

阿帕替尼联合¹³¹I 治疗进展性、转移性分化型甲状腺癌患者的初步研究

王俊 施良 唐潇伟 李少华 倪玉丹 王峰

南京医科大学附属南京医院、南京市第一医院核医学科, 南京 210006

通信作者: 王峰, Email: fengwangcn@njmu.edu.cn

【摘要】 目的 评估阿帕替尼联合¹³¹I 治疗进展性、转移性分化型甲状腺癌(pmDTC)的疗效。方法 前瞻性纳入 2017 年 11 月至 2022 年 2 月间南京市第一医院收治的 7 例 pmDTC 患者[男 1 例, 女 6 例, 年龄 58(51, 66)岁], 予阿帕替尼治疗(500 mg, 口服, 每天 1 次), 治疗 3(2, 4)个月, 行¹⁸F-FDG PET/CT 或 CT 监测靶病灶(TL)。随后在不间断阿帕替尼治疗的情况下联合¹³¹I 治疗, 3 个月后再行¹⁸F-FDG PET/CT 或 CT 监测 TL。治疗期间每 4~8 周检测甲状腺球蛋白(Tg)及甲状腺球蛋白抗体(TgAb), 观察 Tg 水平变化。治疗前后数据比较行 Wilcoxon 符号秩检验。结果 7 例 pmDTC 患者中 5 例经阿帕替尼治疗 3(2, 4)个月, 2 例疾病进展, 疾病控制率及客观缓解率均为 5/7。阿帕替尼联合¹³¹I 治疗 2(1, 2)次后 5 例患者达部分缓解, 2 例患者病情稳定, 疾病控制率及客观缓解率分别为 7/7 和 5/7。7 例患者在阿帕替尼联合¹³¹I 治疗后, Tg 水平从基线的 8 644(2 504, 16 300) μg/L 下降至 143(7, 3 574) μg/L($z=-2.37, P=0.018$)。此外, 1 例患者在阿帕替尼长期治疗后肿瘤病灶摄¹³¹I 功能明显增加。结论 阿帕替尼单药治疗 pmDTC 有明显的抗肿瘤作用, 患者客观缓解率高, 联合¹³¹I 治疗后抗肿瘤作用更加突显。阿帕替尼长期治疗可能改变肿瘤微环境诱导分化, 提高摄碘功能, 这有待进一步研究。

【关键词】 甲状腺肿瘤; 分子靶向治疗; 药物疗法; 放射疗法; 碘放射性同位素; 甲状腺球蛋白

基金项目: 全国甲状腺中青年医生研究项目(202008)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20220830-00274

Preliminary study of apatinib combined with ¹³¹I therapy in patients with progressive metastatic differentiated thyroid cancer

Wang Jun, Shi Liang, Tang Xiaowei, Li Shaohua, Ni Yudan, Wang Feng

Department of Nuclear Medicine, Nanjing First Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210006, China

Corresponding author: Wang Feng, Email: fengwangcn@njmu.edu.cn

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy of apatinib combined with ¹³¹I therapy for progressive metastatic differentiated thyroid cancer (pmDTC). **Methods** Seven patients (1 male, 6 females, age: 58(51, 66) years) with pmDTC in Nanjing First Hospital between November 2017 and February 2022 were enrolled. Patients received oral apatinib 500 mg once daily. The effect of apatinib on differentiated thyroid cancer were evaluated by using ¹⁸F-FDG PET/CT or CT at 3(2, 4) months after the treatment. Then in the state of continuous administration of apatinib, ¹³¹I therapy was initiated. ¹⁸F-FDG PET/CT or CT was performed at 3 months after apatinib combined with ¹³¹I therapy to evaluate the response. Both thyroglobulin (Tg) and Tg antibody levels were monitored every 4 to 8 weeks after the treatment. Wilcoxon signed-rank test was used for data analysis. **Results** Five patients achieved partial response after 3(2, 4) months of apatinib treatment and two patients had progressive disease. The disease control rate and objective response rate were both 5/7. Five patients achieved partial response and two patients were in stable disease after apatinib combined with ¹³¹I therapy for 2(1, 2) times, with disease control rate and objective response rate of 7/7 and 5/7, respectively. The Tg level declined from 8 644(2 504, 16 300) μg/L (baseline) to 143(7, 3 574) μg/L ($z=-2.37, P=0.018$) after apatinib combined with ¹³¹I therapy. In addition, one patient had a significant increase in ¹³¹I uptake in the tumor lesions after long-term treatment with apatinib. **Conclusions** Apatinib has obvious anti-tumor effects and high objective response rate is observed after apatinib treatment in patients with pmDTC. The anti-tumor effects are more prominent after combined with ¹³¹I therapy. Long-term treatment with apatinib may alter the tumor microenvironment to induce differentiation and increase iodine uptake in tumor lesions, which need to be further studied.

