

## 靶向免疫治疗联合放射治疗在晚期黑色素瘤中的研究进展

罗小美<sup>①</sup> 陈继冰<sup>②</sup> 牛立志<sup>②</sup>

**摘要** 黑色素瘤是皮肤癌中最具侵袭性、死亡率较高的恶性肿瘤。I、II期黑色素瘤采取手术切除可完全治愈,III、IV期黑色素瘤应用传统的手术、放化疗方案治疗效果不理想,预后差。近年来,随着对III、IV期黑色素瘤治疗方案的探索,靶向免疫治疗取得了显著疗效。靶向免疫药物可抑制负性调节因子,增强全身抗肿瘤免疫效应。放疗在杀死局部肿瘤的同时,也可增强全身免疫应答。近期研究发现,靶向免疫联合放射治疗可增强对肿瘤局部和远处的控制作用,延长患者总体生存期,两者联合治疗优于单一治疗方案。本文对上述研究领域内的进展进行综述。

**关键词** 靶向免疫治疗 放射治疗 黑色素瘤 联合治疗

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.20141968

### Research progress in targeted immunotherapy combined with radiotherapy for stage III/IV melanomas

Xiaomei LUO<sup>1</sup>, Jibing CHEN<sup>2</sup>, Lizhi NIU<sup>2</sup>

Correspondence to: Lizhi NIU; E-mail: lxm-vi-p@163.com

<sup>1</sup>Jinan University Medical School, <sup>2</sup>Fuda Cancer Hospital Affiliated to Jinan University, Guangzhou 510665, China

**Abstract** Melanoma is the most aggressive and lethal malignant tumor in skin cancers. Operation resection is used to treat stage I/II melanomas, but traditional operation, chemotherapy, and radiotherapy inflicts adverse effects on late-stage melanomas. Stage III/IV melanomas are some of the most ineffectively treated tumors with poor prognosis. As a cancer treatment, targeted immunotherapy inhibits negative regulatory factors and enhances systemic anti-tumor immune effects. Radiotherapy not only kills tumor cells, but also enhances systemic immune responses. Recent studies showed that targeted immunotherapy combined with radiotherapy can promote control on local and distant tumors and prolong overall survival. The synergistic effects of these two therapies are superior to a single therapy. This review summarized the progress on these research fields.

**Keywords:** targeted immunotherapy, radiotherapy, melanoma, therapeutic alliances

1975年达卡巴嗪(Dacarbazine, DTIC)被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于直接杀伤III、IV期黑色素瘤细胞,成为该病内科治疗的“金标准”。自此以后,在提高III、IV期黑色素瘤患者5年生存率和生存质量方面再未取得明显改善,有效率仅20%,患者平均生存期为4~5个月<sup>[1]</sup>。糖蛋白100(glycoprotein 100, gp100)肽疫苗也经常用做刺激淋巴细胞杀伤III、IV期黑色素瘤的药物,虽然有一定的短期疗效,但患者总生存期仍不理想<sup>[2]</sup>。随着肿瘤生物免疫机制研究的进展,新一代的靶向免疫治疗获得迅速发展,治疗重心为抑制调节性T细胞;其中包括两种单克隆抗体,抗细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)抗体及抗程序性死亡分子1(programmed cell death-1, PD-1)抗体。最具代表性的是单克隆抗体ipilimumab<sup>[3]</sup>,

它可以封闭调节性T细胞表面的抑制性受体CTLA-4,释放效应性T细胞杀伤肿瘤。但临床上单用ipilimumab治疗黑色素瘤的总缓解率仍较低,仅5%~15%<sup>[4]</sup>。针对不可手术切除的III、IV期黑色素瘤,放射治疗在杀死局部肿瘤的同时,可引起抗肿瘤免疫效应增强。但单独使用放射治疗引起的免疫反应通常是一过性的,不足以引起持续的抗肿瘤效应,虽然可以升高全身的免疫学指标,但消除远处转移的肿瘤能力有限<sup>[5]</sup>。最新研究发现,靶向免疫治疗联合放射治疗可同时实现对黑色素瘤局部和远处转移灶的控制,使无进展生存期延长<sup>[6]</sup>;两者联合治疗效果优于单一治疗方案,总体生存期显著延长<sup>[5]</sup>。现对黑色素瘤治疗现况,靶向免疫治疗和放射治疗的应用及两者的联合作用进行阐述。

