

放射性碘难治性分化型甲状腺癌治疗进展

陈超, 吴贤江

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.10.002

【中图分类号】 R736.1 【文献标志码】 C 【文章编号】 1671-0800(2024)10-1265-04

甲状腺癌的发病率位于所有恶性肿瘤的第三位,仅次于肺癌和结直肠癌^[1]。其中,分化型甲状腺癌(differ-entiated thyroid cancer, DTC)占有甲状腺癌的90%以上。DTC包括甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)、甲状腺滤泡状癌(follicular thyroid carcinoma, FTC)^[2]。手术是DTC最重要的治疗方法,绝大多数患者在接受手术、促甲状腺激素(TSH)抑制治疗及¹³¹I放射治疗后预后良好^[3]。尽管大多数DTC患者预后良好,但远处转移的发生率为5%~25%^[4],5年生存率50%^[5]。约1/3复发或发生转移的DTC患者最初或者逐渐失去特异性摄入碘的能力,表现为放射性碘(radioactive iodine, RAI)难治状态^[6],这类患者的5年生存率仅为19%^[6]。

近年来,随着对肿瘤分子靶点的发现以及对靶向治疗的探索^[7]。以酪氨酸激酶抑制剂(TKI)为代表的靶向药物不断运用于临床,为患者的高效精准治疗提供了指导。此外,化学治疗、免疫治疗以及再分化治疗等手段也逐渐运用于放射性碘难治性分化型甲状腺癌(RAIR-DTC)的治疗中。本文将结合文献针对RAIR-DTC的治疗方法作一综述。

1 RAIR-DTC 的定义

尽管DTC摄入碘的能力有可能从接受RAI治疗开始就开始改变^[8],RAI治疗仍然是中高危及

治疗的主要手段^[9]。碘的摄取可能会随着疾病的进展而减弱,进一步的RAI治疗会导致不良反应增加,而降低治愈的可能性。美国甲状腺协会(ATA)2015指南^[10]将RAIR-DTC定义为DTC在初始治疗时无法浓缩RAI或在初始治疗后失去浓缩RAI的能力。还包括仅局部病灶浓缩RAI的病例,或者尽管能够浓缩RAI,但在高剂量治疗后仍存在疾病进展和转移扩散。该指南还将RAIR-DTC分为以下6种类型:(1)恶性/转移性组织在诊断性放射性碘扫描时无法聚集RAI;(2)恶性组织在¹³¹I治疗时无法聚集RAI;(3)在先前有RAI亲和的证据后,肿瘤失去了浓缩RAI的能力;(4)RAI仅集中于某些病灶;(5)虽然有显著的RAI摄取,但仍出现转移进展;(6)累计¹³¹I治疗量>600 mCi。

然而,从个性化医疗的角度来看,ATA 2015定义的RAIR-DTC类别可能显得过于严格。2019年提出的马提尼克原则认为RAIR-DTC尽管有些患者满足了上述标准,但也要结合影像学表现和血清甲状腺球蛋白(TG)来判断是否可以继续¹³¹I治疗^[11]。随着再分化治疗等手段应用于临床,RAIR-DTC的定义标准也将随之发生改变^[12]。

2 RAIR-DTC 的治疗

2.1 局部治疗 目前应用于RAIR-DTC局部治疗手段有:手术治疗、射频消融术、栓塞和放疗等^[13]。对于局部晚期不可切除病灶的患者,当RAI无法控制局部生长和疾病扩散时,建议进行外照射放疗以缓解症状。甲状腺癌的放射疗法具有姑息功能,可以缓解疼痛或控制其他技术无法接近病变的局部生长^[14]。

2.2 靶向治疗 随着人类对肿瘤分子生物学的深入研究,以及精准医学的进步,RAIR-DTC精准疗法正

基金项目: 宁波市科技计划项目(2023S139);宁波市医学重点(扶植)学科(2022-F18)

作者单位: 315211 宁波,宁波大学医学部(陈超);宁波市第二医院(吴贤江)

通信作者: 吴贤江,主任医师,硕士研究生导师。中国中西医结合学会甲状腺和甲状旁腺专业委员会委员、中国医药教育协会头颈肿瘤专业委员会委员、浙江省医师协会甲状腺疾病专业委员会常务委员、浙江省抗癌协会甲状腺肿瘤专业委员会委员、宁波市医学会甲状腺疾病分会主任委员。Email: nbeyjzx@126.com

