

doi: 10.3872/j.issn.1007-385X.2015.02.010

· 专家论坛 ·

肿瘤生物治疗开启黑素瘤临床治疗新时代

李真, 宋鑫(昆明医科大学第三附属医院暨云南省肿瘤医院, 生物治疗中心, 云南 昆明 650118)



李真 博士, 就职于昆明医科大学第三附属医院(云南省肿瘤医院)生物治疗中心, 主要研究方向为肿瘤生物治疗、肿瘤免疫与肿瘤分子生物学。相关研究成果发表 SCI 等收录学术论文十余篇, 参编肿瘤学相关教材、肿瘤学治疗手册及人民卫生出版社出版的《肿瘤生物治疗技术》等学术专著 3 部。致力于肿瘤生物治疗转化医学研究, 在研多项肿瘤生物治疗相关临床试验, 参与云南省肿瘤生物治疗研究团队建设, 先后主持国家自然科学基金地区基金项目、国家自然科学基金面上项目、云南省自然科学基金项目、云南省应用基础研究面上项目等; 作为主要成员参与国家“十二·五”重大科技专项课题、国家高技术研究发展计划(863 计划)子课题等研究。E-mail: zhen870102@163.com



宋鑫 临床肿瘤内科学教授、主任医师、博士研究生导师, 昆明医科大学第三附属医院肿瘤生物治疗中心主任、云南省肿瘤化疗与生物治疗研究中心主任。入选国家教育部新世纪优秀人才、中共组织部“西部之光访问学者”, 云南省中青年学术技术带头人、云南省政府引进高层次人才、云南省医学领军人才、云南省十大杰出青年获得者, 云南省委联系专家, 昆明医科大学教学名师, 享受云南省政府特殊津贴。先后主持“十二·五”国家重大科技专项子课题、国家重大基础研究发展规划(973 计划)子课题、国家高技术研究发展计划(863 计划)子课题、国家自然科学基金项目、中国博士后基金等诸多项目。以第一作者或通信作者身份发表 SCI 论文 30 余篇, 主编《肿瘤生物治疗技术》。获国家发明专利授权 2 项。担任中国老年学学会老年肿瘤专业委员会分子靶向分委会副主任委员, 中国抗癌协会肿瘤标志专业委员会、中国医药生物技术协会临床应用专业委员会、中华医学会医学细胞生物学分会委员, 中国细胞生物学会医学细胞生物学分会常委, 云南省医师协会肿瘤生物治疗分会主任委员, 云南省抗癌协会肿瘤生物治疗专业委员会主任委员; ASCO、AACR、SITC、ESMO 高级会员。E-mail: songxin68@126.com

[摘要] 恶性黑素瘤是一类进展快预后差的恶性肿瘤, 对传统放化疗均不敏感, 晚期患者 5 年生存率不足 5%。随着单克隆抗体、小分子化合物、过继性免疫细胞和溶瘤病毒等生物治疗技术的研发, 肿瘤生物治疗为恶性黑素瘤的临床治疗开启了一个新的时代。2011 年到 2014 年, CTLA-4 单抗 Ipilimumab, PD-1 单抗 Pembrolizumab、Nivolumab, BRAF 抑制剂 Vemurafinib、Dabrafinib 和 MEK 抑制剂 Trametinib 等相继获得 FDA 批准用于治疗晚期黑素瘤患者, 同时多种自体免疫细胞疗法如 TIL、CAR-T, 以及溶瘤病毒 T-VEC 等也都在其各自的临床试验中获得了可靠的疗效证据。肿瘤生物治疗以其独特的治疗优势, 打破了恶性黑素瘤临床研究近 50 年的沉寂。然而, 我国恶性黑素瘤的生物治疗临床研究尚处于起步阶段, 多种生物治疗技术在中国的推广仍需进一步的临床佐证。但随着研究的不断深入, 尤其是细胞免疫学、分子生物学和肿瘤遗传学等学科的发展和融合, 越来越多的生物治疗方法将逐渐应用于临床, 造福于更多的恶性黑素瘤患者。

[关键词] 黑素瘤; 靶向治疗; 免疫治疗; 过继性细胞治疗

[中图分类号] R739.5; R730.54

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2015)02-0197-07

Tumor biotherapy: A new era of melanoma treatment

Li Zhen, Song Xin (Department of Cancer Biotherapy Center, The Third Affiliated Hospital of Kunming Medical University & Tumor hospital of Yunnan Province, Kunming 650118, Yunnan, China)

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 81060185); 肿瘤学国家临床重点专科建设项目资助(云南省肿瘤医院: 2013-2014); 云南省卫生系统领军人才项目资助(No. L-201213)。Project supported by the National Nature Science Foundation of China (No. 81060185), the National Clinical Key Specialty Construction Projects of Oncology of National Health and Family Planning Commission of China (Awarding to Tumor Hospital of Yunnan Province: 2013-2014), and the Leading Talent of Health Systems of Yunnan Province (No. L-201213)

