

ИММУНОТЕРАПИЯ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ

О. И. Кит, Д. А. Харагезов, Ю. Н. Лазутин, Э. А. Мирзоян[✉], А. Г. Милакин, О. Н. Статешный,
Т. Г. Айрапетова, И. А. Лейман, М. А. Гаппоева, В. Н. Витковская, К. Д. Иозефи, М. А. Хомидов

НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ ellada.mirzoyan@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Тимомы и карциномы вилочковой железы, также известные как эпителиальные опухоли тимуса (ОТ), являются редкими злокачественными новообразованиями, но также наиболее частыми солидными опухолями переднего средостения. Заболеваемость не превышает 1,3–1,7 на миллион жителей в год. В Европе ежегодно регистрируется около 1500 новых случаев, а средний возраст заболевших составляет от 40 до 50 лет.

Происходя из эпителиального компонента тимуса – первичного лимфоидного органа, они из-за своей уникальной биологии сопровождаются высоким риском развития аутоиммунных расстройств. Действительно, до 30 % больных ОТ страдают аутоиммунными расстройствами (АИР), наиболее частым из которых является миастения гравис (МГ). АИР выявляются не только при диагностике опухоли, но и во время последующего наблюдения. За редким исключением в ОТ отсутствуют специфические мишени для таргетной терапии. Ингибиторы иммунных контрольных точек (ИИКТ) подавляют способность опухолевых клеток уклоняться от иммунного надзора, усиливая их киллинг. Беспрецедентные достижения иммунотерапии (ИТ) в лечении метастатического немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) и меланомы сделали обоснованным изучение эффективности назначения ИИКТ пациентам с ОТ. Распространенность АИР при разных морфологических подтипах ОТ может повлиять на решение о проведении ИТ из-за повышенного риска токсичности. В обзоре обобщены современные данные об эффективности ИТ при тимоме и раке тимуса (РТ) и обсуждаются несколько нерешенных проблем, связанных с использованием ИИКТ при ОТ.

Цель данного обзора – представить современные данные по обсуждаемому вопросу и возможные прогностические биомаркеры для ИТ и осветить проблемы, связанные с аутоиммунными расстройствами (АИР).

По нашему мнению, глубокое понимание молекулярно-генетического и иммунного ландшафта эпителиальных опухолей вилочковой железы и взаимодействия ИИКТ с иммунной системой является ключом к повышению эффективности и предотвращению побочного аутоиммунного действия ИТ. Всестороннее решение существующих проблем, несомненно, позволит открыть новые возможности лекарственного лечения этого редкого и трудного заболевания.

Ключевые слова: эпителиальные опухоли тимуса (ОТ), тимомы, рак тимуса (РТ), ингибиторы иммунных контрольных точек (ИИКТ), аутоиммунные расстройства (АИР), токсичность иммунотерапии (ИТ)

Для цитирования: Кит О. И., Харагезов Д. А., Лазутин Ю. Н., Мирзоян Э. А., Милакин А. Г., Статешный О. Н., Айрапетова Т. Г., Лейман И. А., Гаппоева М. А., Витковская В. Н., Иозефи К. Д., Хомидов М. А. Иммуноterapia эпителиальных опухолей вилочковой железы. Южно-Российский онкологический журнал. 2023; 4(3):56-67. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2023-4-3-7>, <https://elibrary.ru/txuman>

Для корреспонденции: Мирзоян Эллада Арменовна – аспирант, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 53

E-mail: ellada.mirzoyan@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0328-9714>

SPIN: 2506-8605, AuthorID: 1002948

ResearcherID: AAZ-2780-2021

Scopus Author ID: 57221118516

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 04.10.2022; одобрена после рецензирования 05.07.2023; принята к публикации 14.09.2023.

© Кит О. И., Харагезов Д. А., Лазутин Ю. Н., Мирзоян Э. А., Милакин А. Г., Статешный О. Н., Айрапетова Т. Г., Лейман И. А., Гаппоева М. А., Витковская В. Н., Иозефи К. Д., Хомидов М. А., 2023

IMMUNOTHERAPY FOR EPITHELIAL TUMORS OF THE THYMUS

O. I. Kit, D. A. Kharagezov, Yu. N. Lazutin, E. A. Mirzoyan[✉], A. G. Milakin, O. N. Stateshny, T. G. Ayrapetova, I. A. Leyman, M. A. Gappoeva, V. N. Vitkovskaya, K. D. Iozefi, M. A. Khomidov

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ ellada.mirzoyan@yandex.ru

ABSTRACT

Thymomas and carcinomas of the thymus gland, also known as epithelial tumors of the thymus (TT) are rare malignant neoplasms, but are the most common solid tumors of the anterior mediastinum. The incidence does not exceed 1.3–1.7 per million inhabitants per year. In Europe, about 1,500 new cases are registered annually, and the average age of patients is around 40–50 years.

Originating from the epithelial component of the thymus, the primary lymphoid organ, they are accompanied by a high risk of developing autoimmune disorders due to their unique biology. Indeed, up to 30 % of TETS patients suffer from autoimmune disorders (AID), the most common of which is myasthenia gravis (MG). AID are detected not only during the diagnosis of a tumor, but also during follow-up. With rare exceptions, there are no specific targets for targeted therapy in TETS. Immune checkpoint inhibitors (ICIs) halt the ability of tumor cells to evade immune surveillance, enhancing their killing. Unprecedented achievements of immunotherapy (IT) in the treatment of metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) and melanoma have made it reasonable to study the effectiveness of prescribing ICI in patients with TETS. The prevalence of AID in different morphological subtypes of TETS may influence the decision to conduct IT due to the increased risk of toxicity. The review summarizes current data on the effectiveness of IT in thymoma and thymus cancer (TC) and discusses several unresolved problems associated with the use of ICI in TETS.

The purpose of this review is to present up-to-date data on the issue under discussion and possible prognostic biomarkers for IT, and to highlight the problems associated with autoimmune disorders (AID).

In our opinion, a deep understanding of the molecular genetic and immune landscape of thymus epithelial tumors and the interaction of ICI with the immune system is the key to improving the effectiveness and preventing the side effects of autoimmune IT. A comprehensive solution to existing problems will undoubtedly open up new possibilities for the drug treatment of this rare and difficult disease.

Keywords: thymus epithelial tumors (TETS), thymoma, thymic carcinomas (TC), immune checkpoint inhibitors (ICIs), autoimmune disorders (AID), immunotherapy (IT) toxicity

For citation: Kit O. I., Kharagezov D. A., Lazutin Yu. N., Mirzoyan E. A., Milakin A. G., Stateshny O. N., Ayrapetova T. G., Leyman I. A., Gappoeva M. A., Vitkovskaya V. N., Iozefi K. D., Khomidov M. A. Immunotherapy for epithelial tumors of the thymus. South Russian Journal of Cancer. 2023; 4(3):56-67. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2023-4-3-7>, <https://elibrary.ru/txuman>

For correspondence: Ellada A. Mirzoyan – PhD student, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation.

Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: ellada.mirzoyan@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0328-9714>

SPIN: 2506-8605, AuthorID: 1002948

ResearcherID: AAZ-2780-2021

Scopus Author ID: 57221118516

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 04.10.2022; approved after reviewing 05.07.2023; accepted for publication 14.09.2023.

ВВЕДЕНИЕ

Эпителиальные опухоли тимуса (ОТ) являются редкими и потенциально агрессивными злокачественными новообразованиями переднего средостения. Заболеваемость не превышает 1,3–1,7 на миллион жителей в год; в Европе ежегодно регистрируется около 1500 новых случаев, а средний возраст заболевших составляет от 40 до 50 лет [1]. На основе морфологического строения, а именно доли двух компонентов вилочковой железы – незрелых лимфоцитов и эпителиальных клеток, – классификация ВОЗ различает два типа эпителиальных опухолей: тимому и рак тимуса; и шесть основных морфологических подтипов: тимомы А, АВ, В1, В2, В3 и РТ [2]. Эпителиальный компонент – единственный, в котором развивается злокачественная опухоль. На консенсусном совещании ITMIG (International Thymic Malignancy Interest Group) в 2011 г. классификация ВОЗ утверждена в качестве стандарта для клинической практики [3]. Менее распространенный, чем тимома, рак вилочковой железы составляет примерно 10–15 % ОТ и в значительной степени ассоциируется с развитием отдаленных метастазов и плохим прогнозом. Наиболее часто РТ представлен плоскоклеточной карциномой. Опухолевые клетки карцином тимуса экспрессируют кластерные детерминанты CD5+ и CD117/KIT+, определяемые с помощью иммуногистохимического исследования (ИГХИ), имеют специфические молекулярные особенности, отличающие их от тимомы и плоскоклеточного рака легкого [4].

Клиническое течение ОТ определяется характером роста новообразования. Инкапсулированные опухоли, соответствующие I стадии согласно хирургической классификации Masaoka-Koga (M-K), составляют 65 %, тогда как инвазивные опухоли II–IV стадии – 35 % случаев [5; 6]. Хирургическое вмешательство – ключевой этап лечения ОТ I, II и даже III стадии, поскольку радикальное удаление опухоли, наряду со стадией [5; 6] и морфологическим строением [3], представляет собой наиболее важный с точки зрения выживаемости независимый прогностический фактор [6–8]. Рецидив опухоли в зависимости от стадии заболевания следует ожидать у 8–33 % больных тимомой и у 25–59 % пациентов с РТ [9]. Режимы комбинированной химиотерапии (ХТ) на основе препаратов платины остаются стандартным методом лечения неопера-

бельных, рефрактерных и метастатических форм заболевания. Возможности современной ХТ, как известно, ограничены, при этом частота ответов колеблется от 69 % при тимоме до 42 % при РТ [9; 10]. Кроме того, продемонстрирована некоторая эффективность таргетных препаратов из группы ингибиторов тирозин-киназы, таких как сунитиниб [11] и эверолимус [12]. Реже в качестве мишеней используются гены c-KIT и PI3KCA, а также эпигенетические сигнальные пути [13]. Ожидаемая 5-летняя общая выживаемость (ОВ) для тимомы составляет 80 %, а для РТ – 40 % [14].

ИИКТ изменили парадигму лечения рака, став стандартным методом лечения меланомы, НМРЛ и рака мочевого пузыря [15]. Роль иммунотерапии (ИТ) в лечении ОТ окончательно не изучена, прежде всего из-за высокой частоты аутоиммунных состояний, приводящих к высокому риску токсичности.

Цель данного обзора: представить современные данные по обсуждаемому вопросу и возможные прогностические биомаркеры для ИТ и осветить проблемы, связанные с аутоиммунными расстройствами (АИР).

Физиология тимуса и онкогенез

Вилочковая железа является центральным органом иммунной системы, обеспечивающим развитие иммунной толерантности. После образования в костном мозге незрелые тимоциты созревают в тимусе в результате взаимодействия между корковыми и медуллярными эпителиальными клетками вилочковой железы. Презентация ткане-специфичных аутоантигенов через основной комплекс гистосовместимости II класса (МНС-II) регулируется двумя транскрипционными факторами – генами AIRE (autoimmune regulator) и Fez (Fez family zinc finger 2) [16]. Прохождение Т-timoцитов через кору тимуса и кортико-медуллярное соединение подразумевает фенотипические модификации, влияющие на функционирование Т-лимфоцитов. Незрелые Т-лимфоциты, реагирующие с МНС-II, способны проникать в мозговое вещество тимуса, тогда как невзаимодействующие Т-клетки элиминируются. В мозговом веществе вилочковой железы обнаруживаются как дендритные клетки, так и медуллярные эпителиальные клетки. Медуллярные эпителиальные клетки, экспрессирующие AIRE, претерпевают различные изменения и подвергаются апоптозу, высвобождая ткане-специфичные аутоантигены для дендритных клеток тимуса. Т-лим-

фоциты, реагирующие против ткане-специфичных аутоантигенов, подвергаются апоптозу, обеспечивая иммунную толерантность [16]. Данный процесс протекает в основном в детском возрасте, но иногда присутствует у взрослых и, вероятно, дальше переходит в процесс канцерогенеза [4].

Аутоиммунные расстройства и ОТ

Аутоиммунные расстройства (АИР) необходимо дифференцировать от паранеопластических синдромов. Их патофизиология, клиническое течение и влияние на выживаемость различны. Паранеопластические синдромы, как правило, возникают в результате выработки опухолевыми клетками гормонов, цитокинов или пептидов, что приводит к метаболическим нарушениям и индукции аутоантител, продуцируемых опухолевыми клетками. Таким образом, успешное лечение опухоли должно ликвидировать клинические проявления паранеопластических синдромов независимо от того, смогут ли прекратиться АИР из-за нарушения регуляции функции вилочковой железы и несовременной селекции незрелых Т-лимфоцитов.

