

食管癌免疫治疗研究进展

周益臣, 马代远

基金项目: 四川省卫生健康委员会重点科研课题(编号:17ZD006)

作者单位: 637000 四川, 川北医学院附属医院肿瘤科

作者简介: 周益臣(1991-), 男, 在读硕士研究生, 研究方向: 食管癌免疫治疗。E-mail: 18034716933@163.com

通讯作者: 马代远(1976-), 男, 医学博士, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向: 胸部肿瘤综合治疗。E-mail: mdylyx@163.com



马代远, 肿瘤学博士, 主任医师, 教授, 川北医学院硕士研究生导师, 川北医学院附属医院肿瘤科副主任。中华医学会放射肿瘤治疗学分会全国青年委员, 中国老年学与老年医学会肿瘤康复分会常委兼青委会副主任委员, 西部放射治疗协会青委会常委兼副秘书长, 四川省医学会放射肿瘤学专委会副主任委员, 四川省医学会医学科研管理专委会副主任委员, 四川省肿瘤学会常务理事, 四川省肿瘤学会鼻咽癌、肺癌专委会副主任委员, 四川省抗癌协会肿瘤药物治疗专委会常委。四川省卫健委第十二批学术技术带头人。长期从事胸部肿瘤综合治疗临床工作, 在中晚期肺癌、食管癌非手术治疗方面积累了丰富的临床经验。以胸部肿瘤放射治疗联合靶向、免疫治疗以及胸部肿瘤非常规分割放疗和放化疗并发症防治为主要研究方向。先后以项目负责人身份主持四川省科技厅课题、教育厅重点课题、卫健委重点课题多项, 第一主研国家自然科学基金项目1项, 参与省部级课题多项。已发表文章60余篇(其中SCI 7篇), 副主编教材1部, 参译专著1部, 参编教材2部, 以第一完成人获四川省医学科技奖、南充市科技进步二等奖各1项。

联合靶向、免疫治疗以及胸部肿瘤非常规分割放疗和放化疗并发症防治为主要研究方向。先后以项目负责人身份主持四川省科技厅课题、教育厅重点课题、卫健委重点课题多项, 第一主研国家自然科学基金项目1项, 参与省部级课题多项。已发表文章60余篇(其中SCI 7篇), 副主编教材1部, 参译专著1部, 参编教材2部, 以第一完成人获四川省医学科技奖、南充市科技进步二等奖各1项。

【摘要】 食管癌是消化系统最常见的恶性肿瘤之一, 治疗方式主要包括内镜、手术、放疗和化疗, 这些传统治疗手段虽在临床应用多年, 但其对食管癌的总体疗效仍不尽人意。免疫治疗作为近年来癌症治疗领域的新星, 主要包括免疫检查点抑制剂、肿瘤疫苗和过继性细胞免疫治疗, 在多种恶性肿瘤的治疗中展示了令人鼓舞的疗效。目前食管癌免疫治疗的多项临床研究正在进行, 初步研究结果显示免疫治疗在食管癌治疗中相当具有潜力, 但也存在不少问题。该文就近年来食管癌免疫治疗的研究进展进行综述。

【关键词】 食管癌; 免疫治疗; 免疫检查点抑制剂; 肿瘤疫苗; 过继性细胞免疫治疗

【中图分类号】 R 735.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-3806(2019)04-0354-07

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2019.04.02

Research progress in immunotherapy of esophageal cancer ZHOU Yi-chen, MA Dai-yuan. Department of Oncology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Sichuan 637000, China

【Abstract】 Esophageal cancer is one of the most common malignant tumors of the digestive system. Main therapies for esophageal cancer include endoscopy, surgery, chemotherapy, and radiotherapy. These traditional treatments have appreciated clinical effects for many years, but the overall efficacy is still unsatisfactory. As a shining star of the field recently, immunotherapies, including immune checkpoint inhibitors, tumor vaccines and adoptive cellular immunotherapy, have shown encouraging effects in the treatment of various malignant tumors. At present, multiple clinical studies of immunotherapy for esophageal cancer are ongoing, these studies indicate that immunotherapy might have a great potential in the treatment of esophageal cancer. However, there are still many problems in immunotherapy. This article reviews the progress of immunotherapy for esophageal cancer in recent years.

