

甲状腺癌免疫治疗的研究进展

钱杨洋¹,葛明华²,潘宗富²

(1.温州医科大学,浙江 温州 325200;2.浙江省肿瘤医院,浙江 杭州 310022)

摘要:甲状腺癌是内分泌系统中最常见的恶性肿瘤,其组织学类型主要有乳头状癌(PTC)、滤泡状癌(FTC)、髓样癌(MTC)和未分化癌(ATC)4种病理类型,其中PTC是最常见的一种类型,约占85%。近年来,甲状腺癌的发病率呈逐年快速上升趋势。目前,手术、内分泌治疗、核素内放疗是分化型甲状腺癌的三大治疗手段,总体效果良好。但部分甲状腺癌,如碘抵抗远处转移分化型甲状腺癌、低分化癌、未分化癌、远处转移髓样癌等难治性甲状腺癌,预后不良且治疗手段匮乏。免疫治疗近年来逐渐成为研究热点,甲状腺癌的免疫治疗有望成为治疗这部分复杂病例的一种新方法。目前应用于甲状腺癌的免疫治疗方法主要有肿瘤疫苗治疗,免疫检查点抑制剂治疗,过继免疫细胞治疗,单克隆抗体治疗和免疫调节细胞靶向治疗等。

关键词:甲状腺癌;免疫治疗;内分泌系统

中图分类号:R736.1 文献标识码:A 文章编号:1004-0242(2018)05-0359-05

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2018.05.A008

Research Progress on Immunotherapy for Thyroid Carcinoma

QIAN Yang-yang¹, GE Ming-hua², PAN Zong-fu²

(1. Wenzhou Medical University, Wenzhou 325200, China; 2. Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China)

Abstract: Thyroid cancer is the most common malignant tumor in the endocrine system. There are 4 pathological types of thyroid cancer: papillary carcinoma (PTC), follicular carcinoma (FTC), medullary carcinoma (MTC), undifferentiated carcinoma (ATC); and PTC is the most common type, accounting for about 85%. The incidence of thyroid cancer is increasing in recent years. Surgery, endocrine therapy and radiotherapy are the three therapeutic modalities for thyroid cancer, and the overall curative effect is favorable. But some thyroid cancers, such as iodide-resistant metastatic differentiated thyroid cancer, poorly differentiated carcinoma, undifferentiated carcinoma have poor prognosis and lack of effective treatment methods. Immunotherapy is a promising, novel therapeutic strategy for malignant tumors; it would be a new solution for the treatment of some types of thyroid carcinoma. Currently, the methods of immunotherapy used for thyroid cancer include tumor vaccine therapy, immune checkpoint inhibitor therapy, adoptive immunotherapy, monoclonal antibody therapy and immunoregulatory cell-targeted therapy.

Key words: thyroid carcinoma; immunotherapy; endocrine system

甲状腺癌是内分泌系统中最常见的恶性肿瘤,近年来,甲状腺癌发病率在全球范围内呈快速增长趋势,已成为某些地区女性发病率最高的恶性肿瘤。虽然分化型甲状腺癌的5年生存率在90%以上,但

碘抵抗远处转移分化型甲状腺癌、低分化癌、未分化癌、远处转移髓样癌等通过传统干预措施治疗后预后较差。而免疫治疗被誉为继手术、放射治疗、化学治疗三大常规疗法后的第四种肿瘤治疗方法,是一种个性化医疗的终极形式,其利用患者免疫系统的特异性和高效性来杀灭机体内的肿瘤。甲状腺癌微环境具有丰富的免疫细胞,免疫治疗是其合理的选择^[1]。免疫疗法可增强患者的免疫功能,同时利用其

收稿日期:2018-02-26;修回日期:2018-04-09

基金项目:国家自然科学基金(81672642);国家卫生计生委科学研究基金—浙江省医药卫生重大科技计划(WKJ-ZJ-1605);浙江省科技计划重大科技专项重点社会发展项目(2015C03027)

通讯作者:葛明华, E-mail: gemingh@163.com

固有的特异性,以最小的副作用杀死癌细胞。其发挥作用主要通过以下两种形式:一种是增加肿瘤特异性免疫反应,另一种是对抗肿瘤的免疫抑制潜能^[1]。本文就目前甲状腺癌领域的主要免疫治疗方案应用作一综述。

1 肿瘤疫苗治疗

肿瘤疫苗是将自体或异体肿瘤细胞、病毒、细菌等经过特殊处理后使其失去毒性,同时又保持其免疫原性,再单独或者与佐剂一起输入患者体内,刺激机体产生相应的效应细胞以杀灭肿瘤细胞的免疫治疗方式。主要包括完整肿瘤细胞、肿瘤细胞裂解的多肽段、重组病毒载体及溶瘤病毒等,其中,以树突状细胞为基础的肿瘤疫苗具有良好的应用前景^[2]。

