

# Research Progress of Immunotherapy for Cholangiocarcinoma

Xiuyang Cao Daxu Peng

Graduate School of North China University of Science and Technology, Tangshan, Hebei, 063000, China

## Abstract

Cholangiocarcinoma is an aggressive malignancy with a low incidence but high degree of malignancy, limited treatment options and poor prognosis. Therefore, novel treatment approaches are in need. In recent years, immunotherapy has become a research hotspot in the field of cancer. It utilizes the patient's original immune system to target and kill tumor cells, and this treatment method has achieved gratifying results in malignant melanoma and advanced non-small cell lung cancer. New approaches to immunotherapy for cholangiocarcinoma are also being actively explored in China and internationally, and some studies have yielded positive results in early trials. Therefore, the application value of immunotherapy in cholangiocarcinoma has been preliminarily confirmed, which is worth further studying. At present, immunotherapy for cholangiocarcinoma in China and internationally mainly includes targeted tumor antigen therapy with peptide and dendritic cell vaccines, adoptive immunotherapy with allogeneic cells, and immunodetection point inhibitor therapy. In this paper, we review the research progress in the treatment of cholangiocarcinoma from four aspects: host immune response in cancer, cancer vaccines, adoptive T cell therapy and immune checkpoint inhibitors therapy.

## Keywords

cholangiocarcinoma; immunotherapy; research progress

## 胆管癌免疫治疗的研究进展

曹秀洋 彭大旭

华北理工大学研究生院, 中国·河北唐山 063000

### 摘要

胆管癌(cholangiocarcinoma)是一种侵袭性恶性肿瘤,发生率较低,但其恶性程度高,且治疗方案有限,预后差,所以需要新的治疗方法。近年来,免疫治疗已成为肿瘤领域的研究热点,它利用患者原有的免疫系统靶向杀伤肿瘤细胞,这种治疗方法在恶性黑色素瘤和晚期非小细胞肺癌中已经取得了令人欣喜的治疗效果。中国和国际上对于胆管癌免疫治疗的新方法也正在进行积极的探索,部分研究在早期实验中也取得了积极的结果。因此,免疫治疗在胆管癌中的应用价值得到了初步证实,值得进一步研究。目前,中国和国际上针对胆管癌的免疫治疗方法主要包括通过肽和树突状细胞疫苗进行靶向肿瘤抗原治疗、同种异体细胞过继免疫治疗以及免疫检测点抑制剂治疗。论文从肿瘤的宿主免疫反应、肿瘤疫苗、过继性T细胞治疗和免疫检测点抑制剂治疗四个方面对其在胆管癌治疗中的研究进展作一综述。

### 关键词

胆管癌; 免疫治疗; 研究进展

## 1 引言

胆管癌最早于1840年由Durand-Fardel首次提出,是一组起源于胆管上皮细胞的恶性肿瘤,根据其解剖部位不同可分为肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)、肝门部胆管癌(perihilar/hilar cholangiocarcinoma, PCC)和肝外胆管癌(extrahepatic cholangiocarcinoma, ECC)。胆管癌发病率较低,然而在过去的15年里,胆管癌的发病率在世界范围

内却呈上升趋势。外科治疗仅限于少数处于疾病早期的患者,绝大多数胆管癌患者就诊时已处于疾病中晚期,失去了手术治疗的机会,其中位生存期为3到6个月,5年生存率仅为5%~10%。

目前,胆管癌的一线标准化疗方案有包括以吉西他滨联合顺铂的GC方案,吉西他滨联合替吉奥的GS方案以及吉西他滨、替吉奥联合顺铂的GCS方案<sup>[1]</sup>。尽管如此,晚期胆管癌的中位总生存期也只有不到一年的轻微改善<sup>[2]</sup>。由于胆管癌的治疗方案有限,且总体预后不佳,因此寻找胆管癌最有效的治疗方法已成为目前临床医生迫切需要解决的一项难题。

