

· 甲状腺癌靶向治疗 ·

安罗替尼治疗远处转移性放射性碘难治性分化型甲状腺癌的有效性及安全性分析

李娇¹ 韩娜¹ 卢承慧¹ 王聪聪¹ 赵子龙¹ 王昊² 李凤岐¹ 王叙馥¹¹青岛大学附属医院核医学科, 青岛 266003; ²青岛市市立医院肿瘤化疗科, 青岛 266011

通信作者: 王叙馥, Email: wangxufu@sina.com

【摘要】 目的 探讨安罗替尼治疗远处转移性放射性碘难治性分化型甲状腺癌(RAIR-DTC)的有效性及安全性。方法 回顾性分析 2018 年 10 月至 2023 年 2 月间就诊于青岛大学附属医院的远处转移性 RAIR-DTC 患者 17 例(男 6 例、女 11 例, 年龄 57.0(45.5, 63.0)岁, 其中安罗替尼一线治疗组 13 例, 安罗替尼二线治疗组 4 例。分析安罗替尼治疗期间血清甲状腺球蛋白(Tg)及末次随访靶病灶最大径变化情况、影像学疗效、治疗相关不良反应; 比较安罗替尼一线和二线治疗组血清学及影像学疗效。采用 Fisher 确切概率法分析组间差异。结果 17 例患者接受安罗替尼治疗后随访时间为 17.3(9.5, 21.4)个月, 客观缓解率(ORR)、疾病控制率(DCR)分别为 7/17、16/17。安罗替尼一线与二线治疗组间 ORR(6/13 和 1/4; $P=0.603$)、DCR(13/13 和 3/4; $P=0.235$) 差异无统计学意义。17 例患者治疗后 3、6 周及末次随访血清 Tg 变化率分别为 -30.2%(-61.2%, -15.5%)、-64.8%(-90.6%, -32.3%)、-85.8%(-96.1%, -50.7%); 末次随访靶病灶最大径变化率为 -20.0%(-45.0%, -5.2%)。治疗相关不良反应发生率为 14/17, 2 例(2/17)患者发生 3 级及以上不良反应。结论 安罗替尼在远处转移性 RAIR-DTC 一线治疗中具有明显的有效性及良好的安全性, 有望在索拉非尼治疗失败后发挥重要的补救作用。

【关键词】 甲状腺肿瘤; 肿瘤转移; 分子靶向疗法; 药物疗法; 喹啉类; 甲状腺球蛋白

基金项目: 山东省自然科学基金(ZR2022QH127)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20230327-00083

Efficacy and safety analysis of anlotinib in the treatment of distant metastatic radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancerLi Jiao¹, Han Na¹, Lu Chenghui¹, Wang Congcong¹, Zhao Zilong¹, Wang Hao², Li Fengqi¹, Wang Xufu¹¹Department of Nuclear Medicine, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003, China;²Department of Oncology and Chemotherapy, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266011, China

Corresponding author: Wang Xufu, Email: wangxufu@sina.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the efficacy and safety of anlotinib in distant metastatic radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer (RAIR-DTC). **Methods** Retrospective analysis was performed on 17 patients with distant metastatic RAIR-DTC (6 males, 11 females, age: 57.0(45.5, 63.0) years) from Affiliated Hospital of Qingdao University between October 2018 and February 2023, including 13 patients receiving first-line treatment and 4 patients receiving second-line treatment with anlotinib. The changes of serum thyroglobulin (Tg) during the treatment of anlotinib, the changes of maximum diameter of the target lesion at the last follow-up compared with the diameter at baseline, the imaging efficacy, and treatment-related adverse events were analyzed. The serological and imaging effects of the first-line treatment group and the second-line treatment group were compared. The Fisher exact test was used to analyze the differences between groups. **Results** The follow-up time of 17 patients was 17.3(9.5, 21.4) months, and the objective response rate (ORR) and disease control rate (DCR) were 7/17 and 16/17, respectively. There were no significant differences of ORR (6/13 vs 1/4; $P=0.603$) and DCR (13/13 vs 3/4; $P=0.235$) between the first-line and second-line treatment groups. The change rates of serum Tg at 3, 6 weeks and the last follow-up were -30.2%(-61.2%, -15.5%), -64.8%(-90.6%, -32.3%), and -85.8%(-96.1%, -50.7%), respectively. At the last follow-up, the change rate of maximum diameter of target lesions was -20.0%(-45.0%, -5.2%). The incidence of treatment-related adverse reactions was 14/17, and 2 patients (2/17) had grade 3 or above adverse reactions. **Conclusion** Anlotinib shows superior efficacy with tolerable toxicity in the first-line treatment of distant metastatic RAIR-DTC, and hopefully plays an important role in second-line treatment for RAIR-DTC resistant to sorafenib.

