

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2021.01.014

HER2 阳性胃癌免疫治疗的研究进展

Advances in immunotherapy for HER2 positive gastric cancer

潘云枫 综述; 刘宝瑞, 魏嘉 审阅 (南京大学医学院附属鼓楼医院 肿瘤中心, 江苏 南京 210008)

[摘要] 人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)阳性胃癌是胃癌的重要亚型, 靶向HER2的免疫治疗能显著改善晚期胃癌患者的预后, 并已成为晚期胃癌的一线标准治疗。免疫治疗是肿瘤治疗领域的研究热点, 通过直接或间接地调动机体的固有和适应性免疫发挥抗肿瘤效应。免疫治疗在晚期胃癌中的应用主要集中在二线、三线及以后, 其在HER2阳性胃癌患者中的小样本试验性应用获得了初步的疗效, 提示HER2阳性胃癌免疫治疗的使用具有进一步研究的价值。本文将从现有的主要免疫治疗手段——免疫检查点抑制剂、嵌合抗原受体T细胞(chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T细胞)和治疗性疫苗三个方面, 整合临床前实验与相关临床试验的数据, 阐述HER2阳性胃癌免疫治疗的研究进展, 探讨HER2阳性胃癌免疫治疗的潜在机制, 同时对免疫治疗的疗效与安全性进行综合评价, 展望HER2阳性胃癌免疫治疗的广阔前景及研究的新方向。

[关键词] 人表皮生长因子受体2(HER2); 胃癌; 免疫治疗; 免疫检查点抑制剂; 嵌合抗原受体T细胞(CAR-T细胞); 治疗性疫苗
[中图分类号] R735.2; R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2021)01-0090-07

中国属于胃癌高发区, 新发胃癌的病例数占世界的46%^[1]。人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)阳性胃癌是胃癌的重要亚型。HER2是由ERBB2基因编码的经典原癌基因, 常被选为肿瘤治疗的靶点。美国国立综合癌症网络(NCCN)指南与中国胃癌指南均将HER2阳性定义为免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)3+或者IHC 2+同时荧光原位杂交技术检测阳性。随机、前瞻性III期多中心临床研究(ToGA研究)^[2]检测来自24个国家122个中心的3665例胃癌患者的HER2状态, 其中HER2阳性胃癌810例(22.1%)。中国胃癌HER2阳性率仅为12%~13%^[3]。近年来, 免疫治疗逐渐成为肿瘤治疗领域的研究热点, 也是极具潜力的肿瘤转化医学发展的方向^[4-5]。肿瘤免疫治疗的内核是个体化靶向治疗, 尤其强调在肿瘤细胞分子层面的精准打击。HER2阳性胃癌可能存在特殊的ER2、CD19、PD-1/PD-L1等分子是免疫治疗中常用的靶点^[6-7]。目前免疫治疗技术主要包括免疫检查点抑制剂、过继细胞疗法以及治疗性疫苗三大类。本文将主要阐述近年来靶向HER2的各类免疫治疗在HER2阳性胃癌中的应用及进展, 旨在为临床HER2阳性胃癌的免疫治疗提供参考依据。

1 免疫检查点抑制剂治疗

目前, 免疫检查点抑制剂主要包括细胞毒性T细胞相关抗原4(cytotoxic T lymphocyte-associate antigen-4, CTLA-4)、程序性死亡受体-1(programmed death-1, PD-1)及其配体PD-L1单抗。这里主要叙述HER2阳性胃癌患者中应用PD-1单抗的相关研究。

1.1 纳武单抗(nivolumab)

纳武单抗是首个经III期临床试验证明能给晚期或转移性胃癌患者带来生存获益的PD-1抑制剂。在针对至少二线化疗失败或不耐受标准化疗方案的晚期或复发性胃或胃食管连接部腺癌患者的ATTRACTION-2试验中, 纳武单抗相比安慰剂使相对死亡风险下降了38%, 且在中国台湾地区患者亚组中生存获益更为明显, 相对死亡风险下降了51%^[8]。2020年3月11日, 中国国家药品监督管理局批准了纳武单抗用于治疗既往接受过两种或两种以上全身性治疗方案的晚期或复发性胃或胃食管连接部腺癌患者, 即中国PD-1单抗可用于三线及以上胃癌治疗, 是中国首个获批应用于胃癌的免疫检查点抑制剂。后续, 纳武单抗联合化疗用于更早期胃癌患者的ATTRACTION-4试验也已进行至III期入组阶段。从目前公布的数据来看, 纳武单抗联合S-1+奥沙利铂组的客观缓解率(objective response rate, ORR)为57.1%, 无进展生存期(progression free survival, PFS)为9.7个月, 纳武单抗联合卡培他滨+奥沙利铂组ORR为76.5%、PFS为10.6个月^[9]。

1.2 派姆单抗(pembrolizumab)等其他PD-1单抗

派姆单抗等其他PD-1单抗在胃癌治疗中的相关

[基金项目] 江苏省杰出青年基金资助项目(No. BK20190001)。Project supported by the Outstanding Youth Fund of Jiangsu Province(No. BK20190001)

