

碘难治性分化型甲状腺癌的诊断与靶向治疗

丛慧 梁军 林岩松

【摘要】 近年来甲状腺癌的发病率逐年升高,其中分化型甲状腺癌(DTC)占到了90%以上。一部分DTC可在自然状态下或治疗过程中失分化而发展为碘难治性分化型甲状腺癌(RAIR-DTC)。目前有关RAIR-DTC的定义尚未达成共识,这在一定程度上影响了其诊断与治疗。由于RAIR-DTC的治疗效果欠佳,一直是甲状腺癌的治疗难点。随着对甲状腺癌分子病理学研究的深入,分子靶向药物得到了迅速发展,尤其是其在碘难治性甲状腺癌中的应用取得了明显的效果,为甲状腺癌的治疗开辟了新的方向。

【关键词】 诊断;碘难治性分化型甲状腺癌;分子靶向治疗

Diagnosis and targeted therapy of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer

Cong Hui*, Liang Jun, Lin Yansong. * Department of Nuclear Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Beijing 100730, China
Corresponding author: Liang Jun, Email: liangjun59@126.com; Lin Yansong, Email: linys@pumch.cn

【Abstract】 During the last few decades, the incidence of thyroid cancers has been escalating globally, with differentiated thyroid cancer(DTC) accounting for 90% of the cases. A portion of DTC dedifferentiates and becomes radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer (RAIR-DTC), naturally or during cancer management. Currently, no consensus exists regarding the definition of RAIR-DTC, which to a certain extent influences its diagnosis and treatment. RAIR-DTC has always been a problem because its management lacks efficiency. As the understanding on the molecular pathophysiology of thyroid cancer continues to improve, targeted agents develop quickly, particularly in the treatment of RAIR-DTC, which will open up new directions for the management of thyroid cancer.

【Key words】 Diagnosis; Radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer; Molecular targeted therapy

近几年来甲状腺癌的发病率在全球范围内逐渐上升。在美国,过去10年甲状腺癌的发病率以平均每年6.4%的增幅上升^[1]。2010年,我国甲状腺癌的发病率为6.42/10万,居女性恶性肿瘤发病率的第十位,且近几年来发病率逐年升高^[2-3]。其中,包括甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)、甲状腺滤泡状癌(follicular thyroid carcinoma, FTC)及Hürthle细胞甲状腺癌(Hürthle cell thyroid carcinoma, HTC)在内的分化型甲状腺癌(differentiated thyroid cancer, DTC)占到了约90%以上^[4]。绝

大多数DTC患者经过手术、¹³¹I治疗和甲状腺素抑制治疗后预后良好,可长期生存,但仍有5%~23%的患者出现远处转移^[5-11]。远处转移的患者中又有1/3会在自然状态下或治疗过程中逐渐失分化,丧失摄碘能力,最终发展为碘难治性分化型甲状腺癌(radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer, RAIR-DTC)^[12]。RAIR-DTC患者的生存时间较摄碘良好者大大缩短,平均生存期仅为3~5年,10年生存率为10%。目前,RAIR-DTC的定义尚未达成共识,这在一定程度上影响了它的诊断与治疗。RAIR-DTC的治疗主要包括远处转移灶的切除、常规化学治疗及外放射治疗,但治疗效果欠佳。近几年来,随着甲状腺癌分子病理学的研究进展,甲状腺癌的复发、转移、失分化、血管生成等信号通路的异常激活被逐步发现,一系列针对丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase,

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2015.01.007

基金项目:国家自然科学基金(30970850);卫生行业科研专项(201202012)

作者单位:100730,中国医学科学院北京协和医学院,北京协和医院核医学科(丛慧,林岩松);266003,青岛大学附属医院肿瘤科(丛慧,梁军)

通信作者:梁军(Email:liangjun59@126.com);林岩松(Email:linys@pumch.cn)

MAPK)、磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol 3-hydroxy kinase, PI3K)等通路上多种激酶等靶点的抑制剂被开发出来,为RAIR-DTC的治疗带来了希望。本文将从RAIR-DTC的诊断与靶向治疗两个方面进行综述。

