

## ·综述·

## 碘难治性分化型甲状腺癌的精准确向治疗进展

王新霞 马腾闯 崔亚利

哈尔滨医科大学附属肿瘤医院核医学科 150081

通信作者: 崔亚利, Email: [13936500552@126.com](mailto:13936500552@126.com)

**【摘要】** 甲状腺癌的发病率逐年上升, 传统的治疗方法对于碘难治性分化型甲状腺癌的治疗有限。靶向治疗是近年来比较热门的新型治疗方法, 在甲状腺癌的治疗上已取得一定研究成果。笔者就碘难治性分化型甲状腺癌的精准确向治疗策略——药物靶向治疗、肽受体核素靶向治疗、局部精准治疗以及免疫治疗进行综述。

**【关键词】** 碘难治性分化型甲状腺癌; 免疫疗法; 靶向治疗; 核素靶向治疗

**基金项目:** 黑龙江省科学基金(QC2017113); 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院海燕科研基金(JJZD2018-02)

DOI: [10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.06.012](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.06.012)

### Research progress in accurate targeted therapy for radioiodine refractory differentiated thyroid cancer

Wang Xinxia, Ma Tengchuang, Cui Yali

Department of Nuclear Medicine, Harbin Medical University Cancer Hospital, Harbin 150081, China

Corresponding author: Cui Yali, Email: [13936500552@126.com](mailto:13936500552@126.com)

**【Abstract】** The incidence of thyroid cancer is increases year by year. Traditional treatment for radioiodine refractory differentiated thyroid cancer is limited. Targeted therapy is a popular new treatment method in recent years, and has achieved positive results in the treatment of thyroid carcinoma. This article reviews the accurate targeting therapy strategy of radioiodine refractory differentiated thyroid carcinoma, drug targeting therapy, peptide receptor radionuclide targeting therapy, local precise therapy and immunotherapy.

**【Key words】** Radioactive iodine-refractory differentiated thyroid carcinoma; Immunotherapy; Targeted therapy; Radionuclide targeting therapy

**Fund programs:** Science Foundation of Heilongjiang Province (QC2017113); Haiyan Research Foundation of Harbin Medical University Cancer Hospital (JJZD2018-02)

DOI: [10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.06.012](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.06.012)

甲状腺癌是最常见的头颈部内分泌系统肿瘤, 近几十年来, 它的发病率不断升高, 位列美国女性肿瘤的第5位<sup>[1]</sup>, 引起人们的强烈关注。近30年, 美国甲状腺癌的发病率增加了将近3倍<sup>[2]</sup>。Lim等<sup>[3]</sup>研究显示, 在甲状腺癌发病率逐渐升高的同时, 晚期甲状腺癌的病死率也有升高的趋势。甲状腺乳头状癌(papillary thyroid cancer, PTC)、甲状腺滤泡癌(follicular thyroid cancer, FTC)和嗜酸细胞肿瘤在一定程度上保留了甲状腺滤泡上皮的功

能, 称为分化型甲状腺癌(differentiated thyroid cancer, DTC), 占甲状腺癌的90%以上。大多数DTC经规范化治疗<sup>[4]</sup>——手术、<sup>131</sup>I治疗、TSH抑制治疗后预后良好, 5年生存率高达98%。然而, 仍有一部分(<10%)DTC由于疾病侵袭性较强, 很快出现远处转移。由于缺乏有效且持久的系统性治疗方法, 这类患者预后较差, 5年生存率低于50%, 其精神健康及生存情况非常不理想, 是甲状腺癌病死病例的主要部分<sup>[5]</sup>。DTC患者的病灶在无

外源碘负荷干扰及 TSH>30 mIU/L刺激时,  $^{131}\text{I}$  治疗后全身显像出现下列情况之一<sup>[6]</sup>: 病灶不能摄取碘、病灶部分摄取碘、病灶多次治疗逐渐丧失摄碘能力或病灶能够摄取碘但在一定时间内疾病出现进展, 均称为放射性碘难治性分化型甲状腺癌 (radioiodine refractory differentiated thyroid cancer, RR-DTC)。在精准医学的时代背景下, 靶向治疗成为甲状腺癌治疗的研究热点。笔者旨在对 RR-DTC 的精准靶向治疗策略——药物靶向治疗、肽受体核素靶向治疗、局部精准治疗以及免疫治疗进行综述。

## 1 药物靶向治疗

随着分子病理学的发展, 人们对甲状腺癌发病机制的研究取得了很大进展, 肿瘤病理、基因改变、分子学改变等多种因素<sup>[7]</sup>均影响着甲状腺癌的疾病进程。研制针对甲状腺癌特定分子学改变的

靶向治疗药物是治疗晚期甲状腺癌的主导方向。以丝苏氨酸蛋白激酶 (v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B, BRAF) 突变、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR) 等分子改变和丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen activated protein kinase, MAPK) 与磷脂酰肌醇-3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K) 信号通路改变<sup>[8-9]</sup> 为治疗靶点的药物成为研究热点, 多种药物已被研制并应用于试验性治疗。已批准和处于临床试验中的甲状腺癌靶向治疗药物见表 1。

