

放射性碘难治性分化型甲状腺癌去分化分子机制及再分化治疗的分子靶向药物

Molecular mechanism of dedifferentiation and molecular targeted drugs for redifferentiation therapy of radioiodine refractory differentiated thyroid cancer

Liu Jianyu, Zhu Zongping, Shi Dedao, Zheng Feibo

引用本文:

刘建宇, 朱宗平, 石德道, 等. 放射性碘难治性分化型甲状腺癌去分化分子机制及再分化治疗的分子靶向药物[J]. 国际放射医学核医学杂志, 2023, 47(2): 123–126. DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-202205003-00267

Liu Jianyu, Zhu Zongping, Shi Dedao, et al. Molecular mechanism of dedifferentiation and molecular targeted drugs for redifferentiation therapy of radioiodine refractory differentiated thyroid cancer[J]. *International Journal of Radiation Medicine and Nuclear Medicine*, 2023, 47(2): 123–126. DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-202205003-00267

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202205003-00267>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

碘难治性分化型甲状腺癌的精准靶向治疗进展

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

国际放射医学核医学杂志. 2019, 43(6): 569–575 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.06.012>

碘难治性分化型甲状腺癌经索拉非尼治疗致亚急性肝衰竭一例

A case of subacute liver failure caused by sorafenib treatment of radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer

国际放射医学核医学杂志. 2021, 45(2): 132–135 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202008017-00023>

分化型甲状腺癌的治疗进展

Advances in the treatment of differentiated thyroid cancer

国际放射医学核医学杂志. 2017, 41(2): 126–131 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2017.02.009>

¹³¹I治疗分化型甲状腺癌颈部摄碘组织的吸收剂量与疗效分析

Prognostic values of the cervical lesions absorbed dose in the radioactive iodine treatment of differentiated thyroid carcinoma

国际放射医学核医学杂志. 2019, 43(5): 405–410 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.05.004>

分化型甲状腺癌术后¹³¹I治疗及诊断性显像前提高TSH水平的方案及其影响

Methods for improving TSH level and their effect in postoperative patients with differentiated thyroid cancer

国际放射医学核医学杂志. 2020, 44(1): 59–64 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2020.01.012>

甲状腺髓样癌靶向治疗的研究进展

Research status of medullary thyroid carcinoma targeted therapy

国际放射医学核医学杂志. 2018, 42(2): 154–160 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2018.02.010>

·综述·

放射性碘难治性分化型甲状腺癌去分化分子机制及再分化治疗的分子靶向药物

刘建宇 朱宗平 石德道 郑飞波

青岛市市立医院核医学科, 青岛 266071

通信作者: 郑飞波, Email: zfb197003@163.com

【摘要】 甲状腺癌是最常见的内分泌肿瘤, 其中分化型甲状腺癌(DTC)占90%以上。DTC患者预后良好, 但仍有局部复发和远处转移的风险。多数DTC患者的肿瘤细胞基底膜中钠/碘同向转运体表达障碍, 导致肿瘤细胞摄碘能力降低, 最终进展为放射性碘难治性DTC(RAIR-DTC), 此类患者预后较差。笔者就DTC失分化的相关基因及当前文献报道的可逆转RAIR-DTC细胞摄碘能力的分子靶向药物进行综述。

【关键词】 甲状腺肿瘤; 碘放射性同位素; 细胞去分化; 分子靶向治疗; 基因

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202205003-00267](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202205003-00267)

Molecular mechanism of dedifferentiation and molecular targeted drugs for redifferentiation therapy of radioiodine refractory differentiated thyroid cancer

Liu Jianyu, Zhu Zongping, Shi Dedao, Zheng Feibo

Department of Nuclear Medicine, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266071, China

Corresponding author: Zheng Feibo, Email: zfb197003@163.com

【Abstract】 Thyroid cancer is the most common endocrine tumor, of which differentiated thyroid cancer (DTC) accounts for more than 90%. The prognosis of patients with DTC is good, but there is still a risk of local recurrence and distant metastasis. The expression of sodium/iodine symporter in the basement membrane of tumor cells in most DTC patients is impaired, which led to the iodine uptake capacity of tumor cell is decreased, and the final progression is radioiodine refractory DTC (RAIR-DTC). The prognosis of these patients is poor. This paper reviews the genes related to DTC dedifferentiation and the molecular targeted drugs that can reverse RAIR-DTC cell iodine uptake reported in the literature.

