

免疫治疗在侵袭性胸腺瘤中的研究进展

魏丽苹¹, 李忠诚^{2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院胸外科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年5月13日; 录用日期: 2023年6月7日; 发布日期: 2023年6月16日

摘要

侵袭性胸腺瘤具有不同的临床特征和预后。最具侵袭性且具有更大转移扩散趋势的亚型是胸腺癌。这些肿瘤因广泛的肿瘤扩散, 手术切除往往达不到治愈目的, 因此需要有效的非手术治疗。然而, 尽管一些化疗方案已被证明有效, 但除铂基化疗外的标准治疗方法尚不明确, 近年来, 免疫治疗在其他恶性肿瘤中表现出积极的临床疗效, 使之有可能成为难治性TETs的治疗选择。胸腺肿瘤细胞上PD-L1的高表达和丰富的CD8⁺淋巴细胞, 为靶向PD-1/PD-L1通路的免疫检查点抑制剂(ICIs)在胸腺上皮肿瘤中的治疗提供有力的依据, 在现有的文献中表明, PD-L1的高表达是反应免疫治疗的预测因子。然而, 与其他癌症患者相比, 接受免疫检查点抑制剂治疗的TET患者更倾向于发生肌肉骨骼和神经肌肉等不良事件。目前, ICIs在TET中的疗效及标准治疗方案还有待肯定, 需要更大规模的临床试验来确定ICIs的有效性和安全性。本文综述了TETs的生物学及其对免疫治疗耐受性的潜在影响和免疫检查点抑制剂的临床实验结果, 以了解免疫治疗的潜在风险和益处。为了优化这些治疗难治性TETs的药物, 目前迫切需要进一步的临床研究来评估免疫治疗药物的可用性, 并描述它们对免疫治疗靶点的基本作用机制。目的是总结免疫治疗在治疗TETs中的临床研究进展。未来的研究应侧重于识别TETs患者的预测性生物标志物, 并应实施多中心合作和针对罕见肿瘤类型的适当临床试验, 使免疫治疗成为晚期胸腺肿瘤治疗的可行替代方案。

关键词

侵袭性胸腺瘤, 免疫治疗, 疗效, 不良事件, 研究进展, 风险与挑战

Research Progress of Immunotherapy in Aggressive Thymomas

Liping Wei¹, Zhongcheng Li^{2*}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Thoracic Surgery, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: May 13th, 2023; accepted: Jun. 7th, 2023; published: Jun. 16th, 2023

*通讯作者。

Abstract

Invasive thymoma has different clinical characteristics and prognosis. The most invasive subtype with a greater tendency for metastasis and spread is thymic cancer. Due to the widespread spread of these tumors, surgical resection often fails to achieve the goal of cure, thus requiring effective non-surgical treatment. However, although some chemotherapy regimens have been proven effective, the standard treatment methods other than platinum based chemotherapy are not yet clear. In recent years, immunotherapy has shown positive clinical efficacy in other malignant tumors, making it a potential treatment option for refractory TETs. The high expression of PD-L1 and abundant CD8+lymphocytes on thymic tumor cells provide strong evidence for the treatment of thymic epithelial tumors with immune checkpoint inhibitors (ICIs) targeting the PD-1/PD-L1 pathway. Existing literature suggests that high expression of PD-L1 is a predictive factor for reactive immunotherapy. However, compared to other cancer patients, TET patients treated with immune checkpoint inhibitors are more prone to adverse events such as musculoskeletal and neuromuscular events. At present, the efficacy and standard treatment plan of ICIs in TET still need to be confirmed, and larger clinical trials are needed to determine the effectiveness and safety of ICIs. This article reviews the biology of TETs and their potential impact on immunotherapy tolerance, as well as clinical experimental results of immune checkpoint inhibitors, in order to understand the potential risks and benefits of immunotherapy. In order to optimize these drugs for treating refractory TETs, further clinical research is urgently needed to evaluate the availability of immunotherapy drugs and describe their basic mechanisms of action on immunotherapy targets. The purpose is to summarize the clinical research progress of immunotherapy in the treatment of TETs. Future research should focus on identifying predictive biomarkers for patients with TETs, and implement multicenter collaboration and appropriate clinical trials targeting rare tumor types to make immunotherapy a feasible alternative to the treatment of advanced thymic tumors.

