

· 指南与共识 ·

2021 年美国甲状腺学会关于甲状腺未分化癌管理指南 解读:实践精准医学

倪文婧 徐书杭 刘超

南京中医药大学附属中西医结合医院内分泌科 210028

通信作者:徐书杭, Email: shuhangxu@163.com

【摘要】 2021 年,美国甲状腺学会(ATA)更新了《甲状腺未分化癌患者的管理指南》,共包含 31 条推荐和 16 条良好实践声明。基于既往十余年临床研究成果,新版指南突出强调分子检测及靶向治疗的地位,并初步肯定免疫治疗的临床价值。甲状腺未分化癌(ATC)的管理已然迈入个体化的精准诊疗时代。本文通过解读新版指南要点,指出目前 ATC 诊疗中获得的巨大进步和依然存在的问题,以帮助临床医师在多学科团队协作下,进一步提升 ATC 的诊疗能力。

【关键词】 甲状腺未分化癌;分子检测;靶向治疗;精准医学

基金项目:江苏省卫生健康委 2020 年度医学科研项目(面上项目, M2020102);2020 年江苏省重点研发计划(社会发展, BE2020726)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20211101-11002

Interpretation of 2021 American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer: era of individualized precision medicine Ni Wenjing, Xu Shuhang, Liu Chao.

Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210028, China

Corresponding author: Xu Shuhang, Email: shuhangxu@163.com

【Abstract】 In 2021, American Thyroid Association (ATA) updated guideline for management of patients with anaplastic thyroid cancer (ATC), which entails 31 recommendations and 16 good practice statements. With substantial improvement of clinical research during last decade, the new guideline put a high value of molecular testing, targeted therapy and recognized the clinic value of immunotherapy in ATC management. ATC management has entered the era of individualized precision medicine. In a way that interpreting the highlights of the new guideline, we confirm the great progress in current ATC diagnosis and treatment as well as point out some unresolved problems, aiming to attain multidisciplinary team engagement and coordination so as to help clinicians further improve the management of ATC.

【Keywords】 Anaplastic thyroid cancer; Molecular testing; Targeted therapy; Precision medicine

Fund program: Medical Scientific Research Foundation of Jiangsu Province of China (Surface project, M2020102); Jiangsu Provincial Key Research and Development Program in 2020 (BE2020726)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20211101-11002

甲状腺未分化癌(anaplastic thyroid cancer, ATC)是一类发病率极低但死亡率极高的癌症,占整个甲状腺癌的 1.3%~9.8%,但患者中位生存期仅有 5 个月,1 年生存率仅达 20%,属于难治性甲状腺癌。2012 年,美国甲状腺学会(American Thyroid Association, ATA)曾发布关于 ATC 的管理指南^[1]。近年来,随着分子检测技术的进步、靶向药物的研发和免疫治疗的应用,更多精准的诊断方法和新兴的

治疗选择为临床 ATC 的管理带来新的希望。在此基础上,2021 年 3 月,ATA 发布了第二版 ATC 指南^[2],精简出 31 条推荐,并新增 16 条良好实践声明,涵盖 ATC 的诊断、初始评估、照护目标的确立、局灶性疾病和晚期/转移性疾病的治疗,以及姑息治疗的选择,并探讨了生命终末期的道德问题,以期 ATC 患者提供较为理想的照护示范。新指南更强调及时确诊、个体化照护,并且更加注重结合分子检

测,进行精准诊断和靶向治疗。同时,在管理理念上,新指南更加强调结合分层医学、个体化医学、靶向医学等多种精准医学理念,以提高 ATC 的管理质量。对比新旧指南,理解新指南的这些变化及内在理念,对于提升临床医师应对 ATC 具有重要的临床意义。

1 分子检测技术辅助初始评估

与 2012 年指南相一致的是,新指南依然注重对患者进行全面的实验室、影像学、细胞学和(或)组织学检查,以尽快明确诊断,评估临床肿瘤分期。同时,密切关注呼吸道、消化道情况(喉部、声带、气管及食管),综合判断手术的可行性。然而,与既往不同的是,2021 年 ATA 已不再推荐“开放活检”辅助诊断,而强调一旦患者确诊 ATC,应尽快明确分子突变情况^[2]。

