

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2017.07.001

· 专家论坛 ·

## 从肿瘤微环境角度解析肿瘤免疫治疗的现状与未来

於宇, 崔久嵬 (吉林大学 第一医院 肿瘤中心, 吉林 长春 130021)

**[摘要]** 以程序性死亡因子1(programmed death 1, PD-1)为代表的免疫检查点研究将肿瘤免疫治疗推向新的高度,其表明操纵免疫负性调控途径可以创建有效的免疫治疗方法,同时也提示肿瘤微环境在抑制或增强免疫应答中发挥重要作用。因此,剖析免疫应答与肿瘤微环境之间的相互作用机制,将有助于提供新的免疫治疗方案,并为个体化精准医疗奠定基础。本文从肿瘤微环境如何影响免疫应答的角度,总结肿瘤免疫治疗的研究进展,以期能为肿瘤免疫治疗提出新的治疗策略。

**[关键词]** 肿瘤微环境; 肿瘤免疫治疗; 免疫检查点

**[中图分类号]** R730.3; R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2017)07-0693-07

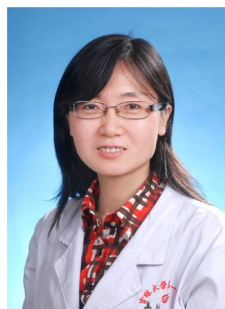
### Analysis of present situation and future of cancer immunotherapy from the perspective of tumor microenvironment

YU Yu, CUI Jiuwei (Cancer Center, the First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, Jilin, China)

**[Abstract]** The studies of immune checkpoint represented by programmed death 1(PD-1) have pushed cancer immunotherapy to a climax, which implies that modulating the negative immune regulatory pathway could create an effective immunotherapy strategy. Meanwhile, the tumor microenvironment plays an important role in suppressing or enhancing immune response. Therefore, it will provide new immunotherapy strategy, and make foundation for individualized precision medicine, based on the mechanism of interaction between immune response and tumor microenvironment. This review summarized the research progress of cancer immunotherapy from the perspective of how the tumor microenvironment affects immune response, and aimed to propose a new strategy for cancer immunotherapy.

**[Key words]** tumor microenvironment; cancer immunotherapy; immune checkpoint

[Chin J Cancer Biother, 2017, 24(7): 693-699. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2017.07.001]



**崔久嵬** 教授、主任医师、博士生导师,现任吉林大学第一医院肿瘤中心肿瘤科主任。中国研究型医院生物治疗学专业委员会副主任委员、肺癌生物治疗学组组长,中国医药质量管理协会细胞治疗质量控制与研究专业委员会常委,中华医学生物免疫学会常务委员,中国抗癌协会营养与支持委员会

肿瘤免疫营养学组组长,中国临床肿瘤学会(CSCO)理事,中国免疫学会肿瘤免疫与生物治疗分会委员,中国医药生物技术协会医药生物技术临床应用专业委员会委员等。主持和参加国家科技部重大慢性疾病项目1项,国家自然科学基金重点项目1项,国家自然科学基金4项,国家卫生部临床重点项目3项,教育部科学技术研究重大项目1项。在 *Blood*、*Leukemia*、*Mol Cell Proteomics*、*Clin Cancer Res* 等国际期刊上发表SCI收录文章80余篇,主编学术著作4部,主译学术著作2部。

肿瘤免疫治疗是通过激活机体免疫系统产生抗肿瘤作用的一种治疗方式。近年来以免疫检查点为治疗靶点的肿瘤免疫治疗取得了令人振奋的进展,为肿瘤治疗开拓了新途径。但是肿瘤免疫治疗的疗效仅限于一部分患者,且存在明显的个体差异<sup>[1]</sup>,如

**[基金项目]** 国家自然科学基金资助项目(No.81672275),国家卫计委重大疾病防治科技行动计划资助项目(No. 2016ZX-07-002)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No.81672275), and the Technology Action Plan on Prevention and Treatment of Major Diseases of the National Health and Family Planning Commission of China(No.2016ZX-07-002)

**[作者简介]** 於宇(1993-),男,博士生,主要从事肿瘤发病机制及免疫治疗研究,E-mail:yuyujlu@qq.com

**[通信作者]** 崔久嵬(CUI Jiuwei, corresponding author),主要从事肿瘤发病机制及免疫治疗研究,E-mail:cuijw@jlu.edu.cn

**[优先发表]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1725..20170707.1510.002.html>

何提高免疫治疗的疗效,扩大受益人群,成为目前肿瘤免疫治疗研究的焦点问题。越来越多的证据将这种治疗结果的差别归于肿瘤微环境的异质性<sup>[2]</sup>。本文通过综述肿瘤微环境异质性起源、发展及其对免疫治疗影响的研究,解析肿瘤免疫治疗现状与未来。

## 1 肿瘤免疫抑制性微环境的起源与发展

肿瘤微环境是由肿瘤细胞和肿瘤周围的浸润免疫细胞、新生血管及其内皮细胞、肿瘤相关成纤维细胞(cancer associated fibroblast, CAF)和细胞外基质共同构成<sup>[3]</sup>,能够促进肿瘤恶化,增加肿瘤侵袭力,规避宿主免疫作用以及对抗治疗反应<sup>[4]</sup>。

