

安罗替尼新辅助治疗初诊局部晚期 甲状腺癌的疗效与安全性

潘静雅¹ 施良² 王俊² 俞飞² 黄驰¹ 钱涛¹ 徐书杭³ 王峰² 王建华¹

¹南京中医药大学附属中西医结合医院甲乳外科, 南京 210028; ²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; ³南京中医药大学附属中西医结合医院内分泌科, 南京 210028

通信作者: 王建华, Email: 311w@163.com

【摘要】 目的 探讨安罗替尼新辅助治疗初诊局部晚期甲状腺癌(LATC)的疗效与安全性。**方法** 前瞻性纳入 2023 年 1 月至 2024 年 4 月间南京中医药大学附属中西医结合医院收治的 24 例初诊 LATC 患者[男 10 例、女 14 例, 年龄(47.1±3.3)岁], 予安罗替尼新辅助治疗(12 mg/d, 用药 2 周, 停药 1 周), 每个治疗周期结束后对疗效行 CT 评估和多学科会诊, 对经评估后符合手术时机的患者安排手术治疗, 反之继续行新辅助治疗和定期评估。主要观察终点为客观缓解率(ORR)和疾病控制率(DCR), 并观察新辅助治疗后手术 R0/1 切除率和不良反应(AE)等。采用配对 *t* 检验分析组间差异, 采用 Clopper-Person 精确法计算 ORR 等指标的双侧 95% *CI*。**结果** 24 例患者接受 2(2,3)个周期的安罗替尼新辅助治疗, 其中 23 例在安罗替尼新治疗后接受了手术治疗。新辅助治疗后靶病灶的最大径均值相较于基线平均下降 23.5%(95% *CI*: 2.8%~44.3%)(*t*=9.22, *P*<0.001)。ORR 和 DCR 分别为 37.5%(95% *CI*: 18.8%~59.4%)、100%(95% *CI*: 85.8%~100%)。91.7%(95% *CI*: 73.0%~99.0%)的患者最终接受了 R0/1 切除。常见 AE 为手足皮肤反应、高血压、口腔黏膜炎及白细胞减少, 未见 4 级或 5 级 AE。**结论** 安罗替尼可安全用于初诊 LATC 患者的新辅助治疗, 具有良好的抗肿瘤作用, 提供了更好的 R0/1 切除手术机会。

【关键词】 甲状腺肿瘤; 肿瘤辅助疗法; 蛋白激酶抑制剂; 吡咯类; Anlotinib

基金项目: 中国博士后科学基金(2023M741765); 南京市卫生科技发展项目(YKK22114)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20240919-00326

Efficacy and safety of anlotinib in neoadjuvant treatment of newly diagnosed locally advanced thyroid cancer

Pan Jingya¹, Shi Liang², Wang Jun², Yu Fei², Huang Chi¹, Qian Tao¹, Xu Shuhang³, Wang Feng², Wang Jianhua¹

¹Department of Thyroid and Breast Surgery, Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210028, China; ²Department of Nuclear Medicine, Nanjing First Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210006, China; ³Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210028, China

Corresponding author: Wang Jianhua, Email: 311w@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy and safety of anlotinib neoadjuvant therapy for newly diagnosed locally advanced thyroid cancer (LATC). **Methods** Twenty-four newly diagnosed LATC patients (10 males and 14 females, age (47.1±3.3) years) admitted to Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine of Nanjing University of Chinese Medicine were prospectively included from January 2023 to April 2024. Patients were given anlotinib neoadjuvant therapy (12 mg/d, 2 weeks of medication, 1 week of discontinuation), and the efficacy of the treatment was evaluated by CT and multi-disciplinary treatment at the end of each treatment cycle. Patients assessed as suitable for surgery would be scheduled for surgery, while those who were not suitable for surgery would continue to receive neoadjuvant therapy and periodic evaluations. The primary endpoints were objective response rate (ORR) and disease control rate (DCR), and the R0/1 resection rate and adverse events (AE) after neoadjuvant therapy were observed. Paired-*t* test was used to analyze the differences between groups, and the Clopper-Person accurate method was used to calculate the bilateral 95% *CI* of ORR and other indicators. **Results** Twenty-four patients received 2(2,3) cycles of neoadjuvant therapy with anlotinib, of which 23 underwent surgery after anlotinib therapy. After neoadjuvant therapy, the mean maximum diameter of target lesions decreased by 23.5%