[作者简介] 潘云枫(1997-), 男, 学士, 主要从事肿瘤免疫治疗研究, E-mail: 161232029@smail.nju.edu.cn

[通信作者] 魏嘉(WEI Jia, corresponding author), 博士, 主任医师, 博士生导师, 主要从事肿瘤免疫治疗研究, E-mail: weijia01627@hotmail.com

实验也在进行中^[10]。基于临床试验, NCCN指南中推荐派姆单抗用于不可切除或转移性微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI)或错配修复缺陷(defective mismatch repair, dMMR)胃癌患者。MSI与MMR是临床常用的预测免疫检查点抑制剂有效性的指标。其他的免疫检查点抑制剂由于尚缺乏大规模试验数据, 暂未被指南推荐。

1.3 曲妥珠单抗(trastuzumab)与PD-1单抗联合应用
在一项ATTRACTION-2试验的回顾性研究^[11]中, 研究者以是否使用过曲妥珠单抗作为HER2状态判断的标准, 将患者分为HER2阳性与阴性亚群, 分别分析了相关生存参数情况。结果显示, HER2阳性患者使用纳武单抗的总生存期(overall survival, OS)获益更明显(8.3 vs 4.8个月, $P < 0.05$), ORR也更高(16.9% vs 7.7%, $P < 0.05$), PFS差异比较无统计学意义(1.6 vs 1.5个月, $P > 0.05$), 提示既往使用过曲妥珠单抗的HER2阳性胃癌患者可能从PD-1单抗中获益。但本亚组分析中使用曲妥珠单抗组的样本量较少, 未考虑前期的曲妥珠单抗使用会对后续治疗产生一定影响等因素, 原文也并未就两组间的差异进行深入分析。在HER2阳性胃癌的一线治疗中, 2019年美国临床肿瘤学会胃肠道肿瘤研讨会(ASCO-GI)公布了免疫联合靶向化疗的II期临床试验结果。该研究共纳入37例未经治疗的HER2阳性患者, 接受曲妥珠单抗+派姆单抗+XELOX方案治疗, 在32例可评估患者中, ORR高达87%, 100%的患者出现了肿瘤消退^[12]。依据回顾性研究和小样本试验的初步结果, 全球多中心随机安慰剂对照的III期临床试验KEYNOTE-811正在进行中^[13]。上述的各类试验提示, 抗HER2治疗与PD-1单抗之间存在潜在的协同效应^[14]。

抗HER2与PD-1单抗协同的效应的内在机制方面已有研究人员在进行探索。研究^[12]发现, 胃癌切除标本中HER2与PD-L1的表达呈现明显的相关性。使用HER2抑制剂和PI3K抑制剂均能使PD-L1的呈现时间和浓度依赖性的下降, 使用MEK通路抑制剂无效, 提示抗HER2通过PI3K-AKT-mTOR信号通路而不是RAS-RAF-MEK通路下调PD-L1的表达, 从而与PD-1单抗产生协同效应。此效应在其他类型肿瘤中也已被证明^[15]。

除了直接下调PD-L1的效应, 抗HER2治疗也可以通过影响肿瘤微环境, 从而间接地与PD-1单抗发挥协同效应。抗HER2治疗后, 下调了CCL2、CCL21、VEGF和CXCL1等细胞因子的释放, 改善了肿瘤微环境的免疫抑制性因素^[16]。研究^[17]发现, HER2可以通过招募AKT1, 抑制环鸟苷酸-腺苷酸合

成酶(cyclic GMP-AMP synthase, cGAS)-干扰素基因刺激蛋白(stimulator of interferon gene, STING)通路。cGAS-STING通路属于固有免疫的范畴, 是细胞进行细胞质DNA传感, 从而识别损伤与异常的机制。cGAS-STING通路在肿瘤微环境中被抑制, 从而帮助肿瘤细胞抵抗凋亡, 增强对抗肿瘤免疫的抵抗力^[18]。提示抗HER2治疗解除了对cGAS-STING通路的抑制, 一定程度上恢复了固有免疫系统的活性, 与PD-1单抗介导的抗肿瘤免疫效应发挥联合作用。

然而, 抗HER2治疗与PD-1单抗的相互作用还有不少问题尚未阐明。首先是抗HER2治疗和PD-1单抗的药物选择问题。在胃癌领域中, 目前仅有曲妥珠单抗被实验证明能够给HER2阳性胃癌患者带来生存获益。帕妥珠单抗(pertuzumab)、kadcyla(T-DM1)、拉帕替尼(lapatinib)等HER2阻断药物能否产生类似的效应。PD-1单抗目前主要有纳武单抗、派姆单抗、特瑞丽珠单抗(trelizumab)和信迪利单抗(sintilimab)等。不同的抗体选择是否会影响抗HER2与PD-1单抗的联合效果还需进一步实验阐明。PD-1单抗与抗HER2治疗的先后顺序也有待探索。目前曲妥珠单抗已成为一线治疗, 而PD-1单抗则仍仅推荐用于晚期或转移性胃癌患者的二或三线治疗。其次, 关于HER2的状态, IHC 2+的胃癌患者是否也能从PD-1单抗与抗HER2药物联用中获益。最后, 抗HER2治疗与PD-1单抗的联合使用能否扩展到其他的免疫检查点抑制剂, 如CTLA-4抑制剂和PD-L1抑制剂联用, 值得进一步研究。