【Key words】 Thyroid neoplasms; Neoplasm metastasis; Molecular targeted therapy; Drug therapy; Quinolines; Thyroglobulin

Fund program: Shandong Provincial Natural Science Foundation (ZR2022QH127)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20230327-00083

约 1/3 局部晚期及远处转移分化型甲状腺癌 (differentiated thyroid cancer, DTC) 无法从¹³¹I 治疗中持续获益, 进展为放射性碘难治性 DTC (radioactive iodine-refractory DTC, RAIR-DTC), 10 年生存率不足 10%^[1-2]。RAIR-DTC 对传统放化疗不敏感, 以索拉非尼、仑伐替尼等酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor, TKI) 为代表的分子靶向药物已成为 RAIR-DTC 系统治疗的重要组成部分。安罗替尼是我国自主研发的小分子多靶点 TKI, 其 III 期临床试验结果显示了较索拉非尼等一线 TKI 更显著的临床获益^[3-5], 已正式获批用于进展性 RAIR-DTC 的治疗。目前有关安罗替尼治疗 RAIR-DTC 有效性及安全性的临床数据鲜有报道。本研究纳入经安罗替尼一线治疗及索拉非尼治疗后进展经安罗替尼二线治疗的远处转移性 RAIR-DTC 患者, 回顾性分析其治疗有效性及安全性, 同时对安罗替尼二线治疗疗效做初步探索, 现报道如下。

资料与方法

1. 研究对象。回顾性分析 2018 年 10 月至 2023 年 2 月间于青岛大学附属医院接受安罗替尼治疗的远处转移性 RAIR-DTC 患者 17 例, 其中男 6 例、女 11 例, 年龄 57.0 (45.5, 63.0) 岁。

纳入标准: (1) 年龄 > 18 岁; (2) 远处转移性 RAIR-DTC, 至少有 1 个可测量靶病灶; (3) 安罗替尼治疗前接受足够剂量的左旋甲状腺激素抑制治疗, 维持血清促甲状腺激素 (thyroid stimulating hormone, TSH) ≤ 0.1 mU/L, 根据实体肿瘤疗效评价标准 (response evaluation criteria in solid tumors, RECIST) 1.1, 12 个月内疾病进展 (progressive disease, PD); (4) 安罗替尼一线治疗或索拉非尼治疗失败后安罗替尼二线治疗; (5) 美国东部肿瘤协作组 (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 评分 0~2 分。排除标准: (1) 血清甲状腺球蛋白抗体 (thyroglobulin antibody, TgAb) > 115 kU/L; (2) 安罗替尼治疗前接受过索拉非尼之外的其他分子靶向药物治疗或免疫治疗; (3) 安罗替尼治疗期间接受其他全身或局部治疗, 如放疗、化疗、粒子植入、射频消融等; (4) 合并肺、骨、脑等原发恶性肿瘤, 影响 RAIR-DTC 诊断及疗效评估; (5) 失访或随访数据缺失。

RAIR-DTC 诊断标准 (满足下列条件之一)^[6]: (1) 转移病灶均不摄碘; (2) 同一患者体内部分病灶摄碘, 部分病灶不摄碘, 且生化无缓解; (3) 原本摄碘病灶经¹³¹I 治疗逐渐失去摄碘能力; (4) 病灶摄碘,¹³¹I 治疗后 1 年内 PD; (5) ¹³¹I 累积剂量 > 22.2 GBq, 但疾病无缓解。本研究获得青岛大学附属医院伦理委员会的批准 (伦理批件号: QYFY WZLL 27848), 患者均签署知情同意书。

2. 研究方法。患者均接受安罗替尼 12 mg, 每日 1 次, 口服, 用药 2 周, 停药 1 周, 3 周为 1 个周期, 直至 PD 或出现无法耐受的严重不良反应。用药过程中出现 3 级以下不良反应, 可继续用药并予对症处理; 当出现 3 级及以上不良反应时, 进行药物减量或暂时中断治疗, 并对症处理, 待不良反应缓解后继续治疗, 如不良反应无法缓解并持续加重, 则停用安罗替尼。

