

# 宫颈癌的生物治疗

王欣茹 原继荣 王德莹 吴美丽

**【摘要】** 宫颈癌是女性生殖系统中最常见的恶性肿瘤，目前其治疗以手术、放射治疗和化学治疗为主，但是治疗效果未能令人满意。近年来多项研究对其他的治疗方法进行了大量的探索。人乳头瘤病毒（HPV）感染是宫颈癌的主要病因，由 HPV 导致的恶变主要与癌基因 E5、E6、E7 相关。抑制 E6 和 E7 是一个有前景的生物治疗策略。该文就宫颈癌的免疫治疗、分子靶向治疗、基因治疗等生物治疗进展进行综述。

**【关键词】** 宫颈癌；免疫治疗；分子靶向治疗；基因治疗

**Biological treatment of cervical cancer** Wang Xinru, Yuan Jirong, Wang Deying, Wu Meili. Department of Obstetrics and Gynecology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, China  
Corresponding author, Yuan Jirong, E-mail: jryuan@hotmail.com

**【Abstract】** Cervical cancer is the most common malignant tumor of the female reproduction system. At present, clinical therapies of cervical carcinoma mainly include surgery, radiotherapy and chemotherapy. However, clinical efficacy is not satisfactory. Recent investigations have focused upon alternative modalities. Human papilloma virus (HPV) infection is the major cause of cervical cancer. HPV-induced malignancy is mainly correlated with E5, E6 and E7 oncogenes. Inhibition of E6 and E7 oncogenes is a promising biological strategy for cervical cancer. This article reviews research progress on biological treatment of cervical cancer such as immunotherapy, molecular targeted and gene therapies.

**【Key words】** Cervical cancer; Immunotherapy; Molecular targeted therapy; Gene therapy

宫颈癌是发展中国家最常见的妇科恶性肿瘤，在女性恶性肿瘤中发病率仅次于乳腺癌<sup>[1]</sup>。人乳头瘤病毒（HPV）感染是宫颈癌的主要病因，超过 96% 的宫颈癌患者有活跃的高危型 HPV 感染。特别是 HPV16，其被认为是导致宫颈癌癌前病变和宫颈癌的最主要病毒类型。由 HPV 导致的恶变主要与 3 个癌基因相关，即 E5、E6、E7。在宫颈癌中，E6 和 E7 基因是持续表达的，分别通过降解 P53 和失活视网膜母细胞瘤肿瘤抑制蛋白调控恶变，导致细胞周期失常和基因组不稳定。E5 的作用机制尚未阐明，被认为是一个与 E6 和 E7 合作、在宫颈癌的早期起致癌作用的基因。HPV 与宿主细胞基因组块整合，阻碍了有生产活性的细胞周期，决定细胞永生化和有利于获得恶变和逃避免疫控制的额外突变。所以，抑制 E6 和 E7 是一个有前景的生物治疗策略。

## 一、免疫治疗

免疫治疗是指在患者肿瘤细胞具有特异性肿瘤抗原的前提下，通过提高患者的机体免疫辨别能力及其介导的肿瘤杀伤力打破患者的免疫抑制状态。由于 E6、E7 基因仅在宫颈上皮瘤变（CIN）Ⅱ～Ⅲ及宫颈癌细胞中持续表达，因而是宫颈癌靶向免疫治疗的理想靶抗原，近年来已成为 HPV 治疗性疫苗研究的热点。肿瘤疫苗主要为治疗性疫苗，是主动免疫治疗的一种方式。目前研究最多的疫苗主要有自体或同种异体肿瘤细胞疫苗、蛋白和多肽疫苗、核酸疫苗、抗体疫苗、树突状细胞疫苗等。HPV16 E6、E7 致癌基因的合成长重叠肽在有癌前病变的小鼠和患者中能诱导临床应答，但是这种疫苗对于由 HPV16 诱导的晚期和复发妇科肿瘤患者的生存率却没有明显的影响<sup>[2]</sup>。为取得更好的疗效，联合应用一种或多种能促进疫苗诱导的 T 细

胞应答及下调免疫监管机制的治疗方式是很有必要的。

### 1. 破坏局部免疫调节

CD8<sup>+</sup>T 细胞和 Foxp3<sup>+</sup> 调节性 T 细胞 (Treg) 的比值是宫颈癌的预后影响因素<sup>[3]</sup>。增强免疫接种的临床疗效, 重点在于诱导 CD8<sup>+</sup>T 细胞, 使 CD8<sup>+</sup>T 细胞/Treg 比值升高。在患者体内, 系统的抗原特异性 CD8<sup>+</sup>T 细胞比值通常很低, 但在免疫治疗后可上升。此外, 在荷瘤小鼠 E7/Hsp70 DNA 疫苗接种前, 通过抗 CD25 抗体消耗 Treg, 增加疫苗诱导的 CD8<sup>+</sup>T 细胞数量, 可提高荷瘤小鼠的生存率。

