

肿瘤免疫治疗现状

焦顺昌

(中国人民解放军总医院肿瘤内科, 北京 100853)

[摘要] 近年来,肿瘤免疫治疗受到越来越多的关注,其历史源自 19 世纪,到 20 世纪 50 年代,人们认为肿瘤发生起因于免疫逃逸。从卡介苗可用于肿瘤免疫治疗到树突状细胞的发现,再到 sipuleucel-T 用于前列腺癌的治疗以及分子靶向治疗、细胞因子治疗的兴起,肿瘤的免疫治疗不断有新的突破和发现。专家预测未来 10 年,60% 的肿瘤患者主要接受免疫治疗。本文就肿瘤免疫治疗的免疫关卡、疫苗治疗、细胞治疗和免疫治疗疗效评价 4 个方面,对目前肿瘤免疫治疗的现状做一简要介绍。

[关键词] 肿瘤;免疫治疗;疫苗;细胞治疗

[中图分类号] R979.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2014)17-2039-04

Current status of tumor immunotherapy

JIAO Shun-chang

(Department of Oncology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

[Abstract] In recent years, the tumor immunotherapy becomes more and more popular. Its history can be traced back to the 19th century. In the 1950s, people think that tumor is caused by tumor immune escape. Therefore, the BCG vaccine was initially used in tumor immunotherapy, then dendritic cells were found and sipuleucel-T was used for the treatment of prostate cancer along with the rise of molecular target therapy and cytokine therapy. Many new breakthroughs and discoveries appeared in immunotherapy of tumor. Experts predicted that in the next 10 years, 60% of the patients will accept tumor immune therapy. In this article, a brief introduction of the current situation of tumor immunotherapy will be given by a discussion of 4 spots (the immune checkpoints, vaccine therapy, cell therapy and immunotherapy, and curative effect evaluation).

[Key words] tumor; immunotherapy; vaccine; cell therapy

近年来,肿瘤免疫治疗受到越来越多的关注,发表的论著也逐年增多。其实肿瘤免疫治疗的历史最早可追溯到 1890 年的 COLEY 毒素的治疗,其工作发表于 1953 年。20 世纪 50 年代由 Burnet 等提出了免疫监视学说,认为肿瘤的发生是免疫逃逸的结果,国内学者近期对其中的 T 细胞免疫监视进行了研究^[1]。60 年代发现卡介苗可用于肿瘤免疫治疗,并于 1976 年开始用于膀胱癌的治疗。1973 年由 Steinman 发现树突状细胞(DC),80 年代后逐步用于临床,并以此为基础,2010 年 FDA 批准了用于

sipuleucel-T (又称 Provenge) 用于无症状或轻微症状的转移性去势拮抗性前列腺癌的治疗。70 年代发现单克隆抗体后,迅速用于特异性的诊断,2000 年以后广泛用于多种恶性肿瘤的分子靶向治疗^[2-3]。到了 20 世纪 80 年代,细胞因子治疗开始在 90 年代成为肿瘤免疫治疗的主流,直到今天仍发挥着作用。90 年代开始肿瘤特定多肽为主的疫苗治疗,虽不断探索仍难有突破。与细胞毒药物不同,免疫治疗疗效温和而持久。Baum 认为,未来 10 年 60% 的肿瘤患者主要接受免疫治疗^[4]。下面就肿瘤免疫治疗的 4 个主要方面对现状做一介绍。

[作者简介] 焦顺昌,男,主任医师,教授,主要从事肿瘤疾病诊疗工作和研究。E-mail:jiaosc@vip.sina.com。

1 免疫关卡

肿瘤细胞周围有一个避免免疫细胞攻击的免疫抑制微环境-防止免疫杀伤的最后堡垒,是肿瘤免疫治疗失败的常见原因。包括免疫抑制细胞(如 T-调节细胞、MDSCs 等)、免疫抑制因子(如 TGF- β , FasL, PDL1, IDO 等)。针对 TGF- β 的临床研究并不顺利,一项 III 期临床研究因患者招募困难而终止(NCT00761280)^[5];其他 I~II 期临床研究正在进行。针对 T-调节细胞的治疗研究包括化疗药物的杀伤(TMZ, CTX 等)、Treg 受体的阻断性抗体(CD25, CTLA-4, GITR)、减少 Treg 聚集(CCR4 antagonistZ)等。

