

多纳非尼辅助治疗碘难治性分化型甲状腺癌的生存预后分析

丁献敏¹ 张鑫² 马星¹ 周斯¹ 李德宇¹ 李文亮¹ 林岩松² 杨辉¹

¹郑州大学附属肿瘤医院、河南省肿瘤医院核医学科, 郑州 450008; ²中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院核医学科, 北京 100730

通信作者: 林岩松, Email: linys@pumch.cn; 杨辉, Email: 13938276142@163.com

【摘要】目的 报告参与甲苯磺酸多纳非尼(简称多纳非尼)治疗进展性放射性碘难治性分化型甲状腺癌(RAIR-DTC)临床Ⅲ期试验(ZGDD3)患者后续情况,探索多纳非尼临床疗效、安全性及预后相关影响因素。**方法** 本研究为随机对照试验,分析2018年8月至2021年3月间于河南省肿瘤医院参加ZGDD3临床试验29例患者(男16例、女13例,年龄40~68岁)的临床病理资料,采用中央动态随机化方法将患者以2:1的比例分为多纳非尼组与安慰剂组,观察2组试验期间不良反应(AE),2组基线特征比较采用两独立样本 t 检验、Mann-Whitney U 检验和Fisher确切概率法。随访观察2组患者无进展生存(PFS)及总生存(OS),利用Kaplan-Meier法绘制生存曲线(log-rank检验),采用Cox回归分析法分析预后影响因素。**结果** 多纳非尼组22例,安慰剂组7例。2组患者基线特征差异均无统计学意义(t 值:-0.68, Z 值:-1.47~-0.56, 均 $P>0.05$)。随访32.07(21.07, 49.85)个月,多纳非尼组患者均发生药物相关性AE,多为I~II级,未观察到IV或V级。多纳非尼组中位PFS明显长于安慰剂组(13.23与4.03个月; $\chi^2=9.68$, $P=0.002$); 2组患者中位OS分别为55.00与24.30个月($\chi^2=2.07$, $P=0.150$)。是否累及非常见转移部位是影响患者OS的独立危险因素[风险比(HR)=6.789, 95% CI : 1.272~36.246, $P=0.025$]。**结论** 多纳非尼治疗RAIR-DTC具有较好的临床应用价值,表现出良好的安全性和有效性;是否累及非常见转移部位是OS的重要影响因素。

【关键词】 甲状腺肿瘤; 酪氨酸激酶抑制剂; 吡啶类; 治疗结果; Donafenib

基金项目: 河南省医学科技攻关计划联合共建项目(LHGJ20230089)

临床试验注册: 中国临床试验注册中心(ChiCTR-OOC-20160220)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20241113-00393

Survival prognosis analysis of Donafenib adjuvant therapy for radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer

Ding Xianmin¹, Zhang Xin², Ma Xing¹, Zhou Si¹, Li Deyu¹, Li Wenliang¹, Lin Yansong², Yang Hui¹

¹Department of Nuclear Medicine, the Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University & Henan Cancer Hospital, Zhengzhou 450008, China; ²Department of Nuclear Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

Corresponding authors: Lin Yansong, Email: linys@pumch.cn; Yang Hui, Email: 13938276142@163.com

【Abstract】Objective To report the follow-up status of patients participating phase III clinical trial (ZGDD3) of Donafenib tosilate (abbreviated as Donafenib) in the treatment of progressive radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer (RAIR-DTC), and to explore its efficacy, safety and prognostic factors. **Methods** This study was a randomized controlled trial, and the clinicopathological data and follow-up results of 29 patients (16 males, 13 females, age 40–68 years) who participated in the clinical trial ZGDD3 between August 2018 and March 2021 were analyzed. Patients were divided into Donafenib group and placebo group using the central dynamic randomization method with the ratio of 2:1. Adverse reactions (AE) during the trial were observed. Independent-sample t test, Mann-Whitney U test and Fisher exact test were used to analyze the differences of baseline characteristics between the two groups. Progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) were followed up. Kaplan-Meier method was used to draw the survival curve (log-rank test) and Cox regression analysis was used to analyze the prognostic factors. **Results** There were 22 patients in Donafenib group and 7 patients in placebo group. There were no significant differences of baseline characteristics between the two groups (t values: -0.68, Z values: from -1.47 to -0.56, all $P>0.05$). The follow-up was 32.07(21.07, 49.85) months. During the trial, drug-related AEs occurred in all patients in Donafenib group, mostly was grade I–II, no grade IV or V AEs were found. The median PFS was significantly longer in Donafenib group than that in placebo group (13.23 vs 4.03 months; $\chi^2=9.68$, $P=0.002$),

