

睾丸生殖细胞肿瘤的免疫景观和免疫治疗研究进展

钟琪烽 郑一春*

浙江大学医学院附属第四医院·国际医学院·国际健康医学研究院·泌尿外科 浙江 义乌 322000

摘要: 睾丸生殖细胞肿瘤 (TGCT) 是年轻男性常见恶性肿瘤, 标准治疗存在顺铂耐药及长期毒性问题。本综述旨在探讨TGCT的免疫微环境特征, 概述近年来免疫治疗在TGC中的应用研究成果, 并展望未来可能的研究方向和策略。

关键词: 睾丸生殖细胞肿瘤; 免疫肿瘤微环境; 精准免疫治疗

引言: 睾丸生殖细胞肿瘤 (testicular germ cell tumor, TGCT) 是起源于原始生殖细胞的恶性肿瘤, 是20-40岁男性中最常见的实体恶性肿瘤^[1]。TGCT的标准治疗包括根治性切除术、以铂类为基础的联合化疗方案、放疗和腹膜后淋巴结清扫术等。然而, 仍有15%-30%的局限期患者在完成一线化疗后出现疾病进展。研究证实, 转移性病灶不良预后特征与顺铂耐药机制是导致大多数TGCT患者死亡的两个主要原因。此外, TGCT化疗后长期生存者往往面临着显著升高的第二原发肿瘤发生率, 以及更大的心血管疾病和代谢综合征风险^[2]。针对上述治疗困境, 亟需研发创新性治疗手段以优化临床预后。通过系统阐明TGCT发生发展的具体分子机制, 不仅可为其早期预防提供科学依据, 更为开发靶向性干预策略奠定理论基础。

肿瘤免疫疗法作为一种新兴的治疗策略, 其核心理念在于通过调控机体免疫应答实现肿瘤细胞特异性清除。对于泌尿生殖系统肿瘤的免疫治疗始于白细胞介素-2对晚期肾癌的应用以及卡介苗对非肌层浸润性膀胱癌的灌注治疗。随着从基础研究到临床转化研究的深入, 免疫治疗在TGCT中的探索价值日益凸显。

1 睾丸生殖细胞肿瘤的免疫景观

1.1 睾丸组织通过组织驻留免疫细胞群体、特殊功能细胞组分与神经内分泌调节网络的协同作用, 维持着独特的免疫豁免微环境。当这一精密调控系统失衡时, 睾丸免疫细胞组成的稳态被打破, 进而诱发异常免疫炎症反应, 并最终可能启动肿瘤发生进程。研究表明, 与正常睾丸组织或与存在精子生成减退相关病变的男性相比, 生殖细胞瘤患者呈现特征性免疫特征改变。例如Yuta Yamada发现CD66b阳性的睾丸肿瘤组织中浸润的中性粒细胞显著升高, 其丰度与肿瘤转移、临床分期显著相关, 且被证实为患者总生存期的独立预后指标^[3]。TGCT免疫微环境的特征性改变不仅体现于免疫细胞组成变

化, 更反映在细胞因子网络的失调: 促炎细胞因子 (如IL-1 β 和TNF- α)、抗炎细胞因子 (TGF- β 1)、和趋化因子 (CXCL-13和CCL-5) 等均呈现不同程度的上调趋势。

1.2 值得注意的是, 肿瘤免疫微环境内不同细胞亚群之间的相互作用往往会导致复杂的谱系分化和功能性转化, 这种双向调节机制深刻影响着肿瘤的生物进程。最近的研究表明, 在TGCT中, 基质细胞与肿瘤细胞之间的双向信号传导可诱导细胞外基质发生结构性重构, 表现为I/IV型胶原蛋白异常聚集及纤维连接蛋白的过度沉积。这种重塑机制不仅通过增强肿瘤细胞与基质的机械性互锁, 促进恶性细胞的迁移侵袭能力, 并与顺铂耐药表型呈显著正相关。此外, 基于精原细胞瘤TCam-2细胞系构建的肿瘤-免疫共培养模型实验证实, 肿瘤细胞可通过跨膜信号传导与多种免疫效应细胞建立密切的互作关系^[4]。这些研究进展从多维度揭示了免疫微环境在TGCT演进中的关键调控作用, 为后续开发基于免疫微环境重整的治疗策略提供了重要理论依据。