2 靶向HER2的细胞过继疗法

肿瘤免疫治疗中应用的细胞过继疗法主要是肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocyte, TIL)、T细胞受体T细胞(T cell receptor-T cell, TCR-T细胞)和嵌合抗原受体T细胞(chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T细胞)疗法。这里主要叙述靶向HER2的CAR-T细胞治疗技术。

2.1 CAR-T细胞简介与设计

CAR能够识别并结合特定抗原, 且不受主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)的限制^[19]。通过病毒或质粒等载体, 将CAR基因转入患者自体或同种异体来源的T细胞。经基因修饰的T细胞通过CAR增强与肿瘤细胞结合的能力, 同时CAR中带有的共刺激结构域和活化基序激活T细胞的增殖和细胞毒活性。即CAR-T细胞治疗技术能将抗体对肿瘤抗原的高亲和性与T细胞自身的细胞毒活性结合起来, 使其能特异性地识别和杀伤肿瘤细胞, 提高表达特异抗原患者的临床疗效^[20]。

靶向HER2的CAR的设计大体上由四部分组成:识别肿瘤相关抗原(tumor associate antigen, TAA)的单链抗体(single chain antibody fragment, scFv)、铰链区、穿膜的共刺激结构域和T细胞活化基序。依据穿膜段的不同,CAR-T细胞技术又可以分为四代:第一代不含有第二信号分子,CAR-T细胞的持久性较差;第二代在设计中加入了一个第二信号分子,克服了第一代CAR-T细胞的增殖活性短板;第三代CAR-T细胞同时具有CD28、4-1BB和CD137;第四代CAR-T细胞中导入了细胞因子的表达,增强抗肿瘤作用。目前胃癌试验中靶向HER2的CAR-T细胞均属第二代,即仅有一个第二信号分子结构域^[21]。在共刺激分子的选择上,有试验证明4-1BB通过增强T细胞的分解代谢活性,延长了CAR-T细胞的持久性和抗肿瘤活性,因此试验均选择了4-1BB^[22]。

scFv是CAR分子的核心元件,决定了靶分子亲和力的高低。各试验的差异主要集中在scFv的选择上。SONG等^[23]使用的scFv为其实验室的专利,其设计的靶向HER2 CAR-T细胞在体外实验和皮下移植瘤模型中都对HER2阳性的胃癌细胞产生了明显的杀伤作用,且拥有良好的肿瘤局部浸润情况。同时,CAR-T细胞对于原代胃癌细胞中的肿瘤干细胞(cancer stem cell, CSC)也发挥了抑制作用,裂解了以CSC为核心的肿瘤细胞球。JUNG等^[24]研究也发现,HER2可以通过Wnt/ β -catenin通路调控胃癌CSC。HER2 CAR-T细胞对于CSC的影响,在一定程度上克服了胃癌的异质性,能够对HER2阳性胃癌中不表达或者低表达HER2的区域也起到一定的抑制作用^[25]。

HAN等^[26]使用抗HER2工程抗体chA21,同样也对皮下移植瘤的联合免疫缺陷小鼠模型产生了特异、持久的抗肿瘤效应。chA21是刘兢教授课题组^[27]开发的人鼠嵌合抗体,其特异性结合HER2胞外段c端的第I结构域,诱导HER2二聚体发生交联,引起内吞失活,从而抑制HER2信号转导。为了避免chA21鼠源性部分所引起的免疫反应,完全人源化的HER2抗体HuA21已被研发,相关实验正在开展^[28]。

2.2 CAR-T细胞治疗临床试验

HER2 CAR-T细胞治疗目前在胃癌领域处于临床前的阶段,但在其他肿瘤中已开展临床试验。HER2 CAR-T细胞治疗在软组织肿瘤中已有I期临床试验(NCT00902044)^[29]。高剂量HER2 CAR-T细胞(1×10^8 个/ m^2)用于10例接受过清髓治疗(氟达拉滨或氟达拉滨+环磷酰胺)的复发或难治性HER2阳性肉瘤患者(5例骨肉瘤,3例横纹肌肉瘤,1例滑膜肉瘤)。HER2 CAR-T细胞注射后24 h,8例患者出现了

1~2级的细胞因子释放综合征(cytokine-release syndrome, CRS),对症处理后5 d内消退;6周后,10例可检测患者中均检测到了CAR-T细胞,1例横纹肌肉瘤骨转移患者达到了12个月完全缓解(complete response, CR),1例骨肉瘤患者维持了32个月CR,3例疾病稳定(stable disease, SD),5例疾病进展(progression of disease, PD)。该项小样本临床试验的初步结果提示,化疗联合大剂量CAR-T细胞治疗是安全的。需要进一步试验探究化疗是否能够通过消耗机体免疫细胞,从而提高CAR-T细胞在体内的效应强度和持久性,产生潜在临床获益。

