

## 甲状腺髓样癌靶向治疗的研究进展

何蕊 朱高红

650000, 昆明医科大学第一附属医院核医学科

通信作者: 朱高红, Email: 1026909611@qq.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2018.02.010

**【摘要】** 甲状腺髓样癌(MTC)是起源于甲状腺 C 细胞的恶性肿瘤, 因其细胞功能的特殊性, 治疗主要以及时甲状腺根治性外科手术为首选。但多数患者即使早期也易发生转移, 且细胞又缺乏钠碘共同转运体的表达, 不能进行放射性碘治疗。近年来, 酪氨酸激酶抑制剂靶向治疗的临床应用不断扩大, 同时放射性核素靶向治疗及其他靶向治疗正进入一个快速发展的时期, 为 MTC 的治疗带来了契机。笔者重点阐述近年来 MTC 靶向治疗方面的研究进展。

**【关键词】** 甲状腺肿瘤; 受体, 表皮生长因子; 放射性同位素; 放射疗法; 分子靶向治疗; 酪氨酸激酶抑制剂

**基金项目:** 国家自然科学基金(81360223)

**Research status of medullary thyroid carcinoma targeted therapy** He Rui, Zhu Gaohong

Department of Nuclear Medicine, First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650000, China

Corresponding author: Zhu Gaohong, Email: 1026909611@qq.com

**【Abstract】** Medullary thyroid carcinoma (MTC) is a malignant tumor that originated from the C cells of thyroid. Given its special function, timely radical thyroid operation is the preferred treatment for this tumor. However, most patients are prone to early metastasis, and the sodium/iodide symporter is unexpressed on the C cell surface. Therefore, this tumor cannot be treated with radioactive iodine. In recent years, the clinical application of targeted therapy with tyrosine kinase inhibitors is increasing. Furthermore, radionuclide therapy and other interventional targeted therapies are becoming rapidly developed, which results in an opportunity to manage the aggressive medullary thyroid cancer.

**【Key words】** Thyroid neoplasms; Receptor, epidermal growth factor; Radioisotopes; Radiotherapy; Molecular targeted therapy; Tyrosine kinase inhibitor

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81360223)

甲状腺髓样癌(medullary thyroid carcinoma, MTC)是起源于甲状腺滤泡旁细胞(又称 C 细胞)的一种恶性肿瘤, 约占所有甲状腺癌的 5%~10%<sup>[1]</sup>。虽然 MTC 发病率并不高, 但 MTC 起病隐匿、呈多灶性生长, 可较快浸润到包膜外累及周围组织, 所以多数患者在疾病早期就已经发生颈部淋巴结转移, 首次淋巴结转移率高达 75%~80%, 且侧颈部淋巴结也经常受累(>25%)<sup>[2]</sup>。目前 MTC 的治疗主要以及时根治性外科手术为首选, 但手术难以彻底切除侵袭性、转移性病灶, 预后并不乐观, 10 年生存率仅为 10%, 病死率高达 13.4%<sup>[3]</sup>, 远处转移常常成为 MTC 致死的主要原因。MTC 细胞因缺乏

钠碘共同转运体的表达无法摄取碘, 所以进行放射性碘治疗效果不佳, 而传统的放化疗对中晚期 MTC 也是无效的。自 2011 年 4 月, 美国食品药品监督管理局批准凡德他尼成为首个治疗进展期或有症状 MTC 的激酶抑制剂<sup>[4]</sup>后, 国内外学者便不断积极探索 MTC 分子治疗的精确靶点和相关信号通路, 以期复发及转移 MTC 患者寻找更有效的治疗方法。与 2016 年美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)甲状腺癌指南相比, 2017 年第 2 版 NCCN 最新甲状腺癌指南依旧提示对局部复发不可切除和转移性 MTC 可使用激酶抑制剂, 且在其他小分子激酶抑制剂中新增

