

## ·综述·

## 碘难治性分化型甲状腺癌靶向药物治疗进展

李盼丽 宋少莉

200127, 上海交通大学医学院附属仁济医院核医学科

通信作者: 宋少莉, Email: shaoli-song@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2016.03.009

【摘要】 甲状腺癌是内分泌系统最常见的恶性肿瘤, 其中 90% 为分化型甲状腺癌。外科手术、放射性碘治疗、TSH 抑制是目前分化型甲状腺癌治疗的三步曲。虽然目前对分化型甲状腺癌的诊断和治疗手段非常成熟, 但是仍有少量患者因病灶出现失分化摄碘能力下降, 而无法获益于传统的  $^{131}\text{I}$  治疗, 称为碘难治性分化型甲状腺癌, 对于这类患者使用分子靶向药物治疗是甲状腺癌治疗上的进步。甲状腺癌分子病理学的研究, 为分子诊断和靶向治疗提供了可靠的理论基础。笔者就目前对于碘难治性分化型甲状腺癌的分子靶向治疗进展进行综述。

【关键词】 甲状腺肿瘤; 蛋白质酪氨酸激酶; 分子靶向治疗

基金项目: 国家自然科学基金 (81008 34728; 上海交通大学医工交叉研究基金 (YG2013)

**Radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer targeted therapy** Li Panli, Song Shaoli

Department of Nuclear Medicine, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200127, China

Corresponding author: Song Shaoli, Email: shaoli-song@163.com

【Abstract】 Thyroid cancer is the most common endocrine malignancy, and ninety percent is differentiated thyroid cancer. Surgery, radioactive iodine treatment, TSH suppressive therapy is one of the trilogies of differentiated thyroid cancer treatment. Although the diagnosis and treatment of differentiated thyroid cancer is very mature, there are some patients cannot benefit from the radioactive iodine treatment naming RAI-refractory DTC. For these patients showing dedifferentiated and a lower level of iodine uptake now use targeted drugs achieving curative effect. The studies of molecular pathology of thyroid provide a theoretical basis for the diagnosis and treatment of thyroid cancer. This review comprehensively discussing the progress of molecular targeted therapy about refractory thyroid cancer.

【Key words】 Thyroid neoplasms; Protein-tyrosine kinase; Molecular targeted therapy

**Fund programs:** National Natural Science Foundation of China(81101073, 81471708); Shanghai Jiaotong University Medical Engineering Cross Research Fund(YG2012MS13)

甲状腺癌是内分泌系统最常见的肿瘤, 其中 90% 为分化型甲状腺癌 (differentiated thyroid cancer, DTC), DTC 包括乳头状甲状腺癌 (papillary thyroid carcinoma, PTC) 和滤泡状甲状腺癌 (follicular thyroid carcinoma, FTC)<sup>[1]</sup>。2010 年中国甲状腺癌发病率为 4.12/10 万, 占全部恶性肿瘤的 1.75%<sup>[2]</sup>。近年来, 甲状腺癌发病率在迅速增长, 美国癌症学会 (ACS) 发布的数据显示: 2001 年至 2013 年间, 甲状腺癌发病率上升了 209%, 其中 59% 的发病率增长出现在近 6 年<sup>[3-4]</sup>。虽然绝大多数 DTC 患者可以

通过手术、放射性碘 (radioactive iodine, RAI) 治疗、TSH 抑制三步曲的治疗获得长达 30 年的无疾病生存期, 但是仍有一部分 DTC 患者在治疗过程中肿瘤细胞形态和功能出现退行性变化, 出现失分化<sup>[5]</sup>, 摄碘能力下降或者丧失, 无法从放射性碘治疗中获益, 称为放射性碘难治性 DTC (RAI-refractory DTC, RAIR-DTC)。此类患者生存时间大大缩短, 平均生存期仅为 2.5~3.5 年, 10 年生存率仅为 10%<sup>[6]</sup>。目前对于 RAIR-DTC 的发生机制、诊断以及治疗方法有大量的文献报道, 现对其进行一系列