考虑到 ATC 的分子突变负荷量远高于其他类型的甲状腺癌,如何在短时间内尽可能全面地获取分子突变信息显得尤为重要。目前,免疫组化技术已普遍用于临床诊断并辅助分子检测,但筛查范围有限。主要通过检测细胞角蛋白、甲状腺球蛋白、甲状腺转录因子等,在组织活检病理基础上进一步明确 ATC 诊断,但缺点是这些标志物并非特异性靶点,因此,在 ATC 的后续管理中暂无应用价值。第二代测序(next-generation sequencing, NGS)拥有广泛的基因分型,检测更加精准,但等待时间较长。目前,ATC 中最常见的是端粒酶逆转录酶启动子区域突变和肿瘤蛋白 p53(tumor protein p53, TP53)突变。作为晚期突变因子,二者极大地影响着 ATC 去分化过程,NGS 检测到二者的突变率分别波动在 32% ~ 73% 和 27% ~ 73%^[3]。此外,有研究采用 NGS 检测到 *BRAF*^{V600E} 和大鼠肉瘤病毒癌基因同源物(rat sarcoma viral oncogene homolog, *RAS*)突变率最高分别可达 90% 和 43%^[3]。二者作为早期驱动突变因子,可能参与 ATC 早期形成。磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸 3-激酶催化亚单位 α (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha, *PI3K3CA*)、同源性磷酸酶-张力蛋白(phosphatase and tensin homolog, *PTEN*)等相对少见,神经营养受体酪氨酸激酶(neurotrophic receptor tyrosine kinase, *NTRK*)重排、间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lympho-

ma kinase, *ALK*)基因融合等仅在极少数病例中发生。新指南提及了液体活组织检查,即利用外周血液循环游离 DNA(circulating cell-free DNA)检测分子突变,该法创伤更小、可连续取材、检测周期更短。有研究显示,对比循环游离 DNA 和肿瘤组织 NGS 结果,发现两种方法检测 ATC 相关基因突变具有高度的一致性,尤其是 *TP53* 和 *BRAF*^{V600E} 的突变^[4],但其是否可真正普及于临床,还有待未来进一步验证。

2 个体化评估确立照护目标和治疗方式

目前,ATC 的治疗方式主要包括手术、放疗、化疗、靶向治疗、姑息治疗和临终关怀。新指南强调,在正式启动治疗前,需在内分泌科、肿瘤科、外科、放射科等多学科团队协作下,与患者及其家属进行充分的沟通,在患者拥有自主思考和决策能力的前提下,确立照护目标^[2]。当临床医师担心患者上述行为能力下降时,应及时提供精神健康和(或)临床伦理咨询,以评估影响患者相关能力的因素。在进行每一步治疗前,都要全面评估患者机体耐受性,提前获悉患者的治疗意愿和预期目标,以患者个人意愿为导向,指导临床管理,平衡不同治疗方式带来的相关获益与风险。

在进行外科决策时,新旧指南均推荐对局限性 ATC(ⅣA/ⅣB期)并可预期 R0/R1 切除的患者,应行手术切除。这类患者理想的手术方式是甲状腺全切或近全切联合治疗性中央区 and 侧颈区淋巴结清扫^[1-2]。研究表明,接受手术切除的患者具有更明显的生存优势^[5]。不同的是,新指南不再推荐根治性切除,仅在多学科团队充分讨论后,或患者在获得相关基因突变信息,并接受有效的靶向治疗时,考虑选择性的开展^[2]。扩大手术范围,可能会增加并发症的发生风险,延误患者术后接受其他治疗的时机。

当 ATC 患者行 R0 或 R1 切除后,若患者状态良好,无转移性疾病证据,且有积极的治疗意愿,应行标准的分段调强放疗和全身治疗。而对于伴有症状性或威胁性的骨转移但无须手术治疗的骨转移或脊髓受压威胁的 ATC 患者,推荐姑息性放射治疗。不同的是,可能考虑到放疗相关毒性以及 ATC 患者机体耐受性较差,新指南将既往推荐的放疗时间由术后 2 ~ 3 周放宽到 6 周以内。

对于旨在行根治性放疗或出现病灶转移、患者

没有其他治疗选择(包括无法进入临床试验)时,新指南推荐使用包括紫杉烷类药物(紫杉醇或多西他赛)的细胞毒性化疗,可联用或不联用蒽环类药物(阿霉素)或铂类药物(顺铂或卡铂),并仍然建议术后 1 周开始细胞毒性化疗。

而随着靶向治疗和免疫治疗的全面兴起,ATC 的治疗前景也有了切实改变。新版指南建议,对于病灶不可切除或处于晚期的 ATC 患者,如有积极治疗的意愿,在基因突变的检测结果和(或)获得针对特异性突变位点的治疗之前,将化疗作为过渡期治疗,从而为后续的靶向治疗赢得时间。

