



· 专家述评 ·



杨爱民，西安交通大学第一附属医院核医学科主任、核医学科系主任，二级主任医师、教授、博士研究生导师。中国临床肿瘤学会核医学专家委员会候任主任委员，中国医师协会核医学医师分会常委，中国抗癌协会肿瘤核医学专业委员会常委，中国临床肿瘤学会甲状腺癌专家委员会常委，中国影像技术研究会核医学分会常务委员，中国医师协会核医学分会委员、组织工作委员会委员、继续教育学组委员，中华医学会核医学分会学科建设委员会委员、学科技术与继续教育学组委员、医保政策工作委员会委员，陕西省医师协会核医学医师分会会长，陕西省住院医师规范化培训专家指导委员会核医学组长，陕西省医学传播学会核医学专业委员会会长，陕西省核医学与分子影像学会副主任委员，全国高等院校本科临床医学专业国际化教育十三五规划教材编写指导委员会委员，《中华核医学与分子影像杂志》《国际放射医学核医学杂志》通讯编委，国家自然科学基金一审评委。近年来主持国家自然科学基金面上项目2项，省部级课题9项；发表学术论文70余篇，其中在SCI收录期刊上发表20余篇，参编行业指南、专家共识7部。参与全国临床多中心研究3项，新药多纳非尼临床研究1项。获得省部级科技进步二等奖3项。主编、参编教育部面向二十一世纪核医学教材专著等5部。

碘难治性分化型甲状腺癌的治疗进展及展望

耿倩倩，杨爱民

西安交通大学第一附属医院核医学科，陕西 西安 710061

〔摘要〕大多数分化型甲状腺癌患者能够从手术、放射性碘-131和促甲状腺激素（thyroid-stimulating hormone, TSH）抑制治疗中获益，预后良好。一旦发展为碘难治性甲状腺癌，则预后较差且治疗手段有限、治疗效果局限，是近年来的研究热点。随着对肿瘤发生、发展机制的深入研究以及各种诊疗技术的快速发展，新药物和新疗法在碘难治性甲状腺癌领域均有显著进展。新型靶向药物的研发，为碘难治性甲状腺癌治疗带来了革命性的突破。其中以索拉非尼和仑伐替尼为代表的多靶点酪氨酸激酶抑制剂（multi-target tyrosine kinase inhibitor, mTKI）能够显著延长患者的无进展生存期，开启了碘难治性甲状腺癌靶向治疗的新时代。卡博替尼作为TKI治疗失败后的二线治疗也取得了令人瞩目的疗效。国产TKI药物如阿帕替尼和安罗替尼在碘难治性甲状腺癌靶向治疗中的疗效和安全性方面表现俱佳，备受关注。此外靶向*BRAF* V600E突变、*RET*融合及*NTRK*融合基因的特异性靶点酪氨酸激酶抑制剂（达拉非尼、普拉替尼/塞普替尼、拉罗替尼）使得碘难治性分化型甲状腺癌跨进了精准治疗时代。对于存在*RET*融合/*NTRK*融合者，指南推荐首先选择特异性靶点酪氨酸激酶抑制剂，优于泛靶点激酶抑制剂；若无上述基因突变者，泛靶点激酶抑制剂（索拉非尼和仑伐替尼）是标准的一线治疗选择。MEK抑制剂（司美替尼）辅助诱导再分化有望恢复碘难治性甲状腺癌患者的部分摄碘功能，在此基础上的靶碘联合治疗未来也将是一个非常具有前途的策略。而免疫检查点抑制剂单药治疗碘难治性甲状腺癌的结果并不乐观，但其与TKI的联合应用则显示出一定的安全性和有效性，值得期待。由于耐药以及无法耐受的不良反应等原因，积极探索新疗法是十分必要的。核医学分子影像指导下的放射性核素治疗或将为碘难治性甲状腺癌患者带来新的希望。靶向前列腺特异性膜抗原（prostate-specific membrane antigen, PSMA）、生长抑素受体（somatostatin receptor, SSTR）及成纤维细胞激活蛋白抑制剂（fibroblast-activating protein inhibitor, FAPi）等放射性配体/受体治疗

基金项目：无。

利益冲突：无。

伦理批件：不需要。

知情同意：不需要。

引用本文：耿倩倩，杨爱民. 碘难治性分化型甲状腺癌的治疗进展及展望 [J]. 中国癌症杂志, 2025, 35(1): 30-39.

Funding: no.

Conflicts of interest: no.

Ethical approval: not required.

Informed consent: not required.

Cite this article: GENG Q Q, YANG A M. Progress and prospect on treatment for radioiodine-refractory thyroid cancer [J]. China Oncol, 2025, 35(1): 30-39.

具有靶向性、可视化及诊疗一体化等特点，并在碘难治性甲状腺癌中进行了初步尝试，证实其在TKI治疗后疾病进展患者中具有较好的可行性。本文就近几年在碘难治性分化型甲状腺癌治疗领域的新药物和新技术进行综述，辅助指导临床的同时，期盼未来能拥有更多个体化、精准化的治疗选择，来进一步提升这部分患者的生存质量和生存期。

[关键词] 放射性碘难治性；分化型甲状腺癌；靶向治疗；免疫治疗；核素治疗；酪氨酸激酶抑制剂

中图分类号：R736.1 文献标志码：A

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2025.01.004

Progress and prospect on treatment for radioiodine-refractory thyroid cancer GENG Qianqian, YANG Aimin (Department of Nuclear Medicine, The first affiliated hospital of Xi'an Jiao Tong University, Xi'an 710061, Shaanxi Province, China)