【Key words】 Thyroid neoplasms; Iodine radioisotopes; Cell dedifferentiation; Molecular targeted therapy; Genes

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202205003-00267](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202205003-00267)

DTC 占有甲状腺癌的90%以上^[1], 部分DTC患者可在自然状态下或治疗过程中失分化而发展为放射性碘难治性DTC(radioiodine refractory DTC, RAIR-DTC), 其10年生存率低于10%^[2]。有研究者发现, RAIR-DTC的发生、发展与许多基因密切相关^[3]。由于RAIR-DTC细胞摄碘量减少甚至不摄碘, 导致¹³¹I治疗疗效差。因此主要借助分子靶向药物结合TSH进行抑制治疗, 如抗血管生成多激酶抑制剂, 通过抑制血管内皮生长因子和其同源血管内皮生长因子受体之间的相互作用, 从而干扰肿瘤形成、生长和转移所需的血管生成。然而, 分子靶向药物往往会给患者带来

明显的全身不良反应, 且医师对患者的选择及适应证的把握存在困难, 也会影响患者对药物使用的依从性; 另外, 分子靶向药物价格昂贵, 会加重患者经济负担。因此, 明确DTC细胞发生失分化的分子机制, 应用分子靶向药物抑制相关基因, 诱导DTC细胞再分化, 恢复RAIR-DTC细胞的摄碘能力, 再结合¹³¹I治疗的治疗方案应运而生。

1 RAIR-DTC

RAIR-DTC的确诊需要医师在综合核医学、影像学、肿瘤学、内分泌学等多学科的检查结果后判断。在无外源

性碘负荷干扰的情况下, TSH 刺激状态时出现下列情况之一可考虑为 RAIR-DTC: (1) 转移灶在首次¹³¹I 治疗后的全身显像中表现为不摄碘; (2) 原本摄碘的功能性转移灶逐渐丧失摄碘能力; (3) 部分转移灶摄取、部分转移灶不摄取, 且其可在¹⁸F-FDG PET/CT、CT 或 MRI 等显像中显示; (4) 转移灶在多次¹³¹I 治疗后虽然保持摄碘能力但仍在 1 年内出现病情进展, 包括病灶逐渐增大、出现新发病灶或甲状腺球蛋白水平持续升高等^[4-6]。

2 DTC 失分化

DTC 失分化是指部分 DTC 患者在疾病进展过程中(自然发生过程中或¹³¹I 治疗后), 肿瘤细胞摄碘能力明显下降甚至丧失, 其在临床上表现为 DTC 侵袭性增强, 更易发生远处转移。近年来, 研究者发现, DTC 发生失分化进展成为 RAIR-DTC 与相关基因突变后导致钠/碘同向转运体(sodium/iodide symporter, NIS)的表达水平降低有关, DTC 细胞摄碘能力丧失后, 其对¹³¹I 治疗的获益下降^[7]。因此, 应明确 DTC 发生失分化的基因基础, 寻找作用于相关位点的靶向药物, 抑制肿瘤细胞的失分化, 逆转 RAIR-DTC 的摄碘能力, 提高¹³¹I 的疗效, 使得 RAIR-DTC 患者的临床获益程度最大化。

3 DTC 失分化相关基因突变

DTC 发生失分化有较为明确的基因基础, 随着研究的深入, 越来越多的相关基因被发现, 如 V-raf 鼠肉瘤滤过性病毒致癌基因同源体 B1(V-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1, BRAF)基因、大鼠肉瘤(rat sarcoma, RAS)基因、p53 基因以及 Wnt 基因等。

3.1 BRAF 基因突变

RAF 家族包括 ARAF、BRAF 和 CRAF 3 种亚型。其中, BRAF 基因位于 7q34, 编码一种丝/苏氨酸蛋白激酶, 该激酶位于有丝分裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)/细胞外信号调节激酶(extracellular signal regulated protein kinase, ERK)通路上游, 通过作用于细胞表面受体与核内转录因子, 调节细胞的生长发育。BRAF 基因突变最常见的是第 600 位缬氨酸被谷氨酸替代(BRAF^{V600E}), BRAF^{V600E} 较野生型更易激活 MAPK/ERK 通路, 该通路的持续激活将导致细胞持续增殖。

