卡博替尼治疗晚期甲状腺癌有效性和安全性的Meta分析

竺　晶[1*]，谢　骥[2]，赵紫婷[1]，胡晓霞[1#]（1.兰州大学第二医院老年病科，兰州　730030；2.兰州大学第二医院肿瘤内科，兰州　730030）

中图分类号　R979.1；R581.9　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）22-2800-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.22.20

摘　要　目的　评价卡博替尼治疗晚期甲状腺癌的有效性和安全性。**方法**　计算机检索PubMed、the Cochrane Library、Embase、ClinicalTrials.gov、万方数据、维普网、中国知网、中国临床试验注册中心，收集卡博替尼（试验组）对比安慰剂（对照组）的随机对照试验（RCT），检索时限均为建库至2022年11月。筛选文献、提取资料及质量评价后，采用RevMan 5.4软件进行Meta分析。**结果**　共纳入4项RCT，共计588例患者。Meta分析结果显示，试验组患者的无进展生存期（PFS）[HR＝0.24，95%CI（0.19，0.31），$P<0.000\ 01$]、客观缓解率（ORR）[RR＝31.46，95%CI（6.32，156.75），$P<0.000\ 1$]、3～4级不良事件（AE）[RR＝2.15，95%CI（1.76，2.61），$P<0.000\ 01$]、严重不良事件[RR＝1.78，95%CI（1.11，2.83），$P=0.02$]、腹泻[RR＝3.29，95%CI（1.62，6.66），$P=0.001$]、掌跖红斑感觉异常[RR＝28.19，95%CI（12.25，64.88），$P<0.000\ 01$]、高血压[RR＝6.50，95%CI（3.90，10.83），$P<0.000\ 01$]发生率均显著高于对照组，而两组患者的总生存期（OS）[HR＝0.83，95%CI（0.67，1.02），$P=0.07$]、疲劳发生率[RR＝1.25，95%CI（0.78，1.98），$P=0.35$]比较差异均无统计学意义。按不同肿瘤类型进行亚组分析结果显示，试验组分化型甲状腺癌、甲状腺髓样癌患者的PFS、ORR均显著高于对照组（$P<0.05$），其OS与对照组比较差异均无统计学意义（$P>0.05$）。**结论**　卡博替尼可延长晚期甲状腺癌患者的PFS，增加ORR，但AE发生率较高。

关键词　卡博替尼；甲状腺癌；有效性；安全性；Meta分析

Meta-analysis of efficacy and safety of cabozantinib in the treatment of advanced thyroid cancer

ZHU Jing[1], XIE Ji[2], ZHAO Ziting[1], HU Xiaoxia[1]（1. Dept. of Geriatrics, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730030, China; 2. Dept. of Oncology, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730030, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To review the efficacy and safety of cabozantinib in the treatment of advanced thyroid cancer. **METHODS** Retrieved from PubMed, the Cochrane Library, Embase, ClinicalTrials.gov, Wanfang data, VIP, CNKI and China Clinical Trials Registry, randomized controlled trials (RCTs) about cabozantinib (trial group) versus placebo (control group) were collected from the inception to Nov. 2022. After literature screening, data extraction and quality evaluation, meta-analysis was performed by using RevMan 5.4 software. **RESULTS** A total of 4 RCTs were included involving 588 patients. The results of the meta-analysis showed that the progression free survival (PFS) [HR＝0.24, 95%CI (0.19, 0.31), $P<0.000\ 01$], objective response rate (ORR) [RR＝31.46, 95%CI (6.32, 156.75), $P<0.000\ 1$], the incidence of grade 3-4 adverse event (AE) [RR＝2.15, 95%CI (1.76, 2.61), $P<0.000\ 01$], severe adverse event [RR＝1.78, 95%CI (1.11, 2.83), $P=0.02$], diarrhea [RR＝3.29, 95%CI (1.62, 6.66), $P=0.001$], palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome [RR＝28.19, 95%CI (12.25, 64.88), $P<0.000\ 01$], and hypertension [RR＝6.50, 95%CI (3.90, 10.83), $P<0.000\ 01$] in trial group were significantly higher than control group; there was no statistical significance in overall survival (OS) [HR＝0.83, 95%CI (0.67, 1.02), $P=0.07$] or the incidence of fatigue [RR＝1.25, 95%CI (0.78, 1.98), $P=0.35$] between the two groups. Subgroup analysis showed that PFS and ORR in patients with differentiated thyroid carcinoma (DTC) and medullary thyroid carcinoma (MTC) in the trial group were significantly higher than control group ($P<0.05$). There was no significant difference in OS of DTC and MTC patients in the trial group compared with the control group ($P>0.05$). **CONCLUSIONS** Cabozantinib can prolong PFS and increase ORR in patients with advanced thyroid cancer, but the incidence of AE is high.

