

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.12.033

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.12.033

脊索瘤免疫治疗的研究进展及展望

马小雨^{1*}, 汪展辉^{2*} 综述 钟南哲¹, 矫健¹ 审校

(上海长征医院 1. 骨肿瘤外科; 2. 胰胆外科, 上海 200003)

[摘要] 脊索瘤是一种较少见的原发低度恶性骨肿瘤。手术整体切除是目前主要治疗方式, 但其对化疗、放疗、及靶向治疗敏感性较低, 患者术后复发率高, 预后较差。目前免疫治疗在部分肿瘤中取得较好的疗效, 也成为了脊索瘤保守治疗的重要研究方向。本文重点从免疫检查点阻断、嵌合抗原受体和肿瘤抗原疫苗等方面介绍免疫疗法应用于脊索瘤治疗的研究进展, 并展望其发展方向。

[关键词] 脊索瘤; 免疫治疗; 免疫检查点; 嵌合抗原受体; 肿瘤抗原疫苗

Advances and prospective in immunotherapy for chordoma

MA Xiaoyu^{1*}, WANG Zhanhui^{2*}, ZHONG Nanzhe¹, JIAO Jian¹

(1. Department of Orthopedic Oncology; 2. Department of Pancreatic-Biliary Surgery, Changzheng Hospital, Shanghai 200003, China)

Abstract Chordoma is a very rare, primary and low-grade tumors of the bone. The mainstay of treatment for chordoma is en bloc resection, but chordomas are largely insensitive to radiation, chemotherapy and targeted therapy, with highly recurrence and poor prognosis. Emerging immunotherapy have generated attention for their efficiency in a part of human cancers, which has led to interests in developing conservative treatment to chordoma. This review focused on the progress of immunotherapy for chordoma, including immune checkpoint blockade, chimeric antigen receptors, and tumor antigen vaccines, and providing future prospective.

Keywords chordoma; immunotherapy; immune checkpoint blockade; chimeric antigen receptors; tumor antigen vaccines

脊索瘤是一种较少见的原发性低度恶性肿瘤^[1], 好发于中轴骨的骶尾区(50%)、颅底(30%)及活动椎体(15%)^[2]。脊索瘤年发病率约0.8/100万, 早期临床症状轻微, 局部累及神经根时, 可导致严重的神经功能障碍^[3]。该病具体发病机制目前尚不清楚, 可能为胚胎期发育的脊索残留物恶变导致^[4]。

目前脊索瘤的主要治疗方式为手术切除, 手术金标准为边界外en bloc切除^[5-6]。分块切除、切缘残留或次全切除会导致较高的复发率。有报道5年复发率高达60%~70%, 此外30%~40%的患者可能发生转移^[6]。虽然扩大范围的完整手术切除可以获得理想的局部控制, 但可能因牺牲神经功能, 如牺牲骶神经的全骶骨切除术, 极大地影响了患

* 为共同第一作者

收稿日期 (Date of reception): 2020-05-11

通信作者 (Corresponding author): 钟南哲, Email: nanzhezong@outlook.com; 矫健, Email: jkjj1981@163.com

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金委员会资助项目 (81902731)。This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81902731).

者的生活质量^[7]。脊索瘤难以完整切除,同时具有局部侵袭性和易于复发的特点,因此单纯手术治疗效果并不理想^[7]。

脊索瘤的放射治疗效果欠佳,目前仅作为一种辅助治疗手段^[2,8]。Soo等^[2]研究显示在骶骨脊索瘤中,完全切除辅以放射治疗可获得良好的局部控制效果,患者生存期均超过5年。对于不能切除的脊柱或骶尾部脊索瘤,大剂量质子放射治疗有一定效果,可延长总生存期、局部无进展生存期和无转移生存期^[8]。脊索瘤对传统药物如顺铂、烷化剂或蒽环类药物不敏感,已证明传统化疗基本无效^[9]。脊索瘤尚不存在针对性的靶向治疗,Ozair等^[10]总结了相关分子靶向药物的临床研究,伊马替尼和阿法替尼对于PDGFR阳性或EGFR阳性的脊索瘤可阻止疾病进展,但仍需进一步临床试验验证。