1.1 树突状细胞疫苗

树突状细胞(dendritic cell,DC)是诱导免疫的关键因素,其主要参与抗原表达,并通过分泌细胞因子来调节细胞的免疫功能^[1]。已有研究提出,多种异常DC和巨噬细胞群能够导致癌症患者的T细胞功能障碍^[2]。肿瘤抗原能够有效致敏和活化DC疫苗以促进其分化成熟,增强其功能,因此负载肿瘤抗原的DC疫苗被认为是最具潜力的肿瘤免疫治疗方法。有学者研究发现,采用异源降钙素多肽(小鼠体内的)和同种异体肿瘤细胞裂解物(人体内的)的DC疫苗对于甲状腺髓样癌(MTC)的治疗有效^[3]。同时,自体肿瘤裂解物DC疫苗的安全性已得到证实^[4]。Alamino等^[5]学者研究发现,甲状腺素T₃可以增强DC在小鼠体内的激活、成熟和抗原提呈能力,这表示甲状腺素和DC之间的相互作用值得进一步探索。

GVAX是目前使用较为广泛的DC疫苗,它是自体移植或同种异体肿瘤细胞经辐射表达出的粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF),已经在联合治疗中取得了一些成功^[6]。Alessandra和Schey-Cherng等^[1]学者研究发现GVAX可以诱导甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody,TgAb)的分泌,从而识别出独特的抗原表位。目前,使用MTC的降钙素、癌胚抗原和肿瘤裂解物来制备DC疫苗策略已初具成效^[7],随着DC疫苗治疗方案的不断研究与改进,其在甲状腺癌的治疗中有望取得成功。

1.2 溶瘤病毒疫苗

溶瘤病毒(oncolytic virus,OV)早已作为载体免疫疗法应用于临床中。在肿瘤细胞中,OV优先感染和复制,其通过产生免疫刺激性病毒蛋白、脂类和核酸,作为与病原体相关的分子模式,而被免疫系统的前哨细胞感知。病毒性肿瘤可直接诱导与损伤相关分子的分泌和肿瘤抗原的释放,而OV可以提供肿瘤抗原的来源并促进抗原提呈为T细胞所需的危险信号,因此OV能够作为内源性个体化的癌症疫苗^[8]。此外,一些主要的溶瘤病毒具有免疫调节基因,如GM-CSF,其能够使树突状细胞增殖和成熟而提高机体的免疫治疗潜力^[9]。Passaro等^[10]学者发现溶瘤腺病毒dl922-947在小鼠异种移植模型中具有抗甲状腺癌活性,其溶解肿瘤细胞的同时,能够减少白介素-8,增加干扰素- γ 和抗肿瘤的1型巨噬细胞来调节甲状腺肿瘤微环境,起到抑癌作用。此外,牛痘病毒和麻疹病毒等其他类型OV也已应用于甲状腺癌的治疗。

2 免疫检查点抑制剂治疗

已知肿瘤细胞和肿瘤微环境中的某些基质细胞能导致机体免疫功能障碍,如抑制DC分化成熟以进一步诱导CD4⁺T细胞分化为免疫抑制性的调节性T细胞(Treg)。而Treg介导免疫抑制的多种机制,它能表达细胞毒性T淋巴细胞抗原-4(cytotoxic T-lymphocyte antigen 4,CTLA-4)和程序性死亡受体-1(programmed death 1,PD-1),从而抑制机体免疫应答效应^[11]。这些抑制分子被确认为“免疫检查点”,其中CTLA-4和PD-1是目前的研究热点。

2.1 CTLA-4 抑制剂

CTLA-4又名CD152,表达于活化的CD4⁺和CD8⁺T细胞。CTLA-4为免疫球蛋白超家族成员,与其配体B7分子结合后抑制T细胞激活^[12],因此阻断CTLA-4可刺激免疫细胞活化增殖,从而诱导或增强抗肿瘤免疫反应。有研究表明,靶向CTLA-4的抗体Ipilimumab在60%的黑色素瘤治疗中有效^[13],已被美国食品和药物管理局(United States Food and Drug Administration,FDA)批准为恶性黑色素瘤的一线治疗药物。但临床证实,CTLA-4抑制剂较PD-1抑制剂更易引起皮肤和胃肠道毒性,包括皮疹、瘙痒、