KEYWORDS　cabozantinib; thyroid cancer; efficacy; safety; meta-analysis

甲状腺癌是最常见的内分泌肿瘤，占全球所有肿瘤的3%，且发病率呈逐年增加趋势[1]。2020年全球癌症统计数据显示，甲状腺癌新发患者为586 202例[2]。虽然甲状腺癌的发病率有所上升，但死亡率在全世界范围内保持稳定或呈下降趋势[3]。

甲状腺癌分为分化型甲状腺癌（differentiated thyroid carcinoma，DTC）、甲状腺髓样癌（medullary thyroid carcinoma，MTC）和甲状腺未分化癌（anaplastic thyroid carcinoma，ATC）3种病理类型[4]。虽然大多数甲状腺癌患者预后良好，但仍有10%～15%的患者复发，5%的患

＊**第一作者**　主治医师，硕士。研究方向：糖尿病及甲状腺疾病的临床及基础研究。E-mail：zjing1605@163.com
＃**通信作者**　主任医师，博士研究生。研究方向：甲状腺疾病的基础研究。E-mail：215647618101010@163.com

者发生远处转移[5]。研究指出，67%的远处转移DTC患者在治疗过程中或初始治疗时即失去分化表型，丧失摄碘能力，从而进展为放射性碘难治性分化型甲状腺癌（radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer，RAIR-DTC）[6]。MTC患者占所有甲状腺癌患者的5%，在晚期MTC患者中，转移部位以肝、肺和骨骼较为常见，且晚期转移性DTC和MTC患者通常预后不佳[7]，包括手术、放射碘标准治疗和细胞毒性化疗在内的多模式治疗的疗效均有限[5]。

酪氨酸激酶抑制剂（tyrosine kinase inhibitors，TKIs）为三磷酸腺苷与酪氨酸激酶结合的竞争性抑制剂，可以阻断酪氨酸激酶活性，抑制肿瘤细胞的增殖，用于治疗晚期甲状腺癌的疗效显著，但其毒副作用不容忽视[8]。卡博替尼是一种口服的多靶点TKIs，能抑制细胞间质上皮转换因子（cellular-mesenchymal to epithelial transition factor，c-MET）和血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）等受体的活性。2021年9月，卡博替尼在美国获批用于局部或晚期转移性DTC的治疗[9]，但尚未在我国上市。为此，本研究拟通过Meta分析的方法评价卡博替尼治疗晚期甲状腺癌的有效性和安全性，旨在为该药在我国获批适应证提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型

本研究纳入的文献类型为随机对照试验（randomized controlled trial，RCT），语种为中文和英文。

1.1.2 研究对象

本研究纳入的患者为晚期甲状腺癌患者。

1.1.3 干预措施

试验组患者给予卡博替尼，对照组患者给予安慰剂。

1.1.4 结局指标

本研究的主要结局指标包括无进展生存期（progression free survival，PFS）、总生存期（overall survival，OS）；次要结局指标包括客观缓解率（objective response rate，ORR）、不良事件（adverse event，AE）发生率。

1.1.5 排除标准

本研究的排除标准包括：（1）不能获得摘要或全文的文献；（2）重复发表的文献；（3）无法提取数据的文献；（4）结局指标不一致的文献。

1.2 文献检索策略

计算机检索PubMed、the Cochrane Library、Embase、ClinicalTrials.gov、万方数据、维普网、中国知网、中国临床试验注册中心。中文检索词包括“甲状腺癌”“甲状腺肿瘤”“卡博替尼”；英文检索词包括“thyroid neoplasms”“thyroid cancer”“cabozantinib”。检索时限为建库至2022年11月。

