

DOI: 10.19296/j.cnki.1008-2409.2024-02-005

· 综 述 ·
· REVIEW ·

鼻咽癌免疫治疗研究进展

杨成盛, 黄士浦, 刘佳艺, 黄卫国
(桂林医学院基础医学院, 桂林 541199)

摘要 鼻咽癌(NPC)是头颈部最常见的恶性肿瘤。近年来,基于程序性死亡-1/程序性死亡配体-1(PD-1/PD-L1)阻断的免疫检查点抑制剂(ICIs)取得突破性进展,PD-1 抑制剂被批准用于复发和/或转移性 NPC 的治疗。目前,PD-1 免疫检查点抑制剂已经成为 NPC 免疫治疗的主要方法,其他免疫疗法,还包括肿瘤疫苗、细胞因子、治疗性抗体、分子靶向治疗等。NPC 免疫治疗可提高人体免疫力,减轻治疗的不良反应,提高患者生活质量。越来越多的临床研究,调查免疫疗法治疗晚期 NPC 的安全性和有效性。NPC 免疫治疗取得较大进展,多项免疫治疗的临床研究在晚期 NPC 中取得了成功。在文献调研的基础上,从肿瘤免疫治疗、NPC 免疫治疗方法、NPC 免疫治疗的不足 3 个方面,综述 NPC 免疫治疗的原理、主要方法、存在的问题,旨在为鼻咽癌免疫治疗提供最佳方案。

关键词: 鼻咽癌;免疫治疗;程序性死亡-1;免疫逃避

中图分类号:R739.63

文献标志码:A

文章编号:1008-2409(2024)02-0031-06

Research progress in immunotherapy for nasopharyngeal carcinoma

YANG Chengsheng, HUANG Shipu, LIU Jiayi, HUANG Weiguo
(College of Basic Medicine, Guilin Medical University, Guilin 541199, China)

Abstract Nasopharyngeal carcinoma (NPC) is the most common malignant tumor in head and neck region. In recent years, breakthrough progress has been made in immune checkpoint inhibitors (ICIs) based on programmed death-1/programmed death ligand-1 (PD-1/PD-L1) blockade, and PD-1 inhibitors have been approved for the treatment of recurrent and/or metastatic NPC. At present, PD-1 immune checkpoint inhibitors have become the main method of NPC immunotherapy, and other immunotherapies include tumor vaccines, cytokines, therapeutic antibodies, molecular targeted therapy, etc. NPC immunotherapy improves the body's immunity, reduces the side effects of therapy, and improves quality of life for patients. Many clinical studies have investigated the safety and effectiveness of immunotherapy in the therapy of advanced NPC. Significant progress has been made in the

基金项目:国家自然科学基金地区基金项目(82360528);广西自然科学基金项目(2023GXNSFAA026021);国家级大学生创新创业训练计划项目(202210601021)。

第一作者:杨成盛,本科在读,研究方向为鼻咽癌免疫治疗。

通信作者:黄卫国, hwg_doctor@126.com。

immunotherapy of NPC, and multiple clinical studies on immunotherapy have achieved success in terminal NPC. Based on literature research, this article reviews the principles, main methods, and existing problems of NPC immunotherapy from three aspects: tumor immunotherapy, NPC immunotherapy methods, and the shortcomings of NPC immunotherapy. The aim of this article is to provide the best plan for immunotherapy of NPC.

Keywords: nasopharyngeal carcinoma; immunotherapy; programmed death-1; immune evasion

鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma,NPC)是一种位于鼻咽的上皮性肿瘤,与EB病毒(epstein-barr virus,EBV)感染高度相关。全球新增NPC病例中,70%以上是在东亚和东南亚确诊的,尤其是在中国南部省份^[1]。由于NPC的隐蔽性和侵袭性,超过70%NPC患者在第一次诊断时已发生转移。晚期NPC患者临床治疗容易失败,且常规放化疗往往伴有严重的不良反应。近年来,免疫疗法已成为复发和/或转移NPC的一种很有前途的治疗方式。越来越多的临床研究^[2]表明,免疫疗法治疗晚期NPC安全、有效,并显示出巨大的前景。

