

甲状腺癌失分化机制与分化治疗的研究进展

汪君瑶 何紫燕 邱娴 萨日 靳雨辰 陈立波

上海交通大学附属第六人民医院核医学科, 上海 200233

通信作者: 陈立波, Email: lbchen@sjtu.edu.cn

【摘要】 摄碘是甲状腺癌 (TC) 分化水平的标志和患者¹³¹I 治疗获益的基石。然而, B-Raf 原癌基因丝/苏氨酸蛋白激酶 (BRAF)、端粒酶反转录酶 (TERT) 启动子和肿瘤蛋白 p53 (TP53) 等的致癌突变可导致近 70% 的复发或转移性 TC 出现失分化表型。除遗传学改变外, 表观遗传学、自噬、肿瘤微环境等途径也参与了 TC 失分化和对¹³¹I 治疗的抵抗。靶向上述途径有可能改善 TC 恶性表型并恢复¹³¹I 治疗的敏感性, 具有重要临床意义。该文基于 TC 失分化的相关机制, 阐述了 TC 分化治疗相关的临床前实验和临床研究进展。

【关键词】 甲状腺肿瘤; 细胞去分化; 放射疗法; 碘放射性同位素; 发展趋势

基金项目: 国家自然科学基金 (82171981)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20220712-00223

Research progress in thyroid cancer: dedifferentiation mechanisms and differentiation therapies

Wang Junyao, He Ziyao, Qiu Xian, Sa Ri, Jin Yuchen, Chen Libo

Department of Nuclear Medicine, Shanghai Jiao Tong University Affiliated Sixth People's Hospital, Shanghai 200233, China

Corresponding author: Chen Libo, Email: lbchen@sjtu.edu.cn

【Abstract】 Iodine accumulation represents a differentiation marker of thyroid cancer (TC) and a cornerstone of benefits from ¹³¹I therapy. However, dedifferentiation phenotypes occur in nearly 70% of recurrent or metastatic TCs driven by oncogenic mutations such as B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase (BRAF), telomerase reverse transcriptase (TERT) promoters, and tumor protein p53 (TP53). Beyond genetic alterations, epigenetics, autophagy, tumor microenvironment and other pathways are also involved in the dedifferentiation of TC and the tolerance to ¹³¹I therapy. Targeting the above-mentioned pathways has potential to improve the malignant phenotype of TC and restore sensitivity to ¹³¹I therapy, which is of great clinical significance. Based on the relevant mechanisms of dedifferentiation, this paper elaborates on the progress of preclinical experiments and clinical studies related to differentiation therapies of TC.

【Key words】 Thyroid neoplasms; Cell dedifferentiation; Radiotherapy; Iodine radioisotopes; Trends

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82171981)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20220712-00223

甲状腺癌 (thyroid cancer, TC) 的发病率逐年升高, 尤其是内分泌系统最常见的恶性肿瘤^[1]。第 5 版 WHO 指南依据肿瘤分化程度将其分为 4 大类: 低级别分化型 TC、高级别分化型 TC、低分化 TC (poorly differentiated TC, PDTC) 和未分化 TC (anaplastic TC, ATC)^[2]。大多数情况下, 分化良好的 TC 较完整地保留着正常甲状腺细胞的生物学特性, 如高表达钠/碘同向转运体 (sodium/iodide symporter, NIS) 及甲状腺过氧化物酶, 分泌甲状腺球蛋白 (thyroglobulin, Tg) 及依赖促甲状腺激素 (thyroid stimulating hormone, TSH) 生长, 上述结构和功能为¹³¹I 治疗 TC 奠定了基础。

然而, 约 1/3 的复发和转移性病灶在自然条件下或治疗期间出现失分化后对¹³¹I 治疗抵抗, 发展为放射性碘难治性 (radioactive iodine-refractory, RAIR) 分化型 TC^[3]。与¹³¹I 治疗敏感者相比, RAIR 分化型 TC 患者预后差, 10 年生存率仅为 10%^[4]。随着突变负荷的不断增多和异常信号通路的持续激活, 低级别分化型 TC、高级别分化型 TC、PDTC、ATC 的

分化水平渐次减弱, 预后渐次变差。由此可见, RAIR-TC 已成为当前制约 TC 患者特异性生存率提升的瓶颈和核医学治疗领域亟需攻克的难关。

鉴于 RAIR-TC 对化疗和放疗等常规抗癌治疗的敏感性较低, 针对失分化机制尝试用 1 种或者多种药物逆转失分化过程, 改善肿瘤表型并恢复对¹³¹I 治疗敏感性的分化治疗被肿瘤学界和核医学界寄予厚望。随着分子生物学研究的不断深入, 从遗传、肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME)、自噬等机制探索 TC 发展以及失分化机制的研究取得了一定的进展。本文在归纳 TC 失分化相关机制的基础上, 综述 RAIR-TC 分化治疗研究进展 (图 1), 并展望未来研究方向。

