

- [25] AZIZIEH F, ALYAHYA K O, RAGHUPATHY R. Association between levels of vitamin D and inflammatory markers in healthy women [J]. *J Inflamm Res*, 2016, 9: 51–57.
- [26] FARAJI F, RASTIN M, ARAB F L, et al. Effects of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on IL-17/IL-23 axis, IFN- $\gamma$  and IL-4 expression in systemic lupus erythematosus induced mice model [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2016, 19: 374–380.
- [27] KORF H, WENES M, STIJLEMANS B, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) curtails the inflammatory and T cell stimulatory capacity of macrophages through an IL-10-dependent mechanism [J]. *Immunobiology*, 2012, 217: 1292–1300.
- [28] KHOO A L, KOENEN H J, CHAI L Y, et al. Seasonal variation in vitamin D<sub>3</sub> levels is paralleled by changes in the peripheral blood human T cell compartment [J]. *PLoS One*, 2012, 7: e29250–e29250.
- [29] MOORE K W, WAAL MALEFYT R, COOFFMAN R L, et al. Interleukin-10 and interleukin-10 receptor [J]. *Ann Rev Immunol*, 2001, 19: 683–765.
- [30] XYSTRAKIS E, KUSUMAKAR S, BOSWELL S, et al. Reversing the defective induction of IL-10-secreting regulatory T cells in glucocorticoid-resistant asthma patients [J]. *J Clin Invest*, 2006, 116: 146–155.
- [31] IAN H Q, CHENG L. The role of vitamin D in allergic rhinitis [J]. *Asia Pac Allergy*, 2017, 7: 65–73.
- [32] LAMBERG-ALLARDT C, BRUSTAD M, MEYER H E, et al. Vitamin D—a systematic literature review for the 5th edition of the Nordic Nutrition Recommendations [J]. *Food Nutr Res*, 2013, 57: 22671–22671.
- [33] SPIRO A, BUTTRISS J L. Vitamin D: an overview of vitamin D status and intake in Europe [J]. *Nutr Bull*, 2014, 39: 322–350.
- [34] VANDEVIJVERE S, AMSALKHIR S, VAN OYEN H, et al. High prevalence of vitamin D deficiency in pregnant women: a national cross-sectional survey [J]. *PLoS One*, 2012, 7: e43868–e43868.
- [35] DOGUR M, SULEYMAN A. Serum 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> levels in children with allergic or nonallergic rhinitis [J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2016, 80: 39–42.

(收稿日期: 2017-05-16)

## 头颈鳞状细胞癌的免疫治疗

严晓菊<sup>1</sup> 徐开伦<sup>1△</sup> 张欣欣<sup>2△</sup>

[关键词] 头颈鳞状细胞癌; 免疫逃逸; 细胞因子; 免疫检查点抑制剂; 肿瘤疫苗

doi: 10.13201/j.issn.1001-1781.2017.13.024

[中图分类号] R739.6 [文献标志码] A

### Immunotherapies for head and neck squamous cell carcinoma

**Summary** The Head and neck squamous cell carcinoma(HNSCC) is a group of heterogeneous diseases. Patients with HNSCC demonstrate poor prognosis and survival time with standard therapy, especially in patients with advanced HNSCC. Recurrence and metastasis have not yet been effectively controlled. The immune profile in HNSCC, whether caused by carcinogen exposure or human papillomavirus(HPV), showed significantly immunosuppression. With the understanding of the complex interaction between tumor and immune system and immune escape mechanism of HNSCC, new immunotherapies have been generating. This article will summarize the immunological mechanism and immune therapy of HNSCC currently.

**Key words** head and neck squamous cell carcinoma; immune escape; cell factor; immunotherapy cytokines; tumor vaccine

头颈鳞状细胞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)包括鼻咽、口咽、下咽、喉

的鳞状细胞癌,位居全世界常见恶性肿瘤的第6位,据统计,全球年发病数高达60万,死亡率约50%<sup>[1]</sup>。目前,早期HNSCC采用手术或(和)放疗,疗效较好,但大多数患者就诊时已属于晚期。针对晚期患者,尽管采用了手术、放疗以及分子靶向等综合治疗方式,5年生存率仍然较低,相关报道为40%~60%<sup>[2]</sup>。对复发转移的患者,采用以细胞毒性药物为基础的化疗,姑息化疗后中位生

<sup>1</sup> 川北医学院附属广元市中心医院耳鼻咽喉头颈外科(四川广元,628000)

