



索拉非尼治疗 放射性碘难治性分化型甲状腺癌的 研究进展

柳 卫

南京医科大学第一附属医院 / 江苏省人民医院

放射性碘难治性分化型甲状腺癌（RAIR-DTC）



- 分化型甲状腺癌（Differentiated Thyroid Cancer，DTC）
 - 乳头状癌（Papillary Thyroid Cancer, PTC）
 - 滤泡状癌（Follicular Thyroid Cancer，FTC）
 - 嗜酸细胞癌（Hürthle Cell Cancer，HCC）
 - 低分化癌（Poor Differentiated Thyroid Cancer，PDTC）
- 放射性碘难治性DTC（Radioactive Iodine Refractory DTC，RAIR-DTC）
 - DTC病灶不摄取RAI
 - DTC病灶在治疗过程中丢失了原有的摄取RAI功能
 - 多个DTC病灶中，部分摄取RAI
 - DTC病灶具有摄取RAI的功能，但经过RAI规范治疗，疾病仍进展

索拉非尼-多激酶抑制剂




500,000+*
上市后全球总治疗人数



- 2005: 美国FDA 肾癌
- 2007: 美国FDA 肝细胞癌
- 2013: 美国FDA 甲状腺癌

- 2006: 中国SFDA 肾癌
- 2009: 中国SFDA 肝细胞癌
- 2017: 中国SFDA 甲状腺癌

目 录

1

索拉非尼的抗癌特性

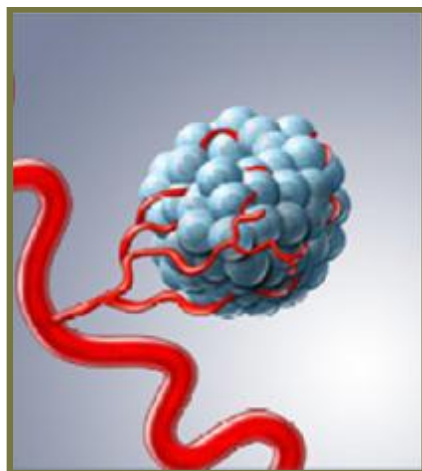
- ✓ 药理机制
- ✓ 临床前研究

2

索拉非尼治疗RAIR-DTC的临床研究概述

- ✓ II期研究
- ✓ III期研究

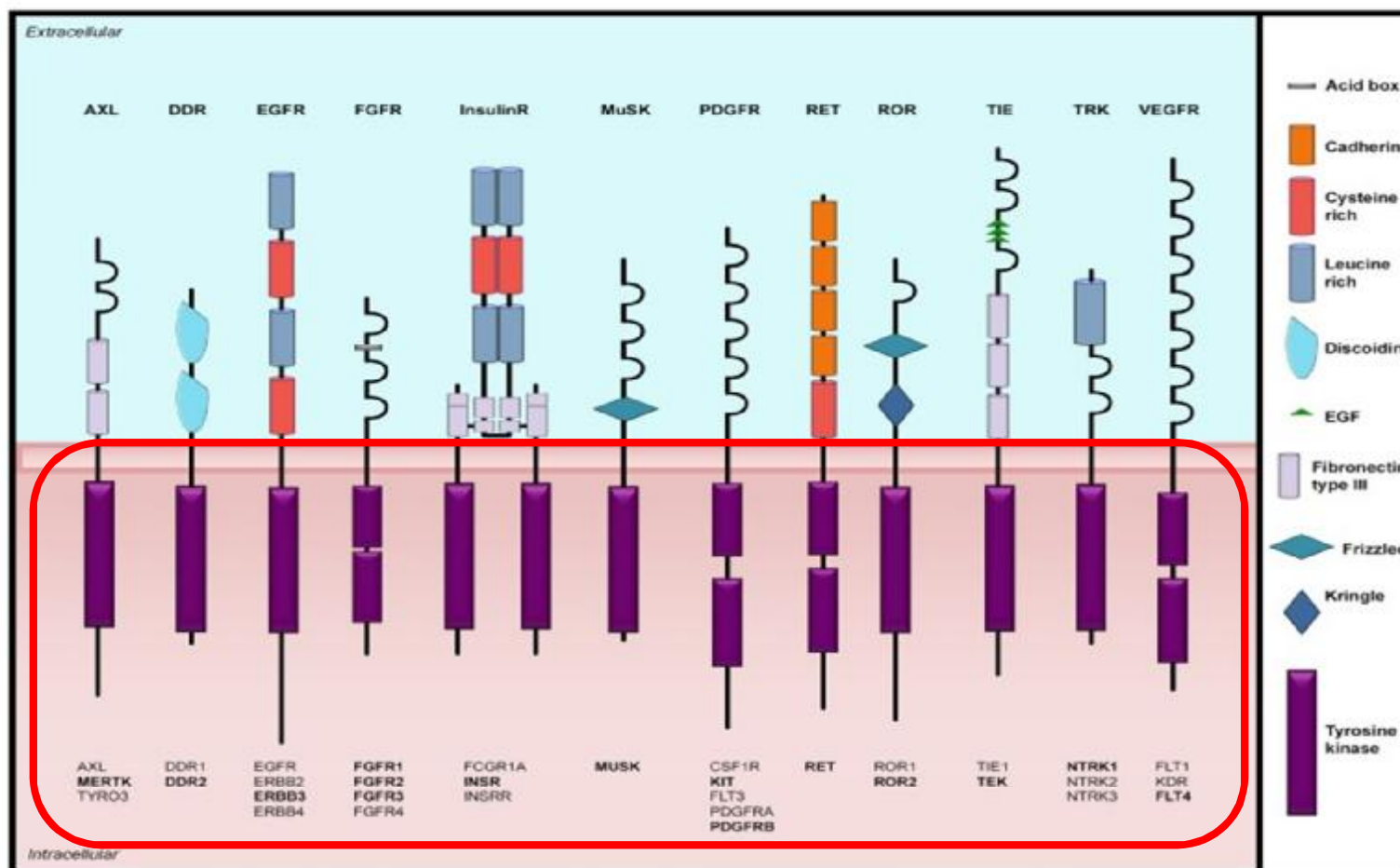
血管新生和癌症



- 血管新生在肿瘤发生和进展中扮演关键角色，并成为靶向治疗的焦点¹
- 肿瘤生长至 > 1-2毫米时启动血管新生过程，血管新生通过以下机制促进肿瘤扩展和转移^{1,2}
 - 内皮细胞内信号级联反应
 - 肿瘤内复杂分子通路
 - 肿瘤微环境中的调节因素
- 肿瘤血管新生主要通过VEGFR-2作用。内皮细胞和骨髓来源的循环内皮祖细胞(EPCs)VEGFR-2高表达³

1. Rini B. *Cancer*. 2009;115:2306-2312.
2. Weis S, Cheresh D. *Nat Med*. 2011;17:1359-1370.
3. Kerbel R. *N Engl J Med*. 2008;358:2039-2049.

