

分化型甲状腺癌分子靶向治疗进展

【作者】 欧阳理权 屈新才

华中科技大学同济医学院协和医院乳腺及甲状腺外科 (武汉 430022)

【摘要】 分化型甲状腺癌 (differentiated thyroid carcinoma, DTC) 是最常见的内分泌系统恶性肿瘤。虽然 DTC 通常有较好的预后, 但目前针对那些已经发生局部侵犯、转移和 (或) 对放射性核素治疗抵抗的患者还没有很好的治疗方法。随着对增殖性肿瘤相关突变分子的深入研究, 已经获得了一些新的肿瘤治疗分子靶点。一些蛋白在 DTC 的致病机制中发挥重要作用, 如 RET/PTC-RAS-RAF-MAPK 途径。此外, 血管的异常和再生也与肿瘤的生长有关。尽管这些靶向治疗药物会带来一些不良反应, 但靶向治疗的研究进展以及初期较具说服力的实验结论给难治性 DTC 治疗带来了新的希望。

【关键词】 分化型甲状腺癌; 靶向治疗; 不良反应; 药物

【中图分类号】 R736.1

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384 (2012) -03-0040-04

Molecular targeted therapy advance in the differentiated thyroid carcinoma

【Writers】 Ou Yang-Li Quan Qu Xin-cai

【Abstract】 Differentiated thyroid carcinoma is the most frequent neoplasm of the endocrine system. Although thyroid cancer usually has an excellent prognosis, no therapeutic options are available for patients that developed metastases or became resistant to radioiodine therapy. The deeper knowledge of molecular aberrations that characterize tumor growth has provided novel targets in cancer therapy. Several proteins have been implicated as having a crucial role in the carcinogenesis of differentiated thyroid cancer, such as those involved in RET/PTC-RAS-RAF-MAPK pathway. Moreover, vascular aberrations and angiogenesis equilibrium have also been related to tumor growth. Although the compounds used in targeted therapies associate with a variety of toxic effects, the development of new targeted therapies and their encouraging initial results have brought a hopeful opportunity of treatment for patients with advanced or metastatic differentiated thyroid cancer.

甲状腺癌是人体内分泌系统最常见的恶性肿瘤, 在世界范围内发病率呈上升趋势。随着对甲状腺癌相关分子生物学研究的不断深入, 一些分子的异常被认为在甲状腺癌的致病过程中发挥重要作用, 可作为 DTC 治疗的分子靶点, 并且取得了一定的治疗效果。

1 DTC靶向治疗的分子生物学基础

大多数甲状腺癌属单克隆基因选择的恶性肿瘤, 其中与甲状腺癌发病密切相关, 且较具代表性的基因主要包括 *RET*、*RAS* 及 *BRAF* 基因。

RAS 基因编码产生一种 GTP 结合蛋白。在甲状腺癌中, *RAS* 基因突变产生有活性的转导蛋白, 被认为是肿瘤发生的早期重要事件, 尤其是在滤泡型甲状腺癌 (follicular thyroid carcinoma, FTC) 中^[1]。

80% 的乳头状甲状腺癌 (papillary thyroid carcinoma, PTC) 突变发生在编码信号的 RET/PTC-RAS-RAF-MAPK 途径中。13% ~ 43% 的 PTC 发生 RET/PTC 重排; 0% ~ 21% 出现 *RAS* 突变, 滤泡型的 *RAS* 突变率则更高; *BRAF* 突变发生在 44% 的 PTC 中。

此外也有研究发现,在 FTC 中有约 50% 的研究对象发生了 3p25 和 2q13 的易位突变。

一些血管内皮生长因子 (VEGF) 和血管内皮生长因子受体 [VEGFR1(Flt-1) 和 VEGFR2 (Flk-1, KDR)] 在甲状腺癌患者的癌组织和相关血管内皮中过度表达,通过血管的再生促进肿瘤的生长和转移。它们还可以诱导 RET/PTC-RAS-RAF-MAPK 信号途径的突变来引起肿瘤的发生^[2]。在实验模型中,抗血管内皮生长因子治疗可以在一定程度上抑制 DTC 的增殖与浸润。

半乳凝集素-3 (Gal-3) 具有较强的抗凋亡作用,并且可以增加 PTC 患者对阿霉素的耐药性^[3],临床上阿霉素以及常规的放射治疗都是用来促进肿瘤细胞的凋亡,从而抑制肿瘤细胞的增殖与浸润,因此高表达的 Gal-3 能极大地促进肿瘤的浸润^[4]。可见针对 Gal-3 的靶向治疗有可能成为治疗 PTC 患者的方法之一,但目前还处在初步的探索阶段。