[**Abstract**] Malignant melanoma is one of the most aggressive malignant tumors with a 5-year survival rate of less than 5% in advanced patients who are highly resistant to traditional radiotherapy and chemotherapy. Nevertheless, significant progress has been made in the treatment of metastatic melanoma in the past five years with the introduction of monoclonal antibodies, small molecule compounds, adoptive cells and oncolytic viruses. To date, monoclonal antibodies against CTLA-4 (ipilimumab), PD-1 (pembrolizumab and nivolumab) and inhibitors against BRAF (vemurafinib and dabrafinib) or MEK (trametinib) have been approved by the FDA for the treatment of advanced melanoma patients. Moreover, a variety of autoimmune cell therapy methods such as TIL, CAR-T, and oncolytic virus T-VEC have been developed and their therapies have demonstrated clinical benefits in clinical trials. All these tumor biotherapy strategies have broken the silence of clinical research on melanoma. Although further clinical evidence needs to be generated before a wider application of biotherapy technologies in clinical settings in China, melanoma patients will eventually benefit from the integration of cellular immunology, molecular biology and cancer genetics in their fight against the disease.

[**Keywords**] melanoma; target therapy; immunotherapy; adoptive cell transfer therapy

[Chin J Cancer Biother, 2015, 22(2): 197-203]

恶性黑素瘤是一类高侵袭、高转移、预后极差的恶性肿瘤,晚期患者中位生存期仅约 6 个月,5 年生存率低于 5%^[1]。传统放化疗对黑素瘤患者不敏感,经典化疗药物达卡巴嗪的总体有效率仅 13.4%,患者中位生存期为 5.6~11 个月;既往免疫治疗药物 IL-2 和 IFN α -2b 等毒性反应严重,均无法为黑素瘤患者带来更好的疗效。恶性黑素瘤的临床治疗研究在过去近 50 年里经历了漫长的黯淡期。

随着单克隆抗体、小分子化合物、过继性细胞治疗和溶瘤病毒等生物治疗技术的发展,肿瘤生物治疗为恶性黑素瘤的临床治疗开启了一个全新的时代。2011 年,CTLA-4 单抗 Ipilimumab 作为近 20 年来首个证实可显著提高晚期黑素瘤患者生存期的药物^[2]获得 FDA 批准,揭开了恶性黑素瘤生物治疗研究的序幕;2012 年,BRAF 抑制剂 Vemurafinib^[3]、Dabrafinib^[4],以及 MEK 抑制剂 Trametinib^[5]等相继问世,无论单药或联合用药,都显著提高了 BRAF 突变晚期黑素瘤患者的无进展生存期(PFS)和总生存期(OS)^[4,5];2013 年,PD-1 与 PD-L1 单抗出现,掀起了恶性黑素瘤免疫治疗的新高潮;2014 年,PD-1 单抗 pembrolizumab 和 nivolumab 作为突破性发展药物,先后获得 FDA 批准。与此同时,以 TIL 和 CAR-T 为代表的过继性免疫细胞治疗^[6]和 T-VEC^[7]为代表的溶瘤病毒也在黑素瘤临床研究中崭露光芒。笔者就近年来生物治疗在恶性黑素瘤临床治疗中的相关研究,包括单克隆抗体、分子靶点药物、过继性细胞和溶瘤病毒等的临床研究情况、存在问题及未来发展方向等进行回顾和展望。

1 单克隆抗体

单克隆抗体是目前免疫靶向治疗的主要代表药

物,即利用抗原抗体特异性结合的特点,特异性阻断相关蛋白表达的治疗方法^[8]。肿瘤细胞或免疫细胞表面表达的相关蛋白均可成为单克隆抗体潜在的作用靶点。除此之外,单克隆抗体还可借助机体的补体依赖细胞毒作用(complement dependent cytotoxicity, CDC)和抗体依赖细胞介导的细胞毒作用(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)间接杀伤肿瘤细胞^[9]。目前,在黑素瘤临床研究中获得重大突破的代表性单克隆抗体主要有 CTLA-4 单抗、PD-1 单抗和 PD-L1 单抗等。

1.1 CTLA-4 单抗

细胞毒性淋巴细胞相关抗原 4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4, CTLA-4)是 T 细胞活性的负性调节蛋白,主要表达于活化 T 细胞表面^[10]。CTLA-4 主要通过 T 细胞表面共刺激分子 CD28 竞争 B7 分子配体结合位点,阻断 T 细胞活化的第二信号,抑制 T 细胞免疫应答^[10-11]。靶向 CTLA-4 的单克隆抗体,可特异性地与 CTLA-4 结合,阻断其与 B7 的相互作用,恢复 CD28/B7 共刺激信号,从而恢复 T 细胞的免疫活性^[11]。常见的 CTLA-4 单抗主要有 ipilimumab 和 tremelimumab。

