

doi: 10.3872/j.issn.1007-385X.2014.04.019

胸腺瘤的分子特征和靶向治疗

The molecular aspects and targeted therapies of thymoma

李月敏¹, 李杨²▲ (1. 解放军总参谋部总医院 解放军第309医院 肿瘤放疗科, 北京100091; 2. 军事医学科学院放射与辐射医学研究所, 北京100850)

[摘要] 胸腺瘤是来源于胸腺上皮组织的肿瘤, 长期以来主要治愈手段为手术治疗, 放化疗多用于无法手术切除的患者。随着近年来肿瘤分子生物学研究的深入, 肿瘤靶向治疗日益深入人心。近年来多家研究机构对胸腺肿瘤的分子靶点如EGFR、KIT和IGF2IR等进行了基因表达和突变等方面的研究, 临床研究结果显示EGFR抑制剂和KIT抑制剂等对胸腺瘤有一定的抑制活性。但总的来说, 由于该病发病率相对较低, 胸腺瘤的分子靶向治疗还处于起步阶段。然而, 肿瘤治疗已经进入分子靶向治疗的新时代, 胸腺瘤的个体化靶向治疗也必将发挥越来越重要的作用。

[关键词] 胸腺肿瘤; 胸腺瘤; EGFR抑制剂; KIT抑制剂

[中图分类号] R733; R730.54

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2014)04-0464-04

胸腺瘤是来源于胸腺上皮组织的肿瘤, 由于该病发病率相对较低, 对其病因、分子生物学特征和最佳治疗策略等都缺乏深入、系统的大规模临床研究。近年来, 不少研究机构对胸腺肿瘤的分子特征进行了研究, 以期找到新的个性化靶向治疗靶点和更好的预后分子标志。但迄今为止, 针对胸腺瘤的分子靶向治疗多为个案报告和小样本的回顾性研究。现就胸腺瘤的分子特征和分子靶向治疗做一综述。

1 胸腺瘤中EGFR的突变和EGFR抑制剂治疗

目前, 多个研究^[1-3]证实, EGFR在33%~100%的胸腺肿瘤组织中表现为高表达, 其高表达与肿瘤分期和肿瘤侵袭性有关。Ionescu等^[4]发现, B3型胸腺瘤内EGFR基因拷贝数明显增加, 而FISH阳性的患者与免疫组化阳性的相符率仅为30%。Weissferdt等^[5]对24例胸腺瘤患者进行检测, 结果显示EGFR蛋白表达阳性率为33.3%, 仅2例(8.4%)发现EGFR基因拷贝数增加。

EGFR靶向药物的疗效往往与EGFR基因突变关系更为密切, 因此近几年来有多项研究^[6-12]共检测了100多例胸腺瘤患者EGFR发生突变。令人遗憾的是, 至今为止, 在100多例胸腺瘤和胸腺癌患者中, 只发现3例EGFR基因突变, 其中2例为外显子21的L858R突变, 1例为G863D突变。可能正是因为胸腺肿瘤中EGFR突变的发生率很低, 故而EGFR分子靶向药物(吉非替尼、厄洛替尼西妥昔和帕尼单抗等)在胸腺瘤中疗效不佳^[6]。

2005年, Kurup等^[13]报告了吉非替尼治疗化疗

无效的晚期胸腺瘤和胸腺癌的II期临床研究结果。共26例患者, 其中19例为胸腺瘤, 7例为胸腺癌, 无完全缓解(complete response, CR)病例, 仅1例部分缓解(partial response, PR)。14例近期疗效为疾病稳定(stable disease, SD), 其中6例疾病稳定持续4个月以上。所有患者中5例进行了EGFR和KRAS基因测序, 均无突变。2008年, Christodoulou等^[14]报告了厄罗替尼联合贝伐单抗治疗18例复发后经其他治疗无效的胸腺瘤或胸腺癌的II期临床试验, 结果显示无有效患者, 60%(11/18例)患者SD。2011年, 日本报告^[15]一例43岁女性胸腺瘤复发患者使用厄罗替尼治疗后有效病例, 该例患者胸腺瘤手术6年后肿瘤复发, 多种化疗药物治疗后, 厄罗替尼治疗8周后肿瘤明显缩小。目前, 尚无关于西妥昔单抗治疗胸腺瘤的前瞻性临床研究, 仅有几篇治疗有效的个案报告。2007年, Palmieri等^[16]报告, 2例EGFR高表达的胸腺瘤患者西妥昔单抗治疗后PR; Farina等^[17]报告, 1例B2型胸腺瘤采取西妥昔单抗治疗6个月, 近期疗效评价为PR。该患者EGFR高表达, 但未发现EGFR扩增或突变。

