

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2022.10.001

· 专家论坛 ·

## 新方向、新理念、新挑战：实体瘤内免疫治疗技术的前世今生

李想,刘宝瑞,李茹恬(南京大学医学院附属鼓楼医院 肿瘤中心暨南京大学临床肿瘤学研究所 江苏省肿瘤治疗新技术医学中心,江苏 南京 210008)



**刘宝瑞** 博士、教授、主任医师、博士研究生导师,现任南京大学医学院附属鼓楼医院副院长、肿瘤医学中心主任、南京大学临床肿瘤研究所所长、江苏省肿瘤治疗新技术医学中心主任,兼任中国临床肿瘤学会胃癌专业委员会副主任委员、中国抗癌协会整合肿瘤专业委员会主任委员、中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会常务委员、江苏省医学会肿瘤化疗与生物治疗分会主任委员等。享受国务院特殊津贴专家,中国医师奖获得者、江苏省突出贡献专家。主要从事疑难性肿瘤的个体化靶向免疫治疗,尤其在肿瘤治疗性疫苗(新抗原疫苗、癌-睾丸抗原疫苗、原位疫苗)研究领域做了大量的工作,并自主发起了多项临床研究,部分成果已经实现临床转化。以第一作者或通信作者身份在 *J Nat Cancer Inst*、*J Clin Invest*、*J Clin Oncol*、*Nat Commun*、*Adv Funct Mater*、*Biomaterials* 等学术期刊发表SCI论文200余篇。主持科技部重大专项、国家自然科学基金9项,先后获江苏省科学技术一等奖等36项科技奖,主编 *Personalized Management of Gastric Cancer* 等学术专著5部。



**李茹恬** 博士、教授、主任医师、博士研究生导师,现任南京大学医学院附属鼓楼医院肿瘤科副主任。主要研究方向为恶性肿瘤的纳米靶向及精准免疫治疗、骨与软组织肉瘤的免疫综合治疗新技术探索,发起或作为核心成员参与多项肿瘤原位疫苗相关临床研究。以第一负责人身份承担国家自然科学基金项目4项及多项区域性基金项目,在 *Adv Funct Mater*、*Biomaterials*、*J Hematol Oncol*、*Clin Cancer Res*、*Adv Mater*、*中华肿瘤杂志*、*中华放射肿瘤学杂志* 等学术期刊发表论文60余篇,参编专著5部,申请国家发明专利4项(授权2项)。作为负责人或主要参与者,先后获得中华医学科技奖1项、高等教育优秀成果奖1项、江苏省科学技术奖2项、江苏省医学科技奖2项。入选江苏省333工程第二层次人才、江苏省“六大人才高峰”医药类人才。

**[摘要]** 近年来肿瘤免疫治疗迅速发展,极大地改善了许多实体瘤患者的预后。但并非所有实体瘤患者都能产生持久的反应,且其疗效也受到免疫治疗相关不良反应的限制。目前,实体瘤内免疫治疗作为一种局部免疫治疗手段越来越受到关注。本文首先介绍当前实体瘤的免疫治疗研究现状,分析了实体瘤内免疫治疗这一新兴治疗手段在减少药物的系统性暴露及其不良反应、增强肿瘤免疫原性、克服肿瘤异质性等方面的显著优势,然后就目前可用于实体瘤内免疫治疗的药物及其应用进展进行了简要地归纳,最后从疗效评价、具体实施等方面总结了实体瘤内免疫治疗所面临的挑战与对策,以期达到对实体瘤内免疫治疗理念的推广和普及作用。

**[关键词]** 实体瘤;免疫治疗;瘤内注射;免疫佐剂;综合治疗

**[中图分类号]** R730.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2022)10-0863-06

## New directions, new concepts, new challenges: the past and present of intratumoral immunotherapy for solid tumors

LI Xiang, LIU Baorui, LI Rutian (The Comprehensive Cancer Centre of Drum Tower Hospital, Medical School of Nanjing University, Clinical Cancer Institute of Nanjing University, Medical Center of New Tumor Treatment Technology in Jiangsu Province, Nanjing 210008, Jiangsu, China)

**[Abstract]** Cancer immunotherapy has developed at a rapid pace in recent years and has significantly improved the prognosis of many patients with solid tumors. However, not all the patients produce a durable response, and its efficacy is often limited by immunotherapy-

**[基金项目]** 国家自然科学基金资助项目(No.81972192);江苏省重点研发计划专项资金社会发展项目(No.BE2020619)

**[作者简介]** 李想(1997—),女,硕士生,主要从事肿瘤免疫治疗的基础研究,E-mail: MG21350064@smail.nju.edu.cn

**[通信作者]** 李茹恬,E-mail: rutianli@nju.edu.cn

related toxicity. Currently, intratumoral immunotherapy is receiving increased attention as a tool for local immunotherapy. In this paper, we first introduce the current research status of immunotherapy in solid tumor and analyze the significant advantages of intratumoral immunotherapy in reducing systemic drug exposure and its adverse effects, enhancing tumor immunogenicity, and overcoming tumor heterogeneity based on the current status of immunotherapy of solid tumors; then, we briefly summarize the currently available drugs for intratumoral immunotherapy and the progress on their application; and finally, we also summarize the challenges and countermeasures faced by intratumoral immunotherapy in terms of efficacy evaluation and implementation, in order to promote and popularize the concept of intratumoral immunotherapy for solid tumors.