1 碘难治性甲状腺癌的诊断

RAIR-DTC的明确对后续治疗的选择具有重要意义,但目前其定义的界定仍有异议。RAIR-DTC主要表现为4种情况^[2]:(1)远处转移灶在初次¹³¹I治疗后未摄碘。此类患者通常无法从¹³¹I治疗中获益。对影像学检查提示远处转移而诊断性全身显像显示阴性的患者,即使在后续¹³¹I治疗后全身显像中病灶出现摄碘,也难以从¹³¹I治疗中获益^[3]。(2)远处转移灶经多次¹³¹I治疗后逐渐丧失摄碘能力。这通常见于多发、体积较大的转移灶,病灶中摄碘较好的细胞被逐渐清除,而摄碘较差的细胞保留下来导致转移灶最终不摄碘。(3)远处转移灶经¹³¹I治疗后表现为仅部分病灶摄碘。此类患者常表现为多发转移且转移灶体积较大,通过比较¹⁸F-FDG PET或CT等影像学检查与¹³¹I全身显像结果可发现非摄碘病灶。这些非摄碘病灶(尤其是¹⁸F-FDG摄取阳性的病灶)容易在后续治疗过程中出现进展,使患者无法从¹³¹I治疗中获益^[4-6]。(4)远处转移灶经¹³¹I治疗后摄碘但在一定时间内出现疾病进展。已有研究发现,经规范的¹³¹I治疗后病灶出现进展常导致后续¹³¹I治疗无效^[7]。另外,对于远处转移灶经多次¹³¹I治疗(尤其是¹³¹I累积剂量>22200 MBq)后均摄碘且病情保持稳定,根据实体瘤疗效评价标准不足以判定为进展的患者是否应判作RAIR-DTC目前仍不明确。这类患者经后续¹³¹I治疗治愈的可能性低^[8],而包括继发肿瘤和白血病在内的不良反应发生率可能大大提高^[9],是否应继续进行¹³¹I治疗目前仍存在争议。对于既往行¹³¹I治疗后病灶显著摄碘,¹⁸F-FDG摄取少,无不良反应的患者可考虑继续行¹³¹I治疗;而对于摄碘但PET显像上呈¹⁸F-FDG高摄取的病灶,经¹³¹I治疗后完全缓解的可能性较¹⁸F-FDG低摄取者降低^[15-16]。衡量患者是否应继续进行¹³¹I治疗不能仅依据病灶¹⁸F-FDG摄取情况,还需结合多方面因素综合考虑。

在实际临床工作及试验研究中,应用的RAIR-DTC定义各有不同。Brose等^[20]将其定义为:在低

碘饮食及足够升高的TSH(或重组人TSH)刺激下,¹³¹I治疗后全身显像中靶病灶未见¹³¹I摄取。也有将其简化界定为:¹³¹I治疗后全身显像中病灶不摄碘或经¹³¹I治疗后病灶仍进展^[21]。在一项评估组蛋白去乙酰化酶抑制剂罗米地辛对碘难治性甲状腺癌再摄碘的作用的II期临床试验中,研究者将¹³¹I全身显像提示病灶不摄碘或碘摄取不足(2名内分泌科或核医学科医师单独评估后均判断为显像模糊或极少摄碘)定义为RAIR-DTC^[22]。随着临床循证医学和影像学技术的发展,融合肿瘤学、核医学、内分泌学、放射学等多学科团队医师的综合判断被应用于RAIR-DTC的界定。Sacks和Braunstein^[23]提出,临床或影像学证据(表1)显示至少有1个非摄碘病灶者即可判定为RAIR-DTC,包括RAIR-DTC和在¹³¹I治疗后逐渐出现的碘抵抗性DTC。¹³¹I治疗前需明确TSH升至足够高水平,严格低碘饮食、避免补充碘剂和应用含碘造影剂。准确判断RAIR-DTC有利于患者及时选择后续合适的治疗措施,避免不必要的¹³¹I治疗。

表1 碘难治性分化型甲状腺癌定义

Table 1 Definition of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer

证据类型	碘难治性分化型甲状腺癌诊断指标
临床证据	根据实体瘤疗效评价标准,符合下列任何一项后出现疾病进展:① ¹³¹ I累积剂量>22200 MBq;②16个月内行单次剂量≥3700 MBq的 ¹³¹ I治疗;③每2次时间间隔<16个月、剂量≥3700 MBq的 ¹³¹ I治疗中,至少有1次在 ¹³¹ I治疗超过16个月后发现疾病进展。
影像学证据	符合以下任意一项:①诊断性或治疗后全身显像提示至少1个非摄碘病灶;② ¹³¹ I治疗后CT、MRI、骨扫描提示病灶进展;③ ¹⁸ F-FDG PET显像提示新病灶或病灶代谢活性(SUV)较前增高。
具有提示作用的证据	¹³¹ I治疗后肿瘤标志物水平增高(比如甲状腺球蛋白)