目前,程序性死亡受体-1/程序性死亡配体-1(programmed death-1/programmed death ligand-1,PD-1/PD-L1)免疫检查点抑制剂(Immune checkpoint inhibitors,ICIs)已经成为NPC免疫治疗的主要方法,其他免疫疗法还包括肿瘤疫苗、细胞因子、治疗性抗体、分子靶向治疗等。

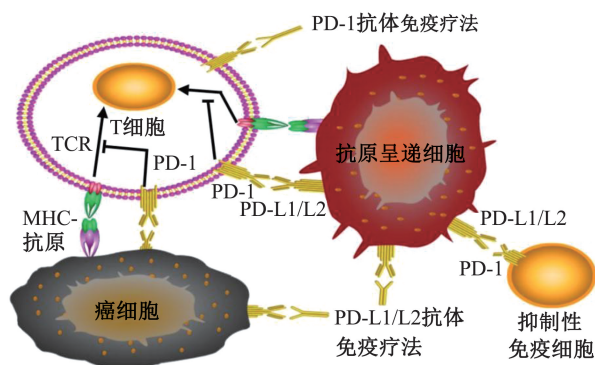
1 肿瘤免疫治疗

基于PD-1/PD-L1阻断的ICIs已经有不少突破性进展,PD-1抑制剂已经被批准用于复发和/或转移性NPC^[3]。NPC免疫治疗原理包括两个方面,即肿瘤免疫及免疫逃避和肿瘤免疫编辑。在过去20年中,癌症生物学和发病机制的进步,导致免疫治疗策略的出现,从相对非选择性药物到特定的、基于机制的免疫疗法^[4]。这些策略彻底改变恶性肿瘤的治疗。

1.1 肿瘤免疫治疗的原理

基于肿瘤免疫微环境调控机制的联合免疫疗法是有希望的^[5]。通过虚拟显微切割评估肿瘤微环境(tumor microenvironment,TME)的异质性,将TME分为3种生物学上不同的免疫亚型。免疫亚型的独特生物学特征进一步阐明预后和免疫治疗反应的差

异,将为未来NPC的个体化免疫治疗策略奠定基础^[6]。肿瘤免疫编辑过程包括消除、平衡和逃逸。消除阶段与免疫监测理论相同,其中免疫系统阻止肿瘤生长,肿瘤将被免疫细胞自发清除^[7]。然而,当只有一部分肿瘤细胞被清除时,产生的肿瘤存活进入随后的两个阶段,抑制免疫原性并促进肿瘤进展^[8]。肿瘤免疫疗法被认为是一种前瞻性的抗肿瘤策略,旨在增强宿主对肿瘤的免疫力。基于PD-1/PD-L1阻断的ICIs发展起来的肿瘤免疫疗法,是由具有高肿瘤特异性的抗原触发的^[9]。PD-1/L1与肿瘤免疫疗法如图1所示。



注:TCR为T细胞特异性受体;PD-1为程序性死亡受体-1;PD-L1/L2为程序性死亡配体-1/2。

图1 PD-1/L1与肿瘤免疫疗法

免疫逃逸是指病原体或肿瘤细胞通过多种机制,成功逃避宿主免疫系统攻击,免疫系统通过识别和清除异常细胞或病原体来保护机体免受侵害。但是,某些病原体或肿瘤细胞可以通过改变自身表面抗原,使其对免疫系统不可识别,或者通过操纵免疫系统的信号通路,抑制免疫应答,从而逃避免疫攻击。肿瘤起始细胞,被认为是癌组织的起源,可能会发展为逃避免疫监测的内在机制^[10]。肿瘤细胞可通过多种机制逃避免疫监视,促进肿瘤细胞存活、增