Correspondence to: YANG Aimin E-mail: yangaimin@xjtu.edu.cn

[Abstract] Most patients with differentiated thyroid cancer benefit from surgery, radioactive iodine-131 therapy and TSH suppression therapy, resulting in a favorable prognosis. However, once radioactive iodine refractory thyroid cancer (RAIR-DTC) develops, the prognosis becomes significantly poorer, treatment options are limited, and therapeutic efficacy is constrained. This has emerged as a research focus in recent years. With advancements in understanding tumor mechanisms and rapid developments in diagnostic and therapeutic technologies, significant progress has been made in new drugs and new treatments for RAIR-DTC. The development of novel targeted therapies has revolutionized the management. Notably, multi-target tyrosine kinase inhibitor (mTKI) such as sorafenib and lenvatinib has demonstrated significant improvements in progression-free survival, thereby establishing targeted therapy as a viable option for RAIR-DTC. Cabozantinib has also shown promising results as a second-line treatment following TKI failure. Other TKIs like apatinib and anlotinib have also garnered attention due to efficacy and safety. Additionally, specific TKI targeting *BRAF* V600E mutations, *RET* fusions and *NTRK* fusion genes have ushered in an era of precision medicine for RAIR-DTC. Thus, for patients with *RET* or *NTRK* fusions, guidelines recommend prioritizing specific target TKI over pan-target kinase inhibitors. If no such gene mutations are present, pan-target kinase inhibitors are considered as the standard first-line treatments. MEK inhibitors (selumetinib) may induce redifferentiation, potentially restoring iodine uptake. Consequently, the combination of targeted therapy and iodine-131 therapy represents a promising strategy. While immune checkpoint inhibitors only have not yielded optimistic results in RAIR-DTC, combination with TKIs has shown certain safety and efficacy, warranting further exploration. However, given issues of drug resistance and intolerable side effects, it is imperative to explore new treatments. Radionuclide therapy guided by nuclear medicine molecular imaging offers potential hope for RAIR-DTC patients. Targeted radioligand/receptor therapies, such as PSMA, SSTR and FAPi, exhibit characteristics of targeting, visualization and integration of diagnosis and treatment. Initial trials of them in RAIR-DTC patients with TKIs treatment failure have been confirmed feasibility. This review summarized recent advances in new drugs and new technologies for RAIR-DTC treatment, aiming to guide clinical practice and anticipate more personalized and precise treatment options to improve quality of life and survival.

[Key words] Radioactive iodine refractory; Differentiated thyroid cancer; Targeted therapy; Immunotherapy; Radionuclide therapy; Tyrosine kinase inhibitor

甲状腺癌是内分泌系统最常见的恶性肿瘤。国家癌症中心发布的最新数据^[1]显示，2022年中国甲状腺癌新发病例约46.61万，占全部恶性肿瘤的9.7%，位列第3位；其中男性发病率为17.31/10万人，女性为49.40/10万人，分别位居第7位和第3位。值得关注的是，近20年间甲状腺癌发病率快速上升，男、女年发病率增长比分别为16.9%和15.7%，增速居于首位^[1]。分化型甲状腺癌（differentiated thyroid cancer, DTC）最常见，占有所有甲状腺癌的90%以上^[2]，且大多数DTC能够通过手术、放射性碘-131（radioactive iodine, RAI）和促甲状腺激素（thyroid-stimulating hormone, TSH）抑制治疗获益，预后良好^[3]。但仍有部分患者在治疗过程中逐渐失

分化，无法从RAI治疗中获益，称为放射性碘难治性分化型甲状腺癌（radioactive iodine refractory DTC, RAIR-DTC）。此类患者预后差，10年生存率仅为10%^[4]，是甲状腺癌相关死亡的主要原因。RAIR-DTC治疗手段有限且治疗效果局限，是近年来的研究热点。随着对肿瘤发生、发展机制的深入研究和基因检测技术、诊疗技术的发展，靶向治疗、免疫治疗、放射性核素治疗以及联合治疗等新兴治疗方法在RAIR-DTC治疗领域均有显著进展。本文对近几年RAIR-DTC治疗领域的新方法和新药物进行综述，以期对作出临床治疗决策提供帮助。

1 靶向治疗

近年来随着DTC相关分子机制和基因突变的

深入研究,发现多种激酶在甲状腺癌细胞中发挥着调控肿瘤细胞增殖、血管生成、侵袭和转移等生物学作用,由此开启了RAIR-DTC靶向治疗的新时代。目前靶向治疗已成为RAIR-DTC患者的主要治疗手段,且共识倾向于当肿瘤负荷大、疾病进展(progressive disease, PD)迅速或有症状时,进行靶向治疗^[5]。

1.1 多靶点酪氨酸激酶抑制剂(multi-target tyrosine kinase inhibitor, mTKI)

1.1.1 索拉非尼和仑伐替尼

索拉非尼是首个被美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于治疗RAIR-DTC的TKI药物,能抑制血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)1~3、血小板衍生生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor, PDGFR)、RET等靶点。DECISION研究^[6]评估了索拉非尼在局部晚期或转移性RAIR-DTC患者中的临床疗效,结果显示,治疗组的中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)显著优于安慰剂组(10.8个月 vs 5.8个月),客观缓解率(objective response rate, ORR)分别为12.2%和0.5%。常见的不良反应为手足综合征、腹泻、脱发和皮疹,约有68%的患者因不良反应导致药物减量^[7]。

仑伐替尼是2015年2月批准用于RAIR-DTC患者的一线治疗药物,能同时抑制成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR)1~4、VEGFR1~3、PDGFR和RET、c-KIT等靶点,进而抑制肿瘤血管生成和肿瘤细胞增殖。SELECT研究^[8]表明,仑伐替尼治疗组的中位PFS为18.3个月,ORR达64.8%,40%以上患者出现治疗相关不良反应(高血压、腹泻、疲乏)。由于仑伐替尼具有更长的PFS和更高的ORR,获得指南优先推荐。SELECT研究亚组分析及真实世界研究^[9-11]显示,低肿瘤负荷者更易从仑伐替尼治疗中获益,老年患者(>65岁)的总生存期(overall survival, OS)延长优势更显著,短期中断治疗(剂量中断<10%治疗时间)比长期中断治疗(剂量中断≥10%治疗时间)PFS更长。一项探索仑伐替尼治疗剂量的多

中心、随机研究^[12]显示,24 mg/d治疗剂量组的ORR明显高于18 mg/d剂量组。因此仑伐替尼治疗RAIR-DTC的起始剂量选择24 mg/d,重视不良反应的早期处理,避免剂量中断是临床获益最大的治疗策略。