飞速进展。驱动基因是甲状腺癌发展和发展的主要因素。基因突变的发现,如 BRAF、TERT、RET 融合,为 RAIR-DTC 的治疗提供了新的见解^[15]。

2.2.1 多靶点酪氨酸激酶抑制剂 (mTKI) 针对甲状腺恶性肿瘤中血管内皮生长因子及其受体有较高表达的特点,mTKI 逐渐应用于临床^[16]。索拉非尼是首个获批用于 RAIR-DTC 一线治疗的靶向药物^[7]。一项 3 期临床试验显示,应用索拉非尼的 RAIR-DTC 患者显示出比安慰剂更高的中位无进展生存期 (PFS) 和客观缓解率 (ORR)。在 DECISION 试验中,索拉非尼的中位 PFS 为 10.8 个月,ORR 为 12.2%,与接受安慰剂的患者相比,接受索拉非尼的患者疾病进展、死亡的风险大大降低^[17]。

2015 年美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准日本卫材研发的仑伐替尼用于 RAIR-DTC 的一线治疗。对 RAIR-DTC 患者的体内 II 期和 III 期研究表明^[18],仑伐替尼的 PFS 为 18.2 个月(对应安慰剂组为 3.6 个月)。在毒性方面,腹泻、疲劳和体质量减轻是索拉非尼和仑伐替尼常见的不良反应,索拉非尼更易出现手足综合征,而仑伐替尼更易出现高血压和蛋白尿^[17]。

2.2.2 BRAF BRAF 突变是最常见的致癌性改变,在 60% 的 PTC 中被发现。目前,选择性 BRAF 抑制剂达拉非尼和维罗非尼是 BRAF V600E 突变 RAIR-DTC 治疗的选择^[17]。一项评估达拉非尼对比达拉非尼联合曲美替尼治疗 BRAF V600E 突变的 RAIR-DTC 患者的有效性和安全性的随机 2 期研究显示,达拉非尼的 ORR 为 42%,中位 PFS 为 10.7 个月;达拉非尼联合曲美替尼的 ORR 为 48%,中位 PFS 为 15.1 个月^[19]。

2.2.3 RET RET 融合阳性的 DTC 是甲状腺癌的另一个分子亚型,在 6% 的 PTC 中发现 RET 融合^[20]。塞尔帕替尼和普拉替尼是选择性的 RET 激酶抑制剂。一项 1/2 期多队列临床试验显示,在 19 例既往接受 RAI 和系统治疗的 RET 融合阳性甲状腺癌(甲状腺乳头状癌 13 例,甲状腺低分化癌 3 例,未分化甲状腺癌 2 例,Hurthle 细胞癌 1 例)患者中,塞尔帕替尼的 ORR 为 79%,PFS 为 18.4 个月^[21]。

2.2.4 NTRK NTRK 融合存在于多种肿瘤中,约 6% 的成人 PTC 中存在 NTRK 融合^[22]。拉罗替尼和

恩曲替尼已被批准用于治疗成人和儿童的 NTRK 融合阳性实体瘤。一项来自 3 个 I/II 期临床试验的 20 例患者的荟萃分析显示,拉罗替尼治疗 RAIR-DTC 的 ORR 为 86%,24 个月的缓解持续时间 (DOR)、PFS 和总体生存期 (OS) 分别为 84%、84% 和 92%^[22]。

2.2.5 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) mTOR 是一种丝氨酸/苏氨酸激酶,在细胞生长相关过程中发挥重要的调节作用^[23]。依维莫司和替西罗莫司是两种 mTOR 抑制剂。既往研究显示其在晚期肾癌、转移性乳腺癌和胰腺神经内分泌肿瘤等表现出临床获益^[24]。由于 mTOR 通路在甲状腺癌中过度激活,一些研究测试了这些药物对晚期甲状腺癌的影响,结果显示效果良好^[25]。依维莫司在一项单臂、多中心的 II 期研究^[25]中进行了评估,其中包括 31 例侵袭性 RAIR-DTC 患者,以及其他甲状腺肿瘤患者。其中获得部分缓解 (PR) 1 例,疾病稳定 (SD) 27 例,临床获益率 84.8%,中位 PFS 12.9 个月,2 年 OS 为 73.5%。

2.3 化学治疗 化学治疗主要适用于经过手术、RAI 等治疗后仍无法控制转移的晚期患者,或者是作为有肿瘤侵犯气管、食管、喉返神经等周围组织的术前新辅助治疗。FDA 唯一批准的 DTC 化疗药物为阿霉素^[26]。但阿霉素单药治疗效果有限,有研究纳入了 22 例接受阿霉素和顺铂治疗的所有组织学亚型的晚期甲状腺癌患者,观察到 9.1% 的 PR,治疗后患者毒性反应明显,并发生 1 例与治疗相关的死亡^[27]。