详细综述。

## 1 甲状腺癌信号转导通路机制

对甲状腺癌分子病理学及信号通路的深入研究,为甲状腺癌的分子诊断和靶向治疗提供了理论基础。患者体内发生的点突变和染色体重组等是甲状腺癌早期发展的决定因素<sup>[7]</sup>。这些突变可以激活丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)以及磷脂酰肌醇-3-激酶两条信号通路上的多个激酶靶点,将生长、增殖、分化信号通过这两条信号通路传入细胞内。在信号传递过程中, *BRAF* 基因 V600E 位点基因突变或 PTC 患者出现 *RET* 基因重排等均可导致细胞增殖、分化异常,导致癌变及摄碘功能下降。甲状腺癌的进展是突变基因累积和相应信号通路异常激活的结果。

*BRAF*<sup>V600E</sup> 突变为点突变,仅见于 PTC 患者,发生率为 45%~59%<sup>[8]</sup>,在复发和转移性 PTC 中突变发生率增加至 80%<sup>[9]</sup>。突变导致 *BRAF* 蛋白 V600E 发生氨基酸替换(缬氨酸被谷氨酸替代),激活 MAPK 信号通路,促使细胞分裂和增殖<sup>[10]</sup>。*BRAF*<sup>V600E</sup> 突变与 PTC 的腺体外侵犯、淋巴结转移、TNM 分期增加、RAI 治疗反应的降低、肿瘤顽固性以及复发密切相关<sup>[11-14]</sup>。研究发现 10%~20% 的 PTC 患者可以检测到 *RET/PTC* 基因的重排,这是 PTC 的特异性分子标志之一<sup>[15]</sup>,最常见的是 *RET/PTC1* 和 *RET/PTC3*<sup>[16]</sup>。重排可引起 *RET* 激酶激活表达,使酪氨酸残基磷酸化,将信号传导至细胞核,产生一系列细胞效应。有动物实验证实 *RET/PTC* 重排可以抑制碘代谢相关基因表达<sup>[17]</sup>。

## 2 RAIR-DTC 的诊断

在目前理论中 RAIR-DTC 表现为 4 种情况<sup>[18]</sup>: (1) 转移灶在初次治疗后未摄碘,影像学检查提示存在远处转移而 <sup>131</sup>I 全身显像(<sup>131</sup>I-whole body scan, <sup>131</sup>I-WBS)为阴性; (2) 远处转移灶经多次 <sup>131</sup>I 治疗后摄碘能力丧失; (3) 远处转移灶经 <sup>131</sup>I 治疗后仅有部分病灶摄碘; (4) 远处转移灶摄碘但是经 <sup>131</sup>I 治疗后一定时间内出现疾病进展。在诊断上, <sup>131</sup>I-WBS 阴性和血清甲状腺球蛋白(thyroglobulin, Tg)阳性对于 RAIR-DTC 诊断具有预示作用。当血清 Tg(+)时,应该及时进行颈部 B 超等其他检查寻找可疑残余、复发以及转移灶。

## 3 RAIR-DTC 的靶向治疗

近年来,一些激酶抑制剂靶向药物开始应用于 RAIR-DTC 的 II 期临床试验研究。临床研究和荟萃分析显示这些靶向药物表现出较好的疗效及耐受性,靶向治疗有望成为 RAIR-DTC 患者的标准治疗选择。目前针对的靶点包括 MAPK、磷脂酰肌醇-3 激酶信号通路以及血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)。