【Key words】 Thyroid neoplasms; Molecular targeted therapy; Drug therapy; Radiotherapy; Iodine radioisotopes; Thyroglobulin

Fund program: Research Project for Young and Middle-aged Thyroid Physicians (202008)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20220830-00274

近年来,甲状腺癌发病率持续上升,约占头颈部恶性肿瘤的 5.1% 和所有恶性肿瘤的 3.1%^[1]。甲状腺癌有显著异质性,少部分分化型甲状腺癌(differentiated thyroid cancer, DTC)确诊时已发生广泛转移或局部侵犯,预后极差^[2-3]。这些患者可能从病程初始就无法摄取¹³¹I,很难从¹³¹I 治疗中获益,随着瘤负荷不断增大,也为后续酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)治疗带来难度。另外,¹³¹I 治疗前需撤除甲状腺激素,而促甲状腺激素升高可能加速肿瘤进展。再者,伴有广泛转移的 DTC 即使摄¹³¹I 明确,也可能因为肿瘤细胞对¹³¹I 射线杀伤不敏感而仍进展。这些都是进展性、转移性 DTC(progressive metastatic DTC, pmDTC)治疗的重大挑战。

我国自主知识产权的药物阿帕替尼,主要靶向调控血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)、血小板源性生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor, PDGFR)。研究显示,阿帕替尼可延长进展性局部晚期或转移性碘难治性 DTC (radioactive iodine-refractory DTC, RAIR-DTC) 的无进展生存期和总生存期^[4-6]。我国指南推荐将阿帕替尼常规用于持续/复发及转移性 DTC 患者^[7]。但目前鲜见阿帕替尼对 pmDTC 疗效和预后的相关研究报道。本研究旨在初步评估阿帕替尼联合¹³¹I 对 pmDTC 的疗效和安全性。

资料与方法

1. 研究对象。本研究通过南京市第一医院伦理委员会的审批(批件号: KY20210628-05)。所有患者在入组前均被告知研究的相关利弊及风险,并签署知情同意书。入组标准:(1)年龄 ≥ 18 岁,性别不限;(2)已行全甲状腺切除术及颈部淋巴结清扫术的 DTC 患者;(3)既往未接受 TKI 及¹³¹I 治疗;(4)至少有 1 个可测量病灶,符合实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST) 1.1 要求,指标包括完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)、疾病进展(progressive disease, PD)、疾病控制率(disease control rate, DCR)和客观缓解率(objective response rate, ORR)等;(5)筛选期前 12 个月内出现转移和(或)PD。

共纳入 2017 年 11 月至 2022 年 2 月南京市第一医院收治的 7 例患者[男 1 例,女 6 例,年龄 58(51,66)岁],其中甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC) 2 例、甲状腺滤泡状癌(follicular thyroid carcinoma, FTC) 4 例,混合型 PTC、FTC 1 例。具体临床特征见表 1。

