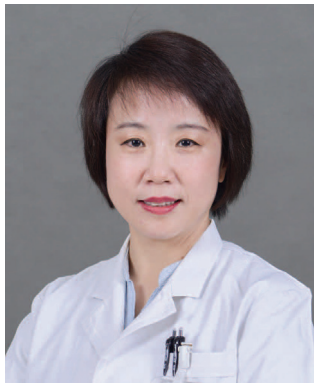




· 专家述评与论著 ·



张波，医学博士，中日友好医院超声医学科主任医师、硕士研究生导师。2014年7月—11月在美国哈佛大学医学院麻省总医院做访问学者，2016年9月14日—2016年12月14日于意大利三大影像中心研修。现任中国抗癌协会临床肿瘤学协作专业委员会(CSCO)甲状腺委员会委员、中国研究型医院学会甲状腺疾病专业委员会委员、中国健康促进基金会甲状腺疾病防治委员会委员、中国健康人群甲状腺结节筛查及风险评估专家组组长、中国医师协会第二届浅表超声专业委员会副主任委员、中华医学会北京医学会超声医学分会浅表器官与外周血管超声学组委员、中国医师协会医学科学普及分会第一届委员会委员、北京市非公立医疗机构协会甲状腺专业委员会副主任委员、北京抗癌协会第一届甲状腺专业委员会副主任委员。现为《转化医学杂志》编委。目前，已累计主持及参与20项国家级、省

部级及院校级科研项目。主编或参编10部专著、译著。共发表论著60余篇，其中在被SCI收录的期刊上发表论文10篇，其余在中国的核心期刊上发表。获得专利和软件著作权共2项。目前主要从事小器官疾病的超声诊断及新技术研究。

颈部超声联合血清甲状腺球蛋白评估阿帕替尼治疗进展性碘难治性分化型甲状腺癌的短期疗效

高璐滢¹，林岩松²，姜玉新¹，李建初¹，李慧²，张波³，刘如玉¹，席雪华¹，高琼¹，王莹¹，赵瑞娜¹

1. 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院超声医学科，北京 100730；
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
3. 中日友好医院超声医学科，北京 100029

[摘要] **背景与目的：**放射性碘难治性分化型甲状腺癌患者（radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer, RAIR-DTC）的治疗方案有限。结合甲状腺癌血清标志物甲状腺球蛋白（thyroglobulin, Tg），评估阿帕替尼对RAIR-DTC颈部淋巴结转移的治疗效果。**方法：**2016年1月—2017年12月前瞻性纳入9例成人RAIR-DTC患者，口服阿帕替尼（750 mg，每天1次）。持续给药直至病情进展或不能耐受药物引起的不良事件。超声定期监测颈部可疑转移淋巴结的变化，并每2周观察血清Tg的水平变化。**结果：**该研究9例患者中，男性5例，女性4例，平均年龄52.6（33.0~65.0）岁。颈部可疑淋巴结的最大者的最大径基线均值为29.1 mm，经阿帕替尼治疗8~12周后最大径均值为20.0 mm，平均同比下降31.3%。8例Tg可评价的患者中，全部（100%）经阿帕替尼治疗后Tg水平下降，较基线平均同比下降96.3%。**结论：**从超声检测颈部转移淋巴结及血清学Tg的变化，证实阿帕替尼可用于RAIR-DTC的治疗。

[关键词] 阿帕替尼；放射性碘难治性甲状腺癌；超声；甲状腺球蛋白

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2019.06.003

中图分类号: R736.1 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2019)06-0418-05

Evaluation of short-term efficacy of apatinib using cervical ultrasound and thyroglobulin in the treatment of progressive radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer GAO Luying¹, LIN Yansong², JIANG Yuxin¹, LI Jianchu¹, LI Hui², ZHANG Bo³, LIU Ruyu¹, XI Xuehua¹, GAO Qiong¹, WANG Ying¹, ZHAO Ruina¹ (1.

基金项目: 国家自然科学基金(81571714; 81771875)。

通信作者: 张波 E-mail: thyroidus@163.com

Department of Ultrasound, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China; 2. Department of Nuclear Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China; 3. Department of Ultrasound, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China)