### 3.1 Raf 通路激酶抑制剂——索拉菲尼(Sorafenib)

索拉菲尼是一种新型口服丝氨酸/苏氨酸酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI),既可以靶向作用于 *Ret*/丝裂原活化蛋白激酶(MEK)/细胞外信号调节激酶(ERK)信号通路中的 *BRAF* 和 *RET/PTC*,直接阻断肿瘤的增殖、抑制生长;还可以靶向作用于血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR) 1-3、血小板衍生生长因子受体  $\beta$  (platelet-derived growth factor receptor- $\beta$ , PDGFR- $\beta$ )等多种受体激酶活性,抑制肿瘤新生血管的生成,达到抑制生长的目的<sup>[19]</sup>。

在经过 7 项 II 期临床研究<sup>[20]</sup>发现了索拉菲尼可以明显延长患者的生存时间、提高总生存率的治疗前景后,对作为第一个针对 RAIR-DTC 治疗的靶向药物进行了全球多中心随机对照 III 期临床试验。研究结果显示,与安慰剂组相比,索拉菲尼能显著改善患者的无进展生存时间(progression-free survival, PFS)(安慰剂组 5.8 个月 vs. 索拉菲尼组 10.8 个月),因此索拉菲尼在局部晚期和复发转移性 RAIR-DTC 的治疗中具有良好的潜在应用价值<sup>[21]</sup>。2013 年 11 月美国食品药品监督管理局批准索拉菲尼应用于治疗进展期 RAIR-DTC<sup>[22]</sup>。

索拉菲尼常见的不良反应包括手足口病(76%)、脱发(67%)、皮疹(50%)、胃肠道腹泻(68%)、易疲劳(49%)、体重下降(46%)以及高血压(40%);较严重的并发症是继发恶性肿瘤(4.3%)、呼吸困难(3.4%)和胸膜积液(2.9%)。在治疗过程中,对于 1~2 级不良反应给予对症处理即可,但对于 3~4 级不良反应需要进行密切观察,必要时可以减量或者暂停服药<sup>[23]</sup>。

有研究证实,对于使用索拉菲尼治疗失败的患者,可以进行补救治疗<sup>[24]</sup>。Dadu 等<sup>[24]</sup>收集了 64 例 RAIR-DTC 患者资料并将其分成了两组,一组只接

受索拉菲尼治疗, 另外一组为索拉菲尼治疗失败后使用包括舒尼替尼、帕唑帕尼、卡博替尼在内的其他靶向药物的补救治疗。结果显示, 所有患者的中位总生存期 (overall survival, OS) 为 37 个月, 只接受索拉菲尼治疗组和接受补救治疗组的中位 OS 分别为 28 个月和 58 个月, 存在明显差异。因此, 索拉菲尼治疗失败的患者仍可以接受靶点相似的其他靶向药物治疗以延长生存期。

## 3.2 VEGF 通路激酶抑制剂

### 3.2.1 凡德他尼 Vandetanib)

凡德他尼是一种口服小分子多靶点 TKI, 作用靶点包括 RET、VEGFR、表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR), 并已于 2011 年被批准应用于成人有症状或者进展性甲状腺髓样癌的靶向治疗。在 2012 年发表的凡德他尼对于 331 例 RAI-DTC 患者的随机对照 III 期临床试验研究中, 患者按照 2:1 的比例进行分组, 而后每天口服 300 mg 药物或者安慰剂, 试验中位随访时间为 24 个月。37% 的患者出现进展, 15% 死亡, 药物治疗组较安慰剂组有明显较长的 PFS。凡德他尼组相对于安慰剂组在客观缓解率和疾病控制率上均有明显优势<sup>[25]</sup>。

### 3.2.2 乐伐替尼 Lenvatinib)

乐伐替尼是一种口服的多酪氨酸激酶抑制剂, 作用靶点为 VEGFR-1、VEGFR-3、PDGFR- $\beta$ 、成纤维生长因子受体 (fibroblast growth factor receptor, FGFR)、Kit 以及 RET。2015 年发表了关于乐伐替尼 II 期及 III 期多中心、随机对照临床试验结果<sup>[26-27]</sup>: II 期临床试验共纳入了 58 例 RAI-DTC 患者, 进行了为期一年的每天 24 mg 乐伐替尼口服治疗, 结果显示乐伐替尼的中位 PFS 为 12.7 个月; III 期双盲临床试验中, 相对于安慰剂组 3.6 个月的中位 PFS, 乐伐替尼组中位 PFS 明显延长, 达到 18.3 个月。2015 年美国食品药品监督管理局已批准乐伐替尼上市。

