

- breast cancer. *Semin Nucl Med*, 2007, 37(1): 29-33.
- [15] Wagner A, Schicho K, Glaser C, et al. SPECT-CT for tomographic mapping of sentinel lymph nodes prior to gamma probe-guided biopsy in head and neck squamous cell carcinoma. *J Craniomaxillofac Surg*, 2004, 32(6): 343-349.
- [16] Römer W, Nömayr A, Uder M, et al. SPECT-guided CT for evaluating foci of increased bone metabolism classified as indeterminate on SPECT in cancer patients. *J Nucl Med*, 2006, 47(7): 1102-1106.
- [17] Horgan M, Bares R. The role of single-photon emission computed tomography/computed tomography in benign and malignant bone disease. *Semin Nucl Med*, 2006, 36(4): 286-294.
- [18] 李亚伦, 赵祯, 赵丽霞, 等. 放射性核素骨 SPECT/CT 同机融合显像诊断 SPECT 难于确诊骨病灶. *中国医学影像技术*, 2008, 24(10): 1461-1463.
- [19] 马全福, 匡安仁. SPECT/CT 骨显像对脊柱单发病灶的诊断价值. *中国临床医学影像杂志*, 2008, 19(2): 90-93.
- [20] Palumbo B, Sivoletta S, Palumbo I, et al.  $^{67}\text{Ga}$ -SPECT/CT with a hybrid system in the clinical management of lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2005, 32(9): 1011-1017.
- [21] Schillaci O. Single-photon emission computed tomography/computed tomography in lung cancer and malignant lymphoma. *Semin Nucl Med*, 2006, 36(4): 275-285.
- [22] 刘新峰, 左书耀, 王国明, 等. SPECT/CT  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Octreotide 同机断层融合显像诊断肺癌的价值. *青岛大学医学院学报*, 2007, 43(4): 311-312, 315.
- [23] Filippi L, Schillaci O, Santoni R, et al. Usefulness of SPECT/CT with a hybrid camera for the functional anatomical mapping of primary brain tumors by [ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ] tetrofosmin. *Cancer Biother Radiopharm*, 2006, 21(1): 41-48.

(收稿日期: 2009-03-17)

## 甲状腺癌分子影像诊断与靶向治疗研究进展

常伟 高再荣

**【摘要】** 甲状腺癌是内分泌系统最常见的肿瘤之一, 医学影像学检查是甲状腺癌诊断及预后评价的主要方法。近年来, 分子影像学作为一门新兴学科, 在活体状态下通过影像学手段定性和定量显示甲状腺癌在细胞和分子水平的特定分子表达及其水平变化等方面取得了明显进展。该文综述了国内外有关甲状腺癌分子影像诊断及分子靶向治疗方面的最新进展。

**【关键词】** 甲状腺肿瘤; 分子诊断技术; 发射型计算机, 体层摄影术; 放射疗法

### Advances on molecular imaging diagnosis and targeted therapy of thyroid cancer

CHANG Wei, GAO Zai-rong

(Department of Nuclear Medicine, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Hubei Key Laboratory of Molecular Imaging, Wuhan 430022, China)

**【Abstract】** Thyroid cancer is one of the most common endocrine tumors. Medical imaging examinations play a major role in diagnosing thyroid carcinoma and evaluating its therapeutic response. Recently, molecular imaging, as an emerging discipline, has made significant progress in qualitatively and quantitatively demonstrating the specific molecular alteration of thyroid cancer in cellular and molecular levels in vivo. This article is a summary of the advances on the molecular imaging diagnosis and the targeted therapy of thyroid cancer at home and abroad.