【作者简介】曹秀洋(1994-),男,硕士研究生,从事肝胆胰疾病方面的研究。通讯邮箱:1477565626@qq.com。

近年来,肿瘤的免疫疗法在治疗恶性黑色素瘤和非小细胞肺癌方面取得了巨大的成功,极大地改变了这些疾病的自然史。虽然胆管癌的许多危险因素与慢性炎症性疾病有关,但免疫系统在胆管癌的病因中也起着至关重要的作用,有研究表明,在包括通过肽或树突状疫苗增强免疫系统、过继性 T 细胞治疗以及使用免疫检测点抑制剂等途径在治疗胆管癌方面取得了一定的疗效。现将近几年中国和国际上在胆管癌免疫治疗方面的相关研究进展作一综述。

## 2 肿瘤的宿主免疫反应

正常人体免疫系统的功能是保护宿主细胞免受外来病原体的侵害,同时保持对自身的免疫耐受性。固有免疫应答是我们人体免疫系统的第一道防线,当有外来病原体侵入机体时,自然杀伤(NK)细胞、粒细胞和吞噬细胞能在几分钟到几小时内迅速做出防御反应,然后模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR)识别结合病原体及其产物或体内凋亡、畸变等细胞表面的相关配体,体液系统中的补体、细胞因子等也做出快速的防御反应,介导产生非特异性抗肿瘤及参与适应性免疫应答的启动和效应的全过程。与之相反,适应性免疫应答具有抗原特异性,它是通过招募 T 细胞来有针对性的消灭外来病原体的。树突状细胞(dendritic cell, DC)是一种专职性抗原提呈细胞(antigen-presenting cell, APC),可组成性表达 MHC II 类分子、共刺激分子和黏附分子,具有直接摄取、加工和提呈抗原的功能,也是连接固有免疫应答和适应性免疫应答的“桥梁”,因为树突状细胞可以识别早期的炎症信号,并可以通过处理外来抗原为后期的 T 细胞成熟做准备。抗原特异性效应 T 细胞可以对靶向病原体产生细胞毒性和随后的记忆效应。

在恶性肿瘤这一背景下,免疫系统通常能识别由基因异常所引发的外来抗原,并在肿瘤发生早期消灭肿瘤<sup>[3]</sup>。然而,某些癌症还可以通过限制宿主自身免疫防御受体的表达、招募免疫抑制细胞、分泌免疫抑制的细胞因子或限制其他宿主免疫系统有效性的选择性免疫编辑从而避免免疫系统遭到破坏,也同样具有相当重要的临床意义<sup>[3-4]</sup>。考虑这种相互作用,免疫细胞在不同恶性肿瘤中的浸润有显著的易变性。一般来说,在恶性肿瘤中,肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocytes, TIL)的增加与肿瘤的良好预后有关。相应的,在胆管癌中有研究表明 30%~50%的胆管癌肿瘤组织标本中

CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>T 细胞和树突状细胞浸润率的增加与患者总生存率的提高或肿瘤发生转移的概率降低有关<sup>[6-7]</sup>。这是将免疫疗法结合到胆管癌中以增强宿主免疫应答来杀伤胆管癌肿瘤细胞的基本原理。

## 3 肿瘤疫苗

肿瘤疫苗可通过激活自身免疫系统产生适应性免疫应答从而识别和清除肿瘤细胞。宿主免疫系统可通过全细胞疫苗、抗原特异性肽疫苗或负载有抗原的树突状细胞来增强对肿瘤特异性抗原的敏感性。对于胆管癌而言,有两种相关抗原可用于胆管癌的疫苗治疗,他们是 Wilms 肿瘤蛋白 1(Wilms' tumor protein, WT1)和黏蛋白 1(Mucin1, MUC1)<sup>[8]</sup>,在多种恶性肿瘤中均可检测到 WT1 和 MUC1 基因突变与患者的预后不良和药物耐药性有关<sup>[9-10]</sup>。虽然胆管癌中这些基因突变的意义尚不确定,但是在 80%的胆管癌中我们发现了 WT1 基因突变<sup>[9]</sup>,90%的胆管癌也被报道过曾过度表达 MUC1 基因,并认为 MUC1 基因的过表达与胆管癌患者总生存期降低有关<sup>[11]</sup>。

