

分化型甲状腺癌的治疗进展

张渊琪 赵德善

030001 太原, 山西医科大学第二医院核医学科

通信作者: 赵德善, Email: deshanzh@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2017.02.009

【摘要】 分化型甲状腺癌作为一种常见的低恶性肿瘤, 通过“外科手术+¹³¹I 治疗+甲状腺激素抑制治疗”三部曲的规范化治疗方案取得了良好的治疗效果。但部分治疗效果差的分化型甲状腺癌逐渐转化为低分化或失分化的难治性甲状腺癌, 只能通过增敏和(或)再分化治疗来增加甲状腺癌细胞摄取 ¹³¹I 的能力, 以期提高 ¹³¹I 治疗甲状腺癌的效果。对上述治疗手段无效的难治性甲状腺癌, 靶向药物治疗技术的出现为其提供了广阔的治疗前景。笔者对使用增敏剂、再分化诱导剂和靶向药物治疗技术来提高分化型甲状腺癌治疗效果的研究进展进行了综述。

【关键词】 分化型甲状腺癌; 辐射增敏药; 再分化诱导剂; 靶向药物治疗

Advances in the treatment of differentiated thyroid cancer Zhang Yuanqi, Zhao Deshan

Department of Nuclear Medicine, the Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

Corresponding author: Zhao Deshan, Email: deshanzh@163.com

【Abstract】 Differentiated thyroid cancers (DTC) are generally considered low-risk malignant tumors. Radioiodine ablation following thyroidectomy and thyroid hormone suppression therapy are standard treatment in patients with metastatic DTC. Patients with DTC obtain many benefits from a three-step therapy schedule (i.e., thyroidectomy + radioiodine ablation + thyroid hormone). A proportion of patients with locally advanced or metastatic disease and poorly differentiated or dedifferentiated thyroid cancer become refractory to radioactive ¹³¹I therapy. After sensitizer and/or redifferentiation inducer treatment, thyroid cancer cells in patients with refractory thyroid cancer increase ¹³¹I uptake and the effects of ¹³¹I treatment are improved for patients with refractory thyroid cancer. The emergence of targeted drug treatment technology provides a broad prospect for thyroid cancer refractory to ¹³¹I therapy. Progress in the areas of sensitizers, redifferentiation inducers, and targeted drug treatment techniques for treating thyroid cancer refractory to ¹³¹I therapy is discussed in this review.

【Key words】 Differentiated thyroid cancer; Radiation-sensitizing agents; Re-differentiation inducers; Targeted drug treatment

甲状腺癌是一种常见的内分泌恶性肿瘤, 仅占全身恶性肿瘤的 1%。其临床检出率和发病率均呈逐年增高的趋势, 虽然病死率未见增加, 但其绝对死亡人数却明显上升。甲状腺癌的预后与其分型、治疗方法均密切相关, 分化型甲状腺癌 (differentiated thyroid cancer, DTC) 约占所有甲状腺癌的 90%, 大部分治疗后预后良好, 但仍有少部分预后较差。因此, 为了提升治疗疗效, 改善预后, 延伸出不同途径的治疗方法, 现对近年来 DTC 的治疗进展做一综述。

1 DTC 的治疗现状

甲状腺癌分为 DTC、未分化型甲状腺癌 (anaplastic thyroid carcinoma, ATC) 和甲状腺髓样癌 (medullary thyroid cancer, MTC), 其中 DTC 包括乳头状甲状腺癌 (papillary thyroid cancer, PTC)、滤泡状甲状腺癌 (follicular thyroid cancer, FTC) 和混合癌。大部分 DTC 通过“外科手术+¹³¹I 治疗+甲状腺激素抑制治疗”的治疗方案可获得较好的治疗效果, 但仍有少部分由于瘤体内乏氧细胞比例增多、肿瘤细胞

失分化等因素导致¹³¹I治疗不敏感,在应用传统治疗方法难以达到满意疗效且无其他有效的治疗措施时,将这部分DTC称为难治性甲状腺癌(radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer, RR-DTC)。目前,临床通过提高RR-DTC对¹³¹I的敏感性、使用某种药物诱导失分化DTC发生再分化以及基于分子层面的靶向药物治疗来提高RR-DTC的治疗疗效,这是治疗RR-DTC的三大突破点。

