 ^{131}I 治疗随访第 7 年疾病进展。

讨 论

目前, ^{131}I 治疗 DM-DTC 的研究主要集中在 ^{131}I 剂量选择、疗效评价、疗效影响因素、疾病进展相关因素、靶向药物治疗等^[9-11]及 Tg 作为协助诊断及疗效评价指标的灵敏度、特异性及实用性等^[12-13]。DTC 远处转移灶能合成和分泌甲状腺激素患者临床少见,既往有 DTC 转移伴甲亢的报道^[14-15],功能

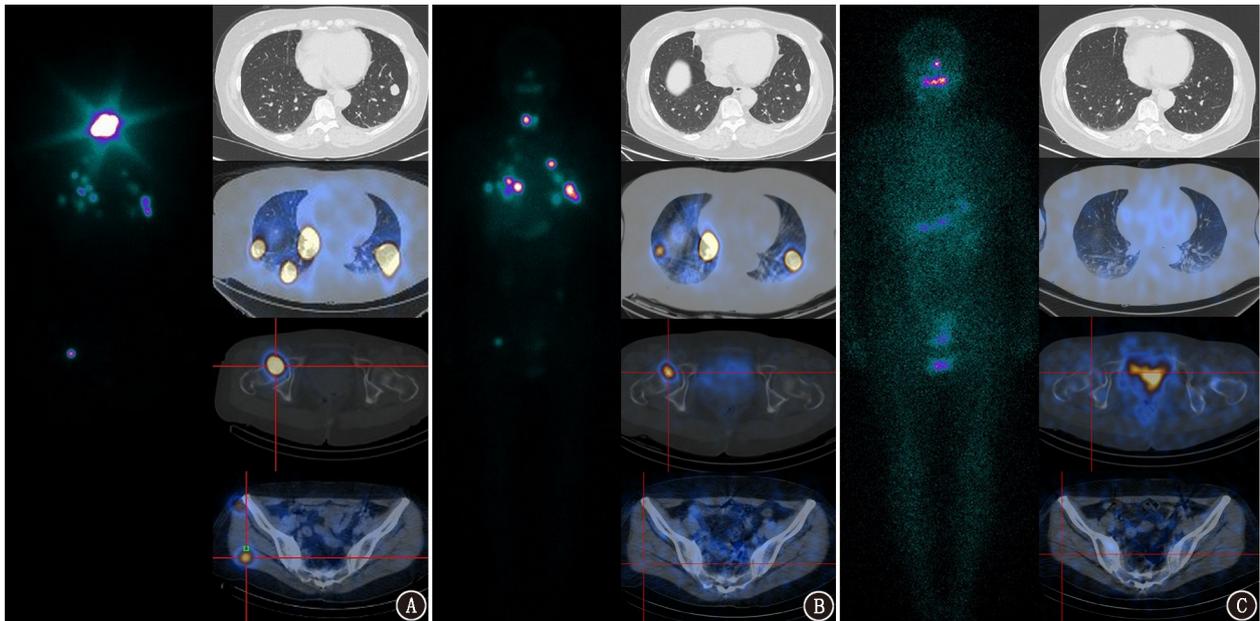


图 1 甲状腺乳头状癌(PTC)合并肺、骨骼及臀肌转移行 ^{131}I 治疗治愈患者(女,54 岁) ^{131}I 治疗后全身前位显像+断层融合图像+胸部 CT。患者行 ^{131}I 治疗 3 次,剂量 5.55 GBq/次。A.首次治疗后显像示,双肺、多处骨骼及臀肌多发转移灶,肺内病灶最大径 19 mm,骨转移灶未见明显骨质破坏;B.第 2 次治疗后显像示,肺部转移灶较前缩小(病灶最大径 9 mm),骨骼病灶浓聚 ^{131}I 程度较前减低,左臀肌病灶消失;C.第 3 次治疗后显像示,肺及骨骼转移灶消失。3 次治疗后随访复查抑制状态甲状腺球蛋白(Tg) $< 0.04 \mu\text{g/L}$, Tg 抗体(TgAb) $< 0.17 \text{ kU/L}$