仑伐替尼治疗中国RAIR-DTC患者的疗效及安全性的研究^[12]数据显示,仑伐替尼治疗组(24 mg/d)的ORR为69.9%,中位PFS明显延长达到23.9个月,而安慰剂组的中位PFS为3.7个月,ORR则为0.0%。治疗组不良反应的发生率为87.4%,最常见的是高血压(62.1%)和蛋白尿(23.3%),多为2~3级。因此,仑伐替尼同样能够显著提高中国RAIR-DTC患者的PFS和ORR且没有新的或意外的不良反应,与SELECT研究结果基本一致。

1.1.2 卡博替尼

卡博替尼同样是多靶点酪氨酸激酶抑制剂,通过靶向MET、VEGFR1~3、RET等信号转导通路发挥抗肿瘤作用。COSMIC-311研究^[13]是一项评估卡博替尼治疗RAIR-DTC安全性和有效性的多中心、随机对照Ⅲ期临床试验,中期结果显示,OITT人群中治疗组的ORR为15%(安慰剂组为0%),治疗组的中位PFS为没达到(安慰剂组为1.9个月),卡博替尼降低了87%的PD或死亡风险,显著延长了PFS。后期数据更新^[14]显示,治疗组的中位PFS达到11个月,ORR为11%(安慰剂组为0%)。最常见的不良反应是高血压、手足综合征和疲劳。值得注意的是入组患者中有74.8%既往接受过1种TKI(索拉非尼或仑伐替尼)治疗,25.2%既往接受过2种及以上TKI治疗。基于这一研究结果,卡博替尼被推荐用于一线TKI治疗失败的RAIR-DTC患者。进一步亚组分析^[15]显示既往索拉非尼治疗组的中位PFS为16.6个月(安慰剂组为3.2个月),仑伐替尼组为5.8个月(安慰剂组为1.9个月),2种及以上TKI组为7.6个月(安慰剂组为1.9个月),ORR则分别为21%(安慰剂组为0%)、4%(安慰剂组为0%)和8%(安慰剂组为0%),与总人群数据具有较好的一致性。

1.1.3 其他mTKI

多个国产mTKI药物在RAIR-DTC治疗领域

也取得了显著的效果。多纳非尼也是多靶点激酶抑制剂，DIRECTION临床研究^[16]显示，多纳非尼治疗组的PFS为12.9个月（安慰剂组为6.4个月），最常见的不良反应是高血压和手足综合征。REALITY研究^[17]则探索VEGFR2抑制剂阿帕替尼在RAIR-DTC中的疗效，中位PFS方面阿帕替尼明显优于安慰剂（22.2个月 vs 4.5个月），ORR为54.3% vs 2.2%，中位OS未达到。治疗相关不良反应主要为1~2级，可以通过减少剂量来最小化。因此，阿帕替尼在局部晚期或转移性RAIR-DTC患者中显示出显著的临床益处和可控的安全性。安罗替尼在局部晚期或转移性RAIR-DTC治疗中同样具有良好的疗效和安全性^[18]，中位PFS达40.5个月，远超安慰剂组（8.4个月）。此外，还有国内外多个mTKI的II期临床研究结果鼓舞人心，包括凡德他尼、舒尼替尼、阿昔替尼和帕唑帕尼等，但这些药物尚未获批。

1.2 特异性靶点激酶抑制剂

1.2.1 BRAF V600E突变

BRAF V600E突变是DTC最常见的突变类型，与患者预后差相关。达拉非尼联合MEK抑制剂曲美替尼治疗RAIR-DTC的II期临床研究^[19]显示，达拉非尼+曲美替尼未能显著改善预后（ORR为30%，达拉非尼单药组为35%）。维莫替尼治疗BRAF V600E突变RAIR-DTC的II期临床研究^[20]则发现，3~4级不良反应的发生率高达65%。司美替尼是MEK1/2抑制剂，位于BRAF通路下游，其治疗RAIR-DTC的II期临床研究^[21]也未发现生存获益。由上可见，针对BRAF V600E突变的靶向治疗未取得令人满意的临床数据。

1.2.2 RET融合基因

10%~20%的甲状腺乳头状癌存在RET融合基因^[22]，且携带RET融合的肿瘤展现出更强的侵袭性，更高的远处转移率及更差的生存率^[23]。普拉替尼和塞普替尼被批准用于治疗晚期或转移性RET融合阳性的甲状腺癌患者。

多中心、开放标签的I/II期ARROW研究^[24]评估普拉替尼治疗晚期经卡博替尼和（或）凡德他尼治疗失败的RET融合阳性甲状

腺癌患者的临床效果，共入组8例患者，ORR达89%，疾病控制率（disease control rate, DCR）为100%，耐受性良好。常见的不良反应为高血压和骨髓抑制。塞普替尼的有效性和安全性在LIBRETTO-001研究^[25]中进行了评估，19例RAIR-DTC患者的ORR为79%，1年PFS为64%，最常见的不良反应为高血压和肝功能异常。随后在中国人群进行的LIBRETTO-321研究^[26]中，入组的1例RET融合甲状腺癌患者，在第8周疗效评估达到局部缓解（partial response, PR），缩瘤率为43%。

有研究^[27]总结了甲状腺癌不同通路基因变异的靶向治疗方案和作用机制，发现除了普拉替尼和塞普替尼，包括凡德他尼、卡博替尼、培唑帕尼、舒尼替尼等在内的多靶点激酶抑制剂也可能为RET基因变异的患者带来获益。

1.2.3 NTRK融合基因

NTRK家族包括NTRK1~3基因，NTRK融合基因在甲状腺癌中的发现率较低，但在RAIR-DTC、转移性或晚期甲状腺癌中则比较常见^[28]。此外，NTRK融合阳性率在儿童甲状腺癌（>20%）中是成年人的8倍。

拉罗替尼是一种高选择性TRK抑制剂，于2022年4月在中国获批上市用于治疗NTRK融合阳性的局部晚期或转移性实体瘤的成人和儿童患者，也成为了RAIR-DTC治疗的新选择。NCT02122913和NCT02576431临床研究^[29]评估了拉罗替尼治疗TRK融合阳性甲状腺癌患者的有效性，21例DTC患者的ORR达到90% [完全缓解（complete response, CR）2例，PR17例]；且在耐受性上表现非常出色，大多数不良反应为1和2级，主要是疲劳、便秘和头晕。2024年美国甲状腺协会（American Thyroid Association, ATA）年会上SCOUT和NAVIGATE两项研究的最新数据显示，DTC的ORR也高达79%，且具有较长的反应持续时间和OS，无患者因不良反应中断用药。恩曲替尼是另一个获批的靶向NTRK融合阳性实体瘤的药物，目前用于甲状腺癌的临床研究和数据较少。