有文献报道, BRAF^{V600E} 较野生型更易使 DTC 细胞逐渐失分化^[8]。BRAF^{V600E} 可使 DTC 细胞中的甲状腺特异蛋白表达水平下降并且通过干扰其表达发挥作用, 使 DTC 细胞逐渐失分化, 向低分化型甲状腺癌甚至未分化型甲状腺癌进展。体外研究结果显示, 携带 BRAF^{V600E} 基因的小鼠与正常同系小鼠相比, 其 NIS、甲状腺球蛋白、甲状腺过氧化

物酶的表达水平均明显降低^[9]。虽然 BRAF^{V600E} 基因与 DTC 细胞的失分化相关, 但是 BRAF^{V600E} 基因对 RAIR-DTC 的局部复发、远处转移、总生存率以及无疾病生存期均无影响^[10], 这表明 BRAF^{V600E} 可能只能作为 RAIR-DTC 预后不良的预测指标之一。

3.2 RAS 基因突变

RAS 家族包括 KRAS、HRAS 和 NRAS 3 种亚型, 位于 MAPK 和磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶体蛋白(phosphoinositide-3-kinase/protein kinase B/mammalian target of rapamycin, PI3K/Akt/mTOR)信号通路上游^[11]。RAS 基因突变可导致这 2 条信号通路活化异常, 细胞增殖失控。RAS 基因突变在甲状腺乳头状癌、低分化型甲状腺癌、未分化型甲状腺癌中的发生率分别为 10%~15%、30%、50%~55%^[12]。因此 RAS 基因突变可导致分化型甲状腺癌细胞发生失分化。

3.3 p53 基因突变

有研究结果显示, 区分未分化型甲状腺癌与分化良好型甲状腺癌的关键分子改变之一是 p53 肿瘤抑制基因的失活, p53 基因突变见于 50%~80% 未分化型甲状腺癌患者^[13]。

3.4 PI3K/Akt/mTOR 信号通路相关基因突变

在甲状腺癌中, PI3K 基因突变最常见的是 PI3K-CA 基因突变, 其可抑制环磷酸腺苷的表达, 从而导致 NIS 表达水平降低, 并可使该通路中 mTOR 的含量增加^[14]。由于 mTOR 可下调 NIS 的表达, 还可参与调节细胞增殖, 这 2 种机制导致 DTC 细胞的摄碘能力下降。有研究结果显示, 未分化型甲状腺癌比 DTC 的 PI3K 基因突变和下游产物更多^[15], 这提示 DTC 细胞的分化水平可能与 PI3K 的表达水平有关。

3.5 Wnt/ β -catenin 信号通路相关基因突变

Wnt 蛋白是一种分泌型糖蛋白, 其富含半胱氨酸且高度保守, 对细胞增殖及胚胎发育具有重要作用^[16]。Wnt/ β -catenin 信号通路异常活化会引起细胞内 β -catenin 的蓄积, 游离的 β -catenin 进入细胞核并作用于一些转录因子家族, 促进 c-myc、cyclin D1 等细胞周期相关基因的过度表达, 使细胞持续增殖。有研究结果显示, Wnt/ β -catenin 通路的激活存在于多种恶性肿瘤中, 并通过调节肿瘤细胞的增殖、凋亡和上皮-间充质转化过程促进肿瘤的发展^[17]。有文献报道, 约在 32% 的低分化型甲状腺癌和 61% 的未分化型甲状腺癌细胞中可检测到 Wnt 基因突变和 β -catenin 进入细胞核^[18]。因此 Wnt/ β -catenin 有可能参与 DTC 的失分化过程。

4 逆转 RAIR-DTC 细胞摄碘能力的分子靶向药物

综上所述, 分子靶向药物对 DTC 具有明确的疗效, 然而其临床不良反应(手足皮肤反应、高血压、体重减轻、皮炎、腹泻等)较严重, 且只能减少患者用药剂量甚至停药抑

