

未分化甲状腺癌靶向治疗现状

李守博, 张生军

延安大学附属医院腺体血管外科, 陕西 延安

收稿日期: 2022年1月7日; 录用日期: 2022年2月1日; 发布日期: 2022年2月9日

摘要

ATC是一种死亡率较高的甲状腺肿瘤, 约占甲状腺恶性肿瘤的1%~2%。目前虽以手术、放疗、化疗、靶向治疗、免疫治疗等综合治疗为主, 然而治疗现状堪忧。提高ATC患者生活质量和总生存期成为我们临床工作者重点及难点。本文就靶向药物治疗方案、治疗效果、近期临床试验结果等进行综述, 为ATC的靶向药物治疗方案的选择提供参考。

关键词

未分化甲状腺癌, 靶向治疗, 甲状腺癌, 联合治疗

Current Status of Targeted Therapy for Undifferentiated Thyroid Cancer

Shoubo Li, Shengjun Zhang

Glandular Vascular Surgery Department, Affiliated Hospital of Yan'an University Yan'an, Yan'an Shaanxi

Received: Jan. 7th, 2022; accepted: Feb. 1st, 2022; published: Feb. 9th, 2022

Abstract

ATC is a thyroid tumor with high mortality, accounting for about 1%~2% of thyroid malignant tumors. At present, although surgery, radiotherapy, chemotherapy, targeted therapy, immunotherapy and other comprehensive treatments are mainly used, the current situation of treatment is worrying. Improving the quality of life and overall survival of ATC patients has become the focus and difficulty for our clinical workers. This paper reviews the targeted drug treatment scheme, therapeutic effect and recent clinical trial results, so as to provide reference for the selection of targeted drug treatment scheme of ATC.

Keywords

Undifferentiated Thyroid Cancer, Targeted Therapy, Thyroid Cancer, Combined Treatment

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

甲状腺癌是内分泌系统最常见的恶性肿瘤,呈逐年上升趋势,其中 ATC 预后较差,中位生存期 3~6 个月[1],美国癌症联合委员会将所有 ATC 诊断为第 IVA 阶段[2]。随着生物学技术及分子时代的到来,手术及碘治疗无法进行的 ATC 正逐步被基于分子的个性化治疗所取代癌症的靶向治疗,越来越被重视,包括酪氨酸激酶抑制剂、BRAF 抑制剂、及 PI3K/mTOR 通路抑制剂等在内的靶向药物的出现大大提高了未分化甲状腺癌的生存率[3]。那么这篇文章将对 ATC 靶向药物治疗进展进行综述。

2. 酪氨酸抑制剂

酪氨酸受体属于 MAPK 通路,酪氨酸激酶与该受体结合,从而激活下游的 RAS-RAF-MEK 的级联反应,进而对细胞的增殖、分化和凋亡进行调节。在酪氨酸激酶受体家族(PTKs)中,包括 EGFR、VEGFR、PDGFR、FGFR、及 c-Kit 等,针对这些受体,衍生出单靶点及多靶点药物,其中乐伐替尼、索拉菲尼、帕唑帕尼、舒尼替尼、卡博替尼、凡德他尼为代表。目前在治疗 ATC 的乐伐替尼、索拉菲尼、帕唑帕尼、伊马替尼发展较好。

2.1. 乐伐替尼(Lenvatinib)

乐伐替尼是一种口服多靶点 TKI, lenvatinib 已被证明可抑制 ATC 细胞增殖、侵袭、迁移并增加肿瘤细胞凋亡,主要针对的靶点 VEGFR/FGFR/RET 等。在 FGFR 中, FGFR1 对甲状腺癌的增殖及其侵袭尤为重要, lenvatinib 就是对这一受体抑制最甚。Teresa Di Desidero 等[4]在一项异种 ATC 移植动物实验结果显示,乐伐替尼与长春瑞滨联合治疗与乐伐替尼或者长春瑞滨单独治疗 25 d 后,提示该组合显著抑制了肿瘤生长,而没有产生明显的毒性,提示乐伐替尼联合长春瑞滨将成为治疗 ATC 未来有效治疗方案。Mijin Kim 等经行一项关于乐伐替尼多中心研究显示:对 14 名 ATC 患者使用乐伐替尼, ORR 为 29%, DCR 为 93%, CBR 为 71%, 中位 PFS 和中位 OS 分别为 5.7 个月和 6.7 个月。其中主要不良反应是高血压(86%)、食欲不振(86%)、疲劳或乏力(79%)、蛋白尿(79%)和甲状腺功能减退(79%) [5]; Wirth LJ 等[6]在多中心的二期实验研究,纳入 34 名 ATC 患者,来评估乐伐替尼对 ATC 的疗效和安全性,由于中期分析未达到最小 ORR 阈值,该研究无效终止,结果显示 1 例患者获得 CR, 超 50% 的患者肿瘤缩小,中位 PFS2.6 个月,中位 OS3.2 个月,表明单一用药需要进一步研究。

