

甲状腺激素水平与肾细胞癌及肝细胞癌多靶点 TKI 治疗疗效预测及其分子机制

孙月琴 李爱民 罗越 宋争徽 庄雪芬 戴冠齐 刘新会

南方医科大学中西医结合医院肝胆胰肿瘤科, 广州 510315

通信作者: 刘新会, Email: liuxinhui89@126.com

【摘要】 甲状腺功能减退是临床多靶点酪氨酸激酶抑制剂(TKI)的常见不良反应,可能作为TKI药物的疗效预测指标。研究发现甲状腺功能减退与接受多靶点TKI治疗的肾细胞癌患者良好预后显著相关,这可能与血管内皮细胞生长因子受体通路阻滞、潜在脱靶作用和细胞增殖受抑制有关;而在接受多靶点TKI治疗的肝细胞癌患者中,甲状腺功能减退则是预后不良的指标,这与T3/TR通路调控肝癌生长侵袭相关。在接受多靶点TKI药物治疗的不同肿瘤患者中,甲状腺激素水平的疗效预测功能及机制并不相同,仍需进一步深入研究。

【关键词】 甲状腺激素类; 肿瘤; 预后; 酪氨酸激酶抑制剂

基金项目: 国家自然科学基金(81572797); 广东省自然科学基金(2016A030311015); 广州市科技计划(201604020009)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-422X.2019.05.011

Efficacy prediction and molecular mechanism of thyroid hormone levels and multi-target TKI therapy for renal cell carcinoma and hepatocellular carcinoma

Sun Yueqin, Li Aimin, Luo Yue, Song Zhenghui, Zhuang Xuefen, Dai Guanqi, Liu Xinhui

Department of Hepatobiliary and Pancreatic Oncology, Integrated Hospital of Traditional Chinese Medicine, Southern Medical University, Guangzhou 510315, China

Corresponding author: Liu Xinhui, Email: liuxinhui89@126.com

【Abstract】 Hypothyroidism is a common adverse reaction in clinical multi-target tyrosine kinase inhibitor (TKI) and may be used as a predictor of efficacy of TKI drugs. Studies show that hypothyroidism is significantly associated with good prognosis in patients with renal cell carcinoma treated with multi-target TKI, which may be related to inhibition of vascular endothelial growth factor receptor pathway, potential off-target effects and inhibition of cell proliferation. Whereas in the patients with hepatocellular carcinoma who received multi-target TKI therapy, hypothyroidism is an indicator of poor prognosis, which is related to the T3/TR pathway regulating liver cancer growth and invasion. The predictive function and mechanism of thyroid hormone levels in different tumor patients receiving multi-target TKI drugs are different, and further research is still needed.

【Key words】 Thyroid hormones; Neoplasms; Prognosis; Tyrosine kinase inhibitors

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81572797); Natural Science Foundation of Guangdong Province of China (2016A030311015); Science and Technology Project of Guangzhou City of China (201604020009)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-422X.2019.05.011

流行病学数据表明,甲状腺激素在某些肿瘤中表现为促进作用,如结肠癌、肺癌、乳腺癌和前列腺癌等,随着甲状腺激素水平的增加,其患病率增加,而出现甲状腺功能减退的患者其患病率明显下降,显示出明显的正相关^[1]。在肾细胞癌中,甲状腺激素调节着肾细胞的生长、分化与代谢。Prinzi 等^[2] 研究显

示,出现甲状腺病变后的患者其患肾细胞癌的风险明显增加。然而,在肝细胞癌中,甲状腺激素可能发挥抑制作用,甲状腺功能减退的患者发生肝细胞癌的风险显著升高^[3]。多靶点酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)是目前临床常用的分子多靶点抗肿瘤药物,它是腺嘌呤核苷三磷酸的类似物,在

肿瘤细胞的存活和增殖方面发挥至关重要的作用^[4-5]。目前临床上伊马替尼、舒尼替尼、索拉非尼和帕唑帕尼等多用于治疗各种恶性肿瘤包括肝细胞癌以及晚期肾细胞癌等^[6]。除了皮肤反应、高血压等不良反应外,在 TKI 治疗期间还可能出现甲状腺功能减退^[7]。目前,TKI 治疗已经成为肿瘤治疗的热门话题,然而尚没有能预测其疗效的明确指标,有研究发现 TKI 药物治疗期间甲状腺激素的变化似乎与其预后存在一定的相关性^[8]。