腹泻、结肠炎等副作用^[14]。Tremelimumab 作为另一种 CTLA-4 阻断抗体应用于黑色素瘤的治疗,但其半衰期较 Ipilimumab 长^[15],现已处于 II 期临床试验。目前,CTLA-4 抑制剂治疗在甲状腺癌中的研究仍然较少,但上述研究均说明其有望用于甲状腺癌的免疫治疗。

2.2 PD-1/PD-L1 抑制剂

PD-1 为 CD28 超蛋白家族成员,表达于活化的 T 细胞、B 细胞及髓系细胞,其有两个配体,即程序性死亡配体-1(programmed death ligand 1,PD-L1)和 PD-L2。PD-1 与 PD-L1 的结合介导 T 细胞活化的抑制信号,可抑制 T 细胞的活化增殖,起到类似于 CTLA-4 的负调节作用^[16]。PD-L1 的表达也被标记为慢性病毒感染和癌症中 T 细胞衰竭的重要因素之一^[17]。因此,阻断 PD-1/PD-L1 可以帮助重建 T 细胞功能,对抑制肿瘤有重要的意义。PD-1/PD-L1 抑制剂治疗在某些恶性肿瘤如黑色素瘤、肺癌和肾细胞癌中能加强机体免疫反应已经得到验证^[18]。Soomin 等^[19]学者研究发现,在 407 例原发性甲状腺癌中,PD-L1 在乳头状癌(PTC)、滤泡状癌(FTC)和未分化癌(ATC)的表达率分别为 6.1%、7.6%和 22.2%,PD-L1 在甲状腺癌中的阳性表达率超过 80%,因此,PD-L1 能够应用于甲状腺癌的免疫治疗。

Nivolumab 和 Pembrolizumab 是两种被 FDA 批准的 PD-1 针对性抗体,其中 Nivolumab 有助于 BRAF V600E 基因突变的甲状腺癌靶向治疗。Atezolizumab 是一种全人源性 IgG4 型抗 PD-L1 单克隆抗体,于 2016 年 10 月被 FDA 批准用于治疗经铂类药物化疗后进展的转移性非小细胞肺癌。一项 III 期临床试验证实,Atezolizumab 比多西紫杉醇对前期治疗过的非小细胞肺癌具有更好的疗效,此外,在 PD-L1 高表达及低表达亚组中,使用 Atezolizumab 后总生存期均得到改善,对鳞状细胞癌和非鳞状细胞癌患者的总生存期也都有相似的改善程度^[20]。目前,PD-1/PD-L1 仍是最具发展潜力的免疫检查点抑制剂目标。

3 过继性免疫细胞治疗

过继性免疫细胞治疗是利用免疫学方法将患者体内免疫 T 细胞分离出来,并通过细胞因子诱导其

大量活化扩增后回输入患者体内,此方法既通过增强自身免疫应答的方式来杀伤肿瘤细胞,也能够提高患者体内抗原特异性的 T 细胞数量而促进细胞因子释放,达到杀灭肿瘤细胞的目的。研究表明,过继性免疫细胞治疗对晚期血液肿瘤及实体瘤患者有效,但还需要进一步优化^[21]。

目前,一种新的过继免疫疗法正处在研究发展的前沿,即嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor, CAR)的 T 细胞免疫治疗。嵌合抗原受体的 T 细胞(CAR-T 细胞)是免疫学家从患者自身血液收集 T 细胞,在体外对 T 细胞进行基因工程处理,从而使其表面表达能够识别特异性肿瘤抗原的特殊受体,同时在受体的胞内段加上引起 T 细胞活化的信号传递区域所产生的特异性免疫细胞^[5]。有研究表明,将 TERT865-873 阳性的特异性 CAR-T 细胞移植到白血病小鼠中能够抑制肿瘤的进展并延长整体生存期^[22]。由于 TERT 在甲状腺癌中过度表达,因此 CAR-T 细胞免疫治疗对甲状腺癌也可能是一种有效的治疗方法。

4 单克隆抗体治疗

单克隆抗体治疗是将特异性的抗体“携带”至肿瘤细胞局部,通过激发特异性免疫应答来杀伤肿瘤细胞。同时,其作为调理剂,能够引导 NK 细胞和嗜中性粒细胞应答,达到直接破坏肿瘤的目的。目前,使用肿瘤特异性单克隆抗体靶向治疗肿瘤已得到众多学者的认可^[23]。

有研究表明,使用抗 CD20 抗体的放射免疫治疗在非霍奇金淋巴瘤的患者中有效^[24]。目前针对表皮生长因子受体和人表皮生长因子受体 2(Her-2)的抗体治疗与标准的化疗或其他免疫靶向策略相结合可能是治疗晚期甲状腺癌的可行疗法^[25]。此外,针对甲状腺表面特异性蛋白(TSHR)的治疗性抗体可用于治疗分化良好的甲状腺癌。