安罗替尼治疗前 1 周内完善患者病史、症状、体征、血清学检查 [TSH、甲状腺球蛋白 (thyroglobulin, Tg)、TgAb 等]、影像学检查 (颈部超声、CT、MRI、全身骨显像、PET/CT 等) 等基线资料。安罗替尼治疗期间, 每 3 周复查血清学指标并记录治疗相关不良反应, 每 2~3 个月进行 1 次影像学检查, 以评估安罗替尼治疗有效性及安全性。分别观察并记录安罗替尼一线治疗组和二线治疗组的疗效及不良反应。

末次随访定义为: 本研究末次观察时间前最后 1 次随访或者患者 PD 停药前最后 1 次随访。

3. 疗效评估标准及指标。影像学疗效评估标准参照 RECIST 1.1: 由 2 位具有 5 年以上工作经验的放射科医师每 2~3 个月对靶病灶最大径进行测量, 取所有靶病灶最大径之和计作靶病灶最大径。(1) 完全缓解 (complete response, CR): 转移病灶全部消失; (2) 部分缓解 (partial response, PR): 靶病灶最大径减少 > 30%; (3) PD: 靶病灶最大径增加 > 20% 或出现新病灶; (4) 疾病稳定 (stable disease, SD): 靶病灶最大径变化介于 PR 和 PD 之间。

疗效指标: (1) 客观缓解率 (objective response rate, ORR): CR+PR 患者占比; (2) 疾病控制率 (disease control rate, DCR): CR+PR+SD 患者占比; (3) 血清 Tg 变化率: 计算安罗替尼治疗后第 3、6 周及末次随访时血清 Tg 水平较治疗前基线 Tg 水平变

化率,评估短期及随访末期血清 Tg 治疗反应;(4)末次随访靶病灶最大径变化率:(末次随访靶病灶最大径-治疗前靶病灶最大径基线值)/治疗前靶病灶最大径基线值 $\times 100\%$ 。

4.血清学检测。使用电化学发光免疫分析仪(瑞士 Roche 公司,E170 型)测定患者血清 Tg、TgAb 水平,两者的检测范围分别为 0.04~500.00 $\mu\text{g/L}$ 、10.00~4 000.00 kU/L(正常参考值范围分别为 1.40~78.00 $\mu\text{g/L}$ 、0.00~115.00 kU/L)。血清 Tg 水平 $< 0.04 \mu\text{g/L}$ 为阴性,血清 TgAb 水平 $< 115.00 \text{ kU/L}$ 为阴性。使用化学发光免疫分析仪(德国 Bayer 公司,ADVIA CENTAVRXP 型)测定患者血清 TSH 水平,其检测范围为 0.005~100.000 mU/L(正常参考值为 0.510~4.300 mU/L)。

5.统计学处理。应用 IBM SPSS 26.0 软件处理数据。非正态分布的定量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,定性资料以频数(百分比)表示,采用 Fisher 确切概率法、Kruskal-Wallis 秩和检验分析组间差异。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1.患者基线资料(表 1)。17 例 RAIR-DTC 患者中,甲状腺乳头状癌(papillary thyroid cancer, PTC) 5 例,甲状腺滤泡状癌(follicular thyroid cancer, FTC) 10 例,PTC 合并 FTC 1 例,FTC 合并甲状腺未分化癌(anaplastic thyroid cancer, ATC) 1 例。17 例患者均有远处转移,转移部位以肺(14/17)、骨(9/17)最常见,纵隔淋巴结(3/17)次之;1 例患者在安罗替尼治疗过程中出新发脑转移灶,9 例患者同时存在至少 2 个部位远处转移。安罗替尼治疗前,14 例患者接受了前线治疗(包括 ^{131}I 治疗, ^{125}I 粒子植入治疗,局部放疗,索拉非尼靶向治疗),末次前线治疗停止时间与安罗替尼起始治疗间隔中位时间为 9.70 个月。

2.安罗替尼治疗有效性评价。17 例患者随访时间为 17.3(9.5,21.4)个月,基线 Tg 水平为 2 671.0(258.0,6 070.0) $\mu\text{g/L}$ 。接受安罗替尼治疗后,1 例患者 Tg 持续升高,升高幅度 $< 25\%$;1 例患者治疗 3、6 周 Tg 降低,末次随访 Tg 升高;15 例患者治疗 3、6 周及末次随访血清 Tg 均持续下降,具体见表 2。17 例患者基线靶病灶最大径为 36.46(13.00,54.13) mm,末次随访靶病灶最大径变化率为 -20.0% (-45.0% , -5.2%)。安罗替尼一线治疗组与二线治疗组 Tg 变化率及靶病灶最大径变化率差异均无统计学意义(表 2; H 值:0.000~1.587,均 $P > 0.05$)。