2 碘难治性甲状腺癌的靶向治疗

随着对与DTC发病机制相关的信号通路认识的深入,靶向药物开始用于RAIR-DTC的治疗。目前研究已经证实,遗传学改变及后续细胞内信号通路异常是DTC发生的重要分子病理生理机制^[24-26]。其中,大多数研究显示,DTC的发生与RAS-RAF-MEK-ERK(其中,RAS:原癌基因c-ras的表达产物;RAF:与细胞增殖、分化、生存、附着及血管生成的调节密切相关;MEK:丝裂原活化蛋白激酶/胞外信号调节激酶的激酶;ERK:胞外信号调

表 2 用于进展期甲状腺癌治疗的靶向药物的相关 II 期临床实验

Table 2 Phase II trials of targeted agents in advanced thyroid cancer

靶向药物	例数	组织学类型	治疗疗效			
			CR	PR	SD	中位 PFS
范得他尼(300 mg, 每天 1 次)						
Leboulleux 等 ^[27]	145 (范得他尼组 72 例; 安慰剂组 73 例)	DTC	NR	ORR: 8.3% (范得他尼组) vs. 5.5% (安慰剂组)	DCR: 56.9% (范得他尼组) vs. 42.5% (安慰剂组)	11 个月 (范得他尼组) vs. 5.8 个月 (安慰剂组)
索拉非尼(400 mg, 每天 2 次)						
Gupta-Abramson 等 ^[29]	30	DTC	0	23%	53%	79 周
Keefe 等 ^[30]	55	DTC(47 例); MTC(3 例); ATC(5 例)	0	DTC: 38%	DTC: 47%	21.6 个月; (DTC: 22.2 个月)
Kloos 等 ^[31]	56	DTC(52 例); ATC(4 例)	0	PTC: 15%; FTC/HTC: 0%	PTC: 56%; FTC/HTC: 82%	15 个月
Hoftijzer 等 ^[32]	32	DTC	0	25% (PTC: 22%; FTC: 49%)	34% (PTC: 67%; FTC: 36%)	13.4 个月
Ahmed 等 ^[33]	34	DTC(19 例); MTC(15 例)	0	6 个月时: 15%; 12 个月时: 21%	6 个月时: 73%; 12 个月时: 65%	19 个月时: NR
Capdevila 等 ^{[34]a}	30	DTC(15 例); MTC(12 例); ATC(3 例)	0	30%	36%	11.6 个月
Schneider 等 ^[28]	31	DTC	0	31%	42%	18 个月
舒尼替尼(37.5 mg 每天 1 次或 50 mg 每天 1 次, 服药 4 周, 停药 2 周)						
Carr 等 ^[36]	33	DTC(26 例); MTC(7 例)	7%	25%	48%	NR
阿西替尼(5 mg, 每天 2 次)						
Cohen 等 ^[38]	60	PTC(30 例); FTC(15 例); MTC(11 例); ATC(2 例); 其他(2 例)	0	38% (PTC: 33%; FTC: 60%; MTC: 18%; ATC: 50%; 其他: 50%)	30% (PTC: 33%; FTC: 27%; MTC: 27%; ATC: 0; 其他: 50%)	15 个月
莫特塞尼(125 mg, 每天 1 次)						
Sherman 等 ^[40]	93	DTC	0	14%	67%	40 周
帕唑帕尼(800 mg, 每天 1 次)						
Bible 等 ^[41]	37	DTC	0	49% (PTC: 33%; FTC: 73%; HTC: 45%)	NR	11.7 个月
乐伐替尼(E7080; 24 mg, 每天 1 次)						
Sherman 等 ^[42]	58	DTC	0	50%	NR	12.6 个月