and the median OS was 55.00 and 24.30 months respectively ($\chi^2=2.07$, $P=0.150$). Metastasis to less common sites was the independent risk factor for OS (hazard ratio (HR)= 6.789, 95% CI: 1.272–36.246, $P=0.025$).

Conclusions Donafenib shows good clinical application in the treatment of RAIR-DTC, demonstrating good safety and efficacy. Metastasis to less common sites is closely related to OS.

【Key words】 Thyroid neoplasms; Tyrosine kinase inhibitors; Pyridines; Treatment outcome; Donafenib

Fund program: Joint Construction Project of Henan Province Medical Science and Technology Research Program (LHGJ20230089)

Trial Registration: Chinese Clinical Trial Registry (ChiCTR-OOC-20160220)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20241113-00393

伴有远处转移的放射性碘难治性分化型甲状腺癌 (radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer, RAIR-DTC) 患者 10 年生存率仅有 10%, 这是临床关注的重点和难点问题^[1]。近年来, 酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor, TKI) 已成为延缓 RAIR-DTC 进展的治疗选择^[2-3]。甲苯磺酸多纳非尼 (简称多纳非尼) 是我国自主研发的多靶点多激酶抑制剂类小分子抗肿瘤药物, 前期临床试验显示其治疗进展性 RAIR-DTC 短期疗效较好, 可明显延长无进展生存 (progression-free survival, PFS)^[4]。因时间限制, 试验结束后患者状态报道少见。本研究对河南省肿瘤医院入组的 29 例患者进行随访, 观察其临床病理特征, 了解后续治疗和生存状态, 分析预后影响因素, 探讨多纳非尼临床应用的安全性及患者生存获益。

资料与方法

1. 临床资料。本随机对照试验的研究对象为 29 例 2018 年 8 月至 2021 年 3 月间于河南省肿瘤医院参与“评价甲苯磺酸多纳非尼片治疗局部晚期/转移性放射性碘难治性分化型甲状腺癌有效性和安全性的多中心、随机、双盲、安慰剂对照的 III 期临床试验”(代号 ZGDD3) 的患者, 其中男 16 例、女 13 例, 年龄 (56.0±7.7) 岁 (范围: 40~68 岁)。

2. 纳入及排除标准。纳入标准: (1) 年龄 ≥ 18 岁, 性别不限; (2) 局部晚期或转移性 RAIR-DTC (经组织学类型证实: 乳头状癌、滤泡状癌、嗜酸细胞癌或低分化癌); (3) 依据实体瘤疗效评价标准 (response evaluation criteria in solid tumors, RECIST) 1.1^[5], 在进入试验前 14 个月内疾病进展 (progressive disease, PD); (4) 距 TKI 治疗至少间隔 4 周; (5) 至少有 1 个按照 RECIST 1.1 由 CT 或 MRI 可测量的病变; (6) 为放射性碘 (radioactive iodine, RAI) 难治, 预期生存期大于 12 周; (7) 主要器官功能基本正常, 美国东部肿瘤协作组 (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 评分 0~2 分。排除标准: (1) 分化型

甲状腺癌以外的其他甲状腺癌组织学亚型; (2) 入组前 4 周内接受过其他临床试验或抗肿瘤治疗; (3) 伴有明显的其他疾病 (如心脏等主要器官功能不全, 骨折创伤、感染等); (4) 具有出血倾向或凝血障碍的证据或病史; (5) 经审核医师评价不适合入组者; (6) 随访资料不全。