Correspondence to: ZHANG Bo E-mail: thyroidus@163.com

[Abstract] Background and purpose: Radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer (RAIR-DTC) is a big challenge in the treatment of thyroid cancer. This study aimed to evaluate the therapeutic effect of apatinib mesylate in the treatment of RAIR-DTC cervical lymph node metastasis combined with thyroglobulin (Tg), a serum marker of thyroid cancer. **Methods:** Nine patients who were diagnosed as having progressive RAIR-DTC were enrolled in this study from Jan. 2016 to Dec. 2017. Patients received oral apatinib 750 mg once a day. Patients continued to be treated until the disease progressed or they were unable to tolerate adverse events. Cervical ultrasound were performed, and serum Tg levels were measured regularly after apatinib treatment to evaluate the response. **Results:** Of the 9 patients in this study, 5 were males and 4 were females with an average age of 52.6 (33-65) years. The baseline average maximum diameter of the largest metastatic cervical lymph nodes was 29.1 mm, and the average maximum diameter was 20.0 mm after 8 to 12 weeks of apatinib treatment. A mean decline of 31.3% could be observed. Of the 8 patients with evaluable Tg, all (100%) patients had a decrease in Tg levels after treatment with apatinib, which was 96.3% lower than the baseline. **Conclusion:** Ultrasound detection of metastatic cervical lymph node combined with serum Tg level, confirms that apatinib can be used for the treatment of RAIR-DTC.

[Key words] Apatinib; Radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer; Ultrasound; Thyroglobulin

分化型甲状腺癌 (differentiated thyroid cancer, DTC) 患者的预后一般较好, 但其中 10%~30% 可能复发。对于这些患者, 可以选择手术、放射性碘治疗和放疗^[1]。事实上, 只有约 30% 的患者可完全缓解, 而其余患者将成为放射性碘难治性分化型甲状腺癌 (radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer, RAIR-DTC), 这是甲状腺癌相关死亡的主要原因, 10 年生存率不足 10%。文献报道^[2-9], RAIR-DTC 发生远处转移的患者 3 年生存率为 75%。因此, 提高 RAIR-DTC 患者的治疗效果, 改善预后是相关领域研究者面临的巨大挑战。RAIR-DTC 的发生机制涉及多种基因突变及信号通路的异常激活, 目前针对 RAIR-DTC 的靶向化疗主要通过两种机制起作用, 即通过抑制血管生成或抑制细胞增殖和生存。有研究报道, 血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 驱动肿瘤血管生成, 这与 DTC 肿瘤增长和不良预后有关^[10]。阿帕替尼 (apatinib) 主要作用于血管内皮生长因子受体 (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR), 我们前期的研究已证实其可安全地用于 RAIR-DTC 治疗, 快速有效, 客观缓解率高^[11], 但有关阿帕替尼在甲状腺癌治疗中对 RAIR-DTC 颈部转移淋巴结的治疗效果尚未见报道。甲状腺球蛋白 (thyroglobulin,

Tg) 是 DTC 术后监测肿瘤复发及转移的血清学指标^[12-13]。本研究前瞻性地结合血清 Tg 水平利用超声评估阿帕替尼治疗进展性 RAIR-DTC 的颈部转移病灶的短期疗效。

1 资料和方法

本研究已通过中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院伦理委员会的审批 (伦理批号: 北京协和医院 HS-970)。

1.1 入组标准

(1) 年龄: 大于等于 18 岁。(2) 局部晚期或转移性 DTC, 至少有 1 个经治疗的颈部超声可测量病灶。(3) 在入选之前 14 个月内出现疾病进展 [将实体瘤疗效评价标准 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) 1.1 作为评估依据]。(4) 放射性碘难治 (满足下述条件之一): ① 靶病灶在放射性碘治疗中完全丧失摄碘能力; ② 患者每两次放射性碘治疗时间间隔小于 12 个月, 剂量 ≥ 3.7 GBq, 至少有 1 次碘治疗后超过 12 个月疾病进展; ③ 患者在 12 个月内接受单次放射碘治疗 (≥ 3.7 GBq) 且靶病灶疾病进展; ④ 累计接受放射性碘治疗剂量 ≥ 22.2 GBq; ⑤ 所有转移淋巴结为影像学或病理学检查证实。纳入患者的时间为 2016 年 1 月—2017 年 12 月。

1.2 排除标准

(1) 组织学亚型非DTC。(2) 6个月内使用过VEGFR-酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor, TKI) 药物治疗。(3) 患高血压病, 经降压药物治疗无法降至正常范围者 (收缩压大于140 mmHg, 舒张压大于90 mmHg), 患Ⅱ级及以上的冠心病、心律失常 (包括QTc间期延长男性>450 ms, 女性>470 ms) 及心功能不全。(4) 具有影响口服药物吸收的多种因素。(5) 具有胃肠道出血风险的患者不可入组 [包括有活动性消化性溃疡病灶, 且大便潜血 (+ +); 3个月内有黑便、呕血病史者]。(6) 凝血功能异常 (INR>1.5×ULN、APTT>1.5×ULN), 具有出血倾向者。(7) 既往接受抗甲状腺癌化学药物治疗 (允许使用低剂量化疗进行放射增敏) 或沙利度胺及其衍生物治疗。(8) 怀孕或哺乳期妇女。

