

分化型甲状腺癌精准治疗:生物标志物图谱描绘下的泛¹³¹I 治疗管理

沈晨天 罗全勇

上海交通大学附属第六人民医院核医学科 200233

通信作者:罗全勇, Email: luoqy@sjtu.edu.cn

基金项目:国家自然科学基金(81974271, 81901773);上海市临床重点专科项目(shslczdk03203)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20210301-00048

Precision treatment of differentiated thyroid cancer: pan-radioiodine therapy management based on biomarker atlas

Shen Chentian, Luo Quanyong

Department of Nuclear Medicine, Shanghai Sixth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200233, China

Corresponding author: Luo Quanyong, Email: luoqy@sjtu.edu.cn

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81974271, 81901773); Shanghai Key Clinical Specialty Project (shslczdk03203)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20210301-00048

经典的分化型甲状腺癌(differentiated thyroid cancer, DTC)治疗手段包括手术、¹³¹I 治疗和甲状腺激素抑制治疗。¹³¹I 治疗是上述“三架马车”治疗手段中的重要一环,包括清除残留甲状腺组织(简称清甲)治疗、辅助治疗以及清除不能手术切除的 DTC 转移灶(简称清灶)治疗^[1-2]。经过近 80 年的临床实践,¹³¹I 如何在 DTC 术后患者诊治中发挥其应有且充分的作用和价值仍存争议。根据临床运用场景,¹³¹I 治疗可分为无需¹³¹I 治疗、有效¹³¹I 治疗、无效¹³¹I 治疗(指有治疗指征但经¹³¹I 治疗后无效)、再分化后¹³¹I 治疗(指无¹³¹I 摄取功能者经再分化治疗后恢复¹³¹I 治疗),构成了“泛¹³¹I 治疗(pan-radioiodine therapy)分类管理体系”。如何选择合适的患者进行¹³¹I 治疗,仍是目前的一大临床难题。近年来,随着 DTC 发生发展相关分子机制研究不断深入以及研究手段不断突破,DTC 相关生物标志物图谱的描绘正不断清晰,相信未来 DTC 患者在个体化分子标志物指导下的泛¹³¹I 治疗管理时代终将到来。本期重点号聚焦 DTC 相关生物标志物,共收录相关论著 4 篇,分别对免疫检查点、家族性、尿碘浓度(urinary iodine concentration, UIC)、B-Raf 原癌基因丝/苏氨酸蛋白激酶(B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase, BRAF)^{V600E} 突变等泛生物标志物(pan-biomarkers)在 DTC 的诊治和¹³¹I 治疗中的价值进行了探讨和研究^[3-6]。

近年来,肿瘤免疫治疗受到广泛关注并展示出

良好的应用前景。免疫检查点抑制剂是其中的一种重要手段,其可通过阻断相应的免疫检查点,恢复和(或)激活内源性免疫细胞对肿瘤细胞的免疫应答,从而恢复肿瘤特异性细胞免疫功能并杀伤肿瘤^[7]。与其他肿瘤一样,目前在甲状腺癌中研究较多的免疫检查点仍为程序性细胞死亡蛋白 1(programmed cell death protein 1, PD-1)及其配体(programmed cell death ligand 1, PD-L1)^[8-9]。虽然免疫治疗给肿瘤治疗带来了新希望,但由于肿瘤类型和患者的个体差异,并非所有患者都能在同一种免疫治疗中获得满意疗效。因此,更多其他免疫检查点分子,如吡咯胺 2, 3-双加氧化酶 1(indoleamine 2,3-dioxygenase 1, IDO-1)、淋巴细胞活化基因 3(lymphocyte activation gene 3, LAG-3)、T 细胞免疫球蛋白黏蛋白分子 3(T cell immunoglobulin domain and mucin domain-containing molecule 3, TIM-3)等也逐渐成为研究热点,但它们在甲状腺癌中的研究很少。本期陈肖玥等^[3]分析了 IDO-1、LAG-3、TIM-3 在 DTC 中的表达情况及其与临床病理特征的相关性,观察术后随访 5 年的复发情况并分析其表达对患者预后的影响,发现 LAG-3 及 TIM-3 在 DTC 组织中表达明显增高,且 LAG-3 与更差的预后相关,提示 LAG-3 可能成为 DTC 免疫治疗的潜在新靶点,为 DTC ¹³¹I 治疗后复发患者的免疫治疗拓宽了新视野。目前甲状腺癌的免疫治疗研究更多集中在分化较差的甲状腺癌中,免疫治疗对处于进展期的¹³¹I 难治性 DTC 以及