在一项 WT1 疫苗联合吉西他滨治疗晚期胆管癌的研究中显示<sup>[12]</sup>,8 例胆管癌患者在整个研究过程中表现出良好的耐受性和安全性,50%的患者在 2 个月时病情稳定,中位生存期为 288 天。接种疫苗后 65%的患者可检测到 WT1 特异性 T 细胞,但未发现 WT1 特异性 T 细胞与阳性结果存在相关性<sup>[12]</sup>。8 例晚期胰腺癌和胆管癌患者接种 MUC1 肽疫苗的一期临床实验中同样表现出了良好的耐受性,但有 7 例患者出现了疾病进展。通过增加抗 MUC1-IgG 抗体,观察到疾病稳定的患者出现了 MUC1 特异性反应<sup>[13]</sup>。临床前研究的数据表明,用 5-氟尿嘧啶、吉西他滨和  $\gamma$  干扰素联合治疗方案可增加肝内胆管癌细胞中 WT1 和 MUC1 抗原的表达,从而为联合治疗提供了进一步的理论依据<sup>[14]</sup>。未来的 II 期临床实验以及治疗组合的应用将为肽疫苗的潜在益处提供更多的参考价值。

此外,在 WT1 和 MUC1 之外还研究了具有多肽抗原靶点的疫苗。在日本进行的一项 I 期临床试验<sup>[15]</sup>中,研究者用淋巴细胞抗原 6 复合位点 K(lymphocyte antigen 6 complex locus K, LY6K)、TTK 蛋白激酶(TTK protein kinase)、胰岛素样生长因子 II mRNA 结合蛋白 3(isulin like growth factor II mRNA binding protein 3, IGF2BP3)

和含 DEP 结构域 1 (DEP domain containing 1, DEPDC1) 的四肽疫苗治疗 9 例不可切除的胆管癌患者, 其中 78% 的患者观察到了肽特异性 T 细胞免疫反应, 除此之外, 研究中还观察到疫苗接种部位出现了局部的轻微皮肤反应, 并在对预后因素的分析中得出, 接种部位发生的局部皮肤反应以及肽特异性的 CTL 诱导可能是无进展生存期和总生存期有利的预后因素<sup>[16]</sup>。同一组在日本东京开展的一项对晚期胆管癌患者进行的包括: 细胞分裂周期相关蛋白 (cell division cycle associated protein 1, CDC1)、钙粘蛋白 3 (cadherin 3, CDH3) 和驱动蛋白家族成员 20A (kinesin family member 20A, KIF20A) 的三肽联合疫苗 I 期临床试验<sup>[16]</sup>显示, 这种三肽疫苗的耐受性良好, 可在所有患者中观察到肽特异性 T 细胞反应, 9 例患者中有 5 例疾病稳定, 但 9.7 个月的中位总生存期仍然很低。值得注意的是, 疫苗注射部位出现的过敏反应可能是改善患者总生存期及预后的一种表现, 因为这是体现免疫反应的表现<sup>[16]</sup>。可见 II 期临床试验对于更好地确定这些肽疫苗联合治疗方案的安全性和有效性是必要的。Yoshitomi 等人<sup>[17]</sup>在晚期胆管癌患者中进行了个性化肽疫苗接种的 II 期临床试验, 根据疫苗接种前已存在的宿主免疫力, 他们选择了最多匹配 4 种 HLA 匹配的肽疫苗。这种个性化的多肽疫苗具有良好的耐受性, 在第一个接种周期中 17 名患者有 8 名 (47%) 观察到了 T 细胞对疫苗肽的反应, 紧接着在第二个接种周期后 7 名患者有 4 名 (57%) 也观察到了 T 细胞对疫苗肽的反应<sup>[17]</sup>。虽然这些免疫学数据表明肽疫苗治疗的可行性和潜在的未来前景, 但迄今为止对患者生存率的影响不是很大, 因此下一步开展大规模的临床实验研究是非常有必要的。

肽疫苗治疗的另一种替代方法是利用抗原脉冲刺激树突状细胞激活和上调特异性 T 细胞反应。树突状细胞是功能最强的抗原提呈细胞, 可诱导机体生成细胞毒性 T 细胞, 介导特异性抗肿瘤细胞免疫, 因此树突状细胞在激活原始 T 细胞和调节最佳的原始免疫应答中起着非常重要的作用。树突状细胞可被肿瘤相关抗原激活, 试图利用其自身特有的功能产生抗肿瘤 T 细胞介导的免疫反应。应用 WT1、MUC1 脉冲刺激树突状细胞疫苗治疗 65 例不可切除、复发或已有远处转移的胆管癌患者<sup>[18]</sup>, 值得注意的是, 那些接种疫苗后出现发热的患者, 在多因素 Cox 比例风险分析中提高了总生存期, 由此我们推测这种免疫反应是对患者有益的<sup>[18]</sup>。尽管此研究显示