**【Key words】** Thyroid neoplasms; Molecular diagnostic techniques; Tomography, emission-computed; Radiotherapy

甲状腺癌是内分泌系统最常见的肿瘤之一, 其主要组织学类型有: 乳头状癌、滤泡性癌、髓样癌

和未分化癌, 前二者统称为分化型甲状腺癌 (differentiated thyroid cancer, DTC)。近年来甲状腺癌的发病率逐年上升, 尤以 35~50 岁女性多见。目前, 影像学检查是甲状腺癌的主要诊断及预后评价方法, 包括放射性核素显像、超声、CT 和 MRI 等。分子影像学作为一门新兴学科<sup>[1]</sup>, 其通过无创性的影像学手段了解体内某些特定基因或蛋白质在

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2009.04.008

基金项目: 卫生部属(管)医院临床学科重点项目(卫规财函[2007]353号)

作者单位: 430022 武汉, 华中科技大学同济医学院附属协和医院核医学科 湖北省分子影像重点实验室

通信作者: 高再荣 (E-mail: gaobonn@yahoo.com.cn)

生理或病理状态下的表达情况,对活体的生物过程进行定性和定量研究,为探索疾病的发生、发展和评价药物疗效在分子水平开辟了一条新的途径。

## 1 甲状腺结节的良恶性鉴别

甲状腺结节是一种临床常见疾病。流行病学调查研究显示,生活在非缺碘地区的人群中,有5%的女性和1%的男性患有可触及的甲状腺结节。甲状腺癌在甲状腺结节中的发现率为5%~10%,根据年龄、性别、放射性接触史、家族史等多种因素而有所差异。由于良、恶性甲状腺结节的临床表现一般区别不大,极易误诊,其鉴别诊断成为临床工作中关注的焦点。

半乳糖凝集素3(galectin-3)属于galectin家族16种亚型之一,主要存在于胞质中,也存在于细胞核。Galectin-3作为一种抗凋亡分子,它的过度表达与许多恶性肿瘤的进展有关,包括甲状腺、肠、胃及中枢神经系统的肿瘤等。Galectin-3在高分化的甲状腺癌中高表达,仅在2%的良性结节中呈阳性(多为甲状腺腺瘤)。利用免疫组化技术分析甲状腺结节组织galectin-3的表达进行良、恶性病变的鉴别诊断,已应用于指导甲状腺癌手术的临床实践中<sup>[2]</sup>。Bartolazzi等<sup>[3]</sup>利用<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-galectin-3单克隆抗体(<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-galectin-3-monooclonal antibody, <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-galectin-3-McAb)对实验组(人甲状腺癌细胞系galectin-3表达阳性组)与对照组(甲状腺癌细胞系galectin-3 mRNA沉默组)共38只荷瘤裸鼠进行放射免疫显像研究,结果显示,实验组在6至9h靶/非靶比值达到高峰,获得最适图像,而对照组未见明显阳性显影。<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-galectin-3-McAb放射免疫显像不仅能显示甲状腺癌原发灶,还可探测转移灶,因此为甲状腺癌术前甲状腺结节性质以及有无颈部淋巴转移的鉴别诊断提供了一种新的方法。

目前的放射免疫显像尚存在假阴性、图像对比度差以及抗体的鼠源性等问题,人们正在试图通过使用组合抗体、抗体片段、生物素-抗生物素预定位技术、基因工程技术等加以克服。

## 2 DTC

### 2.1 生长抑素受体(somatostatin receptor, SSTR)显像与治疗

有20%~30%DTC患者的复发或转移灶发生失

分化,失去摄碘能力,导致<sup>131</sup>I-全身扫描常为假阴性。研究发现,DTC细胞表面高表达SSTR,对于那些血清甲状腺球蛋白水平升高而<sup>131</sup>I-全身扫描阴性的DTC患者,SSTR显像对探测肿瘤的复发或转移灶更显优势<sup>[4]</sup>。Giammarile等<sup>[5]</sup>用<sup>111</sup>In-奥曲肽检查不摄取<sup>131</sup>I的DTC患者43例,其灵敏度为51%;在血清甲状腺球蛋白>50 μg/L时,灵敏度可达76%,纵隔病灶灵敏度达93%。

尽管各类SSTR显像模式的敏感性不同,SSTR亚型的表达水平各异,显像剂摄取水平之间也有差别,但SSTR显像对DTC转移或复发的诊断价值得到了充分的肯定,SSTR有望成为DTC患者进行生长抑素类似物治疗的潜在靶点。放射性核素标记的生长抑素类似物靶向性治疗DTC也已有报道,一些研究者利用<sup>90</sup>Y、<sup>177</sup>Lu等发射β射线的核素标记生长抑素类似物进行的临床或临床前研究取得了较好的成果<sup>[6]</sup>。