(95% CI: 2.8%–44.3%) compared with baseline ($t=9.22$, $P<0.001$). The ORR and DCR were 37.5% (95% CI: 18.8%–59.4%) and 100% (95% CI: 85.8%–100%), respectively. About 91.7% (95% CI: 73.0%–99.0%) of patients eventually underwent R0/1 resection. Hand and foot skin reactions, hypertension, oral mucositis, and leukopenia were common AE; grade 4 and 5 AE were not observed. **Conclusion** Anlotinib can be safely used as neoadjuvant therapy for newly diagnosed LATC patients with good antitumor effects, providing better surgical opportunities for R0/1 resection.

【Key words】 Thyroid neoplasms; Neoadjuvant therapy; Protein kinase inhibitors; Indoles; Anlotinib

Fund program: China Postdoctoral Science Foundation (2023M741765); Nanjing Health Science and Technology Development Project (YKK22114)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20240919-00326

近年来全球甲状腺癌发病率急剧上升,大多数早中期病变经规范治疗后预后良好,但仍有 5%~15% 的甲状腺癌患者在初诊时或复发后,进展为局部晚期甲状腺癌 (locally advanced thyroid cancer, LATC)^[1]。临床上 LATC 手术难度大、并发症多,患者术后生活质量低,10 年疾病特异性死亡率达 41%~42%^[2-3]。术中彻底切除肿瘤是改善预后的重要措施^[4]。因此,如何获得彻底切除肿瘤并保留颈部器官功能的手术机会成了外科医师关心的重要问题。

新辅助靶向治疗在降低肿瘤分期、提高肿瘤可切除性和改善患者预后等方面展现出良好前景^[3,5]。安罗替尼是我国自主研发的酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor, TKI),已被广泛应用于晚期甲状腺癌的辅助治疗^[6-7]。但有关安罗替尼新辅助治疗 LATC 的临床证据仍较少,且初次手术前新辅助治疗的研究鲜有报道^[8-9]。本单臂前瞻性研究旨在探索安罗替尼新辅助治疗初诊 LATC 的疗效与安全性。

资料与方法

1. 研究对象。本研究为前瞻性、单臂、单中心 II 期临床研究,招募 2023 年 1 月至 2024 年 4 月南京中医药大学附属中西医结合医院甲乳外科收治的初诊 LATC 患者。纳入标准:(1)符合 LATC 定义,即原发灶或转移淋巴结至少侵犯 1 处周围重要器官或结构,包括喉返神经、气管、食管、喉、颈部大血管、上纵隔或广泛皮肤肌肉的甲状腺癌,根据第 8 版美国癌症联合委员会甲状腺癌 TNM 分期系统可分为 T4a 期及 T4b 期^[3],CT 评估难以实现 R0/1 切除或因手术范围较大难以保留邻近结构或器官功能;(2)经穿刺活检组织检查证实为新诊断的甲状腺癌;(3)年龄 ≥ 18 岁,至少有 1 个符合实体瘤疗效评价标准 (response evaluation criteria in solid tumors, RECIST) 1.1 要求的靶病灶;(4)美国东部肿瘤协作组 (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 评分 0~1 分;(5)肝、肾功能正常。排除标准:(1)既往接受过甲状腺切除

手术、放化疗或靶向治疗;(2)合并其他原发性恶性肿瘤;(3)凝血功能异常且有出血倾向者。由一个评估小组 (每年进行 1 800 多例甲状腺癌手术的 4 名高水平甲乳外科医师组成) 确定入组患者的资格。