2 RR-DTC的治疗进展

少部分DTC由于长期治疗导致促甲状腺激素受体及钠碘同向转运体(sodium iodide symporter, NIS)的表达降低,或者在长期治疗过程中肿瘤细胞形态和功能出现退行性变化失去分化表型,致使甲状腺组织对¹³¹I治疗不敏感或摄取减低甚至不摄碘,使得通过规范的¹³¹I及甲状腺激素抑制治疗难以达到预期的效果,针对这部分DTC必须探索新的治疗方法来提高患者的生存率,改善其生活质量。

2.1 提高RR-DTC对¹³¹I的敏感性

提高RR-DTC对¹³¹I的敏感性是指利用放射增敏剂与¹³¹I合用从而提高肿瘤细胞对射线的敏感性。放射增敏剂的特点为单独使用时对细胞无杀伤作用,但与射线共同作用时能提高射线杀伤力。放射增敏剂必须具备以下几个条件:①在肿瘤细胞内能达到一定的浓度,可选择性作用于肿瘤细胞;②药代动力学明确;③药物本身毒性很低。目前文献报道的放射增敏剂主要有以下几种,其各自的作用机制不同。

2.1.1 甘氨酸双唑钠(Sodium Glycididazole)

注射用甘氨酸双唑钠(商品名:希美纳,CMNa)是一种放射增敏药,目前已用于进行放射治疗的头颈部肿瘤、食管癌、肺癌等实体肿瘤患者,并取得了良好的疗效。有研究证实,甘氨酸双唑钠也可以在DTC的¹³¹I治疗中起到放射增敏作用,其可能的作用机制为:甘氨酸双唑钠能够捕获肿瘤细胞受损分子上的电子,形成阳离子靶分子自由基,固定损伤的细胞,加速了肿瘤细胞的死亡;可抑制DNA修复酶,尤其是DNA聚合酶,从而抑制受损DNA的修复,使肿瘤细胞增殖减慢;抑制乏氧肿瘤细胞的潜在致死损伤修复和亚致死损伤修复,提高肿瘤乏氧细胞对射线的敏感性^[1-2]。而甘氨酸双唑钠与¹³¹I联合

应用可以提高DTC颈部淋巴结转移的治愈率,且适当降低¹³¹I的使用剂量和甲状腺球蛋白的水平却不会提高机体各系统不良反应的发生率^[1]。

2.1.2 尼克酰胺(Nicotianamine)

尼克酰胺又称为烟酰胺或维生素B3,是一种水溶性维生素,为辅酶I和辅酶II的组成部分,在生物氧化呼吸链中起着递氢的作用,可促进生物氧化过程和组织新陈代谢。研究发现尼克酰胺可增加肿瘤内的血流灌注,增加肿瘤内乏氧细胞的氧合,从而提高了放射线对肿瘤的辐射损伤效应而达到增敏作用,尼克酰胺是一种¹³¹I的放射增敏剂^[3],可通过增加一氧化氮合酶亚型(eNOS),刺激一氧化氮生成,增加甲状腺血流和组织损害来提高甲状腺组织对放射线的敏感性^[3]。因此,¹³¹I与尼克酰胺联用有助于RR-DTC的有效治疗。

2.1.3 siRNA-Bcl-2

有报道称,肿瘤细胞对放射线的敏感性与射线所导致的细胞凋亡有关,Bcl-2家族成员在细胞凋亡过程中起着重要的作用。Bcl-2家族分为两大类,一类是抗凋亡的,主要有Bcl-2、Bcl-XL、Bcl-W、Mcl-1、CED9等,另一类是促细胞凋亡的,主要包括Bax、Bak、Bcl-XS、Bad、Bik、Bid等。Bcl-2是细胞凋亡的负调控因子,其抑制细胞凋亡的可能机制:Bcl-2通过改变线粒体巯基的氧化还原状态来控制其膜电位,从而调控细胞凋亡;Bcl-2能调节线粒体膜对一些凋亡蛋白前体的通透性,封闭Bax形成孔道的活性,使一些小分子(细胞色素c等)不能自由通过线粒体膜,从而抑制细胞凋亡;Bcl-2能将凋亡蛋白前体Apaf-1等定位至线粒体膜上,使其不能发挥凋亡作用。因此,通过某种方法抑制Bcl-2基因的表达,可提高肿瘤细胞对射线的敏感性^[4],在此基础上,通过RNA干扰(RNA interference, RNAi)技术将siRNA-Bcl-2导入肿瘤细胞中来抑制肿瘤细胞Bcl-2基因的表达而起到增敏作用,有研究显示,利用此方法可使Bcl-2基因表达的蛋白含量明显下降^[4-5]。而在治疗DTC的实验研究中发现将二者联合应用(siRNA-Bcl-2转染联合¹³¹I照射)可降低mRNA-Bcl-2的表达,提高FTC细胞的凋亡率。

