

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.04.012

· 病例报道 ·

原位疫苗治疗晚期子宫内膜癌一例报告及文献复习

Advanced endometrial cancer treated with *in situ* vaccine: a case report and literature review

王晓露, 李茹恬, 刘娟, 周霞, 卞丽娟, 刘宝瑞 (南京大学医学院附属鼓楼医院 肿瘤中心, 江苏 南京 210008)

【摘要】 原位疫苗是近年来备受关注的一种肿瘤免疫治疗策略, 可将免疫抑制性肿瘤微环境转变为免疫刺激性微环境。然而, 该治疗模式的持续临床效益需要多个层面的长期免疫激活。南京大学医学院附属鼓楼医院肿瘤中心采用原位疫苗模式治疗1例晚期子宫内膜癌(EC)患者, 经历5.5个月的PFS后, 虽然总体疗效评价为PD, 但目标病灶仍为PR, 反映了该治疗策略的潜力。通过复习相关文献, 对原位疫苗产生效应的机制以及实际应用中存在的问题进行了深入分析, 以期为晚期无标准治疗方案的实体瘤患者提供新的有效治疗思路。

【关键词】 子宫内膜癌; 原位疫苗; 免疫治疗

【中图分类号】 R737.33; R730.51 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-385x(2023)04-0357-04

近年来, 免疫治疗技术越发受到关注, 其中肿瘤疫苗是最具有发展潜力的方向之一。目前的肿瘤疫苗分为两大类, 一是新抗原疫苗, 即采用肿瘤突变产生的新抗原, 刺激特异性T细胞的产生; 二是原位疫苗, 即通过瘤内注射免疫制剂等技术, 激发肿瘤的免疫原性, 促进肿瘤特异性T细胞的生成。原位疫苗采用瘤体内局部注射药物的模式, 不仅可提高药物在肿瘤内的生物利用度, 还可明显降低全身不良反应^[1]。本文报道1例晚期子宫内膜癌(endometrial cancer, EC)病例, 采用南京大学医学院附属鼓楼医院肿瘤中心设计原位疫苗模式治疗后获益。通过总结该例患者的治疗体会并复习相关文献, 希望为原位疫苗的临床应用提供有益经验。

1 病例资料

女性, 53岁, 2020年7月24日因“阴道淡红色血性排液1年余, 伴腹痛10余天”在江苏省中医院行经腹子宫广泛切除术+双侧输卵管卵巢切除术+盆腔淋巴结清扫术+阑尾切除术。术后病理: EC, 中分化, FIGO 2级; 阑尾低级别黏液性肿瘤。术后第4天出现左下肢血栓, 予放置滤网并使用利伐沙班抗凝治疗后好转。

患者于2020年8月11日至2020年9月3日行紫杉醇脂质体+卡铂静脉化疗2周期。后复查CT提示, 纵隔、右肺门淋巴结肿大; 胸1椎体骨质破坏, 考虑转移; 肝多发转移可能。2020年9月26日应用多柔比星脂质体+贝伐单抗治疗1周期, 因出现颅内多发微出血灶暂停后续化疗, 并停用利伐沙班。2020年10月19日至2021年5月14日行6周期DC+CIK细胞回输免疫治疗, 以上治疗均在外院完成。复查CT提

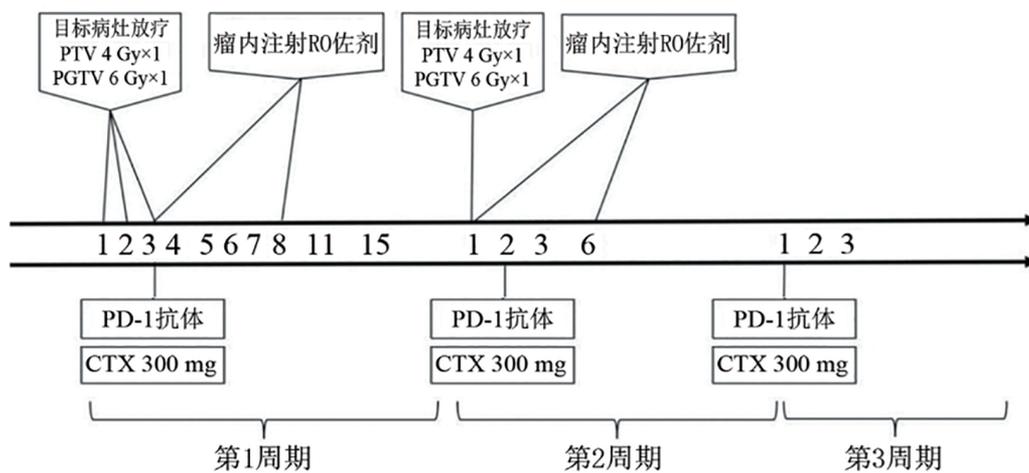
示, 右侧耻骨及双侧肾上腺病情进展, 患者遂就诊于鼓楼医院肿瘤中心, 2021年6月12日起行异环磷酰胺+依西美坦治疗2周期, 并于2021年7月8日起行右侧耻骨病灶放疗(50 Gy/10 f)。2021年8月18日行全面复查提示, 肾上腺转移瘤较前进展, 右侧耻骨病灶放疗后缩小, 总体疗效评价PD。