【Key words】 Esophageal cancer; Immunotherapy; Immune checkpoint inhibitors; Tumor vaccines; Adoptive cellular immunotherapy

食管癌是常见的消化道肿瘤之一,其发病率和病死率在所有恶性肿瘤中分别排名第8位和第6位,2012年全球有40万人死于食管癌,其已成为世界上最致命的癌症之一^[1,2]。中国95%以上食管癌为鳞状细胞癌^[3],其主要危险因素为饮酒、吸烟和炎症引起的慢性刺激^[4],主要治疗方法包括手术切除、化疗和放射治疗等。虽然近年来食管癌的新辅助治疗、微创手术治疗和现代精确放射治疗等方面取得了一定的进展,但遗憾的是其总体疗效仍不够理想,5年生存率在30%左右^[5]。随着国内外学者对肿瘤免疫学研究的逐步深入,免疫治疗作为一种新的治疗方式使癌症治疗方法发生了巨大的转变,成为肿瘤研究的热点。本文对近年来免疫检查点抑制剂、肿瘤疫苗及过继性细胞免疫治疗(ACT)等免疫治疗方式在食管癌中的临床研究进展作一综述。

1 免疫检查点抑制剂

免疫检查点有许多与免疫系统相连的抑制途径,这些通路对于维持自身免疫耐受和调节外周组织生理免疫反应的持续时间和幅度至关重要,在生理情况下,共刺激分子与免疫检查点分子保持平衡,从而最大程度减少对周围正常组织的损害。现在已经明确的是,肿瘤细胞会选择某些免疫检查点通路作为免疫抵抗的主要途径,尤其是针对肿瘤抗原的特异性T细胞。由于许多免疫检查点是由配体-受体相互作用启动的,它们很容易被抗体所阻断,或者被重组配体及受体所调控。细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4,CTLA-4)抗体是第一类获得美国食品药品监督管理局(food and drug administration,FDA)批准的免疫治疗药物。后续研究者们还发现了其他免疫检查点蛋白的阻滞剂,如程序性细胞死亡蛋白1(programmed cell death protein-1,PD-1)抑制剂,它能广泛而多样地增强抗肿瘤免疫,还能产生持久的临床效应^[6]。

1.1 PD-1/PD-L1抑制剂 PD-1又称CD279,是CD28家族成员的细胞表面蛋白,它作为一种负性共刺激分子,于染色体2q37的PDCD1基因进行编码,有细胞外区、疏水性跨膜区、细胞质区,包含两个基序:免疫受体酪氨酸抑制基序(ITIM)和免疫受体酪氨酸转移序列(ITSM)^[7,8]。在正常生理条件下,其主要功能是抑制效应T细胞的活性,促进调节性T细胞(Treg)的发育,防止外周组织免疫反应的过度刺激。PD-1不仅可以表达于活化的T细胞,尤其是肿瘤浸润的T淋巴细胞,还可以表达于B细胞、自然杀伤细胞和单核细胞等。PD-1主要有两种配体:细胞程式死亡-配

体1(programmed cell death-ligand 1,PD-L1)和细胞程式死亡-配体2(programmed cell death-ligand 2,PD-L2)。PD-L1可广泛表达于肿瘤细胞和肿瘤浸润巨噬细胞,还可表达于免疫细胞,如T细胞、B细胞、巨噬细胞、调节性T细胞(Treg)、树突状细胞以及一些非免疫细胞,如血管内皮细胞和胰腺细胞;而PD-L2在很大程度上是限于抗原呈递细胞,如巨噬细胞和树突细胞^[9]。当PD-1与其配体结合后,能够负性调节T细胞受体信号,持续激活PD-1通路,抑制T细胞的活化和增殖,并诱导其凋亡^[10]。封锁PD-1和PD-L1相互作用,可以恢复T细胞的活性,增强免疫反应,减少肿瘤细胞的转移,缩小肿瘤体积。据相关文献^[11-13],PD-L1表达水平与临床预后的关系在食管癌、肺癌、乳腺癌、胃癌、胰腺癌、肾癌、膀胱癌、卵巢癌和黑色素瘤等肿瘤研究中均有报道,结果显示PD-L1的高表达与胃癌、肝细胞癌、肾癌、食管癌、胰腺癌、卵巢癌和膀胱癌的不良预后有关,在乳腺癌和默克尔细胞癌中有更好的临床预后关系,而在肺癌、结直肠癌和黑色素瘤中的预后价值有争议。Huang等^[14]从食管癌患者外周血中分离得到的髓源性抑制细胞(MDSCs),经检测其PD-L1水平表达呈上调状态。另外,有研究显示,对于PD-1及其配体表达水平较高的患者,其疾病预后更差^[15,16]。因此,抑制PD-1/PD-L1通路可能对食管癌的治疗有一定的意义。但也有学者认为,食管鳞癌中高表达的PD-L1或许提示相对较好的预后,因为PD-L1的高表达不一定代表着免疫抑制,还可能提示正在进行免疫应答^[17]。PD-L1的表达水平与免疫治疗的敏感性有一定的关系,高表达的PD-L1可抑制机体产生有效的抗肿瘤免疫反应,因此高表达PD-L1的食管鳞癌患者也许对PD-1/PD-L1抑制剂更为敏感。目前针对食管鳞癌中PD-1/PD-L1通路开展的临床研究多以Pembrolizumab和Nivolumab两种药物为代表^[18,19]。KEYNOTE-028项目是Pembrolizumab用于PD-L1阳性的进展期食管癌或胃食管癌交界腺癌的多中心Ib期研究,对83例晚期食管癌或胃食管结合部癌患者进行了筛选,其中37例(44.6%)患者PD-L1表达阳性,最终入组23例患者,其中食管鳞癌18例(78%)中11例(48%)接受Pembrolizumab为4线及以上的治疗,用药直至疾病进展或出现无法耐受的毒性反应,最长用药时间达到了2年;总体客观缓解率为30%(腺癌40%,鳞癌29%),12例(52%)患者的肿瘤大小有一定程度缩小,4例患者病情持续缓解,提示Pembrolizumab对PD-L1阳性的食管癌具

