

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.05.028

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.05.028

胸腺上皮肿瘤靶向治疗的研究进展

莫帅佳¹ 综述 田东² 审校

(川北医学院 1. 基础医学院, 四川 南充 637007; 2. 附属医院胸外科, 四川 南充 637000)

[摘要] 胸腺上皮肿瘤是一种罕见的起源于胸腺上皮细胞的肿瘤, 与诸多自身免疫性疾病相关, 生长缓慢, 预后尚可, 对化疗敏感, 但目前复发性或难治性胸腺上皮肿瘤几乎无有效的治疗方案。近年来有关胸腺上皮肿瘤靶向治疗的研究进展较快, 随研究内容的广泛和深入, 靶向治疗备受关注, 或将成为胸腺上皮肿瘤治疗的新选择, 为患者带来新的希望。本文就胸腺上皮肿瘤常见的靶向治疗的作用靶点进行综述, 为进一步认识胸腺上皮肿瘤靶向治疗的作用机制提供参考。

[关键词] 胸腺上皮肿瘤; 基因治疗; 靶向治疗

Research progress in targeted therapy of thymus epithelial tumor

MO Shuaijia¹, TIAN Dong²

(1. Basic Medical College, North Sichuan Medical College, Nanchong Sichuan 637007; 2. Department of Cardiothoracic Surgery, Affiliated Hospital, North Sichuan Medical College, Nanchong Sichuan 637000, China)

Abstract Thymic epithelial tumor, a rare tumor originated in thymus epithelial cells, is associated with many autoimmune diseases, and characterized by slow growth, better prognosis, and sensitivity to chemotherapy. However, there is no effective therapy available for recurrent or refractory thymic epithelial tumors. In recent years, researches on thymus epithelial tumor targeted therapy has made rapid progress. Meanwhile, with the extensive and in-depth researches, targeted therapy, bringing new hope for patients, has attracted increasing attention and will become a new alternative for thymus tumor treatment. This article reviewed the targets of targeted therapies of thymic epithelial tumor in order to lay the foundation for further explore its mechanisms.

Keywords thymic epithelial tumor; gene therapy; targeted therapy

胸腺是一种重要的淋巴器官, 在儿童时期适应性免疫系统的发展中逐渐退化, 成年后大部分萎缩。在一定情况下, 残余的上皮组织可发展成肿瘤。胸腺上皮肿瘤是一种罕见的起源于胸腺上皮细胞的肿瘤, 1999年WHO^[1]根据上皮肿瘤细胞

的形态和淋巴细胞参与比例, 将胸腺上皮肿瘤分为胸腺瘤(A, B1, B2, B3, AB)或胸腺癌(C型)。胸腺上皮肿瘤生长缓慢, 治疗以手术为主, 预后尚可, 对化疗敏感, 但对复发性或难治性胸腺上皮肿瘤而言, 几乎不存在有效的治疗方案。术后

收稿日期 (Date of reception): 2018-02-09

通信作者 (Corresponding author): 田东, Email: 22tiandong@163.com

放化疗可能使患者受益,但其治疗模式和剂量目前仍存有较大争议^[2-3]。胸腺上皮肿瘤与诸多自身免疫性疾病相关,这可能与细胞和体液免疫的变化有关。近年来,胸腺上皮肿瘤分子靶向治疗研究进展较快,且研究内容日益广泛和深入,本文就有关胸腺上皮肿瘤分子靶向治疗的研究进行总结和分析。

1 C-kit抑制剂

C-kit是由反转录病毒原癌基因c-kit编码的一类具有酪氨酸激酶活性的跨膜受体蛋白,于1986年首次在健康猫体内被发现^[4]。C-kit过度表达常见于胸腺癌,在胸腺瘤中少见,其表达水平与肿瘤的恶性程度、生物学特征及预后有关^[5-6]。Yoh等^[7]检测41例胸腺上皮肿瘤患者,通过PCR和直接测序分析c-kit外显子9, 11, 13和17的基因突变情况,结果显示:胸腺瘤和胸腺癌的c-kit突变均较少。Song等^[8]通过检测胸腺上皮肿瘤患者102例发现:胸腺瘤患者c-kit阳性表达率为8%,胸腺癌中阳性表达率为60%,后者显著高于前者。

