

未分化甲状腺癌新型分子靶向与免疫治疗的研究进展

陈诗颖 崔岱

南京医科大学第一附属医院内分泌科, 南京 210029

通信作者: 崔岱, Email: cui_dai@163.com

【摘要】 未分化甲状腺癌(ATC)是一种罕见的恶性肿瘤, 疾病发展迅速, 预后差, 目前尚无标准治疗方法, 主要采取手术及术后放疗联合靶向和免疫治疗。肿瘤靶向治疗因其可选择性杀伤肿瘤细胞, 延长患者生存时间, 不良反应较少, 已成为研究热点。免疫治疗主要通过抑制免疫检查点的抑制, 激活自身免疫系统发挥抗肿瘤作用。目前靶向联合免疫治疗在 ATC 的研究中受到广泛关注, 本文对上述相关研究进展进行综述。

【关键词】 未分化甲状腺癌; 靶向治疗; 免疫治疗

基金项目: 中国健康促进基金会甲状腺中青年医生项目(2020); 新疆伊犁州临床医学研究院地区合作项目(y12020ms02)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20220418-04045

Research progress of novel molecular target therapy and immunotherapy for anaplastic thyroid cancer

Chen Shiyang, Cui Dai. Department of Endocrinology and Metabolism, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

Corresponding author: Cui Dai, Email: cui_dai@163.com

【Abstract】 Anaplastic thyroid cancer (ATC) is a rare malignant tumor with rapid disease development and poor prognosis. Currently, there is no standard treatment. The established treatment includes surgery with postoperative radiotherapy and chemotherapy, combined with molecularly targeted treatment and immunotherapy. Molecularly targeted treatment has become a research hotspot because it can selectively kill tumor cells, prolong the life time of patients and have fewer adverse effects. Immunotherapy mainly activates the immune system to play an anti-tumor role by inhibiting the immune checkpoint. At present, targeted combined immunotherapy has attracted extensive attention in the study of anaplastic thyroid cancer. This article reviews the relevant research progress.

【Keywords】 Anaplastic thyroid cancer; Targeted therapy; Immunotherapy

Fund program: Thyroid Research Program of Young and Middle-aged Physicians in 2020 from China Health Promotion Foundation; Foundation of Ili & Jiangsu Joint Institute of Health (y12020ms02)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20220418-04045

未分化甲状腺癌(anaplastic thyroid cancer, ATC)是一种恶性程度极高的上皮性肿瘤, 占甲状腺癌的1%~2%, 进展迅速, 预后极差, 患者中位生存期3~6个月, 1年生存率低于20%。ATC的组织学起源尚未明确, 目前较一致的推测为ATC是分化型甲状腺癌去分化的终末阶段。

ATC尚无有效治疗方法, 主要采取手术切除、术后放疗以及靶向免疫治疗相结合的方式。现阶段, 新型激酶抑制剂和免疫治疗正成为研究热

点。磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B/雷帕霉素靶蛋白(mTOR)和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)经典通路这两条信号通路在ATC的发生发展中发挥重要作用^[1], 而多靶点酪氨酸激酶抑制剂(TKIs)可通过抑制多条通路发挥抗ATC效应。抑癌基因p53在ATC中突变高达95%, 鼠类肉瘤病毒癌基因同源物B1(BRAF)突变会抑制钠碘转运体基因的表达, 还会增加肿瘤的转移和侵袭能力, BRAF和丝裂原活化的细胞外信号调节激酶(MEK)抑制剂的组合已

获得批准,特别是达拉非尼和曲美替尼治疗 *BRAF* 突变的 ATC 疗效显著。原癌基因酪氨酸蛋白激酶受体 (*RET*) 基因重排和突变增强了酪氨酸激酶的活性,促进下游信号转导,最终驱动肿瘤发生^[1]。基于近来相关研究结果,美国 2021 年 ATC 管理指南中增加了有关激酶抑制剂的靶向治疗推荐^[2]。不仅如此,近年来还发现 ATC 具有巨噬细胞和 T 细胞充分浸润的肿瘤微环境,可能从免疫治疗中获益^[3]。本文就新型分子靶向药物和免疫治疗的临床试验和联合用药为重点进行综述。

1 靶向治疗

1.1 多激酶抑制剂 目前研究发现多种 TKIs 在晚期甲状腺癌中有一定疗效,在 ATC 中亦有相关研究,如索拉非尼 (sorafenib)、乐伐替尼 (lenvatinib) 等。

