

关于甲状腺癌靶向药物治疗启动时机的思考

丁颖 张立 柳宇 邓银倩 陈环宇 兰晓莉 曹卫

华中科技大学同济医学院附属协和医院核医学科、分子影像湖北省重点实验室、生物靶向治疗教育部重点实验室,武汉 430022

通信作者:曹卫, Email: caowei@hust.edu.cn

【摘要】 近年来靶向药物在持续/复发转移性甲状腺癌及转移性甲状腺髓样癌治疗中的应用取得很大进展,其可显著改善患者的临床症状及预后。然而,靶向治疗药物给患者带来的获益与相关不良事件并存。如何用好靶向药物、增加患者获益并减少不良反应是临床研究的重点。该文讨论靶向药物在晚期甲状腺癌中的应用,思考晚期甲状腺癌靶向药物治疗的启动时机,以期为用好靶向药物提供思路。

【关键词】 甲状腺肿瘤;药物疗法;蛋白激酶抑制剂;发展趋势

基金项目:科技部国家重点研发计划(2017YFC0113302);分子影像湖北省重点实验室开放基金(2020fzyx023)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20230523-00145

Thoughts on the timing of targeted therapy initiation for thyroid cancer

Ding Ying, Zhang Li, Liu Yu, Deng Yinqian, Chen Huanyu, Lan Xiaoli, Cao Wei

Department of Nuclear Medicine, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology; Hubei Key Laboratory of Molecular Imaging; Key Laboratory of Biological Targeted Therapy of the Ministry of Education, Wuhan 430022, China

Corresponding author: Cao Wei, Email: caowei@hust.edu.cn

【Abstract】 The treatment of persistent/recurrent and metastatic thyroid cancer and medullary thyroid cancer has made significant progress through the use of molecule-targeted therapy. While this approach has shown promise in improving patient outcomes and clinical symptoms, it also carries potential risks. The primary focus and challenge of targeted therapy is to optimize benefits while managing risks within predetermined thresholds. This review examines current targeted treatment practices in thyroid cancer and investigates the correlation between the timing of targeted therapy initiation and the patient benefits, aiming to lay the groundwork for subsequent research.

【Key words】 Thyroid neoplasms; Drug therapy; Protein kinase inhibitors; Trends

Fund program: National Key Research and Development Program of China (2017YFC0113302); Opening Foundation of Hubei Key Laboratory of Molecular Imaging (2020fzyx023)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20230523-00145

甲状腺癌靶向药物包括多激酶抑制剂(酪氨酸激酶抑制剂)和高选择性的单靶点抑制剂。甲状腺癌的靶向治疗主要用于晚期甲状腺癌,包括持续/复发转移性分化型甲状腺癌(persistent/recurrent and metastatic differentiated thyroid cancer, prmDTC)、转移性甲状腺髓样癌(medullary thyroid cancer, MTC)及部分甲状腺未分化癌(anaplastic thyroid cancer, ATC)。相关指南建议对“惰性”的晚期甲状腺癌进行积极观察,等待治疗时机;对且仅对“转移性且快速进展、无法局部治疗”的晚期甲状腺癌进行靶向药物治疗^[1-2]。过早开启靶向药物治疗难以平衡患者的获益和风险,但在疾病快速进展期介入可能为时已晚^[3]。笔者认为在疾病快速进展初期开启靶向药物治疗可能有最大获益(图1)。如何恰当评估患者疾病状态、准确把握靶向药物启动时机是目前面对的最大挑战。本文总结了靶向药物在晚期甲状腺癌中的临床研究,以寻找晚期甲状腺癌疾病快速进展期的窗口特征,为治疗决策提供指导及依据。

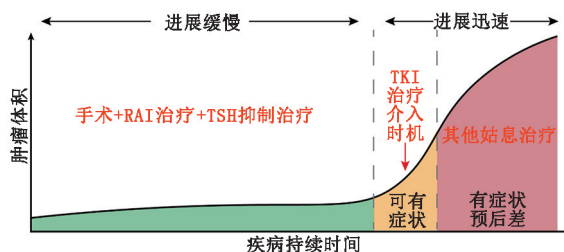


图1 甲状腺癌疾病发展模式及靶向药物治疗介入窗口。RAI为放射性碘,TKI为酪氨酸激酶抑制剂,TSH为促甲状腺激素

一、晚期甲状腺癌靶向药物治疗获益特征及介入时机

目前普遍通过动态风险分层评价分化型甲状腺癌(differentiated thyroid cancer, DTC)患者对放射性碘(radioactive iodine, RAI)治疗的反应^[4],与之对应,笔者将晚期甲状腺癌患者在靶向治疗中的获益相关临床特征总结为静态特征及