以拉罗替尼和恩曲替尼为代表的TRK抑制剂在恶性肿瘤的治疗中表现出不错的效果，对

于*NTRK*阳性患者的潜在获益巨大, 但其在部分人群中存在耐药性, 因此仍需进一步开展相关研究。

1.2.4 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 抑制剂

磷脂酰肌醇3-激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K) /蛋白激酶B (protein kinase, AKT) /mTOR通路被证实同样参与DTC的发生、发展、去分化、血管生成、细胞增殖和转移等过程^[30]。Lim等^[31]开展的研究首次评估了mTOR抑制剂依维莫司在晚期甲状腺癌患者中的临床疗效, 5%的患者达到PR, 45%的患者表现为持久疾病稳定 (stable disease, SD), 中位PFS为47周。Derwich等^[32]随后进一步观察了依维莫司在RAIR-DTC中的临床价值, 28例入组患者中17例 (65%) 评估为SD, 中位PFS和OS分别为9和18个月, 耐受性良好。

1.3 诱导再分化

BRAF V600E突变会导致甲状腺滤泡细胞摄碘能力失调, 进而促进RAIR-DTC的发生。因此, 靶向*BRAF* V600E/MAPK通路理论上能够逆转去分化, 上调钠碘同向转运体 (sodium-iodide symporter, NIS) 的表达, 促使碘在癌细胞内重新结合^[33]。目前较多临床试验进行了诱导再分化联合RAI治疗的靶碘联合研究, 也有一些个案报道, 初步结果很有希望。

除个案报道发现MEK抑制剂可诱导RAIR-DTC再摄RAI外, 也有小样本研究^[34]显示, 24例RAIR-DTC患者接受司美替尼治疗后, ¹²⁴I显像有5例*N-RAS*突变者 (5/5) 和4例*BRAF*突变者 (4/9) 出现了¹³¹I再摄取; 联合RAI治疗后DCR达到100% (5例PR, 3例SD), 证实司美替尼能够诱导RAIR-DTC再分化, 且对*N-RAS*突变者更有效。

评估达拉非尼联合司美替尼治疗*BRAF* V600E突变RAIR-DTC再分化疗效的多中心II期临床研究^[35]显示, 21例可评估患者中20例治疗后出现碘摄取增加, 6个月时的ORR为38%, DCR为90%, 10例接受了第2个疗程的患者中CR 1例, PR 6例, 中位PFS未达到; 96%的患者出现不良反应, 其中3~4级不良反应发生率为33%。

进一步根据*BRAF* V600E状态对诱导再分化治疗进行探索。*BRAF* V600E突变型接受司美替尼+达拉非尼, *BRAF* V600E野生型接受司美替尼单药治疗, 20例患者中7例 (35%) 实现再分化 [2例突变型 (2/6) 和5例野生型 (5/14)]。联合RAI治疗后PR为14% (1/7), SD为71% (5/7)。

选择性*BRAF*抑制剂达拉非尼及MEK抑制剂司美替尼在小样本研究中均表现出一定的诱导再分化能力, 但后续RAI治疗未能显著提高完全缓解率, 临床疗效仍然有限。因此关于RAIR-DTC再分化治疗的研究尚不成熟, 但恢复甲状腺细胞浓缩碘并再次接受RAI的再分化治疗是一个非常具有前途的策略, 有可能改变RAIR-DTC的治疗模式。

1.4 靶向药物的选择

多靶点激酶抑制剂和特异性靶点激酶抑制剂治疗RAIR-DTC的最佳选择或用药顺序目前尚不明晰。欧洲肿瘤内科学会 (European Society for Medical Oncology, ESMO) 指南^[5]提出先前TKI治疗失败不是后续换用其他TKI的禁忌证。所有RAIR-DTC患者都应该接受分子检测: *RET*融合患者, 首选普拉替尼或塞普替尼; *NTRK*融合者, 则首选拉罗替尼或恩曲替尼。若无上述基因突变者, 索拉非尼和仑伐替尼是标准的一线全身治疗, 且仑伐替尼优于索拉非尼; 卡博替尼是一线治疗进展后的RAIR-DTC患者的选择。*BRAF* V600E突变的患者可在后续治疗中优先考虑司美替尼或达拉非尼。

现阶段很多靶向药物处于临床试验阶段, 相信未来会为RAIR-DTC靶向治疗带来更多药物选择。但仍有许多如RAIR-DTC肿瘤异质性及治疗耐药等问题亟待解决, 后续都需要多中心、大规模、前瞻性的临床研究去探索。

2 免疫治疗

靶向药物在RAIR-DTC的治疗中展现出令人欣喜的疗效, 但仍有相当比例的患者在治疗后短时间 (1~2年) 内出现耐药, 因此寻找其他有效的治疗方法依然势在必行。甲状腺癌的微环境中富含免疫细胞, 免疫治疗成为一种很有前景的治疗策略。免疫治疗包括靶向肿瘤相关巨噬细胞治

疗、肿瘤疫苗、过继性细胞免疫治疗、单抗免疫治疗及免疫检查点抑制剂治疗等。现阶段大量临床研究集中于评估免疫检查点抑制剂对局部晚期或转移性RAIR-DTC的疗效及安全性。

