

## . 综 述 .

## 多形性胶质母细胞瘤的免疫治疗

杜 霞 综述 刁 波 审校

【关键词】多形性胶质母细胞瘤;免疫治疗;T细胞治疗;肿瘤疫苗;免疫检查点阻断剂

【文章编号】1009-153X(2017)07-0514-03 【文献标志码】A 【中国图书资料分类号】R 739.41

多形性胶质母细胞瘤(glioblastoma multiforme, GBM)是一种常见的颅内原发性恶性肿瘤,5年存活率不到10%。目前,GBM的标准治疗包括手术切除加放疗并辅以化疗,但是GBM具有发展迅速、弥漫性浸润、高度恶性的特性,即使接受标准治疗,总生存期仍<15个月。免疫治疗是一种独特的治疗方式,以增强抗肿瘤免疫反应和阻断肿瘤免疫逃逸,达到治疗GBM的目的。免疫治疗GBM的临床研究取得令人鼓舞的结果。本文就GBM免疫治疗包括肿瘤疫苗、免疫检查点阻断剂、抗体、T细胞治疗的最近研究进展进行综述。

## 1 肿瘤疫苗

目前,GBM肿瘤疫苗研究中一个重要进展是发现了GBM特异性新抗原,是一种GBM细胞内的特异性突变,编码突变及其相关的肽具有免疫原性,因此通过高通量的基因组测序分析技术识别突变编码,筛选出对GBM最具有免疫原性的抗原,并将其转化成特异性抗原疫苗。

1.1 Rindopepimut疫苗 是一种表皮生长因子受体Ⅲ型突变体(epidermal growth factor receptor variant Ⅲ, EGFRvⅢ)疫苗,由美国 celldex 公司研发,2015年获得美国食品和药物管理局突破性药物认证。表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)突变体存在于很多恶性肿瘤细胞表面,最常见的是EGFRvⅢ。EGFRvⅢ基因仅在癌细胞中表达,是一个直接导致癌细胞生长的致癌基因,约1/3的初发胶质母细胞瘤表达EGFRvⅢ,与整体恶性胶质瘤人群相比,EGFRvⅢ阳性的恶性胶质瘤病人长期生存率

更低。Rindopepimut疫苗包含一个EGFRvⅢ肽,对表达EGFRvⅢ的GBM细胞生长具有抑制作用。在Rindopepimut疫苗的1、2期临床试验中,未发现严重不良反应,在3期有关临床试验(about clinical trials, ACT)中,Rindopepimut联合标准治疗,中位无进展生存期(median progression free survival, MPFS)为9.2个月,总生存期(overall survival, OS)为21.8个月<sup>[1]</sup>。这提示Rindopepimut疫苗能有效提高GBM病人生存期。Rindopepimut疫苗大范围的临床应用还需要更多的临床试验支持。

1.2 树突状细胞(dendritic cell, DC)疫苗 肿瘤组织细胞溶胞物、蛋白质、合成多肽、DNA、RNA等对DC进行体外修饰以提高其特异性的抗原递呈能力,修饰后的DC称作DC疫苗。

1.2.1 EGFRvⅢ-DC疫苗 Wong等<sup>[2]</sup>发现GBM病人接种EGFRvⅢ抗原肽修饰后的DC疫苗后,出现轻微的疫苗不良反应,60%以上的病人对此疫苗敏感。Antonyak等<sup>[3]</sup>进行的2期临床试验中,接种EGFRvⅢ-DC疫苗的12例病人的MPFS为10.2个月,OS为22.8个月。在2期ACT中,19个确定表达EGFRvⅢ的GBM的病人接受EGFRvⅢ-DC疫苗辅助粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)治疗,试验组MPFS为12个月,对照组为7.1个月。更多有关EGFRvⅢ-DC疫苗的临床试验正在进行中。

1.2.2 肿瘤溶胞物-DC疫苗 对手术切除的肿瘤组织进行体外细胞培养并从中分离出与主要组织相容性复合体相关的细胞表面蛋白,修饰DC制成DC疫苗。肿瘤溶胞物-DC疫苗1期临床试验表明无明显副作用,病人OS小幅度增加<sup>[4]</sup>。又有研究证实,一些特定的病人对肿瘤溶胞物-DC疫苗反应强烈<sup>[5]</sup>。美国的一个机构已经从肿瘤溶胞物中鉴定出11个肿瘤相关肽<sup>[6]</sup>。

1.2.3 肿瘤干细胞-DC疫苗 肿瘤干细胞存在于GBM

组织内,与 GBM 的标准治疗无效相关<sup>[7]</sup>。免疫细胞治疗-107 (immunocellular therapeutics, ICT-107) 是一种肿瘤干细胞-DC 疫苗,携带 6 种综合合成的肿瘤干细胞相关肽。在 1 期临床试验中,GBM 病人接受 ICT-107 疫苗和标准治疗,结果显示 MPFS 延长无统计学意义,OS 无改变;但是在手术切除后的 GBM 标本中,肿瘤干细胞明显减少,提示 ICT-107 疫苗靶向识别并攻击肿瘤干细胞有效<sup>[8]</sup>。