动态特征。

1. 静态特征。(1) 年龄。年龄是 DTC 预后较差的独立危险因素。仑伐替尼^[5]和阿帕替尼^[6]可提高 65 岁以上患者的临床获益, 延长患者的无进展生存 (progression-free survival, PFS)。安罗替尼的 MTC 临床研究亚组分析显示, 年龄 >55 岁的患者从靶向治疗中获益更多^[7]。因此, 年龄不是限制靶向治疗的因素。对年龄较大, 尤其是 >65 岁的晚期甲状腺癌患者应采取更积极的治疗态度。儿童甲状腺癌发生颈部淋巴结转移和肺转移的概率高, 更容易进展为 RAI 难治性 DTC (RAI-refractory DTC, RAI-R-DTC)^[8]。这主要是由于儿童甲状腺癌多具有以下病理特征: 更容易伴随转染重排 (rear-ranged during transfection, RET)/甲状腺乳头状癌 (papillary thyroid cancer, PTC) 融合、间变性淋巴瘤激酶 (anaplastic lymphoma kinase, ALK) 融合及神经营养性受体酪氨酸激酶 (neurotrophic receptor tyrosine kinase, NTRK) 融合等突变^[9]。因此推荐对高危儿童患者进行积极的分子病理检查, 依据结果判断是否介入靶向药物治疗及推荐用药。

(2) 体力状况评分。美国东部肿瘤协作组 (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 活动状态 (performance status, PS) 评分主要描述患者的功能水平, 包括自我照顾能力、日常活动能力及身体状况能。临床研究表明, ECOG PS 评分为 0 分的晚期甲状腺癌患者可较 ECOG PS 1 分的患者从靶向药物治疗中获益更多, PFS 或总生存 (overall survival, OS) 延长^[7,10]。

(3) 病理特征。① 临床病理特征。RAI-R-DTC 中有 50% 的低分化甲状腺癌 (poorly differentiated thyroid cancer, PDTC)、23% 的 PTC 以及 20% 的高细胞型 PTC^[11]。对 PDTC 及高侵袭性细胞亚型 DTC 患者应采取积极的治疗态度。甲状腺滤泡状癌 (follicular thyroid cancer, FTC) 发生肺、骨等远处转移的风险更高, 且 FTC 患者较 PTC 患者 OS 短^[12]。在仑伐替尼相关研究中, FTC 患者可较 PTC 患者有更明显的获益^[13]。MTC 预后差异较大, 无远处转移的患者经手术彻底切除后预后较好, 但伴远处转移的、进展性或遗传性患者常有 RET 基因改变, 建议对其早期介入单靶点靶向药物治疗^[14]。

② 分子病理特征。B-Raf 原癌基因丝/苏氨酸蛋白激酶 (B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase, BRAF) 突变是 PTC 最常见的突变类型^[15]。研究证实 BRAF^{V600E} 突变与 PTC 的侵袭性疾病特征相关^[16], 还降低 PTC 对 RAI 的敏感性^[17]。但 BRAF^{V600E} 突变在 PTC 及 PDTC 患者的原发灶和转移灶中的表达基本一致, 表明 BRAF^{V600E} 突变的发生可能是 PTC 发生的早期事件^[18]。因此, BRAF^{V600E} 突变的存在并不代表一定需要早期靶向治疗。大鼠肉瘤 (rat sarcoma, RAS) 基因突变更多出现在 FTC、PDTC 和 ATC 中^[19-20], 与患者更差的预后相关。多种靶向药物均针对 RAS 靶点, 伴随 RAS 突变的患者也可从靶向治疗中获益。RET 突变主要发生在 95% 以上的遗传性 MTC、50% 左右的散发性 MTC 和部分 PTC 患者中^[20]。RET 突变与丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 互斥^[21], 因此更建议对伴 RET 突变的甲状腺癌患者直接使用单靶点靶向药物治疗^[22-23]。磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)、磷酸酶及张力蛋白同源物 (phosphatase and tensin homologs, PTEN) 与蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT) 突变在晚期甲状腺癌的转移病灶中多