癌症相关信号通路和信号分子



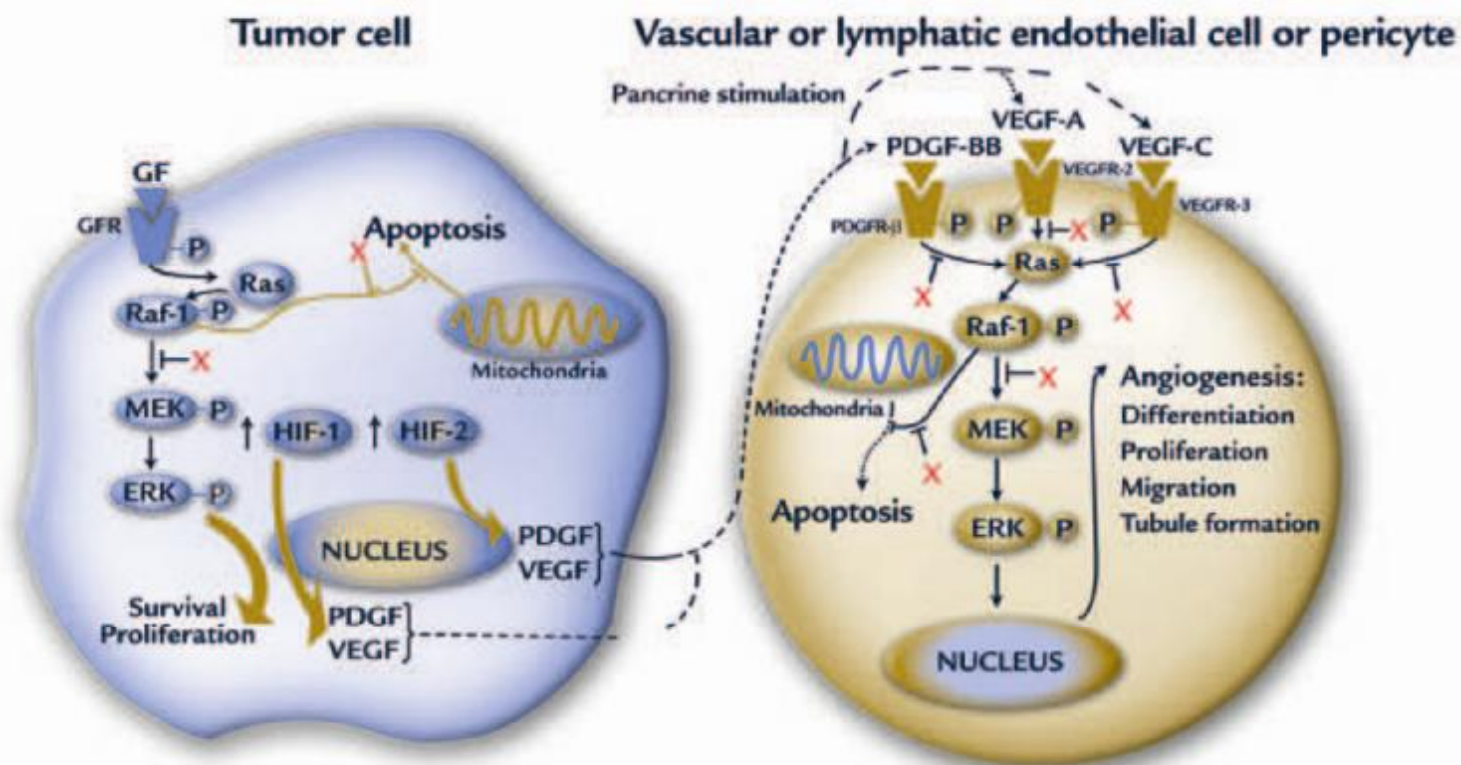
肿瘤通过多种酪氨酸激酶信号通路促进肿瘤生长和存活

1. McDonnell LM, et al. Hum Mol Genet. 2015 Oct 15;24(R1):R60-6
2. Duntas L, Bernardini R. Thyroid. 2010;20:1351-1358.

BEST 2017
拜耳肿瘤高峰论坛
BAYER ONCOLOGY SUMMIT

索拉非尼-双重抗肿瘤机制

- 抑制**肿瘤细胞**的靶点：CRAF，BRAF，BRAF V600E，c-Kit，FLT-3
- 抑制**肿瘤血管**的靶点：CRAF，VEGFR-1，VEGFR-2，VEGFR-3，PDGFR- β



1. Wilhelm SM, et al. *Curr Pharm Des.* 2002;8:2255-2257.
2. Wilhelm SM, et al. *Cancer Res.* 2004;64:7099-7109.
3. Carlomagno F, et al. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(5):326-334.
4. Llovet JM, et al. *N Engl J Med.* 2008;359:378-392.
5. 甲苯磺酸索拉非尼片说明书
6. Wilhelm SM, et al. *Mol Cancer Ther* 2008;7:3129-40

索拉非尼抗癌活性的临床前研究



- 索拉非尼能以酪氨酸激酶通路中的多个蛋白为靶点，阻止血管新生和肿瘤细胞增殖^{2,3}
 - 乳腺癌、结肠癌、非小细胞肺癌和胰腺癌的移植瘤（Xenograft）模型中，给予索拉非尼均能抑制肿瘤生长和血管新生³⁻⁵
 - 离体DLD-1结肠癌细胞模型中，用索拉非尼延长处理30天，能进一步延缓肿瘤生长：与索拉非尼处理10天的体外模型相比，延长处理组表现的肿瘤抑制是前者的三倍。

2. Nexavar (sorafenib) [prescribing information]. Wayne, NJ: Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Inc.; 2012.

http://berlex.bayerhealthcare.com/html/products/pi/Nexavar_PI.pdf.

3. Wilhelm S, et al. *Cancer Res.* 2004;64:7099-7109.

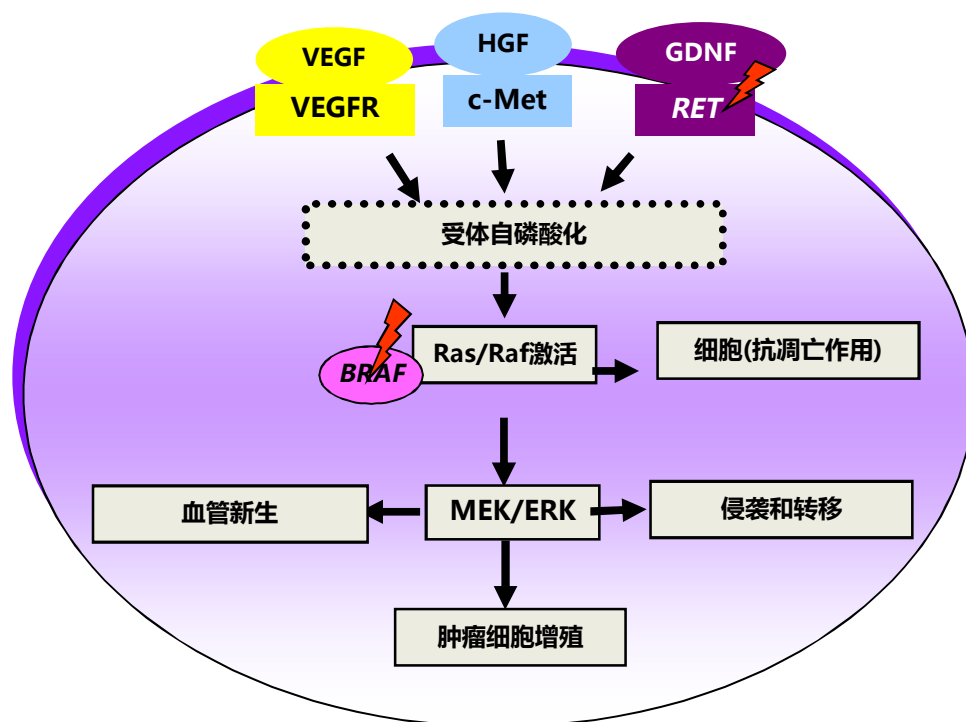
4. Wilhelm S, Chien D. *Curr Pharm Des.* 2002;8:2255-2257.

5. Carter C, et al. *Proc Am Assoc Cancer Res.* 2001;42: 923. Abstract 4954.

Wilhelm S, Chien D. *Curr Pharm Des.* 2002;8:2255-2257.