影像学评估结果显示,安罗替尼治疗后 6 个月,6 例(6/17)患者达到 PR,11 例(11/17)达到 SD,ORR、DCR 分别为 6/17、17/17。截至末次随访,除 1 例(1/17)患者因脑转移新发病灶判定为 PD 外,7 例(7/17)达到 PR,9 例(9/17)为 SD,ORR、DCR 分别为 7/17、16/17,安罗替尼一线治疗与二线治疗组间 ORR(6/13 和 1/4; $P = 0.603$)、DCR(13/13 和 3/4; $P = 0.235$)差异无统计学意义。患者安罗替尼治疗前后靶病灶 CT 对比图像见图 1。

3.安罗替尼治疗安全性分析。安罗替尼治疗的 17 例患者中,14 例出现了治疗相关不良反应,主要包括手足皮肤反应(8/17)、高血压(6/17)、乏力(4/17)、腹泻(3/17)、氨基转移酶升高(2/17)、高三酰甘油(2/17)、口腔黏膜炎(2/17)、体质量减轻(1/17)、出血(1/17)。2 例患者发生 3 级及以上不良反应,其中 1 例因腹泻停药 1 周,症状缓解后减量至 10 mg 每日 1 次,用药 2 个月后调整为 12 mg 每日 1 次;1 例患者安罗替尼治疗后 1 个月迅速出现大量血性心包积液、胸腔积液后死亡。

讨 论

靶向治疗已成为有症状或快速进展的复发转移性 RAIR-DTC 患者的标准治疗^[7]。随着临床试验结果相继发布,索拉非尼、仑伐替尼等药物先后获批应用于进展性 RAIR-DTC 的一线靶向治疗。ALTER01032 研究结果显示^[5],安罗替尼治疗组无进展生存(progression-free survival, PFS)较安慰剂组明显延长(40.5 和 8.3 个月; $P < 0.001$),ORR 显著改善(59.2%和 0.0%; $P < 0.001$),总生存(overall survival, OS)获益趋势明显。与 DECISION、SELECT 研究结果横向比较,安罗替尼 PFS 获益更显著,ORR、DCR 获益与仑伐替尼相当,不良反应发生率相对较低,可作为 RAIR-DTC 一线靶向治疗的更优选择^[3-4]。临床试验结果示,安罗替尼在进展性 RAIR-DTC 治疗中显现了显著的有效性和良好的安全性^[5],但相关临床数据鲜有报道^[8]。

本研究结果显示,经安罗替尼治疗后患者血清 Tg 总体下降,与临床试验结果一致。截至末次随访,仅 1 例患者因出现脑转移新发病灶进展,DCR 与临床试验研究结果一致(16/17 和 97.4%),ORR 相对较低(7/17 和 59.2%)^[5]。PFS、OS 均未达到,未能纳入疗效评估。本研究纳入患者经安罗替尼治疗后缩瘤效果相对较差,笔者考虑与以下因素有关:(1)ALTER01032 研究中部分患者仅为局部进展,本研

表 1 行安罗替尼治疗的进展性 RAIR-DTC 患者的临床病理特征基线资料

组别	随访时间 [个月; $M(Q_1, Q_3)$]	性别(例)		年龄(例)		病理类型(例)	
		女	男	<55岁	≥55岁	PTC	FTC
所有患者($n=17$)	17.30(9.45, 21.36)	11	6	8	9	5	10
安罗替尼一线治疗组($n=13$)	17.20(9.45, 21.85)	8	5	5	8	5	7
安罗替尼二线治疗组($n=4$)	19.56(10.05, 20.97)	3	1	3	1	0	3

组别	病理类型(例)			基因突变(例)			转移部位(例)	
	PTC+FTC	FTC+ATC	均未突变	BRAF ^{V600E}	TERT	BRAF ^{V600E} +TERT	局部复发	颈部淋巴结
所有患者($n=17$)	1	1	6	0	10	1	2	3
安罗替尼一线治疗组($n=13$)	0	1	4	0	8	1	2	2
安罗替尼二线治疗组($n=4$)	1	0	2	0	2	0	0	1

