郭 晔，副主任医师，硕士生导师，复旦大学附属肿瘤医院肿瘤内科副主任。中国抗癌协会肿瘤化疗专业委员会青委会副主任委员，中国临床肿瘤学会(CSCO)青委会副主任委员，CSCO甲状腺癌专委会副主任委员，中国抗癌协会头颈肿瘤专业委员会委员，中国抗癌协会甲状腺癌专业委员会委员，中国抗癌协会鼻咽癌专业委员会委员，中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会委员。专业方向为头颈部肿瘤和恶性淋巴瘤的内科治疗。

晚期分化型甲状腺癌的分子靶向治疗

郭 晔

复旦大学附属肿瘤医院肿瘤内科，复旦大学上海医学院肿瘤学系，上海 200032

［**摘要**］ 随着针对分化型甲状腺癌研究的深入，其特征性的分子分型和信号转导通路得以揭示，从而促进了分子靶向治疗的发展。对于放射性碘治疗失败的分化型甲状腺癌，索拉非尼和乐伐替尼等针对血管内皮生长因子通路的多靶点抑制剂被证明具有明显的抗肿瘤活性。此外，其他选择性的单靶点抑制剂以及促放射性碘摄取药物均显示出一定的治疗效果，而个体化的基因检测将为未来个体化的分子靶向治疗奠定基础。

［**关键词**］ 分化型甲状腺癌；分子分型；索拉非尼；乐伐替尼

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2016.01.005

中图分类号：R736.1 **文献标志码**：A **文章编号**：1007-3639(2016)01-0031-04

The molecular-targeted therapy in advanced differentiated thyroid cancer GUO Ye (Department of Medical Oncology, Fudan University Shanghai Cancer Center; Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: GUO Ye E-mail: pattrickguo@gmail.com

［**Abstract**］ Along with the extensive understanding of differentiated thyroid cancer (DTC), its distinct molecular genotype and signaling pathway was revealed, which improved the development of molecular-targeted therapy. Regarding radioactive iodine-refractory DTC, multiple multikinase inhibitors including sorafenib and lenvatinib, which target vascular endothelial growth factor (VEGF) pathway, were proved to be effective. Moreover, selective inhibitors and redifferentiation agents were shown to be promising. In the future, individual genetic testing would provide more specific information in directing individualized molecular-targeted therapy.

［**Key words**］ Differentiated thyroid cancer; Molecular genotype; Sorafenib; Lenvatinib

作为最常见的内分泌恶性肿瘤，甲状腺癌的发病率在过去10年间呈现明显上升的趋势。绝大部分的甲状腺癌起源于滤泡细胞，包括乳头状甲状腺癌(papillary thyroid carcinoma，PTC)、滤泡状甲状腺癌(follicular thyroid carcinoma，FTC)、Hürthle细胞癌和未分化甲状腺癌(anaplastic thyroid carcinoma，ATC)，而甲状腺髓样癌(medullary thyroid carcinoma，MTC)则起源于滤泡旁细胞。分化型甲状腺癌(differentiated thyroid

通信作者：郭 晔 E-mail: pattrickguo@gmail.com

cancer，DTC)一般包括PTC和FTC，占所有甲状腺癌的90%~95%。DTC在通常情况下生长缓慢，传统手术治疗患者的20年生存率超过90%[1]。但是，仍有一小部分患者会出现肿瘤复发或转移，并且对于放射性碘治疗无效，这些患者的10年生存率仅为15%～20%[2]。多柔比星是目前美国FDA唯一批准用于晚期DTC的化疗药物，但化疗肿瘤缓解率并不理想并往往伴随严重的血液学和心脏毒性，因此迫切需要高效低毒的新型药物。

1 甲状腺癌的发病机制研究

在过去的20年间，有关甲状腺癌发病机制的研究取得了明显进展，进而对这一疾病的诊断、预后及治疗选择均产生了巨大的影响。在早期甲状腺癌的形成中，研究表明体细胞突变包括点突变以及染色体重排是重要的驱动因素[3]。这些基因突变激活了调节细胞生长、增殖和分化的2条主要信号转导通路，包括MARK和PI3K/AKT/mTOR。在一项496例PTC的研究中，97%的肿瘤具有潜在的驱动基因改变，并且可以大致分为*BRAF*和*RAS*驱动的2种分子分型，分别具有独特的组织学特征和信号转导通路[4]。*BRAF*驱动的肿瘤往往分化较差并伴有MARK信号通路的上调，而*RAS*驱动的肿瘤分化较好并伴有滤泡状亚型的特征，同时具有MARK和PI3K通路的共同上调。其他研究还发现*CHEK*2、*ATM*和*TERT*等基因突变、*BRAF*、*ALK*和*FGFR*2的重排、DNA修复和染色体重塑基因的改变，提示甲状腺癌有特征性的分子分型，为分子靶向治疗奠定了基础。