1 甲状腺激素水平与肾细胞癌患者 TKI 治疗疗效预测

目前,多靶点 TKI 如索拉非尼、舒尼替尼、帕唑帕尼和阿西替尼已被批准用于晚期肾细胞癌的一线治疗^[9]。2008 年 Wolter 等^[10]的研究首次发现舒尼替尼治疗过程中诱导的甲状腺功能减退症与肾细胞癌患者的无进展生存期 (progression-free survival, PFS)、总生存期 (overall survival, OS) 相关,40 例接受舒尼替尼治疗的肾细胞癌患者中有 28 例发生甲状腺功能减退(70.0%),甲状腺功能减退患者的中位 PFS 显著长于甲状腺功能正常的患者(10.3 个月:3.6 个月),其在 OS 上也显示出明显优势(18.2 个月:6.6 个月),这表明甲状腺激素水平降低可能与舒尼替尼治疗的肾细胞癌患者预后较好相关。Riesenbeck 等^[11]的研究也发现,在 66 例接受舒尼替尼或索拉非尼治疗的转移性肾细胞癌患者中,甲状腺功能减退成为独立的预后因素,在此研究中,21 例(31.8%)出现甲状腺功能减退症的患者显示出较长的中位 PFS(16.0 个月:6.0 个月)。随后,一项关于获得性甲状腺功能减退与接受舒尼替尼和(或)索拉非尼治疗的肾细胞癌患者预后关系的 Meta 分析指出,索拉非尼或(和)舒尼替尼治疗期间是否出现甲状腺功能减退是患者中位 PFS 的影响因素($HR = 0.59$;95% CI 为 $0.42 \sim 0.84$; $P = 0.003$);单独分析舒尼替尼时也发现其是患者中位 OS 的影响因素($HR = 0.52$;95% CI 为 $0.31 \sim 0.87$; $P = 0.010$)^[12]。虽然此项 Meta 分析并未明确显示在接受 TKI 治疗期间,出现甲状腺功能减退症能成为肾细胞癌患者疗效预测的指标,但其在 PFS 以及 OS 上显示出的优势仍不容忽视。

与此同时,研究“接受 TKI 治疗的肾细胞癌患者出现甲状腺功能减退是否提示更好的疗效与更长的 OS”这一现象的脚步仍未停歇。哈佛医学院一项大型回顾性研究显示,在 1 120 例初治患者中,筛选出接受共计 6 种 TKI(阿西替尼、帕唑帕尼、瑞格非尼、索拉非尼、舒尼替尼或凡德他尼)治疗的 538 例肾细胞癌患者,其中 215 例患者治疗期间出现甲状腺功能

减退,与未出现甲状腺功能减退者相比,其中位 OS 显著延长(1 500 d : 685 d, $P < 0.001$);对与 OS 相关的变量进行多变量分析,结果表明出现甲状腺功能减退是接受 TKI 治疗的肾细胞癌患者的独立预后因素($HR = 0.561$; $P < 0.001$)^[13]。以上研究提示,在接受多靶点 TKI 治疗的肾细胞癌患者中,出现甲状腺功能减退的患者较甲状腺功能正常的患者在 PFS、OS 上都显示出巨大的优势,在临床治疗过程中应密切监测患者甲状腺激素水平并进一步关注其作为预后因素的可行性。

2 甲状腺激素水平与肝细胞癌患者 TKI 治疗疗效预测

在肝细胞癌中,流行病学研究和基础实验发现,甲状腺功能减退症可能是肝细胞癌的危险因素^[14]。一项关于甲状腺激素水平与肝移植后肝细胞癌患者预后的回顾性分析显示,甲状腺功能减退症与较差的 OS 和无复发生存率相关。此研究共纳入 343 例肝细胞癌患者,中位随访时间为 7 年,最终结果显示,与甲状腺功能正常的患者相比,出现甲状腺功能减退的患者其 OS 校正风险比为 2.45 (95% CI 为 $1.44 \sim 4.18$),无复发生存率的校正风险比为 5.54 (95% CI 为 $2.36 \sim 13.01$)^[15]。另外,一项来自巴塞罗那的临床研究也显示了在 TKI 治疗期间甲状腺激素水平与肝细胞癌患者预后的相关性,该研究采用“TSH × FT4”值为观察指标,结果显示在接受化疗的肝细胞癌患者中,较高“TSH × FT4”值与更长的 PFS ($P = 0.006$) 和 OS ($P = 0.002$) 相关;在接受索拉非尼治疗的肝细胞癌患者中,较高“TSH × FT4”值则与更短的 PFS ($P = 0.017$) 和 OS ($P = 0.001$) 相关^[16]。以上研究结果提示,在接受多靶点 TKI 治疗的肝细胞癌患者中,出现甲状腺功能减退的患者其预后可能更差。当然,因关于甲状腺激素水平与接受 TKI 治疗肝癌患者预后的相关研究偏少,结果存在一定的偏倚,仍需要在接受 TKI 治疗的肝细胞癌患者中密切监测甲状腺功能指标,进一步在前瞻性研究中验证其是否与肝细胞癌预后不良相关。

