

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2011.01.002

· 专家论坛 ·

关于肿瘤免疫治疗疗效评价的思考

任秀宝(天津医科大学 附属肿瘤医院 生物治疗科, 天津 300060)



任秀宝,教授、主任医师、博士研究生导师,现任天津医科大学附属肿瘤医院生物技术应用研究中心副主任、生物治疗科主任、生物技术研究室主任,兼任中国免疫学会肿瘤免疫与生物治疗分会副主任委员、中国医药生物技术协会临床应用专业委员会秘书长。2008年被评为天津市“131 创新型人才”,2009年获国家人事部“新世纪百千万人才”称号。从事肿瘤生物治疗和内科治疗15年,在肿瘤临床治疗和基础研究方面都有很深的造诣,特别是在常规化疗的基础上将细胞免疫治疗、异基因造血干细胞移植免疫治疗、肿瘤疫苗治疗以及分子靶向药物治疗等现代生物治疗技术有机地结合在一起,以此为突破点逐步形成了个体化的肿瘤治疗模式。

主持和参与了国家级和省部级重点项目十余项,获得天津市科技进步奖、中华医学科技奖等多项科研成果奖。发表学术论文81篇,其中被SCI收录论文共13篇。E-mail: rwziyi@yahoo.com

[摘要] 肿瘤免疫治疗有着与传统治疗方式不同的作用机制和疗效表现形式,因此该治疗的疗效评估是否能沿用传统治疗的评估体系是值得思考的问题,其中主要包括以下三方面的问题:一是免疫反应评价是否应被列入免疫治疗疗效评价体系?二是免疫治疗疗效评价的时间点应如何确定?三是新型免疫治疗疗效评价体系应包括哪些主要评价指标?免疫治疗在肿瘤治疗中具有越来越重要的地位,因此,尽快建立科学的评价体系对于肿瘤免疫治疗的发展和临床应用具有重要意义。

[关键词] 肿瘤;免疫治疗;疗效评价

[中图分类号] R730.51

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2011)01-07-04

Response criteria of tumor immunotherapy

REN Xiu-bao (Department of Biotherapy, Cancer Institute & Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300060, China)

[Abstract] Both the mechanisms and responses of tumor immunotherapy are different from those of the traditional therapy. Therefore, whether the traditional clinical response criteria are suitable for assessing the efficacy of immunotherapy is worth exploring. First, whether the immune response should be included in the response criteria of immunotherapy? Secondly, how to determine the time point for evaluating the efficacy of immunotherapy? Thirdly, which indices should be included for the new immune-related response criteria of tumor immunotherapy? Immunotherapy is showing an increasingly important role in clinical therapy of tumor, and it is of great significance to establish a scientific response criterion system for the development and clinical application of tumor immunotherapy.

[Key words] neoplasms; immunotherapy; response criteria

[Chin J Cancer Biother, 2011, 18(1): 7-10]

近年来,随着对机体免疫系统认识的不断深入以及生物技术的迅速发展,免疫治疗已成为肿瘤治疗的重要手段,并且在肿瘤综合治疗体系中占据着越来越重要的位置。但是,当肿瘤免疫治疗进入临床试验之后,仍然以传统的评价体系如WHO或RECIST(response evaluation criteria in solid tumor)标准去评价其疗效,导致最终不能确切地认识和评价其治疗效果,使部分进入Ⅲ期试验的免疫治疗项目宣告失败。免疫治疗在临床试验中遭遇的尴尬处

境,使得国内外学者开始反思,套用传统肿瘤治疗疗效评价体系去评价免疫治疗这一新兴肿瘤治疗方法是否具有合理性和可行性。

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 30872986/H1611)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 30872986/H1611)

[网络出版] 2011-01-25; <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.1725.R.20110125.1124.035.html>

1 肿瘤免疫治疗独特的作用机制和疗效表现形式

与传统肿瘤治疗如化疗等直接作用于肿瘤细胞本身不同,肿瘤免疫治疗一方面可以直接杀伤肿瘤细胞,而更为重要的是通过作用于免疫系统,增强机体的免疫应答,并最终延长患者的生存期。免疫治疗发挥作用主要通过以下3步:(1)治疗后即出现免疫细胞活化和T细胞增殖;(2)数周或数月后产生由活化免疫细胞介导的临床可测量的抗肿瘤效应;(3)治疗几个月后产生对患者生存期的影响。正是基于肿瘤免疫治疗不同于传统治疗的特点,在肿瘤免疫治疗临床试验设计和疗效评价中,是否仍套用传统疗效评价体系成为值得深入思考的问题。