组别	转移部位(例)				转移灶是否摄碘(例)			
	纵隔淋巴结	肺	骨	脑	不摄碘	部分摄碘	均摄碘	不详
所有患者($n=17$)	3	14	9	1	8	6	1	2
安罗替尼一线治疗组($n=13$)	2	12	5	0	6	4	1	2
安罗替尼二线治疗组($n=4$)	1	2	4	1	2	2	0	0

组别	前线治疗(例)					末次前线治疗与安罗替尼 初始治疗时间间隔 [个月; $M(Q_1, Q_3)$]	安罗替尼治疗前血清 Tg 基线水平 [$\mu\text{g/L}$; $M(Q_1, Q_3)$]
	无	¹³¹ I 治疗	¹²⁵ I 粒子植入	局部放疗	索拉非尼		
所有患者($n=17$)	3	14	4	3	4	9.70(1.90, 12.05)	2 671.00(258.00, 6 070.00)
安罗替尼一线治疗组($n=13$)	3	10	1	1	0	11.80(6.00, 12.25)	2 494.00(98.30, 5 511.00)
安罗替尼二线治疗组($n=4$)	0	4	3	2	4	1.95(1.27, 3.07)	6 078.50(1 019.50, 62 146.50)

注: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, FTC 为甲状腺滤泡状癌, PTC 为甲状腺乳头状癌, RAIR-DTC 为放射性碘难治性分化型甲状腺癌, TERT 为端粒酶反转录酶, Tg 为甲状腺球蛋白

表 2 不同组进展性 RAIR-DTC 患者安罗替尼治疗后不同时间点血清 Tg 及靶病灶最大径变化率[$M(Q_1, Q_3)$]

组别	血清 Tg 变化率			靶病灶最大径变化率 末次随访
	治疗后 3 周	治疗后 6 周	末次随访	
所有患者($n=17$)	-30.2% (-61.2%, -15.5%)	-64.8% (-90.6%, -32.3%)	-85.8% (-96.1%, -50.7%)	-20.0% (-45.0%, -5.2%)
安罗替尼一线治疗组($n=13$)	-30.2% (-68.4%, -12.1%)	-64.8% (-92.1%, -32.4%)	-86.8% (-98.2%, -50.7%)	-20.0% (-45.0%, -5.2%)
安罗替尼二线治疗组($n=4$)	-39.8% (-55.3%, -18.2%)	-65.1% (-85.7%, -24.8%)	-69.9% (-91.8%, 91.3%)	-1.2% (-21.8%, 38.5%)

究均为远处转移患者,且 9 例患者的转移灶 ≥ 2 个,肿瘤负荷更重,预后更差;(2) 本研究中 4 例患者在索拉非尼一线治疗失败后启用安罗替尼二线治疗,因作用靶点交叉重复,更易出现耐药;(3) 本研究样本量小,随访时间短,存在偏倚。尽管本研究涵盖了较临床试验入组人群病情更重的人群,在维持病情稳定方面仍取得了较一致的结果,在一定程度上证实了安罗替尼能够有效地控制转移灶进展,帮助晚期 RAIR-DTC 患者长期带瘤生存,提高生存质量,延长生存时间。

虽然一线 TKI 治疗的有效性得到临床验证,仍有较多患者一线治疗后出现耐药后进展。多项临床试验结果显示,针对索拉非尼等一线 TKI 治疗失败的

RAIR-DTC 患者,仑伐替尼、卡博替尼、多纳非尼、阿帕替尼等均显著延长 PFS,并显示了良好的缩瘤效果^[4,9-12]。本研究初步探索了安罗替尼在索拉非尼治疗失败后的二线治疗中的有效性,结果显示安罗替尼二线治疗组血清 Tg 较治疗前同样显著下降,血清 Tg 下降率及缩瘤率均不差于一线治疗组,展示了较好的疾病控制力。由于样本例数较少,随访时间相对较短,本研究探索结果仅供临床实践参考,仍需大样本安慰剂随机对照试验进一步验证。

本研究统计了 17 例患者安罗替尼治疗期间发生的药物相关不良反应。截至末次随访,3 例患者未发生任何不良事件,治疗相关不良反应发生率为 14/17,与临床试验结果基本一致^[5]。1 例患者安罗替