**Key words]** solid tumor; immunotherapy; intratumoral administration; immunoadjuvant; comprehensive therapy

[Chin J Cancer Biother, 2022, 29(10): 863-870. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.10.001]

肿瘤免疫治疗最早可追溯到19世纪末,外科医生COLEY发明了一种由灭活的链球菌和沙门菌构成的“COLEY毒素”,将其进行瘤内注射能够使肉瘤患者产生全身感染反应,并在部分患者中观察到了肿瘤的消退现象,由此揭开了现代肿瘤非手术治疗的序幕<sup>[1-2]</sup>。但“COLEY毒素”的疗效总体并不理想,此后,肿瘤内免疫治疗的发展也一直非常缓慢<sup>[3]</sup>。近年来,随着肿瘤免疫研究的发展,CTLA-4、PD-1/PD-L1等免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)的出现,肿瘤免疫治疗开始在临床广泛应用<sup>[4]</sup>。由于机体的抗肿瘤免疫机制复杂,绝大部分肿瘤患者对单一的免疫治疗不敏感,联合治疗逐渐成为提高免疫治疗疗效的重要手段。然而,多种免疫治疗的联合常常会增加不良反应率,这不仅限制了药物的使用剂量,使药物在肿瘤局部的浓度不足,难以达到治疗水平,还可能促使肿瘤发生免疫逃逸或耐受<sup>[5-7]</sup>。随着肿瘤免疫治疗技术的进步,实体瘤内免疫治疗技术逐渐受到关注。实体瘤内免疫治疗通过局部注射免疫治疗药物,如溶瘤病毒、模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR)激动剂、免疫细胞和细胞因子等的方式启动全身抗肿瘤免疫反应,不仅能够提高免疫治疗药物在肿瘤内的生物利用率<sup>[8]</sup>,更好地激发和增强全身性抗肿瘤免疫反应,还能显著减少药物因剂量毒性的限制。本文从机制方面出发,分析了实体瘤内免疫治疗的显著优势,简要总结了目前可用于实瘤内免疫治疗的药物进展情况,以及其面临的挑战和对策,希望引起专业人员对该领域的关注以及进一步的探索和实践,促进实体瘤内免疫治疗技术的发展和推广。

## 1 实体瘤内免疫治疗的优势

### 1.1 减少药物的系统性暴露和减轻不良反应

目前,免疫治疗主要采用全身静脉给药方式,因此其使用浓度和剂量常常受限于免疫相关不良反应。免疫治疗药物在肿瘤局部渗透不足,不仅影响疗效且易发生耐药。瘤内免疫注射可使免疫性药物选择性地富集在肿瘤内,先在局部组织达到较高的

初始浓度,随后进入体循环。这种局部缓慢吸收的方式,不仅能解决药物在病灶区域渗透不足的问题,还可凭借其由局部到全身的放大效应,在保证疗效的同时降低药物的使用剂量<sup>[9]</sup>,进而减轻全身暴露所致的免疫相关不良反应,提高免疫治疗药物的安全性和耐受性,改善剂量限制性的药物治疗效果。

瘤内注射免疫治疗药物技术在临床上应用已久,与瘤内注射传统抗肿瘤药物或无水乙醇等相比,其局部刺激性往往较低,安全性更高。此外,瘤内或淋巴结内直接给药还能增加药物在肿瘤微环境和其引流淋巴结中的累积<sup>[10]</sup>,保证抗肿瘤T细胞在病灶局部的充分浸润,维持机体的全身持续的抗肿瘤免疫反应<sup>[11]</sup>,这一优势也是局部注射非免疫治疗药物所不具备的。

### 1.2 增强肿瘤免疫原性

抗肿瘤免疫反应的形成建立在肿瘤含有能被免疫系统识别的特异性抗原的基础上,然而,肿瘤的免疫原性通常较低,常常难以被免疫系统识别和杀伤。瘤内注射免疫药物,可以引起肿瘤细胞的损伤或死亡,并释放特异性抗原,同时激活肿瘤局部的抗原提呈,提高效应性T细胞在病灶区域内的活化与浸润,激发机体有效而持久的系统性抗肿瘤免疫反应。这种从肿瘤局部到全身的免疫启动-免疫杀伤的反复循环,能够促进机体产生有效的全身、持久的抗肿瘤免疫反应<sup>[12]</sup>,提高肿瘤免疫治疗的效果。

### 1.3 克服肿瘤异质性

瘤内免疫治疗的过程是将免疫药物直接注射到肿瘤中,使肿瘤成为“自身”的疫苗,产生持久的全身性抗肿瘤免疫反应<sup>[13]</sup>。瘤内免疫治疗所致的多表位肿瘤抗原的大量释放,还有助于解决肿瘤异质性和患者人白细胞抗原异质性对肿瘤免疫治疗的限制<sup>[14]</sup>。且对同一肿瘤患者采用多点注射,还能增强肿瘤细胞共有抗原间的多克隆应答效率<sup>[15]</sup>。

### 1.4 更高的临床转化价值

近年来,肿瘤新抗原疫苗技术飞速发展,获得了越来越多的关注。但是,由于大多数肿瘤缺乏可以产生新抗原的共性突变,新抗原疫苗存在高度异质



性,需要预先确定患者的肿瘤抗原表达,基于每位肿瘤患者的突变谱进行个性化定制,经济和时间成本均较高(全外显子组测序或转录组测序、抗原肽的个性化定制等)。不仅如此,在治疗中肿瘤抗原表位也会不断发生变化,影响已经制备的新抗原疫苗的疗效。而瘤内免疫治疗,即原位疫苗策略避免了个体化的抗原检测、预测及抗原肽定制合成等步骤,现阶段已在临床转化应用方面显现出鲜明的实用优势<sup>[16-18]</sup>。

由于抗肿瘤免疫应答的复杂性,为了使机体产生持久而有效的抗肿瘤免疫反应,将多种免疫治疗药物联合使用或将免疫治疗手段与其他治疗手段联合使用,是最大化肿瘤治疗疗效、避免肿瘤免疫逃逸、提高肿瘤免疫应答效率的有效手段。但是,联合治疗手段在提高疗效的同时,也会增加不良反应的发生率。瘤内免疫治疗的给药方式决定了其低生物毒性、高生物利用率的优势,为其与现有治疗手段联合使用、发挥协同作用提供了更大的空间,其是更理想的可以用于免疫联合治疗的手段<sup>[19]</sup>。