索拉非尼用于甲状腺癌治疗的依据

甲状腺癌中的分子信号通路和遗传异常



BRAF 和 *RET* 是甲状腺癌中最常见的突变基因

BRAF (丝氨酸/苏氨酸激酶)

—44%的PTC和10%-35%的ATC存在V600E突变¹

—35%的MTC存在拷贝数增加²

RET (受体酪氨酸激酶)

—13%-43%的 PTC

—35%-50%的 散发MTC

—几乎100%的 MEN-2 (遗传性MTC)

纳摩尔级索拉非尼可抑制野生型*BRAF*、*BRAF*^{V600E}突变型和*RET* 的激酶活性
(IC₅₀ : 20-50 nmol/L)³

ATC : 甲状腺未分化癌 ; GDNF : 胶质细胞衍生的神经营养因子 ; HGF : 肝细胞生长因子 ; MTC : 甲状腺髓样癌 ; PTC : 乳头状甲状腺癌 ; VEGF : 血管内皮生长因子 ; VEGFR : VEGF受体。

1. Santoro M. Oral presentation at World Congress on Thyroid Cancer 2009. Keynote Lecture 1. August 7, 2009.

2. Brose M, et al. *J Clin Oncol*. 2009;27(suppl). Abstract 6002.

3. Wilhelm S, et al. *Cancer Res*. 2004;64(19):7099-7109.

BEST 2017
拜耳肿瘤高峰论坛
BAYER ONCOLOGY SUMMIT

目 录

1

索拉非尼抗癌特性

- ✓ 药理机制
- ✓ 临床前研究

2

索拉非尼治疗RAIR-DTC的临床研究概述

- ✓ II期研究
- ✓ III期研究

多项研究者资助的II期研究



试验名称/设计	试验描述	有效性数据	安全性数据
Keefe et al. NCT00654238 两阶段, 单组临床试验; DTC、PD MTC和ATC (第一和第二阶段)	II期 治疗: 索拉非尼 (400mg每日两次) 患者: N = 55 DTC/PD患者: n = 50 (87%) 主要终点: PFS , 次要终点: OS, RR 开始日期: 2006年2月, 结束日期: 2011年2月	DTC/PTC患者(n = 47) mPFS: 22个月(96周), mOS: 32.5个月 (140.9周), PR: 38% SD: 57% CBR: 95%	超过5%患者出现的III级及以上的 AE(n=30) HFSR, 高血压, 皮疹, 体重减轻, LFT升 高, 中位治疗时间: 27周, 47%患者(由于AE)实行剂量减少
Kloos et al. NCT00095693 两阶段、双组临床试验: A 组化疗初治PTC(接受肿瘤 切片检查); B组-甲状腺乳 头癌 vs 非甲状腺乳头癌	II期 治疗: 索拉非尼(400mg每日两次) 患者: N = 56 PTC患者: n = 41(80%化疗初治) 非PTC患者: n=15 主要终点: ORR (每2个月评定一次) 次要终点: 毒性, 与血清Tg有关的反应 开始日期: 2004年11月, 结束日期: 2011年12 月	A组PTC和B组化疗初治PTC患者: ORR, (PR): 15%, SD: 57%, DCR: 72%, mPFS: 16个月, mOS: 23个月	超过5%患者出现的III级及以上的AE: 手部或足部疼痛: 12%, 关节痛: 11%, 疲乏: 16%, HFSR: 7%, 肌肉 骨骼性胸痛: 7% IV级AE: 心包积液: 2%, 可逆中性粒 细胞减少: 4% 由于发生AE, 52%患者实行剂量减 少; HFSR是最常见的原因
Hoftijzer et al. NCT00887107 单组、两阶段试验设计	II期 治疗: 索拉非尼(400mg每日两次) 患者: N = 32 (DTC) 主要终点: 第26周时再诱导RAI有摄取, 依据 RECIST每6个月评定一次 PFS 开始日期: 2007年10月, 结束日期: 2011年9月	经过26周索拉非尼治疗 第26周时再诱导 RAI无转移灶摄取: PR: 25% (n = 8), SD : 34% (n = 11), PD: 22% (n = 7), DCR : 59% (n = 19), mPFS: 58周	超过5%患者出现的III级及以上的AE: 手部或足部疼痛: 22%, 高血压: 16%, 皮疹: 16%, 体重减轻: 9%, 由 于发生AE, 56%患者实行剂量减少
Ahmed et al. 单组试验	II期 治疗: 索拉非尼(400mg每日两次) 患者: 参与人数N = 34; 12个月后可参加随访 试验的患者数n = 31 DTC/PDTC: n = 19, MCT: n=15 主要终点: 按照RECIST 标准6个月满足 RR , 次 要终点: 3、9、12个月时的RR; SD比例; 生 化反应; AE; 生物指标; PFS, OS	RR (6个月): 16%, RR (12个月): 18% DTC患者 19个月时未达到mPFS 和mOS OS (1年): 79%, PFS (1年): 68%, mPFS 和mOS: 19个月时达到	超过5%的患者出现的III级及以上AE: HFSR, 其他皮肤毒性, 腹泻, 脱发, 由 于发生AE, 79%的患者减少了剂量

AE: 不良事件; DTC: 分化型甲状腺癌; PFS: 无进展生存期。ATC: 甲状腺未分化癌; CBR: 临床获益率; DCR: 疾病控制率; DTC: 分化型甲状腺癌; HFSR: 手足皮肤反应; LFT: 肝功能检查; mOS: 中位总生存期; mPFS: 中位无进展生存期; MTC: 甲状腺髓样癌; ORR: 总缓解率; PD: 低分化; PDTC: 低分化甲状腺癌; PR: 部分缓解; RAI: 放射性碘; TTP: 疾病进展时间; RR: 放射治疗有效率;

1. Keefe S, et al. J Clin Oncol. 2011;29(15 suppl). Abstract 5562. 2. Gupta-Abramson V, et al. J Clin Oncol. 2008;26:4714-4719. 3. Kloos RT, et al. J Clin Oncol. 2009;27(10):1675-1684. 4. Pacini F, et al. Expert Rev Endocrinol Metab. 2012;7(5):541-554. 5. Hoftijzer H, et al. Eur J Endocrinol. 2009;161(6):923-931. 6. Pacini F, et al. Expert Rev Endocrinol Metab. 2012;7(5):541-554. 7. Ahmed M, et al. Eur J Endocrinol. 2011;165(2):315-322. 8. Pacini F, et al. Expert Rev Endocrinol Metab. 2012;7(5):541-554.

BEST 2017
拜耳肿瘤高峰论坛
BAYER ONCOLOGY SUMMIT

其他相关临床研究

研究	阶段	N	PR (%)	SD(%)	PFS(月)	安全性
Cabanillas et al ¹	回顾性	15 ^a	20	60	19	• 常见AE：HFSR (60%)，腹泻(53%)，高血压(33%)，皮疹(33%)，皮肤鳞状细胞癌(27%)，疲乏(20%)，体重减轻(20%)，头发稀疏(20%) • IV级AE：低血钙事件(1例)
Duntas et al ²	2	11	27	55	N/A	常见AE：HFSR，疲乏，腹泻，3例患者发生动脉高血压
Cappagli et al ³		26	63.6	18.2	N/A	N/A
Chen et al ⁴		9 ^b	33	44	9.7 (6.8-12.4)	• 常见AE：皮疹(44%)，HFSR (56%)，脱发(100%)，疲乏(67%)，体重减轻(44%)，肌肉骨骼疼痛(22%)，高血压(22%) • 所有与治疗相关的AE均为I或II级，未进行剂量减少

1. Cabanillas M, et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(6):2588-2595. 2. Duntas L, et al. Presented at the European Thyroid Association 2011. Abstract P03. 3. Cappagli et al. Presented at the European Thyroid Association 2011. Abstract P20. 4. Chen L, et al. *Thyroid.* 2011;21:119-124.