KEYNOTE-028 Ib期“篮子”研究^[36]是首个涉及帕博利珠单抗治疗DTC的临床试验，22例既往治疗失败且程序性死亡蛋白配体-1 (programmed death ligand-1, PD-L1) 表达阳性的局部晚期或转移性DTC患者入组接受帕博利珠单抗治疗24个月或PD或出现不可耐受的不良反应，结果显示，13例患者达到SD，中位PFS为7个月，ORR为9%，腹泻和疲劳是最主要的不良反应。随后KEYNOTE-158 II期甲状腺癌队列研究^[37]共纳入103例既往治疗失败或不能耐受的晚期患者接受帕博利珠单抗单药治疗，中位治疗持续时间为49.4个月，ORR为6.8% (PD-L1阳性者为8.7%，PD-L1阴性者为5.7%)，中位PFS为4.2个月，中位OS为34.5个月。另一免疫检查点抑制剂斯巴达珠单抗针对甲状腺癌的临床研究也在进行中。总体而言，免疫检查点抑制剂单药在RAIR-DTC中的结果并不乐观，仅在少部分患者中表现出较好的抗肿瘤活性。

因此，研究者积极探索了免疫检查点抑制剂和其他药物联合治疗晚期甲状腺癌的可能性，以期获得更好的抗肿瘤效果；其中以TKI联合免疫检查点抑制剂最令人期待。机制方面TKI一方面可以阻断VEGF/VEGFR通路减缓肿瘤生长，另一方面抑制VEGF还可逆转肿瘤微环境所致免疫抑制，与免疫检查点抑制剂有协同抗肿瘤效应^[38]。目前的临床研究结果也给我们带来了惊喜。II期ATLEP (仑伐替尼联合帕博利珠单抗治疗转移性甲状腺癌) 临床研究 (NCT02973997)^[39]结果显示，8例PDTC患者的ORR为75% (6/8)，中位PFS超过20个月，临床获益率高达100%，疾病得到了长期缓解。另一项卡博替尼联合PD-L1抑制剂阿替利珠单抗治疗晚期实体瘤的研究^[40]也取得了令人满意的结果，31例接受治疗的转移性或进展期RAIR-DTC患者的中位PFS达到了15.2个月。

此外，多项免疫联合治疗晚期DTC的II期临床试验正在进行中，包括细胞毒性T淋

巴细胞相关抗原4 (cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4, CTLA-4) 抑制剂联合程序性死亡蛋白-1 (programmed death-1, PD-1) 抑制剂 (NCT03246958) /PD-L1抑制剂 (NCT03753919)，卡博替尼联合PD-1抑制剂 (NCT03914300) 等。除了免疫检查点抑制剂治疗，其他类型的免疫靶向治疗也在积极探索中。嵌合抗原受体T (chimeric antigen receptor T, CAR-T) 细胞疗法在血液系统肿瘤中被证实具有显著疗效，但由于肿瘤特异性抗原选择困难和肿瘤微环境带来的免疫抑制，导致其在实体瘤中应用受阻^[41]。近期有研究^[42]在体外和动物实验中发现，甲状腺特异性抗原TSH-R可作为CAR-T治疗的潜在靶点，为晚期甲状腺癌的免疫治疗带来一丝新的曙光。

越来越多的免疫治疗方法已经单独或联合应用于RAIR-DTC的探索性治疗，并取得了较好的治疗效果。然而目前针对免疫治疗的临床研究仍处于早期阶段，今后仍需大规模的设计良好的临床试验来进一步评估治疗反应率、筛选获益人群及确定长期疗效。同时还需要更深入地了解甲状腺癌的免疫微环境和免疫逃逸机制，给RAIR-DTC的免疫治疗带来新的切入点。

3 化 疗

RAIR-DTC对化疗不敏感。靶向治疗出现之前，化疗可作为一种治疗选择。但缺少III期临床研究数据支持。因此RAIR-DTC通常不推荐化疗。但现有治疗手段疗效不佳且PD迅速时，化疗联合其他治疗可考虑作为一种“挽救性”治疗选择^[43]。化疗联合免疫治疗/靶向治疗现阶段尚无相关报道，但在其他肿瘤治疗中有研究^[44]证实，化疗可增强靶向药物治疗的效果，以及提高免疫治疗的有效率。因此化疗联合靶向治疗/免疫治疗未来有可能会成为RAIR-DTC的一种治疗方案。

4 放射性核素靶向治疗

放射性核素靶向治疗即通过肿瘤靶向载体将放射性核素传递至病灶，利用核素辐射损伤实现精准杀伤肿瘤细胞。因其具有靶向性、可视化及诊疗一体化等特点成功开启了肿瘤精准治疗的新篇章。

4.1 靶向前列腺特异性膜抗原 (prostate-specific membrane antigen, PSMA) 放射性核素治疗

PSMA是一种由叶酸水解酶基因1编码的II型跨膜糖蛋白,在前列腺癌中显著表达,但同时也存在于甲状腺恶性肿瘤的新生血管内皮细胞中^[45]。免疫组织化学研究^[46-47]显示,甲状腺癌新生血管中PSMA表达水平与临床侵袭性呈正相关,DTC伴PSMA中等表达或强表达者,发展为碘难治或发生疾病特异性死亡的风险更高。这为靶向PSMA放射性核药治疗RAIR-DTC提供了基础。

⁶⁸Ga-PSMA诊断显像是评估是否适合接受靶向PSMA放射性核素类药物治疗的关键手段。Rizzo等^[48]系统分析了6项评估PSMA显像在RAIR-DTC患者中诊断效能的研究,发现PSMA阳性表达率差异较大(25%~100%)。De Vries等^[49]进一步观察了¹⁷⁷Lu-PSMA在RAIR-DTC患者中的治疗效果,结果显示,2例⁶⁸Ga-PSMA显像阳性且接受了¹⁷⁷Lu-PSMA治疗(6 000 MBq/周期,2个周期),1例治疗结束后5周观察到病灶轻微的缩小,7个月疾病影像学进展;另1例在治疗结束后1个月PD,但整体安全性和耐受性较好。

现阶段靶向PSMA放射性核素类药物治疗RAIR-DTC的文献有限,基本以个案报道为主。仍有许多问题有待探索,如PSMA对甲状腺癌细胞生物学行为的影响,¹⁷⁷Lu-PSMA与前期RAI治疗的不良反应(如口干等)是否会叠加,PSMA表达差异(前列腺癌上皮细胞膜表达和甲状腺癌新生血管内皮细胞表达)是否会影响疗效等。

