

## 头颈肿瘤与智慧外科专题 • 专家述评 •



[专家简介] 田文,解放军总医院普通外科医学部甲状腺(疝)外科主任,主任医师、研究生导师。现任中国医师协会外科医师分会甲状腺外科医师委员会主任委员、中国研究型医院学会甲状腺疾病专业委员会主任委员、中华医学会外科学分会疝与腹壁外科专业学组副组长。担任《中华内分泌外科杂志》《中华疝和腹壁外科杂志》副主编,《中华外科杂志》《中国实用外科杂志》等多部核心期刊编委。牵头制定中国甲状腺领域相关临床指南及专家共识 16 部,参与编写疝与腹壁领域相关临床指南及专家共识 9 部。录制国家卫计委甲状腺和疝系列教学录像,主编主译专著 8 部,为全国甲状腺及疝外科学术带头人。

## 智慧医疗在甲状腺外科中的应用现状与展望\*

田文<sup>△</sup>, 李晨

100853 北京,中国解放军总医院 普通外科

[摘要] 近年甲状腺恶性肿瘤发生率呈增高趋势,诊疗方案也日趋繁杂。外科治疗作为甲状腺疾病众多治疗方式的首要选择,如何在智慧医疗体系中为患者提供更为精准化、个体化的治疗方案,成为值得思考的问题。本文旨在回顾近年智慧医疗赋能甲状腺外科治疗的研究进展和在术前诊断、手术方式、方法创新等方面的应用情况,探讨甲状腺外科治疗在智慧医疗大趋势中的进步与不足,展望智慧医疗在甲状腺外科中的应用前景。

[关键词] 甲状腺恶性肿瘤;智慧医疗;甲状腺手术治疗;机器人手术

[中图分类号] R736.1 [文献标志码] A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2021.12.002

引文格式:Tian W, Li C. Application status and future prospect of smart medicine in thyroid surgery[J]. J Cancer Control Treat, 2021, 34(12): 1097-1101. [田文,李晨.智慧医疗在甲状腺外科中的应用现状与展望[J].肿瘤预防与治疗,2021,34(12):1097-1101.]

## Application Status and Future Prospect of Smart Medicine in Thyroid Surgery

Tian Wen, Li Chen

Department of Thyroid & Hernia Surgery, Medical Department of General Surgery, Chinese People's Liberation Army General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: Tian Wen, E-mail: tianwen301\_cta01@163.com

This study was supported by grants from Beijing Municipal Science & Technology Commission, Administrative Commission of Zhongguancun Science Park (No. Z141107002514102).

[Abstract] Recent years, the incidence of thyroid cancer is increasing, and the diagnosis and treatment programs are becoming increasingly complex. For thyroid diseases, surgical treatment is the first choice of many treatment methods. How to provide more accurate and individualized treatment for patients in the smart medical system has become a problem worthy of consideration. We seek to review the progress of smart medical in thyroid surgery, and the application of it in preoperative diagnosis, surgical treatment innovation, and progress judgment. We further to explore the advance and shortcomings and the application prospects of smart medical in thyroid surgery.

[Key words] Smart medical; Thyroid cancer; Thyroid surgical treatment; Robotic surgical system

[收稿日期] 2021-03-09

[基金项目] \*北京市科技计划项目(编号:Z141107002514102)

[通讯作者] <sup>△</sup>田文, E-mail: tianwen301\_cta01@163.com

目前,我国医疗技术已逐渐由传统医疗、数字医疗,步入以大数据为基础、互联网医疗和人工智能医疗为核心整合而成的崭新的医疗体系——智慧医疗<sup>[1]</sup>。智慧医疗概念 2009 年由美国提出,随后西方

发达国家开始投入巨资对智慧医疗展开建设。在国家高度重视和国内众多专家学者努力之下,我国智慧医疗得到迅猛发展。而今这种以大数据构建底层基础,以中层病例数据为参考框架,到上层诊断和手术的一体化的人机互联、协同共进的全新的智慧医疗体系已经广泛应用于医疗领域之中<sup>[2-3]</sup>。