除了有利的 CD8<sup>+</sup>T 细胞/Treg 比值, 巨噬细胞浸润与 CIN 的进展相关, 成熟 M1 巨噬细胞的浸润也是宫颈癌预后的影响因素。重塑巨噬细胞, 而不是通过干预治疗消耗巨噬细胞, 这将是一个有吸引力的免疫治疗方案。研究表明, HPV 导致的 TC-1 肿瘤被肿瘤相关巨噬细胞高度浸润。巨噬细胞的消耗减慢了肿瘤的生长, 这与增强了肿瘤特异性 CD8<sup>+</sup>T 细胞浸润和提高了化学治疗敏感性相关。另外, 刺激 IFN- $\alpha$  和 CD40L 可以扭转 M2 表型至 M1, 即炎症细胞的巨噬细胞表型。近年研究发现, 蒽环霉素类化学治疗药物和低剂量的局部放射治疗可以重新编码巨噬细胞分化进程, 以支持肿瘤内 CD8<sup>+</sup>T 细胞的补充<sup>[4-5]</sup>。

### 2. 促进 T 细胞反应

增加 Toll 样受体 (TLR) 配体到长肽疫苗可使其抗肿瘤应答显著增强。研究发现, 在宫颈癌原位小鼠模型阴道接种 (IVAG) TLR-3 和 TLR-9 激动剂, 可诱使 E7 特异性 CD8<sup>+</sup>T 细胞迁移到肿瘤部位, 同时 TLR-9 配体 CpG 可增强趋化因子受体 5 (CXCR5) 和 CXCR3 在 CD8<sup>+</sup>T 细胞的表达, 上述受体的表达提高了 CD8<sup>+</sup>T 细胞吸引至肿瘤的能力, 研究并应用 TLR-7 激动剂咪喹莫特诱导的 IFN- $\gamma$  作中介, 局部诱导趋化因子配体 9 (CXCL9) 和 CXCL10, 从而增强了 CXCR3<sup>+</sup> 疫苗诱导的 CD8<sup>+</sup>T 细胞浸润能力<sup>[6]</sup>。

### 3. 免疫检查点阻滞

免疫检查点阻滞是通过增强肿瘤特异性 T 细胞应答而阻断肿瘤细胞增殖<sup>[7]</sup>。阻断免疫检查点分子杀伤性 T 细胞 (CTL) 相关抗原-4 (CTLA-4) 联合接种粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子基因转导的肿瘤细胞可以改变 Treg 和效应 T 细胞之间的平衡, 且局部用肿瘤分泌的 CTLA-4 抗体治疗可致

CD8<sup>+</sup>T 细胞/Treg 比值升高。理论上, HPV 针对性疫苗和 CTLA-4 阻断的联合是 HPV 诱导宫颈癌的有效治疗方法, 但关于该种治疗方法的临床前试验及临床数据很有限, 而且因为严重的不良反应, 用 CTLA-4 阻滞抗体的系统治疗不作为首选。程序性细胞凋亡蛋白 1 (PD-1) 及其配体 PD-L1 作为另一免疫检查点, 在 HPV 诱导的肿瘤中被研究得更为广泛。对于 HPV 相关的头颈部肿瘤, PD-1 表达的肿瘤浸润 T 细胞是良好预后的生物标记物。体内实验表明, E7 多肽疫苗接种联合 PD-1 阻滞的宫颈癌荷瘤小鼠生存率比未治疗或单一治疗明显提高<sup>[8]</sup>。