有一定的抗肿瘤作用,且毒副反应可耐受。Kudo 等^[20]报道了 Nivolumab 用于晚期食管鳞癌标准化疗失败患者的多中心单臂 II 期研究,入组的 65 例食管鳞癌患者至少经过二线治疗,64 例患者可评估原发性终点,1 例患者因患多种原发肿瘤被排除在外,其中 44 例(67.7%)已行食管癌切除术,44 例(67.7%)已经接受放疗,均接受 Nivolumab 静脉用药(3 mg/kg,1 次/2 周),直至疾病进展或出现无法耐受的毒性反应,最多治疗 2 年;结果显示,Nivolumab 单药治疗在晚期食管癌患者中取得较好的效果,客观缓解率为 17.2%,疾病控制率为 42%,且安全性较好,中位总生存期为 12.1 个月,中位无进展生存期为 1.51 个月,45.3% 患者的生存期达到了 1 年,17.2% 患者的生存期达到了 2 年;主要不良反应为肺部感染,发生呼吸困难和低钠血症等 4 级不良反应各 1 例,无治疗相关死亡病例发生,该研究提示 Nivolumab 可作为经过多次标准化疗失败的晚期食管鳞癌的一种治疗方案。Huang 等^[21]报道了一项国产 PD-1 单抗 SHR-1210 用于二线及以上治疗晚期食管鳞癌的 I 期研究,纳入了经过一次系统治疗后疾病进展或复发的食管鳞癌患者 30 例,治疗至疾病进展或出现不可耐受的毒性反应,结果显示研究对象的客观缓解率为 33.3%,疾病控制率为 56.7%,中位无进展生存期为 3.6 个月,所有级别的不良反应发生率为 83.3%,其中 3 级不良反应为 10%,未发生 4~5 级不良反应,无治疗相关死亡。近期,Huang 等^[22]又报道了国产 PD-1 单抗 SHR-1210 在进展期胃癌或胃食管结合部腺癌 I 期试验中的疗效和安全性,并探讨了生物标志物[PD-L1 表达、错配修复状态、肿瘤突变负荷(TMB)、乳酸脱氢酶(LDH)水平]与 SHR-1210 疗效的关系,研究纳入经过一次及以上系统治疗的复发性或转移性晚期胃癌/胃食管结合部腺癌患者 30 例,治疗至疾病进展或出现不可耐受的毒性反应,结果显示研究对象的客观缓解率为 23.3%(1 例完全缓解,6 例部分缓解),疾病控制率为 43.3%,中位无进展生存期为 8.0 周,PD-L1 阳性和 PD-L1 阴性肿瘤的客观缓解率分别为 23.1%(3/13)和 26.7%(4/15),20 例(66.7%)患者有错配修复状态,客观缓解率为 30.0%;突变负荷较高的患者的反应优于突变较少的患者,但差异无显著性($P=0.628$);30 例患者中 10 例(33.3%)患者的 LDH 水平变化大于基线水平的 10%,其余 20 例(66.7%)患者的 LDH 相对变化小于基线水平的 10%,结果显示 LDH 改变 >10% 的患者中有 9 例(90%)发生病情进展,而 LDH 改变 <10% 的患者中有 8 例(40%)