了乐伐替尼,从而表明 MTC 的治疗模式进入到了一个快速发展时期<sup>[5]</sup>。

## 1 MTC 靶向治疗的分子基础研究现状

近年来,分子生物学研究证实, *RET* 基因突变是 MTC 发病的主要分子病因学基础<sup>[6]</sup>。*RET* 原癌基因最早于 1985 年被发现,随后 Takahashi 在转染 3T3 细胞系 DNA 淋巴瘤细胞时发现该基因可在转染中重排而活化,因此将它命名为 *RET* 基因<sup>[7]</sup>。1995 年, Pasini 等<sup>[8]</sup>克隆了整个 *RET* 原癌基因片段,证实 *RET* 原癌基因为一种酪氨酸激酶基因,其位于人常染色体 10q11.2,长 80 bp,含 21 个外显子,编码为酪氨酸激酶(tyrosine kinase, TK)受体超家族的一组跨膜蛋白,即 RET 蛋白。RET 蛋白由 3 个结构域构成: N 端胞外结构域、疏水跨膜结构域及胞内 TK 结构域。N 端胞外区富含半胱氨酸,是受体配体结合区,结合的配体必须是可溶性的或可与膜蛋白结合;疏水跨膜区为疏水单次跨膜区;胞内区为 TK 的催化部位,是典型的 TK 结构<sup>[9]</sup>。胞外区的受体配体结合后,可使细胞内 TK 磷酸化被激活,从而诱导细胞增殖,因此 RET 蛋白在细胞的增殖、分化、存活等过程中起重要作用。*RET* 基因突变后表达的受体蛋白表现出“超生理”的 TK 活性,诱导细胞过度增生,从而形成肿瘤。*RET* 基因突变最常见于 10、11(胞外配体结构域)、13、14、15 和 16 号外显子 TK 结构域中<sup>[10]</sup>。在散发型 MTC 患者中,40%~50% 病变组织存在 *RET* 基因突变;遗传型 MTC 与 *RET* 原癌基因的错义突变、重排和丢失有关, MEN2A、MEN2B 及家族型 MTC 分别有 98%、95% 及 88% 的可能存在 *RET* 基因突变<sup>[11]</sup>。表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)对 *RET* 的激活起着关键作用,血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)的过度表达对 MTC 的转移有着重要影响<sup>[12]</sup>。

除了对 *RET* 原癌基因突变的研究外,许多学者还积极进行各种与 MTC 细胞恶性增殖、凋亡及多种信号通路的异常激活等相关的分子生物学研究, Abraham 等<sup>[13]</sup>报道了 10 例 miRNA 在散发性与遗传性 MTC 中的表达失调,证实 miR-183 和 miR-375 在 MTC 中的过度表达可能与淋巴结转移率、局部区域疾病残留以及病死率相关<sup>[14]</sup>。相关研究显示, miR-183 能够诱导细胞凋亡,且这种作用可能是通

过自噬作用实现的<sup>[15]</sup>。最近的研究发现,在 MTC 中自噬基因通常使 mRNA 过度表达,表明自噬作用可能是 MTC 细胞的一个生存机制<sup>[16]</sup>。另有研究发现, RHOA、ROCK-2 蛋白在 MTC 中表达水平明显升高,且 MTC 患者 ROCK-2 的高表达与肿瘤淋巴结转移有关,表明 MTC 的发生和发展与 RHOA、ROCK-2 存在相关性<sup>[17-18]</sup>。

基因的突变、多种信号通路的异常激活及表观遗传学的改变促进了 MTC 的发生及发展,这些重要发现为 MTC 分子靶向治疗奠定了理论基础,并使科学应用靶向治疗成为可能。

## 2 MTC 靶向治疗

靶向治疗是指应用单克隆抗体、酶、多肽和基因等特异性地作用于肿瘤细胞膜 EGFR、信号转导通道中的特定酶位点以及肿瘤细胞增殖、分裂、侵袭和转移相关基因的特定靶点,抑制肿瘤细胞生长或促进其凋亡,避免对正常细胞的损害,从而获得较好的治疗效果。

目前, MTC 靶向治疗的研究主要集中在抗 *RET* 信号通路、抗血管生成的酪氨酸激酶抑制剂的靶向治疗和放射性核素靶向治疗;一些调控细胞增殖与细胞凋亡的重要蛋白及信号通路在 MTC 的发生发展中可能起着重要作用,有望成为具有潜在应用价值的分子标志物及治疗靶点。

### 2.1 酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)靶向治疗

TKI 是一种特异性抑制同源酪氨酸激酶受体的有机物复合体,其作用机制为抑制细胞自体磷酸化和酪氨酸激酶活性。在 MTC 治疗中, TKI 可以选择性地抑制 *RET* 原癌基因、VEGFR 和 EGFR 依赖的信号通路,减少血管生成,降低血管通透性,抑制肿瘤生长及转移<sup>[19]</sup>。但是 TKI 药物的不良反应限制了其应用,短期明显的不良反应使部分患者减少药量甚至停药。2017 年第 2 版最新 NCCN 指南仍旧提出对病情进展迅速的患者应用 TKI 时应进行严格的风险评估与缓解对策,但即使出现药物不良反应,也认可激酶抑制剂治疗<sup>[7]</sup>。目前临床上应用较多且相对成熟的 TKI 有凡德他尼、卡博替尼等。

