

有关放射性碘难治性分化型甲状腺癌靶向治疗的思考与初探

林岩松

中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院核医学科、疑难重症及罕见病国家重点实验室、核医学分子靶向诊疗北京市重点实验室,北京 100730

Email: linyansong1968@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20230713-00195

Consideration and preliminary exploration of targeted therapy for radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer

Lin Yansong

Department of Nuclear Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences; State Key Laboratory of Complex Severe and Rare Diseases; Beijing Key Laboratory of Molecular Targeted Diagnosis and Therapy in Nuclear Medicine, Beijing 100730, China

Email: linyansong1968@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20230713-00195

尽管分化型甲状腺癌(differentiated thyroid cancer, DTC)保留了部分滤泡细胞的特征,使得放射性碘(radioactive iodine, RAI)成为术后一线治疗手段,但高达 2/3 的局部晚期或转移性 DTC 在初始或治疗中逐渐呈现 RAI 难治性(RAI-refractory, RAIR)状态。RAIR-DTC 治疗手段相对有限,患者的 10 年生存率仅 10%,是甲状腺癌死亡病因最主要占比人群^[1]。相对明确的 RAIR-DTC 概念于 2012 年被提出,从病灶的核医学分子影像学特征可以将 RAIR 分成 4 种情形:(1)病灶在清除残留甲状腺组织(简称清甲)成功后,首次 RAI 治疗即不摄碘;(2)起初摄碘,逐渐不摄碘;(3)部分病灶摄碘,部分病灶不摄碘;(4)病灶虽然摄碘但仍呈现临床进展^[2]。这在一定程度上反映了 DTC 病灶的失分化倾向,但 4 种情形背后的分子生物学背景及机制可能各不相同,因此有必要对 RAIR-DTC 患者进行个体化诊断治疗。2015 年美国甲状腺学会(American Thyroid Association, ATA)指南沿用了 RAIR-DTC 最初的界定,针对这类患者不推荐后续¹³¹I 治疗,并建议在促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)抑制治疗下主动监测随访。针对随访中出现进展或伴有局部症状的 RAIR-DTC 患者,探索新的治疗手段以阻止病情进展、改善生存是目前临床诊疗管理的重中之重。

随着对 RAIR-DTC 相关机制研究的深入,抗血管生成的酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor,

TKI)已成为延缓 RAIR-DTC 进展新的治疗选择。基于 III 期临床试验结果^[3-4],美国食品与药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)及我国国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)已先后批准索拉非尼和仑伐替尼用于治疗进展性或症状性 RAIR-DTC。由于仑伐替尼在后续研究中显示了更佳的客观缓解率(objective response rate, ORR)及更长的无进展生存(progression-free survival, PFS),其获得多个指南的优先推荐。随后,III 期临床研究显示,卡博替尼可显著延长先前接受索拉非尼或仑伐替尼治疗进展的 RAIR-DTC 患者的 PFS^[5],该药被 FDA 批准用于 12 岁及以上的局部晚期或转移性 DTC 一线 TKI 耐药患者。2016 至 2022 年间,在我国尚无 TKI 获批适应证时,国产自主知识产权的 TKI 药物相关研究结果也显示出阿帕替尼、多纳非尼及安罗替尼等在 RAIR-DTC 治疗中的有效性及安全性^[6-7]。多纳非尼及安罗替尼已被我国 NMPA 批准用于治疗 RAIR-DTC 患者。这些研究改变了我国 RAIR-DTC 最初无药可医的状况。此外,针对特定基因[如 B-Raf 原癌基因丝/苏氨酸蛋白激酶(B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase, BRAF)、转染重排(rearranged during transfection, RET)原癌基因及神经营养性受体酪氨酸激酶]的靶向治疗亦显示出明确的生存获益和更优的安全性。