免疫治疗联合¹³¹I 治疗远处转移性 DTC 的临床研究和疗效值得期待。

DTC 具有遗传倾向,家族性 DTC (familial DTC, FDTC) 约占所有甲状腺癌的 3%~9%^[10]。FDTC 是研究甲状腺癌发生发展机制的重要突破口,特别是新型易感基因的发现。近年来,不断有研究致力于探究有关 FDTC 的候选易感致病基因,目前已报道的有 Slit-Robo 三磷酸鸟苷酶激活蛋白 1 (Slit-Robo Rho GTPase activating protein 1, SRGAP1)、甲状腺发育不全患儿转录因子 2 (forkhead box E1, FOXE1)、丝氨酸/精氨酸相关核基质蛋白 2 (serine/arginine repetitive matrix 2, SRRM2)、甲状腺转录因子 NKX2.1 (NK2 homeobox 1)、透明质酸结合蛋白 2 (hyaluronan binding protein 2, HABP2) 等^[11],但由于证据不足,目前基因筛查对于 FDTC 的临床诊疗工作尚无可靠的指导价值。目前,家族一级亲属中 DTC ≥ 2 例,并排除其他遗传因素及环境因素的称之为 FDTC。但有研究发现,如果家族一级亲属中仅有 2 例 DTC,则 70% FDTC 的发生其实是偶发性的;但如果家族中一级亲属 DTC ≥ 3 例,则偶发的可能性小于 4%^[11]。因此在进行 FDTC 相关研究时,为了排除偶发性的影响及保证结果的准确性,最好通过全国性、多中心的整合性资源,收集家族中一级亲属 DTC ≥ 3 例的家族样本及临床资料。同样,关于 FDTC 的临床病理特征及预后也一直存在争议。本期花文娟等^[4]通过探究 FDTC (66 例) 与散发性 DTC (sporadic DTC, SDTC; 1 701 例) 患者的临床病理特征及¹³¹I 初次治疗疗效的差异,发现 FDTC 患者具有更高的被膜侵犯、远处转移率及复发危险度,提示 FDTC 的肿瘤恶性程度较 SDTC 更高;但 2 组患者经¹³¹I 治疗后的疗效并无显著差异。有趣的是,亚组分析发现 FDTC-3 组 (≥ 3 例一级亲属受累) 的远处转移率明显高于 FDTC-2 组 (2 例一级亲属受累)。因此,家族史这一临床特征对于 DTC 尤其是甲状腺滤泡状癌的诊治可能具有一定的指导作用,对有家族史的 DTC 患者 (尤其对于一级亲属中 DTC ≥ 3 例的 FDTC 患者) 可能需要更为积极的临床干预,包括甲状腺全切和术后¹³¹I 治疗。

DTC 患者术后残留甲状腺或病灶对¹³¹I 的摄取量取决于多种因素,如残留甲状腺组织的多少、促甲状腺激素水平、钠/碘同向转运体表达水平及体内稳定性碘池水平等。由于人体内吸收的碘 90% 通过尿液排出体外,因此可用 UIC 来反映体内稳定性碘池水平^[12]。2015 版美国甲状腺协会 (American

Thyroid Association, ATA) 指南推荐 DTC 患者术后行¹³¹I 治疗前应低碘饮食 (low-iodine diet, LID) 1~2 周, LID 的标准为碘摄入不超过 50 μg/d^[1]。理论上, LID 通过尽量降低血池中稳定性碘含量,从而增加残留甲状腺和病灶对放射性碘的摄取。但 LID 是否影响¹³¹I 治疗疗效仍存争议,且多数研究聚焦于其对 DTC 术后清甲治疗的影响。本期姜玉艳等^[5]通过分析 UIC 与不同危险度分层 DTC 患者¹³¹I 治疗疗效的相关性,发现高危患者的 UIC 对清甲治疗疗效无影响,而中低危患者的 UIC 在疗效满意 (excellent response, ER) 组中相对较低。其原因可能与¹³¹I 治疗剂量有关,因为该研究中的中低危患者¹³¹I 口服治疗剂量为 3.70~5.55 GBq,明显低于高危患者口服治疗剂量 (5.55~7.40 GBq)。因此,针对目前低危患者清甲治疗的低剂量模式 (1.11 GBq),该部分患者治疗前的 LID 是否应更加严格仍值得进一步探讨。同样,对于大剂量治疗模式下 DTC 转移灶的治疗, LID 是否对¹³¹I 治疗产生影响同样值得进一步研究。UIC 作为特定的生物标志物在¹³¹I 治疗 DTC 中的价值仍有必要深入研究。