2. 治疗方案及疗效监测。(1)在基线期对患者行¹⁸F-FDG(南京江原安迪科正电子研究发展有限公司)PET/CT(上海联影医疗科技有限公司 uMI780

表 1 7 例进展性、转移性分化型甲状腺癌患者的临床特征

病例序号	性别	年龄(岁)	病理分型	TNM 分期	Tg 水平($\mu\text{g/L}$)			TL 最大径(cm)		
					基线	单药 ^a	联合 ^b	基线	单药 ^a	联合 ^b
1	女	64	FTC	T1bN0M1	8 644	887	6	1.5	1.2	0.6
								4.4	2.9	0.5
2	女	69	FTC	T3bN0M1	12 470	3 346	8	5.4	3.8	2.1
								4.9	3.4	3.3
3	女	68	FTC	TxN0M1	4 581	4 341	2 448	6.0	4.1	4.0
								1.3	0.7	0.6
								1.4	0.7	0.6
								2.9 ^c	1.9 ^c	1.6 ^c
4	女	51	FTC	T4aNxM1	74 465	4 439	4 700	13.5	9.0	9.0
								4.2	4.0	4.0
								7.0	3.5	3.1
								2.8	2.2	2.1
5	女	58	PTC、FTC	T1bN0M1	20 130	24 480	9 123	2.1	2.1	2.0
								2.2	3.0	2.0
6	女	38	PTC	T1bN1aM1	427	599	143	1.7	2.4	1.8
7	男	50	PTC	T3N1aM1	48	5	1	1.1	0.7	0.6

注:FTC 为甲状腺滤泡状癌,PTC 为甲状腺乳头状癌,Tg 为甲状腺球蛋白,TL 为靶病灶;TL 位置依次为:右侧第 10 肋骨、左侧髋关节(病例 1)、左侧坐骨(病例 2)、左侧肩胛骨、T₁₂椎体及附件、右肺、左肺(病例 3)、左侧第 5~9 肋骨、骶骨、肝脏、左侧内乳区淋巴结、左侧胸壁(病例 4)、右侧第 4 肋骨、右侧髌白(病例 5)、右侧第 2 肋骨(病例 6)、右肺(病例 7);^a为阿帕替尼治疗后,^b为阿帕替尼联合¹³¹I 治疗后,^cTL 为淋巴结,测量的短径

型)或 CT(德国 Siemens Somatom Definition Flash 双源 CT)检查评估转移灶,行⁶⁸Ga-环[*L*-精氨酸甘氨酸-*L*-α-天冬氨酸-*D*-酪氨酸-N6-([4,7-双(羧甲基)-1,4,7-三唑-1-基]乙酰基)]-*L*-赖氨酸(Cyclo[*L*-arginylglycyl-*L*-α-aspartyl-*D*-tyrosyl-N6-([4,7-bis(carboxymethyl)-1,4,7-triazolan-1-yl] acetyl)]-*L*-lysyl), NODAGA-RGD₂;德国 ABX 公司)PET/CT 显像评估肿瘤新生血管情况;分别用瑞士 Roche Cobas e602 全自动免疫分析仪和美国雅培 ARCHITECT i2000 全自动免疫分析)检测患者甲状腺球蛋白(thyroglobulin, Tg;正常参考值范围:3.5~77.00 μg/L)及 Tg 抗体(Tg antibody, TgAb;正常参考值范围:<4 110 U/L)。

(2)给予患者甲磺酸阿帕替尼片(江苏恒瑞医药股份有限公司)500 mg,口服,每天 1 次,直至不能耐受药物引起的不良事件(adverse event, AE)。阿帕替尼治疗 3(2,4)个月后进行¹⁸F-FDG PET/CT 或 CT 检查,进行 RECIST1.1 评估,计算与基线水平相比的靶病灶(target lesions, TL)缩小率。随后在阿帕替尼不间断治疗下,每 6~12 个月进行¹³¹I 治疗,¹³¹I 治疗剂量根据美国甲状腺学会(American Thyroid Association, ATA)DTC 患者管理指南进行定量^[2],给予¹³¹I 口服溶液(南京森科医药技术有限公司)5.55~9.25 GBq/次。每次¹³¹I 治疗后第 3 天行全身显像评估病灶摄碘情况。阿帕替尼联合¹³¹I 治疗后 3 个月行影像学检查(¹⁸F-FDG PET/CT 或 CT),进行 RECIST1.1 评估,计算与基线水平比较的 TL 同比缩小率。¹³¹I 治疗至出现 PD 或肿瘤病灶不摄碘。AE 根据美国国家癌症研究所常见 AE 评价标准 4.0 进行分级^[8]。另外,治疗期间每 4~8 周检测 Tg、TgAb,分别在阿帕替尼治疗 3(2,4)个月后及阿帕替尼联合¹³¹I 治疗 2(1,2)次后,计算与基线水平相比的 Tg