2 亟需建立肿瘤免疫治疗评价体系

建立适用于肿瘤免疫治疗的新型评价体系,主要有以下3个问题需要考虑:(1)免疫治疗所诱导的抗肿瘤反应,如机体的免疫应答,并未包括在传统的疗效评价体系内,而这些恰恰是肿瘤免疫治疗发挥作用的基础,因此需建立新型的免疫相关反应评价体系(immune-related response criteria, irRC)。(2)对患者细胞免疫效应的检测,其实验结果在不同实验室间可能具有很大的差异,限制了将其作为疗效评价指标的应用。应通过检测的标准化最大程度降低不同实验室间免疫效应检测的差异,建立一个评价免疫效应的、可重复性的生物标志物。(3)在随机对照试验中发现,免疫治疗组与对照组Kaplan-Meier生存曲线的分离,即免疫治疗表现出的较对照组更高的生存率,通常在治疗数月后才出现。因此,肿瘤免疫治疗中临床试验设计和生存率分析的统计方法也需要相应改进。

3 肿瘤免疫治疗评价体系的几点思考

3.1 思考之一:肿瘤免疫反应评价是否应被列入免疫治疗疗效评价体系?

与化疗直接作用于肿瘤细胞不同,免疫治疗通过作用于机体的免疫系统,增强免疫反应,并最终影响肿瘤的进展或患者的生存。因此,评价肿瘤免疫治疗后机体所产生的免疫反应,对于科学评价肿瘤免疫治疗的疗效具有重要意义。但是,对于肿瘤患者接受免疫治疗后免疫反应的评价,目前有以下几个问题亟待解决。

3.1.1 免疫反应评价方法的建立和标准化 目前,已经建立了多种用于检测患者免疫反应的方法^[1],主要分为特异性和非特异性免疫反应两类检测方

法。特异性免疫反应监测方法主要包括:以迟发型超敏反应法检测治疗后患者体内是否存在抗原特异性T细胞^[2];ELISPOT和MHC-肽复合物四聚体法检测特异性T细胞数量^[3];此外,还可通过检测外周血淋巴细胞的体外杀伤活性检测抗原特异性T细胞的功能。非特异性免疫反应的检测方法包括:流式细胞术检测外周血淋巴细胞亚群,ELISA或CBA法检测血清细胞因子分泌水平等。

但是,目前在免疫反应检测方面存在的比较突出的问题是不同实验室的检测结果存在较大的差异,尤其是在多中心研究当中,影响了实验数据的可重复性和可比性。有研究^[4]报道,36个实验室利用ELISPOT方法检测同一患者外周血单个核细胞分泌细胞因子水平,结果存在很大差异,从阴性到强阳性不等(图1)。由于现在还缺少可以作为金标准的质量控制方法,制约了将T细胞反应作为免疫治疗的评价指标,以及分析其与临床疗效的相关性^[5-6]。目前,在美国CIC-CRI(Cancer Immunotherapy Consortium of the Cancer Research Institute)和C-IMT(Association for Cancer Immunotherapy)的支持下,于2005年开始了两个国际多中心的免疫反应检测质控研究,其目的是对临床试验中免疫反应检测提供质量保证,减小实验差异。先后有14个国家的80多个实验室加入。这些研究为完善免疫反应检测的技术体系和质控标准,并最终建立用于肿瘤免疫治疗的评价指标奠定了基础。

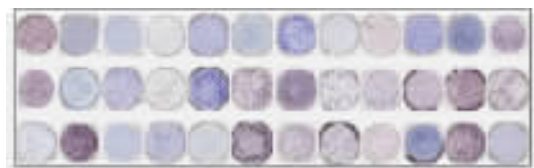


图1 在不同实验室应用ELISPOT检测同一患者免疫反应结果的差异^[4]

3.1.2 免疫反应与临床疗效的相关性 虽然肿瘤免疫治疗通过激活机体的免疫反应发挥抗肿瘤作用,但患者接受免疫治疗后的临床疗效是否与免疫反应直接相关目前尚无定论。例如Nijman等^[7]利用P53多肽疫苗治疗20例卵巢癌的II期临床试验中,ELISPOT方法检测P53特异性T细胞,未发现临床疗效与T细胞反应的相关性;而Weiner等^[8]利用肽疫苗联合GM-CSF+/-IFN- α 2b治疗120例晚期恶性黑素瘤的II期临床试验中,对115例患者进行了疗效评价,平均随访25.4个月,结果发现出现特异性免疫反应的患者其总生存期较无特异性免疫反应

的患者明显延长(21.3 vs 13.4个月, $P=0.046$),提示患者免疫治疗后的生存期与免疫反应相关。因此,在免疫治疗后应如何客观评价患者的免疫反应及其与患者临床疗效的相关性,尚需进一步研究。

3.2 思考之二:肿瘤免疫治疗疗效评价的时间点应如何确定?