性 DM-DTC 作为特殊类型,有相应的临床特征,了解该类患者临床特征,可以为¹³¹I 治疗及管理提供帮助。

正常人血清甲状腺素(thyroxine, T₄)全部由甲状腺产生,20%的三碘甲状腺原氨酸(triiodothyronine, T₃)由甲状腺产生,80%来源于 T₄ 的脱碘转化。甲状腺全切除患者术后服用 L-T₄,血清 T₃ 完全由 T₄ 转化而来,而 DTC 功能性转移病灶可分泌 T₃ 和 T₄,患者血清 T₃ 不完全由外源性 L-T₄ 脱碘转化而来,且摄入碘量减少后转移灶分泌 T₃ 的概率更高^[13],因此 T₃ 作为功能性转移灶的评价指标灵敏度更高。研究提及甲状腺全切术后甲状腺功能正常提示功能性转移存在^[15]。本研究以首次¹³¹I 治疗前 FT₃ ≥ 正常值下限为标准诊断功能性 DM-DTC。

13 例功能性 DM-DTC 患者的转移部位主要为肺和骨骼,与 DTC 远处转移好发部位一致。血清 Tg 是 DTC 特异性肿瘤标志物,受血清 TSH 及 TgAb 水平的影响。有研究提示 ps-Tg 预测 DTC 远处转移的最佳界值为 52.75 μg/L^[16],本研究 13 例功能性 DM-DTC(其中 3 例 TSH 正常,1 例 TgAb 12.3 kU/L)患者 ps-Tg 均高于该数值(最小为 67.3 μg/L)。有 2 例患者第 1 次¹³¹I 治疗后按病灶大小评估为 PR,但第 2 次治疗前 ps-Tg 较首次下降不明显(ΔTg% < 25%),考虑为 2 次¹³¹I 治疗前 TSH 水平不一致所致。

本研究中,功能性 DM-DTC 患者中 FTC 8 例,比例较高,与相关研究一致^[15]。FTC 没有特征性的肿瘤细胞核特征,也没有典型的免疫组织化学指标,其与甲状腺滤泡性腺瘤(follicular thyroid adenoma, FTA)鉴别主要依赖肿瘤突破包膜和(或)血管侵犯,致使 FTC 患者更容易出现误诊;FTC 较 PTC 更易血行远处转移。本研究中功能性 DM-DTC 患者表现为多处转移,且大多数转移灶最大径大于 1 cm(12 例),考虑与本研究界定功能性 DM-DTC 诊断标准值有关,致使一些有较小、较少分泌甲状腺激素的转移灶的患者没有达到功能性 DM-DTC 诊断标准。

TSH ≥ 30 mU/L 是 DTC 术后¹³¹I 治疗前的重要观察指标。功能性 DM-DTC 患者¹³¹I 治疗前停用 L-T₄ 4 周,但本研究有 10 例患者 TSH 未达标(≥ 30 mU/L)。血清 TSH 由腺垂体分泌,其水平受甲状腺激素负反馈调节,考虑功能性 DM-DTC 灶分泌甲状腺激素,致使该类患者术后停用 L-T₄ 4 周后,血清 TSH 增高不明显。对于首次¹³¹I 治疗前 TSH 不达标患者,在排除残留甲状腺组织存在及垂体病变后,应考虑存在功能性 DM-DTC 灶可能。

