

新疗法定向“杀伤”胃癌细胞

●本报记者 韩扬眉

近日,《自然—医学》杂志在线刊发北京大学肿瘤医院副院长沈琳教授团队最新成果:靶向 Claudin18.2 (CLDN 18.2) 的 CAR-T 细胞疗法对消化道实体肿瘤治疗表现出了良好的疗效。所有病例的客观缓解率和疾病控制率分别为 48.6% 和 73.0%, 超过目前 CAR-T 细胞疗法在血液瘤治疗中的最好结果 (30% 以下)。

实体瘤治疗的“创新”

胃癌属于消化系统常见的实体肿瘤。在我国高发癌中,胃癌发病率仅次于肺癌,位列所有恶性肿瘤第二位,每年新发病例 40 万至 50 万人。而在我国胃癌一旦临床确诊,通常为中晚期。

通讯作者沈琳告诉记者,CAR-T 细胞疗法就是嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法,人体内的 T 细胞也叫 T 淋巴细胞,能够识别患者身上特异性的抗原。

T 细胞为“战士”,肿瘤嵌合抗原受体 CAR 为“导航系统”。

“我们把患者体内正常的 T 细胞提取出来,通过基因技术在 T 细胞表面加上 CAR,就形成了 CAR-T 细胞,等成熟、强壮了再把它们回输到体内,专门识别体内肿瘤细胞,大量的 CAR-T 细胞‘蜂拥而至’,从而把肿瘤细胞‘杀死’。”沈琳教授解释说。

之所以选择 CLDN 18.2 为靶标,是因为 CLDN 18.2 作为紧密连接细胞间蛋白分子交换的胃特异性亚型,是一种高度选择性的分子,在胃癌细胞中广泛表达。CLDN 18.2 通常埋藏在胃黏膜中,正常组织中的单克隆抗体基本上接触不到,恶性肿瘤的发生会导致紧密连

接的破坏,使肿瘤细胞表面的 CLDN 18.2 表位暴露出来,成为特定的靶点。

“CLDN 18.2 是体内的天然标记,CAR-T 细胞会杀伤带有该标记的细胞。如果大部分肿瘤细胞都有这个标记,理论上肿瘤组织就会被有效杀伤。”论文第一作者、北京大学肿瘤医院消化肿瘤内科主治医师齐长松告诉记者。

从研究的结果来看,以 CLDN 18.2 为靶标的 CAR-T 细胞避免了过去 CAR-T 产品所存在的两大问题。一是选择的靶点在重要脏器组织当中也有表达,因此会带来严重的安全性风险;二是抗肿瘤活性低下。

沈琳表示,这是一种个性化疗法,每个患者采集的是自身 T 细胞,在体外诱导分化后再回到体内,有目标地识别带有 CLDN 18.2 标记的特异性抗原。相比于传统疗法,CAR-T 细胞疗法能更精准地辨别“敌军”和“友军”。

第一期试验:重点是安全性

“第一阶段,我们主要关注安全性和质量控制。其次是疗效、药代动力学和免疫原性。”沈琳说,实验室产品拿到临床上需要做修饰组织抗原等一系列改进才能应用于人体,需要科研团队、各个学科的紧密配合。

由于在实体瘤治疗方面,靶向 CLDN 18.2 的 CAR-T 细胞疗法在国际上尚无成熟产品,沈琳团队只能参考血液瘤治疗的经验教训。

“最困难的是首例患者,我们心里也没有底。”沈琳回忆试验过程,首先从伦理学的角度,我们选择的是常规治疗已

经失败的患者,几乎没有办法治疗的,在他们当中筛选胃肠道内 CLDN 18.2 高表达 (大约 70%) 的患者。其次患者身体其他状况良好,可以承受可能发生的安全风险。最关键的是,进入临床治疗前,认真复检所有研究结果,逐一制定安全风险预案等。