采用¹³¹I 清除手术后残留的甲状腺组织治疗后, 在无外源性碘负荷干扰的情况下, 促甲状腺激素刺激状态 (>30 mU/L) 出现以下任一情况时诊断为 RAIR-DTC: (1) 至少有 1 个可测量病灶在¹³¹I 治疗或扫描中表现为不摄碘; (2) 可测量病灶虽有碘摄取, 但至少 1 个可测量病灶在上次¹³¹I 治疗 (剂量 3.7~7.4 GBq) 后 14 个月内进展 (经 RECIST 1.1 评价); (3) ¹³¹I 治疗累积剂量 ≥ 22.2 GBq。本研究经河南省肿瘤医院伦理委员会审批 (批号: 2015L02355)。患者入组前均被告知研究的相关利弊及风险, 自愿入组, 并签署知情同意书。

3. 治疗方法。采用基于交互式网络响应系统的中央动态随机化方法将患者以 2:1 的比例分为多纳非尼组和安慰剂组。多纳非尼组予甲苯磺酸多纳非尼片 (苏州泽璟生物制药股份有限公司) 0.3 g, 每日 2 次; 安慰剂组匹配安慰剂, 出现 PD 时揭盲。安慰剂组患者在 PD 后可自愿加入开放性多纳非尼治疗。

4. 疗效评价及预后。根据 RECIST 1.1 评估疗效, 分为完全缓解 (complete response, CR)、PD、部分缓解 (partial response, PR)、疾病稳定 (stable disease, SD)^[5]。根据随访的血清学 [甲状腺球蛋白 (thyroglobulin, Tg), 测定范围 0~470 μg/L, 测定值超过其测定范围记作 470 μg/L]、影像学及病理等相关资料综合判断患者病情状态; 统计 PFS 及总生存 (overall survival, OS), 并对多纳非尼组患者进行预后相关因素分析。其中, PFS 定义为从入组至疾病进展或死亡的时间; OS 定义为随机入组至末次随访或死亡的时间。远处转移常见部位为肺或骨骼; 非常见转移部位是指临床相对少见转移部位, 如肝、脑、肾、胸膜、肌肉软组织等。记录患者服用多纳非尼期间的

不良反应(adverse reactions, AE),根据常见不良反应事件评价标准 4.0 版本评估 AE,分为 I ~ V 级。

5.统计学处理。应用 IBM SPSS Statistics 23.0 软件处理数据,符合正态分布的定量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,不符合正态分布的定量资料采用 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,定性资料以频数(百分比)表示;组间比较采用 χ^2 检验、Fisher 确切概率法、两独立样本 t 检验或 Mann-Whitney U 检验。绘制 Kaplan-Meier 生存曲线(组间比较采用 log-rank 检验),采用 Cox 回归分析预后相关因素,将 Cox 单因素分析中 $P < 0.05$ 的变量纳入多因素 Cox 回归。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义(双侧检验)。

结 果

1.一般情况。多纳非尼组 22 例、安慰剂组 7 例。患者均行手术及 ^{131}I 治疗,其中多次手术(≥ 2 次)者 18 例,乳头状癌 22 例、滤泡性癌 6 例、低分化癌 1 例。Tg 抗体(Tg antibody, TgAb)阳性者各组 1 例,术后服 ^{131}I 量最高为 35.52 GBq。6 例(20.69%, 16/29)曾行 TKI 治疗,其中多纳非尼组 5 例、安慰剂组 1 例。患者均出现淋巴结和肺转移,累及骨骼者 12 例;合并累及非常见转移部位 9 例,分别为合并胸膜转移 4 例、腹壁肌肉软组织转移 2 例、肝及胸膜转移 1 例、肝及肌肉软组织转移 1 例,脑及腮腺转移 1 例。