随着肿瘤细胞的增殖,肿瘤微环境发生动态改变,将更有利于肿瘤的发展,并最终促进肿瘤免疫逃逸。肿瘤微环境的改变涉及CAF活化、免疫细胞迁移、基质重塑、肿瘤脉管系统发展、抑制性细胞因子释放、肿瘤表面抑制性受体上调和代谢重编程等诸多方面<sup>[5]</sup>。肿瘤细胞、基质成分和免疫细胞在微环境中相互影响,共同进化。肿瘤细胞利用免疫系统的负性调控机制,在肿瘤微环境中建立全方位免疫抑制状态,对抗机体抗肿瘤免疫作用,为其生存和发展创造条件。

### 1.1 肿瘤细胞对肿瘤微环境的影响

肿瘤细胞通过形成免疫抑制性微环境促进免疫逃逸。肿瘤细胞的抗原表达通常呈缺陷状态,肿瘤细胞表面的主要组织相容性复合体-I(major histocompatibility complex- I, MHC- I)类分子表达下降或缺如,使肿瘤周围的T细胞活化受阻<sup>[6]</sup>。肿瘤细胞利用免疫系统中存在的抑制性信号通路,如程序性死亡因子-1(programmed death- 1, PD- 1)及其配体(programmed death-ligand- 1, PD-L1)、细胞毒性T淋巴细胞相关抗原-4(cytotoxic T lymphocyte associated antigen 4, CTLA-4)、淋巴细胞活化基因-3(lymphocyte activation gene 3, LAG-3)、T细胞免疫球蛋白黏蛋白3(T cell immunoglobulin domain and mucin domain protein 3, Tim-3)和CD160等,使肿瘤微环境中肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocyte, TIL)功能受到抑制,造成肿瘤免疫抑制<sup>[7-8]</sup>。肿瘤细胞还可以通过向微环境分泌免疫抑制性因子,如转化生长因子 $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )、白细胞介素2(interleukin-2, IL-2)、IL-10、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)等,驯化浸润免疫细胞以抑制其抗肿瘤作用<sup>[9]</sup>。

同时,肿瘤细胞的异常代谢方式也能增强微环

境的免疫抑制作用。正常细胞获取能量主要通过氧化磷酸化,仅少量来自于糖酵解,且在有氧条件下糖酵解途径会受到抑制。然而肿瘤细胞获取能量的主要方式却是有氧糖酵解途径,即使在氧气充足的情况下也保持较高的糖酵解速率,消耗更多的葡萄糖,产生更多的乳酸,即Warburg效应<sup>[10]</sup>。在肿瘤进展过程中,特殊的能量代谢方式导致肿瘤细胞增殖迅速,新生血管无法快速建立并且存在结构上的异常,造成微环境中的氧含量降低、营养物质缺乏和酸性物质堆积,从而产生低氧酸性微环境。此种肿瘤微环境通过抑制肿瘤周围的免疫应答来促进肿瘤细胞的免疫逃逸。除了有氧糖酵解外,肿瘤为了满足其快速增殖和免疫抑制还需要增加对氨基酸的需求<sup>[11]</sup>。其中谷氨酰胺、蛋氨酸、色氨酸、精氨酸、亮氨酸对宿主免疫细胞的蛋白质和核苷酸合成至关重要<sup>[12]</sup>。肿瘤细胞的代谢消耗,可导致上述氨基酸大量缺乏,造成免疫细胞的合成障碍和功能抑制。另外,肿瘤细胞高表达的吲哚胺2,3-双加氧酶(indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO)为色氨酸代谢限速酶,可以与T细胞竞争代谢原料而抑制其功能,并且色氨酸代谢产物如3-羟基喹啉酸,也能直接诱导T细胞的凋亡<sup>[13]</sup>。

### 1.2 CAF对肿瘤微环境的影响

CAF是肿瘤基质中最常见、数量最多、比重最大,且具有重要病理生理功能的细胞组分,其对于肿瘤微环境的形成至关重要<sup>[14]</sup>。正常情况下成纤维细胞能够维持组织的框架结构。但是,在肿瘤早期形成过程中,肿瘤细胞分泌的诸多趋化因子(IL-6和IL-8等)能使肿瘤周围正常成纤维细胞转化为CAF<sup>[15]</sup>。成纤维细胞激活蛋白 $\alpha$ (fibroblast activation protein  $\alpha$ , FAP $\alpha$ )是选择性表达在CAF表面的抗原,超过90%上皮性肿瘤间质中FAP $\alpha$ 表达阳性<sup>[16]</sup>。FAP $\alpha$ 具有蛋白酶和信号转导双重作用,前者在微环境中通过降解纤连蛋白和改变胶原蛋白结构促进微环境基质发生重建,增强肿瘤细胞沿纤维定向侵袭能力;后者通过参与TGF- $\beta$ 、VEGF、基质细胞衍生因子-1(stromal cell derived factor-1, SDF-1)、血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)和肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)等细胞因子的信号转导,促进肿瘤生长、阻止免疫细胞募集、抑制肿瘤周围免疫细胞功能和增强胞外基质增生并形成肿瘤生物屏障<sup>[17]</sup>。CAF在FAP $\alpha$ 的作用下,逐渐形成适宜肿瘤细胞恶性增殖及转移的微环境。