Keywords

Invasive Thymoma, Immunotherapy, Efficacy, Adverse Events, Research Progress, Risks and Challenges

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

胸腺瘤和胸腺癌统称为胸腺上皮肿瘤,起源于胸腺,胸腺在细胞介导免疫和中枢耐受的发育和维持中起着重要作用,控制幼稚T淋巴细胞向辅助性(CD4)和细胞毒性(CD8)淋巴细胞的分化和成熟,T淋巴细胞向外周组织的迁移,以及调节整个发育早期到成年晚期激素的分泌[1]。胸腺上皮性肿瘤(thymic epithelial tumor, TET)是胸部肿瘤中相对罕见的一种肿瘤类型,与自身免疫和副肿瘤综合征有关。国内发病率约为3.93/100万[2]。低发病率意味着前瞻性临床研究进展相对受限。2015年WHO将胸腺上皮肿瘤分为A型、AB型、B1型、B2型、B3型和C型(即胸腺癌,包括胸腺神经内分泌癌),分型一定程度上体现了肿瘤的生物行为学和预后。根据肿瘤组织不同亚型的生物学行为差异,将组织学分型简化为低危组(A型、AB型和B1型)、高危组(B2型和B3型)和胸腺癌组(C型)3个亚型。不同分组之间的治疗和预后存在一定差异。组织病理分型和手术根治性切除是关系到患者预后的独立危险因素。其分期依据

Masaoka-Koga 分期系统, I 期: 肉眼见完整包膜, 无镜下包膜外侵犯; II 期: 镜下侵入包膜或肉眼见侵犯纵隔脂肪组织或纵隔胸膜; III 期: 肉眼见侵犯邻近结构(如: 心包、大血管或肺); IVA 期: 胸膜腔播散(胸膜或心包转移); IVB 期: 淋巴或血源转移, 胸腔外播散(以骨转移最为常见)。大量现有文献表明: 肿瘤分期与患者的生存有关, 肿瘤分期越晚, 患者的生存率越低。国际肺癌协会与 ITMIG 提议胸腺肿瘤在 Masaoka-Koga 分期系统的同时应采用 TNM 分期系统[3]。

2. 侵袭性胸腺瘤的临床表现、影像学检查及组织学诊断

侵袭性胸腺瘤指有包膜外侵袭蔓延者为侵袭性胸腺瘤, 反之则为非侵袭性胸腺瘤。两者的 CT 鉴别在于, 前者 CT 增强后均为不均匀强化, 呈轻至中等程度, 瘤内平扫下囊变, 坏死区不强化。后者 CT 增强表现为瘤内密度均匀一致, 未见坏死囊变, CT 增强扫描均匀强化, 呈轻至中等强化。侵袭性胸腺瘤多伴有胸腔积液、纵隔胸膜改变、淋巴结肿大及肺内侵蚀、转移等间接表现[3]。胸腺瘤临床表现差异较大, 侵犯食管表现为吞咽困难, 侵犯喉返神经表现为声音嘶哑, 侵犯气管和肺则表现为咳嗽、咳痰伴呼吸困难, 也可表现为机体无力、上睑下垂, 无汗症, 发热、体重下降等, 其临床症状与肿瘤本身的压迫及自身免疫力的影响有关。对于纵隔肿瘤患者, 首先, 需要进行全面病史采集和体格检查, 推荐的初始辅助检查有胸部增强 CT、血清人绒毛膜促性腺激素(β -HCG)、甲胎蛋白(AFP)、全血细胞计数(CBC)、血小板计数; 其次, 根据临床指征选择进行氟脱氧葡萄糖-正电子发射计算机断层显像/电子计算机断层(FDG PET/CT)(全身或颅底至大腿中部)、肺功能检查、胸部 MRI。影像学检查对患者的初始评估不可或缺, 若经过判断不太可能是胸腺肿瘤, 则考虑进行组织活检, 对于局部晚期或评估不可切除的胸腺肿瘤患者行经胸腔细针活检, 在不可行细针穿刺活检或细针穿刺活检无诊断价值时可行开放手术活检。如果根据临床特点和影像表现强烈怀疑是可切除的胸腺肿瘤时, 因肿瘤包膜受侵时有很大的播散转移风险, 应避免手术活检。活检应在无菌环境下行细针活检, 局部麻醉, 由影像学引导, 当患者屏气时活检针穿刺入可疑病灶[4]。以上研究表明, 胸腺上皮肿瘤尽量避免穿刺活检, 以防肿瘤转移扩散, 加重患者病情。侵袭性胸腺瘤需与以下肿瘤相鉴别: ① 畸胎瘤 ② 恶性生殖细胞肿瘤 ③ 胸腺增生 ④ 胸腺先天性囊肿 ⑤ 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤。

