

综述

CAR-T细胞免疫在头颈鳞癌中的应用

史晨雪, 许雨欣, 李群, 邬振华*

(宁波大学附属李惠利医院耳鼻咽喉头颈外科, 宁波 315000)

摘要: 目前, 因头颈部鳞状细胞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)的传统治疗手段如手术、放疗、化疗已趋于瓶颈期, 其治疗策略亟需向个体化精准靶向治疗与免疫疗法方向转变。近年来, 嵌合抗原受体T细胞(chimeric antigen receptor T cells, CAR-T)免疫疗法作为一种新兴的癌症治疗方式, 不仅在血液肿瘤治疗中取得显著成效, 在实体瘤治疗领域也取得了突破性进展, 其应用范围正逐步扩展至头颈部肿瘤等难治性实体瘤的治疗。本文综述了CAR-T细胞在HNSCC免疫治疗中的最新研究进展, 涵盖了CAR-T技术的基本原理、设计优化、临床试验、面临的挑战及未来发展方向。通过深入分析以表皮生长因子受体、黏蛋白1等靶点为代表的CAR-T细胞免疫疗法在HNSCC中的应用, 本文探讨了CAR-T技术在提高肿瘤特异性识别能力、增强疗效和降低不良反应等方面的策略与前景, 以期为HNSCC的精准治疗提供理论依据和实践指导。

关键词: 嵌合抗原受体T细胞; 头颈部鳞状细胞癌; 免疫治疗

The application of CAR-T cell immunization in head and neck squamous carcinoma

SHI Chenxue, XU Yuxin, LI Qun, WU Zhenhua*

(Department of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, Li Huili Hospital

Affiliated to Ningbo University, Ningbo 315000, China)

Abstract: Currently, the traditional treatment methods for head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC), such as surgery, radiotherapy, and chemotherapy, have reached a bottleneck period, and the treatment strategy is in urgent need of shifting towards individualized precise targeted therapy and immunotherapy. In recent years, Chimeric antigen receptor T cells (CAR-T) immunotherapy, has emerged as a novel therapeutic approach for cancer treatment, demonstrating remarkable efficacy not only in the management of hematological malignancies but also achieving groundbreaking progress in the field of solid tumor therapy. Its application scope is progressively expanding to include refractory solid tumors such as head and neck cancers. This review provides an overview of the most recent research progress of CAR-T cells in HNSCC immunotherapy, encompassing the fundamental principles, design optimisation, clinical studies, challenges, and future development trends. By conducting an in-depth analysis of the application of CAR-T cell immunotherapy targeting antigens such as epidermal growth factor receptor and mucin 1 in HNSCC, the strategies and prospects of CAR-T technology in enhancing tumor-specific recognition ability, improving

收稿日期: 2024-10-30

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划项目(2022KY295)

第一作者: E-mail: 1330597918@qq.com

*通信作者: E-mail: zhenhuawu@163.com

efficacy, and reducing toxicity and side effects were discussed, providing theoretical bases and practical guidance for the precise treatment of HNSCC.

Key Words: chimeric antigen receptor T cells; head and neck squamous cell carcinoma; immunotherapy

头颈部肿瘤可依原发部位分类为鼻咽癌、鼻窦癌、口腔癌、口咽癌、下咽癌、喉癌、唾液腺癌和黏膜黑色素瘤等, 其中鳞状细胞癌为主要病理类型^[1]。2022年, 全球头颈部肿瘤新发病例约94万例, 新增死亡病例约51万例^[2]。针对头颈部鳞状细胞癌(head and neck squamous cell carcinomas, HNSCC), 当下有多种综合治疗手段, 包括手术、放疗、化疗、靶向和免疫治疗等^[3]。虽全球对HNSCC的治疗研究投入诸多精力, 但HNSCC患者的5年生存率仍较低^[4]。不过, 近年来肿瘤免疫疗法获得显著进展, 其在HNSCC治疗中的应用已展现出显著的临床疗效, 为该领域提供了新的治疗策略和希望。

在HNSCC的免疫治疗领域, 目前已经发展出多种治疗策略。这些策略主要包括细胞因子疗法、肿瘤疫苗免疫疗法、过继性细胞免疫疗法以及免疫检查点抑制剂疗法等。其中, 免疫检查点抑制剂展现出了明显疗效, 尤其是程序性死亡蛋白1/配体1(programmed cell death protein 1/ligand 1, PD-1/L1)抑制剂, 变革了HNSCC的临床治疗实践。根据IB期KEYNOTE-012研究以及随后的扩展队列研究成果, 美国食品药品监督管理局(food and drug administration, FDA)于2016年批准了帕博利珠单抗用于治疗铂类耐药后的复发性或转移性头颈部鳞状细胞癌(recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma, R/M HNSCC)。帕博利珠单抗是一类免疫检查点抑制剂, 属于PD-1单克隆抗体, 其作用机制主要通过PD-1受体特异性结合, 阻断其与配体的相互作用, 从而逆转肿瘤介导的免疫抑制效应, 显著增强T淋巴细胞介导的抗肿瘤免疫应答。在临床应用中, 另一种具有相似作用机制的PD-1单克隆抗体纳武利尤单抗同样获得了R/M HNSCC二线治疗的适应症批准。基于前瞻性Ⅲ期临床试验(试验号: NCT02105636)的结果, FDA进一步扩展了纳武利尤单抗的适应症, 批准其用于经铂类化疗失败的R/M HNSCC患者,