制不良反应的发生^[19]。司美替尼、达拉非尼、维莫非尼等药物在初期临床试验中被证实可逆转 RAIR-DTC 细胞的摄碘能力。

4.1 司美替尼

司美替尼是一种 MAPK 激酶抑制剂，用于治疗神经纤维瘤病及晚期 DTC 在内的多种恶性肿瘤^[20]。

Ho 等^[21]关于司美替尼能否提高 RAIR-DTC 细胞摄碘水平的临床试验纳入的 24 例甲状腺癌患者中，共 20 例患者最终完成试验并达到试验终点，其中 12 例患者在应用司美替尼后摄碘水平升高，8 例患者在应用司美替尼后配合¹³¹I 治疗，针对此 8 例患者病灶的最终分析结果显示，司美替尼几乎能提高全部病灶的摄碘水平，并且在多数病灶中，摄碘水平提高 100%；然而唾液腺的摄碘水平几乎未受到司美替尼的影响，这表明司美替尼仅限于对甲状腺癌细胞的摄碘能力产生影响。研究结果显示，司美替尼对 MAPK 通路具有抑制作用，可增加甲状腺癌细胞对¹³¹I 的摄取，也可以提高¹³¹I 对甲状腺癌的治疗疗效；并且与单独使用小分子激酶抑制剂进行长期治疗相比^[22]，司美替尼药物治疗只需要一个短疗程就能产生持久的临床效果。

4.2 达拉非尼

达拉非尼是一种选择性 BRAF 激酶抑制剂，已被批准单用或与曲美替尼联合应用，用于治疗无法切除或转移的 BRAF 基因突变黑色素瘤、晚期非小细胞肺癌和含有 BRAF^{V600E} 基因突变的 DTC^[23]。

Rothenberg 等^[24]对患有 BRAF 基因突变型 RAIR-DTC 的 10 例患者进行的临床试验结果显示，共 6 例患者在经达拉非尼治疗后，病灶摄碘水平升高；接受¹³¹I 治疗 6 个月后，共 5 例患者 CT 图像上的靶病灶范围缩小，其中 2 例患者符合部分反应标准，1 例患者的靶病灶缩小了近 60%。

4.3 维莫非尼

维莫非尼是一种 ATP 竞争性 BRAF 激酶抑制剂，其可阻断单体 BRAF^{V600E} 信号并激活正常细胞中的 BRAF 野生型二聚体，从而抑制肿瘤细胞中的 MAPK 通路，为肿瘤的治疗提供广泛的治疗窗口^[25]。目前维莫非尼已被广泛应用于黑色素瘤、结肠癌以及含有 BRAF^{V600E} 基因突变的甲状腺乳头状癌的治疗中。

Dunn 等^[26]的临床试验纳入 12 例含有 BRAF^{V600E} 基因突变的 RAIR 甲状腺乳头状癌患者，服药前及服药后均行¹²⁴I PET/CT 进行肿瘤放射性碘亲和力评估，结果显示，12 例患者均有放射性碘非亲和力病变；2 例患者在行第 2 次¹²⁴I PET/CT 检查前被排除，其余 10 例患者均行第 2 次¹²⁴I PET/CT 检查，最终 60% 患者的¹²⁴I PET/CT 显像显示至少有 1 个肿瘤病灶出现新的放射性碘亲和力病灶或原肿瘤病灶放射性碘亲和力增加；80% 的患者在完成维莫非尼治疗后 6 周内行放射学评估，结果显示，维莫非尼单独应用

使 7 例患者肿瘤消退，其中 3 例患者在配合¹³¹I 治疗后，肿瘤进一步消退。综上，维莫非尼可以提高 BRAF^{V600E} 基因突变的甲状腺癌病灶的摄碘水平。

5 小结与展望

由于 DTC 细胞分化程度较高，摄碘能力较强，患者往往预后较好，然而部分 DTC 在多种基因突变作用下发生分化，丧失摄碘能力，¹³¹I 疗效不佳。逆转 RAIR-DTC 细胞的摄碘能力，对于 RAIR-DTC 患者来说是一种新的临床治疗途径，既可以减少分子靶向药物带来的不良反应，又可以增强甲状腺癌¹³¹I 治疗的临床效果，对患者的临床疗效及预后都有重要意义。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 刘建宇负责论文的撰写；朱宗平负责研究命题的提出、设计；石德道负责文献的查阅与整理；郑飞波负责论文的审阅及最终版本修订