注: 表中, a: 是对一项西班牙“关怀使用项目”的回顾性研究, 应用索拉非尼 400 mg, 每天 2 次; MTC: 甲状腺髓样癌; ATC: 甲状腺未分化癌; DCR: 疾病控制率; DTC: 分化型甲状腺癌; FTC: 甲状腺滤泡状癌; HTC: Hürthle 细胞甲状腺癌; PTC: 甲状腺乳头状癌; NR: 未报道; ORR: 客观缓解率; PFS: 无进展生存时间; PR: 部分缓解; CR: 完全缓解; SD: 疾病稳定。

节激酶)和 PI3K/Akt/mTor(其中, Akt: 蛋白激酶 B; mTor: 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白) 信号通路的激活有关^[25-26]。针对这些通路的抑制剂可减少肿瘤细胞和内皮细胞中的信号转导, 抑制血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)信号转导从而抑制血管生成, 显示出了良好的应用前景。

目前, 靶向药物用于治疗进展期、RAIR-DTC 的 II 期临床试验显示了良好的缓解率, 受到了越来越多的关注。用于 RAIR-DTC 治疗的靶向药物包括范得他尼(vandetanib)、索拉非尼(sorafenib)、舒尼替尼(sunitinib)、阿西替尼(axitinib)、帕唑帕尼(pazopanib)和莫特塞尼(motesanib)等。表2总结了目前用于进展期甲状腺癌治疗的靶向药物的相关 II 期临床试验。各靶向药物在其临床试验中的有效率因受到受试者筛选标准不同的影响而无法直接比较, 需结合试验设计背景进行评判。

2.1 范得他尼

范得他尼是一种口服小分子多靶点酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI), 可通过抑制 RET(一种酪氨酸激酶受体)、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)等多种酪氨酸激酶而抑制肿瘤的生长和转移。加拿大、欧洲、瑞士及美国均已批准范得他尼用于晚期甲状腺髓样癌(medullary thyroid cancer, MTC)的治疗。它可明显延长此类患者的无进展生存期(progression-free survival, PFS)。

在 Leboulleux 等^[27]报道的范得他尼治疗进展性 RAIR-DTC 的 II 期临床试验中, 虽然范得他尼组患者的客观缓解率(objective response rate, ORR) $<10\%$, 但此组患者的中位 PFS 达 11.1 个月, 较安慰剂组(5.9 个月)明显提高($P=0.017$)。最常见的不良反应包括按心率矫正的 QT 间期延长、腹泻、虚弱及乏力。

2.2 索拉非尼

索拉非尼是一种由 Bayer 和 Onxy 公司共同研制的小分子多激酶抑制剂, 一方面靶向作用于 RET/MEK/ERK 通路中的 RAF 激酶, 阻断肿瘤细胞增殖、抑制生长; 另一方面靶向作用于 VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3 和血小板衍生生长因子受体 β (platelet-derived growth factor receptor- β , PDGFR- β)而阻断肿瘤新生血管生成。2005 年 12 月索拉非

尼被美国食品及药品管理局批准用于治疗晚期肾细胞癌。近年来, 在索拉非尼治疗 RAIR-DTC 的 II 期及 III 期临床试验中观察到了良好的治疗效果^[28-35], 2013 年 11 月, 索拉非尼被美国食品及药品管理局批准用于转移性 RAIR-DTC 的治疗, 成为 40 年内第 2 个被批准用于该治疗的药物。

近年来, 针对索拉非尼治疗晚期甲状腺癌的有效性及其安全性进行了多项 II 期临床试验^[28-34], 共纳入了 268 例患者, 其中位 PFS 为 11.6~22.2 个月, 15%~38% 的患者达到了部分缓解(partial remission, PR), 34%~82% 的患者呈疾病稳定(steady disease, SD)。

2013 年, Brose 等^[35]开展了一项应用索拉非尼治疗局部晚期或转移性 RAIR-DTC 的 III 期国际多中心、安慰剂对照临床试验(DECISION; Clinical-Trial.gov identifier: NCT00984282)。该研究共纳入 417 例局部晚期或转移性 RAIR-DTC 患者(索拉非尼组 207 例、安慰剂组 210 例), 这些患者均在入组前 14 个月内出现疾病进展且既往未接受全身性治疗。试验达到了主要终点, 索拉非尼组与安慰剂组患者的中位 PFS 分别为 10.8 个月和 5.8 个月, PR 率分别为 12.2% 和 0.5% ($P=0.001$), SD 超过 6 个月的患者分别达 42% 和 33%。常见不良反应包括手足综合征、腹泻、脱发、体重下降、皮疹及高血压等。