5 巨噬细胞靶向疗法

随着肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages,TAM)研究的开展,消除此类免疫抑制细胞的研究也日益增多。有研究表明,弥漫硬化型甲

状腺乳头状癌(DSV-PTC)中的淋巴栓实际上是由肿瘤细胞和巨噬细胞组成的异质群体,而甲状腺癌中增加的2型TAM与淋巴管浸润之间有很强的相关性,提示2型TAM在淋巴侵袭过程中起重要作用^[26]。实验表明,经双膦酸盐与氯膦酸二钠脂质体处理的小鼠和犬模型的2型TAM均下降^[27]。Carlumab是一种阻断巨噬细胞迁移的抗CC趋化因子配体2抗体,对肿瘤血管生成、侵袭和转移有抑制作用,但其临床应用仍处于I/II期试验阶段^[28]。也有研究发现富含组氨酸的糖蛋白(HRG)和IL-12可以促进小鼠模型中的TAM向M1型转化^[29]。巨噬细胞靶向治疗将适用于侵袭性甲状腺癌,特别是在TAM高表达的ATC中。

6 调节性T细胞靶向疗法

调节性T细胞(regulatory T cells, Tregs)是局部免疫抑制的关键参与者,其具有抑制自体免疫反应作用。与结节性甲状腺肿患者相比,Tregs在PTC患者的甲状腺组织中的浸润更为明显,且其浸润程度与晚期疾病阶段呈正相关^[30]。因此耗竭Tregs、抑制Treg功能及阻断Treg向肿瘤的迁移对甲状腺癌的治疗具有意义。

使用抗CD25的抗体或IL-2白喉毒素偶联物(ONTAK)耗竭Tregs效果欠佳^[31]。而Treg在CD25亚群中表型多样化,如活化的T细胞也能表达CD25,因此,靶向抑制CD25有可能耗竭Treg和肿瘤特异性活化的T细胞。目前,许多激酶抑制剂已被证实可抑制外周血Treg功能,对甲状腺癌免疫疗法具有价值^[32]。

7 小结与展望

肿瘤的发生发展及预后与机体的免疫功能密切相关,而肿瘤疫苗治疗、免疫检查点抑制剂治疗、过继免疫细胞治疗及免疫调节细胞靶向治疗等免疫治疗方法正是通过增强机体的免疫功能来治疗甲状腺癌。

随着对甲状腺癌免疫治疗过程中特异性免疫应答发生机制的深入研究,免疫疗法在甲状腺癌的预防、诊断及治疗中具有更好的应用前景。但甲状腺相关激素对甲状腺癌患者免疫反应的影响有待进一步

研究,以开展内分泌相关性免疫治疗有所促进。

参考文献:

- [1] Mould RC, Van JV, Auyeung A, et al. Immune response in the thyroid cancer microenvironment: making immunotherapy a possible mission [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2017, 24(12): T311-T329.
- [2] Sabado RL, Bhardwaj N. Dendritic cell immunotherapy [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2013, 1284(1): 31-45.
- [3] Bachleitnerhofmann T, Friedl J, Hassler M, et al. Pilot trial of autologous dendritic cells loaded with tumor lysate (s) from allogeneic tumor cell lines in patients with metastatic medullary thyroid carcinoma [J]. *Oncol Rep*, 2009, 21(6): 1585-1592.
- [4] Kuwabara K, Nishishita T, Morishita M, et al. Results of a phase I clinical study using dendritic cell vaccinations for thyroid cancer [J]. *Thyroid*, 2007, 17(1): 53-58.
- [5] Alaminio VA, Mascanfroni ID, Montesinos MM, et al. Anti-tumor responses stimulated by dendritic cells are improved by triiodothyronine binding to the thyroid hormone receptor β [J]. *Cancer Res*, 2015, 75(7): 1265-1274.
- [6] De RA, de Gruijl TD, Uram JN, et al. Development of thyroglobulin antibodies after GVAX immunotherapy is associated with prolonged survival [J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(1): 127-137.
- [7] Stift A, Sachet M, Yagubian R, et al. Dendritic cell vaccination in medullary thyroid carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(9): 2944-2953.
- [8] Chioccia EA, Rabkin SD. Oncolytic viruses and their application to cancer immunotherapy [J]. *Cancer Immunol Res*, 2014, 2(4): 295-300.
- [9] Kaufman HL, Kohlhapp FJ, Zloza A. Oncolytic viruses: a new class of immunotherapy drugs [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2015, 14(9): 642-662.
- [10] Passaro C, Abagnale A, Libertini S, et al. Ionizing radiation enhances dl922-947-mediated cell death of anaplastic thyroid carcinoma cells [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2013, 20(5): 633-647.
- [11] Zou W. Regulatory T cells, tumour immunity and immunotherapy [J]. *Nat Rev Immunol*, 2006, 6(4): 295-307.
- [12] Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy [J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(4): 252-264.
- [13] Amin A, Lawson DH, Salama AK, et al. Phase II study of vemurafenib followed by ipilimumab in patients with previously untreated BRAF-mutated metastatic melanoma [J]. *Immunother Cancer*, 2016, 4: 44.