### 1.1 酪氨酸激酶受体抑制剂 (tyrosine kinase-linked receptor inhibitor, TKI)

TKI 通过与酪氨酸激酶受体结合位点的 ATP 竞争性结合发挥其抗肿瘤活性。TKI 不仅可以阻断体内的细胞信号通路, 直接抑制肿瘤细胞的增殖, 还可以作用于血管内皮生长因子受体等多种酪氨酸受体, 阻断肿瘤新生血管的生成, 间接抑制

表 1 已批准和处于临床试验中的甲状腺癌靶向治疗药物

Table 1 Drugs for targeted treatment of thyroid cancer approved and in clinical trials

靶向治疗药物	靶点	研究阶段	PFS/月, ORR
酪氨酸激酶受体抑制剂			
Sorafenib <sup>[10]</sup>	RAF-1、RET、BRAF、VEGFR-2、VEGFR-3、PDGFR- $\beta$	2013.11 获得 FDA 批准; 2017.3 获得 CFDA 批准, 治疗 RR-DTC	417 例, 5.0(10.8 vs. 5.8), 12.2% vs. 0.5%
Lenvatinib <sup>[11]</sup>	VEGFR1-3、FGFR1-4、PDGFR、RET、KIT	2015.2 获得 FDA 批准治疗 RR-DTC	392 例, 14.7(18.3 vs. 3.6), 64.8% vs. 1.5%
Vandetanib <sup>[12]</sup>	EGFR、VEGFR、RET	2011.4 获得 FDA 批准治疗 MTC	331 例, 11.2(30.5 vs. 19.3), 45% vs. 13%
Cabozantinib <sup>[13]</sup>	VEGFR1-2、RET、MET	2012.11 获得 FDA 批准治疗 MTC	330 例, 7.2(11.2 vs. 4), 28% vs. 0%
Apatinib <sup>[14]</sup>	VEGFR	II; RR-DTC	57 例, 10.2, 35.1%
Sunitinib <sup>[15]</sup>	PDGFR、EGFR、FLT-3、CSF-1R、KIT、RET、VEGFR1-2	II; RR-DTC	52 例, 16.1, 30%
Axitinib <sup>[16]</sup>	VEGFR1-3、PDGFR、KIT	II; RR-DTC	40 例, 5.4, 20.5%
Dovitinib <sup>[17]</sup>	FGFR、VEGFR	II; RR-DTC	37 例, 12, 49%
Pazopanib <sup>[18]</sup>	VEGFR-1、VEGFR-3、PDGFR、KIT	II; RR-DTC	51 例, 15.6, 35%
BRAF 抑制剂			
Vemurafenib <sup>[19]</sup>	BRAF	II; RR-DTC	14 例, 11.3, PR29%, SD43%
Dabrafenib <sup>[20]</sup>	BRAF	I; RR-DTC	
MEK 抑制剂			
Selumetinib <sup>[21]</sup>	MEK-1、MEK-2、RAS、BRAF V <sub>600E</sub>	RR-DTC	

注: 表中, RAF-1: c-RAF 原癌基因丝苏氨酸蛋白激酶-1; RET: RET 原癌基因蛋白; BRAF: 丝苏氨酸蛋白激酶; VEGFR: 血管内皮生长因子受体; PDGFR: 血小板衍生生长因子受体; KIT: C-KIT 原癌基因酪氨酸激酶受体蛋白; MET: c-MET 原癌基因蛋白; FGFR: 纤维母细胞生长因子受体; EGFR: 表皮生长因子受体; FLT-3: 类酪氨酸激酶-3; CSF-1R: 集落刺激因子 1 受体; MEK: 甲乙酮; RAS: 大鼠肉瘤原癌基因蛋白。FDA: 美国食品药品监督管理局; CFDA: 国家食品药品监督管理总局; RR-DTC: 放射性碘难治性分化型甲状腺癌; MTC: 甲状腺髓样癌。PFS: 无进展生存期; PR: 部分缓解; SD: 病情稳定。

肿瘤细胞的生长,是研发 TKI 靶向治疗甲状腺癌的药理学基础<sup>[22]</sup>。目前美国食品药品监督管理局 (food and drug administration, FDA) 已经批准了 4 种用于甲状腺癌治疗的多靶点药物,索拉非尼 (Sorafenib)<sup>[10]</sup> 和乐伐替尼 (Lenvatinib)<sup>[11]</sup> 用于治疗 RR-DTC, 凡德他尼 (Vandeanib)<sup>[12]</sup> 和卡博替尼 (Cabozantinib)<sup>[13]</sup> 用于治疗甲状腺髓样癌 (medullary thyroid carcinoma, MTC)。使用 TKI 对患者进行治疗有一定的不良反应<sup>[23]</sup>。在使用药物前,建议全面评估患者的健康状况,并谨慎使用 TKI,以最大限度地发挥其益处,并尽量减少其不良反应。