2.3 舒尼替尼

舒尼替尼是一种多靶点 TKI, 能够作用于 VEGFR-1、VEGFR-2、PDGFRs、干细胞因子受体 [c-KIT 受体(c-KIT 为酪氨酸激酶受体蛋白家族的重要成员之一)]、FMS 样酪氨酸激酶 3 以及 RET 等多个靶点, 具有抗肿瘤和抗血管生成的双重作用。它已被批准用于治疗对标准疗法无响应或无法耐受的胃肠道基质肿瘤和转移性肾癌。PTC 患者中, 2%~60% 的患者存在 RET 突变或重排。而血清中 VEGF 水平的升高常与 PTC 预后不良有关。舒尼替尼对 RET 及 VEGFR 的抑制作用使其用于治疗 RAIR-DTC 成为可能。

一项纳入 35 例甲状腺癌患者的 II 期临床试验观察了舒尼替尼治疗晚期甲状腺癌的疗效。试验纳入了 7 例 MTC 和 28 例 DTC, 在 33 例可评价的患者中, 3% 的患者达到完全缓解、28% 的患者达 PR、46% 的患者达 SD^[36]。常见不良反应包括乏力、

中性粒细胞减少、手足综合征、腹泻及白细胞减少症。

2.4 阿西替尼

阿西替尼是一种第二代 VEGFR 抑制剂,可强效选择性拮抗 VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3,另外还可抑制 PDGFR- β 及 c-KIT。美国、欧盟已批准阿西替尼应用于既往全身治疗失败后的晚期肾细胞癌的治疗。

2008 年的一项观察阿西替尼治疗进展期、无法从手术及 ^{131}I 治疗中获益的甲状腺癌的 II 期多中心临床试验,共纳入 60 例甲状腺癌患者。其中 30% 的患者经治疗后达到了 PR,38% 的患者 SD 持续 16 周以上,中位 PFS 为 18.1 个月^[37]。通过后续研究,2014 年,Cohen 等^[38]对该临床试验的最终随访结果进行了报道。结果显示,阿西替尼对不同组织学类型甲状腺癌均有作用,ORR 为 38%,另有 30% 的患者 SD 时间 ≥ 16 周,中位 PFS 为 15 个月,中位缓解持续时间为 21 个月。最常见的 3 级或 4 级不良反应包括高血压、蛋白尿、腹泻、体重下降及乏力。

2.5 莫特塞尼

莫特塞尼是一种口服 TKI,作用于 VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3、PDGFR 及 c-KIT。在一项应用莫特塞尼治疗包括 DTC 在内的进展期实体瘤的 I 期试验中观察到了其抗肿瘤活性^[39]。

在一项 Sherman 等^[40]报道的莫特塞尼用于治疗进展性 RAIR-DTC 的 II 期临床试验中,共纳入 93 例 DTC 患者。应用莫特塞尼后 ORR 为 14%,67% 的患者呈 SD,其中 35% 的患者 SD 时间超过 24 周,中位缓解持续时间为 32 周,中位 PFS 为 40 周。常见不良反应包括腹泻、高血压、乏力及体重下降。

2.6 帕唑替尼

帕唑替尼是一种新型的多靶点 TKI,可以靶向抑制 VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3、PDGFR- α 、PDGFR- β 及 c-KIT。2009 年已被美国批准用于晚期肾细胞癌的治疗。

一项观察应用帕唑替尼治疗转移性、进展迅速的 RAIR-DTC 的有效性及安全性的 II 期临床试验发现,可评价的 37 例患者中,49% 的患者达 PR,其中 66% 的患者缓解持续时间超过 1 年,中位 PFS 为 11.7 个月。其缓解率明显高于其他 TKIs,考虑这可能与患者纳入标准不同有关。常见的不良反应

包括乏力、皮肤及毛发色素减退、腹泻、恶心等^[41]。

2.7 乐伐替尼

乐伐替尼是一种口服多靶点 TKI,靶向作用于 VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3、成纤维细胞生长因子受体 1(fibroblast growth factor receptor-1, FGFR-1)、FGFR-2、FGFR-3、FGFR-4、RET、c-KIT 及 PDGFR- β ,通过干扰血管生成发挥抗肿瘤作用。目前有关乐伐替尼单药或联合细胞毒性药物用于治疗包括甲状腺癌在内的多种实体瘤的临床试验正在进行。