Ipilimumab 与达卡巴嗪联合一线用药可使黑素瘤患者的总生存期维持 11.2 个月,较传统的达卡巴嗪治疗组延长 2.1 个月^[2],4 年生存率较达卡巴嗪单药组提高约 10%^[12]。Tremelimumab 单药治疗晚期黑素瘤患者的总生存期为 12.6 个月,较化疗组延长约 2 个月^[13],疗效和不良反应与 ipilimumab 相似。2011 年,ipilimumab 获得 FDA 批准作为一线或二线用药治疗进展期黑素瘤。但是,较严重的不良反应却是 CTLA-4 单抗临床推广中不容忽视的问题,两药均有超过 50% 的患者出现包括腹泻、肝功

能损害和免疫相关不良反应,严重的不良反应导致部分患者放弃此项治疗^[2,13]。因此,CTLA-4单抗在临床治疗中所有出现不良反应的患者都需严密监测。同时,ipilimumab在黑素瘤辅助治疗中的研究也在探索中前行。一项Ⅲ期临床研究显示,相较于安慰剂,ipilimumab可将术后Ⅲ期或可手术的Ⅳ期黑素瘤患者的无复发生存期(RFS)提高近9个月,中位RFS约26.1个月^[14]。值得关注的是,与大剂量IFN α -2b(HDI)相比^[15],ipilimumab辅助治疗的3年RFS率约46.5%,较HDI提高了约4.5%。但治疗相关的严重不良反应仍不容忽视,ipilimumab治疗组3/4级免疫相关不良反应发生率达40%,药物相关致死事件发生率约1.1%^[14]。因此,无论一线治疗或辅助治疗,严重的不良反应都成为限制ipilimumab临床推广的主要障碍。

1.2 PD-1 单抗

CTLA-4单抗令人欣喜的疗效和令人忧心的不良反应,激发了研究者们对于免疫靶向治疗的热情。程序性死亡受体(programmed death 1,PD-1)及其配体PD-L1成为新的关注焦点。PD-1是B7/CD28家族的免疫受体分子,主要表达于T细胞表面,其与配体结合活化后,可导致T细胞失能、耗竭或死亡^[16]。因此,特异性阻断肿瘤患者PD-1的活化可望恢复患者T细胞活性及其抗肿瘤免疫效应^[17]。目前在研的PD-1单抗主要有pembrolizumab、pidilizumab和nivolumab等。

Pembrolizumab是一类对PD-1具有高度亲和力的IgG4单克隆抗体。临床试验^[18]结果显示,对于晚期黑素瘤患者,pembrolizumab治疗的1年OS率可达69%,较DTIC提高约42%,较ipilimumab提高23%。尤为值得关注的是,对于既往未接受ipilimumab治疗(IPI-N)的晚期黑素瘤患者,pembrolizumab治疗的客观反应率(ORR)可达40%,显著高于曾接受ipilimumab治疗(IPI-T)患者的28%^[18]。因此,对于既往未使用ipilimumab的晚期黑素瘤患者,pembrolizumab可产生更强的疗效应答;而对于ipilimumab治疗失败的患者,pembrolizumab也可以成为不错的选择。2014年9月,pembrolizumab作为突破性发展药物,获得FDA批准,用于治疗不可切除的或转移性黑素瘤。

Pidilizumab为人源化的PD-1 IgG1 κ 单克隆抗体,可特异性阻断PD-1与其配体PD-L1的相互作用。令人感兴趣的是,与pembrolizumab不同,pidilizumab的Ⅱ期研究显示,pidilizumab对于既往曾接受大剂量ipilimumab治疗的晚期黑素瘤患者具有更

好的疗效应答。对于IPI-T和IPI-N的晚期黑素瘤患者,pidilizumab治疗的ORR分别为10%和5.9%,中位PFS分别为2.8和1.9个月,疗效与剂量无明显相关性。对于既往ipilimumab治疗后病情稳定的患者,pidilizumab治疗的1年OS率可达约80%,较pembrolizumab高约11%。更为重要的是,pidilizumab在不良反应控制方面相较于其他PD-1单抗具有更大的优势,其药物相关严重不良反应发生率仅4%,且不良反应与剂量无显著相关性^[19]。因此,尽管pidilizumab的治疗反应率较其它PD-1单抗稍低,但对于既往曾接受大剂量ipilimumab治疗的晚期黑素瘤患者,pidilizumab拥有更好的疗效及不良反应控制优势,其后期临床研究结果,尤其是与ipilimumab联合用药的疗效研究值得期待。

Nivolumab是IgG4 PD-1单抗。其研究结果显示,对于未接受ipilimumab治疗的晚期黑素瘤患者,nivolumab疗效持续时间更长,中位疗效持续时间约22.9个月,ORR为28%。Nivolumab疗效与剂量相关,3 mg/kg为最佳剂量,其中位PFS可达9.7个月,中位OS为20.3个月。患者1、2及3年生生存率分别为63%、48%和41%,稍高于pembrolizumab。且nivolumab疗效与肿瘤PD-L1的表达显著相关,PD-L1阳性患者中位PFS约9.1个月,显著高于PD-L1阴性患者(1.9个月)。不良反应方面,nivolumab的3/4级不良反应发生率约5%,主要表现为胃肠道、内分泌及肝功能损伤等^[20]。2014年7月,nivolumab在日本获得批准,是全球首个获批的PD-1抑制剂;2014年12月,其获得FDA批准,用于晚期黑素瘤患者。