上述研究进展为我国 RAIR-DTC 患者提供了更

多的治疗选择。但有关 RAIR-DTC 的发生机制及其与甲状腺激素间的关系、TKI 真实世界的应用及疗效、分子特征的意义及其与靶向治疗疗效之间的关系等仍待明确,本刊相关甲状腺癌组稿针对上述问题进行初步探索。

DTC 甲状腺全切术后,需要口服外源性甲状腺激素如左甲状腺素(*L*-thyroxine, *L*- T_4)抑制 TSH 水平,以降低肿瘤复发风险。整合素 $\alpha_v\beta_3$ 是 1 种异二聚体跨膜受体,在多种肿瘤细胞包括甲状腺癌中高表达,对肿瘤新生血管生成、侵袭和转移起重要作用,与高危 DTC 患者预后不良密切相关^[8]。有研究显示,整合素 $\alpha_v\beta_3$ 存在与甲状腺素(thyroxine, T_4)高亲和性结合位点,进而可通过 T_4 - $\alpha_v\beta_3$ 复合物激活丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路,导致肿瘤进展^[9]。对于 TSH 抑制治疗下疗效不佳的患者,外源性 T_4 是否会促进 DTC 疾病进展,整合素 $\alpha_v\beta_3$ 的表达是否可作为个体化 TSH 抑制治疗的参照依据?目前鲜有这方面的研究报道。本期“重点号”中,梁一倩等^[10]通过体外实验探索 T_4 与整合素 $\alpha_v\beta_3$ 在促进 DTC 细胞进展中的关系,结果显示 T_4 对甲状腺乳头状癌细胞 TPC-1、K1 和甲状腺滤泡状癌细胞 FTC133 的增殖、迁移和侵袭有一定促进作用,并且可通过敲低整合素 α_v 或 β_3 亚基抑制这种作用。该研究初步提示了靶向整合素 $\alpha_v\beta_3$ 在介导甲状腺激素抑制 DTC 治疗中的临床转化意义。

整合素 $\alpha_v\beta_3$ 在甲状腺癌、骨肉瘤等多种实体瘤的新生血管内皮细胞中呈中高度表达,应用含有 RGD 序列的 $\alpha_v\beta_3$ 受体小分子拮抗肽进行肿瘤靶向显像,可有效反映肿瘤新生血管情况。前期研究结果显示,基于整合素 $\alpha_v\beta_3$ 的⁹⁹Tc^m-联脒尼克酰胺-3 聚乙二醇-RGD 环肽二聚体{hydrazinonicotinamide-(polyethylene glycol)₄-E[(polyethylene glycol)₄-c(RGDfk)]₂, 3PRGD₂}显像可用于定位 RAIR-DTC 病灶以及评估病灶变化^[11];而⁶⁸Ga-1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸(1,4,7-triazacyclononane-1,4,7-triacetic acid, NOTA)-PRGD₂ PET/CT 可预测 RAIR-DTC 阿帕替尼治疗的早期疗效^[12]。本期“重点号”中,王俊等^[13]回顾性分析了 13 例远处转移性 DTC 患者。这些患者在 TKI 治疗前 1 周行⁶⁸Ga-环(*L*-精氨酸甘氨酸-*L*- α -天冬氨酸-*D*-酪氨酸-N6-(((4,7-双(羧甲基)-1,4,7-三唑-1-基)乙酰基))-*L*-赖氨酸)[cyclo(*L*-arginylglycyl-*L*- α -aspartyl-*D*-tyrosyl-N6-(((4,7-bis(carboxymethyl)-1,4,7-triazonan-1-yl)acetyl))-*L*-

lysyl), NODAGA-RGD] PET/CT 显像评估靶病灶新生血管情况,经阿帕替尼或安罗替尼治疗后 3 个月,患者的疾病得到控制;采用 RGD 的分子影像学评估提示,相较于靶本底比值(tumor/background, T/B) < 4.95 时, T/B \geq 4.95 时病灶缓解率更高[2/14 和 63.6% (14/22); $P = 0.006$]。该研究进一步证实, RGD PET/CT 可反映肿瘤新生血管情况,有助于早期预测 TKI 治疗疗效。