3. 侵袭性胸腺瘤的治疗

手术是治愈性治疗的主要手段, 因为无论是胸腺瘤还是胸腺癌, 完全切除都是影响总生存的最显著的预后因素[5][6]。对于早期病例, VATS 和 RATS 已成为标准方法。对于晚期胸腺瘤, 根治性切除被认为是主要的治疗方法, 但由于仅靠手术不一定能控制疾病, 因此往往需要综合治疗策略[7]。对于在诊断时表现为局部晚期肿瘤、侵犯胸内邻近结构和/或播散到胸膜和心包膜的患者, 排除前期完全切除, 可采用全身治疗, 以达到治愈目的。在这种情况下, 化疗既用于减轻肿瘤负担(可能允许后续手术和/或放疗), 也用于实现长期疾病控制[6]。以上研究表明, 胸腺瘤一旦诊断, 无论良恶性, 只要符合手术指征均应应外科手术治疗, 因为肿瘤越大, 压迫症状越明显, 良性也有发展为恶性的可能, 且完整手术切除后治愈率极高。胸腺瘤合并重症肌无力的患者, 必须彻底切除胸腺、胸腺瘤体组织和前纵膈脂肪组织; 胸腺癌患者一般可先通过手术切除胸腺癌, 然后再进行以放疗为主的综合治疗。对于 R0 切除的 I 期患者术后复发率基本为零, 不推荐行术后辅助治疗。对于 R1 切除 II 期以上患者避免残留引起复发及远处转移, 推荐术后行放疗、化疗或放化疗等治疗。以达到完整切除, 提高患者生存率。相关文献报道手术切除是 Masaoka I 期或 II 期患者的主要治疗方法。整个肿瘤的切除伴随着完全的胸腺切除术和去除周围所有纵膈脂肪。为了增加手术切缘阴性的机会, 周围的胸膜也应被切除。如果肿瘤毗邻心包或术中冰冻切片显示心包浸润, 则建议整块心包切除术。如果认为患者有胸膜侵犯的危险, 应探查整个胸膜腔以排除液滴转移的存

在[8]。有关该肿瘤治疗方案的研究表明, 接受 I 期肿瘤完全切除的患者 5 年生存率为 100%, 复发率为 1%。这些患者不考虑辅助放射治疗, 对于 II 期患者, 5 年生存率为 98%, 复发率约为 4% [9]。手术通常是治疗的选择, 如果疾病是局部的, 手术是唯一的治疗选择。铂基化疗用于局部晚期或转移性疾病的治疗[10]。然而, 复发或难治性疾病的治疗选择有限[11]。大多数患者可能无法从术后放疗中获益。但病理或术中发现手术边缘狭窄, 邻近器官距离肿瘤 1 mm 以内的患者, 可考虑进行辅助纵隔放疗, 以降低局部复发的几率[8]。在这种情况下, WHO 亚组变得很重要, 因为 B 型肿瘤比 A 型肿瘤的局部复发率可能更高。当术前评估确定存在 III 期疾病或如果患者存在较大的肿瘤肿块, 可能粘附于邻近器官时, 为了增加可切除性考虑诱导治疗并非不合理。以顺铂为基础的联合化疗, 新辅助化疗的客观缓解率为 50%~80%。已使用的各种化疗组合包括顺铂、阿霉素和环磷酰胺(PAC), 顺铂、阿霉素、长春新碱和环磷酰胺(ADOC), 顺铂、表阿霉素和依托泊苷, 顺铂、异环磷酰胺和依托泊苷(VIP)。术前化疗反应可用于评估这些药物在辅助治疗中的潜在影响。如果肿瘤在新辅助化疗后仍然不能切除, 可以提供术前放射治疗, 试图进一步降低肿瘤分期[11]。为了使胸腺瘤最大降期达到手术切除适应症, 有关文献报道建议在新辅助治疗中使用同步放化疗[12]。以上文献报道表明, 尽管一些化疗方案已被证明有效, 但除铂基化疗外的标准治疗方法尚不明确, 随着近年来免疫治疗在其他恶性肿瘤中表现出积极的疗效, 使之有可能成为难治性 TETs 的治疗选择。