### 3.2.3 舒尼替尼 Sunitinib)

舒尼替尼是一种口服多靶点 TKI, 能够选择性作用于 VEGFR1-2、FDGFR、RET/PTC 和 Fms 样的酪氨酸激酶 (Fms-like tyrosine kinase, FLT3) 多个靶点。在一个包含 33 例 RAI-DTC 或者甲状腺髓样癌患者使用舒尼替尼的 II 期临床试验中, 28% 的患者表现出部分缓解 (partial response, PR), 46% 的患者呈现疾病稳定 (stable disease, SD) 的状态,

18% 的患者疾病进展<sup>[28]</sup>。目前舒尼替尼已经被批准应用于胃肠道基质肿瘤和转移性肾癌。

### 3.2.4 阿西替尼 Axitinib)

阿西替尼是一种口服靶向 VEGFR1-3、FDGFR 和 c-KIT 等多靶点 TKI 药物。2008 年使用阿西替尼治疗 RAI-DTC 患者的 II 期临床试验显示, 60 例患者按照每次 5 mg、每日两次口服药物进行治疗, 30% 的患者达到 PR, 38% 的患者 SD 状态可以持续 16 周以上, 中位 PFS 为 18.1 个月, 有较明显的症状缓解率<sup>[29]</sup>。目前阿西替尼已经被批准应用于既往全身治疗失败后的晚期肾细胞癌的治疗。

### 3.2.5 帕唑帕尼 Pazopanib)

帕唑帕尼是一种新型口服可以靶向 VEGFR1-3、FDGFR- $\alpha/\beta$  以及 c-KIT 多个靶点的 TKI。2009 年已被美国批准用于晚期肾癌细胞的治疗。在一项帕唑帕尼的 II 期临床试验研究中, 给予患者每日口服药物 800 mg 进行治疗, 随访至出现疾病进展或者难以耐受的不良反应后停药, 结果显示 49% 的患者维持 PR 状态, 66% 的患者生存持续时间超过 1 年, 中位 PFS 为 11.7 个月<sup>[30]</sup>。帕唑帕尼有望成为新的治疗晚期 DTC 的药物, 患者的疾病进程与第一个疗程服用药物的浓度相关, 因此可以个体化选择治疗浓度以达到最好的治疗效果。目前更大规模的帕唑帕尼治疗难治性 DTC 的临床试验正在进行中。

### 3.2.6 莫特塞尼 Motesanib)

莫特塞尼也是一种口服 TKI, 作用靶点为 VEGFR1-3、FDGFR 和 c-KIT。莫特塞尼的多中心 II 期临床试验共纳入了 93 例 RAI-DTC 患者, 所有患者每天口服药物 125 mg 进行治疗, 生存曲线结果显示, 67% 的患者表现为 SD, 14% 的患者出现 PR, 中位 PFS 为 40 周<sup>[31]</sup>。莫特塞尼在治疗进展性、转移性 DTC 以及 RAI-DTC 中具有显著疗效, 但是目前仍需要进行更大规模的临床试验来验证其抑制血管生成的效果。

### 3.2.7 卡博替尼 Cabozantinib)

卡博替尼是另外一个靶向 VEGFR2、RET 激酶的 TKI, 已经被批准应用于进展性甲状腺髓样癌的靶向治疗, 并且卡博替尼在应用于 RAI-DTC 患者的 I 期临床试验中显示出初步疗效<sup>[32]</sup>, 53% 的患者表现出 PR 状态, 40% 的患者为 SD 状态。目前卡博替尼作为一线或者二线治疗 RAI-DTC 患者的 II 期