一、TC 失分化的发生机制

1. 遗传学改变。基因突变、基因转位以及基因扩增和拷贝数的变化涉及多个分子信号通路参与 TC 的发生及其失分化过程, 包括丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)、磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物

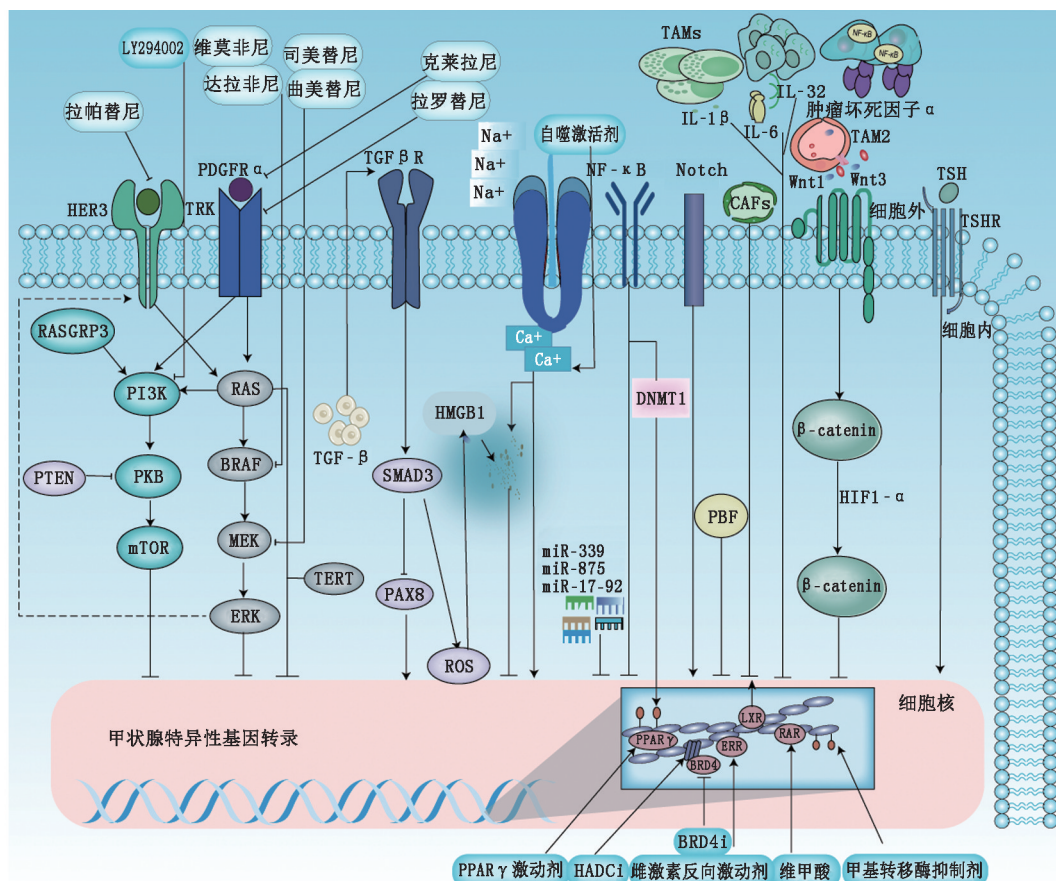


图 1 甲状腺癌失分化机制与分化治疗示意图。β-catenin 为 β-连环蛋白, BRAF 为 B-Raf 原癌基因丝/苏氨酸蛋白激酶, BRD4 为溴结构域蛋白 4, BRD4i 为 BRD4 抑制剂, CAF 为肿瘤相关成纤维细胞, DNMT1 为 DNA 甲基转移酶 1, ERK 为细胞外调节蛋白激酶, ERR 为雌激素相关受体, HDACi 为组蛋白脱乙酰酶抑制剂, HER 为人表皮生长因子受体, HIF 为缺氧诱导因子, HMGCB 为高迁移率族蛋白, IL 为白细胞介素, LXR 为肝 X 受体, MEK 为丝裂原细胞外信号调节激酶, mTOR 为哺乳动物雷帕霉素靶蛋白, NF 为核因子, Notch 为 Notch 信号通路, PAX 为配对盒基因, PBF 为垂体瘤转化因子 1 结合因子, PDGFR 为血小板衍生生长因子受体, PI3K 为磷脂酰肌醇 3-激酶, PKB 为蛋白激酶 B, PPAR 为过氧化物酶体增殖物激活受体, PTEN 为磷酸酶及张力蛋白同源物, RAR 为维甲酸受体, RAS 为大鼠肉瘤, RASGRP3 为 RAS 鸟嘌呤释放蛋白 3, ROS 为活性氧, TAM 为肿瘤相关巨噬细胞, TERT 为端粒酶反转录酶, TGF 为转化生长因子, TRK 为酪氨酸激酶受体, TSH 为促甲状腺激素, TSHR 为 TSH 受体, Wnt 为 Wnt 信号通路