2017 年 3 月,我国国家食品药品监督管理总局批准索拉非尼用于 RR-DTC 的治疗。甲磺酸阿帕替尼 (Apatinib) 是第一个具有我国自主知识产权的小分子 TKI,它可以高选择性地阻断 VEGFR-2,从而抑制肿瘤血管内皮细胞的增殖,达到治疗肿瘤的目的<sup>[24]</sup>。Lin 等<sup>[25]</sup> 对 10 例服用阿帕替尼的 RR-DTC 患者进行随访研究,中位随访时间为 7.9 个月,结果显示,患者服药 6 周内血清学甲状腺球蛋白 (thyroglobulin, TG) 快速下降,8 周内影像学病灶大小明显减小,之后 TG 和病灶大小均较稳定。停药后两周,观察到 TG 的反弹趋势,病灶大小未见明显变化。从血清学及结构影像学角度证实阿帕替尼的短期疗效显著,但其长期疗效及对患者生存的获益尚有待进一步的研究。

凡德他尼和卡博替尼对 MTC 的治疗已得到认可,但在 RR-DTC 的临床应用尚处于临床试验阶段。Leboulleux 等<sup>[26]</sup> 对 145 例 RR-DTC 患者进行的凡德他尼 II 期研究显示,治疗组和安慰剂组无进展生存期 (progression free survival, PFS) 分别为 11.1 个月和 5.9 个月,其中 PTC 和 FTC 分别为 16.2 个月和 7.7 个月,且 FTC 组的 TG 无明显降低。因此,有学者认为,凡德他尼更适合于 PTC 的治疗<sup>[27]</sup>。Cabanillas 等<sup>[14]</sup> 对 15 例 RR-DTC 患者进行的卡博替尼 I 期临床试验结果显示,53% 的患者达到部分缓解 (partial remission, PR)。此外,还有其他尚在实验阶段的 TKI,如舒尼替尼 (Sunitinib)<sup>[15]</sup>、阿西替尼 (Axitinib)<sup>[16]</sup>、多韦替尼 (Dovitinib)<sup>[17]</sup> 及帕唑帕尼 (Pazopanib)<sup>[18]</sup> 等,它们是很有潜力的治疗 RR-DTC 药物,试验性疗效较好,且总体不良反应较轻。

## 1.2 BRAF 抑制剂

BRAF 突变对肿瘤细胞的生长、增殖、侵袭、转移至关重要,其主要发生于黑色素瘤、结肠癌和甲状腺癌<sup>[28]</sup>。选择性 BRAF 抑制剂针对甲状腺癌的 BRAF 抑制剂的临床试验正在开展中。维罗非尼 (Vemurafenib) 和达拉非尼 (Dabrafenib) 是两种针对甲状腺癌的 BRAF 抑制剂,在临床研究中对于 BRAF 突变型的 DTC 疗效显著。Brose 等<sup>[19]</sup> 对 51 例 BRAF 突变型的 RR-DTC 患者行维罗非尼治疗,结果显示, PFS 为 15.6 个月,客观缓解率为 35%,且未经 TKI 治疗的患者有效率高于以往接受过 TKI 治疗的患者。Falchook 等<sup>[20]</sup> 关于达拉非尼的 I 期研究显示,14 例 BRAF 突变的 DTC 患者中 29% PR, 43% 病情稳定 (stable disease, SD)。由于患者数量较少,需要扩大样本数量进行进一步的研究。

## 1.3 甲乙酮 (methyl ethyl ketone, MEK) 抑制剂

传统的 RR-DTC 再分化治疗的主要药物是维甲酸类药物和 PAX-8/PPAR- $\gamma$  激动剂<sup>[29-30]</sup>,但它们只在体外试验中被证实可以提高甲状腺癌细胞的摄碘率,临床研究并不是很理想。司美替尼 (Selumetinib) 是口服的小分子 MAPK 激酶 (MEK1、MEK2) 抑制剂,可以抑制 MAPK 信号通路的过度激活,提高细胞的摄碘能力,提高病灶对<sup>131</sup>I 治疗的敏感性。Ho 等<sup>[21]</sup> 使用司美替尼联合<sup>131</sup>I 的临床试验中,20 例 RR-DTC 患者 [9 例 BRAF 突变, 5 例大鼠肉瘤 (rat sarcoma, RAS) 突变], 其中 12 例 (4 例 BRAF 突变, 5 例 RAS 突变) 摄碘能力增强,8 例 (5 例 RAS 突变) 达到<sup>131</sup>I 治疗的剂量阈值。其中 8 例患者经<sup>131</sup>I 治疗后,5 例 PR, 3 例 SD。司美替尼明显改善 RR-DTC 患者病灶的摄碘能力,且在 RAS 突变患者中的疗效更为显著。