临床研究概述



- 多项研究者资助的II期研究及相关临床研究

临床发现概述²⁻⁷

- 中位PFS的范围为 58-96周
- 部分缓解(PR)范围为15%-38%
- 疾病控制率(DCR [疾病稳定(SD)+ PR])范围为59%-95%
- 最长中位总生存期(OS)达141周
- 上述结果是在约62%的患者因AE减少用药剂量的条件下取得的
 - 绝大多数AE为I到II级，多可控制

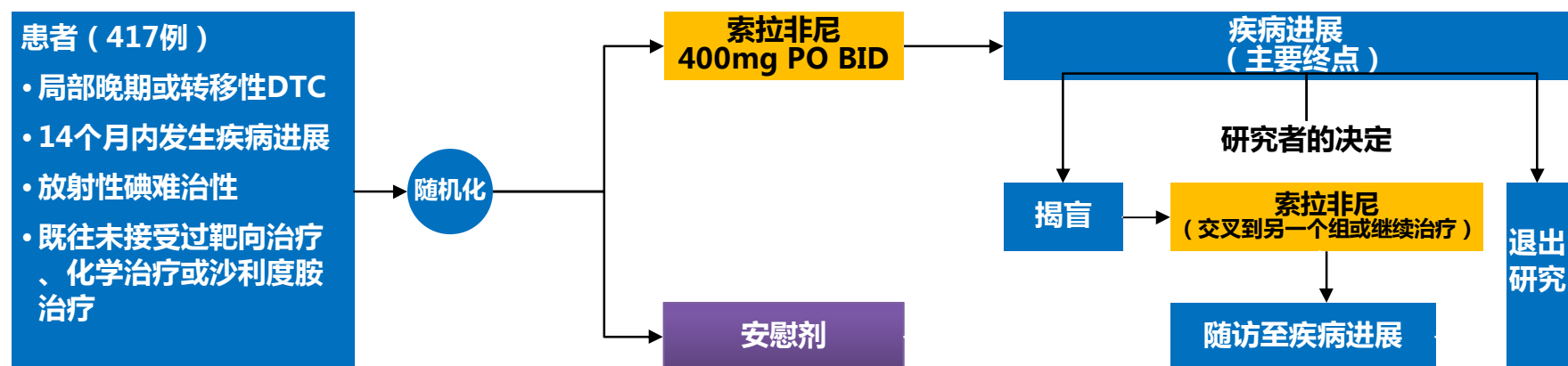
- 一项III期研究(DECISION)

- 双盲、随机、安慰剂对照的临床试验，评价索拉非尼用于局部晚期或转移性放射性碘(RAI)难治性DTC的疗效⁸

AE：不良事件；DECISION：索拉非尼治疗局部晚期或转移性放射性碘难治性甲状腺癌患者的研究；DTC：分化型甲状腺癌；PFS：无进展生存期。
1. 文献中数据。2. Pacini F, et al. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2012;7(5):541-554. 3. Keefe S, et al. *J Clin Oncol.* 2011;29(15 suppl). Abstract 5562. 34
Gupta-Abramson V, et al. *J Clin Oncol.* 2008;26(29):4714-4719. 5. Kloos R, et al. *J Clin Oncol.* 2009;27(10):1675-1684. 6. Hoftijzer H, et al. *Eur J Endocrinol.* 2009;161(6):923-931. 7. Ahmed M, et al. *Eur J Endocrinol.* 2011;165(2):315-322. 8. Brose M, et al. *BMC Cancer.* 2011;11:349-355.

BEST 2017
拜耳肿瘤高峰论坛
BAYER ONCOLOGY SUMMIT

索拉非尼治疗局部晚期/转移性、RAIR-DTC患者的多国多中心、随机、安慰剂对照、双盲III期研究（DECISION）



放射性碘难治性

- ① 有一个或以上不摄碘病灶
- ② 16个月内接受RAI治疗后进展或16个月内接受两次RAI治疗后进展（最近一次治疗间隔16月以上）或累积剂量超过600mCi

每8周进行一次独立中心阅片，评估疾病进展情况

发生疾病进展时

- 由研究者决定是否允许接受安慰剂的患者交叉到另一个组。
- 由研究者决定是否允许接受索拉非尼的患者继续接受开放索拉非尼治疗

DECISION研究终点

主要终点

无进展生存期 (PFS)

次要终点

总生存期 (OS)

至疾病进展时间 (TTP)

疾病控制率 (DCR) [CR+PR+SD $\geq$ 4周[或 $\geq$ 6个月, 事后分析]

根据1.0版RECIST评价的最佳总疗效

缓解期 (DoR)

安全性 (不良事件和实验室检查值异常)

探索性目的

生存质量

健康效用值

生物标志物分析

AE, 不良事件。AUC₀₋₁₂, 0~12小时曲线下面积。CR, 完全缓解。DECISION, 比较索拉非尼和安慰剂治疗局部晚期/转移性、RAI难治性分化型甲状腺癌患者的有效性和安全性的双盲、随机III期研究。PR, 部分缓解。RECIST, 实体瘤治疗疗效评价标准。SD, 疾病稳定。

来源: Brose MS, et al. *Lancet*. 2014; 384: 319-28.

主要入选和排除标准

入选标准

- ❖ 局部晚期或转移性DTC（乳头状甲状腺癌、滤泡状甲状腺癌，甲状腺Hürthle细胞肿瘤或低分化型甲状腺癌）
- ❖ RAI难治性DTC
 - 至少有1个不摄碘的靶病灶，或在RAI治疗后发生疾病进展，或RAI治疗累积剂量 $\geq 600\text{mCi}$
- ❖ 14个月内疾病进展（RECIST）
- ❖ 适当的TSH抑制（ $<0.5\text{mU/L}$ ）
- ❖ 无法手术或根治性放射治疗
- ❖ 良好的骨髓、肝和肾功能；ECOG PS 0~2分

排除标准

- ❖ 既往接受过靶向治疗或化疗的抗肿瘤治疗

DTC，分化型甲状腺癌。RAI，放射性碘。TSH，促甲状腺激素。
来源：Brose MS, et al. *Lancet*. 2014 ; 384 : 319-28.

患者基线特征-1

		索拉非尼 (n=207)	安慰剂 (n=210)
性别 (%)	男性	50.2	45.2
	女性	49.8	54.8
年龄	中位数 (范围)	63 (24~82)	63 (30~87)
	≥60岁 (%)	61.4	61.4
种族 (%)	白人	59.4	61.0
	亚洲人	22.7	24.8
	黑人	2.9	2.4
	西班牙裔	1.0	1.0
	未报告	14.0	11.0
地区 (%)	欧洲	59.9	58.5
	北美	17.4	17.1
	亚洲	22.7	23.3
ECOG PS (%)	0	62.8	61.4
	1	33.3	35.2
	2	3.4	2.9

ECOG PS，东部肿瘤协作组体力状况。

来源：Brose MS，et al. *Lancet*. 2014；384：319-28.