## 2 实体瘤内免疫治疗的药物

实体瘤内免疫治疗的主要目的是启动局部到全身的免疫效应循环。因此,能够引起肿瘤抗原释放、激活病灶区域内的免疫细胞、解除肿瘤局部免疫抑制微环境的药物,理论上均可成为瘤内免疫治疗的药物。目前,已被报道的瘤内免疫治疗的药物有细菌和细菌毒素、溶瘤病毒、PRR激动剂、单克隆抗体、细胞因子和免疫细胞等。

### 2.1 细菌和细菌毒素

细菌免疫疗法距今已有100多年的历史。自1990年卡介苗被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于治疗浅表性膀胱癌以来,越来越多的非致病性菌株作为免疫佐剂用于肿瘤的免疫治疗,尤其是厌氧菌株。目前,已有临床试验将细菌免疫疗法作为单一或联合治疗手段,用于晚期患者的瘤内治疗。例如专性厌氧菌诺维芽孢杆菌-NT(*Clostridium novyi*-NT)孢子可作为单药进行瘤内注射,治疗难治性实体瘤患者。2021年JANKU等<sup>[20]</sup>对24例难治性实体瘤患者瘤内注射*Clostridium novyi*-NT孢子后,有9例患者(41%)的肿瘤缩小,对其中22例可评估患者进行RECIST 1.1评估后,有19例患者(86%)病情稳定(NCT01924689)。2018年开展的派姆单抗(pembrolizumab)联合瘤内注射*Clostridium novyi*-NT孢子治疗难治性实体瘤患者的临床试验(NCT03435952)还在招募中。

### 2.2 溶瘤病毒

溶瘤病毒作为病原体不仅能够优先感染并杀伤肿瘤细胞,促使肿瘤相关抗原的大量释放,激活全身的抗肿瘤免疫反应,还能增加肿瘤局部免疫细胞的浸润,增强机体的免疫应答水平<sup>[21]</sup>。目前研究较多的病毒主要有腺病毒、痘病毒和疱疹病毒等,均表现出较好的抗肿瘤活性和生物安全性。全球已有4种获批上市的溶瘤病毒,分别是用于治疗晚期复发性浅表性黑色素瘤的溶瘤病毒 talimogene laherparepvec(T-VEC),用于治疗晚期头颈部癌的 oncorine(H101),用于治疗黑色素瘤、结直肠癌等的 rigvir以及2021年最新获批用于治疗恶性胶质瘤的 delytact(teserpaturev/G47Δ)<sup>[22-25]</sup>。

作为瘤内免疫治疗的研究热点,许多溶瘤病毒正处于临床研发阶段,如用瘤内注射 orienX010 治疗 III C-IV期黑色素瘤(CTR20140631)的一项 I B期研究结果显示,orienX010具有一定的安全性和抗肿瘤疗效,II期临床试验也在进行中<sup>[26]</sup>。由于溶瘤病毒可以解除肿瘤对免疫微环境的抑制,将其与其他免疫治疗手段联合使用,可产生协同抗肿瘤效应。有些学者<sup>[27-28]</sup>将溶瘤病毒与抗PD-1抗体联合使用,能够减轻抗PD-1抗体的不良反应,促进肿瘤内免疫细胞的浸润,增强机体的抗肿瘤免疫应答。

此外,溶瘤分子(如PV-10、tigilanol tiglate)、溶瘤肽(如ruxotemotide)等也具有类似溶瘤病毒的特性,同样能够诱导肿瘤细胞死亡,增加机体对肿瘤细胞的免疫识别,具有一定的抗肿瘤疗效<sup>[29-30]</sup>。

### 2.3 PRR激动剂

PRR是固有免疫系统的重要成分,具有识别病原体相关分子模式的能力,主要包括Toll样受体(Toll-like receptor,TLR)、RIG-I样受体(RIG-I-like receptor,RGR)和环磷酸鸟苷-磷酸腺苷合成酶-干扰素基因刺激蛋白(cyclic GMP-AMP synthase-stimulator of interferon gene,cGAS-STING)等。TLR是PRR的一个亚家族,其激动剂能够激活体内CD8<sup>+</sup>T细胞,刺激CD4<sup>+</sup>T细胞产生IFN- $\gamma$ ,诱导或增强局部抗肿瘤免疫反应<sup>[31]</sup>。

目前研究最广泛的主要为TLR激动剂,包括TLR9、TLR4和TLR3激动剂等,其大多作为免疫佐剂联合其他药物使用,发挥协同抗肿瘤效应<sup>[32-34]</sup>。近期完成的一项 I B期临床试验(NCT03084640)结果表明,CMP-001(TLR9激动剂)联合派姆单抗治疗晚期黑色素瘤,可逆转其对抗PD-1单抗的耐药性,并能引起持久的反应<sup>[35]</sup>。G100作为一种合成的脂多糖类似物,已在临床Merkel细胞癌患者中进行了临床试验,证实了其安全性和有效性<sup>[36]</sup>。一项关于G100联合低剂量派姆单抗或利妥昔单抗(rituximab)治疗滤泡性非

霍奇金淋巴瘤的 I/II 期临床试验(NCT02501473)也取得了较为理想的结果,在 G100 20  $\mu\text{g}$  ( $n=18$ )组中,72.2% 的患者的 ORR 为 33.3%<sup>[37]</sup>。2019 年,一项通过瘤内注射 FMS 样酪氨酸激酶 3 配体(Flt3L)和 Poly-ICLC(TLR3 激动剂)并联合低剂量放疗治疗惰性非霍奇金淋巴瘤的临床试验(NCT01976585)结果显示,接受治疗的 11 例患者中有 8 例获得 CR 或 PR<sup>[38]</sup>。

