

· 临床研究 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.01.003

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20230919.1409.004\(2023-09-20\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20230919.1409.004(2023-09-20))

放射性碘难治性分化型甲状腺癌的临床病理特征*

姜贝贝^{1,2}, 李 帅³, 刘 稳^{1,4}, 薛景丽^{1,4}, 李 敏³, 李培峰^{1,4△}

(1. 锦州医科大学解放军第九六〇医院研究生培养基地, 济南 250031; 2. 济南市第四人民医院病理科, 济南 250031; 3. 解放军第九六〇医院核医学科, 济南 250031; 4. 解放军第九六〇医院病理科, 济南 250031)

[摘要] **目的** 探讨放射性碘难治性分化型甲状腺癌(RAIR-DTC)的临床病理特征,为甲状腺癌患者早期预测放射性碘难治(RAIR)提供临床依据。**方法** 回顾性分析 2010 年 1 月至 2019 年 12 月于解放军第九六〇医院行甲状腺切除术并行¹³¹I 治疗的 84 例患者的病例资料,将诊断为 RAIR-DTC 的 39 例患者作为研究组,将诊断为碘治疗有效性分化型甲状腺癌(RAIA-DTC)的 45 例患者作为对照组。比较两组临床病理特征,logistic 回归分析 RAIR-DTC 的独立危险因素,并确立 RAIR-DTC 预测模型。**结果** 与 RAIA-DTC 组比较,RAIR-DTC 组碘治疗次数更多,≥55 岁、总碘治疗剂量、远处转移、TNM IV 期患者比例、高危亚型和局灶钙化比例更高,肿瘤最大径更大,淋巴结转移数量更多,II、I+II 和非中央区淋巴结转移概率更高($P<0.05$)。两组无进展生存率比较,差异有统计学意义($P<0.05$);两组总生存率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。二元 logistic 回归分析结果显示,远处转移、高危亚型、肿瘤最大径≥10.5 mm 是 RAIR-DTC 的独立危险因素($P<0.05$)。获得拟合方程式 $\text{logit}(P) = -2.259 + 3.330X_1 + 2.287X_2 + 1.606X_3$,采用 ROC 曲线计算拟合方程式的截断值为 -0.312 5,若 $\text{logit}(P) > -0.312 5$ 时,其可能发展为 RAIR-DTC。**结论** 分化型甲状腺癌患者临床病理特征可有效预测 RAIR。

[关键词] 分化型甲状腺癌;放射性碘难治;乳头状癌;滤泡性癌;远处转移

[中图分类号] R736.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2024)01-0011-06

Clinicopathological features of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer*

JIANG Beibei^{1,2}, LI Shuai³, LIU Wen^{1,4}, XUE Jingli^{1,4}, LI Min³, LI Peifeng^{1,4△}

(1. Postgraduate Training Base, 960 Hospital of PLA, Jinzhou Medical University, Jinan, Shandong 250031, China; 2. Department of Pathology, Jinan Municipal Fourth People's Hospital, Jinan, Shandong 250031, China; 3. Department of Nuclear Medicine, 960 Hospital of PLA, Jinan, Shandong 250031, China; 4. Department of Pathology, 960 Hospital of PLA, Jinan, Shandong 250031, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the clinicopathological characteristics of radioactive Iodine-refractory differentiated thyroid cancer (RAIR-DTC) to provide a clinical evidence for early prediction of the thyroid cancer patients with radioactive Iodine-refractory (RAIR). **Methods** The data of 84 patients with undergoing thyroidectomy and ¹³¹I therapy in PLA 960 hospital from January 2010 to December 2019 were retrospectively analyzed. Thirty-nine patients with diagnosed RAIR-DTC served as the study group and 45 cases of radioactive iodine-avid differentiated thyroid cancer (RAIA-DTC) served as the control group. The clinicopathological characteristics were compared between the two groups. The logistic regression was used to analyze the independent risk factors of RAIR-DTC, and the RAIR-DTC prediction model was established. **Results** Compared with the RAIA-DTC group, the RAIR-DTC group had more iodine treatment times, the proportions of the patients with age ≥55 years old, total iodine therapeutic dose, distant metastasis, TNM stage IV, high-risk subtypes and focal calcification were higher, the tumor maximum diameter was greater, the number of lymph node metastases was more and the probability of II, I+II and non-central lymph node metastases was higher ($P>0.05$). The progression-free survival rate had statistical difference between the two groups ($P<0.05$).