发生疾病进展,提示 LDH 的变化波动增大者更可能发生疾病进展,研究结果提示国产 PD-1 单抗 SHR-1210 对我国晚期食管鳞癌、胃癌和胃食管结合部腺癌患者均有较好的疗效。KEYNOTE-181 研究还报道了 Pembrolizumab 用于二线治疗晚期或转移性食管癌或食管胃交界性腺癌患者的疗效和安全性,该研究按照 1:1 随机配对法将 628 例晚期或转移性食管腺癌或鳞状细胞癌患者分为 Pembrolizumab 单药(200 mg)治疗组和单药化疗组(化疗药物包括多西他赛、紫杉醇或伊立替康)。结果显示,在 222 例 PD-L1CPS \geq 10 的患者中,Pembrolizumab 单药组的中位总生存期为 9.3 个月,而单药化疗组的中位总生存期为 6.7 个月;对于 401 例食管鳞癌患者,Pembrolizumab 单药组的中位总生存期为 8.2 个月,而单药化疗组的中位总生存期为 7.1 个月,生存期均明显改善;但对于意向性治疗(ITT)人群而言,虽然 Pembrolizumab 单药组与单药化疗组的中位总生存期均为 7.1 个月,但有临床获益的趋势;Pembrolizumab 单药组 18 个月的总体生存率为 18%,而单药化疗仅为 10%,在安全性方面,Pembrolizumab 单药组的治疗相关不良事件发生率(64.3% vs 86.1%)和 3~5 级不良事件发生率(18.2% vs 40.9%)均显著低于单药化疗组,这是 PD-1 单抗首次在食管癌免疫治疗中证实生存获益,验证了 Pembrolizumab 在 PD-L1 晚期食管癌患者中的疗效,且安全性良好。一个临床实验注册为 NCT:02954536 的研究,采用 Pembrolizumab 联合曲妥珠单抗、卡培他滨和奥沙利铂一线治疗人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2, HER-2)阳性转移性食管癌和胃腺癌的研究,采用 Pembrolizumab 200 mg/次,曲妥珠单抗(首剂 8 mg/kg,后续 6 mg/kg),奥沙利铂 130 mg/m²,每 3 周重复一次,口服卡培他滨 850 mg/(m²·次),2 次/d,连续 2 周并停用 1 周(或 5FU 持续输注);入组 37 例患者结果显示 24 例患者获得肿瘤退缩,3 例完全缓解,7 例部分缓解,中位无进展生存期为 11.4 个月;21 例可获得肿瘤标本的患者中 PD-L1 表达的有 6 例(29%),其中 5 例部分缓解,1 例完全缓解,该研究初期结果提示该方案具有良好的疗效和安全性。以上这些研究结果均表明,在食管癌的治疗中,PD-1 单抗是一种潜在有效的治疗药物,相关的一些多中心临床研究正在进行中。一项 III 期临床研究(NCT 02569242)将评估 Nivolumab 对晚期或复发的食管癌患者的临床疗效,该研究的结果预计将于 2020 年公布。一项 III 期临床研究(Checkmate-649)采用 Nivolumab + ipilimumab、

Nivolumab + 氟尿嘧啶 + 顺铂和氟尿嘧啶 + 顺铂的治疗方案对晚期或者复发转移性食管鳞癌患者进行治疗,研究预计在 2021-12 完成。另外,TMB、肿瘤病理类型、LDH 变化水平、基因错配修复(MMR)、微卫星不稳定性(MSI)等指标在食管癌 PD-1 相关免疫治疗疗效预测方面的潜在价值还需要进一步研究。

1.2 CTLA-4 抑制剂 CTLA-4,又称 CD152,它属于免疫球蛋白超家族的 T 细胞受体,是一种跨膜蛋白,具有免疫检查点的功能,它表达于活化的 CD4⁺ T 细胞和 CD8⁺ T 细胞,原则上 CTLA-4 可对抗并抑制 T 细胞共刺激受体 CD28 的活性。T 细胞通过 T 细胞抗原受体(T cell receptor, TCR)进行抗原识别,而 CD28 会增强 TCR 信号,激活 T 细胞,CTLA-4 则会抑制 CD28 的活性,导致 T 细胞失活,抑制细胞免疫的效果,CTLA-4 与 CD28 的相互作用对限制自身免疫反应的发生起着重要的作用,目前 CTLA-4 抑制剂主要为 ipilimumab 和 Tremelimumab^[6]。Check-Mate-032 研究^[23]对 160 例来自美国和欧洲中心的局部晚期或转移性化疗难治性胃、食管或胃食管结合部癌患者,接受 Nivolumab 单药和 Nivolumab 联合 ipilimumab 治疗,其中 59 例以 Nivolumab 3 mg/kg 方案,49 例以 Nivolumab 1 mg/kg + ipilimumab 3 mg/kg 方案,52 例以 Nivolumab 3 mg/kg + ipilimumab 1 mg/kg 方案,79% 的患者接受过 2 种或 2 种以上的先前治疗;在数据截止时,三组的客观反应率分别为 12%、24% 和 8%,中位随访 28 个月、24 个月和 22 个月,12 个月无进展生存率分别为 8%、17% 和 10%;治疗相关的 3/4 级不良事件在三组患者中分别占 17%、47% 和 27%,以 Nivolumab 和 Nivolumab 联合 ipilimumab 方案治疗局部晚期或转移性化疗难治性胃、食管或胃食管结合部癌患者显示了有临床意义的抗肿瘤活性,且反应持久,并在化疗难治性食管胃癌患者中具有可控的安全性。另外,最近一项临床 II 期研究^[24]评估了 Tremelimumab 对转移性食管鳞癌和胃食管腺癌二线治疗的有效性和安全性;该研究纳入的 18 例患者中包括 6 例食管鳞癌患者,每 3 个月接受一次 Tremelimumab (15 mg/kg) 治疗,直至病情进展,结果显示 18 例患者的中位总生存期为 4.8 个月,与以往报道结果^[25]相似,其中 6 例(33.3%)的生存期达到 1 年以上,唯一 1 例有多个脏器转移的晚期食管鳞癌患者接受了 11 个治疗周期(32.7 个月);该研究的总有效率为 5.6% (1/18),治疗后出现癌胚抗原增殖反应的患者中位生存期为 17.1 个月,而无效者为 4.7 个月,尽管本研究中客观反应率不甚理想,但