1.3 文献筛选与资料提取

由2名研究人员独立筛选文献，如遇分歧，则通过讨论或与第三方协商解决。提取资料包括：（1）纳入研究的基本信息，如题目、发表时间、作者等；（2）纳入患者的基本特征，如患者例数、年龄、性别等；（3）研究方法，如质量评价的关键因素；（4）干预措施，如给药途径、剂量等；（5）结局指标。

1.4 纳入文献质量评价

采用Cochrane系统评价员手册推荐的5.1.0偏倚风险评估工具进行质量评价，具体包括：随机方法是否正确、分配是否隐藏、对实施者和参与者是否采用盲法、结果数据的完整性、是否选择性报告研究结果、其他偏倚来源，每个条目均分为“高偏倚”“低偏倚”“不清楚”[10]。

1.5 统计学方法

采用RevMan 5.4软件进行统计分析。二分类变量以危险比（risk ratio，RR）及其95%置信区间（confidence interval，CI）表示，时间相关终点（PFS、OS）以风险比（hazard ratio，HR）及其95%CI表示。采用χ^2检验和I^2检验判断各研究间的异质性，若$P>0.1$且$I^2<50\%$，表明各研究间无统计学异质性，采用固定效应模型进行分析；反之，则表明各研究间存在统计学异质性，进一步分析其异质性来源，在排除明显临床异质性后，采用随机效应模型进行分析；若临床异质性明显，则采用亚组分析或敏感性分析。检验水准$\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 文献筛选流程与纳入研究基本信息

初检共得到相关文献1 431篇，经阅读标题、摘要及全文后，最终纳入文献4篇[11-14]，共计588例患者，其中试验组389例，对照组199例。文献筛选流程见图1，纳入研究基本信息见表1（文献[11]和文献[12]来自同一试验，但样本量及随访时间不同，文献[12]在文献[11]的基础上新纳入试验组45例、对照组26例；文献[13]和文献[14]来自同一试验，样本量相同，但随访时间及结局指标不同，故计算总例数时仅纳入其中一条文献，总例数与表1不同）。

表1 纳入研究的基线特征

第一作者及发表年份	例数		年龄[$M(P_{25}\sim P_{75})$]/岁		肿瘤类型	干预措施		随访时间/月	结局指标
	试验组	对照组	试验组	对照组		试验组	对照组		
Brose 2021[11]	125	62	65（56～72）	66（56～72）	DTC	卡博替尼60 mg，口服，qd	安慰剂60 mg，口服，qd	6.2	①②③④
Brose 2022[12]	170	88	65（31～85）	66（37～83）	DTC	卡博替尼60 mg，口服，qd	安慰剂60 mg，口服，qd	10.1	①②③④
Elisei 2013[13]	219	111	55（20～86）	55（21～79）	MTC	卡博替尼140 mg，口服，qd	安慰剂140 mg，口服，qd	13.9	①②③④
Schlumberger 2017[14]	219	111	55（20～86）	55（21～79）	MTC	卡博替尼140 mg，口服，qd	安慰剂140 mg，口服，qd	42	②④

①：PFS；②：OS；③：ORR；④：AE发生率。

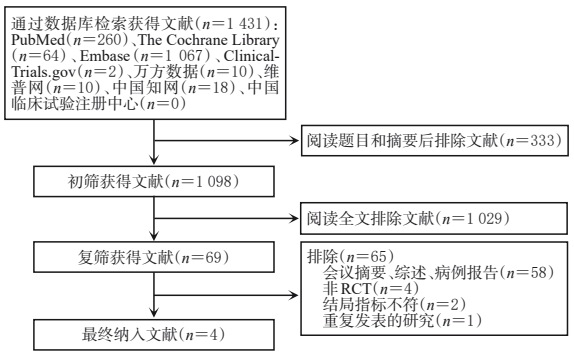


图1　文献筛选流程图

2.2　纳入研究质量评价结果

4项研究均为RCT[11−14]。2项研究未提及随机序列产生的具体方法及分配是否隐藏[13−14]；所有研究均对实施者和参与者施盲，结果数据均完整，均无选择性报告结果，均不清楚是否存在其他偏倚来源。结果见图2、图3。