中表现出良好的耐受性, 但整个研究所得到的客观临床结果仍不甚理想。研究中只有 6% 的患者出现了部分反应, 接种疫苗后的中位总生存期为 7.2 个月。Lepisto A J 等人<sup>[19]</sup>的 I 期 / II 期临床研究使用了自体树突状细胞脉冲释放 MUC1 作为辅助治疗接种于 12 例原发肿瘤切除后的胰腺癌和胆管癌 (2 例) 患者, 结果显示疫苗耐受性良好, 未观察到毒性反应, CD8<sup>+</sup> 和 CD4<sup>+</sup>T 细胞的活性也显著增强。尽管有这些 T 细胞反应, 但接种疫苗后并没有诱导抗 -MUC1 抗体产生反应。33% 的患者在切除手术后 4 年内没有复发的迹象以及 26 个月的中位总生存期这些都是令人可喜的结果<sup>[19]</sup>。接种疫苗对于那些生存期较长的患者的具体影响尚不能确定, 因为有许多患者也接受了辅助治疗以及新辅助治疗, 不过胆管癌患者的数量少也是一个原因。对比疫苗联合化疗方案和单纯化疗方案或许能加深我们对这一方法的理解。

笔者认为今后应继续寻找更多的靶向、特异性肿瘤相关抗原以期提高疫苗的疗效。膜联蛋白 A2 (Annexin A2) 是一种已知在包括胰腺癌、乳腺癌、结肠癌和前列腺癌在内的多种癌症中表达的抗原<sup>[20]</sup>。有报道与寄生虫相关的胆管癌患者中膜联蛋白 A2 的表达上调<sup>[21]</sup>。这种蛋白被认为是一种与胰腺癌转移相关的蛋白, 因为其酪氨酸磷酸化与细胞表面易位已被证实与肿瘤侵袭和转移的形成增加有关。在临床前研究中, 膜联蛋白 A2 通路抑制剂可致肿瘤的生长和转移形成减少<sup>[22]</sup>。这只是作为改进胆管癌疫苗治疗的可行的靶点之一, 未来仍然还有很多可行的靶点值得我们去探索, 同时也需要得到大量临床前研究的辅助。

## 4 过继性 T 细胞治疗

增加宿主肿瘤特异性免疫应答和肿瘤内 T 细胞浸润的另一种方法是将患者自身的 TIL 输注回患者体内<sup>[23]</sup>。过继性 T 细胞移植产生的肿瘤微环境中活化的细胞毒性 T 淋巴细胞的数量比疫苗单独诱导产生的有所增加, Dudley 等人的研究指出在转移性恶性黑色素瘤中输注富含 CD8<sup>+</sup> 的 TIL 58% 的患者 (包括 3 名完全应答者) 反应出客观的疗效<sup>[24]</sup>。通过过继性免疫疗法直接转移细胞免疫也被研究用于胆管癌联合树突状细胞疫苗。

Higuchi 等人<sup>[25]</sup>报告了 1 例肝内胆管癌伴淋巴结转移阳性的患者, 在手术后通过 CD3 激活的 T 细胞和肿瘤裂解产物脉冲树突状细胞治疗后患者获得了 3 年 6 个月的长期生存时



间。Tran 等人<sup>[26]</sup>报道了1个伴有广泛远处转移的胆管癌病例,在该病例中他们采用了全基因组测序的方法测定了非同步性的基因突变,这些突变的基因被单独转染到APCs中,并与患者的TILs共同培养以获得最佳反应性。在治疗后7个月内这些特异反应性T细胞得到了扩增和转移导致肿瘤消退<sup>[26]</sup>。这些研究案例充分显示了过继性T细胞治疗策略的可行性,并以此有了后续更大规模的前瞻性试验作为ICC患者术后的辅助治疗<sup>[27]</sup>。该研究共选取36例ICC患者接受了活化T细胞移植且接种了自体肿瘤裂解产物脉冲树突状细胞,结果接受辅助免疫治疗的患者中位无进展生存期为18.3个月,而仅接受手术治疗组的中位无进展生存期为7.7个月( $P=0.005$ )。同样的接受辅助免疫治疗患者的总生存期为31.9个月,而未接受辅助免疫治疗的手术治疗组的总生存期为17.4个月( $P=0.002$ )<sup>[27]</sup>。但笔者认为,为了证实过继性T细胞移植联合树突状细胞疫苗作为ICC辅助治疗的临床疗效,下一步有必要开展临床Ⅲ期试验。