经充分知情同意后, 入组鼓楼医院肿瘤中心“一种新型‘R-ISV-RO’(大分割放疗/R+原位疫苗/*in situ* vaccination, ISV+复合免疫制剂/R837+ α OX40, RO)技术治疗晚期实体瘤的探索性临床研究”(图1)。患者自2021年8月30日起共完成右肾上腺转移灶放疗(PTV 16 Gy/4 f, PGTV 24 Gy/4 f), 并先后行右肾上腺病灶瘤内注射免疫佐剂治疗4次, 所注射免疫佐剂为TLR7激动剂R837和激动性抗OX40抗体(an agonistic anti-OX40 antibody, α OX40)。与此同时, 患者每21 d行PD-1单抗治疗1次, 至2021年12月24日共完成5周期治疗。2周期治疗后, 患者疗效评价为PR; 5周期治疗后, 疗效评价为PD(图2), 总体PFS达5.5个月。值得注意的是, 患者虽然总体疗效评价为PD, 但目标病灶(右侧肾上腺)仍为持续PR。后患者在PD-1单抗治疗基础上, 加用安罗替尼口服, 并于2022年2月22日起行右肺门病灶放疗(PTV 18 Gy/3 f)。2022年3月22日全面复查, 总体疗效评价为PD, 但既往行瘤内注射的目标病灶(右侧肾上腺)仍为持续PR(图2)。患者后疾病进展迅速, 于2022年4月29日死亡。

【基金项目】 2020年度中央高校国家自然科学基金培育专项[No. 南科技处(2020)8号]

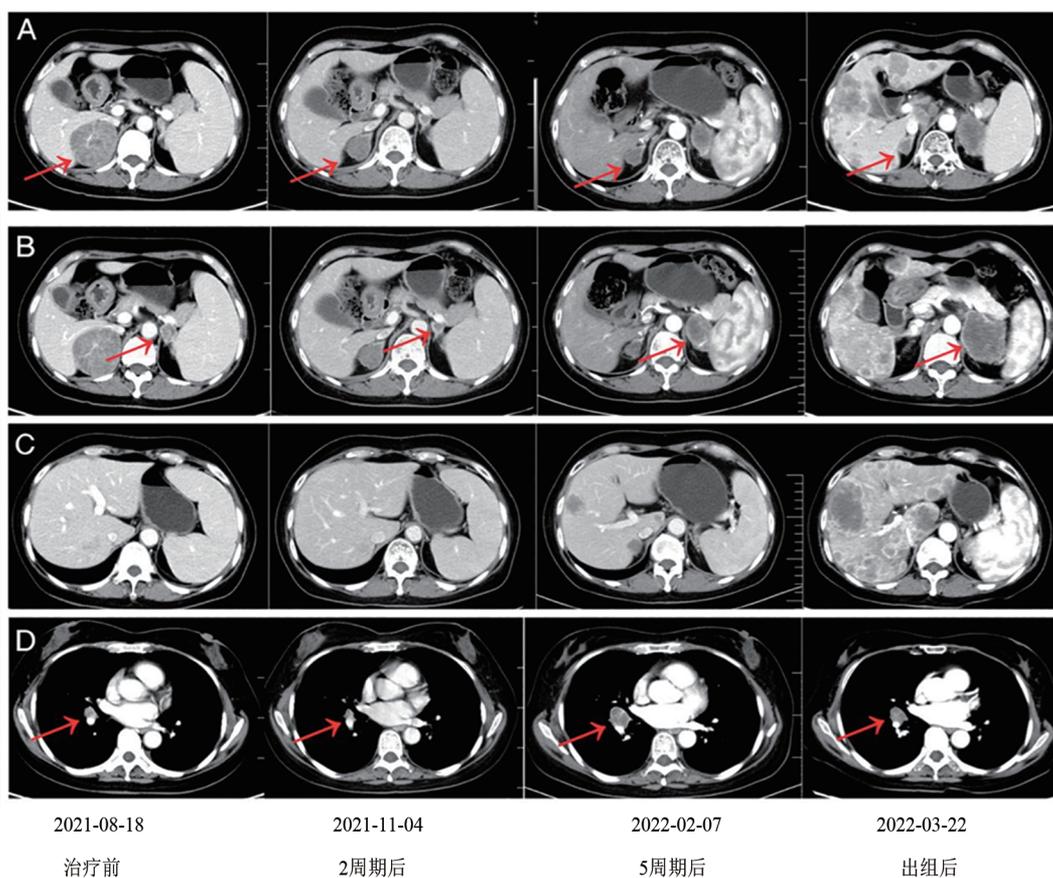
【作者简介】 王晓露(1992—), 女, 硕士, 主治医师, 主要从事肿瘤免疫微环境的研究, E-mail: njwangxiaolu@163.com