PD-1和CTLA-4作为两个在T细胞活化过程中至关重要的免疫调节分子,其单克隆抗体在晚期黑素瘤临床治疗中均显示出良好的疗效,因此,两个单抗联合应用的疗效引起广泛关注^[21]。新近研究^[22]显示,对于晚期黑素瘤患者,ipilimumab与nivolumab联合用药ORR可达40%,较nivolumab单药提高12%,疗效与肿瘤组织PD-L1表达程度相关;且对于无BRAF突变的患者,联合用药疗效优于BRAF突变患者(50% vs 20%);患者1年和2年OS率分别为82%和75%,完全缓解率(CR)可达17%。但较高的不良反应是联合用药难以忽视的问题,3/4级药物相关不良反应率达53%,较单药明显提高,23%的患者因不良反应而停药,ipilimumab高剂量组甚至出现药物相关死亡病例^[22]。因此,如何控制药物不良反应,是联合用药方案亟待解决的关键问题。

1.3 PD-L1 单抗

程序性死亡配体-1(programmed death ligand 1, PD-L1), 是 PD-1 活化主要的功能配体, 多表达于肿瘤细胞表面^[23]。PD-L1 单抗可特异性地结合 PD-L1, 阻断其与 PD-1 之间的相互作用, 抑制 PD-1 活化, 恢复患者 T 细胞活性^[23]。目前常见的 PD-L1 单抗有 BMS-936559 和 MPDL3280A。

PD-L1 单抗与 PD-1 单抗类似, 其本质均为阻断 PD-1 的活化信号进而恢复 T 细胞免疫活性。但因 PD-1 具有两个功能配体, PD-L1(B7-H1)和 PD-L2(B7-DC)^[24], 单纯拮抗 PD-L1 无法完全阻断 PD-1 的活化, 故而 PD-L1 单抗的临床疗效远不及 PD-1 单抗显著。研究^[25]显示, BMS-936559 和 MPDL3280A 治疗晚期黑素瘤患者的 ORR 分别为 17% 和 26%, 均低于 PD-1 单抗。但 PD-L1 单抗不良反应率更低, 仅约 9%, 较 PD-1 单抗低约 4%。因此, PD-L1 单抗的应用前景值得期待。

2 小分子化合物

小分子化合物是一类可特异性地阻断肿瘤恶性进程中必需的信号转导通路, 以达到治疗目标的分子靶点药物。对于黑素瘤患者, 突变基因有着明显的地域及人种差异, 亚洲及有色人种黑素瘤患者主要表现为 KIT 基因变异^[26], 欧美及白色人种则主要表现为 BRAF^[27]和 NRAS 基因突变^[28]。因此, 在继 BRAF 抑制剂 vemurafenib^[3]和 dabrafenib^[4]、CKIT 抑制剂 Imatinib^[29]等分子靶点药物在个体化治疗中获得良好疗效后, 多种新型治疗靶点的靶向药物不断涌现, 如 MEK 抑制剂、PI3K 抑制剂, 以及 CDK 抑制剂等。然而, 在获得显著疗效的同时, 其耐药问题也不容忽视。因此, 多靶点药物联合用药已成为主要发展方向。

2.1 BRAF 抑制剂联合 MEK 抑制剂

研究^[30]表明, 相较于 BRAF 单基因突变的患者, 同时存在 BRAF 和 MEK 基因突变的黑素瘤患者, BRAF 抑制剂疗效较低(33% vs 71% CR/PR)。因此, 联合应用 BRAF 抑制剂与 MEK 抑制剂, 可能产生更好的疗效反应, 同时降低单药耐药的发生^[31]。临床试验^[32]结果显示, BRAF 抑制剂 dabrafenib 与 MEK 抑制剂 trametinib 联合用药可显著提高 BRAF 突变黑素瘤患者的疗效, ORR 达 56%, 总 PFS 约 7.4 个月, 且疗效反应时间明显提前。对于既往未使用 BRAF 抑制剂治疗的晚期黑素瘤患者, trametinib 与 dabrafenib 联合用药疗效更为显著, ORR 可达 63% ~ 76%, 中位 PFS 近 11 个月; 而对于

BRAF 抑制剂耐药的患者, MEK 与 BRAF 的双重阻断亦无法明显改善患者疗效, ORR 仅 9% ~ 15%, PFS 约 3.6 个月。因此, 对于 BRAF 突变的黑素瘤患者, 一线联合用药可能具有更好的临床疗效。