下降率。

3.统计学处理。采用 IBM SPSS 26.0 软件分析数据。非正态分布的计量数据以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,对治疗前、治疗后的 TL、Tg 行 Wilcoxon 符号秩检验比较差异, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1.血清学评估。7 例 pmDTC 患者 TgAb 均为阴性。基线 Tg 为 8 644(2 504,16 300) μg/L,阿帕替尼治疗 3(2,4)个月后,Tg 下降至 3 346(743,4 390) μg/L ($z=-1.35, P=0.176$);其中 2 例患者 Tg 上升,5 例 Tg 下降(表 2)。阿帕替尼联合¹³¹I 治疗 2(1,2)次后,Tg 下降至 143(7,3 574) μg/L($z=-2.37, P=0.018$),7 例患者联合治疗后 Tg 下降率均值达 86%(表 2)。

2.基于 RECIST1.1 的疗效评估。阿帕替尼治疗前 7 例患者⁶⁸Ga-NODAGA-RGD₂ 显像均阳性(图 1)。7 例患者共纳入 16 个 TL(表 1)。阿帕替尼治疗 3(2,4)个月后,TL 最大径为 2.7(1.7,3.6) cm,小于基线水平的 2.9(1.7,5.0) cm ($z=-2.59, P=0.010$);7 例中 5 例达 PR,2 例为 PD,DCR 及 ORR 均为 5/7。阿帕替尼联合¹³¹I 治疗 2(1,2)次后,TL 最大径为 2.1(0.6,3.2) cm,明显小于治疗前($z=-3.44, P=0.001$);5 例患者达 PR,2 例患者为 SD,DCR 及 ORR 分别为 7/7 和 5/7(表 2)。7 例中 6 例 TL 的 FDG 代谢增高,经阿帕替尼联合¹³¹I 治疗后代谢均明显下降。治疗后典型影像学变化见图 2。第 1 次¹³¹I 治疗后全身显像示,6 例患者转移灶均摄碘;1 例 FTC 患者转移灶均未摄碘,但在阿帕替尼不间断治疗下,再次¹³¹I 治疗后转移灶摄碘功能明显增加(图 3)。

3.安全性。7 例患者的中位随访时间为 19(18, 31)个月,范围:10~52 个月。7 例患者在阿帕替尼

表 2 阿帕替尼联合¹³¹I 治疗进展性、转移性分化型甲状腺癌患者的结果

病例 序号	¹³¹ I 治疗 次数	¹³¹ I 累计剂量 (GBq)	阿帕替尼治疗后			阿帕替尼联合 ¹³¹ I 治疗后		
			Tg 下降率	TL 缩小率	疗效评估	Tg 下降率	TL 缩小率	疗效评估
1	4	33.30	90%	31%	PR	100%	81%	PR
2	2	16.65	73%	30%	PR	100%	61%	PR
3	1	7.40	52%	35%	PR	47%	37%	PR
4	2	16.65	94%	32%	PR	94%	35%	PR
5	2	16.65	+22% ^a	+36% ^a	PD	55%	7%	SD
6	1	5.55	+40% ^a	+41% ^a	PD	67%	+6% ^a	SD
7	1	13.32	90%	36%	PR	98%	45%	PR

注:阿帕替尼治疗剂量为 500 mg/d,1 次/d;PD 为疾病进展,PR 为部分缓解,SD 为疾病稳定,Tg 为甲状腺球蛋白,TL 为靶病灶;^a表示升高或增大