从而确立了免疫疗法在HNSCC治疗中的关键地位^[5]。尽管免疫检查点抑制剂已用于治疗HNSCC, 但其疗法伴随着严重的免疫相关不良反应。因此, 亟需开发新的治疗策略来提高HNSCC患者完全康复和改善预后的机会。与上述其他形式的肿瘤免疫疗法相比, 过继性免疫细胞疗法具有多种优势, 其中CAR-T细胞免疫疗法的发展尤为迅猛, 在临床试验中展现出了良好的靶向性、杀伤性和持久性, 在血液系统恶性肿瘤治疗中取得了显著疗效。然而, 在各种实体瘤治疗中仍然存在明显局限。为此, 本文综述了CAR-T细胞治疗HNSCC的最新研究进展, 包括CAR-T技术的基本原理、设计优化、临床试验、面临的挑战及未来发展方向; 同时, 深入分析了以表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR/ErbB)、黏蛋白1(mucin 1, MUC1)等靶点为代表的CAR-T细胞免疫疗法在HNSCC中的应用, 旨在为HNSCC的精准治疗提供理论依据和实践指导。

1 CAR-T细胞的基本原理及结构

CAR-T细胞疗法是一种革命性的免疫治疗策略, 其核心机制包括从患者外周血中分离T淋巴细胞或采用异体来源的T细胞(如HLA半相合供体细胞)后, 在体外通过基因工程技术对其进行改造, 使其表达特异性识别肿瘤抗原的嵌合抗原受体。这些经过基因修饰的T细胞在体外扩增后, 被回输至患者体内, 通过其特异性识别和细胞毒性作用实现对恶性肿瘤细胞的靶向清除。

CAR-T细胞结构包括三个主要部分: 细胞外抗原结合域、跨膜结构域和细胞内信号转导域^[6]。细胞外抗原结合域负责识别并结合特定的肿瘤抗原, 通常由抗体来源的单链片段(single chain fragment variable, scFv)构成。scFv主要由抗体的可变轻链(V_L)和可变重链(V_H)组成, 二者通过柔性连接肽(linker)相连。细胞外抗原结合域又通过铰链区(hinge)与跨膜结构域连接。跨膜结构域大多数来源

于天然蛋白质,其主要功能在于将CAR分子嵌入T细胞的细胞膜,使得CAR-T细胞能够在表面表达。细胞内信号转导结构域主要负责将抗原结合产生的信号传递到细胞内部,启动T细胞的增殖、分化和细胞毒性,该结构域包括核心部分免疫受体酪氨酸活化基序(CD3 ζ)和共刺激结构域。

2 CAR-T细胞的设计优化

自最初出现以来,CAR-T细胞经历了多代快速演进(图1)。第一代CAR-T细胞结构简单,主要包括抗原结合结构域、跨膜结构域和CD3 ζ 链,因缺乏共刺激信号域,其激活能力和持久性有限,无法应对复杂的肿瘤微环境。为了克服这一局限,第二代CAR-T细胞创新性地引入了CD28等共刺激分子结构域,显著优化了T细胞的生物学特性,包括增强其增殖能力、促进细胞因子释放、延长细胞存活时间以及提升抗肿瘤效应。随后,研究人员开发了包含4-1BB共刺激结构域的第二代CAR-T细胞,进一步增强了T细胞的持久性。随着研究的深入,第三代CAR-T细胞通过整合多重共刺激分子信号域(如CD28、OX40和CD137),提升了T细胞对肿瘤细胞的杀伤效能。然而,这一技术突破也带来了新的挑战,需重点关注T细胞的非特异性激活,以避免免疫系统过度激活的风险。在此基础上,第四代CAR-T细胞不仅整合了可调控的细胞因子分泌模块,如活化的T细胞核因子(nuclear factor of activated T-cells, NFAT)驱动

的细胞因子分泌,还携带额外的受体或共刺激配体,进一步提升了CAR-T在复杂肿瘤微环境中的效果。而第

3 CAR-T疗法应用于HNSCC的最新临床试验

近年来,CAR-T疗法在治疗HNSCC方面取得了显著进展。最新的临床试验表明,CAR-T疗法在治疗复发或难治性HNSCC患者中展现了良好的安全性和有效性。为进一步了解HNSCC的CAR-T疗法,本文从美国临床试验注册中心和世界卫生组织临床试验注册网站收集了正在进行中的相关临床试验,并对其进行了总结(表1)。