BEST 2017
拜耳肿瘤高峰论坛
BAYER ONCOLOGY SUMMIT

患者基线特征-2

		索拉非尼 (n=207)	安慰剂 (n=210)
距离诊断的时间 (月)	中位数 (范围)	66.2 (3.9~362.4)	66.9 (6.6~401.8)
中心阅片组织学确定的组织学类型 (%)	乳头状甲状腺癌	57.0	56.7
	滤泡状甲状腺癌中的嗜酸性细胞肿瘤 (甲状腺Hürthle细胞肿瘤)	17.9	17.6
	滤泡状甲状腺癌, 非甲状腺Hürthle细胞肿瘤	6.6	9.0
	低分化型甲状腺癌	11.6	7.6
	其他*	2.0	2.9
	缺失或无法诊断	6.3	6.7
转移	局部晚期	3.4	3.8
	远处	96.6	96.2
最常见的目标/ 非目标病灶 (%)	肺	86.0	86.2
	淋巴结	54.6	48.1
	骨	27.5	26.7
	胸膜	19.3	11.4
	头颈部	15.9	16.2
	肝	13.5	14.3
基线FDG摄取 (%)	阳性	77.8	75.7
	缺失	15.5	17.1
既往治疗	中位RAI治疗累积剂量 (mCi)	400	376
	任何既往全身性抗肿瘤治疗 (%)	3.4	2.9
	任何既往放射治疗 (%)	40.1	43.3

FDG : 氟去氧葡萄糖, * 其他组织学类型包括高分化型、非甲状腺、髓样癌、嗜酸性细胞肿瘤、非特殊类型癌症。
来源 : Brose MS, et al. *Lancet*. 2014 ; 384 : 319-28.

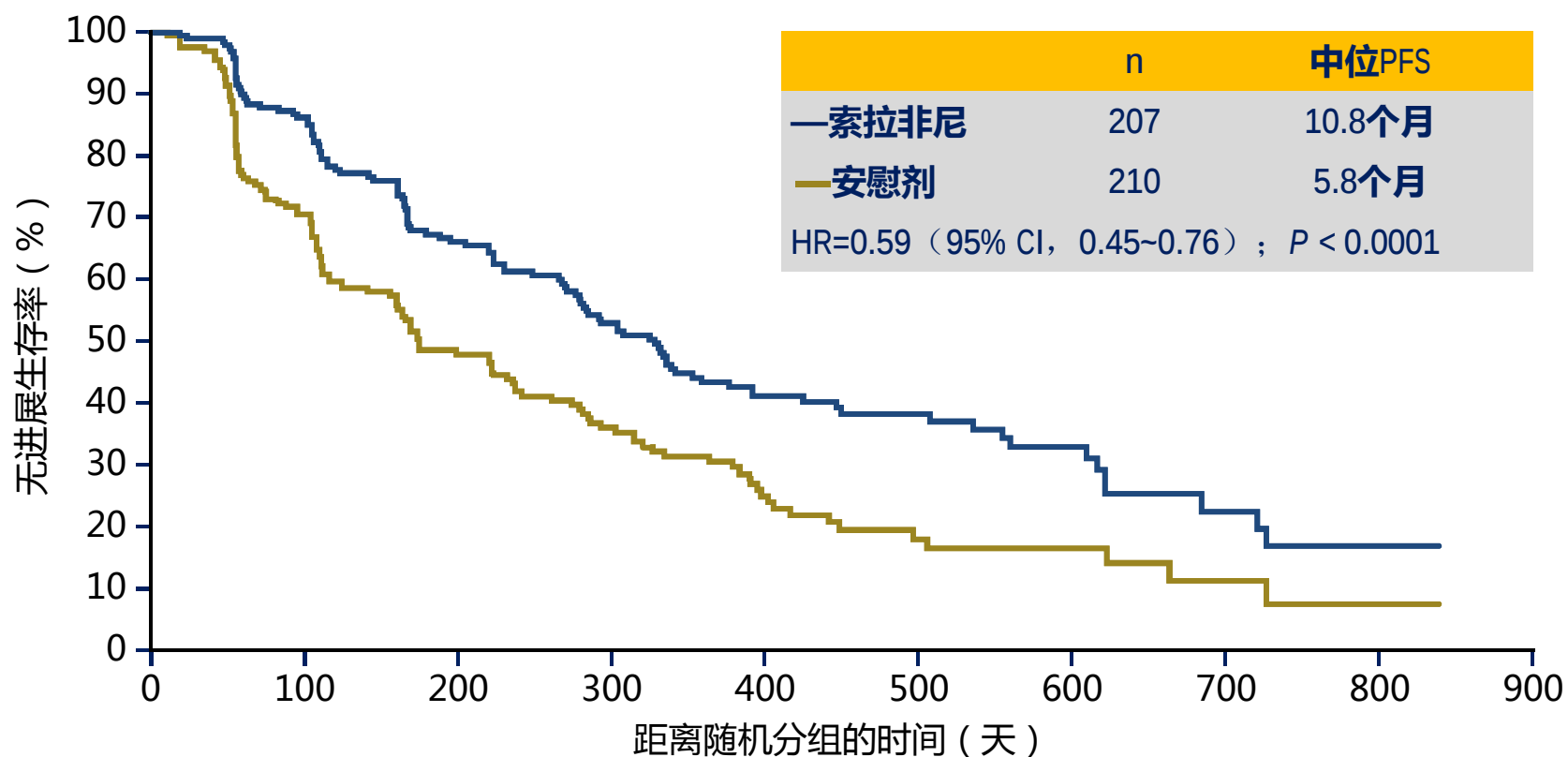
DECISION试验中索拉非尼的剂量

❖ 起始剂量：400mg，每日2次

- 剂量水平1：日剂量600mg（400mg/200mg，之间间隔12小时）
- 剂量水平2：日剂量400mg（200mg/次，每日2次）
- 剂量水平3：日剂量200mg（200mg，每日1次）

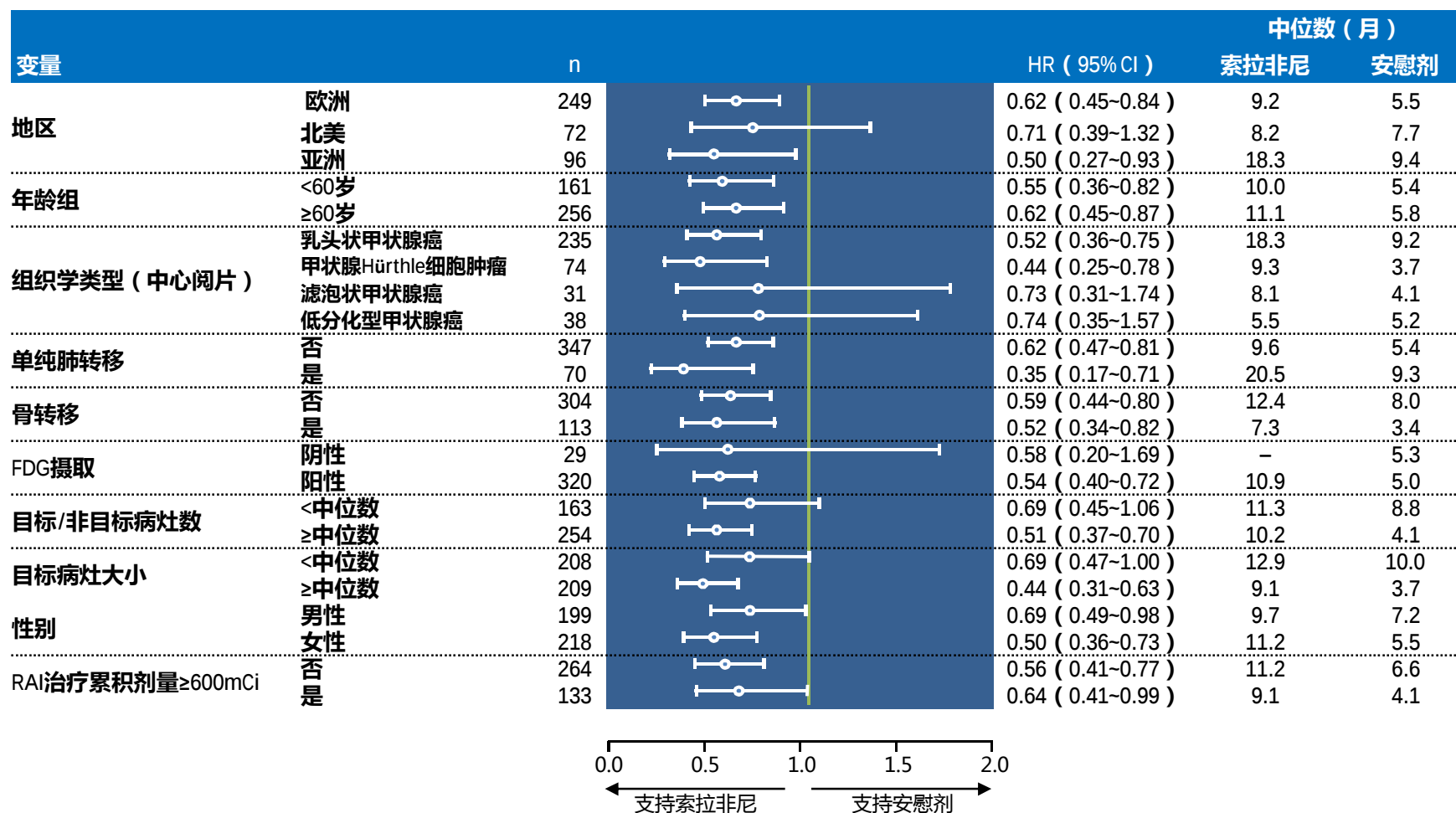
❖ 对于因为2级或3级毒性需要降低剂量的患者，可以在使用降低的剂量完成一个完整周期的治疗且未发生>1级毒性后，将研究药物的剂量增加至起始剂量或增加1个剂量水平（如果发生血液毒性，不允许增加剂量）。