传统的肿瘤治疗方法如化疗,通常是在治疗结束时即进行临床疗效的评价,而这种方式是否适合于免疫治疗呢?前面已经谈到免疫治疗与化疗最大的不同就是,免疫治疗往往通过激活机体的免疫反应产生抗肿瘤效应,而这一过程经历免疫细胞如T细胞的活化、T细胞浸润到肿瘤局部、机体产生临床可测量的抗肿瘤效应等,这往往需要几个月甚至更长的时间。笔者在免疫治疗的临床试验当中,也观察到有些肿瘤患者最初表现为SD(stable disease)、PD(progressive disease)或MR(mixed response),一段时间后才出现肿瘤缩小等抗肿瘤效应。

在一项有487例患者入组的抗CTLA-4单抗的多中心研究^[9]中,应用了以WHO或RECIST标准为基础的新型治疗疗效评价体系,其中共评价了4种形式的治疗效应:治疗结束时的反应、持续的SD、肿瘤负荷增加后的反应、治疗后出现的新病灶的反应。前2种是传统的疗效评价指标,而后2种是新的适用于免疫治疗的疗效评价指标。其中1例患者在肿瘤负荷增加后(84d)出现肿瘤消退(112d),直至CR(503d)。在笔者的一项细胞因子诱导的杀伤细胞(CIK)的临床治疗中也发现了类似的现象,患者最初病情稳定甚至进展,在一段时间后才出现临床效果。例如1例肾癌双肺转移患者,在接受CIK细胞治疗1年后才出现转移灶的缩小或消失(图2)。

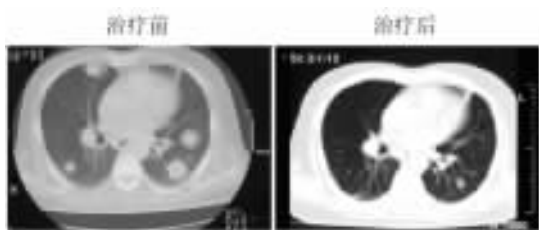


图2 1例肾癌双肺转移患者经CIK细胞治疗后1年肺转移灶基本消失

事实上,多项肿瘤免疫治疗的随机对照研究未观察到预期的效果,其原因也与疗效评价时间点的选择有关。例如Small等^[10]应用T细胞治疗晚期前列腺癌,治疗组与安慰剂组的Kaplan-Meier曲线在8个月后才分离,即两组患者的生存率出现显著性

差异在8个月后(图3)。CIC-CRI在2006年分析了当时已报道的肿瘤免疫治疗的临床试验,发现治疗组与对照组的生存曲线通常在4~8个月甚至更长的时间后才会出现分离(时间随着治疗方法和病种的不同有所差异)。

因此,肿瘤免疫治疗的疗效评价完全不同于化疗药物的疗效评价,不仅需要更多的评价指标,而且需要观察更长的时间。如果仍然在治疗结束时评价其近期疗效,显然是不够客观和科学的,这就需要对传统的肿瘤疗效评价体系进行修改或建立新的评价体系。

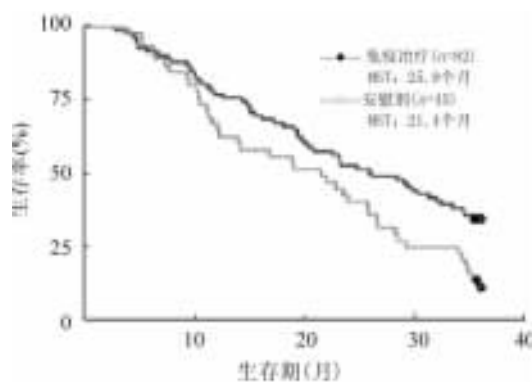


图3 免疫治疗后晚期前列腺癌组和安慰剂组的生存曲线分离延迟^[10]

3.3 思考之三:肿瘤免疫治疗疗效评价体系中主要评价指标有哪些?

在对肿瘤免疫治疗的疗效评价当中,应该采取何种评价方法、哪些指标应该作为主要的评价指标都是亟待解决的问题。与化疗追求近期出现CR或PR等反应不同,患者受益于免疫治疗的方式往往是生存期的延长、生活质量的改善、SD的延长等。而这些也恰恰符合了现代肿瘤治疗的理念,即从“除恶务尽”到“带瘤生存”的转变。因此,评价肿瘤免疫治疗的效果,患者的无进展生存和总生存应作为评价的最主要指标。

同时,与现有的WHO或RECIST标准相对应,CIC-CRI提出了irRC的概念^[11],按照irCR、irPR、irSD和irPD来评价治疗效果。根据新的概念,所有关于肿瘤负荷的评价均与基线进行比较,如果总的肿瘤负荷保持稳定或减小,即使有新病灶出现也不能作为疾病进展的证据。用irRC评价疗效时,在疗效显现之前可能会出现疾病进展,所以在首次评价之后,仍需要在随后的一个合适的时间点再次进行评估。其中irPD与irCR、irPR相同,需要在两个连续的时间点进行验证。应用这一评价标准,如果出