<sup>2</sup> 解放军总医院耳鼻咽喉头颈外科

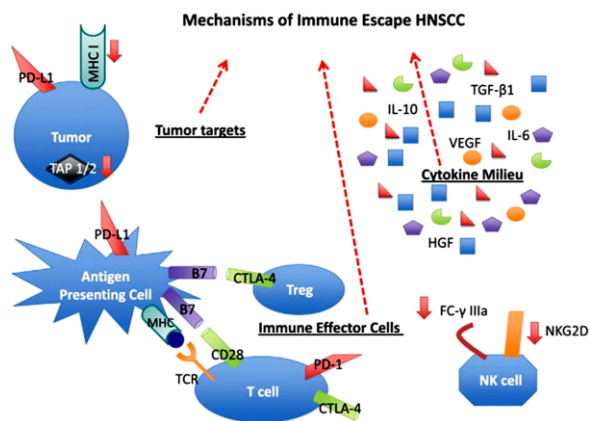
△ 审校者

通信作者: 徐开伦, E-mail: gyxukailun@163.com; 张欣欣, E-mail: xinxinzhang66@hotmail.com

存期仅 4~10 个月<sup>[3]</sup>。近年来研究者在对肿瘤的深入探索中逐渐认识到 HNSCC 与免疫系统之间复杂的联系以及 HNSCC 多种逃避免疫监视的机制。免疫治疗是针对免疫逃逸机制而产生,它们在肿瘤治疗中展现出良好的前景,特别是在复发转移的 HNSCC 中展现了传统治疗所不能及的疗效。

### 1 HNSCC 的免疫逃逸机制

机体癌细胞的清除需要免疫系统识别肿瘤细胞表达的相关抗原以及功能正常的抗原提呈细胞 (antigen-presenting cells, APCs), 形成针对肿瘤抗原的效应细胞, 通过后者裂解肿瘤细胞达到抗肿瘤的目的。肿瘤抗原的表达、免疫系统对肿瘤相关抗原的识别以及抗肿瘤效应细胞的形成, 这 3 个环节任何一处出现问题都会影响机体的抗肿瘤免疫。在肿瘤的形成过程中, 肿瘤细胞可以通过多种途径 (图 1, 图片引自 Neil Gildener-Leapman) 影响上述 3 个环节削弱机体抗肿瘤免疫, 促进肿瘤的发展。



HNSCC 下调抗原的呈递与处理过程; HNSCC 的肿瘤微环境和免疫抑制性细胞因子 (如 TGF- $\beta$ 1、VEGF、IL-6、IL-10) 聚集; 效应 T 细胞、Treg 受到免疫检查点 (CTLA-4、PD-1) 的负向调控。

图 1 HNSCC 免疫逃逸机制

#### 1.1 HNSCC 下调 HLA- I 类抗原和抗原呈递相关蛋白分子的表达

研究表明, T 细胞的活化需要“双重信号”, 首先是 T 细胞表面受体识别由 APC 提呈的抗原肽-主要组织相容性复合体, 使 T 细胞初步活化; 进而 APC 表面的共刺激分子与 T 细胞表面的相应共刺激分子结合, 使 T 细胞完全活化成为效应 T 细胞, 发挥免疫作用。人类白细胞抗原 (HLA) 受控于主要组织相容性复合体基因, 在机体免疫系统有着多种生物学功能。其中 HLA- I 类分子的主要功能是将内源性抗原肽 (如肿瘤抗原) 提呈给 T 细胞, 启动细胞毒性 T 细胞 (cytotoxic T cell, CTL) 特异性杀伤靶细胞。肿瘤细胞上 HLA- I 类抗原表达的减少或者相关基因的突变, 降低了肿瘤细胞

固有免疫原性, 影响免疫细胞对肿瘤抗原的识别<sup>[4]</sup>。抗原呈递相关蛋白分子 (antigen-processing machinery, APM) 是一类抗原呈递相关蛋白, 它对 HLA- I 类分子的组装以及内源性抗原肽的提呈起着辅助作用。HNSCC 中 APM 表达下调可影响肿瘤抗原呈递过程, 介导免疫逃逸<sup>[5]</sup>。

#### 1.2 HNSCC 在肿瘤微环境中募集免疫抑制性细胞

髓系抑制性细胞 (bone marrow derived suppressor cells, MDSCs) 和肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophage, TAM) 以及调节性 T 细胞 (Tregs) 等在肿瘤微环境中形成免疫抑制状态, 降低免疫效应细胞在肿瘤微环境中的聚集, 形成免疫耐受, 从而限制抗肿瘤免疫反应<sup>[6]</sup>。

MDSCs 是一群来源于骨髓的不成熟的异质性细胞, 是粒细胞、DC、巨噬细胞的前体。它们被募集到肿瘤微环境, 分泌可溶性的抑制因子, 如转化生长因子  $\beta$  (transforming growth factor  $\beta$ , TGF- $\beta$ ), 血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF), IL-6、IL-10 以及前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2) 等, 负向调节免疫系统。MDSCs 还可以通过产生一氧化氮与活性氧, 影响 T 细胞受体与 HLA 之间的相互作用以及 T 细胞的活化, 抑制抗肿瘤效应 T 细胞的形成<sup>[7-8]</sup>。