- [14] Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(26):2443–2454.
- [15] Kirkwood JM, Lorigan P, Hersey P, et al. Phase II trial of tremelimumab (CP-675,206) in patients with advanced refractory or relapsed melanoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(16):1042–1048.
- [16] Francisco LM, Sage PT, Sharpe AH. The PD-1 pathway in tolerance and autoimmunity [J]. *Immunol Rev*, 2010, 236(1):219–242.
- [17] Fourcade J, Sun Z, Pagliano O, et al. CD8 (+) T cells specific for tumor antigens can be rendered dysfunctional by the tumor microenvironment through upregulation of the inhibitory receptors BTLA and PD-1 [J]. *Cancer Res*, 2012, 72(4):887–896.
- [18] Kollipara R, Schneider B, Radovich M, et al. Exceptional response with immunotherapy in a patient with anaplastic thyroid cancer [J]. *Oncologist*, 2017, 6(5):407–414.
- [19] Ahn S, Kim TH, Kim SW, et al. Comprehensive screening for PD-L1 expression in thyroid cancer [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2017, 24(2):97–106.
- [20] Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2016, 389(10066):255–265.
- [21] Rosenberg SA, Restifo NP. Adoptive cell transfer as personalized immunotherapy for human cancer [J]. *Science*, 2015, 348(6230):62–68.
- [22] Sandri S, De SF, Lamolinara A, et al. Effective control of acute myeloid leukaemia and acute lymphoblastic leukaemia progression by telomerase specific adoptive T-cell therapy [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(50):86987–87001.
- [23] Weiner LM, Murray JC, Shuptrine CW. Antibody-based immunotherapy of cancer [J]. *Cell*, 2012, 148(6):1081–1084.
- [24] Igaru A, Mitra ES, Ganjoo K, et al. 131I-Tositumomab (Bexxar) vs. 90Y-Ibritumomab (Zevalin) therapy of low-grade refractory/relapsed non-Hodgkin lymphoma [J]. *Mol Imaging Biol*, 2010, 12(2):198–203.
- [25] Elliott DD, Sherman SI, Busaidy NL, et al. Growth factor receptors expression in anaplastic thyroid carcinoma: potential markers for therapeutic stratification [J]. *Hum Pathol*, 2008, 39(1):15–20.
- [26] Chang WC, Chen JY, Lee CH, et al. Expression of decoy receptor 3 in diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma: correlation with M2 macrophage differentiation and lymphatic invasion [J]. *Thyroid*, 2013, 23(6):720–726.
- [27] Guth AM, Hafeman SD, Elmslie RE, et al. Liposomal clodronate treatment for tumour macrophage depletion in dogs with soft-tissue sarcoma [J]. *Vet Comp Oncol*, 2013, 11(4):296.
- [28] Qian BZ, Li J, Zhang H, et al. CCL2 recruit's inflammatory monocytes to facilitate breast-tumour metastasis [J]. *Nature*, 2011, 475(7355):222–225.
- [29] Rolny C, Mazzone M, Tugues S, et al. HRG inhibits tumor growth and metastasis by inducing macrophage polarization and vessel normalization through downregulation of PlGF [J]. *Cancer Cell*, 2011, 19(1):31–44.
- [30] Gogali F, Paterakis G, Rassidakis GZ, et al. Phenotypical analysis of lymphocytes with suppressive and regulatory properties (Tregs) and NK cells in the papillary carcinoma of thyroid [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(5):1474–1482.
- [31] de Vries IJ, Castelli C, Huygens C, et al. Frequency of circulating tregs with demethylated FOXP3 intron 1 in melanoma patients receiving tumor vaccines and potentially Treg-depleting agents [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(4):841–848.
- [32] Balachandran VP, Cavnar MJ, Shan Z, et al. Imatinib potentiates antitumor T cell responses in gastrointestinal stromal tumor through the inhibition of Ido [J]. *Nat Med*, 2011, 17(9):1094–1100.