无进展生存期（独立中心阅片）



CI：置信区间。HR，风险比。PFS，无进展生存期。
来源：Brose MS, et al. *Lancet*. 2014; 384: 319-28.

预先设定亚组PFS: 索拉非尼组更优



CI : 置信区间。FDG , 氟代脱氧葡萄糖。HR , 风险比。PFS , 无进展生存期。RAI , 放射性碘。

来源 : Brose MS , et al. *Lancet*. 2014 ; 384 : 319-28. Nexavar EPAR (CHMP extension of indication variation assessment report) ; EMA/CHMP/220738/2014.

BEST 2017
拜耳肿瘤高峰论坛
BAYER ONCOLOGY SUMMIT

21

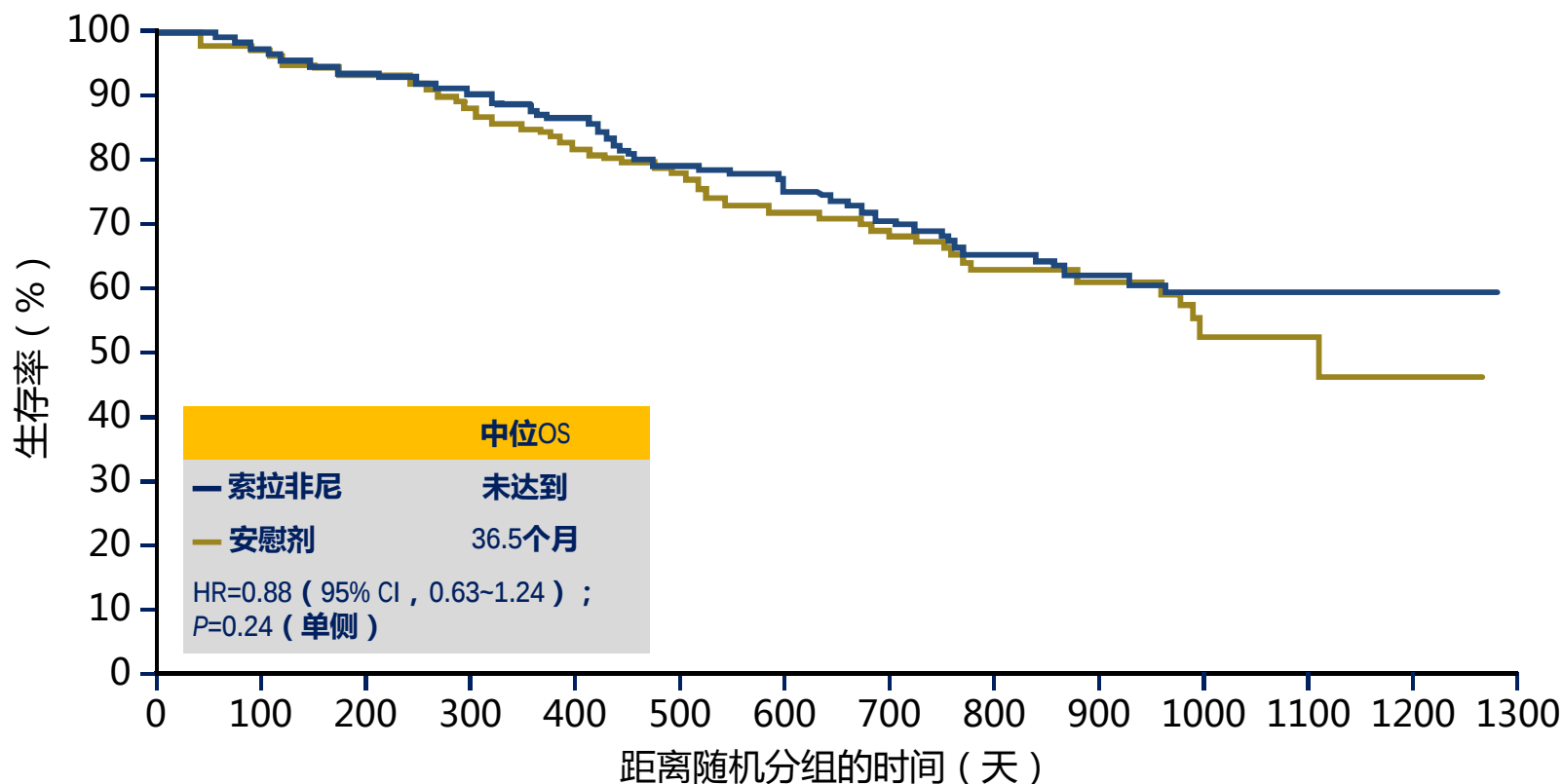
预设亚组及回顾性的PFS分析: 索拉非尼组更优

- ❖在预设亚组的PFS分析中发现：肿瘤负荷小、单纯肺转移和组织学类型为乳头状甲状腺癌的患者预后较好¹。
- ❖按肿瘤最大直径进行的事后亚组分析显示，在肿瘤最大直径 $\geq 1.5\text{cm}$ 的患者中，对PFS的治疗作用表明索拉非尼优于安慰剂（HR=0.54[95% CI, 0.41~0.71]），而在肿瘤最大直径 $< 1.5\text{cm}$ 的患者中，治疗作用减小（HR=0.87[95% CI, 0.40~1.89]）²。
- ❖根据回顾性分类，基线时有症状的患者的PFS结果（中位PFS：索拉非尼10.7个月，安慰剂3.6个月；HR=0.39[95% CI, 0.21~0.72]）优于基线时无症状的患者（中位PFS：索拉非尼10.8个月，安慰剂7.2个月；HR=0.60[95% CI, 0.45~0.81]）²。

1. Brose MS, et al. *Lancet*. 2014; 384: 319-28. (and Supplementary Appendix).

2. Schlumberger M, et al. 84th Annual Meeting of the American Thyroid Association (held Oct 29-Nov 2, 2014 in San Diego, USA). Abstract 13 and associated oral presentation.