【通信作者】 刘宝瑞, E-mail: baoruiliu@nju.edu.cn



CTX: 环磷酰胺; PTV: 计划靶区; PGTV: 原发肿瘤计划肿瘤; RO: R837+αOX40

图1 “R-ISV-RO”原位疫苗技术研究设计方案



A: 箭头示右侧肾上腺病灶持续缩小(目标病灶); B: 箭头示左侧肾上腺病灶2周期后缩小, 5周期后逐渐增大(非目标病灶); C: 肝5周期后出现新发病灶(非目标病灶); D: 箭头示右肺门淋巴结2周期后缩小, 5周期后增大(非目标病灶)

图2 治疗前后EC患者各病灶CT增强扫描成像

2 讨论

EC是发生于子宫内膜上皮的全世界第6大女性恶性肿瘤^[2], 并居中国女性恶性肿瘤第2位^[3], 其发病率呈逐年升高^[4]。由于EC起病隐匿, 许多患者确诊时已发展为中晚期, 年龄调整的EC病死率从1998年的4.08/100 000例女性升高至2018年的5.10/100 000例

女性^[5]。EC的主要治疗手段为手术切除, 包括子宫切除术和双侧输卵管卵巢切除术^[6], 但晚期EC患者预后较差, 5年生存率不超过20%^[7]。晚期EC患者目前的主要治疗方法有激素治疗、化疗和靶向治疗, 免疫检查点抑制剂已被证明可成功用于错配修复缺陷的EC治疗^[8], 但目前仍然缺乏有效治疗方案以提高患者的生存率和生活质量。

原位疫苗是指利用肿瘤部位的肿瘤相关抗原(tumor-associated antigen, TAA)诱导特异性适应性免疫反应的治疗模式,它和传统疫苗相比最大的优势在于体内直接生成肿瘤疫苗,而不需要事先鉴定和分离TAA^[9]。因此,原位疫苗被认为是一种很有前途的肿瘤治疗策略。通过局部注射溶瘤病毒激活系统性抗肿瘤免疫是最常见的原位疫苗^[10],但溶瘤病毒可能会过度激活全身免疫系统并导致严重的不良反应,如细胞因子释放综合征^[11]。其他的原位疫苗治疗策略,如光热疗法(photothermal therapy, PTT)、放疗、免疫激动剂治疗,甚至原位化疗近年来都被证实可以诱导有效抗肿瘤免疫^[12]。然而,PTT、放疗和化疗作为原位疫苗仅仅通过诱导免疫原性细胞死亡来产生肿瘤抗原,这些抗原的传递和提呈仍然受到肿瘤微环境中抑制性因素的限制^[13]。免疫激动剂的原位注射可以改善肿瘤微环境,但缺乏刺激产生肿瘤抗原的能力。因此,为了弥补彼此的缺陷,原位疫苗策略需要在物理手段激发肿瘤释放相关抗原的同时,联合瘤内注射免疫佐剂以改善抑制性免疫微环境,最终诱导系统性抗肿瘤免疫应答。