共选取 43 个靶病灶,最大径 11 ~ 64 mm,最大径之和 15 ~ 141 mm。其中 17 例患者选取肺转移瘤作为靶病灶(29 个),病灶最大径 11 ~ 28 mm;3 例以转移淋巴结为靶病灶(5 个),短径 15 ~ 48 mm;另有 9 例为肺转移灶合并转移淋巴结和(或)其他转移灶为靶病灶(9 个),最大径 11 ~ 64 mm。2 组患者基线特征差异均无统计学意义($t = -0.68, Z$ 值: $-1.47 \sim -0.56,$

均 $P > 0.05$;表 1)。

2.不同组别患者的 PFS 情况(图 1)。至 2021 年试验结束时,多纳非尼组 15 例 PD,2 例 PR,5 例 SD;安慰剂组 7 例患者在试验期均 PD,继而进入开放期进行多纳非尼治疗。基于 RECIST 1.1,多纳非尼组患者中位 PFS 明显长于安慰剂组(13.23 与 4.03 个月; $\chi^2 = 9.68, P = 0.002$)。

3.患者出组后诊治情况。25 例患者出组后因 PD 或个人意愿改变了治疗方案,使用其他 TKI 类药物(如安罗替尼、阿帕替尼、达拉非尼+曲美替尼等)和(或)局部治疗(如手术、 ^{125}I 粒子植入)等。其中,多纳非尼组改变方案者有 81.82%(18/22);安慰剂组 7 例进入开放期进行多纳非尼治疗,再次 PD 后 3 例参与其他治疗。

4.不同组别患者的生存情况比较(图 2)。随访 32.07(21.07, 49.85)个月(范围:10 ~ 58 个月),无失访病例。29 例患者中,14 例存活、15 例死亡。多纳非尼组患者生存占比 54.5%(12/22),安慰剂组生存占比 2/7。Kaplan-Meier 生存曲线显示,多纳非尼组中位 OS 为 55.00(95% CI: 23.25 ~ 86.75)个月,安慰剂组中位 OS 为 24.30(95% CI: 23.53 ~ 25.07)个月,2 组间差异无统计学意义($\chi^2 = 2.07, P = 0.150$)。

5.预后影响因素分析(表 2)。依据随访情况,将 22 例多纳非尼组患者临床病理资料[如年龄、性别、病理类型、肿瘤 T 分期、原发肿瘤大小、手术次数、既往服碘量、入组前确诊时长、入组时 Tg 值、TgAb 值、远处转移部位(仅肺部/多处)以及是否累及非常见转移部位]纳入单因素 Cox 回归分析,其中手术次数、靶病灶最大径、靶病灶最大径总和及是否累及非常见转移部位是患者 OS 的影响因素(均 $P < 0.05$);Cox 多因素回归分析显示,是否累及非常

表 1 不同组别进展性放射性碘难治性分化型甲状腺癌患者的基线特征比较

组别	例数	年龄 (岁; $\bar{x} \pm s$)	性别(例)		手术次数(例)		病理类型(例)			远处转移部位(例)		
			男	女	1 次	≥ 2 次	乳头状	滤泡性	低分化	肺	骨骼	其他
多纳非尼组	22	56.2 \pm 7.7	12	10	9	13	18	4	0	22	11	8
安慰剂组	7	58.6 \pm 8.7	4	3	2	5	4	2	1	7	1	1
检验值		$t = -0.68$	-		-		-			-		
P 值		0.500	0.626		0.453		0.146			0.667		

组别	累计 ^{131}I 治疗剂量(例)		入组时确诊时长 [个月; $M(Q_1, Q_3)$]	Tg [$\mu\text{g/L}; M(Q_1, Q_3)$]	ECOG 评分(例)		
	<22.2 GBq	≥ 22.2 GBq			0 分	1 分	2 分
多纳非尼组	14	8	76.0(42.0, 109.8)	112.4(7.0, 449.7)	12	9	1
安慰剂组	3	4	117.0(33.0, 124.5)	50.2(2.8, 470.0)	6	1	0
检验值	-		$Z = -0.56$	$Z = -0.57$	$Z = -1.47$		
P 值	0.403		0.575	0.572	0.141		