雷帕霉素靶蛋白 (phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B/mammalian target of rapamycin, PI3K/PKB/mTOR)、Wnt/β-连环蛋白 (catenin)、Notch/转化生长因子-β (transforming growth factor-β, TGF-β)/SMAD、核因子-κB (nuclear factor kappa-B, NF-κB) 信号通路^[5]。B-Raf 原癌基因丝/苏氨酸蛋白激酶 (B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase, BRAF) 突变、大鼠肉瘤 (rat sarcoma, RAS) 突变和转染重排 (rearranged during transfection, RET)/甲状腺乳头状癌 (papillary thyroid cancer, PTC) 主要通过激活 MAPK、PI3K/PKB 信号通路驱动分化型 TC 失分化形成 PDTC 及 ATC, 后两者的基因突变率高于分化型 TC^[6]。后期肿瘤蛋白 p53 (tumor protein p53, TP53)、端粒酶反转录酶 (telomerase reverse transcriptase, TERT) 启动子、磷酸酶及张力蛋白同源物 (phosphatase and tensin homolog, PTEN)、PI3K、RAS 鸟嘌呤释放蛋白 3 (RAS guanyl releasing protein 3, RASGRP3) 的突变可能也参与到该过程, 提示多条通路基因突变不断积累导致肿瘤失分化。此外, Wnt/β-catenin 信号通路异常也与 TC 失分化相关, 缺氧诱导因子 1α 诱导 β-catenin 可以改变 NIS 定位并抑制 TC 细

胞摄碘。Notch 通路失活和失分化程度呈正相关。TGF-β/SMAD 通路促进 TC 的转移、上皮-间充质转化以及降低摄碘能力。转录因子 CREB3L1 是失分化过程中的重要分子^[7], 与正常甲状腺组织相比, ATC 组织中 CREB3L1 基因组的拷贝数增加、基因组扩增。配对盒基因-8 (paired box gene 8, PAX-8)/过氧化物酶体增殖物激活受体-γ (peroxisome proliferator-activated receptor-γ, PPAR-γ) 重排使 PAX-8/PPAR-γ 融合蛋白升高, 下调 PAX-8 的表达, 减少其与 NIS 上游增强子的结合。其次, 垂体转化因子 1 结合因子可阻断 PAX-8 与 NIS 上游增子相互作用, 抑制 NIS 表达。

2. 表观遗传学改变。DNA 甲基化、组蛋白修饰 (甲基化、乙酰化、磷酸化) 和小分子 RNA (microRNA, miRNA) 在转录水平上抑制碘代谢相关基因与抑癌基因的表达。研究表明, 全基因组 DNA 低甲基化和特异性 DNA 高甲基化存在于甲状腺特异性基因和抑癌基因的启动子和增强子中, 与相应基因的沉默和低分化表型相关^[8]。组蛋白的翻译后乙酰化和甲基化修饰对 DNA 的结构修饰和基因表达调控发挥着重要的作用。含溴代烷的蛋白质 4 通过与乙酰化组蛋白结合调

节下游基因的转录和表达。此外,miRNA 在转录或转录后水平阻断翻译或切割靶向 miRNA 来抑制基因表达。TC 相关表观遗传学改变还涉及垂体肿瘤转化基因结合因子磷酸化,后者可能下调 NIS 表达^[9]。以上研究发现是完善 TC 分化治疗和预后的潜在靶点。

3.自噬作用。自噬与 TC 的发生、失分化和¹³¹I 治疗抵抗等过程密切相关。临床研究证实自噬活性与 TC 分化相关,诱导 TC 发生发展的信号通路同样会影响自噬^[10]。自噬活性降低影响 TC 的失分化和¹³¹I 治疗抵抗过程^[11]。ATG16L1、ATG5 等自噬基因变异导致 TC 不良的预后和摄碘能力下降。自噬活性较低的 TC 细胞膜 NIS 表达降低,但在含大量 LC3 II 阳性的 TC 细胞中,NIS 的表达明显升高,提示自噬对 TC 失分化有重要影响。此外,Chai 等^[12]发现高迁移率族蛋白 1(high mobility group box 1, HMGB1)可介导活性氧(reactive oxygen species, ROS)/腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)/mTOR 通路促进自噬降解 NIS。因此,HMGB1 介导的自噬可调节 NIS 降解,有望成为¹³¹I 治疗 TC 的潜在靶点。

4. TME 作用。TME 中细胞基质、免疫细胞和肿瘤细胞之间的相互作用与 TC 细胞增殖、进展与失分化密切相关。肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAM)是 TME 中最丰富的免疫细胞,M2 型 TAM 分泌 Wnt1、Wnt3 可激活肿瘤细胞中 Wnt 信号通路,参与 TC 细胞的失分化、迁移和增殖^[13]。肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblast, CAF)与 TC 的失分化和侵袭性呈正相关^[14]。研究发现,ATC 中上池蛋白表达与 CAF 和 TAM 含量呈正相关,上池蛋白可能通过调节 CAF 和 TAM 的含量来促进失分化过程。另外,肿瘤细胞上皮-间充质转化往往伴随着 TC 细胞失分化发生。TGF- β 和血小板衍生生长因子受体(platelet derived growth factor receptor, PDGFR)是促进上皮-间充质转化的重要因素,导致 TC 失分化和远处转移,这是导致¹³¹I 治疗抵抗的另一个原因。此外,NF- κ B 抑制因子和白细胞介素(interleukin, IL)-32 变异、IL-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子 α 等细胞因子与 TC 细胞侵袭性和¹³¹I 治疗抵抗相关^[15-16]。了解 TME 有助于识别对免疫检查点疗法有反应潜力的患者和确定新的辅助治疗靶点。