免疫微环境涉及多个因素,最受关注的是免疫关卡:分为免疫促进关卡和免疫抑制关卡。在 T 细胞激活的初始阶段, T 细胞激活的同时诱导 T 细胞自身表达 CTLA-4, 可以结合 DC 细胞表面 B7 分子而凋亡,导致 T 细胞初始激活失败。在激活的 T 细胞效应阶段,其表面的 PD-1 分子会结合肿瘤及周围其他细胞表面的 PD-L1 分子,导致 T 细胞凋亡。免疫抑制关卡分子常聚集于肿瘤与周围正常组织之间,形成一个“保护膜”;Pardoll 发现 EGFR 通路激活时,支气管上皮及肺癌细胞会诱导 PD-L1 的表达;实际上肿瘤细胞的其他突变也会诱导肿瘤细胞表面抑制性免疫关卡分子的表达,当激活的 T 细胞到达肿瘤部位时产生原发的免疫抵抗;同时这些激活的 T 细胞也会诱导肿瘤细胞表达 PD-L1 等抑制性免疫关卡分子,导致继发性的免疫抵抗。

目前有许多涉及免疫关卡的临床研究。Chow 在 2014 年 ASCO 上报道了 PD1 单抗 6 项、PD-L1 单抗 4 项用于 NSCLC 的临床研究,其中 III 期临床研究 3 项,针对晚期 NSCLC 的 ORR 在 10%~24%,中位生存期 7.8~12.4 个月;一年生存期 42%,2 年生存期 24%;停止给药后仍持续有效的病例生存期更长。治疗相关毒性 34%~66%,其中 3/4 级毒性 2%~6%,主要为疲劳;一项研究报道肺炎发生率 6%,这一数值并不比目前其他常规治疗高(Laura Chow);认为上述治疗改善了生存,但安全性及有效性的问题仍需进一步探讨^[6]。

在转移性去势抵抗性前列腺癌(mCRPC)的 III 期临床研究中(2014 ASCO),接受多西紫杉醇治疗失败后、CTLA-4 单克隆抗体 ipilimumab 与安慰剂对照相比显示了生存优势(HR 0.85, $P=0.053$);更多例数的 III 期临床研究正在进行^[6]。

恶性黑色素瘤近年来分子靶向治疗取得了长足的进步,抑制性免疫关卡单克隆抗体的临床研究也取得了一些进展。如在 1 861 例应用 CTLA-4 单抗 ipilimumab 治疗晚期黑色素瘤的荟萃分析显示中位生存期 11.4 个月,3 年总生存期 22%。抗 PD-1 单抗(MK-3475)在 10 mg·kg⁻¹ q2w 的临床研究中,ORR 38%~62%;特别是抗 PD-1 单抗(nivolumab)与 CTLA-4 单抗 ipilimumab 联合治疗的临床研究中,有近 10% 的 CR 病例,这是一个重要的突破。在卵巢癌的研究中(Oliver Dorigo 同样显示了 PD-1 及 PD-L1 单抗的治疗活性。针对其他抑制性免疫关卡的研究,如 CD47 阻断性抗体在动物实验中也显示了对卵巢癌细胞的抑制活性。

免疫关卡决定着 T 细胞的活化还是抑制,就像汽车的“油门”和“闸门”,起加速或减速的作用,是免疫功能固有的平衡机制。肿瘤免疫治疗中,针对免疫关卡的策略就是“抑制抑制因素”和“促进促进因素”,即阻断“抑制性关卡”、促进“活化性关卡”。如针对抑制性关卡的阻断性单抗(anti-CTLA-4, anti-PD1, anti-PDL-1)的研究取得成功,并正在进入临床应用。而针对活化性免疫关卡的研究也在进行。如 PF-05082566 研究中所针对的靶点就是 T 细胞表面的 TNF 超家族共刺激受体 CD137(4-1BB)蛋白,后者可以被抗原提呈细胞表面的配体 4-1BBL 结合进而活化 T 细胞;非阻断性单抗 anti-CD137(anti-4-1BB)可以增强 CD137(4-1BB)介导的 T 细胞活化;同时可以增强 NK 细胞介导的 C225 对鳞癌的 AD-CC 作用(ASCO2014)^[6]。针对多种肿瘤、anti-4-1BB 结合 C225、anti-4-1BB 结合 anti-PD-1 的进一步研究仍在进行。