1.2.4 人类巨细胞病毒-DC 疫苗 研究发现,感染鼠巨细胞病毒的大鼠生存期明显缩短,并且患高级别胶质瘤的百分率提高<sup>[9]</sup>。Liu 等<sup>[10]</sup>进行的临床试验中,13 例病人接种人类巨细胞病毒-DC 疫苗,同时接受标准治疗,MPFS 为 15.4 个月,OS 为 20.6 个月。

2 免疫检查点阻断剂

目前,标准治疗对于 GBM 病人有效,问题在于病人从这些治疗中获益的持久性,因为 GBM 肿瘤细胞的免疫活性会随时间而发生动态变化,此外 GBM 病人在接受放疗、手术后,根据释放细胞因子的不同,GBM 肿瘤细胞的免疫活性也会发生很大的变化。研究发现免疫检查点阻断剂在转移性黑色素瘤、肺癌中发挥着持续性疗效,并且对 GBM 模型动物有显著疗效。

2.1 Ipilimumab 是细胞毒性 T 淋巴细胞抗原-4 (cytotoxic T-lymphocyte-4, CTLA-4) 抗体。CTLA-4 是 CTLA-4 基因编码的一种跨膜蛋白,与相应配体结合后产生抑制性信号,抑制 T 细胞激活,是免疫系统一个至关重要的“刹车”。Ipilimumab 通过阻断 CTLA-4 的免疫效应而刺激免疫细胞活化。在 Carter 等<sup>[11]</sup>进行的临床试验中,20 例 GBM 病人(其中 3 例为初发并接收一线放疗后,1 例初发并接收一线化疗后,16 例为复发),接受连续 3 周 Ipilimumab 治疗和后续 2 周贝伐单抗治疗,并作为 1 个治疗周期,连续 4 个治疗周期,期间 31% 病人出现局部反应,31% 病人肿瘤无进展,31% 病人肿瘤进展。

2.2 Pembrolizumab 是程序性死亡受体-1 (programmed death-1, PD-1) 抗体。PD-1 与其配体结合介导 T 细胞活化共抑制信号,引起类似 CTLA-4 的免疫负调节作用。Pembrolizumab 在 GBM 中的临床试验目前尚无报道。目前值得期待的是突破单药研究的局限,通过综合治疗方案减弱 GBM 相关的免疫抑制,找到各种治疗方案之间可以互补并增效的最佳组合,这将加速抗肿瘤免疫应答,可使人体的免疫系统更好地发挥对 GBM 肿瘤细胞的杀伤效应。

3 抗体

血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 是肿瘤血管新生和生长最重要的因素,VEGF 在 GBM 中呈高表达状态<sup>[12]</sup>。贝伐单抗能特异性地与 VEGF-A 结合,使 VEGF 不能发挥生物功能,从而抑制肿瘤血管生长<sup>[13]</sup>。Friedman 等<sup>[14]</sup>把标准治疗后进展的 GBM 病人随机分为两组,分别接受贝伐单抗和贝伐单抗+伊立替康治疗,MPFS 分别是 4.2 和 5.6 个月,OS 分别是 9.2 和 8.7 个月,且 6 个月无进展生存期较单行补救化疗高 15%。Kreisl 等<sup>[15]</sup>研究也得出相似的结果。因此贝伐单抗在 2009 年被美国食品和药物管理局批准用于复发 GBM 的治疗研究。

4 嵌合抗原受体 T 细胞治疗

对从病人血液中收集到的 T 细胞进行基因工程处理,使 T 细胞表面表达能够识别特异性肿瘤抗原的受体,并在受体的胞内段加上引起 T 细胞活化的信号传递区域,具有这种受体的 T 细胞被称作嵌合抗原受体 T 细胞 (chimeric antigen receptor T cell, CAR-T)。CAR-T 杀伤具有特异性抗原的肿瘤细胞,而不损伤或浸润正常组织。嵌合受体发展因其刺激信号分子组合方式的不同分为三代。第一代嵌合抗原受体仅含有一个信号单元,存活时间不超过 63 d<sup>[16]</sup>。第二代是在第一代的基础上引入一个共刺激分子,增加了 T 细胞的扩增倍数和抗肿瘤特性。第三代是在第二代的基础上又增加了一个共刺激分子。

EGFR-Rv III 特异性 CAR-T 属于第三代嵌合受体,是一种很有潜力的治疗方法<sup>[17]</sup>,能引起与异柠檬酸脱氢酶-1 有关的长期免疫保护<sup>[18]</sup>。但是若将 EGFR-Rv III 作为唯一的靶点,可能会出现 GBM 肿瘤细胞逃逸,与其他治疗(如化疗、靶向治疗)结合,可预防肿瘤细胞逃逸发生。

