近40年来，晚期甲状腺癌的年发生率及年死亡率逐年上升，尚缺少有效的治疗手段。随着对甲状腺癌分子生物学机理研究的发展, 分子靶点治疗有望成为晚期甲状腺癌治疗的发展方向之一。来自中山大学肿瘤防治中心头颈科郭朱明教授在本次年会上分享了《甲状腺癌靶向治疗及研究进展》的精彩内容。

 **三大方面解析甲状腺癌靶向治疗研究热点**

多种信号调节机制参与调控肿瘤细胞的分化、凋亡、迁移、浸润、转移等行为，阻断任一节点均可抑制肿瘤的增殖。目前，针对各信号通路关键受体、激酶等已设计多种靶向药物，如图 3 所示：

**甲状腺癌靶向治疗的研究热点主要集中在以下三方面：**

1、酪氨酸激酶受体（RTK），不但影响一些重要基因的突变（BRAF、RAS 和 RET），还作用于血管内皮生长因子（VEGF）、表皮生长因子（EGF）等，通过激活细胞内信号途径或刺激生长因子过表达，导致肿瘤细胞转化、增殖，促进肿瘤的发生和发展。包含以下家族：

（1）内皮生长因子受体（EGFR）
（2）胰岛素样生长因子受体（IGFR）
（3）血小板衍生的生长因子受体（PDGFR）
（4）纤维细胞生长因子受体（FGFR）
（5）血管内皮细胞生长因子受体（VEGFR）

2、丝裂原活化蛋白激酶（RET/PTC-RAS-RAF-MEK/ERK-MAPK）通路，为主要酪氨酸激酶受体信号转导途径。其功能是向细胞核传递有丝分裂信号, 调节细胞增殖和分化。约 70% 甲状腺癌通过上述路径的激活导致肿瘤的发生和发展。3、不同甲状腺癌亚型的特定基因突变类型：
（1）乳头状癌（PTC）: 常有 RET、NTRK1 基因重排，RAS 和 BRAF 基因突变；
（2）滤泡状癌（FTC）: 常有 RET 基因突变及 PPARG 基因重排；
（3）髓样癌（MTC）: 常见 RET 基因突变；
（4）未分化癌（ATC）: 常见 BRAF、RAS、TP53 和 PIK3CA 基因突变。
甲状腺癌的靶向药物即主要针对上述甲癌中存在的特定基因、受体及信号通路开发，常用靶点有：BRAF、RET、VEGF、FGFR、PDGFR，PD-1、MEK。

**甲状腺癌靶向药物治疗延长患者生存期**

近 10 余年来, 多种分子靶向药物被开发, 并进行一系列针对治疗晚期甲状腺癌的临床研究, 其中小分子酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor, TKI) 显示了较大的潜力, 并已经有 4 种 TKI 药物被美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration,FDA) 批准用于治疗晚期甲状腺癌。除此以外, 还有一批 TKI 新药在进行 I 期、II 期和 III 期的药物临床试验。

郭教授就 DTC、MTC 和 ATC 中靶向治疗现状及甲状腺癌治疗新热点四个方面分别做了介绍。

1、DTC 的靶向治疗
对于部分 131碘难治的 DTC，传统化疗有效率低、毒性大，目前不推荐化疗方案。常用两种靶向药物：

**索拉非尼（Sorafenib）**
（1）抑制 RAF 和 VEGFR，抑制肿瘤生长和血管新生，具有双重抗肿瘤效果；
（2）获美国食品药品监督管理局（FDA）和中国食品药品监督管理局（CFDA）批准用于难治性 DTC；
（3）一项针对 131碘难治性 DTC 患者开展的全球多中心 III 期临床研究发现，与安慰剂对照组相比，索拉非尼治疗组转移灶明显缩小，无进展生存期（PFS）提高了 5 个月，中位 PFS 10.8 月，客观缓解率 12%。常见不良反应为手足综合征。