关于 RGR 和 cGAS-STING 激动剂,部分临床试验结果大多不理想。例如 ADU-S100(MIW815)联合派姆单抗治疗头颈部癌的临床试验(NCT03937141),就未曾观察到明确的抗肿瘤疗效<sup>[34]</sup>。在临床试验<sup>[39-40]</sup>中,ADU-S100 联合 PDR001 治疗三阴性乳腺癌(NCT03172936),却显示出较好的抗肿瘤疗效,表明 cGAS-STING 激动剂仍不失为一种有前景的治疗药物,值得深入研究。

#### 2.4 单克隆抗体

肿瘤免疫逃逸的发生,往往是由于肿瘤微环境对肿瘤局部造成的免疫抑制,致使抗原不能提呈或者免疫细胞不能激活。目前可用于瘤内注射的单克隆抗体主要包括 ICI 和共刺激分子激动剂抗体,通过与免疫细胞表面的 CTLA-4/PD-1 受体或共刺激分子(如 OX40、CD40、CD137 等)特异性结合,起到改善肿瘤微环境、增加肿瘤局部免疫活性细胞浸润、抑制肿瘤免疫逃逸的作用。

单克隆抗体导致的免疫相关不良反应主要与血药浓度相关。采用瘤内注射单克隆抗体,可在降低全身剂量毒性的基础上,增加药物在肿瘤局部的浓度。笔者团队近期也有一项自主发起的临床研究(ChiCTR2100053870),就采用了包含 OX40 抗体的免疫单克隆抗体进行瘤内注射,目前已有的一些临床试验结果表明,单克隆抗体与其他免疫疗法联合使用,有利于逆转某些药物或治疗方式所致的耐药性,并协同产生抗肿瘤免疫反应。例如,瘤内注射伊匹单抗(ipilimumab)联合纳武单抗(nivolumab)治疗转移性黑色素瘤(NCT02857569)、BMS-986178(抗 OX40 抗体)联合 SD-101(TLR9 激动剂)和放疗治疗非霍奇金淋巴瘤(NCT03410901)等,均表现出良好的协同抗肿瘤效果。

#### 2.5 细胞因子

肿瘤免疫治疗相关的细胞因子主要包括 IL、TNF 等,常用来调控机体的免疫反应。目前可用于瘤内注射的细胞因子主要是 IL-2、IL-12 和 TNF- $\alpha$  等。由于细胞因子的治疗窗窄、半衰期短,频繁的全身给药导致严重的不良反应,因此常作为免疫治疗的佐剂联合其他药物使用,如在一项瘤内注射 IL-2 联合伊匹单抗治疗晚期黑色素瘤患者的临床试验中,有 67% 的患者肿瘤缩小<sup>[41]</sup>。

此外,将细胞因子与免疫球蛋白结合形成“免疫细胞因子”,可延长细胞因子的半衰期,提高其局部利用率。一项临床研究(NCT00590824)的结果显示,单独使用 hu14.18-IL2(一种抗 GD2 免疫因子,由抗 GD2 抗体 14.18 与 IL-2 融合而成)治疗可切除的复发性 III 期或 IV 期黑色素瘤,能够延长患者的无瘤生存期<sup>[42]</sup>。此前还有一项 II 期临床试验结果<sup>[43]</sup>显示,采用瘤内注射 L19IL-2 和 L19TNF(抗体 L19 分别融合细胞因子 IL-2、TNF)两种免疫细胞因子治疗基底细胞癌(NCT03567889),对不适合手术的晚期黑色素瘤患者具有一定的抗肿瘤免疫反应。

#### 2.6 免疫细胞

细胞免疫疗法主要是通过分离患者自身的免疫细胞,在体外激活后回输患者体内,从而启动机体抗肿瘤免疫反应的作用,不仅能够改善机体免疫功能的受损,提高机体的抗肿瘤免疫应答,还能直接杀伤肿瘤细胞。目前可用于免疫治疗的细胞包括 DC、T 细胞和 NK 细胞。

CAR-T 细胞疗法作为一种新型治疗方法,在血液系统恶性肿瘤的治疗中取得了突破性进展,但静脉回输的免疫细胞在肿瘤局部的浸润率往往较低,导致其在实体肿瘤中的治疗疗效不佳。且 CAR-T 细胞疗法存在许多全身给药所致的免疫相关的安全性问题,如脱靶效应、免疫细胞活化导致的细胞因子释放综合征等<sup>[44]</sup>。因此,采用瘤内注射的方式可能会成为发挥 CAR-T 细胞疗法潜力的契机。目前已有关于瘤内注射 CAR-T 细胞的临床试验报道,如颅内注射 IL-13 $\alpha$ 2 靶点的 CAR-T 细胞治疗复发性多灶性胶质母细胞瘤患者<sup>[45]</sup>、胸腔注射间皮素特异性 CAR-T 细胞治疗间皮瘤患者(NCT02414269)<sup>[46]</sup>等。

早在 2009 年就有关于瘤内注射 NK 细胞治疗多形胶质母细胞瘤(NCT00331526)的报道,证实了瘤内注射 NK 细胞是安全的,且对延长患者的生存期有一定疗效<sup>[47]</sup>。近期一项关于瘤内注射 NK 细胞治疗晚期胶质瘤的临床试验(NCT04254419)仍处于研究的初步阶段。

DC 作为功能最强的抗原提呈细胞,能够促进肿瘤相关抗原的交叉提呈,激活机体的抗肿瘤免疫反应,常被用作疫苗成分,协调机体的免疫反应,如瘤内注射 DC 联合派姆单抗治疗滤泡淋巴瘤(NCT02677155),一些临床试验结果也证实了瘤内注射 DC 的安全性和有效性<sup>[48-50]</sup>。