1.1.1 索拉非尼 索拉非尼可干扰多种信号通路,如 *BRAF*、*RET*、血管内皮细胞生长因子受体 (*VEGFR*) 1-3、血小板衍生生长因子受体和 *FMS* 样酪氨酸激酶-3 等,已被美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准用于治疗碘难治性分化型甲状腺癌。Savvides 等^[4] 在 ATC 患者中开展了一项索拉非尼 II 期临床试验,治疗后 20 例患者中 2 例有部分缓解 (PR), 5 例病情稳定 (SD), 超过 50% 的患者出现手足皮肤反应、高血压、腹泻等不良反应。结果表明索拉非尼单药治疗对 ATC 有一定作用,但有明显不良反应。目前索拉非尼联合其他药物治疗 ATC 的研究也在探索中。一项索拉非尼联合 mTOR 抑制剂替西罗莫司治疗碘难治性甲状腺癌的结果显示^[5], 37 例患者中 8 例 PR, 21 例 SD, 显示了更好的疗效。该研究中纳入了 2 例 ATC 患者,其中 1 例对治疗有部分反应。此外,有研究发现索拉非尼和二甲双胍均可抑制 MAPK 信号通路传导下调细胞外调节蛋白激酶磷酸化水平,且二甲双胍又增加了索拉非尼的抗有丝分裂作用,两者协同可抑制 ATC 细胞的增殖,由于索拉非尼的不良反应有一定剂量依赖性,在不降低疗效的情况下联用其他药物可减少索拉非尼的剂量,以减轻药物的不良反应^[6]。但这些研究还需要进入临床阶段来验证其可行性。

1.1.2 乐伐替尼 乐伐替尼是一种口服 TKIs, 与其他具有抗血管生成的 TKIs 的主要区别与其抑制成纤维细胞生长因子受体 (FGFR)-1 的效力有关。FDA 批准乐伐替尼用于治疗局部复发或转移进展性碘难治性分化型甲状腺癌患者。最近有学者开

展了乐伐替尼用于治疗 ATC 的 II 期临床试验^[7], 在纳入 34 例患者后, 对前 20 例进行了中期分析, 结果证实患者无一获得缓解, 该研究最终因无效而停止。阿霉素作为治疗 ATC 的传统药物, 单药疗效有限, Su 等^[8] 采用异种移植模型分别分析了乐伐替尼单药、阿霉素单药和两者联用的抗肿瘤效应, 发现乐伐替尼和阿霉素联用可协同抑制 ATC 细胞的增殖和集落形成, 乐伐替尼可增强阿霉素对 DNA 的损伤。

1.1.3 安罗替尼 安罗替尼 (anlotinib) 是我国研发的新型 TKIs, 可通过抑制血小板衍生生长因子受体、*VEGFR* 等来抑制肿瘤细胞的增殖和血管生成。Ruan 等^[9] 通过体外细胞实验发现安罗替尼对于 ATC/甲状腺乳头状癌细胞株均有抗肿瘤作用, 目前尚无安罗替尼治疗 ATC 的临床研究, 最近研究发现缺氧会促进 ATC 血管生成, 而安罗替尼可有效抑制该现象, 此外, 安罗替尼还可通过对 ATC 和内皮细胞的双重抑制阻断细胞间的交流, 同时也可抑制表皮生长因子受体 (EGFR) 通路以减少血管生成^[10], 上述研究提示安罗替尼可通过多靶点发挥抗 ATC 的作用, 在 ATC 治疗中有潜在应用前景。

1.1.4 阿帕替尼 阿帕替尼 (apatinib) 也是我国研制的 TKIs, 主要作用于肿瘤细胞表面的 *VEGFR2*, 促进其凋亡, 发挥直接抗肿瘤作用。Zhang 等^[11] 对 20 例碘难治性分化型甲状腺癌患者进行一项单中心 II 期实验, 其中 750 mg 组 9 例 PR, 1 例 SD, 1 例疾病进展 (PD), 500 mg 组 7 例 PR, 2 例 SD, 1 例 PD, 研究证实阿帕替尼在碘难治性甲状腺癌中取得了较好疗效, 但目前其对于 ATC 的研究仍处于基础研究阶段。Feng 等^[12] 采用异种移植模型发现阿帕替尼可通过蛋白激酶 B/mTOR 信号通路诱导细胞的自噬和凋亡, 自噬抑制剂可增加阿帕替尼的作用。自噬抑制剂联合阿帕替尼治疗可能是未来研究的方向之一。