另外, BRAF 抑制剂 vemurafenib 联合 MEK 抑制剂 cobimetinib 对于未接受 BRAF 抑制剂治疗的晚期 BRAF 突变的黑素瘤患者同样疗效显著, ORR 可达 87%, 中位 PFS 约 13.7 个月, 1 年 OS 率 83%^[31], 均稍优于 dabrafenib/trametinib 联合方案。不良反应主要表现为皮疹、腹泻、肝功能损伤和胃肠道反应等。值得关注的是, 肿瘤代谢负荷检测(FDG-PET)在预测联合用药疗效方面具有较好的应用价值, 对治疗产生完全代谢反应(CMR)的患者, vemurafenib/cobimetinib 联合方案可有更佳的生存期获益^[31]。但是, 目前该研究入组患者样本量较小, FDG-PET 评估的临床应用价值尚待进一步试验结果。

2.2 MEK 抑制剂联合 CDK 抑制剂

除 BRAF 突变外, NRAS 基因突变也是皮肤恶性黑素瘤患者常见的基因变异类型^[28]。NRAS 基因突变患者多预后不良, 且缺乏针对性的靶向治疗药物。研究^[28]发现, 在 NRAS 突变的黑素瘤细胞中, MAPK 信号通路异常活化, 并存在多个细胞周期检查点失调。因此, 同时抑制 MAPK 信号通路中的关键分子 MEK 及细胞周期关键调节激酶 CDK4/6, 可能起到协同的抗肿瘤效应, 提高抗肿瘤疗效^[33]。

MEK 抑制剂 binimetinib(MEK162)与 CDK4/6 抑制剂 LEE011 联用的结果显示, 至观测截止时间, 患者部分缓解(PR)率约 43%, 28% 的患者肿瘤缩小超过 20%, 疗效持续时间 2 ~ 8 个月。治疗相关不良反应主要表现为 CPK 升高、红疹、水肿、贫血和腹泻等^[33]。由于该研究入组患者较少, 其临床价值及应用前景尚待研究验证。

3 过继性细胞治疗(adoptive cell transfer, ACT)

ACT 是通过回输在体外扩增的、具有抗肿瘤作用的免疫细胞直接杀伤肿瘤或激发机体抗肿瘤免疫反应的方法^[34-35]。随着免疫编辑学说(cancer immunoeediting)的兴起, 免疫系统在肿瘤形成过程中的双向性作用被广泛认可^[36]。免疫系统对肿瘤细胞的“免疫编辑”可重塑肿瘤细胞的生物学特性, 增强其恶性程度及对机体免疫攻击的抵抗力^[37]。机体对肿瘤细胞的杀伤作用主要依赖于 T 细胞, 尤其是 CD8⁺ CTL 和 CD4⁺ Th1 细胞^[35], 因此, 充分激活 T 细胞, 提高 T 细胞抗瘤能力是关键。因此, 具有个体性和靶细胞特异性的肿瘤浸润淋巴细胞(tumor

infiltrating lymphocyte, TIL)、修饰的 T 细胞(engineered T cell)和树突状细胞-肿瘤细胞融合疫苗(dendritic cell-tumor cell hybrid vaccination, DC-TC), 成为黑素瘤 ACT 研究的热点。

3.1 TIL

TIL 是由肿瘤组织中分离的淋巴细胞,在体外经 IL-2 刺激后活化,主要由肿瘤抗原特异性 T 淋巴细胞及其前体细胞构成^[38]。对于黑素瘤患者, TIL 可对肿瘤特异突变基因产物产生良好的靶向免疫效应。对于转移性黑素瘤患者, TIL 治疗的总体反应率(ORR)可达 50%,完全缓解率(CR)约 20%^[39]。同时,新近试验^[40]结果显示,肢端、黏膜或 BRAF 突变的黑素瘤患者,可通过 TIL 治疗获益, TIL 治疗 1 年 OS 率可达 68%, CD8⁺ T 细胞含量越高提示预后更好;而曾使用免疫检测点抑制剂的患者则疗效欠佳, 1 年 PFS 率约 14%,较未使用者低 13%。但是, 尽管如此, TIL 治疗仍是免疫检测点抑制剂治疗失败患者不错的选择,其治疗的 1 年总生存率可达 61%。

3.2 修饰的 T 细胞

随着生物技术的发展,肿瘤患者基因突变导致的 T 细胞表面分子改变可被快速准确地鉴定和分离,并通过工程学方法进行修饰^[41]。过继性输注经修饰后的免疫细胞被认为可提高过继性细胞治疗的疗效^[42],因此,修饰的 T 细胞成为近年来发展迅速的肿瘤过继性细胞治疗手段,其中最具代表的是嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor, CAR)修饰的 T 细胞(CAR-T)。CAR-T 细胞是将识别肿瘤相关抗原的单链抗体与 T 细胞活化基序相结合,通过工程修饰赋予 T 细胞更强的肿瘤细胞靶向性及杀伤活性^[43]。表达 CAR 靶向 NY-ESO-1 抗原的 T 细胞对转移性黑素瘤患者具有很好的疗效,患者 CD4⁺ T 细胞扩增量明显提高,疗效显著,肺及淋巴结转移灶均明显缩小甚至消失^[44]。