1.3 仪器

使用Philips iU22 (荷兰Philips Healthcare公司) 超声诊断仪, L12-5探头 (5~12 MHz)。

1.4 超声检查

判断转移淋巴结区域及数目, 选择最大径淋巴结记录最大径、最小径和其他超声特征, 包括回声强弱、边界是否清晰、是否存在钙化、血流丰富与否、淋巴门情况、是否有囊性变等。两位有甲状腺超声丰富经验的超声医师, 在不知晓病理学检查结果的情况下进行评估, 两位结果不一致时, 讨论后

做出结论。阿帕替尼治疗开始前及治疗后8~12周行颈部超声检查, 作为观察的起点和终点。

1.5 疗效监测

所有患者均于入组时检测Tg水平并进行颈部超声检查, 并于治疗随访中每2周测量1次Tg、甲状腺球蛋白抗体 (thyroglobulin antibody, TgAb) 和促甲状腺激素水平, 并定期行颈部超声、CT、MRI或PET/CT检查。

1.6 治疗方案

阿帕替尼750 mg, 每天1次, 口服。每4周定义为1个治疗周期。每个治疗周期允许停药不大于2次, 累计不超过14 d。允许下调1次剂量至500 mg, 但不允许上调剂量。患者持续给药直至病情进展或不能耐受药物引起的不良事件 (adverse event, AE) (不能耐受药物引起的不良事件包括手足皮肤反应、高血压、蛋白尿、中性粒细胞减少、血小板减少、低钙血症、咽喉疼痛、吞咽困难和腹泻)。

2 结 果

2.1 人口学特征

本研究9例患者中, 男性5例, 女性4例, 平均年龄52.6 (33.0~65.0) 岁。所有的患者均行甲状腺切除术, 首次手术至阿帕替尼治疗前平均时间为8.3 (2.0~23.0) 年, 并经病理学检查证实为甲状腺乳头状癌。临床病理学特征见表1。

表 1 患者临床病理学特征

Tab. 1 Clinical and pathological data

No.	Gender	Age/year	Pathology	TNM stage*	Cervical metastasis lesion	Location of cervical metastasis	Initial surgery
1	Male	44	PTC	pT _{4a} N _{1b} M ₁	Single	Lateral nodal compartments	Near-total thyroidectomy
2	Female	33	PTC	pT _{3b} N _{1b} M ₁	Multiple	Central and lateral nodal compartments	Total thyroidectomy
3	Male	52	PTC	pT _{3a} N _{1b} M ₁	Multiple	Lateral nodal compartments	Total thyroidectomy
4	Male	65	PTC	pT _{4a} N _{1b} M ₁	Multiple	Central and lateral nodal compartments	Total thyroidectomy
5	Female	54	PTC	pT ₂ N _{1b} M ₁	Multiple	Central and lateral nodal compartments	Total thyroidectomy
6	Female	53	PTC	pT _{4a} N _{1b} M ₁	Multiple	Lateral nodal compartments	Lobectomy
7	Female	65	PTC	pT _{4a} N _{1a} M ₁	Multiple	Central and lateral nodal compartments	Near-total thyroidectomy
8	Female	53	PTC	pT ₅ N _{1b} M ₁	Multiple	Central and lateral nodal compartments	Near-total thyroidectomy
9	Male	54	PTC	pT _{4a} N _{1b} M ₁	Multiple	Lateral nodal compartments	Near-total thyroidectomy

PTC: Papillary thyroid cancer; *: Based on the tumor node metastasis (TNM) staging system described in the Cancer Staging Manual of the American Joint Committee on Cancer (AJCC; 6th edition, 2002)

2.2 颈部病灶超声特征

9例患者的颈部转移淋巴结中, 8例为多发, 1例为单发; 1例位于中央区, 4例位于侧区, 4例位于中央区及侧区; 入组前颈部超声最大的转移淋巴结中, 1例出现皮质内无回声, 2例出现皮质内高回声, 8例出现皮髓分界消失; 关于最大的转移淋巴结血流信号, 无血流信号1例, 3例内部可见血流信号, 5例出现混合型血流信号。