2.2 诱导失分化的甲状腺癌细胞再分化

DTC由于进行多次的¹³¹I治疗,使得高分化的甲状腺癌细胞逐渐消亡,余留下失分化的肿瘤细

胞,即失去正常的摄碘和碘的有机化功能,而甲状腺癌细胞具有摄碘功能是使用 ^{131}I 治疗的生物学基础,摄碘功能的高低又与甲状腺癌细胞的分化程度有关。因此,利用分化诱导剂使去分化的肿瘤细胞恢复正常的功能,提高摄碘能力的再分化治疗对于失分化甲状腺癌的 ^{131}I 治疗具有重要的意义。研究显示,DTC癌细胞摄碘能力的降低与NIS的表达降低有关^[6],因此,恢复NIS的表达对RR-DTC的 ^{131}I 治疗相当重要。下面为临床上较常见的几种分化诱导剂。

2.2.1 过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferators-activated receptors, PPAR)激动剂

PPAR是一种配体诱导核受体即配体依赖的转录调节因子,控制细胞内的许多代谢过程,主要有3种亚型:PPAR- α 、PPAR- β/δ 、PPAR- γ 。其中PPAR- γ 分布最为广泛,也是诱导分化中起重要作用的受体。PPAR- γ 与相应的配体结合后,与视黄醇类X受体(retinoid X receptor, RXR)结合形成异源二聚体,PPAR-RXR二聚体与位于启动子或基因内区的DNA应答元件(PPRE)结合,激活目的基因转录,促进靶基因*PTEN*(抑癌基因的一种)的表达,而使甲状腺癌细胞中异常激活的磷脂酰肌醇3-激酶(phosphate inositol 3 kinase, PI3K)通路受到抑制^[7]。PI3K通路可调节肿瘤细胞的增殖和存活,因此,使用PPAR激动剂可以增加目的基因的表达,抑制肿瘤细胞的增殖与分化。PPAR激动剂罗格列酮可以使不摄碘的PPAR- γ 高表达甲状腺癌转移灶重新摄取碘,而对PPAR- γ 低表达和不表达的患者却无此作用^[8]。

2.2.2 DNA甲基化抑制剂

DNA甲基化是调控真核细胞基因表达的一种机制,与肿瘤的发生密切相关。研究表明,DNA的甲基化主要发生在富含CG序列、包含多个基因转录结合位点的CpG岛,这一过程需要DNA甲基化酶的参与。人类基因在正常保护状态下,CpG岛处于非甲基化状态,而在肿瘤细胞中,总体基因均表现为低甲基化的特征,这种特征导致染色体不稳定,使得相应的CpG岛甲基化增强,继而使相关的DNA损伤修复基因、细胞周期调控及细胞凋亡基因、血管形成基因等表达沉默,进而诱发肿瘤。研究指出,分化成熟的细胞DNA甲基化水平较低,而未分化的细胞DNA处于较高甲基化水平^[9-10]。甲

状腺癌的发生和失分化与DNA的高甲基化有关,且DNA的高甲基化能抑制NIS的表达。因此,DNA甲基化抑制剂(5-氮胞苷)可恢复NIS低表达的失分化甲状腺癌的NIS表达,提高其摄碘率和 ^{131}I 的治疗效果。