[基金项目] 中国博士后科学基金特别资助项目(No. 201003778)。Project supported by the Postdoctoral Science Foundation of China(No. 201003778)

[作者简介] 李月敏(1968-), 女, 博士, 副主任医师, 肿瘤放疗科主任, 从事恶性肿瘤的基础和临床研究

[通信作者] 李月敏(Li Yuemin, corresponding author), E-mail: liyuemin224@sina.com; 李杨(Li Yang, co-corresponding author), E-mail: leeyoung33@163.com。▲为共同通信作者

总的来说,世界范围内尝试靶向药物治疗难治性胸腺瘤的病例数非常少,目前仅有报告个别病例部分缓解,尚无疾病完全缓解的病例。原因之一是胸腺瘤病例少,且多数经过手术和放疗后长期无瘤生存。再者,国外的研究显示胸腺肿瘤中 EGFR 突变的发生率很低,这可能导致 EGFR 分子靶向药物在胸腺瘤中疗效令人失望。国内还缺乏相关方面的研究。因此还需要对 EGFR 表达和突变情况做更深入的研究和探索。

2 胸腺瘤中 KIT 的突变和 KIT 抑制剂治疗

早在 2004 年 Strobel 等^[18]在发表了一例 KIT 抑制剂伊马替尼治疗转移性低分化胸腺癌有效病例的报告,该患者组织标本检测到 KIT 基因外显子 11 突变(V5660del)。Yoh 等^[8]检测了 41 例(包括 24 例胸腺瘤和 17 例胸腺癌)患者基因组 DNA KIT 外显子 9、11、13 和 17 的基因突变情况,仅在 1 例胸腺癌患者组织中发现外显子 11 的错义突变 L576P。88% 的胸腺癌患者 KIT 蛋白高表达,24 例胸腺瘤患者无 KIT 蛋白阳性表达者。近年来,发表了多篇胸腺瘤 KIT 基因表达和突变情况的研究论文^[8,19-21],发现 KIT 基因在 60%~88% 的胸腺癌组织中高表达,而在胸腺瘤组织中表达率仅为 0~23%。因此有学者提出,可以通过检测 KIT 基因的表达情况鉴别胸腺瘤和胸腺癌。

尽管研究发现 KIT 基因在 60%~88% 的胸腺癌组织中高表达,但很多患者难以从伊马替尼的治疗中获益,原因可能是 C-KIT 基因突变在大多数胸腺癌中并不多见。2008 年,Salter 等^[22]报告了一项伊马替尼治疗 C-KIT 或 PDGFR 表达阳性胸腺癌患者的前瞻性临床研究结果,共入组 11 例患者,无有效病例,3 例(27%)疾病稳定,中位疾病稳定时间为 6 个月。2009 年,Giaccone^[23]报告了伊马替尼治疗 2 例 B3 胸腺瘤和 5 例胸腺癌的临床试验,结果同样令人遗憾,全组无有效病例,2 例(29%)疾病稳定,5 例疾病进展(progressive disease, PD)。中位疾病进展时间(time to progression, TTP)为 2 个月,中位生存时间为 4 个月。对其中 3 例患者的组织标本进行 KIT 或 PDGFR 基因外显子突变检测,结果均为阴性。但近年来也有个案报告 C-KIT 基因突变的胸腺癌患者从伊马替尼治疗中获益^[24]。