4 CAR-T细胞治疗HNSCC的靶抗原

4.1 ErbB家族

ErbB家族是原癌基因产物,属于酪氨酸激酶受体家族。ErbB与相应的配体结合后形成同源或异源二聚体,触发自身磷酸化反应,进而激活下游信号通路,以调控细胞增殖、迁移、分化以及凋亡^[9]。ErbB家族涵盖EGFR(HER1/ErbB1)、HER2(ErbB2)、HER3(ErbB3)和HER4(ErbB4)四个成员。EGFR是ErbB家族中研究最为广泛的成员之一,在HNSCC中呈高水平表达,并与肿瘤的转移和预后密切相关^[10]。为验证EGFR靶向CAR-T细胞在喉癌细胞中的抗肿瘤功能,一项前临床研究把EGFR CAR-T细胞在靶细胞与非靶细胞存在下的细胞因子分泌水平作为CAR-T细胞激活的指标。同时,

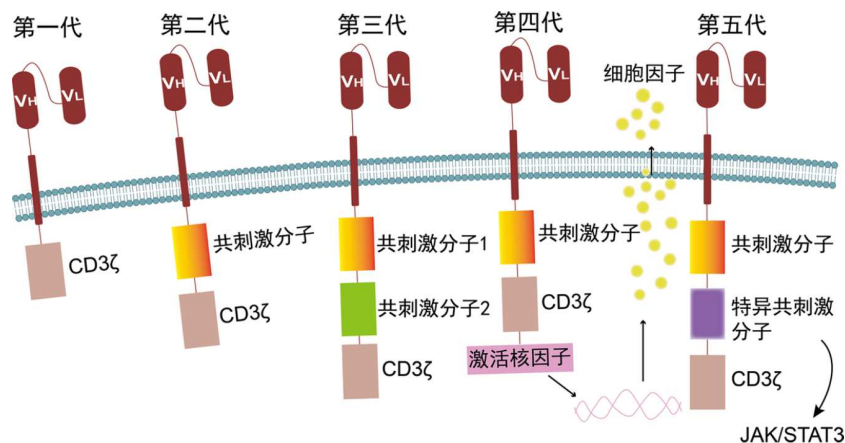


图1 五代CAR-T细胞结构

表1 HNSCC CAR-T疗法的最新临床试验

试验编号	研究靶点	研究阶段	研究开始时间
NCT03740256	HER2	I 期临床试验	2020年
NCT04119024	IL-13Ralpha2	I 期临床试验	2019年
NCT05117138	CSPG4	I / II 期临床试验	2021年
NCT05239143	MUC1	I 期临床试验	2022年
NCT06096038	CSPG4	I / II 期临床试验	2024年
NCT02858310	E7	I / II 期临床试验	2017年
NCT05686226	E7	II 期临床试验	2023年
NCT05639972	E7	I / II 期临床试验	2024年
NCT06383507	CD70	I 期临床试验	2024年

通过乳酸脱氢酶释放和CAR-T细胞增殖检测, 评估了EGFR CAR-T细胞对靶细胞的细胞毒性效应。该研究结果显示, EGFR CAR-T细胞对喉癌细胞展现出更强的细胞毒性作用, 靶细胞溶解率达到52.66%, 为将来CAR-T细胞疗法在喉癌治疗中的应用提供了前期实验依据^[11]。目前, 这项研究仍处于前临床阶段, 尽管已验证了EGFR靶向CAR-T细胞的抗肿瘤效果, 但未来的研究将进一步探索其在动物模型中的疗效及安全性, 以评估其在临床应用中的潜力。此外, 在一项 I 期剂量递增3+3 临床试验(NCT01818323)中, 研究团队对HNSCC 患者进行了T4免疫疗法的肿瘤内注射治疗, 旨在评估新型ErbB靶向T细胞免疫疗法在HNSCC 治疗中的安全性和有效性。该研究结果表明, 采用肿瘤内注射的T4免疫疗法在晚期HNSCC 中展示了良好的安全性, 并为CAR-T细胞疗法在局部晚期和复发性头颈部肿瘤中的临床应用提供了新的思路和支持^[12]。这一研究目前仍处于临床试验阶段, 未来的研究应进一步探索该疗法的疗效和长期安全性, 尤其是在不同肿瘤微环境和患者群体中的表现。此外, 研究表明, HER2在HNSCC 中呈现广泛过表达现象, 其表达水平与淋巴结转移阳性状态呈显著正相关^[13]。HER2通过与HER3及EGFR形成异二聚体, 激活PI3K/AKT/mTOR信号通路, 从而增强肿瘤细胞的侵袭迁移能力并诱导上皮-间质转化进程。因此, HER2可能可以作为HNSCC CAR-T细胞免疫疗法的潜在分子靶点。