3 靶向治疗和免疫治疗精准化管理 ATC

3.1 BRAF 特异性抑制剂 2018 年,美国食品药品监督管理局批准 BRAF 抑制剂达拉非尼和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MEK1/2)抑制剂曲美替尼联合治疗 *BRAF* 突变型 ATC。二者可同时阻断 BRAF 及其下游的 MEK 靶点,降低 BRAF 再激活的可能性,减少机体产生耐药性^[6]。同时,对于初始评估肿瘤病灶不可切除的患者,该联合治疗可显著缩小病灶体积,为患者增加手术机会^[7]。因此,新版指南推荐,*BRAF*^{V600E} 突变型 ATC 患者出现以下情况时可考虑联合 BRAF/MEK 抑制剂:(1)已行 R2 切除或癌灶不可切除但无转移性病灶且状态良好,有积极治疗意愿的患者。(2)拒绝放疗的 IV C 期患者和肿瘤不可切除的 IV B 期患者。(3)可接受放疗但肿瘤不可切除的 IV B 期患者。新辅助治疗后再次评估肿瘤,如有被切除的可能,可重新考虑手术^[2]。由此可见,达拉非尼和曲美替尼不仅可用于术前新辅助治疗,控制局灶性疾病进展,增加手术机会,还应用于术后全身治疗,改善 *BRAF*^{V600E} 突变型 ATC 患者无进展生存期。

3.2 原肌球蛋白受体激酶(tropomyosin receptor kinase, TRK)抑制剂和 RET 抑制剂 对于伴 *NTRK* 或 *RET* 融合的 IV C 期 ATC 患者,新指南建议起始 TRK 抑制剂(拉罗替尼和恩曲替尼)或 RET 抑制剂(塞尔帕替尼或帕拉希替尼)治疗,如有可能,最好在临床试验中进行^[2]。目前,临床上仍然缺乏两种抑制剂治疗 ATC 的专项临床试验。因此,新指南鼓励 *BRAF* 野生型(*BRAF* 阴性或突变状态未知)、同时肿瘤不可切除的 IV B 期或者转移性 ATC 患者,如有

积极治疗的意愿但拒绝化疗时,可参与相关的临床研究^[2],以丰富循证医学证据,从而进一步明确相关药物治疗 ATC 的有效性和安全性。

3.3 免疫治疗初显成效 尽管以达拉非尼和曲美替尼为代表的靶向治疗显著改善了 ATC 患者的生存状况,但仍有相当一部分患者服药后产生耐药性,疾病持续进展,或缺乏针对其突变位点的特异性靶向药物。此时,联合免疫检查点抑制剂的免疫疗法或可成为治疗的选择之一。已有研究发现,ATC 肿瘤细胞和相关的巨噬细胞上弥散性表达程序性死亡受体-配体 1(programmed cell death-ligand 1, PD-L1)^[8-9]。当异常高表达的 PD-L1 与炎性细胞和 T 细胞表面的程序性死亡受体 1(programmed cell death 1, PD-1)结合后,可抑制细胞毒性 T 细胞免疫应答,促进 ATC 发生、发展。免疫检查点抑制剂可通过阻断 PD-L1/PD-1 的结合,解除免疫抑制状态,发挥抗肿瘤作用。

2020 年,Capdevila 等^[10]报道 PD-1 阻断剂斯巴达单抗治疗 ATC 的一项临床 I ~ II 期试验。纳入的 42 例 ATC 患者经治疗后,总缓解率达 19%,且 PD-L1 阳性患者的 1 年生存率高达 52.1%。研究人员发现,*BRAF* 突变与否并不影响患者的治疗反应性,且与患者结局无关。作为首个成功评估 PD-1 阻断剂治疗 ATC 疗效的临床试验,该研究为 ATC 组织上高表达 PD-L1 的晚期患者选择免疫治疗提供了证据。因此,新指南推荐,当高表达 PD-L1 的 IV C 期 ATC 患者,在没有其他可供选择的靶向治疗情况下,最好进入到临床试验中,选择检查点(PD-L1、PD1)抑制剂作为一线治疗,或是疾病晚期的一线治疗^[2]。

4 姑息治疗和临终关怀彰显人性化

相比于旧版指南,新指南更加彰显以患者为中心的价值医疗^[2]。鼓励患者提前指定临终委托的决策者、列出在心肺衰竭状态下可接受或拒绝的紧急治疗和其他处于生命末期的选择,如生命维持治疗医嘱和治疗适应范围医嘱文件等,也必须与患者讨论可能出现暂停复苏的情况。新版指南更明确指出,姑息治疗应贯穿患者管理的每一个阶段,帮助患者缓解痛苦和控制症状,并解决心理和精神方面的问题。对拒绝抗肿瘤治疗以延长寿命、但仍需在疾

病剩余时间里控制症状和缓解疼痛的 ATC 患者,应鼓励治疗团队对其提供临终关怀。

5 总结与展望

随着分子检测的普及和靶向药物的应用,ATC 已然步入个体化的精准诊疗时代。在 ATC 诊断和治疗的整体过程中,更加注重分子检测应用、多学科参与管理、人文关怀等,其中体现出的精准医学促进了难治性甲状腺癌的管理水平^[11]。尽管如此,仍存在诸多亟待解决的问题。