4.2 靶向生长抑素受体 (somatostatin receptor, SSTR) 放射性核素治疗

SSTR是一个由7次跨膜G蛋白偶联受体组成的家族,包括SSTR1~5共5个亚型^[50]。针对20种肿瘤SSTR2表达情况的研究^[51]发现,神经内分泌肿瘤和甲状腺癌的SSTR2阳性率最高。⁶⁸Ga-DOTATATE显像检测甲状腺癌复发或潜在转移病灶效能的相关研究^[52]发现,嗜酸细胞癌摄取最佳,其次是乳头状癌和髓样癌,最大标准摄取值(maximum standardized uptake value, SUV_{max})为4.3~15.4。这为对RAIR-DTC患者进行肽受体

放射性核素治疗(peptide receptor radionuclide therapy, PRRT)提供了可能性。

目前绝大多数观察和评估PRRT治疗RAIR-DTC患者有效性及安全性的研究集中在¹⁷⁷Lu-DOTATATE和⁹⁰Y-DOTATATE方面,研究^[53]显示,PRRT治疗的DCR可高达64%,主要不良反应有骨髓抑制、恶心和乏力,也有研究^[54]监测到轻度可逆的肾毒性(1级)。Meta分析^[55]显示,PRRT治疗RAIR-DTC的客观有效率为8.5%~15.6%,DCR为54%~60%,不良反应发生率为2.79%~2.81%。

尽管SSTR2表达在甲状腺癌中存在异质性。但PRRT仍然可作为SSTR显著表达的晚期或转移性RAIR-DTC患者的替代治疗选择。

4.3 靶向成纤维细胞激活蛋白抑制剂 (fibroblast-activating protein inhibitor, FAPi) 放射性核素治疗

FAP在正常组织成纤维细胞中低表达,但在肿瘤相关成纤维细胞中显著高表达,且成纤维细胞是肿瘤组织的主要组成成分^[56]。因此,以FAPi作为靶标进行显像和治疗具有较好的优势。

与¹⁸F-FDG相比,FAPi显像靶/本比更高,检测效果更好^[57],且在RAIR-DTC中阳性病灶检出率高达87.5%^[58]。一项评估¹⁷⁷Lu-DOTAFAPi在TKI治疗失败的转移性RAIR-DTC患者中的有效性和安全性^[59]的研究显示,15例中至强摄取的转移性RAIR-DTC患者共接受了45个周期治疗,血清Tg水平显著降低(由10 549 ng/mL下降至5 649 ng/mL),4例患者达到生化PR,3例SD;且无III~IV级不良反应发生。Fu等^[60]优化了FAPi结构(¹⁷⁷Lu-EB-FAPi),也取得了令人满意的结果,并再次印证了FAPi-放射性配体疗法在TKI治疗后PD的转移性RAIR-DTC患者中的可行性。上述研究表明,基于FAPi的放射性核素治疗方法可以为在标准治疗策略下进展的转移性RAIR-DTC患者提供额外的治疗选择。

总体而言,靶向FAPi放射性核素治疗在转移性RAIR-DTC中显示出较好的耐受性,肿瘤反应也令人鼓舞。但与其他放射性核素内照射治疗一样,现有数据多为单中心、小样本临床研究,期待后续前瞻性、大规模、多中心临床研究进一

步验证靶向FAPi放射性核素治疗在转移性RAIR-DTC中的疗效及安全性。

5 RAIR-DTC治疗现状及展望

RAIR-DTC的治疗手段已从化疗发展到靶向治疗、免疫治疗及放射性核素治疗，显著改善了患者的预后。但这些治疗方法只可以缓解症状和延长生存期，无法达到治愈。随着分子机制的深入挖掘、新靶点的发现及新核药的探索，相信未来会有更多治疗模式助力RAIR-DTC精准化治疗。

肿瘤异质性是RAIR-DTC靶向治疗产生耐药或预后不佳的原因。异质性包括空间异质性和时间异质性2个维度，这给临床诊治带来新的挑战。探索有效性、靶向性和个体化的治疗策略显得尤为重要，以期能够更有针对性地采取措施，获得更好的治疗效果。

未来新的治疗方法应该针对关键的基因或突变，且具有高选择性和特异性。大多数RAIR-DTC是在疾病长期发展过程中发生的，涉及多基因多环节，因此无法从单一治疗中获得长期满意的效果。结合其他肿瘤的治疗经验以及联合治疗在RAIR-DTC中的初步尝试，我们相信涵盖肿瘤生长所有途径的治疗方法比标准单一治疗应该更为有效。因此，探索联合治疗新模式，可以打破单药治疗的瓶颈和限制，实现精准全方位的肿瘤杀伤，进而使患者的生存获益最大化。

第一作者：

耿倩倩（ORCID: 0009-0009-2137-7070），博士，副主任医师。

通信作者：

杨爱民（ORCID: 0000-0001-8556-3731），博士，主任医师、二级教授，西安交通大学第一附属医院核医学科主任，E-mail: yangaimin@xjtu.edu.cn。

作者贡献声明：

耿倩倩：文章撰写；杨爱民：文章修改及审核。

[参考文献]

