

## 甲状腺未分化癌的靶向药物治疗进展

武元元 王军

甘肃省肿瘤医院头颈外科,兰州 730050

通信作者:王军,Email: jack3376@live.cn

**【摘要】** 甲状腺未分化癌发病率低,恶性程度高,生存期仅为数周或数月。尽管多学科综合治疗可延长部分患者的生存时间,但目前仍无有效提高生存率的标准治疗方法。肿瘤分子生物学的发展促使人们从基因水平上认识甲状腺未分化癌的发生、发展机制,从而为靶向治疗提供了理论依据。一些靶向药物已被批准用于治疗难治性晚期分化型甲状腺癌,同时靶向药物治疗甲状腺未分化癌的临床试验也为患者带来了新的希望。

**【关键词】** 甲状腺肿瘤;基因;突变;药物疗法,联合

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-422X.2019.02.008

### Advancement of targeted agents in the treatment of anaplastic thyroid carcinoma

Wu Yuanyuan, Wang Jun

Department of Head and Neck Surgery, Gansu Provincial Cancer Hospital, Lanzhou 730050, China

Corresponding author: Wang Jun, Email: jack3376@live.cn

**【Abstract】** Anaplastic thyroid carcinoma (ATC) is very rare and aggressive in humans, and its survival time is most often expressed in weeks or months. For now, there is no standard treatment for long-term survival, even if the multidisciplinary approach could prolong survival in some patients. The development of oncomolecular biology promotes the understanding about the pathogenesis of ATC from genetic level, and then providing a theoretical basis for targeted therapy. Some targeted drugs have been approved for the treatment of refractory advanced differentiated thyroid cancer, in the meantime, the clinical trials of targeted therapy bring new hope for ATC patients.

**【Key words】** Thyroid neoplasms; Genes; Mutation; Drug therapy, combination

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-422X.2019.02.008

甲状腺未分化癌(anaplastic thyroid carcinoma, ATC)是一种临床罕见、高度恶性的实体肿瘤,进展迅速,预后极差。随着对肿瘤分子生物学和信号转导通路的深入研究,以基因突变为切入点的靶向治疗为晚期肿瘤患者提供了新的治疗方法。

与 ATC 发生、发展相关的突变基因有 p53、鼠类肉瘤滤过性毒菌致癌基因同源体 B1 (v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1, BRAF)、端粒酶逆转录酶、磷脂酰肌醇 3-激酶催化亚基  $\alpha$  (phosphoinositide 3-kinase catalytic subunit alpha, PI3KCA)、人第 10 号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源基因 (gene of phosphate and tension homology deleted on chromosome ten, PTEN) 和鼠肉瘤癌基因 (rat sarcoma gene, RAS) 等,涉及 ATC 基因突变的信号转导途径主要为磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT)/哺乳动物

雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路和 RAS/RAF/MEK/胞外信号调节酶信号通路<sup>[1]</sup>。以小分子酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor, TKI) 为代表的靶向药物已广泛应用于多种恶性肿瘤的治疗,并逐步用于治疗晚期分化型甲状腺癌 (differentiated thyroid carcinoma, DTC)。现就 ATC 的靶向药物治疗进展作一综述。

### 1 TKI

#### 1.1 乐伐替尼

乐伐替尼是专门针对晚期甲状腺癌研发的靶向药物,已被美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 和欧洲药品管理局批准用于治疗晚期和进展的放射性碘难治性 DTC。乐伐替尼对小鼠的 ATC 移植瘤有抗肿瘤活性,其作用机制主要为抑制血管生成和阻断成纤维细胞生长因子受体及 RET 基因介导的信号通路。Fukuhara 等<sup>[2]</sup>使用乐伐

替尼治疗 1 例化疗和西妥昔单抗无效的晚期 ATC 患者,用药 2 周后患者气管压迫症状缓解,但最终死于多发远处转移。Date 等<sup>[3]</sup>报道 1 例晚期 ATC 患者的尸检结果显示乐伐替尼对小肠转移灶有效。Ohkubo 等<sup>[4]</sup>报道 1 例 ATC 患者接受乐伐替尼治疗 1 周后颈部肿瘤缩小 > 50%, 1 个月后肺部转移灶完全坏死,却因不良反应严重停药。Yamazaki 等<sup>[5]</sup>回顾分析乐伐替尼治疗的 7 例不可切除的 ATC 患者,总有效率(overall response rate, ORR)和疾病控制率(disease control rate, DCR)分别为 43% 和 57%, 中位无进展生存期(median progression-free survival, mPFS)为 4.1 个月。Iyer 等<sup>[6]</sup>报道乐伐替尼治疗 10 例晚期 ATC 患者的 ORR 和 DCR 分别为 30% 和 70%, PFS 为 2.7 个月,总生存期(overall survival, OS)为 3.9 个月。一项比较乐伐替尼对不同类型甲状腺癌疗效的 II 期临床试验纳入 11 例 ATC 患者,ORR 为 27%,与安慰剂组相比 OS 延长了 3.2 个月<sup>[7]</sup>。另一项类似的 II 期临床试验报道患者的 mPFS 为 7.4 个月,OS 为 10.6 个月,ORR 为 24%<sup>[8]</sup>。乐伐替尼对晚期 ATC 有效,其可改善患者生命质量并延长生存期,但必须重视并处理其不良反应。