### 3 实体瘤内免疫治疗面临的挑战和对策

#### 3.1 维持局部药物浓度

目前的免疫治疗药物大多为水溶液,注射后扩散较快,较难维持其在肿瘤局部的有效治疗浓度。



反复地病灶区域内注射虽可维持药物在局部较高的初始浓度,但会增加并发症的发生,给患者带来痛苦。因此,优化药物输送方式,使药物能够在病灶区域内富集、显著延长药物在病灶局部的滞留时间和提高肿瘤细胞对药物的摄取率,以减少给药次数和给药剂量是当下迫切的需求。

目前,对于能够进行瘤内注射的药物,为了解决其在瘤内滞留性差或与正常组织非特异性结合等问题,可采用如纳米、凝胶等形式负载瘤内注射药物以增加局部浓度,延长药物在肿瘤中的滞留时间,提高肿瘤细胞对药物的摄取率,并减少其在正常组织中的蓄积<sup>[11,51]</sup>。对于无法进行注射的深部肿瘤,可探索采用静脉注射具有肿瘤靶向效应的药物投递系统来实现药物在肿瘤中的靶向递送,以期实现“全身给药、瘤内投递”的效果<sup>[52-54]</sup>。如近年来开发了一种由靶向肿瘤的单克隆抗体与免疫激动剂结合生成的抗体-免疫刺激偶联物(immune-stimulating antibody conjugate, ISAC),其包含能与肿瘤靶向抗体结合的TLR7/8双激动剂。HER2靶向的ISAC在全身给药后能定位在HER2<sup>+</sup>肿瘤部位,其中的TLR7/8<sup>+</sup>髓细胞通过Fcγ受体吞噬与ISAC结合的肿瘤细胞,并诱导引流淋巴结中的肿瘤特异性T细胞反应。抗HER2-TLR7/8激动剂ISAC疗法在HER2<sup>+</sup>肿瘤小鼠模型中诱导了持久的抗肿瘤免疫反应,当前已进展到I/II期临床试验(NCT04278144)<sup>[55-56]</sup>。但靶向药物投递系统仍不可避免地会产生如过早清除和非特异性结合/吞噬等问题,这意味着需要对注射剂量有着精准的把控<sup>[53]</sup>。因此,提高瘤内注射技术,也是瘤内免疫治疗实施的关键。

### 3.2 完善疗效评估标准

瘤内免疫治疗的注射给药方式,决定了其必然会对病灶区域造成一定损伤,进而对治疗疗效的评估产生一定干扰。对于晚期实体瘤患者,瘤内免疫治疗会带来“注射病灶”和“非注射病灶”疗效的区别,这也是既往免疫治疗疗效评价中未曾遇到的问题。考虑到瘤内免疫治疗的独特性,其疗效评价的难点不仅在于排除伪进展,还在于如何在实体瘤的瘤内免疫治疗过程中提供灵活指导。因此,现有的免疫治疗疗效评估标准(iRECIST)并不适用于客观评价瘤内免疫治疗的疗效。对此,2020年GOLDMACHER等<sup>[21]</sup>在实体瘤反应评估标准1.1版(RECIST 1.1)和免疫治疗评估指南(iRECIST)的基础上,达成了关于实体瘤的瘤内免疫治疗疗效评价标准(itRECIST)的共识,将病变部位的测量、病灶的分类选择、注射的先后顺序以及治疗期间的疗效评估方式和周期等都纳入了考察范围,并据此作出了一系列初步规定。

其中指出当治疗后的病灶发生进展时,主要由医生的临床评估来决定是否停止治疗。2021年美国临床肿瘤学会年会也对早期使用瘤内免疫治疗的患者进行了回顾性分析,证实了itRECIST的可行性以及安全性<sup>[57]</sup>。itRECIST的价值还需要更多的临床研究和实践来评估,但此标准的出现,也标志着瘤内免疫治疗技术在走向普及和规范化。与全身免疫治疗相比,瘤内免疫治疗也有其在疗效评价方面的优势,即在治疗前后能进行活检与再活检,有助于病理层面评价免疫治疗的疗效<sup>[58]</sup>。

### 3.3 规范具体实施流程

综合考虑各方面的因素,瘤内免疫治疗的临床转化也面临着一些难题。首先是治疗方案的制定。由于每个患者肿瘤的次数、部位、深度、全身的疾病情况和身体状况等均存在明显的个体特异性,这需要通过多学科讨论为患者制定个体化治疗方案:如怎样选择合适的给药剂量和给药频率?怎样选择肿瘤的注射部位和次数?怎样确定治疗的最佳时机?是否需要联合其他治疗方案等。第二方面,瘤内注射技术的具体实施。早期的瘤内注射多应用于浅表性肿瘤,随着影像引导技术、腔镜技术、外科手术技术和相关的麻醉技术等的发展,目前人体的大多数器官都可以实现活检和注射<sup>[59]</sup>,瘤内免疫治疗在操作技术上的难度正在逐渐降低。此外,还需对相关护士进行瘤内免疫治疗相应护理技术的培训,以便对患者进行更好地监测和护理。这一系列完整的诊疗程序,离不开多学科团队的协作。总之,瘤内免疫治疗不仅需要团队成员长时间的磨炼配合,还需要具备足够的人力、技术资源,配置专业的人员和完善的设施,显然构建这样一个团队需要有较多的时间和技术经验的积累。