伊马替尼是酪氨酸激酶抑制剂,具有阻断一种或多种蛋白激酶的作用。但伊马替尼应用于临床治疗的效果并不理想。Giaccone等^[9]使用伊马替尼治疗7名患者(B3胸腺瘤2例,胸腺癌5例),结果显示:2例病情稳定,5例病情进展,中位生存期为4个月,中位生存时间为2个月,未见有效病例。Palmieri等^[10]用伊马替尼治疗12例胸腺上皮肿瘤患者,其中3例为胸腺癌(该研究在达到目标收益前被终止,原因是缺乏反应和低收益率),结果显示:伊马替尼的耐受性佳,患者无药物毒性致死现象,偶有轻微腹泻和偏头痛。

舒尼替尼是一种多靶点小分子酪氨酸激酶抑制剂,通过靶向多个受体酪氨酸激酶抑制细胞信号。Pagano等^[11]对5例转移性胸腺癌患者进行评估,采用8例索拉非尼(范围:3~29)周期的中位值,结果提示:2例部分反应,2例疾病稳定(stable disease, SD),1例进展。Thomas等^[12]研究显示:在23例可评估的胸腺癌中,6例部分缓解(partial response, PR),15例SD,2例进展;在16例胸腺瘤中,1例PR,12例SD,3例进展。

2 表皮生长因子受体抑制剂

表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)是一种膜受体,具有酪氨酸激酶

活性。相关研究^[13]表明:多种肿瘤的预后及分子靶向治疗与该基因及其蛋白表达相关。EGFR基因突变往往与其靶向药物疗效关系密切,但在胸腺瘤和胸腺癌中EGFR突变少见,过度表达较为常见。Girard^[14]通过回顾1990至2010年的文献,发现158例肿瘤患者中只有3例EGFR突变。Aisner等^[15]研究提示:胸腺上皮肿瘤中可见过度表达的EGFR免疫反应活性。

EGFR分子靶向药物在胸腺瘤中疗效不佳,可能与EGFR突变的发生率低有关。Kurup等^[16]通过吉非替尼治疗化疗无效的晚期胸腺瘤和胸腺癌的II期临床研究发现:26例患者(19例胸腺瘤,7例胸腺癌)中无完全缓解(complete response, CR)病例,仅1例PR;14例近期疗效为SD,其中6例病情稳定时间持续4个月以上。现阶段的临床研究中厄洛替尼有效的胸腺瘤仅存在于个案报道。Takahashi等^[17]报道了1例43岁女性胸腺瘤复发患者使用厄洛替尼治疗后有效的病例,该患者胸腺瘤手术6年后复发,厄洛替尼治疗8周后肿瘤明显缩小。

3 胰岛素样生长因子-1抑制剂

胸腺癌与胸腺瘤患者中胰岛素样生长因子-1受体(insulin-like growth factor-1 receptor, IGF-1R)有较高表达水平,而IGF-1R表达增加对肿瘤总生存率和疾病进展时间预后较差。Girard等^[18]研究63例胸腺上皮肿瘤患者IGF-1R在恶性胸腺瘤中的表达(胸腺瘤56例,胸腺癌7例),其中IGF-1R染色阴性13例(21%),低度阳性20例(32%),中度阳性20例(32%),高度阳性10例(16%)。多数胸腺恶性肿瘤IGF-1R表达阳性。但临床模型的缺失会阻碍进一步研究抗IGF-1R治疗的功效。然而鉴于其他癌症的相关性,可对治疗胸腺瘤的抗IGF-1R抑制剂进行评估。目前IGF-1R抑制剂的使用还处于早期临床研究阶段,其确切疗效还有待验证。此外,Omatsu等^[19]研究44名胸腺肿瘤患者,免疫组织化学结果表明:胸腺癌的IGF-1R阳性率为73%,明显高于胸腺瘤27%。目前尚未有研究报道IGF-1R抑制剂的治疗效果,但IGF-1R在胸腺癌中的高表达表明其可能会对胸腺癌患者有良好的疗效。