АИР присутствуют более чем в 30 % наблюдений ОТ [16]. Наиболее распространенным синдромом является миастения гравис (МГ), частота которой колеблется от 17 % при тимоме А до 71 % при тимоме В2 [7]. Кроме того, регистрируются эндокринные, ревматологические, желудочно-кишечные, почечные, кожные поражения [17]. Данные RYTHMIC (Réseau tumeurs THYMIques et Cancer), одного из крупнейших реестров ОТ в Европе, демонстрируют 20,2 % распространенность АИР с наличием более одного расстройства у 3,8 % больных. У большинства пациентов наблюдалась МГ – 69,6 %, за ней следовали: синдром Гуда – 5,6 %, системная красная волчанка – 4,4 %, тиреоидит – 3,4 % и чистая эритроцитарная аплазия – 2,8 %. Что касается морфологических подтипов, то распространенность АИР более 40 % установлена при тимоме В2-45 % и В3-41 % [18]. Тимомы АВ, В1 и В2 богаты агломератами лимфоцитов, что объясняет их более частую взаимосвязь с АИР по сравнению с тимомой В3 и РТ. Тем не менее, в нескольких исследованиях описана высокая распространенность аутоиммунных состояний при тимоме В3 [7; 18]. Важно отметить, что РТ редко ассоциируются с АИР [19]; сообщается об отсутствии МГ при карциноме вилочковой железы [20], возможно, из-за присутствия незрелых Т-клеток. Высокая распространенность АИР при

ОТ и появление аутоиммунных симптомов после постановки диагноза [18] требует чрезвычайно тщательного мониторинга состояния больных при проведении ИТ.

Молекулярные особенности ОТ и АИР

Уникальная биология опухолей вилочковой железы придает особый интерес к изучению аутоиммунных процессов из-за сильной связи с АИР, особенно с МГ. На самом деле, знания о молекулярных характеристиках МГ, связанной с тимомой, ограничены. Хорошо известно, что антитела против ацетилхолинового рецептора (АхР) обязательны для развития МГ, анти-АхР способны блокировать постсинаптическую мембрану, а также уменьшать количество АхР в нервно-мышечном соединении, что, в свою очередь, приводит к снижению реакции на ацетилхолин, клинически проявляющейся приступообразной слабостью и усталостью скелетных мышц [21].

В нескольких исследованиях изучалось, экспрессируются ли различные субъединицы ацетилхолина в тимусе, и связаны ли некоторые из них с развитием МГ, ассоциированной с тимомой. Низкие уровни экспрессии AIRE (autoimmune regulator) и АхР опухолевыми клетками соотносятся с более высоким риском развития МГ [22]. Более того, относительные уровни экспрессии РНК Foxp3 (forkhead box P3), оказались значительно выше в образцах опухолевой ткани больных без АИР по сравнению с пациентами, страдающими МГ и/или другими АИР. Следует отметить, что AIRE и Foxp3 являются факторами транскрипции, играющими важную роль в дифференцировке T-reg лимфоцитов, которые играют важную роль в подавлении иммунитета, способствуя росту опухоли [23]. Интересно, что АИР могут быть связаны со специфическими геномными изменениями, например, разбалансировкой сигнального пути NF-κB/AIRE, наблюдаемой при МГ, ассоциированной с тимомой [23].

Одно из крупнейших молекулярных исследований ОТ проведено в рамках TCGA (The Cancer Genome Atlas). Анализ 117 ОТ выявил более высокую частоту анеуплоидии в тимоме больных с МГ [13]. Кроме того, уровни экспрессии α-субъединицы АхР (CHRNA1 – neuronal acetylcholine receptor subunit alpha-1) оказались выше в образцах тимом пациентов, страдающих МГ. Нейрофиламент среднего размера (NEFM – neurofilament medium chain) – белок, обладающий сходными иммуноген-

ными свойствами с CHRNA1 и титином, – в основном, сверхэкспрессирован в подгруппах тимом А и АВ, сопровождающихся МГ. Что касается РТ, то в них, несмотря на более агрессивное биологическое поведение, обнаружено несколько опухолевых генов-супрессоров: CYLD, CBFB, CDH1, CDH11, CTCF и ZFNХ3, а также более высокая мутационная нагрузка опухоли (ТМВ) по сравнению с тимомами [13]. Представленные результаты подтверждают выводы о том, что РТ и тимомы различаются своими генетическим и эпигенетическим профилями. Действительно, результаты грандиозного транскриптомного анализа 2560 генов в 194 образцах ОТ обнаружили два разных кластера генов, отличающих РТ от тимомы [24].

В китайском исследовании 105 больных, страдающих МГ, обнаружено усиление воспалительных ответов в отличие от пациентов без АИР. Следует отметить, что у последних существенно чаще выявлялась мутация гена GTF2I [25]. На самом деле, наличие мутации GTF2I коррелирует с лучшими показателями выживаемости и, возможно, её носители могут стать кандидатами для ИТ. Мутация GTF2I обнаружена в 82 % тимом А и 74 % тимом АВ, но редко в агрессивных подтипах, тем более в РТ, в которых выявлены повторяющиеся мутации известных генов злокачественных опухолей, включая TP53, CYLD, CDKN2A, BAP1 и PBRM1 [13]. Вместе с тем экспрессия гена GTF2I, что весьма важно, ассоциируется с тяжелой токсичностью при ИТ, поэтому очевидна необходимость дальнейший изучения GTF2I в качестве биомаркера [26].

Наконец, для дифференциации тимомы от рака вилочковой железы и для понимания патогенеза МГ, изучены ещё несколько других биомаркеров: IGFBP1, KLF15, PDK4 и HIF3A. Другие АИР, такие как энцефалит или полимиозит, коррелируют с усилением анти-Ну антител, Ма2 антител и CRP5 антител или нарушением регуляции рецептора Т-клеток (TCR) и усилением экспрессии МНС-I в мышечных волокнах, но ландшафт АИР и МГ по-прежнему неизвестен [27].

Стратегия иммунотерапии ОТ

В последние годы ИИКТ произвели революцию в стратегии лечения и прогнозе нескольких солидных опухолей. У ранее леченых больных назначение ИИКТ дало 5-летнюю общую выживаемость равную 34 % при прогрессирующей меланоме, 28 % – при почечно-клеточном раке и 16 % – при

НМРЛ [15], что привело к одобрению ингибиторов анти-PD1 (anti-Programmed cell Death protein 1), ингибиторов анти-PDL1 (anti-Programmed Death Ligand 1) и ингибиторов anti-CTLA4 (anti-Cytotoxic T Lymphocyte Antigen 4) для ИТ метастатических форм заболевания. Учитывая пролонгированное действие ИИКТ при многих солидных опухолях на ИТ эпителиальных опухолей вилочковой железы, возлагаются большие надежды [4].