在一项乐伐替尼治疗晚期甲状腺癌的多中心 II 期临床试验中,纳入了 58 例 RAIR-DTC。应用乐伐替尼后 PR 率及 SD 率分别为 59% 及 36%,中位 PFS 为 13.3 个月。与治疗相关的常见不良反应包括高血压、蛋白尿、体重下降、腹泻及乏力^[42]。

3 结语

RAIR-DTC 的治疗一直是甲状腺癌治疗的难点,及时、准确诊断是后续治疗的关键。这些患者的治疗应结合外科、病理科、核医学科、放疗科、肿瘤内科等多学科团队的协同综合治疗。目前靶向治疗药物显示出良好的应用前景,相信靶向治疗不久将改变甲状腺癌尤其是晚期碘难治性甲状腺癌的综合治疗策略及格局。

参 考 文 献

- [1] SEER Cancer Statistics Factsheets: Thyroid Cancer [DB/OL]. Bethesda(MD): National Cancer Institute [2015-01-06]. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html>.
- [2] 陈万青,张思维,曾红梅,等.中国 2010 年恶性肿瘤发病与死亡[J].中国肿瘤,2014,23(1): 1-10.
- [3] 孙嘉伟,许晓君,蔡秋茂,等.中国甲状腺癌发病趋势分析[J].中国肿瘤,2013,22(9): 690-693.
- [4] Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, et al. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U. S., 1985-1995[J]. Cancer, 1998, 83(12): 2638-2648.
- [5] Brown AP, Greening WP, McCready VR, et al. Radioiodine treatment of metastatic thyroid carcinoma: the Royal Marsden Hospital experience[J]. Br J Radiol, 1984, 57(676): 323-327.
- [6] Schlumberger M, Tubiana M, De Vathaire F, et al. Long-term results of treatment of 283 patients with lung and bone metastases from differentiated thyroid carcinoma[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1986, 63(4): 960-967.
- [7] Ruegamer JJ, Hay ID, Bergstralh EJ, et al. Distant metastases in differentiated thyroid carcinoma: a multivariate analysis of prognostic