TAM 有 M1、M2 2 种类型, 其中 M1 型具有抗肿瘤活性, M2 型能促进肿瘤生长。TAM 主要来源于外周血单核细胞, 在趋化因子的诱导下迁移至肿瘤间质, 诱导肿瘤发生淋巴结转移<sup>[9]</sup>; 同时, TAMs 能够分泌 IL-10、VEGF 和 TGF- $\beta$  等, 因此被认为是形成免疫抑制以及促进肿瘤淋巴结转移的重要因素<sup>[10]</sup>。

位于 HNSCC 肿瘤微环境中的 Treg, 一方面通过抑制 CTL 细胞毒颗粒的释放, 降低其杀伤肿瘤细胞的活性<sup>[11]</sup>。另一方面通过产生 IL-10 和 TGF- $\beta$  抑制抗肿瘤免疫反应<sup>[12]</sup>。虽然在 HNSCC 和其他实体肿瘤中都观察到 Treg 能够下调 T 细胞的增殖和分化<sup>[13-14]</sup>; 但值得一提的是, 在 HNSCC 中 Treg 与患者良好预后相关<sup>[15]</sup>, 这可能与 Treg 不同的功能有关。

#### 1.3 HNSCC 上调免疫检查点分子的表达

如: 细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原-4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4) 和程序性死亡受体-1 (programmed death 1, PD-1) 以及其主要配体程序性死亡配体-1 (programmed death ligand-1, PD-L1)。正常情况下, 机体利用免疫检查点预防过度炎症反应以及自身免疫性疾病的发生, 当存在肿瘤时, 肿瘤细胞可以利用免疫检查点通路抑制免疫系统的作用, 逃避免疫系统的监视。CTLA-4 属于免疫球蛋白超家族成员, 表达于活化

的 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> 以及 Treg 表面,它与 CD28 分子具有一定的同源性,可以与 CD28 竞争性结合 APC 上 B7 的配体(即 CD80、CD86)。但两者与配体结合后产生的作用是相反的,CD28 与配体结合后能够促使 T 细胞激活以及细胞因子的产生;而 CTLA-4 与 CD80、CD86 结合后会抑制 T 细胞增殖、减少细胞因子的产生,从而降低 T 细胞的抗肿瘤免疫应答。在受体与配体的亲和力上,CTLA-4 明显高于 CD28,因此在 CTLA-4 表达量很少的情况下,也可以与 CD28 形成竞争关系,产生免疫抑制作用。虽然 CTLA4 的具体作用机制尚未明确,不过已有人提出 T 细胞表面表达的 CTLA-4 通过与 CD28 竞争结合 CD80 和 CD86 来抑制 T 细胞的激活,同时向 T 细胞传递抑制信号<sup>[16]</sup>。但 CTLA4 阻断 T 细胞活化的具体信号通路还在探索中。PD1 是另一种有前景的免疫靶点,它能够通过患者自身的免疫系统来诱导抗肿瘤免疫应答。PD-1 主要表达于淋巴细胞和巨噬细胞上,PD-L1 可以表达于淋巴细胞、巨噬细胞、树突状细胞以及肿瘤细胞等多种细胞。肿瘤细胞上的 PD-L1 与肿瘤浸润性淋巴细胞(tumor-infiltration lymphocyte, TIL)上的 PD-1 结合后,可诱导 TIL 的凋亡,降低免疫系统对肿瘤细胞的杀伤力,促进肿瘤细胞发生免疫逃逸<sup>[17]</sup>,当其于 CD8<sup>+</sup> T 细胞上的 PD-1 结合后可抑

制 CD8<sup>+</sup> T 细胞的功能以及炎性细胞因子的分泌<sup>[18]</sup>。除此之外,PD-1 与 PD-L1 的结合还可以影响 T 细胞的分化,促进肿瘤微环境中抑制性细胞因子的分泌,负向调节免疫系统<sup>[19-20]</sup>,研究发现,PD-L1 能够促进 CD4<sup>+</sup> Foxp3<sup>-</sup> Treg 细胞向 CD4<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> Treg 的转变,而且高表达的 PD-L1 能够通过促进 Treg 产生 IL-10 来调节其功能,进一步促进 Treg 在免疫系统中的抑制作用。与 CTLA4 相比,PD1 的主要作用是在感染时限制外周组织中 T 细胞的活性以及自身免疫性疾病,因此 PD-1 被认为是肿瘤微环境中产生免疫耐受的主要因素<sup>[16]</sup>。