3.3 DC-TC

DC 是目前发现的功能最强的专职抗原提呈细胞,可激活静息 T 细胞,诱导特异性的细胞毒性 T 淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)生成,在抗肿瘤免疫方面发挥着重要作用^[45]。DC-TC(melapuldencel-T)是负载射线灭活的患者自体肿瘤细胞的 DC 细胞,其既表达肿瘤细胞的所有抗原成分,又具有 DC 特殊的抗原提呈能力^[46],是一种深具潜力的细胞治疗方式。一项 II 期试验显示,皮下注射混悬于 GM-CSF 中的 DC-TC 治疗复发性 III/IV 期转移性黑素瘤患者的中位 5 年生存率为 51%,且不良反应

较少^[46]。对于有可见转移灶的晚期黑素瘤患者, DC-TC 也有显著的疗效,中位 OS 期可达 38.8 个月^[47]。目前 DC-TC 的 III 期临床试验正在进行中,其临床应用前景会逐步突显。

4 溶瘤病毒疫苗 T-VEC(talimogene laherparepvec)

T-VEC 是由 1 型单纯疱疹病毒(HSV-1)经工程改造而获得的溶瘤病毒,可特异性感染肿瘤细胞,并在肿瘤细胞内大量复制,导致宿主细胞溶解和死亡,还可通过死亡细胞释放出的病毒颗粒产生级联效应,放大溶瘤效果。同时,肿瘤细胞的崩解亦可使 GM-CSF 释放入血,诱导全身的抗肿瘤免疫反应,增强疫苗的抗肿瘤效应^[7,48]。

临床研究^[7]结果显示, T-VEC 一线治疗的疗效显著, ORR 可达 26.4%, 64% 的瘤内注射病灶缩小超过 50%, 47% 可完全缓解。同时,在未注射药物的皮肤或淋巴结中,仍有 34% 的病灶缩小大于 50%,其中 21% 的病灶达到 CR。相较于 GM-CSF 单药对照组, T-VEC 的中位总生存期约 33.1 个月,较对照组延长 16.1 个月,且不良反应可控。T-VEC 独特的机制和显著的疗效无疑令人鼓舞。目前 T-VEC 与 ipilimumab 和 pembrolizumab 等联合用药的临床试验在进行中,效果令人期待。

5 展 望

自 2011 年到 2014 年,美国 FDA 连续批准了多种生物治疗类药物进展期恶性黑素瘤,包括 ipilimumab、Peg-IFN α -2b、vemurafenib、dabrafenib、trametinib、pembrolizumab 和 nivolumab,标志着肿瘤生物治疗在黑素瘤临床治疗中的巨大成就。然而,严重的不良反应成为限制 CTLA-4 单抗推广的重要难题。同为免疫检测点抑制剂, PD-1 单抗因其显著的疗效和可控的不良反应迅速成为肿瘤免疫靶向治疗研究的热点^[49]。除黑素瘤外, PD-1 或 PD-L1 抑制剂在多种肿瘤如非小细胞肺癌^[50]、肾透明细胞癌^[51]和膀胱癌^[52]等的临床试验中均获得了可靠的疗效。同时, FDA 批准的首个自体免疫细胞疗法——Provenge 的上市在肿瘤自体免疫细胞治疗领域中也具有里程碑式的意义。继而,各种新型的自体免疫细胞疗法逐渐崭露头角,如 TIL、CAR-T 和负载不同肿瘤抗原的新型 DC 等,都在其早期临床试验中获得了较好的疗效证据。在肿瘤生物治疗技术快速发展的基础上,过继性免疫细胞治疗与单克隆抗体和分子靶点药物的联合应用成为新的研究热

点。相信随着肿瘤免疫机制研究的不断深入,以及细胞免疫学、分子生物学等学科的发展和融合,越来越多的生物治疗策略将得以应用于临床,肿瘤生物治疗将呈现出势不可挡的发展趋势。