* 基金项目:山东省自然科学基金面上项目(ZR2023MH029);山东省医药卫生科技发展计划项目(202201041061)。△ 通信作者, E-mail: lipEIFENG00@hotmail.com。

The total survival rate had no statistical difference between the two groups ($P > 0.05$). The binary logistic regression analysis results showed that the distant metastasis, high-risk histological subtype and maximum tumor diameter ≥ 10.5 mm were the independent risk factors for RAIR-DTC. The obtained fitting equation $\text{logit}(P) = -2.259 + 3.330X_1 + 2.287X_2 + 1.606X_3$, the ROC curve was used to calculate the truncation value of the fitted equation as -0.3125 , when $\text{logit}(P) > -0.3125$, it might develop into RAIR-DTC.

Conclusion The clinicopathological characteristics of the patients with differentiated thyroid cancer could effectively predict RAIR.

[Key words] differentiated thyroid carcinoma; Iodine-refractory; papillary thyroid carcinoma; follicular carcinoma; distant metastasis

甲状腺癌是常见的内分泌恶性肿瘤,2020 年全球 185 个国家新增 58.62 万例,占所有癌症的 3.0%,居全球癌症发病率第 11 位^[1]。其中分化型甲状腺癌(differentiated thyroid cancer,DTC)发生远处转移的患者中约 1/3 发展为放射性碘难治(radioactive Iodine-refractory,RAIR)^[2-3]。放射性碘难治性分化型甲状腺癌(radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer,RAIR-DTC)的治疗效果欠佳^[4],患者 10 年生存率约为 10%^[5-6],目前临床迫切需要早期鉴别 RAIR-DTC 的方法^[7]。

2015 年美国甲状腺协会(American thyroid association,ATA)成人甲状腺结节和甲状腺癌患者管理指南中对 RAIR-DTC 的定义主要是依据患者摄碘特征及临床进程,而非病理学证据^[8]。早期通过患者临床病理特征识别 RAIR-DTC,可使患者免于不可获益的¹³¹I 治疗。本研究旨在分析发现 RAIR 患者的特征,为早期预测 RAIR-DTC 提供理论依据,为其尽早采用有效的治疗方案奠定基础,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2010 年 1 月至 2019 年 12 月于解放军第九〇医院行甲状腺切除术并行¹³¹I 治疗的 84 例患者的病例资料,将诊断为 RAIR-DTC 的 39 例患者作为研究组,将诊断为碘治疗有效性分化型甲状腺癌(radioiodine-avid differentiated thyroid cancer,RAIA-DTC)的 45 例患者作为对照组。本研究获得医院伦理委员会批准,所有患者签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集

收集所有患者病史,记录患者性别、初次发病年龄、甲状腺球蛋白和抗甲状腺球蛋白抗体水平变化、碘治疗次数及剂量,并动态分析¹³¹I 全身显像所见的病灶摄碘特征及变化、影像学检查结果等。

1.2.2 病理资料收集

回顾分析患者术后病理检查,明确病变性质、肿瘤组织学类型及亚型、肿瘤最大径、病灶数量、是否伴有钙化、肿瘤与被膜的关系、淋巴结转移区域和数量、TNM 分期等。每例患者诊断均由两位高年资病理医师复核。肿瘤 TNM 分期采用美国癌症联合委员会第 8 版甲状腺癌 TNM 分期。将甲状腺乳头状癌中的高细胞亚型、弥漫硬化亚型、实性/梁状亚型、靴钉样亚型划分为高危亚型,其他亚型乳头状癌和滤泡性癌划分为低危亚型。