2.2. 索拉菲尼

索拉菲尼是一种多靶点的 TKI,其主要靶点为 VEGFR1/2、RET、PDGFR 等, VEGF、PDGFR 主要参与肿瘤生长及增殖,索拉菲尼对其抑制,主要起到抑制肿瘤生长的作用。Yasuhiro Ito 等人[7]纳入 10 名日本 ATC 晚期患者,中位 PFS 为 2.8 个月,中位 OS 为 5.0 个月; SD 为 40%,未得到 CR 及 PR,提

示索拉非尼治疗晚期或转移性甲状腺癌效果不佳。GuOFANG CHEN 等[8]用索拉非尼和二甲双胍单一或者联合分别作用于 2 种不同类型的甲状腺癌细胞株, 结果显示索拉非尼/二甲双胍组与索拉非尼组相比凋亡诱导分别提高 1.3%和 13.6%, 提示二甲双胍和索拉非尼具有协同作用。Soo Young Kim 等人[9]一项关于索拉非尼, 紫杉醇和放疗在异种移植动物实验中获得, 放疗联合低剂量的紫杉醇、索拉非尼, 在 ATC 异种移植模型中, 这种联合治疗显著减少了肿瘤体积并增加了存活率, 同时可降低这些药物的毒副作用, 表明低剂量抗癌药物治疗 ATC 成为可能。

2.3. 帕唑帕尼

帕唑帕尼是一种单靶点 TKI。主要针对 VEGFR、PDGFR、FGFR 等靶点。Crescent R. Isham 等人[10]在体外研究中, 帕唑帕尼/紫杉醇联合治疗在相对于紫杉醇或帕唑帕尼单一治疗减少肿瘤体积 > 50%。Crescent R. Keith C. Bible 等[11]在一项二期多中心临床实验中, 纳入 15 名 ATC 患者, 由于帕唑帕尼抗肿瘤活性差, 试验提前停止。虽然在一些患者中观察到短暂的疾病消退, 但没有证实的 RECIST 反应。中位 OS 为 111 天, 表明帕唑帕尼用以单一药物治疗 ATC 效果不佳; Teresa Di Desidero 等人[12]在体外研究中帕唑帕尼联合拓扑替康或者单独同时处理 ATC 细胞 72 小时后, 结果提示帕唑帕尼联合拓扑替康高度协同作用, 表明了将该方案成为治疗 ATC 的新可能。

2.4. 伊马替尼

伊马替尼是一种口服酪氨酸激酶抑制剂, 针对 Bcr-Abl 和 c-kit/血小板衍生生长因子受体(PDGFR), 已在慢性骨髓性白血病和胃肠道间质瘤发挥重要临床作用。Sumiko Okubo 等人[13]在体外研究中使用吉非替尼和伊马替尼治疗三种 ATC 细胞系, 所有细胞系表达吉非替尼和伊马替尼的靶点, 首次发现吉非替尼和伊马替尼都具有抗 ATC 细胞的抗肿瘤活性, 提示吉非替尼和伊马替尼在治疗 HER1、Bcr-Abl、c-kit/血小板衍生生长因子受体(PDGFR)突变 ATC 的一种不错的选择。Huan T. Ha 等人[14]开展了一项单中心、二期研究, 纳入 11 例晚期 ATC 患者, 在 11 名患者中, 其中 8 名患者完成了 8 周的伊马替尼治疗。结果显示: PR2/8 (25%)和 SD4/8 (50%)、未达到 CR。中位随访时间为 32.7 个月。6 个月 PFS 估计为 27%。6 个月 OS 估计为 46%。最常见不良反应外水肿、疲劳和低钠血症, 伊马替尼虽然比多柔比星/紫杉醇在给予晚期 ATC 患者表现较好。但更需多中心实验进一步研究其有效性。EunSook Kim 等人[15]在一项关于多西紫杉醇联合伊马替尼治疗 ATC 的试验研究发现, 多西紫杉醇联合伊马替尼相对于伊马替尼单独在第四天两种 ATC 细胞中抑制增加 27.5%和 69.9%, 提示伊马替尼可以增强在多西紫杉醇在 ATC 细胞中的抗肿瘤活性。