【参考文献】

- [1] Gray-Schopfer V, Wellbrock C, Marais R. Melanoma biology and new targeted therapy [J]. *Nature*, 2007, 445(7130): 851-857.
- [2] Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(26): 2517-2526.
- [3] Sosman JA, Kim KB, Schuchter L, et al. Survival in BRAF v600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(8): 707-714.
- [4] Flaherty KT, Infante JR, Daud A, et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF v600 mutations [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(18): 1694-1703.
- [5] Flaherty KT, Robert C, Hersey P, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(2): 107-114.
- [6] Duong CP, Yong CS, Kershaw MH, et al. Cancer immunotherapy utilizing gene-modified T cells: From the bench to the clinic [J]. *Mol Immunol*, 2015. [Epub ahead of print].
- [7] Kaufman HL, Andtbacka RHI, Collichio FA, et al. Primary over all survival (OS) from optim, a randomized phase III trial of talimogene laherparepvec (T-VEC) versus subcutaneous (SC) granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) for the treatment (TX) of unresected stage III b/c and IV melanoma [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(5s): abstr 9008a.
- [8] Scott AM, Wolchok JD, Old LJ. Antibody therapy of cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(4): 278-287.
- [9] Shuptrine CW, Surana R, Weiner LM. Monoclonal antibodies for the treatment of cancer [J]. *Semin Cancer Biol*, 2012, 22(1): 3-13.
- [10] Wulfing C, Tunbridge HM, Wraith DC. New inhibitory signaling by CTLA-4 [J]. *Nat Immunol*, 2014, 15(5): 408-409.
- [11] Blank CU, Enk A. Therapeutic use of anti-CTLA-4 antibodies [J]. *Int Immunol*, 2014, 27(1): 3-10.
- [12] ECESfM. New four-and five-year survival data for yervoy(ipilimumab) in treatment-naïve and previously-treated metastatic melanoma presented at the esmo 2012 congress (european society for medical oncology) [EB/OL]. (2012-09-29) [2015-02-10]. <http://news.bms.com/press-release/rd-news/new-our-and-five-year-survival-data-yervoy-ipilimumab-treatment-naive-and-pre>
- [13] Ribas A, Kefford R, Marshall MA, et al. Phase III randomized clinical trial comparing tremelimumab with standard-of-care chemotherapy in patients with advanced melanoma [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(5): 616-622.
- [14] Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al. Ipilimumab versus placebo after complete resection of stage III melanoma: Initial efficacy and safety results from the eortc 18071 phase III trial [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(5s): abstr LBA9008.
- [15] Kirkwood JM, Manola J, Ibrahim J, et al. A pooled analysis of eastern cooperative oncology group and intergroup trials of adjuvant high-dose interferon for melanoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(5): 1670-1677.
- [16] Yao S, Chen L. PD-1 as an immune modulatory receptor [J]. *Cancer J*, 2014, 20(4): 262-264.
- [17] Okazaki T, Chikuma S, Iwai Y, et al. A rheostat for immune responses: The unique properties of PD-1 and their advantages for clinical application [J]. *Nat Immunol*, 2013, 14(12): 1212-1218.
- [18] Ribas A, Hodi FS, Kefford R, et al. Efficacy and safety of the anti-PD-1 monoclonal antibody MK-3475 in 411 patients (pts) with melanoma (MEL) [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(5s): abstr LBA9000.
- [19] Atkins MB, Kudchadkar RR, Sznol M, et al. Phase 2, multicenter, safety and efficacy study of pidilizumab in patients with metastatic melanoma [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(5s): abstr 9001.
- [20] Hodi FS, Sznol M, Kluger HM, et al. Long-term survival of ipilimumab-naïve patients (pts) with advanced melanoma (mel) treated with nivolumab (anti-PD-1, BMS-936558, ono-4538) in a phase I trial [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(5s): abstr 9002.
- [21] Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(2): 122-133.
- [22] Sznol M, Kluger HM, Callahan MK, et al. Survival, response duration, and activity by braf mutation (MT) status of nivolumab (nivo, anti-PD-1, BMS-936558, ono-4538) and ipilimumab (ipi) concurrent therapy in advanced melanoma (MEL) [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(5s): abstr LBA9003.
- [23] Merelli B, Massi D, Cattaneo L, et al. Targeting the PD1/PD-L1 axis in melanoma: Biological rationale, clinical challenges and opportunities [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2014, 89(1): 140-165.
- [24] Pedoeem A, Azoulay-Alfaguter I, Strazza M, et al. Programmed death-1 pathway in cancer and autoimmunity [J]. *Clin Immunol*, 2014, 153(1): 145-152.
- [25] Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQM, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(26): 2455-2465.
- [26] Kong Y, Si L, Zhu Y, et al. Large-scale analysis of KIT aberrations in chinese patients with melanoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(7): 1684-1691.
- [27] Jang S, Atkins MB. Which drug, and when, for patients with BRAF-mutant melanoma? [J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(2): e60-69.
- [28] Saranga-Perry V, Ambe C, Zager JS, et al. Recent developments in the medical and surgical treatment of melanoma [J]. *CA*, 2014, 64(3): 171-185.
- [29] Guo J, Si L, Kong Y, et al. Phase II, open-label, single-arm trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma harboring c-Kit mutation or amplification [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(21): 2904-2909.
- [30] Carlino MS, Fung C, Shahheydari H, et al. Pre-existing

