

非小细胞肺癌的联合免疫治疗研究进展*

张佳, 安昌善

延边大学附属医院呼吸内科(吉林延吉 133000)

【摘要】 免疫检查点抑制剂的出现改变了非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的治疗模式,但单药治疗仅对部分患者有效。本文将梳理联合免疫治疗应用于NSCLC的依据和评估该疗法临床数据的有效性。最近程序性死亡受体-1(programmed death-1, PD-1)联合细胞毒T淋巴细胞相关抗原-4(cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4, CTLA-4)阻滞剂以及PD-1联合以吡咯胺2,3-双加氧酶1(IDO1)、B7-H3、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)为靶点的药物组合研究显示了良好的疗效,针对T细胞免疫球蛋白及免疫受体酪氨酸抑制基序(T cell immunoglobulin and immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif domain, TIGIT)和淋巴细胞活化基-3(lymphocyte activation gene-3, LAG-3)其他免疫途径的研究也正在探索中。联合免疫治疗可能为更多的患者带来福音,但目前仍需进一步研究来评估其长期使用的安全性和有效性,筛选可能受益的人群。

【关键词】 非小细胞肺癌;联合免疫疗法;免疫检查点抑制剂

【中图分类号】 R979.1;R730.51

【文献标志码】 A

DOI:10.13820/j.cnki.gdyx.20185536

免疫检查点抑制剂可激活免疫系统,增强抗肿瘤活性,延长非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者的生存期^[1-2]。免疫检查点抑制剂的成功问世,彻底改变了以铂类化疗为基础的晚期NSCLC的治疗模式。免疫治疗联合化疗已经被美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准并广泛应用于无转移性NSCLC的一线治疗^[3]。目前有3种FDA批准的抗程序性死亡受体-1(programmed death-1, PD-1)和程序性死亡配体-1(programmed cell death-Ligand 1, PD-L1)药物用于治疗含铂化疗失败后的转移性NSCLC。免疫疗法毒性小,生活质量高,持久的反应和治愈的可能性比传统化疗更有优势,然而并非所有患者都能从免疫治疗中受益。借鉴黑素瘤的治疗经验,许多晚期NSCLC的临床试验现在将重点放在免疫靶点上,这些靶点可能与检查点抑制剂协同作用,以提高整体疗效,并扩大可能受益的患者人群^[4-5]。提升免疫治疗的疗效可通过增加新抗原的存在(放射疗法)和通过帮助T细胞迁移到肿瘤微环境(疫苗接种)来对肿瘤进行免疫攻击;还可通过与其他免疫调节剂[细胞毒T淋巴细胞相关抗原-4(cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4, CTLA-4)]和免疫抑制途径的阻断[淋巴细胞活化

基-3(lymphocyte activation gene-3, LAG-3)、T细胞免疫球蛋白及免疫受体酪氨酸抑制基序(T cell immunoglobulin and immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif domain, TIGIT)等]相结合。目前有多个潜在的组合方式正在探索,本综述将重点关注不同组合免疫治疗的疗效。

1 PD-1/PD-L1 联合 CTLA-4

PD-1/PD-L1 抑制剂和 CTLA-4 抑制剂是目前应用最广泛的联合免疫治疗。通常T细胞激活表面CTLA-4表达上调,与刺激信号受体CD28竞争性结合抗原提呈细胞表面的配体(B7)而抑制T细胞活化。在效应阶段,PD-1结合其配体PD-L1或者程序性死亡配体-2(programmed cell death-Ligand 2, PD-L2)也会导致T细胞失活。Nivolumab与Ipilimumab是首个在转移性黑色素瘤中表现出安全性和卓越疗效的PD-1/CTLA-4组合^[4]。CheckMate-012是一个联合Nivolumab和Ipilimumab在晚期NSCLC作为一线治疗的I期试验。最初的研究提示在NSCLC的治疗中表现出不可接受的毒性和无明显改善的客观缓解率(objective response rate, ORR)^[6]。MYSTIC的实验显示, Durvalumab和Tremelimumab在一线NSCLC治疗的患者PD-L1≥25%中位无进展生存期(progression free survival, FPS)与标准化疗相比,无明显改善,总体生存率目前暂无报道^[7]。NEPTUNE是另一项评

*国家自然科学基金资助项目(编号:81160291)

估标准化疗与 Durvalumab 和 Tremelimumab 相结合用于一线 NSCLC 治疗的临床试验^[8],目前也暂无结果。Ipilimumab 与 Pembrolizumab 结合这种免疫联合治疗,在经铂类为基础化疗且在进展期患者中进行了实验,ORR 约为 24%。大多数患者每 3 周接受 Pembrolizumab 2 mg/kg 和 Ipilimumab 1 mg/kg 治疗,4 个周期,然后 Pembrolizumab 维持治疗。24% 的患者发生最常见的 3~4 级不良反应事件是腹泻。PFS 和总生存期(overall survival, OS)不因 PD-L1 状态而改变。此外, Durvalumab 与 Tremelimumab 的组合也正在被探索作为用于无法接受 PD-1 患者的联合治疗。该实验结果尚未报道^[9]。总体来说,这种联合免疫治疗与单药 PD-1 治疗,疗效相当,但具有较高的毒性。因此,不推荐在复发或转移性疾病中的治疗^[10]。

