

安罗替尼对碘难治性分化型甲状腺癌的短期疗效评价及安全性研究

张芳蕾^{1,2}, 周振虎^{1,2*}

¹山东第一医科大学(山东省医学科学院)研究生部, 山东 济南

²聊城市人民医院核医学科, 山东 聊城

收稿日期: 2023年8月28日; 录用日期: 2023年9月21日; 发布日期: 2023年10月8日

摘要

目的: 探讨安罗替尼治疗碘难治性分化型甲状腺癌的短期疗效及安全性。方法: 收集自2021年6月至2023年6月于聊城市人民医院就诊的采用安罗替尼靶向治疗3个月的23例碘难治性分化型甲状腺癌患者的临床资料。目标病灶的疗效评价按照实体瘤疗效评价标准1.1版进行评估, 包括客观缓解率(ORR)、疾病控制率(DCR)。对比患者停药前后甲状腺球蛋白(Tg)及靶病灶的最大径变化情况, 同时记录患者服药期间不良反应情况。结果: 共入组23例患者(女14例, 男9例), 接受安罗替尼治疗3个月后, 13例达部分缓解(56.52%), 8例(34.78%)患者疾病稳定, 没有患者达到完全缓解, ORR为56.52%, DCR为91.3%。末次随访患者Tg水平从基线的119.14 (83.21, 203.47) ng/mL下降至27.98 (13.91, 41.90) ng/mL ($Z = -3.8, P < 0.05$); 靶病灶最大径水平从基线的1.6 (1.2, 2.0) cm下降至1.1 (0.7, 1.7) cm ($Z = -3.6, P < 0.05$)。安罗替尼常见的不良反应为高血压6例, 手足综合征4例, 高甘油三酯血症2例, 未观察到与安罗替尼相关的3级以上严重不良反应。其中两名患者因持续性高血压, 予以降压药对症处理后, 血压控制良好, 其余患者均能耐受药物不良反应。结论: 本研究提示安罗替尼短期治疗碘难治性分化型甲状腺癌疗效明确, 缩瘤效果显著, 且不良反应较小, 患者耐受好, 安全性较高。

关键词

安罗替尼, 碘难治性分化型甲状腺癌, 疗效, 不良反应

Short-Term Efficacy Evaluation and Safety Study of Anlotinib in Iodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer

Fanglei Zhang^{1,2}, Zhenhu Zhou^{1,2*}

¹Graduate Department, Shandong First Medical University (Shandong Academy of Medical Sciences),

*通讯作者。

文章引用: 张芳蕾, 周振虎. 安罗替尼对碘难治性分化型甲状腺癌的短期疗效评价及安全性研究[J]. 临床医学进展, 2023, 13(10): 15415-15422. DOI: 10.12677/acm.2023.13102156

Jinan Shandong

²Department of Nuclear Medicine, Liaocheng People's Hospital, Liaocheng Shandong

Received: Aug. 28th, 2023; accepted: Sep. 21st, 2023; published: Oct. 8th, 2023

Abstract

Objective: To evaluate the short-term efficacy and safety of anlotinib in the treatment of iodine-refractory differentiated thyroid carcinoma. **Methods:** The clinical data of 23 patients with iodine-refractory differentiated thyroid cancer who received anlotinib targeted therapy for 3 months were collected from June 2021 to June 2023 in Liaocheng People's Hospital. The efficacy of the target lesions was evaluated according to the solid tumor efficacy evaluation criteria version 1.1, including objective response rate (ORR) and disease control rate (DCR). The maximum diameter changes of thyroglobulin (Tg) and target lesions were compared before and after drug withdrawal, and adverse reactions were recorded during medication. **Results:** A total of 23 patients (14 females and 9 males) were enrolled. After 3 months of treatment with anlotinib, 13 patients achieved partial remission (56.52%), 8 patients (34.78%) were stable, and no patients achieved complete remission, with ORR of 56.52% and DCR of 91.3%. At the last follow-up, Tg levels decreased from 119.14 (83.21, 203.47) ng/mL to 27.98 (13.91, 41.90) ng/mL ($Z = -3.8, P < 0.05$). The maximum diameter of the target lesion decreased from 1.6 (1.2, 2.0) cm at baseline to 1.1 (0.7, 1.7) cm ($Z = -3.6, P < 0.05$). The common adverse reactions of anlotinib were hypertension in 6 cases, hand-foot syndrome in 4 cases, and hypertriglyceridemia in 2 cases. No grade 3 or higher adverse reactions associated with anlotinib were observed. Two of the patients had good blood pressure control after symptomatic treatment with antihypertensive drugs due to persistent hypertension, and the other patients were able to tolerate adverse drug reactions. **Conclusion:** This study suggests that anlotinib has clear efficacy in the short-term treatment of iodine-refractory differentiated thyroid cancer, with significant tumor shrinkage effect, small adverse reactions, good tolerance and high safety.