- MEK1P124 mutations and clinical and in vitro response to BRAF inhibitors in metastatic melanoma [C]. J Clin Oncol, 2014, 32 (5s): abstr 9004.
- [31] McArthur GA, Callahan J, Ribas A, et al. Metabolic tumor burden for prediction of overall survival following combined BRAF/MEK inhibition in patients with advanced braf mutant melanoma [J]. J Clin Oncol, 2014, 32(5s): abstr 9006.
- [32] Sosman JA, Daud A, Weber JS, et al. BRAF inhibitor (BRAFi) dabrafenib in combination with the MEK1/2 inhibitor (MEKi) trametinib in BRAF-naive and BRAFi-resistant patients (pts) with braf mutation-positive metastatic melanoma (MM) [C]. J Clin Oncol, 2013, 31(5s): abstr 9005.
- [33] Sosman EA, Kittaneh M, Lolkema MPJK, et al. A phase 1b/2 study of lee 011 in combination with binimetinib (MEK162) in patients with nras-mutant melanoma: Early encouraging clinical activity [C]. J Clin Oncol, 2014, 32(5s): abstr 9009.
- [34] Di Stasi A, Tey SK, Dotti G, et al. Inducible apoptosis as a safety switch for adoptive cell therapy [J]. N Engl J Med, 2011, 365 (18): 1673-1683.
- [35] Ruella M, Kalos M. Adoptive immunotherapy for cancer [J]. Immunol Rev, 2014, 257(1): 14-38.
- [36] Matsushita H, Vesely MD, Koboldt DC, et al. Cancer exome analysis reveals a T-cell-dependent mechanism of cancer immunoediting [J]. Nature, 2012, 482(7385): 400-404.
- [37] DuPage M, Mazumdar C, Schmidt LM, et al. Expression of tumour-specific antigens underlies cancer immunoediting [J]. Nature, 2012, 482(7385): 405-409.
- [38] Hinrichs CS, Rosenberg SA. Exploiting the curative potential of adoptive T-cell therapy for cancer [J]. Immunol Rev, 2014, 257 (1): 56-71.
- [39] Rosenberg SA, Yang JC, Sherry RM, et al. Durable complete responses in heavily pretreated patients with metastatic melanoma using T-cell transfer immunotherapy [J]. Clin Cancer Res, 2011, 17(13): 4550-4557.
- [40] Glitza IC, Bernatchez C, Bassett RL, et al. Treatment with tumor-infiltrating lymphocytes (TIL) in metastatic melanoma and clinical benefit regardless of site of origin, mutation status, or prior checkpoint blockade [C]. J Clin Oncol, 2014, 32(5s): abstr 9079.
- [41] Turtle CJ, Hudecek M, Jensen MC, et al. Engineered T cells for anti-cancer therapy [J]. Curr Opin Immunol, 2012, 24(5): 633-639.
- [42] Shi H, Liu L, Wang Z. Improving the efficacy and safety of engineered T cell therapy for cancer [J]. Cancer Lett, 2013, 328 (2): 191-197.
- [43] Dotti G, Gottschalk S, Savoldo B, et al. Design and development of therapies using chimeric antigen receptor-expressing T cells [J]. Immunol Rev, 2014, 257(1): 107-126.
- [44] Hunder NN, Wallen H, Cao J, et al. Treatment of metastatic melanoma with autologous CD4⁺ T cells against NY-ESO-1 [J]. New Engl J Med, 2008, 358(25): 2698-2703.
- [45] Vander Lugt B, Khan AA, Hackney JA, et al. Transcriptional programming of dendritic cells for enhanced MHC class II antigen presentation [J]. Nat Immunol, 2014, 15(2): 161-167.
- [46] Dillman RO, DePriest C, Leon Cd, et al. Patient-specific immunotherapy utilizing putative tumor stem cells in patients with metastatic melanoma: A pooled analysis comparing tumor cell and dendritic cell vaccines in two phase II trials and a randomized phase II trial [J]. J Clin Oncol, 2012, 30(suppl): abstr 2569.
- [47] Dillman RO, DePriest C, Ellis RA. Long-term survival for patients with detectable metastatic melanoma at time of treatment with patient-specific tumor stem cell vaccines [J]. J Clin Oncol, 2014, 32(5s): abstr 3090.
- [48] Goins WF, Huang S, Cohen JB, et al. Engineering HSV-1 vectors for gene therapy [J]. Methods Mol Biol, 2014, 1144: 63-79.
- [49] Gunturi A, McDermott DF. Nivolumab for the treatment of cancer [J]. Expert Opin Investig Drugs, 2015, 24(2): 253-260.
- [50] D'Incecco A, Andreozzi M, Ludovini V, et al. PD-1 and PD-L1 expression in molecularly selected non-small-cell lung cancer patients [J]. Br J Cancer, 2015, 112(1): 95-102.
- [51] Ohaegbulam KC, Assal A, Lazar-Molnar E, et al. Human cancer immunotherapy with antibodies to the PD-1 and PD-L1 pathway [J]. Trends Mol Med, 2015, 21(1): 24-33.
- [52] Bellmunt J, Mullane SA, Werner L, et al. Association of PD-L1 expression on tumor infiltrating mononuclear cells and overall survival in patients with urothelial carcinoma [J/OL]. Ann Oncol, 2015, 26(4): 812-817.
- [收稿日期] 2015 - 02 - 23 [修回日期] 2015 - 03 - 27
- [本文编辑] 黄静怡

本期广告目次

沈阳三生制药有限责任公司	封二
德国美天旆生物技术有限公司	封三
碧迪医疗器械有限公司	封四
上海细胞治疗工程技术研究中心有限公司	插页