2.3 CAR-T细胞的安全性

靶向HER2的CAR-T细胞治疗为HER2阳性胃癌带来了一定的潜在临床获益,但也存在一些隐患。前述的两篇文献中均未直接提到小鼠模型中CAR-T细胞治疗带来的副作用,但是为了达到最大的抗肿瘤效应,两者均使用了相当高的效靶比(30:1和20:1),这将会带来一定的副作用风险。CAR-T细胞治疗的副作用可以概括为两类:一是与T细胞活化和细胞因子的大量释放有关的系统毒性;二是由CAR和非恶性细胞表达的靶抗原之间的特异性相互作用所引起的毒性,称为脱靶毒性。

系统毒性包括CRS、噬血细胞淋巴组织细胞增生症(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)、巨噬细胞活化综合征(macrophage activation syndrome, MAS)和免疫效应细胞相关性神经毒性综合征(immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS)^[30]。为了避免系统毒性的同时产生临床疗效,输注CAR-T细胞的量应达到激活细胞因子分泌的阈值,但不超过产生细胞因子大量释放恶性循环的水平。CAR-T细胞的活化程度受到多种因素的影响,包括肿瘤负荷、抗原表达量、CAR(与抗原亲和力、共刺激分子的作用)等^[31]。因此,在CAR-T细胞治疗的实际应用中要综合患者的肿瘤负荷与抗原表达情况。特殊的CAR设计也是降低系统毒性风险的方向。

脱靶毒性则与HER2本身的性质有关。HER2并不是肿瘤特异性抗原,其在正常组织中亦有表达。有文献^[32]报道,转移性结肠癌患者在接受HER2特异性CAR-T细胞治疗后15 min,出现急性呼吸窘迫和肺水肿,随后进展为多器官功能衰竭甚至死亡,提示为CAR-T细胞识别肺部正常组织表达的HER2导致的脱靶毒性。提高CAR-T细胞安全性有很多种措施。各类scFv与HER2的结合位点差异会对HER2阻断产生的抗肿瘤效应有所影响,也是避免CAR-T细胞治疗脱靶毒性的关键部位。LUO等^[33]选择了HER2和CD3双靶向的CAR-T细胞以降低对正常组

织的损伤。改变CAR-T细胞的给药方式也是降低副作用的一种选择,KATZ等^[34]使用腹腔注射的方式给药,对腹膜转移和腹水的抗肿瘤效应优于静脉给药,且毒性更小。尽可能地提高安全性是促进靶向HER2的CAR-T细胞治疗向临床转化的先决条件。

CAR-T细胞治疗在血液肿瘤中应用广泛,而在实体瘤中因为穿透性等因素而使用受限。利用iRGD信号肽^[35]修饰等手段可以提高靶向HER2的CAR-T细胞的穿透性,间接提高其有效性。同时,在CAR设计上目前已经发展至第四代以后,而靶向HER2的实验中尚在使用第二代的单共刺激结构域设计。使用新的CAR设计也是HER2特异性CAR-T细胞治疗的可行方向。靶向HER2的CAR-T细胞的HER2结合域并不局限于scFv,以人工锚重复蛋白(designed ankyrin repeat protein, DARPIn)作为HER2结合域也已在其他肿瘤中进行尝试^[36]。同时,DARPIn中一些新分子与HER2受体表现出更高的亲和力,如MP0274、DARPIn 9_26、9_29等^[37]。此外,随着细胞生物学的进展,研究人员对于各T细胞亚群的认识不断加深,CAR的修饰对象也有了更为精确化的可能性。CAR修饰的NK细胞、细胞因子诱导的杀伤细胞(cytokine induced killer cell, CIK细胞)和 $\gamma\delta$ T细胞都是具有前景的研究方向^[38-40]。目前在乳腺癌和多形性胶质细胞瘤中,已有靶向HER2的CAR NK细胞、CAR CIK细胞试用的尝试,均取得了不错的疗效,有望早日引入HER2阳性胃癌的治疗中。

3 靶向HER2的治疗性疫苗

HER2是胃癌治疗中较为理想的靶点,且针对HER2的多种治疗策略已初显成效,因此HER2的治疗性疫苗也具有探索和研究的价值。与上述的其他免疫治疗手段不同,治疗性疫苗属于主动免疫范围,能够更为完整地激活体内相应的特异性免疫反应,且具有比被动免疫更持久的效应。HER2阳性胃癌中治疗性疫苗的探索较为有限。为了尽可能完整系统地叙述HER2疫苗的相关内容,在胃癌中尚未进行探索的领域将会使用其他肿瘤的相关试验进行补充说明。目前HER2疫苗主要有细胞疫苗、DNA疫苗、肽或蛋白质疫苗等。

3.1 细胞疫苗

细胞疫苗是最早的疫苗形式,经历了从肿瘤细胞到基因工程细胞再到抗原提呈细胞的演变。肿瘤细胞疫苗中含有全部的肿瘤抗原,可以介导多价多克隆的抗肿瘤免疫,但其免疫原性低、难以克服免疫逃逸机制,已被淘汰。基因工程细胞疫苗是对细胞中转入相关抗原基因,使处理后的细胞能够大量表

达特定抗原,激发机体的适应性免疫。KIM等^[41]使用转入HER2以及粒细胞巨噬细胞刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)的T3T细胞联合HER2单抗,通过Fc段介导的途径激活树突状细胞(dendritic cell, DC),促进HER2特异性CTL的活化和增殖。