2.2.3 组蛋白脱乙酰酶(histone deacetylase, HDAC)抑制剂

HDAC抑制剂是近年来抗肿瘤药物研究热点之一,主要包括曲古抑菌素A(trichostatin A, TSA)、达帕丝肽(depsipeptide)、丁酸钠(sodium butyrate)、丙戊酸(valproic acid)等。而TSA的类似物伏立诺他(vorinostat)已被美国食品药品监督管理局批准用于肿瘤治疗。HDAC抑制剂的抗肿瘤作用主要表现在以下几方面:HDAC抑制剂可以促进细胞周期素依赖的蛋白激酶抑制因子P21蛋白的表达,P21蛋白增多又可抑制细胞周期素/细胞周期素依赖的蛋白激酶复合物的活性,使细胞周期停滞,同时HDAC抑制剂可以使得细胞内HDAC堆积,增加抑癌基因*P53*的表达进而抑制肿瘤细胞增殖;HDAC抑制剂丙戊酸通过上调NIS表达,提高摄碘率,诱导甲状腺癌细胞分化;TSA除增加NIS的表达外,还可抑制碘同向转运体,增加 ^{131}I 在肿瘤细胞内的滞留,用于治疗RR-DTC;HDAC抑制剂通过破坏细胞内凋亡机制与抗凋亡机制的平衡,促进凋亡基因的表达,进而促进肿瘤细胞的凋亡;某些新型的HDAC抑制剂可以通过抑制血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)及血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)的活性来抑制肿瘤新生血管的形成,达到抗肿瘤的作用^[11]。

3 靶向激酶药物治疗RR-DTC

在增敏和分化治疗的作用下,部分RR-DTC的治疗取得了一些成效,但仍有相当一部分患者未能达到有效的预期治疗效果。因此,随着分子生物学、免疫学和基因学的快速发展,与甲状腺癌发生的相关的机制,尤其是基因突变的机制被逐渐引入到甲状腺癌的治疗方法中,并提出了靶向治疗的概念。而*VEGF*、信号转导及转录活化因子3(signal transducer and activator of transcription, *STAT3*)基因、*BRAF*基因、*RAS*基因及端粒逆转录酶(telomerase reverse transcriptase, TERT)启动子突变等均与甲

状腺癌的发生机制相关。

3.1 与甲状腺癌发生有关的蛋白

肿瘤的生长存在两个阶段,一是无血管的缓慢生长,二是有血管的快速增殖。由于肿瘤新生血管的生成,给肿瘤细胞提供了足够的营养,使肿瘤细胞增殖加快,出现侵袭及转移,肿瘤新生血管的形成在肿瘤的生长和转移方面发挥重要的作用。而与肿瘤新生血管的形成关系最密切的为 VEGFR 及血小板源性生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor, PDGFR)。目前,发现有 3 种血管内皮细胞生长因子受体: VEGFR-1、VEGFR-2 和 VEGFR-3,其中 VEGFR-2 在肿瘤血管的生成中发挥着非常重要的作用^[12]。因此,阻断 VEGF 信号通路,抑制肿瘤血管的生成,在肿瘤的治疗方面有着重要的意义。

3.2 与甲状腺癌发生有关的基因突变

3.2.1 甲状腺癌与 *BRAF* 基因突变的关系

近年来,大量研究证实, *BRAF*^{V600E} 基因突变与 PTC 的发生、复发及转移关系密切^[13-14]。*BRAF*^{V600E} 基因突变导致肿瘤的发生主要与一条细胞信号传导通路有关,即丝裂原活化蛋白激酶通路(mitogen-activated protein kinases pathway, MAPK)。此信号传导通路主要为:细胞外信号作用于膜受体 GTP,依次激活 RAS 蛋白、RAF 蛋白(激活后为磷酸化的 RAF 蛋白)、MEK(激活后为磷酸化的有丝分裂激酶)、ERK(细胞外信号调节激酶),并将信号传入细胞内,调控基因表达,影响细胞的增殖、分化和凋亡。而 *BRAF* 基因为 RAF 蛋白中最主要的一种,当 *BRAF*^{V600E} 基因发生突变,会持续激活 MAPK 通路,使细胞不断增殖,导致肿瘤的发生。

