

放射性碘难治性分化型甲状腺癌诊治管理指南(2024 版)

中国临床肿瘤学会核医学专家委员会、中国临床肿瘤学会甲状腺癌专家委员会、中华医学会核医学分会、中国研究型医院学会甲状腺疾病专业委员会、中国医疗保健国际交流促进会甲状腺疾病学分会、中国抗癌协会甲状腺癌专业委员会、中国人口文化促进会甲状腺疾病防治专业委员会

通信作者:林岩松, Email: linyansong1968@163.com; 王任飞, Email: roslyn_en@163.com; 黄蕊, Email: huang_rui@scu.edu.cn; 温强, Email: wenqiang@jlu.edu.cn

基金项目:中央高水平医院临床科研专项项目(2022-PUMCH-B-072)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20240125-00034

Management guidelines for radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer (2024 edition)
Nuclear Medicine Expert Committee of Chinese Society of Clinical Oncology, Thyroid Cancer Expert Committee of Chinese Society of Clinical Oncology, Chinese Society of Nuclear Medicine, Thyroid Disease Professional Committee of Chinese Research Hospital Association, Thyroid Disease Branch of China International Exchange and Promotive Association for Medical and Health Care, Thyroid Oncology Committee of China Anti-Cancer Association, Thyroid Disease Prevention and Treatment Committee of China Population Culture Promotion Association

Corresponding authors: Lin Yansong, Email: linyansong1968@163.com; Wang Renfei, Email: roslyn_en@163.com; Huang Rui, Email: huang_rui@scu.edu.cn; Wen Qiang, Email: wenqiang@jlu.edu.cn

Fund program: National High Level Hospital Clinical Research Funding (2022-PUMCH-B-072)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20240125-00034

部分放射性碘难治性(radioactive iodine-refractory, RAIR)分化型甲状腺癌(differentiated thyroid cancer, DTC)进展迅速、预后差,诊治不规范,一直是临床关注的焦点。自《碘难治性分化型甲状腺癌的诊治管理共识(2019年版)》^[1]刊出后,基于分子特征进行甲状腺癌精准诊疗的理念已逐步形成,多项临床试验结果展示了多种分子靶向药物治疗 RAIR-DTC 的有效性和安全性,多手段联合治疗策略正日益展示其应用前景。同时,RAIR-DTC 的临床诊治也面临诸多新的困惑和挑战。为此,中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)核医学专家委员会等多个学会组织相关领域专家,在综合共识出台后涌现的研究证据基础上,形成了针对 RAIR-DTC 的诊治管理指南。

本指南推荐条款的产生参照推荐评估、制定与评价的分级(grading of recommendations assessment, development and evaluations, GRADE)方法,给出推荐强度等级及证据质量分级(表 1)。全文涉及 RAIR-DTC 的界定、分子机制、预测与判断、综合处置及随访管理 4 个方面,共计 27 个临床问题,形成 42 条推荐条款,以期进一步推动 RAIR-DTC 的精准诊断、综合评估及规范化临床处置。

表 1 GRADE 证据质量分级标准及推荐强度

评定分级	定义
证据分级	
高质量证据	进一步研究也不可能改变该评估结果的可信度
中等质量证据	进一步研究很可能影响该评估结果的可信度,且可能改变该评估结果
低质量证据	进一步研究极有可能影响该评估结果的可信度,且该评估结果很可能改变
推荐强度	
强	明确显示干预措施利大于弊或弊大于利
弱	利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当

注:GRADE 为推荐评估、制定与评价的分级

一、RAIR-DTC 的界定

问题 1:RAIR-DTC 的界定

在排除残留甲状腺、促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)刺激不充分、体内稳定性碘水平超标等可能降低¹³¹I-全身显像(whole body scan, WBS)反映病灶摄碘能力的前提下,出现下列临床情形之一即可界定为 RAIR-DTC:(1)所有已知 DTC 病灶均不摄碘;(2)尽管部分或全部病灶摄碘,但¹³¹I 治疗后(1 年内)出现疾病进展。进展的特征至少包括以下之一:结合患者的血清学肿瘤标志物甲状腺球蛋白(thyroglobulin, Tg)或 Tg 抗体(Tg an-

tibody, TgAb)水平升高,原病灶增大或出现新发病灶;原有疾病相关症状加重、出现新发症状或死亡等。界定为 RAIR-DTC 者,尤其是¹³¹I 治疗后不摄碘者,直接从后续单一¹³¹I 治疗中获益的可能性极低^[2],通常不建议进行单一¹³¹I 重复治疗,后续治疗应结合患者个体化病情进行多学科讨论和决策^[3]。

推荐 1: RAIR-DTC 的常见临床情形为结构性病灶在¹³¹I-WBS 上表现为不摄碘或尽管部分或全部病灶摄碘但治疗后(1 年内)疾病进展。建议 RAIR-DTC 患者停止单一¹³¹I 重复治疗,进行多学科管理和临床决策(强推荐,高质量证据)。

二、RAIR-DTC 的分子机制

问题 2: RAIR-DTC 的发生机制

RAIR-DTC 表现出去分化特征,甲状腺特异分子表达明显下降,其中以钠碘同向转运体(sodium iodide symporter, NIS)的表达下降或功能异常最为重要。70%~80% 的甲状腺乳头状癌(papillary thyroid cancer, PTC)可发生 B-Raf 原癌基因丝/苏氨酸蛋白激酶(B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase, BRAF)、大鼠肉瘤型三磷酸鸟苷酶家族(rat sarcoma type GTPase family, RAS)突变或转染重排(rearranged in transformation, RET)/PTC、神经营养因子受体酪氨酸激酶(neurotrophin receptor tyrosine kinase, NTRK)重排等基因改变,导致受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTK)-BRAF-丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)和磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)-蛋白激酶 B(protein kinase B, AKT)-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路的异常激活,NIS 表达下调,这是 RAIR 发生的主要机制。此外,Wnt/ β -连环蛋白(β -catenin)、转化生长因子(transforming growth factor, TGF)- β /Smad 同源物 3(Smad homologous 3, Smad3)、核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)、Notch 等多种信号通路也被证实影响 NIS 的转录水平。

在表观遗传学上,多种致癌信号可导致 NIS、TSH 受体(TSH receptor, TSHR)等基因启动子过度甲基化,或通过组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylases, HDAC)修饰组蛋白,抑制 NIS 等的表达^[4,5]。在转录后水平,microRNA 的调节可影响甲状腺癌分化基因表达,而 PI3K 信号通路的激活、磷脂酰肌醇糖基锚生物合成 U 类(phosphatidylinositol glycan anchor biosynthesis class U, PIGU)表达下降等则会抑

制 NIS 糖基化,影响其正常细胞膜定位^[6]。

综上所述,RAIR 可能是多基因改变、多种信号通路激活共同作用的结果,涉及基因转录、表观遗传学、转录后修饰等多种机制。

三、RAIR-DTC 的预测与判断

问题 3: 分子检测对 RAIR-DTC 的预判

由于 RAIR 是一种病灶对¹³¹I 治疗抵抗的状态,目前并没有明确针对 RAIR-DTC 的组织病理学特征界定。

DTC 主要与 BRAF 和 RAS 突变有关,两者为癌变过程中的早期驱动事件^[7]。RAIR-DTC 与肿瘤去分化有关,第 5 版 WHO 甲状腺肿瘤分类结合肿瘤形态特征、突变和转录组学特征,提出 RAS 样和 BRAF 样肿瘤^[8],BRAF 样肿瘤比 RAS 样肿瘤更易去分化,因而与 RAIR 更相关^[9]。

高级别非间变性甲状腺癌包括高级别 DTC 和低分化 DTC,其中约 50% 为 RAIR-DTC^[10],通常由 DTC 以遗传多步骤的方式进展而来,常表现为在 BRAF、RAS 或少数基因融合(常为 RET 或 NTRK3)等早期驱动基因变异基础上,继发侵袭性突变,最常见的是端粒酶反转录酶(telomerase reverse transcriptase, TERT)启动子、TP53 和少数磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸 3-激酶催化亚基 α (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha isoform, PIK3CA)等后期分子事件^[11]。

推荐 2: 建议对 DTC,尤其是高级别 DTC、低分化癌,常规行 BRAF^{V600E}、RAS、RET、TERT、TP53 等分子检测以指导 RAIR 的预判及后续治疗(强推荐,高质量证据)。

问题 4: 血清学检测对 RAIR-DTC 的预判

有研究显示,对于伴有远处转移的 DTC 患者,¹³¹I 治疗后抑制性 Tg 较治疗前下降小于 25.3% 则预示着很难从下一次¹³¹I 治疗中生化获益^[12];如第 2 次¹³¹I 治疗前刺激性 Tg 较第 1 次下降不明显,预示可能进展为 RAIR-DTC^[13-14]。血清 Tg 检测受体内 TgAb 干扰,检测患者血清 Tg 应同时检测 TgAb^[15]。

推荐 3: ¹³¹I 治疗后 Tg 较治疗前下降不明显或上升提示 RAIR-DTC 可能;需注意 TgAb 对 Tg 测量的干扰(弱级推荐,低质量证据)。

问题 5: 超声、CT 和 MRI 对诊断 RAIR-DTC 的价值

超声、CT 和 MRI 是¹³¹I 治疗前后评估局部及远处病灶常用的影像学手段,结合¹³¹I-WBS 可评估¹³¹I

疗效以及判断是否为 RAIR-DTC, 并监测疾病进展^[3,16-19]。

超声是评估甲状腺床及颈部淋巴结病灶的主要手段^[16-17]。广泛淋巴结病变(咽旁、咽后、锁骨下和纵隔淋巴结)、甲状腺外侵犯(病灶与气管、食管粘连、管腔变形、局灶性黏膜不规则或增厚)可采用相应部位的 CT、MRI 检查进行补充^[18-19]。胸部 CT 是评估肺部转移灶的首选影像学方法; MRI 对 RAIR-DTC 中枢神经系统转移灶独具有优势; CT 和 MRI 均可用于评估纵隔、腹部、骨骼等部位的转移灶。

