

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2025.10.014

· 病例报道 ·

信迪利单抗联合安罗替尼治疗后线晚期胸腺鳞状细胞癌1例及文献复习

Sintilimab combined with anlotinib in the treatment of a patient with previously treated advanced thymic squamous cell carcinoma: a case report and literature review

戴毅君, 邱燕如, 戴炆斌, 苏云霞, 许天文(福建医科大学附属第二医院 肿瘤内科, 福建 泉州 362000)

[摘要] 胸腺鳞状细胞癌(TSCC)作为罕见的高度侵袭性肿瘤,其预后极差。TSCC患者中位总生存期(OS)不足1年,且缺乏标准治疗方案。虽然,目前免疫联合抗血管靶向治疗为晚期TSCC患者带来新的治疗契机,但最佳方案尚未确立。本文报道1例初诊IV期TSCC女性患者,先后接受DC-CIK、CDK4/6抑制剂、PD-1单抗、双特异性抗体等多线治疗后仍快速进展,并出现肝、骨转移。2024年2月起改用信迪利单抗联合安罗替尼治疗,连续随访14个月,胸腺病灶持续缩小,肝、骨转移灶保持稳定,无进展生存期(PFS)已逾14个月,OS达51个月,未见≥3级不良反应。结合文献回顾,该方案在PD-L1低表达且既往多线免疫治疗失败的患者中仍能实现长期疾病控制,提示抗血管生成药物可能逆转免疫耐药。信迪利单抗联合安罗替尼或可作为后线晚期TSCC的新选择,其一线应用价值值得进一步验证。

[关键词] 胸腺鳞状细胞癌(TSCC);免疫治疗;信迪利单抗(sintilimab);安罗替尼(anlotinib)

[中图分类号] R736.3; R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2025)10-1098-03

胸腺上皮肿瘤包括胸腺瘤和胸腺癌,属于少见的原发性纵隔肿瘤,年发病率约为0.15/10万,在所有成人恶性肿瘤中占比仅约1%^[1]。胸腺鳞状细胞癌(thymic squamous cell carcinoma, TSCC)是胸腺癌的主要病理类型,其侵袭性强,常伴随局部组织侵犯及远处转移。患者临床表现主要为肿瘤压迫引发的胸痛、胸闷、咳嗽、呼吸困难等症状,部分患者还会出现低丙种球蛋白血症、重症肌无力、自身免疫性病变等副肿瘤综合征(paraneoplastic syndrome, PNS)。约2/3的患者在初诊时已处于局部晚期或伴有远处转移状态。TSCC恶性程度高,极易复发转移,晚期患者中位总生存期(OS)通常不足1年^[2-5]。对于晚期胸腺癌患者,内科治疗是主要手段,但整体治疗效欠佳。本文报道1例确诊时已为IV期的TSCC患者,经多线靶向及免疫联合(靶免联合)治疗后实现长期生存,现报道如下。

1 临床病例

患者女性,40岁,于2021年1月因“胸痛伴咳嗽3个月”就诊本院。胸部CT检查显示,前纵隔存在3.38 cm × 1.97 cm的占位性病变,伴有左肺及左侧胸膜转移(图1A)。在CT引导下对纵隔肿块进行穿刺活检,病理检测结果提示为胸腺癌,确诊为TSCC(C-T3N1M1IV期)。

2021年1月至2021年2月,患者接受了2次DC-CIK细胞免疫治疗,复查CT显示纵隔肿块有所缩小,之后

自行中断治疗。2022年9月,患者咳嗽及胸痛症状加重,再次复查CT发现左侧出现大量胸腔积液,前纵隔上部占位较前增大,纵隔及膈上结节增多、增大(图1B)。随后,二代测序结果显示,组织与血液样本中均检出CDKN2A(NM-000077.4)exon2的c.151-4-189框缺失突变,突变丰度为39.21%;同时伴有Myc和CDK4基因扩增。肿瘤突变负荷(TMB)为0.71 Mut/Mb,微卫星状态为稳定(MSS),PD-L1表达阳性率为30%(图2)。2022年10月,患者开始口服CDK4/6抑制剂达尔西利进行治疗,治疗后左侧胸腔积液吸收,咳嗽与胸痛症状得到缓解。但至2023年3月,患者病情进展,出现肝转移(图1C)。患者开始接受PD-1单抗卡瑞利珠单抗免疫治疗,并配合1次肝转移瘤射频消融术。治疗至2023年12月,患者肝出现新增病灶,同时发生骨转移(图1D)。2024年1月至2024年2月,患者改为双特异性抗体卡度尼利单抗600 mg静脉滴注d1, q3w进行2周期免疫治疗,但骨痛症状仍较为明显,复查CT显示肺部及纵隔病灶均较前增大(图1E)。自2024年2月起,患者开始接受信迪利单抗200 mg静脉滴注q3w联合安罗替尼8 mg口服d1~14, q3w的靶免联合治疗方案,治疗后骨痛症状缓解。后续多次复查CT结果显示,病灶保持稳定状态(图1F),截至目前,患者的无进展生存期(PFS)已超过14个月。