因此,伊马替尼治疗和胸腺癌的临床疗效尚无定论,与 EGFR 一样,仍需对胸腺瘤 KIT 表达和突变情况做更深入的研究。

3 HDAC 抑制剂 Belinostat 治疗

组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)抑制剂是当前国际研究热点。引起肿瘤发生的多基因表达异常与染色质组蛋白异常去乙酰化密切相关。HDAC 抑制剂 Belinostat 通过增加细胞内组蛋白的乙酰化程度,提高 p21 等基因的表达水平等途径抑制肿瘤细胞的增殖,诱导肿瘤细胞分化和/或凋亡,并且在肿瘤细胞侵袭和转移、抗肿瘤血管生成等过程中发挥抑制作用。

2008 年 Steele 等^[25]报告了 Belinostat 治疗晚期实体肿瘤的 I 期临床试验,该研究中包括 1 例反复治疗后未控的转移性胸腺瘤患者,治疗后疾病稳定维持 17 个月。2009 年,Giaccone^[26]报告了 Belinostat 治疗复发或难治性胸腺瘤或胸腺癌的 II 期临床研究试验,所有病例均为复发后二线治疗,均至少完成 1 次含铂方案的化疗。14 例胸腺瘤患者和 8 例胸腺癌患者入组,Belinostat 剂量为 1 000 mg/(m²·d),连续 5 d,21 d 为一周期。21 例患者可评价疗效,2 例 PR(均为胸腺瘤),13 例 SD,6 例 PD。患者耐受性良好,最常见的不良反应为恶心呕吐,但均可以通过对症处理控制。

Belinostat 在胸腺瘤治疗中的效果较为令人满意,目前正在进行 Belinostat 联合化疗治疗晚期或复发的胸腺瘤一线治疗临床研究。

4 多靶点分子靶向药物治疗

索拉非尼是一种多靶点的激酶抑制剂,可以抑制 RAF、VEGFR、PDGFR、KIT 和 p38 的活性。该药治疗晚期胸腺瘤或胸腺癌的研究多为个案报告。2009 年,Bisagni 等^[27]报告一例索拉非尼治疗晚期胸腺癌患者,治疗 8 周后疗效评价为 PR,到论文发表时疗效持续已达 15 个月。该患者 KIT 基因 17 外显子错义突变(D820E)。2012 年,德国 Neuhaus 等^[28]报告 1 例 54 岁老年女性 CD117 阴性的胸腺癌广泛转移患者,多疗程化疗无效后使用索拉非尼数周后全身情况明显好转,3 个月后肿瘤缩小 50%,疗效持续 15 个月。

舒尼替尼是一种能够抑制多种酪氨酸激酶受体的小分子化合物。2010 年,Strobel 等^[12]报告 4 例采取舒尼替尼治疗的难治性胸腺癌患者,3 例患者疗效评价为 PR,疗效持续时间为 2~18 个月,1 例 SD 持续时间为 22 个月。3 例患者可进行组织酪氨酸激酶受体活性检测,均显示 VEGFR3, PDGFR-β 等活性增高,总生存时间为 4~40 个月。

SU14813也是一种能够抑制多种酪氨酸激酶受体的小分子化合物,主要作用靶点为 VEGFR、PDGFR、KIT 和 FLT3。Fiedler 等^[29]也在 I 期临床研究报告了其抑制胸腺瘤的活性。索拉非尼、舒尼替尼和 SU14813 均是多靶点的激酶抑制剂,在伊马替尼治疗失败或不能耐受的胃肠道间质瘤和晚期肾癌治疗方面比较令人满意的疗效,但在治疗难治性胸腺瘤方面基本都是个案报告。还需更多的临床试验才能进一步肯定其针对胸腺瘤的抗肿瘤活性。