推荐 4: 超声、CT 和 MRI 是¹³¹I 治疗前后评估局部及远处病灶常用的影像学手段, 结合¹³¹I-WBS、病灶大小及数目变化可帮助评估¹³¹I 疗效及进展, 协助判断 RAIR(强推荐, 高质量证据)。

问题 6: 核医学分子影像对诊断 RAIR-DTC 的价值

¹³¹I-WBS+SPECT/CT 是 DTC ¹³¹I 治疗期间预评估、评价疗效、寻找病灶、再分期、指导治疗和判断预后的重要方法。DTC 病灶分化程度越低, 侵袭性越强, 常呈现摄碘能力和¹⁸F-FDG 亲和力反转现象(flip-flop 现象)。无论病灶是否摄碘, 如其同时伴有¹⁸F-FDG 摄取增高, 均提示患者从¹³¹I 治疗中获益降低^[20]。¹⁸F-FDG PET/CT 与¹³¹I-WBS+SPECT/CT 结合可全面评估肿瘤负荷^[21]。

除¹⁸F-FDG PET/CT 外, 新型肿瘤放射性探针也逐渐被应用于 RAIR-DTC 的探测。对于部分¹⁸F-FDG 显像阴性者, 靶向整合素受体的精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(Arg-Gly-Asp, RGD)显像及靶向前列腺特异膜抗原(prostate specific membrane antigen, PSMA)的⁶⁸Ga-PSMA PET/CT 显像有助于识别 RAIR-DTC 病灶^[22-23], 并有望指导后续 PSMA 介导的放射性配体治疗(¹⁷⁷Lu-PMSA)^[24]。小样本研究显示, 核素标记成纤维细胞激活蛋白抑制剂(fibroblast activation protein inhibitor, FAPI), 如⁶⁸Ga-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸(1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid, DOTA)-FAPI 对 RAIR-DTC 病灶的探测能力高于¹⁸F-FDG^[25-26]。此外, 核素标记生长抑素受体类似物, 如⁶⁸Ga-DOTA-D-苯丙氨酸 1-酪氨酸 3-苏氨酸 8-奥曲肽(DOTA-D-Phe1-Tyr3-Thr8-octreotide, DOTATATE)、⁶⁸Ga-DOTA-1-萘丙氨酸 3-奥曲肽(DOTA-1-Nal3-octreotide, DOTANOC)可作为¹⁸F-FDG 显像阴性时的补充手段^[27-28]。

推荐 5: ¹³¹I-WBS+SPECT/CT 是判断 RAIR-DTC 的重要依据(强推荐, 高质量证据)。

推荐 6: ¹⁸F-FDG PET/CT 适用于评估非摄碘 DTC 病灶的糖代谢状态;¹⁸F-FDG PET/CT 与¹³¹I-WBS+SPECT/CT 结合有助于全面评估全身肿瘤负荷(强推荐, 高质量证据)。

推荐 7: 新型肿瘤核素显像剂可作为¹⁸F-FDG PET/CT 诊断 RAIR-DTC 的补充手段(弱推荐, 低质量证据)。

四、RAIR-DTC 的综合处置及随诊管理

问题 7: RAIR-DTC 治疗前临床评估的目的及评估内容

RAIR-DTC 患者自然病程差异较大, 应定期进行全面的综合评估, 根据具体情况制定个体化治疗决策(图 1), 进而保证出现症状或进展时患者能及时接受有效的干预手段, 同时避免对稳定或缓慢进展患者的过度治疗。

临床评估内容主要包括:(1)肿瘤负荷。针对肿瘤病灶最大径 ≤ 1 cm 者, 可选择 TSH 抑制治疗下积极监测; 肿瘤负荷较大者(单病灶最大径 $> 1 \sim 2$ cm 或靶病灶之和 ≥ 4 cm^[29]), 则建议综合多种因素考虑个体化治疗。(2)肿瘤进展速度。无可评价或可测量病灶时, 血清 Tg 倍增时间(Tg doubling time, Tg-DT)可间接评估肿瘤进展情况^[30]; 存在可评价或可测量病灶时, 肿瘤体积倍增时间(tumor volume doubling time, TV-DT)可从三维空间角度评估病灶进展速度^[31]。对 RAIR-DTC 在 1 年内进展者建议积极干预治疗^[32-33], 而当疾病稳定无进展时, 可考虑定期随诊监测。(3)转移病灶的位置和数量。转移病灶少或集中于 1 个脏器(寡转移)时, 可选择局部治疗; 病灶多或者涉及多器官时, 可考虑系统治疗和(或)局部治疗; 某些特殊情况, 如承重部位骨转移或孤立性脑转移等, 建议优先局部治疗。(4)伴随症状。伴发肿瘤相关临床症状时, 建议积极行系统治疗。

推荐 8: RAIR-DTC 患者的随诊管理中应定期进行全面的临床评估, 制定个体化的处置方案(强推荐, 高质量证据)。

推荐 9: RAIR-DTC 患者的综合评估一般从血清学和影像学两方面进行, 包括肿瘤负荷、肿瘤进展速度、转移病灶及伴随症状等内容(强推荐, 高质量证据)。

(一) TSH 抑制治疗下随诊监测

问题 8: TSH 抑制治疗下随诊监测的适用情形

TSH 抑制治疗下积极随诊监测主要适用于如下情况: 患者无症状; 低肿瘤负荷; 疾病稳定或微小进

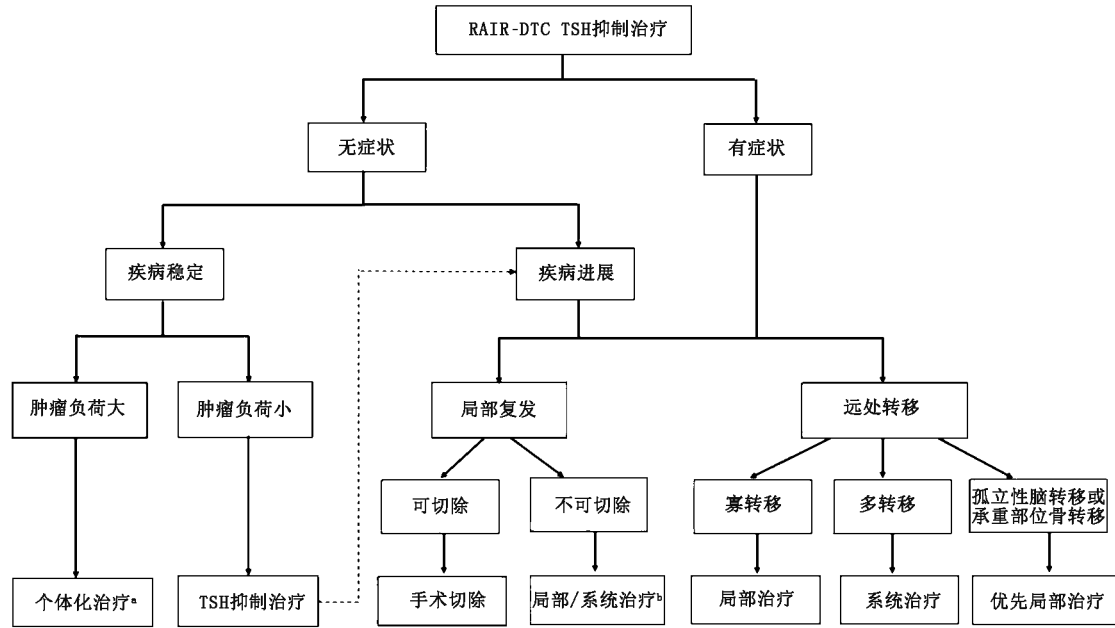


图 1 放射性碘难治性分化型甲状腺癌 (RAIR-DTC) 临床综合处置路径图。^a若病情进展可能出现相关症状、影响组织器官功能甚至威胁生存时,可视病情等给予局部或系统治疗;^b其他局部治疗如外照射、消融、¹²⁵I 粒子植入等,或系统治疗转化后手术,或系统治疗;TSH 为促甲状腺激素

展^[34]。一项针对 PTC 伴不摄碘性肺转移患者的回顾性研究显示,仅采取 TSH 抑制治疗期间,患者中位 Tg 变化速度为每个月 0.03 μg/L,中位无进展生存 (progression free survival, PFS) 可长达 54.4 个月^[35]。

推荐 10:对于疾病稳定或进展缓慢、低肿瘤负荷的 RAIR-DTC 患者,可采取 TSH 抑制治疗下积极观察的策略 (强推荐,中等质量证据)。

问题 9: TSH 抑制治疗的目标及药物剂量调整

对 RAIR-DTC 患者,抑制治疗应达到 TSH 低于 0.1 mU/L 的目标 (尤其对于体内尚存在摄碘病灶者),但也应结合 TSH 抑制治疗不良反应的风险评估予以适当调整^[34,36]。应注意,大多数酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitors, TKIs) 可能影响甲状腺激素的疗效,其可能机制包括 TKIs 治疗相关性腹泻引起甲状腺激素吸收不良、抑制单羧酸转运蛋白第 8 亚基 (monocarboxylate transporter 8, MCT8) 依赖性甲状腺激素摄取而减少后者对垂体的抑制等^[37]。故应加强随诊监测,及时调整甲状腺激素剂量以控制 TSH 水平。