## 2 HNSCC 的免疫治疗

肿瘤的免疫治疗是当前的研究热点。早期细胞因子治疗肿瘤的良好疗效促进了肿瘤免疫治疗的发展(细胞因子与抗肿瘤免疫关系见表 1),后因其明显的不良反应,相关研究减少。但随着对肿瘤免疫逃逸机制的不断探索,肿瘤的免疫治疗再次得到发展。目前 HNSCC 相关的免疫治疗主要有肿瘤疫苗、过继细胞免疫治疗(adoptive cellular immunotherapy, ACI)、单克隆抗体、免疫检验点抑制剂以及各治疗方式的联合治疗,这些治疗方式均是针对肿瘤某项免疫逃逸机制产生(如表 2 所示,免疫治疗方式以及免疫治疗针对的免疫逃逸机制)。

表 1 细胞因子与肿瘤免疫的关系

细胞因子	效应
<b>抗肿瘤细胞因子</b>	
IL-2	增加肿瘤组织中自然杀伤细胞(NK)的水平;激活肿瘤浸润性淋巴细胞;促进 CD4 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> 细胞的增殖;参与肿瘤免疫监视。
IL-12、IL-23、IL-27	促进肿瘤中 B 细胞的增殖以及提高 B 细胞表达 IFN-γ;调节 NK 细胞、淋巴细胞、单核巨噬细胞在外周血以及淋巴结的分配,促进淋巴结 IFN-γ 的表达。
IFN <sup>a)</sup>	促进 CD4 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> 细胞的增殖;激活树突状细胞、NK、CTL 等免疫细胞直接杀伤肿瘤细胞;诱导髓系抑制性细胞在肿瘤微环境中的浸润。
IL-15	正向免疫调节作用。
TNF-α	抑制或杀伤肿瘤细胞;增强抗体依赖的细胞介导的细胞毒作用;激活 NF-KB 和干扰素因子;增强 γδT 细胞产生的肿瘤特异性细胞毒作用。
IL-18	促进 NK 细胞的活化,诱导 NK 细胞分泌 IFN-γ。
<b>抑制性细胞因子</b>	
IL-6	抑制 NK 细胞和 T 细胞的激活;通过 STAT3 途径抑制树突状细胞的成熟。
IL-17 <sup>a)</sup>	在不同的肿瘤微环境中,IL-17 可以表现为抑制肿瘤或者抗肿瘤的不同状态。
IL-10 <sup>a)</sup>	抑制 T 细胞的活化与功能;抑制 DC 细胞的成熟与活化;抑制 NK 细胞和 NKT 细胞的活性;肿瘤细胞产生的 IL-10 可以抑制 CTL 的抗肿瘤活性;通过 Treg 下调 TH17 发挥抗肿瘤作用。
GM-CSF <sup>a)</sup>	增强粒细胞、单核细胞和嗜酸粒细胞杀菌、抗肿瘤作用;癌细胞分泌产生的粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子,促进肿瘤微血管的形成,改变肿瘤微环境进而促进肿瘤的生长及转移;促进肿瘤微环境中 MDSC 的形成,抑制 CD8 <sup>+</sup> 细胞的抗肿瘤活性。

注:<sup>a)</sup>为具有双向免疫调节的细胞因子。

表 2 各种免疫治疗针对免疫逃逸的机制(作用原理)

免疫治疗方式	免疫治疗针对的肿瘤免疫逃逸机制(作用原理)
肿瘤疫苗	提高免疫系统对肿瘤抗原的识别;促进机体抗肿瘤效应 T 细胞的增殖与活化;促进抗体(针对肿瘤抗原)的产生;核酸疫苗长期表达抗原刺激机体产生持久而强烈的体液免疫。
ACI	增加肿瘤组织或者淋巴结中抗肿瘤效应 T 细胞的数量;提高 T 细胞对肿瘤抗原的识别;增强抗肿瘤效应 T 细胞对肿瘤的杀伤能力。
单克隆抗体	通过激活 NK 细胞上 FcγR IIIa,介导抗体依赖的细胞介导的细胞毒作用直接产生抗肿瘤免疫;刺激抗肿瘤效应 T 细胞的产生;上调树突状细胞上 APM 的表达,提高抗原呈递功能,促进对肿瘤抗原的识别;参与补体系统,启动经补体介导的细胞溶解作用。
免疫检查点抑制剂	增加抗肿瘤效应 T 细胞的数量;增强抗肿瘤特异性 T 细胞的抗肿瘤活性;抑制肿瘤微环境中抑制性细胞因子的产生。

## 2.1 肿瘤疫苗

肿瘤疫苗是利用含有肿瘤抗原的肿瘤细胞、多肽或核酸激活患者的免疫系统,诱导机体产生针对肿瘤抗原的特异性免疫应答。肿瘤抗原主要有 2 种,即肿瘤特异性抗原(tumor specific antigen, TSA)和肿瘤相关抗原(tumor-associated antigen, TAA)。TSA 是肿瘤细胞上独特的癌基因蛋白,不出现在正常的宿主细胞(如突变的 p53 蛋白或 HPV E6 / E7 型癌基因蛋白),使用相关性疫苗可以避免正常组织发生自身免疫性并发症,而且这类蛋白质往往在肿瘤的形成中起着关键作用<sup>[21]</sup>。因此,针对 TSA 的肿瘤疫苗较针对 TAA 更有意义。总体来说,肿瘤疫苗按性质可以分为细胞疫苗、多肽类疫苗以及核酸疫苗;按作用可以分为预防性疫苗和治疗性疫苗,且两者均针对 HPV 相关性的 HNSCC。