2.4 免疫治疗 ATC 组织中 PD-L1 的表达显著高于周围正常甲状腺组织,因此利用 PD-1/PD-L1 抑制剂可能成为治疗 ATC 的有效方法^[28]。帕博利珠单抗是目前唯一被批准用于甲状腺癌的免疫抑制剂,特别适用于肿瘤突变负荷高或难治性微卫星不稳定性高或错配修复缺陷的肿瘤患者^[29]。大多数 RAIR-DTC 患者在接受 TKI 一线治疗 1~2 年出现耐药,免疫疗法 PD-1/PD-L1 抑制剂是一种很好的补充治疗^[30]。在索凡替尼联合特瑞普利单抗治疗晚期 DTC 患者的 II 期新辅助临床试验中,入组 10 例患者的 ORR 为 60%,9 例患者在新辅助治疗后接受 R0/R1 切除^[31]。

2.5 再分化治疗 在携带 BRAF V600E 突变的 PTC 中发现钠碘同向转运体 (NIS) 表达较低,碘无法转运至细胞内,导致 RAI 治疗无效^[32]。在伴有 BRAF 或

RAS 突变的碘抵抗分化癌患者中,使用特异性靶向抑制剂治疗可使高达 2/3 的患者恢复 RAI 反应性,给药之后可使高达 1/3 的肿瘤缩小。司美替尼是 MEK1-2、RAS 和 BRAF V600E 抑制剂,在一项多中心、开放、II 期试验^[33]中对 32 例 RAIR-DTC 患者的疗效进行了评估,其中 1 例(3%)患者部分缓解,21 例(54%)患者疾病稳定,11 例(28%)患者疾病进展。相较于 BRAF 野生型患者,BRAF V600E 突变患者的中位 PFS 更长。这表明司美替尼在再分化治疗方面对 RAIR-DTC 的潜在益处。其最常见的不良反应包括皮疹、乏力、腹泻和外周水肿。

3 总结与展望

晚期 RAIR-DTC 患者的治疗方案正在不断改进和调整。尽管针对多个分子靶点的新疗法的引入为延长 FPS 提供了可能,但它们对 OS 的影响尚未明确。随着对潜在分子机制的不断探索,正在研究中的新型药物带来了一个新的前景。未来将探索更多针对关键分子途径的定制治疗方案,以克服药物耐药机制,提高疗效,减少不良事件。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] 郑荣寿,陈茹,韩冰峰,等.2022 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志,2024,46(3):221-231.
- [2] 陈文捷,王亚兵,陈晓琳,等.碘难治性分化型甲状腺癌的最新研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学,2022,27(1):116-120.
- [3] 林岩松,张腾.放射性碘治疗局部进展期分化型甲状腺癌的价值[J]. 中国实用外科杂志,2023,43(8):876-881.
- [4] ALBANO D, PANAROTTO M B, DURMO R, et al. Clinical and prognostic role of detection timing of distant metastases in patients with differentiated thyroid cancer[J]. Endocrine, 2019, 63(1): 79-86.
- [5] NIXON I J, WHITCHER M M, PALMER F L, et al. The impact of distant metastases at presentation on prognosis in patients with differentiated carcinoma of the thyroid gland[J]. Thyroid, 2012, 22(9): 884-889.
- [6] 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.
- [7] 耿霖,胡琳斐,阮先辉,等.BRAF 突变型甲状腺癌靶向治疗耐药的研究进展[J]. 西安交通大学学报(医学版),2024,45(1):55-61.
- [8] VOLPE F, NAPPI C, ZAMPELLA E, et al. Current advances in radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer[J]. Curr Oncol, 2024, 31(7): 3870-3884.
- [9] PENNA G C, RAJAO K M A B, SANTANA D C, et al. Challenges in treating radioiodine-refractory thyroid cancer: A global perspective with a focus on developing nations in Latin America[J]. Endocrine, 2024. DOI:10.1007/s12020-024-03961-7
- [10] HAUGEN B R, ALEXANDER E K, BIBLE K C, et al. 2015 American thyroid association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American thyroid association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer[J]. Thyroid, 2016, 26(1): 1-133.
- [11] 张雅婧,高再荣.碘难治性甲状腺癌远处转移处理策略[J/OL]. 中国实用外科杂志, 2024, 44(6): 664-669.
- [12] IRAVANI A, SOLOMON B, PATTISON D A, et al. Mitogen-activated protein kinase pathway inhibition for redifferentiation of radioiodine refractory differentiated thyroid cancer: An evolving protocol[J]. Thyroid, 2019, 29(11): 1634-1645.
- [13] BERCANO-GUERRERO M Á. Use of multikinase inhibitors/lenvatinib concomitant with locoregional therapies for the treatment of radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer[J]. Cancer Med, 2022, 11(Suppl 1): 40-46.
- [14] ISHIGAKI T, URUNO T, SUGINO K, et al. Stereotactic radiotherapy using the CyberKnife is effective for local control of bone metastases from differentiated thyroid cancer[J]. J Radiat Res, 2019, 60(6): 831-836.
- [15] SHONKA D C, HO A, CHINTAKUNTLAWAR A V, et al. American Head and Neck Society Endocrine Surgery Section and International Thyroid Oncology Group consensus statement on mutational testing in thyroid cancer: Defining advanced thyroid cancer and its targeted treatment[J]. Head Neck, 2022, 44(6): 1277-1300.
- [16] HEWETT Y, GHIMIRE S, FAROOQI B, et al. Lenvatinib - A multikinase inhibitor for radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer[J]. J Oncol Pharm Pract, 2018, 24(1): 28-32.
- [17] YUN K M, COHEN E E W. An era of advances in systemic therapies for advanced thyroid cancer[J]. JCO Oncol Pract, 2024, 20(7): 899-906.
- [18] FERRARI S M, RUFFILLI I, CENTANNI M, et al. Lenvatinib in the therapy of aggressive thyroid cancer: State of the art and new perspectives with patents recently applied[J]. Recent Pat Anticancer Drug Discov, 2018, 13(2): 201-208.
- [19] BUSAIDY N L, KONDA B, WEI L, et al. Dabrafenib versus dabrafenib + trametinib in BRAF-mutated radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer: Results of a randomized, phase 2, open-label multicenter trial[J]. Thyroid, 2022, 32(10): 1184-1192.
- [20] Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma[J]. Cell, 2014, 159(3): 676-690.
- [21] WIRTH L J, SHERMAN E, ROBINSON B, et al. Efficacy of selpercatinib in RET-altered thyroid cancers[J]. N Engl J Med, 2020, 383(9): 825-835.
- [22] WAGUESPACK S G, DRILON A, LIN J J, et al. Efficacy and safety of larotrectinib in patients with TRK fusion-positive thyroid carcinoma[J]. Eur J Endocrinol, 2022, 186(6): 631-643.
- [23] WULLSCHLEGER S, LOEWITH R, HALL M N. TOR signaling