目前,乐伐替尼治疗 ATC 的全球多中心 II 期临床试验(NCT02657369)已经完成,但结果尚未公布。另一项 II 期临床试验(NCT02726503, HOPE)正在开展。

### 1.2 索拉非尼

索拉非尼是首个被 FDA 批准用于治疗晚期 DTC 的 TKI,可阻断 RAF 信号通路、抑制血管内皮细胞生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)及血小板衍生生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor, PDGFR)- $\beta$  介导的血管生成。Savvides 等<sup>[9]</sup>报道索拉非尼治疗 20 例晚期 ATC 患者,部分缓解(partial remission, PR)2 例,病情稳定(stable disease, SD)5 例,mOS 为 3.9 个月,1 年生存率为 20%。一项多中心 II 期临床试验使用索拉非尼治疗 10 例日本 ATC 患者,mPFS 为 2.8 个月,mOS 为 5.0 个月。与之前的 II 期临床研究相比,未观察到 PR,因此研究者认为索拉非尼可能对 ATC 无效<sup>[10]</sup>。这表明索拉非尼对 ATC 的有效率低,原因可能与病例数少、种族差异等有关。

研究发现,索拉非尼联合组蛋白脱乙酰基酶抑制剂可协同抑制 ATC 干细胞的生长和增殖,促进细胞凋亡,增强抗肿瘤活性<sup>[11]</sup>。提示索拉非尼联合其他靶向药物可提高其对晚期 ATC 的疗效。

### 1.3 伊马替尼

伊马替尼是一种口服 Bcr-Abl 酪氨酸激酶、c-Kit 受体和 PDGFR 抑制剂。伊马替尼单药治疗复发或转移性 ATC 的 II 期临床试验中 8 例患者完成治疗,2 例 PR,4 例 SD,半年、1 年的无进展生存率和总生存率为 36% 和 45%、24% 和 36%<sup>[12]</sup>。伊马替尼可通过抑制 ATC 细胞核转录因子- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)信号通路的活化增强多西他赛诱导的肿瘤细胞凋亡,因此联合用药是一种有前景的治疗方法。

### 1.4 帕唑帕尼

帕唑帕尼是一种以抗血管生成为主的 VEGFR、PDGFR 和 Kit 受体抑制剂。其单药治疗 15 例 ATC 患者的中位进展时间仅为 2 个月<sup>[13]</sup>。帕唑帕尼可增强紫杉醇对 ATC 细胞有丝分裂的抑制作用,目前这两种药物联合治疗 ATC 的 II 期临床试验正在开展<sup>[12]</sup>。

### 1.5 其他

吉非替尼可显著抑制 ATC 细胞和小鼠移植瘤的生长,但 II 期临床试验结果并未显示出明确疗效<sup>[14]</sup>。舒尼替尼治疗 ATC 的 II 期临床试验中未观察到 PR 患者,表明该药似乎并不能使晚期 ATC 患者获益<sup>[15]</sup>。

## 2 BRAF 基因抑制剂

### 2.1 维罗非尼

2013 年 Rosove 等<sup>[16]</sup>报道维罗非尼治疗 1 例颈部广泛受侵、多发转移的 ATC 患者,PET-CT 及胸部 CT 显示转移癌灶疗效接近完全缓解(complete remission, CR)。随后有研究报道维罗非尼治疗 BRAF<sup>V600E</sup>突变的 ATC,局部癌灶疗效明显,且持续缓解时间长达 14.2 个月,并可减少皮下转移,但治疗后短期内可出现脑、食管转移<sup>[17]</sup>。一项维罗非尼治疗 BRAF<sup>V600E</sup>突变性恶性肿瘤(黑色素瘤除外)的“篮子实验”中纳入 7 例 ATC 患者,1 例 CR,1 例 PR,ORR 为 29%<sup>[18]</sup>。由此可见,BRAF<sup>V600E</sup>突变的 ATC 患者可从维罗非尼治疗中获益,但需要积累更多的病例,以进一步研究治疗的缓解率及缓解持续时间、潜在的耐药机制和不良反应。