### 4. 化学免疫治疗

某些化学疗法可增强免疫接种治疗的抗肿瘤效果。有报道, 联合化学治疗和免疫治疗可提高临床疗效。一些关于 HPV 诱导恶性肿瘤的临床前研究显示, 联合应用顺铂与 T 细胞诱导的疫苗接种疗效良好。顺铂可诱导 I 型 IFN、TLR-4 依赖性活化和负载抗原的树突状细胞向肿瘤引流淋巴结的转移, 并在此过程中激活 CD8<sup>+</sup>T 细胞<sup>[9]</sup>。事实上, 作为治疗性疫苗的一个亚群, 顺铂可以增强全身或局部免疫诱导的 T 细胞应答。对于其他疫苗而言, 顺铂并没有对免疫诱导 T 细胞的活化、定位、或迁移起作用。相对于单一治疗, 用顺铂和免疫接种治疗的荷瘤小鼠, 普遍有肿瘤细胞密度的下降, 联合治疗降低了肿瘤细胞的增殖能力, 加速了肿瘤细胞的凋亡<sup>[10]</sup>。联合治疗加速肿瘤细胞凋亡的原因主要为肿瘤细胞对 CTL 介导的杀伤敏感性增强, 同时使顺铂诱导肿瘤细胞对颗粒酶 B 介导的杀伤敏感性增强, TNF- $\alpha$  表达增强, 从而增强顺铂对肿瘤细胞的杀伤力<sup>[11]</sup>。其他的化学治疗如奥沙利铂和阿霉素, 不会增强疫苗诱导的抗肿瘤应答, 但也没有削弱 HPV 疫苗的作用<sup>[9-10]</sup>。

### 二、分子靶向治疗

针对已经明确致癌位点的肿瘤细胞, 分子靶向治疗通过与特异性致癌位点相结合而破坏肿瘤细胞, 使肿瘤细胞凋亡。近年来, 越来越多的研究关注宫颈癌的分子靶向治疗, 包括研制针对血管生成、细胞受体、信号转导的分子靶向治疗药物<sup>[12-13]</sup>。

血管内皮生长因子 (VEGF) 家族蛋白的过度表达和宫颈鳞癌及腺癌的不良预后相关, 而且与晚期淋巴结转移相关。宫颈肿瘤相关的新生血管生成机制主要是持续的 HPV 感染, HPV E6 致癌蛋白可

以下调 P53 的表达, 然后通过诱导一系列促血管生成通路, 包括上调 VEGF, 增加生成血管的潜能。近年的一项研究评估了结合顺铂、紫杉醇和贝伐单抗在转移性宫颈癌的疗效, 结果反应率为 50%, 中位存活期为 17 个月<sup>[14]</sup>。美国妇科肿瘤组的一系列研究结果也显示, 贝伐单抗在晚期复发性或顽固性宫颈癌的治疗中具有明显优势<sup>[15-18]</sup>。但化学治疗联合抗血管生成药相关的不良反应也被发现, 包括引起高血压病、消化道瘘和深静脉血栓等。

最近, 对转移性宫颈癌的全面基因组分析在识别新的治疗靶点和靶向治疗宫颈癌有重要发现。Carneiro 等<sup>[19]</sup>分析了 3 例 FGFR3-TACC3 基因融合的宫颈癌患者, 提出 FGFR3-TACC3 基因融合激活与 HPV 诱导的癌变相关 FGFR 通路有关, 并对 1 例肿瘤细胞有 FGFR3-TACC3 融合表达的患者试用 FGFR 酪氨酸激酶抑制剂, 取得了良好效果, 伴随而来的分子改变涉及 PI3K/AKT/mTOR 和 RAF/MEK 通路, 这也提示了可以从这些通路研究其他的靶向治疗策略。

此外, 最近 Cui 等<sup>[20]</sup>提出, 周围神经浸润 (PNI) 也是宫颈癌的预后预测因素。PNI 指肿瘤靠近神经且涉及到该神经周长的至少 33% 或者神经鞘的任意 3 层。此观点的提出为广泛切除术神经的保留及关于针对神经的靶向治疗提供了新的思路。

### 三、基因治疗

HPV DNA 整合进入宿主细胞基因组是宫颈细胞发生恶变的重要步骤, 当病毒整合到宿主细胞后, 癌蛋白 E6 和 E7 的表达就会上升, 而可逆的表观遗传机制本质使宫颈癌基因治疗成为可能。目前, 宫颈癌的基因治疗研究主要有以下几个方向: 首先是阻断 HPV E6、E7 癌基因的表达, 主要应用反义寡核苷酸、核酶、RNA 干扰等。其次是插入抑癌基因。多数肿瘤都存在抑癌基因的失活, 例如宫颈癌是 HPV E6 诱导 P53 泛素化失活, 因此将抑癌基因 P53 导入肿瘤细胞, 以补充缺失的抑癌基因也是对宫颈癌非常有前景的治疗方法。再者是自杀基因治疗。前文已述, HPV 相关上皮癌的 E6、E7 癌蛋白原则上是理想的免疫治疗靶点, 但是针对这些抗原的 T 细胞可识别和杀死 HPV 阳性肿瘤细胞的证据不足, Draper 等<sup>[21]</sup>对 1 例第 2 次切除远处转移的肛门癌后持续 22 个月无疾病进展的宫颈癌患者进行研究, 尝试用 TCR 基因工程改造的 T 细胞直接对抗 HPV16 E6 蛋白。结果显示, T 细胞基因工程表达的 TCR 可识别 HPV16 E6 蛋白, 使 E6