3.2.2 甲状腺癌与 *RAS* 基因突变的关系

对甲状腺癌基因突变的研究发现, *RAS* 基因的突变频率最高, *RAS* 基因突变导致的肿瘤发生与 *BRAF* 基因一样,主要与 MAPK 信号通路有关^[15]。*RAS* 是一种原癌基因,它编码的产物具有 GTP 结合作用及 GTP 酶活性,参与 GTP-RAS 蛋白-RAF 蛋白-MEK-ERK-MAPK 途径的信号传导。正常情况下, *RAS* 蛋白编码的产物具有 GTP 酶活性,使 GTP 分解为 GDP, *RAS* 蛋白与 GDP 结合处于失活状态。当 *RAS* 发生点突变时,导致其编码产物的 GTP 酶活性下降, *RAS* 蛋白与 GTP 结合处于持续活化状态,激活 MAPK 信号传导途径,使细胞不

断增殖导致肿瘤的发生及恶化。另外,在 *RAS* 基因高表达的肿瘤中, *RAS* 基因可以介导肿瘤发生失分化^[16],并在不同类型的甲状腺癌中可检出不同比例的 *RAS* 基因。

3.2.3 甲状腺癌与 *STAT3* 基因突变及 RET/PTC 重排的关系

STAT3 是 STAT 家族中的一种,大量研究表明, *STAT3* 与多种肿瘤细胞的增殖、分化、细胞凋亡及血管生成等密切相关^[17]。*STAT3* 在甲状腺癌组织中呈高表达,与甲状腺癌的类型及分期有关^[18],另外, RET/PTC 重排与 PTC 有关,其作用机制与 *STAT3* 有关,主要通过对 705 位点酪氨酸的磷酸化激活 *STAT3*,使得 *STAT3* 下游基因 *Cyclin D1* 及 VEGF 的表达增加,使癌细胞发生恶性增殖。

3.2.4 甲状腺癌与 TERT 启动子突变的关系

端粒是真核细胞染色体末端的特殊结构,具有稳定染色体结构,维持细胞正常生长的功能,随细胞的分裂而逐渐缩短,也被称为“细胞的分裂钟”。而端粒酶是由 TERT、端粒酶 RNA 组分以及端粒酶相关蛋白等组成的一种核糖核蛋白复合体,可以在 TERT 的催化下,稳定和延长随细胞分裂而逐渐缩短的端粒,在细胞的永生化和恶性肿瘤的发生及发展中起重要作用。有文献报道, TERT 启动子 *C228T* 及 *C250T* 的突变可以增强 TERT 的转录活性,与肿瘤细胞恶性增殖与转移有关^[19-20]。研究表明,在人 PTC 与 FTC 中均筛查到 TERT 启动子 *C228T* 及 *C250T* 的突变,且在甲状腺良性肿瘤中不存在 TERT 的突变,而甲状腺癌中 TERT 启动子 *C228T* 突变与 *BRAF*^{V600E} 突变具有明显相关性,且 TERT 启动子突变形成的 ETS(E-twenty six)转录因子结合位点不仅可以上调介导的 MAPK 信号传导通路,还可以增加 TERT 的表达,这与甲状腺癌的高侵袭 *BRAF*^{V600E} 突变性有关^[21-22]。并说明了 TERT 启动子突变在甲状腺癌的失分化中发挥重要的作用。

3.3 治疗 RR-DTC 的靶向激酶药物

3.3.1 多靶点酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)

索拉菲尼(Sorafenib)是一种口服的多靶点 TKI,它既可以与 BRAF 激酶区域结合,使 BRAF 激酶失活,阻断 MAPK 信号传导途径,抑制肿瘤细胞的增殖,又可以抑制 VEGFR 及 PDGFR,阻断肿瘤新生血管的形成,达到治疗肿瘤的目的。研究显示,

使用索拉菲尼治疗后, 73%的 RR-DTC 患者的肿瘤发生不同程度地缩小^[23]。2013 年美国食品药品监督管理局已批准索拉菲尼可用于晚期或转移性 RR-DTC 的治疗。