### 1.3 肿瘤血管结构异常对肿瘤微环境的影响

肿瘤血管生成是一个复杂的过程,其中促进和

抑制血管生成因子之间的失衡是关键因素<sup>[18]</sup>。在肿瘤组织中,多种转录因子,如缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF)等,可引发VEGF等促血管生成因子的表达,导致肿瘤微血管密度增加<sup>[19]</sup>。肿瘤新生血管通常表现为形态迂曲、扩张、囊状,周细胞形态异常。肿瘤血管的结构和功能异常导致局部血流供应紊乱,不完整的血管壁使局部血液外漏,造成肿瘤组织间隙液压(interstitial fluid pressure, IFP)升高。肿瘤组织血流灌注进一步受到阻碍,形成低氧、低pH、高IFP的恶性肿瘤微环境。低氧状态可以通过上调促血管生长因子和HIF-1 $\alpha$ 表达来促进肿瘤血管的形成<sup>[20]</sup>,诱导肿瘤细胞发生上皮-间质转化,增加其恶性程度并触发肿瘤扩散转移<sup>[21]</sup>。低pH值的酸性微环境能够通过促进IL-2的产生而加速调节性T细胞(T regulatory cell, Treg)的分化和髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cell, MDSC)的发展,抑制效应T细胞的瘤内浸润并诱导其凋亡,以及促进肿瘤相关巨噬细胞分泌大量细胞因子促进肿瘤血管的生成<sup>[22]</sup>。高IFP能阻止免疫效应细胞达到肿瘤组织和干扰药物在肿瘤细胞中的分布和弥散。另外,高IFP导致肿瘤中心与外周压力差过大,能够促使肿瘤细胞进入淋巴管,是肿瘤淋巴源性转移的重要生理基础<sup>[23]</sup>。

## 2 肿瘤微环境的异质性

肿瘤免疫抑制性微环境的形成是一个动态、复杂的过程,除了肿瘤细胞本身显著的异质性外,基质成分和免疫细胞异质性也会增加肿瘤微环境的复杂程度。而肿瘤的病程发展、病理分期、治疗疗效和预后也都与肿瘤微环境有着密切联系,决定了抗肿瘤反应的时间和强度,成为治疗肿瘤的一大障碍。因此,由于肿瘤微环境异质性的存在,不同个体的抗肿瘤免疫应答反应也不尽相同。

肿瘤微环境中基质成分的异质性十分常见。在胰腺癌、乳腺癌和前列腺癌等实体瘤中发现CAF的含量较高,形成的高密度细胞外基质会增加肿瘤IFP,阻碍化疗药物的吸收与免疫细胞的瘤内浸润。另外,不同类型、不同部位、不同发展阶段的肿瘤,都表现出肿瘤血管的异质性。例如,胰腺癌是一种乏血供肿瘤,肿瘤组织中存在大量少血管区及血液灌注不足的现象,提示肿瘤的血管生成在胰腺癌发生发展中的作用要小于其他富血供肿瘤如肝癌等。Kashiwagi等<sup>[24]</sup>用黑色素瘤细胞分别进行小鼠颅内和皮下接种,结果发现颅内形成的肿瘤其血管密度高

于皮下肿瘤,但是管径则相对较小。晚期肾癌相比早期肾癌血管内皮细胞较大、增殖能力较强,但微血管密度却较低<sup>[25]</sup>。因此,在运用免疫治疗过程中,需要考虑肿瘤微环境中基质成分的异质性对治疗的影响。

肿瘤免疫微环境中免疫细胞的募集和定位在不同肿瘤中差别很大,其异质性也受各种因素的影响<sup>[5]</sup>。Chevrier等<sup>[26]</sup>用高维度单细胞分析质谱流式细胞术描绘了肾透明细胞癌患者免疫微环境图谱,发现不同肿瘤患者之间的免疫细胞存在很大的异质性。而早期肺腺癌的固有免疫细胞图谱也提示免疫细胞的异质性可能从肿瘤初期就已经开始形成,并随着肿瘤的发展而逐步演变<sup>[27]</sup>。其次,不同肿瘤微环境中浸润的免疫细胞种类也有所差别。大部分肿瘤都以TIL为主,但是以胰腺癌为代表的恶性肿瘤却以巨噬细胞浸润为主<sup>[28]</sup>。在胰腺导管癌中运用CD40单克隆抗体可以招募并激活大量具有抗肿瘤效应的巨噬细胞<sup>[29]</sup>。因此,在不同肿瘤中主导抗肿瘤效应的免疫细胞种类也存在显著的异质性。免疫细胞浸润可以有多种不同亚型,这些细胞群可以具有促肿瘤或抗肿瘤功能,其活化状态、功能、瘤内的定位及密度都会存在差异<sup>[30]</sup>。由于肿瘤微环境中免疫细胞的异质性,Chen等<sup>[31]</sup>根据肿瘤周围免疫细胞分布情况,将肿瘤免疫微环境分为3个表型:(1)免疫炎症表型:瘤内浸润CD4<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup>T细胞和单核细胞,同时基质中可见大量免疫细胞;(2)免疫排除表型:免疫细胞不能穿透肿瘤实质,只存在于基质中;(3)免疫荒漠表型:肿瘤的实质或基质中T细胞都很少。其中,免疫排除表型和免疫荒漠表型都可以被认为是非免疫炎症表型。该分类方式很好地阐释了肿瘤微环境中免疫细胞的异质性,提示可以通过转变免疫表型来改善肿瘤微环境的异质性,为后续的个体化免疫治疗提供理论基础。

