

甲状腺髓样癌治疗的最新进展

周 庆 吴耀禄

延安大学附属医院腺体血管外科 陕西延安 716000

摘要: 甲状腺髓样癌 (MTC) 是一种神经内分泌肿瘤, 约占甲状腺恶性肿瘤的3%–5%, 通常比分化型甲状腺癌更具侵袭性。MTC 虽然不常见, 但其独特的特征与其他内分泌肿瘤有特殊关联。目前, 手术切除仍然是治疗的主要手段, 尽管放疗和最新的靶向治疗已用于转移性疾病, 然而辅助治疗的研究仍然有限。因此, 本综述总结了MTC管理的最新证据和指南, 对该疾病的治疗提供更新的理论依据。

关键词: 甲状腺髓样癌; 治疗

Recent advances in the treatment of medullary thyroid carcinoma

Qing Zhou, Yaolu Wu

Department of Glandular Vascular Surgery, affiliated hospital of Yan 'an university, Yanan, Shaanxi, 716000, China

Abstract: Medullary thyroid Carcinoma (MTC) is a neuroendocrine tumor cancer that accounts for 3% to 5% of thyroid malignancies and is usually more aggressive than differentiated thyroid cancer. Although rare, MTC has unique features that are particularly associated with other endocrine tumors. Currently, surgical resection remains the mainstay of treatment, and although radiotherapy and the latest targeted therapies have been used for metastatic disease, studies of adjuvant therapies remain limited. Therefore, this review summarizes the latest evidence and guidelines for the management of MTC, and provides an updated theoretical basis for the treatment of this disease.

Keywords: Medullary thyroid Carcinoma; Treatment

引言:

甲状腺髓样癌 (medullary thyroid carcinoma, MTC) 是一种罕见且特殊的恶性肿瘤, 起源于产生降钙素的滤泡旁C细胞, 约75%的MTC病例为散发性, 其余病例则为家族遗传性。几乎所有遗传性MTC患者都有RET原癌基因的种系激活突变, 而大约50%的散发性肿瘤中会发生体细胞RET突变^[1-5]。MTC的分子研究已经确定了RET, HRAS和KRAS突变是肿瘤发生的主要驱动因素。散发性MTC的外显子组测序证实RET和KRAS是主要驱动因素, 在MTC外显子组中未检测到除RET, HRAS和KRAS之外的常见复发驱动突变^[6]。此外, 缺乏体细胞RET突变的散发性MTC在HRAS和KRAS或NRAS中存在突变^[7-8]。

一、手术治疗

MTC患者预后不良, 早期MTC患者首选治疗方法

是手术甲状腺切除术和中央颈淋巴结清扫术, 但它仅对局部MTC有效。如果术前超声检查没有颈淋巴结受累的证据, 则首选预防性中央淋巴结清扫术 (CND), 而不进行预防性侧颈清扫术 (LND)。然而, 对于降钙素水平<20ng/L的小型甲状腺内MTC患者, 可以避免预防性CND, 因为这些患者的淋巴结很少受累^[9]。局部晚期或转移性MTC对于大多数有姑息治疗目的的患者, 建议进行甲状腺全切除术并切除受累淋巴结。对于原发性肿瘤和颈部中央和外侧区域的淋巴结清扫术, 治疗应个体化, 考虑患者的意愿、其他合并症和预期寿命, 手术时保留言语、吞咽、甲状旁腺功能和肩部的活动性^[10]。

二、辅助治疗

在快速进展和远处转移的情况下, 手术的疗效有限, 因此, 应辅助全身治疗。化疗是一种有效手段, 但MTC患者对经典细胞毒性化疗 (如多柔比星、达卡巴嗪和5-

氟尿嘧啶)的客观反应率为10-20%，对阻止疾病进展的效果不尽人意^[11]。

近年来，靶向治疗和免疫治疗都是MTC患者的新兴疗法。卡博替尼和凡德他尼是FDA批准的前两种多激酶抑制剂(MKI)，用于治疗伴有局部晚期或转移性疾病的进行性或症状性MTC。尽管这两种药物都能有效地产生部分反应或稳定的疾病，但这些药物的局限性包括频繁的肿瘤逃逸和严重的副作用^[12-13]。另外两种MKI，索拉非尼和乐伐替尼，被批准用于放射性碘难治性分化型甲状腺癌，已被研究用于MTC。一项乐伐替尼的II期试验表明，不可切除MTC患者的中位PFS为9个月，其中67%的患者在6个月时表现出PFS^[14]。舒尼替尼、卡博替尼、凡德他尼、乐伐替尼及索拉非尼等多靶点激酶用于无RET突变的患者。选择性RET激酶抑制剂，例如selpercatinib或pralsetinib，可用于患有RET突变的肿瘤患者，适用于12岁或以上患有晚期转移性RET突变MTC患者。