5 胸腺瘤中 IGF-1R 表达和 Cixutumumab 治疗

IGF-1R 是近年来研究较热的一个似乎理想的抗体治疗靶标。Omatsu 等^[30]研究发现, IGF-1R 阳性率在胸腺癌患者高达 73%,而在胸腺瘤患者阳性率仅为 27%。Girard 等^[31]检测了 56 例胸腺瘤和 7 例胸腺癌患者的 IGF-1R 表达情况,结果显示,86% 的胸腺癌患者 IGF-1R 表达情为中度至强阳性,而胸腺瘤患者阳性率为 43%。Zucali 等^[32]检测了 111 例胸腺肿瘤患者的 IGF-1R 的表达情况,结果显示, 22 例(20%)患者 IGF-1R 高表达,并且 IGF-1R 的表达与胸腺瘤 WHO 分型相关,A 型、AB 型和 B1 型阳性表达率仅 3.4%,而 B1/B2、B2、B2/B3、B3 和胸腺癌患者阳性率达 37.2%。

Cixutumumab 是一种人源化的抗体,通过高亲和性地结合于 IGF-1R 阻断受体及有效介导受体内化和降解,抑制受体活化和信号转导,从而抑制肿瘤生长。2009 年, Haluska 等^[33]报告了 cixutumumab 治疗实体肿瘤的 I 期临床研究结果。该研究报告了 1 例转移性胸腺瘤患者,治疗后肿瘤缩小 10% 并维持稳定达 1 年。在此研究基础上,Rajan 等^[34]进行了一项 cixutumumab 治疗胸腺肿瘤的 II 期临床研究结果。共入组 13 例患者,其中胸腺瘤 5 例,胸腺癌 8 例,8 例患者疗 SD,胸腺瘤和胸腺癌各占 4 例。5 例患者 PD。患者对该药物耐受性好。

目前,cixutumumab 治疗胸腺肿瘤还处于 I - II 临床研究阶段,安全性良好,也可能具有一定的抗肿瘤活性,但确切疗效还需要进一步的验证。

6 奥曲肽治疗

奥曲肽是人工合成的第一个生长抑素类似物,能抑制内分泌激素的产生。在其抗肿瘤作用研究方面,以往主要集中在对脑垂体瘤等具有内分泌功能的肿瘤治疗上,但近年来研究发现它还对多种肿瘤具有明显的抑制作用^[35]。2004 年 Loehrer 等^[36]报告了一项奥曲肽单独或联合强的松治疗奥曲肽扫描

阳性的胸腺肿瘤的 II 期临床试验,共入组 38 例无法手术切除的晚期胸腺瘤患者,其中 32 例胸腺瘤、5 例胸腺癌、1 例胸腺类癌,经治疗后有 2 例 CR (5%)、10 例 PR(26%)、14 例 SD(37%)、12 例 PD (32%)。所有 38 例患者采取奥曲肽单药治疗过程中有 4 例 PR,21 例单独奥曲肽 SD 患者加用强的松后有 2 例 CR 和 6 例 PR。该研究认为,奥曲肽对胸腺肿瘤有一定疗效,不良反应可以耐受。Ito 等^[37]采取奥曲肽联合强的松治疗 1 例 54 女性 B3 型复发胸腺瘤患者,该患者采取 PAC (顺铂、阿霉素和环磷酰胺)获得 PR,但停药后肿瘤增大,经奥曲肽联合强的松治疗有效。Pettit 等^[38]的报告也提示奥曲肽可用于化疗无效的复发或难治性胸腺瘤。

7 小结

除上述分子靶向药物之外,细胞周期素依赖性蛋白激酶和 Src 抑制剂等也被尝试用于治疗难治性胸腺瘤或胸腺癌,但同样效果不佳。目前,胸腺瘤手术完整切除仍是治愈的关键,但即使切除完全的病例(R0 切除)也有 10% ~ 30% 的复发率,因此高危复发病人需要术后的辅助治疗。在复发和局部晚期无法手术切除的患者中,放疗、化疗和分子靶向治疗就需要发挥更为重要的作用。近年来,对胸腺瘤分子特征的研究有了长足的进步,但胸腺瘤的分子靶向治疗还处于起步阶段。随着对胸腺瘤分子生物学研究的日益加深,分子靶向药物在胸腺瘤的个体化治疗中也会发挥越来越重要的作用。

[参考文献]