## 3 基于肿瘤微环境的免疫治疗策略

肿瘤免疫抑制性微环境的复杂性和异质性增加了免疫治疗的难度,并成为免疫治疗疗效差异的重要原因。近年来,免疫检查点抑制剂的成功为肿瘤治疗带来了新的希望,针对免疫检查点的治疗也成为目前肿瘤免疫治疗的重点,同时推动了通过调节肿瘤微环境状态增强抗肿瘤作用的研究,形成免疫治疗的“鸡尾酒”疗法,并初显优势<sup>[32]</sup>,很好地打破了单独用药疗效的差异性。因此,个体化多途径联合治疗成为提高肿瘤免疫治疗疗效的重要方法。

### 3.1 以免疫检查点为靶点的免疫调节策略

免疫检查点抑制剂既是活化免疫功能的策略, 又是改善肿瘤微环境的重要手段。目前, 免疫检查点抑制剂已经成为治疗肿瘤的有效手段。其中临床应用比较成功的抗PD-1/PD-L1单克隆抗体和抗CTLA-4抗体, 已相继被FDA、欧盟、日本批准应用于黑色素瘤、非小细胞肺癌、肾癌、膀胱癌等。目前在多种肿瘤进行的临床试验中发现, 应用抗PD-1抗体nivolumab治疗不同恶性肿瘤的客观应答率相差很大: 黑色素瘤为32%, 肾细胞癌为29%, 非小细胞肺癌为17%(鳞癌33%, 非鳞癌12%)<sup>[33]</sup>; 治疗头颈部肿瘤时的客观应答率仅为13.3%<sup>[34]</sup>。免疫检查点抑制剂治疗的机制是活化T淋巴细胞, 即需要在TIL存在的情况下才能发挥作用, 因此, 肿瘤免疫反应的异质性与TIL的分布密度有直接关系。Teng等<sup>[35]</sup>根据TIL和PD-L1的表达对肿瘤微环境进行了分层, 并将肿瘤分为4种类型, I型: PD-L1阳性, 有TIL, 表明针对PD-1/PD-L1的免疫检查点抑制剂能阻断肿瘤细胞的适应性免疫抵抗; II型: PD-L1阴性, 没有TIL, 表明这类肿瘤不能引起免疫反应, 治疗疗效和预后差; III型: PD-L1阳性, 没有TIL, 表明需要预先招募T细胞才能进行针对免疫检查点的治疗; IV型: PD-L1阴性, 有TIL, 表明存在对改善免疫耐受起作用的其他抑制通路。对于表现出“肿瘤免疫无知”表型的肿瘤(II型肿瘤), 由于不能在肿瘤微环境中引起抗肿瘤免疫反应, 因此无论应用当前的哪种治疗方法预后均较差, 必须采取新的治疗策略。这种肿瘤微环境的分类方式可以预测抗PD-1/PD-L1药物的肿瘤免疫治疗疗效, 并能为个体化联合治疗提供治疗策略<sup>[36]</sup>。

随着针对PD-1/PD-L1免疫检查点药物在肿瘤免疫治疗中取得的成功, 为了获取更大的临床效益, 联合其他免疫检查点的组合疗法日益受到关注, 双检查点抑制剂在内的多种药物组合正在进行临床试验。临床研究表明, 抗PD-1/PD-L1抗体联合使用CTLA-4抑制剂对晚期黑色素瘤的临床应答率能提升至40%左右<sup>[37]</sup>, 这说明联合抑制免疫检查点的治疗方案能显著提升抗肿瘤疗效。目前, PD-1/PD-L1抑制剂与CTLA-4抑制剂联合使用的适应证与安全性也正在研究中<sup>[38]</sup>。另外, 抗PD-1/PD-L1抗体与其他免疫检查点的联合使用在探索中。Fourcade等<sup>[39]</sup>发现Tim-3与PD-1能共同在CD8<sup>+</sup>的TIL上表达, 为联合治疗提供了理论依据。目前, 关于Tim-3和PD-1联合抑制的临床试验也正在招募中(NCT02608268)。随着免疫检查点研究的逐渐深

入, 选择合适的免疫检查点进行个体化联合治疗将是必不可少的选择方案。

### 3.2 通过调节肿瘤代谢改善肿瘤微环境的免疫治疗策略

通过调节肿瘤代谢来改善肿瘤微环境的免疫抑制也是研究的热点。其中, 通过抑制IDO来抑制肿瘤代谢的免疫治疗取得了显著成效。目前, 针对IDO的药物主要是直接抑制IDO活性来抑制色氨酸降解, 如epacadostat; 或者通过干扰色氨酸降解信号来解除对色氨酸的降解作用和T细胞功能的抑制作用, 如indoximod。而关于这两种类型药物的安全性和临床疗效也都在最近的临床试验中得到了肯定<sup>[40-41]</sup>。在抑制肿瘤细胞代谢研究中取得的重大突破也为肿瘤联合治疗提供了新的选择。IDO抑制剂epacadostat和抗PD-1抗体pembrolizumab联合使用, 在临床试验中显示出良好的疗效及安全性, 结果显示, 19例晚期或复发的肿瘤患者总的疾病控制率为79%, 治疗应答率明显高于两者单独用药<sup>[42]</sup>。因此可以得出IDO抑制剂与免疫检查点抑制剂具有潜在的协同效应。另外, 由于IDO抑制剂的成功, 与肿瘤异常代谢相关的其他氨基酸也越来越受到关注。例如, 谷氨酰胺酶抑制剂CB-839联合卡培他滨(NCT02861300)或者联合nivolumab(NCT02771626)治疗晚期肿瘤的临床试验也正在招募中。