总生存期：主要分析9个月后的更新



注：在主要分析中，发生疾病进展时有150例（71.4%）接受安慰剂的患者交叉到索拉非尼¹。在更新的分析中，有157例（74.8%）接受安慰剂的患者开始接受索拉非尼²。

CI：置信区间。HR，风险比。OS，总生存期。

1. Brose MS, et al. *Lancet*. 2014 ; 384 : 319-28. 2. Brose MS, et al. *J Clin Oncol* 32 : 5s, 2014 (suppl ; abstr 6060[^]).

BEST 2017
拜耳肿瘤高峰论坛
BAYER ONCOLOGY SUMMIT

总生存期：主要分析36个月后的更新

- ❖ 36 个月后的更新结果, 103 例 (49.8%) 索拉非尼组病人和 109 例 (51.9 %) 安慰剂组病人死亡
- ❖ 158例 (75.0%) 安慰剂组病人交叉到索拉非尼组接受治疗
- ❖ 安慰剂组中位OS为39.4 个月，索拉非尼组中位OS为 42.8 个月。在有交叉治疗的情况下，索拉非尼组OS 略优于安慰剂组OS(HR, 0.92 [95% CI: 0.71, 1.21]; P=0.28, one-sided, ITT population, unadjusted for crossover).*

注：在主要分析中，发生疾病进展时有150例（71.4%）接受安慰剂的患者交叉到索拉非尼¹。在更新的分析中，有157例（74.8%）接受安慰剂的患者开始接受索拉非尼²。

*corrected from original poster post meeting
Brose MS, et al. ESMO 2016

其他次要有效性终点

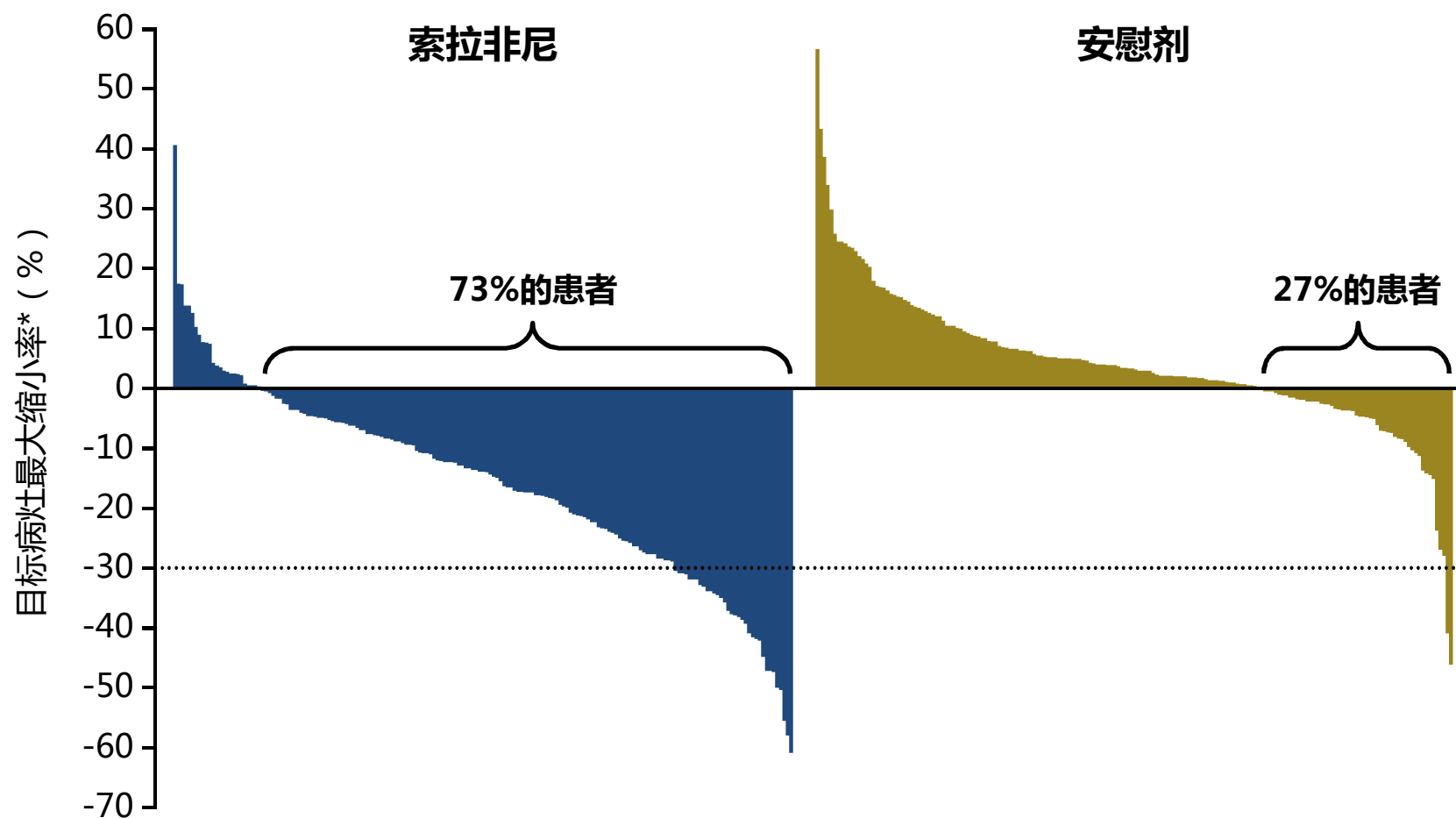
	索拉非尼, n (%)	安慰剂, n (%)	p值
可评价的患者总数	196	201	
缓解率	24 (12.2)	1 (0.5)	<0.0001
完全缓解 (CR)	0	0	—
部分缓解 (PR)	24 (12.2)	1 (0.5)	—
疾病稳定 (SD) ≥6个月	82 (41.8)	67 (33.2)	—
疾病控制率*	106 (54.1)	68 (33.8)	<0.0001
缓解期中位数 (范围) (月)	10.2 (7.4~16.6)	NA	—

NA, 不可用。

*疾病控制率 (DCR) = (CR+PR+SD≥6个月)。

来源: Brose MS, et al. *Lancet*. 2014; 384: 319-28.

目标病灶最大缩小率（独立中心阅片）



*最大缩小率指目标病灶最长径的总和与基线的差异。负数代表最大缩小率，正数代表最小增大。

来源：Brose MS, et al. *Lancet*. 2014; 384: 319-28.

探索性PFS亚组分析

	索拉非尼	安慰剂	HR (95% CI) ; p值
BRAF野生型 , n	92	87	
中位PFS , 月	8.9	3.8	0.55 (0.38~0.79) ; <0.001
BRAF突变 , n	34	43	
中位PFS , 月	20.5	9.4	0.46 (0.24~0.90) ; 0.02
RAS野生型 , n	102	104	
中位PFS , 月	10.8	5.7	0.60 (0.42~0.85) ; 0.004
RAS突变 , n	24	26	
中位PFS , 月	5.5	3.4	0.49 (0.24~1.00) ; 0.045
低基线Tg (<449.4ng/mL) , n	98	103	
中位PFS , 月	18.3	8.8	0.55 (0.37~0.82) ; 0.003
高基线Tg (>449.4ng/mL) , n	24	26	
中位PFS , 月	7.3	3.7	0.59 (0.42~0.83) ; 0.002

TG , 甲状腺球蛋白。

来源 : Brose MS , et al. *Lancet*. 2014 ; 384 : 319-28.