我国甲状腺肿瘤呈常见、高发态势,尤以 30 岁以下女性多见<sup>[4]</sup>。智慧医疗衍生的一系列新技术、新业务的开展,对广大甲状腺患者能够享受到更为安全、优质的卫生诊疗服务起到了积极作用。为了使甲状腺外科能够向更为信息化、智能化方向发展<sup>[5]</sup>,现对近年来甲状腺外科智慧医疗方面的应用做一简单回顾,并对未来发展做些展望,以期智慧医疗系统在甲状腺外科的开展与普及奠定基础。

## 1 智慧医疗在甲状腺外科早期诊断中的应用现状

### 1.1 超声技术创新提升了甲状腺外科术前检查精准度

目前甲状腺结节检出率呈井喷式增长,但其中甲状腺癌不足 5%。提高甲状腺癌的检出率,一直是甲状腺临床医生的企盼,目前仍有许多技术上的问题没有解决。智慧医疗为超声检查进一步发展赋予了强劲动力。

二维超声以操作方便、分辨率高、可重复等优点,被广泛用于临床,但病灶超声图像表现多样且繁杂,诊断灵敏度、特异度多与操作者经验密切相关。为规范描述甲状腺超声报告,甲状腺影像学报告与数据系统隆重登场。之后,超声造影的面世,有效解决了甲状腺癌病灶及周围血流状况不明的问题。超声组学针对目前甲状腺结节超声影像危险分层方法存在的问题,进行了一系列研究。Ma 等<sup>[6]</sup>对 15 000 幅超声图像,采用卷积神经网络(convolutional neural network, CNN)分析,区分良恶性结节的准确度高达 83.0%。但目前超声组学图像不一致、算法不统一和流程不成熟的问题,还有待解决。

在智慧医疗孕育下,又出现了“超声-细胞-基因”组学<sup>[7]</sup>,三者监测内容及方式相互补充,强强联合,以精确、直观、量化、易行为目标,以危险分层为主轴,用于甲状腺结节大范围筛查的体系构建,必将迎来超声诊断技术大幅跃升。

### 1.2 影像组学的创建提升了甲状腺外科术前检查有效性

CT、MRI 和 PET-CT 在甲状腺外科术前检查中

均扮演着重要角色,各有所长,也各有所短。CT 在评价肿瘤大小、有无转移中具有重要价值;MRI 在判断肿瘤与周围组织的关系时优于 CT;PET-CT 适用于肿瘤患者全身状况的评估。

基于智慧医疗理念的人工智能在辅助影像诊断方面也在不断谱写新的篇章。目前已经可以对肿瘤形态进行无创化的全面观察,这种观察在显示肿瘤表面常规征象外,还涵盖了一系列包含细胞生理、组织微环境、遗传变异等多因素组合而成的数字化信息,这些信息在对肿瘤整体评估方面具有巨大潜能<sup>[8]</sup>,影像组学<sup>[9]</sup>概念应运而生。Lambin 等<sup>[10]</sup>在 2012 年对影像组学最初描述中就认为,把 CT、MRI 和 PET 生成的影像学资料提示的病变特征,转化为具有高分辨率的数据空间,可使影像学脱胎换骨。

现在肺结节、乳腺病变研究已有所突破。Ribli 等<sup>[11]</sup>构建了基于 Faster R-CNN 算法的 CAD 模型对乳腺 X 线照片的病变进行检测,提示可准确分辨乳腺良恶性病变。Ye 等<sup>[12]</sup>使用 AlexNet、GoogLeNet 和 ResNet50 三种神经网络模型分别检测肺结节,其中 AlexNet 检测率达到 95%,检测性能最佳。目前用于甲状腺结节的智慧检测系统仍在研发中。若能借助人工智能技术实现对甲状腺结节各项影像扫描过程动态、自动化分析,从而“解码”这些可以完整反映肿瘤内部的病理、生理、微环境的综合影像信息,有益于破解甲状腺结节良恶性判断和预后分析难题。

目前,已有部分医院甲状腺外科建立了人工智能机器人诊断系统,将甲状腺肿瘤患者的一般信息(年龄、性别、职业等)、影像学证据(超声、CT、核磁、ECT 等)及病理结果等录入系统,再行病情评估,既规范了诊断标准及流程,减少了诊断错误和误差,也大大提升了效率,降低了成本,对临床工作有着巨大的现实意义和实用价值<sup>[13]</sup>。