### 2.2 达拉非尼

接受达拉非尼联合曲美替尼(MEK 抑制剂)治疗的 6 例晚期 ATC 患者中 3 例 PR,2 例 SD,1 例 PD, PFS 为 5.2 个月,OS 为 9.3 个月<sup>[6]</sup>。另一项 II 期临床研究中纳入 16 例局部晚期或转移性 BRAF<sup>V600E</sup>突变的 ATC 患者,达拉非尼联合曲美替尼治疗后 1 例 CR,10 例 PR,3 例 SD,1 例 PD<sup>[19]</sup>。研究者认为达拉非尼联合曲美替尼在 BRAF<sup>V600E</sup>突变的 ATC 中显示出良好疗效,持续缓解时间和生存期延长,而且不良

反应可控,是一种非常有希望的新型组合靶向治疗。

### 3 考布他汀磷酸盐前体药物

福他布林(forbretabulin)是一种小分子血管破坏剂,可与微管蛋白结合,选择性破坏肿瘤新生血管。福他布林单药治疗晚期 ATC 患者的耐受性良好,mOS 为 4.7 个月,7 例 SD 患者的 mOS 为 12.3 个月<sup>[20]</sup>。一项诱导化疗后福他布林联合放疗治疗局部晚期 ATC 的 I-II 期临床试验(NCT00077103)已完成,结果尚未公布。目前 ATC 靶向治疗唯一的随机对照 III 期临床试验(NCT00507429, FACT1)共入组 80 例转移性 ATC 患者(计划入组 180 例),结果显示,福他布林联合卡铂+紫杉醇治疗组和卡铂+紫杉醇治疗组的 mOS 分别为 5.2 个月和 4.0 个月,1 年生存率分别为 26% 和 9%<sup>[21]</sup>。福他布林联合卡铂+紫杉醇治疗 ATC 安全、有效,且疗效优于卡铂+紫杉醇,但差异无统计学意义,可能与样本量过小导致的统计效能偏低有关。后续的 III 期临床试验(NCT01701349, FACT2)旨在比较卡铂+紫杉醇化疗基础上福他布林对比安慰剂治疗 ATC 的疗效,但因入组缓慢被撤销。

### 4 mTOR 抑制剂

依维莫司为雷帕霉素衍生物,其通过阻断细胞中 PI3K/AKT/mTOR 信号转导通路抑制肿瘤细胞生长和血管生成。Wagle 等<sup>[22]</sup>报道了依维莫司治疗 7 例局部晚期或转移性 ATC 患者,1 例接近 CR,持续 18 个月后病情进展。一项依维莫司治疗晚期甲状腺癌的 II 期临床试验纳入 6 例 ATC 患者,无 1 例达 PR, PFS 和 OS 分别为 10 周和 13 周<sup>[23]</sup>。另一项 II 期临床试验的结果与之相似,7 例晚期 ATC 患者的 mPFS 和 mOS 分别为 9 周和 12 周<sup>[24]</sup>。最新的一项临床试验纳入 7 例 ATC 患者,1 例 PR,持续 17.9 个月后病情进展,1 例 SD 持续达 26 个月,亚组分析提示 PI3K/mTOR/AKT 突变者可能从依维莫司治疗中获益<sup>[25]</sup>。依维莫司单药治疗晚期 ATC 的有效率低,PI3KCA 和 mTOR 突变可能是预测疗效的相关因子。研究显示周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinase, CDK)抑制剂联合依维莫司可协同增强对 ATC 细胞株增殖活性的抑制<sup>[26]</sup>,表明 CDK 抑制剂联合 mTOR 抑制剂可能对 ATC 有效。

### 5 过氧化物酶增殖活化受体 $\gamma$ 激动剂

efatutazone 是一种新型的高亲和性过氧化物酶增殖活化受体  $\gamma$ (peroxisome proliferators activated receptor gamma, PPAR $\gamma$ )激动剂,可使 PPAR $\gamma$  调控的抑癌基因 p21 活化表达,阻滞细胞周期进程,从而抑制 ATC 细胞生长。I 期临床试验结果显示 15 例接受

efatutazone 联合紫杉醇治疗的 ATC 患者中 1 例达 PR 且肿瘤缩小 >30%, 7 例肿瘤短期内停止生长,剂量加倍(0.15 mg/d 增加为 0.3 mg/d)后中位进展时间由 1.6 个月延长至 2.3 个月,mOS 从 3.2 个月延长到 4.6 个月<sup>[27]</sup>。efatutazone 联合紫杉醇对 ATC 表现出一定的生物活性,且患者耐受性较好。这为 ATC 的治疗提供了新思路,对 efatutazone 联合紫杉醇及其同类新药进行深入研究将有助于改善 ATC 的预后。