殖和转移^[11]。

1.2 肿瘤免疫逃逸理论

肿瘤免疫编辑是当前被认可的肿瘤免疫逃逸理论,该理论根据肿瘤的发展将其分为3个阶段^[12]。首先是清除期。此阶段机体的免疫监视功能通过抗肿瘤免疫效应机制发挥抗肿瘤作用,如能清除突变细胞,机体则保持健康。其次是平衡期。在此阶段免疫系统和肿瘤细胞的斗争处于势均力敌的态势,免疫系统选择性地消灭一部分肿瘤细胞,另一部分肿瘤细胞通过突变等改变,力图逃避免疫系统的杀伤。肿瘤细胞在此阶段通过不断改变重塑自身特点的过程称为肿瘤免疫编辑。最后为免疫逃逸期。此时肿瘤细胞具备抵抗免疫系统清除的功能,并发展为具有临床表现的肿瘤。

2 NPC 免疫治疗方法

免疫疗法已经彻底改变癌症的治疗,并振兴肿瘤免疫学领域。几种类型的免疫疗法,包括过继细胞转移(adoptive cell transfer, ACT)和ICIs,已经获得持久的临床反应,但它们的疗效各不相同。TME中的免疫浸润已被证明在肿瘤发展中起着关键作用,并将影响癌症患者的临床结果。肿瘤浸润免疫细胞的全面分析,将阐明癌症免疫逃避的机制,从而为开发新的治疗策略提供机会。

2.1 NPC 肿瘤疫苗

NPC是一种严重的高侵袭性上皮恶性肿瘤,与EBV密切相关。由于缺乏针对NPC的治疗性疫苗,有研究选择EBV潜伏膜蛋白2(latent membrane protein 2, LMP2)作为优选的靶向抗原来开发基于脂质的LMP2 mRNA(mLMP2)疫苗^[13]。首先使用体外转录方法合成表达LMP2的全长mLMP2,然后将其包封到阳离子脂质体中以获得mRNA疫苗。细胞测定显示,抗原呈递细胞能够高效摄取mLMP2并表达LMP2,提供一种新开发的具有抗NPC优势的抗原编码mRNA疫苗。

相关研究^[14]表明,mRNA疫苗是癌症免疫疗法有吸引力的候选疫苗。肿瘤疫苗的不良反应主要包括全身反应和过敏反应。全身反应可能引起头痛、发热、寒战、头晕等症状,极少数情况下出现呼吸困

难、心悸等过敏反应。

2.2 NPC 的细胞因子疗法

细胞因子似乎是肿瘤免疫治疗的理想候选者,因为它能够激活先天免疫和适应性免疫^[15]。NPC是一种与EB病毒密切相关的人类肿瘤,而人类白细胞干扰素(interferon, IFN)具有已知的抗病毒和抗肿瘤特性,IFN在晚期NPC中具有足够的抗肿瘤活性。基于白细胞干扰素2(IL-2)的免疫细胞因子全身注射是一种非靶向免疫疗法,会导致严重的不良反应,包括低血压、毛细血管渗漏综合征和严重的流感样症状,这严重限制其临床应用^[16]。

血清肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)的高表达可用于预测NPC患者的骨侵袭、治疗后远处转移和总生存率^[17]。临床前实验结果表明,一些药物与TNF- α 联合使用,可通过诱导大多数NPC细胞系的凋亡,来有效降低NPC细胞的活力^[18]。

细胞因子是有效但复杂的免疫介质,是能够克服免疫抵抗机制的关键分子。因为它们能够扩展和重新激活自然杀伤细胞和T淋巴细胞,促进淋巴细胞对肿瘤的浸润。

2.3 免疫检查点抑制剂与NPC

越来越多的研究^[19]表明,免疫疗法与化疗相结合在治疗肿瘤方面具有协同作用。吉西他滨+顺铂联合PD-1抑制剂治疗NPC已初见成效。PD-1是一种在各种免疫细胞表面表达的检查点受体。PD-L1是PD-1的天然受体,主要在肿瘤细胞中表达。相关研究^[20-21]表明,PD-1和PD-L1与人类癌症的进展密切相关,是癌症治疗有前景的生物标志物。此外,PD-1和PD-L1的相互作用是人类肿瘤产生免疫逃逸的重要机制之一。免疫检查点抑制剂主要包括发热、乏力、头痛等类似流感样的症状和肺炎、结肠炎、肝炎等免疫相关性不良反应。免疫检查点抑制剂药物包括特瑞普利单抗、替雷利珠单抗、卡瑞利珠单抗、帕博利珠单抗、纳武利尤单抗等。