## 5 免疫检测点抑制剂

人体免疫系统有一类特殊的淋巴细胞——T细胞,在免疫过程中扮演者不可或缺的角色。为了维持免疫系统的稳定性,T细胞的活化受到多重调控,目前的主流机制认为T细胞的活性受到正负双重信号的调节:首先,T细胞上的受体(T cell receptor, TCR)识别APCs上的主要组织相容性复合物(major histocompatibility complex, MHC)呈递的抗原后初步活化;随后,APCs或T细胞上表达的共刺激分子或共抑制分子与TCR结合,是T细胞彻底活化或失活。也就是说,第一信号是T细胞活化的“开关”,而共刺激分子和共抑制分子才是决定T细胞活化的关键因素<sup>[28]</sup>。在正常生理情况下,共刺激分子与共抑制分子处于相对平衡状态,保证了T细胞的适度活化,维持着免疫系统的稳定。

共抑制分子又称免疫检测点(immune checkpoint),其中最受关注的主要是程序性死亡蛋白-1(programmed death protein-1, PD-1)和细胞毒性T淋巴细胞抗原-4(cytotoxic T-lymphocyte-associated protein4,CTLA-4),这些免疫检测点一旦与其相应的配体(PD-L1和CD152)相结合后会导致T细胞增殖减少并引发T细胞耗竭和细胞凋亡,因而肿瘤细胞可利用此途径发挥其肿瘤免疫逃逸机制,尽管如此,若能抑制这些受体与配体的结合就可以增强T细胞潜在的抗肿瘤

免疫活性。

PD-1/PD-L1途径在肿瘤微环境的发展中起着非常重要的作用。肿瘤细胞、APCs和基质细胞表面表达的PD-L1与T细胞表面的PD-1结合并相互作用从而引发T细胞衰竭、凋亡。由于肿瘤过度表达PD-1/PD-L1途径从而导致T细胞无能并降低其效应器活性。两种经FDA批准的单克隆抗体pembrolizumab(KEYTRUDA)和nivolumab(OPDIVO)已被开发上市,用于阻断PD-1及其配体之间的相互作用。这种免疫检测点抑制剂已在治疗黑色素瘤和非小细胞肺癌等多种肿瘤类型上取得了巨大的成功,极大地改变了这些疾病的自然史。然而在晚期胃肠道恶性肿瘤中,除了微卫星不稳定(microsatellite unstable, MSI-H)的结直肠癌以外,单药PD-1抑制剂治疗在很大程度上是无效的。

临床前数据表明,在胆道肿瘤患者中靶向免疫检测点抑制剂的应用前景是可观的。有多项研究采用免疫组织化学染色(immunohistochemistry,IHC)的方法观察ICC患者肿瘤细胞中PD-1/PD-L1的表达以及炎性细胞聚集的情况,此外,研究者发现PD-1/PD-L1表达上调的肿瘤患者往往与其较短的总生存期有关,这也提示这些肿瘤患者中的部分人群或许是免疫检测点抑制剂应用的备选者。在Gani等人的研究中已证实胆管癌患者的肿瘤切缘处PD-L1的表达与其低生存率有关。Sabbatino等人报道ICC标本中几乎100%表达PD-1/PD-L1,他们还发现淋巴细胞浸润并表达活化的HLA II类抗原被认为是抗肿瘤T细胞介导的免疫应答的证据。尽管PD-1/PD-L1单独表达似乎与临床结局无关,但研究者发现与PD-L1表达阳性、HLA I类抗原低表达或不表达或两者都表达相比,那些PD-L1低表达或不表达但同时HLA I类抗原高表达者,与ICC患者总生存期的显著延长相关。这些研究结果为今后更详细地探究胆管癌中免疫检测点的表达对胆管癌患者预后的影响提供了理论基础,同时也为今后在胆管癌中应用免疫检测点抑制剂疗法的评价提供了初步探索的途径。一项临床Ⅱ期试验KEYNOTE-158对PD-L1表达阳性的晚期胆管癌患者使用PD-L1抑制剂pembrolizumab进行单药治疗,研究共纳入了经组织学和病理学证实为晚期不可切除的且PD-L1表达阳性的胆管癌患者共104例,患者每三周服用200mg的pembrolizumab,用药时间均未超过2年,根据实体瘤疗效评价标准(RECIST1.1)确定其主要疗效终点是客观缓解率(ORR),随访时间的