## 2 局部精准治疗

对于脑、肺、肝及骨转移等远处转移出现症状及局部残留或复发病灶出现病情进展的甲状腺癌患者,局部精准治疗应优先于全身系统治疗<sup>[31-32]</sup>。体外放疗 (立体定向放疗、调强放疗)、消融治疗 [射频消融 (radiofrequency ablation, RFA)、激光消融] 等为常用的局部针对性治疗手段。2018 版《持续、复发及转移性甲状腺癌诊疗指南》指出<sup>[6]</sup>,放疗在 RR-DTC 的应用主要是局部姑息治疗,消融

治疗目前仍是复发转移性甲状腺癌的补充治疗手段。通过局部治疗控制病情,延缓患者疾病进展的速度,减轻疼痛,提高患者的生存质量。

体外照射的靶区根据病灶具体位置而定,剂量范围为 50~70 Gy,可采用大分割短疗程或常规分割治疗<sup>[33]</sup>。照射的具体实施应根据患者的一般情况、外照射技术的选择、治疗耐受等因素综合考虑,通过积极的支持治疗、合理缩小照射范围、使用三维外照射技术等提高对转移灶的局部控制,尽可能降低不良反应发生率。Besic 等<sup>[34]</sup>对 3146 例 DTC 患者的回顾性研究发现,其中 91 例 DTC 患者(FTC 27 例、PTC 53 例、Hürthle 11 例)在其他治疗的基础上增加了颈部和纵隔的体外放疗,其中 23 例远处转移,38 例局部转移,随访时间为 6~308 个月(PFS 61 个月),5 年和 10 年无病生存率分别为 64% 和 48%。研究终止时,44 例患者存活(28 例完全缓解、16 例带病生存),3 例失访,34 例死于甲状腺癌(29 例远处转移、5 例区域性转移),10 例死于其他原因。体外放疗作为甲状腺癌的多种治疗方法之一,对复发的转移性 DTC 有长期的局部控制作用。

2001 年, Dupuy 等<sup>[35]</sup>首次将 RFA 用于治疗<sup>131</sup>I 不能清除的 DTC 复发灶,对 32 例复发性 DTC 患者行 RFA 治疗(31 例患者共 33 个病灶仅行 RFA 治疗,1 例患者共 2 个病灶行 RFA 治疗后再行手术治疗),结果显示,仅行 RFA 治疗的 31 个病灶完全消失,其余 2 个病灶体积缩小,33 个病灶的最大直径和体积分别减少了 93.2% 和 96.4%。RFA 术在 DTC 复发灶的治疗上取得了良好效果,但尚缺乏大样本、前瞻性、随机对照研究,因此 RFA 治疗目前仍然是复发转移性 DTC 的补充治疗手段。

### 3 肽受体放射核素靶向治疗

肽受体放射性核素治疗(peptide receptor radionuclide therapy, PRRT)是指以生物活性肽受体为媒介,与放射性药物形成耦联的药物靶向治疗方法。目前,这种治疗在肿瘤的研究中取得了一定的进展,其中最为成功的是生长抑素受体(somatostatin receptor, SSTR)介导的靶向治疗,如以奥曲肽(octreotide, OC)、RC-160 等生长抑素类似物作为载体,介导<sup>188</sup>Re、<sup>177</sup>Lu 和<sup>90</sup>Y 等放射性药

物形成耦联物,进行靶向药物治疗<sup>[36]</sup>。此外,应用生长抑素类似物(如 OC、RC-160、P587 等)作为标记配体进行肿瘤受体显像也是肿瘤(如内分泌肿瘤等)研究的热点,对于肿瘤的定位、诊断有很高的价值<sup>[37]</sup>。

甲状腺癌细胞(DTC 和 MTC 较常见)可以表达 SSTR,高表达生长抑素的甲状腺癌患者对 OC 有强烈的亲和力。<sup>68</sup>Ga 标记的 OC PET/CT 显像可以检测残余肿瘤和(或)转移病灶 SSTR 的表达。对于生长抑素高表达的患者,可以选择肽受体放射性核素治疗,并用生长抑素显像(<sup>68</sup>Ga 标记的 OC)对治疗后患者进行疗效评价。生长抑素显像对患者治疗方法的选择和治疗效果的评价都是一种可靠的工具<sup>[38]</sup>。Versari 等<sup>[39]</sup>对 41 例 RR-DTC 患者行<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 检测复发病灶,行<sup>68</sup>Ga-DOTATOC PET/CT 检测 SSTR 的表达。结果显示,24 例患者的 SSTR 表达呈阳性,其中 11 例接受了<sup>90</sup>Y-DOTATOC 治疗,肽受体放射性核素治疗诱导的控制率为 63.64%(7/11)(2 例 PR、5 例 SD),持续时间为 3.5~11.5 个月。患者不良反应主要为恶心、乏力和暂时性血液学毒性。对于 RR-DTC 患者来说,PRRT 毒性小、有效率高、患者生存率高,是一种很有前途的治疗方法。由此可见,肽受体核素靶向治疗在甲状腺癌方面有广阔的应用前景。