乐伐替尼(lenvatinib)也是一种口服的多靶点 TKI, 它可以抑制致癌信号通路相关的酪氨酸激酶, 也可以选择性抑制 VEGFR-1-3、RET 和 PDGFR^[24]。在一项有关 RR-DTC 患者的临床试验中发现, 使用乐伐替尼治疗后, 64.8% 的患者的肿瘤缩小^[25]。2015 年美国食品药品监督管理局批准乐伐替尼用于 RR-DTC 的治疗。

舒尼替尼(sunitinib)是一种针对多种受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTKs)的靶向新型药物, 主要通过抑制 RTKs 家族成员, 如 VEGFR、PDGFR 及 RET/PTC 等, 阻断肿瘤生长所需要的血液及营养物质, 并直接攻击肿瘤细胞, 进而使肿瘤细胞失活^[26]。

另外, 其他多靶点 TKI 阿西替尼(axitinib)、帕尼替尼(pazopanib)、莫替沙尼(motesanib)等都可以选择性地作用于 VEGFR 及 PDGFR 等多种靶点, 阻断肿瘤新生血管形成, 起到杀死肿瘤细胞的作用。

多靶点 TKI 在治疗过程中也都存在一定的不良反应, 但大多都可以通过调整用药剂量来缓解^[23, 25, 27-29]。

3.3.2 选择性 *BRAF*^{V600E} 抑制剂

威罗菲尼(vemurafenib)是一种选择性的 *BRAF*^{V600E} 抑制剂, 2011 年美国食品药品监督管理局批准用于 *BRAF*^{V600E} 突变、不可切除或转移的黑素瘤的治疗。威罗菲尼对伴 *BRAF*^{V600E} 突变的 RR-DTC 患者具有一定的治疗效果^[30]。

达拉菲尼(dabrafenib)是一种 *BRAF*^{V600E} 抑制剂, 是美国食品药品监督管理局继威罗菲尼(vemurafenib)、易普利单抗(ipilimumab)后批准的第三个治疗转移性黑色素瘤的药物, 主要用于治疗不可切除或已经转移的 *BRAF*^{V600E} 基因突变型黑色素瘤。目前, 该药也正在用于晚期甲状腺癌的临床试验研究^[31-32]。

针对靶标 STAT3 及 TERT 治疗 RR-DTC 的药物目前还未见报道, 但有文献报道 STAT3 抑制剂(主要是一些肽类、拟肽类及天然产物类的小分子物质)可用于其他肿瘤如结肠癌治疗的研究^[33]。相信随着分子生物学的不断发展, 未来也会研发出用于 RR-DTC 的 STAT3 抑制剂及 TERT 抑制剂。

4 小结

目前文献所报道的多种针对 RR-DTC 的靶标靶向激酶药物获得了一定的疗效, 但在治疗过程中均会出现严重的不良反应而必须减少剂量甚至停药, 难以达到预期的治疗效果, 因此还需研发出针对性强、效果好、不良反应少的新的靶向激酶药物。

综上所述, 针对 RR-DTC 的多途径、多渠道治疗方法, 在今后的疗效观察中还需谨慎评估。

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 张渊琪负责数据的获取、分析及论文起草、撰写等; 赵德善负责命题的提出及论文的审阅。