## 4 结语

实体瘤的瘤内免疫疗法在提高药物局部生物利用度、降低免疫相关不良反应发生率和增强机体抗肿瘤免疫应答方面,为肿瘤的免疫治疗提供了新的思路。一些临床前和临床数据表明,瘤内免疫治疗能够克服多种肿瘤对某些免疫治疗药物的耐受性,但单纯的瘤内免疫治疗对晚期患者来说,疗效却并不显著;若将瘤内免疫疗法与放疗、化疗或与ICI联合应用,预计能够充分发挥其潜力。此外,将瘤内免疫治疗在新辅助治疗中应用,或许也能得到更为理想的综合治疗疗效,将不能手术的肿瘤转变为可手术的肿瘤。总之,实体瘤的瘤内免疫治疗是一种全新的治疗模式,其较少的不良反应有助于充分发挥肿瘤免疫治疗的优势,这也为肿瘤的综合治疗提供

了多手段平台。虽然其应用推广需依赖于多学科团队和多手段平台,但是以实体瘤的瘤内免疫治疗为代表的局部免疫治疗手段必将推动免疫治疗未来格局的演变,是肿瘤免疫治疗未来充满希望的发展方向之一。

## [参考文献]

- [1] XU W, ATKINSON V G, MENZIES A M. Intratumoral immunotherapies in oncology[J]. *Eur J Cancer*, 2020, 127: 1-11. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.12.007.
- [2] MCCARTHY E F. The toxins of William B. Coley and the treatment of bone and soft-tissue sarcomas[J]. *Iowa Orthop J*, 2006, 26: 154-158.
- [3] ABBOTT M, USTOYEV Y. Cancer and the immune system: the history and background of immunotherapy[J/OL]. *Semin Oncol Nurs*, 2019, 35(5): 150923[2022-06-03]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31526550/>. DOI:10.1016/j.soncn.2019.08.002.
- [4] RIBAS A, WOLCHOK J D. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade[J]. *Science*, 2018, 359(6382): 1350-1355. DOI: 10.1126/science.aar4060.
- [5] HUMEAU J, LE NAOUR J, GALLUZZI L, *et al.* Trial watch: intratumoral immunotherapy[J/OL]. *Oncoimmunology*, 2021, 10(1): 1984677[2022-06-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8526014/>. DOI:10.1080/2162402X.2021.1984677.
- [6] MELERO I, CASTANON E, ALVAREZ M, *et al.* Intratumoral administration and tumour tissue targeting of cancer immunotherapies[J/OL]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(9): 558-576 [2022-06-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8130796/>. DOI:10.1038/s41571-021-00507-y.
- [7] CHAMPIAT S, TSELIKAS L, FARHANE S, *et al.* Intratumoral immunotherapy: from trial design to clinical practice[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(3): 665-679. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-0473.
- [8] LOCY H, DE MEY S, DE MEY W, *et al.* Immunomodulation of the tumor microenvironment: turn foe into friend[J/OL]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2909[2022-06-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6297829/>. DOI:10.3389/fimmu.2018.02909.
- [9] RENNER A, BUROTTO M, ROJAS C. Immune checkpoint inhibitor dosing: can we go lower without compromising clinical efficacy? [J/OL]. *J Glob Oncol*, 2019, 5: 1-5[2022-06-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6690659/>. DOI: 10.1200/JGO.19.00142.
- [10] FRANCIS D M, MANSPEAKER M P, SCHUDEL A, *et al.* Blockade of immune checkpoints in lymph nodes through locoregional delivery augments cancer immunotherapy[J/OL]. *Sci Transl Med*, 2020, 12(563): eaay3575[2022-06-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8377700/>. DOI:10.1126/scitranslmed.aay3575.
- [11] VAN PUL K M, FRANSEN M F, VAN DE VEN R, *et al.* Immunotherapy goes local: the central role of lymph nodes in driving tumor infiltration and efficacy[J/OL]. *Front Immunol*, 2021, 12: 643291 [2022-06-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7956978/>. DOI:10.3389/fimmu.2021.643291.
- [12] AZNAR M A, TINARI N, RULLÁN A J, *et al.* Intratumoral delivery of immunotherapy-act locally, think globally[J]. *J Immunol*, 2017, 198(1): 31-39. DOI:10.4049/jimmunol.1601145.
- [13] HONG W X, HAEBE S, LEE A S, *et al.* Intratumoral immunotherapy for early-stage solid tumors[J/OL]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(13): 3091-3099[2022-06-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7439755/>. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-19-3642.
- [14] HAMID O, ISMAIL R, PUZANOV I. Intratumoral immunotherapy-update 2019[J/OL]. *Oncologist*, 2020, 25(3): e423-e438[2022-06-03]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32162802/>. DOI: 10.1634/theoncologist.2019-0438.
- [15] VITALE I, SHEMA E, LOI S, *et al.* Intratumoral heterogeneity in cancer progression and response to immunotherapy[J]. *Nat Med*, 2021, 27(2): 212-224. DOI:10.1038/s41591-021-01233-9.
- [16] FRITSCH E F, BURKHARDT U E, HACOEN N, *et al.* Personal neoantigen cancer vaccines: a road not fully paved[J]. *Cancer Immunol Res*, 2020, 8(12): 1465-1469. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-20-0526.
- [17] CHU Y H, LIU Q, WEI J, *et al.* Personalized cancer neoantigen vaccines come of age[J/OL]. *Theranostics*, 2018, 8(15): 4238-4246 [2022-06-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6096398/>. DOI:10.7150/thno.24387.
- [18] SAXENA M, VAN DER BURG S H, MELIEF C J M, *et al.* Therapeutic cancer vaccines[J]. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21(6): 360-378. DOI:10.1038/s41568-021-00346-0.
- [19] MARABELLE A, TSELIKAS L, DE BAERE T, *et al.* Intratumoral immunotherapy: using the tumor as the remedy[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(suppl\_12): xii33-xii43. DOI:10.1093/annonc/mdx683.
- [20] JANKU F, ZHANG H H, PEZESHKI A, *et al.* Intratumoral injection of *Clostridium novyi*-NT spores in patients with treatment-refractory advanced solid tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(1): 96-106. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-2065.
- [21] GOLDMACHER G V, KHILNANI A D, ANDTBACKA R H I, *et al.* Response criteria for intratumoral immunotherapy in solid tumors: itRECIST[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(23): 2667-2676 [2022-06-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7402995/>. DOI:10.1200/JCO.19.02985.
- [22] REHMAN H, SILK A W, KANE M P, *et al.* Into the clinic: Talimogene laherparepvec (T-VEC), a first-in-class intratumoral oncolytic viral therapy[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2016, 4: 53[2022-06-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5029010/>. DOI: 10.1186/s40425-016-0158-5.
- [23] KAUFMAN H L, BOMMAREDDY P K. Two roads for oncolytic immunotherapy development[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 26[2022-06-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/2348/>. DOI:10.1186/s40425-019-0515-2.
- [24] ZENG J Y, LI X X, SANDER M, *et al.* Oncolytic viro-immunotherapy: an emerging option in the treatment of gliomas[J/OL]. *Front Immunol*, 2021, 12: 721830[2022-06-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8524046/>. DOI:10.3389/fimmu.2021.721830.
- [25] TODO T, ITO H, INO Y, *et al.* Intratumoral oncolytic herpes virus G47Δ for residual or recurrent glioblastoma: a phase 2 trial[J/OL]. *Nat Med*, 2022, 28(8): 1630-1639[2022-06-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9388376/>. DOI: 10.1038/s41591-022-01897-x.
- [26] CUI C L, WANG X, LIAN B, *et al.* OrienX010, an oncolytic virus,