1.3 统计学处理

采用 SPSS23.0 软件进行数据分析,计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,比较采用 Mann-Whitney U 检验;计数资料以例数或百分比表示,比较采用 χ^2 检验;受试者工作特征(receiver operator characteristic,ROC)曲线分析诊断效能;二元 logistic 回归分析危险因素,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床特征

与 RAIA-DTC 组比较,RAIR-DTC 组碘治疗次数更多, ≥ 55 岁、总碘治疗剂量、远处转移、TNM IV 期患者比例更高($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组一般资料比较

项目	RAIR-DTC 组($n=39$)	RAIA-DTC 组($n=45$)	χ^2/Z	P
性别[$n(\%)$]			2.113	0.146
男	9(23.1)	17(37.8)		
女	30(76.9)	28(62.2)		
年龄[$M(Q_1, Q_3)$, 岁]	47(24,72)	44(19,64)		
年龄[$n(\%)$]			5.002	0.025
≥ 55 岁	12(30.8)	5(11.1)		
< 55 岁	27(69.2)	40(88.9)		
碘治疗次数[$M(Q_1, Q_3)$, 次]	4.1(2.0,10.0)	2.6(2.0,4.0)	-4.107	< 0.001
总碘治疗剂量[$M(Q_1, Q_3)$, Cmi]	515.7(208.0,1504.0)	271.3(208.0,416.0)	-4.508	< 0.001

续表 1 两组一般资料比较

项目	RAIR-DTC 组(<i>n</i> =39)	RAIA-DTC 组(<i>n</i> =45)	χ^2/Z	<i>P</i>
远处转移[<i>n</i> (%)]			24.898	<0.001
无	20(51.3)	44(97.8)		
有	19(48.7)	1(2.2)		
远处转移部位[<i>n</i> (%)]			-0.498	0.619
肺	15(38.5)	1(2.2)		
纵隔	1(2.6)	0		
肺和骨	3(7.7)	0		
TNM 分期[<i>n</i> (%)]			-4.248	<0.001
I 期	15(38.5)	38(84.4)		
II 期	16(41.0)	4(8.9)		
III 期	1(2.6)	3(6.7)		
IV 期	7(17.9)	0		

2.2 两组肿瘤病理特征比较

与 RAIA-DTC 组比较,RAIR-DTC 组高危亚型、局灶钙化比例更高,肿瘤最大径更大($P<0.05$),见表 2。以肿瘤最大直径为检验变量绘制 ROC 曲线,结果显示截断值为 10.5 mm 时,曲线下面积为 0.714,灵敏度为 91.4%,特异度为 44.4%,约登指数为 0.359,提示微小 DTC 较少发生碘难治。

2.3 两组淋巴结转移情况比较

RAIR-DTC 组 35 例患者获得完整淋巴结转移资料。与 RAIA-DTC 组比较,RAIR-DTC 组淋巴结转移数量更多,II、I+II 和非中央区淋巴结转移概率更高($P<0.05$)。ROC 曲线显示,当淋巴结转移数量的截断值为 5.5 个时,曲线下面积为 0.636,灵敏度为 74.3%,特异度为 53.3%,约登指数为 0.276,见表 3。