参 考 文 献

- [1] Davies L, Hoang JK. Thyroid cancer in the USA: current trends and outstanding questions[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021, 9(1): 11–12. DOI: 10.1016/s2213-8587(20)30372-7.
- [2] de la Fouchardiere C, Alghuzlan A, Bardet S, et al. The medical treatment of radioiodine-refractory differentiated thyroid cancers in 2019. A TUTHYREF[®] network review[J]. *Bull Cancer*, 2019, 106(9): 812–819. DOI: 10.1016/j.bulcan.2019.04.012.
- [3] Oh JM, Ahn BC. Molecular mechanisms of radioactive iodine refractoriness in differentiated thyroid cancer: impaired sodium iodide symporter (NIS) expression owing to altered signaling pathway activity and intracellular localization of NIS[J]. *Theranostics*, 2021, 11(13): 6251–6277[2022-05-05]. <https://www.thno.org/v11p6251.htm>. DOI: 10.7150/thno.57689.
- [4] Tuttle RM, Haddad RI, Ball DW, et al. Thyroid carcinoma, version 2.2014[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2014, 12(12): 1671–1680. DOI: 10.6004/jnccn.2014.0169.
- [5] Vaisman F, Carvalho DP, Vaisman M. A new appraisal of iodine refractory thyroid cancer[J]. *Endocr-Relat Cancer*, 2015, 22(6): R301–R310. DOI: 10.1530/erc-15-0300.
- [6] 中华医学会核医学分会. ¹³¹I 治疗分化型甲状腺癌指南 (2021 版)[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2021, 41(4): 218–241. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20201113-00412. Chinese Society of Nuclear Medicine. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer (2021 edition)[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 41(4): 218–241. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20201113-00412.
- [7] Liu JR, Liu YQ, Lin YS, et al. Radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer and redifferentiation therapy[J]. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2019, 34(3): 215–225. DOI: 10.3803/