4. 免疫治疗

1) TET 中 TMB 与 PD-1/PD-L1 表达的关系

TMB (tumor mutation burden)指肿瘤突变负荷, 它可以精确预测免疫治疗的效果, TMB 值与患者生存期成正比, TMB 值越高, 患者生存期越长, 反之, 越短。TMB 反映了肿瘤中非同义单核苷酸变异(nsSNVs)的数量, 影响产生抗原的几率, 这些抗原可以触发抗肿瘤免疫反应, 从而影响 ICIs 在患者中产生临床反应的能力。更高的 TMB 意味着肿瘤中有更多的新抗原, 这可以促进免疫识别并引发 T 细胞反应, 尽管其取得了一些进展, 但并非所有受益于免疫治疗的患者都可以通过肿瘤细胞 PD-L1 表达和 TMB 进行识别。由于 TETs 的 TMB 较低, 很少发现新抗原, 这限制了癌症疫苗和过继 T 细胞疗法的发展[13]。肿瘤细胞 PD-L1 表达和 TMB 是反应抗 PD-1/PD-L1 的生物标志物。PD-L1 通过与 PD-1 结合激活抗肿瘤 T 细胞的抑制信号通路, 其表达水平影响抗 PD-1 和抗 PD-L1 ICIs 的活性。PD-L1 是抗 PD-1/PD-L1 治疗最常用的预测性生物标志物[13] [14]。胸腺上皮肿瘤是成人所有癌症中肿瘤突变负荷(TMB)最低的肿瘤之一, 但部分胸腺癌显示出较高的肿瘤突变负荷, 这可能是免疫检查点抑制剂疗效的预测因素, 肿瘤突变负荷是免疫治疗疗效的一个预测性生物标志物, 并且在临床上, 对于胸腺上皮肿瘤患者可能是一个有价值的工具, 有助于更好地选择抗 PD-1 抗体。近年来免疫治疗疗效在多种恶性肿瘤中已得到证实, 免疫检查点抑制剂主要包括程序性死亡因子受体-1 (PD-1)、程序性死亡因子受体配体-1 (PD-L1)和细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白-4 (CTLA-4)等。癌症的发生与免疫监测的缺陷以及免疫系统无法在肿瘤形成的早期阶段消除肿瘤细胞有关[13]。以上文献报道提示, 未来的研究应侧重于识别 TETs 患者的预测性生物标志物, 并应实施多中心合作和针对罕见肿瘤类型的适当临床试验, 使免疫治疗成为晚期胸腺肿瘤治疗的可行替代方案。

2) PD-1/PD-L1 在胸腺上皮肿瘤中的作用:

在过去的几年中, 免疫治疗在几种恶性肿瘤的治疗中起着至关重要的作用, 其中包括免疫检查点抑制剂的使用, 如抗 CTLA-4、PD-1 和 PD-L1 的抗体[15] [16]。在一些研究中, 胸腺癌具有高表达的 PD-L1, 这与 PD-1 和 PD-L1 抗体的更好反应相关[17] [18]。与 CTLA-4 抗体相比, 使用 PD-1 和 PD-L1 抗体治疗后, irAEs 的发生率大大降低, 但胸腺上皮肿瘤患者的严重 irAEs 发生率似乎远高于其他肿瘤类型的患者,

其中发病率通常低于 1% [19]。当主要存在于活化 T 细胞表面的 PD-1 与肿瘤细胞上的 PD-L1 结合时, 细胞毒性 T 细胞反应下调, 胸腺参与 T 细胞的发育, 尽管胸腺瘤与重症肌无力和其他自身免疫性疾病有关, 但胸腺瘤很少与自身免疫性疾病相关, 基于这些考虑, 在美国华盛顿特区乔治敦大学 Lombardi 综合癌症中心进行了一项单中心研究, 完成了一项 pembrolizumab 在至少一种化疗后进展的复发性胸腺瘤患者中的单臂 2 期研究, 用于抗 pd-1 抗体 pembrolizumab。该研究纳入 41 例患者, 其中 40 例符合条件并可评估, 要求患者每 3 周接受 200 mg 的派姆单抗治疗, 持续 2 年, 不允许减少剂量。1 例因筛查时肝酶升高而被排除。中位随访时间为 20 个月(IQR 14~26)。获得缓解的患者比例为 22.5% (95% CI 为 10.8~38.5); 1 例(3%)患者实现完全缓解, 8 例(20%)患者实现部分缓解, 21 例(53%)患者实现病情稳定。最常见的 3 级或 4 级不良事件为天门冬氨酸转氨酶和丙氨酸转氨酶升高(各 5 例[13%])。6 例(15%)患者出现严重的自身免疫性毒性, 其中 2 例(5%)患者出现心肌炎。在分析时, 有 17 人死亡, 但没有人死于毒性。该研究表明 Pembrolizumab 在胸腺瘤患者的治疗中具有一定的治疗前景。但胸腺瘤患者中自身免疫性疾病比其他类型的恶性肿瘤更常见, 所以在对胸腺瘤患者治疗时必须密切仔细监测。在韩国的另一项 pembrolizumab 2 期研究中, 7 名胸腺瘤患者和 26 名胸腺癌患者被纳入研究。该研究不排除有自身免疫性疾病史的患者: 7 例胸腺瘤患者中有 5 例发展为严重的自身免疫性疾病, 1 例患者死于肾炎[19]。由于胸腺瘤与免疫耐受缺陷相关, 因此与副肿瘤性自身免疫疾病相关。最常见的自身免疫性疾病是重症肌无力, 大量研究表明, 接受免疫治疗的患者大多会出现重症肌无力, 低丙种球蛋白血症、纯红细胞再生障碍性贫血, 重度心肌炎等。重症肌无力通常是由神经肌肉连接处的乙酰胆碱受体抗体引起的。与其他肿瘤相比, 胸腺瘤接受免疫治疗后发生自身免疫毒性风险更高。