2 血管生成

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor，VEGF)能够刺激血管内皮细胞增生，是肿瘤新生血管形成的关键。有关甲状腺癌的研究发现，VEGF往往高表达，并且与进展期肿瘤具有相关性[5]。因此，通过阻断VEGF及其受体(receptor，VEGFR)将有助于抑制肿瘤新生血管进而抑制肿瘤生长，目前已用于多种肿瘤。阻断VEGF通路的药物包括针对VEGF和VEGFR的单克隆抗体以及针对后者的小分子酪氨酸激酶抑制剂。

3 *BRAF*和*RAS*突变

大约45%的PTC存在*BRAF*基因的点突变，特别是在经典的乳头状和柱状细胞亚型中，而在复发或转移性PTC中可高达80%[6]。伴有*BRAF*突变的PTC往往具有侵袭性的肿瘤特征，包括腺体外肿瘤侵犯、淋巴结转移、分期较晚和放射性碘治疗不敏感等。在一项涉及500例PTC的回顾性分析中，*BRAF*突变患者术后肿瘤复发率为25%，远远高于未突变患者的9.6%[7]。此外，具有*BRAF*和*TERT*双重突变患者的肿瘤复发率高达68%，提示两者具有内在相互作用和协同效应。目前，选择性*BRAF*抑制剂已经在晚期恶性黑素瘤中获得了成功，而针对甲状腺癌的单药或联合分子靶向治疗的临床试验也在进行中。

在DTC中，第2位常见的基因突变是*RAS*突变，包括*HRAS*、*KRAS*和*NRAS*这3种亚型。40%~50%的FTC、10%~20%的PTC滤泡亚型及20%~40%的低分化和未分化类型发生*RAS*突变。20%~40%的良性腺瘤也可以发生*RAS*突变，提示这类疾病有可能是癌前期病变。

4 晚期DTC的分子靶向治疗

传统的晚期DTC治疗包括放射性碘治疗和化疗，而后者往往用于碘治疗失败的患者。由于传统化疗药物的疗效欠佳并且不良反应较大，基于前述的甲状腺癌特征性的基因突变和信号通路，分子靶向治疗或研究已成为目前晚期DTC患者的主导。

5 多靶点抑制剂

索拉非尼(sorafenib)是一种口服的多靶点TKI，可以针对VEGFR 1-3、PDGFR、c-KIT、BRAF和RET/PTC。通过一系列Ⅱ期临床研究证明了索拉非尼的抗肿瘤活性之后，一项名为“DECISION”的全球多中心、双盲、安慰剂对照的Ⅲ期随机研究得以开展[8]。该研究入组了417例碘治疗失败的复发或转移性DTC患者，随机接受索拉非尼(400 mg每天1次口服)或安慰剂的治疗。患者在入组前14个月需要具有符合RECIST标准的疾病进展，碘治疗失败的定义包

括至少1处靶病灶不摄取碘、碘治疗后mCi肿瘤进展或累积的治疗剂量达到或超过600 mCi。在主要研究终点方面，索拉非尼组的中位无进展时间(progression-free survival，PFS)为10.8个月，显著优于安慰剂组(5.8个月，$P<0.000\ 1$)。虽然总生存两组差异无统计学意义，但安慰剂组中71%的患者在疾病进展后接受了索拉非尼的交叉治疗。此外，54%的患者在接受索拉非尼治疗后获得了肿瘤缓解或疾病稳定。在安全性方面，索拉非尼耐受性良好，分别有66%和18%的患者减量或治疗终止。常见不良反应包括手足综合征、脱发、皮疹、腹泻、疲劳、体质量下降和高血压。基于这一结果，美国FDA于2013年11月批准了其治疗放射性碘治疗失败DTC的适应证。