特异性 TCR 基因诱导 T 细胞攻击 HPV16 阳性的肿瘤细胞。目前, 放射治疗和基因治疗的有机结合在宫颈癌治疗中显示出可喜的前景<sup>[22]</sup>。

NCCN 指南 2015 年第 2 版中, 已将顺铂、紫杉醇加贝伐单抗, 拓扑替康、紫杉醇加贝伐单抗、顺铂加吉西他滨等作为一线联合治疗, HPV 疫苗在许多国家已被推广, 虽然各种新的治疗方法初步取得了令人满意的效果, 但是费用昂贵且不良反应较大的问题还有待解决。所以, 关于宫颈癌的生物治疗方法还需要更深入的研究。在未来, 生物治疗将会为宫颈癌的治疗开辟更广阔的前景。

### 参 考 文 献

- [1] 农文清. 宫颈上皮内瘤变诊疗进展. 新医学, 2010, 41 (6): 415-418.
- [2] van Poelgeest MI, Welters MJ, van Esch EM, Stynenbosch LF, Kerpershoek G, van Persijn van Meerten EL, van den Hende M, Löwik MJ, Berends-van der Meer DM, Fathors LM, Valentijn AR, Oostendorp J, Fleuren GJ, Melief CJ, Kenter GG, van der Burg SH. HPV16 synthetic long peptide (HPV16-SLP) vaccination therapy of patients with advanced or recurrent HPV16-induced gynecological carcinoma, a phase II trial. J Transl Med, 2013, 11: 88.
- [3] Jordanova ES, Gorter A, Ayachi O, Prins F, Durrant LG, Kenter GG, van der Burg SH, Fleuren GJ. Human leukocyte antigen class I, MHC class I chain-related molecule A, and CD8<sup>+</sup>/regulatory T-cell ratio: which variable determines survival of cervical cancer patients? Clin Cancer Res, 2008, 14 (7): 2028-2035.
- [4] Klug F, Prakash H, Huber PE, Seibel T, Bender N, Halama N, Pfirschke C, Voss RH, Timke C, Umansky L, Klapproth K, Schäkel K, Garbi N, Jäger D, Weitz J, Schmitz-Winnenthal H, Hämmerling GJ, Beckhove P. Low-dose irradiation programs macrophage differentiation to an iNOS<sup>+</sup>/M1 phenotype that orchestrates effective T cell immunotherapy. Cancer Cell, 2013, 24 (5): 589-602.
- [5] Ma Y, Adjemian S, Mattarollo SR, Yamazaki T, Aymeric L, Yang H, Portela Catani JP, Hannani D, Duret H, Steegh K, Martins I, Schlemmer F, Michaud M, Kepp O, Sukkurwala AQ, Menger L, Vacchelli E, Droin N, Galluzzi L, Krzysiek R, Gordon S, Taylor PR, Van Endert P, Solary E, Smyth MJ, Zitvogel L, Kroemer G. Anticancer chemotherapy-induced intratumoral recruitment and differentiation of antigen-presenting cells. Immunity, 2013, 38 (4): 729-741.
- [6] Domingos-Pereira S, Decrausaz L, Derré L, Bobst M, Romero P, Schiller JT, Jichlinski P, Nardelli-Haeffliger D. Intravaginal TLR agonists increase local vaccine-specific CD8 T cells and human papillomavirus-associated genital-tumor regression in mice. Mucosal Immunol, 2013, 6 (2): 393-404.
- [7] Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA,