二、TC 的分化治疗

1.作用于核受体的药物。(1)维甲酸(retinoic acid, RA)。RA 是维生素 A 的代谢产物,与核受体结合形成复合物后促进相应靶基因的表达。早期研究表明,40%~50%的 RAIR-TC 患者在 RA 治疗后病灶的¹³¹I 摄取增加^[17]。然而,随后的研究表明,RA 单独治疗疗效低,限制了其在临床的使用价值^[18]。RA 联合组蛋白脱乙酰酶抑制剂(histone deacetylase inhibitor, HDACi)、索拉非尼、白藜芦醇等药物可明显提高分化水平。与 BRAF 野生型患者相比,BRAF 突变患者对 RA 有更高的反应率^[19]。未来的研究可以基于 TC 的分子特征,探索 RA 在 RAIR-TC 患者中的潜在价值。

(2)PPAR- γ 激动剂。PPAR- γ 在诱导甲状腺细胞分化的过程中具有重要作用。PPAR- γ 激动剂可明显提高 TC 分化水平,曲格列酮可以上调 TC 细胞 NIS 的表达及下调甲状腺失分化标志物 CD97 的表达^[20]。然而,PPAR- γ 激动剂的

早期临床试验的结果并不令人满意,Philips 等^[21]使用罗格列酮治疗 5 例 RAIR-TC 患者,只有 1 例患者显示微弱的碘摄取。此外,PPAR- γ 激动剂的疗效与 PPAR- γ 表达存在一定的相关性,Tepmongkol 等^[22]用罗格列酮治疗 23 例 RAIR-TC 患者,7 例 PPAR- γ 染色强阳性患者中有 5 例摄碘增加。

(3)肝 X 受体(liver X receptor, LXR)。LXR 与相应的配体结合调控转录和代谢过程,调节基因表达。有研究表明,树皮菌素 A(LXR 的配体)能促进 ATC 细胞分化和¹³¹I 的摄取^[23]。激活 LXR 可以抑制肿瘤发生并促进肿瘤细胞的凋亡,LXR 可能是癌症治疗的潜在靶标。

(4)雌激素相关受体(estrogen-related receptors, ERRs)反向激动剂。ERRs 是由 ERR γ 基因编码的类固醇激素受体超家族成员之一,通过雌激素应答元件调节基因的转录。Kim 等^[24]首次证明了 ERR γ 反向激动剂可通过下调 ERR γ 和抑制 MAPK 信号通路提高 ATC 细胞中碘代谢相关基因的表达,从而增强了对¹³¹I 治疗的反应。未来仍需进一步阐释其分化机制并评估其介导体内摄碘的效果。

2.抑制表观遗传的药物。(1)HDACi。抑制 HDAC 可增加 NIS、PAX-8、甲状腺转录因子(thyroid transcription factor-1, TTF-1)和 TSH 受体(TSH receptor, TSHR)等甲状腺特异基因表达,诱导 TC 细胞分化。在体外研究中,HDACi 联合其他药物显示出较好的前景。Cheng 等^[25]证明,HDACi 联合 MAPK 抑制剂在治疗 BRAF^{V600E} 突变的 TC 细胞时显示出更强大的分化效应,并且使用 TSH 可进一步增强分化效应。后续课题组证明,联合 MAPK 通路抑制剂司美替尼或达拉非尼可进一步增强帕比司他诱导 BRAF 突变的 PTC 细胞的 NIS 启动子乙酰化水平^[26]。故与 HDACi 单药相比,联合治疗可能是 1 种更有效的分化策略。

(2)DNA 甲基化抑制剂。BRAF^{V600E} 突变的 PTC 细胞在激活 NF- κ B 通路后,DNA 甲基转移酶 1 可上调甲状腺特异基因启动子 CpG 岛区甲基化水平,影响其表达。抑制甲状腺特异基因启动子 DNA 甲基化可能是分化治疗的潜在靶点之一。有研究用 5-氮胞苷处理 NIS 超甲基化 TC 细胞株,可恢复 NIS 表达以及碘摄取^[27]。Liu 等^[28]的研究示,丝裂原细胞外信号调节激酶(mitogen extracellular signal-regulated kinase, MEK)抑制剂可降低 TC 细胞 TSHR 启动子甲基化水平。此外,组蛋白 H3K27 甲基化在 TC 失分化和¹³¹I 治疗抵抗中发挥重要作用。本课题组进一步证明了司美替尼或达拉非尼联合他则司他(组蛋白甲基转移酶抑制剂)联合治疗可提高碘代谢相关基因表达^[29]。迄今为止,尚未有关于评估甲基化抑制剂分化治疗 RAIR-TC 的临床研究。

