

· 综述 ·

免疫治疗在甲状腺癌中的研究进展

井超 王旭东

天津医科大学肿瘤医院颌面耳鼻喉肿瘤科, 国家肿瘤临床医学研究中心, 天津市“肿瘤防治”重点实验室, 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心 300060

通信作者: 王旭东, Email: wxd.1133@163.com

【摘要】 近年来,随着免疫检查点抑制剂(ICIs)的开发应用,免疫治疗在肿瘤领域所发挥的作用越来越受到广泛关注,其在多种肿瘤中取得的良好效果也导致了晚期癌症患者治疗模式的转变。晚期及难治性甲状腺癌的恶性程度较高,缺乏有效的治疗手段,导致患者预后不良,免疫治疗可能成为一种具有前景的治疗选择使患者获益。目前,甲状腺癌的免疫治疗研究尚处于起步探索阶段。本文将对甲状腺癌的免疫特征、免疫治疗的作用机制及其在甲状腺癌中的研究进展进行综述。

【关键词】 甲状腺癌;免疫治疗;免疫抑制;免疫检查点抑制剂

基金项目:国家自然科学基金(82073002)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20210624-06069

Research progress of immunotherapy in thyroid cancer Jing Chao, Wang Xudong. Department of Maxillofacial and Otorhinolaryngological Oncology, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, National Clinical Research Center for Cancer, Tianjin Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin's Clinical Research Center for Cancer, Tianjin 300060, China
Corresponding author: Wang Xudong, Email: wxd.1133@163.com

【Abstract】 In recent years, with the development of immune checkpoint inhibitors (ICIs), the role of immunotherapy in the field of cancer has attracted more and more attentions. The outstanding effect of immunotherapy in a broad spectrum of tumors has also led to a paradigm shift in therapy for patients with advanced cancer. Advanced and refractory thyroid cancer is highly malignant and lacks effective treatment, leading to a poor prognosis, while immunotherapy may be a promising treatment option to benefit patients. At present, the immunotherapy in thyroid cancer is still in the initial stage of exploration. This article will review the immune characteristics of thyroid cancer, and the mechanism and research progress of immunotherapy in thyroid cancer.

【Keywords】 Thyroid cancer; Immunotherapy; Immunosuppression; Immune checkpoint inhibitors

Fund program: The General Program of National Natural Science Foundation of China (82073002)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20210624-06069

甲状腺癌(thyroid cancer, TC)起源于甲状腺滤泡上皮细胞或滤泡旁上皮细胞,是内分泌系统中最为常见的恶性肿瘤。全世界每年约有 58.6 万例 TC 新发病例,占全世界每年确诊癌症病例的 3%,男女发病比例约为 1:3^[1]。根据病因、形态和临床表现,TC 可分为分化型甲状腺癌(differentiated thyroid cancer, DTC)、低分化甲状腺癌(poorly differentiated thyroid cancer, PDTC)、间变性甲状腺癌(anaplastic thyroid cancer, ATC)和甲状腺髓样癌(medullary thyroid cancer, MTC)^[2]。其中,DTC 占有 TC 的 90%,来源于甲状腺滤泡上皮细胞,主要分为甲状腺

乳头状癌(papillary thyroid cancer, PTC)和滤泡性甲状腺癌(follicular thyroid cancer, FTC)。而甲状腺滤泡旁上皮细胞来源的甲状腺癌只有 MTC,占 TC 的 5%左右^[3]。

尽管绝大多数 TC 对手术、放射性碘治疗和促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)抑制等传统疗法表现出良好的反应且预后较好,但 PDTC、ATC 及少数晚期 DTC 通常由于恶性程度较高、缺乏有效的治疗手段而导致预后不良^[4-5]。以 DTC、ATC 和 MTC 中的关键致癌和血管内皮生长因子受体(VEGFR)通路为靶点的多种激酶抑制剂能