4.2 MUC1

MUC1是一种单次跨膜的 I 型膜蛋白, 同时也是一类高度糖基化的大分子糖蛋白, 广泛存在于

人体的上皮组织中。通过参与多种细胞信号传导通路, MUC1在调控细胞增殖、生存和凋亡方面发挥重要作用^[14]。在乳腺癌、结肠癌、肝癌、肺癌、卵巢癌和胰腺癌中, MUC1常呈过度表达^[15]。有研究表明, HNSCC 细胞同样可产生高水平的MUC1^[16], 这些黏蛋白释放到血液循环中并与IgG 抗体结合形成MUC1免疫复合物, 从而可能促进肿瘤细胞的侵袭和转移。近年来, 以MUC1为靶点的CAR-T细胞在治疗HNSCC 中取得了重要进展, 为HNSCC 的免疫治疗开辟了新的前景。有研究构建了第二代靶向MUC1的CAR-T细胞, 不仅验证了其体外细胞毒性功能, 还发现外源性添加人白介素-22(interleukin-22, IL-22)能够促进MUC1表达, 并增强T细胞的功能^[17]。此外, 还构建了第四代CAR-T细胞, 能够分泌IL-22, 以改善肿瘤微环境并增强CAR-T细胞的抗肿瘤活性。体内外实验结果均表明, 靶向MUC1的CAR-T细胞, 特别是分泌IL-22的CAR-MUC1-IL-22 T细胞, 对MUC1阳性的HNSCC 细胞展现出更强的细胞毒性作用^[17]。MUC1在上皮组织中广泛表达, 使得其作为靶点的治疗存在一定的不良反应风险, 尤其是可能导致对正常上皮组织的脱靶效应。然而, 针对这一挑战, 临床研究正在积极探索多种策略, 包括优化CAR-T细胞设计、通过与其他特异性靶点组合增强靶向选择性、联合免疫检查点抑制剂减轻免疫相关不良反应等。因此, MUC1依然是HNSCC CAR-T治疗中具有潜力的靶点。以上研究结果为MUC1-CAR-T疗法的临床转化奠定了重要基础, 并为其在HNSCC 治疗中的进一步开发提供了科学依据。

4.3 CD70

CD70是肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)受体超家族的一员, 是一种 II 型跨膜糖蛋白, 主要在活化的T细胞、B细胞及成熟的树突状细胞中表达。在正常组织中, CD70的表达水平较低, 但在多种病理状态下, 尤其是在多种血液恶性肿瘤和包括胰腺癌、卵巢癌、肾癌、黑色素瘤和胶质母细胞瘤等在内的实体瘤中, CD70的表达显著上调^[18]。值得注意的是, 研究表明, CD70在喉癌、口腔癌及舌癌等HNSCC 亚型中显著过表达, 其表达水平较癌旁组织升高超过5倍。基于此, 研究者

开发了靶向CD70的CAR-T细胞,并在体外实验中验证了其对CD70阳性HNSCC细胞具有特异性杀伤作用,而对CD70阴性细胞无明显杀伤效应^[19]。这一研究结果为CD70特异性CAR-T细胞疗法在HNSCC治疗中的应用提供了有力支持。

4.4 CD44v6

CD44v6是分化集落因子44(cluster of differentiation 44, CD44)的一个重要剪接变体,作为细胞表面的一种跨膜糖蛋白,在细胞间及细胞与基质之间的特异性黏附过程中发挥关键作用,仅在上皮细胞和造血细胞的亚群中表达。研究表明,CD44v6在胰腺癌、结肠癌和前列腺癌等肿瘤中高频表达,并在多种恶性肿瘤的侵袭和转移过程中起关键作用,突显了其在肿瘤进展中的重要地位^[20]。在HNSCC中,CD44v6的异常表达与肿瘤体积、淋巴结转移及患者生存期密切相关^[21]。这一发现为HNSCC的免疫治疗提供了新的靶点和研究方向,可能为治疗方案的优化带来更有效的选择。有研究构建了针对HNSCC细胞表面CD44v6的高特异性CAR,并通过慢病毒载体将其表达于正常T细胞中。通过结合CRISPR/Cas9基因编辑技术和过表达策略,验证了该CAR构建体对肿瘤相关CD44v6的靶向特异性,并证明了CD44v6表达水平与CAR-T细胞细胞毒性之间存在直接相关性^[22]。以上研究结果提示,CD44v6-CAR-T细胞疗法在HNSCC治疗中具有高特异性靶向优势。

4.5 CD98hc

CD98重链(CD98 heavy chain, CD98hc)是一种Ⅱ型单跨膜糖蛋白,广泛参与细胞功能的调控。通过 β 整合素相关信号通路,CD98hc在T淋巴细胞、B淋巴细胞和巨噬细胞的活化、增殖与分化等生理过程中发挥重要作用^[23]。CD98hc在多个器官中广泛表达,尤其在胎盘、骨髓、肾脏、肺、子宫和甲状腺等组织中表达较高。此外,在HNSCC、胶质母细胞瘤、结肠腺癌及胰腺导管腺癌等恶性肿瘤中也呈现高表达^[24]。另有研究表明,HNSCC患者中CD98hc的高表达与淋巴结转移率呈正相关。此外,放射抗性HNSCC细胞中CD98hc表达水平较放射敏感细胞升高。进一步实验发现,靶向CD98hc的UniCAR T细胞能有效破坏HPV阴性HNSCC 3D模型中的放射耐受性类球体,这可能与

CD98hc上调肿瘤微环境中促炎细胞因子水平、增强穿孔素及颗粒酶B的释放有关^[25]。这些结果为CD98hc靶向免疫治疗在放射抗性HNSCC中的应用提供了重要依据。