免疫关卡药物联合其他手段治疗 NSCLC 的探索令人瞩目。如 PD-1 单抗联合铂二联化疗、联合其他分子靶向药物如贝伐单抗、EGFR-TKI、IL-21、不同免疫关卡药物之间的联合等(Laura Chow ASCO2014)^[6]。在前列腺癌的研究中发现:联合放疗、多西他赛、索坦均看到协同作用。在有效的肿瘤治疗之后(包括其他治疗及免疫治疗),肿瘤细胞 PD-L1 会表达上调,此时,加入 PD1/PD-L1 阻断性治疗对维持已产生的疗效具合理性(Drew Pardoll, ASCO2014)^[6]。由于不同治疗手段发挥作用机制、时间各有差异,因此,如何合理有序安排不同治疗手段以达低毒、协同、持久效应,尚需不断探索。

2 疫苗治疗

主要以 T 细胞可以识别的肿瘤抗原为研究重点。包括:肿瘤-睾丸抗原(CTA):是一类肿瘤相关抗原,在多种肿瘤组织中表达而在少数正常组织表达,如 MAGE, GAGE, BAGE, RAGE, LAGE, SAGE, HAGE, NY-ESO-1, SSX;分化抗原:MART1/MelanA, gp100, tyrosinase, TRP-2, PSA, CEA, idiotype;过表达抗原:p53, HER2/neu, EGFR 等;突变的肿瘤特异抗原:beta-catenin, p15, p16, caspase, MUM-, HSP70-2;病毒抗原:HPV E6/E7, EBV LMP1, HTLV 等。

特异性肿瘤疫苗的研究具有很长的历史,但一直以来并未有显著的突破。但融合蛋白技术的出现及与细胞治疗的结合改变了现状。如以疱疹病毒为载体的融合蛋白特异性肿瘤疫苗结合治疗剂量的抑制性免疫关卡抑制剂在前列腺癌、结直肠癌、乳腺癌等临床研究中,均取得了令人高兴的结果。MVA-BN-HER2 疫苗由修饰的变性 Ankara 病毒(MVA)为载体,包括 HER-2 胞外部分片段、T 细胞可识别的两个破伤风毒素片段(TTp2 和 TTP30)及启动子共同组成 HER-2 特异性的融合蛋白疫苗,可以有效激活携带 HER-2 的乳腺患者的特异性免疫攻击;更有意思的是,结合 CTLA-4 单抗治疗后,肺转移模型鼠的生存时间明显延长(ASCO2014)。

Prostvac 是由以疱疹病毒为载体的包含 PSA + 三联共刺激分子(B7-1/LFA-3/ICAM-1)融合基因构成的特异性疫苗,在针对 mCRPC 的 II 期临床研究中,OS 达 25.1 个月,而对照组为 16.6 个月。令人感兴趣的是 Prostvac + ipilimumab 初步研究结果 OS 达 34.4 个月。在化疗耐药胰腺癌类似疫苗(GVAX)治疗研究中,OS 9.7 vs 4.6 个月(HR 0.529, $P < 0.05$)。在 HPV 相关宫颈癌研究中,HPV-E6/E7 类似疫苗(ADXS11-001)研究正在进行。在不以病毒为载体,单纯融合蛋白为疫苗(如 MAGE-A3)在 NSCLC 的研究中并未看到 PFS 和 OS 的获益(Drew Pardoll, ASCO2014)。

在 NSCLC 的研究中,有用修饰的肿瘤细胞做疫苗的尝试(NCT01774578 等),但并未看到令人瞩目的结果。肿瘤细胞疫苗 + ipilimumab 对恶性黑色素瘤的临床研究正在进行。

DC 细胞做为疫苗的研究并不是一个新的话题,从其发明开始到目前不断优化,临床研究涉及多种肿瘤,在前列腺癌的研究中首先取得了突破。sipuleucel-T(Provenge®)由特异性 PAP/GM-CSF 融合蛋白

在体外诱导出特异性 DC 疫苗,再回输入体内,诱发主动性特异免疫攻击,生存期延长了 4.1 个月,2010 年由 FDA 批准用于 mCRPC 的临床治疗,在肿瘤免疫治疗历史上具有里程碑式的意义^[7]。