另外,吡哆胺 2,3-双加氧酶是色氨酸降解为犬尿氨酸的限速酶,犬尿氨酸可直接抑制效应 T 细胞功能,同时色氨酸耗竭也会抑制 T 细胞增殖,多种肿瘤细胞通过高表达吡哆胺 2,3-双加氧酶逃避 T 细胞攻击。吡哆胺 2,3-双加氧酶抑制剂可增强 T 细胞杀伤肿瘤的作用,在 GBM 中的临床应用目前尚无报道。

GBM 病人经过手术、放疗、化疗等标准治疗预后仍欠佳,迫切需要找到新的替代或辅助治疗。近

些年,免疫治疗在其他肿瘤领域取得重大成果,免疫治疗已成为 GBM 极具潜力的一种治疗方式。在疫苗方面,EGFRv III 疫苗和 EGFRv III-DC 疫苗的临床试验结果令人振奋,随着 CAR-T 技术的进展,其在 GBM 的临床试验值得期待。毫无疑问,随着这些免疫治疗方面的发展,GBM 的治疗有望产生新的突破。

### 【参考文献】

- [1] Calinescu AA, Kamran N, Baker G, *et al.* Overview of current immunotherapeutic strategies for glioma [J]. *Immunotherapy*, 2015, 7(10): 1073-1104.
- [2] Wong AJ, Ruppert JM, Bigner SH, *et al.* Structural alterations of the epidermal growth factor receptor gene in human gliomas [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992, 89(7): 2965-2969.
- [3] Antonyak M, AMoscatello DK, Wong AJ. Constitutive activation of c-Jun N-terminal kinase by a mutant epidermal growth factor receptor [J]. *J Biol Chem*, 1998, 273(5): 2817-2822.
- [4] Sampson JH, Archer GE, Mitchell DA, *et al.* An epidermal growth factor receptor variant III-targeted vaccine is safe and immunogenic in patients with glioblastoma multiforme [J]. *Mol Cancer Ther*, 2009, 8(10): 2773-2779.
- [5] Heimberger AB, Bhussain SF, Aldape K, *et al.* Tumor-specific peptide vaccination in newly-diagnosed patients with GBM [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24 (18 Suppl): 2529.
- [6] Liau LMP, Rins RM, Kiertscher SME, *et al.* Dendritic cell vaccination in glioblastoma patients induces systemic and intracranial T-cell responses modulated by the local central nervous system tumor microenvironment [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(15): 5515-5525.
- [7] Dutoit V, Herold-Mende C, Hilf N, *et al.* Exploiting the glioblastoma peptidome to discover novel tumour-associated antigens for immunotherapy [J]. *Brain*, 2012, 135(4): 1042-1054.
- [8] Phillips HSK, harbanda S, Chen R, *et al.* Molecular subclasses of high-grade glioma predict prognosis, delineate a pattern of disease progression, and resemble stages in neurogenesis [J]. *Cancer Cell*, 2006, 9(3): 157-173.
- [9] Saikali S, Avril T, Collet B, *et al.* Expression of nine tumour antigens in a series of human glioblastoma multiforme: interest of EGFRvIII, IL-13R  $\alpha$  2, gp100 and TRP-2 for immunotherapy [J]. *J Neurooncol*, 2007, 81(2): 139-148.
- [10] Liu G, Ying HZ, eng G, *et al.* HER-2, gp100 and MAGE-1 are expressed in human glioblastoma and recognized by cytotoxic T cells [J]. *Cancer Res*, 2004, 64(14): 4980-4986.
- [11] Carter T, Shaw H, Cohn-Brown D, *et al.* Ipilimumab and Bevacizumab in Glioblastoma [J]. *Clin Oncol(R Coll Radiol)*, 2016, 28(10): 622-626.
- [12] Salmggi A, Eoli MF, rigerio S, *et al.* Intracavitary VEGF, bFGF, IL-8, IL-12 levels in primary and recurrent malignant glioma [J]. *Neurooncol*, 2003, 62(3): 297-303.
- [13] Ferrars N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress [J]. *Endocr Rev*, 2004, 25(4): 581-611.
- [14] Friedman HSP, radoa MD, Wen PY, *et al.* Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(28): 4733-4740.
- [15] Kreisl TN, KimL, Moore K, *et al.* Phase 2 trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progress in recurrent glioblastoma [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(5): 740-745.
- [16] Savoldo B, Ramos CA, Liu E, *et al.* CD28 costimulation improves expansion and persistence of chimeric antigen receptor-modified T cells in lymphoma patients [J]. *Clin Invest*, 2011, 121(6): 1822-1826.
- [17] Choi BD, Suryadevara CM, Gedeon PC, *et al.* Intracerebral delivery of a third generation EGFRv III-specific chimeric antigen receptor is efficacious against human glioma [J]. *Clin Neurosci*, 2014, 21: 189-190.
- [18] Sampson JH, Choi BDS, anchez-Perez L, *et al.* EGFRv III mCAR-modified T cell therapy cures mice with established intracerebral glioma and generates host immunity against tumor-antigen loss [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20: 972-984.

(2016-11-08 收稿, 2017-03-16 修回)