#### 1 黑色素瘤治疗现况

作者单位:①暨南大学医学院(广州市510665);②暨南大学附属复大肿瘤医院

通信作者:牛立志 niuboshi@fudahospital.com

美国综合癌症网的治疗指南(NCCN指南,2014年第2版)在黑色素瘤治疗方案中指出,I、II期黑色素瘤患者建议采用广泛切除术,III期患者建议接受临床试验,或行局部治疗(局部注射卡介苗、干扰素、白细胞介素-2等免疫治疗、局部放射治疗或消融治疗),或全身治疗等;建议IV期患者局部姑息性切除、接受临床试验、放射治疗、支持治疗等保守方案。到目前为止,尚无满意的针对III、IV期黑色素瘤的治疗方案。

## 2 靶向免疫在黑色素瘤治疗中的应用

黑色素瘤靶向免疫治疗最具代表性的是单克隆抗体 ipilimumab,是针对CTLA-4表位的封闭性抗体。CTLA-4是调节性T细胞表面的抑制性受体,调节性T细胞通过CTLA-4与效应性T细胞接触,诱导效应性T细胞凋亡;ipilimumab可封闭CTLA-4表位,保护肿瘤周边的效应性T细胞,进而增强清除肿瘤微转移的效果。2010年一项III期试验中,比较了gp100肽疫苗、ipilimumab、gp100肽疫苗/ipilimumab联合组的疗效。结果显示ipilimumab/gp100联合组、ipilimumab单药组的中位生存期分别是10.0个月和10.1个月,而gp100单药组仅6.4个月。提示ipilimumab可使患者在整体生存期上获益,且效果显著胜过gp100;ipilimumab和gp100联用无协同作用<sup>[2]</sup>。因此,2011年3月28日FDA首次批准ipilimumab用于治疗III、IV期黑色素瘤。但由于该研究是以gp100为对照,而gp100不属于现行标准治疗,故须进一步验证结果,以增强说服力。在同年另一项联合DTIC的III期临床试验中,与DTIC单药组比较,DTIC/ipilimumab联合组中位生存期明显获益(11.2个月 vs. 9.1个月);单药组和联合组患者生存比例分别为36.3% vs. 47.3%(1年)、17.9% vs. 28.5%(2年)、12.2% vs. 20.8%(3年),联合组生存率也表现出明显优势,说明ipilimumab与DTIC在治疗黑色素瘤方面具有协同作用<sup>[7]</sup>。在2012年一项恶性黑色素瘤脑转移患者的II期临床试验研究中,ipilimumab治疗组中位生存19个月,对照组中位生存4.4个月,两组生存期有显著性差异<sup>[8]</sup>。这些数据再次证实了ipilimumab治疗转移性恶性黑色素瘤可在临床上获益。

## 3 放射治疗在黑色素瘤治疗中的应用

黑色素瘤是一类常见于老年患者的疾病,这些患者常同时患有其他慢性疾病,容易增加手术并发症的风险;在因解剖区域初级治疗困难或广泛病变得不到完整的手术切缘时,放射治疗(如20×2.5Gy)可能是一种替代外科手术的治疗方法<sup>[9]</sup>。有研究表明超过90%的黑色素瘤老年患者经放射治疗后肿瘤得到局部控制<sup>[10-11]</sup>。Forschner等<sup>[9]</sup>研究在放射剂量

3×4 Gy/周,总剂量为54 Gy的情况下,黑色素瘤局部控制率超过80%。放射治疗作为辅助治疗可降低局部复发率、缓解肿瘤进展,尤其适用于脑和骨转移患者。Guadagnolo等<sup>[12]</sup>组一项已行手术的患者在关于手术部位是否接受术后放疗的研究中,对照组患者5年内局部复发率为24%,联合放疗治疗组患者局部复发率为7%,显著低于单纯手术组。NCCN指南(2014年第2版)中已明确指出,放射治疗在III、IV期黑色素瘤治疗中占相当重要的地位。Zhang等<sup>[13]</sup>报道,放射治疗能增加肿瘤基质髓系细胞抗原的表达,从而增强效应性T细胞杀伤肿瘤细胞的能力。2012~2013年临床案例报道了在黑色素瘤患者局部放疗后,已存在的肿瘤特异性抗体水平升高,T细胞活化指标同时升高,而且出现新的抗肿瘤特异性抗体<sup>[14-15]</sup>。因此可以肯定,放疗可增强机体抗肿瘤免疫应答<sup>[16]</sup>。