直接改善低氧和酸性微环境也是调节肿瘤微环境的一种策略。在应用靶向HIF-1 $\alpha$ 的反义寡脱氧核苷酸EZN-2968治疗晚期实体瘤患者的临床试验中, 虽然由于病例数太少不能确切反映该药物的疗效, 但也存在小部分患者对治疗应答<sup>[43]</sup>。在针对肿瘤异常乳酸代谢的临床试验中发现, 应用顺铂和依托泊苷联合乳酸脱氢酶抑制剂AT-101能提高抗肿瘤效果<sup>[44]</sup>; 而针对转运乳酸、丙酮酸等代谢产物的单羧酸转运子抑制剂AZD3965的临床试验也正在招募中(NCT01791595)。

### 3.3 联合放化疗改善肿瘤微环境的免疫治疗策略

免疫治疗联合传统放化疗的治疗越来越受到关注。不同化疗药物可以通过不同途径激活抗肿瘤免疫: (1) 激活免疫原性肿瘤细胞凋亡: 葱环类、5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)、奥沙利铂等; (2) 直接作用于免疫效应细胞激活肿瘤免疫: 吉西他滨、紫杉醇、培美曲塞等; (3) 间接作用于免疫抑制性细胞干扰肿瘤免疫逃逸: 5-Fu、环磷酰胺、奥沙利铂等<sup>[45]</sup>。另外, 放疗也能通过促进原位肿瘤抗原表达增加及新抗原的产生<sup>[46]</sup>, 诱导T细胞免疫应答<sup>[47]</sup>和产生远隔效应<sup>[48]</sup>,

激活机体的抗肿瘤免疫反应。放疗或者化疗能够预先杀死部分肿瘤细胞,使其在微环境中暴露大量肿瘤抗原,招募更多的免疫效应细胞,改善微环境的免疫抑制状态<sup>[32]</sup>。目前,关于肿瘤免疫治疗联合放化疗的协同机制研究和初步临床试验也取得了较好的进展<sup>[49-50]</sup>。因此,联合放化疗在减小肿瘤负荷的同时也可以通过重新改变肿瘤微环境中的抗原暴露和免疫细胞的分布情况来转变免疫微环境表型<sup>[31]</sup>,引起肿瘤免疫应答来提高免疫治疗疗效。

### 3.4 通过调节基质成分改善肿瘤微环境的免疫治疗策略

肿瘤微环境中的基质成分也能调节其免疫抑制状况。促进肿瘤血管正常化和削弱CAF功能是促进有效地运送氧、药物或免疫细胞等成分至肿瘤组织,降低肿瘤增殖速率和侵袭能力的关键<sup>[51]</sup>。其中,联合贝伐单抗和免疫抑制剂干扰素 $\alpha$ 的治疗方案也已进入II期和III期临床试验阶段,并显示出较好的临床疗效,肯定了抗血管治疗和免疫治疗联合应用的临床价值<sup>[52-53]</sup>。另外,有研究试图通过调节微环境CAF功能来改善免疫抑制状态。例如,研发针对CAF表面特异性抗原FAP $\alpha$ 的人源化单克隆抗体sibrotuzumab来阻断其蛋白酶和信号转导功能,抑制肿瘤增殖、浸润和转移的进展,降低其对免疫反应的负性调节作用。在单独应用sibrotuzumab的I期和II期临床试验中<sup>[54-55]</sup>,仅少数患者可获得疾病稳定但不能满足预期的临床应答率,是否能通过联合其他免疫治疗来改善疗效还有待进一步探索。RO6874281是含有IL-2变异体和针对FAP $\alpha$ 的双特异性抗体。IL-2变异体不与CD25<sup>+</sup>Treg结合从而阻止其免疫抑制活性,而抗体又通过靶向FAP $\alpha$ ,不仅能够通过提高肿瘤局部IL-2含量来特异性激活免疫效应细胞,还能直接通过阻断FAP $\alpha$ 来抑制其对肿瘤微环境的恶化作用。目前关于该药单独应用的临床试验(NCT02627274)和联合其他免疫治疗的临床试验(NCT03063762)也正在招募中,安全性和有效性也有待测试。因此,肿瘤微环境基质成分的相关研究还将继续深入,以期能够更有效地改善肿瘤免疫抑制性微环境,并为个体化联合治疗提供新的选择途径。

## 4 展望

在临床肿瘤治疗过程中,由于肿瘤的类型、分期、组织学特点等多方面因素和肿瘤微环境的异质性都会造成肿瘤治疗效果的差异性。虽然目前一些治疗方法通过靶向单一免疫抑制靶点就可以显著提

高部分患者的抗肿瘤效果,但肿瘤免疫抑制微环境是一个动态的、由多种免疫抑制信号协同参与的调控网络,阻断或删除个别免疫抑制信号,肿瘤会代偿性地增强其他免疫抑制机制来削减治疗疗效。因此,联合治疗必将是未来发展趋势。基于肿瘤免疫抑制性微环境的差异性,肿瘤免疫治疗将加强对肿瘤、肿瘤微环境、肿瘤代谢和肿瘤免疫治疗之间相互作用的研究,并深入探索与其他治疗方法的联合效应,选择更为合理的个体化联合治疗方案,推动肿瘤精准医疗的发展。