Связанные с иммунитетом прогностические биомаркеры

Несколько биомаркеров протестированы в качестве предикторов эффективности ИТ, тем не менее, только два одобрены в качестве биомаркеров ответа на назначение ИИКТ: I) экспрессия PD-L1 в опухолевых клетках и II) мутационная нагрузка опухоли (ТМВ), которая определяется количеством несинонимичных однонуклеотидных вариантов в области кодирования генома опухоли. Опухоли с высоким ТМВ содержат больше неоантигенов, усиливающих иммунный ответ, что приводит к повышению эффективности ИТ, как это показано в предыдущих исследованиях. Кроме того, для активации иммунной системы требуется высокое содержание инфильтрирующих опухоль лимфоцитов (TILs) для достижения лучшего ответа на лечение [28].

Экспрессия PD-L1 наблюдается более чем в 90 % эпителиальных клеток нормальной вилочковой железы и широко исследовалась в ОТ в связи с агрессивностью их биологического поведения. На материале из 100 тимом и 69 РТ высокая экспрессия PD-L1 и FOXP3+T reg ассоциировалась с более высокой степенью злокачественности новообразований. В других исследованиях экспрессия PD-L1 в тимоме варьировала от 23 % до 92 % опухолевых клеток, а в РТ – от 36 % до 100 % опухолевых клеток. Действительно, ряд клинических и патологических особенностей (а именно: молодой возраст, распространенная стадия заболевания согласно классификации М-К, невозможность радикального удаления и неoadъювантная терапия тимомы) коррелировал с высокой экспрессией PD-L1. Напротив, корреляция с морфологическими подтипами остается неясной. До сих пор не представлены достоверные данные относительно показателей выживаемости, с учетом того, что в некоторых исследованиях высокая экспрессия PD-L1 коррелировала с лучшей выживаемостью, а в других – с плохими исходами. Кроме экспрессии PD-L1 изучена выраженность инфиль-

трации опухолевой ткани TILs, хотя и на ограниченном материале. R. Higuchi с коллегами исследовали экспрессию PD-L1 и выраженность TILs в хирургических препаратах у 39 больных тимомы и РТ. Экспрессия PD-L1 выше 1 % зарегистрирована в 54 % образцов с различным распределением среди подтипов ОТ: B2 > B3 > PT > B1 > AB > A. Определена высокая инфильтрация (84 %) CD8+ среди CD3+ TILs, которая равномерно распределилась среди всех случаев. Высокая экспрессия PD-1 в TILs обнаружена в 23–62 % PTCS без какой-либо предиктивной или прогностической значимости [29-31].

Интересно то, что TMB в ОТ является одним из самых низких среди злокачественных опухолей. Вопрос о том, является ли PD-L1 лучшим прогностическим биомаркером, остается спорным из-за ухудшения состояния многих больных, несмотря на проведение ИТ. Более благоприятное лечебное действие лучше при агрессивных тимоме B2 или B3 подтипов, хотя высокая распространенность АИР затрудняет использование ИИКТ.

Эффективность ИТ в клинических исследованиях

ИИКТ изучены в нескольких клинических исследованиях ОТ. В одно групповом исследовании II фазы 40 больным рецидивирующим РТ проведено лечение пембролизумабом – гуманизированным антителом IgG4, таргетированным на рецептор PD-1. Пациенты с АИР в анамнезе в исследование не включались. Общая частота ответов (ORR) наблюдалась в 22,5 % случаев. Контроль над заболеванием был достигнут у 30 (75 %) пациентов с медианой продолжительности ответа – 3 года. Медиана выживаемости без прогрессирования (PFS- progression free survival) составила 4,2 мес., а медиана общей выживаемости (ОВ) – 24,9 мес.

Однолетние PFS и ОВ достигли 29 % и 71 %, соответственно, а 5-летняя ОВ составила 8 %. Высокая, не менее 50 %, экспрессия PD-L1 в опухолевых клетках отмечена у 10 (25 %) пациентов, что ассоциировалось с более длительной выживаемостью: медиана PFS 24 против 2,9 мес.; медиана ОВ не достигнута по сравнению с 15,5 мес. При экспрессии PD-L1 опухолевыми клетками менее 50 % только у 3 из 27 пациентов был достигнут ответ. Сигнатура IFN- γ , оцененная с помощью анализа Nanostring, коррелировала с ответом на терапию пембролизумабом, напротив мутация TP53, зарегистрированная в 36 % опухолей, ассоциировалась с более низкой экспрессией PD-L1 и более короткой ОВ. Интересно, что после рецидива заболевания 4 больным, у одного из них через 2 года после завершения терапии пембролизумабом, пембролизумаб назначался повторно с 2 ответами на лечение [32].

J. Cho с коллегами провели второе клиническое исследование с аналогичным дизайном, изучив эффективность пембролизумаба у 26 больных рецидивирующим РТ и у 7 пациентов рецидивирующей тимомой (подтип B1-4, подтип B2 / B3-1 и подтип B3-1). У трех больных в анамнезе была МГ. ORR составил 19,2 % у больных РТ и 28,6 % у пациентов с тимомой. Подобным образом, из 26 больных РТ у 5 (19 %) достигнут частичный ответ, а у 14 (54 %) – стабилизация заболевания. Опухоли с высокой экспрессией PD-L1 лучше поддавались лечению. Медиана продолжительности ответа у пациентов с тимомой не достигнута, у больных РТ составила 9,7 мес. Медиана PFS составил 6,1 мес. в обеих группах. Медиана ОВ составила 14,5 мес. для страдающих РТ и не была достигнута у пациентов с тимомой (табл. 1) [33].

Авелумаб, человеческое антитело IgG1 против PD-L1, изучен у 7 больных тимомой и 1РТ без ауто-

Таблица 1. Клинические исследования иммунотерапии эпителиальных опухолей вилочковой железы

Автор / год	Фаза / N	Препарат	RR / DCR (%)	Медиана PFS (мес.)	Медиана ОВ (мес.)	irAEs $\geq$ 3 ст. (%)
Giaccone et al. (33)	II / 40 РТ	Пембролизумаб	23 / 76 %	4,2	24,9	15 %
Cho et al. (34)	II / 40 РТ и 7Т	Пембролизумаб	19 / 73 % 29 / 100 %	6,1	14,5 Не достигнута	15,4 % 71,4 %
Katsuya et al. (36)	II / 13 РТ	Ниволумаб	0 / 38 %	3,8	11,3	13 %
Heery et al. (35)	I / 7 Т 1 РТ	Авелумаб	5 %	50	-	63 %

Примечание: N – количество больных; РТ – рак тимуса; Т – тимомы; RR / DCR – объективный ответ; PFS – выживаемость без прогрессирования; ОВ – общая выживаемость; irAEs – нежелательные явления, связанные с иммунотерапией.

иммунных состояний в анамнезе. Среди пациентов с тимомой зарегистрированы следующие морфологические подтипы: B3-2, B2 / B3-1, B2-2 и B1-1. У четырех (57 %) из 7 больных тимомой получен объективный ответ, включая подтвержденный частичный ответ у 2 (29 %) пациентов. Следует отметить, что значительное уменьшение размеров опухоли наблюдалось уже после одной дозы авелумаба у трех больных [34].