#### 2.1.1 凡德他尼

凡德他尼是一种主要以 VEGFR-2、EGFR-2、

*RET* 为靶点的口服 TKI<sup>[20]</sup>, 是首个经美国食品药品监督管理局批准用于治疗进展期或有症状 MTC 患者的药物。Wells 等<sup>[21]</sup>开展凡德他尼 III 期药物临床试验(共纳入 331 例均为远处转移或原位进展的 MTC 患者), 采取随机双盲法按照 2:1 的比例随机分为凡德他尼治疗组及安慰剂对照组, 结果显示, 凡德他尼组的无进展生存期比安慰剂组延长(30 个月 *vs.* 19 个月), 疾病进展的风险较安慰剂组降低了 54%, 45% 患者肿瘤病灶缩小, 患者的客观缓解率、疾病控制率、降钙素水平、癌胚抗原水平等均得到改善。相关研究还发现凡德他尼治疗 MTC 患者时, 癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)倍增时间  $\leq$  24 个月的患者比 CEA 倍增时间  $>$  24 个月的患者效果要好<sup>[22-23]</sup>。因此, 凡德他尼适用于复发及进展期的 MTC 患者, 不推荐应用于无症状和惰性期 MTC 患者。根据耐受性研究发现, 凡德他尼可接受的最大剂量为 300 mg/d, 12% 患者因药物不良反应中断服药, 35% 患者因药物不良反应需要药物减量, 其主要的不良反应表现为腹泻、皮疹、高血压、头痛、疲乏、食欲不振和 QT 间期延长等, 其中心脏毒性较其他 TKI 严重, 在用药过程中需予以密切监控<sup>[24]</sup>。

### 2.1.2 卡博替尼

卡博替尼是一种能抑制 VEGFR-2 同时抑制 c-Met、*RET*、Kit、Fit-1/3/4、Tie2 和 AXL 等靶点的 TKI, 其对 *RET* 的亲合力比凡德他尼更强<sup>[25]</sup>。因此, 卡博替尼能抑制多种肿瘤细胞的增殖、迁移及侵袭, 破坏肿瘤血管生成, 从而导致肿瘤细胞及血

管内皮细胞死亡, 于 2012 年被美国食品药品监督管理局批准用于转移性或进展期 MTC 的治疗<sup>[26]</sup>。Elisei 等<sup>[27]</sup>进行的 MTC III 期临床试验(330 例伴影像学进展的转移性 MTC 患者按 2:1 的比例随机分为卡博替尼治疗组及安慰剂对照组)结果显示, 卡博替尼治疗组无进展存活期比安慰剂组延长(11.2 个月 *vs.* 4 个月), 客观缓解率有明显提高, 治疗后卡博替尼组患者的血清降钙素水平相对安慰剂组明显下降。卡博替尼的常见不良反应包括腹泻、手足综合征、皮疹、转氨酶升高等; 严重不良反应包括肺炎、高血压等; 罕见的不良事件包括严重出血和胃肠道穿孔或瘘管, 严重出血是应用卡博替尼的禁忌<sup>[28]</sup>。与凡德他尼相比, 卡博替尼对 MTC 有良好的临床疗效, 不良反应相对温和, 未见心电图 QT 间期延长报道, 患者耐受性更好。

### 2.1.3 其他激酶抑制剂

2017 年第 2 版 NCCN 指南<sup>[5]</sup>中提出对有症状的复发或转移性 MTC 推荐使用凡德他尼或卡博替尼, 但在不适合使用前两种药物的情况下推荐使用小分子激酶抑制剂, 如索拉非尼、舒尼替尼、帕唑帕尼及乐伐替尼。上述小分子激酶抑制剂均不能抑制 *RET* 原癌基因, 但可抑制 VEGFR 和 EGFR 依赖的信号通路, 以及抗肿瘤细胞增殖及血管生成, 达到治疗的目的。研究人员对索拉非尼、舒尼替尼、帕唑帕尼及乐伐替尼进行了 II 期临床试验, 结果显示该类抑制剂对 MTC 患者有一定的临床效果及临床获益(表 1)。

表 1 酪氨酸激酶抑制剂治疗进展期及难治性 MTC 的现状

Table 1 The progress of tyrosine kinase inhibitors therapy on advanced and refractory medullary thyroid carcinoma

药物名称	主要作用靶点	临床试验及效果	特殊不良反应
凡德他尼	VEGFR-2、EGFR-2、 <i>RET</i> <sup>[20]</sup>	III 期临床试验(331 例)ORR:45%、SD:87%、FPS:30.5 个月 <sup>[21]</sup>	心脏不良反应(较其他 TKI 严重) <sup>[24]</sup>
卡博替尼	VEGFR-2 及 c-Met、 <i>RET</i> 等 <sup>[25]</sup>	III 期临床试验(330 例)ORR:28%、FPS:11.2 个月 <sup>[27]</sup>	肺炎、肺栓塞、肺脓肿等, 严重出血为治疗禁忌 <sup>[28]</sup>
索拉非尼	VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3 等 <sup>[29]</sup>	II 期临床试验(13 例)SD:83.3%、FPS:12 个月 <sup>[30]</sup>	-
帕唑帕尼	VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3、PDGFR 等 <sup>[31]</sup>	II 期临床试验(35 例)PR:14.3%、SD:19.9%、FPS:9.4 个月 <sup>[31]</sup>	毛发颜色改变、肝损伤、心律不齐、高血压等 <sup>[31]</sup>
舒尼替尼	VEGFR-1、VEGFR-2、PDGFR 等 <sup>[32]</sup>	II 期临床试验(15 例)PR:33.3%、SD:26.7%、FPS:6.2 个月 <sup>[33]</sup>	白细胞减少、心脏不良反应 <sup>[32-33]</sup>
乐伐替尼	VEGFR1-3、FGFR1-3 等 <sup>[34]</sup>	II 期临床试验(59 例)PR:36%、SD:44%、FPS:9 个月 <sup>[35]</sup>	肝肾损伤、心衰、血栓、蛋白尿、胃肠道穿孔等, 还可能具有生殖不良反应和胚胎不良反应 <sup>[34-35]</sup>