4.6 CSPG4

胶质细胞源性蛋白4(chondroitin sulfate proteoglycan 4, CSPG4)是一种跨膜整合的硫酸软骨素糖蛋白,在黑色素瘤、基底样乳腺癌、多形性胶质母细胞瘤、胰腺癌及HNSCC中表现出过度表达,并在肿瘤细胞增殖、迁移及新生血管形成等过程中的发挥重要作用^[26]。此外,已有研究成功构建了第二代CSPG4特异性CAR-T细胞,并在免疫缺陷型小鼠体内外实验中显示出显著的抗肿瘤效果——能够有效抑制黑色素瘤、HNSCC和乳腺癌细胞系的肿瘤生长^[27]。这些结果表明,CSPG4-CAR-T细胞靶向技术为多种实体肿瘤的治疗提供了一种新的、有效的治疗策略。

4.7 IL-13Ralpha2

白细胞介素-13受体 α 2(interleukin-13 receptor alpha 2, IL-13Ralpha2)是IL-13受体的一个亚单位,在多种恶性肿瘤中呈现显著的高表达特征,特别是在黑色素瘤、肾细胞癌、肾上腺皮质癌以及多种中枢神经系统肿瘤中^[28]。值得注意的是,与肿瘤组织相比,IL-13Ralpha2在绝大多数正常组织中的表达水平极低或基本检测不到,仅在睾丸组织表现出例外性的表达特征。临床研究数据进一步揭示,在约33%的HNSCC病例中,IL-13Ralpha2的表达显著上调,其表达强度明显高于正常头颈部组织^[29]。以上发现提示,IL-13Ralpha2-CAR-T疗法可能成为HNSCC的潜在治疗策略,但其临床疗效需通过后续实验验证。

4.8 E7

E7是人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)编码的一种关键致癌蛋白,尤其在高危型HPV16和HPV18感染中发挥核心作用。该蛋白质通过与视网膜母细胞瘤蛋白(retinoblastoma protein, Rb)的特异性结合,解除Rb对细胞周期进程的负调控,从而促进细胞从G₁期向S期的转变,最终导致细胞异常增殖^[30]。此外,E7蛋白还通过调控多种分子通路来逃避免疫系统的识别和清除,这一特性显著促进了病毒相关肿瘤的发生和发展进程。

一项人体临床试验评估了靶向HPV-16 E7抗原的特异性T细胞疗法在治疗转移性HPV相关恶性肿瘤(包括子宫癌、宫颈癌、肛门癌及头颈部肿瘤)中的临床效果, 尽管该试验主要涵盖多种HPV相关肿瘤, 但对于HNSCC患者的效果值得关注。结果显示, 在4例接受治疗的原发性HNSCC患者中, 50%(2/4)的患者表现出显著的肿瘤消退, 为HPV16阳性HNSCC患者的CAR-T细胞免疫治疗提供了宝贵的临床证据^[31]。上述靶抗原信息汇总见表2。

5 CAR-T细胞免疫治疗HNSCC面临的挑战

5.1 肿瘤抗原异质性

与B细胞恶性肿瘤的谱系特异性抗原不同, HNSCC缺乏普遍的特异性抗原。部分抗原(如EGFR)在正常口腔黏膜中低水平表达, 且MUC1广泛存在于人体上皮组织中, 可能导致CAR-T治疗HNSCC患者时面临脱靶毒性风险^[32]。针对这一问题的多靶点攻击策略为HNSCC的CAR-T疗法提供了重要突破口。例如, 借鉴弥漫性大B细胞淋巴瘤中序贯或联合应用不同CAR-T细胞产品的成功经验^[33], HNSCC的CAR-T疗法可探索将靶向高表达肿瘤相关抗原的CAR-T与靶向侵袭转移相关分子的CAR-T联合输注, 通过多抗原协同覆盖阻断肿瘤细胞亚群的免疫逃逸。此外, 胶质母细胞瘤中串联双靶点CAR-T(如IL-13/EphA2 scFv)的设计思路^[34]同样适用于HNSCC: 针对其特异性抗原组合,

可通过构建双特异性或串联CAR结构实现协同靶向。此类设计不仅能增强CAR-T细胞对HNSCC异质性肿瘤的识别能力, 还可能通过双信号激活延长T细胞发挥细胞毒性的时间。未来研究需优先筛选HNSCC中具有共表达特征且与肿瘤恶性进展密切相关的靶点组合, 并在人源化肿瘤类器官或原位移植模型中验证其疗效与安全性。

5.2 肿瘤微环境的免疫抑制

肿瘤微环境的复杂理化性质为HNSCC的CAR-T细胞免疫疗法带来了诸多挑战。HNSCC肿瘤间质富含胶原纤维和成纤维细胞, 可形成物理屏障阻碍CAR-T迁移和浸润。为克服迁移和浸润的障碍, 多个研究团队正在探索以下策略: 瘤内直接注射CAR-T细胞、开发肽类和纳米颗粒疫苗或采用细胞因子驱动的工程化CAR-T细胞扩展策略^[35]。HNSCC的肿瘤微环境充斥着大量免疫抑制细胞, 如调节性T细胞和髓系来源的抑制性细胞, 且高水平的转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)和PD-L1的存在进一步促进了免疫抑制, 削弱了CAR-T细胞的功能。为克服这一挑战, 已有多项研究正在进行, 主要包括: 通过基因工程技术去除PD-1及其他显性负调控因子; 设计受体开关(融合蛋白)将肿瘤微环境中的抑制性信号转化为激活信号; 构建共表达细胞因子(如IL-12、IL-15、IL-18、IL-21、IL-23、IL-36)的“装甲”CAR-T细胞; 开发缺氧反应性CAR-T细胞; 通过多重基因