最终纳入 24 例患者,确诊前均未行相关肿瘤治疗,其中男 10 例、女 14 例,年龄 (47.1 $\pm$ 3.3) 岁。本研究获得南京中医药大学附属中西医结合医院、南京市第一医院伦理委员会的批准 (伦理批件号:2023-LWKY-035),所有患者入组前签署知情同意书。

2. 治疗方案。入组患者口服安罗替尼 12 mg/d,连用 2 周后停药 1 周,3 周为 1 个治疗周期。在每个治疗周期结束后对治疗效果行 CT 评估和多学科会诊 (multi-disciplinary treatment, MDT),对经 MDT 评估后被认为手术可以实现 R0/1 切除或保留邻近结构或器官功能的患者安排手术治疗,不符合手术时机的患者继续接受新辅助治疗和定期评估。同时记录药物相关不良反应 (adverse events, AE),若出现严重 AE、疾病进展 (progressive disease, PD) 或患者撤回同意,则立即停止服药调整治疗方案。

3. 观察指标与评价标准。观察指标:(1)评估新辅助治疗情况的指标,包括客观缓解率 (objective response rate, ORR) [完全缓解 (complete response, CR) 和部分缓解 (partial response, PR) 患者占比]、疾病控制率 (disease control rate, DCR) [CR、PR 和疾病稳定 (stable disease, SD) 患者占比]、中位响应时间 (time to response, TTR)、靶病灶葡萄糖代谢变化、AE 发生及处理;(2)有关手术情况和病理结果的指标,包括肿瘤切除术的根治程度、术后病理肿瘤 T 分期 (pT) 及降期率、手术方式、新辅助治疗的术前停药时间、手术时间;(3)术后并发症、术后住院时间、术后引流量、¹³¹I 治疗等术后情况。

评价标准:(1)新辅助疗效采用 RECIST 1.1 标准评估,即根据影像学靶病灶的最大径和与新辅助治疗前基线的变化情况,判定肿瘤反应,包括为 CR、PR、SD 和 PD;(2)治疗相关 AE 采用常见 AE 评价标准 5.0 版评估^[10]。

4. ^{18}F -FDG PET/CT 显像。1 例甲状腺未分化癌患者(男,53 岁)签署知情同意后,于南京市第一医院行新辅助治疗前后的 ^{18}F -FDG PET/CT(上海联影医疗科技股份有限公司 uMI780 型)显像, ^{18}F -FDG 由南京江原安迪科正电子研究发展有限公司提供。按体质量静脉注射 ^{18}F -FDG 3.7 MBq/kg,扫描参数:管电压 120 kV,管电流 200 mA,层厚 3 mm;扫描范围自颅顶至大腿中段;PET 采集 3~8 个床位,每个床位采集 3 min。图像重建方法为 CT 衰减校正方法、自适应滤波函数及迭代重建方法。

5. 统计学处理。采用 IBM SPSS Statistics 26.0 软件进行统计学分析。定性资料用频数(百分比)表示,符合正态分布的定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,不符合正态分布的定量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示。采用 Clopper-Person 精确法计算 ORR、DCR 等指标的双侧 95% CI。治疗前后靶病灶最大径比较采用配对 t 检验,检验水准 $\alpha=0.05$ (双侧检验), $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 患者基线资料。24 例初诊 LATC 患者中,甲状腺乳头状癌 22 例,甲状腺滤泡状癌 1 例,甲状腺未分化癌 1 例;ECOG 评分 0 分 20 例,1 分 4 例;肿瘤临床分期 cT4a、cT4b 分别为 14、10 例,cN0、cN1a、cN1b 分别为 2、1、21 例,cM0、cM1 分别为 22、2 例,转移部位均为肺部,cTNM 分期 I、II、III、IV A 期分别为 13、2、3、6 例。初诊 CT 评估肿瘤侵犯喉返神经 17 例、颈内静脉 11 例、食管 9 例、气管 9 例、颈总动脉 8 例、椎前筋膜 5 例。