注: 表中, ORR: 客观缓解率; SD: 疾病稳定率; FPS: 无进展生存期; PR: 部分缓解率; VEGFR: 血管表皮生长因子受体; EGFR: 表皮生长因子受体; PDGFR: 血小板衍生生长因子受体; FGFR: 纤维母细胞生长因子受体; TKI: 酪氨酸激酶抑制剂; -: 无此项数据。

## 2.2 放射性核素靶向治疗

甲状腺滤泡旁细胞(C细胞)是一种可以分泌系列蛋白包括生长抑素、CEA、降钙素、神经特异性烯醇化酶、嗜铬粒蛋白的神经嵴细胞,源于C细胞的MTC因其细胞学特点不摄碘,常规的放射性核素治疗对其无效果,但放射性核素治疗在分化型甲状腺癌上的临床治疗效果是非常显著的,如果通过特定途径将放射性药物与MTC细胞结合或者使用一些药物增加其放射敏感性,将较好地发挥放射性核素靶向治疗作用。目前MTC放射性核素靶向治疗的研究主要是用放射性核素标记的抗体或者抗体片段、配体以及功能性短肽将放射性药物靶向到肿瘤部位达到治疗目的。

### 2.2.1 放射免疫治疗

放射免疫治疗是指用放射性核素标记的抗体或者抗体片段靶向作用于肿瘤部位,经肿瘤部位免疫识别后,局部通过放射性核素辐射损伤而杀死癌细胞的治疗方法。Salaun等<sup>[36]</sup>应用<sup>131</sup>I标记非特异性抗CEA单抗隆抗体形成<sup>131</sup>I-F6,并联合具有抑制血管生成作用的免疫球蛋白G1(IgG1)抗体贝伐单抗对移植瘤小鼠模型进行抗肿瘤治疗,另设空白对照组、<sup>131</sup>I-F6治疗对照组及贝伐单抗治疗对照组,并监测实验动物的体质量、血液学毒性、肿瘤体积和血清降钙素,结果显示<sup>131</sup>I-F6治疗组和<sup>131</sup>I-F6联合治疗组可抑制肿瘤生长,最小相对肿瘤体积分别为 $(0.38\pm 0.24)\%$ 和 $(0.15\pm 0.07)\%$ ;说明贝伐单抗预处理可改善<sup>131</sup>I-F6的疗效。另Kraeber-Bodéré等<sup>[37]</sup>进行了一项评估<sup>131</sup>I-F6及抗DTPA的双特异性抗体预靶向治疗的多中心II期临床研究,发现在临床MTC患者中预靶向治疗比<sup>131</sup>I直接标记的抗CEA具有更佳的治疗效果,与同期未治疗的患者(中位总生存期,110个月 vs. 61个月,  $P < 0.030$ )比较,中、高风险患者的生存率有所改善。

### 2.2.2 放射受体疗法

放射受体疗法是应用放射性核素标记配体靶向性结合于肿瘤细胞表面相应受体,通过放射性核素辐射损伤效应杀死癌细胞的治疗方法。MTC细胞的细胞膜上既表达生长抑素,也表达生长抑素受体, Vitale等<sup>[38]</sup>将<sup>90</sup>Y-DOTATOC(<sup>90</sup>Y-DOTA-D-phenyl-tyr3-octreotide)和IL-2相结合后,利用<sup>90</sup>Y-DOTATOC与肿瘤细胞表面生长抑素受体结合后发射纯 $\beta$ 射线杀灭瘤细胞的原理对进展期MTC患者