1.2 *BRAF* 抑制剂 *BRAF*^{V600E} 是分化型甲状腺癌最常见的早期驱动因素, 而 50% 的 ATC 既往或合并有 DTC, 因此 10%~50% 的 ATC 具有该突变^[13]。达拉非尼是一种 *BRAF*^{V600E} 抑制剂, 而曲美替尼是 *BRAF* 下游的 MEK 激酶抑制剂, FDA 于 2018 年批准了达拉非尼联合曲美替尼在 *BRAF*^{V600E} 突变 ATC 中的应用。Subbiah 等^[14] 对一项大型研究 ATC 队列中 36 例不能切除或转移的 ATC 患者进行随访,

研究者评估的总缓解率为 56%, 其中 3 例患者获得 CR, 12 个月缓解持续比例为 50%, 中位无进展生存期和总生存期分别为 6.7 个月和 14.5 个月, 12 个月无进展生存期和总生存率分别为 43.2% 和 51.7%, 这一结果证实联合治疗对 ATC 的有效性。Tan 等^[15]在体外研究发现, 达拉非尼和曲美替尼可通过抑制 MAPK 途径诱导细胞凋亡, 并消除同时携带 *BRAF* 和端粒酶逆转录酶 (*TERT*) 启动子突变的肿瘤, 但不能完全消除仅携带 *BRAF* 突变的肿瘤。因此 *TERT* 启动子的遗传状态可能有助于在 *BRAF* 突变患者中, 预测该联合方案的疗效。

1.3 RET 抑制剂 *RET* 的致癌突变, 包括点突变和基因重排, 是甲状腺癌的重要治疗靶点。突变的 *RET* 基因编码激活 MAPK 和磷脂酰肌醇 3-激酶通路, 在肿瘤的发生发展中发挥重要的驱动作用。塞帕替尼 (selpercatinib) 是新一代 ATP 竞争的 *RET* 激酶抑制剂, 多种体内外 *RET* 依赖肿瘤模型已证实其具有显著的抗 *RET* 活性, 此外还具有高选择性和对中枢神经有效的特点。2020 年 FDA 批准其用于 *RET* 突变的甲状腺髓样癌和 *RET* 融合阳性的甲状腺癌。最近一项塞帕替尼的临床实验中, 在 Wirth 等^[16]招募 *RET* 突变的甲状腺髓样癌和 *RET* 融合的甲状腺癌患者中, 有 2 例是 *RET* 融合的 ATC 患者, 其中一例患者为 *CCDC6-RET* 基因融合, 入组时即有远处转移, 接受塞帕替尼治疗 19 个月后, 复测病灶较前缩小, 这提示塞帕替尼在 ATC 中治疗的可能性。目前一项塞帕替尼针对有 *RET* 突变 ATC 的 II 期临床试验 (NCT04759911) 正在进行中。

1.4 吡唑嘧啶衍生物 吡唑啉 [3,4-d] 嘧啶杂核环是 TKIs 的一个有效支架, 在甲状腺癌中, 可通过酪氨酸激酶受体上与腺苷三磷酸竞争的分子, 阻断酪氨酸激酶的激活和致癌途径, 新的衍生物 CLM3 和 CLM29 被证明具有多种信号转导抑制作用 (包括 *RET*、*BRAF*、*EGFR*, 并可抗血管生成活性), 在体内外对 ATC 均表现出抗肿瘤活性。Fallahi 等^[17]首次评估 CLM24 和 CLM29 在人原代细胞 ATC 中的抗肿瘤作用, 与是否有 *BRAF* 突变无关。这些研究为临床治疗 ATC 提供了一种可能, 目前该药物还未在 ATC 中开展临床实验。

1.5 神经营养受体酪氨酸激酶 (NTRK) 抑制剂 *TRK* 原癌基因编码细胞表面跨膜蛋白酪氨酸激酶

(TK), 该基因融合后会导致 TK 的过表达发挥致癌效应。拉罗替尼 (larotrectinib) 是具有中枢神经活性、高度选择性的 NTRK 抑制剂, 包括对原肌球蛋白受体激酶 A、B、C 的抑制。拉罗替尼是最先获批的针对该基因融合的靶向药物。一项研究纳入 28 例 TRK 融合型的局部晚期或转移性甲状腺癌, 其中 ATC 7 例, 客观缓解率为 29%。结果证实拉罗替尼有效, 并显示出良好的安全性^[18]。基于以上研究结果, 有学者建议对非髓样甲状腺癌、晚期甲状腺癌开展 NTRK 基因融合的常规检测。