注: -采用 Fisher 确切概率法,仅有 P 值;Tg 为甲状腺球蛋白, ECOG 为美国东部肿瘤协作组

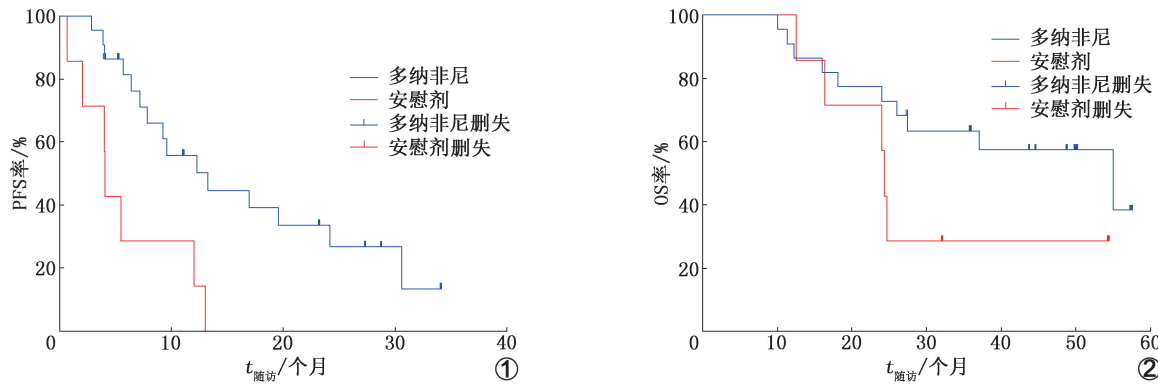


图 1 多纳非尼组(22 例)与安慰剂组(7 例)进展性放射性碘难治性分化型甲状腺癌(RAIR-DTC)患者无进展生存(PFS)曲线 试验结束时多纳非尼组 15 例进展,安慰剂组 7 例全部进展 图 2 多纳非尼组(22 例)与安慰剂组(7 例)进展性 RAIR-DTC 患者总生存(OS)曲线 至随访结束,多纳非尼组存活 12 例,安慰剂组存活 2 例

表 2 多纳非尼辅助治疗进展性 RAIR-DTC 的预后影响因素分析

指标	单因素分析		多因素分析	
	HR(95% CI)	P 值	HR(95% CI)	P 值
年龄(岁)	1.025(0.937~1.120)	0.592	-	-
性别(男=0/女=1)	0.688(0.198~2.385)	0.555	-	-
病理类型(乳头状=0/滤泡性=1)	0.240(0.198~1.923)	0.466	-	-
肿瘤 T 分期(T1~2=0/T3~4=1)	0.286(0.120~1.870)	0.268	-	-
手术次数(单次=0/多次=1)	0.209(0.053~0.828)	0.026	0.306(0.053~1.772)	0.186
既往服碘量(<22.2 GBq=0/≥22.2 GBq=1)	0.998(0.996~1.001)	0.297	-	-
Tg 值(μg/L)	1.001(0.997~1.004)	0.704	-	-
TgAb 值(kU/L)	1.000(0.998~1.000)	0.164	-	-
入组前确诊时长(个月)	0.985(0.966~1.003)	0.110	-	-
远处转移部位(仅肺部=0/多处=1)	0.213(0.045~1.017)	0.052	-	-
是否累及非常见转移部位(否=0/是=1)	0.109(0.026~0.467)	0.003	6.789(1.272~36.246)	0.025
靶病灶最大径(mm)	1.044(1.009~1.081)	0.013	1.015(0.908~1.135)	0.791
靶病灶最大径总和(mm)	1.018(1.003~1.033)	0.019	0.995(0.945~1.047)	0.850