临床试验现在正在进行中。

以上所列出的主要靶向 VEGF 的药物的最常见不良反应为易疲劳、脱发、腹泻、食欲下降、体重下降、高血压等。其中凡德他尼还可能出现 QT 间期延长,乐伐替尼和帕唑帕尼可能出现蛋白尿,舒尼替尼可能出现粒细胞减少、手足口病这些特殊的不良反应。

### 3.3 选择性 *BRAF* 抑制剂

以上列出的靶向药物均是血管生成抑制剂,索拉菲尼既是 VEGFR 抑制剂同样也是 *BRAF* 抑制剂。和其他 VEGFR 酪氨酸激酶抑制剂相同,索拉菲尼的主要作用是靶向 VEGFR,抑制血管生成,对于 *BRAF* 激酶的抑制作用相对较弱<sup>[33]</sup>。目前存在的针对特定基因突变的进展性甲状腺癌进行治疗的 *BRAF* 抑制剂包括维罗非尼、达拉菲尼等。

#### 3.3.1 维罗非尼 (Vemurafenib)

维罗非尼是一种选择性 *BRAF* 丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂。有 3 例患者参加维罗非尼的 I 期临床试验<sup>[34]</sup>,其中 1 例表现为 PR,另外 2 例表现为 SD。在维罗非尼进行的多中心、II 期临床试验中,51 例存在 *BRAF* 突变的 RAIR-DTC 并且其中有包含之前进行过 TKI 治疗的患者加入该试验<sup>[35]</sup>,结果显示首次接受 TKI 治疗患者的总有效率高于已经接受过 TKI 治疗的患者,两组的中位 PFS 分别是 16.6 个月和 6.8 个月。维罗非尼的不良反应包括体重下降、味觉障碍、贫血、肌酐水平增加、肝功能异常、皮疹、易疲劳等。一个对包含 17 个 *BRAF* 突变的 PTC 患者的回顾性分析结果显示,维罗非尼的总有效率为 47%,肿瘤患者的治疗失败时间 (time to failure, TTF) 平均为 13 个月<sup>[36]</sup>。

#### 3.3.2 达拉菲尼 (Dabrafenib)

Falchook 等<sup>[37]</sup>研究发现, *BRAF* 抑制剂达拉菲尼在治疗 *BRAF* 突变的进展性甲状腺癌患者上同样有明显疗效,在此研究中,有 6 例患者表现为 SD,4 例患者表现为 PR 同时还有 4 例患者获得持久的效果。最常见轻度不良反应为皮肤乳头状瘤 (57%)、过度角化 (36%) 和脱发 (29%)。比较严重的不良反应包括淀粉酶或者脂肪酶增加、易疲劳、中性粒细胞减少和皮肤鳞状细胞癌。为了进一步研究达拉菲尼治疗效果, *BRAF* 基因突变的 DTC 患者进行单独达拉菲尼或者达拉菲尼+曲美替尼 (丝裂原激活蛋白激酶抑制剂) 的 II 期临床随机试验研究正在进

行中。

### 3.4 mTOR (哺乳动物雷帕霉素靶蛋白) 抑制剂——依维莫司 (Everolimus)

依维莫司是 mTOR 抑制剂,已经针对 RAIR-DTC 的患者进行了 II 期临床试验<sup>[38]</sup>,在该临床试验中,患者中位 PFS 为 16 个月,在治疗 6 个月时有 58% 的患者表现为病情稳定状态。在另外一项 II 期临床试验中,纳入了 40 例各种类型的晚期甲状腺癌患者,结果显示 5% 的患者表现为 PR,73% 的患者表现为 SD 状态<sup>[39]</sup>。