关于局部肿瘤放射治疗诱导全身性免疫应答的机制,近年也有很多报道。首先,放疗可改善肿瘤免疫抑制微环境。放疗通过诱导肿瘤细胞形成“原位疫苗”,激活机体已存在的免疫反应抵抗肿瘤,主要由CD8<sup>+</sup>T细胞介导<sup>[17]</sup>。研究发现,肿瘤局部照射可以诱导树突状细胞聚集,这些树突状细胞可识别大量的危险信号,通过吞噬细胞受体捕捉垂死的肿瘤细胞的抗原<sup>[18-19]</sup>。放疗能够促进肿瘤抗原不断暴露和释放,使免疫抑制微环境得到改善,进一步增强机体抗肿瘤免疫应答<sup>[20]</sup>。其次,肿瘤放射治疗可以诱导“远位效应”,使未受照射的远离原发肿瘤部位的转移病灶得到缓解。“远位”效应可以广泛地定义为同一机体内放射部位之外的反应,在放疗部位的远端引起抗肿瘤效应<sup>[6]</sup>。尽管临床前试验证据表明放射诱导的免疫反应介导了远位效应<sup>[5]</sup>,但是临床试验中远位效应仍比较少见,预示单独使用放射治疗不足以引起系统性的、强大的抗肿瘤效应,单纯放疗很难消退远处转移的肿瘤。然而,从小鼠肿瘤模型的实验数据表明,免疫治疗联合放射可以放大辐射诱导的免疫应答,进而足够引起远位效应<sup>[21-22]</sup>。

## 4 靶向免疫治疗与放射治疗的联合作用研究

随着研究逐步深入,有试验将靶向免疫治疗与放射治疗这两种明确有效的方法联合应用,观察是否具有协同作用。Hodi等<sup>[2]</sup>报道,在III、IV期黑色素瘤患者中ipilimumab单抗联合放射治疗后,生存期从6.4个月增加到10个月,这进一步说明了两者联合治疗可增强治疗效果。Drake等<sup>[23]</sup>亦报道了二者联合明确具有协同作用。一些研究表明在III、IV期黑色素瘤患者中接受ipilimumab治疗的同时,给予姑息性放疗,在放疗部位的远端可引起远位效应,放射治疗和靶向免疫治疗的潜在效应增加,肿瘤转移灶缩小

[14-15,24]。Stamell等<sup>[15]</sup>研究报道,在转移性黑色素瘤患者接受姑息性放射后,血清学检测可发现抗黑色素瘤抗原A3抗体,联合放射治疗和ipilimumab免疫治疗后,患者淋巴结转移灶消退,肿瘤得到缓解,同时黑色素瘤抗原A3滴度增加,全身抗肿瘤效应增强。Grimaldi等<sup>[6]</sup>研究发现,产生远位效应患者的中位生存期显著高于那些无远位效应的患者,出现远位效应的中位生存期为22.4个月;未出现远位效应的中位生存期为8.3个月。放疗与免疫治疗联合作用于黑色素瘤患者,可增强其总体生存率。

关于靶向免疫治疗与放射治疗联用具有协同作用的机制,近些年也有很多报道。首先,联合放射治疗和靶向免疫治疗可增强了机体的远位效应,增强对肿瘤局部和远处的控制作用。其次,放疗杀伤肿瘤细胞时可释放一些肿瘤抗原和“危险信号”,此时给予单克隆抗体可抑制负性调节作用,增强机体抗肿瘤免疫效应。放射可以引起T细胞启动和效应的不同过程中的免疫调节作用,两者联用在抗肿瘤治疗中表现出天然的合作关系<sup>[25]</sup>。再次,放疗前已存在的活化免疫微环境能够增强后续放疗的疗效<sup>[26]</sup>。Barker等<sup>[27]</sup>针对不同患者分别在ipilimumab治疗前、治疗中或随后进行几个疗程的脑部和非脑部放射治疗的研究中发现,ipilimumab诱导后进行放射治疗中位生存期为9个月;在维持ipilimumab治疗期间行放射治疗的中位生存期为39个月。目前临床前期试验中放疗联合免疫治疗中关于最佳分割模式的研究结果不太理想。一项放疗和抗CTLA-4抗体联合治疗黑色素瘤的研究表明,大分割高剂量的放射治疗对于引起机体抗肿瘤免疫效应是非常必需的<sup>[28]</sup>。Suzuki等<sup>[17]</sup>报道的一项联合免疫治疗的黑色素瘤动物实验中,单次大剂量放疗疗效优于常规分割放疗;与抗CTLA-4抗体结合时放疗剂量8 Gy/3次比剂量为6 Gy/5次更能有效诱导抗肿瘤免疫,抑制肿瘤生长。目前不同放疗分割模式与生物等效剂量及其与临床上应用的常规分割或大分割是否具有相同的效果尚未明确,仍有待进一步的临床试验研究证据。