推荐 11:对 RAIR-DTC 患者,可将 TSH 控制低于 0.1 mU/L,并结合患者基础状况调整控制目标 (强推荐,高质量证据)。

推荐 12:应加强对 RAIR-DTC 患者 TSH 抑制治疗期间的随诊监测,及时调整甲状腺激素剂量以控制 TSH 水平 (强推荐,高质量证据)。

(二) 局部治疗

问题 10: RAIR-DTC 局部治疗的适用情形和主要策略

局部治疗旨在缓解局部症状,改善患者的生活质量并延长生存时间,其适应证主要包括以下情形:(1)呼吸道梗阻;(2)复发或转移灶引起消化道梗阻或者出血;(3)病灶侵犯或压迫中枢神经;(4)有症状的骨转移或者病灶在负重部位的无症状患者;(5)单发的远处转移灶;(6)其他伴有明显临床症状或侵犯关键部位可能造成重大风险的情况。

局部治疗的策略主要包括手术切除、外照射、消融治疗、¹²⁵I 粒子植入治疗等^[38-41]。有手术指征者应优先选择手术治疗。若患者拒绝或不适宜再次手术时,可以考虑选用其他局部治疗策略,根据患者个体化病情单一或联合应用上述治疗方法。

推荐 13:对单发、伴有局部临床症状或可能造成潜在风险、侵犯周围重要脏器及组织结构的 RAIR-DTC 病灶,可采取局部治疗 (强推荐,中等质量证据)。

推荐 14:RAIR-DTC 局部治疗的策略包括手术切除、外照射、消融治疗、¹²⁵I 粒子植入治疗等,有手术指征者应优先选择手术治疗 (强推荐,中等质量证据)。

问题 11: RAIR-DTC 的手术治疗

对 RAIR-DTC 评估、决策手术治疗时,应区分 2 种

情况:对于初始即不摄碘性局部或远处转移病灶且有手术指征时,应积极手术治疗^[42];而对于已经接受包括多次¹³¹I 治疗等多手段综合治疗后的患者,是否可以手术切除复发或转移病灶,以及采取何种手术方式,需要多学科讨论,全面评估,审慎决策。对于无法即刻手术、病灶有严重威胁者,靶向药物的转化治疗是一种有益的尝试^[43]。一项系统性综述显示,在局部晚期、无法手术的 DTC 患者中,约 81% 的患者在经过靶向治疗后可行手术治疗,其中 47.6% 的患者可达到 R0 切除^[40]。

推荐 15:手术是 RAIR-DTC 病灶局部控制的综合手段之一,需多学科、全面评估,审慎决策(强推荐,中等质量证据)。

问题 12: RAIR-DTC 的外照射治疗

外照射主要适用于 RAIR-DTC 复发或转移灶无法手术切除或切除后仍有肉眼或镜下残留者。对于脑转移、骨转移等,尤其伴有局部疼痛或压迫等症状者,外照射治疗是优选的局部治疗手段^[44-45]。

临床上,通常需要根据病灶部位、患者基础情况和既往治疗等多因素综合评估,选择合适的局部放疗技术和剂量分割方式。尽可能采用适形调强、立体定向等精准放疗技术。质子或重离子放疗因“布拉格现象”有可能进一步提高疗效^[46]。可采用常规分割或大分割等不同的剂量分割方式,后者具有明显的生物学和经济学优势。

推荐 16:外照射可控制或改善局部 RAIR-DTC 病灶,对于脑转移、骨转移可作为优选手段(强推荐,中等质量证据)。

推荐 17:推荐适形调强、立体定向放疗等精准放疗技术,可采用常规分割或大分割等不同的剂量分割方式,在保护正常组织器官的前提下,尽可能提高肿瘤区照射剂量(强推荐,中等质量证据)。

问题 13: RAIR-DTC 的消融治疗

消融治疗主要适用于以下情形:RAIR-DTC 复发或转移病灶无法手术切除者^[39];病灶侵犯气管、食管、血管、神经等重要结构者^[40];患者自身原因无法耐受手术(如合并严重慢性疾病、无法耐受麻醉等)。

对 RAIR-DTC 病灶进行消融治疗时:(1)可根据病灶大小选择固定消融或移动消融法^[47];(2)病灶与颈部重要结构解剖关系密切时,需采用液体隔离法提高消融治疗的安全性^[48];(3)消融治疗术后即刻行超声造影检查,明确病灶消融范围,造影后消融治疗区域呈无增强表现^[49]。

推荐 18:针对无法手术切除、侵犯重要结构的 RAIR-DTC 复发或转移病灶,可采取消融治疗或消融姑息治疗(弱推荐,中等质量证据)。

推荐 19:使用移动消融法、液体隔离法等关键技术进行消融治疗,术中及术后需行超声造影检查,明确病灶消融范围(强推荐,中等质量证据)。

问题 14: RAIR-DTC 的¹²⁵I 粒子植入治疗

¹²⁵I 粒子植入治疗可用于:无法手术切除的 RAIR-DTC 颈淋巴结、软组织转移病灶^[41];影响功能的骨转移病灶^[50]。

为保证¹²⁵I 粒子植入治疗 RAIR-DTC 的规范化实施:(1)需要多学科协作,在超声、CT 或 MRI 引导下进行;(2)术前根据粒子治疗计划系统(treatment planning system, TPS)制订计划;(3)术后进行验证,明确是否达到术前的 TPS 治疗计划目标^[51]。

推荐 20:无法手术切除的 RAIR-DTC 复发或转移病灶,可采取¹²⁵I 粒子植入治疗(弱推荐,低质量证据)。

推荐 21:建议¹²⁵I 粒子植入术前制定治疗计划,在影像引导下进行粒子植入治疗,术后进行验证,明确是否达到治疗目标(强推荐,中等质量证据)。

(三) 系统治疗

问题 15: RAIR-DTC 系统治疗的适用情形和常用策略

对于无法局部治疗和(或)全身多脏器受累的有症状或肿瘤快速进展的 RAIR-DTC 患者,系统治疗是常用的手段^[52]。一线系统治疗的标准选择是 TKIs,针对一线耐药者,目前虽然在国外已有卡博替尼获批^[53],但在我国尚无标准二线治疗方案。针对此困境并基于循证证据,也可采用一线没有暴露过的同类药物^[54]。特定性 RET 或 NTRK 抑制剂对具有 RET 或 NTRK 融合基因的患者显示出良好的治疗效果和安全性,故针对伴有此类基因变异特征者被优先推荐。免疫治疗目前仍处于研究阶段,仅适用于极少数具有高肿瘤突变负荷的患者^[55]。

推荐 22:系统治疗适用于无法局部治疗和(或)全身多脏器受累的有症状或肿瘤快速进展性 RAIR-DTC 患者(强推荐,中等质量证据)。

1. 单一模式治疗。(1) 化疗。

问题 16: RAIR-DTC 化疗的适用情形及策略

化疗目前仅推荐用于其他系统治疗方式或临床试验不适用的情况。阿霉素是美国食品与药品监督管理局唯一批准的化疗药物。近年来,负载阿霉素的纳米粒子药物有望通过改善其在肿瘤部位选择

性聚积及滞留,从而提高化疗效果^[56]。

推荐 23: 仅在其他系统治疗方式不适用的情况下考虑系统性化疗(弱推荐,中等质量证据)。

(2) 靶向治疗。

问题 17: RAIR-DTC 靶向治疗前评估的目的、主要内容及启动时机

靶向治疗前应对患者进行全面、综合的临床评估,其目的主要包括:了解肿瘤负荷及进展速度,以把控治疗指征及时机;作为基线用于后续的动态疗效评价;了解患者合并的基础疾病状况,便于管控治疗相关不良反应。其具体评估内容及考量见表 2。

严重营养不良、肿瘤恶液质患者均不宜进行靶向治疗。如存在症状性脑转移或骨转移等多脏器转移者,可考虑先行外照射等局部治疗控制病灶后再启动靶向治疗。

启动靶向药物治疗的时机目前还存在争议。有研究显示年龄、病理类型、肺转移灶大小、转移部位、中性粒细胞与淋巴细胞比值、肿瘤相关症状、基线肿瘤负荷及 TV-DT 等多种因素会影响靶向治疗的疗效,进而提示上述因素在治疗时机决策中具有重要意义^[29-30,58,61-63]。整合上述因素形成评分体系,有助于精细化指导靶向治疗启动时机,相关研究尚待进一步开展^[64]。

推荐 24: 靶向治疗前应对 RAIR-DTC 患者进行全面、综合的临床评估,了解患者一般状况、合并基础疾病、肿瘤相关症状及体征、肿瘤部位及负荷、进展速度等,便于把控治疗指征、评价疗效及管理不良反应(强推荐,低级质量证据)。

推荐 25: 合并严重基础疾病者应结合美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分等在多学科讨论下慎用靶向治疗(强推荐,中等质量证据)。

推荐 26: 存在症状性脑或骨转移者,可考虑针对病灶局部治疗后再启动靶向治疗(弱推荐,中等质量证据)。

推荐 27: 短期(1 年)内发生影像学疾病进展者应考虑靶向治疗(强推荐,中等质量证据)。

推荐 28: 启动靶向治疗前,可考虑对病灶进行基因检测,以明确是否存在特定的基因突变或融合变异,便于指导靶向药物的选择(弱推荐,中等质量证据)。

问题 18: 多靶点激酶抑制剂治疗 RAIR-DTC 的临床获益

多靶点 TKIs 在 RAIR-DTC 治疗中占重要地位,各种 TKIs 的临床研究主要结果及国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)获批情况见表 3^[33,53,59-60,65-67]。值得注意的是,除了阿帕替尼及仑伐替尼(在 65 岁以上人群亚组)外其他多数 TKIs 没有展现出总生存(overall survival, OS)的获益。由于缺乏头对头研究及入组人群的差异,尚无法明确上述药物疗效方面的优劣。在最近的一项选用仑伐替尼或索拉非尼作为一线治疗进展性或症状性 RAIR-DTC 的多中心回顾性研究中,相较索拉非尼,仑伐替尼展示了更长的患者 PFS(13.3 和 35.3 个月)和更高的客观缓解率(objective response rate, ORR)(24%和 59%)^[68]。