2 免疫治疗在睾丸癌中的研究进展

2.1 PD-1/PD-L1 抑制剂

作为免疫治疗的重要组成部分, PD-1/PD-L1抑制剂已成为晚期TGCT领域研究最为深入的靶向药物。泛基因组学研究数据表明, 生殖细胞肿瘤的分子谱呈现CD8+T细胞浸润与PD-L1高表达的协同模式, 而在其前体病变阶段及正常睾丸组织中均未检测到^[5]。该特征与抗PD-1疗法应答敏感的癌肿, 例如黑色素瘤具有显著相似性。深入研究发现, PD-L1过表达不仅与不良预后相关, 其特异性定位于肿瘤浸润淋巴细胞的空间分布模式更具重要生物学意义——这种区域性表达特征与免疫检查点抑制剂的治疗反应密切相关, 临床转化研究的初步证据为此提供了有力支持, 在Zschabitz等研究者的前瞻性研究中, 接受抗PD-1治疗的耐药性生殖细胞肿瘤患者呈现出差异化应答: 接受帕博利珠单抗治疗的患者中, 有1例实现长期的

肿瘤完全控制,另1例呈现亚临床缓解,而未响应病例均表现为PD-L1阴性特征^[6]。这些研究数据系统勾勒出免疫检查点调控网络在生殖细胞肿瘤治疗中的关键作用。

2.2 抗CD30抗体-药物偶联疗法

目前单克隆抗体的靶向治疗策略在恶性肿瘤临床治疗中实现了重要突破,其核心作用机制在于特异性识别肿瘤细胞表面抗原表位。作为该技术的革新性发展,抗体-药物偶联物通过共价键将生物抗体与高效细胞毒性载荷相结合,在保护正常组织完整性的同时实现肿瘤病灶部位的高浓度药物蓄积。典型代表药物Brentuximab vedotin是由CD30单克隆抗体与微管抑制剂单甲基奥瑞他汀E偶联构成。该药物不仅能够特异性识别并诱导CD30阳性肿瘤细胞凋亡,还可通过跨膜扩散作用使细胞毒性代谢产物渗透至邻近抗原阴性肿瘤细胞群,这种独特的“旁观者杀伤效应”显著扩大了治疗覆盖范围。研究者在TGCT中已观察到CD30分子的特异性表达,其高表达水平与TGCT患者的不良临床结局呈显著相关性。Yeste-Velasco团队测定了包括3种顺铂耐药亚系在内的12种TGCT细胞系中的CD30表达谱,发现肿瘤细胞对Brentuximab vedotin的药物敏感性与CD30表达水平呈剂量依赖性^[7]。目前Brentuximab vedotin已被纳入睾丸癌治疗体系。一项病例研究显示,针对经治转移性生殖细胞肿瘤患者采用Brentuximab vedotin与PD-1抑制剂Pembrolizumab的联合治疗方案,可诱导部分客观缓解。

3 未来方向与策略

3.1 肿瘤疫苗

随着免疫学研究的不断发展,疫苗不仅在传染病的预防中发挥了不可替代的作用,其应用范围也已经扩展到肿瘤的治疗领域。肿瘤疫苗的核心作用机制在于激活机体主动免疫应答,增强肿瘤特异性T细胞的活性,进而诱导并扩展针对肿瘤靶抗原的免疫反应。根据靶抗原的特异性,可以分为肿瘤相关抗原和肿瘤特异性抗原。新抗原源于恶性克隆细胞在演进过程中累积的分子异常,其生成机制涉及体细胞基因组的特异性变异、转录调控异常引发的异常剪接事件、翻译后修饰紊乱,以及外源性病毒基因组的整合表达等^[8]。相较于肿瘤相关抗原,新生抗原因更高的免疫原性和肿瘤组织特异性,成为个体化免疫治疗的优势靶标。在不同种类的肿瘤疫苗中,mRNA肿瘤疫苗具有耐受性好、无基因组整合、无传染性和易降解等特点,此外,mRNA肿瘤疫苗还可以容易、快速和经济地生产,展现出独特的技术优势,近期开展的一项I期试验评估了靶向CLDN6抗原的嵌合抗原受体T细胞(BNT211)单药及其联合CARVac疫苗(一种促进

CAR-T细胞扩增的RNA疫苗)在CLDN6阳性实体瘤患者中的安全性及有效性。研究队列特别纳入常规治疗失败或多发复发的生殖细胞肿瘤患者作为重点分析队列。对已入组的13例TGCT患者中,所有病例均接受CAR-T细胞输注治疗(分为两个剂量组)。疗效评估数据显示,该队列客观缓解率达57%(含1例PET-CT检查示病灶完全消退且肿瘤标志物恢复正常的完全应答病例),并且整体疾病控制率高达83%^[9]。

3.2 利用多组学技术(基因组、转录组)筛选获益人群

肿瘤精准治疗的关键是基于分子标志物的精准分层,而对于肿瘤免疫治疗领域,其相关生物标志物的识别较传统靶向治疗更为复杂。目前,FDA已批准PD-L1、微卫星不稳定性(MSI)以及肿瘤突变负荷(TMB)等指标用于肿瘤的伴随诊断,然而在实际临床实践中,则受限于假阳性率和假阴性率偏高等问题。因此,系统解析免疫治疗作用机制并构建多模态生物标志物整合模型,仍是未来转化医学研究的重点方向。