DC在治疗性疫苗的作用机制中起到了关键作用,是疫苗产生适应性免疫的核心。KONO等^[42]使用以HER2衍生肽脉冲处理后的DC疫苗,成功在66.7%($n=6$)的HER2阳性胃癌患者中诱导了HER2反应性的CTL,1例达到部分缓解(partial remission, PR),1例获得3个月的稳定期,初步证实了靶向HER2 DC疫苗的可行性。DC疫苗相比其他细胞疫苗省去激活抗原提呈细胞(antigen presenting cell, APC)的阶段,具有更高的转化价值。

3.2 DNA疫苗

DNA疫苗以质粒或病毒为载体,通过被APC摄取转录翻译、处理并提呈给免疫细胞以诱导细胞和体液免疫。靶向HER2的DNA疫苗包括:pE2A(编码全长HER2,用丙氨酸取代赖氨酸以消除酪氨酸激酶活性)、pE2TM(仅编码胞外和穿膜结构域)、psecE2(编码细胞外段,N端的1~505个氨基酸)和CytE2(编码全长蛋白,但仅释放入细胞质)^[43]。DNA疫苗不使用细胞作为载体,生产和保存条件相对较低,但其免疫原性偏低,受制于APC的摄取和提呈效率^[44]。因此,DNA疫苗常配合GM-CSF、IL-10等细胞因子使用^[45]。DNA疫苗在乳腺癌中的试验较多。瑞典的一项I期临床试验中,pE2A疫苗配合GM-CSF、IL-2以及曲妥珠单抗用于HER2阳性转移性乳腺癌,成功诱导了MHC-II类限制性T细胞对HER2的反应性增加^[46]。综上所述,HER2 DNA疫苗的安全性较高,但有效性尚需检验。

3.3 肽/蛋白质疫苗

肽/蛋白质疫苗是靶向HER2最常用的治疗性疫苗。肽疫苗主要包括E75、AE37和IMU131等,蛋白质疫苗主要指重组HER2蛋白。E75是来自HER2胞外段的9肽,含有HLA-A2的优势表位。在一项I和II期研究(NCT00841399, NCT00584789)^[47]中,E75联合GM-CSF用于已完成标准治疗的有淋巴结转移但无高危淋巴结转移的乳腺癌患者,5年PFS接种组为89.7%、对照组为80.2%($P>0.05$)。但在III期临床试验中未取得阳性结果,提示仍需进一步探索^[48-49]。

AE37是MHC-II类肽AE36(HER2氨基酸:776~790)和恒定链(invariant chain, Ii)杂交而成。在一项II期临床试验^[50]中,AE37联合GM-CSF用于已完成标准治疗的有淋巴结转移但无高危淋巴结转移的乳

腺癌患者,结果显示接种组与对照组5年PFS比较差异无统计学意义(80.8% vs 79.5%, $P>0.05$)。

IMU131属于B细胞疫苗,诱导特异性B细胞产生相应的抗体,从而达到类似于使用HER2单抗的效果。一项Ib期的IMU131联合铂类+氟尿嘧啶/卡培他滨化疗治疗HER2/neu过表达胃癌的临床研究,取得了不错的初步成果。共入组14例患者,第56天时可评估的患者有11例,有效率达54%(1例CR,4例PR)^[51]。

蛋白质疫苗比肽疫苗含有更多的抗原表位,可以高效诱导CD4⁺T细胞反应。在I期临床试验中,LIMENTANI等^[52]联合重组HER2蛋白和免疫增强剂AS15,用于未接受曲妥珠单抗治疗的II-III期HER2高表达乳腺癌患者。在8例接受最高剂量重组HER2蛋白的患者中,有6例患者HER2的免疫反应性维持了5年。提示重组HER2蛋白能够诱导完全而且持久的免疫反应。蛋白质疫苗由于含有表位较多难以均一化评估,且整体治疗响应率偏低。

综上所述,HER2阳性胃癌领域目前尝试应用治疗性疫苗较少。但是靶向HER2的治疗性疫苗尤其是肽疫苗在乳腺癌中取得了良好的结果,提示将肽疫苗应用于HER2阳性胃癌具有研究前景。

4 结 语

HER2阳性胃癌是胃癌的特殊亚型,尽管目前己将曲妥珠单抗联合化疗作为标准治疗方案,但是曲妥珠单抗的原发性或继发性耐药和心血管系统副作用导致疗效不能长久维持。因此,HER2阳性胃癌患者需要新的辅助治疗手段。免疫治疗的机制与靶向治疗和化疗不同,是辅助治疗的优良选择。2020年纳武单抗在中国获批了胃癌适应证为HER2阳性胃癌免疫治疗的临床应用提供了可能性。同时,HER2阳性胃癌也表现出了一定的免疫特性。免疫治疗在HER2阳性胃癌患者中的应用初见成效,成为目前的研究热点。免疫治疗临床前模型和I、II期试验中较多都检测到了明显的免疫反应性,然而生存获益却并不明显,可能原因包括:先前治疗的负面影响,对HER2抗原免疫耐受的发展,肿瘤微环境中的免疫抑制等。同时,总体上来说免疫治疗安全性尚可,但其各自的副作用也需要关注。目前试验大多集中在I和II期,需要进一步推进相关试验的开展,获得更多III期临床试验数据,不断明确免疫治疗在HER2阳性胃癌中的地位。