2 免疫治疗

免疫系统在肿瘤治疗中的作用一直备受关注。肿瘤细胞上免疫检查点受体的诱导可以帮助肿瘤细胞逃避免疫攻击, 导致肿瘤增殖、侵袭和转移。程序性死亡受体 1 (PD-1) 是目前研究最充分的免疫检查点受体蛋白。目前由于缺少临床证据, 暂未批准用于 ATC 的治疗, 但它在 ATC 动物模型中显示出明显的疗效。Brauner 等^[19]发现 ATC 小鼠中用 PD-1 治疗增强了 *BRAF* 抑制剂的作用, 而且与单独使用 PD-1 或 *BRAF* 抑制剂相比, 联合组的肿瘤体积减少了 81%, 而 PD-1 组和 *BRAF* 抑制剂组减少了 8% 和 44%。

派姆单抗 (pembrolizumab) 是针对 PD-1 受体的单克隆抗体, Dierks 等^[20]回顾性分析了 6 例转移性 ATC 患者, 接受乐伐替尼和派姆单抗联合治疗, 结果显示最佳缓解率为 66%, 1 例 SD, 1 例 PD, 中位无进展生存期为 16.5 个月。目前, 一项评估乐伐替尼联合派姆单抗在未分化或低分化甲状腺癌患者中疗效的 II 期临床试验正在开展 (ATLEP, NO. 2017-004570-34)。

3 展望

由于 ATC 的发病率低, 新药临床试验的病例数较少, 现阶段对 ATC 缺乏公认的有效治疗, 仅有部分 *BRAF* 突变的 ATC 患者联用达拉非尼和曲美替尼治疗可获得一定疗效。笔者将上述药物的疗效及不良反应总结如表 1。目前, 对于 ATC 治疗的研究仍在不断探索, 未来期待通过对 ATC 患者的基因分子筛查, 选择有效的靶向药物, 同时联合免疫治疗, 以增加疗效, 降低肿瘤耐药风险, 为 ATC 的治疗探索更佳方案。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

表 1 不同靶向药物及免疫治疗对 ATC 患者的疗效及不良反应总结

类型	药物名称	联合方案	优点	不良反应	证据
酪氨酸激酶抑制剂	索拉非尼	替西罗莫司	临床试验结果显示联用有效率较单药增高	手足皮肤反应、高血压、腹泻	Sherman 等 ^[5]
		二甲双胍	抑制 ATC 细胞的增殖、联用可减少索拉非尼的剂量		Chen 等 ^[6]
	乐伐替尼	阿霉素	抑制 ATC 细胞的增殖和集落形成	高血压、食欲下降、口腔炎	Su 等 ^[8]
	安罗替尼	/	减少血管生成	手足皮肤、反应性腹泻	Liang 等 ^[10]
BRAF 抑制剂	达拉非尼	曲美替尼	抑制 MAPK 途径诱导细胞凋亡、针对 BRAF 突变	发热、贫血、食欲下降	FDA 批准其用于 <i>BRAF</i> ^{V600E} 突变的 ATC 中
RET 抑制剂	塞帕替尼	/	高选择性、对中枢神经有效	高血压、肝功能损伤、低钠血症	FDA 批准其用于 RET 突变和融合阳性的甲状腺癌
吡唑嘧啶衍生物	CLM3/CLM24/CML29	/	多种信号转导抑制作用, 抗血管生成活性	暂无临床试验	Fallahi 等 ^[17]
NTRK 抑制剂	拉罗替尼	/	中枢神经活性、高度选择性	贫血、肝功能损伤	Cabanillas 等 ^[18]
PD-1 单抗	派姆单抗	BRAF 抑制剂	肿瘤体积减少较单药显著	高血压、贫血、疲劳	Brauner 等 ^[19] Dierks 等 ^[20]
		乐伐替尼	对转移性和进展的 ATC 患者疗效更佳		

注: ATC: 未分化甲状腺癌; MAPK: 丝裂原活化蛋白激酶; BRAF: 鼠类肉瘤病毒癌基因同源物 B1; RET: 原癌基因酪氨酸蛋白激酶受体; NTRK: 神经生长受体酪氨酸激酶; PD-1: 程序性死亡受体 1; FDA: 美国食品药品监督管理局

参 考 文 献

[1] 王欣怡. 甲状腺癌的相关基因 *BRAF*、*RET*、*RAS* 研究新进展 [J]. 重庆医学, 2018, 47 (36): 4631-4634. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-8348.

[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] Iyer PC, Dadu R, Gule-Monroe M, et al. Salvage pembrolizumab added to kinase inhibitor therapy for the treatment of anaplastic thyroid carcinoma [J]. *J Immunother Cancer*, 2018, 6 (1): 68. DOI: 10. 1186/s40425-018-0378-y.