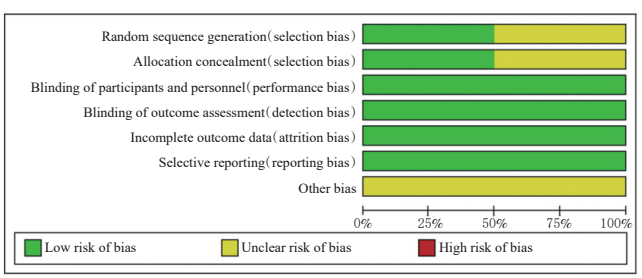


图2　偏倚风险条形图

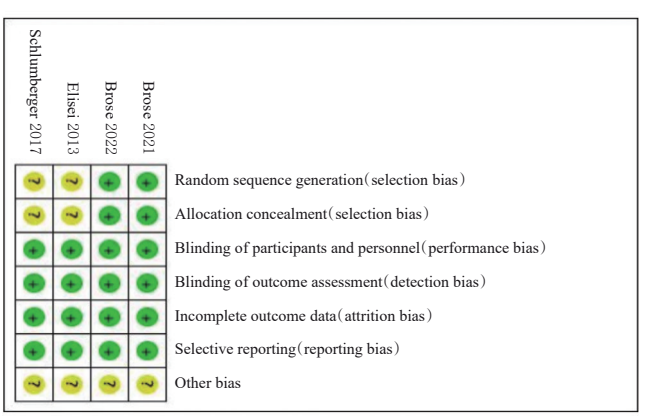


图3　偏倚风险总图

2.3　Meta分析结果

2.3.1　PFS

3项研究报道了PFS[11−13]，各研究间无统计学异质性（P=0.64，I^2=0），采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示，试验组患者的PFS显著长于对照组[HR=0.24，95%CI（0.19，0.31），P<0.000 01]。按不同肿瘤类型进行亚组分析，结果显示，试验组DTC患者[HR=0.22，95%CI（0.16，0.30），P<0.000 01]、MTC患者[HR=0.28，95%CI（0.19，0.41），P<0.000 01]的PFS均显著长于对照组。结果见图4。

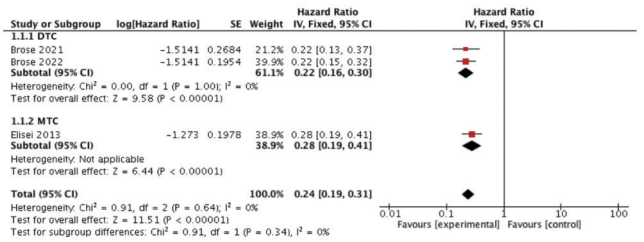


图4　PFS的Meta分析森林图

2.3.2　OS

4项研究均报道了OS[11−14]，各研究间无统计学异质性（P=0.54，I^2=0），采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示，两组患者的OS比较，差异无统计学意义[HR=0.83，95%CI（0.67，1.02），P=0.07]。按不同肿瘤类型进行亚组分析，结果显示，试验组DTC患者[HR=0.67，95%CI（0.44，1.02），P=0.06]、MTC患者[HR=0.89，95%CI（0.70，1.13），P=0.32]的OS与对照组比较，差异均无统计学意义。结果见图5。

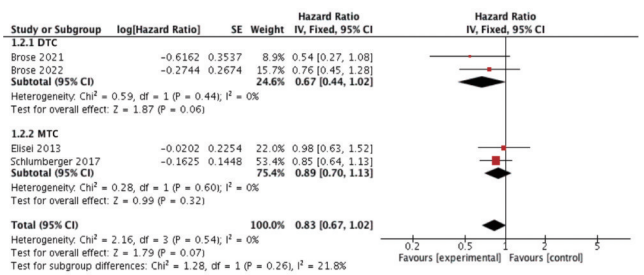


图5　OS的Meta分析森林图

2.3.3　ORR

3项研究报道了ORR[11−13]，各研究间无统计学异质性（P=0.63，I^2=0），采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示，试验组患者的ORR显著高于对照组[RR=31.46，95%CI（6.32，156.75），P<0.000 1]。按不同肿瘤类型进行亚组分析，结果显示，试验组DTC患者[RR=15.37，95%CI（2.13，111.00），P=0.007]、MTC患者[RR=63.64，95%CI（3.97，1 019.17），P=0.003]的ORR均显著高于对照组。结果见图6。