首先,当前国际上开展的临床试验通常设定了严格的纳入标准,伴发远处转移或行为状态评分较高的晚期 ATC 患者被排除在外。如何调整纳入标准,允许更多的 ATC 患者进入临床试验,以评价治疗对不同分期 ATC 患者的疗效,是未来临床工作者需重点关注之处。同时,进一步延长临床试验随访时间,以评估治疗的长期有效性和安全性。其次,服用靶向药物的患者可能继发其他位点的分子突变,机体产生耐药性,后续治疗的选择仍然未知。已有病例报道 *BRAF*^{V600E} 突变型患者在接受达拉非尼联合曲美替尼的过程中,继发 *RAS* 突变^[12]。这可能是由于原发灶的异质性和药物引起特定的肿瘤细胞克隆,使得肿瘤细胞获得额外的驱动基因突变,也可能是 ATC 内在的转录和表观遗传差异以及对某些致癌物的组织特异性暴露导致靶向药物的失效^[12],但背后具体机制仍不明确。此外,现有的靶向药物多制成药丸形式,对于本身存在吞咽困难的 ATC 患者而言,增加了服药难度。如何改进给药方式,尽可能充分发挥药效尚处于摸索之中。

因此,ATC 的管理依然道阻且长。来自内分泌科、肿瘤科、放射科、外科等多学科的临床医师仍应加强合作交流,提升多学科协作能力,共同推动 ATC 诊疗与管理的进步。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] Smallridge RC, Ain KB, Asa SL, et al. American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer[J]. *Thyroid*, 2012, 22 (11) : 1104-1139. DOI: 10. 1089/

thy. 2012. 0302.

- [2] Bible KC, Kebebew E, Brierley J, et al. 2021 American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer[J]. *Thyroid*, 2021, 31 (3) : 337-386. DOI: 10. 1089/thy. 2020. 0944.
- [3] Ljubas J, Ovesen T, Rusan M. A systematic review of phase II targeted therapy clinical trials in anaplastic thyroid cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11 (7) : 943. DOI: 10. 3390/cancers11070943.
- [4] Qin Y, Wang JR, Wang Y, et al. Clinical utility of circulating cell-free DNA mutations in anaplastic thyroid carcinoma[J]. *Thyroid*, 2021, 31 (8) : 1235-1243. DOI: 10. 1089/thy. 2020. 0296.
- [5] Park J, Jung HA, Shim JH, et al. Multimodal treatments and outcomes for anaplastic thyroid cancer before and after tyrosine kinase inhibitor therapy: a real-world experience [J]. *Eur J Endocrinol*, 2021, 184 (6) : 837-845. DOI: 10. 1530/EJE-20-1482.
- [6] Subbiah V, Baik C, Kirkwood JM. Clinical development of BRAF plus MEK inhibitor combinations [J]. *Trends Cancer*, 2020, 6 (9) : 797-810. DOI: 10. 1016/j. trecan. 2020. 05. 009.
- [7] Wang JR, Zafereo ME, Dadu R, et al. Complete surgical resection following neoadjuvant dabrafenib plus trametinib in BRAF^{V600E}-mutated anaplastic thyroid carcinoma[J]. *Thyroid*, 2019, 29 (8) : 1036-1043. DOI: 10. 1089/thy. 2019. 0133.
- [8] Cantara S, Bertelli E, Occhini R, et al. Blockade of the programmed death ligand 1 (PD-L1) as potential therapy for anaplastic thyroid cancer[J]. *Endocrine*, 2019, 64 (1) : 122-129. DOI: 10. 1007/s12020-019-01865-5.
- [9] Bastman JJ, Serracino HS, Zhu Y, et al. Tumor-infiltrating T cells and the PD-1 checkpoint pathway in advanced differentiated and anaplastic thyroid cancer[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101 (7) : 2863-2873. DOI: 10. 1210/jc. 2015-4227.
- [10] Capdevila J, Wirth LJ, Ernst T, et al. PD-1 blockade in anaplastic thyroid carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38 (23) : 2620-2627. DOI: 10. 1200/JCO. 19. 02727.
- [11] König IR, Fuchs O, Hansen G, et al. What is precision medicine? [J]. *Eur Respir J*, 2017, 50 (4) : 1700391. DOI: 10. 1183/13993003. 00391-2017.
- [12] Cabanillas ME, Dadu R, Iyer P, et al. Acquired secondary RAS mutation in BRAF^{V600E}-mutated thyroid cancer patients treated with BRAF inhibitors [J]. *Thyroid*, 2020, 30 (9) : 1288-1296. DOI: 10. 1089/thy. 2019. 0514.

(收稿日期:2021-11-01)