预防性疫苗是利用含有 HPV 蛋白重组病毒样颗粒,诱导机体产生针对该病毒的中和抗体,作用于感染的最初阶段<sup>[23]</sup>。Herrero 等<sup>[23]</sup>将 7 466 例 18~25 岁的女性随机分成 2 个组,为其接种抗 HPV16/18 型二价疫苗,4 年后采集其口腔标本进行分析;统计显示,该疫苗更能够预防口咽癌发生,有效率高达 93.3%。需要说明的是,预防性的疫苗对已发生 HPV 感染者或已形成肿瘤者无效。

治疗性疫苗是以 HPV E6、E7 病毒癌基因蛋白为主要靶点<sup>[24]</sup>。研究显示,利用 DC 疫苗治疗肿瘤能够引起强烈的免疫反应。Schuler 等将 DCs 在体外经人 HPV 抗原激活后以细胞疫苗的形式注入 HNSCC 患者体内,通常肿瘤疫苗的注射部位是肿瘤组织或者淋巴结<sup>[7]</sup>,患者的特异性抗肿瘤 T 细胞数量明显增加,同时无病生存期延长<sup>[25]</sup>;近期的一项报道提到,将凋亡肿瘤细胞处理后的自体 DC 细胞注入晚期 HNSCC 患者体内,5 年生存率为 100%<sup>[26]</sup>。可见,DC 疫苗在 HNSCC 治疗中有着良好的前景。多肽类疫苗因无潜在的致癌特点,而且易于合成,也是当前免疫治疗研究的热点。

Voskens 等<sup>[27]</sup>在晚期 HNSCC 患者体内注射了 HLA-I 和 HLA-II 限制性 MAGE-A3 以及来源于 HPV-16 型的多肽类疫苗,结果显示:入组患者均产生了免疫反应,而且其产生的相应不良反应也是患者能接受的。

## 2.2 ACI

ACI 是指分离患者自体 TIL 或者外周血淋巴细胞,在体外经过处理或者基因修饰,筛选、扩增后将其回输到患者体内,产生针对患者自身肿瘤抗原的特异性免疫应答。

ACI 属于个性化的治疗方式,随着分子生物学以及基因工程技术的进步得到了发展。研究表明 ACI 能够有效控制肿瘤的生长,在 Radvanyi 等<sup>[28]</sup>进行的一项关于 ACI 的临床实验中,利用自体扩增的 TIL 联合高剂量 IL-2 治疗转移性黑色素瘤,结果 48.4% 的人产生了临床反应,约 60% 的人无进展生存期大于 12 个月,明显优于 IL-2 单一治疗的结果。这样的结果促进了 ACI 在其他肿瘤治疗中的研究。HNSCC 是一种免疫抑制性疾病,可能对于这种免疫治疗更敏感。在复发转移的 HNSCC 患者大腿上接种了经处理的自体肿瘤细胞,然后在腹股沟淋巴结中提取 T 细胞进行体外扩增,将其重新注入患者体内,疾病控制率达 40%<sup>[29]</sup>。用 EBV-特异性的 CTL 联合化疗治疗复发转移性鼻咽癌,62.9% 的患者总生存时间达 2 年<sup>[30]</sup>。由此可见,在复发转移的 HNSCC 中,ACI 有着良好的疗效。ACI 治疗肿瘤不仅能够增加患者体内抗肿瘤效应淋巴细胞的数量,而且还能通过对某些细胞因子(如 IL-2)的处理,增强淋巴细胞的抗肿瘤活性。此外,ACI 还是 HNSCC 有效的辅助治疗方式之一<sup>[31]</sup>。

ACI 不仅可以通过体外扩增来获得大量所需的免疫细胞,同时还避免了体内抑制性因素对免疫细胞的影响,也可以在治疗前通过调整肿瘤微环境而提高抗肿瘤疗效。目前 ACI 导入的大部分是针对 TAA 的特异性 TCR 基因,这类抗原往往在正