Keywords

Anlotinib, Iodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer, Efficacy, Adverse Reactions

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 背景

近年来, 甲状腺癌作为最常见的内分泌系统恶性肿瘤, 发病率上升较快。其中分化型甲状腺癌治疗手段较多, 患者经手术、术后¹³¹I治疗和TSH抑制治疗后往往预后良好[1]。但仍有约30%左右的患者在治疗过程中病灶失去分化表型继而对放射性碘治疗不敏感, 发展为病情进展快、死亡率高的碘难治性分化型甲状腺癌[2][3] (RAIR-DTC)。RAIR-DTC患者的生存期普遍较短, 10年生存率不足10% [4][5], 因此如何提高RAIR-DTC患者的治疗效果, 延长患者的生存期成为临床研究的重点。现有的研究表明甲状腺癌的发生进展与一系列的分子改变及信号通路的激活有关, 以酪氨酸激酶抑制剂(TKI)为代表的靶向药物应运而生。其中安罗替尼属于一类我国自行研发的新型小分子多靶点酪氨酸激酶抑制剂, 通过阻断相关信号通路及抑制新生血管的形成来发挥抗肿瘤作用[6]。本研究回顾性分析23例患者资料, 旨在探讨安罗替尼治疗碘难治性分化型甲状腺癌的疗效, 提高对安罗替尼治疗相关不良反应的认识。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

本研究为单中心的回顾性研究, 因此放弃了取得患者知情同意的要求。研究选取了 2021 年 6 月至 2022 年 12 月聊城市人民医院收治的碘难治性分化型甲状腺癌患者信息。纳入标准: ① 明确为 RAIR-DTC 患者; ② 患者年龄在 20~80 岁, 根据 RECIST 1.1 标准, 至少有一处可测量的病灶; ③ 接受安罗替尼治疗至少 3 个月, 且能耐受不良反应; ④ 血清甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody, TgAb) < 100 IU/mL; ⑤ 以前未接受过安罗替尼或其他 VEGFR 酪氨酸激酶抑制剂治疗的患者。最终入选 23 人, 其中乳头状癌患者 20 例, 滤泡状癌患者 3 例, 男性患者 9 例, 女性患者 14 例。年龄 41~78 岁, 平均年龄 51.9 岁。本研究已通过笔者医院医学伦理学委员会审批。

2.2. 方法

安罗替尼 10 mg 口服, 每日一次, 晨起空腹口服或随餐口服, 连用 2 周停药 1 周, 3 周为 1 个治疗周期。一直使用至疾病进展、死亡或出现无法耐受的毒副反应。

观察指标: 1) Tg 水平变化: 末次随访检测甲状腺球蛋白(Tg)及甲状腺球蛋白抗体(TgAb)水平, 计算与基线水平相比 Tg 下降率。2) 靶病灶大小: 末次随访检测靶病灶大小, 计算与基线水平相比的靶病灶(target lesions, TL)缩小率。参照实体瘤疗效评价标准 1.1 版进行评价, 以开始治疗前最近 1 次的影像学检查作为基线, 每治疗 2 个周期进行疗效评价。分为完全缓解(CR); 部分缓解(PR); 病情稳定(SD); 疾病进展(PD)。客观缓解率(ORR) = (CR + PR)/总例数 × 100%, 疾病控制率(DCR) = (CR + PR + SD)/总例数 × 100%。不良反应按照美国国立癌症研究所常见毒性反应标准 5.0 版进行分级。

2.3. 统计学方法

非正态分布的定量资料以 M(Q1, Q3)表示, 定性资料以频数(百分比)表示, 应用 SPSS 26.0 统计软件进行统计分析, 将治疗前后患者的 Tg 水平及靶病灶最大径行 Wilcoxon 符号秩检验比较差异, 定义 P < 0.05 为差异具有统计学意义。

3. 结果

3.1. 患者基线特征

本研究共纳入 23 例患者, 年龄范围 41~78 岁, 平均年龄 59.6 岁; 男性 9 例, 女性 14 例; 病理类型为甲状腺乳头状癌 20 例, 滤泡状癌 3 例。所有患者在服用安罗替尼前均接受了其他治疗, 包括手术和 ¹³¹I 治疗, 余详见表 1 研究人群的基线特征。