- [1] Aisner SC, Dahlberg S, Hameed MR, et al. Epidermal growth factor receptor, c-kit, and Her2/neu immunostaining in advanced or recurrent thymic epithelial neoplasms staged according to the 2004 World Health Organization in patients treated with octreotide and prednisone: An eastern cooperative oncology group study [J]. *J Thorac Oncol*, 2010, 5(6): 885-892.
- [2] Suzuki E, Sasaki H, Kawano O, et al. Expression and mutation statuses of epidermal growth factor receptor in thymic epithelial tumors [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2006, 36(6): 351-356.
- [3] Hayashi Y, Ishii N, Obayashi C, et al. Thymoma: tumour type related to expression of epidermal growth factor (EGF), EGF-receptor, p53, v-erb B and ras p21 [J]. *Virchows Arch*, 1995, 426(1): 43-50.
- [4] Ionescu DN, Sasatomi E, Cieply K, et al. Protein expression and gene amplification of epidermal growth factor receptor in thymomas [J]. *Cancer*, 2005, 103(3): 630-636.
- [5] Weissferdt A, Lin H, Woods D, et al. HER family receptor and ligand status in thymic carcinoma [J]. *Lung Cancer*, 2012, 77(3): 515-521.

- [6] Yamaguchi H, Soda H, Kitazaki T, et al. Thymic carcinoma with epidermal growth factor receptor gene mutations [J]. *Lung Cancer*, 2006, 52(2): 261-262.
- [7] Pedersini R, Vattei E, Lusso MR, et al. Erlotinib in advanced well-differentiated thymic carcinoma with overexpression of EGFR: A case report [J]. *Tumori*, 2008, 94(6):849-852.
- [8] Yoh K, Nishiwaki Y, Ishii G, et al. Mutational status of EGFR and KIT in thymoma and thymic carcinoma [J]. *Lung Cancer*, 2008, 62(3): 316-320.
- [9] Girard N, Shen R, Guo T, et al. Comprehensive genomic analysis reveals clinically relevant molecular distinctions between thymic carcinomas and thymomas [J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(22): 6790-6799.
- [10] Bisagni G, Rossi G, Cavazza A, et al. Long lasting response to the multikinase inhibitor bay43-9006 (sorafenib) in a heavily pretreated metastatic thymic carcinoma [J]. *J Thorac Oncol*, 2009, 4(6): 773-775.
- [11] Sasaki H, Yano M, Fujii Y. Evaluation of Kras gene mutation and copy number in thymic carcinomas and thymomas [J]. *J Thorac Oncol*, 2010, 5(10): 1715-1716.
- [12] Ströbel P, Bargou R, Wolff A, et al. Sunitinib in metastatic thymic carcinomas: laboratory findings and initial clinical experience [J]. *Br J Cancer*, 2010, 103(2): 196-200.
- [13] Kurup A, Burns M, Dropcho S, et al. Phase II study of gefitinib treatment in advanced thymic malignancies [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(16S): 7068.
- [14] Christodoulou C, Murray S, Dahabreh J, et al. Response of malignant thymoma to erlotinib [J]. *Ann Oncol*, 2008, 19(7):1361-1362.
- [15] Takahashi E, Koshiishi H, Takahashi M. A response to erlotinib hydrochloride in the case of post-operative recurrent thymoma [J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2011, 38(12): 2200-2201.
- [16] Palmieri G, Marino M, Salvatore M, et al. Cetuximab is an active treatment of metastatic and chemorefractory thymoma [J]. *Front Biosci*, 2007, 12:757-761.
- [17] Farina G, Garassino MC, Gambacorta M, et al. Response of thymoma to cetuximab [J]. *Lancet Oncol*, 2007, 8(5): 449-450.
- [18] Ströbel P, Hartmann M, Jakob A, et al. Thymic carcinoma with overexpression of mutated KIT and the response to imatinib [J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(25): 2625-2626.
- [19] Nakagawa K, Matsuno Y, Kunitoh H, et al. Immunohistochemical KIT (CD117) expression in thymic epithelial tumors [J]. *Chest*, 2005, 128(1): 140-144.
- [20] Pan CC, Chen PC, Chiang H. KIT (CD117) is frequently overexpressed in thymic carcinomas but is absent in thymomas [J]. *J Pathol*, 2004, 202(3): 375-381.