够延长患者无进展生存期,目前已被批准为治疗方法^[6-10]。然而,由于缺乏强大的细胞毒性作用、耐药性的快速形成及不良反应的发生,激酶抑制剂的有效性受到严重限制。甲状腺功能不全是最常见的免疫相关不良反应之一,提示该器官与免疫系统密切相关。随着免疫检查点抑制剂(immun checkpoint inhibitors, ICIs)在抗肿瘤治疗中的应用日益增多,免疫治疗在 TC 中的研究也在飞速发展,有助于提高治疗效果并改善患者预后。《2021 美国甲状腺学会 ATC 患者管理指南》指出,对过度表达程序性死亡配体-1(programmed death ligand-1, PD-L1)的 IVc 期患者,在无其他可供选择的靶向治疗时可考虑选择 ICIs 作为一线治疗,或最好在临床试验中作为后期治疗手段。

1 免疫治疗的作用机制

研究表明,肿瘤细胞能够通过多种免疫抑制机制实现免疫逃逸,例如诱导 T 细胞耐受,分泌炎性和血管新生细胞因子,抑制抗原加工及促进免疫检查点配体蛋白表达等^[11]。免疫治疗是通过改善肿瘤患者自身的免疫系统,诱发抗肿瘤免疫反应从而达到治愈肿瘤的目的,主要包括细胞因子治疗、肿瘤疫苗治疗、细胞过继免疫治疗以及免疫检查点治疗等。目前,大多数的免疫治疗研究集中在免疫检查点治疗领域,这种基于抗体的疗法不受抗原特异性(如肿瘤疫苗)或复杂的体外 T 细胞扩增方案(如过继性 T 细胞疗法)的限制,容易进行临床转化。细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4(cytotoxic T lymphocyte associated antigen 4, CTLA-4)是第一个被确定的免疫检查点受体蛋白,能够与激活性受体 CD28 竞争性结合抗原提呈细胞表面的 B7 家族蛋白 CD80 和 CD86,抑制 T 细胞的活化^[12]。程序性死亡受体 1(programmed cell death protein 1, PD-1)是另一种表达在活化 T 细胞膜表面上的免疫检查点受体蛋白,与肿瘤细胞等细胞表面上的 2 种配体 PD-L1 或 PD-L2 结合后,导致效应 T 细胞活性降低,免疫反应终止^[13]。ICIs 能够阻断以上 2 种最主要的免疫检查点抑制通路,从而消除免疫抑制,产生抗肿瘤免疫反应。

2 TC 的免疫特征

因对免疫治疗有潜在反应的确切作用,肿瘤组织的免疫特征备受关注。对黑色素瘤和非小细胞肺癌患者的早期研究表明,由于肿瘤周围和肿瘤内存在 CD8⁺ T 细胞,肿瘤更容易对 ICIs 产生阳性反

应^[14-15]。通过对癌症基因组图谱(TCGA)中的 mRNA 转录组数据进行分析,研究人员发现,在 TC 中免疫细胞的高度富集与肿瘤组织的低分化水平及 BRAF V600E 突变密切相关。同时,在低分化和 BRAF V600E 突变的 PTC 中,骨髓细胞(包括树突状细胞、巨噬细胞和肥大细胞)、B 细胞和调节性 T 细胞显著富集。此外,在免疫细胞高度富集、分化水平低和 BRAF V600E 突变的 TC 中,CTLA-4、PD-L1 及 HLA-G 等免疫抑制标志物的表达升高^[16]。在另一项研究中,Giannini 等^[17]利用 Nanostring 平台对不同 TC 组织类型的免疫表达谱进行了研究。结果显示,在所有 PDTC 和一部分 PTC 中,免疫相关基因低表达,即 PDTC 样表型;而对于几乎所有的 ATC 和其他 PTC,免疫相关基因表达增加,即 ATC 样表型。免疫细胞群特异性基因的表达水平表明,ATC 具有巨噬细胞和 T 细胞充分浸润的肿瘤微环境,可能从免疫检查点治疗中获益。相反,PDTC 的肿瘤微环境中免疫细胞浸润不良,因此免疫治疗首先应增加肿瘤微环境的免疫渗透,以激活有效的抗肿瘤免疫反应。少数研究表明,MTC 是一种低免疫浸润性肿瘤^[18]。然而,Pozdeyev 等^[19]对 MTC 的多光谱免疫组织化学分析表明,MTC 与 DTC 一样,也有不同程度的 T 细胞浸润。