2. 新辅助疗效评估。24 例患者接受 2(2,3)个周期的安罗替尼新辅助治疗,其中 2 个周期 16 例,3 个

周期 3 例,4 个周期 5 例。靶病灶的基线最大径为 (24.9 ± 11.6) mm,新辅助治疗后靶病灶均缩小,最大径为 (19.1 ± 9.3) mm,相较于基线平均下降 23.5% (95% CI: 2.8~44.3%) ($t=9.22, P<0.001$)。9 例达到 PR,15 例达到 SD,ORR 为 37.5% (95% CI: 18.8%~59.4%),DCR 为 100% (95% CI: 85.8%~100%)。PR 患者的 TTR 为 43(42,71) d。安罗替尼新辅助治疗前后典型 CT 对比图见图 1。 ^{18}F -FDG PET/CT 显像结果示,1 例患者新辅助治疗 4 个周期后靶病灶缩小了 36.4%,SUV_{max} 由 19.5 降为 9.19(图 2)。

3. AE。新辅助治疗期间 15 例患者出现 AE,AE 均为 1~3 级(表 1)。治疗过程中 3 例患者发生 3 级 AE,其中 2 例患者因手足皮肤反应停药 1 周,恢复服药后剂量调整为 10 mg/次,给予对症治疗后均缓解,新辅助治疗结束后 AE 均逐渐消退。

4. 手术情况和病理结果。23 例患者行新辅助后手术治疗,1 例拒绝手术。23 例中获得 R0 切除 13 例,R1 切除 9 例,R2 切除 1 例,R0/1 切除率为 91.7% (95% CI: 73.0%~99.0%);术后病理肿瘤分期 pT3b、pT4a、pT4b 分别为 5、9、9 例,T 分期降期率为 20.8% (95% CI: 7.1%~42.2%)。23 例手术患者均行甲状腺全部切除及中央区淋巴结清扫,其中行颈侧区淋巴结清扫 20 例。3 例切除部分受侵气管软骨环,两端做间断缝合吻合气管,吻合表面带状肌覆盖;2 例单侧喉返神经严重受累被切断;1 例切除部分受侵食管肌层,加固缝合受损食管浆肌层;1 例因颈内静脉无法与肿瘤组织分离,遂将肿瘤及包绕的颈内静脉一并切除。新辅助治疗的术前停药时间为 (11.4 ± 0.6) d,手术时间为 (230.4 ± 12.8) min。