进行6个月的治疗,结果显示,6例患者中有2例病情部分缓解,3例病情稳定,其中3例患者血清降钙素水平明显下降。因该项研究病例数量有限,尚需进一步证实。

### 2.2.3 多肽受体靶向治疗

靶向性多肽通常用于识别恶性肿瘤细胞表面表达的相应的特异性受体。因此,He等<sup>[39]</sup>应用MTC表面能表达血管靶向性短肽(vascular targeting peptide, VTP)受体的特点,对第5代聚酰胺-胺[polyamidoamine(G5.0), PAMAM(G5.0)]纳米材料表面进行修饰使其便于连接VTP,并用<sup>131</sup>I对其进行标记,形成靶向和诊治MTC一体的新型探针<sup>131</sup>I-PAMAM(G5.0)-VTP,测定结果表明该探针具有较好的标记率及放化纯度,并用该探针进行了体外细胞实验(选取MTC TT细胞,并将实验分为空白组、Na<sup>131</sup>I对照组、<sup>131</sup>I-PAMAM(G5.0)组和<sup>131</sup>I-PAMAM(G5.0)-VTP组),结果表明<sup>131</sup>I-PAMAM(G5.0)-VTP能被不具有钠碘共同转运体的MTC TT细胞摄取,具有靶向MTC细胞的性能。陈礼林等<sup>[40]</sup>利用MTC表面能表达多肽SRESPHP(SR)受体的特点,合成新型探针<sup>131</sup>I-PAMAM(G5.0)-SR,并对该探针进行了体外细胞实验(选取MTC TT细胞,实验分为空白组、Na<sup>131</sup>I对照组、<sup>131</sup>I-PAMAM(G5.0)组和<sup>131</sup>I-PAMAM(G5.0)-SR组),结果显示<sup>131</sup>I-PAMAM(G5.0)-SR能被不具有钠碘共同转运体的MTC TT细胞摄取,具有较好的靶向性。在<sup>131</sup>I相同放射性活度下,<sup>131</sup>I-PAMAM(G5.0)-SR对MTC TT细胞的辐射损伤作用较<sup>131</sup>I-PAMAM(G5.0)更强。该项研究结果说明<sup>131</sup>I-PAMAM(G5.0)-SR具有更好的生物学性质,能更好地靶向MTC TT细胞并被该细胞摄取,从而发挥放射性核素治疗作用,是具有潜在临床应用价值的靶向探针。

### 2.2.4 放射性核素靶向辅助治疗

部分学者研究一些具有特定信号通路的抑制剂,其在抑制MTC细胞增殖的同时可增强细胞放射敏感性,以更好发挥放射性核素靶向治疗的作用,为MTC放射性核素靶向治疗提供新的实验基础。李娟等<sup>[41]</sup>用不同浓度的AG490(一种Janus激酶2的特异性抑制剂,能够特异性地抑制JAK-信号转导因子与转录激活因子信号通路,达到抑制肿瘤生长的目的<sup>[42]</sup>)处理MTC TT细胞,用MTT法和流式细胞术进行细胞增殖和凋亡检测,用克隆形成

实验检测其放射敏感性,结果显示 AG490 可抑制 MTC TT 细胞的增殖,并通过调节 Bel-2 和 Bax 水平加速其凋亡(呈浓度和时间依赖性);AG490 能够提高 MTC TT 细胞的放射敏感性(呈量效关系),其机制可能是 AG490 能够抑制 JAK-信号转导因子与转录激活因子信号通路的磷酸化。

### 2.3 其他治疗方法

#### 2.3.1 表观遗传学治疗

越来越多的研究表明,表观遗传学改变(如组蛋白乙酰化等)对细胞周期和凋亡相关基因表达起重要调节作用<sup>[43-44]</sup>;小分子组蛋白去乙酰化酶抑制剂对肿瘤细胞的增殖、阻滞细胞周期、促进肿瘤细胞凋亡等具有抑制作用。其中,丙戊酸盐是组蛋白去乙酰化酶抑制剂的一种。国内外有研究表明,丙戊酸盐可抑制 MTC 细胞增殖、促进细胞凋亡,联合氯化锂还可激活 Notch1 信号通路、抑制 GSK-3B 通路,使部分进展性 MTC 患者病情达到稳定,且当表观遗传治疗的药物与其他靶向分子药物联合应用时,可增强靶向治疗药物效果<sup>[45-47]</sup>。

#### 2.3.2 自噬作用

自噬是细胞降解过程中,多余的胞质物质(包括细胞器)到达溶酶体清除和回收利用的过程。目前认为,在肿瘤发展的早期,自噬可清除受损或突变的 DNA,导致癌前细胞受抑制,发挥肿瘤的抑制作用;但随着病情的进展,肿瘤细胞持续分裂增殖,癌细胞可利用自噬机制对抗营养缺乏和缺氧等不良条件,此时自噬发挥的是促进肿瘤细胞生长存活的作用<sup>[48-49]</sup>。在 MTC 与自噬的相关研究中发现,自噬相关基因 5 的敲除可减弱舒尼替尼和索拉非尼等抗肿瘤药物的功效,而自噬激活剂(依维莫司和海藻糖)可增强抗肿瘤药物的功效<sup>[50]</sup>。研究结果表明自噬作用的激活(或抑制)提高(或降低)了 TKI 的抗增殖作用,所以影响自噬途径的药物极有可能成为治疗甲状腺癌的靶向药物,但从目前的结果来看仍然需要进一步的研究和努力。