2 PD-1/PD-L1 联合吡咯啉 2,3-双加氧酶 1 (IDO1)

IDO1 是一种有助于调节免疫功能的酶。IDO1 的增加可使免疫或恶性细胞中的色氨酸减少,从而在肿瘤微环境中使细胞毒性 T 细胞活性逐渐减少。免疫系统减少 T 细胞的反应也被认为肿瘤逃逸的假设之一。IDO1 抑制剂对于检查点抑制剂来说,可以创造一个更有利的肿瘤微环境,因此很有可能成为 PD-1 和 CTLA-4 定向治疗的合作伙伴。首批 IDO1 抑制剂是通过检查点抑制剂 GDC-0919 (Navoximod) 与 PD-L1 抑制剂 (Atezolizumab) 联合应用于实验。2017 年 ASCO 上曾报道在对 61 例晚期实体瘤患者进行的 I 期研究中,ORR 仅为 9%^[11]。同时 Pembrolizumab 与另一种 IDO1 抑制剂 Epacadostat,在未经肿瘤免疫疗法治疗的 NSCLC 中 ORR 约为 35%,PFS 数据仍未确定,但对于转移性黑色素瘤患者来说,这是个好消息(ORR 56%,PFS 12.4 个月)^[12]。在 ECHO-204, Nivolumab 与 Epacadostat 结合治疗 NSCLC 的 ORR 和 PFS 数据尚在研究中,但在 2017 年 5 月鳞状细胞头颈部癌的研究,23 例患者中疾病控制率约 70%,并且疾病控制率与 PD-L1 状态无关^[13]。与所有联合免疫治疗试验一样,鉴于其独特的毒性不良反应,安全性一直是一个主要关注点。Epacadostat 联合 Pembrolizumab (ECHO-202), Epacadostat 100 mg, 2 次/d, 加 Pembrolizumab 200 mg 每 3 周 1 次,≥3 级毒性率为 16%,最常见不良事件(adverse event, AE)是脂肪酶的增加^[14]。当 Epacadostat 联合 Nivolumab (ECHO-204),最常见的 ≥3 级的 AE 是皮疹(10%~12%)^[13]。从早期的 ORR 数据分析 Pembrolizumab

与 Epacadostat 联合适用于较大人群的研究,并且 PD-L1 是一个独立的因素,这种策略或许对那些可能没有对免疫治疗产生反应的患者有效。

3 免疫治疗联合 B7-H3

B7-H3 (CD276) 是一种膜糖蛋白, B7 家族的免疫调节配体。它在抗原提呈细胞上表达,最新的数据揭示了其在抑制 T 细胞和免疫逃逸中的作用^[15-17]。此外, B7-H3 参与肿瘤进展,包括入侵和迁移,血管生成和基因调控。B7-H3 过表达在肺癌、乳腺癌、脑癌、肾癌和前列腺癌,提示预后差。B7-H3 在肿瘤细胞上的选择性表达使其成为有吸引力的靶点。MGA271 (Enoblituzumab) 是 IgG1 单克隆抗体靶向药物,在第一阶段治疗多种类型肿瘤的临床试验报告显示耐受性和肿瘤缩小(12 周时 2%~69%)^[18]。一种抗碘 131 标记的 B7-H3 单克隆抗体通过在肿瘤内部的辐射传递在临床前研究和第一阶段试验中已看到希望。鉴于单药活性的前景以及在免疫途径中的作用,与其他检查点抑制剂联合治疗,例如 Pembrolizumab (NCT 02475213) 和 Ipilimumab (NCT02381314) 正在火热评估中。