### 2.2 放射免疫治疗

部分DTC发生转移的患者,由于转移灶摄取<sup>131</sup>I较少,甚至数次治疗后不再摄取<sup>131</sup>I,导致疗效较差。张浩然等<sup>[7]</sup>利用<sup>131</sup>I-肿瘤细胞核人鼠嵌合单克隆抗体(其对于肿瘤坏死区变性坏死的细胞核具有靶向性)研究其在DTC肺转移患者体内的生物学分布:在注入后24h肿瘤组织放射性达到最大值,肿瘤/正常组织放射性比值在3~7d达到最大值(1.28~3.83),有望成为治疗不摄取<sup>131</sup>I的DTC肺转移病灶或其他方法治疗后出现大量坏死病灶的序贯治疗的新途径。

### 2.3 PET

#### 2.3.1 <sup>18</sup>F-氟脱氧葡萄糖(<sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose, <sup>18</sup>F-FDG) PET

对于甲状腺癌,目前<sup>18</sup>F-FDG PET主要用于术后复发和转移灶的检查,尤其适用于术后甲状腺球蛋白水平升高而<sup>131</sup>I-全身扫描阴性的患者。Helal等<sup>[8]</sup>对已行甲状腺全切及术后<sup>131</sup>I治疗而血清甲状腺球蛋白水平升高、<sup>131</sup>I-全身扫描阴性的37例DTC患者行<sup>18</sup>F-FDG PET,结果表明:<sup>131</sup>I-全身扫描方法仅发现10例阳性,而<sup>18</sup>F-FDG PET有28例患者为阳性,阳性预测值为89%;在<sup>131</sup>I-全身扫描未检出病灶的27例患者中,<sup>18</sup>F-FDG PET发现19例(约70%)有转移灶存在;根据<sup>18</sup>F-FDG PET结果,有23例患者进一步进行手术治疗,4例患者接受了外

放射治疗。可见,  $^{18}\text{F}$ -FDG 显像可以发现 DTC 失分化后  $^{131}\text{I}$ -全身扫描不能发现的转移灶, 结合术后甲状腺球蛋白水平可进一步提高  $^{18}\text{F}$ -FDG 检查的准确性。另外, 重组人促甲状腺激素可提高 DTC 对  $^{18}\text{F}$ -FDG 的摄取, 从而改善  $^{18}\text{F}$ -FDG PET 的准确性<sup>[9]</sup>。

### 2.3.2 $^{124}\text{I}$ PET

Phan 等<sup>[10]</sup> 对 20 例经手术确诊的 DTC 患者行  $^{124}\text{I}$  PET、 $^{131}\text{I}$ -全身扫描并与  $^{131}\text{I}$  治疗后的显像结果相比较, 结果显示: 其中的 11 例患者  $^{131}\text{I}$  治疗前  $^{124}\text{I}$  PET 阳性, 在这 11 例中仅 3 例患者  $^{131}\text{I}$ -全身扫描阳性;  $^{131}\text{I}$  治疗后显像, 前述 11 例中有 9 例  $^{124}\text{I}$ -PET 阳性, 其余 2 例  $^{131}\text{I}$ -全身扫描未检出病灶。该研究表明,  $^{124}\text{I}$  PET 较  $^{131}\text{I}$ -全身扫描有着更好的空间分辨率、敏感性, 提高了 DTC 定位诊断的准确性, 更易于探测复发和转移病灶, 在 DTC  $^{131}\text{I}$  治疗方案的制定以及疗效评价等方面有着重要的价值。

### 2.3.3 $^{14}\text{C}$ -甲硫氨酸( $^{14}\text{C}$ -methionine, $^{14}\text{C}$ -Met) PET

以  $^{14}\text{C}$ -Met PET 为代表的氨基酸代谢显像亦可用于 DTC 诊断。尽管在部分文献报道中  $^{14}\text{C}$ -Met PET 的敏感和特异性高于  $^{18}\text{F}$ -FDG PET<sup>[11]</sup>, 但目前尚无证据表明  $^{14}\text{C}$ -Met PET 在诊断 DTC 复发和转移病灶方面优于  $^{18}\text{F}$ -FDG PET。 $^{14}\text{C}$ -Met PET 或其他氨基酸 PET 诊断 DTC 的价值还需进一步临床观察。