(3)miRNA。miRNA 与 NIS 表达和碘摄取相关。通过沉默 miR-146b 和 miRNA-21 可恢复甲状腺特异基因表达和碘摄取^[30]。同样,下调 miR-339、miR-875 和 miR-17-92 可提高 NIS 表达和改善¹³¹I 摄取。此外,Wächter 等^[31]首次证实司美替尼可下调 miRNA 水平以恢复 NIS 表达。由此可见,miRNA 已成为 TC 分化治疗中的一个潜力靶点。

3.激酶抑制剂。(1)MEK 抑制剂。MAPK 信号通路异常激活可以下调甲状腺碘代谢基因的表达。靶向该通路可抑制肿瘤进展和提高甲状腺特异基因的表达。一项临床 II 期研究提示在接受司美替尼的 20 例 RAIR-TC 患者中,有 12 例

患者¹²⁴I 摄取增加,其中 8 例患者碘摄取达到治疗剂量阈值^[32]。尤其是携带 RAS 突变的患者显示出更高比例的摄取和¹³¹I 治疗获益。这可能与 BRAF 突变导致 MAPK 通路高激活和更快耐药有关。负荷 BRAF^{V600E}突变的 TC 细胞可过表达人表皮生长因子受体(human epidermal growth factor receptor, HER)2 致 MAPK 和 PI3K 途径的再激活。一项在纪念斯隆凯特琳癌症中心(Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, MSKCC)进行的试验初步验证了维莫非尼联合抗 HER3 单克隆抗体在治疗 BRAF 基因突变的 RAIR-TC 患者中增强碘摄取的安全性和有效性,提示可将 SWI/SNF 基因突变作为对分化耐受的潜在标志物进行研究^[33]。基于 II 期临床试验结果,Ho 等^[34]已开展 III 期临床试验评估司美替尼作为辅助治疗能否改善高危患者对¹³¹I 治疗的反应,但该试验未能证明司美替尼辅助¹³¹I 治疗的优势。未来应根据患者情况采取个性化治疗,以优化 MEK 抑制剂分化治疗的疗效。

(2) BRAF 抑制剂。在 Rothenberg 等^[35]的研究中,10 例 BRAF 突变的 RAIR-TC 患者接受达拉非尼治疗 6 周后,6 例患者诊断性全身碘扫描结果为阳性。此外,BRAF 和 MEK 抑制剂的组合可能是 1 种很有前景的策略,因其可进一步抑制其中 1 种药物所致的细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)1/2 反弹激活。一项多中心、前瞻性、非随机 II 期临床试验正在探究曲美替尼与达拉非尼联合¹³¹I 治疗能否提高 RAS 或 BRAF^{V600E}突变 RAIR-TC 患者的疗效(NCT03244956)。另 1 种高选择性 BRAF 抑制剂维莫非尼通过上调 TTF-1 和 PAX-8 的表达促进 NIS 的水平^[36]。此外,Nagarajah 等^[37]报道,ERK 抑制剂可明显增加 BRAF^{V600E}突变 TC 细胞¹²⁴I 的摄取,ERK 抑制剂可能是 BRAF^{V600E}突变 TC 患者分化治疗的候选药物。

(3) PI3K 抑制剂。LY294002 主要通过激活 TC 细胞 PAX-8 转录因子上调 NIS 表达增加碘摄取。1 项探究库潘尼西联合维莫非尼治疗 BRAF^{V600E}突变 RAIR-TC 患者效果的 I 期临床试验(NCT04462471)正在进行中。迄今,通过抑制 PI3K 通路来评估碘摄取变化的几项体内研究均未获报告结果。

(4) PKB 抑制剂。研究发现,PKB 抑制剂虽然在提高 TC 细胞 NIS 蛋白水平作用方面有限,但可以通过降低碘化物流出率,增加碘化物转运速率和 NIS 对碘化物亲和力和来增强碘摄取^[38]。后续研究进一步证实,GDC-0941 在增强 RET/PTC 或 BRAF^{V600E}突变的 TC 细胞碘摄取方面优于其他抑制剂,并且在 BRAF^{V600E}突变中效果最佳。

(5) mTOR 抑制剂。mTOR 抑制剂通过提高 TTF-1 促进 TC 细胞分化和碘摄取^[39]。最近,索拉非尼联合 mTOR 抑制剂联合治疗 RAIR-TC 患者的 II 期试验结果可喜,但该研究并没有评估碘摄取变化及联合¹³¹I 治疗的有效性^[40]。

(6) 受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTK)抑制剂。RTK 是细胞分化的关键调节因子之一。如 PDGFR、血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)和 HER 等。本课题组已证明 BRAF/MEK 抑制剂与拉帕替尼联合治疗可以上调 NIS 表达并抑制 MAPK 通路,相应的 I 期临床试验已在进行中(NCT02456701)^[41]。研究报道阻断 PDGFR α 通路可以提高碘摄取^[42]。神经酪氨酸激酶受体(neurotrophic tyrosine kinase receptor, NTRK)基因