见^[18], 与甲状腺癌的快速进展更为相关^[24], 但这些分子改变对靶向治疗的影响仍需要更多研究。

(4) 影像学特征。① 解剖影像学特征。索拉非尼相关研究示: 远处转移灶 >5 个或靶病灶最大径之和 >71 mm 的患者 PFS 获益更大^[25]。但仑伐替尼相关研究示: 基线靶病灶最大径 ≤60 mm^[26] 以及靶病灶最大径之和 ≤34 mm^[27] 的患者有更好的 PFS 及 OS 获益。安罗替尼治疗转移性 MTC 的临床研究结果显示, 靶病灶最大径之和 <67 mm 的患者更能通过治疗获得 PFS 延长^[7]。骨转移的存在与否不甚影响索拉非尼治疗效果^[25], 但没有骨转移的患者 PFS 获益更多^[4], 及时介入放疗及手术治疗可使骨转移患者有更佳获益。

② ¹³¹I 全身显像特征。研究发现, 经阿帕替尼治疗后, 部分摄碘的 RAI-R-DTC 患者较所有病灶均不摄碘的 RAI-R-DTC 患者 PFS 获益更明显, 但总体 OS 无明显区别^[6]。上述证据表明, ¹³¹I 全身显像结果在一定程度上提示患者疾病恶性程度, 建议在确认患者存在不摄碘病灶后尽早启动靶向治疗。

③ ¹⁸F-FDG PET 显像特征。¹⁸F-FDG PET 是判断甲状腺癌侵袭性的敏感指标。索拉非尼 3 期临床研究结果示 ¹⁸F-FDG 高代谢的患者更能从治疗中获益; ¹⁸F-FDG 阴性的患者虽也从索拉非尼治疗中获益, 但部分与安慰剂组无明显差别^[25]。但另有研究显示, ¹⁸F-FDG SUV_{mean} >4.0 的甲状腺癌患者 PFS 将明显缩短, 且从靶向药物治疗获益减少^[28]。

2. 动态特征。(1) 实体瘤疗效评价标准 (response evaluation criteria in solid tumors, RECIST) 1.1 疾病进展时间。研究显示经 RECIST 1.1 标准判断为疾病进展的所有入组患者均可从仑伐替尼治疗获益^[5]。疾病进展时间 <3 个月的患者虽较进展时间在 3 个月以上的患者 PFS 获益多, 但差异无统计学意义, 且 OS 无明显改善。因此, 对判断为疾病进展的患者应尽早启动靶向药物治疗, 并判断疾病进展速度。

(2) 肿瘤体积倍增时间 (doubling time, DT)。肿瘤体积 DT 一般通过至少 4 次 CT 扫描图像测量 2 个靶病灶的平均肿瘤体积计算, 也可通过肿瘤体积随时间的变化规律计算^[29]。靶向药物治疗可延长病灶 DT^[29], 但对于全身总病灶 DT <1 年的甲状腺癌患者, 靶向药物治疗后 PFS 改善稍差于 DT >1 年的患者^[30]。对于肺部病灶 DT <6 个月的患者, 索拉非尼治疗无法有效改善其预后^[30]。因此, 对肿瘤体积 DT 缩短, 尤其是 DT <1 年的晚期甲状腺癌患者应尽早启动靶向治疗。

(3) 生物标志物 DT。血清甲状腺球蛋白 (thyroglobulin, Tg)-DT <1 年的患者 OS 显著降低, 也与仑伐替尼治疗失败有关^[31]。建议 Tg-DT <1 年的患者尽快开始靶向治疗。临床还常使用 Tg 评价甲状腺癌治疗效果, Tg 下降速度快、幅度大的患者可从靶向药物治疗中实现更大获益^[32]。Tg 抗体 (Tg antibody, TgAb) 水平的异常升高同样代表疾病持续, 但罕见 TgAb-DT 或 TgAb 下降时间与 RAI-R-DTC 靶向药物治疗效果的相关研究报告。降钙素 (calcitonin, Ctn) 与癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA) 是 MTC 的预后指标。Ctn-DT 和 CEA-DT <2 年的 MTC 患者预后更差, 应该尽早启动靶向药物治疗^[33]。