2.4 治疗性抗体与NPC

迄今为止,放疗和铂类药物化疗是NPC的标准治疗方法。尽管放疗和化疗方式有了重大改善,但仍有约25%的患者治疗失败。最近,靶向表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)的

人源化单克隆抗体尼莫妥单抗进入视野。许多临床试验显示,对于局部晚期 NPC 以及复发或转移性 NPC 患者,尼莫妥单抗加化疗、放疗或同时放化疗均具有一定的治疗效果,而且在使用其他单克隆抗体时常见的 3/4 级痤疮样皮疹的毒性相对较少^[22]。较好的治疗效果通常是利用单克隆抗体类药物,针对某一特定抗原表面的抗体给予治疗,有利于癌细胞当中分泌大量的免疫球蛋白,使癌细胞融合之后降低所分泌抗体的滴度,进而有利于病情控制。一般情况下,单抗免疫治疗的不良反应可能有皮疹、食欲不佳、咳嗽等。

2.5 NPC 的细胞免疫治疗

在细胞治疗方面主要包括嵌合抗原受体 T 细胞免疫治疗(chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy, CAR-T)疗法、肿瘤浸润淋巴细胞疗法、自然杀伤细胞疗法和细胞因子诱导杀伤细胞(cytokine induced killer cell, CIK)疗法。在临床上,有关 EBV CAR-T 疗法治疗复发/难治性 NPC 的安全性和初步疗效的研究^[23]表明,其可带来显著的长期临床益处。相关研究^[24]表明,CIK 具有广泛的抗肿瘤谱,CIK 输注是一种有效的辅助免疫疗法,可提高接受标准治疗的 NPC 患者预后,尤其是那些肿瘤侵袭性更强或 TNM 晚期的 NPC 患者。

2.6 NPC 的分子靶向治疗

分子靶向治疗是针对可能导致细胞癌变的环节。细胞信号转导通路、原癌基因和抑癌基因、细胞因子受体、抗肿瘤血管形成、自杀基因等,从分子水平来逆转这些恶性生物学行为的发生,从而达到控制肿瘤细胞生长,甚至使肿瘤完全消退的一种全新的治疗模式,具有较好的分子和细胞选择性。分子靶向治疗又可分为单克隆抗体和小分子化合物两类。

肿瘤分子靶向治疗研究蓬勃发展,新型靶向治疗药物不断涌现。小分子靶向化合物是一种新型靶向治疗药物,可作为片剂口服给药,并且不利用基因,不会引起免疫反应^[25]。它易于进行结构修饰,使其更适用于临床需求,并且由于成本低而便于推广,是肿瘤分子靶向治疗研究热点^[26]。

复发性和转移性 NPC 的最佳治疗方法应针对^[27]:①诱导良好的肿瘤反应;②最小的药物相关不良事件;③降低进一步局部或远处复发的比率。在复发性和转移性 NPC 患者中,分子靶向治疗似乎不能提供临床和生存益处。未来的研究方向可能包括细胞毒性化疗、分子靶向治疗、免疫疗法的联合应用。

3 NPC 免疫治疗的不足

NPC 免疫治疗的不足之处主要在于其不良反应和治疗时间过长及其特异性。免疫治疗可能会出现过度激活人体免疫系统,甚至导致免疫系统主动攻击患者本身,引发一些身体瘙痒、红肿、头疼等不良反应的出现^[28]。免疫治疗并不是对所有患者都能够产生效果。相较于放化疗等较强人为干预方式,这种免疫治疗产生的效果,有时会耗费更长的时间,往往不能达到尽快治疗癌症的目的。免疫治疗虽然不是一种全能的癌症治疗方案,但是它的出现给癌症治疗领域指出一条新的可以选择的道路,并且免疫治疗确实是能够改善一些癌症的预后以及一些旧治疗方案达不到的效果,其作用是值得肯定的。