乐伐替尼(lenvatinib)是另一种针对VEGFR1-3、FGFR1-4、PDGFR、RET和c-KIT的多靶点TKI，Ⅱ期研究显示其肿瘤缓解率可高达50%。在一项名为“SELECT”的全球多中心、双盲、安慰剂对照的Ⅲ期随机研究中，392例碘治疗失败的复发或转移性DTC患者随机接受了乐伐替尼(24 mg每天1次口服)或安慰剂治疗[9]。结果显示，乐伐替尼组显著改善了中位PFS(18.3个月 *vs* 3.6个月，$P<0.001$)，并且这一获益贯穿于所有亚组，包括既往接受过TKI治疗以及低分化和柱状细胞亚型。在乐伐替尼组中，64.8%的患者获得肿瘤缓解，而安慰剂组的肿瘤缓解率仅为1.5%。安全性方面，75%的患者发生3级或更高的不良反应，有67%、82%和14%的患者导致了减量、治疗暂停和治疗终止。常见严重不良反应(≥3级)包括高血压(42%)、蛋白尿(10%)、动脉和静脉血栓事件(2.7%和3.8%)、急性肾功能衰竭(1.9%)、QT间期延长(1.5%)和肝功能不全(0.4%)。6例患者发生了治疗相关性死亡，其中3例分别死于肺栓塞、出血性休克和全身衰竭。虽乐伐替尼似乎不良反应略大，但基于其显著的PFS改善和肿瘤缓解，FDA批准了其治疗放射性碘治疗失败DTC的适应证。

其他的多靶点抑制剂包括舒尼替尼(sunitinib)、阿西替尼(axitinib)、帕唑帕尼(pazopanib)、莫特沙尼(motesanib)、凡德他尼(vandetanib)和卡博替尼(cabozantinib)。这些药物的Ⅱ期研究显示，肿瘤缓解率介于8%~53%，中位PFS介于10~18个月。

6 选择性BRAF抑制剂

作为一种选择性RAF抑制剂，维罗非尼(vemurafenib)在一项Ⅰ期研究中显示出针对*BRAF*突变PTC的治疗活性[10]。在随后的一项Ⅱ期研究中，51例伴有*BRAF*突变、碘治疗失败的PTC患者接受了维罗非尼的治疗(960 mg每天2次口服)[11]。结果显示，在以往未经TKI治疗的患者中，肿瘤缓解率为35%，中位PFS为16.6个月；而在以往接受过TKI治疗的患者中，肿瘤缓解率为26%，中位PFS为6.8个月。维罗非尼常见的不良反应包括体质量下降、味觉障碍、贫血、肌酐上升、肝功能异常、皮疹和疲劳。

达拉非尼(dabrafenib)是另一种选择性BRAF抑制剂，同样被批准用于晚期恶性黑素瘤的治疗。在一项Ⅰ期研究中，14例*BRAF*突变的甲状腺癌患者接受了达拉非尼的治疗，其中4例(29%)获得肿瘤缓解，6例(43%)获得疾病稳定[12]。

7 促放射性碘摄取药物

对于晚期DTC患者，一旦放射性碘治疗失败，往往预示肿瘤的分化变差、侵袭性变差以及预后变差。因此，促放射性碘摄取药物有可能使患者再次接受放射性碘治疗从而达到控制肿瘤以及延长生存的作用，而以往使用维甲酸等药物的临床研究并不成功。

司美替尼(selumetinib)是一种MAPK激酶的抑制剂，对于DTC具有一定的抗肿瘤活性。在一项Ⅱ期研究中，32例碘治疗失败的PTC患者接受了司美替尼的治疗(100 mg每天2次口服)，1例患者获得了肿瘤缓解，21例获得了疾病稳定，中位PFS为32周[13]。在另一项研究中，20例放射性碘治疗失败的DTC患者先接受为期4周的司美替尼治疗(75 mg每天2次口服)，随后碘扫描显示碘摄取显著增加的患者接受治疗性的放射性碘治

疗[14]，结果显示，8例患者(40%)治疗后获得了明显的放射性碘摄取，其中3例患者在随后的碘治疗中获得了部分缓解，5例患者为疾病稳定。司美替尼的不良反应大多为轻度，包括疲劳、皮疹和肝酶上升等。

由于*BRAF*突变DTC的碘摄取相对较差，因此理论上BRAF抑制剂有可能促进放射性碘摄取，并且已经在细胞株实验中得到验证[15]。在一项小样本研究中，10例具有不摄取碘肿瘤的患者先接受为期25 d的BRAF抑制剂达拉非尼的治疗(150 mg每天2次口服)，随后碘扫描显示碘摄取显著增加的患者继续接受额外17 d的治疗后继续用治疗性的放射性碘治疗[16]。结果显示，6例患者(60%)治疗后获得了明显的放射性碘摄取，其中2例患者在随后的碘治疗中获得了部分患者，4例患者为疾病稳定。