## 2 智慧医疗助推甲状腺外科手术向精细化深入发展

### 2.1 腔镜甲状腺手术渐成趋势

世界首台鼻窦内窥镜下小切口辅助甲状腺切除手术,1995 年由意大利 Miccoli 医生完成,于 1997 年作了报道,为甲状腺外科步入微创时代写下了浓墨重彩的一笔<sup>[14]</sup>。2004 年在《外科理论与实践杂志》中命名为 Miccoli 手术,2006 年被国内学者采纳沿用至今<sup>[15]</sup>。

甲状腺外科微创手术日益受到欢迎。常规甲状

腺手术相较于传统的胃肠手术而言,本身就属于一台“微创”手术,但这种生理上的微创解决不了患者爱美的心理创伤,那就是颈部切口的美观问题。在传统临床手术体表切口越做越小的同时,甲状腺手术的微创化在高科技设备的加持下也成为趋势所在。甲状腺外科微创技术包括:腔镜辅助甲状腺手术(video-assisted thyroidectomy, VAT)和多切口远程隧道下的完全腔镜/机器人手术(totally endoscopic thyroidectomy, TET)<sup>[16]</sup>。微创手术颈部无切口、术中创伤小、出血量少、康复迅速等优点,都成为越来越多的甲状腺肿瘤患者选择微创手术的原因所在<sup>[17]</sup>。

有趣的是,尽管这种完全追求生理微创的手术因为操作空间狭小,操作难度较大,术者在操作过程中很可能因为空间跟角度问题出现所谓的“筷子效应”,另外还因为术式框架设计的局限性,对适应症选择也有着较高的要求<sup>[18-19]</sup>,但术者和患者仍对该术式情有独钟。只是不为外界所知的是,世界各国的医生自这种术式诞生之日起,就在不断追求对这种术式进行完善改良,有力促进了腔镜甲状腺手术操作设备日益数字化和智慧化。迄今为止,常规以及改良的 Miccoli 手术已经在世界范围内对数以万计的甲状腺患者进行了救治。

## 2.2 TET 任重道远

与 VAT 相比,尽管 TET 在生理上达不到真正的微创,但却因为颈部没有切口,成为了许多患者心中真正的微创手术。2000 年日本 Ohgami 教授完成首例胸乳入路 TET,2001 年仇明教授完成了我国首例胸乳入路全腔镜手术<sup>[20]</sup>,2005 年王存川教授在对胸乳入路术式改进后,率先开展了经乳晕入路全腔镜手术<sup>[21]</sup>。

1999 年机器人手术系统面世,2014 年 Byeon 等<sup>[22]</sup>首次报道了应用达芬奇机器人手术系统完成全甲状腺切除手术及改良根治性淋巴结清扫术,2016 年我国“机器人手术系统辅助甲状腺和甲状旁腺手术专家共识”正式出台<sup>[23]</sup>。机器人手术系统功能更加强大,也更加智慧,相较于传统腔镜,术野放大倍数更大,EndoWrist 手术操作臂增加的颤动滤除功能,可帮助外科医生完成更加稳定、细致的精巧操作<sup>[24-26]</sup>。

TET 目前在临床应用多还处在病例积累和不断提高操作技术的阶段,真正实现术者、患者、设备的有机结合,达到美容与治疗的完美统一,还需要一定的时间和过程。

## 3 智慧医疗助力全面破解甲状腺外科手术难题

### 3.1 甲状腺术中神经监测技术(intraoperative neuromonitoring, IONM)应用更加规范

无论采取开放或是腔镜乃至机器人完成甲状腺手术,有效保护喉返神经(recurrent laryngeal nerve, RLN)尤为重要。甲状腺手术在上世纪 70 年代正式步入了电生理时代<sup>[27]</sup>,1970 年 Flisberg 首次提出应用 IONM 识别 RLN<sup>[28]</sup>,1996 年 Shedd 教授首次报道在甲状腺手术中应用 IONM,收到很好效果。

我们研究团队 2014 年开始承担在军内、国内培训及推广 IONM 在甲状腺术中的应用工作,在对 IONM 规范化操作与解剖、病理相关性系列研究中发现,RLN 解剖、病理变异,是致术中错误识别和损伤 RLN 的主要原因;精确把握 RLN 解剖病理变异状态,是提升 IONM 水平、有效保护 RLN 的前提<sup>[29]</sup>。