CTLA-4、PD-1/PD-L1

不同免疫检查点分子的表达水平在 T 细胞活化过程中是变化的, CTLA-4 常在 T 细胞活化早期表达活跃, 而 PD-1 在 T 细胞活化后期表达[20] [21]。1) ICB 仅诱导特定的肿瘤浸润性 T 细胞亚群的扩增, 2) PD-1 阻断剂主要诱导衰竭样肿瘤浸润性 CD8 T 细胞的扩增, 3) CTLA-4 阻断剂诱导 ICOS⁺ th1 样 CD4 效应体和衰竭样 CD8 T 细胞的扩增, 4) 仅特异性肿瘤浸润性 CD4 和 CD8 T 细胞群的频率与肿瘤生长相关[20]。在临床前和临床环境中观察到的抗 CTLA-4 和抗 PD-1 联合治疗的疗效增强, 至少在一定程度上可能是这些不同细胞机制的双重作用的基础[22]。

帕博利珠单抗

与大多数成人肿瘤类型相比, TETs 具有非常低的平均肿瘤突变负荷(TMB), 但胸腺瘤的 TMB 高于胸腺瘤, 最近, 在 TETs 中报道了 PD-L1 的高表达和靶向 PD-1/PD-L1 的免疫治疗在 TETs 患者中显示出活性[23]。相关研究报道程序性细胞死亡蛋白 1 (PD1)是调节免疫应答的检查点之一。PD1 与其配体 PDL1 和 PDL2 的连接导致负信号转导至 T 细胞。PD-1 表达是导致耗尽的效应 T 细胞表型的重要机制。PD-1 在效应 T 细胞上的表达和肿瘤细胞上的 PDL-1 使肿瘤细胞逃避抗肿瘤免疫。阻断 PD-1 是癌症的重要免疫治疗策略。Pembrolizumab (Keytruda)是一种人源化单克隆抗 PD-1 抗体, 已在许多恶性肿瘤中进行了广泛研究。在靶向治疗难治的黑素瘤中, 帕博利珠单抗诱导 21%~34%的客观缓解率(ORR)。在 III/IV 期不可切除的黑素瘤中, 它优于另一种免疫检查点抑制剂 ipilimumab (伊匹单抗 Yervoy)。在难治性非小细胞肺癌(NSCLC)中, 帕博利珠单抗诱导的 ORR 为 19%~25%。基于这些结果, pembrolizumab 被美国 FDA 批准用于治疗晚期黑素瘤和 NSCLC。肿瘤细胞 PDL1 表达可能是有效的反应预测因子。分子分析还表明, 具有高基因突变负荷的肿瘤可能导致形成更多的肿瘤相关新抗原, 对 pembrolizumab 具有更好的反应。在包括淋巴瘤和其他实体瘤的恶性肿瘤中, 初步数据显示可以实现约 20%~50%的 ORR。高达 60%的患者发生不良事件, 但在<10%的病例中观察到 3/4 级毒性。免疫相关不良事件包括甲状腺功能障碍, 肝炎和肺炎更严重, 这可能会导致治疗终止[24]。结论: PD-1 抑制剂在胸腺瘤中显示出良好的抗肿瘤活性,