[参 考 文 献]

- [1] GBD STOMACH CANCER COLLABORATORS. The global, regional, and national burden of stomach cancer in 195 countries, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J/OL]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2020, 5(1): 42-54[2020-05-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7033564/>. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30328-0.
- [2] BANG Y J, VAN CUTSEM E, FEYEREISLOVA A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2010, 376(9742): 687-697. DOI:10.1016/S0140-6736(10)61121-X.
- [3] 张俊, 秦叔逵. HER2阳性晚期胃癌分子靶向治疗的中国专家共识(2016版)[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2016, 21(9): 831-839. DOI: CNKI:SUN:LCZL.0.2016-09-015.
- [4] ZENG D Q, LI M Y, ZHOU R, et al. Tumor microenvironment characterization in gastric cancer identifies prognostic and immunotherapeutically relevant gene signatures[J]. *Cancer Immunol Res*, 2019, 7(5): 737-750. DOI:10.1158/2326-6066.CIR-18-0436.
- [5] LORDICK F, SHITARA K, JANJIGIAN Y Y. New agents on the horizon in gastric cancer[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(8): 1767-1775. DOI:10.1093/annonc/mdx051.
- [6] YAMADA S, KANEKO M K, SAYAMA Y, et al. Development of novel mouse monoclonal antibodies against human CD19[J]. *Monoclon Antib Immunodiagn Immunother*, 2020, 39(2): 45-50. DOI:10.1089/mab.2020.0003.
- [7] GIAMPIERI R, MACCARONI E, MANDOLESI A, et al. Mismatch repair deficiency may affect clinical outcome through immune response activation in metastatic gastric cancer patients receiving first-line chemotherapy[J]. *Gastric Cancer*, 2017, 20(1): 156-163. DOI:10.1007/s10120-016-0594-4.
- [8] CHEN L T, SATOH T, RYU M H, et al. A phase 3 study of nivolumab in previously treated advanced gastric or gastroesophageal junction cancer (ATTRACTION-2): 2-year update data[J/OL]. *Gastric Cancer*, 2020, 23(3): 510-519[2020-05-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7165140/>. DOI:10.1007/s10120-019-01034-7.
- [9] BOKU N, RYU M H, KATO K, et al. Safety and efficacy of nivolumab in combination with S-1/capecitabine plus oxaliplatin in patients with previously untreated, unresectable, advanced, or recurrent gastric/gastroesophageal junction cancer: interim results of a randomized, phase II trial (ATTRACTION-4) [J/OL]. *Ann Oncol*, 2019, 30(2): 250-258[2020-05-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6386029/>. DOI:10.1093/annonc/mdy540.
- [10] BANG Y J, KANG Y K, CATENACCI D V, et al. Pembrolizumab alone or in combination with chemotherapy as first-line therapy for patients with advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: results from the phase II nonrandomized KEYNOTE-059 study[J]. *Gastric Cancer*, 2019, 22(4): 828-837. DOI: 10.1007/s10120-018-00909-5.
- [11] SATOH T, KANG Y K, CHAO Y, et al. Exploratory subgroup analysis of patients with prior trastuzumab use in the ATTRACTION-2 trial: a randomized phase III clinical trial investigating the efficacy and safety of nivolumab in patients with advanced gastric/gastroesophageal junction cancer[J]. *Gastric Cancer*, 2020, 23(1): 143-153. DOI:10.1007/s10120-019-00970-8.
- [12] JANJIGIAN Y Y, MARON S B, CHATILA W K, et al. First-line pembrolizumab and trastuzumab in HER2-positive oesophageal,