BEST 2017
拜耳肿瘤高峰论坛
BAYER ONCOLOGY SUMMIT

治疗和剂量调整（双盲治疗期）

	索拉非尼（n=207）	安慰剂（n=209）
日剂量均值（SD），mg	651（159）	793（26）
治疗持续时间中位数（范围），月	10.6（5.3~15.7）	6.5（3.3~12.9）
因不良事件调整剂量，%		
减量	64.3	9.1
暂停给药	66.2	25.8
因不良事件永久性终止给药，%	18.8	3.8

手足综合征是最常见的导致索拉非尼剂量暂停给药（26.6%）、减量（33.8%）和永久性终止给药（5.3%）的原因。

SD，标准差。AE，不良事件。

来源：Brose MS，et al. *Lancet*. 2014；384：319-28.

BEST 2017
拜耳肿瘤高峰论坛
BAYER ONCOLOGY SUMMIT

28

最常见的治疗中出现的不良事件（双盲治疗期）

不良事件 ^a （%）	索拉非尼（n=207）			安慰剂（n=209）		
	任何严重程度	3级	4级	任何严重程度	3级	4级
手足综合征	76.3	20.3	-	9.6	0	-
腹泻	68.6	5.3	0.5	15.3	1.0	0
脱发	67.1	-	-	7.7	-	-
皮疹/脱屑	50.2	4.8	0	11.5	0	0
疲劳	49.8	5.3	0.5	25.4	1.4	0
体重减轻	46.9	5.8	-	13.9	1.0	0
高血压	40.6	9.7	0	12.4	2.4	0
厌食	31.9	2.4	0	4.8	0	0
口腔黏膜炎	23.2	0.5	0.5	3.3	0	0
瘙痒	21.3	1.0	-	10.5	0	-
恶心	20.8	0	0	11.5	0	0
头痛	17.9	0	0	7.2	0	0
咳嗽	15.5	0	-	15.3	0	-
便秘	15.0	0	0	8.1	0.5	0
呼吸困难	14.5	4.8	0	13.4	1.9	1.0
感觉神经病变	14.5	1.0	0	6.2	0	0

AE，不良事件。

a. 美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准（NCI CTCAE）3.0版。

来源：Brose MS, et al. *Lancet*. 2014; 384: 319-28.

最常见的治疗中出现的不良事件（双盲治疗期）

不良事件 ^a (%)	索拉非尼 (n=207)			安慰剂 (n=209)		
	任何严重程度	3级	4级	任何严重程度	3级	4级
腹痛 (未指明)	14.0	1.4	0	3.8	0.5	0
肢体疼痛	13.5	0.5	0	8.6	0.5	0
其他皮肤病	13.0	1.0	0	2.4	0	0
声音改变	12.1	0.5	0	2.9	0	0
发热	11.1	1.0	0.5	4.8	0	0
呕吐	11.1	0.5	0	5.7	0	0
背痛	10.6	1.0	0	10.5	1.0	0.5
其他疼痛	10.6	0.5	0	7.7	0.5	0
咽喉疼痛	10.1	0	0	3.8	0	0
实验室检查值异常						
血清TSH升高 (MedDRA) *	33.3	0	0	13.4	0	0
低钙血症	18.8	5.8	3.4	4.8	0.5	1.0
ALT升高	12.6	2.4	0.5	4.3	0	0
AST升高	11.1	1.0	0	2.4	0	0
其他代谢或实验室指标	35.7	0	0	16.7	0	0

AE，不良事件。ALT，丙氨酸转氨酶。AST，天冬氨酸转氨酶。
a. 美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准 (NCI CTCAE) 3.0版。
来源：Brose MS， et al. *Lancet*. 2014；384：319-28.

严重不良事件和死亡（双盲治疗期）

	索拉非尼 (n=207)	安慰剂 (n=209)
严重不良事件, n (%)	77 (37.2)	55 (26.3)
最常见的严重不良事件 ^a , n (%)		
继发性恶性肿瘤 ^b	9 (4.3)	4 (1.9)
皮肤SCC	7 (3.4)	0
呼吸困难	7 (3.4)	6 (2.9)
胸腔积液	6 (2.9)	4 (1.9)
治疗期间死亡, n	12	6
与药物有关 ^c , n	1	1

AE, 不良事件。SCC, 鳞状细胞癌。

a. 有≥2.0%的接受索拉非尼治疗的患者发生。

b. 9例接受索拉非尼治疗并发生继发性恶性肿瘤的患者中, 有7例发生SCC (1例患者还发生黑色素瘤), 各有1例患者发生急性髓系白血病和膀胱癌。

c. 心肌梗死 (索拉非尼); 硬脑膜下血肿 (安慰剂)

来源: Brose MS, et al. *Lancet*. 2014; 384: 319-28.

BEST 2017
拜耳肿瘤高峰论坛
BAYER ONCOLOGY SUMMIT

研究结论

- ❖ **DECISION是第一项使用靶向药物治疗RAI难治性局部晚期或转移性DTC患者的III期临床试验，这种疾病罕见且预后不良，尚无有效的标准治疗；**
- ❖ **索拉非尼显著改善PFS，中位PFS较安慰剂延长5个月，该差异具有统计学意义且具有临床意义(10.8个月 vs 5.8个月；HR=0.587，P<0.0001)；**
- ❖ **计划的亚组分析显示所有亚组的PFS均延长，肿瘤负荷小、单纯肺转移和组织学类型为乳头状甲状腺癌的患者预后较好；**
- ❖ **安慰剂组中位OS为39.4个月，索拉非尼组中位OS为42.8个月。在有安慰剂的患者交叉到索拉非尼组治疗（~75%）的情况下，索拉非尼组OS略优于安慰剂组OS。**

研究结论

❖ 安全性结果符合索拉非尼的已知安全性特征。

- 索拉非尼组常见的不良事件为HFSR、腹泻、脱发、皮疹/脱屑、疲劳、体重减轻和高血压。
- 大多数不良事件为1级或2级。
- 没有新的或非预期的安全性问题。
 - 大部分不良事件可预测、可控制。
 - HFSR是索拉非尼组最常见的不良事件。

❖ DTC患者的与药物有关的某些不良事件的发生率明显高于RCC或HCC患者。

- 这些事件包括HFSR、腹泻、脱发、高血压、低钙血症和角化棘皮瘤/皮肤SCC。

索拉非尼是进展的RAIR-DTC患者的一种新的治疗选择。

优化多激酶抑制剂治疗RAI难治性DTC的时机

- **研究特点：** RIFTOS MKI (NCT02303444) 是一项国际多中心，前瞻性，开放标签的非干预性研究。

入组条件：

- **无症状**(入组前没有骨转移，肺转移，中枢神经系统转移带来的相应症状，无出血，无局部不适/疼痛，或ECOG体能状态变差等DTC相关症状) 未使用过MKI的局部复发/转移，**进展性DTC**病人(>18岁)
- 影像学进展后3月内入组
- 预计存活时间 >6个月
- **放射性碘难治**

研究者
通过在线病例
报告采集数据

预期
(n=700)
(c>20)

**队列1：研究开始时就
启动MKI 治疗：
索拉非尼, 等**

**队列2：研究开始时不
启动MKI治疗**

主要终点

- TTSP

次要终点

- OS
- PFS
- PSPS
- DoR
- Dosing

总 结

- ❖ 多激酶抑制剂(MKI)**索拉非尼**有双重抗肿瘤机制，既能抑制肿瘤生长，亦能抑制新生血管生成，其抗肿瘤特性已被多项临床前研究证实
- ❖ 多项II期和III期临床研究均已证实索拉非尼在治疗RAIR-DTC上具有良好的疗效和安全性
- ❖ 以索拉非尼为表率的MKI被批准用于治疗RAIR-DTC标志着甲状腺癌治疗步入了分子靶向化疗的新时代
- ❖ 索拉非尼治疗甲状腺癌的上市后研究值得关注



THANKS