对肿瘤相关抗原的增殖反应增强的体外证据表明,CTLA-4 抑制剂和抗原靶向治疗可能需要进一步研究。既往有研究报道了用抗 CTLA-4 单克隆抗体 ipilimumab 对转移性黑色素瘤患者进行治疗,该治疗方案提高了患者的中位总体生存率,一些患者的生存时间甚至超过了 10 年^[26]。虽然 CTLA-4 免疫抑制剂可能仅对治疗后出现肿瘤相关抗原增殖反应的食管癌患者有效,但其反应的持续时间无疑是令人鼓舞的,其食管癌治疗中的有效性及安全性还需要更多科学合理的临床试验来验证,如何筛选有效人群以及遴选出可行的疗效预测因子是未来的研究方向。

1.3 免疫检查点抑制剂与其他疗法的结合 对于大多数癌症患者,仅仅抑制免疫检查点不足以促进肿瘤消退。对于具有治疗意义的免疫反应,不仅要阻断其负调节受体,而且还要增强和触发其正反馈共刺激信号。因此,研究者们一直试图将免疫检查点抑制剂与其他疗法,如放射治疗、外科治疗和细胞毒性化疗等相结合。免疫检查点与放射治疗的协同作用构成了放射治疗效果的基础。体外效应要求免疫细胞对肿瘤抗原进行识别并启动免疫效应,局部照射可导致肿瘤细胞死亡,从而导致肿瘤抗原的释放,最终实现免疫应答效应^[27]。有研究^[28]显示,放射治疗可与抗 PD-L1 治疗发挥协同作用,目前该治疗策略在食管癌中的效果还有待评价。化疗作为食管癌的辅助治疗策略,其与免疫治疗相结合的方案也同样受到了学者们的广泛关注^[29]。EORTC 的一项针对无法手术的晚期食管癌患者的 II 期临床试验即将开始,旨在评估化学、放射治疗与免疫检查点阻滞剂 Nivolumab/ipilimumab 联合应用的可行性。

2 肿瘤疫苗

肿瘤疫苗通过激活患者自身免疫系统,利用肿瘤细胞或肿瘤抗原物质诱导机体的特异性细胞免疫和体液免疫反应,增强机体抗癌能力,阻止肿瘤的生长、扩散和复发,以达到清除或控制肿瘤的目的。用于癌症疫苗的靶标分子的理想特征^[30]:(1)高免疫原性;(2)在癌细胞中的普遍和特异性表达;(3)癌细胞生存的必需分子(避免表达丧失)。目前,常见的肿瘤疫苗制剂有以下几种类型:(1)合成肿瘤抗原(TAA);(2)肿瘤细胞裂解物;(3)TAA 编码载体。TAA 的发现为进一步开发针对患者自身肿瘤的疫苗提供了前期基础。Rosenberg 等^[31]对 1 306 例癌症疫苗研究的结果进行了全面统计,总体客观有效率仅为 3.3%。这可能与免疫细胞亲和力低或受到内源性因素的影响有关^[31,32]。而且,大多数肿瘤疫

苗以单一抗原为基础,其临床效益似乎是非常有限的。肿瘤免疫抗原的鉴定和肿瘤特异性细胞毒性 T 细胞 (CTL) 的鉴定引起了研究者的极大兴趣,陆续出现了包括食管鳞癌在内的多种恶性肿瘤疫苗的临床试验^[33~36]。Saito 等^[34]进行的 MAGE-A4 肽段疫苗临床试验共纳入了 20 例肿瘤患者(18 例食管癌,1 例胃癌,1 例肺癌),结果表明,高表达 MAGE-A4 和 MHC I 类抗原的 4 例患者不仅表现为 MAGE-A4 特异性体液免疫应答,而且比接受免疫疫苗后无免疫应答者的总生存期长。Kono 等^[36]报道了一项 II 期临床研究,纳入食管鳞癌患者 60 例,评估 HLA-A24 阳性患者和阴性患者的总体生存率、无进展生存率和免疫应答;结果显示,HLA-A24 阳性组的总体生存期与 HLA-A24 阴性组比较差异无统计学意义(4.6 个月 vs 2.6 个月, $P=0.121$),但 HLA-A24 阳性患者的无进展生存率显著性优于阴性患者,且在 HLA-A24 阳性组中,63% 患者接种疫苗后可观察到特异性免疫应答,且其生存时间更长。在另外一项关于肿瘤疫苗的 I 期临床试验中,用来自 TTK、LY6K 和 IMP 3 的多种多肽和不完全的夫罗因德佐剂 (IFA; Montanide ISA 51, SEPPIC),针对经过标准治疗的晚期食管鳞癌患者进行治疗^[37],结果显示,接种疫苗引起的免疫应答在晚期食管鳞癌患者中能展示出更好的预后。同时,也有关于在食管鳞癌中进行了肿瘤疫苗的二期临床试验的研究报道,结果显示,与未接种肿瘤疫苗组相比,接受肿瘤疫苗组的复发率更低,总生存期更长^[37]。Wada 等^[38]的研究结果探讨了复合疫苗 CHP-NY-ESO-1 对于该抗原表达阳性的晚期食管鳞癌患者的安全性和免疫原性以及潜在的剂量效应,提示较高剂量能诱导免疫反应,提高患者生存率,其他疫苗在 NY-ESO-1 表达阳性的研究者中也获得了相似的结果^[39]。为了进一步提高肿瘤疫苗治疗的临床疗效,有必要联合不同靶向分子的多重疫苗,以克服肿瘤细胞的异质性问题,也可以避免肿瘤细胞因抗原表达缺失而逃避特异性免疫应答。