- in patients with unresectable stage III C-IV melanoma: a phase I bstudy[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(4): e004307[2022-06-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8984036/>. DOI:10.1136/jitc-2021-004307.
- [27] TSUN A, MIAO X N, WANG C M, *et al.* Oncolytic immunotherapy for treatment of cancer[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2016, 909: 241-283. DOI:10.1007/978-94-017-7555-7\_5.
- [28] RIBAS A, DUMMER R, PUZANOV I, *et al.* Oncolytic virotherapy promotes intratumoral T cell infiltration and improves anti-PD-1 immunotherapy[J]. *Cell*, 2018, 174(4): 1031-1032. DOI: 10.1016/j.cell.2018.07.035.
- [29] TORNESELLO A L, BORRELLI A, BUONAGURO L, *et al.* Antimicrobial peptides as anticancer agents: functional properties and biological activities[J/OL]. *Molecules*, 2020, 25(12): E2850[2022-06-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7356147/>. DOI: 10.3390/molecules25122850.
- [30] KEPP O, MARABELLE A, ZITVOGEL L, *et al.* Oncolysis without viruses - inducing systemic anticancer immune responses with local therapies[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2020, 17(1): 49-64. DOI:10.1038/s41571-019-0272-7.
- [31] ANDÓN F T, LEON S, UMMARINO A, *et al.* Innate and adaptive responses of intratumoral immunotherapy with endosomal toll-like receptor agonists[J/OL]. *Biomedicines*, 2022, 10(7): 1590[2022-06-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9313389/>. DOI: 10.3390/biomedicines10071590.
- [32] SHEKARIAN T, VALSESIA-WITTMANN S, BRODY J, *et al.* Pattern recognition receptors: immune targets to enhance cancer immunotherapy[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(12): 2017. DOI: 10.1093/annonc/mdz225.
- [33] HU H G, LI Y M. Emerging adjuvants for cancer immunotherapy[J/OL]. *Front Chem*, 2020, 8: 601[2022-06-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7406886/>. DOI:10.3389/fchem.2020.00601.
- [34] GOGOI H, MANSOURI S, JIN L. The age of cyclic dinucleotide vaccine adjuvants[J/OL]. *Vaccines (Basel)*, 2020, 8(3): E453[2022-06-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7563944/>. DOI:10.3390/vaccines8030453.
- [35] MILHEM M, GONZALES R, MEDINA T, *et al.* Abstract CT144: Intratumoral toll-like receptor 9 (TLR9) agonist, CMP-001, in combination with pembrolizumab can reverse resistance to PD-1 inhibition in a phase Ib trial in subjects with advanced melanoma [J]. *Cancer Res*, 2018, 78(13\_suppl): CT144. DOI: 10.1158/1538-7445.am2018-ct144.
- [36] BHATIA S, MILLER N J, LU H L, *et al.* Intratumoral G100, a TLR4 agonist, induces antitumor immune responses and tumor regression in patients with merkel cell carcinoma[J/OL]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(4): 1185-1195[2022-06-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6368904/>. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0469.
- [37] HALWANI A S, PANIZO C, ISUFI I, *et al.* Phase 1/2 study of intratumoral G100 (TLR4 agonist) with or without pembrolizumab in follicular lymphoma[J]. *Leuk Lymphoma*, 2022, 63(4): 821-833. DOI:10.1080/10428194.2021.2010057.
- [38] HAMMERICH L, MARRON T U, UPADHYAY R, *et al.* Systemic clinical tumor regressions and potentiation of PD1 blockade with *in situ* vaccination[J]. *Nat Med*, 2019, 25(5): 814-824. DOI: 10.1038/s41591-019-0410-x.
- [39] MERIC-BERNSTAM F, SANDHU S K, HAMID O, *et al.* Phase I b study of MIW815 (ADU-S100) in combination with spartalizumab (PDR001) in patients (pts) with advanced/metastatic solid tumors or lymphomas[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(15 suppl): 2507-2507. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15\_suppl.2507.
- [40] FLOOD B A, HIGGS E F, LI S Y, *et al.* STING pathway agonism as a cancer therapeutic[J/OL]. *Immunol Rev*, 2019, 290(1): 24-38[2022-06-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6814203/>. DOI: 10.1111/immr.12765.
- [41] RAY A, WILLIAMS M A, MEEK S M, *et al.* A phase I study of intratumoral ipilimumab and interleukin-2 in patients with advanced melanoma[J/OL]. *Oncotarget*, 2016, 7(39): 64390-64399[2022-06-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5325451/>. DOI: 10.18632/oncotarget.10453.
- [42] YANG R K, KUZNETSOV I B, RANHEIM E A, *et al.* Outcome-related signatures identified by whole transcriptome sequencing of resectable stage III/IV melanoma evaluated after starting Hu14.18-IL2[J/OL]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(13): 3296-3306[2022-06-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7334053/>. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3294.
- [43] MIURA J T, ZAGER J S. Neo-DREAM study investigating Daromun for the treatment of clinical stage IIIB/C melanoma[J]. *Future Oncol*, 2019, 15(32): 3665-3674. DOI:10.2217/fo-2019-0433.
- [44] JIANG X T, XU J, LIU M F, *et al.* Adoptive CD8<sup>+</sup> T cell therapy against cancer: challenges and opportunities[J]. *Cancer Lett*, 2019, 462: 23-32. DOI:10.1016/j.canlet.2019.07.017.
- [45] BROWN C E, ALIZADEH D, STARR R, *et al.* Regression of glioblastoma after chimeric antigen receptor T-cell therapy[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(26): 2561-2569. DOI:10.1056/NEJMoa1610497.
- [46] ADUSUMILLI P S, ZAUDERER M G, RUSCH V W, *et al.* Regional delivery of mesothelin-targeted CAR T cells for pleural cancers: safety and preliminary efficacy in combination with anti-PD-1 agent[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(15\_suppl): 2511. DOI: 10.1200/jco.2019.37.15\_suppl.2511.
- [47] DILLMAN R O, DUMA C M, ELLIS R A, *et al.* Intralesional lymphokine-activated killer cells as adjuvant therapy for primary glioblastoma[J]. *J Immunother*, 2009, 32(9): 914-919. DOI:10.1097/CJI.0b013e3181b2910f.
- [48] MAZZOLINI G, ALFARO C, SANGRO B, *et al.* Intratumoral injection of dendritic cells engineered to secrete interleukin-12 by recombinant adenovirus in patients with metastatic gastrointestinal carcinomas[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(5): 999-1010. DOI: 10.1200/JCO.2005.00.463.
- [49] GARGAD, VARA PEREZ M, SCHAAF M, *et al.* Trial watch: dendritic cell-based anticancer immunotherapy[J/OL]. *Oncoimmunology*, 2017, 6(7): e1328341[2022-06-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5543823/>. DOI:10.1080/2162402X.2017.1328341.
- [50] LEE J M, LEE M H, GARON E, *et al.* Phase I trial of intratumoral injection of CCL21 gene-modified dendritic cells in lung cancer elicits tumor-specific immune responses and CD8<sup>+</sup> T-cell infiltration [J/OL]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(16): 4556-4568[2022-06-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5599263/>. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2821.
- [51] LAMMERS T, PESCHKE P, KÜHNLEIN R, *et al.* Effect of