“一种新型‘R-ISV-RO’技术治疗晚期实体瘤的探索性临床研究”是南京鼓楼医院肿瘤中心自主发起的一项临床研究。本研究纳入标准治疗失败的晚期实体瘤患者,依次接受放疗、瘤内复合免疫佐剂注射以及静脉PD-1单抗等治疗(图1)。该技术通过放疗将肿瘤组织破坏,诱导TAA特异性适应性免疫反应,同时联合瘤内注射复合免疫佐剂,改善肿瘤微环境,形成原位疫苗,促进机体产生肿瘤特异性T细胞。本研究共完成4~7次放疗,计划剂量5~8 Gy/次,总剂量为20~32 Gy;瘤内注射由R837和 α OX40组成的复合免疫佐剂共4次,分别在第3 \pm 2天、第6 \pm 2天、第22 \pm 2天及第28 \pm 2天给药;PD-1单抗在放疗结束48 h内给药,此后每21 d为1个周期用药。其中,大分割放疗及瘤内注射针对同一处目标病灶,旨在激活肿瘤特异性免疫,达到原位疫苗的效果。该研究目前共入组30例患者,其中2例因个人原因出组,16例患者已完成疗效评价。根据RECIST1.1标准,总体疗效评价3例PR,6例SD,7例PD,客观缓解率(ORR)为18.8%,疾病控制率(DCR)为56.3%。针对目标病灶,即大分割放疗及瘤内注射的病灶,ORR达到37.5%,DCR达到81.3%。患者总体耐受良好,未出现III级及以上不良反应。本例患者2周期后疗效评价为PR,5周期后疗效评价为PD,但目标病灶仍持续PR直至患者死亡。

本研究中用于瘤内注射的免疫佐剂为R837和 α OX40,该组合是南京鼓楼医院肿瘤中心在前期研究

中开发的一种新的原位疫苗配方。R837是TLR7激动剂,是第一个获准用于癌症治疗的TLR激动剂^[14]。TLR7不仅可以激活髓样分化初级反应基因88(MyD88),产生多个I型IFN信号,还能上调包括CD40、CD80和CD86在内的共刺激分子,从而触发促炎细胞因子(如TNF- α 和IFN- γ)的分泌^[15-16]。OX40是TNF受体超家族成员,OX40L能特异性结合OX40,这一对重要的协同刺激分子之间的相互作用,为T细胞和B细胞的激活提供了重要的共刺激信号^[17]。OX40/OX40L信号可以通过PI3K-PKB/AKT、活化T细胞核因子和NF- κ B等途径启动下游系列信号,介导细胞因子及T细胞的活化和增殖(尤其是记忆T细胞)^[18-19]。总之,R837和 α OX40都是免疫刺激剂,具有协同治疗作用,瘤内注射该复合免疫佐剂可促使肿瘤本身提供抗原,使免疫逃逸最小化,并且诱导长期T细胞应答^[20-21]。

本中心设计的前位疫苗治疗模式综合应用了大分割放疗、瘤内注射免疫佐剂以及全身免疫检查点抑制剂,在全方位调动机体抗肿瘤免疫的同时,尽可能减少了因全身给药而产生的免疫毒性。该治疗模式目前已使得部分患者获益,本例患者在经历了5.5个月的PFS后,虽然总体疗效评价为PD,但目标病灶仍为持续PR,说明原位疫苗对目标病灶的影响仍在继续。而非目标病灶与目标病灶的疗效存在差异,可能的原因有:(1)不同病灶的异质性导致的治疗敏感性差异;(2)原位疫苗的远位效应不够显著;(3)瘤内注射的免疫佐剂剂量不足,无法激活强烈的全身抗肿瘤免疫。患者最终因总体病情进展而死亡,一方面反映了晚期无标准治疗方案的恶性肿瘤治疗相对棘手,免疫治疗起效相对缓慢的特点在病情迅速进展阶段很难有效控制病情;另一方面反映出本中心设计的前位疫苗治疗模式对于非目标病灶长期控制的效果欠佳,在患者肿瘤负荷较大时治疗难以覆盖全身所有病灶。但值得注意的是,患者进行过大分割放疗、瘤内注射免疫佐剂的目标病灶直到患者死亡仍为持续PR,给未来的研究设计带来了新的启发,是否增加目标病灶覆盖范围有助于整体病情的控制,以及原位疫苗的具体实施模式、瘤内用药的剂量和适应证还需要未来进一步探索。对于晚期无标准治疗方案的实体瘤患者,“R-ISV-RO”技术有潜力成为一种新的有效治疗手段。

[参考文献]

- [1] 李想,刘宝瑞,李茹恬.新方向,新理念,新挑战:实体瘤内免疫治疗技术的前世今生[J].中国肿瘤生物治疗杂志,2022,29(10):863-870. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.10.001.