- variables[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1988, 67(3): 501–508.
- [8] Schlumberger M, Challeton C, De Vathaire F, et al. Radioactive iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastases from thyroid carcinoma[J]. *J Nucl Med*, 1996, 37(4): 598–605.
- [9] Mihailovic J, Stefanovic L, Malesevic M, et al. The importance of age over radioiodine avidity as a prognostic factor in differentiated thyroid carcinoma with distant metastases [J]. *Thyroid*, 2009, 19(3): 227–232.
- [10] Pacini F, Cetani F, Miccoli P, et al. Outcome of 309 patients with metastatic differentiated thyroid carcinoma treated with radioiodine [J]. *World J Surg*, 1994, 18(4): 600–604.
- [11] Lee J, Soh EY. Differentiated thyroid carcinoma presenting with distant metastasis at initial diagnosis clinical outcomes and prognostic factors[J]. *Ann Surg*, 2010, 251(1): 114–119.
- [12] Schlumberger M, Brose M, Elisei R, et al. Definition and management of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, 2(5): 356–358.
- [13] Sabra MM, Grewal RK, Tala H, et al. Clinical outcomes following empiric radioiodine therapy in patients with structurally identifiable metastatic follicular cell-derived thyroid carcinoma with negative diagnostic but positive post-therapy ¹³¹I whole-body scans[J]. *Thyroid*, 2012, 22(9): 877–883.
- [14] Sgouros G, Kolbert KS, Sheikh A, et al. Patient-specific dosimetry for ¹³¹I thyroid cancer therapy using ¹²⁴I PET and 3-dimensional-internal dosimetry (3D-ID) software[J]. *J Nucl Med*, 2004, 45(8): 1366–1372.
- [15] 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.
- [16] Leboulleux S, El Bez I, Borget I, et al. Post-Radioiodine Treatment Whole Body Scan in the Era of Fluorodesoxyglucose Positron Emission Tomography for Differentiated Thyroid Carcinoma with elevated serum thyroglobulin levels [J/OL]. *Thyroid*, 2012 [2015-01-06]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22667339>. [published online ahead of print].
- [17] Vaisman F, Tala H, Grewal R, et al. In differentiated thyroid cancer, an incomplete structural response to therapy is associated with significantly worse clinical outcomes than only an incomplete thyroglobulin response[J]. *Thyroid*, 2011, 21(12): 1317–1322.
- [18] Durante C, Haddy N, Baudin E, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(8): 2892–2899.
- [19] Rubino C, de Vathaire F, Dottorini ME, et al. Second primary malignancies in thyroid cancer patients[J]. *Br J Cancer*, 2003, 89(9): 1638–1644.
- [20] Brose MS, Nutting CM, Sherman SI, et al. Rationale and design of decision: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase II trial evaluating the efficacy and safety of sorafenib in patients with locally advanced or metastatic radioactive iodine (RAI)-refractory, differentiated thyroid cancer [J/OL]. *BMC Cancer*, 2011, 11: 349 [2015-01-06]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3164634>.
- [21] Marotta V, Ramundo V, Camera L, et al. Sorafenib in advanced iodine-refractory differentiated thyroid cancer: efficacy, safety and exploratory analysis of role of serum thyroglobulin and FDG-PET [J]. *Clin Endocrinol(Oxf)*, 2013, 78(5): 760–767.
- [22] Sherman EJ, Su YB, Lyall A, et al. Evaluation of romidepsin for clinical activity and radioactive iodine reuptake in radioactive iodine-refractory thyroid carcinoma[J]. *Thyroid*, 2013, 23(5): 593–599.
- [23] Sacks W, Braunstein GD. Evolving approaches in managing radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer[J]. *Endocr Pract*, 2014, 20(3): 263–275.
- [24] Fassnacht M, Kreissl MC, Weismann D, et al. New targets and therapeutic approaches for endocrine malignancies[J]. *Pharmacol Ther*, 2009, 123(1): 117–141.
- [25] Vasko VV, Saji M. Molecular mechanisms involved in differentiated thyroid cancer invasion and metastasis. *Curr Opin Oncol*, 2007, 19(1): 11–17.
- [26] Nikiforova MN, Nikiforov YE. Molecular genetics of thyroid cancer: implications for diagnosis, treatment and prognosis[J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2008, 8(1): 83–95.
- [27] Leboulleux S, Bastholt L, Krause T, et al. Vandetanib in locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(9): 897–905.
- [28] Schneider TC, Abdulrahman RM, Corssmit EP, et al. Long-term analysis of the efficacy and tolerability of sorafenib in advanced radio-iodine refractory differentiated thyroid carcinoma: final results of a phase II trial[J]. *Eur J Endocrinol*, 2012, 167(5): 643–650.
- [29] Gupta-Abramson V, Troxel AB, Nellore A, et al. Phase II trial of sorafenib in advanced thyroid cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(29): 4714–4719.
- [30] Keefe SM, Troxel AB, Rhee K, et al. Phase II trial of sorafenib in patients with advanced thyroid cancer[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(suppl):5562[2015-01-06]. http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/29/15_suppl/5562?sid=e9e4a730-7f44-4fc1-9cd9-9704755e7c8a.
- [31] Kloos RT, Ringel MD, Knopp MV, et al. Phase II trial of sorafenib in metastatic thyroid cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(10): 1675–1684.
- [32] Hoftijzer H, Heemstra KA, Morreau H, et al. Beneficial effects of sorafenib on tumor progression, but not on radioiodine uptake, in patients with differentiated thyroid carcinoma[J]. *Eur J Endocrinol*, 2009, 161(6): 923–931.
- [33] Ahmed M, Barbachano Y, Riddell A, et al. Analysis of the efficacy and toxicity of sorafenib in thyroid cancer: a phase II study in a