值得注意的是,甲状腺激素水平在接受 TKI 治疗的肝细胞癌和肾细胞癌患者中的疗效预测作用出现了相反的结论,因此有必要对甲状腺激素水平与接受 TKI 治疗的肿瘤患者预后的分子机制进行深入探讨。

3 相关分子机制

3.1 肾细胞癌中相关分子机制

目前,TKI 治疗期间出现甲状腺功能障碍的机制尚未完全明确。最可能的机制可能与血管内皮细胞生长因子受体阻滞有关。多靶点 TKI 如舒尼替尼通

过抑制血管内皮细胞生长因子受体导致肿瘤组织血管收缩,从而诱导组织缺血,导致甲状腺功能不全^[17]。其他可能的机制包括多靶点 TKI 引起的甲状腺毒症、碘摄取阻断、增强脱碘酶 3 的活性、抑制甲状腺过氧化物酶活性和增强左甲状腺素代谢等^[18-20]。另外还有研究采用化合物-蛋白相互作用组学实验来探索舒尼替尼的潜在脱靶作用,结果显示舒尼替尼可能特异性结合 3 种类视黄醇受体,基于甲状腺激素发挥生物学作用是由甲状腺激素受体(thyroid hormone receptor, TR)和维甲酸受体介导的,舒尼替尼可能与甲状腺激素竞争 TR 和维甲酸受体的结合位点,最终导致激素失调,进而引起甲状腺功能减退^[21]。而流行病学研究则显示,甲状腺激素在肾细胞癌患者中表现为促进肿瘤进展的作用^[22]。因此,TKI 药物引起的甲状腺功能减退可能是多靶点 TKI 治疗过程中抑制肿瘤生长的机制之一,从而在肾细胞癌患者中成为预后较好的指标。关于甲状腺激素、TKI、肾细胞癌三者之间的关系也有相关研究指出,在肾细胞癌细胞中,TR 表达在 mRNA 和蛋白质水平上均失调;且在大多数情况下,T3 预处理后的肾细胞癌干细胞周期明显向 S 期转变,提示甲状腺激素可能促进肾细胞癌细胞的增殖,这也可能是在接受 TKI 治疗时,甲状腺功能减退患者肿瘤缩小的原因之一^[23]。当然,目前在接受多靶点 TKI 治疗的肾细胞癌患者中,出现甲状腺功能减退症的患者提示预后偏好这一现象可能是多因素、多通路、多分子相互作用的结果,且有更多未知领域需要更加深入的探索。

3.2 肝细胞癌中相关分子机制

Frau 等^[24]研究显示,甲状腺功能减退症可能与肝细胞癌患者肿瘤进展及预后较差相关。Perra 等^[25]发现了 T3/TR 轴在肝细胞癌发展调控中的作用,指出 TR 的缺失或低表达似乎是人肝细胞癌患者和实验研究中的常见事件,在肝细胞癌发生过程的早期阶段可以观察到 TR 的下调,表明其在肝细胞癌发展中可能有一定作用。基于 TR 作用的提出,有研究也发现 TR β 1 在肝细胞癌细胞中过表达可抑制肝脏肿瘤生长,引起上皮间质转化,在小鼠模型中,TR β 1 对小鼠肿瘤的侵袭、外渗和转移也具有明显的抑制作用,这提示甲状腺激素水平及 TR 的表达可能是肝细胞癌新型治疗的靶标^[26]。但在肿瘤进展期间,T3/TR 在不同背景下可能起到促进或抑制肿瘤细胞的双重作用,因此存在其他可能的机制,如 T3/TR 信号通过调节脂质运载蛋白 2 基因激活一系列磷酸化级联反应以促进肝细胞癌的转移^[27]、T3/TR 信号通过下调核蛋白基因 UHRF1 的表达抑制肝癌细胞生长^[28]。

