新研究扩充甲状腺髓样癌治疗“武器库”

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/20813.html

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

新研究扩充甲状腺髓样癌治疗“武器库”。近日，复旦大学附属肿瘤医院头颈外科嵇庆海、王宇团队与西湖大学教授郭天南团队合作，联合多家医院成功绘制国际上首个甲状腺髓样癌蛋白基因组学全景图谱，研究结果在线发表于《细胞发现》（Cell Discovery），并被选作当期亮点文章。

该研究不仅通过多组学联合分析手段，发现了甲状腺髓样癌中新的致病基因，还首次提出了甲状腺髓样癌的三类分子分型，并指出每种分子分型潜在的精准治疗方向。

突破中存隐忧

甲状腺髓样癌是甲状腺家族中的一员，约占所有甲状腺癌的5%~12%。与常见的甲状腺乳头状癌，以及相对小众的甲状腺滤泡癌、甲状腺未分化癌相比，甲状腺髓样癌起源于甲状腺C细胞，且发病多与基因突变相关。研究表明，超过一半的甲状腺髓样癌存在RET基因突变。

外科手术是甲状腺髓样癌的首选治疗方式，早期患者的10年生存率可超过80%；然而，错过手术机会的晚期甲状腺髓样癌患者，由于缺乏有效治疗靶点，以前往往面临无药可治的困境。

2011年和2012年，两项国际研究分别证实靶向药物凡他尼布和卡博替尼可显著延长晚期髓样癌患者的生存期，成为首批被FDA批准治疗晚期髓样癌的药物。而第二次跨越发生在2020年，两种高选择性RET抑制剂塞尔帕替尼和普拉替尼治疗RET基因突变型晚期甲状腺髓样癌的临床试验连续登顶《新英格兰医学杂志》和《柳叶刀·内分泌分册》，因其惊喜的临床试验结果被FDA加速批准用于临床。除此之外，国产原研药物安罗替尼也于去年在国内获批，为国内晚期髓样癌患者带来了希望。

然而在巨大突破的背后，晚期甲状腺髓样癌的治疗仍然存在很大不足。

尽管临床试验效果惊艳，但两种RET抑制剂的适应证仅限于RET基因突变的患者。复旦大学附属肿瘤医院头颈外科主任王宇教授介绍说，髓样癌中有30%~50%的患者并不携带RET突变。这部分人群无法从这两种药物中获益。此外，一旦使用时间够长的，包括RET抑制剂、卡博替尼、安罗替尼在内的酪氨酸激酶抑制剂最终都会出现耐药，患者耐药后没有任何有效的二线药物可用。

解析起源密码

嵇庆海介绍说，既往的国际研究中，由于检测手段、样本量等方面存在差异，仅有约50%~70%的

患者能找到致病突变，且几乎全部集中于RET、RAS两个基因。我们尝试从大数据样本入手，寻找更多潜在的靶向治疗基因，扩充甲状腺髓样癌治疗的‘武器库’。

研究人员对102位髓样癌患者的肿瘤/配对正常组织进行了基因全外显子组测序，并利用下游转录及蛋白组测序结果对基因突变性质进行联合解析，成功绘制出目前世界上最大的甲状腺髓样癌基因变异图谱，并为91%的髓样癌患者找到了非常明确的病因。

除此之外，该研究基因组部分的主要亮点是证实了BRAF和NF1基因在髓样癌中的致病性，丰富了髓样癌的驱动基因谱。复旦大学附属肿瘤医院头颈外科副主任医师魏文俊补充说。

在研究纳入的102例患者中，魏文俊还提到了一个特殊的病人，在这100多位患者中，有一个病人同时患有甲状腺髓样癌和I型神经纤维瘤病，这是个仅有极少数病例报道的非常罕见的临床综合征。

有趣的是，我们通过多组学分析，证明了这个患者的髓样癌和I型神经纤维瘤都是由胚胎发育卵裂过程中的NF1基因de
novo突变导致。魏文俊说，这种罕见综合征的病因还是首次得到直接证实。

助力精准诊疗新模式

更重要的是，研究团队对102名髓样癌患者肿瘤组织的进行了蛋白组学质谱检测，并对其中绝大多数组织完成了转录组、甲基化组和磷酸蛋白质谱的测序。多组学联合分析表明，甲状腺髓样癌在蛋白表达谱上可以分成三类异质性明显的类型。这意味着甲状腺髓样癌更精准的治疗策略将有据可依。

第一类肿瘤称为代谢型，这类患者中RAS基因突变显著富集，伴有多种代谢通路的激活，且伴有通路激活、细胞周期激酶活性增强和显著更高的基因组不稳定性（同源重组缺陷评分），提示这部分患者可能从一些已应用于其他肿瘤的药物如MAPK或PI3K通路抑制剂、细胞周期抑制剂或PARP抑制剂中获益。

而第二类肿瘤称为基底型，分化程度较高，保留了更多髓样癌起源细胞（C细胞）的神经内分泌活性，与之相应的是，这组病人的预后也最好，极少出现复发转移。而本研究发现，这类肿瘤中的癌胚抗原（CEA）表达量远高于其他两组，因而目前已用于其他肿瘤临床试验的抗CEA抗体偶联药物值得在这组肿瘤中进一步尝试。

而第三类肿瘤被称为间质型，绝大部分间质蛋白表达都显著增高，尤其是与肿瘤转移密切相关的TNC蛋白表达是其他组别的近3倍。更为重要的是，这类肿瘤中的血管生成两种高表达相关蛋白，这两种蛋白是已获批药物卡博替尼和安罗替尼最重要的抗癌靶点。同时，间质型肿瘤也对一种蛋白表达相对较高，这种蛋白是国产原研药物索凡替尼的靶点之一，此前的临床试验也表明，索凡替尼对部分髓样癌患者有效。以上结果表明，间质型肿瘤是以上几种获批或在研靶向药物最有希望的获益群体。

该研究由嵇庆海、王宇团队与郭天南团队合作，联合甲冠东方甲状腺肿瘤专科联盟合作单位，包括浙江省肿瘤医院、常州市第二人民医院、泰州市人民医院、北京大学深圳医院多家单位合作取得的转化研究成果。

对甲状腺髓样癌这种相对罕见肿瘤来说，这是目前为止样本量最大、也是组学整合最为全面的一项研究。王宇表示，这项研究有望在将来获得进一步临床推广和应用，而头颈外科目前也在与合作单位密切协作，正在针对髓样癌和其他晚期/难治性甲状腺癌开展更多深入的基础、临床及转化性研究，未来还会有更多成果孵化，以造福更多患者。（来源：中国科学报张双虎 黄辛）

相关论文信息：https://doi.org/10.1038/s41421-022-00479-y

作者：嵇庆海等 来源：《细胞发现》

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发