融合是 TC 发生的驱动因素之一,Groussin 等^[43]报道拉罗替尼可以通过类似 MAPK 抑制剂作用的方式抑制棘皮动物微管相关蛋白 4(echinoderm microtubule associated protein like 4, EML4)-NTRK3 激活的信号通路来恢复碘摄取。接着又报告了 3 例接受拉罗替尼治疗的转移性 RAIR-TC 患者,其中 2 例患者的转移性病灶碘摄取恢复^[44]。

4. 自噬激活剂。自噬是 TC 治疗的新靶点。在 RAIR-TC 患者中,细胞膜 NIS 表达和对¹³¹I 的疗效与自噬活性呈正相关^[11]。洋地黄类化合物是 1 种自噬激活化合物,通过激活 Ca²⁺与 FOS 基因表达而上调 TC 细胞 NIS 表达和恢复碘摄取^[45]。Teiten 等^[46]发现姜黄素可以抑制 HDAC 活性并激活自噬,增加 NIS 和 Tg 表达以及提高¹³¹I 治疗疗效。从目前的研究来看,抑制或激活自噬是否能成为有价值的 TC 治疗手段仍值得深思,明确其中的机制十分重要。

三、结论与展望

近年来,在了解 TC 失分化和¹³¹I 治疗抵抗机制方面取得的最新进展为寻找 TC 失分化标志物和分化治疗靶点奠定了研究基础。改善 TC 恶性表型和恢复 RAIR-TC 对¹³¹I 治疗的敏感性仍然是各种分化治疗策略追求的共同目标。然而,现有的分化治疗策略尚不能满足实际需求。这可能与对 RAIR-TC 的发病机制认识不全面和现有分化治疗策略对 TC 失分化阻断不充分或效能欠佳有关。因此,联合分化治疗策略有可能通过作用于更多靶点来增强分化疗效并克服耐药性。未来值得尝试的 RAIR-TC 分化治疗策略如下:(1) 根据遗传和表观遗传学改变定制分化策略;(2) 联合分化治疗策略;(3) 免疫检查点抑制剂;(4) 靶向失分化相关的转录因子。未来的研究将基于肿瘤细胞分子特征发现更多的治疗靶点,探索更多分化治疗的可能性,以克服耐药性和减少药物的不良反应。

志谢 默沙东(中国)投资有限公司医学部马若冰对本文数据整理工作的帮助与支持

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 汪君瑶:资料收集、论文撰写;何紫燕、邱娴、萨日、靳雨辰:论文修改;陈立波:研究指导、经费支持、论文审阅