2015 年美国甲状腺协会(American Thyroid Association, ATA)指南中的治疗反应分类(response to therapy classification, RTC)可评估患者在一定节点的疾病状态^[5],但针对多次治疗仍呈“结构性疗效不佳(structural incomplete response, SIR)”患者无法客观反映治疗措施的有效性。本研究针对有可测量病灶患者采用 RECIST 1.1 行治疗过程中的疗效评价,针对无可测量病灶患者采用血清 Tg 变化来评估治疗效果;结果示 13 例功能性 DM-DTC 患者¹³¹I 治疗有效率为 13/13。既往研究提示,患者年龄大、病灶体积较大及合并远处转移是疗效较差的相关因素^[1,17]。本研究功能性 DM-DTC 患者虽然部分合并较大病灶(最大径 ≥ 1 cm 者 12 例),且首次¹³¹I 治疗前 TSH 多数未达 30 mU/L(10 例),但仍取得了较好的治疗效果。国内多中心研究表明,¹³¹I 摄取高低是影响治疗效果的独立因素,并界定靶组织/非靶组织(target/non-target, T/NT)比值 6.2 是疗效预测指标^[18]。吸收剂量由病灶¹³¹I 摄取量及¹³¹I 在病灶滞留时间决定,功能性 DTC 远处转移病灶与正常甲状腺组织类似,其摄¹³¹I 能力强,且¹³¹I 在病灶滞留时间较长,病灶接收较高辐射剂量,故病灶¹³¹I 治疗效果较好。

本研究中,1 例患者颅底斜坡转移压迫视神经伴发复视,2 例合并骨转移骨折,该 3 例患者¹³¹I 治疗前均行外科治疗。另有 1 例合并骨转移骨痛,¹³¹I 治疗后转移灶缩小,骨痛缓解。既往有报道 DTC 转移伴发甲亢患者服用抗甲状腺药物(antithyroid drugs, ATD)治疗^[15],本研究有 1 例患者合并亚临床甲亢,未行 ATD 治疗。考虑功能性 DM-DTC 患者治疗前甲状腺功能基本正常,且¹³¹I 治疗后转移灶在短时间内尚能分泌甲状腺激素,开始补充 L-T₄ 时间适当后延(本研究采用服用¹³¹I 后 7~14 d 开始补充 L-T₄),采用较小剂量起始逐渐增加至 TSH 抑制治疗剂量。

综上,功能性 DM-DTC 患者临床少见;该类患者具有 FTC 及转移灶最大径 ≥ 1 cm 占比高、首次¹³¹I 治疗前 TSH 达标率低,¹³¹I 治疗有效率高特征。本研究尚存在一些不足:入组病例数相对较少;可能存在病灶较小或病灶数量较少的功能性转移灶患者未达到诊断标准而未被纳入,这些均可能造成一定偏倚。有待收集更多临床病例,并制定更详尽指标进一步研究。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 武新宇:研究设计与实施、统计学分析、论文撰写;李博:

研究实施、论文撰写;李夏黎、龙叶、张洁、段莉莉:研究实施、数据采集;徐俊玲:研究指导;高永举:研究指导、论文修改

参 考 文 献

- [1] Nixon IJ, Witcher MM, Palmer FL, et al. The impact of distant metastases at presentation on prognosis in patients with differentiated carcinoma of the thyroid gland[J]. *Thyroid*, 2012, 22(9): 884-889. DOI:10.1089/thy.2011.0535.
- [2] Ciarallo A, Rivera J. Radioactive iodine therapy in differentiated thyroid cancer: 2020 update[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2020, 215(2): 285-291. DOI:10.2214/AJR.19.22626.
- [3] 中华医学会核医学分会. ¹³¹I 治疗格雷夫斯甲亢指南(2021版)[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2021, 41(4): 242-253. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20201109-00405. Chinese Society of Nuclear Medicine. Clinical guidelines for ¹³¹I treatment of Graves' hyperthyroidism (2021 edition)[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 41(4): 242-253. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20201109-00405.
- [4] 武新宇,李博,闫新慧,等.分化型甲状腺癌远处转移¹³¹I治疗后疾病进展的影响因素[J].*中国医学影像学杂志*, 2019, 27(5): 374-378, 384. DOI:10.3969/j.issn.1005-5185.2019.05.014. Wu XY, Li B, Yan XH, et al. Influential factors of disease progression after ¹³¹I treatment of distant metastasis of differentiated thyroid cancer[J]. *Chin J Med Imaging*, 2019, 27(5): 374-378, 384. DOI:10.3969/j.issn.1005-5185.2019.05.014.
- [5] 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.
- [6] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2): 228-247. DOI:10.1016/j.ejca.2008.10.026.
- [7] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会.中国临床肿瘤学会(CSCO)分化型甲状腺癌诊疗指南 2021[J].*肿瘤预防与治疗*, 2021, 34(12): 1164-1200. DOI: 10.3969/j.issn.1674-0904.2021.12.013. Guidelines Working Committee of Chinese Society of Clinical Oncology. Guidelines of Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO): differentiated thyroid cancer [J]. *J Cancer Control Treat*, 2021, 34(12): 1164-1200. DOI: 10.3969/j.issn.1674-0904.2021.12.013.
- [8] 中华医学会核医学分会. ¹³¹I 治疗分化型甲状腺癌指南(2021版)[J].*中华核医学与分子影像杂志*, 2021, 41(4): 218-241. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20201113-00412. Chinese Society of Nuclear Medicine. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer (2021 edition)[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 41(4): 218-241. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20201113-00412.
- [9] Sabra MM, Grewal RK, Ghossein RA, et al. Higher administered activities of radioactive iodine are associated with less structural persistent response in older, but not younger, papillary thyroid cancer patients with lateral neck lymph node metastases[J]. *Thyroid*, 2014, 24(7): 1088-1095. DOI:10.1089/thy.2013.0465.
- [10] 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 (Oxf)*, 2018, 88(2): 318-326. DOI:10.1111/cen.13489.
- [11] Lin Y, Qin S, Li Z, et al. Apatinib vs placebo in patients with locally advanced or metastatic, radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: the REALITY randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2022, 8(2): 242-250. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.6268.
- [12] Sa R, Cheng L, Jin Y, et al. Distinguishing patients with distant metastatic differentiated thyroid cancer who biochemically benefit from next radioiodine treatment[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 587315. DOI:10.3389/fendo.2020.587315.
- [13] 慕转转,刘杰蕊,鲁涛,等.血清 Tg 用于远处转移性分化型甲状腺癌 ¹³¹I 治疗的疗效评估[J].*中华核医学与分子影像杂志*, 2020, 40(6): 329-333. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20200220-00055. Mu ZZ, Liu JR, Lu T, et al. Serum thyroglobulin in evaluating the response to ¹³¹I treatment in patients with distant metastatic differentiated thyroid cancer[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 40(6): 329-333. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20200220-00055.
- [14] Gross JL, Vasques Moraes I. Thyroid hormone-producing metastases in differentiated thyroid cancer[J]. *J Endocrinol Invest*, 1996, 19(1): 21-24. DOI:10.1007/BF03347853.
- [15] Liu J, Wang Y, Da D, et al. Hyperfunctioning thyroid carcinoma: a systematic review[J]. *Mol Clin Oncol*, 2019, 11(6): 535-550. DOI:10.3892/mco.2019.1927.
- [16] Lin Y, Li T, Liang J, et al. Predictive value of preablation stimulated thyroglobulin and thyroglobulin/thyroid-stimulating hormone ratio in differentiated thyroid cancer[J]. *Clin Nucl Med*, 2011, 36(12): 1102-1105. DOI:10.1097/RLU.0b013e3182291e65.
- [17] Verburg FA, Mäder U, Tanase K, et al. Life expectancy is reduced in differentiated thyroid cancer patients ≥ 45 years old with extensive local tumor invasion, lateral lymph node, or distant metastases at diagnosis and normal in all other DTC patients[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(1): 172-180. DOI:10.1210/jc.2012-2458.
- [18] 王任飞,高再荣,欧阳伟,等.分化型甲状腺癌转移灶摄碘能力与 ¹³¹I 清灶疗效关系的回顾性多中心研究[J].*中华核医学与分子影像杂志*, 2020, 40(6): 334-338. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200220-00059. Wang RF, Gao ZR, Ouyang W, et al. Correlation between ¹³¹I uptake and therapeutic efficacy in metastatic differentiated thyroid carcinoma: a retrospective multicenter study[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 40(6): 334-338. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20200220-00059.

(收稿日期:2022-07-11)