4 血管内皮生长因子抑制剂

胸腺瘤和胸腺癌患者的血管内皮生长因子-A(vascular endothelial growth factor-A, VEGF-A),

血管内皮生长因子受体1(VEGF receptor-1, VEGFR-1)和VEGFR-2多数会过度表达^[20]。Tomita等^[21]报道46例(18例非侵袭性胸腺瘤, 20例侵袭性胸腺瘤和8例胸腺癌)手术切除的胸腺上皮性肿瘤的免疫组织化学研究结果显示: 非侵袭性胸腺瘤、侵袭性胸腺瘤及胸腺癌中VEGF显示表达分别为5.6%(1/18), 55%(11/20)和62.5%(5/8)。在胸腺上皮肿瘤患者中, 肿瘤血管生成与侵袭性之间有显著相关性, 进一步表明VEGF的表达和微血管密度增加之间存在明显的关联。

5 组蛋白去乙酰化酶抑制剂

组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)抑制剂作用于组蛋白乙酰化调控过程, 可抑制肿瘤细胞的增殖。Belinostat是一种HDAC I类和II类酶抑制剂。Steele等^[22]对46例患者进行分组实验, 结果显示: 在接受最大耐受性剂量的治疗的24例患者中, 12例达到SD, 提示耐受性良好, 疗效呈剂量依赖性, 并有良好的抗肿瘤活性。Giaccone等^[23]研究显示: 在21例可评价疗效的患者中, 2例PR(均为胸腺瘤), 13例SD, 6例PD, 提示治疗耐受性好; 而恶心、呕吐、疲劳是最常见的不良反应。

6 生长抑素受体

生长抑素(somatostatin, SST)受体属于G蛋白偶联受体超家族, 在诸多肿瘤中表达, 包括胸腺上皮肿瘤。奥曲肽是一种八肽生长抑素类似物, 具有半衰期长、作用相对单一、持久和毒副作用小的优点。Loehrer等^[24]通过1项奥曲肽(或联合泼尼松)治疗42例晚期胸腺瘤或胸腺癌患者的临床试验发现: 患者1年和2年生存率分别为86.6%和75.7%。但目前一项靶向治疗的研究^[25]结果显示: 生长抑素类似物疗效不确切, 目前被认为是不确定的、并不适用于临床实践的药物。

7 原肌球蛋白受体激酶与细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂

原肌球蛋白受体激酶(tropomyosin receptor kinase, Trk)与细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinase, CDK)抑制剂可用于治疗难治性胸腺瘤或胸腺癌患者。研究^[26]报道: 胸腺瘤、胸腺癌样本中Trk拷贝数增加, 可能与MAPK信号通

路有关。CDKs具有与细胞周期进程相对应的Ser/Thr激酶系统。PHA-848125(MilciCDK Aclib)是ATP竞争性CDK抑制剂, 对CDK2的IC₅₀为45 nmol/L, 对CDK1, CDK4, CDK5, CDK7的抑制性与CDK2相近。Rajan等^[23]在I期研究中发现: 3例患者中2例(包括B3型和C型)胸腺肿瘤显示为PR。

8 类固醇受体辅激活蛋白抑制剂

类固醇受体辅激活蛋白(steroid receptor coactivator, SRC)家族及其配体被认为是胸腺细胞发展中的重要成分^[27]。Gubens等^[28]报道了SRC抑制剂塞卡替尼(AZD0530)治疗21例患者(12例为胸腺瘤, 9例胸腺癌), 研究结果显示: 胸腺瘤患者中位生存时间为4.5周期, 胸腺癌患者平均为1周期, 其中9例患者在首次评估后病情稳定, 胸腺瘤患者中位生存时间为5.7个月, 胸腺癌患者为3.6个月; 提示SRC抑制剂塞卡替尼耐受性良好。此外, 达沙替尼是一种新的口服的SRC和Bcr-Abl家族激酶等的多激酶抑制剂。Chuah等^[29]曾报道达沙替尼治疗恶性胸腺瘤有效。