同时也具有很高的不良反应发生率及致死率, 在临床应用中应慎重考虑患者的获益和风险。有研究测量了胸腺肿瘤中 PDL-1 的表达, 并将其作为抗 PD-1 和抗 PD-L1 免疫抑制剂反应的潜在预测生物标志物。其目的是报告 2 例转移性 B2/B3 胸腺瘤, 对初始标准化疗难治, PDL1 高表达(>50%), 使用抗 pd1 药物 pembrolizumab 治疗。结果抗 PD1 免疫检查点抑制剂在第一个治疗周期后出现大量免疫相关不良事件, 包括肌炎、心肌炎、重症肌无力和死亡[25]。此研究表明 PD-1 抑制剂的使用似乎与严重免疫相关不良事件的高比例相关, 因此在胸腺瘤的治疗中需要特别注意使用这些药物。侵袭性胸腺瘤在转移性情况下, 在铂类化疗进展后没有标准的治疗方法。在这种情况下, 单药治疗要么用 lenvatinib (一种具有抗血管生成特性的多酪氨酸激酶抑制剂), 要么用 pembrolizumab (一种免疫检查点抑制剂), 这两种药物在侵袭性胸腺瘤的治疗中表现出了一定的临床活性。据有关文献报道, 这两种药物的联合应用可能在其他癌症类型中具有协同活性。一项由研究者发起的单项 II 期研究, PECATI 试验旨在评估 lenvatinib 联合 pembrolizumab 治疗 43 例晚期 b3-胸腺瘤或胸腺癌患者的活性和安全性, 这些患者在至少一种铂基化疗中或之后进展。试验的主要终点是 5 个月无进展生存期(PFS), 次要终点包括总缓解率、缓解持续时间和总生存期。具体而言, TCs 中的 pembrolizumab 的有效率为 22.5%, 中位总生存期(OS)为 25.4 个月, 治疗开始后 5 年内存活率高达 20%, 尽管 ICI 尚未成为 TET 治疗的标准方案。但益处需与 3~4 级免疫相关不良事件的风险相平衡, 特别是与自身免疫性疾病(AID)相关的胸腺瘤患者[26]。因此, 免疫治疗应限于 TC 和 B3 型无 AID 的胸腺瘤患者以减少毒性。事实上, pembrolizumab 和 lenvatinib 的组合已经报道了其他恶性肿瘤的活性。基于以上前提, lenvatinib 和 pembrolizumab 作为单一疗法在 TET 中表现出一定的治疗前景。有研究对 46 例晚期胸腺上皮肿瘤的患者进行 3 mg/kg 剂量的纳武利尤单抗治疗, 结果显示两名患者在治疗的第 3 个月和第 5 个月进展。一名 TC 患者和一名 T-B2 患者的最佳反应持续时间分别为 9 个月和 14 个月。nivolumab 治疗后中位生存时间为 7.4 个月[27]。以上数据表明 nivolumab 可被用于治疗胸腺上皮肿瘤, 但由于其出现的严重毒性, 我们需要一个可靠的标志物来预测将受益或表现出毒性的患者。

阿维单抗(Avelumab)

阿维单抗是一种完全人抗 PD-1 IgG1 单克隆抗体(MAb), 被批准用于治疗默克尔细胞癌和尿路上皮癌。抗 pd-1 和抗 pd-1 单抗耐受性良好, 其发生免疫相关 AE (irAEs) 的风险会增加。肿瘤突变负荷、肿瘤细胞中 PD-L1 和 PD-L2 的表达以及肿瘤微环境决定免疫检查点抑制的反应胸腺瘤体细胞突变频率较低, 但 PD-L1 在胸腺瘤中表达频率为 23%~68%, 在胸腺癌中表达频率为 70%~75%。由于 PD-L1 在 TETs 中表达频率较高, 有研究评估了复发胸腺瘤患者使用 avelumab 抑制 PD-L1 的安全性和临床活性。该研究让所有患者均接受静脉注射 avelumab 超过 60 分钟, 每 2 周 1 次。纳入 7 例复发性胸腺瘤和 1 例复发性胸腺癌患者, 每 2 周静脉注射 avelumab 10 mg/kg~20 mg/kg。患者 1 (IVA 期, WHO B3 亚型胸腺瘤)在给予 avelumab 治疗 2 周后出现 3 级 CPK 升高和 1 级转门炎。口服类固醇在第 18 天开始, 随着实验室异常的解决, 在 6 周内逐渐减少。第 43 天进行的肝活检显示, 尽管转氨酶升高, 但没有药物性肝损伤的证据。患者未再接受 avelumab 治疗。患者 2 (IVB 期, WHO B3 胸腺瘤)在 CPK 和肝转氨酶升高前接受了三剂量的 avelumab 治疗。患者出现眼肌无力伴足部感觉轻度丧失、面部双瘫、舌无力和低音。停止 Avelumab 继续治疗; 第 49 天开始口服类固醇, 第 171 天停用, 症状部分缓解。患者 3 (IVB 期, WHO 亚型 B2 胸腺瘤)在使用 avelumab 后 1 周 CPK 升高, 23 天后达到峰值。双侧大腿磁共振成像(MRI)显示与肌炎一致的变化。第 23 天开始口服类固醇, 实验室异常逐渐消失。类固醇在第 87 天停用。患者未接受 avelumab 再治疗。患者 6 (IVA 期, WHO B2 胸腺瘤)在使用 avelumab 2 天后出现 2 级吞咽困难和全身肌无力。治疗 8 天后观察到 CPK、天门冬氨酸转氨酶(AST)和谷丙转氨酶(ALT)升高, 并开始口服强的松, 剂量为 60 mg/d。因呼吸困难、吞咽困难加重, 肺活量 790 ml, 治疗 13 天后入住重症监护室, 择期插管、机械通气。在静脉注射三次甲基强的松龙和五次静脉注射免疫球蛋白后, 观察到 CPK、AST 和 ALT 有短暂性下降。