参 考 文 献

- [1] Miller KD, Fidler-Benaoudia M, Keegan TH, et al. Cancer statistics for adolescents and young adults, 2020[J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(6): 443-459. DOI:10.3322/caac.21637.
- [2] Baloch ZW, Asa SL, Barletta JA, et al. Overview of the 2022 WHO classification of thyroid neoplasms[J]. Endocr Pathol, 2022, 33(1): 27-63. DOI:10.1007/s12022-022-09707-3.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] 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. DOI:10.7150/thno.57689.
 - [6] Haroon AI Rasheed MR, Xu B. Molecular alterations in thyroid carcinoma[J]. *Surg Pathol Clin*, 2019, 12(4): 921-930. DOI:10.1016/j.path.2019.08.002.
 - [7] Luo H, Xia X, Kim GD, et al. Characterizing dedifferentiation of thyroid cancer by integrated analysis[J]. *Sci Adv*, 2021, 7(31): eabf3657. DOI:10.1126/sciadv.abf3657.
 - [8] Rodríguez-Rodero S, Delgado-Álvarez E, Díaz-Naya L, et al. Epigenetic modulators of thyroid cancer[J]. *Endocrinol Diabetes Nutr*, 2017, 64(1): 44-56. DOI:10.1016/j.endinu.2016.09.006.
 - [9] Read ML, Lewy GD, Fong JC, et al. Proto-oncogene PBF/PTTG1P regulates thyroid cell growth and represses radioiodide treatment [J]. *Cancer Res*, 2011, 71(19): 6153-6164. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-11-0720.
 - [10] Netea-Maier RT, Klück V, Plantinga TS, et al. Autophagy in thyroid cancer: present knowledge and future perspectives[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2015, 6: 22. DOI:10.3389/fendo.2015.00022.
 - [11] Plantinga TS, Tesselaar MH, Morreau H, et al. Autophagy activity is associated with membranous sodium iodide symporter expression and clinical response to radioiodine therapy in non-medullary thyroid cancer[J]. *Autophagy*, 2016, 12(7): 1195-1205. DOI:10.1080/15548627.2016.1174802.
 - [12] Chai W, Ye F, Zeng L, et al. HMGB1-mediated autophagy regulates sodium/iodide symporter protein degradation in thyroid cancer cells[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 325. DOI:10.1186/s13046-019-1328-3.
 - [13] Lv J, Feng ZP, Chen FK, et al. M2-like tumor-associated macrophages-secreted Wnt1 and Wnt3a promotes dedifferentiation and metastasis via activating β -catenin pathway in thyroid cancer[J]. *Mol Carcinog*, 2021, 60(1): 25-37. DOI:10.1002/mc.23268.
 - [14] Wen S, Qu N, Ma B, et al. Cancer-associated fibroblasts positively correlate with dedifferentiation and aggressiveness of thyroid cancer [J]. *Onco Targets Ther*, 2021, 14: 1205-1217. DOI:10.2147/OTT.S294725.
 - [15] Ashizawa K, Yamashita S, Tobinaga T, et al. Inhibition of human thyroid peroxidase gene expression by interleukin 1[J]. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 1989, 121(4): 465-469. DOI:10.1530/acta.0.1210465.
 - [16] Plantinga TS, Costantini I, Heinhuis B, et al. A promoter polymorphism in human interleukin-32 modulates its expression and influences the risk and the outcome of epithelial cell-derived thyroid carcinoma[J]. *Carcinogenesis*, 2013, 34(7): 1529-1535. DOI:10.1093/carcin/bgt092.
 - [17] Simon D, Körber C, Krausch M, et al. Clinical impact of retinoids in redifferentiation therapy of advanced thyroid cancer: final results of a pilot study[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2002, 29(6): 775-782. DOI:10.1007/s00259-001-0737-6.
 - [18] Short SC, Suovuori A, Cook G, et al. A phase II study using retinoids as redifferentiation agents to increase iodine uptake in metastatic thyroid cancer[J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2004, 16(8): 569-574. DOI:10.1016/j.clon.2004.06.018.
 - [19] Groener JB, Gelen D, Mogler C, et al. BRAF^{V600E} and retinoic acid in radioiodine-refractory papillary thyroid cancer[J]. *Horm Metab Res*, 2019, 51(1): 69-75. DOI:10.1055/a-0765-9078.
 - [20] Park JW, Zarnegar R, Kanauchi H, et al. Troglitazone, the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist, induces antiproliferation and redifferentiation in human thyroid cancer cell lines [J]. *Thyroid*, 2005, 15(3): 222-231. DOI:10.1089/thy.2005.15.222.
 - [21] Phillips JC, Petite C, Willi JP, et al. Effect of peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist, rosiglitazone, on dedifferentiated thyroid cancers[J]. *Nucl Med Commun*, 2004, 25(12): 1183-1186. DOI:10.1097/00006231-200412000-00005.
 - [22] 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.
 - [23] Bauriaud-Mallet M, Vija-Racaru L, Brillouet S, et al. The cholesterol-derived metabolite dendrogenin A functionally reprograms breast adenocarcinoma and undifferentiated thyroid cancer cells[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2019, 192: 105390. DOI:10.1016/j.jsmb.2019.105390.
 - [24] Kim J, Song J, Ji HD, et al. Discovery of potent, selective, and orally bioavailable estrogen-related receptor- γ inverse agonists to restore the sodium iodide symporter function in anaplastic thyroid cancer [J]. *J Med Chem*, 2019, 62(4): 1837-1858. DOI:10.1021/acs.jmedchem.8b01296.
 - [25] Cheng W, Liu R, Zhu G, et al. Robust thyroid gene expression and radioiodine uptake induced by simultaneous suppression of BRAF^{V600E} and histone deacetylase in thyroid cancer cells[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(3): 962-971. DOI:10.1210/jc.2015-3433.