注:RAIR-DTC 为放射性碘难治性分化型甲状腺癌,Tg 为甲状腺球蛋白,TgAb 为 Tg 抗体,HR 为风险比;-为单因素分析无意义,未纳入多因素分析

见转移部位是影响进展性 RAIR-DTC 患者 OS 的独立危险因素[风险比(hazard ratio, HR)=6.789,95% CI:1.272~36.246,P=0.025]。

6.安全性分析。本研究中,多纳非尼组 22 例均发生治疗相关 AE,主要为 I~II 级。AE 占比前三者分别为手足综合征(100%,22/22)、腹泻(77.27%,17/22)与脱发(72.73%,16/22);9 例出现 III 级 AE,占比前三者分别为高血压(22.73%,5/22)、手足综合征(9.09%,2/22)及蛋白尿(4.55%,1/22)和口腔溃疡(4.55%,1/22);未出现与药物有关的 IV 或 V 级 AE。安慰剂组患者出现如乏力、头痛、气道狭窄及感染症状,多为 I~II 级,考虑与病情有关,进入开放期后发生 AE 情况与多纳非尼组类似。

讨 论

部分 RAIR-DTC 患者 10 年生存率低,靶向药物

的使用提供了新的治疗选择,但治疗时机、疗效及 AE 的平衡等方面仍存争议,对 RAIR-DTC 患者进行个体化诊治并提高 OS 仍是目前临床关注的重要问题。

多纳非尼是将甲苯磺酸索拉非尼分子上的 1 个甲基取代为三氘代甲基后形成的 I 类药物,通过抑制血管内皮生长因子受体、血小板源性生长因子受体及多种 Raf 激酶来抑制肿瘤细胞增殖和血管生长,发挥双重抑制、多靶点阻断的抗肿瘤作用^[6]。本研究前期结果显示,多纳非尼治疗进展性 RAIR-DTC 患者耐受性良好,可改善 PFS(12.9 与 6.4 个月;P<0.001)^[4]。本中心多纳非尼组与安慰剂组患者中位 PFS 分别为 13.23 和 4.03 个月,体现了多纳非尼良好的治疗效果。中位随访 32.07 个月,多纳非尼组与安慰剂组患者中位 OS 分别为 55.00 和 24.30 个月,但差异无统计学意义($\chi^2=2.07,P=0.150$),这可能与本组患者来源于特定试验的小样本有关。本研究中

安慰剂组患者进展后也进行了多纳非尼治疗,治疗效应被稀释,导致低估生存差异;同时,部分患者试验后参与了其他抗肿瘤治疗,可能加重了统计学偏倚。分析临床获益的可能原因:(1)患者经过多纳非尼治疗获得效果后信心增加,后续治疗中愿意尝试更多种治疗;(2)氩代技术可以降低化合物的代谢速率,从而提高了疗效。有研究发现,多纳非尼在血浆和肿瘤组织暴露量远高于索拉非尼,提示其有可能会表现出较优的药代动力学和代谢特征,具有更强的抗肿瘤活性^[7]。