- [21] Song N, Chen G, Zhang P, et al. Diagnostic and clinical significance of KIT (CD117) expression in thymic epithelial tumors in China [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13(6): 2745-2748.
- [22] Salter JT, Lewis D, Yiannoutsos C, et al. Imatinib for the treatment of thymic carcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(15S): 8116.
- [23] Giaccone G, Rajan A, Ruijter R, et al. Imatinib mesylate in patients with WHO B3 thymomas and thymic carcinomas [J]. *J Thorac Oncol*, 2009, 4(10): 1270-1273.
- [24] Buti S, Domini M, Sergio P, et al. Impressive response with imatinib in a heavily pretreated patient with metastatic c-KIT mutated thymic carcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(33): e803-e805.
- [25] Steele NL, Plumb JA, Vidal L, et al. A phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the histone deacetylase inhibitor belinostat in patients with advanced solid tumors [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(3): 804-810.
- [26] Giaccone G, Rajan A, Berman A, et al. Phase II study of belinostat in patients with recurrent or refractory advanced thymic epithelial tumors [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(15): 2052-2059.
- [27] Bisagni G, Rossi G, Cavazza A, et al. Long lasting response to the multikinase inhibitor bay 43-9006 (Sorafenib) in a heavily pretreated metastatic thymic carcinoma [J]. *J Thorac Oncol*, 2009, 4(6): 773-775.
- [28] Neuhaus T, Luyken J. Long lasting efficacy of sorafenib in a heavily pretreated patient with thymic carcinoma [J]. *Target Oncol*, 2012, 7(4): 247-251.
- [29] Fiedler W, Giaccone G, Lasch P, et al. Phase I trial of SU14813 in patients with advanced solid malignancies [J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(1): 195-201.
- [30] Omatsu M, Kunimura T, Mikogami T, et al. Immunohistochemical analysis of thymic carcinoma focusing on the possibility of molecular targeted and hormonal therapies [J]. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 2012, 60(12): 803-810.
- [31] Girard N, Teruya-Feldstein J, Payabyab EC, et al. Insulin-like growth factor-1 receptor expression in thymic malignancies [J]. *J Thorac Oncol*, 2010, 5(9): 1439-1446.
- [32] Zucali PA, Petrini I, Lorenzi E, et al. Insulin-like growth factor-1 receptor and phosphorylated AKT-serine 473 expression in 132 resected thymomas and thymic carcinomas [J]. *Cancer*, 2010, 116(20): 4686-4695.
- [33] Haluska P, Shaw HM, Batzel GN, et al. Phase I dose escalation study of the anti insulin-like growth factor- I receptor monoclonal antibody CP-751, 871 in patients with refractory solid tumors [J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(19): 5834-5840.
- [34] Giaccone G, Rajan A, Berman A, et al. Phase II study of belinostat in patients with recurrent or refractory advanced thymic epithelial tumors [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(15): 2052-2059.
- [35] Kuriyama I, Miyazaki A, Tsuda Y, et al. Inhibitory effect of novel somatostatin peptide analogues on human cancer cell growth based on the selective inhibition of DNA polymerase β [J]. *Bioorg Med Chem*, 2013, 21(2): 403-411.
- [36] Loehrer PJ Sr, Wang W, Johnson DH, et al. Octreotide alone or with prednisone in patients with advanced thymoma and thymic carcinoma: An Eastern Cooperative Oncology Group Phase II Trial [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(2): 293-299.
- [37] Ito J, Sekiya M, Miura K, et al. Refractory recurrent thymoma successfully treated with long-acting somatostatin analogue and prednisolone [J]. *Intern Med*, 2009, 48(12): 1061-1064.
- [38] Pettit L, El-Modir A. The role of somatostatin analogues in the treatment of advanced malignant thymomas: case report and review of the literature [J]. *Br J Radiol*, 2011, 84(997): e7-e10.

[收稿日期] 2014 - 01 - 12

[修回日期] 2014 - 06 - 11

[本文编辑] 黄静怡