[基金项目] 福建省自然科学基金(No. 2024J01669)

[作者简介] 戴毅君(1983—),女,硕士,副主任医师,硕士生导师,主要从事胸部肿瘤内科治疗研究

[通信作者] 许天文(扫码获取作者联系方式)



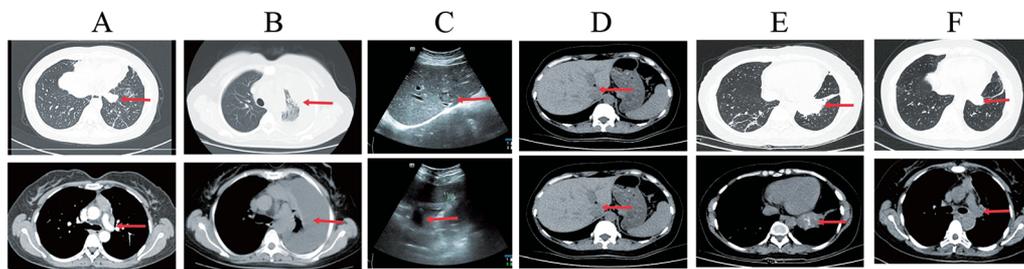


图1 TSCC患者靶向与免疫治疗前后影像学图像比较

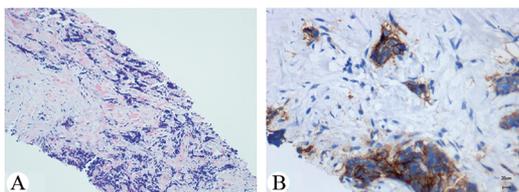


图2 TSCC组织H-E与免疫组化染色结果

2 讨论

目前,紫杉醇联合卡铂(TP)方案是晚期TSCC常用的一线治疗方案^[6]。相关研究^[7]结果显示,TP方案的客观有效率(objective response rate, ORR)为21.7%,中位PFS约为5个月。随着对肿瘤分子生物学机制研究的不断深入,靶向治疗为晚期TSCC患者带来了新的治疗契机。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)通路在肿瘤血管生成过程中发挥着关键作用^[8-9],针对VEGF受体(VEGFR)的靶向药物在晚期TSCC治疗中显现出一定疗效。以仑伐替尼为例,作为一种多靶点酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI),它能够抑制VEGFR1~3、成纤维细胞生长因子受体1~4等多个靶点。一项真实世界研究^[5]表明,仑伐替尼用于治疗不可切除的胸腺癌患者时,ORR可达33.3%,中位PFS为9.0个月。此外,表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)靶向药物也在部分晚期TSCC患者的治疗中进行了探索。尽管整体疗效不如在肺癌等肿瘤中显著,但对于存在EGFR敏感突变的患者,仍可能从中获益,有报道^[10]显示,安罗替尼治疗晚期TSCC可达到部分缓解(PR)的疗效。然而,由于TSCC中EGFR突变率相对较低,限制了此类药物的广泛应用。近年来,免疫治疗在晚期TSCC治疗领域逐渐崭露头角。多项研究^[11-15]表明,PD-1抑制剂帕博利珠单抗、纳武利尤单抗在晚期或复发性胸腺癌患者中展现出较好的抗肿瘤活性,并且PD-L1表达水平越高,患者从免疫治疗中获

益的可能性越大。

在本病例中,患者确诊时已处于IV期。尽管美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南推荐一线选择TP方案化疗,但该例患者因抗拒化疗而未接受该治疗方式。虽然其PD-L1表达未达到50%,但仍多次从免疫治疗中获益。在PD-1单抗单药治疗耐药后,双免治疗未能取得理想效果,而更换为PD-1单抗联合TKI的靶免联合治疗方案后再次有效,且病情稳定时间已超过14个月。患者通过靶免联合治疗实现了长期生存,同时彰显了PD-1单抗耐药后转换治疗方案的成功经验。TSCC通常被视为“冷肿瘤”,但本病例中患者在经历多次免疫治疗后,对靶免联合治疗方案仍保持敏感。推测抗血管生成药物安罗替尼可能通过改善肿瘤灌注、降低调节性T细胞比例等机制,增强了免疫应答效果。患者的基因检测结果显示,存在CDKN2A突变和Myc扩增,并且患者从CDK4/6抑制剂达尔西利治疗中获得了5个月的PFS。CDKN2A缺失与Myc扩增同时存在,可能提示肿瘤生长依赖于细胞周期调控异常,这或许会成为未来精准治疗的潜在靶点。既往研究^[16]表明,Myc激活可上调PD-L1表达,进而促进肿瘤细胞的免疫逃逸,而靶免联合治疗可能通过抑制血管生成和阻断免疫检查点的双重机制,突破这一免疫逃逸屏障。有回顾性分析^[17]显示,靶免联合治疗在胸腺上皮肿瘤治疗中有一定的疗效,10例患者中,2例患者达到PR,ORR为20%;7例患者实现了疾病稳定,疾病控制率为90%,中位PFS为6.7个月。