[4] Savvides P, Nagaiah G, Lavertu P, et al. Phase II trial of sorafenib in patients with advanced anaplastic carcinoma of the thyroid [J]. *Thyroid*, 2013, 23 (5): 600-604. DOI: 10. 1089/thy. 2012. 0103.

[5] 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/cncr. 30861.

[6] Chen G, Nicula D, Renko K, et al. Synergistic anti-proliferative effect of metformin and sorafenib on growth of anaplastic thyroid cancer cells and their stem cells [J]. *Oncol Rep*, 2015, 33 (4): 1994-2000. DOI: 10. 3892/or. 2015. 3805.

[7] Wirth LJ, Brose MS, Sherman EJ, et al. Open-label, single-arm, multicenter, phase II trial of lenvatinib for the treatment of patients with anaplastic thyroid cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39 (21): 2359-2366. DOI: 10. 1200/JCO. 20. 03093.

[8] Su X, Liu J, Zhang H, et al. Lenvatinib promotes the antitumor effect of doxorubicin in anaplastic thyroid cancer [J]. *Oncotargets Ther*, 2020, 13: 11183-11192. DOI: 10. 2147/OTT. S278349.

[9] Ruan X, Shi X, Dong Q, et al. Antitumor effects of anlotinib in thyroid cancer. [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2019, 26 (1): 153-164. DOI: 10. 1530/ERC-17-0558.

[10] Liang J, Jin Z, Kuang J, et al. The role of anlotinib-mediated EGFR blockade in a positive feedback loop of CXCL11-EGF-EGFR signalling in anaplastic thyroid cancer angiogenesis [J]. *Br J Cancer*, 2021, 125 (3): 390-401. DOI: 10. 1038/s41416-021-01340-x.

[11] Zhang X, Wang C, Lin Y. Pilot dose comparison of apatinib in chinese patients with progressive radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103 (10): 3640-3646. DOI: 10. 1210/jc. 2018-00381.

[12] Feng H, Cheng X, Kuang J, et al. Apatinib-induced protective autophagy and apoptosis through the AKT-mTOR pathway in anaplastic thyroid cancer [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9 (10): 1030. DOI: 10. 1038/s41419-018-1054-3.

[13] Wang Y, Hu Z, Ma W, et al. Signal transducer and activator of transcription 3 inhibition alleviates resistance to BRAF inhibition in anaplastic thyroid cancer [J]. *Invest New Drugs*, 2021, 39 (3): 764-774. DOI: 10. 1007/s10637-020-01024-y.

[14] Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with *BRAF*^{V600E}-mutant anaplastic thyroid cancer: updated analysis from the phase II ROAR basket study [J]. *Ann Oncol*, 2022, 33 (4): 406-415. DOI: 10. 1016/j.annonc. 2021. 12. 014.

[15] Tan J, Liu R, Zhu G, et al. TERT promoter mutation determines apoptotic and therapeutic responses of *BRAF*-mutant cancers to BRAF and MEK inhibitors: achilles heel [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117 (27): 15846-15851. DOI: 10. 1073/pnas. 2004707117.

[16] Wirth LJ, Sherman E, Robinson B, et al. Efficacy of selipratinib in RET-altered thyroid cancers [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383 (9): 825-835. DOI: 10. 1056/NEJMoa2005651.

[17] Fallahi P, Ferrari SM, La Motta C, et al. CLM29 and CLM24, pyrazolopyrimidine derivatives, have antitumoral activity in vitro in anaplastic thyroid cancer, with or without BRAF mutation [J]. *Endocrine*, 2016, 53 (1): 136-144. DOI: 10. 1007/s12020-015-0717-4.

[18] Cabanillas ME, Drilon A, Farago AF, et al. 1916P Larotrectinib treatment of advanced TRK fusion thyroid cancer [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31: S1026-S1033. DOI: 10. 1016/j.annonc. 2020. 08. 1404.

[19] Brauner E, Gunda V, Vanden Borre P, et al. Combining BRAF inhibitor and anti PD-L1 antibody dramatically improves tumor regression and anti tumor immunity in an immunocompetent murine model of anaplastic thyroid cancer [J]. *Oncotarget*, 2016, 7 (13): 17194-17211. DOI: 10. 18632/oncotarget. 7839.

[20] Dierks C, Seufert J, Aumann K, et al. Combination of lenvatinib and pembrolizumab is an effective treatment option for anaplastic and poorly differentiated thyroid carcinoma [J]. *Thyroid*, 2021, 31 (7): 1076-1085. DOI: 10. 1089/thy. 2020. 0322.

(收稿日期: 2022-04-18)