2.3 颈部靶病灶治疗有效性

9例患者的颈部淋巴结的最大者基线最大径均值为29.1 (7.0~79.0) mm, 经过阿帕替尼治疗8~12周后靶病灶(target lesion, TL)即开始缩小, 最大径均值为20.0 (5.0~39.0) mm, 平均同比下降达31.3%。9个颈部转移淋巴结的基线最短径均值为18.6 (3.0~49.0) mm, 经过阿帕替尼治疗8~12周后TL即开始缩小, 最短径均值为16.7 (2.0~32.0) mm, 平均同比下降达10.2% (图1、2)。

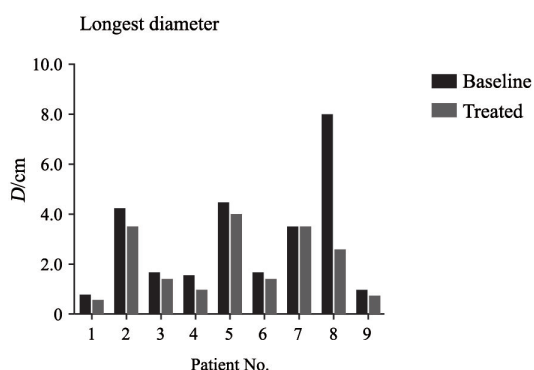


图1 最大颈部转移淋巴结长径变化情况

Fig. 1 The changes of maximum diameter of the largest metastatic cervical lymph nodes

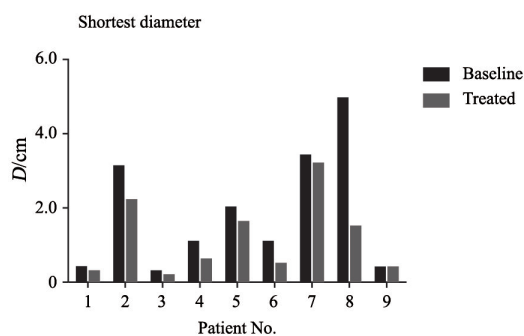


图2 最大颈部转移淋巴结短径变化情况

Fig. 2 The changes of minimum diameter of the largest metastatic cervical lymph nodes

11.1% (1/9) 的患者经阿帕替尼治疗8~12周后可疑颈部淋巴结分布区域减少, 分布区域从治疗前的侧方(Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ区)及中央区, 变为治疗后的中央区, 其余88.9% (8/9) 患者疑颈部淋巴结分布区域未改变。

2.4 血清学治疗有效性

9例患者中8例患者Tg水平可用于评估, 1例TgAb大于4 000.00 U/mL影响了Tg的检测, 基线Tg水平为2 368.20 (6.70~10 110.00) ng/mL, 甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody, TgAb)水平为29.00 (0.05~62.80) U/mL。阿帕替尼治疗后Tg水平为66.70 (0.12~341.50) ng/mL, TgAb水平为22.90 (10.00~70.00) U/mL。全部患者(100%)治疗后Tg水平下降, 较基线平均同比下降96.3%。

3 讨论

过去10年, 关于甲状腺癌的分子机制研究取得了进展^[14], 从而促进了RAIR-DTC的临床转化研究。目前针对RAIR-DTC的靶向化疗主要通过两种机制起作用: ① TKI可以抑制VEGF或PDGF, 从而通过剥夺肿瘤血管供应来抑制血管生成。② 信号通路如MAPK/ERK和PI3K/AKT通路调节细胞增殖, 靶向治疗可以干扰这些通路^[15-16]。使用索拉非尼^[17]治疗进行性RAIR-DTC患者, 其无进展生存期(progression-free survival, PFS)显著改善。乐伐替尼(lenvatinib)是一种靶向VEGFR的多靶点酪氨酸激酶抑制剂^[18]。在多中心双盲随机对照临床试验(randomized controlled trial, RCT)中, 使用lenvatinib的中位PFS达到了18.3个月, 而使用安慰剂的患者中位PFS为3.6个月^[19]。阿帕替尼是中国自主研发的药物, 是一种作用于VEGFR的小分子TKI。VEGFR包括3种膜受体, VEGFR-1、VEGFR-2和VEGFR-3, 其中VEGFR-2在很多肿瘤的血管生成中起重要作用^[20], 阿帕替尼对VEGFR-2的高度特异性和选择性抑制有效地抑制了VEGF介导的内皮细胞迁移和增殖, 这可能是其疗效高的主要原因。最近我们基于FDG-PET/CT的研究表明, 转移性RAIR-DTC患者使用阿帕替尼后, 可以观察到快速血清学和影像学反应(血清Tg