## 3 甲状腺髓样癌(medullary thyroid cancer, MTC)

MTC 占整个甲状腺癌的 3%~12%, 起源于甲状腺滤泡旁细胞, 主要分泌降钙素。常规影像学方法超声检查、CT、MRI 广泛用于 MTC 诊断和分期, 但在判断肿瘤组织有无残留或复发(常为隐匿病灶)方面有局限。尽管绝大多数 MTC 细胞不摄取  $^{131}\text{I}$ , 但由于其自身具有内分泌功能的特性, 放射性核素功能显像较常规影像学方法有明显优势, 在 MTC 诊断治疗和随访中具有广泛的应用前景。

### 3.1 MTC 与核素受体显像和靶向治疗

对于 MTC, 过去多采用  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (V)-二巯基丁二酸( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (V)-dimercaptosuccinic acid, DMSA) 亲肿瘤显像, 进但诊断的敏感性和特异性各家报道不一。近年来应用  $^{111}\text{In}$  标记 SSTR 类似物奥曲肽显像, 对于诊断 MTC 和不摄取  $^{131}\text{I}$  的 DTC 取得良好效果。Arslan 等<sup>[12]</sup> 比较了 14 例 MTC 术后肿瘤标志物降钙素和癌胚抗原水平升高患者的  $^{111}\text{In}$ -奥曲肽和  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (V)-DMSA 显像结果: 二者的灵敏度分别为

78.5% 和 57.1%; 病灶检出率分别为 44.1% 和 30.2%,  $^{111}\text{In}$ -奥曲肽显像明显优于  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (V)-DMSA, 二者联合检测的灵敏度可达 85.7%; 尽管  $^{111}\text{In}$ -奥曲肽与  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (V)-DMSA 联合显像可以提高检测的敏感性, 但均不如  $^{111}\text{In}$ -奥曲肽与 CT、MRI 联合检查的应用价值高。

关于 MTC 的靶向治疗, Gao 等<sup>[13]</sup> 评价了  $^{90}\text{Y}$ -十二烷基四乙酸-D-苯丙氨酸(1)-酪氨酸(3)-奥曲肽( $^{90}\text{Y}$ -dodecanetetraacetic acid-D-phe(1)-Tyr(3)-octreotide;  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC) 及  $^{131}\text{I}$ -间碘苄胍( $^{131}\text{I}$ -metaiodobenzylguanidine,  $^{131}\text{I}$ -MIBG) 在治疗转移性 MTC 中的价值: 治疗前患者均进行了  $^{111}\text{In}$ -奥曲肽、 $^{131}\text{I}$ -MIBG 或  $^{125}\text{I}$ -MIBG 联合显像, 根据显像结果分别选择奥曲肽显像阳性或 MIBG 显像阳性的患者行  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC 或  $^{131}\text{I}$ -MIBG 内照射靶向治疗, 结果表明有效率为 33.3%, 反应率为 100%, 未见明显不良反应, 提示  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC 和  $^{131}\text{I}$ -MIBG 靶向治疗转移性 MTC 安全、有效, 可作为改善患者预后的一种方法。

## 3.2 MTC 与 PET

### 3.2.1 $^{18}\text{F}$ -FDG PET

多数研究结果证明, 目前尚无一种单一的影像学方法对 MTC 诊断具有足够的准确性, 而对于检测 MTC 复发和转移灶,  $^{18}\text{F}$ -FDG PET 有着较好的应用前景。de Groot 等<sup>[14]</sup> 报道, 对 26 例 MTC 患者转移灶行  $^{18}\text{F}$ -FDG PET 的检测灵敏度为 96%,  $^{111}\text{In}$ -奥曲肽为 41%,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (V)-DMSA 和常规影像(CT、MRI) 则分别为 57% 和 87%; 9 例患者因  $^{18}\text{F}$ -FDG PET 阳性而行外科手术, 术后证实均为残留肿瘤组织或转移灶, 而且血清降钙素水平降低(58±31)%。