### 4 肿瘤的免疫治疗

免疫治疗是近十年来随着肿瘤与机体免疫应答的认识与应用发展起来的一种新的疗法。免疫治疗主要是在对肿瘤微环境及免疫细胞特定的相互作用认识的基础上,通过恢复不同免疫细胞的功能,提高其对肿瘤的抑制作用<sup>[40]</sup>。目前,免疫治疗是多种肿瘤的研究热点,其中,阻断和抑制免疫检查的研究是研究热点之一,在肺癌、黑色素瘤等多种肿瘤的研究中取得了良好的结果。

免疫系统在对机体肿瘤反应、疾病的治疗和预后改善阶段均发挥重要作用。肿瘤细胞变异体逐渐逃离免疫系统的监测,导致肿瘤的生长及疾病的发生。在肿瘤的免疫监测过程中,肿瘤微环境中存在的抑制肿瘤的相关巨噬细胞(tumor associated macrophages, TAMs)为抗肿瘤 M1 表型,表达 IL-1、IL-12 和 TNF- $\alpha$ ,促进肿瘤的免疫控制。在肿瘤免疫逃逸阶段,TAMs 的表型为 M2 表型,表达 IL-10

和 CD 163, 促进肿瘤的进展并抑制肿瘤的免疫消除<sup>[41]</sup>。T 细胞表面免疫检查点分子 [如程序性死亡受体-1(programmed cell death protein-1,Pd-1)、Tim-3、Lag-3 和具有 Ig 和免疫受体酪氨酸抑制基序(immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif,IMIT) T 细胞免疫蛋白及其相应配体(CD 80/86 和程序性死亡受体-配体 1( programmed cell death-Ligand 1, Pd-L1)/Pd-L2)在肿瘤细胞上的表达增加, 导致免疫应答受到显著抑制<sup>[42]</sup>。调节性 T 细胞(regulatory T cells, Tregs)能够表达 Pd-1和 CTLA-4, 通过免疫抑制作用促进肿瘤的生长与浸润。

Mehnert 等<sup>[43]</sup> 研究发现, 甲状腺肿瘤组织中的 TAMs 趋化剂集落刺激因子(colony stimulating factor ,CSF)-1 和 CC 类趋化因子配体 2(C-C motif chemokine ligand 2,CCL2) 表达增高, 可以靶向阻断 CCL-2/CCR 2 和 CSF-1/CSF-1R 通路, 不仅能抑制 M2 表型 TAMs 的形成, 还能促进其向 M1 抗肿瘤表型的再极化, 是一种很有前途的甲状腺癌治疗方法。因此, 抑制 TAMs 的聚集以增强抗肿瘤的免疫应答是许多正在进行的试验的研究方向。在临床实验 01346358 中<sup>[44]</sup>, CSF-1R 抗体 LY 3022855 被用于治疗晚期实体肿瘤, 包括晚期甲状腺癌患者。

在晚期、局部浸润性 DTC、淋巴结转移和甲状腺未分化癌中发现的大量 Tregs、CTLA-4 和 Pd-1 相应配体的阻断抗体是肿瘤免疫治疗的新希望<sup>[45]</sup>, 它们通过阻断 T 细胞表面免疫检查点分子及其配体在肿瘤细胞的表达增强效应 T 细胞, 并抑制肿瘤生长。抗 CTLA-4 类伊匹单抗(Ipilimumab) 和 玢尼单抗(Tremempumab) 以及抗 Pd-1 类泼莱单抗(Pbrolizumab) 和 纳武单抗(Novilumab) 被 FDA 批准用于治疗多种癌症, 包括黑色素瘤、非小细胞肺癌和肾癌<sup>[40]</sup>。Zwaenepoel 等<sup>[46]</sup> 和 Chowdhury 等<sup>[47]</sup> 研究表明, Pd-L1 在甲状腺乳头状癌中的高表达与复发风险的增加有关, 甲状腺癌 Pd-L1 T 细胞的增加提示这些检查点抑制剂在甲状腺癌中有潜在的应用价值。Topalian 等<sup>[48]</sup> 对 22 例甲状腺患者(18 例为 RR-DTC) 行试验性治疗, 结果显示 2 例 PR, 12 例 SD, 18 例出现轻度治疗相关的不良反应。

目前, 免疫治疗在甲状腺癌中的应用处于早期阶段, 上述试验说明其在治疗 RR-DTC 方面有很好的应用前景, 我们有理由相信免疫治疗未来会成为晚期甲状腺癌的一个治疗热点。

## 5 结语

目前, 新的多酶抑制剂、BRAF 抑制剂和 MEK 抑制剂等药物的发展以及局部精准治疗的应用, 让甲状腺癌患者有了更多的治疗选择和更加精准的个性化治疗手段<sup>[49]</sup>。此外, 肽受体核素治疗和免疫治疗相关药物尚在研制, 值得我们进一步研究与期待。目前关于 RR-DTC 的靶向研究大多处于临床试验阶段, 仍缺乏有力的证据证实其临床效果, 因此, 在靶向治疗前必须综合考虑潜在风险和获益。相信随着更多靶向治疗方案的出现, 甲状腺癌的临床治疗会有突破性进展。