表 2 两组肿瘤病理特征比较

项目	RAIR-DTC 组(<i>n</i> =39)	RAIA-DTC 组(<i>n</i> =45)	χ^2/Z	<i>P</i>
病理类型[<i>n</i> (%)]			3.590	0.096
乳头状癌	36(92.3)	45(100)		
经典型	23(59.0)	43(95.6)		
高细胞亚型	7(17.9)	1(2.2)		
弥漫硬化亚型	3(7.7)	0		
筛状桑葚样型	2(5.1)	0		
靴钉样亚型	1(2.6)	0		
实性/梁状亚型	0	1(2.2)		
滤泡性癌	3(7.7)	0		
病理类型分组[<i>n</i> (%)]			9.017	0.003
高危亚型	11(28.2)	2(4.4)		
低危亚型	28(71.8)	43(95.6)		
肿瘤灶数[<i>n</i> (%)]			1.657	0.198
单发	12(30.8)	20(44.4)		
多发	27(69.2)	25(55.6)		
肿瘤与甲状腺被膜关系[<i>n</i> (%)]			1.711	0.191
未侵出	12(30.8)	21(46.7)		
侵出	25(64.1)	24(53.3)		
不明确	2(5.1)	0		
肿瘤钙化情况[<i>n</i> (%)]			4.858	0.028
局灶钙化	25(64.1)	18(40.0)		
无钙化	14(35.9)	27(60.0)		
肿瘤最大径[$M(Q_1, Q_3)$, mm]	25(6.60)	15(3.45)	-3.703	<0.001

表 3 两组淋巴结转移情况比较

项目	RAIR-DTC 组($n=35$)	RAIA-DTC 组($n=45$)	χ^2/Z	P
淋巴结转移数量[$M(Q_1, Q_3)$, 个]	11.5(0, 34.0)	8.1(0, 32.0)	-2.081	0.037
淋巴结转移数量[$n(\%)$]			6.197	0.013
≤ 5 个	9(25.7)	24(53.3)		
> 5 个	26(74.3)	21(46.7)		
淋巴结转移区域[$n(\%)$]				
I 区	2(5.7)	0	2.637	0.188
II 区	15(42.9)	9(20.0)	4.898	0.027
III 区	24(68.6)	22(48.9)	3.121	0.077
IV 区	19(54.3)	17(37.8)	2.168	0.141
V 区	4(11.4)	3(6.7)	0.559	0.693
VI 区	33(94.3)	44(97.8)	0.665	0.578
VII 区	1(2.9)	1(2.2)	0.033	> 0.999
I + II 区	15(42.9)	9(20.0)	4.898	0.027
非中央区	29(82.9)	26(57.8)	5.764	0.016

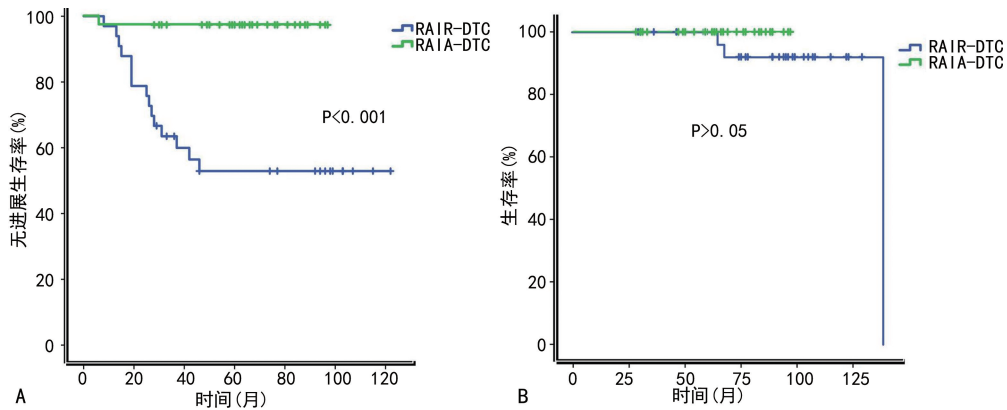
2.4 两组无进展生存分析

RAIR-DTC 组随访时间为 4~115 个月, 中位随访时间为 77 个月, 其中 15 例于第 8~46 个月出现肿瘤进展。RAIA-DTC 组随访时间为 5~97 个月, 中位随访时间为 64 个月, 其中 1 例于第 6 个月出现肿瘤进展。两组无进展生存率比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组总生存率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见图 1。

