

腫瘤疫苗與 T 細胞調控

轉載於 許世明教授 2015.05.16 Facebook
中國醫藥大學醫學院基礎醫學研究所 講座教授

Dendreon 公司開發的前列腺癌疫苗 **Provenge** 是目前唯一成功上市的腫瘤治療疫苗。**Provenge** 憑借總生存期（OS）相比對照組延長 4.1 個月的獲益而在 2010 年 4 月獲得 FDA 批准，被預測銷售峰值可達 43 億美元。基於與 **GSK** 的合作生產和銷售，**Provenge** 在第一年果然不負眾望實現了 4.8 億美元的銷售收入。

Dendreon 在 2011 年意外撕毀了與 **GSK** 的合作協議，獨自承擔 **Provenge** 的生產銷售工作。由於高昂的生產成本、複雜的操作和市場推廣等因素，**Dendreon** 明顯力不從心，**Provenge** 的銷售額在 2011 年掉至 2.14 億美元，2012 和 2013 年的銷售額分別為 3.25 和 2.83 億美元。到了 2014 年 11 月，因為無能力償還 6.2 億美元的巨額債務，**Dendreon** 經宣佈破產，**Provenge** 的權利則被 **Valeant** 買斷，其命運走勢讓人大跌眼鏡。隨著 **Enzalutamide** 和 **Abiraterone**（雄激素通路抑制劑）的先後上市大賣，**Provenge** 目前留在問題纏身的 **Valeant** 手中基本上已是一張廢牌。

腫瘤疫苗的研發方向錯了嗎？

DC 細胞的發現者 **Ralph Steinman** 在罹患胰腺癌後，基於其團隊的研究和判斷先後嘗試了 3 種腫瘤疫苗，雖然 **Ralph** 遺憾地在 2011 年諾貝爾獎公佈之前 3 天去世，但其生存期最終延長了 4 年，遠超一般患者。而 **Provenge** 的有效性實際上也說明瞭腫瘤疫苗仍然在腫瘤的免疫治療中可能扮演的角色。但腫瘤疫苗的頻頻失敗究竟為何？

各種腫瘤疫苗的機制不同，失敗的原因也不一樣。Provenge 的失敗似乎更多是經濟學上的失敗。沒有出眾的療效以及使用的便利性，在雄激素受體抑制劑上市後 Provenge 被市場拋棄也是很自然的事。

腫瘤疫苗的有效必須依賴以下幾個方面：1) 可誘導獲得性免疫 **acquired immunity** 的特異性抗原；2) 能誘導出有效的足夠的獲得性免疫，如 T 細胞和 IgG；3) 能有效的接觸並結合腫瘤抗原 (**antigen presentation**)；4) 能對抗有效的對抗腫瘤微環境的負調節。

任何一點都可能影響腫瘤疫苗的療效。但目前腫瘤疫苗的關注點主要都集中前面兩點，對誘導的 T 細胞能否浸潤腫瘤細胞 **TILs** 並對抗負調節卻少有研究，恰恰是後兩點影響了其療效。

相比而言，**PD1** 抗體的有效性則依賴於已預存的可識別腫瘤抗原的浸潤 T 細胞，因此對於未形成識別腫瘤的 T 細胞的患者人群，腫瘤疫苗是極其重要的治療一環。而 **CTLA4** 抗體也可與腫瘤疫苗的作用產生協同作用。因此，目前腫瘤疫苗的失敗並不意味著疫苗的思路和方法是錯誤的，相反，如果與其他 T 細胞調控免疫療法結合，未來有可能在臨床有其用途。

癌症免疫療法關鍵因素

細胞活性是人類腫瘤中的最終效應機制，癌症免疫療法的療效最終與增強的 T 細胞活性相關。但這絕不意味著腫瘤相關巨噬細胞的抑制、微生物組 **microbiota** 的調節等沒有價值。

1) Tumor foreignness

T 細胞與抗原「相遇」的結果受 T 細胞檢查點 **checkpoints** 的調節，如 **CTLA-4**、**PD-1**。近期的研究表明，人類癌症的「**foreignness**」很大程度上由其 **neoantigens** 的表達決定。**DNA 錯配修復 (mismatch repair)** 中 **PD-1** 抑制活性，也與腫瘤的「**foreignness**」相關，這也是抗 **PD-1** 免疫療法的決定因素。儘管腫瘤「**foreignness**」可能會在擁有非常高突變負荷的腫瘤中得到保證，但在中等或低水平突變負荷的情況下，只能推斷腫瘤的「**foreignness**」，因此，還需更多這方面的解讀。

2) General immune status

常規免疫狀態的分析看似平凡，但可能與很多臨床應用相關。研究表明，淋巴細胞數量的減少與黑色素瘤患者中 **CTLA-4** 抑制的不良效果相關。此外，嗜中性粒細胞/淋巴細胞的比率與患者接受免疫治療後的療效不佳也有關係，而嗜酸性粒細胞數量的增加可能與 **CTLA-4** 抗體對黑色素瘤患者的改善結果相關。另一方面，循環血液中骨髓源性抑制細胞（**myeloid-derived suppressor cells**）的數量似乎是免疫治療結果的負面預測參數。

3) Immune cell infiltration

T 細胞介導的腫瘤控制需要的一個明顯條件是腫瘤反應 T 細胞（**tumor-reactive T cell**）浸潤到腫瘤中。T 細胞浸潤的缺乏可能反應了腫瘤 **foreignness** 的不足、T 細胞啟動效率低或者 T 細胞吸引（**attraction**）缺乏。通過檢測區分這些不同的可能性有望指導治療的選擇。

4) Absence of checkpoints

T 細胞檢查點及其對應配體的表達譜可能是非常有價值的生物標誌物，因為它們不僅提供了特異性的治療靶點，也提供了腫瘤特異性 T 細胞響應多方面的信息。在黑色素瘤中，**PD-L1** 的表達與 **PD-1** 和 **CTLA-4** 抑制療法的效果都相關。未來的研究方向包括進一步提高 **PD-L1** 作為生物標誌物的價值。

5) Absence of soluble inhibitors

腫瘤炎症相關因子（**inflammatory cytokines**）能夠促進腫瘤的發展。腫瘤相關炎症的腫瘤促進作用可以通過 T 細胞活性抑制進行調節。

6) Absence of inhibitory tumor metabolism

在健康的細胞中，有氧條件下，糖酵解後丙酮酸通常會進入三羧酸循環；缺氧條件下，丙酮酸則可在乳酸脫氫酶（**lactate dehydrogenase, LDH**）的催化下被還原為乳酸。然而，在癌細胞中，即便在足夠氧存在的情況下，丙酮酸也能轉化為乳酸。有研究表明，血清中 **LDH** 濃度過高與 **CTLA-4** 和 **PD-1** 抑制療法的療效不佳有很大的關係。

7) Tumor sensitivity to immune effectors

腫瘤細胞對免疫（抑制）效應的敏感性分析，不僅能夠用於鑒定患者對 T 細胞激活療法的響應程度，還能夠指明 T 細胞抑制效應的作用機制。

總結

理想的 **cancer immunogram** 的價值應該體現在回答以下這些問題上：免疫系統能夠「看出」腫瘤是 **foreign** 嗎？患者的免疫狀態充分嗎？有效應 T 細胞浸潤到腫瘤中的證據嗎？腫瘤細胞對 T 細胞抑制效應敏感嗎？要獲得這些相關的信息需要進行腫瘤基因組學、免疫組織化學以及對外周血標準檢測的聯合分析。