5. 术后情况。9 例患者发生 1 种或 1 种以上术后并发症,其中 7 例患者出现暂时性甲状旁腺功能

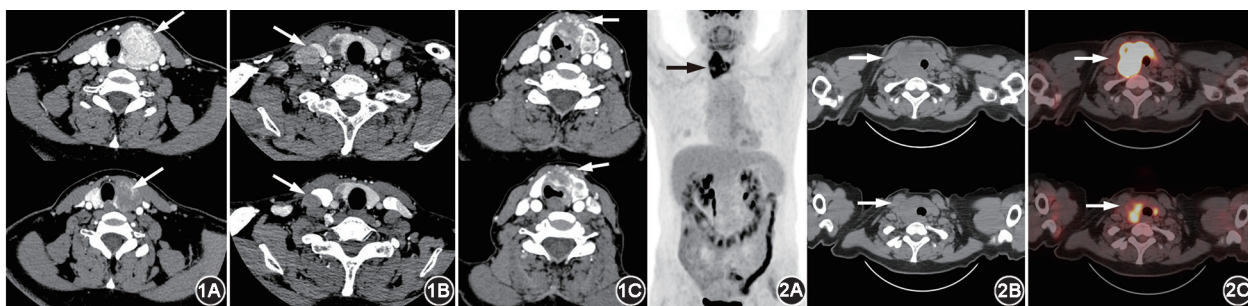


图 1 甲状腺乳头状癌(PTC)患者新辅助治疗前后典型 CT 对比图(上图治疗前,下图治疗)。1A.患者(女,35 岁)治疗 2 个周期后左侧靶病灶较治疗前缩小 31.7%(箭头示病灶);1B.患者(男,55 岁)治疗 2 个周期后右颈部淋巴结较治疗前缩小 33.3%,对右侧颈内静脉的粘连压迫减少(箭头示病灶);1C.患者(女,70 岁)治疗 3 个周期后左叶与峡部病灶对气管腔内侵犯降低(箭头示病灶) 图 2 甲状腺未分化癌患者(男,53 岁)新辅助治疗前后 ^{18}F -FDG PET/CT 显像对比图(箭头示病灶)。2A.全身密度投影图像示甲状腺双叶原发灶,以右侧叶为著;2B. CT 图像示治疗 4 个周期后(下图)靶病灶较治疗前(上图)缩小 36.4%;2C. PET/CT 融合显像图像示治疗 4 个周期后(下图)靶病灶 SUV_{max} 较治疗前(上图)明显降低

表 1 24 例局部晚期甲状腺癌患者新辅助治疗后
相关不良反应情况[例(%)]

不良反应	级别	
	1~2 级	3 级
手足皮肤反应	5(20.8%)	2(8.3%)
高血压	5(20.8%)	1(4.2%)
口腔黏膜炎	5(20.8%)	0
白细胞减少	5(20.8%)	0
蛋白尿	4(16.7%)	0
疲乏	4(16.7%)	0
声音改变	4(16.7%)	0
肝功能减退	3(12.5%)	0
促甲状腺激素升高	3(12.5%)	0
腹泻	2(8.3%)	0
高三酰甘油血症	2(8.3%)	0
血小板减少	2(8.3%)	0
体质量下降	2(8.3%)	0

注:分级标准为常见不良反应评价标准 5.0 版^[10]

减退,表现为口周、手足针刺样麻木感,补钙治疗后症状缓解;1 例出现永久性甲状旁腺功能减退,长期口服钙剂及维生素 D 控制症状;2 例因切断单侧受侵喉返神经出现声嘶;1 例因切除部分食管肌层后疤痕收缩出现吞咽功能下降。23 例患者术后住院时间为 12(11,14) d,5 例患者转入重症监护病房(intensive care unit, ICU),ICU 住院时间为 2(1,8) d、术后引流量为(307.2±21.0) ml。11 例患者在术后接受了¹³¹I 治疗,6 例患者在末次随访时计划接受¹³¹I 治疗。

讨 论

LATC 预后不良,10 年疾病特异性死亡率达 41%~42%^[2-3],是目前甲状腺癌的治疗难点。近年来,小分子靶向药物 TKI 逐渐应用于 LATC 的新辅助治疗,可有效诱导肿瘤退缩,将不可切除病灶转为可切除病灶^[8-9]。但由于目前临床证据较少,有关新辅助治疗指征的把握、靶向药物的选择、新辅助治疗后的手术时机及范围的选择等尚不明确^[11-12],新辅助靶向治疗如何为 LATC 患者带来更多的益处仍需进一步探索。

我国自行研发的 TKI 药物安罗替尼可有效抑制肿瘤的血管生成、生长和侵袭^[13],已获批用于进展期放射性碘难治性甲状腺癌^[6-7]。本研究的 24 例初诊 LATC 患者接受安罗替尼治疗后均出现肿瘤缩小,靶病灶最大径均值相较于基线平均下降达 23.5%,安罗替尼新辅助治疗的 ORR 和 DCR 分别为 37.5%和 100%,提示安罗替尼有效抑制肿瘤生长。与其他分子靶向药物如索凡替尼^[11]、阿帕替尼^[12]的新辅助