本病例结果表明,信迪利单抗联合安罗替尼在治疗TSCC方面展现出显著的抗肿瘤活性,同时具备良好的安全性和耐受性,有望为TSCC的治疗提供新的选择。未来,还需进一步扩大样本量,深入探索该治疗方案的作用机制,并对其疗效进行更充分的验证。

[参考文献]

- [1] GATTA G, VAN DER ZWAN J M, CASALI P G, et al. Rare

- cancers are not so rare: the rare cancer burden in Europe[J]. *Eur J Cancer*, 2011, 47(17): 2493-2511. DOI: 10.1016/j.ejca.2011.08.008.
- [2] KONDO K, YOSHIKAWA K, TSUYUGUCHI M, *et al.* WHO histologic classification is a prognostic indicator in thymoma[J]. *Ann Thorac Surg*, 2004, 77(4): 1183-1188. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2003.07.042.
- [3] REA F, MARULLI G, GIRARDI R, *et al.* Long-term survival and prognostic factors in thymic epithelial tumours[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2004, 26(2): 412-418. DOI: 10.1016/j.ejcts.2004.04.041.
- [4] OKUMURA M, OHTA M, TATEYAMA H, *et al.* The World Health Organization histologic classification system reflects the oncologic behavior of thymoma: a clinical study of 273 patients[J]. *Cancer*, 2002, 94(3): 624-632. DOI: 10.1002/cncr.10226.
- [5] MIYAMOTO S, TSUKAGUCHI A, KUHARA H, *et al.* Real-world efficacy and safety of lenvatinib in advanced or recurrent thymic carcinoma: a multicenter retrospective study in Japan[J/OL]. *Thorac Cancer*, 2025, 16(6): e70047[202505-21]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40123148/>. DOI: 10.1111/1759-7714.70047.
- [6] TSAO A S, HSIEH M H, KOCZYWAS M, *et al.* S1701, a randomized phase 2 trial of carboplatin-paclitaxel with and without ramucirumab in patients with locally advanced, recurrent, or metastatic thymic carcinoma[J]. *JTO Clin Res Rep*, 2024, 5(12): 100738. DOI: 10.1016/j.jtocrr.2024.100738.
- [7] LEMMA G L, LEE J W, AISNER S C, *et al.* Phase II study of carboplatin and paclitaxel in advanced thymoma and thymic carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(15): 2060-2065. DOI: 10.1200/JCO.2010.32.9607.
- [8] 牟迪, 韩颖, 任秀宝. 仑伐替尼治疗恶性实体瘤的研究进展[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2020, 27(4): 445-451. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2020.04.017.
- [9] 左明辉, 金华君, 黎江, 等. 多靶向 VEGF-EGFR 的 Fc 融合蛋白 EVPI 的构建及其结合特性[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2012, 19(3): 239-246. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2012.03.002.
- [10] BROWN L A. Successful use of erlotinib in treating recurrent thymic carcinoma: a case report[J]. *World J Oncol*, 2013, 4(4/5): 214-216. DOI: 10.4021/wjon707w.
- [11] CHO J, KIM H S, KU B M, *et al.* Pembrolizumab for patients with refractory or relapsed thymic epithelial tumor: an open-label phase II trial[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(24): 2162-2170. DOI: 10.1200/JCO.2017.77.3184.
- [12] ZANDER T, AEBI S, RAST A C, *et al.* Response to pembrolizumab in a patient with relapsing thymoma[J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(12): e147-e149. DOI: 10.1016/j.jtho.2016.07.018.
- [13] ISSHIKI T, ISOBE K, TOCHIGI N, *et al.* Successful use of pembrolizumab to treat refractory thymic carcinoma with high PD-L1 expression[J]. *Case Rep Oncol*, 2018, 11(3): 688-692. DOI: 10.1159/000493187.
- [14] KATSUYA Y, HORINOUCHE H, SETO T, *et al.* Single-arm, multicentre, phase II trial of nivolumab for unresectable or recurrent thymic carcinoma: PRIMER study[J]. *Eur J Cancer*, 2019, 113: 78-86. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.03.012.
- [15] SORSCHER S. Omission of radiotherapy for women with low-risk invasive cancers that have a ductal carcinoma *in situ* component[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(16): 1998[202505-21]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38489565/>. DOI: 10.1200/JCO.24.00123.
- [16] CASEY S C, TONG L, LI Y L, *et al.* MYC regulates the antitumor immune response through CD47 and PD-L1[J]. *Science*, 2016, 352(6282): 227-231. DOI: 10.1126/science.aac9935.
- [17] XIANG J, SI J F, HAO Y, *et al.* Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors (ICIs) combined with antiangiogenic therapy for thymic epithelial tumors (TETs): a retrospective study[J]. *Transl Cancer Res*, 2023, 12(3): 550-557. DOI: 10.21037/tcr-22-2192.

[收稿日期] 2025-05-22

[修回日期] 2025-08-25

[本文编辑] 党瑞山