随着人们对肿瘤免疫的深入研究,免疫应答和免疫逃逸机制在肿瘤发病和治疗中的作用逐渐被重视。肿瘤细胞通过多种途径抑制机体免疫细胞的活性,从而逃避免疫系统的杀伤^[3]。免疫治疗通过主动或被动免疫改善免疫系统的应答状态,使机体获得有效的抗肿瘤免疫效应。因此脊索瘤发病机制的免疫研究对于预测肿瘤表型、指导患者进行适当的免疫治疗、以及进一步研究宿主免疫系统与脊索瘤之间的相互作用至关重要^[11]。以下就免疫检查点阻断、嵌合抗原受体和肿瘤抗原疫苗等方向介绍脊索瘤免疫治疗相关研究。

1 脊索瘤的免疫治疗策略

1.1 免疫检查点阻断

目前研究最多的两个免疫检查点是细胞毒T淋巴细胞抗原-4(cytotoxic T lymphocyte antigen 4, CTLA-4)和程序性死亡因子-1(programmed cell death protein 1, PD-1)。CTLA4是T辅助细胞上表达的跨膜蛋白,能够中止激活的T细胞反应以及介导Treg细胞的抑制功能,从而抑制免疫反应^[12]。CTLA-4抗体通过结合CTLA-4来抑制Treg细胞,激活T细胞抗原受体,增强免疫反应^[13]。而PD-1是表达在T细胞表面的一种重要的免疫抑制跨膜蛋白,PD-1有两种配体PD-L1和PD-L2,其中PD-L1主要存在于造血细胞、上皮细胞、基质细胞。在肿瘤的微环境中,肿瘤细胞同样能够表达PD-L1和PD-L2。T细胞上的PD-1与肿瘤细胞上的PD-L1和PD-L2结合会导致T细胞的PD-1胞内结构域的酪氨酸磷酸化,并招募酪氨酸磷酸酶

SHP-2,从而抑制T细胞受体通路磷酸化,并导致T细胞耗竭和凋亡^[14]。PD-1的单克隆抗体,通过阻断PD-1与其配体的相互作用,防止T细胞耗竭和死亡,从而增强针对肿瘤的特异性免疫反应^[13]。

PD-L1和PD-L2在多种肿瘤细胞上均有表达,近年研究报道脊索瘤同样表达PD-L1。Feng等^[15]检测了PD-L1在脊索瘤细胞系和组织样本中的表达,发现脊索瘤细胞系和组织样本不同程度地表达PD-L1,转移性脊索瘤样本中PD-L1表达明显高于非转移性脊索瘤。而Mathios等^[16]的研究结果显示脊索瘤细胞不表达PD-L1,但在肿瘤浸润的巨噬细胞和淋巴细胞上观察到PD-L1的表达,提示PD-1、PD-L1和PD-L2可能存在于脊索瘤的微环境中。Scognamiglio等^[11]认为PD-L1表达差异可能是由于不同的脊索瘤分期或侵袭性所致,其在肿瘤细胞中的表达与浸润淋巴细胞中的表达相关。Fujii等^[17]研究发现PD-L1抗体avelumab通过激活内源性NK细胞,杀伤脊索瘤细胞,首次证明了PD-L1抗体治疗脊索瘤的潜力。Migliorini等^[18]报道了2例接受PD-1单抗的脊索瘤患者的治疗结果,一例使用pembrolizumab 6个月,另一例使用nivolumab 9个月,患者临床症状均有缓解,且影像学评估肿瘤负荷均有改善。

尽管上述研究存在样本量小和组织标本分析不足的缺点,但相关结果为脊索瘤患者使用免疫检查点阻断疗法提供了理论基础,即免疫治疗可能通过阻断检查点干扰T细胞的负性调节因子,从而驱动抗脊索瘤的免疫反应。除免疫检查点阻断单药治疗外,PD-1/PD-L1和CTLA4/B7的相互作用影响T细胞激活阶段和效应阶段的调控机制,双免疫检查点联合治疗可增强抗肿瘤作用,临床试验证实了联合治疗的有效性^[19],为提升此类药物在脊索瘤中的疗效揭示了新的研究方向。

1.2 嵌合抗原受体

嵌合抗原受体(chimeric antigen receptors, CAR)是可以识别特定抗原的细胞表面受体,由多种受体的部分片段组成。在人体的免疫系统中,B细胞和T细胞表面分别有B细胞受体(B-cell receptors, BCRs)和T细胞受体(T-cell receptors, TCRs),CAR包含BCR和TCR部分片段,可以利用BCR识别已知的抗原,并将其与T细胞的效力结合,靶向清除目的抗原^[20]。用肿瘤特异性的CAR来修饰患者体内分离出的T细胞,经过扩增并回输患者体内,从而识别并攻击肿瘤细胞^[21]。临床试验在血液系统肿瘤中应用CAR-T细胞疗法,客观缓解率