## 4 小结

RAIR-DTC 的治疗一直是甲状腺癌治疗的难点,准确及时地诊断是其后续治疗的前提。近年来 DTC 在生物学上的新发现让我们对其有了更加深入的认识,同时也为进展性 RAIR-DTC 的患者治疗提供了新的治疗方向和理论基础。以索拉菲尼为代表的酪氨酸激酶抑制剂在 RAIR-DTC 的治疗中表现出较好的疗效和安全性。我们已经能够看到靶向治疗的良好前景,但是 DTC 的分子靶向治疗的研究才刚起步,目前还有很多限制与不足之处。比如肿瘤的发生存在多个基因位点的突变,同样靶向药物作用也是多靶点的,这样会发生药物对靶点的交叉作用,难以明确在肿瘤发生中占主导地位的靶点及相应的治疗药物,治疗的针对性会降低,并且会产生相应不良反应。因此如何进行 RAIR-DTC 患者个体化的靶向治疗、降低治疗成本、减轻药物不良反应是在临床治疗中需要密切关注的问题。

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 宋少莉负责研究命题的提出和设计,以及论文的修改等工作;李盼丽负责命题的具体实施以及数据的获取和分析,论文的撰写等工作。

## 参 考 文 献

- [1] Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, et al. A National cancer data base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U. S., 1985-1995[J]. J Cancer, 1998, 83(12): 2638-2648.
- [2] 杨雷,郑荣寿,王宁,等. 2010 年中国甲状腺癌发病和死亡情况[J]. 中华预防医学杂志, 2014, 48(8): 663-668. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2014.08.003.  
Yang L, Zheng RS, Wang N, et al. Analysis of incidence and mortality of thyroid cancer in China[J]. Chin J Prev Med, 2014, 48(8):