**乐伐替尼（Levantinib）**
（1）抑制多种 RTK，如 VEGFR1-3、FGFR1-4、PDGFRα、RET、KIT、BRAF V600 等；
（2）已获 FDA 批准治疗难治性 DTC，包括中山大学肿瘤防治中心在内的国内多中心研究也在进行中；
（3）Ⅲ期临床数据显示，乐伐替尼治疗 131 碘抵抗的 DTC 患者 PFS 提高了 14.7 月，中位 PFS 18.3 月，客观缓解率 65%。主要不良反应为高血压。

2、MTC 的靶向治疗 **凡得尼布（Vandetanib）**
（1）同时抑制 RET、VEGFR-2 、VEGFR -3、EGFR 等多种激酶；
（2）2011 年获 FDA 批准用于治疗 MTC；
（3）中位 PFS 30.5 月，客观缓解率 46%；
（4）常见药物副作用：腹泻、高血压、皮疹。

**卡博替尼（Cabozantinib）**
（1）同时抑制 RET、MET、VEGF 受体和 KIT；
（2）2012 年获 FDA 批准应用于晚期 MTC；
（3）中位 PFS 11.2 月，客观缓解率 28%。

3、ATC 靶向治疗
ATC 分子靶向治疗以抑制肿瘤新生血管和抑制肿瘤细胞增殖为主。Subbiah 等开展的 III 期临床研究发现达拉非尼联合曲美替尼在 BRAF 突变的 ATC 中有强大而持久的治疗反应。

4、生物疗法新进展
针对甲癌患者中存在的基因和通路异常，尚有一些开发中的药物显示了其在甲状腺癌治疗中的潜力。郭教授提到的新靶点及药物还有：

**BRAF：**
（1）威罗非尼（Vemurafenib），BRAF 抑制剂，2011 年在黑色素瘤的治疗研究中取得重大进展，另一项研究提示可改善 PTC 预后。
（2）司美替尼（Selumetinib），对于 BRAF 突变 PTC 患者具有较好疗效，同时增加其放射性碘的吸收性。

**RET：**
两个新的强有力的特异性 RET 抑制剂（BLU-667 和 LOXO-292）已投入人类 I 期临床试验。

Larotrectinib 作为 NTRK 抑制剂，能够提高包括甲状腺癌在内的多种肿瘤患者的生存期，有望获批为一种可对抗多种肿瘤的、广谱的靶向治疗药物。

**免疫疗法：**
（1）程序性死亡受体-1（PD-1）和程序性细胞死亡配体-1（PD-L1）可在不同类型的甲状腺癌组织中表达，尤其是 ATC。作为 PD-1 阻断剂，派姆单抗（Pembrolizumab）对局部进展或转移性ATC中有显著疗效。
（2）VEGFR 抑制剂+多靶点激酶抑制剂+派姆单抗联合运用的在晚期分化型甲状腺癌 Ib 期临床试验初步显示良好前景。

**甲状腺癌靶向治疗适应证**

靶向疗法费用昂贵，选择合适的治疗对象及时机具有重要意义。郭教授参考 2015 年美国甲状腺协会指南，总结甲状腺癌靶向治疗时机如表 2 所示：

**未来甲状腺癌靶向治疗需攻克的问题**

（1）疗程：长期的持续治疗是否真正受益。如果短疗程也可获益时，可否考虑间歇给药；
（2）疗效：要注意缓解持续时间，区分是短时缓解还是持久缓解。某些药物可能需要较长治疗时间才出现客观缓解；
（3）拮抗：有的靶向药物之间可能具有相互拮抗作用，降低疗效；
（4）耐药：靶向药物发生耐药时要明确原发还是继发，可以通过寻找新的治疗药物解决。

**小结**

（1）晚期甲状腺癌难以手术切除，且对放化疗不敏感, 分子靶向药物成为其治疗的新方向。
（2）小分子酪氨酸激酶抑制剂的多靶点治疗显示了其应用价值潜力，对缓解 DTC 和 MTC 起到一定作用。
（3）ATC 的靶向治疗呈现曙光。
（4）肿瘤是多因素、多步骤、多基因改变的疾病，靶向药物只针对一种或数种靶点，缓解率仍偏低。多种抑制剂联合/序贯及靶向药物/免疫药物的联合应用可能会起更好的效果。