2.5 logistic 回归分析

二元 logistic 回归分析结果显示, 远处转移、高危

亚型、肿瘤最大径 ≥ 10.5 mm 是 RAIR-DTC 的独立危险因素 ($P < 0.05$), 见表 4。获得拟合方程式 $\text{logit}(P) = -2.259 + 3.330X_1 + 2.287X_2 + 1.606X_3$, 其中 X_1 为是否远处转移, X_2 为是否为高危亚型, X_3 为肿瘤最大径是否 ≥ 10.5 mm。采用 ROC 曲线计算拟合方程式的截断值为 -0.3125 , 若肿瘤 $\text{logit}(P)$ 值 > -0.3125 时, 其可能发展为 RAIR-DTC。方程式 ROC 曲线下面积为 0.851, 灵敏度为 64.1%, 特异度为 93.3%, 约登指数为 0.574。



A: 无进展生存率; B: 总生存率。

图 1 两组生存曲线分析

表 4 二元 logistic 回归分析

项目	偏回归系数	标准误差	Wald	P	OR	95% CI
常量	-2.259	0.690	10.728	0.001	0.104	
远处转移	3.330	1.088	9.363	0.002	27.939	3.310~235.793
高危亚型	2.287	0.926	6.105	0.013	9.850	1.605~60.462
肿瘤最大径 ≥ 10.5 mm	1.606	0.750	4.580	0.032	4.983	1.145~21.689

3 讨 论

目前对 RAIR-DTC 的定义仍有很大争议,2015 年 ATA 成人甲状腺结节和甲状腺癌患者管理指南中对 RAIR-DTC 的界定主要基于病灶的临床特征而非病理学改变,部分摄碘性病灶的情形判定受检查设备、显像方式、显像时间等因素影响^[9],且对 RAIR 的判定多是发生在数次¹³¹I 治疗之后。充分利用手术过程中或术后相关的临床病理资料提早预测评估患者¹³¹I 治疗效果,对 DTC 患者及时、尽早采取精准治疗,成为 RAIR-DTC 治疗的重要策略。

目前依据 DTC 患者临床病理特征预测 RAIR-DTC 成为研究的热点。本研究分析了 RAIR-DTC 和 RAIA-DTC 患者的多项临床病理特征,结果显示 DTC 患者的高危组织学亚型、肿瘤最大径 ≥ 10.5 mm 及远处转移均是 RAIR-DTC 的独立危险因素。有多项研究证实了高危组织学亚型与 RAIR-DTC 的关系^[10-11]。另有研究发现,高危组织学亚型明显增加了 RAIR-DTC 的风险^[12],与本研究结果相似。还有研究发现,高细胞亚型和弥漫硬化亚型 DTC 碘化钠转运体(sodium iodide symporter, NIS)表达减少^[13]。DTC 的肿瘤最大径与肿瘤复发和淋巴结转移密切相关,但与 RAIR 的关系仍存在争议。而 RAIR-DTC 患者肿瘤最大径较 RAIA-DTC 患者明显增大^[14-15]。LI 等^[16]发现 RAIR-DTC 患者更多表现为肿瘤最大径 > 10 mm 和 > 20 mm,而以 40 mm 作为截断值比较二者的肿瘤最大径则无差异。此外,远处转移可有效预测 RAIR-DTC,有研究发现伴发远处转移的 DTC 患者出现 RAIR 的比例更高^[17]。本研究对 RAIR-DTC 的 3 项独立危险因素采用拟合方程式进行 RAIR-DTC 预测,其特异度达 93.3%,具有较好的临床可操作性和应用前景,但其在临床应用前还需大样本量的验证。