显著提高^[22], 表明这一策略临床应用前景较好。

硫酸软骨素蛋白多糖4(chondroitin sulfate proteoglycan 4, CSPG4)是一种参与多种信号通路的细胞表面分子, 对肿瘤细胞的生长和迁移具有重要意义^[23-24]。Schoenfeld等^[23]检测86例脊索瘤病理标本中CSPG4的表达, 提示脊索瘤过度表达CSPG4, 且CSPG4阳性可能与疾病转移和死亡风险的增加有关。Beard等^[24]设计并验证了具有CSPG4特异性的第二代CARs, 利用反转录病毒载体将CAR导入外周血T淋巴细胞, 产生抗CSPG4的CAR-T细胞。将这些CAR-T细胞与脊索瘤细胞株共培养, 可以进一步评估其抗肿瘤能力, 但具体结果尚未发表。Riccardo等^[25]在实验犬中接种人源化CSPG4-DNA, 得到的抗CSPG4单克隆抗体和血清能明显抑制人和犬CSPG4阳性骨肉瘤细胞的增殖、迁移和骨球体形成, 具有很好的抗肿瘤潜能。这些研究表明抗CSPG4的CAR或其他肿瘤特异性CAR免疫疗法有希望用于脊索瘤的治疗, 但目前仍未有相关研究证实。

1.3 肿瘤抗原疫苗

肿瘤抗原疫苗是利用含有肿瘤特异性或相关性抗原的肿瘤细胞、多肽及核酸等诱导患者特异性免疫应答, 解决免疫抑制问题, 从而控制肿瘤生长的主动免疫疗法。高表达某些特异抗原的肿瘤患者可以接种小剂量的灭活抗原, 以启动抗原特异性T细胞反应。临床试验表明, 应用肿瘤抗原疫苗治疗肝癌患者, 可有效诱导大部分患者的免疫应答, 并延长患者的无进展生存期^[26]。

Brachyury是一种参与脊索发育的重要调节因子, 在大部分脊索瘤中特异性高表达, 参与调控脊索瘤细胞周期, 是重要的免疫治疗靶点^[27]。Heery等^[28]开展的I期临床试验的结果表明, 用表达brachyury蛋白的重组酵母疫苗接种脊索瘤患者, 部分患者对疫苗有免疫反应, 能够获得CD4和CD8应答, 同时细胞内促炎和免疫刺激因子如干扰素- γ 、IL-2和CD107的表达增加。Heery等^[29]开展的另一项I期试验设计了以MVA(Modified Vaccinia Virus Ankara)病毒为载体编码brachyury和3个共刺激分子(B7.1, ICAM-1和LFA-3)的疫苗, 通过转染树突状细胞评估其激活T细胞的能力。11例脊索瘤患者中有10例在接种后出现了brachyury特异性T细胞反应, 但免疫反应维持时间很短。Migliorini等^[18]报道的一例患者接受了MVX-ONCO-1疫苗, 成分为辐射后的自体肿瘤细胞和重组人粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage

colony stimulating factor, GM-CSF)缓释细胞, 随访19个月期间肿瘤完全清除。目前, 肿瘤抗原疫苗安全性良好, 在试验中未出现剂量限制性毒性, 但肿瘤疫苗的抗肿瘤能力仍不太理想, 可能需要照射或佐剂辅助^[29], 有待临床试验(NCT03595228和NCT03349983)的数据进一步评估。

1.4 免疫联合治疗

由于肿瘤免疫的过程复杂, 多种机制的共同作用影响了免疫检查点药物的疗效, 单一免疫阻断剂的客观反应率在多数癌种中不超过30%^[30]。免疫联合治疗策略通过多个免疫检查点抗体、抗血管生成药物、小分子靶向药物、化疗、放疗等的联用, 从而提高患者对免疫药物的反应率、增强对肿瘤的临床控制、延长患者对药物反应的程度和持续时间^[31]。

多种免疫治疗协同, 分别作用于不同的免疫机制, 可能提高其对脊索瘤的疗效。PD-1抑制剂和CTLA-4抑制剂相互影响, 联合应用取得了显著的抗肿瘤效果^[13]。Fujii等^[17]研究显示肿瘤抗原特异性的CD8+T细胞和brachyury特异性T细胞都能间接诱导脊索瘤细胞上PD-L1的表达, 通过avelumab(PD-L1抗体)介导的抗体依赖的细胞介导的细胞毒性作用(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)增加了脊索瘤细胞对NK细胞裂解的敏感性, 使avelumab的抗肿瘤疗效得到增强。这表明PD-1抑制剂与嵌合抗原受体或肿瘤疫苗联合使用, 可能增强对脊索瘤细胞的杀伤作用, 取得良好的疗效。