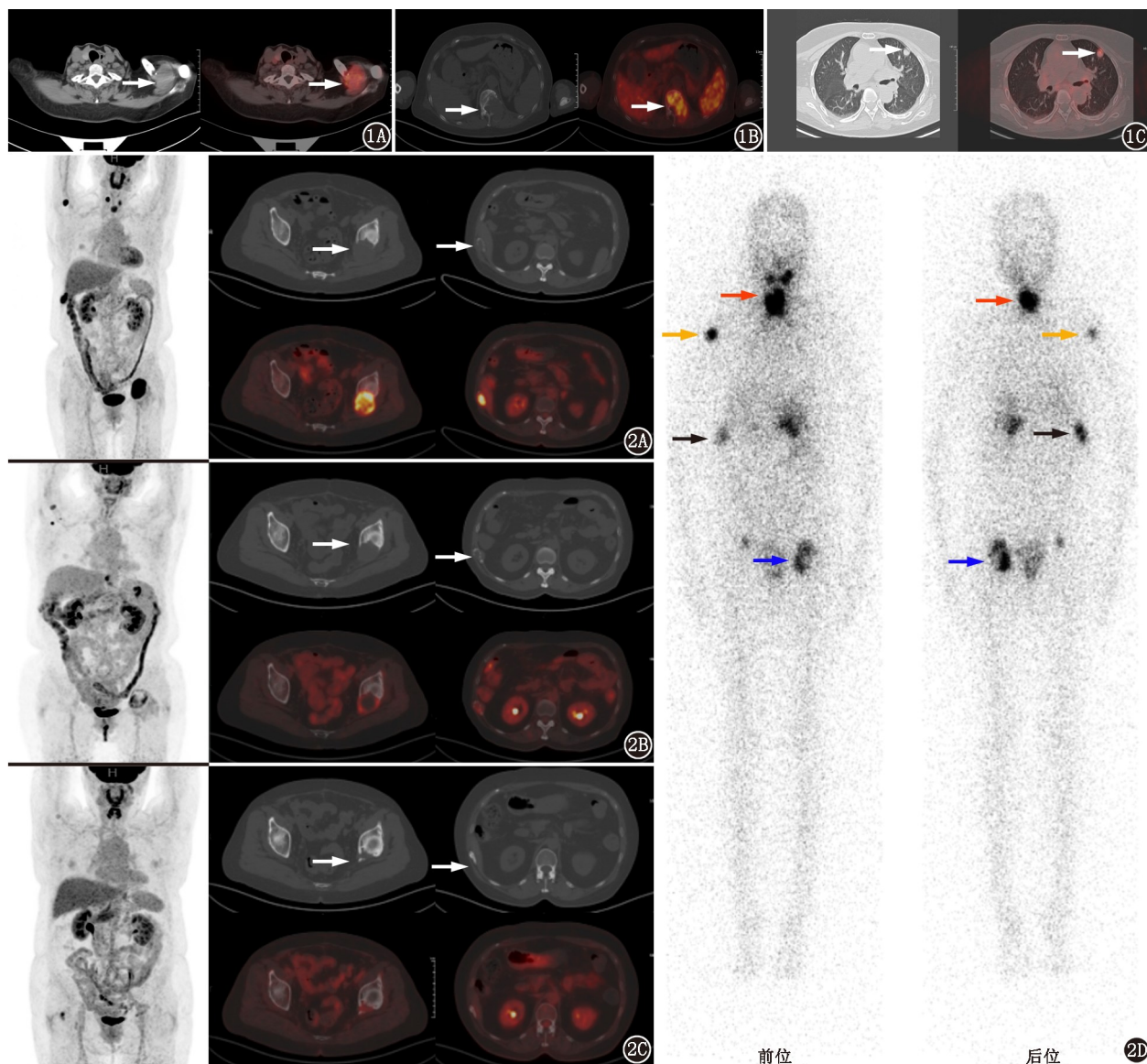


图 1 甲状腺滤泡状癌(FTC)患者(女,68岁;病例3)⁶⁸Ga-环[L-精氨酸甘氨酸-L-α-天冬酰胺-D-酪氨酸-N6-([4,7-双(羧甲基)-1,4,7-三唑-1-基]乙酰基)-L-赖氨酸](NODAGA-RGD₂)PET/CT 图像(箭头示病灶)。1A.左侧肩胛骨转移灶;1B. T₁₂椎体转移灶;1C.左肺转移灶,转移灶显像剂摄取均阳性,提示肿瘤新生血管丰富,为酪氨酸激酶抑制剂(TKI)治疗提供了依据 **图 2** FTC 患者(女,64岁;病例1)治疗前后显像图。2A.基线期¹⁸F-FDG PET/CT 图(箭头示从左至右依次为左侧髋关节、右侧第10肋骨转移灶);2B.阿帕替尼治疗后¹⁸F-FDG PET/CT 示上述靶灶(TL;箭头示)变化;2C.阿帕替尼联合¹³¹I 治疗后¹⁸F-FDG PET/CT 示 TL(箭头示)变化;2D.阿帕替尼治疗后第1次¹³¹I 治疗后全身显像,可见残留甲状腺显影(红箭头示),左侧髋关节转移灶(蓝箭头示),右侧第10肋骨转移灶(黑箭头示),右侧肱骨转移灶(黄箭头示)均摄碘

治疗后均出现 AE,所有 AE 均为 1~3 级,未出现与药物有关的 4 级 AE 及严重不良事件(serious adverse event, SAE)。