实际上不同手段的治疗所引起的肿瘤细胞的死亡,可以释放不同的特异抗原并诱导肿瘤特异免疫效应的产生;而免疫治疗本身所导致的肿瘤细胞的死亡也会释放更多肿瘤抗原,进而强化了已存在的特异免疫攻击效应;这种抗原的正反馈释类似于“瀑布效应”。所以,有效的免疫治疗是可以自我促进的,比细胞毒药物的治疗更合理、持久。

3 细胞治疗

免疫效应细胞的治疗尝试,自 20 世纪 80 年代末期 LAK 细胞开始在我国及其他亚洲国家和地区不断发展,但仅限于 T 细胞、NK 细胞的体外单纯扩增后回输,确切抗肿瘤疗效十分有限;即使许多“名义”上的 DC 治疗,由于缺乏特异性抗原的有效加载,并未真正发挥 DC 的抗原提呈作用;甚至某些不完善的抗原提呈可能诱导肿瘤细胞免疫弱刺激,是否会促进了肿瘤细胞的生长,也令人堪忧。sipuleucel-T 的出现改变了 DC 细胞治疗的现状。此外, NY-ESO-1 特异性 CD4 + 细胞的研究、对 TCR 的基因修饰、CAR-T(嵌合抗原受体-T 细胞)的尝试均显示了很有潜力的研究前景。

4 免疫疗效评价

肿瘤免疫疗效评价受到关注。细胞毒药物的评价标准不完全适合免疫治疗的评价。有证据显示,与细胞毒药物治疗相比,免疫治疗疗效的出现缓慢而持久(ASCO2014),免疫治疗 2 个月之内即使治疗有效影像学也有可能显示病灶增大,与免疫细胞在肿瘤细胞周围的聚集有关。传统疗效评价时间往往在治疗后 1.5~2 个月,如此会造成理解混乱;尽管参考细胞毒药物的评价标准改良的、免疫疗效专用的疗效评价标准正在建立,但此时如何确认是否真的进展并非易事。因此,有助于免疫疗效预测的生物标志物的研究也受到关注。

由于肿瘤免疫治疗具有特异性,因此免疫疗效预测生物标志物往往与特定的免疫治疗有关。如 PD-1、PDL-1 单抗治疗 NSCLC 的疗效与肿瘤细胞 PDL-1 免疫组化的表达强度有关:在抗 PDL-1 药物 MP-DL3280A 的临床研究中,所有患者的 RR 为 23%,而 IHC3+ 的患者 RR 为 83%;在抗 PD1 单抗 nivolumab 的研究中,PDL1 阳性患者 RR 为 67%,而阴

性者 RR 为 0%。组织学类型也有区别:鳞癌疗效好于非鳞癌。在卵巢癌的免疫关卡抑制剂治疗研究中,发现免疫相关的生物标志包括:白细胞总数、T 细胞总数、T 细胞在肿瘤组织中的位置、T 细胞表型、T 细胞激活状态、T 细胞表面免疫关卡表达状态、单核细胞、巨噬细胞、DC、MDSC 标志情况、趋化因子及其受体状态、HLA 型态、其他与治疗因子直接相关的特定标志(如 algenantucel-L 研究中血清抗 CALR 抗体滴度)等。免疫疗效相关标志物的研究才刚刚开始,会随着特异性免疫治疗研究的丰富而不断明朗和完善。

5 展望

免疫关卡(checkpoint)的研究方兴未艾;在与其他治疗(如手术、化疗、放疗、分子靶向治疗、疫苗、细胞治疗、不同机制免疫关卡药物治疗等)的联合应用方面具有极大的发挥空间;高效活化的过继细胞免疫疗法包括 TIL、TCR 修饰、CAR-T 等极有可能取得突破成果;继 sipuleucel-T 疫苗成功上市之后,肿瘤 DC 疫苗的研究如火如荼;以病毒为载体的融合蛋白疫苗值得期待。

目前,肿瘤治疗仍需要综合治疗。肿瘤免疫治

疗与其他治疗手段的联合应用前景广阔、相得益彰;未来,免疫治疗进一步完善之后,这一疗效稳定、持久、人性化、个体化的合理疗法必将成为防治恶性肿瘤的最重要手段。

[参 考 文 献]