3 ICIs 与 TC

在一项 Ib 期临床试验(KEYNOTE-028)中,22 例晚期 PTC 或 FTC 患者接受了抗 PD-1 单克隆抗体 Pembrolizumab 的单药治疗,纳入标准包括至少 1% 的肿瘤细胞或间质细胞表达 PD-L1,结果显示总缓解率(overall response rate, ORR)仅为 9%,持续时间为 8 个月和 20 个月^[20],免疫浸润程度较低可能是疗效欠佳的重要原因。与此同时,ICIs 在 ATC 中可能具有更好的治疗效果。Kollipara 等^[21]发现,经过 12 个周期的抗 PD-1 单克隆抗体 Nivolumab 治疗后,1 例 BRAF V600E 阳性 ATC 患者的肿瘤结节明显消退,并在结束治疗 8 个月后继续处于完全的放射学和临床缓解状态。Spalart 等^[22]报道,1 例 ATC 患者在仅接受了 2 个周期的 Pembrolizumab 治疗后,临床表现良好,3 个周期后几乎达到完全缓解。最近的一项 I/II 期临床试验中,42 例接受过 PD-1 抑制剂 Spaltalizumab 治疗的 ATC 患者,ORR 为 19% (包括 5 个部分缓解和 3 个完全缓解),持续时间为 16.7 周至 1.6 年,1 年的无进展生存率为 17%^[23]。

近年来,PD-1/PD-L1 ICIs 与多种激酶抑制剂的

联合用药,已被证明是治疗 ATC 更有效的手段。Gunda等^[24]发现,VEGFR 抑制剂Lenvatinib与PD-L1 抑制剂的联合治疗,可使 ATC 小鼠模型中肿瘤体积显著减小,总体生存率升高。目前,一项Lenvatinib 与 Pembrolizumab 联合治疗 ATC 的试验 (NCT04171622) 也在进行之中。此外,当与 BRAF 抑制剂联用时,抗PD-1/PD-L1 抗体的活性增加^[25]。

近期有研究显示,在 12 例服用 RAF 抑制剂 Dabrafenib及 MEK 抑制剂Trametinib的 ATC 患者中,联用Pembrolizumab可产生客观缓解^[26]。另一项采用Dabrafenib、Trametinib与 PD-1 抑制剂Cemiplimab 联合治疗 ATC 的临床试验 (NCT04238624) 正在进行,结果令人期待。其他相关 ICI 的治疗详情见表 1。

表 1 甲状腺癌的 ICI 临床试验

研究编号	类型	靶点	药物	治疗方案	主要研究终点	结果
NCT02688608	ATC	PD-1	Pembrolizumab	3 周 1 次 18 个月	缓解率	进行中
NCT03072160	MTC	PD-1	Pembrolizumab	3 周 1 次 2 年	降钙素水平 部分/完全缓解	未取得
NCT03246958	转移性 DTC 碘难治性 DTC ATC MTC	PD-1 CTLA-4	Nivolumab Ipilimumab	Nivolumab 联合 Ipilimumab	部分/完全缓解	9.4% (DTC) 30% (ATC) 0% (MTC)
NCT03215095	碘难治性 TC 复发转移性 TC	PD-L1	Durvalumab	Durvalumab 联合放射性碘	剂量限制性毒性	进行中
NCT03181100	转移性 TC 不可切除性 TC PDTC ATC	PD-L1	Atezolizumab	1: Vemurafenib/ Cobimetinib 2: Cobimetinib 3: Bevacizumab 4: Paclitaxel	总生存期	1: 进行中 2: 18.23 个月 3: 6.21 个月 4: 4.44 个月
NCT03753919	晚期 DTC 碘难治性 DTC MTC ATC	PD-L1 CTLA-4	Durvalumab Tremelimumab	Durvalumab 联合 Tremelimumab	无进展生存期 总生存期	进行中

注:TC:甲状腺癌;ICIs:免疫检查点抑制剂;DTC:分化型甲状腺癌;PDTC:低分化甲状腺癌;ATC:间变性甲状腺癌;MTC:甲状腺髓样癌;PD-1:程序性死亡受体 1;CTLA-4:细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4;PD-L1:程序性死亡配体-1