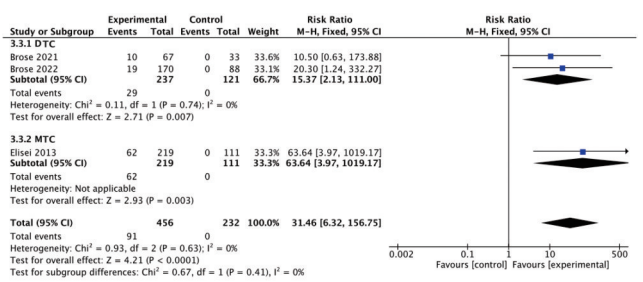


图6　ORR的Meta分析森林图

2.3.4　AE发生率

试验组患者3～4级AE [RR=2.15，95%CI（1.76，2.61），P<0.000 01]、严重不良事件（serious adverse event，SAE）[RR=1.78，95%CI（1.11，2.83），P=0.02]、腹泻[RR=3.29，95%CI（1.62，6.66），P=0.001]、掌跖红斑

感觉异常[RR=28.19，95%CI(12.25，64.88)，$P<0.000\ 01$]、高血压[RR=6.50，95%CI(3.90，10.83)，$P<0.000\ 01$]发生率均显著高于对照组，而两组患者的疲劳发生率[RR=1.25，95%CI(0.78，1.98)，$P=0.35$]比较差异无统计学意义。结果见表2。

表2　各AE发生率的Meta分析结果

指标	纳入研究数	异质性		效应模型	RR(95%CI)	P
		P	I^2/%			
3～4级AE	3[11-13]	0.97	0	固定效应模型	2.15(1.76，2.61)	<0.000 01
SAE	3[11-13]	0.12	53	随机效应模型	1.78(1.11，2.83)	0.02
腹泻	4[11-14]	<0.000 1	86	随机效应模型	3.29(1.62，6.66)	0.001
掌跖红斑感觉异常	4[11-14]	0.94	0	固定效应模型	28.19(12.25，64.88)	<0.000 01
高血压	4[11-14]	0.62	0	固定效应模型	6.50(3.90，10.83)	<0.000 01
疲劳	3[11，13-14]	0.07	63	随机效应模型	1.25(0.78，1.98)	0.35

3　讨论

甲状腺癌细胞常发生酪氨酸激酶受体及其介导的下游信号通路（包括丝裂原活化蛋白激酶/细胞外调节蛋白和磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B）异常激活，而引起肿瘤细胞增殖、分化、凋亡，并导致血管生成相关活动的异常[15]。在甲状腺肿瘤细胞中，靶向高表达酪氨酸激酶的多激酶抑制剂在体外和体内均显示出了良好的抗肿瘤活性[5]。对于常规治疗无效、明显进展的晚期甲状腺癌患者，可考虑接受靶向药物治疗[15]。卡博替尼是一种小分子、多靶向的口服TKIs，可阻断c-MET、RET和VEGF2受体，抑制肿瘤细胞的扩散以及耐药的发生[7]。该药于2012年和2017年先后被美国FDA批准用于治疗进行性转移性MTC和晚期肾细胞癌[16]；基于COSMIC-311试验的结果，卡博替尼于2021年被美国FDA批准用于治疗局部或晚期转移性DTC[9]。

本研究结果显示，卡博替尼可以显著改善晚期甲状腺癌患者的PFS和ORR。卡博替尼治疗后，DTC患者的中位PFS为11.0个月[12]，MTC患者的中位PFS为11.2个月[13]。本研究中，尽管两组患者的OS比较差异无统计学意义，但卡博替尼治疗晚期MTC的疗效观察结果提示，与安慰剂相比，卡博替尼治疗后患者的中位OS增加了5.5个月[14]。靶向治疗为晚期甲状腺癌的治疗策略之一，但并没有真实世界数据显示TKIs对晚期甲状腺癌患者的预后有改善作用[17]。有研究发现，其他TKIs，如索拉非尼和仑伐替尼同样可以延长晚期甲状腺癌患者的PFS，且也并未延长患者的OS[18-19]。可见，卡博替尼治疗晚期甲状腺癌患者的疗效不劣于其他TKIs。