## 5 展望

近年来,ipilimumab靶向免疫治疗联合放射治疗在治疗黑色素瘤方面已得到长足发展;在Ⅲ、Ⅳ期黑色素瘤中,靶向免疫与放射联合治疗优于单一治疗方式,已成为一种新的治疗模式。局部放疗与全身免疫系统之间的相互调节作用使放疗与ipilimumab靶向免疫联合治疗成为可能。大量临床前期试验已取得显著疗效,部分临床试验正在探索其安全性和有效性。然而,在目前的临床试验中,免疫治疗在放疗前数日、放疗中或与放疗同时进行,关于放疗联合

靶向免疫治疗的最佳时机一直未有定论,仍需进一步的临床试验证据支持。如何改善肿瘤微环境,如何阻断免疫抑制因子对细胞和机体的抑制作用,使免疫协同放射治疗在抗肿瘤效应达到最大化,也是未来研究的重要方向。局部放射治疗与全身免疫治疗并重,联合靶向免疫和放射治疗的个体化方案有望在治疗黑色素瘤患者中得到进一步发展和完善。

## 参考文献

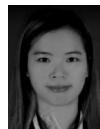
- Lacy KE, Karagiannis SN, Nestle FO. Advances in the treatment of melanoma[J]. *Clinical Medicine*, 2012, 12(2):168-171.
- Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(8):711-723.
- Sznol M. Advances in the treatment of metastatic melanoma: new immunomodulatory agents[J]. *Semin Oncol*, 2012, 39(2):192-203.
- Thumar JR, Kluger HM. Ipilimumab: A Promising Immunotherapy for Melanoma[J]. *Oncology(Williston Park)*, 2010, 24(14):1280-1288.
- Demaria S, Ng B, Devitt ML, et al. Ionizing radiation inhibition of distant untreated tumors (abscopal effect) is immune mediated[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 58(3):862-870.
- Grimaldi AM, Simeone E, Giannarelli D, et al. Abscopal effects of radiotherapy on advanced melanoma patients who progressed after ipilimumab immunotherapy[J]. *Oncoimmunology*, 2014. 3:e28780.
- Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(26):2517-2526.
- Balakan O, Suner A, Yigiter R, et al. Long-term survival in metastatic malignant melanoma: ipilimumab followed by vemurafenib in a patient with brain metastasis[J]. *Intern Med*, 2012, 51(19):2819-2823.
- Forschner A, Heinrich V, Pflugfelder A, et al. The role of radiotherapy in the overall treatment of melanoma[J]. *Clin Dermatol*, 2013, 31(3):282-289.
- Farshad A, Burg G, Panizzon R, et al. A retrospective study of 150 patients with lentigo maligna and lentigo maligna melanoma and the efficacy of radiotherapy using Grenz or soft X-rays[J]. *Br J Dermatol*, 2002, 146(6):1042-1046.
- Harwood AR. Conventional fractionated radiotherapy for 51 patients with lentigo maligna and lentigo maligna melanoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1983, 9(7):1019-1021.
- Guadagnolo BA, Prieto V, Weber R, et al. The role of adjuvant radiotherapy in the local management of desmoplastic melanoma[J]. *Cancer*, 2014, 120(9):1361-1368.
- Zhang B, Bowerman NA, Salama JK, et al. Induced sensitization of tumor stroma leads to eradication of established cancer by T cells[J]. *J Exp Med*, 2007, 204(1):49-55.
- Postow MA, Callahan MK, Barker CA, et al. Immunologic correlates of the abscopal effect in a patient with melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(10):925-931.
- Stamell EF, Wolchok JD, Gnjatic S, et al. The abscopal effect associated with a systemic anti-melanoma immune response[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 85(2):293-295.