4 ICI 与免疫相关不良反应

在 ICI 通过免疫应答杀伤肿瘤细胞的同时,过度活化的免疫细胞可能导致一系列新的免疫相关不良反应 (immune-related adverse effects, irAEs), 发生自身免疫损伤。根据美国国家癌症研究所颁布的不良反应通用术语标准 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) 可将其分为 1 ~ 5 级 (1:轻,2:中,3:重,4:危及生命,5:死亡)。内分泌 irAEs 是最为常见的不良反应之一,导致内分泌功能紊乱,引发垂体损伤 (垂体炎)、甲状腺损伤 (甲状腺功能障碍)、胰岛功能损伤 (糖尿病)、肾上腺皮质功能减退等。其中,甲状腺损伤多见于 PD-1 抑制剂治疗^[27]。参照《免疫检查点抑制剂引起的内分泌系统免疫相关不良反应专家共识 (2020)》,对甲状腺损伤进行 CTCAE 分级后实施相应处理及定期监测:1 级,可继续 ICI 治疗;2 ~ 3 级,暂停使用 ICI 直至甲状腺损伤得到控制;4 级,永久停用 ICI,发生甲亢危象或黏液性水肿、昏迷等急症时按照相应急症处

理原则,给予泼尼松治疗。irAEs 作为临床实践中的重要挑战,值得广泛关注,需要依据治疗指南及专家共识对甲状腺损伤等 irAEs 进行监测管理。

5 小结与展望

与传统的治疗方法相比,肿瘤免疫治疗安全性较高,不良反应少,对多种晚期癌症患者能够起到令人满意的治疗效果。以免疫检查点治疗为首的免疫治疗正在成为晚期及难治性 TC 的潜在治疗手段,但已有数据显示,相应单药应用的 ORR 仍有待提高,并不能完全取代现有的治疗方案。提高肿瘤免疫源性、改善肿瘤免疫微环境及与靶向治疗或特异性抑制剂联用等方法,对于提高 TC 免疫治疗效果具有重要价值和前景。此外,有必要进行更大规模的临床前基础研究和临床试验,鉴定关键的生物标志物,评估缓解率和长期疗效,注重 irAEs 监测管理,为晚期及难治性 TC 患者的免疫治疗提供新策略。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249. DOI: 10. 3322/caac. 21660.
- [2] Cabanillas ME, McFadden DG, Durante C. Thyroid cancer[J]. Lancet, 2016, 388(10061): 2783-2795. DOI: 10. 1016/S0140-6736(16)30172-6.
- [3] Kiesewetter B, Riss P, Scheuba C, et al. How I treat medullary thyroid cancer[J]. ESMO Open, 2021, 6(3): 100183. DOI: 10. 1016/j. esmoop. 2021. 100183.
- [4] Molinaro E, Romei C, Biagini A, et al. Anaplastic thyroid carcinoma: from clinicopathology to genetics and advanced therapies[J]. Nat Rev Endocrinol, 2017, 13(11): 644-660. DOI: 10. 1038/nrendo. 2017. 76.
- [5] Durante C, Haddy N, Baudin E, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91(8): 2892-2899. DOI: 10. 1210/jc. 2005-2838.
- [6] Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial[J]. Lancet, 2014, 384(9940): 319-328. DOI: 10. 1016/S0140-6736(14)60421-9.
- [7] Elisei R, Schlumberger MJ, Müller SP, et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(29): 3639-3646. DOI: 10. 1200/JCO. 2012. 48. 4659.
- [8] Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer[J]. N Engl J Med, 2015, 372(7): 621-630. DOI: 10. 1056/NEJMoa1406470.
- [9] 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[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(2): 134-141. DOI: 10. 1200/JCO. 2011. 35. 5040.
- [10] Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA, et al. Dabrafenib and trametinib treatment in patients with locally advanced or metastatic BRAF V600-Mutant anaplastic thyroid cancer[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(1): 7-13. DOI: 10. 1200/JCO. 2017. 73. 6785.
- [11] Ferris RL. Immunology and immunotherapy of head and neck cancer[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(29): 3293-3304. DOI: 10. 1200/JCO. 2015. 61. 1509.
- [12] French JD. Immunotherapy for advanced thyroid cancers - rationale, current advances and future strategies[J]. Nat Rev Endocrinol, 2020, 16(11): 629-641. DOI: 10. 1038/s41574-020-0398-9.
- [13] Naoum GE, Morkos M, Kim B, et al. Novel targeted therapies and immunotherapy for advanced thyroid cancers[J]. Mol Cancer, 2018, 17(1): 51. DOI: 10. 1186/s12943-018-0786-0.