术中实时 IONM 历经 40 多年的发展,实现了科学化、体系化、规范化的蜕变,现已得到普遍认可,亦成为目前首选的 RLN 保护技术。

### 3.2 甲状腺术中甲状旁腺保护技术快速发展

由于甲状旁腺解剖结构的特殊性,甲状旁腺及血供受损,是甲状腺手术主要的并发症之一。智慧医疗的出现,为术中原位保护甲状旁腺及血供提供了技术支撑。

我们研究团队按照精准识别—精准保护—精准手术的思路,从智能识别甲状旁腺入手,积极引入新设备和技术,在国内率先将近红外自体荧光显像技术和吲哚青绿荧光成像技术应用于甲状腺手术<sup>[30]</sup>,对术中精准保护甲状旁腺收到了显著效果。在智慧医疗的牵引下,甲状腺术中甲状旁腺保护技术在临床应用日趋广泛。

甲状腺术中甲状旁腺主要识别技术:肉眼辨别、纳米碳负显影、术中快速冰冻等仍在普遍应用。近年来,近红外光(near-infrared, NIR)检测甲状旁腺的自发荧光<sup>[31]</sup>、NIR 检测增强荧光和光学相干断层扫描成像技术<sup>[32]</sup>等,正日益受到大家的青睐。

## 4 智慧医疗加速基础研究向甲状腺外科临床应用转化

### 4.1 甲状腺癌相关基因研究为分子标志物临床应用奠定基础

智慧医疗为基因研究向临床转化搭建了广阔的

平台,现已发现多种甲状腺癌相关基因,为甲状腺癌分子标志物进入临床应用奠定了实验室基础。

用分子诊断标记物判断甲状腺结节良恶性的研究,已由单基因突变或表达检测向多基因筛查过渡。González 等<sup>[33]</sup>建立的多基因诊断模型,诊断敏感率高达 93%,特异度达 81%。美国已将 3 种分子诊断工具 ThyGenX/ThyraMIR、Affirma GSC 和 Thyroseq v3 用于临床<sup>[34]</sup>。鉴别甲状腺滤泡癌与甲状腺滤泡腺瘤的诊断模型相继建立。用于术前鉴别 NIFTP 和甲状腺乳头状癌(thyroid papillary carcinoma, PTC)的分子标志物,步入临床应用已指日可待。BRAF<sup>V600E</sup>突变和 TERT 启动子突变用于 PTC 预后的价值已被认可。miRNA 是潜力巨大的甲状腺癌生物标志物,已在分化型甲状腺癌(differentiated thyroid carcinoma, DTC)中鉴别出许多候选 miRNAs。miRNA 表达或将为 DTC 术后随访监测提供帮助。

在智慧医疗推动下,甲状腺癌分子标志物的基础研究与应用结合的成果,将会越来越多。

#### 4.2 甲状腺癌靶向治疗在临床得到初步应用

靶向治疗是肿瘤生物学干预的主要手段,是智慧医疗飞速发展的标志性产物。靶向治疗更新了甲状腺癌治疗理念,丰富了治疗手段,使甲状腺癌精准治疗有了可能。

靶向治疗使特异性的靶向药物与目标肿瘤分子靶点结合,进而达到控制肿瘤生长发展目的。近年来研发的甲状腺癌靶向治疗药物主要有:酪氨酸激酶抑制剂、抗血管内皮生长因子药物、环氧酶-2 受体抑制剂等。

甲状腺癌靶向治疗现已用于临床。DTC 和甲状腺髓样癌靶向治疗相对成型。未分化甲状腺癌(anaplastic thyroid cancer, ATC)恶性程度高,发病率低,致死率高,与 DTC 相比,在手术、放疗、化疗等传统治疗的疗效都不理想。目前凡德他尼、索拉非尼、卡博替尼等靶向药物已批准用于 ATC 临床治疗;拉帕替尼、鲁索替尼等也成为 ATC 候选靶向药物。面对众多选择,基于智慧医疗建立的数据库在 ATC 精准治疗方面发挥了重大作用,通过对 ATC 基因变异进行分析、整理、归纳,可筛选出预后关系最密切的基因变异,进而选出对 ATC 靶点最为契合的靶向药物<sup>[35]</sup>。