3 ACT

ACT 是将自体或异体的免疫细胞提取出来后,通过体外激活或基因修饰以扩增出抗肿瘤特异性的 T 细胞,再注入肿瘤患者体内,放大患者体内的细胞免疫功能,进而实现抗肿瘤免疫效应^[30]。一般通过细胞因子诱导的杀伤细胞(CIK)、自然杀伤细胞(NK)、肿瘤浸润性淋巴细胞(TIL)、树突状细胞(DC)、T 细胞受体修饰的 T 细胞(TCR-T)和嵌合抗原受体修饰的 T 细胞(CAR-T)等直接或间接激发机体免疫反应从

而达到杀伤肿瘤细胞的目的^[40]。TIL、DC 细胞共培养的 T 淋巴细胞(DC-CTL)及 TCR-T 在治疗黑色素瘤方面显示了显著的疗效,分析原因可知其关键性问题是黑色素瘤外显子突变率高^[41],故治疗靶标特异性高,治疗效果好。CAR-T 治疗是目前过继性细胞治疗的代表,其在治疗血液肿瘤中获得的成功引起了国内外研究者的高度关注,提高了人们对于其应用于治疗实体肿瘤的期望,目前已有报道 CAR-T 治疗在非小细胞肺癌和前列腺癌中取得完全缓解的疗效的病例报道^[42]。到目前为止,已有一些临床试验在评估 ACT 在食管癌患者中的作用。在 Toh 等^[43]的研究中,1 例接受了根治性治疗性手术后的食管癌患者,出现锁骨上淋巴结(LNS)、肝脏和腹主动脉 LNS 的多次复发转移,每 2 周在患者锁骨上 LNS 内注射自体肿瘤活化淋巴细胞(AuTLs)13 次,用白细胞介素-2 刺激自体肿瘤后外周血淋巴细胞,在每次治疗前检测其细胞毒性,免疫治疗期间观察 2 级腹泻和发热情况。治疗后患者所有病变均获得临床部分缓解,持续 11 个月,临床毒性可以耐受,结果表明,局部应用 AuTLs 对远处转移肿瘤也是有效的,这可能对晚期食管癌的免疫治疗有一定的参考价值。Kageyama 等^[44]报道了关于 TCR 基因转导的 T 细胞治疗转移或复发的晚期食管鳞癌 MAGE-A4 阳性患者的 I 期临床试验,研究共纳入 10 例患者,在治疗中给予 MAGE-A4 肽段疫苗;结果显示在 5 例患者的外周血中检测到 TCR-转导细胞水平与给予的转导 T 细胞计数呈正比,且持续存在了 5 个多月,尽管转导的 T 细胞持续时间较长,但治疗后 2 个月内有 7 例患者出现肿瘤进展,而 3 例肿瘤病灶较小的患者存活时间超过 27 个月;初步结果显示,TCR 基因转导的 T 细胞治疗方法在转移或复发的晚期 MAGE-A4 阳性的食管鳞癌患者中具有临床应用价值。但是,目前报道的 ACT 治疗食管癌临床研究还比较局限,缺乏大样本、多中心的研究成果。相信随着基因工程、分子生物学和肿瘤免疫学等多学科的发展,ACT 将会取得新的突破,在临床推广应用。

4 结语

食管癌具有高频率的非同义突变、放射敏感性等生物学特性,随着生物标志物分析及临床经验的增多,免疫治疗将会在食管癌中取得更加广阔的应用前景。免疫检查点抑制剂在食管鳞癌的基础及临床研究中取得了突破性的进展,同时,肿瘤疫苗和 ACT 也逐渐显现出其巨大的潜力,而将目前食管癌的一线治疗方法与免疫疗法联合治疗的研究更加值