### 3 结语

近年来,随着分子生物学的飞速发展,国内外学者对 MTC 发生发展的分子致病机制、信号通路识别与肿瘤恶性表型等研究不断深入,对 MTC 靶向治疗的研究与应用也出现了新的趋势,从 RET 信号通路及抗血管生成的靶向治疗,逐步向单克隆

抗体、自杀基因和放射性核素靶向治疗等方向发展,其结果令人鼓舞。虽然现有的靶向治疗方法在临床上或临床前试验中获得了有一定疗效的靶向药物,但部分疗效并不理想,并有诸多不良反应,其应用于临床的可行性仍需进一步研究。因此,对于晚期或进展期 MTC,获得针对性更强且不良反应较少的靶向治疗方法尚有待进一步研究,未来需要医学同仁的通力协作,为甲状腺癌精准医疗谋取更大进步。

**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** 何蕊负责文献查阅、论文撰写;朱高红负责命题的提出、论文审阅。

### 参 考 文 献

- [1] Puztaszeri MP, Bongiovanni M, Faquin WC. Update on the cytologic and molecular features of medullary thyroid carcinoma[J]. *Adv Anat Pathol*, 2014, 21(1): 26-35. DOI: 10.1097/PAP.0000000000000004.
- [2] Stamatakos M, Paraskeva P, Katsaronis P, et al. Surgical approach to the management of medullary thyroid cancer: when is lymph node dissection needed?[J]. *Oncology*, 2013, 84(6): 350-355. DOI: 10.1159/000351148.
- [3] Kazaure HS, Roman SA, Sosa A. Medullary thyroid microcarcinoma: a population-level analysis of 310 patients[J]. *Cancer*, 2012, 118(3): 620-627. DOI: 10.1002/encr.26283.
- [4] Bible KC, Ryder M. Evolving molecularly targeted therapies for advanced-stage thyroid cancers[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2016, 13(7): 403-416. DOI: 10.1038/nrclinonc.2016.19.
- [5] NCCN. The NCCN clinical practice guidelines in oncology: thyroid carcinoma (version 2.2017)[EB/OL]. [2017-01-02]. [http://www.nccn.org/clinical\\_trials/physician.html](http://www.nccn.org/clinical_trials/physician.html).
- [6] Romei C, Ciampi R, Casella F, et al. RET mutation heterogeneity in primary advanced medullary thyroid cancers and their metastases [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(11): 9875-9884. DOI:10.18632/oncotarget.23986.
- [7] Takahashi M, Ritz J, Cooper GM. Activation of a novel human transforming gene, ret, by DNA rearrangement[J]. *Cell*, 1985, 42(2): 581-588. DOI: 10.1016/0092-8674(85)90115-1.
- [8] Pasini B, Hofstra RM, Yin L, et al. The physical map of the human RET proto-oncogene[J]. *Oncogene*, 1995, 11(9): 1737-1743.
- [9] Mulligan LM. RET revisited: expanding the oncogenic portfolio[J]. *Nat Rev Cancer*, 2014, 14(3): 173-186. DOI: 10.1038/nrc3680.
- [10] Mohammadi M, Hedayati M. A brief review on the molecular basis of medullary thyroid carcinoma[J]. *Cell J*, 2017, 18(4): 485-492. DOI: 10.22074/cellj.2016.4715.
- [11] Figlioli G, Landi S, Romei C, et al. Medullary thyroid carcinoma