Table 1. Basic information of patients

表 1. 患者基本资料

编号	性别	年龄	TNM 分期	转移部位	¹³¹ I 治疗次数	¹³¹ I 治疗剂量(mCI)
1	男	58	T2N1bM1	肺, 骨	4	520
2	女	47	T2N2M1	肺	3	370
3	女	72	T2N2aM1	淋巴结	2	240
4	男	66	T3N2M1	肺	3	310
5	女	64	T4aN1bM1	肺, 骨	3	440

Continued

6	女	67	T1bN2M1	肺	3	350
7	女	54	T2N1M1	淋巴结	2	320
8	男	41	T2N2aM1	肺, 骨	3	570
9	男	78	T2N2M1	肺	2	290
10	女	53	T2N2aM1	肺	2	250
11	女	42	T1bN2aM1	淋巴结	3	360
12	女	68	T3N2bM1	肺, 骨	3	430
13	女	71	T3bN1M1	肺	3	300
14	女	65	T2N2aM1	淋巴结	3	380
15	男	68	T4aNxM1	肺, 肾上腺	4	530
16	女	59	T1bN2bM1	肺	2	330
17	男	56	T2N2aM1	肺	2	200
18	女	49	T1b1M1	淋巴结	3	570
19	男	50	T1bN2M1	肺	2	290
20	女	56	T3N2aM1	肺, 脑	4	480
21	女	73	T2N2aM1	肺	2	280
22	男	60	T2N2bM1	淋巴结	2	350
23	男	54	T2N2aM1	淋巴结	3	390

3.2. 疗效评价

23例患者中有13例(56.52%)达PR, 8例(34.78%)达SD, 2例(8%)达PD, 没有患者达到完全缓解, ORR和DCR分别为56.52%和91.3%, 疗效评价结果见表2。

治疗3个月后, 患者Tg水平从基线的119.14(83.21, 203.47) ng/mL下降至27.98(13.91, 41.90) ng/mL ($Z = -3.8, P < 0.05$); 靶病灶最大径水平从基线的1.6(1.2, 2.0) cm下降至1.1(0.7, 1.7) cm ($Z = -3.6, P < 0.05$), 详见表3、表4结果。

Table 2. Evaluation of curative effect

表2. 疗效评价

	患者人数	比例(%)
CR	0	0
PR	13	56.52
SD	8	34.78
PD	2	8
ORR	13	56.52
DCR	21	91.3

Table 3. Changes in Tg levels of patients after 3 months of anlotinib treatment**表 3.** 安罗替尼治疗 3 个月后患者 Tg 水平变化

编号	基线 Tg 水平(ng/mL)	治疗后 Tg 水平(ng/mL)	Tg 下降率(%)
1	186.75	26.76	86
2	73.97	2.48	97
3	154.15	13.91	91
4	216.29	21.30	90
5	306.24	90.44	70
6	63.29	35.70	44
7	116.82	12.42	89
8	83.21	27.98	66
9	203.47	38.42	81
10	196.78	19.33	90
11	89.06	5.50	94
12	68.51	94.38	+38
13	57.31	8.39	85
14	414	> 516	+25
15	119.14	26.82	77
16	259.42	36.31	86
17	162.20	35.07	78
18	109.83	14.12	87
19	86.65	58.05	33
20	188.92	41.90	78
21	37.97	7.57	80
22	89.72	30.84	66
23	284.50	67.41	76

Table 4. Changes in the maximum diameter of the target lesion after 3 months of anlotinib treatment**表 4.** 安罗替尼治疗 3 个月后患者靶病灶最大径变化

编号	基线 TL 最大径(cm)	治疗后 TL 最大径(cm)	TL 缩小率(%)
1	1.6	1.1	
	(骨) 1.1	0.7	33
2	1.3	0.7	46
3	2.5	2.1	16
4	0.6	0.4	33

Continued

5	0.8	0.6	
	(骨) 1.7	1.5	16
6	1.3	1.0	23
7	1.1	0.7	36
8	1.4	0.9	
	(骨) 2.0	1.1	41
9	2.8	1.7	39
10	1.6	1.3	19
11	1.3	0.6	54
12	2.1	2.1	
	(骨) 3.4	4.6	+22
13	0.8	0.5	38
14	1.7	2.2	+29
15	1.2	0.9	
	(肾上腺) 1.9	1.7	16
16	2.3	1.8	22
17	1.6	1.0	38
18	1.2	0.7	42
19	2.3	1.7	26
20	1.0	0.6	
	(脑) 1.9	1.3	35
21	2.0	1.1	40
22	1.6	0.8	50
23	1.8	1.5	17