显然,目前在肝癌中,获得性甲状腺功能减退提示患者不良预后的具体分子机制仍不明确,针对其机制的研究仍有很长的路要走。

4 甲状腺激素水平在临床中的应用

目前临床上已有抑制甲状腺功能与抗肿瘤联合治疗的研究,例如 Herbergs 等^[29]采用固定的丙基硫氧嘧啶剂量共同治疗手术和化疗或放疗后复发的 III 级和 IV 级星形细胞瘤患者,以诱导甲状腺功能减退,22 例患者中有 11 例患甲状腺功能减退,并且甲状腺功能减退患者的中位 OS(10.1 个月)显著长于甲状腺功能正常的患者(3.6 个月)。未来应进一步在大规模临床前瞻性研究中探讨甲状腺激素水平对接受 TKI 治疗的不同肿瘤患者预后的影响,探讨通过联合调整甲状腺激素水平和抗肿瘤药物能否达到增效的目的,并探索其可能存在的分子机制。

5 结语

综上,接受多靶点 TKI 治疗的肾细胞癌患者出现甲状腺功能减退,其 PFS 与 OS 都明显长于甲状腺功能正常的患者,提示良好的预后。但在接受多靶点 TKI 治疗的肝细胞癌患者中,出现甲状腺功能减退却提示预后不良。在接受多靶点 TKI 治疗的肿瘤患者中监测甲状腺激素水平具有重要作用,甲状腺激素水平可能作为其潜在的预后指标,为评估患者的病情进展及疗效提供不可或缺的依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Shi XZ, Jin X, Xu P, et al. Relationship between breast cancer and levels of serum thyroid hormones and antibodies: a meta-analysis[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(16): 6643-6647.
- [2] Prinzi N, Sorrenti S, Baldini E, et al. Association of thyroid diseases with primary extra-thyroidal malignancies in women: results of a cross-sectional study of 6,386 patients[J]. PLoS One, 2015, 10(3): e122958. DOI: 10.1371/journal.pone.0122958.
- [3] Pinter M, Haupt L, Hucke F, et al. The impact of thyroid hormones on patients with hepatocellular carcinoma[J]. PLoS One, 2017, 12(8): e0181878. DOI: 10.1371/journal.pone.0181878.
- [4] Borriello A, Caldarelli I, Bencivenga D, et al. Tyrosine kinase inhibitors and mesenchymal stromal cells: effects on self-renewal, commitment and functions [J]. Oncotarget, 2017, 8(3): 5540-5565. DOI: 10.18632/oncotarget.12649.
- [5] Jiao Q, Bi L, Ren Y, et al. Advances in studies of tyrosine kinase inhibitors and their acquired resistance [J]. Mol Cancer, 2018, 17(1): 36. DOI: 10.1186/s12943-018-0801-5.
- [6] Qin S, Li A, Yi M, et al. Recent advances on anti-angiogenesis receptor tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy [J]. J Hematol Oncol, 2019, 12(1): 27. DOI: 10.1186/s13045-019-0718-5.
- [7] Beukhof CM, van Doorn L, Visser TJ, et al. Sorafenib-induced chan-