在第 18 天和第 19 天, 又给了两剂甲基强的松龙, 导致 CPK 正常化。然而, 由于转氨酶持续升高, 需要持续的通气支持, 在第 23 天开始静脉注射环孢素 A, 导致转氨酶在 3 周内逐渐消失。呼吸衰竭部分恢复, 恢复时间较长。患者 8 (IVB 期, WHO B1 胸腺瘤) 在出现 3 级腹泻之前接受了 11 剂 avelumab。结肠镜检查和小肠活检显示回肠炎伴绒毛变钝和活动性炎症。口服强的松治疗后腹泻消退。尽管存在自身免疫性肠炎, 但 CPK 或肝转氨酶未见异常[28]。以上结果表明 PD-L1 抑制剂在伴有免疫相关不良事件的复发性胸腺瘤患者中具有抗肿瘤活性。这也表明抗 PD-L1 治疗复发性胸腺瘤的进一步临床研究是有必要的。为了确保胸腺瘤患者使用 ICI 的安全性和可行性, 需要更好地了解自身免疫性毒性的性质及其管理。

5. 总结及展望

免疫治疗在侵袭性胸腺瘤患者的治疗中还处于 I、II 期早期临床实验阶段, ICI 在其治疗中仍在进行, 因此, 缺乏一定的免疫治疗的理论基础研究报道, 近期出现了一些新的研究靶点, 如淋巴细胞激活基因-3 (LAG-3)、T 细胞免疫球蛋白和 ITIM 结构域蛋白 (TIGIT) 和 T 淋巴细胞衰减蛋白 (BTLA) 等药物在胸腺上皮肿瘤中的基础和临床研究, 但还未见报道[29]。侵袭性胸腺瘤在接受免疫治疗时最大的风险是危及生命的 irAEs。未来还需要大量的临床前瞻性研究进一步证实免疫治疗的安全性。研究应侧重于识别 TETs 患者的预测性生物标志物, 并应实施多中心合作和针对罕见肿瘤类型的适当临床试验。为侵袭性胸腺瘤患者提供安全有效的治疗措施, 提高患者生活质量, 减少病死率, 使免疫治疗成为晚期胸腺肿瘤治疗的可行替代方案。此外, 胸腺瘤相比于其他肿瘤具有的特殊性, 可能也是研究 irAEs 发生的极好素材, 需要深入研究其分子机制及免疫细胞环境。

参考文献

- [1] Mollaeian, A. and Haas, C. (2020) A Tale of Autoimmunity: Thymoma, Thymectomy, and Systemic Lupus Erythematosus. *Clinical Rheumatology*, **39**, 2227-2234. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05061-z>
- [2] Xu, C., Zhang, Y., Wang, W., et al. (2023) Chinese Expert Consensus on the Diagnosis and Treatment of Thymic Epithelial Tumors. *Thoracic Cancer*, **14**, 1102-1117. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.14847>
- [3] 中国医师协会肿瘤多学科诊疗专业委员会. 中国胸腺上皮肿瘤临床诊疗指南(2021 版) [J]. 中华肿瘤杂志, 2021, 43(4): 395-404.
- [4] 王琳琳, 邹文远, 石思李, 张自力. 侵袭性胸腺瘤与非侵袭性胸腺瘤的 CT 诊断与鉴别诊断[J]. 山西医药杂志(下半月刊), 2011, 40(11): 1105-1106.
- [5] 李家贺, 向光宇, 张继朋, 等. 2023 年第 1 版《NCCN 胸腺瘤和胸腺癌临床实践指南》解读[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2023, 30(4): 506-513.
- [6] Girard, N. (2019) Thymic Malignancies: Emerging Systemic Therapies. *Current Opinion in Oncology*, **31**, 454-460. <https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000564>
- [7] Funaki, S., Shintani, Y., Fukui, E., et al. (2020) Surgical Treatment Strategies for Invasive Thymoma. *Journal of Thoracic Disease*, **12**, 7619-7625. <https://doi.org/10.21037/jtd-19-3045>
- [8] Wright, C.D. (2008) Management of Thymomas. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **65**, 109-120. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2007.04.005>
- [9] Kondo, K. and Monden, Y. (2003) Therapy for Thymic Epithelial Tumors: A Clinical Study of 1,320 Patients from Japan. *The Annals of Thoracic Surgery*, **76**, 878-884. [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(03\)00555-1](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(03)00555-1)
- [10] Merveilleux du Vignaux, C., Dansin, E., Mhanna, L., et al. (2018) Systemic Therapy in Advanced Thymic Epithelial Tumors: Insights from the RYTHMIC Prospective Cohort. *Journal of Thoracic Oncology*, **13**, 1762-1770. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.08.005>
- [11] Rajan, A. and Giaccone, G. (2008) Treatment of Advanced Thymoma and Thymic Carcinoma. *Current Treatment Options in Oncology*, **9**, 277-287. <https://doi.org/10.1007/s11864-009-0083-7>
- [12] Wright, C.D., Choi, N.C., Wain, J.C., et al. (2008) Induction Chemoradiotherapy Followed by Resection for Locally Advanced Masaoka Stage III and IVA Thymic Tumors. *The Annals of Thoracic Surgery*, **85**, 385-389. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2007.08.051>