上述这些与 DTC 相关的突变基因或过度表达的分子,都有可能成为分子靶向治疗的新靶点。

2 分子靶向治疗的药物及疗效评价

通常 DTC 的治疗包括手术治疗,术后¹³¹I 消融治疗, TSH 抑制治疗,辅助性外照射及化疗等。近年来甲状腺癌相关分子生物学的研究进展及药物靶向治疗的疗效评估为治疗甲状腺癌提供了一个全新的选择,现在有些药物已经开始了临床试验,并取得了一定的治疗效果。

2.1 索拉非尼

索拉非尼 (sorafenib) (BAY43-9006) 是首个被合成用来抑制 BRAF 激酶的双芳基尿素类口服多激酶抑制剂。甲状腺癌中 BRAF 有较高的突变率且具有较大活性,这种多激酶抑制剂可以通过抑制 BRAF 激酶来直接抑制肿瘤的生长; sorafenib 还能抑制一些酪氨酸激酶受体如血管内皮生长因子受体 (VEGFR1-3) 和血小板衍生生长因子受体-β (PDGFR-β) 的活性,这使得 sorafenib 具有促进凋亡和抑制血管生成的特性,在肿瘤治疗过

程中具有特殊意义^[5];同时 sorafenib 在较低剂量时就可以很好地抑制膜受体 RET 蛋白^[6]。由此可见, sorafenib 可以作用于多个靶点,通过不同的途径在分子水平上发挥作用^[7]。

通过 II 期临床试验对其疗效进行观察,发现 sorafenib 对 DTC 有较好的疗效, Gupta-Abramson 等^[8]对 30 例碘抵抗性甲状腺癌患者给予 400mg、bid 的口服剂量,其中 7 例 (23%) 患者部分缓解, 16 例 (53%) 患者病情稳定。 Kloos 等^[9]对 41 例进展性 PTC 患者采用同样的口服剂量, 6 例 (15%) 部分缓解, 23 例 (56%) 病情稳定,且都维持 > 6 个月。同时,对其中的 18 例进行了甲状腺球蛋白水平的检测,有 14 例患者在用药后下降幅度 > 25%。

2.2 阿西替尼

阿西替尼 (axitinib) 是一种口服多靶点酪氨酸激酶抑制剂,可以选择性抑制 VEGFR,也可以抑制 PDGFR-β 和 c-KIT。对 45 例 DTC 患者给予 axitinib 5mg,bid 的口服剂量,结果有 14 例患者部分缓解, 19 例患者病情稳定达 16 周^[10]。这种较高的缓解率充分体现了 axitinib 作为抑制 VEGFR 的药物在抗血管生成中的重要性,对肿瘤的生长有较好的抑制作用。

2.3 舒尼替尼

舒尼替尼 (sunitinib) 是一种口服的小分子药物,它能抑制 RET, VEGFR2, PDGFR-β, 成纤维细胞因子受体 1 (FGFR1), 集落刺激因子 1 受体 (CSF1R)^[11]。一项对 43 例甲状腺癌患者 [DTC37 例, 甲状腺髓样癌 (medullary thyroid carcinoma, MTC) 6 例] 进行的药效研究中,每天给予 sunitinib 50mg, 连续服用 4 周, 间歇 2 周;在具有统计学意义的 31 例 DTC 患者经 2 个疗程治疗后, 13% 部分缓解, 68% 病情稳定, 10% 疾病进展^[12]。在另一项 Ravaud 等^[13]的研究中, 20 例甲状腺癌患者 (DTC12 例, MTC8 例), 以相同的剂量口服, 其中 DTC 患者部分缓解率达 8.3%, 病情稳定 66.7%。

2.4 莫特塞尼

莫特塞尼 (motesanib) (AMG 706) 是一种多靶点的小分子激酶抑制剂,可以选择性抑制

VEGFR 1-3, PDGFR- β , RET 和 KIT 等。在实验模型中,它可以抗血管增生和抑制肿瘤细胞的生长。Sherman 等^[14]对 93 例 DTC 患者每天给予 motesanib 125mg 口服,发现有 14% 的患者部分缓解,67% 病情稳定,其中有 35% 的患者可维持 6 个月。

2.5 来那度胺

来那度胺 (lenalidomide) (CC-5013) 是沙立度胺 (thalidomide) 的衍生物,通过抑制骨髓基质干细胞分化,抗血管增生和免疫调节作用来直接或间接地诱导肿瘤细胞的凋亡。II 期临床试验报道,对 21 例 DTC 患者每天给予 lenalidomide 25mg,67% 的患者出现了缓解,其中 22.5% 为部分缓解,44.5% 为病情稳定。临床耐受性较好,但会出现一定的血液系统不良反应,当剂量减少到 20mg 时,其不良反应能得到很好的缓解^[15]。