常组织中也有表达,因此,如何选择肿瘤组织中理想的免疫原性靶点,避免损伤正常组织,尚有待解决。

### 2.3 单克隆抗体

较之于其他实体肿瘤,HNSCC 单克隆抗体疗法较少见,其中 EGFR 抑制剂西妥昔单抗是代表性药物。它除了直接抑制肿瘤细胞的增殖,与免疫相关的作用机制包括:参与经典补体系统,启动经补体介导的肿瘤细胞溶解途径<sup>[32]</sup>;通过抗体依赖的细胞介导的细胞毒作用(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)直接杀伤肿瘤细胞从而产生抗肿瘤免疫<sup>[33]</sup>。西妥昔单抗以其在 HNSCC 中良好的治疗效果成为首个获得 FDA 批准的用于治疗 HNSCC 的分子靶向药物。研究发现,在 HNSCC 患者体内,西妥昔单抗无论单独使用还是联合铂类为主的化疗药物,都能激活抗肿瘤特异性 T 淋巴细胞<sup>[34]</sup>,提高机体对肿瘤的杀伤力。在复发转移性 HNSCC 中,将西妥昔单抗作为二线治疗药物单独使用,疾病控制率达 46%~56%<sup>[35]</sup>。而对晚期 HNSCC 患者,将西妥昔单抗联合放疗或化疗与单独放、化疗进行比较,联合治疗的疗效优于单一治疗,同时还证实西妥昔单抗不仅可提高晚期 HNSCC 患者的临床疗效以及生存期,减少死亡率,而且不增加患者的不良反应<sup>[16,36]</sup>。

### 2.4 免疫检查点抑制剂

伊匹单抗是第一个抗 CTLA-4 的单克隆抗体,能够抑制活化的 CTL 和 Treg 上的 CTLA-4。CTLA-4 和共刺激受体 CD28 竞争 APC 上相同的配体 B7,激活肿瘤抗原特异性 TCR 需要 B7-CD28 的信号通路,因此阻断 CTLA-4 信号可增强肿瘤抗原特异性 CTL 的抗肿瘤反应。2011 年 FDA 批准了伊匹单抗治疗黑色素瘤,在 HNSCC 治疗疗效的相关临床实验也在进行中。NCT01860430、NCT01935921 是探究伊匹单抗联合西妥昔单抗以及调强放疗治疗晚期 HNSCC 疗效的 2 个临床实验,相关结果笔者还未见报道。伊匹单抗联合 enoblituzumab(针对 B7-H3 抗体)在表达 B7-H3 的 HNSCC 中的疗效正在进行一期实验探索(NCT02381314)<sup>[37]</sup>。

PD-1 是另一种免疫检查点,现认为它比 CTLA-4 更有意义,目前针对 PD-1 和 PD-L1 单克隆抗体治疗肿瘤的临床研究已经进入到最后阶段<sup>[38]</sup>。KEYNOTE-012 是一项探究 pembrolizumab(抗 PD-1 抗体)对复发转移性 HNSCC 疗效的一期实验。研究结果显示,在 PD-L1 阳性的 HNSCC 患者中,缓解率为 20%,缓解时间为 8~41 周,同时还发现,HNSCC 的总生存期和无进展生存期均与 PD-L1 的表达相关<sup>[37]</sup>。Seiwert 等<sup>[39]</sup>进行了 KEYNOTE-012 扩大实验并在 2015 年 ASCO 会议中报

道了研究结果,患者总有效率为 18%,有 31.3% 的患者病情处于稳定无进展状态。实验中产生药物毒性反应是患者可以承受的,产生三级以上药物相关毒性反应者只有 9%。基于上述实验结果,2016 年美国 FDA 批准了 PD-1 抑制剂(Keytruda)用于治疗复发转移性 HNSCC。此外,抗-PD-1 抗体较抗 CTLA-4 抗体产生免疫相关不良事件的频率更低。针对 HNSCC 而言,抗-PD-1 抗体不论是单独治疗还是与放疗、化疗以及西妥昔单抗的联合治疗疗效的评估实验都正在进行中,期待不久之后的实验结果。

### 2.5 联合治疗

联合免疫治疗因针对不同的免疫途径,作用范围较单一治疗广,疗效也更好。伊匹单抗与 nivolumab 是 FDA 认证的联合免疫疗法中疗效最好的一组。原因可能与前者能够增加淋巴器官和肿瘤组织中的 T 细胞数量,后者能克服肿瘤组织中 T 细胞免疫抑制状态有关<sup>[40]</sup>。在恶性黑色素瘤中两者联合使用有效率为 61%,较伊匹单抗单独治疗的疗效显著增高<sup>[41]</sup>。相关数据还显示,伊匹单抗可以恢复 HNSCC 对西妥昔单抗的敏感性,提高机体抗肿瘤免疫<sup>[42]</sup>,希望不久之后它们的组合能给 HNSCC 患者带来福音。此外免疫治疗联合传统治疗也展现出了优势,除了上文提到西妥昔单抗联合放疗优于单一治疗外,文献还报道了如:在经手术切除或化疗处理后的低瘤负荷患者中,肿瘤疫苗的疗效更佳<sup>[43]</sup>;化疗后给予 ACI 能提高 HNSCC 患者的生存率<sup>[44]</sup>。