- [2] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.
- [3] CHEN W Q, ZENG H M, ZHENG R S, *et al.* Cancer incidence and mortality in China, 2007[J]. *Chin J Cancer Res*, 2012, 24(1): 1-8. DOI: 10.1007/s11670-012-0001-6.
- [4] CLARKE M A, DEVESA S S, HARVEY S V, *et al.* Hysterectomy-corrected uterine corpus cancer incidence trends and differences in relative survival reveal racial disparities and rising rates of nonendometrioid cancers[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(22): 1895-1908. DOI: 10.1200/JCO.19.00151.
- [5] LUNA C, BALCACER P, CASTILLO P, *et al.* Endometrial cancer from early to advanced-stage disease: an update for radiologists[J/OL]. *Abdom Radiol (NY)*, 2021, 46(11): 5325-5336[2022-08-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/6675596/>. DOI: 10.1007/s00261-021-03220-7.
- [6] VAN DEN HEERIK A S V M, HOREWEG N, DE BOER S M, *et al.* Adjuvant therapy for endometrial cancer in the era of molecular classification: radiotherapy, chemoradiation and novel targets for therapy[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2021, 31(4): 594-604. DOI: 10.1136/ijgc-2020-001822.
- [7] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2015[J]. *CA A Cancer J Clin*, 2015, 65(1): 5-29. DOI: 10.3322/caac.21254.
- [8] CRUSZ S M, MILLER R E. Targeted therapies in gynaecological cancers[J]. *Histopathology*, 2020, 76(1): 157-170. DOI: 10.1111/his.14009.
- [9] HAMMERICH L, BINDER A, BRODY J D. *In situ* vaccination: cancer immunotherapy both personalized and off-the-shelf[J]. *Mol Oncol*, 2015, 9(10): 1966-1981. DOI: 10.1016/j.molonc.2015.10.016.
- [10] MORELLI M P, XIE C Q, BRAR G, *et al.* A phase I/II study of pexa-vec oncolytic virus in combination with immune checkpoint inhibition in refractory colorectal cancer: safety report[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(4_suppl): 646. DOI: 10.1200/jco.2019.37.4_suppl.646.
- [11] PELIN A, FOLOPPE J, PETRYK J, *et al.* Deletion of apoptosis inhibitor FIL in vaccinia virus increases safety and oncolysis for cancer therapy[J/OL]. *Mol Ther Oncolytics*, 2019, 14: 246-252 [2022-08-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6695278/>. DOI: 10.1016/j.omto.2019.06.004.
- [12] CHEN J J, QIU M, YE Z F, *et al.* *In situ* cancer vaccination using lipidoid nanoparticles[J]. *Sci Adv*, 2021, 7(19): eabf1244. DOI: 10.1126/sciadv.abf1244.
- [13] HUANG L P, LI Y N, DU Y N, *et al.* Mild photothermal therapy potentiates anti-PD-L1 treatment for immunologically cold tumors via an all-in-one and all-in-control strategy[J/OL]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 4871[2022-08-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6814770/>. DOI: 10.1038/s41467-019-12771-9.
- [14] KOBOLD S, WIEDEMANN G, ROTHENFUßER S, *et al.* Modes of action of TLR7 agonists in cancer therapy[J]. *Immunotherapy*, 2014, 6(10): 1085-1095. DOI: 10.2217/imt.14.75.
- [15] GILLET M, CAO W, LIU Y J. Plasmacytoid dendritic cells: sensing nucleic acids in viral infection and autoimmune diseases[J]. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8(8): 594-606. DOI: 10.1038/nri2358.
- [16] SWIECKI M, COLONNA M. The multifaceted biology of plasmacytoid dendritic cells[J]. *Nat Rev Immunol*, 2015, 15(8): 471-485. DOI: 10.1038/nri3865.
- [17] SUGAMURA K, ISHII N, WEINBERG A D. Therapeutic targeting of the effector T-cell co-stimulatory molecule OX40[J]. *Nat Rev Immunol*, 2004, 4(6): 420-431. DOI: 10.1038/nri1371.
- [18] KRAEHENBUEHL L, WENG C H, EGHBALI S, *et al.* Enhancing immunotherapy in cancer by targeting emerging immunomodulatory pathways[J/OL]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2022, 19(1): 37-50[2022-08-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/1428624/>. DOI: 10.1038/s41571-021-00552-7.
- [19] SANMAMED M F, CHEN L P. A paradigm shift in cancer immunotherapy: from enhancement to normalization[J]. *Cell*, 2018, 175(2): 313-326. DOI: 10.1016/j.cell.2018.09.035.
- [20] SHEEN M R, FIERING S. *In situ* vaccination: harvesting low hanging fruit on the cancer immunotherapy tree[J/OL]. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnology*, 2019, 11(1): e1524 [2022-08-23]. <http://dx.doi.org/10.1002/wnan.1524>. DOI: 10.1002/wnan.1524.
- [21] LI H W, YU J Y, WU Y Y, *et al.* *In situ* antitumor vaccination: targeting the tumor microenvironment[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(7/8): 5490-5500. DOI: 10.1002/jcp.29551.

[收稿日期] 2022-08-24

[修回日期] 2023-03-13

[本文编辑] 党瑞山