## [参考文献]

- [1] WHITESIDE T L, DEMARIA S, RODRIGUEZ-RUIZ M E, et al. Emerging opportunities and challenges in cancer immunotherapy [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(8): 1845-1855. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-16-0049.
- [2] TANG H, QIAO J, FU Y X. Immunotherapy and tumor microenvironment [J]. *Cancer Lett*, 2016, 370(1): 85-90. DOI: 10.1016/j.canlet.2015.10.009.
- [3] KLEMM F, JOYCE J A. Microenvironmental regulation of therapeutic response in cancer[J/OL]. *Trends Cell Biol*, 2015, 25(4): 198-213 [2017-05-10]. [http://www.cell.com/trends/cell-biology/abstract/S0962-8924\(14\)00199-8](http://www.cell.com/trends/cell-biology/abstract/S0962-8924(14)00199-8). DOI: 10.1016/j.tcb.2014.11.006.
- [4] SWARTZ M A, IIDA N, ROBERTS E W, et al. Tumor microenvironment complexity: emerging roles in cancer therapy[J/OL]. *Cancer Res*, 2012, 72(10): 2473-2480 [2017-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3653596>. DOI:10.1158/0008-5472.can-12-0122.
- [5] JUNTTILA M R, DE SAUVAGE F J. Influence of tumour microenvironment heterogeneity on therapeutic response [J]. *Nature*, 2013, 501(7467): 346-354. DOI: 10.1038/nature12626.
- [6] MUNN D H, BRONTE V. Immune suppressive mechanisms in the tumor microenvironment[J/OL]. *Curr Opin Immunol*, 2016, 39: 1-6 [2017-05-10]. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0952791515001466>. DOI: 10.1016/j.coi.2015.10.009.
- [7] WHERRY E J. T cell exhaustion [J]. *Nat Immunol*, 2011, 12(6): 492-499. PMID: 21739672.
- [8] CHEN L, FLIES D B. Molecular mechanisms of T cell co-stimulation and co-inhibition[J/OL]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(4): 227-242 [2017-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3786574>. DOI: 10.1038/nri3405.
- [9] BEATTY G L, GLADNEY W L. Immune escape mechanisms as a guide for cancer immunotherapy[J/OL]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(4): 687-692 [2017-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4334715>. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-14-1860.
- [10] WARBURG O. On respiratory impairment in cancer cells[J]. *Science*, 1956, 124(3215): 269-270. PMID: 13351639.
- [11] WALLS J, SINCLAIR L, FINLAY D. Nutrient sensing, signal transduction and immune responses[J/OL]. *Semin Immunol*, 2016, 28(5): 396-407 [2017-05-10]. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/>