靶向药物常见的不良反应包括腹泻、恶心、呕吐、疲乏、高血压、皮疹及手足皮肤反应等[15]。有研究发现，经卡博替尼治疗后，患者最常见的药物不良反应为食欲下降、体重减轻、腹泻、疲劳[20]。一项网状Meta分析结果显示，使用TKIs患者的严重腹泻发生风险最高，不同种类的TKIs导致严重腹泻的风险不同，卡博替尼的发生风险高于仑伐替尼和索拉非尼[21]。本研究中，试验组患者3～4级AE发生率及SAE、腹泻、掌跖红斑感觉异常、高血压发生率均显著高于对照组，但两组患者的疲劳发生率比较差异无统计学意义。有研究认为，卡博替尼是患者最可能因无法忍受不良反应而停药的TKIs[22]。对于发生3～4级AE及SAE的患者建议停用卡博替尼，待AE缓解后，可考虑以较低剂量恢复治疗[23]。德国的一项研究显示，在接受卡博替尼治疗的晚期MTC患者中，发生AE患者的PFS及OS均显著延长[20]。一些特定的AE也被发现可以预测更好的生存结局，例如发生高血压和腹泻的患者与未发生者相比，其PFS和OS均显著延长[24]。尽管TKIs可以改善晚期甲状腺癌患者的预后，但TKIs治疗的最佳时机仍不明确，特别是对于无症状患者。有研究发现，除了ATC外，甲状腺肿瘤细胞的生长速度比其他恶性肿瘤慢，肿瘤细胞直径小于1 cm的患者不会出现任何症状，且生存质量较好；若过早使用TKIs，大多数患者可能会因TKIs相关毒性反应而导致生存质量下降[25]。目前，已经开展了覆盖RAIR-DTC患者从无症状到出现症状进展这一时间范围的临床试验，有助于确定无症状RAIR-DTC患者开始TKIs治疗的最佳时间点[26]。对于正在使用卡博替尼的患者应早期识别是否存在不良反应，并对其进行动态危险风险分层评估，以确定治疗的有效性及是否需要使用卡博替尼治疗。此外，由于TKIs需长期口服，因此需加强对患者的用药教育，密切监测其血压，及时识别早期AE并及时干预，以预防SAE的发生。

综上所述，卡博替尼可延长晚期甲状腺癌患者的PFS，增加ORR，但AE发生率较高。本研究的局限性为：(1)纳入样本量较小；(2)随访时间存在差异，无法估计OS；(3)纳入文献数据有限，无法进行发表偏倚分析。故本文所得结论尚需更多高质量研究予以验证。

参考文献

[1] DENG Y J，LI H T，WANG M，et al. Global burden of thyroid cancer from 1990 to 2017[J]. JAMA Netw Open，2020，3(6)：e208759.

[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] MIRANDA-FILHO A，LORTET-TIEULENT J，BRAY F，et al. Thyroid cancer incidence trends by histology in 25 countries：a population-based study[J]. Lancet Diabetes Endocrinol，2021，9(4)：225-234.

[4] ANCKER O V，KRÜGER M，WEHLAND M，et al. Multikinase inhibitor treatment in thyroid cancer[J]. Int J Mol Sci，2019，21(1)：10.

[5] LAHA D，NILUBOL N，BOUFRAQECH M. New therapies for advanced thyroid cancer[J]. Front Endocrinol，2020，11：82.

[6] 中国医师协会外科医师分会甲状腺外科医师委员会，中国研究型医院学会甲状腺疾病专业委员会. 分化型甲状腺癌术后管理中国专家共识(2020版)[J]. 中国实用外科

杂志，2020，40(9)：1021-1028.
Chinese Thyroid Association，Chinese Collage of Surgeons，Chinese Medical Doctor Association，Chinese Research Hospital Association Thyroid Disease Committee. Expert consensus on postoperative management of differentiated thyroid cancer(2020 edition)[J]. Chin J Pract Surg，2020，40(9)：1021-1028.

[7] CABANILLAS M E，RYDER M，JIMENEZ C. Targeted therapy for advanced thyroid cancer：kinase inhibitors and beyond[J]. Endocr Rev，2019，40(6)：1573-1604.