- [14] Daud AI, Loo K, Pauli ML, et al. Tumor immune profiling predicts response to anti-PD-1 therapy in human melanoma[J]. J Clin Invest, 2016, 126(9): 3447-3452. DOI: 10. 1172/JCI87324.
- [15] Tumeu PC, Harview CL, Yearley JH, et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance[J]. Nature, 2014, 515(7528): 568-571. DOI: 10. 1038/nature13954.
- [16] Na KJ, Choi H. Immune landscape of papillary thyroid cancer and immunotherapeutic implications[J]. Endocr Relat Cancer, 2018, 25(5): 523-531. DOI: 10. 1530/ERC-17-0532.
- [17] Giannini R, Moretti S, Ugolini C, et al. Immune profiling of thyroid carcinomas suggests the existence of two major phenotypes: An ATC-Like and a PDTC-Like[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2019, 104(8): 3557-3575. DOI: 10. 1210/jc. 2018-01167.
- [18] Bongiovanni M, Rebecchini C, Saglietti C, et al. Very low expression of PD-L1 in medullary thyroid carcinoma[J]. Endocr Relat Cancer, 2017, 24(6): L35-L38. DOI: 10. 1530/ERC-17-0104.
- [19] Pozdeyev N, Erickson TA, Zhang L, et al. Comprehensive immune profiling of medullary thyroid cancer. thyroid[J]. Thyroid, 2020, 30(9): 1263-1279. DOI: 10. 1089/thy. 2019. 0604.
- [20] Mehnert JM, Varga A, Brose MS, et al. Safety and antitumor activity of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in patients with advanced, PD-L1-positive papillary or follicular thyroid cancer[J]. BMC Cancer, 2019, 19(1): 196. DOI: 10. 1186/s12885-019-5380-3.
- [21] Kollipara R, Schneider B, Radovich M, et al. Exceptional response with immunotherapy in a patient with anaplastic thyroid cancer[J]. Oncologist, 2017, 22(10): 1149-1151. DOI: 10. 1634/theoncologist. 2017-0096.
- [22] Spalart V, Legius B, Segers K, et al. Dramatic response to first line single agent pembrolizumab in anaplastic thyroid carcinoma. [J]. Case Rep Endocrinol, 2019, 2019: 9095753. DOI: 10. 1155/2019/9095753.
- [23] Capdevila J, Wirth LJ, Ernst T, et al. PD-1 blockade in anaplastic thyroid carcinoma[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(23): 2620-2627. DOI: 10. 1200/JCO. 19. 02727.
- [24] Gunda V, Gigliotti B, Ashry T, et al. Anti-PD-1/PD-L1 therapy augments lenvatinib's efficacy by favorably altering the immune microenvironment of murine anaplastic thyroid cancer[J]. Int J Cancer, 2019, 144(9): 2266-2278. DOI: 10. 1002/ijc. 32041.
- [25] Gunda V, Gigliotti B, Ndishabandi D, et al. Combinations of BRAF inhibitor and anti-PD-1/PD-L1 antibody improve survival and tumour immunity in an immunocompetent model of orthotopic murine anaplastic thyroid cancer[J]. Br J Cancer, 2018, 119(10): 1223-1232. DOI: 10. 1038/s41416-018-0296-2.
- [26] Iyer PC, Dadu R, Gule-Monroe M, et al. Salvage pembrolizumab added to kinase inhibitor therapy for the treatment of anaplastic thyroid carcinoma[J]. J Immunother Cancer, 2018, 6(1): 68. DOI: 10. 1186/s40425-018-0378-y.
- [27] Gonzalez-Rodriguez E, Rodriguez-Abreu D, Spanish Group for Cancer Immuno-Biotherapy (GETICA). Immune checkpoint inhibitors: review and management of endocrine adverse events[J]. Oncologist, 2016, 21(7): 804-816. DOI: 10. 1634/theoncologist. 2015-0509.

(收稿日期: 2021-06-24)