中位数为 7.5 个月, ORR 为 5.8%, 中位总生存期和中位无进展生存期分别为 7.4 个月和 2.0 个月, 有 13.5% 的患者出现了 3~5 级的药物不良反应事件; 而在之前 2015 年进行的 KEYNOTE-028 临床 I b 期试验中, 对纳入的 24 例 PD-L1 表达阳性的晚期胆管癌患者服用 pembrolizumab 10mg/kg 每两周一次, 用药时间均未超过 2 年, 同样根据 RECIST1.1 确定其主要疗效终点为 ORR, 随访时间的中位数为 5.7 个月, 得出在 KEYNOTE-028 试验中 ORR 为 13.0%、中位总生存期和中位无进展生存期分别为 5.7 个月和 1.8 个月、有 16.7% 的患者出现了 3~5 级的药物不良反应事件。总之, 我们最终可以看出, 无论 PD-L1 的表达如何, 晚期胆管癌患者使用 pembrolizumab 的耐受性良好, 且显示出了其持久的抗肿瘤活性以及可控制的药物毒性。

此外, 另一组临床实验在胆管癌的免疫检测点抑制剂治疗方面也表现出了疗效显著的应用前景, 不同的是, 此研究有部分患者存在错配修复缺陷 (mismatch repair-deficiency, dMMR)。这项 II 期临床试验评估了 PD-1 抑制剂 pembrolizumab 单抗在单药治疗晚期转移性肿瘤中的疗效, 并在 dMMR 患者中观察到了反应持久的药物治疗效果。虽然这项研究纳入的主要是结直肠癌患者, 但其中一部分 dMMR 的非结直肠癌患者 (包括 4 例胆管癌) 也表现出了相似的治疗效果, 其中 ORR 为 71%, 无进展生存率为 67%。然而, 这种基因突变仅代表不常见疾病中的一类罕见的疾病亚型, 因此对这一孤立的群体研究具有挑战性。

尽管 PD-1/PD-L1 免疫检测点抑制剂已成为当下治疗胆管癌的研究热点, 但靶向抑制多个附加受体, 如 T 细胞免疫球蛋白黏蛋白-3 (T cell immunoglobulin and mucin domain-containing 3, TIM-3)、吡啶胺 2,3 双加氧酶 (indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO) 和淋巴细胞活化基因-3 (lymphocyte activation gene 3, LAG-3) 等途径也正被应用于包括胆管癌在内的胃肠道恶性肿瘤的研究中。这些细胞信号通路的共同特点都是被肿瘤细胞“劫持”以抑制效应细胞的增殖、活化, 从而降低效应细胞的功能或引发细胞死亡。临床前研究均详细阐述了这些信号途径在胆管癌中的表达情况及对临床治疗效果的影响, 未来这些信号途径可能会为胆管癌的治疗提供新的研究方向并为胆管癌的联合治疗提供额外的理论基础。在一些由免疫原性导致的恶性肿瘤如在黑色素瘤中联合应用免疫检测点抑制剂已经取得巨大的成功。尽

管如此, 在胆管癌中应用免疫检测点抑制剂治疗的相关报道还相对较少。

肿瘤的免疫疗法最早应用于晚期伴有远处转移的实体瘤患者, 目前, 肿瘤的免疫疗法早已发展到应用于可切除肿瘤的患者。在此情况下, 临床前研究表明肿瘤患者应用免疫治疗的时机显得尤为重要。新辅助免疫检测点治疗与单纯辅助治疗相比, 在临床前研究的动物模型试验中, 新辅助免疫治疗的治疗效果更为明显。但是, 还需要在胆管癌中开展进一步的临床研究以证实这一试验结果。