- [1] HAN B F, ZHENG R S, ZENG H M, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022 [J]. *J Natl Cancer Cent*, 2024, 4(1): 47–53.
- [2] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209–249.
- [3] HAUGEN B R, ALEXANDER E K, BIBLE K C, 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.
- [4] 陈文捷, 王亚兵, 陈晓琳, 等. 碘难治性分化型甲状腺癌的最新研究进展 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2022, 27(1): 116–120.
- [5] CHEN W J, WANG Y B, CHEN X L, et al. Advances in the study of iodine-resistant differentiated thyroid cancer [J]. *Chin J Clin Pharmacol Ther*, 2022, 27(1): 116–120.
- [6] FILETTI S, DURANTE C, HARTL D M, et al. ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of systemic therapy in advanced thyroid cancer [J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(7): 674–684.
- [7] BROSE M S, NUTTING C M, 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.
- [8] FENG G L, LUO Y, ZHANG Q, et al. Sorafenib and radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (RR-DTC): a systematic review and meta-analysis [J]. *Endocrine*, 2020, 68(1): 56–63.
- [9] SCHLUMBERGER M, TAHARA M, WIRTH L J, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(7): 621–630.
- [10] REUTER C, YU X, BAIG M, et al. 913 Baseline characteristics of responders and nonresponders from the phase 3 study of (E7080) lenvatinib in differentiated cancer of the thyroid (SELECT) [J]. *Eur J Cancer*, 2017, 72: S112–S113.
- [11] TAHARA M, BROSE M S, WIRTH L J, et al. Impact of dose interruption on the efficacy of lenvatinib in a phase 3 study in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer [J]. *Eur J Cancer*, 2019, 106: 61–68.
- [12] WIRTH L J, DURANTE C, TOPLISS D J, et al. Lenvatinib for the treatment of radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: treatment optimization for maximum clinical benefit [J]. *Oncologist*, 2022, 27(7): 565–572.
- [13] ZHENG X Q, XU Z G, JI Q H, et al. A randomized, phase III study of lenvatinib in Chinese patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(20): 5502–5509.
- [14] BROSE M S, ROBINSON B, SHERMAN S I, 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.
- [15] BROSE M S, ROBINSON B G, SHERMAN S I, et al. Cabozantinib for previously treated radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: updated results from the phase 3 COSMIC-311 trial [J]. *Cancer*, 2022, 128(24): 4203–4212.
- [16] CAPDEVILA J, KRAJEWSKA J, HERNANDO J, et al. Increased progression-free survival with cabozantinib versus placebo in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer irrespective of prior vascular endothelial growth factor receptor-targeted therapy and tumor histology: a subgroup

- analysis of the COSMIC-311 study [J] . *Thyroid*, 2024, 34(3): 347-359.
- [16] LIN Y S, QIN S K, 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.
- [17] LIN Y S, QIN S K, LI Z Y, 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.
- [18] HUANG N S, WEI W J, 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.
- [19] BUSAIDY N L, KONDA B, WEI L, et al. Dabrafenib versus dabrafenib+trametinib in *BRAF*-mutated radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer: results of a randomized, phase 2, open-label multicenter trial [J] . *Thyroid*, 2022, 32(10): 1184-1192.
- [20] VAN BERGE HENEGOUWEN J M, VAN DER WIJNGAART H, ZEVEERIJN L J, et al. Efficacy and toxicity of vemurafenib and cobimetinib in relation to plasma concentrations, after administration *via* feeding tube in patients with *BRAF*-mutated thyroid cancer: a case series and review of literature [J] . *Cancer Chemother Pharmacol*, 2022, 90(1): 97-104.
- [21] BROSE M S, PRYMA D A, NEWBOLD K L. Mitogen-activated protein kinase inhibitor selumetinib fails to increase the complete response rate of radioactive iodine alone in high-risk differentiated thyroid cancer: lessons from the phase III ASTRA study [J] . *J Clin Oncol*, 2022, 40(17): 1847-1849.
- [22] SALVATORE D, SANTORO M, SCHLUMBERGER M. The importance of the *RET* gene in thyroid cancer and therapeutic implications [J] . *Nat Rev Endocrinol*, 2021, 17(5): 296-306.
- [23] ULLMANN T M, THIESMEYER J W, LEE Y J, et al. *RET* fusion-positive papillary thyroid cancers are associated with a more aggressive phenotype [J] . *Ann Surg Oncol*, 2022.
- [24] SUBBIAH V, HU M I, WIRTH L J, 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.
- [25] WIRTH L J, SHERMAN E, ROBINSON B, et al. Efficacy of selpercatinib in *RET*-altered thyroid cancers [J] . *N Engl J Med*, 2020, 383(9): 825-835.
- [26] ZHENG X Q, JI Q H, SUN Y P, et al. Efficacy and safety of selpercatinib in Chinese patients with advanced *RET*-altered thyroid cancers: results from the phase II LIBRETTO-321 study [J] . *Ther Adv Med Oncol*, 2022, 14: 17588359221119318.
- [27] AGOSTO SALGADO S, KAYE E R, SARGI Z, et al. Management of advanced thyroid cancer: overview, advances, and opportunities [J] . *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2023, 43: e389708.
- [28] MA Y H, ZHANG Q, ZHANG K X, et al. *NTRK* fusions in thyroid cancer: pathology and clinical aspects [J] . *Crit Rev Oncol Hematol*, 2023, 184: 103957.
- [29] DRILON A, LAETSCH T W, KUMMAR S, et al. Efficacy of larotrectinib in *TRK* fusion-positive cancers in adults and children [J] . *N Engl J Med*, 2018, 378(8): 731-739.
- [30] BAUMAN J E, CHEN Z J, ZHANG C, et al. A multicenter randomized phase II study of single agent efficacy and optimal combination sequence of everolimus and pasireotide LAR in advanced thyroid cancer [J] . *Cancers (Basel)*, 2022, 14(11): 2639.
- [31] LIM S M, CHANG H, YOON M J, et al. A multicenter, phase II trial of everolimus in locally advanced or metastatic thyroid cancer of all histologic subtypes [J] . *Ann Oncol*, 2013, 24(12): 3089-3094.
- [32] DERWICH A, SYKUTERA M, BROMIŃSKA B, et al. Clinical implications of mTOR expression in papillary thyroid cancer—a systematic review [J] . *Cancers (Basel)*, 2023, 15(6): 1665.
- [33] SCHEFFEL R S, DORA J M, MAIA A L. *BRAF* mutations in thyroid cancer [J] . *Curr Opin Oncol*, 2022, 34(1): 9-18.
- [34] DUNN L A, SHERMAN E J, BAXI S S, et al. Vemurafenib redifferentiation of *BRAF* mutant, RAI-refractory thyroid cancers [J] . *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(5): 1417-1428.
- [35] WEBER M, KERSTING D, RIEMANN B, et al. Enhancing radioiodine incorporation into radioiodine-refractory thyroid cancer with MAPK inhibition (ERRITI): a single-center prospective two-arm study [J] . *Clin Cancer Res*, 2022, 28(19): 4194-4202.
- [36] OTT P A, BANG Y J, PIHA-PAUL S A, et al. T-cell-inflamed gene-expression profile, programmed death ligand 1 expression, and tumor mutational burden predict efficacy in patients treated with pembrolizumab across 20 cancers: KEYNOTE-028 [J] . *J Clin Oncol*, 2019, 37(4): 318-327.
- [37] OH D Y, ALGAZI A, CAPDEVILA J, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab monotherapy in patients with advanced thyroid cancer in the phase 2 KEYNOTE-158 study [J] . *Cancer*, 2023, 129(8): 1195-1204.
- [38] WANG K, ZHANG Y, XING Y, et al. Current and future of immunotherapy for thyroid cancer based on bibliometrics and clinical trials [J] . *Discov Oncol*, 2024, 15(1): 50.
- [39] DIERKS C, SEUFERT J, AUMANN K, et al. Combination of lenvatinib and pembrolizumab is an effective treatment option for anaplastic and poorly differentiated thyroid carcinoma [J] . *Thyroid*, 2021, 31(7): 1076-1085.
- [40] AGARWAL N, MCGREGOR B, MAUGHAN B L, et al. Cabozantinib in combination with atezolizumab in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: results from an expansion cohort of a multicentre, open-label, phase 1b trial (COSMIC-021) [J] . *Lancet Oncol*, 2022, 23(7): 899-909.
- [41] EDELINE J, HOUOT R, MARABELLE A, et al. CAR-T cells and BiTEs in solid tumors: challenges and perspectives [J] . *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 65.
- [42] LI H N, ZHOU X, WANG G, et al. CAR-T cells targeting TSHR demonstrate safety and potent preclinical activity against differentiated thyroid cancer [J] . *J Clin Endocrinol Metab*, 2022, 107(4): 1110-1126.
- [43] 于芳, 范子义, 马韵涵, 等. 甲状腺癌化学治疗研究综述 [J] . *中华内分泌外科杂志*, 2023, 17(1): 117-119.
- YU F, FAN Z Y, MA Y H, et al. Review of advances in chemotherapy for thyroid cancer [J] . *Chin J Endocr Surg*,