DTC 临床病理特征对¹³¹I 治疗影响的研究存在很多争议。本研究还发现不同年龄、TNM 分期、钙化情况在 RAIR-DTC 和 RAIA-DTC 患者间存在差异。年龄是 DTC 复发的重要预后因素,可能与¹³¹I 的非亲和性有关。SHOBAB 等^[18]研究发现, > 46 岁的 DTC 患者发生 RAIR 的概率是 ≤ 46 岁患者的 4.5 倍。还有研究发现, ≥ 55 岁的患者甲状腺乳头状癌远处转移碘摄取率明显下降^[19],这与本研究的结果一致。TNM 分期是一个综合因素,与肿瘤预后及患者治疗密切相关。本研究中 RAIR-DTC 患者多表现为 II 期或更高的分期,而 84.4% 的 RAIA-DTC 患者表现为 I 期。MENG 等^[14]研究采用相同的分期标准,发现 RAIR-DTC 患者分期多为 IV 期。有研究将病理 TNM 分期分为 I~II 期和 III~IV 期,仍显示出 RAIR-DTC 和 RAIA-DTC 存在差异^[16]。肿瘤局灶钙化促进了 DTC 碘难治发生未见报道,可能是肿瘤较强的促纤维增生和较差的血管生成影响了¹³¹I 的治疗效果,以及肿瘤细胞对微环境的适应。肿瘤侵出甲状腺被膜是 DTC 患者预后差的因素之一,尽管有荟萃分析发现其

与 RAIR-DTC 的发生有相关性,但本研究 RAIR-DTC 患者并未表现出肿瘤侵出甲状腺被膜。可能与被膜侵犯受多种因素(如组织学类型、肿瘤部位、肿瘤大小、肿瘤数量等)影响有关,需与其他因素结合考虑。DTC 颈部淋巴结转移率为 26.0%~78.4%,是肿瘤复发及远处转移的高危因素^[20-21]。DTC 颈部淋巴结转移与 RAIR 的关系仍有争议。有研究提出,单纯根据颈部淋巴结有无转移不足以准确判断患者的预后^[22-23],本研究详细分析了颈部淋巴结转移与 RAIR 的相关性,发现 RAIR-DTC 患者表现为更多的颈部淋巴结转移。目前国内文献很少研究分区淋巴结转移与碘治疗的相关性。MENG 等^[14]将淋巴结受累根据 TNM 分期分为 N1a 和 N1b,发现 RAIR-DTC 表现为 N1b 淋巴结受累。LI 等^[16]将淋巴结转移分为 N0、N1a 和 N1b,同样发现 RAIR-DTC 更多表现为颈侧区的淋巴结转移,这与本研究结果一致,淋巴结转移数量的差异可能与手术者淋巴结清扫范围和数量有关。

RAIR-DTC 患者的总生存率通常较 RAIA-DTC 患者明显降低^[4]。本研究中两组总生存率无明显差异,可能与 DTC 预后较好和部分患者随访时间不足有关。同时,本研究发现 RAIR-DTC 组肿瘤无进展生存率明显低于 RAIA-DTC 组,RAIR-DTC 组表现为较早的肿瘤复发或增大及肿瘤颈部淋巴结转移或远处转移。目前,延缓 RAIR-DTC 患者肿瘤进展的分子靶向药物成为甲状腺癌治疗的研究热点^[24-25]。

综上所述,DTC 临床病理特征有助于早期筛查 RAIR-DTC 患者,目前多项研究已关注此特征,但其临床病理特征的确定仍未得出一致的结论,大数据的研究仍然是非常必要的。

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] CHAN W W L, CHAN S, KWONG D L W. Radioiodine refractory differentiated thyroid cancer[J]. Methods Mol Biol, 2022, 25(34): 243-257.
- [3] 梁智欣, 王朗, 周丽珊, 等. 碘难治性甲状腺癌中 NIS 表达水平分析[J]. 影像研究与医学应用, 2021, 5(10): 12-14.
- [4] 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.
- [5] 王任飞, 王勇, 石峰, 等. 碘难治性分化型甲状腺