(4) 肿瘤免疫指标。淋巴细胞/单核细胞比值 (lymphocyte-to-monocyte ratio, LMR) 可反映多种恶性肿瘤的宿主免疫水平^[34]。甲状腺是 1 个高度免疫相关的器官, 靶向药物治疗前高 LMR 水平表明患者对肿瘤的免疫反应较强, 可通

过靶向药物治疗实现更高的疾病控制率及更长的疾病控制时间^[35]。中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)与多种类型实体瘤的高侵袭性及不良预后有关^[36]。低 NLR(NLR≤3)甲状腺癌患者在仑伐替尼治疗中的 PFS 及 OS 获益更大^[10]。

二、晚期甲状腺癌患者靶向药物治疗启动时机临床特征评价量表

有研究基于仑伐替尼临床研究提出了针对晚期甲状腺癌的靶向治疗启动时机评价量表,根据评分结果决定是否启动靶向药物治疗^[37]。这种量表为甲状腺癌靶向药物治疗的启动时机判断提供了更加客观的解决方案。根据本文提到的晚期甲状腺癌的各项特征,笔者设计了更加综合的量表(表 1)。在高风险特征,即推荐靶向药物治疗的临床特征中,存在任一特征即可记 1 分。累计分数反映患者疾病危险度,分数高的患者更应尽早开始靶向药物治疗。然而,基于该表对患者进行分层管理的证据与临床获益仍需大规模临床研究验证。

表 1 晚期甲状腺癌患者靶向药物治疗启动时机的临床特征评价量表

| 临床特征 | 推荐观察 | 推荐靶向药物治疗 |
|--------------------------|-----------------------|-------------------------|
| 年龄 | <65 岁 | ≥65 岁 |
| ECOG PS 评分 | ≥2 分 | 0~1 分 |
| 病理分型 | PTC | PTC 高侵袭亚型、FTC、MTC、ATC |
| 分子特征 | BRAF ^{V600E} | RAS、RET、NTRK、PTEN、AKT 等 |
| 转移位置 | 颈部淋巴结 | 肺、骨等 |
| 远处转移灶个数 | <5 | ≥5 |
| 靶病灶最大径之和 | <60 mm | ≥60 mm |
| 肿瘤体积 DT | >1 年 | ≤1 年 |
| 病灶摄碘情况 | 全部摄碘 | 部分摄碘或全部不摄碘 |
| ¹⁸ F-FDG 摄取情况 | 全部阴性 | 有阳性病灶 |
| Tg-DT | >1 年 | ≤1 年 |
| Ctn/CEA-DT | >2 年 | ≤2 年 |
| LMR | <4 | ≥4 |
| NLR | >3 | ≤3 |

注:甲状腺球蛋白(Tg)-倍增时间(DT)与降钙素(Ctn)/癌胚抗原(CEA)-DT 的选择与肿瘤的病理分型相关;在推荐靶向药物治疗的临床特征中,存在 1 项即记 1 分,累计分数高的患者更应尽早开始靶向药物治疗;AKT 为蛋白激酶 B,ATC 为甲状腺未分化癌,BRAF 为 B-Raf 原癌基因丝/苏氨酸蛋白激酶,ECOG 为美国东部肿瘤协作组,FTC 为甲状腺滤泡状癌,LMR 为淋巴细胞/单核细胞比值,MTC 为甲状腺髓样癌,NLR 为中性粒细胞与淋巴细胞比值,NTRK 为神经源性受体酪氨酸激酶,PS 为活动状态,PTC 为甲状腺乳头状癌,PTEN 为磷酸酶及张力蛋白同源物,RAS 为大鼠肉瘤,RET 为转染重排

三、总结与展望

本文综合文献,总结了可能影响晚期甲状腺癌靶向药物治疗启动时机及疗效的因素,并将多种临床病理特征进行归类,形成了晚期甲状腺癌患者靶向药物治疗启动时机临床特征评价量表。未来需进一步开展大样本、多中心、前瞻性临床研究帮助验证该量表。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 丁颖:资料收集、论文撰写;张立、柳宇、邓银倩、陈环宇:资料收集、论文修改;兰晓莉:研究指导;曹卫:研究指导、论文审阅

参 考 文 献

[1] 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.