## 5 小结与展望

智慧医疗衍生的一系列新技术、新设备的应用,从许多方面极大地改善了患者的就医体验及预后的

生活质量,但由于目前仍处于发展整合的起步阶段,也存在一些不足。

首先,人才培养:腹腔镜以及机器人手术的开展需要较为漫长的学习曲线以及大量的病例积累,尤其是机器人手术医生的培训,目前有资质的专业培训机构十分紧缺。其次,信息处理:智慧医疗下的人机交互以及智能诊断系统,需要大量、全面的患者信息,对于服务器端的处理运算能力要求极高,如何系统、安全地保护好这些个人信息也是需要高度重视的问题。

在外科疾病中,甲状腺肿瘤患者的诊断相对简单,治疗方式上也早已形成规范,疾病发生发展过程相对线性化,预后也较为理想,相较于其他疾病,这种疾病特点比较契合智慧医疗下的模式数据化处理,较少的数据处理就可以完成早期潜在患者的筛查、手术方案的制定,便于系统化地管理术后的随访和判断预后。另外值得一提的是,还可以很好为其他疾病建立智慧医疗系统打头阵、当先锋、种好试验田。不难预料,今后信息处理能力及网络数据管理会更为简单、便捷,各种新设备的投入使用成本也会更为低廉,智慧医疗将在整个医疗领域发挥不可估量的积极作用。

#### [参考文献]

- [1] 王秀琪,孙智晶,朱兰,等.智慧医疗在盆底功能障碍性疾病中的研究进展与展望[J].中华妇产科杂志,2020,55(12):872-875.
- [2] 糜泽花,钱爱兵.智慧医疗发展现状及趋势研究文献综述[J].中国全科医学,2019,22(3):366-370.
- [3] 谢飞,权媚阳,管子玉,等.基于深度学习的腹部多器官图像分割[J].西北大学学报(自然科学版),2021,51(1):1-7.
- [4] 陈万青,孙可欣,郑荣寿,等.2014 年中国分地区恶性肿瘤发病和死亡分析[J].中国肿瘤,2018,27(1):1-14.
- [5] 牟丽,夏英华,何群,等.我国智慧医疗建设现状、问题及对策研究[J].中国医院,2021,25(1):24-26.
- [6] Ma J, Wu F, Zhu J, et al. A pre-trained convolutional neural network based method for thyroid nodule diagnosis[J]. Ultrasonics, 2017, 73 : 221-230.
- [7] Li X, Zhang S, Zhang Q, et al. Diagnosis of thyroid cancer using deep convolutional neural network models applied to sonographic images: A retrospective, multicohort, diagnostic study[J]. Lancet Oncol, 2019, 20(2): 193-201.
- [8] Hosny A, Parmar C, Coroller TP, et al. Deep learning for lung cancer prognostication: A retrospective multi-cohort radiomics study [J]. PLoS Med, 2018, 15(11): e1002711.
- [9] 李振辉,丁莹莹.积极推动影像组学的临床应用研究[J].放射学实践,2017,32(12):1213-1214.
- [10] Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, et al. Radiomics: Ex-