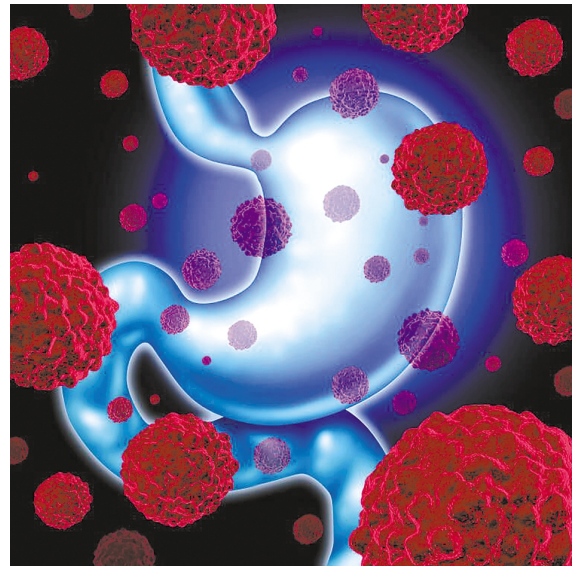
积累了一定的病例和经验后,沈琳团队和后续患者都更有信心了。

“一些患者原已病入膏肓,治疗后持续一年以上的生活,还有许多患者正在观察中。”沈琳说,这种疗法杀伤效率高,并且作为一种活的药物,在体内可能长期存活,治疗一次就可以发挥长期杀伤体内肿瘤的作用。

第一期临床试验共有 37 例晚期消化道肿瘤患者,其中 28 例是胃癌/食管胃交界处腺癌,5 例是胰腺癌(PC),4 例是其他消化系统肿瘤。

试验结果表明,所有入组患者的肿瘤均已发生远处转移,其中 50% 的患者远处转移累及至少 3 个器官,且全部是常规治疗失败的患者。所有患者的客观缓解率和疾病控制率分别为 48.6% 和 73.0%,而过去常规药物的有效率约为 10%,相关疗法的控制率在 30% 以下。

在该试验的 28 例胃癌/食管胃交界处腺癌患者中,42.9% 的患者为印戒细胞癌,57.1% 的患者 Lauren 分型为弥漫型或混合型,42.9% 既往接受过抗 PD-1/PD-L1 单抗治疗。在该试验中的 18 例既往至少二线治疗失败的胃癌



患者接受 2.5×10^8 CAR-T 细胞治疗,客观缓解率为 61.1%,疾病控制率为 83.3%,无疾病进展期为 5.6 个月。

安全性分析也显示,该 CAR-T 细胞治疗副反应整体可控,有望为后续胃癌患者提供更好治疗选择。

“万里长征第一步”

“该疗法最主要的作用是开拓性、引领和示范,是 CAR-T 细胞治疗实体瘤领域内的突破,提升了大家的信心。”沈琳期待着下一阶段的试验。

沈琳坦承,这是“万里长征第一步”,作为国际上首个实体瘤 CAR-T 细胞疗法的研究,该疗法还存在样本量偏低、与血液瘤治疗相比疗效和成熟度都有较大差距、疾病控制时间不够长久等局限性。

目前,沈琳团队已经入组 100 多例患者,正在进一步扩大验证,不限于胃癌患者,凡是高表达 CLDN 18.2 的实体瘤癌症患者均在他们的筛选范围内。他们希望通过更多的尝试,扩展更多适合指标的患者和病症。与此同时,针对晚期胃癌患者的 II 期关键性研究也已经开始。

相关论文信息:<https://doi.org/10.1038/s41591-022-01800-8>

尿路上皮癌临床研究获突破

本报讯 数据表明,约 5% 的尿路上皮癌患者初诊时已发生远处转移;30% 的早期患者虽经积极治疗,但仍出现复发或远处转移。

针对这一难题,复旦大学附属肿瘤医院教授叶定伟团队开展卡瑞利珠单抗联合苹果酸法米替尼治疗尿路上皮癌 (UC) 多中心、开放、单臂 II 期研究。相

关研究成果近日在线发表于《癌症免疫治疗杂志》。

“铂类化疗失效后二线化疗或 PD-1 抑制剂免疫单药治疗的有效率仅为 10%~20% 左右,二线治疗中位总生存期仅为 6~10 个月。”叶定伟说,“现有的一些疗法在延长患者生存期、减少复发转移方面出现了‘瓶颈’,急

需找到一种新的疗法。”

该研究共入组 36 例晚期尿路上皮癌患者,其中膀胱癌 18 例、其他部位尿路上皮癌 18 例,患者均接受卡瑞利珠单抗联合苹果酸法米替尼治疗。经过中位 11.9 个月的随访,研究取得了可喜结果,1 例患者经疗效评估完全缓解,10 例患者部分缓解,客观缓解率达

30.6%,疾病控制率为 63.9%,中位反应持续时间为 6.3 个月,中位无进展生存期为 4.1 个月,中位总生存期为 12.9 个月。

叶定伟说,该研究率先探索国产卡瑞利珠单抗联合苹果酸法米替尼对晚期尿路上皮癌的治疗并取得突破,开启了晚期尿路上皮癌治疗的新篇章。

相关论文信息:<http://dx.doi.org/10.1136/jitc-2021-004427>