- 663–668.
- [ 3 ] Sosa JA, Hanna JW, Robinson KA, et al. Increases in thyroid nodule fine-needle aspirations, operations, and diagnoses of thyroid cancer in the United States[J]. *Surgery*, 2013, 154(6): 1420–1427. DOI: 10.1016/j.surg.2013.07.006.
  - [ 4 ] Li N, Du XL, Reitzel LR, et al. Impact of enhanced detection on the increase in thyroid cancer incidence in the United States: review of incidence trends by socioeconomic status within the surveillance, epidemiology, and end results registry, 1980–2008[J]. *Thyroid*, 2013, 23(1): 103–110. DOI: 10.1089/thy.2012.0392.
  - [ 5 ] Rivera M, Ghossein RA, Schoder H, et al. Histopathologic characterization of radioactive iodine-refractory fluorodeoxyglucose-positron emission tomography-positive thyroid carcinoma[J]. *Cancer*, 2008, 113(1): 48–56. DOI: 10.1002/encr.23515.
  - [ 6 ] Durante C, Haddy N, Baudin E, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: Benefits and limits of radioiodine therapy[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(8): 2892–2899. DOI: 10.1210/jc.2005–2838.
  - [ 7 ] Xing MZ. Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(3): 184–199. DOI: 10.1038/nrc3431.
  - [ 8 ] Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma[J]. *Cell*, 2014, 159(3): 676–690. DOI: 10.1016/j.cell.2014.09.050.
  - [ 9 ] Elisei R, Ugolini C, Viola D, et al. BRAF<sup>V600E</sup> mutation and outcome of patients with papillary thyroid carcinoma: a 15-year median follow-up study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(10): 3943–3949. DOI: 10.1210/jc.2008–0607.
  - [ 10 ] Hou P, Liu D, Xing M. Functional characterization of the T1799–1801del and A1799–1816ins BRAF mutations in papillary thyroid cancer[J]. *Cell Cycle*, 2007, 6(3): 377–379.
  - [ 11 ] O’neill CJ, Bullock M, Chou A, et al. BRAF<sup>V600E</sup> mutation is associated with an increased risk of nodal recurrence requiring reoperative surgery in patients with papillary thyroid cancer[J]. *Surgery*, 2010, 148(6): 1139–1146. DOI: 10.1016/j.surg.2010.09.005.
  - [ 12 ] Kebebew E, Weng J, Bauer J, et al. The prevalence and prognostic value of BRAF mutation in thyroid cancer[J]. *Ann Surg*, 2007, 246(3): 466–471. DOI: 10.1097/SLA.0b013e318148563d.
  - [ 13 ] Durante C, Puxeddu E, Ferretti E, et al. BRAF mutations in papillary thyroid carcinomas inhibit genes involved in Iodine metabolism [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(7): 2840–2843. DOI: 10.1210/jc.2006–2707.
  - [ 14 ] Xing M. BRAF mutation in papillary thyroid cancer: pathogenic role, molecular bases, and clinical implications[J]. *Endocr Rev*, 2007, 28(7): 742–762. DOI: 10.1210/er.2007–0007.
  - [ 15 ] Zhu Z, Ciampi R, Nikiforova MN, et al. Prevalence of RET/PTC rearrangements in thyroid papillary carcinomas: effects of the detection methods and genetic heterogeneity[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(9): 3603–3610. DOI: 10.1210/jc.2006–1006.
  - [ 16 ] Santoro M, Carlomagno F, Hay ID, et al. Ret oncogene activation in human thyroid neoplasms is restricted to the papillary cancer subtype[J]. *J Clin Invest*, 1992, 89(5): 1517–1522. DOI: 10.1172/JCI115743.
  - [ 17 ] Trapasso F, Iuliano R, Chieffari E, et al. Iodide symporter gene expression in normal and transformed rat thyroid cells[J]. *Eur J Endocrinol*, 1999, 140(5): 447–451.
  - [ 18 ] Schlumberger M, Brose M, Elisei R, et al. Definition and management of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, 2(5): 356–358. DOI: 10.1016/S2213–8587(13)70215–8.
  - [ 19 ] Wilhelm SM, Carter C, Tang L, et al. BAY 43–9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis[J]. *Cancer Res*, 2004, 64(19): 7099–7109. DOI: 10.1158/0008–5472.CAN–04–1443.
  - [ 20 ] Thomas L, Lai SY, Dong W, et al. Sorafenib in metastatic thyroid cancer: a systematic review[J]. *Oncologist*, 2014, 19(3): 251–258. DOI: 10.1634/theoncologist.2013–0362.
  - [ 21 ] Brose MS, Nutting CM, Jarzab BA, 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.
  - [ 22 ] White PT, Cohen MS. The discovery and development of sorafenib for the treatment of thyroid cancer[J]. *Expert Opin Drug Discov*, 2015, 10(4): 427–439. DOI: 10.1517/17460441.2015.1006194.
  - [ 23 ] Walko CM, Grande C. Management of common adverse events in patients treated with sorafenib: nurse and pharmacist perspective [J]. *Semin Oncol*, 2014, 41(Suppl 2): S17–28. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2014.01.002.
  - [ 24 ] Dadu R, Devine C, Hernandez M, et al. Role of salvage targeted therapy in differentiated thyroid cancer patients who failed first-line sorafenib[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(6): 2086–2094. DOI: 10.1210/jc.2013–3588.
  - [ 25 ] 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.
  - [ 26 ] 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.
  - [ 27 ] 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.
  - [ 28 ] Carr LL, Mankoff DA, Goulart BH, et al. Phase II study of daily sunitinib in FDG-PET-Positive, Iodine-Refractory differentiated thyroid cancer and metastatic medullary carcinoma of the thyroid