- [1] 任一鑫,张嘉宁. 肿瘤逃避 T 细胞免疫监视的研究进展[J]. 中国免疫学杂志,2014,30(8):1124-1128.
- [2] 石远凯,郑博. 晚期非小细胞肺癌治疗的新趋势[J]. 中国新药杂志,2012,21(17):1985-1991.
- [3] 刘雪涛,程瑾,陈锐. 抗血液肿瘤新药研发进展[J]. 中国新药杂志,2014,23(5):495-504,509.
- [4] LEDFORD H. (2013) Immunotherapy's cancer remit widens[J]. *Nature*,2013,97(7451):544.
- [5] Clinicaltrials.gov. NCT00761280[EB/OL]. [2014-08-01]. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00761280&Search=Search>.
- [6] Asco.org. Meeting Library. 2014 ASCO Annual Meeting[EB/OL]. [2014-08-01]. <http://meetinglibrary.asco.org/subcategories/2014%20ASCO%20Annual%20Meeting>.
- [7] 顾宪奋,赵百学. 首个晚期前列腺癌免疫治疗药物 Sipuleucel-T 的研究[J]. 中国处方药,2013,12(2):44-46.

编辑:夏海波/接受日期:2014-08-10



(上接第 2038 页)

- [5] WILKE H, VAN CUTSEM E, OH SC, *et al.* RAINBOW: a global, phase III, randomized, double-blind study of ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in the treatment of metastatic gastroesophageal junction (GEJ) and gastric adenocarcinoma following disease progression on first-line platinum-and fluoropyrimidine-containing combination therapy rainbow IMCL CP12-0922 (4T-IE-JVBE) [EB/OL]. [2014-07-15]. <http://meetinglibrary.asco.org/>.
- [6] LI J, QIN S, XU J, *et al.* Apatinib for chemotherapy-refractory advanced metastatic gastric cancer: results from a randomized, placebo-controlled, parallel-arm, phase II trial[J]. *J Clin Oncol*,2013,31(26):3219-3225.
- [7] VAN CUTSEM E, DE HAAS S, KANG YK, *et al.* Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a biomarker evaluation from the AVAST randomized phase III trial[J]. *J Clin Oncol*,2012,30(17):2119-2127.
- [8] SHEN L, LI J, XU J, *et al.* Bevacizumab plus capecitabine and cisplatin in Chinese patients with inoperable locally advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: randomized, double-blind, phase III study (AVATAR study)[J]. *Gastric Cancer*,2014, [Epub ahead of print].
- [9] ABOU-ALFA GK, CAPANU M, O'REILLY EM, *et al.* A phase II study of cixutumumab (IMC-A12, NSC742460) in advanced hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*,2014,60(2):319-324.
- [10] PHILIP PA, GOLDMAN B, RAMANATHAN RK, *et al.* Dual blockade of epidermal growth factor receptor and insulin-like growth factor receptor-1 signaling in metastatic pancreatic cancer: Phase Ib and randomized phase II trial of gemcitabine, erlotinib, and cixutumumab versus gemcitabine plus erlotinib (SWOG S0727)[J]. *Cancer*,2014, [Epub ahead of print].
- [11] NAM SY, LEE HS, JUNG GA, *et al.* Akt/PKB activation in gastric carcinomas correlates with clinicopathologic variables and prognosis[J]. *APMIS*,2003,111(12):1105-1113.
- [12] YAP TA, YAN L, PATNAIK A, *et al.* First-in-man clinical trial of the oral pan-AKT inhibitor MK-2206 in patients with advanced solid tumors[J]. *J Clin Oncol*,2011,29(35):4688-4695.
- [13] SINGH PP, SINGH S. Statins are associated with reduced risk of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Oncol*,2013,24(7):1721-1730.
- [14] NAKAJIMA M, SAWADA H, YAMADA Y, *et al.* The prognostic significance of amplification and overexpression of c-met and c-erb B-2 in human gastric carcinomas[J]. *Cancer*,1999,85(9):1894-1902.
- [15] OLINER KS, TANG R, ANDERSON A, *et al.* Evaluation of MET pathway biomarkers in a phase II study of rilotumumab (R, AMG 102) or placebo (P) in combination with epirubicin, cisplatin, and capecitabine (ECX) in patients (pts) with locally advanced or metastatic gastric (G) or esophagogastric junction (EGJ) cancer [EB/OL]. [2014-07-15]. <http://meetinglibrary.asco.org/>
- [16] PARDOLL DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Cancer*,2012,12(4):252-264.
- [17] LEE J, LIM DO H, KIM S, *et al.* Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: the ARTIST trial[J]. *J Clin Oncol*,2012,30(3):268-273.

编辑:夏海波/接受日期:2014-08-01