表2 CAR-T细胞治疗HNSCC相关靶抗原信息

靶点名称	靶点类型	HNSCC中表达情况	常见过表达的其他肿瘤	人体正常组织中表达情况	引用文献
EGFR	受体酪氨酸激酶	高表达	乳腺癌、肺癌、结直肠癌等	低表达	[9,10]
HER2	受体酪氨酸激酶	高表达	乳腺癌、胃癌等	低表达	[13]
MUC1	蛋白糖基化抗原	高表达	乳腺癌、结肠癌、肝癌、肺癌、卵巢癌和胰腺癌等	上皮组织广泛表达	[14-16]
CD70	共刺激分子	喉癌、口腔癌及舌癌等HNSCC亚型中高表达	多种血液恶性肿瘤和包括胰腺癌、卵巢癌、肾癌、黑色素瘤和胶质母细胞瘤等实体瘤	低表达	[18]
CD44v6	细胞黏附分子	高表达	胰腺癌、结肠癌和前列腺癌等	低表达	[20,21]
CD98hc	跨膜运输蛋白	高表达	胶质母细胞瘤、结肠腺癌及胰腺导管腺癌等	胎盘、骨髓、肾脏、肺、子宫和甲状腺等组织中高表达	[23,24]
CSPG4	蛋白聚糖	高表达	胰腺癌、肝癌、乳腺癌、卵巢、黑色素瘤、胶质母细胞瘤等	低表达	[26]
IL-13Ralph2	细胞表面受体	约33%的HNSCC中高表达	黑色素瘤、肾细胞癌、肾上腺皮质瘤、多种脑肿瘤等	主要表达于睾丸组织	[28,29]
E7	病毒蛋白	HPV阳性的HNSCC中高表达	HPV阳性子宫癌、宫颈癌、肛门癌	通常不表达	[30]

编辑重构T细胞中的代谢途径等^[36]。这些策略旨在有效克服HNSCC肿瘤微环境的免疫抑制性,有望提升CAR-T细胞在HNSCC中的抗肿瘤效能,推动CAR-T治疗在HNSCC中的临床应用。

5.3 CAR-T细胞疗法相关不良反应

细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS)和神经毒性反应为CAR-T治疗中常见且严重的并发症。CRS的病理过程主要由CAR-T细胞体内扩增后释放的过量炎症因子驱动,进而引发全身性炎症反应^[37]。在重症CRS患者中,可观察到高热、低血压等全身症状,严重者甚至出现多器官功能衰竭。神经毒性反应的临床表现包括意识模糊、癫痫发作以及严重脑病^[38]。在HNSCC的治疗中,CAR-T细胞通过靶向特定的肿瘤抗原发挥作用,但由于肿瘤微环境的复杂性,治疗过程中可能引发显著的免疫反应,进一步加剧了CRS和神经毒性反应的风险。

由于治疗HNSCC的CAR-T细胞疗法通常需结合淋巴细胞耗竭性化疗以增强CAR-T细胞的扩增和植入效果,患者也可能面临继发性恶性肿瘤及其他慢性疾病的风险^[39]。因此,如何在保持CAR-T细胞疗效的同时控制CRS和神经毒性的发生(尤其是在HNSCC这类实体瘤的治疗中),仍然是亟待解决的关键问题。当前的研究方向聚焦于通过早期干预和工程化CAR-T细胞策略,如自杀基因技术来减少毒性反应,并优化干预时机,以确保治疗的长期效果^[40]。在这一过程中,如何平衡毒性管理和疗效增强(特别是在HNSCC这一特殊肿瘤类型的背景下)将是未来研究的一个重要领域。

5.4 肿瘤免疫逃逸

通常情况下,癌细胞能够被免疫系统识别为异常细胞,成为免疫细胞的攻击目标。然而,HNSCC细胞可通过多种机制逃避宿主免疫系统的识别和清除。首先,HNSCC细胞通过下调主要组织相容性复合体分子的表达,显著降低CD8⁺细胞毒性T淋巴细胞对肿瘤特异性抗原的识别能力^[41]。其次,HNSCC细胞通过分泌多种免疫抑制性细胞因子,包括IL-6、IL-10、TGF- β 等,在肿瘤微环境中建立免疫抑制网络,导致肿瘤浸润淋巴细胞的功能障碍和程序性死亡。