- in growth and metabolism[J]. *Cell*, 2006, 124(3): 471-484.
- [24] FALKOWSKI S, WOILLARD J B. Therapeutic drug monitoring of everolimus in oncology: Evidences and perspectives[J]. *Ther Drug Monit*, 2019, 41(5): 568-574.
- [25] HANNA G J, BUSAIDY N L, CHAUN G, 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.
- [26] DANG R P, MCFARLAND D, LE V H, et al. Neoadjuvant therapy in differentiated thyroid cancer[J]. *Int J Surg Oncol*, 2016, 2016: 3743420.
- [27] WILLIAMS S D, BIRCH R, EINHORN L H. Phase II evaluation of doxorubicin plus cisplatin in advanced thyroid cancer: A Southeastern Cancer Study Group Trial[J]. *Cancer Treat Rep*, 1986, 70(3): 405-407.
- [28] CHINTAKUNTLAWAR A V, RUMILLA K M, SMITH C Y, et al. Expression of PD-1 and PD-L1 in anaplastic thyroid cancer patients treated with multimodal therapy: Results from a retrospective study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(6): 1943-1950.
- [29] PINHEIRO NETO A, LUCCHESI H L, VALSECCHI V A D S, et al. Immunotherapy for patients with thyroid cancer: A comprehensive appraisal[J]. *Chin Clin Oncol*, 2024, 13(3): 36.
- [30] LI J, ZHANG X, MU Z, et al. Response to apatinib and camrelizumab combined treatment in a radioiodine refractory differentiated thyroid cancer patient resistant to prior anti-angiogenic therapy: A case report and literature review[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 943916.
- [31] CHEN J Y, HUANG N S, WEI W J, et al. The efficacy and safety of surufatinib combined with anti PD-1 antibody toripalimab in neoadjuvant treatment of locally advanced differentiated thyroid cancer: A phase II study[J]. *Ann Surg Oncol*, 2023, 30(12): 7172-7180.
- [32] ROMEI C, CIAMPI R, FAVIANA P, et al. BRAFV600E mutation, but not RET/PTC rearrangements, is correlated with a lower expression of both thyroperoxidase and sodium iodide symporter genes in papillary thyroid cancer[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2008, 15(2): 511-520.
- [33] 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.

收稿日期:2024-09-20

(本文编辑:吴迪汉)