以血管内皮生长因子受体 2(vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR2)为主要靶点的抗血管生成药物阿帕替尼在进展性 RAIR-DTC 治疗中的有效性及安全性已在临床试验中得到证实^[6,14]。阿帕替尼疗效可能受到诸多因素制约,除前述肿瘤新生血管表达情况外, BRAF^{V600E}、端粒酶反转录酶启动子等分子特征在辅助预测阿帕替尼疗效中是否具有价值?本期“重点号”中,刘杰蕊等^[15]进行了这方面的研究。该研究发现,相较于野生组, BRAF^{V600E} 突变组患者的中位 PFS (9.2 和 35.3 个月; $\chi^2 = 7.53$, $P = 0.006$)和缓解持续时间更长(8.2 和 25.8 个月; $U = 23.00$, $P = 0.046$), BRAF^{V600E} 突变是影响 PFS 的独立因素[风险比(hazard ratio, HR) = 0.23, 95% CI: 0.07 ~ 0.80, $P = 0.021$],这提示 BRAF^{V600E} 突变的进展期 RAIR-DTC 患者经阿帕替尼治疗后有更好的 PFS 获益, BRAF^{V600E} 或许可以成为潜在指导 TKI 精准治疗的生物学标志。

安罗替尼在 II 期进展及非进展性 RAIR-DTC 研究中显示出明确 PFS 获益,但有关安罗替尼在真实世界进展性 RAIR-DTC 的疗效及安全性尚待进一步明确。李娇等^[16]基于真实世界证据,探讨安罗替尼治疗远处转移性 RAIR-DTC 的有效性及其安全性。该研究回顾性分析接受安罗替尼治疗的远处转移性 RAIR-DTC 患者 17 例(安罗替尼一线治疗组 13 例,二线治疗组 4 例),经安罗替尼治疗后患者血清甲状腺球蛋白(thyroglobulin, Tg)及靶病灶最大径均显著下降, ORR、疾病控制率(disease control rate, DCR)分别为 7/17、16/17,治疗相关不良反应发生率为 14/17,2 例发生 3 级及以上不良反应。该研究进一步证实了安罗替尼在远处转移性 RAIR-DTC 一线治疗中的有效性及安全性,但由于样本例数较少,随访时间相对较短,这一结果仍需大样本随机对照试验进一步验证。

上述研究初步展示了我国核医学学者在 RAIR-DTC 靶向治疗中的思考和探索。虽然 TKI 在进展期 RAIR-DTC 治疗中取得了明确的 PFS 获益,但这

种 PFS 获益是否最终转化为长期生存获益,以及全面又客观的疗效评价指标、疗效反应的异质性、耐药后的二线治疗选择等方面的诸多疑问尚待进一步的研究证据。期待更多有关 RAI-DTC 分子机制的深入探索及研究数据的深入挖掘,助力个体化、精准化靶向治疗策略的制定。