3.3. 安全性

12 例患者治疗后出现 AE, 均为 1~2 级, 全部纳入患者中未出现 3 级以上不良反应以及与不良反应相关的死亡事件。最常见 AE 为高血压(6 例)、手足综合征(4 例)、高甘油三酯血症(2 例)。通过使用尿素 - 维生素 E 乳膏、降压药等积极对症治疗后可预防或缓解。未出现因不良反应停药患者, 治疗耐受性好。

4. 讨论

根据甲状腺癌不同的组织类型, 我们将甲状腺癌大致分为乳头状癌、滤泡状癌、髓样癌及未分化癌 4 种。其中前两种甲状腺癌的病理类型预后较好, 统称为分化型甲状腺癌(differentiated thyroid cancer, DTC), DTC 是甲状腺癌中最常见的类型[7]。多数 DTC 患者在经过综合手术、促甲状腺激素(thyroid stimulating

hormone, TSH)抑制治疗和放射性碘治疗的系统性规范治疗后可获得长期的无瘤生存(disease-free survival, DFS), 但依旧有 2%~5%的患者在病程中因肿瘤细胞出现失分化, 失去摄碘能力而发展为碘难治性分化型甲状腺癌(RAIR-DTC) [8]。《2021 版中国临床肿瘤学会(CSCO)分化型甲状腺癌诊疗指南》明确提出了RAIR-DTC 的具体概念: 在无外源性碘负荷干扰的情况下, 促甲状腺激素(TSH)刺激状态(>30 mIU/L)时, 经过规范的 ^{131}I 治疗后的 DTC 患者, 出现下列情形之一即可界定为 RAIR-DTC: ① 病灶在 ^{131}I 治疗后全身显像上表现为不摄碘, 且无法从后续的 3I 治疗中获益(如残留甲状腺太多, 可能会影响转移灶摄碘, 可清甲后再次治疗时进行评估); ② 原本摄碘的病灶经 ^{131}I 治疗后逐渐丧失摄碘能力; ③ 同一患者体内部分病灶摄碘, 而部分病灶不摄碘, 且生化无缓解; ④ 病灶摄碘, 但在 1 年内出现疾病进展; ⑤ ^{131}I 累积用量超过 600 mCi, 但疾病无缓解。RAIR-DTC 患者预后差, 治疗方法较局限, 10 年生存率低, 成为甲状腺癌领域难以克服的问题。随着对甲状腺癌研究的深入, 我们发现不同受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTK)介导的信号通路的异常导致了甲状腺癌的发生及进展[9], 如丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、磷脂酰肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B(PI3K/AKT)等信号通路的异常驱使了癌细胞增殖、侵袭和转移, 促血管生成因子也参与了甲状腺癌的发病及演化过程[10] [11]。酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)为代表的分子靶向药物作为 RAIR-DTC 的治疗手段日益获得重视。盐酸安罗替尼是我国自行研制的一种新型小分子多靶点的受体酪氨酸激酶抑制剂, 具有强大的抗肿瘤血管生成和抑制肿瘤生长的作用[12]。安罗替尼可以强力抑制 VEGFR, FGFR, PDGFR 激酶[13], 从而起到抑制肿瘤血管生成和恶性肿瘤生长的作用。目前被较广泛的应用于治疗晚期肺癌、晚期软组织肉瘤、转移性肾细胞癌等[14]。盐酸安罗替尼在 2022 年 4 月成为首个获 NMPA 批准用于 RAIR-DTC 的国产原研多靶点酪氨酸激酶抑制剂。其获批是基于一项发布于 2020 年 ESMOASIA 会议上的 II 期临床试验(ALTER01032) [15]结果显示, 安罗替尼组和安慰剂组的 mPFS 分别为 40.54 个月和 8.38 个月(HR = 0.21, P < 0.0001), ORR 分别为 59.21%和 0 (P < 0.0001), DCR 分别为 93.37%和 78.38% (P = 0.0019), 研究截止时数据尚不成熟, 但 OS 获益趋势明显。本研究采用回顾性分析的方法, 根据纳入及排除标准筛选患者后, 入组 23 例 RAIR-DTC 患者均使用盐酸安罗替尼进行治疗, 截至研究终止日期, 结果显示: 入组患者中 ORR 为 56.52%, DCR 为 91.3%。患者 Tg 水平及靶病灶最大径均明显下降, 差异有统计学意义。23 例患者中出现了 6 例(26%)高血压、4 例(17.4%)手足综合征、2 例(8.7%)高甘油三酯血症等不良反应, 均为 1~2 级, 经过积极对症处理后不良反应得到缓解, 没有患者因不能耐受不良反应而停止用药。但由于本研究为单中心的回顾性分析, 入组样本量较少, 且观察时间较短, 收集的数据出现偏倚不可避免, 还需扩大样本量且进行长时间、多中心、前瞻性研究进一步证实。综上所述, 安罗替尼对于碘难治性分化型甲状腺癌具有良好的短期疗效, 且表现出较好的耐受性, 然而其长期疗效及长期治疗后靶向药物不可避免的严重不良反应发生情况仍待研究。