Meng团队通过收集TGCT样本的多组学数据,运用机器学习算法构建了一个包含150个免疫相关基因的分子标签模型。该模型通过量化评估T细胞功能状态,把患者群体精准划分为免疫活化型和功能耗竭型两个亚组,前者对于免疫检查点抑制剂(ICIs)有较好的疗效,而功能耗竭型患者则可能从传统化疗中获取更大临床效益^[10]。

值得注意的是,虽然目前基于梯度提升决策树的整合模型通过融合基因组不稳定性评分与免疫浸润特征(例如调节性T细胞浸润比例),将免疫治疗敏感人群的识别准确度提升至AUC = 0.89。但是现有研究仍面临两大关键挑战:①胚系突变与免疫细胞动态互作的时空异质性尚未明确;②生殖细胞肿瘤特有的减数分裂相关抗原与新生抗原交叉呈递机制仍需深入解析。未来研究可通过建立更大规模的多组学队列,结合空间转录组等新技术揭示肿瘤-免疫界面的分子对话网络,为精准筛选免疫治疗优势人群提供科学依据。

4 结论

肿瘤免疫治疗的临床发展为TGCT的治疗范式提供了革新性策略,尤其是在需行根治性睾丸切除术或存在手术禁忌证的患者群体中展现出独特的价值。现有的研究表明,TGCT的免疫调控异质性是恶性肿瘤发生发展的重要生物学基础,肿瘤微环境中的免疫逃逸机制与睾丸癌的疾病进展、耐药特征及治疗应答反应存在显著相关性。尽管针对PD-1/PD-L1等免疫检查点的分子机制研究已取得重要突破,但肿瘤新生抗原表位筛选、免疫细

胞亚群动态互作等关键问题仍需深入探索。值得注意的是,基于多组学技术整合分析的免疫代谢特征图谱,为新型生物标志物开发及个体化治疗策略制定提供了理论依据。展望未来,通过构建大规模临床前模型数据库、优化基因组-免疫微环境关联分析研究,必将推动免疫检查点抑制剂联用方案、肿瘤疫苗、CAR-T细胞疗法、双特异性抗体等泌尿系肿瘤免疫疗法的临床转化进程,最终实现精准化免疫治疗体系的跨越性发展。

参考文献

[1]GHAZARIAN A A, KELLY S P, ALTEKRUSE S F, et al. Future of testicular germ cell tumor incidence in the United States: Forecast through 2026 [J]. *Cancer*, 2017, 123(12): 2320-8.

[2]BUCHER-JOHANNESSEN C, PAGE C M, HAUGEN T B, et al. Cisplatin treatment of testicular cancer patients introduces long-term changes in the epigenome [J]. *Clinical epigenetics*, 2019, 11(1): 179.

[3]KVAMMEN Ø, MYKLEBUST T Å, SOLBERG A, et al. Long-term Relative Survival after Diagnosis of Testicular Germ Cell Tumor [J]. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 2016, 25(5): 773-9.

[4]GAYER F A, FICHTNER A, LEGLER T J, et al. A Coculture Model Mimicking the Tumor Microenvironment Unveils Mutual Interactions between Immune Cell Subtypes and the Human Seminoma Cell Line TCam-2 [J]. *Cells*, 2022, 11(5).

[5]FANKHAUSER C D, CURIONI-FONTECEDRO A,

ALLMANN V, et al. Frequent PD-L1 expression in testicular germ cell tumors [J]. *British journal of cancer*, 2015, 113(3): 411-3.

[6]ZSCHÄBITZ S, LASITSCHKA F, JÄGER D, et al. Activity of immune checkpoint inhibition in platinum refractory germ-cell tumors [J]. *Annals of Oncology*, 2016, 27(7): 1356-60.

[7]YESTE-VELASCO M, GUO T, MAO X, et al. The potential of brentuximab vedotin, alone or in combination with current clinical therapies, in the treatment of testicular germ cell tumors [J]. *American journal of cancer research*, 2019, 9(5): 855-71.

[8]LANG F, SCHRÖRS B, LÖWER M, et al. Identification of neoantigens for individualized therapeutic cancer vaccines [J]. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2022, 21(4): 261-82.

[9]MACKENSEN A, HAANEN J B A G, KOENECKE C, et al. LBA38 BNT211-01: A phase I trial to evaluate safety and efficacy of CLDN6 CAR T cells and CLDN6-encoding mRNA vaccine-mediated in vivo expansion in patients with CLDN6-positive advanced solid tumours [J]. *Annals of Oncology*, 2022, 33: S1404-S5.

[10]MENG J, GAO J, LI X, et al. TIMEAS, a promising method for the stratification of testicular germ cell tumor patients with distinct immune microenvironment, clinical outcome and sensitivity to frontline therapies [J]. *Cellular Oncology*, 2023, 46(3): 745-59.