Наконец, в японском исследовании II фазы оценивалась роль ниволумаба в лечении пациентов с неоперабельными или рецидивными карциномами вилочковой железы. Из них у 11 пациентов зарегистрирована стабилизация заболевания, в том числе у пяти больных в течение 24 или более недель. Медиана PFS и медиана ОВ составили 3,8 мес. и 14,1 мес., соответственно. Дальнейшее включение пациентов в исследование прекращено досрочно на первом этапе из-за того, что ни у одного из них не достигнуто объективного ответа [35].

Усиление аутоиммунной токсичности

Активация иммунитета увеличивает риск развития нежелательных побочных явлений, связанных с ИТ (irAE – immune-related adverse events). Частота связанных с лечением нежелательных явлений в рассматриваемых исследованиях относительно высока по сравнению с результатами ИТ других злокачественных новообразований, таких как меланома, НМРЛ, плоскоклеточный рак головы и шеи и уротелиальная карцинома, где частота irAE 3 и более степени тяжести колеблется от 3 % до 9,7 % [36].

Среди 40 больных в исследовании G. Giaccone и соавт., получавших пембролизумаб, у 6 (15 %) развились серьезные АИР, а у 4 (10 %) имели место более одного состояния: в двух наблюдениях – полимиозит и миокардит; в одном случае – панкреатит, гепатит и сахарный диабет; в одном наблюдении – буллезный пемфигOID (аутоиммунное отслаивание участков эпидермиса); в одном случае – полимиозит и гепатит; и, наконец, один случай значительного повышения уровня печеночных трансаминаз. Трем больным из-за тяжелой токсичности лечение пришлось прекратить. Пациенты, страдающие миокардитом и полимиозитом, а также буллезным пемфигOIDом, для купирования состояний нуждались в назначении кортикостероидных гормонов [33]. Следует отметить, что у одного больного с развившимся миозитом, миокардитом и исходной МГ на

протяжении 40 мес. наблюдался полный ответ [32].

В другом исследовании у 5 (71 %) из 7 пациентов с тимомой и 4 (15 %) из 26 больных РТ отмечены irAE 3 и более степени тяжести, включая гепатит – 12,1 %, миокардит – 9,1 % и МГ – 6,1 %, которая у 1 пациента была исходно; кроме того, регистрировались тиреоидит, антинейтрофильные цитоплазматические антитела, ассоциированные с быстро прогрессирующим гломерулонефритом, колитом и миоклоном. Лечение прекратили 8 (24,2 %) больных. Терапия нежелательных токсических реакций, как правило основывалась на назначении кортикостероидных гормонов и иммуноглобулинов [33].

Среди больных, получавших ниволумаб, серьезные АИР наблюдались в двух случаях: повышение уровня трансаминаз и недостаточность надпочечников [35]. Среди пациентов, получивших терапию авелумабом, нежелательные побочные явления, связанные с ИТ всех степеней отмечены у 5 (63 %) больных [34].

Особую тревогу вызывает частота возникновения миокардита, поскольку миокардит сопровождается ОТ менее чем в 1 % случаев [32]. Миокардит наблюдается у 5 % больных РТ и у 43–57 % пациентов с тимомой, включенных в клинические исследования терапии ИИКТ [26; 34; 35]. Данный факт подтвержден и в нескольких продолжающихся исследованиях ИТ эпителиальных опухолей вилочковой железы [36].

Миозит наблюдался у 8 % пациентов с РТ, получавших пембролизумаб, и более чем у половины пациентов с тимомой, включенных в исследование по увеличению дозы авелумаба [26]. Мышечная токсичность объясняется существованием клонов TCR и повышенной экспрессией МНС-I в мышечных волокнах с воспалительными инфильтратами макрофагов и лимфоцитов после лечения ИИКТ. Следует отметить, что у пациентов, у которых развился миозит, не обнаружено специфических антител до и после терапии ИИКТ [37].

МГ часто сопутствующая ОТ в качестве нежелательных побочных явлений, связанных с ИТ отмечена у 3–14 % больных ОТ, получавших пембролизумаб [26; 33]. Как объяснялось выше, для развития МГ необходимы антитела против AхR, а также антитела к MuSK и Lrp4 [37]. Интересно, что чистая аплазия эритроцитов, описываемая как наиболее распространенная АИР после МГ в исследованиях по ИТ эпителиальных опухолей вилочковой железы, не регистрировалась.

Продолжающиеся клинические исследования

При тимоме В1/В2 подтипа ИТ не назначается из-за высокой распространенности АИР [4] и не должна проводиться без всестороннего обсуждения рисков на многопрофильном онкологическом консилиуме. В настоящее время проводится несколько клинических исследований эффективности использования ИИКТ как в монотерапии, так и в комбинации. В Европе EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) и Европейская платформа торакальной онкологии начали исследование II фазы NIVOTHYМ для изучения эффективности ниволумаба или его комбинации с ипилимумабом у больных прогрессирующей, рефрактерной тимомой В3 подтипа или РТ с планируемой строгой регистрацией АИР (NCT03134118). В Онкологическом центре MD Anderson проводится исследование фазы I/II с применением пембролизумаба при РТ и тимоме (NCT03295227). Национальный институт рака (NCI) разработал протокол II фазы для оценки

эффективности и токсичности ИТ авелумабом при тимоме и РТ, (NCT03076554) (табл. 2).

Недавно опубликованы предварительные результаты протокола CAVEATT – исследования по изучению сочетанного назначения авелумаба с акситиниба, показавшие частичный ответ и стабилизацию заболевания в 40 % и 60 %, соответственно, с медианой PFS – 7,9 мес. и приемлемым профилем токсичности [38]. Кроме того, изучаются комбинации ИИКТ с ингибиторами тирозин-киназы (сунитинибом или ленватинибом) или с ингибитором индолеамина 2,3-диоксигеназы-1 (IDO – indoleamina 2,3-dioxigenasa-1), вследствие важности данных сигнальных путей в ОТ. Следует отметить, что у больных, получавших комбинацию пембролизумаба и эпакадоската до прекращения исследования, не было зарегистрировано никаких неожиданных результатов, полученных при меланоме [32]. Новой изучаемой комбинацией в терапии ОТ является биспецифическое однодоменное Fc-слитое анти-тело (PD-L1/CTLA4) KN046 (NCT04469725). Наконец, данные о преимуществах неоадьювантного

Таблица 2. Продолжающиеся клинические исследования иммунотерапии эпителиальных опухолей вилочковой железы