免疫治疗联合其他疗法如化疗、靶向治疗的研究也在进行, 以评估其对脊索瘤的安全性和有效性。Heery等^[28]报道, 2名有放疗治疗史的脊索瘤患者在采用肿瘤抗原疫苗后, 肿瘤体积明显缩小。此现象提示: 免疫治疗联合放疗或可提高脊索瘤治疗反应率; 可能机制为放疗具有免疫调节作用^[32], 因而增强了肿瘤抗原疫苗的抗肿瘤能力, 但这一结论仍需要进一步临床研究加以证实。Gounder等^[33]报道, 1名脊索瘤患者使用EZH2抑制剂tazemetostat和免疫检查点抑制剂nivolumab联合治疗后, 达到完全缓解。这表明EZH2抑制剂可能增强肿瘤对免疫检查点抑制剂的敏感性, 提示免疫联合靶向疗法或为脊索瘤的治疗思路。

2 结语

脊索瘤是一种较少见的中轴骨原发性恶性肿

瘤, 局部侵袭性高、复发率高、预后差。目前各类保守治疗的疗效欠佳, 随着脊索瘤的免疫研究进展, 免疫治疗成为潜在的治疗选择。检查点阻断疗法, 嵌合抗原受体, 以及肿瘤抗原疫苗为代表的免疫疗法体现出一定效果, 免疫治疗联合其他保守治疗途径, 如放疗、靶向治疗等可能进一步提高免疫疗效^[30]。目前脊索瘤中的肿瘤-免疫作用机制尚不明确, 虽然早期研究支持免疫疗法在脊索瘤治疗中的作用, 但这些研究还未在标准疗法的疗效试验中得到验证。借鉴其他肿瘤的诊断与治疗经验, 如何利用肿瘤标志物预测患者对免疫治疗的反应, 筛选最合适的获益人群^[11], 明确免疫治疗的时机和标准策略, 疗效评估及监测等问题仍需进一步研究。