- 癌的诊治管理共识(2019年版)[J]. 中国癌症杂志, 2019, 29(6): 476-480.
- [6] 罗丽媛, 董鹏, 陈杰, 等. 索拉非尼治疗碘难治性分化型甲状腺癌的效果研究[J]. 河北医药, 2023, 45(1): 102-104.
- [7] SOE M H, CHIANG J M, FLAVELL R R, et al. Non-iodine-avid disease is highly prevalent in distant metastatic differentiated thyroid cancer with papillary histology[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022, 107(8): e3206-3216.
- [8] 刘延晴, 林岩松. 碘难治性分化型甲状腺癌诊治策略及预后[J]. 中国实用外科杂志, 2019, 39(3): 216-220.
- [9] TUTTLE R M, AHUJA S, AVRAM A M, et al. Controversies, consensus, and collaboration in the use of ^{131}I therapy in differentiated thyroid cancer: a joint statement from the American thyroid association, the european association of nuclear medicine, the society of nuclear medicine and molecular imaging, and the european thyroid association[J]. *Thyroid*, 2019, 29(4): 461-470.
- [10] 宋创业, 严丽, 孟艳林, 等. 甲状腺癌发生发展及预后的相关影响因素[J/CD]. 中华普通外科学文献(电子版), 2020, 14(1): 72-75.
- [11] 姜春利. 影响 ^{131}I 难治性分化型甲状腺癌的预后因素分析[D]. 芜湖: 皖南医学院, 2021.
- [12] GENCO M T, YAQUB A, JANA S. Challenges in the evaluation and management of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer[J]. *Nucl Med Commun*, 2022, 43(7): 743-745.
- [13] OH J M, AHN B C. Molecular mechanisms of radioactive iodine refractoriness in differentiated thyroid cancer: impaired sodium iodide symporter (NIS) expression owing to altered signaling pathway activity and intracellular localization of NIS[J]. *Theranostics*, 2021, 11(13): 6251-6277.
- [14] MENG Z, MATSUSE M, SAENKO V, et al. TERT promoter mutation in primary papillary thyroid carcinoma lesions predicts absent or lower ^{131}I uptake in metastases[J]. *IUBMB Life*, 2019, 71(7): 1030-1040.
- [15] BABU G, KAINICKAL C T. Update on the systemic management of radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer (review)[J]. *Mol Clin Oncol*, 2021, 14(2): 35.
- [16] LI G, LEI J, SONG L, et al. Radioiodine refractoriness score: a multivariable prediction model for postoperative radioiodine-refractory differentiated thyroid carcinomas[J]. *Cancer Med*, 2018, 7(11): 5448-5456.
- [17] TIAN T, HUANG S, DAI H, et al. Radioactive iodine-refractory pulmonary metastases of papillary thyroid cancer in children, adolescents, and young adults[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2023, 108(2): 306-314.
- [18] SHOBAB L, GOMES-LIMA C, ZEYMO A, et al. Clinical, pathological, and molecular profiling of radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer[J]. *Thyroid*, 2019, 29(9): 1262-1268.
- [19] NAKANISHI K, KIKUMORI T, MIYAJIMA N, et al. Impact of patient age and histological type on radioactive iodine avidity of recurrent lesions of differentiated thyroid carcinoma[J]. *Clin Nucl Med*, 2018, 43(7): 482-485.
- [20] 赫捷, 李进, 程颖, 等. 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): 1164-1201.
- [21] 罗子玉, 秦建武, 房居高, 等. 淋巴结外侵犯和淋巴结转移比率与甲状腺乳头状癌放射性碘难治的相关性[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(48): 3856-3861.
- [22] 孙云钢. 颈部淋巴结转移特征与分化型甲状腺癌预后关系的研究进展[J]. 临床医学研究与实践, 2022, 7(4): 193-195.
- [23] 陆路, 蒋泽文, 赵守松, 等. 碘难治性甲状腺癌颈部淋巴结转移灶的局部治疗进展[J]. 标记免疫分析与临床, 2022, 29(11): 1967-1972.
- [24] DU W, SHI X, FANG Q, et al. Feasibility of apatinib in radioiodine-refractory differentiated thyroid carcinoma[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13(1): 768028.
- [25] VERBURG F A, AMTHAUER H, BINSE I, et al. Questions and controversies in the clinical application of tyrosine kinase inhibitors to treat patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid carcinoma: expert perspectives[J]. *Horm Metab Res*, 2021, 53(3): 149-160.