甲状腺乳头状癌 (papillary thyroid cancer, PTC) 是 DTC 中最常见的病理类型。BRAF^{V600E} 突变是 PTC 中最常见的突变位点,其发生率为 29%~83%^[13]。研究表明 BRAF^{V600E} 突变不仅与 PTC 的侵袭性病理特征,如较晚的 TNM 分期、腺外侵犯、淋巴结转移、多灶性有关,同时与肿瘤不良预后即复发和死亡存在着密切联系^[14]。2015 版 ATA 指南及我国相关指南也将 BRAF^{V600E} 突变这一因素纳入 PTC 术后复发风险评估的考量中^[1-2]。但正是由于 BRAF^{V600E} 在 PTC 中的突变率很高,而大多数 PTC 预后较好,使得其在评价 PTC 预后中的临床价值仍存争议。本期宋娟娟等^[6]通过分析 BRAF^{V600E} 突变型及野生型非远处转移性 PTC 患者¹³¹I 治疗后中位随访时间为 63 个月的较长期临床转归,发现 2 组患者经辅助治疗后疗效反应差异无统计学意义 ($P > 0.05$); BRAF^{V600E} 突变型 PTC 患者清甲与辅助治疗后的疗效反应差异也无统计学意义 ($P > 0.05$),但相对于清甲治疗组,辅助治疗组肿瘤较大、N 分期较晚、¹³¹I 治疗前刺激性甲状腺球蛋白 (preablative stimulated thyroglobulin, ps-Tg) 水平较高,该结果间接提示辅助治疗可能有助于改善肿瘤较大、淋巴结分期较晚、ps-Tg 水平较高的 BRAF^{V600E} 突变 PTC 患者的较长期治疗疗效反应。BRAF^{V600E} 突变这一分子标志物无疑是 PTC 发生的重要启动因素,但其对