4 免疫治疗联合 TIGIT 或 LAG-3

LAG-3 是在活化的 T 细胞上表达的免疫抑制受体。最近的研究显示在肿瘤浸润过程中, LAG-3 和 PD-1 共同表达于淋巴细胞,表明它们可能有助于肿瘤介导的免疫抑制^[19]。表达 LAG-3 的调节性 T 细胞具有增强的抑制活性,而表达 LAG-3 的细胞毒性 CD8⁺ T 细胞具有降低的增殖率和效应细胞因子产生。LAG-3 阻断与 T 细胞细胞毒活性的恢复有关,这种作用与 PD-1 阻断有协同作用^[20]。拮抗性 LAG-3 药物与抗 PD-1 和(或)抗 CTLA-4 疗法组合的多项临床试验目前也在如火如荼进行中。与 LAG-3 一样, TIGIT 是一种淋巴细胞表达的具有抑制作用的免疫受体。据推测 TIGIT 可以抑制免疫细胞在肿瘤免疫周期的多个环节,通过预防最初的肿瘤细胞死亡和释放肿瘤细胞抗原,抑制树突状细胞和协同刺激能力, TIGIT⁺ T 细胞抑制 CD8⁺ T 细胞效应^[21]。因此抑制 TIGIT 可以增加抗肿瘤 T 细胞的效应。TIGIT 抑制剂仍处于早期开发阶段,但经调查至少有 2 种药物 (MTIG7192A, OMP-313M32) 在第一阶段试验中。

5 免疫治疗联合血管内皮生长因子(VEGF)

VEGF 被证明通过组织重塑和纤维化防治肿瘤的免疫浸润来发挥免疫抑制作用。因此, VEGF 抑制也已成为抗肿瘤免疫应答的潜在策略^[22-23]。不

幸的是,在患有黑素瘤的患者中 VEGF 受体(VEGFR)酪氨酸激酶抑制剂(TKI)Sunitinib 联合 Tremelimumab 的早期试验出现了意想不到的急性肾损伤的毒性^[24]。最近的一项研究表明,Bevacizumab 联合 Ipilimumab 的耐受性更好,疾病控制率为 67.4%,相关分析显示其可激活免疫系统并加快淋巴细胞运输^[25]。靶向 VEGF 或 VEGFR 的药物,包括 Bevacizumab 和 Ramucirumab,这种联合免疫治疗的临床试验目前正在招募患者,这是一种探索且具有前景的尝试。

6 免疫治疗联合靶向治疗

用 BRAF 或 BRAF/MEK 抑制剂治疗的 BRAF 突变转移性黑色素瘤患者在治疗后发现 CD8⁺ T 细胞浸润增加和 PD-1/PD-L1 上调,提示靶向治疗和免疫治疗两者之间存在潜在的协同作用^[26]。在 EGFR 突变人群中结合免疫检查点抑制剂进行了研究。尽管 Osimertinib 与 Savolitinib(MET 抑制剂)、Selumetinib(1/2 MET 抑制剂)的组合是安全的,但 Durvalumab 和 Osimertinib 联合会增加 38% 肺间质性疾病的发生率,导致该研究早期即被停止^[27]。其他 EGFR 和 PD-1/PD-L1 抑制剂联合用药的毒性也有所增加。Erlotinib 联合 Nivolumab 的 3~4 级毒性率为 24%,Gefitinib 加 Durvalumab 的 3~4 级转氨酶增加为 40%~70%^[12,28]。鉴于 EGFR 抑制剂与检查点阻断剂相结合的潜在免疫调节作用,其组合也在 EGFR 野生型患者中进行了研究。在 Pembrolizumab 和 Necitumumab 的 I 期研究中,61 例 NSCLC 患者用该组合治疗。截至 2017 年 9 月,ORR 为 23.4%,PFS 为 4.1 个月。该研究中有一半的患者为 PD-L1 染色阴性,这也与较低的 ORR(4 例患者,12.5%)相对应。具有弱至强阳性 PD-L1 的患者具有较高的 ORR(分别为 25% 和 40%)。这仅基于在这些组中作出反应的 7 例患者,因此 PD-L1 对结果的影响仍有待确定^[29]。目前还没有足够的证据支持使用肿瘤免疫治疗联合靶向治疗。该组合的临床疗效并不明显,其毒性仍然是一个讨论话题。

7 展望

新型免疫靶点与免疫检查点抑制剂相结合,有可能为更多患者带来免疫治疗的福音。尽管这些组合的疗效令人鼓舞,但还需要在更大范围的人群研究中进行验证。反应率越高,毒性越大,与治疗相关的不良事件发生的风险也越大。预测哪些患者可能受益于联合免疫治疗并避免严重的不良事件目前仍然是一个难题。尽管越来越多的免疫治疗方式得到 FDA 的批准,但针对 NSCLC 的治仍还需一段时间的