NCT/ фаза	Название, количество больных (N)	Препарат	Тип опухоли	Конечные точки исследования
NCT03076554 / II	NCI, N = 55	Авелумаб	РТ, тимоме	Безопасность, уровень ответа
NCT03134118 / II	NIVOTHYМ, N = 50\50	Ниволумаб / Ниволумаб + Ипилимумаб	РТ, тимоме В3	PFS
NCT03295227 / I–II	MD Anderson Cancer Center, N = 30	Пембролизумаб	РТ, тимоме	Дозо-лимитирующая токсичность
NCT04321330 / II	ML41253, N = 34	Атезолизумаб	РТ	Уровень ответа
NCT04417660 / II	Maryland, N = 38	Бинтрафасп Альфа	РТ, тимоме	Уровень ответа
NCT03463460 / II	NCI, N = 40	Пембролизумаб + Сунитиниб	РТ	Уровень ответа
NCT04710628 / II	PECATI, N = 43	Пембролизумаб + Ленватиниб	РТ, тимоме	PFS
NCT02364076 / II	Georgetown University, N = 45	Пембролизумаб + Эпакадостат	РТ	Уровень ответа
NCT03583086 / I–II	Vanderbilt-Ingram Cancer Center, N = 177	Ниволумаб + Вороланиб	РТ	Безопасность, уровень ответа
NCT04234113 / I–Ib	Sotio, N = 96	Пембролизумаб и SO-C101 (IL-15/IL-15R α)	РТ	Дозо-лимитирующая токсичность
NCT04469725 / II	Jiangsu, N = 66	KN046 (PD-L1/CTLA4 bispecific single domain Fc protein antibody)	РТ	Уровень ответа.
NCT03858582 / II	Samsung Medical Center, N = 40	Пембролизумаб в сочетании с неоадьювантной и адьювантной химиотерапией	РТ, тимоме	Выраженный патологический ответ

Примечание: РТ – рак тимуса; PFS (progression-free survival) – выживаемость без прогрессирования.

и адъювантного подходов к ИТ солидных опухолей легли в основу исследований по оценке их эффективности в лечении ОТ, например, применительно к пембролизумабу (NCT03858582) (табл. 2).

Существующие проблемы ИТ

Поскольку пациенты с ОТ имеют повышенный риск развития связанных с лечением нежелательных явлений, это важный аспект, который следует учитывать при отборе кандидатов для ИТ. Необходимы некоторые подходы к снижению риска irAEs и повышению безопасности ИТ эпителиальных опухолей вилочковой железы.

В зависимости от гистологических характеристик для каждого морфологического подтипа вероятность развития АИР различна. Степень инфильтрации лимфоцитами опухоли отличается от В1 – богатой лимфоцитами до В3 – бедной лимфоцитами. Кроме того, с каждым морфологическим подтипом связаны различные молекулярные профили [13]. Известно, что ранее обнаруженные аутоантитела против АхР и В-клеточная лимфопения, изученные при тимоме, коррелируют с более высоким риском развития миозита при назначении авелумаба [39]. Кроме того, сверхэкспрессия CHRNA1 и RYR3 (Ryanodine receptor type 3) присутствует в тимоме с клиникой МГ [13], что связано со способностью опухолевых клеток секретировать функциональные белки, имитирующие не опухолевые клетки [37]. Отличительной чертой таких опухолей является их связь с аутоиммунитетом, осуществляемая через сверхэкспрессию мышечных аутоантигенов и повышенную анеуплоидию [13].

Имеются данные о проблемах повторного назначения ИИКТ больным с развившимся irAE на фоне предшествующей ИТ. В некоторых ретроспективных исследованиях отмечено до 55 % таких случаев irAE, но не столь выраженных, как при первоначальном лечении [40]. Однако данный сценарий недостаточно изучен при тимоме из-за высокой вероятности развития АИР. Тщательный мониторинг и молекулярное профилирование АИР в ОТ открывают возможности для включения пациентов

с данной патологией в клинические исследования.

Такая тактика изучена у больных меланомой, получавших ипилимумаб; из 30 пациентов с прогрессирующей меланомой, страдающих различными АИР, такими как болезнь Грейвса, болезнь Крона и ревматоидный артрит у 27 % отмечено обострение АИР, у 33 % зарегистрировано развитие новых irAE, в то время как у половины больных лечение прошло без обострения старых и возникновения новых аутоиммунных состояний [41]. Наконец, в качестве нового подхода предложено сочетание ИИКТ с селективными иммунодепрессантами, предотвращающего вспышки АИР [42], которое должно быть глубоко изучено при ОТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Иммунотерапия представляет собой новый подход к лечению распространенных эпителиальных опухолей вилочковой железы, хотя её внедрение в повседневную клиническую практику представляется сложной задачей, что обусловлено особой биологией данных злокачественных новообразований. Несмотря на то, что частота связанных с лечением нежелательных явлений выше при тимоме по сравнению с карциномой тимуса, больные раком вилочковой железы также подвержены риску развития иммунной токсичности. Тем не менее, повторное назначение ИИКТ возможно, но требует очень тщательного мониторинга аутоиммунных расстройств. Многообещающими представляются новые комбинации ИТ и таргетной терапии. На наш взгляд глубокое понимание молекулярно-генетического и иммунного ландшафта эпителиальных опухолей вилочковой железы и взаимодействия ИИКТ с иммунной системой является ключом к повышению эффективности и предотвращению побочного аутоиммунного действия ИТ. Всестороннее решение существующих проблем, несомненно, позволит открыть новые возможности лекарственного лечения этого редкого и трудного заболевания.

Список источников

1. Venuta F, Anile M, Diso D, Vitolo D, Rendina EA, De Giacomo T, et al. Thymoma and thymic carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010 Jan;37(1):13–25. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2009.05.038>
2. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. Introduction to The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart. *J Thorac Oncol*. 2015 Sep;10(9):1240–1242. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000663>