4 结束语

近年来,免疫疗法在癌症的临床管理中引发一场革命。免疫疗法通过改变免疫效应细胞的生物学特性来激活肿瘤微环境中的免疫反应,从而抑制或杀死癌细胞。近年来,临床研究^[28]调查免疫疗法治疗晚期 NPC 的安全性和有效性,显示出免疫疗法具有良好的效果和安全性,已成为一种很有前途的治疗方式。关于 NPC 的临床试验已经证实,抗 PD-1 单药治疗在后期环境中的安全性和抗肿瘤活性。抗 PD-1 的治疗策略,如与抗血管药物和其他免疫疗法的组合,是有前景的^[29]。

随着新的免疫治疗剂在许多癌症中被迅速采用^[30],肿瘤免疫治疗,包括疫苗接种、ACT 和 ICI,已经成为一种很有前途的 NPC 治疗方法^[31-33]。近年来,免疫疗法在复发或转移性 NPC 患者中的应用取得重大突破,表明 NPC 免疫疗法具有广阔的应用前景。

参考文献

- [1] NARAN K, NUNDALALL T, CHETTY S, et al. Principles of immunotherapy: implications for treatment strategies in cancer and infectious diseases[J]. *Front Microbiol*, 2018, 9: 3158.
- [2] HUANG H G, YAO Y Y, DENG X Y, et al. Immunotherapy for nasopharyngeal carcinoma: current status and prospects(Review)[J]. *Int J Oncol*, 2023, 63(2): 97.
- [3] LV J W, WEI Y, YIN J H, et al. The tumor immune micro-environment of nasopharyngeal carcinoma after gemcitabine plus cisplatin treatment[J]. *Nat Med*, 2023, 29(6): 1424–1436.
- [4] HUANG H M, LI S S, TANG Q L, et al. Metabolic reprogramming and immune evasion in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 680955.
- [5] XU L L, ZOU C, ZHANG S S, et al. Reshaping the systemic tumor immune environment(STIE) and tumor immune microenvironment(TIME) to enhance immunotherapy efficacy in solid tumors[J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1): 87.
- [6] CHENY P, LV J W, MAO Y P, et al. Unraveling tumour microenvironment heterogeneity in nasopharyngeal carcinoma identifies biologically distinct immune subtypes predicting prognosis and immunotherapy responses[J]. *Mol Cancer*, 2021, 20(1): 14.
- [7] WANG G H, ZHENG H T, XIANG Y Z, et al. Identifying the critical oncogenic mechanism of *Idha* based on a prognostic model of t-cell synthetic drivers[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 126: 111265.
- [8] KEC H, CHIU Y H, HUANG K C, et al. Exposure of immunogenic tumor antigens in surrendered immunity and the significance of autologous tumor cell-based vaccination in precision medicine[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 24(1): 147.
- [9] AO Y Q, GAO J, WANG S, et al. Immunotherapy of thymic epithelial tumors: molecular understandings and clinical perspectives[J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 70.
- [10] ELMUSRATI A, WANG J, WANGC Y. Tumor microenvironment and immune evasion in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Int J Oral Sci*, 2021, 13(1): 24.
- [11] JIAN Y L, YANG K K, SUN X X, et al. Current advance of immune evasion mechanisms and emerging immunotherapies in renal cell carcinoma[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 639636.
- [12] ZHANG Y Y, ZHANG Z M. The history and advances in cancer immunotherapy: understanding the characteristics of tumor-infiltrating immune cells and their therapeutic implications[J]. *Cell Mol Immunol*, 2020, 17(8): 807–821.
- [13] GUO M R, DUAN X, PENG X C, et al. A lipid-based LMP2-mRNA vaccine to treat nasopharyngeal carcinoma[J]. *Nano Res*, 2023, 16(4): 5357–5367.
- [14] VISHWESHWARAIAHY L, DOKHOLYAN N V. mRNA vaccines for cancer immunotherapy[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1029069.
- [15] SMITSB M, SHARMA D, SAMUELSON D J, et al. The non-protein coding breast cancer susceptibility locus *Mcs5a* acts in a non-mammary cell-autonomous fashion through the immune system and modulates T-cell homeostasis and functions[J]. *Breast Cancer Res*, 2011, 13(4): R81.
- [16] BERRAONDO P, SANMAMEDM F, OCHOA M C, et al. Cytokines in clinical cancer immunotherapy[J]. *Br J Cancer*, 2019, 120(1): 6–15.
- [17] LU X, QIANC N, MU Y G, et al. Serum CCL2 and serum TNF- α --two new biomarkers predict bone invasion, post-treatment distant metastasis and poor overall survival in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Eur J Cancer*, 2011, 47(3): 339–346.
- [18] LI N, FENG L, HANH Q, et al. A novel Smac mimetic APG-1387 demonstrates potent antitumor activity in nasopharyngeal carcinoma cells by inducing apoptosis[J]. *Cancer Lett*, 2016, 381(1): 14–22.
- [19] MAIH Q, CHEN Q Y, CHEN D P, et al. Toripalimab or placebo plus chemotherapy as first-line treatment in advanced nasopharyngeal carcinoma: a multicenter randomized phase 3 trial[J]. *Nat Med*, 2021, 27(9): 1536–1543.
- [20] TANG Q, CHEN Y, LI X J, et al. The role of PD-1/PD-L1 and application of immune-checkpoint inhibitors in human cancers[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 964442.
- [21] ZHANG Y, MOUG Z, LI T Z, et al. PD-1 immune checkpoint inhibitor therapy malignant tumor based on monotherapy and combined treatment research[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2021, 20: 15330338211004942.
- [22] LIANG R B, YANG L, ZHU X D. Nimotuzumab, an anti-EGFR monoclonal antibody, in the treatment of nasopharyngeal carcinoma[J]. *Cancer Control*, 2021, 28: 1073-274821989301.
- [23] LOUISC U, STRAATHOF K, BOLLARD C M, et al.