**利益冲突** 本研究由署名作者按以下贡献声明独立开展, 不涉及任何利益冲突。

**作者贡献声明** 王新霞负责资料的查阅, 论文的撰写及修改; 马腾阁负责论文的修改; 崔亚利负责研究方向的提出、论文的修订。

## 参 考 文 献

- [1] 郑向前, 候秀坤, 高明. 2017 年第二版 NCCN 甲状腺肿瘤指南解读[J]. *中国肿瘤临床*, 2018, 45(1): 14-17. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2018.01.046.  
Zheng XQ, Hou XK, Gao M. Interpretation of the second edition of the NCCN guidelines for thyroid cancer in 2017[J]. *Chin J Clin Oncol*, 2018, 45(1): 14-17. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2018.01.046.
- [2] Tang JN, Kong DG, Cui QX, et al. The role of radioactive iodine therapy in papillary thyroid cancer: an observational study based on SEER[J/OL]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11: 3551[2018-08-29]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6016280/pdf/ott-11-3551.pdf>. DOI: 10.2147/OTT.S160752.
- [3] Lim H, Devesa SS, Sosa JA, et al. Trends in Thyroid Cancer Incidence and Mortality in the United States, 1974-2013[J]. *JAMA*, 2017, 317(13): 1338-1348. DOI: 10.1001/jama.2017.2719.
- [4] Haugen BR, Sawka AM, Alexander EK, et al. American Thyroid Association Guidelines on the Management of Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer Task Force Review and Recommendation on the Proposed Renaming of Encapsulated Follicular Variant Papillary Thyroid Carcinoma Without Invasion to Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-Like Nuclear Features[J]. *Thyroid*, 2017, 27(4): 481-483. DOI: 10.1089/thy.2016.0628.
- [5] Berdelou A, Lamartina L, Klain M, et al. Treatment of refractory thyroid cancer[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2018, 25(4): R209-R223. DOI: 10.1530/ERC-17-0542.
- [6] 林岩松, 黄慧强, 郭晔, 等. 持续/复发及转移性甲状腺癌诊疗指南 2018.V1[DB/OL]. [2018-08-29]. <https://max.book118.com/>