- UK based population[J]. Eur J Endocrinol, 2011, 165(2): 315-322.
- [34] Capdevila J, Iglesias L, Halperin I, et al. Sorafenib in metastatic thyroid cancer[J]. Endocr Relat Cancer, 2012, 19(2): 209-216.
- [35] Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, et al. Sorafenib in radioiodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial[J]. Lancet, 2014, 384(9940): 319-328.
- [36] Carr LL, Mankoff DA, Goulart BH, et al. Phase II study of daily sunitinib in FDG-PET-positive, iodine-refractory differentiated thyroid cancer and metastatic medullary carcinoma of the thyroid with functional imaging correlation[J]. Clin Cancer Res, 2010, 16(21): 5260-5268.
- [37] Cohen EE, Rosen LS, Vokes EE, et al. Axitinib is an active treatment for all histologic subtypes of advanced thyroid cancer: results from a phase II study[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(29): 4708-4713.
- [38] Cohen EE, Tortorici M, Kim S, et al. A Phase II trial of axitinib in patients with various histologic subtypes of advanced thyroid cancer: long-term outcomes and pharmacokinetic/pharmacodynamic analyses[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2014, 74(6): 1261-1270.
- [39] Rosen LS, Kurzrock R, Mulay M, et al. Safety, pharmacokinetics, and efficacy of AMG 706, an oral multikinase inhibitor, in patients with advanced solid tumors[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(17): 2369-2376.
- [40] Sherman SI, Wirth LJ, Droz JP, et al. Motesanib diphosphate in progressive differentiated thyroid cancer [J]. N Engl J Med, 2008, 359(1): 31-42.
- [41] Bible KC, Suman VJ, Molina JR, et al. Efficacy of pazopanib in progressive, radioiodine-refractory, metastatic differentiated thyroid cancers: results of a phase 2 consortium study[J]. Lancet Oncol, 2010, 11(10): 962-972.
- [42] Sherman SI, Jarzab B, Cabanillas ME, et al. A phase II trial of the multitargeted kinase inhibitor E7080 in advanced radioiodine (RAI)-refractory differentiated thyroid cancer(DTC)[J/OL]. J Clin Oncol, 2011, 29(suppl 15): 5503[2015-01-06]. http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/29/15_suppl/5503?sid=0d6ff59e-7497-4112-bf1d-8c58dd0b8bd4.

(收稿日期: 2015-01-06)

·读者·作者·编者·

2015 年本刊可直接使用缩写形式的常用词汇

- ATP**(adenosine-triphosphate), 三磷酸腺苷
- CI**(confidence interval), 可变区间
- CT**(computed tomography), 计算机断层摄影术
- CV**(coefficient of variation), 变异系数
- DNA**(deoxyribonucleic acid), 脱氧核糖核酸
- DTPA**(diethylene-triaminepentaacetic acid), 二亚乙基三胺五乙酸
- FDG**(fluorodeoxyglucose), 氟脱氧葡萄糖
- GTV**(gross tumor volume), 大体肿瘤体积
- IL**(interleukin), 白细胞介素
- IMRT**(intensity-modulated radiation therapy), 调强适形放疗
- MDP**(methylenediphosphonate), 亚甲基二膦酸盐
- MIBI**(methoxyisobutylisonitrile), 甲氧基异丁基异腈
- MRI**(magnetic resonance imaging), 磁共振成像
- MTT**(3-(4, 5-dimethylthiazol-2-yl)-2, 5-diphenyltetrazolium bromide), 四甲基偶氮唑盐
- PBS**(phosphate-buffered solution), 磷酸盐缓冲液
- PCR**(polymerase chain reaction), 聚合酶链反应
- PET**(positron emission tomography), 正电子发射断层显像术
- RNA**(ribonucleic acid), 核糖核酸
- ROI**(region of interest), 感兴趣区
- RT-PCR**(reverse transcription-polymerase chain reaction), 逆转录-聚合酶链反应
- SER**(sensitization enhancement ratio), 放射增敏比
- SPECT**(single photon emission computed tomography), 单光子发射计算机断层显像术
- SUV**(standardized uptake value), 标准化摄取值
- SUV_{max}**(maximum standardized uptake value), 最大标准化摄取值
- SUV_{min}**(minimum standardized uptake value), 最小标准化摄取值
- T₃**(triiodothyronine), 三碘甲腺原氨酸
- T₄**(throxine), 甲状腺素
- TNF**(tumor necrosis factor), 肿瘤坏死因子
- TNM**(tumor, node, metastasis), 肿瘤、结节、转移
- T/NT**(the ratio of target to non-target), 靶/非靶比值
- TSH**(thyroid-stimulating hormone), 促甲状腺激素
- WBC**(white blood cell count), 白细胞计数

本刊编辑部