参考文献

- [1] Wirth, L.J., Durante, C., Topliss, D.J., *et al.* (2022) Lenvatinib for the Treatment of Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer: Treatment Optimization for Maximum Clinical Benefit. *Oncologist*, **27**, 565-572. <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyac065>
- [2] Schlumberger, M., Brose, M., Elisei, R., *et al.* (2014) Definition and Management of Radioactive Iodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, **2**, 356-358. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70215-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70215-8)
- [3] de la Fouchardiere, C., Alghuzlan, A., Bardet, S., *et al.* (2019) The Medical Treatment of Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancers in 2019. A TUTHYREF® Network Review. *Bulletin du Cancer*, **106**, 812-819. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2019.04.012>
- [4] Schmidt, A., Iglesias, L., Klain, M., Pitoia, F. and Schlumberger, M.J. (2017) Radioactive Iodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer: An Uncommon but Challenging Situation. *Archives of Endocrinology and Metabolism*, **61**, 81-89. <https://doi.org/10.1590/2359-3997000000245>

-
- [5] 刘延晴, 林岩松. 碘难治性分化型甲状腺癌诊治策略及预后[J]. 中国实用外科杂志, 2019, 39(3): 216-220. <https://doi.org/10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2019.03.07>
- [6] Cuomo, F., Giani, C. and Cobellis, G. (2022) The Role of the Kinase Inhibitors in Thyroid Cancers. *Pharmaceutics*, **14**, Article 1040. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14051040>
- [7] 赵柳燕, 宋守君, 薛海波. 酪氨酸激酶抑制剂治疗中国甲状腺癌患者的研究进展[J]. 中国新药与临床杂志, 2023, 42(2): 109-113. <https://doi.org/10.14109/j.cnki.xyylc.2023.02.08>
- [8] 马丹妮, 赵春雷. 碘难治性分化型甲状腺癌分子靶向治疗药物研究进展[J]. 实用肿瘤杂志, 2021, 36(5): 468-474. <https://doi.org/10.13267/j.cnki.syzlzz.2021.095>
- [9] Oh, J.M. and Ahn, B.C. (2021) Molecular Mechanisms of Radioactive Iodine Refractoriness in Differentiated Thyroid Cancer: Impaired Sodium Iodide Symporter (NIS) Expression Owing to Altered Signaling Pathway Activity and Intracellular Localization of NIS. *Theranostics*, **11**, 6251-6277. <https://doi.org/10.7150/thno.57689>
- [10] 宋彬彬, 张自阔, 朱庆枫, 等. MEK 小分子抑制剂的设计、合成与初步活性研究[J]. 药学学报, 2017, 52(3): 416-424. <https://doi.org/10.16438/j.0513-4870.2016-0926>
- [11] Rajabi, S., Dehghan, M.H., Dastmalchi, R., *et al.* (2019) The Roles and Role-Players in Thyroid Cancer Angiogenesis. *Endocrine Journal*, **66**, 277-293. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ18-0537>
- [12] Lin, B., Song, X., Yang, D., Bai, D., Yao, Y. and Lu, N. (2020) Anlotinib Inhibits Angiogenesis via Suppressing the Activation of VEGFR2, PDGFR β and FGFR1. *Gene*, **654**, 77-86. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.02.026>
- [13] Shen, G., Zheng, F., Ren, D., *et al.* (2018) Anlotinib: A Novel Multi-Targeting Tyrosine Kinase Inhibitor in Clinical Development. *Journal of Hematology & Oncology*, **11**, Article No. 120. <https://doi.org/10.1186/s13045-018-0664-7>
- [14] 崔广华, 杨宇. 安罗替尼在晚期恶性肿瘤治疗中的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(16): 3032-3036.
- [15] Li, D., Chi, Y., Chen, X., *et al.* (2021) Anlotinib in Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Carcinoma: A Randomized, Double-Blind Phase IIB Trial. *Clinical Cancer Research*, **27**, 3567-3575. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-2950>