- pii/S1044-5323(16)30090-2. DOI: 10.1016/j.smim.2016.09.001.
- [12] LI Z, ZHANG H. Reprogramming of glucose, fatty acid and amino acid metabolism for cancer progression[J/OL]. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73(2): 377-392[2017-05-10]. <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00018-015-2070-4>. DOI: 10.1007/s00018-015-2070-4.
- [13] FALLARINO F, GROHMANN U, VACCA C, et al. T cell apoptosis by tryptophan catabolism[J]. *Cell Death Differ*, 2002, 9(10): 1069-1077. DOI: 10.1038/sj.cdd.4401073.
- [14] KALLURI R, ZEISBERG M. Fibroblasts in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2006, 6(5): 392-401. DOI: 10.1038/nrc1877.
- [15] XING F, SAIDOU J, WATABE K. Cancer associated fibroblasts (CAFs) in tumor microenvironment[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2010, 15:166-179. PMID: PMC2905156.
- [16] KRAMAN M, BAMBROUGH P J, ARNOLD J N, et al. Suppression of antitumor immunity by stromal cells expressing fibroblast activation protein- alpha[J]. *Science*, 2010, 330(6005): 827- 830. DOI: 10.1126/science.1195300.
- [17] SHIMODA M, MELLODY K T, ORIMO A. Carcinoma-associated fibroblasts are a rate-limiting determinant for tumour progression[J/OL]. *Semin Cell Dev Biol*, 2010, 21(1): 19-25[2017-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2828545>. DOI: 10.1016/j.semcdb.2009.10.002.
- [18] JAIN R K. Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy[J]. *Science*, 2005, 307(5706): 58-62. DOI: 10.1126/science.1104819.
- [19] SPAN P N, BUSSINK J. Biology of hypoxia [J]. *Semin Nucl Med*, 2015, 45(2): 101-109. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2014.10.002.
- [20] BRAHIMI-HORN M C, CHICHE J, POUYSESEGUR J. Hypoxia and cancer[J/OL]. *J Mol Med (Berl)*, 2007, 85(12): 1301- 1307 [2017-05-10]. <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00109-007-0281-3>. DOI: 10.1007/s00109-007-0281-3.
- [21] WU M Z, TSAI Y P, YANG M H, et al. Interplay between HDAC3 and WDR5 is essential for hypoxia-induced epithelial-mesenchymal transition[J]. *Mol Cell*, 2011, 43(5): 811-822. DOI: 10.1016/j.molcel.2011.07.012.
- [22] CALCINOTTO A, FILIPAZZI P, GRIONI M, et al. Modulation of microenvironment acidity reverses anergy in human and murine tumor-infiltrating T lymphocytes[J/OL]. *Cancer Res*, 2012, 72(11): 2746- 2756[2017- 05- 10]. <http://cancerres.aacrjournals.org/content/72/11/2746>. DOI: 10.1158/0008-5472.can-11-1272.
- [23] ROFSTAD E K, GALAPATHI K, MATHIESEN B S. Tumor interstitial fluid pressure-a link between tumor hypoxia, microvascular density, and lymph node metastasis[J]. *Neoplasia*, 2014, 16(7): 586-594. DOI: 10.1016/j.neo.2014.07.003.
- [24] KASHIWAGI S, IZUMI Y, GOHONGI T, et al. NO mediates mural cell recruitment and vessel morphogenesis in murine melanomas and tissue-engineered blood vessels[J/OL]. *J Clin Invest*, 2005, 115(7): 1816-1827[2017-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1143589>. DOI: 10.1172/jci24015.
- [25] BALDEWIJNS M M, THIJSSSEN V L, VAN DEN EYNDEN G G, et al. High-grade clear cell renal cell carcinoma has a higher angiogenic activity than low-grade renal cell carcinoma based on histomorphological quantification and qRT-PCR mRNA expression profile[J/OL]. *Br J Cancer*, 2007, 96(12): 1888- 1895[2017- 05- 10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2359956>. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603796.
- [26] CHEVRIER S, LEVINE J H, ZANOTELLI V R T, et al. An immune atlas of clear cell renal cell carcinoma[J/OL]. *Cell*, 2017, 169(4): 736- 749. e18[2017- 05- 10]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2017.04.016>. DOI:10.1016/j.cell.2017.04.016.
- [27] LAVIN Y, KOBAYASHI S, LEADER A, et al. Innate immune landscape in early lung adenocarcinoma by paired single-cell analyses [J]. *Cell*, 2017, 169(4): 750- 765.e17. DOI:10.1016/j.cell.2017.04.014.
- [28] MIELGO A, SCHMID M C. Impact of tumour associated macrophages in pancreatic cancer[J]. *BMB Rep*, 2013, 46(3): 131- 138. PMID: PMC4133870.
- [29] BEATTY G L, CHIOREAN E G, FISHMAN M P, et al. CD40 agonists alter tumor stroma and show efficacy against pancreatic carcinoma in mice and humans[J]. *Science*, 2011, 331(6024): 1612- 1616. DOI: 10.1126/science.1198443.
- [30] TOSOLINI M, KIRILOVSKY A, MLECNIK B, et al. Clinical impact of different classes of infiltrating T cytotoxic and helper cells (Th1, th2, treg, th17) in patients with colorectal cancer[J/OL]. *Cancer Res*, 2011, 71(4): 1263-1271[2017-05-10]. <http://cancerres.aacrjournals.org/content/71/4/1263>. DOI: 10.1158/0008- 5472.can- 10- 2907.
- [31] CHEN D S, MELLMAN I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point[J]. *Nature*, 2017, 541(7637): 321- 330. DOI: 10.1038/nature21349.
- [32] LEDFORD H. Cocktails for cancer with a measure of immunotherapy[J]. *Nature*, 2016, 532(7598): 162-164. DOI: 10.1038/532162a.
- [33] GUNTURI A, MCDERMOTT D F. Nivolumab for the treatment of cancer[J/OL]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2015, 24(2): 253-260. DOI: 10.1517/13543784.2015.991819.
- [34] FERRIS R L, BLUMENSCHNEIN G, J R, FAYETTE J, et al. Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck [J/OL]. *N Engl J Med*, 2016, 375(19): 1856-1867[2017-05-10]. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1602252>. DOI: 10.1056/NEJMoa1602252.
- [35] TENG M W, NGIOW S F, RIBAS A, et al. Classifying cancers based on T-cell infiltration and PD-L1 [J]. *Cancer Res*, 2015, 75(11): 2139-2145. DOI: 10.1158/0008-5472.can-15-0255.
- [36] SMYTH M J, NGIOW S F, RIBAS A, et al. Combination cancer immunotherapies tailored to the tumour microenvironment[J/OL]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2016, 13(3): 143-158[2017-05-10]. <https://www.nature.com/nrclinonc/journal/v13/n3/full/nrclinonc.2015.209.html>. DOI: 10.1038/nrclinonc.2015.209.
- [37] BAUMEISTER S H, FREEMAN G J, DRANOFF G, et al. Coinhibitory pathways in immunotherapy for cancer[J/OL]. *Annu Rev Immunol*, 2016, 34: 539-573[2017-05-10]. <http://www.annualreviews.org/doi/full/10.1146/annurev-immunol-032414-112049>. DOI: 10.1146/annurev-immunol-032414-112049.
- [38] BOUTROS C, TARHINI A, ROUTIER E, et al. Safety profiles of

- anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies alone and in combination[J/OL]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2016, 13(8): 473-486[2017-05-10]. <https://www.nature.com/nrclinonc/journal/v13/n8/full/nrclinonc.2016.58.html>. DOI: 10.1038/nrclinonc.2016.58.
- [39] FOURCADE J, SUN Z, PAGLIANO O, et al. PD-1 and Tim-3 regulate the expansion of tumor antigen-specific CD8(+) T cells induced by melanoma vaccines[J/OL]. *Cancer Res*, 2014, 74(4): 1045-1055[2017-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3952491>. DOI: 10.1158/0008-5472.can-13-2908.
- [40] BEATTY G L, O'DWYER P J, CLARK J, et al. First-in-human phase I study of the oral inhibitor of indoleamine 2,3-dioxygenase-1 epacadostat (INCB024360) in patients with advanced solid malignancies[J/OL]. *Clin Cancer Res*, 2017, 2017[2017-05-10]. <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/early/2017/04/03/1078-0432.CCR-16-2272>. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-16-2272.
- [41] SOLIMAN H H, MINTON S E, HAN H S, et al. A phase I study of indoximod in patients with advanced malignancies[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(16): 22928-22938. DOI: 10.18632/oncotarget.8216.
- [42] GIBNEY G, HAMID O, LUTZKY J, et al. 511 Updated results from a phase I/2 study of epacadostat (INCB024360) in combination with ipilimumab in patients with metastatic melanoma[J/OL]. *Eur J Cancer*, 2015, 51: S106-S107[2017-05-10]. [http://www.ejca.com/article/S0959-8049\(16\)30312-4/pdf](http://www.ejca.com/article/S0959-8049(16)30312-4/pdf). DOI: 10.1016/S0959-8049(16)30312-4.
- [43] JEONG W, RAPISARDA A, PARK S R, et al. Pilot trial of EZN-2968, an antisense oligonucleotide inhibitor of hypoxia-inducible factor-1 alpha (HIF-1alpha), in patients with refractory solid tumors[J/OL]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2014, 73(2): 343-348[2017-05-10]. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00280-013-2362-z>. DOI: 10.1007/s00280-013-2362-z.
- [44] SCHELMAN W R, MOHAMMED T A, TRAYNOR A M, et al. A phase I study of AT-101 with cisplatin and etoposide in patients with advanced solid tumors with an expanded cohort in extensive-stage small cell lung cancer[J/OL]. *Invest New Drugs*, 2014, 32(2): 295-302[2017-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3895103>. DOI: 10.1007/s10637-013-9999-7.
- [45] GALLUZZI L, ZITVOGEL L, KROEMER G. Immunological mechanisms underneath the efficacy of cancer therapy[J]. *Cancer Immunol Res*, 2016, 4(11): 895-902. DOI: 10.1158/2326-6066.cir-16-0197.
- [46] ZENG J, SEE A P, PHALLEN J, et al. Anti-PD-1 blockade and stereotactic radiation produce long-term survival in mice with intracranial gliomas[J/OL]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 86(2): 343-349[2017-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3963403>. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.12.025.
- [47] KALBASI A, JUNE C H, HAAS N, et al. Radiation and immunotherapy: a synergistic combination[J/OL]. *J Clin Invest*, 2013, 123(7): 2756-2763[2017-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4101987>. DOI: 10.1172/jci69219.
- [48] WERSALL P J, BLOMGREN H, PISA P, et al. Regression of non-irradiated metastases after extracranial stereotactic radiotherapy in metastatic renal cell carcinoma[J]. *Acta Oncol*, 2006, 45(4): 493-497. DOI: 10.1080/02841860600604611.
- [49] DEMARIA S, GOLDEN E B, FORMENTI S C. Role of local radiation therapy in cancer immunotherapy[J]. *JAMA Oncol*, 2015, 1(9): 1325-1332. DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.2756.
- [50] SHARABI A B, LIM M, DEWEESE T L, et al. Radiation and checkpoint blockade immunotherapy: radiosensitisation and potential mechanisms of synergy[J/OL]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(13): e498-509[2017-05-10]. [http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(15\)00007-8/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(15)00007-8/fulltext). DOI: 10.1016/s1470-2045(15)00007-8.
- [51] JAIN R K. Normalizing tumor vasculature with anti-angiogenic therapy: a new paradigm for combination therapy[J]. *Nat Med*, 2001, 7(9): 987-989. DOI: 10.1038/nm0901-987.
- [52] MELICHAR B, BRACARDA S, MATVEEV V, et al. A multinational phase II trial of bevacizumab with low-dose interferon-alpha2a as first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma: BEVLIN[J/OL]. *Ann Oncol*, 2013, 24(9): 2396-2402[2017-05-10]. <https://academic.oup.com/annonc/article-lookup/doi/10.1093/annonc/mdt228>. DOI: 10.1093/annonc/mdt228.
- [53] RINI B I, BELLMUNT J, CLANCY J, et al. Randomized phase III trial of temsirolimus and bevacizumab versus interferon alfa and bevacizumab in metastatic renal cell carcinoma: intoract trial[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(8): 752-759[2017-05-10]. <http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2013.50.5305>. DOI: 10.1200/jco.2013.50.5305.
- [54] SCOTT A M, WISEMAN G, WELT S, et al. A phase I dose-escalation study of sibrutumab in patients with advanced or metastatic fibroblast activation protein-positive cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2003, 9(5): 1639-1647.
- [55] HOFHEINZ R D, AL-BATRAN S E, HARTMANN F, et al. Stromal antigen targeting by a humanised monoclonal antibody: an early phase II trial of sibrutumab in patients with metastatic colorectal cancer[J]. *Onkologie*, 2003, 26(1): 44-48. DOI: 10.1159/000069863.

[收稿日期] 2017-06-15

[修回日期] 2017-06-28

[本文编辑] 宋美鸿

《中国肿瘤生物治疗杂志》欢迎投稿、欢迎订阅