[2] 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 [J].肿瘤预防与治疗, 2021, 34(12): 1164-1200. DOI:10.3969/j.issn.1674-0904.2021.12.013.

Guidelines Working Committee of Oncology. Guidelines of Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) differentiated thyroid cancer [J]. J Cancer Control Treat, 2021, 34(12): 1164-1200. DOI:10.3969/j.issn.1674-0904.2021.12.013.

[3] Koehler VF, Berg E, Adam P, et al. Real-world efficacy and safety of multi-tyrosine kinase inhibitors in radioiodine refractory thyroid cancer [J]. Thyroid, 2021, 31(10): 1531-1541. DOI:10.1089/thy.2021.0091.

[4] 侯敏,林岩松.有关分化型甲状腺癌治疗反应评估体系的解读 [J].中华核医学与分子影像杂志, 2017, 37(7): 420-425. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.07.010.

Hou M, Lin YS. Update and progress of the response-to-therapy assessment system in differentiated thyroid cancer [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2017, 37(7): 420-425. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.07.010.

[5] 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.

[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] Li D, Chi Y, Chen X, et al. Anlotinib in locally advanced or metastatic medullary thyroid carcinoma: a randomized, double-blind phase II B trial [J]. Clin Cancer Res, 2021, 27(13): 3567-3575. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-20-2950.

[8] Bischoff LA. Radioactive iodine-refractory lung metastases are more common in pediatric patients younger than 15 years of age than in those 15 to 20 years old [J]. Clin Thyroidol, 2023, 35(3): 102-104. DOI:10.1089/ct.2023;35.102-104.

[9] Pekova B, Sykorova V, Dvorakova S, et al. RET, NTRK, ALK, BRAF, and MET fusions in a large cohort of pediatric papillary thyroid carcinomas [J]. Thyroid, 2020, 30(12): 1771-1780. DOI:10.1089/thy.2019.0802.

[10] 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.

[11] 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.

[12] Chow SM, Law S C, Au SK, et al. Differentiated thyroid carcinoma: comparison between papillary and follicular carcinoma in a single institute [J]. Head Neck, 2002, 24(7): 670-677. DOI:10.1002/