多纳非尼组预后单因素分析提示,手术次数、靶病灶大小、靶病灶最大径总和及是否累及非常见转移部位是影响预后的相关因素。其中,手术次数多提示病灶侵袭性强,可能与组织病理学类型及分子生物学背景不同有关,多项研究表明分子病理特征如 B-Raf 原癌基因丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase, BRAF)^{V600E} 突变、端粒酶逆转录酶(telomerase reverse transcriptase, TERT)突变等与 RAIR-DTC 预后相关^[8-9]。靶病灶大小、靶病灶最大径总和反映了患者的肿瘤负荷,现多认为单病灶最大径 $>10\sim 20\text{ mm}$ 或靶病灶之和 $\geq 40\text{ mm}$ 为肿瘤负荷较大^[10]。一项仑伐替尼研究提示,靶病灶最大径 $\leq 60\text{ mm}$ 以及靶病灶最大径之和 $\leq 34\text{ mm}$ 的患者有更好的 PFS 及 OS 获益^[11-12]。本组患者靶病灶最大径为 $11\sim 64\text{ mm}$,靶病灶最大径之和为 $15\sim 141\text{ mm}$,提示存在大转移病灶对预后产生不良影响。进一步多因素分析显示,是否累及非常见转移部位是影响进展性 RAIR-DTC 患者 OS 的独立危险因素,该类患者多同时存在肺/骨/淋巴结等多器官的转移,转移范围广泛,导致预后较差。Zhang 等^[13]分析 717 例伴有远处转移的分化型甲状腺癌患者发现,存在 ≥ 3 个远处器官转移是 10 年 OS 的唯一独立预后因素。在索拉非尼的研究中也观察到了相似的结果^[14],对于无疾病相关症状、仅肺转移且 ECOG 评分较低的 RAIR-DTC 患者,索拉非尼治疗有望得到较好的 PFS 及 OS 获益。另有研究表明,年龄 <45 岁患者 OS 更长^[9-10];在首次¹³¹I 治疗后 4~6 个月内出现血清标志物刺激性 Tg 增加的患者 OS 较短^[15];同时, Tg 倍增时间小于 6 个月与 OS 和 PFS 不佳相关^[16]。本研究多纳非尼组患者年龄为 (56.2 ± 7.7) 岁,且存在 TgAb 阳性病例,故未显示出年龄及 Tg 对结局的影响。综上,RAIR-DTC 患者病灶的侵袭性、转移灶大小、部位和数量均影响多纳非尼治疗效果。

靶向治疗 RAIR-DTC 相关 AE 较普遍,需密切关注^[17]。季艳会等^[18]根据欧洲生命质量学会五维度健康量表分析了 19 例接受靶向治疗的 RAIR-DTC 患者的生命质量,治疗 3~6 个月后,AE 对患者生命质量影响较大。相关研究显示,多纳非尼主要 AE 为手足综合征、高血压、脱发、腹泻等,多可通过对症治疗、暂停给药或给药减量后得以控制和(或)逆转^[19]。本研究中的常见 AE 为 I~II 级,仅 9 例发生 III 级 AE,与相关研究结果基本一致。

综上所述,甲苯磺酸多纳非尼是一种较有潜力的小分子靶向抗肿瘤药物,RAIR-DTC 患者可获得一定的疗效及生存获益,且药物安全性较好。但本研究存在局限性,为单中心、小样本研究,患者年龄偏大,不能代表整体人群特征,同时未对相关预后因素,如 BRAF 突变状态、Tg 倍增时间、分子分型等进行统计分析,尚需更大样本进行亚组分析。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 丁献敏:研究实施、论文撰写;张鑫、林岩松、杨辉:研究指导、论文设计及修改;马星、周斯:统计学分析;李德宇、李文亮:病例收集、研究指导

参 考 文 献

- [1] 林岩松.有关放射性碘难治性分化型甲状腺癌靶向治疗的思考与初探[J].中华核医学与分子影像杂志, 2023, 43(8): 449-451. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20230713-00195.
Lin YS. Consideration and preliminary exploration of targeted therapy for radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2023, 43(8): 449-451. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20230713-00195.
- [2] 谭建.靶向药物治疗分化型甲状腺癌进入新时代[J].中华核医学与分子影像杂志, 2022, 42(11): 641-643. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20220907-00281.
Tan J. A new era for targeted drug treatment of differentiated thyroid cancer is arriving[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2022, 42(11): 641-643. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20220907-00281.
- [3] Nair A, Lemery SJ, Yang J, et al. FDA approval summary: lenvatinib for progressive, radio-iodine-refractory differentiated thyroid cancer[J]. Clin Cancer Res, 2015, 21(23): 5205-5208. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-15-1377.
- [4] 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.
- [5] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2): 228-247. DOI:10.1016/j.ejca.2008.10.026.
- [6] Li X, Qiu M, Wang S, et al. A phase I dose-escalation, pharmacokinetics and food-effect study of oral donafenib in patients with advanced solid tumours[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2020, 85(3): 593-604. DOI:10.1007/s00280-020-04031-1.