免疫疗法是甲状腺癌患者的另一种有前途的治疗方式，它涉及使用肿瘤衍生疫苗或接种肿瘤转染剂以诱导细胞因子反应来提高患者对癌症的免疫力。一项来自波兰的研究发现，MTC细胞中CD276的表达至少比正常组织中的高3倍，认为单克隆抗体(抑制剂)依诺布妥单抗是用于诊断为MTC过表达CD276的患者的潜在药物^[15]。此外，与放射性同位素结合的单克隆抗体也可用作放射治疗的一种形式^[16]，然而，这些新疗法仍处于研究阶段。

肽受体放射性核素治疗(PRRT)已成为神经内分泌肿瘤(NETs)最关键的治疗方式之一，在2018年被FDA批准治疗胃胰腺神经内分泌肿瘤，可用于治疗晚期、进展性或转移性MTC。PRRT是一种靶向治疗形式，其中放射性标记的肽用作载体，将细胞毒性剂量的辐射传递给那些大量表达特定肽受体的癌细胞^[17]。最近发表的一篇关于甲状腺癌的肽受体放射性核素治疗的文章认为MTC患者可能会通过PRRT得到更好的受益^[18]。

术后外束放射治疗(EBRT)MTC患者的目标是在局部复发高风险患者中实现局部控制。一项荟萃分析发现，接受辅助EBRT的MTC患者局部复发风险降低了38%，并且在剂量大于60 Gy的情况下局部控制更好^[19]。但是这些发现并没有改变美国甲状腺协会(ATA)的建议，即在局部复发高风险(残留的宏观或微观疾病、甲状腺外扩展或广泛淋巴结转移)和气道阻塞风险的患者中考虑对颈部和纵隔进行辅助EBRT。

三、小结

随着医学的不断进步和发展，对于患者的治疗也不断在强调个体化。我们期待未来开发出更多更好的对靶基因特定突变具有高亲和力和低不良事件的药物，使MTC患者获益更多。

参考文献:

- [1]Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2015;25(6):567-610.
- [2]Hadoux J, Pacini F, Tuttle RM, Schlumberger M. Management of advanced medullary thyroid cancer. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016 Jan;4(1):64-71.
- [3]Elisei R, Cosci B, Romei C, et al. Prognostic significance of somatic RET oncogene mutations in sporadic medullary thyroid cancer: a 10-year follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(3):682-687.
- [4]Mulligan LM, Kwok JB, Healey CS, et al. Germ-line mutations of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A. *Nature*. 1993;363(6428):458-460.
- [5]Marsh DJ, Learoyd DL, Andrew SD, et al. Somatic mutations in the RET proto-oncogene in sporadic medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1996;44(3):249-257.
- [6]Agrawal N, Jiao Y, Sausen M, et al. Exomic sequencing of medullary thyroid cancer reveals dominant and mutually exclusive oncogenic mutations in RET and RAS. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(2):E364-E369.
- [7]Moura MM, Cavaco BM, Pinto AE, Leite V. High prevalence of RAS mutations in RET-negative sporadic medullary thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(5):E863-E868.
- [8]Boichard A, Croux L, Al Ghuzlan A, et al. Somatic RAS mutations occur in a large proportion of sporadic RET-negative medullary thyroid carcinomas and extend to a previously unidentified exon. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(10):E2031-E2035.
- [9]Machens A, Dralle H. Biomarker-based risk stratification for previously untreated medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(6):2655-2663.
- [10]Konstantinidis A, Stang M, Roman SA, Sosa JA. Surgical management of medullary thyroid carcinoma. *Updates Surg*. 2017;69(2):151-160.
- [11]Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, et al. Revised

American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2015;25(6):567–610.

[12]Wells SA Jr, Robinson BG, Gagel RF, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial [published correction appears in *J Clin Oncol*. 2013 Aug 20;31(24):3049]. *J Clin Oncol*. 2012;30(2):134–141.

[13]Elisei R, Schlumberger MJ, Müller SP, et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer [published correction appears in *J Clin Oncol*. 2014 Jun 10;32(17):1864]. *J Clin Oncol*. 2013;31(29):3639–3646.

[14]Schlumberger M, Elisei R, Müller S, et al. Overall survival analysis of EXAM, a phase III trial of cabozantinib in patients with radiographically progressive medullary thyroid carcinoma. *Ann Oncol*. 2017;28(11):2813–2819.

[15]Hińcza-Nowak K, Kowalik A, Walczyk A, et al.

Immune Profiling of Medullary Thyroid Cancer—An Opportunity for Immunotherapy. *Genes (Basel)*. 2021;12(10):1534. Published 2021 Sep 28.

[16]Jayasinghe R, Basnayake O, Jayarajah U, Seneviratne S. Management of medullary carcinoma of the thyroid: a review. *J Int Med Res*. 2022;50(7):3000605221110698.

[17]Dash A, Chakraborty S, Pillai MR, Knapp FF Jr. Peptide receptor radionuclide therapy: an overview. *Cancer Biother Radiopharm*. 2015;30(2):47–71.

[18]Gubbi S, Koch CA, Klubo-Gwiedzinska J. Peptide Receptor Radionuclide Therapy in Thyroid Cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:896287. Published 2022 May 30.

[19]Rowell NP. The role of external beam radiotherapy in the management of medullary carcinoma of the thyroid: A systematic review. *Radiother Oncol*. 2019;136:113–120.