## 6 展望

免疫疗法在胆管癌中的应用前景仍不甚明朗, 但越来越多的实验证据表明, 由于胆管癌的发病机制中有免疫因素的成分参与, 因此未来的研究者们值得在胆管癌的免疫治疗方面做出更多的努力, 或许在不久的将来免疫疗法能成为胆管癌的一种非常有效的治疗方案。开展更大规模的临床研究以证明胆管癌免疫治疗的有效性以及如何优化现有的治疗方案将是我們接下来的工作重心, 同时我们还应致力于探索出胆管癌新的治疗靶点和最佳治疗方案的组合。

笔者认为免疫治疗是否可应用于所有晚期胆管癌患者可能性不大, 但是其某个特定的疾病亚型或许对某个特定的靶向治疗 (包括过继细胞治疗、树突状细胞脉冲疫苗治疗或免疫检测点抑制剂治疗) 会显示出良好的治疗效果。因为对于那些有错配修复基因功能缺陷疾病的患者, 已经显示出了免疫检测点抑制剂单药治疗的持久反应, 具有非常客观的临床治疗效果。

随着我们对基因突变的了解不断深入, 识别肿瘤对免疫治疗做出反应的能力也将会有所提高。有研究表明近 40% 的胆管癌被发现具有潜在的靶向基因改变, 如 FGFR2、PRKACA 和 ERBB2 基因, 这表明未来在胆管癌中应用靶向分子抑制剂具有潜在治疗意义。此外, 该研究还发现具有高突变负荷和相应的免疫检测点分子过度表达的肿瘤患者预后最差。因此, 对于那些具有特定基因改变的胆管癌亚型来说, 或许可为将来的小分子抑制剂联合免疫检测点抑制剂疗法在胆管癌中的应用提供了可能的机会。全面的基因组分析或许有助于胆管癌精准治疗并可能为晚期胆管癌患者的个体化治疗提供可喜的前景。

总之, 随着基因工程、分子生物学、基因组学以及肿瘤

免疫学等学科的发展,相信在不久的将来,中国和国际上研究者对胆管癌免疫治疗研究的不断深入,并与肿瘤的放疗、分子靶向治疗等联合,终有一天胆管癌患者的免疫治疗将会迎来新的曙光。