- [7] Gong X, Qin S. Study progression of anti-angiogenetic therapy and its combination with other agents for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2018, 7(6): 466-474. DOI:10.21037/hbsn.2018.11.04.
- [8] Parvathareddy SK, Siraj AK, Siraj N, et al. Radioactive iodine refractoriness in Middle Eastern differentiated thyroid cancer: clinical outcome and risk factor analysis [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2024, 15: 1326976. DOI:10.3389/fendo.2024.1326976.
- [9] Mu Z, Zhang X, Liang D, et al. Risk stratification for radioactive iodine refractoriness using molecular alterations in distant metastatic differentiated thyroid cancer [J]. *Chin J Cancer Res*, 2024, 36(1): 25-35. DOI:10.21147/j.issn.1000-9604.2024.01.03.
- [10] 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, 等. 放射性碘难治性分化型甲状腺癌诊治管理指南(2024 版) [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2024, 44(6): 359-372. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20240125-00034. 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, et al. Management guidelines for radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer (2024 edition) [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2024, 44(6): 359-372. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20240125-00034.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] Zhang XY, Sun JW, Qiu ZL, et al. Clinical outcomes and prognostic factors in patients with no less than three distant organ system metastases from differentiated thyroid carcinoma [J]. *Endocrine*, 2019, 66(2): 254-265. DOI:10.1007/s12020-019-01999-6.
- [14] Cheng L, Fu H, Jin Y, et al. Clinicopathological features predict outcomes in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer treated with sorafenib: a real-world study [J]. *Oncologist*, 2020, 25(4): e668-e678. DOI:10.1634/theoncologist.2019-0633.
- [15] Kersting D, Seifert R, Kessler L, et al. Predictive factors for RAI-refractory disease and short overall survival in PDTC [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(7): 1728. DOI:10.3390/cancers13071728.
- [16] Manohar PM, Beesley LJ, Bellile EL, et al. Prognostic value of FDG-PET/CT metabolic parameters in metastatic radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer [J]. *Clin Nucl Med*, 2018, 43(9): 641-647. DOI:10.1097/RLU.0000000000002193.
- [17] 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.
- [18] 季艳会, 王莹, 李雪, 等. 靶向药物治疗对碘难治性分化型甲状腺癌患者生命质量的短期影响 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2022, 42(11): 656-660. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20220729-00246. Ji YH, Wang X, Li X, et al. Short-term effect of targeted drugs on quality of life in patients with radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 42(11): 656-660. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20220729-00246.
- [19] Lin YS, Yang H, Ding Y, et al. Donafenib in progressive locally advanced or metastatic radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: results of a randomized, multicenter phase II trial [J]. *Thyroid*, 2021, 31(4): 607-615. DOI:10.1089/thy.2020.0235.

(收稿日期:2024-11-13)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

关于参考文献

请按 GB/T 7714—2015《信息与文献 参考文献著录规则》,采用顺序编码制著录。依照文献在文中出现的先后顺序用阿拉伯数字标出,并将序号置于方括号中,排列于文后。同一文献作者不超过 3 人全部著录;超过 3 人只著录前 3 人,后依文种加表示“等”的文字。作者姓名一律姓氏在前、名字在后,外国人的名字采用首字母缩写形式,缩写名后不加缩写点;不同作者姓名之间用“,”隔开,不用“和”“and”等连词。题名后标注文献类型和载体类型标识代码,文献类型和电子文献载体标识代码参照 GB/T 7714—2015《信息与文献参考文献著录规则》之《文献类型和文献载体标识代码》。中文期刊用全名;外文期刊名称用缩写,以美国国立医学图书馆编辑出版的医学索引(Index Medicus)中的格式为准;Index Medicus 未收录者,依次选用文献自身对刊名的缩写、期刊全称。每条参考文献著录起止页码。文献 DOI 号著录在该条文献最后,并需列出中文参考文献的英文表述(双语著录)。作者必须将参考文献与其原文核对无误。

本刊编辑部