PTC 的复发和(或)进展、生存等临床结局和预后是否存在决定性影响仍有待进一步研究。

生物标志物图谱的描绘无疑会使 DTC 的治疗(尤其是泛¹³¹I 治疗管理)在科学性和精准化上更趋合理,但疾病的承载者是患者本人,临床决策就不能过于僵化和机械化。因此在泛¹³¹I 治疗管理的场景中,临床医师应开展互动式的治疗模式,充分考虑患者的治疗意愿。面对个体的多样化健康需求,精准治疗常常面临超适应症和超处方用药问题,如在以清甲为目的的可能无需¹³¹I 治疗的临床场景中,虽然¹³¹I 不被常规推荐,但经过充分的沟通与知情后,根据患者意愿进行¹³¹I 治疗也未尝不可。目前,甲状腺球蛋白和甲状腺球蛋白抗体仍是 DTC ¹³¹I 治疗后疗效评估的核心生物标志物;未来,探寻发现其他的泛生物标志物,包括新的临床病理特征信息、与肿瘤预后、失分化或远处转移等相关的新的生物标志物等,对 DTC 的精准诊治均具有重要指导价值,尤其是开展基于肿瘤对¹³¹I 摄取差异的功能基因组学研究,发现与¹³¹I 摄取相关的生物标志物将对¹³¹I 治疗 DTC 的综合决策更具指导意义^[15-16]。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, 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. DOI:10.1089/thy.2015.0020.
- [2] 中华医学会核医学分会. ¹³¹I 治疗分化型甲状腺癌指南(2014 版)[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2014, 34(4): 264-278. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2014.04.002. Chinese Society of Nuclear Medicine. Clinical guidelines for ¹³¹I therapy of differentiated thyroid cancer[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2014, 34(4): 264-278. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2014.04.002.
- [3] 陈肖玥,孙健雯,张国强,等.免疫检查点 IDO-1、LAG-3、TIM-3 与分化型甲状腺癌临床病理特征及预后的相关性[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2021, 41(4): 196-200. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200609-00227. Chen XY, Sun JW, Zhang GQ, et al. Correlation of IDO-1, LAG-3 and TIM-3 with clinicopathological features and prognosis of differentiated thyroid cancer[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 41(4): 196-200. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20200609-00227.
- [4] 花文娟,张雅婧,杜成成,等.家族性分化型甲状腺癌¹³¹I 初次治疗后的疗效分析[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2021, 41(4): 201-206. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20210201-00019. Hua WJ, Zhang YJ, Du CC, et al. Analysis of curative effect after initial ¹³¹I treatment of familial differentiated thyroid cancer[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 41(4): 201-206. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20210201-00019.
- [5] 姜玉艳,孟召伟,谭建,等.分化型甲状腺癌患者尿碘浓度与¹³¹I 治疗效果的关系[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2021, 41(4): 207-211. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20210201-00022. Jiang YY, Meng ZW, Tan J, et al. Association between urinary iodine concentration and radioactive iodine therapeutic response in patients with differentiated thyroid cancer[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 41(4): 207-211. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20210201-00022.
- [6] 宋娟娟,慕转转,鲁涛,等.¹³¹I 辅助治疗对 BRAF^{V600E} 突变型非远处转移性甲状腺乳头状癌患者疗效的初步探讨[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2021, 41(4): 212-217. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20210202-00026. Song JJ, Mu ZZ, Lu T, et al. Preliminary study of ¹³¹I adjuvant therapy in BRAF^{V600E} mutant patients with non-distant metastatic papillary thyroid cancer[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 41(4): 212-217. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20210202-00026.
- [7] Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle[J]. *Immunity*, 2013, 39(1): 1-10. DOI:10.1016/j.immuni.2013.07.012.
- [8] Ahn S, Kim TH, Kim SW, et al. Comprehensive screening for PD-L1 expression in thyroid cancer[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2017, 24(2): 97-106. DOI:10.1530/ERC-16-0421.
- [9] Mehnert JM, Varga A, Brose MS, et al. Safety and antitumor activity of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in patients with advanced, PD-L1-positive papillary or follicular thyroid cancer[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 196. DOI: 10.1186/s12885-019-5380-3.
- [10] World Health Organization. Thyroid-general WHO classification [EB/OL]. [2021-01-23]. <http://www.pathologyoutlines.com/topic/thyroidwho.html>.
- [11] Lamartina L, Grani G, Durante C, et al. Screening for differentiated thyroid cancer in selected populations[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020, 8(1): 81-88. DOI:10.1016/S2213-8587(19)30324-9.
- [12] Sohn SY, Choi JY, Jang HW, et al. Association between excessive urinary iodine excretion and failure of radioactive iodine thyroid ablation in patients with papillary thyroid cancer[J]. *Thyroid*, 2013, 23(6): 741-747. DOI:10.1089/thy.2012.0136.
- [13] Yang LB, Sun LY, Jiang Y, et al. The clinicopathological features of BRAF mutated papillary thyroid cancers in Chinese patients[J]. *Int J Endocrinol*, 2015, 2015: 642046. DOI: 10.1155/2015/642046.
- [14] Lee MY, Ku BM, Kim HS, et al. Genetic alterations and their clinical implications in high-recurrence risk papillary thyroid cancer[J]. *Cancer Res Treat*, 2017, 49(4): 906-914. DOI:10.4143/crt.2016.424.
- [15] Wei WJ, Zhang GQ, Luo QY. Postsurgical management of differentiated thyroid cancer in China [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2018, 29(2): 71-73. DOI:10.1016/j.tem.2017.10.008.
- [16] Shen CT, Zhang GQ, Qiu ZL, et al. Targeted next-generation sequencing in papillary thyroid carcinoma patients looking for germline variants predisposing to the disease[J]. *Endocrine*, 2019, 64(3): 622-631. DOI:10.1007/s12020-019-01878-0.

(收稿日期:2021-03-01)