最常见 AE 为手足皮肤反应(hand-food-skin reaction, HFSR)、高血压、疲乏和蛋白尿。通过尿素霜、降压药等积极对症治疗后可预防或缓解 AE。阿帕替尼联合¹³¹I 治疗后未引起更多的 3 级或 3 级以上 AE。

讨 论

部分 pmDTC 肿瘤细胞会逐渐失分化,丧失摄碘

功能,最终发展为 RAIR-DTC,常预后不良,平均生存期仅为 3~5 年^[2,9],故此类 DTC 患者的临床诊治需引起重视。FTC 属中度恶性肿瘤,具有极高侵袭性,易发生淋巴结及远处转移^[10]。本研究 7 例 pmDTC 患者中,有 5 例存在 FTC。

肿瘤组织新生血管生成是肿瘤生长和转移的关键环节。有研究报道,甲状腺癌组织中血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达较正常甲状腺组织高^[11]。本研究 7 例患者⁶⁸Ga-NODAGA-RGD₂显像均阳性,提示存在肿瘤新生血

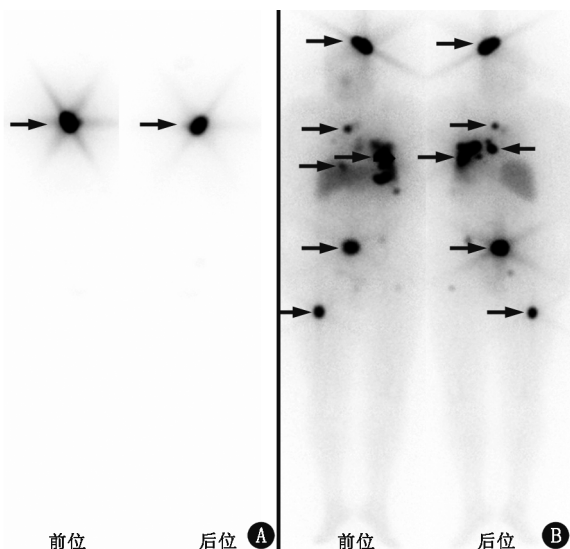


图3 甲状腺滤泡状癌(FTC)患者(女,51岁;病例4)阿帕替尼联合 ^{131}I 治疗后全身显像图。A.阿帕替尼治疗及第1次 ^{131}I 治疗后全身显像示,仅残留甲状腺显影(箭头示);B.第2次 ^{131}I 治疗后全身显像图,可见左侧顶骨、左侧部分肋骨、左侧内乳区淋巴结、肝脏、骶骨、右侧肋骨转移灶摄碘功能均增加(箭头示)