上述研究提示，MAPK通路对于调节碘摄取具有重要的作用，对于放射性碘治疗失败的DTC患者，针对MAPK通路的抑制剂有可能逆转或增敏再次放射性碘治疗的效果。

8 小结

综上所述，近年来针对DTC分子机制的研究获得了巨大的成功，涌现出许多有前景的分子靶向治疗药物。目前，索拉非尼和乐伐替尼均获得了针对放射性碘治疗失败患者的适应证。虽然与安慰剂相比显著改善了肿瘤缓解率和PFS，但由于具有一定的不良反应进而有可能降低生活质量，因此治疗前的患者选择至关重要。鉴于DTC是一类具有特征性驱动基因的肿瘤，未来的个体化基因检测有望指导更有针对性的个体化分子靶向治疗。

[参 考 文 献]

[1] BRENNER H. Long-term survival rates of cancer patients achieved by the end of the 20th century: a period analysis [J]. Lancet, 2002, 360(9340): 1131-1135.

[2] 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.

[3] XING M. Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer [J]. Nat Rev Cancer, 2013, 13(3): 184-199.

[4] THE CANCER GENOME ATLAS RESEARCH NETWORK. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma [J]. Cell, 2014, 159(3): 676-690.

[5] YU X M, LO C Y, CHAN W F, et al. Increased expression of vascular endothelial growth factor C in papillary thyroid carcinoma correlates with cervical lymph node metastases [J]. Clin Cancer Res, 2005, 11(22): 8063-8069.

[6] ELISEI R, UGOLINI C, VIOLA D, et al. BRAF(V600E) mutation and outcome of patients with papillary thyroid carcinoma: a 15-year median follow-up study [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93(10): 3943-3949.

[7] XING M, LIU R, LIU X, et al. BRAF V600E and TERT promoter mutations cooperatively identify the most aggressive papillary thyroid cancer with highest recurrence [J]. J Clin Oncol, 2014, 32(25): 2718-2726.

[8] BROSE M S, NUTTING C M, JARZAB B, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial [J]. Lancet, 2014, 384(9940): 319-328.

[9] SCHLUMBERGER M, TAHARA M, WIRTH L J, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer [J]. N Engl J Med, 2015, 372(7): 621-630.

[10] KIM K B, CABANILLAS M E, LAZAR A J, et al. Clinical responses to vemurafenib in patients with metastatic papillary thyroid cancer harboring BRAF(V600E) mutation [J]. Thyroid, 2013, 23(10): 1277-1283.

[11] BROSE M S, CABANILLAS M E, COHEN E E W, et al. An open-label, multi-center phase 2 study of the BRAF inhibitor vemurafenib in patients with metastatic or unresectable papillary thyroid cancer positive for the BRAF V600 mutation and resistant to radioactive iodine [J]. Eur J Cancer, 2013, 49: abstract 28.

[12] FALCHOOK G S, MILLWARD M, HONG D, et al. BRAF inhibitor dabrafenib in patients with metastatic BRAF-mutant thyroid cancer [J]. Thyroid, 2015, 25(1): 71-77.

[13] HAYES D N, LUCAS A S, TANVETYANON T, et al. Phase Ⅱ efficacy and pharmacogenomic study of Selumetinib (AZD6244; ARRY-142886) in iodine-131 refractory papillary thyroid carcinoma with or without follicular elements [J]. Clin Cancer Res, 2012, 18(7): 2056-2065.

[14] HO A L, GREWAL R K, LEBOEUF R, et al. Selumetinib-enhanced radioiodine uptake in advanced thyroid cancer [J]. N Engl J Med, 2013, 368(7): 623-632.

[15] KNAUF J A, MA X, SMITH E P, et al. Targeted expression of BRAFV600E in thyroid cells of transgenic mice results in papillary thyroid cancers that undergo dedifferentiation [J]. Cancer Res, 2005, 65(10): 4238-4245.

[16] ROTHENBERG S M, MCFADDEN D G, PALMER E L, et al. Redifferentiation of iodine-refractory BRAF V600E-mutant metastatic papillary thyroid cancer with dabrafenib [J]. Clin Cancer Res, 2015, 21(24): 1028-1035.

（收稿日期：2015-12-11）