2.5. 安罗替尼

中国自主研发的多靶点 TKI, 主要针对的靶点 VEGFR、PDGFR、FGFR、c-Kit。Lin Gui 等人[16]报告了一例中国 ATC 术后复发患者, 具有 TP53 和 NRAS 突变, 高表达 PD-L1。安罗替尼联合 PD-1 抑制剂辛替利单抗联合治疗后, 6 个月后复发的颈部包块 6.7 × 6.5 厘米缩小到 1.9 × 1.4 厘米。14.5 个月和 18.3 个月的随访 CT 扫描显示肿瘤持续缩小, 皮疹是治疗期间观察到的唯一不良事件, 生活质量良好, 能进行正常体育锻炼如游泳、慢跑, 这是第一个研究和证明免疫治疗联合抗血管生成剂对 ATC 的疗效的病例。

2.6. 其他

舒尼替尼, 也是一种多靶点 TKI 抑制剂, 主要作用的靶点有 VEGFR、PDGFR、RET 等。Maria D'Agostino 等人[17]在体外研究中结果显示, 与对照组相比, 舒尼替尼对间变性甲状腺癌细胞的生长或分化影响很小或没有影响, 因此提示其不太可能有效治疗间变性甲状腺癌。

3. BRAF 抑制剂

BRAF 基因, 以 V600E 基因变异最为常见, 这一位点突变, 从而激活 MAPK 信号传导通路。BRAF 抑制剂可通过阻碍下级信号的活化, 阻滞细胞增殖, 从而起到抑制肿瘤发生发展的作用, 代表药达拉非尼、维罗非尼。

3.1. 达拉非尼

达拉非尼与曲美替尼(DT 方案), 已 2018 年被 FDA 批准治疗 BRAFV600E 突变的 ATC 患者。Robert J. Kreitman 等人[18]在 BRAF V600E 突变 ATC 二期实验纳入 16 例 ATC 患者。得出达布芬尼联合曲美替尼是在 BRAF V600E-突变间变性甲状腺癌中显示出强大临床活性, 结果提示: ORR69%, 其中 1 例达到 CR。Yina Liao 等人[19]在在体外一项研究提示: 达拉非尼联合褪黑素与达拉非尼或者褪黑素单独对比, 显示出对 ATC 细胞强大的抑制力。此外 Ghorbani-ANarkoolo m 等人[20]检测研究褪黑素对人 ATC 细胞系毒性的影响。将培养的 ATC 细胞在褪黑素浓度(0.6, 1, 4, 16, 28 mm)处理 24 小时, 得出在高浓度褪黑素下显著降低细胞活力。综上提示褪黑素可辅助达拉非尼发挥重要作用。

3.2. 维罗非尼

维罗非尼已经 FDA 批准用于治疗由 BRAF v600 突变导致的黑色素瘤。Kristen A Marten 等[21]报告的 1 例 BRAF 变异的 ATC 患者, 每周接受紫杉醇和卡铂辅助化疗, 并接受放射治疗 7 周后, 发生肺转移的患者随后口服威罗替尼, 未发现药物毒性, 发现早期治疗效果显著, 但治疗 2 个月后, 疾病在一步进展。另一个研究者 Gerald W. Prager 等[22]也报道了一例 BRAF 突变的患者, 经化疗及放疗治疗后, 颈部疾病仍然进展, 并发生肺部转移, 口服威罗替尼, 7 周后, 用正电子断层扫描进行了第一次评估, 以评估治疗效果, 并显示出几乎完全的反应, 同时临床症状(包括吞咽困难、疼痛和肿胀)大幅减轻, 患者的一般状况显著改善至几乎正常。

4. PI3K/mTOR 信号通路

PI3K/AKT/mTOR 信号通路中, mTOR 属于在一通路的下游分子, 抑癌基因 TSC1、TSC2 和 STK11 中的失活突变导致 mTOR 途径激活, 进而促进细胞增殖, 而这一通路的抑制剂代表药依维莫司, 正是抑制 mTOR 磷酸化, 进而阻碍肿瘤细胞的增殖。