问题 19: 特定性靶向药物治疗 RAIR-DTC 的临床获益

目前临床可及的特定性靶向药物的作用靶点、临床研究主要结果及 NMPA 获批情况见表 4^[69-75]。该类药物临床疗效更强,且不良反应更低,已逐渐成为 RAIR-DTC 靶向治疗的新生力量。

问题 20: RAIR-DTC 靶向药物的选用原则

多靶点 TKIs 的临床试验均为安慰剂对照研究,尚缺乏靶向药物之间进行比较和验证的随机对照研究,因此临床实践中靶向药物的优先推荐顺序目前尚无定论。基于仑伐替尼在 SELECT 研究及其事后分析中展示出更长的患者 PFS 及更高的 ORR^[58,65],该药在美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)、欧洲肿瘤学会(European

表 2 放射性碘难治性分化型甲状腺(RAIR-DTC)靶向治疗前的评估及考量内容

评估内容	靶向治疗决策的考量内容
一般状况	评估基础体能、营养状况及预期生存期,预估靶向治疗耐受性 ^[33,57-60]
合并基础疾病	评价合并可能导致不良反应发生风险升高的严重基础疾病,或存在影响药物规律服用和吸收因素的情形 ^[33,58-60]
症状及体征	评估肿瘤相关症状以及进展对患者可能造成的威胁,决策靶向治疗启动
实验室及常规辅助检查	判断肿瘤本身及前期其他治疗暴露史导致器官功能受损情况及患者对靶向治疗的耐受性
影像学检查	了解短期(1 年)内发生影像学疾病进展,尤其是呈现广泛、弥漫性快速进展而非局限性病灶的微进展,决策靶向治疗启动
分子检测	明确是否存在特定的基因突变或融合,便于指导靶向药物的选择

表 3 放射性碘难治性分化型甲状腺癌(RAIR-DTC)常用多靶点 TKIs 临床研究结果一览表

靶向药物及所属临床研究	入组前是否进展;进展时间	是否接受过 TKIs 治疗	治疗靶点	PFS(个月)	ORR	是否 NMPA 获批
索拉非尼 ^[33] DECISION	是;14 个月	否	VEGFR1~3、PDGFR-β、RAF、RET	10.8 vs 5.8	12.2% vs 0.5%	是
仑伐替尼 ^[65]	是;13 个月	否	VEGFR1~3、FGFR1~4、PDGFR-α、RET、KIT	23.9 vs 3.7	69.9% vs 0%	是
安罗替尼 ^[66] ALTERO1032	否	否	VEGFR2~3、PDGFR、FGFR、KIT	40.5 vs 8.4	59.2% vs 0%	是
多纳非尼 ^[60] DIRECTION	是;14 个月	多纳非尼组(18.8%),安慰剂组(17.5%)	VEGFR、FGFR、RAF	12.9 vs 6.4	23.3% vs 1.7%	是
阿帕替尼 ^[59] REALITY	是;12 个月	阿帕替尼组(10.9%),安慰剂组(6.5%)	VEGFR-2	22.2 vs 4.5	54.3% vs 2.2%	
索凡替尼 ^[67]	是;12 个月	DTC1 组 11.5%既往接受过其他治疗 ^a	VEGFR、FGFR-1、CSF-1-R	11.1 ^b	21.7% ^b	
卡博替尼 ^[53] COSMIC-311	是	均接受过包括索拉非尼和(或)仑伐替尼治疗	MET、VEGFR1~3、ROSI、RET、AXL、NTRK、KIT	未达到 vs 1.9	15% vs 0%	

注:^a患者接受了除外科手术、外照射、化疗之外的其他治疗,但未说明是否为酪氨酸激酶抑制剂(TKIs)治疗;^b仅有靶向药物的数据,余均为靶向药物与安慰剂的比较;AXL 为酪氨酸蛋白激酶体,CSF-1-R 为集落刺激因子 1 受体,FGFR 为成纤维细胞生长因子受体,KIT 为干细胞生长因子受体,MET 为间质上皮转化因子,NMPA 为国家药品监督管理局,NTRK 为神经营养因子受体酪氨酸激酶,ORR 为客观缓解率,PDGFR 为血小板衍生生长因子受体,PFS 为无进展生存,RAF 为快速加速纤维肉瘤激酶,RET 为转染重排,ROSI 为肉瘤致瘤因子 1-受体酪氨酸激酶,VEGFR 为血管内皮生长因子受体

表 4 RAIR-DTC 常用特定性靶向药物一览表

靶向药物	治疗靶点	临床试验研究	中位 PFS 或 1 年 PFS 率	ORR	是否 NMPA 获批
普拉替尼 (Pralsetinib) ^[69]	RET	全球多中心开放标签 I/II 期临床试验	25.8 个月	90.9%	是
赛普替尼 (Selpercatinib) ^[70]	RET	I/II 期临床试验	64%	79%	是
达拉非尼 (Dabrafenib) ^[71]	BRAF	多中心随机开放标签 II 期临床试验	10.7 个月	42%	
维罗非尼 (Vemurafenib) ^[72]	BRAF ^{V600E}	全球多中心非随机开放标签 I/II 期临床试验	18.2 个月(未接受 TKI 治疗) vs 8.9 个月(接受过 1 种 TKI 治疗)	38.5%(未接受 TKI 治疗) vs 27.3%(接受过 1 种 TKI 治疗)	
拉罗替尼 (Larotrectinib) ^[73]	NTRK 重排 (TRK 融合)	I/II 期临床试验	81%(1 年)、69%(2 年)	71%	是
恩曲替尼 (Entrectinib) ^[74]	NTRK 融合	II 期临床试验	19.9 个月	54%	是
司美替尼 (Selumetinib) ^[75]	MEK1/2 受体	获批用于 III 期及 IV 期 DTC 辅助治疗的孤儿药;诱导 RAIR-DTC 再分化的 II 期临床试验正在进行	7.5 个月	3%	

注:BRAF 为 B-Raf 原癌基因丝/苏氨酸蛋白激酶,MEK 为丝裂原活化蛋白激酶激酶,TRK 为原肌球蛋白受体激酶

Society for Medical Oncology, ESMO)、CSCO 指南中均被优先推荐^[36,76-77]。

对存在特定性基因变异(RET 或 NTRK 融合)的 RAIR-DTC 患者,普拉替尼、赛普替尼、拉罗替尼等特定性靶向药物因在临床试验中显示了更高的 ORR 及更优的安全性而被优先推荐。

除了药物的有效性,安全性也是影响靶向药物选择的主要考量因素。常用靶向药物安全性数据对

比详见表 5^[33,59-60,65-67,69-70]。因此,进展性 RAIR-DTC 靶向药物的选择需全面多方位考量,并结合药物可及性、社会经济因素及患者自身意愿等,制定患者获益最大化的治疗决策。

推荐 29:针对症状性或疾病快速进展的 RAIR-DTC 患者,推荐多靶点激酶抑制剂作为一线治疗(强推荐,高等质量证据)。

推荐 30:对 RET 或 NTRK 基因融合阳性的有症

表 5 常用靶向药物安全性数据对比

安全性指标		索拉非尼 ^[33]	仑伐替尼 ^[65]	安罗替尼 ^[66]	多纳非尼 ^[60]
AE 发生率		98.6%	100%	100%	99.2%
≥3 级 AE 发生率		-	87.4%	58.1%	43.8%
常见 ≥3 级 AE		手足皮肤反应、高血压、低钙血症、腹泻等	高血压、蛋白尿、手足皮肤反应、腹泻、体质量下降等	高血压、手足皮肤反应、腹泻、体质量下降等	高血压、手足皮肤反应、腹泻、低钙血症等
AE 相关的剂量调整率	减量	64.3%	80.6%	32.3%	42.2%
	中断	66.2%	67.0%	-	-
	终止	18.8%	8.7%	16.1%	6.3%

安全性指标		阿帕替尼 ^[59]	索凡替尼 ^[67]	普拉替尼 ^[69]	赛普替尼 ^[70]
AE 发生率		100%	100%	-	94.0%
≥3 级 AE 发生率		78.3%	-	54.0%	30.0%
常见 ≥3 级 AE		高血压、手足皮肤反应、蛋白尿、腹泻等	高血压、蛋白尿、高三酰甘油血症、肺炎	高血压、中性粒细胞减少、贫血等	口干、高血压、腹泻、乏力、氨基转移酶升高、呕吐等
AE 相关的剂量调整率	减量	37.0%	50.8%	46.0%	30.0%
	中断	-	54.0%	-	-
	终止	6.5%	13.6%	4.0%	2.0%