- (MTC) and RET, proto-oncogene: Mutation spectrum in the familial cases and a meta-analysis of studies on the sporadic form[J]. *Mutat Res*, 2013, 752(1): 36–44. DOI: 10.1016/j.mrrev.2012.09.002.
- [12] Capp C, Wajner SM, Siqueira DR, et al. Increased expression of vascular endothelial growth factor and its receptors, VEGFR-1 and VEGFR-2, in medullary thyroid carcinoma[J]. *Thyroid*, 2010, 20(8): 863–871. DOI: 10.1089/thy.2009.0417.
- [13] Abraham D, Jackson N, Gundara JS, et al. MicroRNA profiling of sporadic and hereditary medullary thyroid cancer identifies predictors of nodal metastasis, prognosis, and potential therapeutic targets[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(14): 4772–4781. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-11-0242.
- [14] Zhu G, Xie L, Miller D. Expression of MicroRNAs in thyroid carcinoma[J]. *Methods in Mol Biol*, 2017, 1617: 261–280. DOI: 10.1007/978-1-4939-7046-9\_19.
- [15] 李寅辉. MicroRNA 与甲状腺癌的关系[J]. *医学综述*, 2014, 20(10): 1732–1734. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2014.10.002.
- Li YH. The relationship between microRNA and thyroid cancer[J]. *Med Recapit*, 2014, 20(10): 1732–1734.
- [16] Gundara JS, Zhao JT, Gill AJ, et al. Noncoding RNA blockade of autophagy is therapeutic in medullary thyroid cancer[J]. *Cancer Med*, 2015, 4(2): 174–182. DOI: 10.1002/cam4.355.
- [17] Zhong WB, Liang YC, Wang CY, et al. Lovastatin suppresses invasiveness of anaplastic thyroid cancer cells by inhibiting Rho geranylgeranylation and RhoA/ROCK signaling[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2005, 12(3): 615–629. DOI: 10.1677/erc.1.01012.
- [18] 汪颖厚, 陈安杰, 王斌, 等. RHOA/ROCK-2 信号通路在甲状腺髓样癌中的表达及意义[J]. *中国医科大学学报*, 2014, 43(4): 365–367.
- Wang YH, Chen AJ, Wang B, et al. Expression of RHOA/ROCK-2 signaling pathway in medullary thyroid carcinoma and its clinical significance[J]. *J China Med Univ*, 2014, 43(4): 365–367.
- [19] Maxwell JE, Sherman SK, O'dorisio TM. Medical management of metastatic medullary thyroid cancer[J]. *Cancer*, 2014, 120(21): 3287–3301. DOI:10.1002/cncr.28858.
- [20] Kim BH, Kim IJ. Recent updates on the management of medullary thyroid carcinoma[J]. *Endocrinol Metabo(Seoul)*, 2016, 31(3): 392–399. DOI: 10.3803/EnM. 2016.31.3.392.
- [21] Wells J, 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.
- [22] Chau NG, Haddad RI. Vandetanib for the treatment of medullary thyroid cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(3): 524–529. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2353.
- [23] Chatal JF, Kraeber-Bodere F, Goldenberg DM. Treatment of metastatic medullary thyroid cancer with vandetanib: need to stratify patients on basis of calcitonin doubling time[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(17): 2165. DOI: 10.1200/JCO.2012.42.3160.
- [24] Tsang VH, Robinson BG, Learoyd DL. The safety of vandetanib for the treatment of thyroid cancer[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2016, 15(8): 1107–1113. DOI: 10.1080/14740338.2016.1201060.
- [25] Bentzen F, Zuzow M, Heald N, et al. In vitro and in vivo activity of cabozantinib(XL184), an inhibitor of RET, Met, and VEGFR2, in a model of medullary thyroid cancer[J]. *Thyroid*, 2013, 23(12): 1569–1577. DOI: 10.1089/thy. 2013.0137.
- [26] Viola D, Cappagli V, Elisei R. Cabozantinib(XL184) for the treatment of locally advanced or metastatic progressive medullary thyroid cancer[J]. *Future Oncol*, 2013, 9(8): 1083–1092. DOI:10.2217/FON.13.128.
- [27] 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.
- [28] 秦建武. 精准医疗在甲状腺癌中的临床应用与展望[J]. *医学与哲学*, 2016, 37(10B): 772–1002. DOI: 10.12014/j.issn.1002-0772. 2016.10b.03.
- Qin JW. Clinical application and prospect of precision medicine in thyroid cancer[J]. *Med Philos*, 2016, 37(10B): 772–1002.
- [29] Ferrari SM, Politti U, Spisni RA, et al. Sorafenib in the treatment of thyroid cancer[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2015, 15(8): 863–874. DOI:10.1586/14737140.2015.1064770.
- [30] De Castroneves LA, Negrao MV, Costa De Freitas RM, et al. Sorafenib for the treatment of progressive metastatic medullary thyroid cancer: efficacy and safety analysis[J]. *Thyroid*, 2016, 26(3): 414–419. DOI: 10.1089/thy.2015.0334.
- [31] Bible KC, Suman VJ, Molina JR, et al. A multicenter international phase 2 trial of pazopanib in metastatic and progressive medullary thyroid carcinoma: MC057H[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(5): 1687–1693. DOI: 10.1210/jc.2013-3713.
- [32] Perri F, Pezzullo L, Chiofalo MG, et al. Targeted therapy: a new hope for thyroid carcinomas[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2015, 94(1): 55–63.
- [33] Ravaud A, De La Fouchardiere C, Asselineau J, et al. Efficacy of sunitinib in advanced medullary thyroid carcinoma: intermediate results of phase II THYSU[J]. *Oncologist*, 2010, 15(2): 212–213. DOI: 10.1634/theoncologist. 2009-0303.
- [34] Krajewska J, Kukulska A, Jarzab B. Efficacy of lenvatinib in treating thyroid cancer[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2016, 17(12): 1683–1691. DOI: 10.1080/14656566.2016.1206078.
- [35] Schlumberger M, Jarzab B, Cabanillas ME, et al. A phase II trial of the multitargeted tyrosine kinase inhibitor lenvatinib (E7080) in advanced medullary thyroid cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(1): 44–53. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-15-1127.
- [36] Salaun PY, Bodet-Milin C, Frampas E, et al. Toxicity and efficacy of combined radioimmunotherapy and bevacizumab in a mouse model of medullary thyroid carcinoma[J]. *Cancer*, 2010, 116(4 Suppl): 1053S–1058. DOI: 10.1002/cncr.24792.
- [37] Kraeber-Bodéré F, Salaun PY, Ansquer C, et al. Pretargeted radioimmunotherapy (pRAIT) in medullary thyroid cancer (MTC) [J]. *Tumour Biol*, 2012, 33(3): 601–606. DOI: 10.1007/s13277-012-