- 16 Kalbasi A, June CH, Haas N, et al. Radiation and immunotherapy: a synergistic combination[J]. J Clin Invest, 2013, 123(7):2756-2763.
- 17 Suzuki Y, Mimura K, Yoshimoto Y, et al. Immunogenic tumor cell death induced by chemoradiotherapy in patients with esophageal squamous cell carcinoma[J]. Cancer Res, 2012, 72(16):3967-3976.
- 18 Shiao SL, Coussens LM. The tumor-immune microenvironment and response to radiation therapy[J]. J Mammary Gland Biol Neoplasia, 2010, 15(4):411-421.
- 19 Burnette BC, Liang H, Lee Y, et al. The Efficacy of Radiotherapy Relies upon Induction of Type I Interferon-Dependent Innate and Adaptive Immunity[J]. Cancer Res, 2011, 71(7):2488-2496.
- 20 Lee Y, Auh SL, Wang Y, et al. Therapeutic effects of ablative radiation on local tumor require CD8+ T cells: changing strategies for cancer treatment[J]. Blood, 2009, 114(3):589-595.
- 21 Hodge JW, Sharp HJ, Gameiro SR. Abscopal Regression of Antigen Disparate Tumors by Antigen Cascade After Systemic Tumor Vaccination in Combination with Local Tumor Radiation[J]. Cancer Biother Radiopharm, 2012, 27(1):12-22.
- 22 Demaria S, Kawashima N, Yang AM, et al. Immune-mediated inhibition of metastases after treatment with local radiation and CTLA-4 blockade in a mouse model of breast cancer[J]. Clin Cancer Res, 2005, 11(2):728-734.
- 23 Drake CG. Combination immunotherapy approaches[J]. Ann Oncol, 2012, 23( Suppl 8):viii41-46.
- 24 Hiniker SM, Chen DS, Reddy S, et al. A systemic complete response of metastatic melanoma to local radiation and immunotherapy[J]. Transl Oncol, 2012, 5(6):404-407.
- 25 Burnette B, Fu YX, Weichselbaum RR. The confluence of radiotherapy and immunotherapy[J]. Front Oncol, 2012, 2:143.
- 26 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group(EBCTCG), Darby S, McGale P, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials[J]. Lancet, 2011, 378(9804):1707-1716.
- 27 Barker CA, Postow MA, Khan SA, et al. Concurrent radiotherapy and ipilimumab immunotherapy for patients with melanoma[J]. Cancer Immunol Res, 2013, 1(2):92-98.
- 28 Dewan MZ, Galloway AE, Kawashima N, et al. Fractionated but not single-dose radiotherapy induces an immune-mediated abscopal effect when combined with anti-CTLA-4 antibody[J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(17):5379-5388.

(2014-11-21 收稿)

(2015-01-20 修回)

(编辑:郑莉)



#### 作者简介

罗小美 专业方向为肿瘤免疫治疗。

E-mail: lxm-vi-p@163.com

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 2015 诺贝尔奖获得者医学峰会暨国际肿瘤研究高峰论坛

“2015 诺贝尔奖获得者医学峰会暨国际肿瘤研究高峰论坛”将于 2015 年 5 月 8 ~ 10 日在中国天津举办。本届峰会由中国抗癌协会、哈佛大学医学院 MGH 肿瘤中心、诺贝尔奖得主国际科学交流协会共同主办,天津医科大学肿瘤医院与北京大学肿瘤医院共同承办。会议为期两天,届时五位诺贝尔奖获得者和二十余位中外院士及国内外权威专家将齐聚一堂,共商肿瘤防治发展之大计。

本届高峰论坛主题为“肿瘤研究的前沿与方向”。旨在为国内专业技术人员搭建与世界顶尖科学家开展学术交流、分享最新学术成果与经验的交流平台,将国际前沿的医学科学理论和科学发现引领到我国肿瘤防控研究领域,提高中国肿瘤诊治与研究水平,造福全人类。衷心希望各位学者来津参加本届学术盛会,与各国同道共同学习、相互交流。

——引自“中国抗癌协会”网站