此外,肿瘤干细胞可通过上调免疫检查点分子

的表达,有效逃避免疫监视。同时,HNSCC通过分泌趋化因子招募巨噬细胞并诱导其极化为M2型,这些“叛变”的M2型巨噬细胞通过分泌免疫抑制因子、协同抑制T/自然杀伤细胞功能,最终帮助肿瘤实现免疫逃逸^[42]。基于对HNSCC免疫逃逸机制的深入理解,研究者正在探索新型治疗策略。目前,多项临床试验正在评估免疫检查点抑制剂与放疗、化疗或其他免疫疗法的联合应用,以期提高治疗效果、延长患者生存期,并探索潜在的治愈方案。

6 结语和展望

当前,CAR-T细胞免疫疗法在HNSCC领域的应用仍处于探索阶段,面临多重技术瓶颈。为进一步提升CAR-T细胞在HNSCC治疗中的临床效果并确保其安全性,后续研究应着重关注以下关键方向:(1)通过系统性地改良抗原识别区域、共刺激信号分子、连接区域以及跨膜结构等关键组件,优化CAR-T细胞的功能结构;(2)运用多组学技术对HNSCC进行全面的基因组学和转录组学分析,旨在识别具有治疗潜力的新型特异性靶点;(3)开展CAR-T细胞疗法与免疫检查点阻断剂、细胞毒性药物以及放射治疗等现有治疗手段的联合应用研究,评估其协同治疗效果;(4)探索CRISPR/Cas9等基因编辑技术在CAR-T细胞工程化改造中的应用价值及其安全性。随着CAR-T细胞治疗技术的持续优化与完善,该疗法有望为传统治疗无效的晚期HNSCC患者提供新的治疗策略,从而为临床实践带来更多选择。

作者贡献声明:

史晨雪:设计论文框架,起草论文,绘制图表,论文修改;

许雨欣:数据收集,论文修改;

李群:设计论文框架,论文修改;

郭振华:拟定写作思路,指导撰写文章并定稿。

利益冲突声明:本文不存在任何利益冲突。

参考文献

- [1] 董怡君,宋柳,景星滔,等.《2023NCCN头颈癌临床实践指南(第1版)》更新解读.西部医学,2023,35(10):

- 1412-1417
- [2] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229-263
 - [3] 黄志刚, 文卫平, 毛薇, 等. 头颈肿瘤的综合治疗策略. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2023, 37(9): 673-690
 - [4] Bhat GR, Hyole RG, Li J. Head and neck cancer: current challenges and future perspectives. *Adv Cancer Res*, 2021, 152: 67-102
 - [5] Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J, et al. Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*, 2016, 375(19): 1856-1867
 - [6] Gallego-Valle J, Pérez-Fernández VA, Rosales-Magallares J, et al. High specificity of engineered T cells with third generation CAR (CD28-4-1BB-CD3- ζ) based on biotin-bound monomeric streptavidin for potential tumor immunotherapy. *Front Immunol*, 2024, 15: 1448752
 - [7] Yeku OO, Brentjens RJ. Armored CAR T-cells: utilizing cytokines and pro-inflammatory ligands to enhance CAR T-cell anti-tumour efficacy. *Biochem Soc Trans*, 2016, 44(2): 412-418
 - [8] Bernstock JD, Gerstl JVE, Valdés PA, et al. Next-generation CAR T cell therapies for glioblastoma. *Sci Transl Med*, 2024, 16(762): eadp2660
 - [9] Zhou L, Le K, Chen Q, et al. The efficacy and potential mechanisms of pyrotinib in targeting EGFR and HER2 in advanced oral squamous cell carcinoma. *BMC Oral Health*, 2024, 24(1): 898
 - [10] Sacco AG, Worden FP. Molecularly targeted therapy for the treatment of head and neck cancer: a review of the ErbB family inhibitors. *Onco Targets Ther*, 2016, 9: 1927-1943
 - [11] Dong YH, Ding YM, Guo W, et al. The functional verification of EGFR-CAR T-cells targeted to hypopharyngeal squamous cell carcinoma. *Onco Targets Ther*, 2018, 11: 7053-7059
 - [12] Papa S, Adami A, Metoudi M, et al. Intratumoral pan-ErbB targeted CAR-T for head and neck squamous cell carcinoma: interim analysis of the T4 immunotherapy study. *J Immunother Cancer*, 2023, 11(6): e007162
 - [13] Warren EAK, Anil J, Castro PD, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 expression in head and neck squamous cell carcinoma: variation within and across primary tumor sites, and implications for antigen-specific immunotherapy. *Head Neck*, 2021, 43(7): 1983-1994
 - [14] Yasumizu Y, Rajabi H, Jin C, et al. MUC1-C regulates lineage plasticity driving progression to neuroendocrine prostate cancer. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 338
 - [15] Milella M, Rutigliano M, Lasorsa F, et al. The role of MUC1 in renal cell carcinoma. *Biomolecules*, 2024, 14(3): 315
 - [16] Nakashoji A, Haratake N, Bhattacharya A, et al. Identification of MUC1-C as a target for suppressing progression of head and neck squamous cell carcinomas. *Cancer Res Commun*, 2024, 4(5): 1268-1281
 - [17] Mei Z, Zhang K, Lam AK, et al. MUC1 as a target for CAR-T therapy in head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Med*, 2020, 9(2): 640-652
 - [18] Riether C, Pabst T, Höpner S, et al. Targeting CD70 with cusatuzumab eliminates acute myeloid leukemia stem cells in patients treated with hypomethylating agents. *Nat Med*, 2020, 26(9): 1459-1467
 - [19] Park YP, Jin L, Bennett KB, et al. CD70 as a target for chimeric antigen receptor T cells in head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol*, 2018, 78: 145-150
 - [20] Wang Z, Zhao K, Hackert T, et al. CD44/CD44v6 a reliable companion in cancer-initiating cell maintenance and tumor progression. *Front Cell Dev Biol*, 2018, 6: 97
 - [21] Kawano T, Nakamura Y, Yanoma S, et al. Expression of E-cadherin, and CD44s and CD44v6 and its association with prognosis in head and neck cancer. *Auris Nasus Larynx*, 2004, 31(1): 35-41
 - [22] Haist C, Schulte E, Bartels N, et al. CD44v6-targeted CAR T-cells specifically eliminate CD44 isoform 6 expressing head/neck squamous cell carcinoma cells. *Oral Oncol*, 2021, 116: 105259
 - [23] Yaga M, Hasegawa K, Ikeda S, et al. CD98 heavy chain protein is overexpressed in non-small cell lung cancer and is a potential target for CAR T-cell therapy. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 17917
 - [24] Xia P, Dubrovskaya A. CD98 heavy chain as a prognostic biomarker and target for cancer treatment. *Front Oncol*, 2023, 13: 1251100
 - [25] Köseer AS, Loureiro LR, Jureczek J, et al. Validation of CD98hc as a therapeutic target for a combination of radiation and immunotherapies in head and neck squamous cell carcinoma. *Cancers*, 2022, 14(7): 1677
 - [26] Kurokawa T, Imai K. Chondroitin sulfate proteoglycan 4: an attractive target for antibody-based immunotherapy. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*, 2024, 100(5): 293-308
 - [27] Geldres C, Savoldo B, Hoyos V, et al. T lymphocytes redirected against the chondroitin sulfate proteoglycan-4 control the growth of multiple solid tumors both *in vitro* and *in vivo*. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(4): 962-971
 - [28] Knudson KM, Hwang SJ, McCann MS, et al. Recent advances in IL-13R α 2-directed cancer immunotherapy. *Front Immunol*, 2022, 13: 878365
 - [29] Kawakami M, Kawakami K, Kasperbauer JL, et al. Interleukin-13 receptor α 2 chain in human head and