依维莫司(verolimus)是美国食品药品监督管理局批准的 mTOR 口服变构抑制剂。Jochen Lorch 等[23]报告了 5 例 ATC 患者, 中位 OS 7.4 个月; 其中一位患者 PR 持续 27.9 个月。Wagle Nikhil 等[24]报告 1 例接受放疗和化疗发生转移性 ATC 患者。随后接受依维莫司治疗后, 6 个月随访发现转移病灶大大缩小(从 3.0×2.6 厘米到 1.1×0.8 厘米), 对依维莫司持续反应 18 个月。

5. 其他

蛋白酶体抑制剂硼替佐米[25], 卡非佐米[26]、CDK 抑制剂 dinaciclib [27]、氧化物酶体 - 激活受体 γ 激动剂[28]、血管生成抑制剂福布他林[29]等这些靶向药物需进一步研究, 仅过氧化物酶体 - 激活受体 γ 激动剂、血管生成抑制剂福布他林进行了临床试验。

6. 小结

综上所述, 靶向治疗在近几年发展较快, ATC 的治疗已经不是单一手术治疗或者靶向治疗可完成, 基于分子个性化联合治疗越来越被重视, 酪氨酸抑制剂乐伐替尼在 ATC 治疗中展现有效, 而索拉非尼及

帕佐帕尼治疗效果不佳且不良反应较重, 低剂量的索拉非尼联合其他药物可能为治疗 ATC 提供更多的选择。BRAF 抑制剂中达拉非尼与曲美替尼(DT 方案)显示出强大临床疗效且耐受良好。mTOR 抑制剂在 ATC 中的疗效有待研究, 治疗前检测 PI3K/AKT/mTOR 通路基因是必要的。ATC 发病率较低, 开展更加高效的临床研究是必要的, 靶向药物联合免疫治疗会成为新的研究热点。

参考文献

- [1] Chintakuntlawar, A.V., *et al.* (2019) Diagnosis and Management of Anaplastic Thyroid Cancer. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, **48**, 269-284. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2018.10.010>
- [2] Ranganath, R., Shah, M.A. and Shah, A.R. (2015) Anaplastic Thyroid Cancer. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity*, **22**, 387-391. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000189>
- [3] Di Desidero, T., *et al.* (2020) Pharmacological Effects of Vinorelbine in Combination with Lenvatinib in Anaplastic Thyroid Cancer. *Pharmacological Research*, **158**, Article ID: 104920. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104920>
- [4] Maniakas, A., *et al.* (2020) Evaluation of Overall Survival in Patients with Anaplastic Thyroid Carcinoma, 2000-2019. *JAMA Oncology*, **6**, 1397-1404. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.3362>
- [5] Kim, M., *et al.* (2021) Real-World Experience of Lenvatinib in Patients with Advanced Anaplastic Thyroid Cancer. *Endocrine*, **71**, 427-433. <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02425-y>
- [6] Wirth, L.J., *et al.* (2021) Open-Label, Single-Arm, Multicenter, Phase II Trial of Lenvatinib for the Treatment of Patients with Anaplastic Thyroid Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **39**, 2359-2366. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.03093>
- [7] Ito, Y., *et al.* (2017) Sorafenib in Japanese Patients with Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Carcinoma and Anaplastic Thyroid Carcinoma. *Thyroid*, **27**, 1142-1148. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0621>
- [8] Chen, G., *et al.* (2015) Synergistic Anti-Proliferative Effect of Metformin and Sorafenib on Growth of Anaplastic Thyroid Cancer Cells and Their Stem Cells. *Oncology Reports*, **33**, 1994-2000. <https://doi.org/10.3892/or.2015.3805>
- [9] Kim, S.Y., *et al.* (2020) Synergistic Anticancer Activity of Sorafenib, Paclitaxel, and Radiation Therapy on Anaplastic thyroid Cancer *in Vitro* and *in Vivo*. *Head & Neck*, **42**, 3678-3684. <https://doi.org/10.1002/hed.26431>
- [10] Isham, C.R., *et al.* (2013) Pazopanib Enhances Paclitaxel-Induced Mitotic Catastrophe in Anaplastic Thyroid Cancer. *Science Translational Medicine*, **5**, 166ra3. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3004358>
- [11] Bible, K.C., *et al.* (2012) A Multiinstitutional Phase 2 Trial of Pazopanib Monotherapy in Advanced Anaplastic Thyroid Cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **97**, 3179-3184. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1520>
- [12] Di Desidero, T., *et al.* (2019) Effects of Pazopanib Monotherapy vs. Pazopanib and Topotecan Combination on Anaplastic Thyroid Cancer Cells. *Frontiers in Oncology*, **9**, Article No. 1202. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01202>
- [13] Kurebayashi, J., *et al.* (2006) Additive Antitumor Effects of Gefitinib and Imatinib on Anaplastic Thyroid Cancer Cells. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, **58**, 460-470. <https://doi.org/10.1007/s00280-006-0185-x>
- [14] Ha, H.T., *et al.* (2010) A Phase II Study of Imatinib in Patients with Advanced Anaplastic Thyroid Cancer. *Thyroid*, **20**, 975-980. <https://doi.org/10.1089/thy.2010.0057>
- [15] Kim, E., *et al.* (2012) Imatinib Enhances Docetaxel-Induced Apoptosis through Inhibition of Nuclear Factor- κ B Activation in Anaplastic Thyroid Carcinoma Cells. *Thyroid*, **22**, 717-724. <https://doi.org/10.1089/thy.2011.0380>
- [16] Gui, L., *et al.* (2021) A Remarkable and Durable Response to Sintilimab and Anlotinib in the First-Line Treatment of an Anaplastic Thyroid Carcinoma without Targetable Genomic Alterations: A Case Report. *OncoTargets and Therapy*, **14**, 2741-2746. <https://doi.org/10.2147/OTT.S305196>
- [17] D'Agostino, M., *et al.* (2012) Sunitinib Exerts Only Limited Effects on the Proliferation and Differentiation of Anaplastic Thyroid Cancer Cells. *Thyroid*, **22**, 138-144. <https://doi.org/10.1089/thy.2011.0060>
- [18] Subbiah, V., *et al.* (2018) Dabrafenib and Trametinib Treatment in Patients with Locally Advanced or Metastatic BRAF V600-Mutant Anaplastic Thyroid Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **36**, 7-13. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.73.6785>
- [19] Liao, Y., *et al.* (2020) Melatonin Synergizes BRAF-Targeting Agent Dabrafenib for the Treatment of Anaplastic Thyroid Cancer by Inhibiting AKT/hTERT Signalling. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **24**, 12119-12130. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15854>
- [20] Smulever, A., *et al.* (2020) Re: "Complete Surgical Resection Following Neoadjuvant Dabrafenib plus Trametinib in BRAFV600E-Mutated Anaplastic Thyroid Carcinoma". *Thyroid*, **30**, 1224-1225.