- tracting more information from medical images using advanced feature analysis[J]. 2012,48(4):441-446.
- [11] Ribli D, Horváth A, Unger Z, *et al.* Detecting and classifying lesions in mammograms with deep learning [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):4165.
- [12] Ye WJ, Gu W, Guo XJ, *et al.* Detection of pulmonary ground-glass opacity based on deep learning computer artificial intelligence[J]. *Biomed Eng Online*, 2019, 18(1):6-14.
- [13] 左艳, 黄钢, 聂生东. 深度学习在医学影像智能处理中的应用与挑战[J]. *中国图象图形学报*, 2021, 26(2):305-315.
- [14] Miccoli P, Pinchera A, Cecchini G, *et al.* Minimally invasive, video-assisted parathyroid surgery for primary hyperparathyroidism[J]. *J Endocrinol Invest*, 1997, 20(7):429-430.
- [15] Banczerowski P, Czigléczi G, Papp Z, *et al.* Minimally invasive spine surgery: Systematic review[J]. *Neurosurg Rev*, 2015, 38(1):11-26.
- [16] 陈嘉兴, 周秩武. 腔镜辅助下甲状腺切除术与全腔镜甲状腺切除术治疗甲状腺疾病的比较[J]. *浙江医学*, 2016, 38(24):2019-2021.
- [17] 黄祥. 甲状腺微创手术的临床研究进展[J]. *现代医学与健康研究电子杂志*, 2020, 4(6):111-113.
- [18] 刘伟, 税春燕, 李超. 腔镜辅助甲状腺手术的进展[J]. *腹腔镜外科杂志*, 2019, 24(4):317-320.
- [19] Sessa L, Lombardi CP, De Crea C, *et al.* Video-assisted endocrine neck surgery: State of the art[J]. *Updates Surg*, 2017, 69(2):199-204.
- [20] 姜舒文, 孙鹏, 关炳生, 等. 腔镜甲状腺手术的发展历程与进展[J]. *腹腔镜外科杂志*, 2018, 23(4):241-244.
- [21] Wang C, Feng Z, Li J, *et al.* Endoscopic thyroidectomy via areola approach: Summary of 1,250 cases in a single institution[J]. *Surg Endosc*, 2015, 29(1):192-201.
- [22] Byeon HK, Holsinger FC, Tufano RP, *et al.* Robotic total thyroidectomy with modified radical neck dissection via unilateral retroauricular approach[J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21(12):3872-3875.
- [23] 田文, 贺青卿, 朱见, 等. 机器人手术系统辅助甲状腺和甲状旁腺手术专家共识[J]. *中国实用外科杂志*, 2016, 36(11):1165-1170.
- [24] Lee HY, Yang IS, Hwang SB, *et al.* Robotic thyroid surgery for papillary thyroid carcinoma: Lessons learned from 100 consecutive surgeries[J]. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*, 2015, 25(1):27-32.
- [25] Bae DS, Suh BJ, Park JK, *et al.* Technical, oncological, and functional safety of bilateral axillo-breast approach (BABA) robotic total thyroidectomy[J]. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*, 2016, 26(3):253-258.
- [26] He Q, Zhu J, Zhuang D, *et al.* Robotic total parathyroidectomy by the axillo-bilateral-breast approach for secondary hyperparathyroidism: A feasibility study[J]. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*, 2015, 25(4):311-313.
- [27] Hacıyanlı M. In reference to International Neuromonitoring Study Group Guidelines 2018: Part II: Optimal Recurrent Laryngeal Nerve Management for Invasive Thyroid Cancer-Incorporation of Surgical, Laryngeal, and Neural Electrophysiologic Data[J]. *Laryngoscope*, 2019, 129(9):E305.
- [28] 赵诣深, 赵紫涵, 孙辉. 甲状腺术中神经监测技术的沿革、创新与规范[J]. *临床外科杂志*, 2020, 28(3):217-220.
- [29] 李晨, 田文, 姚京, 等. 甲状腺癌喉返神经条件变异的病理学基础与术中神经监测相关性研究[J]. *武警医学*, 2016, 27(6):568-570.
- [30] 田文, 陈志达, 郗洪庆, 等. 近红外自体荧光显像技术在甲状腺癌根治性手术中辅助甲状旁腺识别应用 1 例报告并文献复习[J]. *中国实用外科杂志*, 2020, 40(5):591-593.
- [31] Falco J, Dip F, Quadri P, *et al.* Increased identification of parathyroid glands using near infrared light during thyroid and parathyroid surgery[J]. *Surg Endosc*, 2017, 31(9):3737-3742.
- [32] Hyun H, Park MH, Owens EA, *et al.* Structure-inherent targeting of near-infrared fluorophores for parathyroid and thyroid gland imaging[J]. *Nat Med*, 2015, 21(2):192-197.
- [33] González HE, Martínez JR, Vargas-Salas S, *et al.* A 10-gene classifier for indeterminate thyroid nodules: Development and multicenter accuracy study[J]. *Thyroid*, 2017, 27(8):1058-1067.
- [34] Steward DL, Carty SE, Sippel RS, *et al.* Performance of a multigene genomic classifier in thyroid nodules with indeterminate cytology: A prospective blinded multicenter study[J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(2):204-212.
- [35] 王耀坤, 陈珏晓, 张明远, 等. 基于数据库的未分化甲状腺癌基因组变异分析及靶向药物筛选[J]. *癌变·畸变·突变*, 2021, 33(1):53-57.