管,为TKI治疗提供了依据。目前美国食品与药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)已批准索拉非尼、乐伐替尼用于治疗RAIR-DTC,且乐伐替尼获得的PR率较高,达64.8%^[12-13]。阿帕替尼是一种新型TKI,能有效抑制VEGFR、PDGFR,特别是对VEGFR2有高度选择性抑制作用^[14]。本研究结果证实,阿帕替尼单药及其联合 ^{131}I 治疗可抗肿瘤增殖,5/7的患者达到PR,DCR达7/7。

^{18}F -FDG PET/CT已被广泛应用于DTC术后复发和或转移灶的诊断、预后及靶向药物疗效评估。FDG高代谢病灶常更具侵袭性及失分化特性,提示预后不佳^[15-16]。本研究中有6例TL的FDG代谢增高,在阿帕替尼联合 ^{131}I 治疗后FDG代谢均明显下降。Tg是DTC术后、 ^{131}I 治疗后监测肿瘤复发及转移的重要血清学指标^[17]。本研究中,虽然阿帕替尼治疗后2/7的患者因肿瘤增殖速度过快导致Tg有上升趋势,但经阿帕替尼联合 ^{131}I 治疗后,Tg均有所下降(表2),提示阿帕替尼联合 ^{131}I 治疗可协同发挥抗肿瘤作用。另外,有1例FTC患者在阿帕替尼联合首次 ^{131}I 治疗后全身显像示转移灶均未摄碘,继续联合治疗,再次 ^{131}I 治疗后全身显像示转移灶均摄碘。有文献报道TKI能够增强甲状腺癌肿瘤细胞钠/碘同向转运体(Na/I symporter, NIS)的表达,提高甲状腺癌的 ^{131}I 治疗敏感性^[18]。因此,笔者推测阿帕替尼长期治疗可能改变肿瘤微环境诱导分化,

提高摄碘功能,这有待进一步研究。

在治疗期间,7例患者均出现了1~3级AE,其中HFSR、高血压、疲乏和蛋白尿最常见。积极对症治疗后可预防或缓解AE。所有患者均未出现与药物相关的4级AE及SAE,表明阿帕替尼在pmDTC治疗中具有一定的耐受性及安全性。

本研究阿帕替尼联合 ^{131}I 治疗是对优化pmDTC治疗的初步尝试,结果展示了良好的疗效。相较于索拉非尼、乐伐替尼等进口药物昂贵的价格,国产阿帕替尼价格低廉、疗效明确,在我国pmDTC临床治疗中有更大潜力,并为RAIR-DTC诱导分化提高 ^{131}I 治疗敏感性提供了新的可能性。鉴于研究病例数较少,尚需扩大样本量,进一步观察其疗效和安全性。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 王俊:研究实施、论文撰写、统计分析;施良、李少华、王峰:研究指导、论文修改;唐潇伟、倪玉丹:研究实施、数据采集

参 考 文 献

- [1] Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods[J]. Int J Cancer, 2019, 144(8): 1941-1953. DOI:10.1002/ijc.31937.
- [2] 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.
- [3] 林岩松.有关分化型甲状腺癌核医学相关诊治的指南更新[J].中华核医学与分子影像杂志, 2018, 38(3): 172-177. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.03.006.
Lin YS. Updates regarding nuclear medicine in guidelines for differentiated thyroid carcinoma management [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2018, 38(3): 172-177. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.03.006.
- [4] Lin Y, 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.
- [5] Lin YS, Zhang X, Wang C, et al. Long-term results of a phase II trial of apatinib for progressive radioiodine refractory differentiated thyroid cancer [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2021, 106(8): e3027-e3036. DOI:10.1210/clinem/dgab196.
- [6] 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.
- [7] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会甲状腺癌专家委员会.中国临床肿瘤学会(CSCO)持续/复发及转移性分化型甲状腺癌诊疗指南-2019[J].肿瘤预防与治疗, 2019, 32(12): 1051-1079. DOI:10.3969/j.issn.1674-0904.2019.12.003.
Expert Panel on Thyroid Cancer, Guidelines Working Committee of