- 2023, 17(1): 117–119.
- [44] SCHMID P, RUGO H S, ADAMS S, et al. Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J] . Lancet Oncol, 2020, 21(1): 44–59.
- [45] CIAPPUCCINI R, SAGUET-RYSANEK V, GIFFARD F, et al. PSMA expression in differentiated thyroid cancer: association with radioiodine, 18FDG uptake, and patient outcome [J] . J Clin Endocrinol Metab, 2021, 106(12): 3536–3545.
- [46] RIZZO A, PICCARDO A, TREGLIA G. Imaging through PSMA-targeted PET in patients diagnosed with radioiodine-refractory thyroid cancer, a flash in the pan or a game changer? [J] . Endocrine, 2024, 85(2): 601–603.
- [47] SOLLINI M, DI TOMMASO L, KIRIENKO M, et al. PSMA expression level predicts differentiated thyroid cancer aggressiveness and patient outcome [J] . EJNMMI Res, 2019, 9(1): 93.
- [48] RIZZO A, RACCA M, DALL' ARMELLINA S, et al. Potential role of PSMA-targeted PET in thyroid malignant disease: a systematic review [J] . Diagnostics (Basel), 2023, 13(3): 564.
- [49] DE VRIES L H, LODEWIJK L, BRAAT A J A T, et al. ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT in radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer and first treatment results with ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 [J] . EJNMMI Res, 2020, 10(1): 18.
- [50] HOYER D, BELL G I, BERELOWITZ M, et al. Classification and nomenclature of somatostatin receptors [J] . Trends Pharmacol Sci, 1995, 16(3): 86–88.
- [51] WANG A Y, YUAN Y X, CHU H, et al. Somatostatin receptor 2: a potential predictive biomarker for immune checkpoint inhibitor treatment [J] . Pathol Oncol Res, 2022, 28: 1610196.
- [52] THAKUR S, DALEY B, MILLO C, et al. ¹⁷⁷Lu-DOTA-EB-TATE, a radiolabeled analogue of somatostatin receptor type 2, for the imaging and treatment of thyroid cancer [J] . Clin Cancer Res, 2021, 27(5): 1399–1409.
- [53] GUBBI S, KOCH C A, KLUBO-GWIEZDZINSKA J. Peptide receptor radionuclide therapy in thyroid cancer [J] . Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 896287.
- [54] BUDIAWAN H, SALAVATI A, KULKARNI H R, et al. Peptide receptor radionuclide therapy of treatment-refractory metastatic thyroid cancer using (90)Yttrium and (177)Lutetium labeled somatostatin analogs: toxicity, response and survival analysis [J] . Am J Nucl Med Mol Imaging, 2013, 4(1): 39–52.
- [55] LEE D Y, KIM Y I. Peptide receptor radionuclide therapy in patients with differentiated thyroid cancer: a meta-analysis [J] . Clin Nucl Med, 2020, 45(8): 604–610.
- [56] GIESEL F L, KRATOCHWIL C, LINDNER T, et al. ⁶⁸Ga-FAPI PET/CT: Biodistribution and preliminary dosimetry estimate of 2 DOTA-containing FAP-targeting agents in patients with various cancers [J] . J Nucl Med, 2019, 60(3): 386–392.
- [57] FU H, FU J, HUANG J X, et al. ⁶⁸Ga-FAPI PET/CT versus ¹⁸F-FDG PET/CT for detecting metastatic lesions in a case of radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer [J] . Clin Nucl Med, 2021, 46(11): 940–942.
- [58] CHEN Y, ZHENG S, ZHANG J Y, et al. ⁶⁸Ga-DOTA-FAPI-04 PET/CT imaging in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (RR-DTC) patients [J] . Ann Nucl Med, 2022, 36(7): 610–622.
- [59] BALLAL S, YADAV M P, MOON E S, et al. Novel fibroblast activation protein inhibitor-based targeted theranostics for radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer patients: a pilot study [J] . Thyroid, 2022, 32(1): 65–77.
- [60] FU H, HUANG J X, ZHAO T Z, et al. Fibroblast activation protein-targeted radioligand therapy with ¹⁷⁷Lu-EB-FAPI for metastatic radioiodine-refractory thyroid cancer: first-in-human, dose-escalation study [J] . Clin Cancer Res, 2023, 29(23): 4740–4750.

(收稿日期: 2024-12-11 修回日期: 2025-01-21)

(责任编辑: 李广涛)