在治疗8周后较基线平均降幅达68%，肺部靶病灶在治疗8周后较基线平均缩小达40%）^{〔11〕}。

超声检查在颈部病灶复发的诊断中有较高的准确率。在一项包括76例术后PTC患者的研究中，结果显示，超声与PET/CT相比，诊断准确率、灵敏度和特异度分别为71.1% vs 71.7%、69.6% vs 55.3%和56.6% vs 52.2%，PET/CT检查只帮助少数颈部超声为阴性结果的患者提供了诊断信息^{〔21〕}。本研究中，经过阿帕替尼治疗后，超声提示颈部转移淋巴结的最大径线缩小，平均同比下降达31.3%，颈部可疑淋巴结的最小径线缩小，平均同比下降达10.2%。

Tg是DTC术后、¹³¹I治疗后灵敏的监测肿瘤复发及转移的血清学指标^{〔12-13〕}。我们的既往同系列研究发现，8例进展性RAIR-DTC患者在阿帕替尼治疗2周后，Tg即出现下降，治疗8周后降幅更加明显。本研究中，颈部淋巴结靶病灶缩小伴随着Tg水平明显下降（96.3%）。RAIR-DTC患者的Tg显著升高，治疗后Tg明显下降，下降速度快，这可能部分地与颈部淋巴结内转移癌灶的缩小有关。

综上，阿帕替尼可用于RAIR-DTC颈部转移淋巴结的治疗，从超声影像学角度证实其快速有效，这项研究的主要局限性是相对较少的患者和较短的观察期。未来需要更大样本量和长期观察的研究来验证这些结果。

〔参 考 文 献〕

〔1〕 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.

〔2〕 ITO Y, KUDO T, KIHARA M, et al. Improvement of lymph node recurrence rate, but not distant recurrence and carcinoma death rates, in patients with papillary thyroid carcinoma after disease-free survival for 5 years [J]. *Endocr J*, 2012, 59(10): 895-901.

〔3〕 SMITH V A, SESSIONS R B, LENTSCH E J. Cervical lymph node metastasis and papillary thyroid carcinoma: does the compartment involved affect survival? Experience from the SEER database [J]. *J Surg Oncol*, 2012, 106(4): 357-362.

〔4〕 LIU F H, KUO S F, HSUEH C, et al. Postoperative recurrence of papillary thyroid carcinoma with lymph node metastasis [J]. *J Surg Oncol*, 2015, 112(2): 149-154.

〔5〕 UCHIDA H, IMAI T, KIKUMORI T, et al. Long-term results of surgery for papillary thyroid carcinoma with local recurrence [J]. *Surg Today*, 2013, 43(8): 848-853.

〔6〕 American Thyroid Association (ATA) guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer, COOPER D S, DOHERTY G M, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer [J]. *Thyroid*, 2009, 19(11): 1167-1214.

〔7〕 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.

〔8〕 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.

〔9〕 谢 艳, 蒋 玲, 周克华, 等. 远处转移分化型甲状腺癌碘难治危险因素及生存分析 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2017, 33(5): 387-391.

〔10〕 JIN Y, NOSTRAND D V, CHENG L, et al. Radioiodine refractory differentiated thyroid cancer [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2018, 125: 111-120.

〔11〕 林岩松, 王 宸, 李 慧, 等. 甲磺酸阿帕替尼治疗进展性碘难治性甲状腺癌的短期疗效及安全性初步报告 [J]. *中国癌症杂志*, 2016, 26(9): 721-726.

〔12〕 TUTTLE R M. Risk-adapted management of thyroid cancer [J]. *Endocr Pract*, 2008, 14(6): 764-774.

〔13〕 MALANDRINO P, LATINA A, MARESCALCO S, et al. Second-generation Tg assay for thyroid cancer [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 96(6): 1703-1709.

〔14〕 XING M. Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(3): 184-199.

〔15〕 WEI W J, SUN Z K, SHEN C T, et al. Obatoclax and LY3009120 efficiently overcome vemurafenib resistance in differentiated thyroid cancer [J]. *Theranostics*, 2017, 7(4): 987.

〔16〕 WORDEN F. Treatment strategies for radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer [J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2014, 6(6): 267-279.

〔17〕 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.

〔18〕 NAIR A, LEMERY S J, YANG J, et al. FDA approval summary: lenvatinib for progressive, radio-iodine-refractory differentiated thyroid cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(23): 5205.

〔19〕 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.

〔20〕 PATEL-HETT S, D'AMORE P A. Signal transduction in vasculogenesis and developmental angiogenesis [J]. *Int J Dev Biol*, 2011, 55(4-5): 353-363.

〔21〕 CHOI J W, LEE J H, BAEK J H, et al. Diagnostic accuracy of ultrasound and ¹⁸F-FDG PET or PET/CT for patients with suspected recurrent papillary thyroid carcinoma [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2010, 36(10): 1608.