- Haanen JB, Gonzalez R, Robert C, Schadendorf D, Hassel JC, Akerley W, van den Eertwegh AJ, Lutzky J, Lorigan P, Vaubel JM, Linette GP, Hogg D, Ottensmeier CH, Lebbé C, Peschel C, Quirt I, Clark JI, Wolchok JD, Weber JS, Tian J, Yellin MJ, Nichol GM, Hoos A, Urba WJ. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*, 2010, 363 (8): 711-723.
- [8] Badoual C, Hans S, Merillon N, Van Ryswick C, Ravel P, Benhamouda N, Levionnois E, Nizard M, Si-Mohamed A, Besnier N, Gey A, Rotem-Yehudar R, Pere H, Tran T, Guerin CL, Chauvat A, Dransart E, Alanio C, Albert S, Barry B, Sandoval F, Quintin-Colonna F, Bruneval P, Fridman WH, Lemoine FM, Oudard S, Johannes L, Olive D, Brasnu D, Tartour E. PD-1-expressing tumor-infiltrating T cells are a favorable prognostic biomarker in HPV-associated head and neck cancer. *Cancer Res*, 2013, 73 (1): 128-138.
- [9] Kang TH, Mao CP, Lee SY, Chen A, Lee JH, Kim TW, Alvarez RD, Roden RB, Pardoll D, Hung CF, Wu TC. Chemotherapy acts as an adjuvant to convert the tumor microenvironment into a highly permissive state for vaccination-induced antitumor immunity. *Cancer Res*, 2013, 73 (8): 2493-2504.
- [10] van der Sluis TC, van Duikerens S, Huppelschoten S, Jordanova ES, Beyranvand Nejad E, Sloots A, Boon L, Smit VT, Welters MJ, Ossendorp F, van de Water B, Arens R, van der Burg SH, Melief CJ. Vaccine-induced tumor necrosis factor-producing T cells synergize with cisplatin to promote tumor cell death. *Clin Cancer Res*, 2015, 21 (4): 781-794.
- [11] Fridlender ZG, Sun J, Singhal S, Kapoor V, Cheng G, Suzuki E, Albelda SM. Chemotherapy delivered after viral immunogene therapy augments antitumor efficacy via multiple immune-mediated mechanisms. *Mol Ther*, 2010, 18 (11): 1947-1959.
- [12] Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, Filipits M, Bartsch R. Molecularly targeted therapies in cervical cancer. A systematic review. *Gynecol Oncol*, 2012, 126 (2): 291-303.
- [13] Diaz-Padilla I, Monk BJ, Mackay HJ, Oaknin A. Treatment of metastatic cervical cancer: future directions involving targeted agents. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2013, 85 (3): 303-314.
- [14] Tewari KS, Sill MW, Long HJ 3rd, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, Landrum LM, Oaknin A, Reid TJ, Leitao MM, Michael HE, Monk BJ. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med*, 2014, 370 (8): 734-743.
- [15] Monk BJ, Sill MW, Burger RA, Gray HJ, Buekers TE, Roman LD. Phase II trial of bevacizumab in the treatment of persistent or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol*, 2009, 27 (7): 1069-1074.
- [16] Friedlander ML. Commentary on the clinical trial reported by: Tewari KS, Sill M, Long HJ, et al. Incorporation of bevacizumab in the treatment of recurrent and metastatic cervical cancer: a phase III randomized trial of the Gynecologic Oncology Group. *Chin Clin Oncol*, 2014, 3 (1): 6.
- [17] Scheffter TE, Winter K, Kwon JS, Stuhr K, Balaraj K, Yaremko BP, Small W Jr, Gaffney DK. A phase II study of bevacizumab in combination with definitive radiotherapy and cisplatin chemotherapy in untreated patients with locally advanced cervical carcinoma: preliminary results of RTOG 0417. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 83 (4): 1179-1184.
- [18] Zigelboim I, Wright JD, Gao F, Case AS, Massad LS, Mutch DG, Powell MA, Thaker PH, Eisenhauer EL, Cohn DE, Valea FA, Alvarez Secord A, Lippmann LT, Dehdashti F, Rader JS. Multicenter phase II trial of topotecan, cisplatin and bevacizumab for recurrent or persistent cervical cancer. *Gynecol Oncol*, 2013, 130 (1): 64-68.
- [19] Carneiro BA, Elvin JA, Kamath SD, Ali SM, Paintal AS, Restrepo A, Berry E, Giles FJ, Johnson ML. FGFR3-TACC3: A novel gene fusion in cervical cancer. *Gynecol Oncol Rep*, 2015, 13: 53-56.
- [20] Cui L, Shi Y, Zhang GN. Perineural invasion as a prognostic factor for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*, 2015, 292 (1): 13-19.
- [21] Draper LM, Kwong ML, Gros A, Stevanović S, Tran E, Kerkar S, Raffeld M, Rosenberg SA, Hinrichs CS. Targeting of HPV-16 + Epithelial Cancer Cells by TCR Gene Engineered T Cells Directed against E6. *Clin Cancer Res*, 2015, 21 (19): 4431-4439.
- [22] Chen D, Tang Q. An experimental study on cervix cancer with combination of HSV-TK/GCV suicide gene therapy system and 60Co radiotherapy. *BMC Cancer*, 2010, 10: 609.

(收稿日期: 2015-12-02)

(本文编辑: 林燕薇)