- hed.10080.
- [13] Brose MS, Panaseykin Y, Konda B, et al. A randomized study of lenvatinib 18 mg vs 24 mg in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022, 107(3): 776-787. DOI:10.1210/clinem/dgab731.
- [14] Subbiah V, Hu MI, Wirth LJ, et al. Pralsetinib for patients with advanced or metastatic RET-altered thyroid cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, registrational, phase 1/2 study[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021, 9(8): 491-501. DOI:10.1016/S2213-8587(21)00120-0.
- [15] Frattini M, Ferrario C, Bressan P, et al. Alternative mutations of BRAF, RET and NTRK1 are associated with similar but distinct gene expression patterns in papillary thyroid cancer[J]. *Oncogene*, 2004, 23(44): 7436-7440. DOI:10.1038/sj.onc.1207980.
- [16] Enumah S, Fingeret A, Parangi S, et al. BRAF^{V600E} mutation is associated with an increased risk of papillary thyroid cancer recurrence [J]. *World J Surg*, 2020, 44(8): 2685-2691. DOI:10.1007/s00268-020-05521-2.
- [17] Tchekmedyan V, Dunn L, Sherman E, et al. Enhancing radioiodine incorporation in BRAF-mutant, radioiodine-refractory thyroid cancers with vemurafenib and the anti-ErbB3 monoclonal antibody CDX-3379; results of a pilot clinical trial[J]. *Thyroid*, 2022, 32(3): 273-282. DOI:10.1089/thy.2021.0565.
- [18] Ricarte-Filho JC, Ryder M, Chitale DA, et al. Mutational profile of advanced primary and metastatic radioactive iodine-refractory thyroid cancers reveals distinct pathogenetic roles for BRAF, PIK3CA, and AKT1[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(11): 4885-4893. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-09-0727.
- [19] Soares P, Lima J, Preto A, et al. Genetic alterations in poorly differentiated and undifferentiated thyroid carcinomas [J]. *Curr Genomics*, 2011, 12(8): 609-617. DOI:10.2174/138920211798120853.
- [20] Nikiforova MN, Lynch RA, Biddinger PW, et al. RAS point mutations and PAX8-PPAR gamma rearrangement in thyroid tumors: evidence for distinct molecular pathways in thyroid follicular carcinoma [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(5): 2318-2326. DOI:10.1210/jc.2002-021907.
- [21] Kato S, Subbiah V, Marchlik E, et al. RET aberrations in diverse cancers: next-generation sequencing of 4,871 patients [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(8): 1988-1997. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-16-1679.
- [22] Subbiah V, Cote G J. Advances in targeting RET-dependent cancers [J]. *Cancer Discov*, 2020, 10(4): 498-505. DOI:10.1158/2159-8290.CD-19-1116.
- [23] 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.
- [24] Paes JE, Ringel MD. Dysregulation of the phosphatidylinositol 3-kinase pathway in thyroid neoplasia [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2008, 37(2): 375-387, viii-ix. DOI:10.1016/j.ecl.2008.01.001.
- [25] 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.
- [26] Robinson B, Schlumberger M, Wirth LJ, et al. Characterization of tumor size changes over time from the phase 3 study of lenvatinib in thyroid cancer [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(11): 4103-4109. DOI:10.1210/jc.2015-3989.
- [27] Suzuki C, Kiyota N, Imamura Y, et al. Exploratory analysis to predict optimal tumor burden for starting lenvatinib in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid Cancer [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 638123. DOI:10.3389/fonc.2021.638123.
- [28] Werner RA, Schmid JS, Higuchi T, et al. Predictive value of ¹⁸F-FDG PET in patients with advanced medullary thyroid carcinoma treated with vandetanib [J]. *J Nucl Med*, 2018, 59(5): 756-761. DOI:10.2967/jnumed.117.199778.
- [29] Sabra MM, Sherman E, Tuttle RM. Prolongation of tumour volume doubling time (midDT) is associated with improvement in disease-specific survival in patients with rapidly progressive radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer selected for molecular targeted therapy [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2019, 90(4): 617-622. DOI:10.1111/cen.13941.
- [30] Kim MJ, Kim SM, Lee EK, et al. Tumor doubling time predicts response to sorafenib in radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer [J]. *Endocr J*, 2019, 66(7): 597-604. DOI:10.1507/endocrj.EJ18-0488.
- [31] Sugino K, Nagahama M, Kitagawa W, et al. Clinical factors related to the efficacy of tyrosine kinase inhibitor therapy in radioactive iodine refractory recurrent differentiated thyroid cancer patients [J]. *Endocr J*, 2018, 65(3): 299-306. DOI:10.1507/endocrj.EJ17-0365.
- [32] 孙郁青, 慕转转, 魏星, 等. 阿帕替尼治疗局部晚期/进展性碘难治性分化型甲状腺癌的血清学反应评估 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2022, 42(11): 644-649. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20220711-00221.
- Sun YQ, Mu ZZ, Wei X, et al. Serologically biochemical evaluation for patients with locally advanced/metastatic radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer treated by apatinib [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 42(11): 644-649. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20220711-00221.
- [33] Barbet J, Campion L, Kraeber-Bodéré F, et al. Prognostic impact of serum calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling-times in patients with medullary thyroid carcinoma [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(11): 6077-6084. DOI:10.1210/jc.2005-0044.
- [34] Ahn J, Song E, Oh H S, et al. Low lymphocyte-to-monocyte ratios are associated with poor overall survival in anaplastic thyroid carcinoma patients [J]. *Thyroid*, 2019, 29(6): 824-829. DOI:10.1089/thy.2018.0684.
- [35] Ahn J, Song E, Kim WG, et al. Prognostic role of the lymphocyte-to-monocyte ratio for clinical outcomes of patients with progressive radioiodine-refractory differentiated thyroid carcinoma treated by sorafenib [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2020, 92(1): 71-76. DOI:10.1111/cen.14120.
- [36] Lee F, Yang PS, Chien MN, et al. An increased neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts incomplete response to therapy in differentiated thyroid cancer [J]. *Int J Med Sci*, 2018, 15(14): 1757-1763. DOI:10.7150/ijms.28498.
- [37] 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.