临床研究的 ORR 和 DCR 相似。但 Huang 等^[8]对 13 例 LATC 患者使用安罗替尼新辅助治疗,结果示 ORR 为 76.9%,明显高于本研究。笔者推测,研究设计中入组标准的不同是结果差异最主要的原因。本研究的患者均为初诊 LATC,而文献^[8]中纳入的患者中 6 例为手术或碘治疗后患者,7 例为初诊患者。疾病发展的不同阶段以及肿瘤的异质性造成了对 TKI 药物敏感性的差异^[9]。新辅助治疗的终点是确定并达到最佳的手术时机,该时机的评估具有主观性,本研究中初诊患者在较低的缩瘤率下即可手术。肿瘤病灶代谢改变往往早于在组织解剖结构改变,PET/CT 已被广泛用于甲状腺癌术后复发与转移的诊断、预后及靶向药物疗效评估^[14-15]。本研究对 1 例患者进行了新辅助治疗前后的病灶代谢水平变化的监测,发现靶病灶的 SUV_{max} 显著下降,PET/CT 对 LATC 新辅助疗效评估的应用价值有待进一步探索。此外,上述这例患者为甲状腺未分化癌,安罗替尼新辅助治疗缩瘤率较高,为今后甲状腺未分化癌的靶向治疗提供了线索。

新辅助治疗有效缩小肿瘤、减少外侵、降低手术复杂程度,为 R0/1 切除创造机会^[3,5]。本研究中,有 91.7% 的患者在安罗替尼新辅助治疗后获得了 R0/1 切除。Chen 等^[11]及 Qian 等^[12]研究发现,TKI 药物新辅助治疗 LATC 后手术 R0/1 切除率为 90%~92.8%,与本研究结果相似,均明显高于既往文献中无新辅助直接手术 LATC 患者的 R0/1 切除率^[16]。既往也有研究发现,新辅助治疗后手术 R0/1 切除率为 72.7%^[8]。该研究中患者年龄较大,且 13 例中有 6 例为二次手术者,这些因素都可能导致手术难度增大,直接影响 R0/1 切除率。本研究发现新辅助治疗后肿瘤外侵与粘连减少,外科医师在术中更易分离肿瘤与邻近侵犯结构器官,实现对颈部器官功能的良好保留,提示安罗替尼新辅助治疗为患者提供了更好的 R0/1 切除的手术机会,有效地保护了颈部器官功能,从而改善患者的术后生活质量。本研究 24 例患者的 AE 均为 1~3 级,其中以手足皮肤反应、高血压等为主,与既往报道类似^[6-8],同时术前服用安罗替尼没有观察到术中或术后出血增加的风险,未发生因 AE 影响后续手术治疗,表明安罗替尼新辅助治疗初诊 LATC 的安全性较好。

本研究具有一定的局限性。首先,这是一项小样本单臂探索性研究,缺乏对照组,并可能存在选择偏倚;其次,本研究随访时间短,缺乏长期的预后结果;最后,本研究未深入靶点及分子生物学水平,缺

乏病理证实肿瘤新生血管的表达。未来有待扩大样本量进一步研究。

综上所述,本单臂前瞻性研究初步提示,安罗替尼可安全用于初诊 LATC 患者的新辅助治疗,具有良好的抗肿瘤作用,提供了更好的 R0/1 切除的手术机会,可以作为初诊 LATC 患者的良好治疗选择。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 潘静雅:数据采集、论文撰写、统计学分析;施良、徐书杭、王峰、王建华:研究指导与实施、论文修改;王俊、俞飞、黄驰、钱涛:研究实施、数据采集