注:AE 为不良事件;-表示无数据

状或疾病快速进展的 RAIR-DTC 患者,推荐相应特定性靶点激酶抑制剂治疗(强推荐,中等质量证据)。

推荐 31:在平衡药物疗效和安全性的同时,还应综合考量可及性、社会经济因素及患者自身意愿等,制定个体化治疗方案(弱推荐,中等质量证据)。

问题 21: RAIR-DTC 一线靶向药物治疗进展后的探索性策略

有关 RAIR-DTC 经一线 TKIs 治疗进展后的治疗策略的探索相对较少。基于卡博替尼治疗 RAIR-DTC 的研究(COSMIC-311)结果,卡博替尼被 NCCN 及 ESMO 指南作为后线治疗的优先推荐^[53]。一项索拉非尼治疗 RAIR-DTC 进展后阿帕替尼解救治疗的真实世界研究结果显示,中位 PFS 为 12.0 个月,ORR 达 45.5%,为我国一线 TKIs 耐药患者提供了可及的二线治疗选择^[78]。SELECT 及 DIRECTION 等研究的亚组分析显示,仑伐替尼和多纳非尼等可进一步延长一线已接受抗血管治疗进展患者的 PFS^[58,60]。由于证据有限,目前尚不能确定上述药物的推荐顺序。此外,推荐一线 TKIs 耐药患者进行基因检测,如果存在 RET 等特定靶点变异,也可采用高选择性的特定性靶点药物作为后线治疗选择。

对于已无标准治疗及确定有效的方案可选,或者难以担负目前获批治疗方案经济费用的患者,临床医师可以在判断患者基本符合临床试验入排标准,并充分告知利弊的前提下,推荐患者加入正在开展的多中心临床试验。

推荐 32:一线 TKIs 治疗进展后的 RAIR-DTC 患

者,可考虑没有暴露过的同类药物作为后线治疗(弱推荐,中等质量证据)。

推荐 33:对存在 RET 等特定靶点变异的一线 TKIs 治疗后进展的 RAIR-DTC 患者,可选择相应的特定性靶向药物作为后线治疗(弱推荐,中等质量证据)。

推荐 34:一线 TKIs 治疗后进展的 RAIR-DTC 患者,如已无标准治疗方案可选,也可考虑参加药物临床试验(弱推荐,中等质量证据)。

(3)免疫治疗。

问题 22: RAIR-DTC 免疫治疗的临床获益

作为传统意义上的“冷肿瘤”,除了极少数高肿瘤突变负荷的患者,甲状腺癌特别是 DTC 的免疫治疗效果比较有限^[71-72,79]。在联合多靶点 TKIs 方面,帕博利珠单抗(简称单抗)联合仑伐替尼在一项针对 RAIR-DTC 的前瞻性 II 期研究中的 ORR 达到了 62%,1 年 PFS 率为 74%,但是否优于标准的仑伐替尼单药治疗还需要随机研究的验证^[73]。

推荐 35:除了极少数高肿瘤突变负荷的患者,免疫治疗无论单用还是联合靶向治疗,其临床获益并不确切(弱推荐,低质量证据)。

(4)其他治疗。

问题 23: RAIR-DTC 的其他治疗策略

针对 RAIR-DTC,除了前面所提常规治疗方案,必要时可进一步探索其他治疗策略,如药物联合治疗(双靶联合、靶免联合、双免联合)、肽受体放射性核素治疗(peptide receptor-radionuclide therapy, PRRT)、放射性配体治疗、中医中药治疗等。

RAIR-DTC 患者可出现骨转移,治疗策略主要包括:外科手术、外照射及核素内照射治疗、双膦酸盐类药物等,可根据患者个体化病情及病程阶段采取其中一种或多种治疗方法,以达到缓解骨痛、提高生活质量及预防骨相关不良事件发生的目的。

对于无积极抗肿瘤治疗指征的 RAIR-DTC 患者,应给予临终关怀支持治疗,包括充分镇痛、营养支持及并发症处理等。同时,要重视患者及亲属的心理干预,通过舒缓护理减少抑郁、焦虑等不良情绪,帮助其享有安全舒适。

推荐 36: 在无更佳治疗方案可选时,建议经讨论后采取药物联合治疗、PRRT、中医中药等治疗方案(弱推荐,低质量证据)。

推荐 37: RAIR-DTC 伴有骨转移可采用外科手术、外照射及核素内照射治疗、双膦酸盐类药物等方案,以达到缓解骨痛、提高生活质量及预防骨相关不良事件发生的目的(弱推荐,低质量证据)。

2. 联合治疗模式。

问题 24: 系统治疗联合外科手术在 RAIR-DTC 的应用

对于局部侵犯重要器官的 RAIR-DTC,如初始评估难以实现 R0/R1 切除,可根据患者个体化病情进行术前新辅助或转化治疗,以期通过缩小肿瘤体积提高完整切除率,该模式同时具有杀灭肿瘤微转移灶、改善患者生活质量的潜在优势。

新辅助或转化治疗手段包括化疗、靶向治疗等。一项单臂 II 期临床研究结果显示,使用安罗替尼进行新辅助治疗的局部晚期 DTC 患者,ORR 达到 76.9%,61.5% 的入组患者达到了 R0/R1 切除^[43]。亦有研究者尝试靶向联合免疫治疗用于术前新辅助治疗。索凡替尼联合抗程序性细胞死亡受体 1 (programmed cell death receptor 1, PD-1) 单抗治疗局部晚期 DTC 的 II 期临床研究证实,ORR 可达到 60%,10 例入组患者中有 9 例均实现了 R0/R1 切除^[80]。目前,新辅助治疗还存在诸如药物选择、手术指征、用药方案等问题,仍需大规模前瞻性临床试验证实。

推荐 38: 当复发或转移病灶侵犯或压迫呼吸道、消化道等重要器官,对其中的潜在可切除者,可考虑系统治疗联合手术的围手术期治疗模式,推荐积极开展相关临床研究(强推荐,低质量证据)。

问题 25: 药物诱导分化后联合¹³¹I 治疗在 RAIR-DTC 的应用

目前,BRAF 抑制剂达拉非尼和维莫非尼、MAPK 激酶(MAPK kinase, MEK)抑制剂曲美替尼、

RET 抑制剂赛普替尼、NTRK 重排抑制剂拉罗替尼等均有提高摄碘能力并进行后续¹³¹I 治疗的报道^[81-85];其中以达拉非尼联合曲美替尼方案研究最多,且相关 II 期临床研究已显示出良好获益,38% 的患者在再分化诱导后的¹³¹I 治疗后 6 个月达到部分缓解,提示药物诱导分化后联合¹³¹I 治疗的广阔前景^[86]。然而现有研究方案如药物选择、摄碘能力评价、疗效评估节点以及纳入患者临床特征等均各异,长期获益仍待深入研究。

推荐 39: 部分特定性靶向药物或可提高、恢复 RAIR-DTC 摄碘能力,使患者从诱导分化后¹³¹I 治疗中获益,但现阶段尚无充足证据支持其作为常规诊疗方案(弱推荐,低质量证据)。

(四) 治疗监测及随访管理

问题 26: RAIR-DTC 的疗效监测

RAIR-DTC 患者接受局部或系统治疗后,应定期进行血清学及影像学疗效监测和评估。血清 Tg 检测可在一定程度上反映肿瘤全身负荷情况,作为 RAIR-DTC 疗效监测和随访管理的便捷手段^[87]。实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST) 1.1 也适用于 RAIR-DTC 治疗疗效的评价^[87]。分子影像在肿瘤早期疗效评估方面也具有一定的优势。基于¹⁸F-FDG PET/CT 定量比较 RAIR-DTC 病灶葡萄糖代谢变化的实体瘤疗效 PET 评价标准(PET response criteria in solid tumors, PERCIST) 可评估患者接受靶向药物治疗后的代谢疗效反应^[88-89],并且与 PFS 相关^[90]。

推荐 40: 应用 RECIST 1.1 标准在 RAIR-DTC 治疗后评估疗效(强推荐,高质量证据)。

推荐 41: ¹⁸F-FDG PET/CT 等核医学分子影像技术在 RAIR-DTC 随访及疗效监测中具有一定价值(弱推荐,中等质量证据)。

问题 27: RAIR-DTC 治疗相关不良反应的监测和管理

临床试验数据显示靶向治疗相关不良反应概率接近 100%,其中部分药物大于 3 级不良反应发生率、严重不良反应导致剂量减少、中断及停药比例最高分别可达 87.4%、80.6%、76.0% 及 18.8%,治疗相关死亡率为 1%~2.3%^[33,59-60,65-67,69-70]。靶向治疗不良反应的发生个体间差异明显。

RAIR-DTC 患者靶向治疗用药前处理基础疾病和用药中严密监测,可降低不良反应概率。网状细胞信号传导的旁路代偿作用可诱导机体耐受,故早期不良反应防治是患者能否耐受的关键^[91]。严格

执行不良反应分级治疗。发生大于 3 级的不良反应或重要器官受损,应及时停药或减量。建议多学科评估后制定治疗策略。建议多学科讨论再次用药指征,严密监测下用药,保证安全。总之,应执行预防、监测及分级治疗并行的策略^[92]。

推荐 42: 靶向治疗不良反应个体差异明显, 应执行预防、监测及分级治疗并行的策略(强推荐, 中等质量证据)。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

编审委员会成员:

组长: 林岩松(中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院核医学科)

副组长(按姓氏拼音排列): 陈立波(上海交通大学医学院附属第六人民医院核医学科); 郭晔(同济大学附属东方医院肿瘤科); 王卓颖(上海交通大学医学院附属仁济医院头颈外科); 武晓泓(浙江省人民医院内分泌科); 张波(中日友好医院超声医学科); 张越伦(中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院临床医学研究所)

执行组长(按姓氏拼音排列): 黄蕤(四川大学华西医院核医学科); 王任飞(同济大学附属第十人民医院核医学科); 温强(吉林大学中日联谊医院核医学科)