- gastric, or gastro-oesophageal junction cancer: an open-label, single-arm, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(6): 821-831. DOI:10.1016/S1470-2045(20)30169-8.
- [13] CHUNG H, BANG Y, FUCHS C, et al. KEYNOTE-811 pembrolizumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2⁺ metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase 3 study[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30: iv25. DOI: 10.1093/annonc/mdz155.093.
- [14] JANJIGIAN YY, MARON S, CHOU J F, et al. First-line pembrolizumab (P), trastuzumab (T), capecitabine (C) and oxaliplatin (O) in HER2-positive metastatic esophagogastric adenocarcinoma[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30: v313. DOI:10.1093/annonc/mdz247.143.
- [15] SUH K J, SUNG J H, KIM J W, et al. EGFR or HER2 inhibition modulates the tumor microenvironment by suppression of PD-L1 and cytokines release[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(38): 63901-63910. DOI:10.18632/oncotarget.19194.
- [16] OKITA R, MAEDA A, SHIMIZU K, et al. PD-L1 overexpression is partially regulated by EGFR/HER2 signaling and associated with poor prognosis in patients with non-small-cell lung cancer[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2017, 66(7): 865-876. DOI:10.1007/s00262-017-1986-y.
- [17] WU S Y, ZHANG Q, ZHANG F, et al. HER2 recruits AKT1 to disrupt STING signalling and suppress antiviral defence and antitumour immunity[J]. *Nat Cell Biol*, 2019, 21(8): 1027-1040. DOI:10.1038/s41556-019-0352-z.
- [18] 笮艳艳, 张彩, 陆楠. cGAS-STING 信号通路调控抗肿瘤免疫应答的研究进展[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2020, 27(9): 1036-1042. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2020.09.012.
- [19] JACKSON H J, RAFIQ S, BRENTJENS R J. Driving CAR T-cells forward[J/OL]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2016, 13(6): 370-383[2020-05-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5529102/>. DOI:10.1038/nrclinonc.2016.36.
- [20] SCHULTZ L, MACKALL C. Driving CAR T cell translation forward[J]. *Sci Transl Med*, 2019, 11(481): eaaw2127. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaw2127.
- [21] LIU X Q, ZHANG N, SHI H. Driving better and safer HER2-specific CARs for cancer therapy[J/OL]. *Oncotarget*, 2017, 8(37): 62730-62741[2020-05-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5617544/>. DOI:10.18632/oncotarget.17528.
- [22] KAWALEKAR O U, O'CONNOR R S, FRAIETTA J A, et al. Distinct signaling of coreceptors regulates specific metabolism pathways and impacts memory development in CAR T cells[J]. *Immunity*, 2016, 44(3): 712. DOI:10.1016/j.immuni.2016.02.023.
- [23] SONG Y J, TONG C, WANG Y, et al. Effective and persistent antitumor activity of HER2-directed CAR-T cells against gastric cancer cells *in vitro* and xenotransplanted tumors *in vivo*[J/OL]. *Protein Cell*, 2018, 9(10): 867-878[2020-05-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6160382/>. DOI:10.1007/s13238-017-0384-8.
- [24] JUNG D H, BAE Y J, KIM J H, et al. HER2 regulates cancer stem cell activities via the wnt signaling pathway in gastric cancer cells [J]. *Oncology*, 2019, 97(5): 311-318. DOI:10.1159/000502845.
- [25] 王健力, 焦作义. Wnt/ β -catenin 信号通路及其抑制剂在消化道肿瘤中作用的研究进展[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2020, 27(8): 938-945. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2020.08.015.
- [26] HAN Y L, LIU C Y, LI G H, et al. Antitumor effects and persistence of a novel HER2 CAR T cells directed to gastric cancer in preclinical models[J/OL]. *Am J Cancer Res*, 2018, 8(1): 106-119[2020-05-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5794725/>.
- [27] ZHOU H H, ZHA Z, LIU Y, et al. Structural insights into the down-regulation of overexpressed p185(her2/neu) protein of transformed cells by the antibody chA21[J/OL]. *J Biol Chem*, 2011, 286(36): 31676-31683[2020-05-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3173138/>. DOI:10.1074/jbc.M111.235184.
- [28] WANG Z Y, CHENG L S, GUO G R, et al. Structural insight into a matured humanized monoclonal antibody HuA21 against HER2-overexpressing cancer cells[J]. *Acta Crystallogr D Struct Biol*, 2019, 75(Pt 6): 554-563. DOI:10.1107/S2059798319006995.
- [29] NAVAI S A, DERENZO C, JOSEPH S, et al. Abstract LB-147: Administration of HER2-CAR T cells after lymphodepletion safely improves T cell expansion and induces clinical responses in patients with advanced sarcomas[C]/Clinical Research (Excluding Clinical Trials). American Association for Cancer Research, 2019. DOI: 10.1158/1538-7445.am2019-lb-147.
- [30] LEE D W, SANTOMASSO B D, LOCKE F L, et al. ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2019, 25(4): 625-638. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.12.758.
- [31] MILONE M C, BHOJ V G. The pharmacology of T cell therapies [J/OL]. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2018, 8: 210-221[2020-05-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5852291/>. DOI:10.1016/j.omtm.2018.01.010.
- [32] MORGAN R A, YANG J C, KITANO M, et al. Case report of a serious adverse event following the administration of T cells transduced with a chimeric antigen receptor recognizing ERBB2 [J/OL]. *Mol Ther*, 2010, 18(4): 843-851[2020-05-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2862534/>. DOI: 10.1038/mt.2010.24.
- [33] LUO F F, QIAN J W, YANG J, et al. Bifunctional α HER2/CD3 RNA-engineered CART-like human T cells specifically eliminate HER2(+) gastric cancer[J/OL]. *Cell Res*, 2016, 26(7): 850-853[2020-05-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5129888/>. DOI:10.1038/cr.2016.81.
- [34] KATZ S C, POINT G R, CUNETTA M, et al. Regional CAR-T cell infusions for peritoneal carcinomatosis are superior to systemic delivery[J]. *Cancer Gene Ther*, 2016, 23(5): 142-148. DOI:10.1038/cgt.2016.14.
- [35] DING N Q, ZOU Z Y, SHA H Z, et al. iRGD synergizes with PD-1 knockout immunotherapy by enhancing lymphocyte infiltration in gastric cancer[J/OL]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1336[2020-05-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6430780/>. DOI:10.1038/s41467-019-09296-6.
- [36] PROSHKINA G, DEYEV S, RYABOVA A, et al. DARPIn₉₋₂₉-targeted mini gold nanorods specifically eliminate HER2-overexpressing cancer cells[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11(38): 34645-34651. DOI:10.1021/acsami.9b10441.
- [37] JOST C, SCHILLING J, TAMASKOVIC R, et al. Structural basis for eliciting a cytotoxic effect in HER2-overexpressing cancer cells via binding to the extracellular domain of HER2[J]. *Structure*,