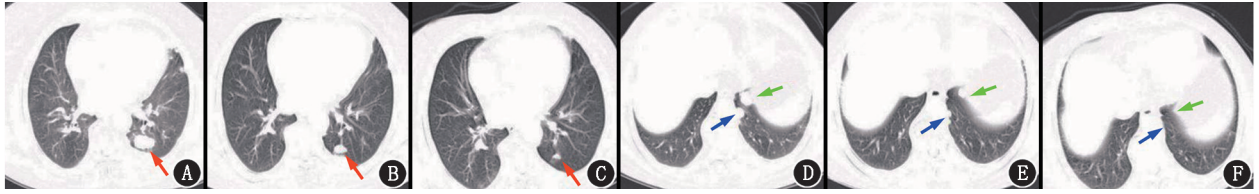


图 1 放射性碘难治性分化型甲状腺癌 (RAIR-DTC) 患者 (女, 52 岁; 行双侧甲状腺癌根治术, 手术病理示甲状腺滤泡状癌, 双肺多发转移, 经 4 次 ^{131}I 治疗后肺转移灶进展) 安罗替尼治疗前后靶病灶 CT 对比图。A. 安罗替尼治疗前左肺下叶靶病灶 1 (红箭头示) 最大径为 28.65 mm; B. 安罗替尼治疗后 2 个月靶病灶 1 (红箭头示) 最大径为 15.02 mm, 缩小约 47.57%; C. 安罗替尼末次随访 (治疗后 22 个月) 靶病灶 1 (红箭头示) 最大径为 9.91 mm, 缩小约 65.41%; D. 安罗替尼治疗前左肺下叶靶病灶 2、3 (分别为绿、蓝箭头所示) 最大径分别为 19.53、13.23 mm; E. 安罗替尼治疗后 2 个月靶病灶 2、3 (分别为绿、蓝箭头所示) 最大径分别为 11.92、9.46 mm, 分别缩小约 38.97%、28.50%; F. 安罗替尼末次随访 (治疗后 22 个月) 靶病灶 2、3 (分别为绿、蓝箭头所示) 消失

尼治疗后 1 个月迅速出现大量心包积液、胸腔积液, 于当地医院急诊就诊后死亡, 无法通过尸检等方式确定死亡原因。急诊穿刺提示心包积液、胸腔积液为血性, 结合患者安罗替尼治疗前无胸膜、心包转移证据, 综合考虑死亡原因倾向于安罗替尼所致胸腔、心包大量出血, 提示抗血管生成 TKI 应用过程中要警惕出血相关不良事件。

综上所述, 安罗替尼在远处转移性 RAIR-DTC 一线治疗中具有明显的有效性及良好的安全性, 有望在索拉非尼治疗失败后发挥重要的补救作用。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 李娇: 研究设计与实施、数据收集与分析、论文撰写; 韩娜: 研究设计、论文审阅; 卢承慧、李凤岐: 研究指导、论文审阅; 王聪聪: 技术支持、研究指导; 赵子龙: 数据收集; 王昊: 研究指导、论文修改; 王叙馥: 研究指导、论文审阅、经费支持

参 考 文 献

- [1] Wassermann J, Bernier MO, Spano JP, et al. Outcomes and prognostic factors in radioiodine refractory differentiated thyroid carcinomas [J]. *Oncologist*, 2016, 21(1): 50-58. DOI: 10.1634/theoncologist.2015-0107.
- [2] Kreissl MC, Janssen M, Nagarajah J. Current treatment strategies in metastasized differentiated thyroid cancer [J]. *J Nucl Med*, 2019, 60(1): 9-15. DOI: 10.2967/jnumed.117.190819.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] Chi Y, Gao M, Zhang Y, et al. Anlotinib in locally advanced or metastatic radioiodine-refractory differentiated thyroid carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter phase II trial [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(suppl 6): S1347. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.10.259.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] Su Y, Cheng S, Qian J, et al. Case report: anlotinib therapy in a patient with recurrent and metastatic RAIR-DTC harboring coexistent TERT promoter and BRAF^{V600E} mutations [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 626076. DOI: 10.3389/fonc.2021.626076.
- [10] 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/S1473-2045(21)00332-6.
- [11] Lin Y, Yang H, Shi F, et al. Donafenib in locally advanced/metastatic, radioactive iodine-refractory, differentiated thyroid cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center phase III clinical trial (DIRECTION) [J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(suppl 7): S1294. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.07.1724.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] 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.

(收稿日期: 2023-03-27)