- neck cancer serves as a unique diagnostic marker. *Clin Cancer Res*, 2003, 9(17): 6381-6388
- [30] Singini MG, Singh E, Bradshaw D, et al. Usefulness of high-risk HPV early oncoprotein (E6 and E7) serological markers in the detection of cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*, 2023, 95(1): e27900
- [31] Nagarsheth NB, Norberg SM, Sinkoe AL, et al. TCR-engineered T cells targeting E7 for patients with metastatic HPV-associated epithelial cancers. *Nat Med*, 2021, 27(3): 419-425
- [32] Flugel CL, Majzner RG, Krenciute G, et al. Overcoming on-target, off-tumour toxicity of CAR T cell therapy for solid tumours. *Nat Rev Clin Oncol*, 2023, 20(1): 49-62
- [33] Peng L, Sferruzza G, Yang L, et al. CAR-T and CAR-NK as cellular cancer immunotherapy for solid tumors. *Cell Mol Immunol*, 2024, 21(10): 1089-1108
- [34] Muhammad N, Wang R, Li W, et al. A novel TanCAR targeting IL13R α 2 and EphA2 for enhanced glioblastoma therapy. *Mol Ther Oncolytics*, 2022, 24: 729-741
- [35] Baker DJ, Arany Z, Baur JA, et al. CAR T therapy beyond cancer: the evolution of a living drug. *Nature*, 2023, 619 (7971): 707-715
- [36] Kumar A, Emdad L, Das SK, et al. Recent advances and progress in immunotherapy of solid cancers. *Adv Cancer Res*, 2024, 164: 111-190
- [37] Attiq A, Afzal S, Wahab HA, et al. Cytokine storm-induced thyroid dysfunction in covid-19: insights into pathogenesis and therapeutic approaches. *Drug Des Devel Ther*, 2024, 18: 4215-4240
- [38] Kim J, Lee BJ, Moon S, et al. Strategies to overcome hurdles in cancer immunotherapy. *Biomater Res*, 2024, 28: 0080
- [39] Yeh JM, Ward ZJ, Chaudhry A, et al. Life Expectancy of adult survivors of childhood cancer over 3 decades. *JAMA oncol*, 2020, 6(3): 350-357
- [40] Perales MA, Kebriaei P, Kean LS, et al. Reprint of: building a safer and faster CAR: seatbelts, airbags, and CRISPR. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2018, 24(3s): s15-s19
- [41] Ferris RL. Immunology and immunotherapy of head and neck cancer. *J Clin Oncol*, 2015, 33(29): 3293-3304
- [42] Elmusrati A, Wang J, Wang CY. Tumor microenvironment and immune evasion in head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Oral Sci*, 2021, 13(1): 24