- <http://www.doc88.com/p-9783918230133.html>.
- Lin YS, Huang HQ, Guo Y, et al. PERSISTENT/RECURRENT AND METASTATIC THYROID CANCER[DB/OL]. [2018-08-29]. <http://www.doc88.com/p-9783918230133.html>.
- [7] Acquaviva G, Visani M, Repaci A, et al. Molecular pathology of thyroid tumours of follicular cells: a review of genetic alterations and their clinicopathological relevance[J]. *Histopathology*, 2018, 72(1): 6–31. DOI: 10.1111/his.13380.
- [8] Xing MZ. Genetic Alterations in the Phosphatidylinositol-3 Kinase/Akt Pathway in Thyroid Cancer[J]. *Thyroid*, 2010, 20(7): 697–706. DOI: 10.1089/thy.2010.1646.
- [9] Saji M, Ringel MD. The PI3K-AKT-mTOR pathway in initiation and progression of thyroid tumors[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2010, 321(1): 20–28. DOI: 10.1016/j.mce.2009.10.016.
- [10] Brose MS, Nutting CM, 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60421-9.
- [11] Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, et al. Lenvatinib Versus Placebo in Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(7): 621–630. DOI: 10.1056/NEJMoa1406470.
- [12] Wells SA Jr, Robinson BG, Gagel RF, et al. Vandetanib in Patients With Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Cancer: A Randomized, Double-Blind Phase III Trial[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(2): 134–141. DOI: 10.1200/JCO.2011.35.5040.
- [13] Elisei R, Schlumberger MJ, Müller SP, et al. Cabozantinib in Progressive Medullary Thyroid Cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(29): 3639–3646. DOI: 10.1200/JCO.2012.48.4659.
- [14] Cabanillas ME, Brose MS, Holland J, et al. A Phase I Study of Cabozantinib (XL184) in Patients with Differentiated Thyroid Cancer[J]. *Thyroid*, 2014, 24(10): 1508–1514. DOI: 10.1089/thy.2014.0125.
- [15] Atallah V, Hocquet A, Do Cao C, et al. Activity and Safety of Sunitinib in Patients with Advanced Radioiodine Refractory Thyroid Carcinoma: A Retrospective Analysis of 57 Patients[J]. *Thyroid*, 2016, 26(8): 1085–1092. DOI: 10.1089/thy.2015.0648.
- [16] Capdevila J, Trigo JM, Aller J, et al. Axitinib treatment in advanced RAI-resistant differentiated thyroid cancer (DTC) and refractory medullary thyroid cancer (MTC)[J]. *Eur J Endocrinol*, 2017, 177(4): 309–317. DOI: 10.1530/EJE-17-0243.
- [17] Lim SM, Chung WY, Nam KH, et al. An open label, multicenter, phase II study of dovitinib in advanced thyroid cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2015, 51(12): 1588–1595. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.05.020.
- [18] Bible KC, Suman VJ, Molina JR, et al. Efficacy of pazopanib in progressive, radioiodine-refractory, metastatic differentiated thyroid cancers: results of a phase 2 consortium study[J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(10): 962–972. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70203-5.
- [19] Brose MS, Cabanillas ME, Cohen EEW, et al. Vemurafenib in patients with *BRAF*<sup>V600E</sup>-positive metastatic or unresectable papillary thyroid cancer refractory to radioactive iodine: a non-randomised, multicentre, open-label, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(9): 1272–1282. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30166-8.
- [20] Falchook GS, Millward M, Hong D, et al. BRAF Inhibitor Dabrafenib in Patients with Metastatic *BRAF*-Mutant Thyroid Cancer[J]. *Thyroid*, 2015, 25(1): 71–77. DOI: 10.1089/thy.2014.0123.
- [21] Ho AL, Grewal RK, Leboeuf R, et al. Selumetinib-Enhanced Radioiodine Uptake in Advanced Thyroid Cancer[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(7): 623–632. DOI: 10.1056/NEJMoa1209288.
- [22] Liu JW, Chen C, Loh EW, et al. Tyrosine kinase inhibitors for advanced or metastatic thyroid cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Curr Med Res Opin*, 2017, 34(5): 795–803. DOI: 10.1080/03007995.2017.1368466.
- [23] Hewett Y, Ghimire S, Farooqi B, et al. Lenvatinib-A multikinase inhibitor for radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer[J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2018, 24(1): 28–32. DOI: 10.1177/1078155216680119.
- [24] 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. DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2016.09.001.
- Lin YS, Wang C, Li H, et al. The preliminary report about the efficacy and safety evaluation of apatinib in progressive radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer within 8 weeks[J]. *China Oncol*, 2016, 26(9): 721–726. DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2016.09.001.
- [25] Lin YS, Wang C, Gao W, et al. Overwhelming rapid metabolic and structural response to apatinib in radioiodine refractory differentiated thyroid cancer[J/OL]. *Oncotarget*, 2017, 8(26): 42252–42261[2018-08-29]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5522064/pdf/oncotarget-08-42252.pdf>. DOI: 10.18632/oncotarget.15036.
- [26] Leboulleux S, Bastholt L, Krause T, et al. Vandetanib in locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(9): 897–905. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70335-2.
- [27] Narayanan S, Colevas AD. Current Standards in Treatment of Radioiodine Refractory Thyroid Cancer[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2016, 17(6): 30. DOI: 10.1007/s11864-016-0404-6.
- [28] 黄美玲, 李永平, 凌瑞. *BRAF*<sup>V600E</sup> 基因突变与乳头状甲状腺癌淋巴结转移相关性的 Meta 分析[J]. *中国肿瘤*, 2017, 26(2): 145–151. DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2017.02.A014.
- Huang ML, Li YP, Ling R. A Meta-analysis on the Correlation Between *BRAF*<sup>V600E</sup> Gene Mutation and Lymph Nodes Metastasis in Papillary Thyroid Carcinoma[J]. *China Cancer*, 2017, 26(2): 145–151. DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2017.02.A014.
- [29] Takeshita A, Taguchi M, Koibuchi N, et al. Putative Role of the Orphan Nuclear Receptor SXR (Steroid and Xenobiotic