编写委员会专家(按姓氏拼音排列): 曹卫(华中科技大学同济医学院附属协和医院核医学科); 陈隽(上海交通大学医学院附属仁济医院头颈外科); 陈立波(上海交通大学医学院附属第六人民医院核医学科); 冯方(同济大学附属上海第四人民医院核医学科); 郭晔(同济大学附属东方医院肿瘤科); 何霞云(复旦大学附属肿瘤医院放疗科); 侯晓荣(中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院放疗科); 黄蕤(四川大学华西医院核医学科); 李飞(安徽医科大学第二附属医院核医学科); 李丽(北京大学国际医院肿瘤内科); 李林法(中国科学院大学附属肿瘤医院核医学科); 李小毅(中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院基本外科); 李雪娜(中国医科大学附属第一医院核医学科); 林岩松(中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院核医学科); 柳卫(南京医科大学第一附属医院核医学科); 刘志艳(上海交通大学医学院附属第六人民医院病理科); 陆克义(山西医科大学第一医院核医学科); 罗渝昆(解放军总医院第一医学中心超声诊断科); 钱凯(上海交通大学医学院附属仁济医院头颈外科); 王昊(青岛市市立医院肿瘤科); 王任飞(同济大学附属第十人民医院核医学科); 王叙馥(青岛大学附属医院核医学科); 王颖(中山大学附属第五医院核医学科); 王卓颖(上海交通大学医学院附属仁济医院头颈外科); 温强(吉林大学中日联谊医院核医学科); 吴巍(吉林省肿瘤医院核医学科); 武晓泓(浙江省人民医院内分泌科); 徐书杭(南京中医药大学附属中西医结合医院内分泌科); 杨爱民(西安交通大学第一附属医院核医学科); 杨辉(郑州大学附属肿瘤医院核医学科); 张波(中日友好医院超声医学科); 张越伦(中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院临

床医学研究所)

审阅委员会组长: 汪静(空军军医大学第一附属医院核医学科)

审阅委员会专家(按姓氏拼音排列): 安锐(华中科技大学同济医学院附属协和医院核医学科); 白春梅(中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院肿瘤内科); 程若川(昆明医科大学第一附属医院普通外科); 房居高(首都医科大学附属北京同仁医院头颈外科); 高明(天津市人民医院乳腺甲状腺外科); 葛明华(浙江省人民医院头颈外科); 蒋宁一(中山大学附属第七医院核医学科); 李林(四川大学华西医院核医学科); 李思进(山西医科大学第一医院核医学科、分子影像精准诊疗省部共建协同创新中心); 李兴睿(华中科技大学同济医学院附属同济医院甲状腺乳腺外科); 李亚明(中国医科大学附属第一医院核医学科); 梁军(北京大学国际医院肿瘤内科); 刘绍严(中国医学科学院肿瘤医院头颈外科); 罗全勇(上海交通大学医学院附属第六人民医院核医学科); 单忠艳(中国医科大学附属第一医院内分泌科); 石洪成(复旦大学附属中山医院核医学科); 谭建(天津医科大学总医院核医学科); 滕卫平(中国医科大学附属第一医院内分泌科); 田文(解放军总医院第一医学中心普通外科); 徐白莹(解放军总医院第一医学中心核医学科); 汪静(空军军医大学第一附属医院核医学科); 吴世凯(北京大学第一医院肿瘤化疗科)

秘书组(按姓氏拼音排列): 董萍(四川大学华西医院核医学科); 傅晓莹(南方医科大学广东省人民医院内分泌科); 李娇(青岛大学附属医院核医学科); 邱李恒(北京大学人民医院核医学科); 孙迪(中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院核医学科); 佟君羽(同济大学附属第十人民医院核医学科); 魏岚(吉林大学中日联谊医院核医学科); 张英杰(山东第一医科大学附属肿瘤医院核医学科)

参 考 文 献

- [1] 中国临床肿瘤学会(CSCO)甲状腺癌专家委员会, 中国研究型医院学会甲状腺疾病专业委员会, 中国医师协会外科医师分会甲状腺外科医师委员会, 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. DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2019.06.013.
- Thyroid Cancer Expert Committee of Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO), Thyroid Disease Professional Committee of Chinese Research Hospital Association, Thyroid Surgeon Committee of the Surgical Branch of Chinese Medical Doctor Association, et al. Management consensus for radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer (2019 edition)[J]. Chin Oncol, 2019, 29(6): 476-480. DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2019.06.013.
- [2] 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.
- [3] Jin Y, Van Nostrand D, Cheng L, et al. Radioiodine refractory differentiated thyroid cancer [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2018, 125: 111-120. DOI:10.1016/j.critrevonc.2018.03.012.
- [4] Fu H, Cheng L, Jin Y, et al. MAPK inhibitors enhance HDAC inhibitor-induced redifferentiation in papillary thyroid cancer cells harboring BRAF^{V600E}: an *in vitro* study [J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2019, 12: 235-245. DOI:10.1016/j.omto.2019.01.007.
- [5] Xie J, Fan Y, Zhang X. Molecular mechanisms in differentiated thyroid cancer [J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2016, 21(1): 119-129. DOI:10.2741/4379.
- [6] Cai X, Wang R, Tan J, et al. Mechanisms of regulating NIS transport to the cell membrane and redifferentiation therapy in thyroid cancer [J]. *Clin Transl Oncol*, 2021, 23(12): 2403-2414. DOI: 10.1007/s12094-021-02655-0.
- [7] Ding Z, Tao X, Deng X, et al. Genetic analysis and clinicopathologic features of locally advanced papillary thyroid cancers: a prospective observational study [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2023, 149(9): 6303-6313. DOI:10.1007/s00432-022-04541-w.
- [8] Mete O, Asa SL, Gill AJ, et al. Overview of the 2022 WHO classification of paragangliomas and pheochromocytomas [J]. *Endocr Pathol*, 2022, 33(1): 90-114. DOI:10.1007/s12022-022-09704-6.
- [9] Baloch ZW, Asa SL, Barletta JA, et al. Overview of the 2022 WHO classification of thyroid neoplasms [J]. *Endocr Pathol*, 2022, 33(1): 27-63. DOI:10.1007/s12022-022-09707-3.
- [10] Rivera M, Ghossein RA, Schoder H, et al. Histopathologic characterization of radioactive iodine-refractory fluorodeoxyglucose-positron emission tomography-positive thyroid carcinoma [J]. *Cancer*, 2008, 113(1): 48-56. DOI:10.1002/encr.23515.
- [11] Singh A, Ham J, Po JW, et al. The genomic landscape of thyroid cancer tumorigenesis and implications for immunotherapy [J]. *Cells*, 2021, 10(5): 1082. DOI:10.3390/cells10051082.
- [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] Wang C, Zhang X, Li H, et al. Quantitative thyroglobulin response to radioactive iodine treatment in predicting radioactive iodine-refractory thyroid cancer with pulmonary metastasis [J]. *PLoS One*, 2017, 12(7): e0179664. DOI:10.1371/journal.pone.0179664.
- [14] Meng C, Song J, Long W, et al. A user-friendly nomogram for predicting radioiodine refractory differentiated thyroid cancer [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1109439. DOI:10.3389/fendo.2023.1109439.
- [15] 中国抗癌协会甲状腺癌专业委员会 (CATO). 甲状腺癌血清标志物临床应用专家共识 (2017 版) [J]. *中国肿瘤临床*, 2018, 45(1): 7-13. DOI:10.3969/j.issn.1000-8179.2018.01.265. Thyroid Oncology Committee of China Anti-Cancer Association (CATO). Expert consensus on clinical application of serum markers for thyroid cancer (2017 version) [J]. *Chin J Clin Oncol*, 2018, 45(1): 7-13. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2018.01.265.
- [16] Zhang Y, Lu YY, Li W, et al. Lymphatic contrast-enhanced US to improve the diagnosis of cervical lymph node metastasis from thyroid cancer [J]. *Radiology*, 2023, 307(4): e221265. DOI: 10.1148/radiol.221265.
- [17] Wang J, Dong C, Zhang YZ, et al. A novel approach to quantify calcifications of thyroid nodules in US images based on deep learning: predicting the risk of cervical lymph node metastasis in papillary thyroid cancer patients [J]. *Eur Radiol*, 2023, 33(12): 9347-9356. DOI:10.1007/s00330-023-09909-1.
- [18] Huang NS, Li Q, Gao XY, et al. Using a CT-based scale to evaluate disease extension and the resectability of locally advanced thyroid cancer [J]. *Eur Radiol*, 2023, 33(12): 9063-9073. DOI:10.1007/s00330-023-09799-3.
- [19] Lawrence L, Chan RW, Chen H, et al. Accuracy and precision of apparent diffusion coefficient measurements on a 1.5 T MR-Linac in central nervous system tumour patients [J]. *Radiother Oncol*, 2021, 164: 155-162. DOI:10.1016/j.radonc.2021.09.020.
- [20] Robbins RJ, Wan Q, Grewal RK, et al. Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2-[¹⁸F] fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scanning [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(2): 498-505. DOI:10.1210/jc.2005-1534.
- [21] Albano D, Dondi F, Mazzeo A, et al. Prognostic role of 2-[¹⁸F] FDG PET/CT metabolic volume parameters in patients affected by differentiated thyroid carcinoma with high thyroglobulin level, negative ¹³¹I WBS and positive 2-[¹⁸F]-FDG PET/CT [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2021, 11(12): 2189. DOI: 10.3390/diagnostics11122189.
- [22] Zhao D, Jin X, Li F, et al. Integrin $\alpha_v\beta_3$ imaging of radioactive iodine-refractory thyroid cancer using ^{99m}Tc-3PRGD₂ [J]. *J Nucl Med*, 2012, 53(12): 1872-1877. DOI:10.2967/jnumed.112.107821.
- [23] Verma P, Malhotra G, Meshram V, et al. Prostate-specific membrane antigen expression in patients with differentiated thyroid cancer with thyroglobulin elevation and negative iodine scintigraphy using ⁶⁸Ga-PSMA-HBED-CC PET/CT [J]. *Clin Nucl Med*, 2021, 46(8): e406-e409. DOI:10.1097/RLU.0000000000003655.
- [24] de Vries LH, Lodewijk L, Braat A, et al. ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT in radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer and first treatment results with ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 [J]. *EJNMMI Res*, 2020, 10(1): 18. DOI:10.1186/s13550-020-0610-x.
- [25] Fu H, Fu J, Huang J, et al. ⁶⁸Ga-FAPI PET/CT versus ¹⁸F-FDG PET/CT for detecting metastatic lesions in a case of radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer [J]. *Clin Nucl Med*, 2021, 46(11): 940-942. DOI:10.1097/RLU.0000000000003730.
- [26] Fu H, Wu J, Huang J, et al. ⁶⁸Ga fibroblast activation protein inhibitor PET/CT in the detection of metastatic thyroid cancer: comparison with ¹⁸F-FDG PET/CT [J]. *Radiology*, 2022, 304(2): 397-405. DOI:10.1148/radiol.212430.
- [27] Kundu P, Lata S, Sharma P, et al. Prospective evaluation of ⁶⁸Ga-DOTANOC PET-CT in differentiated thyroid cancer patients with raised thyroglobulin and negative ¹³¹I-whole body scan: comparison with ¹⁸F-FDG PET-CT [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2014, 41(7): 1354-1362. DOI:10.1007/s00259-014-2723-9.
- [28] Basu S, Kalshetty A, Fargose P. Interlesional 'flip-flop' between ⁶⁸Ga-DOTATATE and FDG-PET/CT in thyroglobulin-elevated negative iodine scintigraphy (TENIS) syndrome [J]. *Natl Med J India*, 2017, 30(1): 48.
- [29] Fukuda N, Toda K, Ohmoto A, et al. Baseline tumour size as a prognostic factor for radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer treated with lenvatinib [J]. *Anticancer Res*, 2021, 41(3): 1683-1691. DOI:10.21873/anticancer.14932.
- [30] Giovannella L, Garo ML, Albano D, et al. The role of thyroglobulin doubling time in differentiated thyroid cancer: a meta-analysis [J]. *Endocr Connect*, 2022, 11(4): e210648. DOI: 10.1530/EC-21-0648.