联合免疫治疗为肿瘤患者带来了希望,但是,药物相关不良事件却是非常常见的<sup>[41]</sup>。值得庆幸的是,这些严重的不良反应可以通过抑制免疫来控制。为联合免疫治疗寻找最佳的药物剂量,避免过度刺激免疫系统,是相关研究的重点。

HNSCC 通过多种方式逃避免疫监视,针对这些免疫机制产生了多种免疫治疗方法。在黑色素瘤、非小细胞肺癌以及肾细胞癌等实体肿瘤中,免疫治疗展现出良好的治疗前景。肿瘤疫苗、ACI、单抗以及免疫检查点抑制剂在 HNSCC 这类免疫抑制性肿瘤疾病中已初见疗效,由于肿瘤的发生过程是多步骤、复杂的过程,加之信号通路的交错决定了联合治疗的疗效优于单一治疗。希望通过将手术、放化疗、分子靶向以及免疫治疗等进行组合,探索最佳治疗方式,寻找合理的治疗剂量,有效改善 HNSCC 患者的预后,提高其生存质量。

### 参考文献

- [1] FERLAY J, SHIN H R, BRAY F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008; GLOBOCAN 2008[J]. Int J Cancer, 2010, 127: 2893-917.
- [2] JEMAL A, SIEGEL R, XU J, et al. Cancer statis-

- tics, 2010[J]. *CA Cancer J Clin*, 2010,60:277-300.
- [3] BAXI S, FURY M, GANLY I, et al. Ten years of progress in head and neck cancers[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2012,10:806-810.
- [4] LALAMI Y, AWADA A. Innovative perspectives of immunotherapy in head and neck cancer. From relevant scientific rationale to effective clinical practice [J]. *Cancer Treat Rev*, 2016,43:113-123.
- [5] CAMPOLI M, CHANG C C, OLDFORD S A, et al. HLA antigen changes in malignant tumors of mammary epithelial origin; molecular mechanism and clinical implication[J]. *Breast Dis*, 2004, 20: 105-125.
- [6] JOYCE J A, FEARON D T. T cell exclusion, immune privilege, and the tumor microenvironment[J]. *Science*, 2015, 348:74-80.
- [7] FERRIS R L. Immunology and Immunotherapy of Head and Neck Cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33: 3293-3304.
- [8] OSTRAND-ROSENBERG S, SINHA P. Myeloid-derived suppressor cells; Linking inflammation and cancer[J]. *J Immunol*, 2009,182:4499-4506.
- [9] ZHANG C, HU X, LIU X Y, et al. Effect of tumor-associated macrophages on gastric cancer stem cell in omental milky spots and lymph node micrometastasis [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015,8:13795-13805.
- [10] DE PALMA M, LEWIS C E. Macrophage regulation of tumor responses to anticancer therapies[J]. *Cancer Cell*, 2013,23:277-286.
- [11] MEMPEL T R, PITTET M J, KHAZAIE K, et al. Regulatory T cells reversibly suppress cytotoxic T cell function independent of effector differentiation[J]. *Immunity*, 2006, 25:129-141.
- [12] KERKAR S P, RESTIFO N P. Cellular constituents of immune escape within the tumor micro-environment [J]. *Cancer Res*, 2012,72:3125-130.
- [13] REICHERT T E, STRAUSS L, WAGNER E M, et al. Signaling abnormalities, apoptosis, and reduced proliferation of circulating and tumor-infiltrating lymphocytes in patients with oral carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2002,8:3137-3145.
- [14] HOFFMANN T K, DWORACKI G, TSUKIHIRO T, et al. Spontaneous apoptosis of circulating T lymphocytes in patients with head and neck cancer and its clinical importance[J]. *Clin Cancer Res*, 2002, 8:2553-2562.
- [15] VERMORKEN J B, MESIA R, RIVERA F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359:1116-1127.
- [16] PARDOLL D M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2012,12:252-264.
- [17] ZANDBERG D P, STROME S E. The role of the PD-L1:PD-1 pathway in squamous cell carcinoma of the head and neck[J]. *Oral Oncol*, 2014, 50:627-632.
- [18] GAJEWSKI T F, SCHREIBER H. Innate and adaptive immune cells in the tumor microenvironment [J]. *Nat Immunol*, 2013,14:1014-1022.
- [19] 吴介恒,杨安钢,温伟红. PD-1/PD-L1 参与肿瘤免疫逃逸的研究进展[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2014, 30(7):777-780.
- [20] DULOS J, CARVEN G J, VAN BOXTEL S J, et al. PD-1 blockade augments Th1 and Th17 and suppresses Th2 responses in peripheral blood from patients with prostate and advanced melanoma cancer[J]. *J Immunother*, 2012, 35:169-178.
- [21] SCHLOM J. Therapeutic cancer vaccines: current status and moving forward[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2012,104:599-613.
- [22] VENUTI A, CURZIO G, MARIANI L, et al. Immunotherapy of HPV-associated cancer; DNA/plant-derived vaccines and new orthotopic mouse models [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2015, 64:1329-1338.
- [23] HERRERO R, QUINT W, HILDESHEIM A, et al. Reduced prevalence of oral human papillomavirus (hpv) 4 years after bivalent hpv vaccination in a randomized clinical trial in costa rica [J]. *PLoS One*, 2013,8:e68329-e68329.
- [24] SKEATE J G, WOODHAM A W, EINSTEIN M H, et al. Current therapeutic vaccination and immunotherapy strategies for HPV-related diseases [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2016, [Epub ahead of print].
- [25] SCHULER P J, HARASYMCZUK M, VISUS C, et al. Phase I dendritic cell p53 peptide vaccine for head and neck cancer[J]. *Clin Cancer Res* 2014;20:2433-2444.
- [26] WHITESIDE T L, FERRIS R L, SZCZEPANSKI M, et al. Dendritic cell-based autologous tumor vaccines for head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Head Neck*, 2016,38: E494-501.
- [27] VOSKENS C J, SEWELL D, HERTZANO R, et al. Induction of MAGE-A3 and HPV-16 immunity by Trojan vaccines in patients with head and neck carcinoma[J]. *Head Neck*, 2012,34:1734-1746.
- [28] RADVANYI L G, BERNATCHEZ C, ZHANG M, et al. Specific lymphocyte subsets predict response to adoptive cell therapy using expanded autologous tumor-infiltrating lymphocytes in metastatic melanoma patients[J]. *Clin Cancer Res*, 2012,18:6758-6770.
- [29] TO W C, WOOD B G, KRAUSS J C, et al. Systemic adoptive T-cell immunotherapy in recurrent and metastatic carcinoma of the head and neck; a phase 1 study [J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2000, 126: 1225-1231.
- [30] CHIA W K, TEO M, WANG W W, et al. Adoptive T-cell transfer and chemotherapy in the first-line