3. Marx A, Ströbel P, Badve SS, Chalabreysse L, Chan JKC, Chen G, et al. ITMIG consensus statement on the use of the WHO histological classification of thymoma and thymic carcinoma: refined definitions, histological criteria, and reporting. *J Thorac Oncol.* 2014 May;9(5):596–611. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000154>
4. Benitez JC, Besse B. Narrative review of immunotherapy in thymic malignancies. *Transl Lung Cancer Res.* 2021 Jun;10(6):3001–3013. <https://doi.org/10.21037/tlcr-20-1222>
5. Masaoka A, Monden Y, Nakahara K, Tanioka T. Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. *Cancer.* 1981 Dec 1;48(11):2485–2492. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19811201\)48:11<2485::aid-cnrcr2820481123>3.0.co;2-r](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19811201)48:11<2485::aid-cnrcr2820481123>3.0.co;2-r)
6. Колбанов К. И., Пикин О. В., Рябов А. Б., Глушко В. А. Опухоли средостения: классификации. *Онкология. Журнал им. П. А. Герцена.* 2019;8(6):471–478. <https://doi.org/10.17116/onkolog2019061471>
7. Hishida T, Nomura S, Yano M, Asamura H, Yamashita M, Ohde Y, et al. Long-term outcome and prognostic factors of surgically treated thymic carcinoma: results of 306 cases from a Japanese Nationwide Database Study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016 Mar;49(3):835–841. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezv239>
8. Meurgey A, Girard N, Merveilleux du Vignaux C, Maury JM, Tronc F, Thivolet-Bejui F, et al. Assessment of the ITMIG Statement on the WHO Histological Classification and of the Eighth TNM Staging of Thymic Epithelial Tumors of a Series of 188 Thymic Epithelial Tumors. *J Thorac Oncol.* 2017 Oct;12(10):1571–1581. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2017.06.072>
9. Girard N, Ruffini E, Marx A, Faivre-Finn C, Peters S, ESMO Guidelines Committee. Thymic epithelial tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015 Sep;26 Suppl 5:v40–55. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv277>
10. Okuma Y, Saito M, Hosomi Y, Sakuyama T, Okamura T. Key components of chemotherapy for thymic malignancies: a systematic review and pooled analysis for anthracycline-, carboplatin- or cisplatin-based chemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2015 Feb;141(2):323–331. <https://doi.org/10.1007/s00432-014-1800-6>
11. Thomas A, Rajan A, Berman A, Tomita Y, Brzezniak C, Lee MJ, et al. Sunitinib in patients with chemotherapy-refractory thymoma and thymic carcinoma: an open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015 Feb;16(2):177–186. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71181-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71181-7)
12. Zucali PA, De Pas T, Palmieri G, Favaretto A, Chella A, Tiseo M, et al. Phase II Study of Everolimus in Patients With Thymoma and Thymic Carcinoma Previously Treated With Cisplatin-Based Chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2018 Feb 1;36(4):342–349. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.74.4078>
13. Radovich M, Pickering CR, Felau I, Ha G, Zhang H, Jo H, et al. The Integrated Genomic Landscape of Thymic Epithelial Tumors. *Cancer Cell.* 2018 Feb 12;33(2):244–258.e10. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.01.003>
14. Mariano C, Ionescu DN, Cheung WY, Ali RH, Laskin J, Evans K, et al. Thymoma: a population-based study of the management and outcomes for the province of British Columbia. *J Thorac Oncol.* 2013 Jan;8(1):109–117. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e318276241c>
15. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Five-Year Survival and Correlates Among Patients With Advanced Melanoma, Renal Cell Carcinoma, or Non-Small Cell Lung Cancer Treated With Nivolumab. *JAMA Oncol.* 2019 Oct 1;5(10):1411–1420. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.2187>
16. Huang J, Ahmad U, Antonicelli A, Catlin AC, Fang W, Gomez D, et al. Development of the international thymic malignancy interest group international database: an unprecedented resource for the study of a rare group of tumors. *J Thorac Oncol.* 2014 Oct;9(10):1573–1578. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000269>
17. Boucher M, Dansin E, Kerjouan M, Mazieres J, Pichon E, Thillays F, et al. OA 03.01 Prevalence of Autoimmune Diseases in Thymic Epithelial Tumors (TET) Insights from RYTHMIC. *Journal of Thoracic Oncology.* 2017 Nov 1;12(11):S1748–1749. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2017.09.334>
18. Benitez JC, Boucher ME, Dansin E, Kerjouan M, Bigay-Game I, Pichon E, et al. 53P Studying autoimmune diseases with thymic epithelial tumors (TET): Real-world insight from RYTHMIC. *Annals of Oncology.* 2020 Dec 1;31:S1437. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.10.540>
19. Noël N, Le Roy A, Hot A, Saadoun D, Lazaro E, Lévesque H, et al. Systemic lupus erythematosus associated with thymoma: A fifteen-year observational study in France. *Autoimmun Rev.* 2020 Mar;19(3):102464. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102464>
20. Molina T, Bluthgen M, Chalabreysse L, Thomas de Montpréville V, Muret A, Hofman V, et al. Pathological central review of 290 thymic epithelial tumors (TET): The national network RYTHMIC experience. *Journal of Clinical Oncology.* 2016 May 20;34:8568–8568. https://doi.org/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.8568