参 考 文 献

- [1] Wen Q, Ma Q, Bai L, et al. Glycididazole Sodium combined with radioiodine therapy for patients with differentiated thyroid carcinoma(DTC)[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(8): 14095-14099.
- [2] 陈滨. 甘氨双唑钠提高 ¹³¹I 治疗分化型甲状腺癌颈淋巴结转移灶疗效的临床研究[D]. 吉林: 吉林大学, 2010.
Chen B. Clinical research of CMNa increased ¹³¹I treatment of differentiated thyroid cancer cervical lymph node metastases[D]. Jilin: Jilin University, 2010.
- [3] 李晓敏, 晋建华, 武志芳, 等. 尼克酰胺对正常大鼠甲状腺辐射增敏作用的实验研究[J]. 医学研究杂志, 2012, 41(11): 110-113. DOI: 10.3969/j.issn.1673-548X.2012.11.033.
Li XM, Jin JH, Wu ZF, et al. An experimental study on radiation sensitizing effect of nicotinamide on normal thyroid in the rat[J]. J Med Res, 2012, 41(11): 110-113.
- [4] 苏慧东. siRNA-Bcl2 增强人甲状腺癌 FTC-133 细胞 ¹³¹I 碘疗效的实验研究[D]. 郑州: 郑州大学, 2013.
Su HD. Study on siRNA-Bcl2 enhancing iodine-131 therapy effect in FTC-133 cell[D]. Zhengzhou: Zhengzhou University, 2013.
- [5] 王瑞华. siRNA 干扰 Bcl2 表达联合 ¹³¹I 碘治疗低分化甲状腺癌的实验研究[D]. 郑州: 郑州大学, 2013.
Wang RH. Studying the treatment of siRNA-BCL2 combined with ¹³¹Iodine for poorly differentiated thyroid carcinoma[D]. Zhengzhou: Zhengzhou University, 2013.
- [6] 赖炜, 李俊杰. ¹³¹I 照射对分化型甲状腺癌细胞摄碘水平及 NISmRNA 表达的影响[J]. 现代诊断与治疗, 2012, 23(11): 1837-1838. DOI: 10.3969/j.issn.1001-8174.2012.11.010
Lai W, Li JJ. Effect of ¹³¹I irradiation on radioiodine uptake in differentiated thyroid cancer cell and expression of NISmRNA. Mod Diagn Treat, 2012, 23(11): 1837-1838.
- [7] Kapiteijn E, Schneider TC, Morreau H, et al. New treatment modalities in advanced thyroid cancer[J]. Ann Oncol, 2012, 23(1): 10-18. DOI: 10.1093/annonc/mdr117.