- 0359–6.
- [38] Vitale G, Lupoli G, Guarrasi R, et al. Interleukin-2 and lanreotide in the treatment of medullary thyroid cancer: in vitro and in vivo studies [J/OL]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(10): E1567–E1574 [2017–11–20]. <https://academic.oup.com/jcem/article/98/10/E1567/2833347>. DOI:10.1210/jc.2013–1443.
- [39] He R, Wang H, Zhu GH, et al. Incorporating <sup>131</sup>I into a PAMAM (G5.0) dendrimer-conjugate: design of a theranostic nanosensor for medullary thyroid carcinoma [J]. *RSC Adv*, 2017, 7(26): 16181–16188. DOI: 10.1039/C7RA00604G.
- [40] 陈礼林, 谢丽君, 朱高红, 等. 靶向肽结合 <sup>131</sup>I-PAMAM(G5.0)抑制甲状腺髓样癌细胞增殖的研究 [J]. *国际放射医学核医学杂志*, 2017, 41(5): 307–311. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673–4114.2017.05.001.  
Chen LL, Xie LJ, Zhu GH, et al. Effects of targeted peptide-conjugated <sup>131</sup>I-PAMAM(G5.0) on the inhibition of medullary thyroid carcinoma cells proliferation [J]. *Inter J Radiat Med Nucl Med*, 2017, 41(5): 307–311.
- [41] 李娟, 甘生敏, 罗超, 等. AG490 抑制甲状腺髓样癌 TT 细胞增殖并提高其放射敏感性 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2015, 31(6): 753–757. DOI: 10.12423/j.cnki.cjemi.007416.  
Li J, Gan SM, Luo C, et al. AG490 inhibits the proliferation of human medullary thyroid carcinoma TT cells and increases their radiosensitivity [J]. *J Cell Mol Med*, 2015, 31(6): 753–757.
- [42] Sosonkina N, Starenki D, Park JI. The role of STAT3 in thyroid cancer [J]. *Cancers (Basel)*, 2014, 6(1): 526–544. DOI: 10.3390/cancers6010526.
- [43] Karen J, Rodriguez A, Friman T, et al. Effects of the histone deacetylase inhibitor valproic acid on human pericytes in vitro [J/OL]. *PLoS One*, 2011, 6(9): e24954 [2017–11–20]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0024954>. DOI: 10.1371/journal.pone.0024954.
- [44] Mannaerts I, Nuytten NR, Rogiers V, et al. Chronic administration of valproic acid inhibits activation of mouse hepatic stellate cells in vitro and in vivo [J]. *Hepatology*, 2010, 51(2): 603–614. DOI:10.1002/hep.23334.
- [45] Greenblatt DY, Ma CY, Adler JT, et al. Valproic acid activates Notch 1 signaling and induces apoptosis in medullary thyroid cancer cells [J]. *Ann Surg*, 2008, 247(6): 1036–1040. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181758d0e.
- [46] Adler JT, Hottinger DG, Kunnimalaiyaan M, et al. Inhibition of growth in medullary thyroid cancer cells with histone deacetylase inhibitors and Lithium chloride [J]. *J Surg Res*, 2010, 159(2): 640–644. DOI: 10.1016/j.jss.2008.08.004.
- [47] 齐研, 贾慧英. 丙戊酸盐对甲状腺髓样癌 TT 细胞的影响 [J]. *诊断学理论与实践*, 2015, 14 (3): 248–251. DOI: 10.16150/j.1671–2870.2015.03.013.  
Qi Y, Jia HY. Effects of valproic acid on TT human medullary thyroid carcinoma cell line [J]. *J Diagn Concepts Pract*, 2015, 14(3): 248–251.
- [48] Li LC, Liu GD, Zhang XJ, et al. Autophagy, a novel target for chemotherapeutic intervention of thyroid cancer [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2014, 73(3): 439–449. DOI: 10.1007/s00280–013–2363–y.
- [49] 曹乐薇. 自噬与甲状腺癌 [J]. *中国医师杂志*, 2016, 18(6): 950–953. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008–1372.2016.06.049.  
Cao LW. Autophagy and thyroid cancer [J]. *J Chin Phys*, 2016, 18(6): 950–953.
- [50] Lin CI, Whang EE, Lorch JH, et al. Autophagic activation potentiates the antiproliferative effects of tyrosine kinase inhibitors in medullary thyroid cancer [J]. *Surgery*, 2012, 152(6): 1142–1149. DOI: 10.1016/j.surg.2012.08.016.

(收稿日期: 2017–11–26)