### 6 程序性死亡受体-1 抑制剂

研究发现晚期 DTC 和 ATC 患者的癌细胞高表达程序性死亡受体-1(programmed death-1, PD-1)<sup>[28]</sup>,由此推断这类患者可能是免疫治疗的合适人群,程序性死亡受体配体-1(programmed death-ligand 1, PD-L1)高表达也可能是 ATC 免疫治疗生存改善的预测因子。Kollipara 等<sup>[29]</sup>报道 1 例复发、转移性晚期 ATC 经二代基因测序发现 BRAF<sup>V600E</sup> 基因突变和 PD-L1 表达阳性,维罗非尼耐药后继续使用 PD-1 抑制剂纳武单抗治疗,治疗后复发灶及转移灶均有所缩小,持续缓解时间长达 20 个月。

### 7 其他

蛋白酶体抑制剂卡非佐米、CDK 抑制剂 dinaciclib 和特异性 VEGFR2 抑制剂阿帕替尼等药物仅在 ATC 体内、外实验中显示有效,尚需在今后的临床研究中进一步证实。

### 8 结语

由于 ATC 的发生、发展和转移是一个涉及多条信号通路中多个基因改变的相互交联的复杂网状调控系统,针对其中的关键靶基因进行联合治疗可能是一种有效方法。另外,在 ATC 进展过程中可能诱发新的基因突变,从而导致基因谱改变。因此,今后尚需进一步研究 ATC 的基因谱及其变化,探索相关的分子标志物,优化靶向药物的选择与组合,目前正在研究的多肽-靶向药物偶联物可能是减轻不良反应和克服耐药性的解决办法。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参 考 文 献

- [1] Samimi H, Fallah P, Naderi Sohi A, et al. Precision medicine approach to anaplastic thyroid cancer: advances in targeted drug therapy based on specific signaling pathways[J]. Acta Med Iran, 2017, 55(3): 200-208.
- [2] Fukuhara T, Donishi R, Koyama S, et al. Significant amelioration of tracheal stenosis following lenvatinib in a patient who has anaplastic thyroid carcinoma with bronchomediastinal infiltration: a case report [J]. Case Rep Oncol, 2017, 10(1): 175-181. DOI: 10.1159/000457831.
- [3] Date E, Okamoto K, Fumita S, et al. Gastrointestinal perforation re-