- [31] Song E, Ahn J, Jeon MJ, et al. Estimating the growth rate of lung metastases in differentiated thyroid carcinoma: response evaluation criteria in solid tumors or doubling time? [J]. *Thyroid*, 2020, 30(3): 418-424. DOI:10.1089/thy.2019.0341.
- [32] Brose MS, Worden FP, Newbold KL, et al. Effect of age on the efficacy and safety of lenvatinib in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer in the phase III SELECT trial [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(23): 2692-2699. DOI:10.1200/JCO.2016.71.6472.
- [33] 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.
- [34] 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.
- [35] 慕转转, 李征, 张鑫, 等. 经验性¹³¹I 治疗对甲状腺乳头状癌不摄碘肺转移患者价值存疑 [J]. *中国癌症杂志*, 2020, 30(12): 991-995. DOI:10.19401/j.cnki.1007-3639.2020.12.004. Mu ZZ, Li Z, Zhang X, et al. The effect of empiric ¹³¹I therapy in papillary thyroid cancer patients with pulmonary metastasis [J]. *Chin Oncol*, 2020, 30(12): 991-995. DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2020.12.004.
- [36] Haddad RI, Bischoff L, Ball D, et al. Thyroid carcinoma, version 2.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2022, 20(8): 925-951. DOI:10.6004/jncn.2022.0040.
- [37] Braun D, Kim TD, le Coutre P, et al. Tyrosine kinase inhibitors noncompetitively inhibit MCT8-mediated iodothyronine transport [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(1): E100-105. DOI:10.1210/jc.2011-1837.
- [38] Groen AH, van Dijk D, Sluiter W, et al. Postoperative external beam radiotherapy for locoregional control in iodine refractory differentiated thyroid cancer [J]. *Eur Thyroid J*, 2022, 11(1): e210033. DOI:10.1530/ETJ-21-0033.
- [39] Mauri G, Hegedüs L, Bandula S, et al. European Thyroid Association and Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe 2021 clinical practice guideline for the use of minimally invasive treatments in malignant thyroid lesions [J]. *Eur Thyroid J*, 2021, 10(3): 185-197. DOI:10.1159/000516469.
- [40] Chung SR, Baek JH, Choi YJ, et al. Efficacy of radiofrequency ablation for recurrent thyroid cancer invading the airways [J]. *Eur Radiol*, 2021, 31(4): 2153-2160. DOI: 10.1007/s00330-020-07283-w.
- [41] 张文文, 郝珊瑚, 王治国, 等. ¹²⁵I 粒子植入治疗¹³¹I 难治性分化型甲状腺癌淋巴结转移的临床价值 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2018, 38(1): 9-13. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.01.003. Zhang WW, Hao SH, Wang ZG, et al. Clinical value of ¹²⁵I seeds implantation in treatment of lymph nodes metastases from ¹³¹I refractory differentiated thyroid carcinoma [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 38(1): 9-13. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.01.003.
- [42] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 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 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2019. 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 [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2019.
- [43] Huang NS, Wei WJ, Xiang J, et al. The efficacy and safety of anlotinib in neoadjuvant treatment of locally advanced thyroid cancer: a single-arm phase II clinical trial [J]. *Thyroid*, 2021, 31(12): 1808-1813. DOI:10.1089/thy.2021.0307.
- [44] Blomain E, Berta S, Hug N, et al. Radiotherapy for brain metastases from thyroid cancer: an institutional and national retrospective cohort study [J]. *Thyroid*, 2022, 32(7): 781-788. DOI:10.1089/thy.2021.0628.
- [45] Ñiguez-Ariza NM, Bible KC, Clarke BL. Bone metastases in thyroid cancer [J]. *J Bone Oncol*, 2020, 21: 100282. DOI:10.1016/j.jbo.2020.100282.
- [46] Yu NY, Khurana A, Ma DJ, et al. Initial experience with proton beam therapy for differentiated thyroid cancer [J]. *Int J Part Ther*, 2021, 8(1): 311-318. DOI:10.14338/IJPT-D-20-00053.
- [47] Zhang M, Luo Y, Zhang Y, et al. Efficacy and safety of ultrasound-guided radiofrequency ablation for treating low-risk papillary thyroid microcarcinoma: a prospective study [J]. *Thyroid*, 2016, 26(11): 1581-1587. DOI:10.1089/thy.2015.0471.
- [48] Yan L, Lan Y, Xiao J, et al. Long-term outcomes of radiofrequency ablation for unifocal low-risk papillary thyroid microcarcinoma: a large cohort study of 414 patients [J]. *Eur Radiol*, 2021, 31(2): 685-694. DOI:10.1007/s00330-020-07128-6.
- [49] Yan L, Luo Y, Xiao J, et al. Non-enhanced ultrasound is not a satisfactory modality for measuring necrotic ablated volume after radiofrequency ablation of benign thyroid nodules: a comparison with contrast-enhanced ultrasound [J]. *Eur Radiol*, 2021, 31(5): 3226-3236. DOI:10.1007/s00330-020-07398-0.
- [50] 陈志军, 谭丽玲, 粟宇, 等. ¹²⁵I 粒子植入治疗难治性甲状腺癌骨转移临床应用 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2018, 38(1): 14-16. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.01.004. Chen ZJ, Tan LL, Su Y, et al. Clinical application of ¹²⁵I seeds implantation for bone metastasis from iodine-refractory differentiated thyroid cancer [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 38(1): 14-16. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.01.004.
- [51] 中华医学会核医学分会. 放射性¹²⁵I 粒子植入治疗恶性实体肿瘤技术质量管理核医学专家共识 (2019 年版) [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2020, 40(11): 673-678. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200227-00073. Chinese Society of Nuclear Medicine. 2019 Expert consensus for technical quality management of radioactive ¹²⁵I seeds implantation in the treatment of malignant solid tumors [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 40(11): 673-678. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20200227-00073.
- [52] Brose MS, Smit J, Lin CC, et al. Multikinase inhibitors for the treatment of asymptomatic radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: global noninterventional study (RIFTOS MKI) [J]. *Thyroid*, 2022, 32(9): 1059-1068. DOI:10.1089/thy.2022.0061.
- [53] Brose MS, Robinson B, Sherman SI, et al. Cabozantinib for radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (COSMIC-311): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(8): 1126-1138. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00332-6.