参考文献

1. Boriani S, Bandiera S, Biagini R, et al. Chordoma of the mobile spine: fifty years of experience[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2006, 31(4): 493-503.
2. Soo MY. Chordoma: review of clinicoradiological features and factors affecting survival[J]. *Australas Radiol*, 2001, 45(4): 427-434.
3. Thanindratar P, Dean DC, Nelson SD, et al. Advances in immune checkpoint inhibitors for bone sarcoma therapy[J]. *J Bone Oncol*, 2019, 15: 100221.
4. Choi KS, Cohn MJ, Harfe BD. Identification of nucleus pulposus precursor cells and notochordal remnants in the mouse: implications for disk degeneration and chordoma formation[J]. *Dev Dyn*, 2008, 237(12): 3953-3958.
5. Kayani B, Hanna SA, Sewell MD, et al. A review of the surgical management of sacral chordoma[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2014, 40(11): 1412-1420.
6. Yonemoto T, Tatzaki S, Takenouchi T, et al. The surgical management of sacrococcygeal chordoma[J]. *Cancer*, 1999, 85(4): 878-883.
7. Zoccali C, Skoch J, Patel AS, et al. Residual neurological function after sacral root resection during en-bloc sacrectomy: a systematic review[J]. *Eur Spine J*, 2016, 25(12): 3925-3931.
8. Chen YL, Liebsch N, Kobayashi W, et al. Definitive high-dose photon/proton radiotherapy for unresected mobile spine and sacral chordomas[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2013, 38(15): E930-936.
9. Colia V, Stacchiotti S. Medical treatment of advanced chordomas[J]. *Eur J Cancer*, 2017, 83: 220-228.
10. Ozair MZ, Shah PP, Mathios D, et al. New prospects for molecular targets for chordomas[J]. *Neurosurg Clin N Am*, 2020, 31(2): 289-300.
11. Scognamiglio G, De Chiara A, Parafioriti A, et al. Patient-derived organoids as a potential model to predict response to PD-1/PD-L1 checkpoint inhibitors[J]. *Br J Cancer*, 2019, 121(11): 979-982.
12. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(4): 252-264.
13. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(2): 122-133.
14. Francisco LM, Sage PT, Sharpe AH. The PD-1 pathway in tolerance and autoimmunity[J]. *Immunol Rev*, 2010, 236: 219-242.
15. Feng Y, Shen J, Gao Y, et al. Expression of programmed cell death ligand 1 (PD-L1) and prevalence of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in chordoma[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(13): 11139-11149.
16. Mathios D, Ruzevick J, Jackson CM, et al. PD-1, PD-L1, PD-L2 expression in the chordoma microenvironment[J]. *J Neurooncol*, 2015, 121(2): 251-259.
17. Fujii R, Friedman ER, Richards J, et al. Enhanced killing of chordoma cells by antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity employing the novel anti-PD-L1 antibody avelumab[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(23): 33498-33511.
18. Migliorini D, Mach N, Aguiar D, et al. First report of clinical responses to immunotherapy in 3 relapsing cases of chordoma after failure of standard therapies[J]. *Oncoimmunology*, 2017, 6(8): e1338235.
19. Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A, et al. Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(22): 2093-2104.
20. Pule M, Finney H, Lawson A. Artificial T-cell receptors[J]. *Cytotherapy*, 2003, 5(3): 211-226.
21. Cheadle EJ, Gornall H, Baldan V, et al. CAR T cells: driving the road from the laboratory to the clinic[J]. *Immunol Rev*, 2014, 257(1): 91-106.
22. Salter AI, Pont MJ, Riddell SR. Chimeric antigen receptor-modified T cells: CD19 and the road beyond[J]. *Blood*, 2018, 131(24): 2621-2629.
23. Schoenfeld AJ, Wang X, Wang Y, et al. CSPG4 as a prognostic biomarker in chordoma[J]. *Spine J*, 2016, 16(6): 722-727.
24. Beard RE, Zheng Z, Lagisetty KH, et al. Multiple chimeric antigen receptors successfully target chondroitin sulfate proteoglycan 4 in several different cancer histologies and cancer stem cells[J]. *J Immunother Cancer*, 2014, 2(1): 25.
25. Riccardo F, Tarone L, Iussich S, et al. Identification of CSPG4 as a promising target for translational combinatorial approaches in osteosarcoma[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2019, 11: 1758835919855491.
26. Lee JH, Lee Y, Lee M, et al. A phase I/IIa study of adjuvant immunotherapy with tumour antigen-pulsed dendritic cells in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Br J Cancer*, 2015, 113(12): 1666-1676.

27. Nelson AC, Pillay N, Henderson S, et al. An integrated functional genomics approach identifies the regulatory network directed by brachyury (T) in chordoma[J]. *J Pathol*, 2012, 228(3): 274-285.
28. Heery CR, Singh BH, Rauckhorst M, et al. Phase I trial of a yeast-based therapeutic cancer vaccine (GI-6301) targeting the transcription factor brachyury[J]. *Cancer Immunol Res*, 2015, 3(11): 1248-1256.
29. Heery CR, Palena C, McMahon S, et al. Phase I study of a poxviral TRICOM-based vaccine directed against the transcription factor brachyury[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(22): 6833-6845.
30. Patel SS, Schwab JH. Immunotherapy as a potential treatment for chordoma: a review[J]. *Curr Oncol Rep*, 2016, 18(9): 55.
31. 斯璐, 郭军. 黑色素瘤免疫联合治疗的进展及思考[J]. *肿瘤*, 2017, 37(4): 419-426.
32. SI Lu, GUO Jun. Advances in treatment of melanoma with immunotherapy[J]. *Tumor*, 2017, 37(4): 419-426.
33. Gameiro SR, Malamas AS, Bernstein MB, et al. Tumor cells surviving exposure to proton or photon radiation share a common immunogenic modulation signature, rendering them more sensitive to T cell-mediated killing[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2016, 95(1): 120-130.
34. Gounder MM, Zhu G, Roshal L, et al. Immunologic correlates of the abscopal effect in a SMARCB1/INI1-negative poorly differentiated chordoma after EZH2 inhibition and radiotherapy [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(7): 2064-2071.

本文引用: 马小雨, 汪展辉, 钟南哲, 矫健. 脊索瘤免疫治疗的研究进展及展望[J]. *临床与病理杂志*, 2020, 40(12): 3298-3302. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.12.033

Cite this article as: MA Xiaoyu, WANG Zhanhui, ZHONG Nanzhe, JIAO Jian. Advances and prospective in immunotherapy for chordoma[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2020, 40(12): 3298-3302. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.12.033