- lated to lenvatinib, an anti-angiogenic inhibitor that targets multiple receptor tyrosine kinases, in a patient with metastatic thyroid cancer [J]. *Invest New Drugs*, 2018, 36(2): 350-353. DOI: 10.1007/s10637-017-0522-4.
- [4] Ohkubo JI, Takahashi A, Ikezaki S, et al. Anaplastic thyroid carcinoma treated with lenvatinib [J]. *Kurume Med J*, 2018, 64(1.2): 29-33. DOI: 10.2739/kurumemedj.MS6406.
- [5] Yamazaki H, Shimizu S, Iwasaki H, et al. Efficacy and safety of lenvatinib for unresectable anaplastic thyroid cancer [J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2017, 44(8): 695-697.
- [6] Iyer PC, Dadu R, Ferrarotto R, et al. Real-world experience with targeted therapy for the treatment of anaplastic thyroid carcinoma [J]. *Thyroid*, 2018, 28(1): 79-87. DOI: 10.1089/thy.2017.0285.
- [7] Takahashi S, Tahara M, Kiyota N, et al. Phase II study of lenvatinib (LEN), a multi-targeted tyrosine kinase inhibitor, in patients (PTS) with all histologic subtypes of advanced thyroid cancer (differentiated, medullary and anaplastic) [J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(Suppl 4): iv343-iv344.
- [8] Tahara M, Kiyota N, Yamazaki T, et al. Lenvatinib for anaplastic thyroid cancer [J]. *Front Oncol*, 2017, 7: 25. DOI: 10.3389/fonc.2017.00025.
- [9] 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.
- [10] Ito Y, Onoda N, Ito KI, et al. Sorafenib in Japanese patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid carcinoma and anaplastic thyroid carcinoma [J]. *Thyroid*, 2017, 27(9): 1142-1148. DOI: 10.1089/thy.2016.0621.
- [11] Park KC, Kim SM, Jeon JY, et al. Synergistic activity of N-hydroxy-7-(2-naphthylthio) heptanamide and sorafenib against cancer stem cells, anaplastic thyroid cancer [J]. *Neoplasia*, 2017, 19(3): 145-153. DOI: 10.1016/j.neo.2016.12.005.
- [12] Molinaro E, Romei C, Biagini A, et al. Anaplastic thyroid carcinoma: from clinicopathology to genetics and advanced therapies [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, 13(11): 644-660. DOI: 10.1038/nrendo.2017.76.
- [13] Tiedje V, Stuschke M, Weber F, et al. Anaplastic thyroid carcinoma: review of treatment protocols [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2018, 25(3): R153-R161. DOI: 10.1530/ERC-17-0435.
- [14] Lote H, Bhosle J, Thway K, et al. Epidermal growth factor mutation as a diagnostic and therapeutic target in metastatic poorly differentiated thyroid carcinoma: a case report and review of the literature [J]. *Case Rep Oncol*, 2014, 7(2): 393-400. DOI: 10.1159/000364856.
- [15] Ravaud A, de la Fouchardière C, Caron P, et al. A multicenter phase II study of sunitinib in patients with locally advanced or metastatic differentiated, anaplastic or medullary thyroid carcinomas: mature data from the THYSU study [J]. *Eur J Cancer*, 2017, 76: 110-117. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.01.029.
- [16] Rosove MH, Peddi PF, Glaspy JA. BRAF V600E inhibition in anaplastic thyroid cancer [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(7): 684-685. DOI: 10.1056/NEJMc1215697.
- [17] Marten KA, Gudena VK. Use of vemurafenib in anaplastic thyroid carcinoma: a case report [J]. *Cancer Biol Ther*, 2015, 16(10): 1430-1433. DOI: 10.1080/15384047.2015.1071734.
- [18] Prager GW, Koperek O, Mayerhoefer ME, et al. Sustained response to vemurafenib in a BRAF<sup>V600E</sup>-mutated anaplastic thyroid carcinoma patient [J]. *Thyroid*, 2016, 26(10): 1515-1516. DOI: 10.1089/thy.2015.0575.
- [19] Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA, et al. Dabrafenib and trametinib treatment in patients with locally advanced or metastatic BRAF V600-mutant anaplastic thyroid cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(1): 7-13. DOI: 10.1200/JCO.2017.73.6785.
- [20] Granata R, Locati LD, Licitra L. Fosbretabulin for the treatment of anaplastic thyroid cancer [J]. *Future Oncol*, 2014, 10(13): 2015-2021. DOI: 10.2217/fon.14.154.
- [21] Sosa JA, Elisei R, Jarzab B, et al. Randomized safety and efficacy study of fosbretabulin with paclitaxel/carboplatin against anaplastic thyroid carcinoma [J]. *Thyroid*, 2014, 24(2): 232-240. DOI: 10.1089/thy.2013.0078.
- [22] Wagle N, Grabiner BC, Van Allen EM, et al. Response and acquired resistance to everolimus in anaplastic thyroid cancer [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(15): 1426-1433. DOI: 10.1056/NEJMoa1403352.
- [23] Lim SM, Chang H, Yoon MJ, et al. A multicenter, phase II trial of everolimus in locally advanced or metastatic thyroid cancer of all histologic subtypes [J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(12): 3089-3094. DOI: 10.1093/annonc/mdt379.
- [24] Schneider TC, de Wit D, Links TP, et al. Everolimus in patients with advanced follicular-derived thyroid cancer: results of a phase II clinical trial [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(2): 698-707. DOI: 10.1210/jc.2016-2525.
- [25] Hanna GJ, Busaidy NL, Chau NG, et al. Genomic correlates of response to everolimus in aggressive radioiodine-refractory thyroid cancer: a phase II study [J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(7): 1546-1553. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2297.
- [26] Allegri L, Baldan F, Mio C, et al. Effects of BP-14, a novel cyclin-dependent kinase inhibitor, on anaplastic thyroid cancer cells [J]. *Oncol Rep*, 2016, 35(4): 2413-2418. DOI: 10.3892/or.2016.4614.
- [27] Smallridge RC, Copland JA, Brose MS, et al. Efatutazone, an oral PPAR- $\gamma$  agonist, in combination with paclitaxel in anaplastic thyroid cancer: results of a multicenter phase 1 trial [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(6): 2392-2400. DOI: 10.1210/jc.2013-1106.
- [28] 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.
- [29] Kollipara R, Schneider B, Radovich M, et al. Exceptional response with immunotherapy in a patient with anaplastic thyroid cancer [J]. *Oncologist*, 2017, 22(10): 1149-1151. DOI: 10.1634/theoncologist.2017-0096.