21. Gilhus NE. Myasthenia Gravis. *N Engl J Med*. 2016 Dec 29;375(26):2570–2581. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1602678>
22. Liu Y, Zhang H, Zhang P, Meng F, Chen Y, Wang Y, et al. Autoimmune regulator expression in thymomas with or without autoimmune disease. *Immunol Lett*. 2014 Sep;161(1):50–56. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2014.04.008>
23. Guo F, Wang CY, Wang S, Zhang J, Yan YJ, Guan ZY, et al. Alteration in gene expression profile of thymomas with or without myasthenia gravis linked with the nuclear factor-kappaB/autoimmune regulator pathway to myasthenia gravis pathogenesis. *Thorac Cancer*. 2019 Mar;10(3):564–570. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.12980>
24. Benitez JC, Job B, Thomas de Montpréville V, Lacroix L, Saulnier P, Arana R, et al. Cancer activation pathways of thymic epithelial tumors (TETs) by targeted gene expression analysis. *Journal of Clinical Oncology*. 2021 May 20;39:8575. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.8575
25. Ruan X, Lu X, Gao J, Jiang L, Zhu Y, Zhou Y, et al. Multiomics data reveals the influences of myasthenia gravis on thymoma and its precision treatment. *J Cell Physiol*. 2021 Feb;236(2):1214–1227. <https://doi.org/10.1002/jcp.29928>
26. Giaccone G, Kim C, Thompson J, McGuire C, Kallakury B, Chahine JJ, et al. Pembrolizumab in patients with thymic carcinoma: a single-arm, single-centre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2018 Mar;19(3):347–355. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30062-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30062-7)
27. Lee MC, Hsiao TH, Chuang HN, Lee LW, Chi PL, Tsai HM, et al. Molecular profiling of thymoma with myasthenia gravis: Risk factors of developing myasthenia gravis in thymoma patients. *Lung Cancer*. 2020 Jan;139:157–164. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.11.007>
28. Харагезов Д. А., Лазутин Ю. Н., Златник Е. Ю., Сагакянц А. Б., Мирзоян Э. А., Милакин А. Г. и др. Биомаркеры для иммунотерапии немелкоклеточного рака легкого. Южно-Российский онкологический журнал/ South Russian Journal of Cancer. 2021;2(3):31–41. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-3-4>, EDN: YCDCWC
29. Higuchi R, Goto T, Hirotsu Y, Nakagomi T, Yokoyama Y, Otake S, et al. PD-L1 Expression and Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Thymic Epithelial Neoplasms. *J Clin Med*. 2019 Nov 1;8(11):1833. <https://doi.org/10.3390/jcm8111833>
30. Yokoyama S, Miyoshi H, Nishi T, Hashiguchi T, Mitsuoka M, Takamori S, et al. Clinicopathologic and Prognostic Implications of Programmed Death Ligand 1 Expression in Thymoma. *Ann Thorac Surg*. 2016 Apr;101(4):1361–1369. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2015.10.044>
31. Katsuya Y, Horinouchi H, Asao T, Kitahara S, Goto Y, Kanda S, et al. Expression of programmed death 1 (PD-1) and its ligand (PD-L1) in thymic epithelial tumors: Impact on treatment efficacy and alteration in expression after chemotherapy. *Lung Cancer*. 2016 Sep;99:4–10. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2016.05.007>
32. Giaccone G, Kim C. Durable Response in Patients With Thymic Carcinoma Treated With Pembrolizumab After Prolonged Follow-Up. *J Thorac Oncol*. 2021 Mar;16(3):483–485. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.11.003>
33. Cho J, Kim HS, Ku BM, Choi YL, Cristescu R, Han J, et al. Pembrolizumab for Patients With Refractory or Relapsed Thymic Epithelial Tumor: An Open-Label Phase II Trial. *J Clin Oncol*. 2019 Aug 20;37(24):2162–2170. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.77.3184>
34. Heery CR, O'Sullivan-Coyne G, Madan RA, Cordes L, Rajan A, Rauckhorst M, et al. Avelumab for metastatic or locally advanced previously treated solid tumours (JAVELIN Solid Tumor): a phase 1a, multicohort, dose-escalation trial. *Lancet Oncol*. 2017 May;18(5):587–598. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30239-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30239-5)
35. Katsuya Y, Horinouchi H, Seto T, Umemura S, Hosomi Y, Satouchi M, et al. Single-arm, multicentre, phase II trial of nivolumab for unresectable or recurrent thymic carcinoma: PRIMER study. *Eur J Cancer*. 2019 May;113:78–86. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.03.012>
36. Kumar V, Chaudhary N, Garg M, Floudas CS, Soni P, Chandra AB. Current Diagnosis and Management of Immune Related Adverse Events (irAEs) Induced by Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *Front Pharmacol*. 2017;8:49. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00049>
37. Takamori M. Myasthenia Gravis: From the Viewpoint of Pathogenicity Focusing on Acetylcholine Receptor Clustering, Trans-Synaptic Homeostasis and Synaptic Stability. *38Front Mol Neurosci*. 2020;13:86. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2020.00086>
38. Conforti F, Pala L, Catania C, Zucali P, Vigna P, Pirola S, et al. Safety and activity of Combined AVELumab with Axitinib in unresectable or metastatic Thymomas B3 and Thymic carcinomas: The CAVEATT study. *Journal of Clinical Oncology*. 2020 May 20;38:e21114. https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.e21114
39. Mammen AL, Rajan A, Pak K, Lehky T, Casciola-Rosen L, Donahue RN, et al. Pre-existing antiacetylcholine receptor autoantibodies and B cell lymphopaenia are associated with the development of myositis in patients with thymoma treated with avelumab, an immune checkpoint inhibitor targeting programmed death-ligand 1. *Ann Rheum Dis*. 2019 Jan;78(1):150–152. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213777>

40. Simonaggio A, Michot JM, Voisin AL, Le Pavec J, Collins M, Lallart A, et al. Evaluation of Readministration of Immune Checkpoint Inhibitors After Immune-Related Adverse Events in Patients With Cancer. *JAMA Oncol.* 2019 Sep 1;5(9):1310–1317. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.1022>
41. Johnson DB, Sullivan RJ, Ott PA, Carlino MS, Khushalani NI, Ye F, et al. Ipilimumab Therapy in Patients With Advanced Melanoma and Preexisting Autoimmune Disorders. *JAMA Oncol.* 2016 Feb;2(2):234–240. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.4368>
42. Haanen J, Ernstoff MS, Wang Y, Menzies AM, Puzanov I, Grivas P, et al. Autoimmune diseases and immune-checkpoint inhibitors for cancer therapy: review of the literature and personalized risk-based prevention strategy. *Ann Oncol.* 2020 Jun;31(6):724–744. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.285>

Информация об авторах:

Кит Олег Иванович – академик РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>, SPIN: 1728-0329, AuthorID: 343182, ResearcherID: U-2241-2017, Scopus Author ID: 55994103100

Харагезов Дмитрий Акимович – к.м.н., онколог, хирург, заведующий отделением торакальной онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0640-2994>, SPIN: 5120-0561, AuthorID: 733789, ResearcherID: AAZ-3638-2021, Scopus Author ID: 56626499300

Лазутин Юрий Николаевич – к.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник отдела торакоабдоминальной онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6655-7632>, SPIN: 5098-7887, AuthorID: 364457

Мирзоян Эллада Арменовна ✉ – аспирант, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0328-9714>, SPIN: 2506-8605, AuthorID: 1002948, ResearcherID: AAZ-2780-2021, Scopus Author ID: 57221118516

Милакин Антон Григорьевич – онколог отделения торакальной онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2589-7606>, SPIN: 7737-4737, AuthorID: 794734

Статешный Олег Николаевич – онколог отделения торакальной онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4513-7548>, SPIN: 9917-1975, AuthorID: 1067071

Айрапетова Тамара Георгиевна – к.м.н., хирург отделения торакальной онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 8121-4039, AuthorID: 794672

Лейман Игорь Александрович – к.м.н., врач-онколог отделения торакальной хирургии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2572-1624>, SPIN: 2551-0999, AuthorID: 735699

Гаппоева Мадина Асланбековна – онколог клинко-диагностического отделения, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0783-8626>

Витковская Виктория Николаевна – онколог клинко-диагностического отделения, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9603-1607>

Иозефи Кристиан Дмитриевич – аспирант, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5351-3251>, SPIN: 1232-3097, AuthorID: 1122592, ResearcherID: AAZ-3632-2021

Хомидов Мехруллоходжа Абдусудурович – аспирант, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0645-0937>

Участие авторов:

Кит О. И., Харагезов Д. А. – научное редактирование;

Лазутин Ю. Н. – написание текста, обработка материала;

Мирзоян Э. А., Милакин А. Г., Статешный О. Н., Айрапетова Т. Г., Лейман И. А., Гаппоева М. А., Витковская В. Н., Иозефи К. Д., Хомидов М. А. – сбор и анализ данных, техническое редактирование, оформление библиографии.