得我们期待。但是食管癌的免疫治疗仍然面临着很多问题。免疫治疗不良反应发生率高,入组研究的多为晚期或复发的食管癌患者,身体抵抗力较差,很多患者因不能耐受免疫治疗副作用而选择中止治疗,因此如何使用最小的毒性获取最大的生物学效应,其剂量如何掌控仍需要进一步深入研究。大量证据表明辐射和化疗药物的暴露可能会促使肿瘤细胞 DNA 突变,形成新抗原,因此在将免疫治疗与放化疗联合治疗时,需要进一步研究确定联合治疗方式的剂量、强度、持续时间和时机,以最大限度地发挥免疫治疗的效果。免疫疗法是否可以根据体重还是体表面积制定统一或标准化的剂量,而且涉及到一旦达到免疫状态就需要维持治疗的剂量和频率的问题都需要进一步的研究。由于免疫治疗并非没有临床毒性,而且应答情况仅限于少数患者,因此确定最有可能获得长期利益的患者也是至关重要的。早期研究显示了积极的结果,我们更加迫切地期待更多的Ⅲ期临床试验,更有说服力的研究结果为食管癌患者建立一个新的治疗模式,为更多的患者带来新的希望。

参考文献

- 1 Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012 [J]. *Ca Cancer J Clin*,2015,65(2):87-108.
- 2 Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012[J]. *Int J Cancer*,2015,136(5):E359-E386.
- 3 Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *Ca Cancer J Clin*,2016,66(2):115-132.
- 4 Lordick F, Mariette C, Haustermans K, et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*,2016,27(suppl 5):v50-v57.
- 5 Miller KD, Siegel RL, Lin CC, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016[J]. *Ca Cancer J Clin*,2016,66(4):271-289.
- 6 Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Cancer*,2012,12(4):252-264.
- 7 Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Targeting the PD-1/B7-H1 (PD-L1) pathway to activate anti-tumor immunity [J]. *Curr Opin Immunol*,2012,24(2):207-212.
- 8 Sun H, Sun C, Xiao W. Expression regulation of co-inhibitory molecules on human natural killer cells in response to cytokine stimulations [J]. *Cytokine*,2014,65(1):33-41.
- 9 Guan J, Lim KS, Mekhail T, et al. Programmed Death Ligand-1 (PD-L1) Expression in the Programmed Death Receptor-1 (PD-1)/PD-L1 Blockade: A Key Player Against Various Cancers [J]. *Arch Pathol Lab Med*,2017,141(6):851-861.
- 10 Baumeister SH, Freeman GJ, Dranoff G, et al. Coinhibitory Pathways in Immunotherapy for Cancer [J]. *Annu Rev Immunol*,2016,34:539-573.
- 11 Wang X, Teng F, Kong L, et al. PD-L1 expression in human cancers and its association with clinical outcomes [J]. *Onco Targets Ther*,2016,9:5023-5039.
- 12 Hsieh CC, Hsu HS, Li AF, et al. Clinical relevance of PD-L1 and PD-L2 overexpression in patients with esophageal squamous cell carcinoma [J]. *J Thorac Dis*,2018,10(7):4433-4444.
- 13 Kwok G, Yau TC, Chiu JW, et al. Pembrolizumab (Keytruda) [J]. *Hum Vaccin Immunother*,2016,12(11):2777-2789.
- 14 Huang H, Zhang G, Li G, et al. Circulating CD14 + HLA-DR - / low myeloid-derived suppressor cells an indicator of poor prognosis in patients with ESCC [J]. *Tumour Biol*,2015,36(10):7987-7996.
- 15 Derks S, Nason KS, Liao X, et al. Epithelial PD-L2 expression marks Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma [J]. *Cancer Immunol Res*,2015,3(10):1123-1129.
- 16 Tsutsumi S, Saeki H, Nakashima Y, et al. Programmed death - ligand 1 expression at tumor invasive front is associated with epithelial-mesenchymal transition and poor prognosis in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Cancer Sci*,2017,108(6):1119-1127.
- 17 Zhang W, Pang Q, Zhang X, et al. Programmed death-ligand 1 is prognostic factor in esophageal squamous cell carcinoma and is associated with epidermal growth factor receptor [J]. *Cancer Sci*,2017,108(4):590-597.
- 18 Hellmann MD, Rizvi NA, Goldman JW, et al. Nivolumab plus ipilimumab as first-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 012): results of an open-label, phase 1, multicohort study [J]. *Lancet Oncol*,2017,18(1):31-41.
- 19 Doi T, Piha-Paul SA, Jalal SI, et al. Safety and Antitumor Activity of the Anti-Programmed Death-1 Antibody Pembrolizumab in Patients With Advanced Esophageal Carcinoma [J]. *J Clin Oncol*,2018,36(1):61-67.
- 20 Kudo T, Hamamoto Y, Kato K, et al. Nivolumab treatment for oesophageal squamous-cell carcinoma: an open-label, multicentre, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*,2017,18(5):631-639.
- 21 Huang J, Xu B, Mo H, et al. Safety, Activity, and Biomarkers of SHR-1210, an Anti-PD-1 Antibody, for Patients with Advanced Esophageal Carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*,2018,24(6):1296-1304.
- 22 Huang J, Mo H, Zhang W, et al. Promising efficacy of SHR-1210, a novel anti-programmed cell death 1 antibody, in patients with advanced gastric and gastroesophageal junction cancer in China [J]. *Cancer*,2019,125(5):742-749.
- 23 Janjigian YY, Bendell J, Calvo E, et al. CheckMate-032 Study: Efficacy and Safety of Nivolumab and Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Metastatic Esophagogastric Cancer [J]. *J Clin Oncol*,2018,36(28):2836-2844.
- 24 Ralph C, Elkord E, Burt DJ, et al. Modulation of lymphocyte regulation for cancer therapy: a phase ii trial of tremelimumab in advanced gastric and esophageal adenocarcinoma [J]. *Clin Cancer Res*,2010,16(5):1662-1672.
- 25 Christiane MR T, Raderer M, Hejna M. Esophageal cancer: a critical evaluation of systemic second-line therapy [J]. *J Clin Oncol*,