- Adoptive transfer of EBV-specific T cells results in sustained clinical responses in patients with locoregional nasopharyngeal carcinoma [J]. *J Immunother*, 2010, 33(9): 983–990.
- [24] ZHAO J, ZHOU S, CHEN C L, et al. Clinical effect of adjuvant cytokine-induced killer cells immunotherapy in patients with stage II-IVB nasopharyngeal carcinoma after chemoradiotherapy: a propensity score analysis [J]. *J Cancer*, 2018, 9(22): 4204–4214.
- [25] YAN S X, SCHÖPE P C, LEWIS J, et al. Discovery of tetrazolo-pyridazine-based small molecules as inhibitors of MACC1-driven cancer metastasis [J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2023, 168: 115698.
- [26] SUN G Q, RONG D W, LI Z X, et al. Role of small molecule targeted compounds in cancer: progress, opportunities, and challenges [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 694363.
- [27] ALMOBARAKA A, JEBREEL A B, ABU-ZAID A. Molecular targeted therapy in the management of recurrent and metastatic nasopharyngeal carcinoma: a comprehensive literature review [J]. *Cureus*, 2019, 11(3): e4210.
- [28] WONGK C W, HUI E P, LO K W, et al. Nasopharyngeal carcinoma: an evolving paradigm [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(11): 679–695.
- [29] YOU R, ZOU X, DING X, et al. Gemcitabine combined with apatinib and toripalimab in recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma [J]. *Med*, 2022, 3(10): 664–681.
- [30] LEQ T, COLEVAS A D, O'SULLIVAN B, et al. Current treatment landscape of nasopharyngeal carcinoma and potential trials evaluating the value of immunotherapy [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2019, 111(7): 655–663.
- [31] LI W T, DUAN X B, CHEN X X, et al. Immunotherapeutic approaches in EBV-associated nasopharyngeal carcinoma [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1079515.
- [32] HOPKINS R, XIANG W W, MARLIER D, et al. Monocytic myeloid-derived suppressor cells underpin resistance to adoptive T cell therapy in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Mol Ther*, 2021, 29(2): 734–743.
- [33] LI W T, DUAN X B, CHEN X X, et al. Immunotherapeutic approaches in EBV-associated nasopharyngeal carcinoma [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1079515.

[收稿日期: 2023-12-15]

[责任编辑: 杨建香 英文编辑: 周寿红]