2.6 沙立度胺

Ain 等^[16]对 36 例碘抵抗性快速进展甲状腺癌患者进行了沙立度胺的 II 期临床试验,其中包括了 37% 的 PTC、44% 的 FTC 和 19% 的 MTC,在 28 例有统计意义的患者中,18% 部分缓解,32% 病情稳定。而它的实际疗效有可能高于评估试验所得,因为它所伴随疲劳、嗜睡的不良反应用使得一些患者不能坚持用药,从而影响到药效评价结果。

2.7 其他分子靶向药物

目前还有一些药物也在研究中,如 COX-2 抑制药塞来昔布 (celecoxib),免疫组织化学提示 COX-2 在 PTC 中高水平表达,在肿瘤的发展中可能起重要作用。Mrozek 等^[17]对 32 例碘抵抗性快速进展甲状腺癌患者给予 celecoxib 400mg,分 2 次口服;药效评价显示仅 1 例部分缓解,1 例病情稳定,仍有 23 例患者在 1 年内病情继续进展,未取得满意疗效,有待于进一步的探究。

过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ) 激动药罗格列酮 (rosiglitazone) 能抑制甲状腺癌细胞的生长以及增加甲状腺特异性标志物的表达。Kebebew 等^[18]对 20 例 DTC 患者进行了 II 期临床试验,以探索 rosiglitazone 是否能增加碘抵

抗性甲状腺癌的碘摄取量。每天给予 rosiglitazone 4mg 口服,连续 4 周,随后增量到 8mg,持续 7 周,并在甲状腺激素降低和低碘饮食的情况下联合 ¹³¹I 治疗。结果显示 25% 部分缓解,15% 病情稳定,还有 60% 病情继续进展,未取得满意的疗效。此外,还有组蛋白去乙酰化酶抑制药伏立诺他 (vorinostat),多激酶抑制药 XL-184 等药物试验也在进行中。

2.8 DTC 靶向治疗药物的 II 期临床试验

随着对 DTC 分子学基础研究的深入,人们会逐渐发现,很多靶向治疗的药物常是通过多个靶点来发挥效应的,而且其对各靶点作用的有效药物浓度不尽相同^[19],其 II 期临床试验研究结果 (表 1) 已经显示了一定的疗效,这为针对特定靶点选择特定药物或联合用药提供了重要参考,也为下一阶段的临床试验提供了依据。

表1 DTC靶向治疗药物的II期临床研究

药 物	试验人数(n)	部分缓解 (%)	病情稳定 (%)
sorafenib ^[8-9]	30/41	23/15	53/56
axitinib ^[10]	45	31	42
sunitinib ^[12-13]	31/12	13/8.3	68/66.7
motesanib ^[14]	93	14	67
lenalidomide ^[15]	21	22.5	44.5
thalidomide ^[16]	28	18	32
rosiglitazone ^[18]	20	25	15

3 靶向治疗药物的不良反应

尽管上述药物的临床研究结果令人鼓舞,但随之而来的不良反应也不容忽视。腹泻、恶心、呕吐、疲劳、脱发是临床最常见的不良反应。如服用了酪氨酸激酶抑制药的患者很容易出现高血压,这可能与抑制 VEGFR 有关。约 50% 的患者在接受治疗 3 ~ 4 周后出现皮肤问题。不同的药物所产生的不良反应有所不同 (表 2)。

表2 靶向治疗甲状腺癌药物不同程度的不良反应(%)

药 物	手足 综合 征	腹泻	皮疹	腹痛	疲 劳	高 血 压	口 腔 黏 膜 炎	体 重 下 降	恶 心/ 呕 吐	出 血
sorafenib ^[20]	83	73	70	63	60	30	47	50	-	-
motesanib ^[14]	-	59	-	30	46	56	-	40	28	14
axitinib ^[10]	15	48	15	-	50	28	25	25	33/13	-
sunitinib ^[12]	53	56	-	-	79	42	-	-	-	-

靶向治疗是一个长期的、持续的治疗过程,有

时甚至会长达几年,因此对这些药物不良反应的深入理解和有效预防对改善患者的生活质量具有十分重要的意义。由于靶向治疗药物的不良反应,临床上有时不得不通过减少药物剂量或停止用药来减少不良反应,从而也极大地降低了药效,因此对药物不良反应和疗效的综合评估是有必要的。