- 2011,29(35):4709-4714.
- 26 Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, et al. Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in unresectable or metastatic melanoma[J]. *J Clin Oncol*,2015,33(17):1889-1894.
- 27 Alsina M, Moehler M, Lorenzen S. Immunotherapy of esophageal cancer: current status, many trials and innovative strategies[J]. *Oncol Res Treat*,2018,41(5):266-271.
- 28 Twyman-Saint Victor C, Rech AJ, Maity A, et al. Radiation and dual checkpoint blockade activate non-redundant immune mechanisms in cancer[J]. *Nature*,2015,520(7547):373-377.
- 29 Tang C, Wang X, Soh H, et al. Combining radiation and immunotherapy: a new systemic therapy for solid tumors? [J]. *Cancer Immunol Res*,2014,2(9):831-838.
- 30 Mimura K, Yamada L, Ujiie D, et al. Immunotherapy for esophageal squamous cell carcinoma: a review[J]. *Fukushima J Med Sci*,2018,64(2):46-53.
- 31 Rosenberg SA, Yang JC, Restifo NP. Cancer immunotherapy: moving beyond current vaccines[J]. *Nat Med*,2004,10(9):909-915.
- 32 Jackie Oh S, Han S, Lee W, et al. Emerging immunotherapy for the treatment of esophageal cancer[J]. *Expert Opin Investig Drugs*,2016,25(6):667-677.
- 33 Iinuma H, Fukushima R, Inaba T, et al. Phase I clinical study of multiple epitope peptide vaccine combined with chemoradiation therapy in esophageal cancer patients[J]. *J Transl Med*,2014,12(1):84.
- 34 Saito T, Wada H, Yamasaki M, et al. High expression of MAGE-A4 and MHC class I antigens in tumor cells and induction of MAGE-A4 immune responses are prognostic markers of CHP-MAGE-A4 cancer vaccine[J]. *Vaccine*,2014,32(45):5901-5907.
- 35 Kageyama S, Wada H, Muro K, et al. Dose-dependent effects of NY-ESO-1 protein vaccine complexed with cholesteryl pullulan (CHP-NY-ESO-1) on immune responses and survival benefits of esophageal cancer patients[J]. *J Transl Med*,2013,11:246.
- 36 Kono K, Iinuma H, Akutsu Y, et al. Multicenter, phase II clinical trial of cancer vaccination for advanced esophageal cancer with three peptides derived from novel cancer-testis antigens [J]. *J Transl Med*,2012,10:141.
- 37 Kono K, Mimura K, Yamada R, et al. Current status of cancer immunotherapy for esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Esophagus*,2018,15(1):1-9.
- 38 Wada H, Isobe M, Kakimi K, et al. Vaccination with NY-ESO-1 overlapping peptides mixed with Picibanil OK-432 and montanide ISA-51 in patients with cancers expressing the NY-ESO-1 antigen [J]. *J Immunother*,2014,37(2):84-92.
- 39 Kojima T, Doi T. Immunotherapy for Esophageal Squamous Cell Carcinoma[J]. *Curr Oncol Rep*,2017,19(5):33.
- 40 Giraudo L, Gammaitoni L, Cangemi M, et al. Cytokine-induced killer cells as immunotherapy for solid tumors: current evidence and perspectives[J]. *Immunotherapy*,2015,7(9):999-1010.
- 41 Shikani AH, Sidhaye VK, Basaraba RJ, et al. Mucosal expression of aquaporin 5 and epithelial barrier proteins in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps[J]. *Am J Otolaryng*,2014,35(3):377-383.
- 42 Kouzaki H, Matsumoto K, Kato T, et al. Epithelial Cell-Derived Cytokines Contribute to the Pathophysiology of Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis[J]. *J Interferon Cytokine Res*,2016,36(3):169-179.
- 43 Toh U, Sudo T, Kido K, et al. Locoregional adoptive immunotherapy resulted in regression in distant metastases of a recurrent esophageal cancer[J]. *Int J Clin Oncol*,2002,7(6):372-375.
- 44 Kageyama S, Ikeda H, Miyahara Y, et al. Adoptive transfer of MAGE-A4 T-cell receptor gene-transduced lymphocytes in patients with recurrent esophageal cancer [J]. *Clin cancer Res*,2015,21(10):2268-2277.

[收稿日期 2019-02-18][本文编辑 余军 吕文娟]