利益冲突 作者声明无利益冲突

作者贡献声明 林岩松:论文撰写、论文修改

参 考 文 献

- [1] 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. DOI: 10.1210/jc.2005-2838.
- [2] Schlumberger M, Brose M, Elisei R, et al. Definition and management of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, 2(5): 356-358. DOI: 10.1016/S2213-8587(13)70215-8.
- [3] Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2014, 384 (9940): 319-328. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60421-9.
- [4] Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(7): 621-630. DOI: 10.1056/NEJMoa1406470.
- [5] Brose MS, Robinson B, Sherman SI, et al. Cabozantinib for radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (COSMIC-311): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(8): 1126-1138. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00332-6.
- [6] Lin Y, Qin S, Li Z, et al. Apatinib vs placebo in patients with locally advanced or metastatic, radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: the REALITY randomized clinical trial [J]. *JAMA Oncol*, 2022, 8(2): 242-250. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.6268.
- [7] Lin Y, Qin S, Yang H, et al. Multicenter randomized double-blind phase III trial of donafenib in progressive radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2023, in press. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-22-3613.
- [8] Liang Y, Jia X, Wang Y, et al. Evaluation of integrin $\alpha_v\beta_3$ -targeted imaging for predicting disease progression in patients with high-risk differentiated thyroid cancer (using ^{99m}Tc -3PRGD₂) [J]. *Cancer Imaging*, 2022, 22(1): 72. DOI: 10.1186/s40644-022-00511-0.
- [9] Bergh JJ, Lin HY, Lansing L, et al. Integrin $\alpha_v\beta_3$ contains a cell surface receptor site for thyroid hormone that is linked to activation of mitogen-activated protein kinase and induction of angiogenesis [J]. *Endocrinology*, 2005, 146(7): 2864-2871. DOI: 10.1210/en.2005-0102.
- [10] 梁一倩, 贾茜, 王源波, 等. 甲状腺素通过 ERK1/2 通路促进整合素 $\alpha_v\beta_3$ 阳性分化型甲状腺癌进展的研究 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2023, 43(8): 452-458. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20230504-00119.
- [11] Liang YQ, Jia X, Wang YB, et al. Thyroxine promotes the progression of integrin $\alpha_v\beta_3$ -positive differentiated thyroid cancer through the ERK1/2 pathway [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2023, 43(8): 452-458. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20230504-00119.
- [12] Zhao D, Jin X, Li F, et al. Integrin $\alpha_v\beta_3$ imaging of radioactive iodine-refractory thyroid cancer using ^{99m}Tc -3PRGD₂ [J]. *J Nucl Med*, 2012, 53(12): 1872-1877. DOI: 10.2967/jnumed.112.107821.
- [13] Wang C, Zhang X, Yang X, et al. PET response assessment in apatinib-treated radioactive iodine-refractory thyroid cancer [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2018, 25(6): 653-663. DOI: 10.1530/ERC-18-0007.
- [14] 王俊, 付晶晶, 唐潇伟, 等. ^{68}Ga -NODAGA-RGD PET/CT 预测酪氨酸激酶抑制剂治疗远处转移性分化型甲状腺癌短期疗效的研究 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2023, 43(8): 459-464. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20230428-00114.
- [15] Wang J, Fu JJ, Tang XW, et al. Study of ^{68}Ga -NODAGA-RGD PET/CT in predicting short-term efficacy of tyrosine kinase inhibitor in the treatment of distant metastatic differentiated thyroid cancer [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2023, 43(8): 459-464. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20230428-00114.
- [16] Lin YS, Zhang X, Wang C, et al. Long-term results of a phase II trial of apatinib for progressive radioiodine refractory differentiated thyroid cancer [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106(8): e3027-e3036. DOI: 10.1210/clinem/dgab196.
- [17] 刘杰蕊, 张鑫, 孙郁青, 等. BRAF^{V600E} 突变辅助预测放射性碘难治性分化型甲状腺癌阿帕替尼治疗意义的意义 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2023, 43(8): 465-469. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20230615-00170.
- [18] Liu JR, Zhang X, Sun YQ, et al. Significance of BRAF^{V600E} mutation in prediction of the efficacy of apatinib for radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2023, 43(8): 465-469. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20230615-00170.
- [19] 李娇, 韩娜, 卢承慧, 等. 安罗替尼治疗远处转移性放射性碘难治性分化型甲状腺癌的有效性及其安全性分析 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2023, 43(8): 470-474. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20230327-00083.
- [20] Li J, Han N, Lu CH, et al. Efficacy and safety analysis of anlotinib in the treatment of distant metastatic radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2023, 43(8): 470-474. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20230327-00083.

(收稿日期: 2023-07-13)