- [54] National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology, thyroid carcinoma, version 3. 2022 [EB/OL]. (2022-11-05) [2024-01-25]. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf.
- [55] Marabelle A, Fakih M, Lopez J, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab; prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(10): 1353-1365. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30445-9.
- [56] Shi J, Kantoff PW, Wooster R, et al. Cancer nanomedicine: progress, challenges and opportunities[J]. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17(1): 20-37. DOI:10.1038/nrc.2016.108.
- [57] Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group[J]. *Am J Clin Oncol*, 1982, 5(6): 649-655.
- [58] 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.
- [59] 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.
- [60] Lin Y, Qin S, Yang H, et al. Multicenter randomized double-blind phase III trial of donafenib in progressive radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(15): 2791-2799. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-22-3613.
- [61] Tahara M, Schlumberger M, Elisei R, et al. Exploratory analysis of biomarkers associated with clinical outcomes from the study of lenvatinib in differentiated cancer of the thyroid[J]. *Eur J Cancer*, 2017, 75: 213-221. DOI:10.1016/j.ejca.2017.01.013.
- [62] Suzuki C, Kiyota N, Imamura Y, et al. Exploratory analysis of prognostic factors for lenvatinib in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer[J]. *Head Neck*, 2019, 41(9): 3023-3032. DOI:10.1002/hed.25784.
- [63] Taylor MH, Takahashi S, Capdevila J, et al. Correlation of performance status and neutrophil-lymphocyte ratio with efficacy in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer treated with lenvatinib[J]. *Thyroid*, 2021, 31(8): 1226-1234. DOI:10.1089/thy.2020.0779.
- [64] Fukuda N, Toda K, Udagawa S, et al. A proposed clinical scoring system for initiation of lenvatinib treatment in radioiodine-refractory thyroid cancer patients [J]. *Endocrine*, 2022, 76(1): 70-77. DOI:10.1007/s12020-021-02963-z.
- [65] Zheng X, Xu Z, Ji Q, et al. A randomized, phase III study of lenvatinib in Chinese patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(20): 5502-5509. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-21-0761.
- [66] Chi Y, Zheng X, Zhang Y, et al. Anlotinib in locally advanced or metastatic radioiodine-refractory differentiated thyroid carcinoma; a randomized, double-blind, multicenter phase II trial [J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(20): 4047-4056. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-22-3406.
- [67] Chen J, Ji Q, Bai C, et al. Surufatinib in Chinese patients with locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer and medullary thyroid cancer; a multicenter, open-label, phase II trial [J]. *Thyroid*, 2020, 30(9): 1245-1253. DOI:10.1089/thy.2019.0453.
- [68] Kim M, Jin M, Jeon MJ, et al. Lenvatinib compared with sorafenib as a first-line treatment for radioactive iodine-refractory, progressive, differentiated thyroid carcinoma; real-world outcomes in a multicenter retrospective cohort study[J]. *Thyroid*, 2023, 33(1): 91-99. DOI:10.1089/thy.2022.0054.
- [69] Subbiah V, Hu MI, Mansfield AS, et al. Pralsetinib in patients with advanced/metastatic rearranged during transfection (RET)-altered thyroid cancer: updated efficacy and safety data from the ARROW study [J]. *Thyroid*, 2024, 34(1): 26-40. DOI: 10.1089/thy.2023.0363.
- [70] Wirth LJ, Sherman E, Robinson B, et al. Efficacy of selpercatinib in RET-altered thyroid cancers [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(9): 825-835. DOI:10.1056/NEJMoa2005651.
- [71] Busaidy NL, Konda B, Wei L, et al. Dabrafenib versus dabrafenib+ trametinib in BRAF-mutated radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer; results of a randomized, phase 2, open-label multicenter trial[J]. *Thyroid*, 2022, 32(10): 1184-1192. DOI: 10.1089/thy.2022.0115.
- [72] Dunn LA, Sherman EJ, Baxi SS, et al. Vemurafenib redifferentiation of BRAF mutant, RAI-refractory thyroid cancers [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(5): 1417-1428. DOI:10.1210/je.2018-01478.
- [73] Waguespack SG, Drilon A, Lin JJ, et al. Efficacy and safety of larotrectinib in patients with TRK fusion-positive thyroid carcinoma [J]. *Eur J Endocrinol*, 2022, 186(6): 631-643. DOI:10.1530/EJE-21-1259.
- [74] Demetri GD, De Braud F, Drilon A, et al. Updated integrated analysis of the efficacy and safety of entrectinib in patients with NTRK fusion-positive solid tumors [J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(7): 1302-1312. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-21-3597.
- [75] Ho AL, Grewal RK, Leboeuf R, et al. Selumetinib-enhanced radioiodine uptake in advanced thyroid cancer [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(7): 623-632. DOI:10.1056/NEJMoa1209288.
- [76] 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 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2021. Guidelines Working Committee of Chinese Society of Clinical Oncology. Guidelines of Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) differentiated thyroid cancer 2021 [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2021.
- [77] Filetti S, Durante C, Hartl DM, et al. ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of systemic therapy in advanced thyroid cancer [J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(7): 674-684. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.04.009.
- [78] Qiu X, Cheng L, Sa R, et al. Initial or salvage treatment with apatinib shows promise against radioiodine-refractory differentiated thyroid carcinoma [J]. *Eur Thyroid J*, 2022, 11(2): e210065. DOI: 10.1530/ETJ-21-0065.
- [79] Mehnert JM, Varga A, Brose MS, et al. Safety and antitumor activity of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in patients with advanced, PD-L1-positive papillary or follicular thyroid cancer [J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 196. DOI: 10.1186/s12885-019-5380-3.
- [80] Chen JY, Huang NS, Wei WJ, et al. The efficacy and safety of surufatinib combined with anti PD-1 antibody toripalimab in neoadjuvant treatment of locally advanced differentiated thyroid cancer; a phase II study [J]. *Ann Surg Oncol*, 2023, 30(12): 7172-7180.

- DOI:10.1245/s10434-023-14031-z.
- [81] Groussin L, Theodon H, Bessiene L, et al. Redifferentiating effect of larotrectinib in NTRK-rearranged advanced radioactive-iodine refractory thyroid cancer [J]. *Thyroid*, 2022, 32(5): 594-598. DOI:10.1089/thy.2021.0524.
- [82] Rothenberg SM, Daniels GH, Wirth LJ. Redifferentiation of iodine-refractory BRAF^{V600E}-mutant metastatic papillary thyroid cancer with dabrafenib—response[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(24): 5640-5641. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-15-2298.
- [83] Irvani A, Solomon B, Pattison DA, et al. Mitogen-activated protein kinase pathway inhibition for redifferentiation of radioiodine refractory differentiated thyroid cancer; an evolving protocol [J]. *Thyroid*, 2019, 29(11): 1634-1645. DOI: 10.1089/thy.2019.0143.
- [84] Falchook GS, Millward M, Hong D, et al. BRAF inhibitor dabrafenib in patients with metastatic BRAF-mutant thyroid cancer[J]. *Thyroid*, 2015, 25(1): 71-77. DOI:10.1089/thy.2014.0123.
- [85] Brose MS, Cabanillas ME, Cohen EE, et al. Vemurafenib in patients with BRAF^{V600E}-positive metastatic or unresectable papillary thyroid cancer refractory to radioactive iodine; a non-randomised, multicentre, open-label, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(9): 1272-1282. DOI:10.1016/S1470-2045(16)30166-8.
- [86] Leboulleux S, Do Cao C, Zerdoud S, et al. A phase II redifferentiation trial with dabrafenib-trametinib and ¹³¹I in metastatic radioactive iodine refractory BRAF p.V600E-mutated differentiated thyroid cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(13): 2401-2409. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-23-0046.
- [87] Ruan M, Shen Y, Chen L, et al. RECIST 1.1 and serum thyroglobulin measurements in the evaluation of responses to sorafenib in patients with radioactive iodine-refractory differentiated thyroid carcinoma [J]. *Oncol Lett*, 2013, 6(2): 480-486. DOI:10.3892/ol.2013.1424.
- [88] 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 [¹⁸F] FDG PET/CT [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2021, 11(8): 1417. DOI:10.3390/diagnostics11081417.
- [89] Valerio L, Guidoccio F, Giani C, et al. [¹⁸F]-FDG-PET/CT correlates with the response of radiorefractory thyroid cancer to lenvatinib and patient survival [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106(8): 2355-2366. DOI:10.1210/clinem/dgab278.
- [90] Ahmaddy F, Burgard C, Beyer L, et al. ¹⁸F-FDG-PET/CT in patients with advanced, radioiodine refractory thyroid cancer treated with lenvatinib [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(2): 317. DOI: 10.3390/cancers13020317.
- [91] Dienstmann R, Braña I, Rodon J, et al. Toxicity as a biomarker of efficacy of molecular targeted therapies; focus on EGFR and VEGF inhibiting anticancer drugs [J]. *Oncologist*, 2011, 16(12): 1729-1740. DOI:10.1634/theoncologist.2011-0163.
- [92] Reed N, Glen H, Gerrard G, et al. Expert consensus on the management of adverse events during treatment with lenvatinib for thyroid cancer [J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2020, 32(5): e145-e153. DOI:10.1016/j.clon.2019.11.010.

(收稿日期:2024-01-25)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

2024 年本刊可直接用缩写的常用词汇

ATP(adenosine-triphosphate),三磷酸腺苷

AUC(area under curve),曲线下面积

CI(confidence interval),可信区间

CT(computed tomography),计算机体层摄影术

CV(coefficient of variation),变异系数

DNA(deoxyribonucleic acid),脱氧核糖核酸

FDG(fluorodeoxyglucose),脱氧葡萄糖

HAV(hepatitis A virus),甲型肝炎病毒

Hb(hemoglobin),血红蛋白

HBsAg(hepatitis B surface antigen),乙型肝炎表面抗原

HBV(hepatitis B virus),乙型肝炎病毒

HCV(hepatitis C virus),丙型肝炎病毒

MRI(magnetic resonance imaging),磁共振成像

PBS(phosphate buffered solution),磷酸盐缓冲液

PCR(polymerase chain reaction),聚合酶链反应

PET(positron emission tomography),正电子发射体层摄影术

PLT(platelet count),血小板计数

RBC(red blood cells),红细胞

RNA(ribonucleic acid),核糖核酸

ROC(receiver operating characteristic),受试者工作特征

ROI(region of interest),感兴趣区

SPECT(single photon emission computed tomography),单光子发射计算机体层摄影术

SUV(standardized uptake value),标准摄取值

SUV_{max}(maximum standardized uptake value),最大标准摄取值SUV_{mean}(mean standardized uptake value),平均标准摄取值

WBC(white blood cells),白细胞

WHO(World Health Organization),世界卫生组织

本刊编辑部