- Chinese Society of Clinical Oncology. Guidelines of Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO): persistent/recurrent and metastatic differentiated thyroid cancer-2019 [J]. J Cancer Control Treat, 2019, 32 (12): 1051-1079. DOI: 10.3969/j.issn.1674-0904.2019.12.003.
- [8] US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 4.0[S/OL]. [2022-08-20]. https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/Archive/CTCAE_4.0_2009-05-29_QuickReference_8.5x11.pdf.
- [9] 中华医学会核医学分会. ^{131}I 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.
- [10] Filetti S, Durante C, Hartl D, et al. Thyroid cancer; ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. Ann Oncol, 2019, 30(12): 1856-1883. DOI:10.1093/annonc/mdz400.
- [11] Sherman EJ, Dunn LA, Schöder H, et al. Phase 2 study of vascular endothelial growth factor trap for the treatment of metastatic thyroid cancer [J]. Cancer, 2019, 125(17): 2984-2990. DOI: 10.1002/cncr.32046.
- [12] 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.
- [13] Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer; a randomised, double-blind, phase 3 trial [J]. Lancet, 2014, 384(9940): 319-328. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60421-9.
- [14] Li J, Qin S, Xu J, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of apatinib in patients with chemotherapy-refractory advanced or metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction [J]. J Clin Oncol, 2016, 34(13): 1448-1454. DOI:10.1200/JCO.2015.63.5995.]
- [15] Ferrari C, Santo G, Ruta R, et al. Early predictive response to multi-tyrosine kinase inhibitors in advanced refractory radioactive-iodine differentiated thyroid cancer; a new challenge for [^{18}F] FDG PET/CT [J]. Diagnostics (Basel), 2021, 11(8): 1417. DOI:10.3390/diagnostics11081417.
- [16] 唐潇伟, 施良, 王俊, 等. ^{18}F -FDG PET/CT 鉴别高危及碘难治性分化型甲状腺癌的价值 [J]. 中国医学影像学杂志, 2022, 30(3): 210-214, 229. DOI: 10.3969/j.issn.1005-5185.2022.03.004. Tang XW, Shi L, Wu J, et al. Differential diagnosis of ^{18}F -FDG PET/CT in high risk and radioiodine-refractory differentiated thyroid carcinoma [J]. Chin J Med Imaging, 2022, 30(3): 210-214, 229. DOI: 10.3969/j.issn.1005-5185.2022.03.004.
- [17] Enokida T, Tahara M. Management of VEGFR-targeted TKI for thyroid cancer [J]. Cancers (Basel), 2021, 13(21): 5536. DOI: 10.3390/cancers13215536.
- [18] Oh JM, Baek SH, Gangadaran P, et al. A novel tyrosine kinase inhibitor can augment radioactive iodine uptake through endogenous sodium/iodide symporter expression in anaplastic thyroid cancer [J]. Thyroid, 2020, 30(4): 501-518. DOI:10.1089/thy.2018.0626.

(收稿日期:2022-08-30)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

关于论文作者单位名称的书写要求

目前,仍有一些作者在投稿时,对所在单位的中、英文名称的书写不够规范,不少单位在开具推荐信(即介绍信)时,使用的公章与文稿中所书写的不一致。单位名称书写不规范,将影响读者与作者之间的联系,及文稿发表后文献计量学的统计等工作。为此,本刊就作者单位名称的书写要求如下:(1)作者在投稿时,首先应列出单位名称的全称,如已归属于综合大学的单位,应先列出大学名称,之后列出医学院名称或医院名称、科室名称。(2)单位的英文名称应根据所在单位统一的英文名称书写。(3)作者在向本刊投稿时,单位科研部门开具文稿推荐信上的公章内容,须与文稿中所书写的单位名称一致。这一点,特别请目前已完成院校合并、调整的单位注意。(4)由不同单位共同撰写的一篇文章,各个单位的名称均须分别列出,由论文的资料提供单位(一般为第一作者所在单位)开具文稿推荐信。(5)如文稿作者为集体作者,英文摘要的作者项中,应列出本文稿第一整理者(即第一执笔者)的姓名及工作单位。(6)如文稿第一作者在投稿后工作单位有变动,英文摘要的作者项中,应同时列出第一作者的原单位及现在单位。

本刊编辑部