<https://doi.org/10.1089/thy.2020.0251>

- [21] Marten, K.A. and Gudena, V.K. (2015) Use of Vemurafenib in Anaplastic Thyroid Carcinoma: A Case Report. *Cancer Biology & Therapy*, **16**, 1430-1433. <https://doi.org/10.1080/15384047.2015.1071734>
- [22] Prager, G.W., et al. (2016) Sustained Response to Vemurafenib in a BRAF V600E-Mutated Anaplastic Thyroid Carcinoma Patient. *Thyroid (New York, N.Y.)*, **26**, 1515-1516. <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0575>
- [23] Harris, E.J., et al. (2019) Everolimus in Anaplastic Thyroid Cancer: A Case Series. *Frontiers in Oncology*, **9**, Article No. 106. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00106>
- [24] Wagle, N., et al. (2014) Response and Acquired Resistance to Everolimus in Anaplastic Thyroid Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **371**, 1426-1433. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1403352>
- [25] Wunderlich, A., et al. (2012) Combined Inhibition of Cellular Pathways as a Future Therapeutic Option in Fatal Anaplastic Thyroid Cancer. *Endocrine*, **42**, 637-646. <https://doi.org/10.1007/s12020-012-9665-4>
- [26] Mehta, A., et al. (2015) Carfilzomib Is an Effective Anticancer Agent in Anaplastic Thyroid Cancer. *Endocrine-Related Cancer*, **22**, 319-329. <https://doi.org/10.1530/ERC-14-0510>
- [27] Lin, S., et al. (2017) A Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor, Dinaciclib in Preclinical Treatment Models of Thyroid Cancer. *PLoS ONE*, **12**, e0172315. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172315>
- [28] Smallridge, R.C., et al. (2013) Efatutazone, an Oral PPAR- γ Agonist, in Combination with Paclitaxel in Anaplastic Thyroid Cancer: Results of a Multicenter Phase 1 Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **98**, 2392-2400. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1106>
- [29] Granata, R., Locati, L.D. and Licitra, L. (2014) Fosbretabulin for the Treatment of Anaplastic Thyroid Cancer. *Future Oncology*, **10**, 2015-2021. <https://doi.org/10.2217/fon.14.154>