- ges in thyroid hormone levels in patients treated for hepatocellular carcinoma[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(8): 2922-2929. DOI: 10.1210/jc.2016-4025.
- [8] Mondello P, Mian M, Pitini V, et al. Thyroid hormone autoantibodies: are they a better marker to detect early thyroid damage in patients with hematologic cancers receiving tyrosine kinase inhibitor or immunoregulatory drug treatments? [J]. *Curr Oncol*, 2016, 23(3): e165-e170. DOI: 10.3747/co.23.3026.
- [9] Motzer RJ, Jonasch E, Agarwal N, et al. Kidney cancer, version 2. 2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2017, 15(6): 804-834. DOI: 10.6004/jnccn.2017.0100.
- [10] Wolter P, Stefan C, Decallonne B, et al. Evaluation of thyroid dysfunction as a candidate surrogate marker for efficacy of sunitinib in patients with advanced renal cell cancer (RCC) [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(15_Suppl): 5126. DOI: 10.1200/jco.2008.26.15_suppl.5126.
- [11] Riesenbeck LM, Bierer S, Hoffmeister I, et al. Hypothyroidism correlates with a better prognosis in metastatic renal cancer patients treated with sorafenib or sunitinib [J]. *World J Urol*, 2011, 29(6): 807-813. DOI: 10.1007/s00345-010-0627-2.
- [12] Nearchou A, Valachis A, Lind P, et al. Acquired hypothyroidism as a predictive marker of outcome in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with tyrosine kinase inhibitors: a literature-based meta-analysis [J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2015, 13(4): 280-286. DOI: 10.1016/j.clgc.2014.10.002.
- [13] Lechner MG, Vyas CM, Hamvik OR, et al. Hypothyroidism during tyrosine kinase inhibitor therapy is associated with longer survival in patients with advanced nonthyroidal cancers [J]. *Thyroid*, 2018, 28(4): 445-453. DOI: 10.1089/thy.2017.0587.
- [14] Wang T, Xia L, Ma S, et al. Hepatocellular carcinoma: thyroid hormone promotes tumorigenicity through inducing cancer stem-like cell self-renewal [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 25183. DOI: 10.1038/srep25183.
- [15] Zhang N, Jin W, Zhou S, et al. Hypothyroidism is associated with worse outcomes of hepatocellular carcinoma patients after liver transplantation [J]. *Cancer Med*, 2018, 7(12): 5870-5878. DOI: 10.1002/cam4.1797.
- [16] Chu YD, Lin KH, Huang YH, et al. A novel thyroid function index associated with opposite therapeutic outcomes in advanced hepatocellular carcinoma patients receiving chemotherapy or sorafenib [J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2018, 14(5): e341-e351. DOI: 10.1111/ajco.12983.
- [17] Buda-Nowak A, Kucharz J, Dumnicka P, et al. Sunitinib-induced hypothyroidism predicts progression-free survival in metastatic renal cell carcinoma patients [J]. *Med Oncol*, 2017, 34(4): 68. DOI: 10.1007/s12032-017-0928-z.
- [18] White PT, Cohen MS. The discovery and development of sorafenib for the treatment of thyroid cancer [J]. *Expert Opin Drug Discov*, 2015, 10(4): 427-439. DOI: 10.1517/17460441.2015.1006194.
- [19] De Falco V, Carlomagno F, Li HY, et al. The molecular basis for RET tyrosine-kinase inhibitors in thyroid cancer [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2017, 31(3): 307-318. DOI: 10.1016/j.beem.2017.04.013.
- [20] Drui D, Illouz F, Do Cao C, et al. Expert opinion on thyroid complications of new anti-cancer therapies: tyrosine kinase inhibitors [J]. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2018, 79(5): 569-573. DOI: 10.1016/j.ando.2018.07.003.
- [21] Shu M, Zai X, Zhang B, et al. Hypothyroidism side effect in patients treated with sunitinib or sorafenib: clinical and structural analyses [J]. *PLoS One*, 2016, 11(1): e0147048. DOI: 10.1371/journal.pone.0147048.
- [22] Lin HY, Chin YT, Yang YC, et al. Thyroid hormone, cancer, and apoptosis [J]. *Compr Physiol*, 2016, 6(3): 1221-1237. DOI: 10.1002/cphy.c150035.
- [23] Czarnecka AM, Matak D, Szymanski L, et al. Triiodothyronine regulates cell growth and survival in renal cell cancer [J]. *Int J Oncol*, 2016, 49(4): 1666-1678. DOI: 10.3892/ijo.2016.3668.
- [24] Frau C, Loi R, Petrelli A, et al. Local hypothyroidism favors the progression of preneoplastic lesions to hepatocellular carcinoma in rats [J]. *Hepatology*, 2015, 61(1): 249-259. DOI: 10.1002/hep.27399.
- [25] Perra A, Plateroti M, Columbano A. T3/TRs axis in hepatocellular carcinoma: new concepts for an old pair [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2016, 23(8): R353-R369. DOI: 10.1530/ERC-16-0152.
- [26] Martinez-Iglesias O, Garcia-Silva S, Tenbaum SP, et al. Thyroid hormone receptor beta1 acts as a potent suppressor of tumor invasiveness and metastasis [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(2): 501-509. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-2198.
- [27] Chung IH, Chen CY, Lin YH, et al. Thyroid hormone-mediated regulation of lipocalin 2 through the Met/FAK pathway in liver cancer [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(17): 15050-15064. DOI: 10.18632/oncotarget.3670.
- [28] Wu SM, Cheng WL, Liao CJ, et al. Negative modulation of the epigenetic regulator, UHRF1, by thyroid hormone receptors suppresses liver cancer cell growth [J]. *Int J Cancer*, 2015, 137(1): 37-49. DOI: 10.1002/ijc.29368.
- [29] Herbergs AA, Goyal LK, Suh JH, et al. Propylthiouracil-induced chemical hypothyroidism with high-dose tamoxifen prolongs survival in recurrent high grade glioma: a phase I/II study [J]. *Anticancer Res*, 2003, 23(1B): 617-626.

(收稿日期:2019-02-22 修回日期:2019-03-25)

(本文编辑:张晶晶)