现新病灶而肿瘤负荷增加未达到 25% ,不能视为 ir-PD;如果患者出现新病灶,而肿瘤负荷减小 $\geq 50\%$ 为 irPR;肿瘤负荷减小 25% ~ 50% 为 irSD。新标准中免疫治疗的疗效评价之所以要经过两个连续的时间点,是因为最初肿瘤体积的增加可能是因为淋巴细胞的浸润,因此需要第 2 次影像学检查的验证,且这 2 次检查至少间隔 4 周。irRC 的提出为评价免疫治疗临床效应提供了一个新的工具。在抗 CTLA-4 单抗的临床试验中,已经观察到免疫反应与患者生存期的延长相关,这一评价体系可能发现一些 WHO 标准以外的重要的临床反应形式。当然新评价体系也需要进一步免疫治疗临床研究的验证。

4 总结

总之,目前的研究提示:除传统的临床指标外,免疫反应也应被纳入肿瘤免疫治疗的疗效评价体系中;传统的 WHO 或 RECIST 标准不能适应肿瘤免疫治疗的评价,需要建立新的评价体系并通过临床研究的验证;患者的生存期和无进展生存是评价肿瘤免疫治疗疗效的最重要指标之一;在设计肿瘤免疫治疗的临床研究时,除考虑近期疗效以外,更重要的是考虑中远期疗效。肿瘤免疫治疗的临床疗效评价是从事此领域研究的学者们必须面对的一个新课题,科学评价体系的建立对于肿瘤免疫治疗的发展和临床应用具有重要的意义。

[参考文献]

[1] Maecker HT. The role of immune monitoring in evaluating cancer immunotherapy [M] // Disis ML. Cancer drug discovery and development: Immunotherapy of cancer. Totowa: Humana Press, 2005: 59-72.

[2] Sato Y, Shomura H, Maeda Y, et al. Immunological evaluation of peptide vaccination for patients with gastric cancer based on pre-existing cellular response to peptide [J]. Cancer Sci, 2003, 94

(9): 802-808.

[3] Hobeika AC, Morse MA, Osada T, et al. Enumerating antigen-specific T-cell responses in peripheral blood: A comparison of peptide MHC tetramer, ELISpot, and intracellular cytokine analysis [J]. J Immunother, 2005, 28(1): 63-72.

[4] Hoos A, Eggermont AM, Janetzki S, et al. Improved endpoints for cancer immunotherapy trials [J]. J Natl Cancer Inst, 2010, 102(18): 1388-1397.

[5] Tuomela M, Stanescu I, Krohn K. Validation overview of bio-analytical methods [J]. Gene Ther, 2005, 12(Suppl 1): S131-S138.

[6] Britten CM, Janetzki S, van der Burg SH, et al. Toward the harmonization of immune monitoring in clinical trials: Quo vadis [J]? Cancer Immunol Immunother, 2008, 57(3): 285-288.

[7] Leffers N, Lambeck AJ, Gooden MJ, et al. Immunization with a P53 synthetic long peptide vaccine induces P53-specific immune responses in ovarian cancer patients, a phase II trial [J]. Int J Cancer, 2009, 125(9): 2104-2113.

[8] Kirkwood JM, Lee S, Moschos SJ, et al. Immunogenicity and antitumor effects of vaccination with peptide vaccine +/- granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and/or IFN-alpha2b in advanced metastatic melanoma: Eastern Cooperative Oncology Group Phase II Trial E1696 [J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(4): 1443-1451.

[9] Hodi FS, Hoos A, Ibrahim R, et al. Novel efficacy criteria for antitumor activity to immunotherapy using the example of ipilimumab, and anti-CTLA-4 monoclonal antibody [J]. J Clin Oncol, 2008, 26(Suppl): S19.

[10] Kantoff PW, Schuetz TJ, Blumenstein BA, et al. Overall survival analysis of a phase II randomized controlled trial of a poxviral-based PSA-targeted immunotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer [J]. J Clin Oncol, 2010, 28(7): 1099-1105.

[11] Wolchok JD, Hoos A, O' Day S, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: Immune-related response criteria [J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(23): 7412-7420.

[收稿日期] 2011-01-08 [修回日期] 2011-01-20
[本文编辑] 韩丹

本期广告目次

沈阳三生制药有限责任公司 封二

德国美天旎生物技术有限公司 封三

碧迪医疗器械有限公司 封四

上海先声药业有限公司 前插页 I

上海医元生物基因发展有限公司 前插页 II