9 Exportin 1

抑制输出蛋白1(exportin 1, XPO1)介导的关键肿瘤抑制蛋白的核出口来提高肿瘤抑制活性, 从而引发抗肿瘤活性。1999年Kudo等^[30]发现第1个具有抗肿瘤活性的天然化合物XPO1抑制剂来普霉素B(leptomycin-B, LMB), 但其严重的毒性阻碍了进一步的临床开发。2015年Kirli等^[31]研究发现: GTF2I的胞核-细胞在某种程度上受到XPO1的调控, 但仍需进一步的研究以确定这些转录因子的核诱捕是否有助于抗肿瘤活性。Conforti等^[32]研究发现: XPO1对正常的胸腺上皮细胞, 不存在细胞毒性, 表明其对肿瘤细胞作用的特异性。此外, XPO1定位在胸腺上皮肿瘤中不仅具有生物学上的可实现性和有效性, 且与临床密切相关。

10 结语

由于胸腺上皮肿瘤的少见性与相对惰性, 目前针对其靶向治疗的研究虽有进展, 但仍多处于探索阶段, 提示临床研究中应进行多中心多学科的合作。现阶段的临床研究虽局限于个案, 但靶向药物展现出毒副作用小、耐受性好等特点, 使

靶向治疗在胸腺上皮肿瘤中的应用更进一步。随着对胸腺上皮肿瘤分子生物学的进一步认识与了解,临床上对该类肿瘤的治疗将更有针对性,从而实现包括靶向治疗在内的个体化治疗。

参考文献

1. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, et al. The 2015 World Health Organization classification of lung tumors: impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification[J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(9): 1243-1260.
2. Zhao Y, Shi J, Fan L, et al. Surgical treatment of thymoma: an 11-year experience with 761 patients[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2016, 49(4): 1144-1149.
3. Maude SL, Frey N, Shaw PA, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(16): 1507-1517.
4. Förster A, Grotha SP, Seeger JM, et al. Activation of KIT modulates the function of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand receptor (TRAIL-R) in mast cells[J]. *Allergy*, 2015, 70(7): 764-774.
5. Kim BS, Kim JK, Kang CH, et al. An immunohistochemical panel consisting of EZH2, C-KIT, and CD205 is useful for distinguishing thymic squamous cell carcinoma from type B3 thymoma[J]. *Pathol Res Pract*, 2018, 214(3): 343-349.
6. Aydiner A, Toker A, Sen F. Association of clinical and pathological variables with survival in thymoma[J]. *Med Oncol*, 2012, 29(3): 2221-2228.
7. Yoh K, Nishiwaki Y, Ishii G, et al. Mutational status of EGFR and KIT in thymoma and thymic carcinoma[J]. *Lung Cancer*, 2008, 62(3): 316-320.
8. Song N, Chen G, Zhang P, et al. Diagnostic and clinical significance of KIT (CD117) expression in thymic epithelial tumors in China[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13(6): 2745-2748.
9. Giaccone G, Rajan A, Ruijter R, et al. Imatinib mesylate in patients with WHO B3 thymomas and thymic carcinomas[J]. *J Thorac Oncol*, 2009, 4(10): 1270-1273.
10. Palmieri G, Marino M, Buonerba C, et al. Imatinib mesylate in thymic epithelial malignancies[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2012, 69(2): 309-315.
11. Pagano M, Sierra NM, Panebianco M, et al. Sorafenib efficacy in thymic carcinomas seems not to require c-KIT or PDGFR-alpha mutations[J]. *Anticancer Res*, 2014, 34(9): 5105-5110.
12. Thomas A, Rajan A, Berman A, et al. Sunitinib in patients with chemotherapy-refractory thymoma and thymic carcinoma: an open-label phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(2): 177-186.
13. Goss GD, Vokes EE, Gordon MS, et al. Efficacy and safety results of depatuxizumab mafodotin (ABT-414) in patients with advanced solid tumors likely to overexpress epidermal growth factor receptor[J]. *Cancer*, 2018, Epub ahead of print.
14. Girard N. Thymic tumors: relevant molecular data in the clinic[J]. *J Thorac Oncol*, 2010, 5(10 Suppl 4): S291-S295.
15. Aisner SC, Dahlberg S, Hameed MR, et al. Epidermal growth factor receptor, c-kit, and Her2/neu immunostaining in advanced or recurrent thymic epithelial neoplasms staged according to the 2004 World Health Organization in patients treated with octreotide and prednisone: an Eastern Cooperative Oncology Group study[J]. *J Thorac Oncol*, 2010, 5(6): 885-892.
16. Kurup A, Burns M, Dropcho S, et al. Phase II study of gefitinib treatment in advanced thymic malignancies[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(16_suppl): 7068.
17. Takahashi E, Koshiishi H, Takahashi M. A response to erlotinib hydrochloride in the case of post-operative recurrent thymoma[J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2011, 38(12): 2200-2201.
18. Girard N, Teruya Feldstein J, Payabyab EC, et al. Insulin-like growth factor-1 receptor expression in thymic malignancies[J]. *J Thorac Oncol*, 2010, 5(9): 1439-1446.
19. Omatsu M, Kunimura T, Mikogami T, et al. Immunohistochemical analysis of thymic carcinoma focusing on the possibility of molecular targeted and hormonal therapies[J]. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 2012, 60(12): 803-810.
20. Kisseleva EP, Krylov AV, Lyamina IV, et al. Role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in thymus of mice under normal conditions and with tumor growth[J]. *Biochemistry (Mosc)*, 2016, 81(5): 491-501.
21. Tomita M, Matsuzaki Y, Edagawa M, et al. Correlation between tumor angiogenesis and invasiveness in thymic epithelial tumors[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2002, 124(3): 493-498.
22. Steele NL, Plumb JA, Vidal L, et al. A phase 1 pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the histone deacetylase inhibitor belinostat in patients with advanced solid tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(3): 804-810.
23. Rajan A, Berman AW, Kelly RJ, et al. Phase II study of the insulin-like growth factor-1 receptor(IGF-1R) antibody cixutumumab(C) in patients(pts) with thymoma(T) and thymic carcinoma(TC). *J Clin Oncol*, 2010, 28(15_suppl): e17525.
24. Loehrer PJ Sr, Wang W, Johnson DH, et al. Octreotide alone or with prednisone in patients with advanced thymoma and thymic carcinoma: an Eastern Cooperative Oncology Group Phase II trial[J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(2): 293-299.
25. Palmieri G, Buonerba C, Federico P, et al. Everolimus plus long-acting somatostatin analogs in thymic epithelial malignancies[J]. *World J Clin Oncol*, 2012, 3(7): 111-115.