- 2013, 21(11): 1979-1991. DOI:10.1016/j.str.2013.08.020.
- [38] ANANDAPPA A J, WU C J, OTT P A. Directing traffic: how to effectively drive T cells into tumors[J/OL]. *Cancer Discov*, 2020, 10(2): 185-197[2020-05-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7007384/>. DOI:10.1158/2159-8290.CD-19-0790.
- [39] DU S H, LI Z, CHEN C, et al. Co-expansion of cytokine-induced killer cells and V γ 9V δ 2 T cells for CAR T-cell therapy[J]. *PLoS One*, 2016, 11(9): e0161820. DOI:10.1371/journal.pone.0161820.
- [40] ZHANG C C, BURGER M C, JENNEWAIN L, et al. ErbB2/HER2-specific NK cells for targeted therapy of glioblastoma[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2016, 108(5): djv375. DOI:10.1093/jnci/djv375.
- [41] KIM P S, ARMSTRONG T D, SONG H, et al. Antibody association with HER2/neu-targeted vaccine enhances CD8 T cell responses in mice through Fc-mediated activation of DCs[J/OL]. *J Clin Invest*, 2008, 118(5): 1700-1711[2020-05-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2289797/>. DOI:10.1172/JCI34333.
- [42] KONO K, TAKAHASHI A, SUGAI H, et al. Dendritic cells pulsed with HER2/neu-derived peptides can induce specific T-cell responses in patients with gastric cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2002, 8(11): 3394-3400.
- [43] JONES R F, REYES J D, GIBSON H M, et al. An HER2 DNA vaccine with evolution-selected amino acid substitutions reveals a fundamental principle for cancer vaccine formulation in HER2 transgenic mice[J/OL]. *Cancer Immunol Immunother*, 2019, 68(7): 1143-1155[2020-05-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6586491/>. DOI:10.1007/s00262-019-02333-9.
- [44] LOPES A, VANDERMEULEN G, PRÉAT V. Cancer DNA vaccines: current preclinical and clinical developments and future perspectives [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 1-24. DOI:10.1186/s13046-019-1154-7.
- [45] AL-AWADHI A, LEE MURRAY J, IBRAHIM N K. Developing anti-HER2 vaccines: Breast cancer experience[J]. *Int J Cancer*, 2018, 143(9): 2126-2132. DOI:10.1002/ijc.31551.
- [46] NORELL H, POSCHKE I, CHARO J, et al. Vaccination with a plasmid DNA encoding HER2/neu together with low doses of GM-CSF and IL-2 in patients with metastatic breast carcinoma: a pilot clinical trial[J/OL]. *J Transl Med*, 2010, 8: 53[2020-05-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2903523/>. DOI: 10.1186/1479-5876-8-53.
- [47] MITTENDORF E A, CLIFTON G T, HOLMES J P, et al. Final report of the phase I/II clinical trial of the E75 (nelipepimut-S) vaccine with booster inoculations to prevent disease recurrence in high-risk breast cancer patients[J/OL]. *Ann Oncol*, 2014, 25(9): 1735-1742[2020-05-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4143091/>. DOI:10.1093/annonc/mdl211.
- [48] MITTENDORF E A, LU B, MELISKO M, et al. Efficacy and safety analysis of nelipepimut-S vaccine to prevent breast cancer recurrence: a randomized, multicenter, phase III clinical trial[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(14): 4248-4254. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-18-2867.
- [49] GALL V A, PHILIPS A V, QIAO N, et al. Trastuzumab increases HER2 uptake and cross-presentation by dendritic cells[J/OL]. *Cancer Res*, 2017, 77(19): 5374-5383[2020-05-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5626640/>. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-2774.
- [50] MITTENDORF E A, ARDAVANIS A, SYMANOWSKI J, et al. Primary analysis of a prospective, randomized, single-blinded phase II trial evaluating the HER2 peptide AE37 vaccine in breast cancer patients to prevent recurrence[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(7): 1241-1248. DOI:10.1093/annonc/mdw150.
- [51] CHAO Y, MAGLAKELIDZE M, BULAT L V, et al. A Phase Ib study of IMU-131 HER2/neu peptide vaccine plus chemotherapy in patients with HER2/neu overexpressing metastatic or advanced adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30: ix53. DOI:10.1093/annonc/mdz422.027.
- [52] LIMENTANI S A, CAMPONE M, DORVAL T, et al. A non-randomized dose-escalation Phase I trial of a protein-based immunotherapeutic for the treatment of breast cancer patients with HER2-overexpressing tumors[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2016, 156(2): 319-330. DOI:10.1007/s10549-016-3751-x.

[收稿日期] 2020-05-08

[修回日期] 2020-11-24

[本文编辑] 党瑞山