 - [26] Fu H, Cheng L, Jin Y, et al. MAPK inhibitors enhance HDAC inhibitor-induced redifferentiation in papillary thyroid cancer cells harboring BRAF^{V600E}: an *in vitro* study[J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2019, 12: 235-245. DOI:10.1016/j.omto.2019.01.007.
 - [27] Choi YW, Kim HJ, Kim YH, et al. B-RafV600E inhibits sodium iodide symporter expression via regulation of DNA methyltransferase 1 [J]. *Exp Mol Med*, 2014, 46: e120. DOI:10.1038/emm.2014.68.
 - [28] Liu D, Hu S, Hou P, et al. Suppression of BRAF/MEK/MAP kinase pathway restores expression of iodide-metabolizing genes in thyroid cells expressing the V600E BRAF mutant[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(4): 1341-1349. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-06-1753.
 - [29] Fu H, Cheng L, Sa R, et al. Combined tazemetostat and MAPKi enhances differentiation of papillary thyroid cancer cells harbouring BRAF^{V600E} by synergistically decreasing global trimethylation of H3K27[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(6): 3336-3345. DOI:10.1111/jcmm.15007.
 - [30] Li L, Lv B, Chen B, et al. Inhibition of miR-146b expression increases radioiodine-sensitivity in poorly differentiated thyroid carcinoma via positively regulating NIS expression[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 462(4): 314-321. DOI:10.1016/j.bbrc.2015.04.134.
 - [31] Wächter S, Wunderlich A, Greene BH, et al. Selumetinib activity in thyroid cancer cells: modulation of sodium iodide symporter and associated miRNAs[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(7): 2077. DOI:10.3390/ijms19072077.
 - [32] 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.
- [33] Tchekmedyian V, Dunn L, Sherman E, et al. Enhancing radioiodine incorporation in BRAF-mutant, radioiodine-refractory thyroid cancers with vemurafenib and the anti-ErbB3 monoclonal antibody CDX-3379; results of a pilot clinical trial[J]. *Thyroid*, 2022, 32(3): 273-282. DOI:10.1089/thy.2021.0565.
- [34] Ho AL, Dedecjus M, Wirth LJ, et al. Selumetinib plus adjuvant radioactive iodine in patients with high-risk differentiated thyroid cancer: a phase III, randomized, placebo-controlled trial (ASTRA)[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(17): 1870-1878. DOI:10.1200/JCO.21.00714.
- [35] 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.
- [36] Nucera C, Nehs MA, Nagarkatti SS, et al. Targeting BRAF^{V600E} with PLX4720 displays potent antimigratory and anti-invasive activity in preclinical models of human thyroid cancer[J]. *Oncologist*, 2011, 16(3): 296-309. DOI:10.1634/theoncologist.2010-0317.
- [37] Nagarajah J, Le M, Knauf JA, et al. Sustained ERK inhibition maximizes responses of BraF^{V600E} thyroid cancers to radioiodine[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(11): 4119-4124. DOI: 10.1172/JCI89067.
- [38] Liu YY, Zhang X, Ringel MD, et al. Modulation of sodium iodide symporter expression and function by LY294002, Akti-1/2 and Rapamycin in thyroid cells[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2012, 19(3): 291-304. DOI:10.1530/ERC-11-0288.
- [39] Plantinga TS, Heinhuis B, Gerrits D, et al. mTOR inhibition promotes TTF1-dependent redifferentiation and restores iodine uptake in thyroid carcinoma cell lines[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(7): E1368-1375. DOI:10.1210/jc.2014-1171.
- [40] Sherman EJ, Dunn LA, Ho AL, et al. Phase 2 study evaluating the combination of sorafenib and temsirolimus in the treatment of radioactive iodine-refractory thyroid cancer[J]. *Cancer*, 2017, 123(21): 4114-4121. DOI:10.1002/encr.30861.
- [41] Cheng L, Jin Y, Liu M, et al. HER inhibitor promotes BRAF/MEK inhibitor-induced redifferentiation in papillary thyroid cancer harboring BRAF^{V600E} [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(12): 19843-19854. DOI:10.18632/oncotarget.15773.
- [42] Lopez-Campistrous A, Adewuyi EE, Benesch M, et al. PDGFR α regulates follicular cell differentiation driving treatment resistance and disease recurrence in papillary thyroid cancer[J]. *EBioMedicine*, 2016, 12: 86-97. DOI:10.1016/j.ebiom.2016.09.007.
- [43] Groussin L, Clerc J, Huillard O. Larotrectinib-enhanced radioactive iodine uptake in advanced thyroid cancer [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(17): 1686-1687. DOI:10.1056/NEJMc2023094.
- [44] Groussin L, Theodon H, Bessièrè L, et al. Redifferentiating effect of larotrectinib in NTRK-rearranged advanced radioactive-iodine refractory thyroid cancer[J]. *Thyroid*, 2022, 32(5): 594-598. DOI: 10.1089/thy.2021.0524.
- [45] Tesselaar MH, Crezee T, Swarts HG, et al. Digitalis-like compounds facilitate non-medullary thyroid cancer redifferentiation through intracellular Ca²⁺, FOS, and autophagy-dependent pathways[J]. *Mol Cancer Ther*, 2017, 16(1): 169-181. DOI:10.1158/1535-7163.MCT-16-0460.
- [46] Teiten MH, Dicato M, Diederich M. Curcumin as a regulator of epigenetic events[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2013, 57(9): 1619-1629. DOI:10.1002/mnfr.201300201.

(收稿日期:2022-07-12)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

医学论文中有关实验动物描述的要求

在医学论文的描述中,凡涉及到实验动物者,在描述中应符合以下要求:(1)品种、品系描述清楚;(2)强调来源;(3)遗传背景;(4)微生物学质量;(5)明确体质量;(6)明确等级;(7)明确饲养环境和实验环境;(8)明确性别;(9)有无质量合格证;(10)有对饲养方式的描述(如饲养类型、营养水平、照明方式、温度、湿度要求);(11)所有动物数量准确;(12)详细描述动物的健康状况;(13)对实验动物的处理方式有单独清楚的交代;(14)全部有对照,部分可采用双因素方差分析。

医学实验动物分为四级:一级为普通级;二级为清洁级;三级为无特定病原体(SPF)级;四级为无菌级(包括悉生动物)。卫生部级课题及研究生毕业论文等科研实验必须应用二级以上的实验动物。

本刊编辑部