4 结语

在观察分子靶向治疗的疗效时,要严格按照实体瘤疗效评价标准进行,这一标准能更加客观地、全面地分析试验结果^[21]。

肿瘤的发生常常伴随多个位点的突变,而目前这些靶向治疗药物往往作用于多个靶点,这就有可能发生药物对靶点的交叉作用,很难明确在肿瘤发生中占主导作用的靶点及相应的治疗药物,治疗的针对性就会降低,并可能产生不良反应;在肿瘤的发生中也可能存在未被认识的发挥主导作用的靶点信息,从而会降低治疗效率;有时即使能准确找到主要靶点进行治疗,但也有可能同时激活其他的补偿途径,反而促进了肿瘤的生长;由于肿瘤本身可能不断进展,如果后期仅针对原来的特定靶点进行治疗,就有可能达不到先前的控制效果。因此如何进行 DTC 个体化靶向治疗,降低治疗成本及减轻药物不良反应,将是临床治疗中需要密切关注的问题。

【参考文献】

- [1] Coelho SM, Carvalho DP, Vaisman M, et al. New perspectives on the treatment of differentiated thyroid cancer[J]. Arq Bras Endocrinol Metab, 2007, 51: 612–624.
- [2] de la Torre NG, Buley I, Wass JA, et al. Angiogenesis and lymphangiogenesis in thyroid proliferative lesions: relationship to type and tumour behavior[J]. Endocr Relat Cancer, 2006, 13: 931–944.
- [3] Lin CI, Whang EE, Abramson MA, et al. Galectin-3 regulates apoptosis and doxorubicin chemoresistance in papillary thyroid cancer cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2009, 279: 626–631.
- [4] Savin S, Cvejic D, Isic T, et al. Thyroid peroxidase and galectin-3 immunostaining in differentiated thyroid carcinoma with clinicopathologic correlation[J]. Hum Pathol, 2008, 39: 1656–1663.
- [5] 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 Research, 2004, 64: 7099–7109.
- [6] Carlomagno F, Anaganti S, Guida T, et al. BAY 43–9006 inhibition of oncogenic RET mutants[J]. J Natl Cancer Inst, 2006, 98: 326–334.
- [7] Capdevila J, Perez-Garcia J, Obiols G, et al. Targeted therapies in thyroid cancer[J]. Targ Oncol, 2009, 4: 275–285.
- [8] Gupta–Abramson V, Troxel AB, Nellore A, et al. Phase II trial of sorafenib in advanced thyroid cancer[J]. J Clin Oncol, 2008, 26: 4714–4719.
- [9] Kloos RT, Ringel MD, Knopp MV, et al. Phase II trial of sorafenib in metastatic thyroid cancer[J]. J Clin Oncol, 2009, 27: 1675–1684.
- [10] 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: 4708–4713.
- [11] Chow LQ, Eckhardt SG. Sunitinib: from rational design to clinical efficacy[J]. J Clin Oncol, 2007, 25: 884–896.
- [12] Cohen EE, Needles BM, Cullen KJ, et al. Phase II study of sunitinib in refractory thyroid cancer[J]. Proc Am Soc Clin Oncol, 2008, 26: S6025.
- [13] Ravaud A, de la Fouchardière C, Courbon F, et al. Sunitinib in patients with refractory advanced thyroid cancer: the THYSU phase II trial[J]. Proc Am Soc Clin Oncol, 2008, 26: S6058.
- [14] Sherman SI, Wirth LJ, Droz JP, et al. Motesanib diphosphate in progressive differentiated thyroid cancer[J]. N Engl J Med, 2008, 359: 31–42.
- [15] Ain KB, Lee C, Holbrook KM, et al. Phase II study of lenalidomide in distantly metastatic, rapidly progressive, and radioiodine-unresponsive thyroid carcinomas: preliminary results[J]. Proc Am Soc Clin Oncol, 2008, 26: S6027.
- [16] Ain KB, Lee C, Williams KD. Phase II trial of thalidomide for therapy of radioiodine-unresponsive and rapidly progressive thyroid carcinomas[J]. Thyroid, 2007, 17: 663–670.
- [17] Mrozek E, Kloos RT, Ringel MD, et al. Phase II study of celecoxib in metastatic differentiated thyroid carcinoma[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91: 2201–2204.
- [18] Kebebew E, Lindsay S, Clark OH, et al. Results of rosiglitazone therapy in patients with thyroglobulin-positive and radioiodine-negative advanced differentiated thyroid cancer[J]. Thyroid, 2009, 19: 953–956.
- [19] Pacini F, Brilli L, Marchisotta S. Targeted therapy in radioiodine refractory thyroid cancer[J]. Q J Nucl Med Mol Imaging, 2009, 53: 520–525.
- [20] Kloos RT, Ringel MD, Knopp MV, et al. Phase II trial of sorafenib in metastatic thyroid cancer[J]. J Clin Oncol, 2009, 27: 1675–1684.
- [21] Pacini F. Where do we stand with targeted therapy of refractory thyroid cancer?—Utility of RESCIT criteria[J]. Thyroid, 2008, 18: 279–280.