- Receptor) in the Mechanism of Cyp3a4 Inhibition by Xenobiotics[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(36): 32453–32458. DOI: 10.1074/jbc.M111245200.
- [30] Fröhlich E, Machicao F, Wahl R. Action of thiazolidinediones on differentiation, proliferation and apoptosis of normal and transformed thyrocytes in culture[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2005, 12(2): 291–303. DOI: 10.1677/erc.1.00973.
- [31] Henriques de Figueiredo B, Godbert Y, Soubeyran I, et al. Brain Metastases from Thyroid Carcinoma: A Retrospective Study of 21 Patients[J]. *Thyroid*, 2014, 24(2): 270–276. DOI: 10.1089/thy.2013.0061.
- [32] Orita Y, Sugitani I, Matsuura M, et al. Prognostic factors and the therapeutic strategy for patients with bone metastasis from differentiated thyroid carcinoma[J]. *Surgery*, 2010, 147(3): 424–431. DOI: 10.1016/j.surg.2009.10.009.
- [33] 林岩松, 杨雪. 碘难治性甲状腺癌的诊治进展[J]. *中国癌症杂志*, 2017, 27(6): 442–450. DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2017.06.008.
- Lin YS, Yang X. Research progress in diagnosis and treatment of radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer[J]. *China Oncol*, 2017, 27(6): 442–450. DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2017.06.008.
- [34] Besic N, Dremelj M, Pilko G. Locoregional disease control after external beam radiotherapy in 91 patients with differentiated thyroid carcinoma and pT4 tumor stage—a single institution experience[J]. *Radiol Oncol*, 2018, 52(4): 453–460. DOI: 10.2478/raon-2018-0038.
- [35] Dupuy DE, Monchik JM, Decrea C, et al. Radiofrequency ablation of regional recurrence from well-differentiated thyroid malignancy[J]. *Surgery*, 2001, 130(6): 971–977. DOI: 10.1067/msy.2001.118708.
- [36] Czepczyński R, Matysiak-Grześ M, Gryczyńska M, et al. Peptide Receptor Radionuclide Therapy of Differentiated Thyroid Cancer: Efficacy and Toxicity[J]. *Arch Immunol Ther Exp*, 2015, 63(2): 147–154. DOI: 10.1007/s00005-014-0318-6.
- [37] 张蓉琴, 尹吉林, 王欣璐, 等. 靶向生长抑素受体正电子显像剂的临床研究进展[J]. *中国医学影像学杂志*, 2015, 23(8): 627–631. DOI: 10.3969/j.issn.1005-5185.2015.08.018.
- Zhang RQ, Yin JL, Wang XL, et al. Advances in clinical studies of positron imaging agents targeting somatostatin receptors[J]. *Chin J Med Imaging*, 2015, 23(8): 627–631. DOI: 10.3969/j.issn.1005-5185.2015.08.018.
- [38] Budiawan H, Salavati A, Kulkarni HR, et al. Peptide receptor radionuclide therapy of treatment-refractory metastatic thyroid cancer using <sup>90</sup>Yttrium and <sup>177</sup>Lutetium labeled somatostatin analogs: toxicity, response and survival analysis[J/OL]. *Am J Nucl Med Mol Imaging*, 2013, 4(1): 39–52[2018-08-29]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3867728/pdf/ajnm0004-0039.pdf>.
- [39] Versari A, Sollini M, Frasoldati A, et al. Differentiated Thyroid Cancer: A New Perspective with Radiolabeled Somatostatin Analogues for Imaging and Treatment of Patients[J]. *Thyroid*, 2014, 24(4): 715–726. DOI: 10.1089/thy.2013.0225.
- [40] Naoum GE, Morkos M, Kim B, et al. Novel targeted therapies and immunotherapy for advanced thyroid cancers[J/OL]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1): 51[2018-08-29]. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5817719/pdf/12943\\_2018\\_Article\\_786.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5817719/pdf/12943_2018_Article_786.pdf). DOI: 10.1186/s12943-018-0786-0.
- [41] Khalil DN, Smith EL, Brentjens RJ, et al. The future of cancer treatment: immunomodulation, CARs and combination immunotherapy[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2016, 13(5): 273–290. DOI: 10.1038/nrclinonc.2016.25.
- [42] Bastman JJ, Serracino HS, Zhu Y, et al. Tumor-Infiltrating T Cells and the PD-1 Checkpoint Pathway in Advanced Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancer[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(7): 2863–2873. DOI: 10.1210/jc.2015-4227.
- [43] Mehnert JM, Varga A, Brose M, et al. Pembrolizumab for advanced papillary or follicular thyroid cancer: preliminary results from the phase 1b KEYNOTE-028 study[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(S15): S6091.
- [44] Mahoney KM, Freeman GJ, McDermott DF. The Next Immune-Checkpoint Inhibitors: PD-1/PD-L1 Blockade in Melanoma[J]. *Clin Ther*, 2015, 37(4): 764–782. DOI: 10.1016/j.clinthera.2015.02.018.
- [45] Ryder M, Gild M, Hohl TM, et al. Genetic and Pharmacological Targeting of CSF-1/CSF-1R Inhibits Tumor-Associated Macrophages and Impairs BRAF-Induced Thyroid Cancer Progression[J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e54302[2018-08-29]. <https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0054302&type=printable>. DOI: 10.1371/journal.pone.0054302.
- [46] Zwaenepoel K, Jacobs J, De Meulenaere A, et al. CD70 and PD-L1 in anaplastic thyroid cancer-promising targets for immunotherapy[J]. *Histopathology*, 2017, 71(3): 357–365. DOI: 10.1111/his.13230.
- [47] Chowdhury S, Veyhl J, Jessa F, et al. Programmed death-ligand 1 overexpression is a prognostic marker for aggressive papillary thyroid cancer and its variants[J/OL]. *Oncotarget*, 2016, 7(22): 32318–32328[2018-08-29]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5078015/pdf/oncotarget-07-32318.pdf>. DOI: 10.18632/oncotarget.8698.
- [48] Topalian SL, Taube JM, Anders RA, et al. Mechanism-driven biomarkers to guide immune checkpoint blockade in cancer therapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16(5): 275–287. DOI: 10.1038/nrc.2016.36.
- [49] Faugeras L, Pirson AS, Donckier J, et al. Refractory thyroid carcinoma: which systemic treatment to use?[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2018, 10: 1758834017752853. DOI: 10.1177/1758834017752853.