- [13] Zhao, C. and Rajan, A. (2019) Immune Checkpoint Inhibitors for Treatment of Thymic Epithelial Tumors: How to Maximize Benefit and Optimize Risk? *Mediastinum*, **3**, Article No. 35. <https://doi.org/10.21037/med.2019.08.02>
- [14] Herbst, R., Soria, J.-C., Kowanetz, M., et al. (2014) Predictive Correlates of Response to the Anti-PD-L1 Antibody MPDL3280A in Cancer Patients. *Nature*, **515**, 563-567. <https://doi.org/10.1038/nature14011>
- [15] Garon, E.B., Rizvi, N.A., Hui, R., et al. (2015) Pembrolizumab for the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, **372**, 2018-2028. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1501824>
- [16] Robert, C., Schachter, J., Long, G.V., et al. (2015) Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *New England Journal of Medicine*, **372**, 2521-2532. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503093>
- [17] Weissferdt, A., Fujimoto, J., Kalthor, N., et al. (2017) Expression of PD-1 and PD-L1 in Thymic Epithelial Neoplasms. *Modern Pathology*, **30**, 826-833. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2017.6>
- [18] Padda, S.K., Riess, J.W., Schwartz, E.J., et al. (2015) Diffuse High Intensity PD-L1 Staining in Thymic Epithelial Tumors. *Journal of Thoracic Oncology*, **10**, 500-508. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000429>
- [19] Giaccone, G., Kim, C., Thompson, J., et al. (2018) Pembrolizumab in Patients with Thymic Carcinoma: A Single-Arm, Single-Centre, Phase 2 Study. *The Lancet Oncology*, **19**, 347-355. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30062-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30062-7)
- [20] Wei, S.C., Levine, J.H., Cogdill, A.P., et al. (2017) Distinct Cellular Mechanisms Underlie Anti-CTLA-4 and Anti-PD-1 Checkpoint Blockade. *Cell*, **170**, 1120-1133. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.07.024>
- [21] Walker, L.S. and Sansom, D.M. (2011) The Emerging Role of CTLA4 as A Cell-Extrinsic Regulator of T Cell Responses. *Nature Reviews Immunology*, **11**, 852-863. <https://doi.org/10.1038/nri3108>
- [22] 黄月雨, 余昶, 王佳慧, 等. 胸腺上皮肿瘤免疫检查点及免疫治疗研究进展[J]. 中国肿瘤, 2022, 31(7): 562-568.
- [23] He, Y., Ramesh, A., Gusev, Y., Bhuvaneshwar, K. and Giaccone, G. (2018) Molecular Predictors of Response to Pembrolizumab in Thymic Carcinoma. *Cell Reports Medicine*, **2**, Article ID: 100392. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2021.100392>
- [24] Kwok, G., Yau, T.C., Chiu, J.W., Tse, E. and Kwong, Y.-L. (2016) Pembrolizumab (Keytruda). *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, **12**, 2777-2789. <https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1199310>
- [25] Konstantina, T., Konstantinos, R., Anastasios, K., et al. (2019) Fatal Adverse Events in Two Thymoma Patients Treated with Anti-PD-1 Immune Check Point Inhibitor and Literature Review. *Lung Cancer*, **135**, 29-32. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.06.015>
- [26] Remon, J., Girard, N., Novello, S., et al. (2022) PECATI: A Multicentric, Open-Label, Single-Arm Phase II Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pembrolizumab and Lenvatinib in Pretreated B3-Thymoma and Thymic Carcinoma Patients. *Clinical Lung Cancer*, **23**, e243-e246. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2021.07.008>
- [27] Ak, N. and Aydinler, A. (2021) Nivolumab Treatment for Metastatic Thymic Epithelial Tumors. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, **27**, 1710-1715. <https://doi.org/10.1177/1078155220968150>
- [28] Rajan, A., Heery, C.R., Thomas, A., et al. (2019) Efficacy and Tolerability of Anti-Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1) Antibody (Avelumab) Treatment in Advanced Thymoma. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **7**, Article No. 269. <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0723-9>
- [29] Kraehenbuehl, L., Weng, C.H., Eghbali, S., Wolchok, J.D. and Merghoub, T. (2022) Enhancing Immunotherapy in Cancer by Targeting Emerging Immunomodulatory Pathways. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **19**, 37-50. <https://doi.org/10.1038/s41571-021-00552-7>