- EnM.2019.34.3.215.
- [8] Soares P, Lima J, Preto A, et al. Genetic alterations in poorly differentiated and undifferentiated thyroid carcinomas[J]. *Curr Genomics*, 2011, 12(8): 609–617. DOI: [10.2174/138920211798120853](https://doi.org/10.2174/138920211798120853).
- [9] Knauf JA, Ma XL, Smith EP, et al. Targeted expression of BRAF^{V600E} in thyroid cells of transgenic mice results in papillary thyroid cancers that undergo dedifferentiation[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(10): 4238–4245. DOI: [10.1158/0008-5472.can-05-0047](https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-05-0047).
- [10] Al-Masri M, Al-Shobaki T, Al-Najjar H, et al. BRAF V600E mutation in papillary thyroid carcinoma: its relation to clinical features and oncologic outcomes in a single cancer centre experience[J/OL]. *Endocr Connect*, 2021, 10(12): 1531–1537 [2022-05-05]. <https://ec.bioscientifica.com/view/journals/ec/10/12/EC-21-0410.xml>. DOI: [10.1530/ec-21-0410](https://doi.org/10.1530/ec-21-0410).
- [11] Sexton RE, Mpillla G, Kim S, et al. Ras and exosome signaling[J]. *Semin Cancer Biol*, 2019, 54: 131–137. DOI: [10.1016/j.semcancer.2019.02.004](https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.02.004).
- [12] Hannallah J, Rose J, Guerrero MA. Comprehensive literature review: recent advances in diagnosing and managing patients with poorly differentiated thyroid carcinoma[J]. *Int J Endocrinol*, 2013, 2013: 317487. DOI: [10.1155/2013/317487](https://doi.org/10.1155/2013/317487).
- [13] Manzella L, Stella S, Pennisi MS, et al. New insights in thyroid cancer and p53 family proteins[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(6): 1325 [2022-05-05]. <https://www.mdpi.com/1422-0067/18/6/1325>. DOI: [10.3390/ijms18061325](https://doi.org/10.3390/ijms18061325).
- [14] Garcia B, Santisteban P. PI3K is involved in the IGF-I inhibition of TSH-induced sodium/iodide symporter gene expression[J]. *Mol Endocrinol*, 2002, 16(2): 342–352. DOI: [10.1210/mend.16.2.0774](https://doi.org/10.1210/mend.16.2.0774).
- [15] Ricarte-Filho JC, Ryder M, Chitale DA, et al. Mutational profile of advanced primary and metastatic radioactive iodine-refractory thyroid cancers reveals distinct pathogenetic roles for BRAF, PIK3CA, and AKT1[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(11): 4885–4893. DOI: [10.1158/0008-5472.can-09-0727](https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-09-0727).
- [16] Zhang Y, Wang X. Targeting the Wnt/ β -catenin signaling pathway in cancer[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 165 [2022-05-05]. <https://jhoonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13045-020-00990-3>. DOI: [10.1186/s13045-020-00990-3](https://doi.org/10.1186/s13045-020-00990-3).
- [17] Krishnamurthy N, Kurzrock R. Targeting the Wnt/ β -catenin pathway in cancer: update on effectors and inhibitors[J]. *Cancer Treat Rev*, 2018, 62: 50–60. DOI: [10.1016/j.ctrv.2017.11.002](https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.11.002).
- [18] Garcia-Rostan G, Camp RL, Herrero A, et al. β -catenin dysregulation in thyroid neoplasms: down-regulation, aberrant nuclear expression, and CTNNB1 exon 3 mutations are markers for aggressive tumor phenotypes and poor prognosis[J]. *Am J Pathol*, 2001, 158(3): 987–996. DOI: [10.1016/s0002-9440\(10\)64045-x](https://doi.org/10.1016/s0002-9440(10)64045-x).
- [19] Fallahi P, Ferrari SM, Galdiero MR, et al. Molecular targets of tyrosine kinase inhibitors in thyroid cancer[J]. *Semin Cancer Biol*, 2020, 79: 180–196. DOI: [10.1016/j.semcancer.2020.11.013](https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2020.11.013).
- [20] Markham A, Keam SJ. Selumetinib: first approval[J]. *Drugs*, 2020, 80(9): 931–937. DOI: [10.1007/s40265-020-01331-x](https://doi.org/10.1007/s40265-020-01331-x).
- [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](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209288).
- [22] Ho AL, Sherman E. Clinical development of kinase inhibitors for the treatment of differentiated thyroid cancer[J]. *Clin Adv Hematol Oncol*, 2011, 9(1): 32–41.
- [23] Kainthla R, Kim KB, Falchhook GS. Dabrafenib[J]. *Recent Results Cancer Res*, 2014, 201: 227–240. DOI: [10.1007/978-3-642-54490-3_14](https://doi.org/10.1007/978-3-642-54490-3_14).
- [24] Rothenberg SM, McFadden DG, Palmer EL, et al. Redifferentiation of iodine-refractory BRAF V600E-mutant metastatic papillary thyroid cancer with dabrafenib[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(5): 1028–1035. DOI: [10.1158/1078-0432.ccr-14-2915](https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-14-2915).
- [25] Garbe C, Eigentler TK. Vemurafenib[J]. *Recent Results Cancer Res*, 2018, 211: 77–89. DOI: [10.1007/978-3-319-91442-8_6](https://doi.org/10.1007/978-3-319-91442-8_6).
- [26] Dunn LA, Sherman EJ, Baxi SS, et al. Vemurafenib redifferentiation of BRAF mutant, RAI-refractory thyroid cancers [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(5): 1417–1428. DOI: [10.1210/jc.2018-01478](https://doi.org/10.1210/jc.2018-01478).

(收稿日期: 2022-05-06)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

谨防诈骗声明

近期发现有单位盗用我刊名义,在社会上征集稿件、征收版面费,造成了极其恶劣的影响,严重地损害了我刊声誉。在此,我刊编辑部严正声明,我们未委托任何单位、公司及网站办理网上投稿、组稿及其相关业务。请广大读者、作者提高警惕,以免上当受骗。我刊网站(www.ijrmnm.com)可在线投稿、查询、审稿、退稿等,欢迎广大读者、作者登录并进行相关浏览和投稿。

联系电话: 022-58089989

联系邮箱: gjfh2006@irm-cams.ac.cn

本刊编辑部