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] Roka R. Surgical treatment of locally advanced thyroid cancer[J]. *Innov Surg Sci*, 2020, 5(1-2): 27-34. DOI: 10.1515/iss-2020-0012.
- [3] 中国医师协会外科医师分会甲状腺外科医师委员会,中国研究型医院学会甲状腺疾病专业委员会,中国医疗保健国际交流促进会普通外科学分会,等.局部进展期甲状腺癌新辅助治疗中国专家共识(2023 版)[J].*中国实用外科杂志*, 2023, 43(8): 841-848. DOI:10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2023.08.01.
Chinese Thyroid Association, Chinese College of Surgeons, Chinese Medical Doctor Association; Thyroid Surgery Group of Chinese Research Hospital Association Thyroid Disease Committee; China International Exchange and Promotive Association for Medical and Health Care General Surgery Committee, et al. Chinese expert consensus on neoadjuvant treatment of locally advanced thyroid cancer (2023 edition)[J]. *Chin J Pract Surg*, 2023, 43(8): 841-848. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2023.08.01.
- [4] Kim JW, Roh JL, Gong G, et al. Treatment outcomes and risk factors for recurrence after definitive surgery of locally invasive well-differentiated papillary thyroid carcinoma[J]. *Thyroid*, 2016, 26(2): 262-270. DOI:10.1089/thy.2015.0433.
- [5] Lamartina L, Godbert Y, Nascimento C, et al. Locally unresectable differentiated thyroid cancer: outcomes and perspectives[J]. *Endocrine*, 2020, 69(1): 133-141. DOI: 10.1007/s12020-020-02245-0.
- [6] 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.
- [7] 张芳蕾,翟红彦,闫瑞红,等.安罗替尼对进展期放射性碘难治性分化型甲状腺癌的疗效及对病灶摄碘功能的影响[J].*中华核医学与分子影像杂志*, 2024, 44(10): 592-596. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20231107-00101.
Zhang FL, Zhai HY, Yan RH, et al. Efficacy of anlotinib in the treatment of advanced radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer and the effect on iodine uptake of lesions[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2024, 44(10): 592-596. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20231107-00101.
- [8] 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.
- [9] Su YJ, Cheng SH, Qian J, et al. Neoadjuvant therapy with anlotinib in a locally advanced and pulmonary metastasis PTC patient harboring TERT promoter and BRAFV600E mutations: a case report[J]. *Arch Endocrinol Metab*, 2023, 67(6): e000659. DOI:10.20945/2359-39970000000659.
- [10] U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 5.0 [EB/OL]. (2017-11-27) [2024-09-06]. https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf.
- [11] Chen JY, Huang NS, Wei WJ, et al. The efficacy and safety of sorafenib 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.
- [12] Qian K, Wang Y, An N, et al. Effect and safety of apatinib as neoadjuvant therapy in locally advanced differentiated thyroid cancer: a phase 2 trial[J]. *J Endocr Soc*, 2024, 8(9): bvae132. DOI:10.1210/jendso/bvae132.
- [13] Tang X, Zheng Y, Jiao D, et al. Anlotinib inhibits cell proliferation, migration and invasion via suppression of c-Met pathway and activation of ERK1/2 pathway in H446 cells[J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2021, 21(6): 747-755. DOI:10.2174/1871520620666200718235748.
- [14] Tang X, Shi L, Zhao Z, et al. Clinical role of ¹⁸F-FDG PET/CT for detection of radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2023, 102(24): e33878. DOI:10.1097/MD.00000000000033878.
- [15] 王俊,付晶晶,唐潇伟,等. ⁶⁸Ga-NODAGA-RGD PET/CT 预测酪氨酸激酶抑制剂治疗远处转移性分化型甲状腺癌短期疗效的研究[J].*中华核医学与分子影像杂志*, 2023, 43(8): 459-464. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20230428-00114.
Wang J, Fu JJ, Tang XW, et al. Study of ⁶⁸Ga-NODAGA-RGD PET/CT in predicting short-term efficacy of tyrosine kinase inhibitor in the treatment of distant metastatic differentiated thyroid cancer [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2023, 43(8): 459-464. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20230428-00114.
- [16] 余明,黄亮,涂群飞,等.局部晚期分化型甲状腺癌临床特点和疗效分析[J].*中华内分泌外科杂志*, 2011, 5(2): 106-108. DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-6090.2011.02.011.
Yu M, Huang L, Tu QF, et al. Clinical features and treatment analyses of local advanced well-differentiated thyroid carcinoma[J]. *Chin J Endocr Surg*, 2011, 5(2): 106-108. DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-6090.2011.02.011.

(收稿日期:2024-09-19)