- [8] Tepmongkol S, Keelawat S, Honsawek S, et al. Rosiglitazone effect on radioiodine uptake in thyroid carcinoma patients with high thyroglobulin but negative total body scan: a correlation with the expression of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma[J]. *Thyroid*, 2008, 18(7): 697–704. DOI: 10.1089/thy.2008.0056.
- [9] Fujii S, Srivastava V, Hegde A, et al. Regulation of AURKC expression by CpG island methylation in human cancer cells[J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(10): 8147–8158. DOI: 10.1007/s13277-015-3553-5.
- [10] Wong KY, Chim CS. DNA methylation of tumor suppressor protein-coding and non-coding genes in multiple myeloma[J]. *Epigenomics*, 2015, 7(6): 985–1001. DOI: 10.2217/epi.15.57.
- [11] Ngamphai boon N, Dy GK, Ma WW, et al. A phase I study of the histone deacetylase(HDAC) inhibitor entinostat, in combination with sorafenib in patients with advanced solid tumors[J]. *Invest New Drugs*, 2015, 33(1): 225–232. DOI: 10.1007/s10637-014-0174-6.
- [12] Sharma K, Suresh PS, Mullangi R, et al. Quantitation of VEGFR2 (vascular endothelial growth factor receptor)inhibitors—review of assay methodologies and perspectives[J]. *Biomed Chromatogr*, 2015, 29(6): 803–834. DOI: 10.1002/bmc.3370.
- [13] Hanly EK, Rajoria S, Darzynkiewicz Z, et al. Disruption of mutated BRAF signaling modulates thyroid cancer phenotype[J/OL]. *BMC Res Notes*, 2014, 7:187[2017-01-01]. <https://bmresnotes.biomedcentral.com/articles/10.1186/1756-0500-7-187>. DOI: 10.1186/1756-0500-7-187.
- [14] Xing J, Liu R, Xing M, et al. The BRAFT1799A mutation confers sensitivity of thyroid cancer cells to the BRAF^{V600E} inhibitor PLX4032(RG7204)[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 404(4): 958–962. DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.12.088.
- [15] 周瑞瑜, 罗以. BRAF^{V600E} 和 RAS 基因突变与甲状腺癌远处转移及预后关系的研究进展 [J]. *肿瘤药学*, 2016, 6 (3): 178–181. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2016.03.04.
- Zhou RY, Luo Y. Research progress on the relationships of BRAF^{V600E} and RAS gene mutation with distant metastasis and prognosis of thyroid carcinoma[J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2016, 6(3): 178–181.
- [16] Baratta MG, Porreca I, Di Lauro R. Oncogenic ras blocks the cAMP pathway and dedifferentiates thyroid cells via an impairment of pax8 transcriptional activity[J]. *Mol Endocrinol*, 2009, 23(6): 838–848. DOI: 10.1210/me.2008-0353.
- [17] Huang W, Dong Z, Chen Y, et al. Small-molecule inhibitors targeting the DNA-binding domain of STAT3 suppress tumor growth, metastasis and STAT3 target gene expression in vivo[J]. *Oncogene*, 2016, 35(6): 802. DOI: 10.1038/onc.2015.419.
- [18] Dong W, Cui J, Tian X, et al. Aberrant sonic hedgehog signaling pathway and STAT3 activation in papillary thyroid cancer[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7(7): 1786–1793.
- [19] Horn S, Figl A, Rachakonda PS, et al. TERT promoter mutations in familial and sporadic melanoma [J]. *Science*, 2013, 339(6122): 959–961. DOI: 10.1126/science.1230062.
- [20] Huang FW, Hodis E, Xu MJ, et al. Highly recurrent TERT promoter mutations in human melanoma[J]. *Science*, 2013, 339(6122): 957–959. DOI: 10.1126/science.1229259.
- [21] Alzahrani AS, Alsaadi R, Murugan AK. TERT promoter mutations in thyroid cancer[J]. *Horm Cancer*, 2016, 7(3): 165–177. DOI: 10.1007/s12672-016-0256-3.
- [22] Melo M, da Rocha AG, Vinagre J, et al. TERT promoter mutations are a major indicator of poor outcome in differentiated thyroid carcinomas[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(5): E754–765. DOI: 10.1210/jc.2013-3734.
- [23] 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.
- [24] Cabanillas ME, Schlumberger M, Jarzab B, et al. A phase 2 trial of lenvatinib(E7080) in advanced, progressive, radioiodine-refractory, differentiated thyroid cancer:A clinical outcomes and biomarker assessment[J]. *Cancer*, 2015, 121(16): 2749–2756. DOI: 10.1002/encr.29395.
- [25] 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.
- [26] Marotta V, Di Somma C, Rubino M, et al. Second-line sunitinib as a feasible approach for iodine-refractory differentiated thyroid cancer after the failure of first-line sorafenib[J]. *Endocrine*, 2015, 49(3): 854–858. DOI: 10.1007/s12020-014-0448-y.
- [27] Worden F, Fassnacht M, Shi Y, et al. Safety and tolerability of sorafenib in patients with radioiodine-refractory thyroid cancer[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2015, 22 (6): 877–887. DOI:10.1530/ERC-15-0252.
- [28] Nair A, Lemery SJ, Yang J, et al. FDA approval summary: lenvatinib for progressive, radio-iodine-refractory differentiated thyroid cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(23): 5205–5208. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1377.
- [29] Locati LD, Licitra L, Agate L, et al. Treatment of advanced thyroid cancer with axitinib: Phase 2 study with pharmacokinetic/pharmacodynamic and quality-of-life assessments[J]. *Cancer*, 2014, 120(17): 2694–2703. DOI:10.1002/encr.28766.
- [30] Brose MS, Cabanillas ME, Cohen EE, et al. Vemurafenib in patients with BRAF^{V600E}-positive metastatic or unresectable papillary thyroid cancer refractory to radioactive iodine:a nonrandomized, multicenter, open-label, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(9): 1272–1282. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30166-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30166-8).
- [31] Rothenberg SM, Daniels GH, Wirth LJ. Redifferentiation of iodine-refractory BRAF^{V600E}-mutant metastatic papillary thyroid cancer with dabrafenib-response[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(24): 5640–5641. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2298.
- [32] Huillard O, Tenenbaum F, Clerc J, et al. Redifferentiation of iodine-refractory BRAF^{V600E}-mutant metastatic papillary thyroid cancer with dabrafenib-letter[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(24): 5639. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1648.
- [33] Chae IG, Kim DH, Kundu J, et al. Generation of ROS by CAY10598 leads to inactivation of STAT3 signaling and induction of apoptosis in human colon cancer HCT116 cells[J]. *Free Radic Res*, 2014, 48(11): 1311–1321. DOI: 10.3109/10715762.2014.951838.