[8] EFSTATHIADOU Z A，TSENTIDIS C，BARGIOTA A，et al. Benefits and limitations of TKIs in patients with medullary thyroid cancer：a systematic review and meta-analysis[J]. Eur Hyroid J，2021，10(2)：125-139.

[9] DUKE E S，BARONE A K，CHATTERJEE S，et al. FDA approval summary：cabozantinib for differentiated thyroid cancer[J]. Clin Cancer Res，2022，28(19)：4173-4177.

[10] HIGGINS J P T，ALTMAN D G，GØTZSCHE P C，et al. The Cochrane collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. BMJ，2011，343：d5928.

[11] 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.

[12] 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.

[13] ELISEI R，SCHLUMBERGER M J，MÜLLER S P，et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer[J]. J Clin Oncol，2013，31(29)：3639-3646.

[14] SCHLUMBERGER M，ELISEI R，MÜLLER S，et al. Overall survival analysis of EXAM，a phase Ⅲ trial of cabozantinib in patients with radiographically progressive medullary thyroid carcinoma[J]. Ann Oncol，2017，28(11)：2813-2819.

[15] 中国抗癌协会甲状腺癌专业委员会，中国抗癌协会头颈肿瘤专业委员会，中华医学会肿瘤学分会甲状腺肿瘤专业委员会，等. 晚期甲状腺癌靶向药物应用中国专家共识：2022年版[J]. 中华普通外科杂志，2022，37(12)：881-889.
Thyroid Cancer Professional Committee of Chinese Anti-Cancer Association，Head and Neck Cancer Professional Committee of Chinese Anti-cancer Association，Thyroid Cancer Professional Committee of Oncology Branch of Chinese Medical Association，et al. China expert consensus on the application of targeted drugs for advanced thyroid cancer：2022 edition[J]. Chin J Gen Surg，2022，37(12)：881-889.

[16] MARKOWITZ J N，FANCHER K M. Cabozantinib：a multitargeted oral tyrosine kinase inhibitor[J]. Pharmacotherapy，2018，38(3)：357-369.

[17] SALTIKI K，SIMEAKIS G，KARAPANOU O，et al. Management of endocrine disease：medullary thyroid cancer：from molecular biology and therapeutic pitfalls to future targeted treatment perspectives[J]. Eur J Endocrinol，2022，187(3)：R53-R63.

[18] 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.

[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] KOEHLER V F，ADAM P，FRANK-RAUE K，et al. Real-world efficacy and safety of cabozantinib and vandetanib in advanced medullary thyroid cancer[J]. Thyroid，2021，31(3)：459-469.

[21] 韩俊伟，李元平，程瑶，等. 血管内皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂致肿瘤患者发生严重胃肠道事件风险的网状meta分析[J]. 药物不良反应杂志，2022，24(3)：130-138.
HAN J W，LI Y P，CHENG Y，et al. Risk of severe gastrointestinal events in patients with cancer caused by vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors：a network meta-analysis[J]. Adverse Drug React J，2022，24(3)：130-138.

[22] KLEIN HESSELINK E N，STEENVOORDEN D，KAPITEIJN E，et al. Therapy of endocrine disease：response and toxicity of small-molecule tyrosine kinase inhibitors in patients with thyroid carcinoma：a systematic review and meta-analysis[J]. Eur J Endocrinol，2015，172(5)：R215-R225.

[23] TSANG V H M. Management of treatment-related toxicities in advanced medullary thyroid cancer[J]. Curr Opin Oncol，2019，31(3)：236-242.

[24] WIRTH L J，TAHARA M，ROBINSON B，et al. Treatment-emergent hypertension and efficacy in the phase 3 study of (E7080) lenvatinib in differentiated cancer of the thyroid(SELECT)[J]. Cancer，2018，124(11)：2365-2372.

[25] ENOKIDA T，TAHARA M. Management of VEGFR-targeted TKI for thyroid cancer[J]. Cancers，2021，13(21)：5536.

[26] BROSE M S，SMIT J，LIN C C，et al. Timing of multikinase inhibitor initiation in differentiated thyroid cancer[J]. Endocr Relat Cancer，2017，24(5)：237-242.

（收稿日期：2023-04-03　修回日期：2023-10-19）
（编辑：陈　宏）