26. Mineo TC, Mineo D, Onorati I, et al. New predictors of response to neoadjuvant chemotherapy and survival for invasive thymoma: a retrospective analysis[J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(11): 3022-3029.
27. Xu J, Wu RC, O'Malley BW. Normal and cancer-related functions of the p160 steroid receptor coactivator (SRC) family[J]. *Nat Rev Cancer*, 2009, 9(9): 615-630.
28. Gubens MA, Burns M, Perkins SM, et al. A phase II study of saracatinib (AZD0530), a Src inhibitor, administered orally daily to patients with advanced thymic malignancies[J]. *Lung Cancer*, 2015, 89(1): 57-60.
29. Chuah C, Lim TH, Lim AS, et al. Dasatinib induces a response in malignant thymoma[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(34): e56-e58.
30. Kudo N, Matsumori N, Taoka H, et al. Leptomycin B inactivates CRM1/exportin 1 by covalent modification at a cysteine residue in the central conserved region[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96(16): 9112-9117.
31. Kırılı K, Karaca S, Dehne HJ, et al. A deep proteomics perspective on CRM1-mediated nuclear export and nucleocytoplasmic partitioning[J]. *Elife*, 2015, 4. pii: e11466.
32. Conforti F, Wang Y, Rodriguez JA, et al. Molecular pathways: anticancer activity by inhibition of nucleocytoplasmic shuttling[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(20): 4508-4513.

本文引用：莫帅佳, 田东. 胸腺上皮肿瘤靶向治疗的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2018, 38(5): 1082-1086. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.05.028

Cite this article as: MO Shuaijia, TIAN Dong. Research progress in targeted therapy of thymus epithelial tumor[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2018, 38(5): 1082-1086. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.05.028