## 参考文献

- [1] 管梅,白春梅.胆道系统肿瘤的药物治疗[J].协和医学杂志,2020(03):325-333.
- [2] Eckel F, Schmid R M. Chemotherapy and targeted therapy in advanced biliary tract carcinoma: a pooled analysis of clinical trials[J]. *Chemotherapy*, 2014(01):13-23.
- [3] Raval R R, Sharabi A B, Walker A J, et al. Tumor immunology and cancer immunotherapy: summary of the 2013 SITC primer[J]. *J Immunother Cancer*, 2014(02):14.
- [4] Velcheti V, Schalper K. Basic Overview of Current Immunotherapy Approaches in Cancer[J]. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2016(35):298-308.
- [5] Zheng L, Xue J, Jaffee E M, et al. Role of immune cells and immune-based therapies in pancreatitis and pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2013(06):1230-1240.
- [6] Oshikiri T, Miyamoto M, Shichinohe T, et al. Prognostic value of intratumoral CD8+ T lymphocyte in extrahepatic bile duct carcinoma as essential immune response[J]. *J Surg Oncol*, 2003(04):224-228.
- [7] Goepfert B, Frauenschuh L, Zucknick M, et al. Prognostic impact of tumour-infiltrating immune cells on biliary tract cancer[J]. *Br J Cancer*, 2013(10):2665-74.
- [8] Rimassa L, Personeni N, Aghemo A, et al. The immune milieu of cholangiocarcinoma: From molecular pathogenesis to precision medicine[J]. *J Autoimmun*, 2019(100):17-26.
- [9] Nakatsuka S, Oji Y, Horiuchi T, et al. Immunohistochemical detection of WT1 protein in a variety of cancer cells[J]. *Mod Pathol*, 2006(06):804-814.
- [10] Qi X W, Zhang F, Wu H, et al. Wilms' tumor 1 (WT1) expression and prognosis in solid cancer patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Sci Rep*, 2015(05):8924.
- [11] Park S Y, Roh S J, Kim Y N, et al. Expression of MUC1, MUC2, MUC5AC and MUC6 in cholangiocarcinoma: prognostic impact[J]. *Oncol Rep*, 2009(03):649-657.
- [12] Kaida M, Morita-Hoshi Y, Soeda A, et al. Phase I trial of Wilms tumor 1 (WT1) peptide vaccine and gemcitabine combination therapy in patients with advanced pancreatic or biliary tract cancer[J]. *J Immunother*, 2011(01):92-99.
- [13] Yamamoto K, Ueno T, Kawaoka T, et al. MUC1 peptide vaccination in patients with advanced pancreas or biliary tract cancer[J]. *Anticancer Res*, 2005(05):3575-3579.
- [14] Koido S, Kan S, Yoshida K, et al. Immunogenic modulation of cholangiocarcinoma cells by chemoimmunotherapy[J]. *Anticancer Res*, 2014(11):6353-6361.
- [15] Aruga A, Takeshita N, Kotera Y, et al. Long-term Vaccination with Multiple Peptides Derived from Cancer-Testis Antigens Can Maintain a Specific T-cell Response and Achieve Disease Stability in Advanced Biliary Tract Cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2013(08):2224-2231.
- [16] Aruga A, Takeshita N, Kotera Y, et al. Phase I clinical trial of multiple-peptide vaccination for patients with advanced biliary tract cancer[J]. *J Transl Med*, 2014(12):61.
- [17] Yoshitomi M, Yutani S, Matsueda S, et al. Personalized peptide vaccination for advanced biliary tract cancer: IL-6, nutritional status and pre-existing antigen-specific immunity as possible biomarkers for patient prognosis[J]. *Exp Ther Med*, 2012(03):463-469.
- [18] Kobayashi M, Sakabe T, Abe H, et al. Dendritic cell-based immunotherapy targeting synthesized peptides for advanced biliary tract cancer[J]. *J Gastrointest Surg*, 2013(09):1609-17.
- [19] Lepisto A J, Moser A J, Zeh H, et al. A phase I/II study of a MUC1 peptide pulsed autologous dendritic cell vaccine as adjuvant therapy in patients with resected pancreatic and biliary tumors[J]. *Cancer Ther*, 20086(B): 955-964.
- [20] Lokman N A, Ween M P, Oehler M K, et al. The role of annexin A2 in tumorigenesis and cancer progression[J]. *Cancer Microenviron*, 2011(02):199-208.
- [21] Yonglitthipagon P, Pairojkul C, Chamgramol Y, et al. Up-regulation of annexin A2 in cholangiocarcinoma caused by *Opisthorchis viverrini* and its implication as a prognostic marker[J]. *Int J Parasitol*, 2010(10):1203-12.
- [22] Rucki A A, Foley K, Zhang P, et al. Heterogeneous Stromal Signaling within the Tumor Microenvironment Controls the Metastasis of

- Pancreatic Cancer[J]. *Cancer Res*, 2017(01):41–52.
- [23] Rosenberg S A, Restifo N P, Yang J C, et al. Adoptive cell transfer: a clinical path to effective cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2008(04):299–308.
- [24] Dudley M E, Gross C A, Langhan M M, et al. CD8+ enriched "young" tumor infiltrating lymphocytes can mediate regression of metastatic melanoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2010(24):6122–31.
- [25] Higuchi R, Yamamoto M, Hatori T, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma with lymph node metastasis successfully treated by immunotherapy with CD3-activated T cells and dendritic cells after surgery: report of a case[J]. *Surg Today*, 2006(06):559–62.
- [26] Tran E, Turcotte S, Gros A, et al. Cancer immunotherapy based on mutation-specific CD4+ T cells in a patient with epithelial cancer[J]. *Science*, 2014(6184): 641–645.
- [27] Shimizu K, Kotera Y, Aruga A, et al. Clinical utilization of postoperative dendritic cell vaccine plus activated T-cell transfer in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2012(02):171–8.
- [28] 买新佳, 黄婧娟, 陈洪雷. 新兴免疫检查点 VISTA 在肿瘤与炎症中的作用 [J]. *武汉大学学报 (医学版)*, 2020(02):275–279.