- treatment of metastatic and/or locally recurrent nasopharyngeal carcinoma[J]. *Mol Ther*, 2014, 22:132-139.
- [31] JIANG P, ZHANG Y, WANG H, et al. Adoptive cell transfer after chemotherapy enhances survival in patients with resectable HNSCC[J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 28:208-214.
- [32] DE COSTA A M, YOUNG M R. Immunotherapy for head and neck cancer; advances and deficiencies[J]. *Anticancer Drugs*, 2011, 22:674-681.
- [33] LOPEZ-ALBAITERO A, LEE S C, MORGAN S, et al. Role of polymorphic Fc gamma receptor IIIa and EGFR expression level in cetuximab mediated, NK cell dependent in vitro cytotoxicity of head and neck squamous cell carcinoma cells[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2009, 58:1853-1864.
- [34] SRIVASTAVA R M, LEE S C, FILHO P A A, et al. cetuximab-activated natural killer(NK) and dendritic cells(DC) collaborate to trigger tumor antigen-specific T cell immunity in head and neck cancer patients[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19:1858-1872.
- [35] VERMORKEN J B, HERBST R S, LEON X, et al. Overview of the efficacy of cetuximab in recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck in patients who previously failed platinum-based therapies[J]. *Cancer*, 2008, 112:2710-2719.
- [36] BONNER J A, HARARI P M, GIRALT J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354:567-578.
- [37] ECONOMOPOULOU P, PERISANIDIS C, GIO-TAKIS E I, et al. The emerging role of immunotherapy in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC); anti-tumor immunity and clinical applications[J]. *Ann Transl Med*, 2016, 4:173-176.
- [38] BRAHMER J R, TYKODI S S, CHOW L Q, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366:2455-2465.
- [39] LAURA Q M, HADDAD R, et al. Antitumor activity and safety of pembrolizumab in patients(pts) with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN); Preliminary results from KEYNOTE-012 expansion cohort[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34:3838-3845.
- [40] RIBAS A. Tumour immunotherapy directed at PD 1[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366:2517-2519.
- [41] POSTOW M A. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372:2006-2017.
- [42] JIE H B. CTLA-4(+) regulatory T cells increased in cetuximab-treated head and neck cancer patients suppress NK cell cytotoxicity and correlate with poor prognosis[J]. *Cancer Res*, 2015, 75:2200-2210.
- [43] 黄方, 郝思国. 抗肿瘤疫苗的研究进展及应用现状[J]. *实用医学杂志*, 2016, 32(18):2967-2970.
- [44] JIANG P, ZHANG Y, WANG H, et al. Adoptive cell transfer after chemotherapy enhances survival in patients with resectable HNSCC[J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 28:208-214.

(收稿日期:2016-12-31)