- intratumoral injection on the biodistribution and the therapeutic potential of HPMA copolymer-based drug delivery systems[J/OL]. *Neoplasia*, 2006, 8(10): 788-795[2022-06-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1715923/>. DOI:10.1593/neo.06436.
- [52] HONG J, YUN C O. Overcoming the limitations of locally administered oncolytic virotherapy[J]. *BMC Biomed Eng*, 2019, 1: 17. DOI:10.1186/s42490-019-0016-x.
- [53] PIERCE K M, MIKLAVCIC W R, COOK K P, *et al*. The evolution and future of targeted cancer therapy: from nanoparticles, oncolytic viruses, and oncolytic bacteria to the treatment of solid tumors[J]. *Nanomaterials (Basel)*, 2021, 11(11): 3018. DOI:10.3390/nano11113018.
- [54] GOLDBERG M S. Immunoengineering: how nanotechnology can enhance cancer immunotherapy[J]. *Cell*, 2015, 161(2): 201-204. DOI:10.1016/j.cell.2015.03.037.
- [55] KADOWAKI N. Intratumoral cancer immunotherapy exploiting anti-viral immunity[J]. *J Clin Exp Hematop*, 2022, 62(1): 1-8. DOI: 10.3960/jslrt.21023.
- [56] ACKERMAN S E, PEARSON C I, GREGORIO J D, *et al*. Immunostimulating antibody conjugates elicit robust myeloid activation and durable antitumor immunity[J/OL]. *Nat Cancer*, 2021, 2(1): 18-33[2022-06-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9012298/>. DOI:10.1038/s43018-020-00136-x.
- [57] OBEROI H K, SERRES-CRÉIXAMS X, ALONSO G, *et al*. ItRECIST adapted efficacy assessment in solid tumors treated with intratumoral immunotherapy[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15\_suppl): 2557-2557. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15\_suppl.2557.
- [58] MARABELLE A, ANDTBACKA R, HARRINGTON K, *et al*. Starting the fight in the tumor: expert recommendations for the development of human intratumoral immunotherapy (HIT-IT) [J/OL]. *Ann Oncol*, 2018, 29(11): 2163-2174[2022-06-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6290929/>. DOI: 10.1093/annonc/mdy423.
- [59] SHETH R A, MURTHY R, HONG D S, *et al*. Assessment of image-guided intratumoral delivery of immunotherapeutics in patients with cancer[J/OL]. *JAMA Netw Open*, 2020, 3(7): e207911[2022-06-03]. <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2768765>. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2020.7911.

[收稿日期] 2022-06-05

[修回日期] 2022-08-10

[本文编辑] 党瑞山,沈志超