### 3.2.2 $^{18}\text{F}$ -二羟苯基丙氨酸( $^{18}\text{F}$ -dihydroxyphenylalanine, $^{18}\text{F}$ -DOPA) PET

$^{18}\text{F}$ -DOPA 是一种新型的诊断神经内分泌肿瘤显像剂。Hoegerle 等<sup>[15]</sup> 将 11 例 MTC 患者(血清降钙素和癌胚抗原水平皆升高)术前的 CT 和(或) MRI、SSTR 显像、 $^{18}\text{F}$ -FDG 及  $^{18}\text{F}$ -DOPA PET 结果与术后病理学检查结果(金标准)相比较, 灵敏度:  $^{18}\text{F}$ -DOPA PET 为 63% (16/27)、 $^{18}\text{F}$ -FDG 为 44% (12/27)、SSTR 显像为 52% (14/27)、CT 和(或) MRI 为 81%; 虽然 CT 和(或) MRI 的灵敏度较高, 但特异性较低(67%), 而其中的所有功能显像特异性均大于 90%;  $^{18}\text{F}$ -DOPA PET 结果优于  $^{18}\text{F}$ -FDG PET 和

SSTR 显像的结果。

### 3.3 MTC 与基因转染介导治疗

MTC 细胞本身不表达钠/碘同向转运体 (sodium/iodide symporter, NIS), 因此  $^{131}\text{I}$  治疗效果差。Cengic 等<sup>[16]</sup> 通过构建含降钙素相关启动子和人 NIS (human NIS, hNIS) 基因的病毒载体转染入 MTC 细胞系 TT 细胞发现, 转染后的 TT 细胞对  $^{125}\text{I}$  的摄取率是对照组 (不含 hNIS 基因) 的 12 倍; 随后的核素疗效评价中, 转染组约 84% 的 TT 细胞被  $^{131}\text{I}$  杀死而对照组仅为 0.6%, 表明 hNIS 基因转染介导治疗在 MTC 治疗中具有较好的应用前景。

### 4 未分化甲状腺癌的 NIS 基因转染治疗

未分化甲状腺癌占全部甲状腺癌的 5%~10%, 主要见于中老年患者。未分化甲状腺癌生长迅速, 可短期内弥漫, 累及整个甲状腺组织并广泛侵犯气管、肌肉、神经和血管等周围组织, 预后较差, 除个别病灶较小者适宜手术而争取作根治性手术外, 大多数首诊时已失去根治机会。未分化甲状腺癌的主要治疗方法是外放射治疗, 但也只能起控制局部症状的作用; 由于未分化甲状腺癌组织不具有摄取碘的功能, 故无法采用  $^{131}\text{I}$  治疗。Lee 等<sup>[17]</sup> 对人未分化甲状腺癌 ARO 细胞及其荷瘤裸鼠模型分别进行了转染 hNIS 基因研究: 以脂质体为载体, 在体外转染 hNIS 基因后的 ARO 细胞对  $^{125}\text{I}$ 、 $^{99}\text{Tc}^m$ 、 $^{188}\text{Re}$  的摄取分别提高了 109 倍、21 倍、47 倍; 转染的 ARO 细胞注射入鼠模型后 2 h 肿瘤组织摄取  $^{125}\text{I}$  为  $(18.3\pm 8.7)\% \text{ID/g}$ 、 $^{99}\text{Tc}^m$  为  $(14.6\pm 7.1)\% \text{ID}$ 、 $^{188}\text{Re}$  为  $(23.2\pm 3.5)\% \text{ID/g}$ 。结果表明, 未分化甲状腺癌转染 hNIS 基因后进行  $^{131}\text{I}$  显像和治疗将成为可能, 但尚需克服放射性核素在癌细胞内停留时间短等诸多难题。