- with functional imaging correlation[J]. Clin Cancer Res, 2010, 16(21): 5260–5268. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-0994.
- [ 29 ] Cohen EE, Rosen LS, Vokes EE, et al. Axitinib is an active treatment for all histologic subtypes of advanced thyroid cancer: Results from a phase II study[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(29): 4708–4713. DOI: 10.1200/JCO.2007.15.9566.
- [ 30 ] 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.
- [ 31 ] Sherman SI, Wirth LJ, Droz JP, et al. Motesanib diphosphate in progressive differentiated thyroid cancer[J]. N Engl J Med, 2008, 359(1): 31–42. DOI: 10.1056/NEJMoa075853.
- [ 32 ] 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.
- [ 33 ] Sherman SI. Advances in chemotherapy of differentiated epithelial and medullary thyroid cancers[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2009, 94(5): 1493–1499. DOI: 10.1210/jc.2008-0923.
- [ 34 ] Kim KB, Cabanillas ME, Lazar AJ, et al. Clinical responses to vemurafenib in patients with metastatic papillary thyroid cancer harboring BRAF<sup>V600E</sup> mutation[J]. Thyroid, 2013, 23(10): 1277–1283. DOI: 10.1089/thy.2013.0057.
- [ 35 ] Brose MS, Cabanillas ME, Cohen E, et al. An open-label, multicenter phase 2 study of the BRAF inhibitor vemurafenib in patients with metastatic or unresectable papillary thyroid cancer(PTC) positive for the BRAF<sup>V600</sup> mutation and resistant to radioactive Iodine (NCT01286753, N025530)[J]. Eur J Cancer, 2013, 49(3): S13.
- [ 36 ] Dadu R, Shah K, Busaidy NL, et al. Efficacy and tolerability of vemurafenib in patients with BRAF<sup>V600E</sup>-positive papillary thyroid cancer: M. D. Anderson Cancer Center off label experience [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100(1): E77–E81. DOI: 10.1210/jc.2014-2246.
- [ 37 ] 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.
- [ 38 ] Lorch JH, Busaidy N, Ruan DT, et al. A phase II study of everolimus in patients with aggressive RAI refractory (RAIR) thyroid cancer(TC)[J/OL]. J Clin Oncol, 2013, 31(15): 6023[2015-11-18]. [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/31/15\\_suppl/6023](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/31/15_suppl/6023).
- [ 39 ] Lim SM, Chang H, Yoon MJ, et al. A multicenter, phase II trial of everolimus in locally advanced or metastatic thyroid cancer of all histologic subtypes[J]. Ann Oncol, 2013, 24(12): 3089–3094. DOI: 10.1093/annonc/mdt379.

( 收稿日期: 2015-11-20)

( 上接第 186 页)

- j. issn. 1000-7431. 2010. 08. 015.
- Liu XY, Jiang J. Serum human epididymis protein 4 as a tumor marker in the diagnosis of ovarian cancer[J]. Tumor, 2010, 30(8): 711–714.
- [ 5 ] 张卫云, 孙朝晖, 李薇, 等. 人附睾蛋白 4 与血清 CA125 联合检测在卵巢癌诊断中的应用价值[J]. 生物技术通讯, 2013, 24(4): 549–551. DOI: 10.3969/j. issn. 1009-0002. 2013. 04. 025.
- Zhang WY, Sun ZH, Li W, et al. Diagnostic Value of Combined Detection of Human Epididymis Protein 4 with Serum CA125 in Ovarian Epithelial Cancer[J]. Lett Biotech, 2013, 24(4): 549–551. DOI: 10.3969/j. issn. 1009-0002. 2013. 04. 025.
- [ 6 ] Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass[J]. Gynecol Oncol, 2009, 112(1): 40–46. DOI: 10.1016/j. ygyno. 2008. 08. 031.
- [ 7 ] 王慇杰, 齐军, 王海, 等. 人附睾蛋白 4 与糖类抗原 125 联合检测在卵巢癌诊断中的应用价值[J]. 中华肿瘤杂志, 2011, 33(7): 540–543. DOI: 10.3760/ema. j. issn. 0253-3766. 2011. 07. 015.
- Wang MJ, Qi J, Wang H, et al. Diagnostic value of combining detection of human epididymis protein 4 and CA125 in patients with malignant ovarian carcinoma[J]. Chin J Oncol, 2011, 33(7): 540–543.

(收稿日期: 2016-02-26)