### 参 考 文 献

- [1] Weissleder R. Molecular imaging: exploring the next frontier. *Radiology*, 1999, 212(3): 609-614.
- [2] Bartolazzi A, Orlandi F, Sagiorato E, et al. Galectin-3-expression analysis in the surgical selection of follicular thyroid nodules with indeterminate fine-needle aspiration cytology: a prospective multicentre study. *Lancet Oncol*, 2008, 9(6): 543-549.
- [3] Bartolazzi A, D'Alessandria C, Parisella MG, et al. Thyroid cancer imaging in vivo by targeting the anti-apoptotic molecule galectin-3. *PLoS One*, 2008, 3(11): e3768.
- [4] Haslinghuis LM, Krenning EP, De Herder WW, et al. Somatostatin receptor scintigraphy in the follow-up of patients with differentiated thyroid cancer. *J Endocrinol Invest*, 2001, 24(6): 415-422.
- [5] Giammarile F, Houzard C, Bournaud C, et al. Diagnostic management of suspected metastatic thyroid carcinoma: clinical value of octreotide scintigraphy in patients with negative high-dose radioiodine scans. *Eur J Endocrinol*, 2004, 150(3): 277-283.
- [6] Kwekkeboom DJ, Teunissen JJ, Bakker WH, et al. Radiolabeled somatostatin analog [ $^{177}\text{Lu}$ -DOTA $^0$ , Tyr $^3$ ]octreotate in patients with endocrine gastroenteropancreatic tumors. *J Clin Oncol*, 2005, 23(12): 2754-2762.
- [7] 张浩然, 马庆杰, 赵劫, 等.  $^{111}\text{In}$ -TNT 在分化型甲状腺癌肺转移患者体内的生物学分布. *中国老年学杂志*, 2009, 29(1): 65-67.
- [8] Helal BO, Merlet P, Toubert ME, et al. Clinical impact of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET in thyroid carcinoma patients with elevated thyroglobulin levels and negative  $^{131}\text{I}$  scanning results after therapy. *J Nucl Med*, 2001, 42(10): 1464-1469.
- [9] Petrich T, B rner AR, Otto D, et al. Influence of rTSH on [ $^{18}\text{F}$ ] fluorodeoxyglucose uptake by differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2002, 29(5): 641-647.
- [10] Phan HT, Jager PL, Paans AM, et al. The diagnostic value of  $^{124}\text{I}$ -PET in patients with differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2008, 35(5): 958-965.
- [11] Hsieh HJ, Lin SH, Lin KH, et al. The feasibility of  $^{11}\text{C}$ -methionine-PET in diagnosis of solitary lung nodules/masses when compared with  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET. *Ann Nucl Med*, 2008, 22(6): 533-538.
- [12] Arslan N, Ilgan S, Yuksel D, et al. Comparison of In-111 octreotide and Tc-99m (V) DMSA scintigraphy in the detection of medullary thyroid tumor foci in patients with elevated levels of tumor markers after surgery. *Clin Nucl Med*, 2001, 26(8): 683-688.
- [13] Gao Z, Biersack HJ, Ezziddin S, et al. The role of combined imaging in metastatic medullary thyroid carcinoma:  $^{111}\text{In}$ -DTPA-octreotide and  $^{125}\text{I}/^{123}\text{I}$ -MIBG as predictors for radionuclide therapy. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2004, 130(11): 649-656.
- [14] de Groot JW, Links TP, Jager PL, et al. Impact of  $^{18}\text{F}$ -fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in patients with biochemical evidence of recurrent or residual medullary thyroid cancer. *Ann Surg Oncol*, 2004, 11(8): 786-794.
- [15] Hoegerle S, Althoefer C, Ghanem N, et al.  $^{18}\text{F}$ -DOPA positron emission tomography for tumour detection in patients with medullary thyroid carcinoma and elevated calcitonin levels. *Eur J Nucl Med*, 2001, 28(1): 64-71.
- [16] Cengic N, Baker CH, Schütz M, et al. A novel therapeutic strategy for medullary thyroid cancer based on radioiodine therapy following tissue-specific sodium iodide symporter gene expression. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(8): 4457-4464.
- [17] Lee YJ, Chung JK, Shin JH, et al. In vitro and in vivo properties of a human anaplastic thyroid carcinoma cell line transfected with the sodium iodide symporter gene. *Thyroid*, 2004, 14(11): 889-895.

(收稿日期: 2009-04-03)