探索。肿瘤的联合免疫治疗模式成本昂贵,其成本高于所带来的受益。虽然联合免疫疗法无法帮助每一例患者,但这些创新策略将为许多 NSCLC 患者带来希望。

参考文献

- [1] Smyth MJ, Dunn GP, Schreiber RD. Cancer immunosurveillance and immunoeediting: the roles of immunity in suppressing tumor development and shaping tumor immunogenicity[J]. *Adv Immunol*, 2006, 90: 1-50.
- [2] Parry RV, Chemnitz JM, Frauwirth KA, et al. CTLA-4 and PD-1 receptors inhibit T-cell activation by distinct mechanisms[J]. *Mol Cell Biol*, 2005, 25(21): 9543-9553.
- [3] Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-smallcell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(11): 1497-1508.
- [4] Larkin J, Hodi FS, Wolchok JD. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(13): 1270-1271.
- [5] Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(14): 1345-1356.
- [6] Antonia SJ, Gettinger S, Goldman J, et al. Safety and efficacy of first-line nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558, ONO-4538) and ipilimumab in non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. *Int J Radiat Oncol*, 2014, 90(5S): 32-33.
- [7] NCT02453282. Phase III open label first line therapy study of ME-DI 4736 [Durvalumab] with or without tremelimumab versus SOC in non small-cell lung cancer (NSCLC)[OL]. [2018-06-07]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02453282>.
- [8] NCT02542293. Study of 1st line therapy study of durvalumab with tremelimumab versus SoC in non small-cell lung cancer (NSCLC)[OL]. [2018-06-07]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02542293?term=NCT02542293&rank=1>.
- [9] Herbst RS, Gandara DR, Hirsch FR, et al. Lung master protocol (lung-MAP)—a biomarkerdriven protocol for accelerating development of therapies for squamous cell lung cancer: SWOG S1400[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(7): 1514-1524.
- [10] Gubens MA, Sequist LV, Stevenson J, et al. Phase I/II study of pembrolizumab (pembro) plus ipilimumab (ipi) as second-line therapy for NSCLC: KEYNOTE-021 cohorts D and H[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(15S): 346.
- [11] Burris HA, Gordon MS, Hellmann MD, et al. A phase Ib dose escalation study of combined inhibition of IDO1 (GDC-0919) and PD-L1 (atezolizumab) in patients (pts) with locally advanced or metastatic solid tumors[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(15S): 105-106.
- [12] Hamid O, Gajewski TF, Frankel AE, et al. 12140- Epcadostat plus pembrolizumab in patients with advanced melanoma: phase 1 and 2 efficacy and safety results from ECHO-202/KEYNOTE-037[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(5S): v428-v448
- [13] Epcadostat Shows Value In Two SCCHN Trials[J]. *Cancer Dis-*

- cov, 2017, 7(9): OF2.
- [14] Gangadhar TC, Schneider BJ, Bauer TM, et al. Efficacy and safety of epacadostat plus pembrolizumab treatment of NSCLC: preliminary phase I/II results of ECHO - 202/KEYNOTE - 037[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(15S): 9014
- [15] Vigdorovich V, Ramagopal UA, Lazar - Molnar E, et al. Structure and T cell inhibition properties of B7 family member, B7 - H3 [J]. *Structure*, 2013, 21(5): 707 - 717.
- [16] Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(4): 252 - 264.
- [17] Chen C, Shen Y, Qu QX, et al. Induced expression of B7 - H3 on the lung cancer cells and macrophages suppresses T - cell mediating anti - tumor immune response[J]. *Exp Cell Res*, 2013, 319(1): 96 - 102.
- [18] Powderly J, Cote G, Flaherty K, et al. Interim results of an ongoing Phase I, dose escalation study of MGA271 (Fc - optimized humanized anti - B7 - H3 monoclonal antibody) in patients with refractory B7 - H3 - expressing neoplasms or neoplasms whose vasculature expresses B7 - H3 [J]. *J Immunother Cancer*, 2015, 3(2S): 08.
- [19] Grosso JF, Goldberg MV, Getnet D, et al. Functionally distinct LAG - 3 and PD - 1 subsets on activated and chronically stimulated CD8 T cells [J]. *J Immunol*, 2009, 182(11): 6659 - 6669.
- [20] Woo SR, Turnis ME, Goldberg MV, et al. Immune inhibitory molecules LAG - 3 and PD - 1 synergistically regulate T - cell function to promote tumoral immune escape [J]. *Cancer Res*, 2012, 72(4): 917 - 927.
- [21] Manieri NA, Chiang EY, Grogan JL. TIGIT: a key inhibitor of the cancer immunity cycle [J]. *Trends Immunol*, 2017, 38(1): 20 - 28.
- [22] Kandalaf LE, Motz GT, Busch J, et al. Angiogenesis and the Tumor Vasculature as Antitumor Immune Modulators: the role of vascular endothelial growth factor and endothelin [J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2011, 344: 129 - 148.
- [23] Ott PA, Hodi FS, Buchbinder EI. Inhibition of Immune Checkpoints and Vascular Endothelial Growth Factor as Combination Therapy for Metastatic Melanoma: An Overview of Rationale, Preclinical Evidence, and Initial Clinical Data [J]. *Front Oncol*, 2015, 5: 202.
- [24] Rini BI, Stein M, Shannon P, et al. Phase 1 dose - escalation trial of tremelimumab plus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma [J]. *Cancer*, 2011, 117(4): 758 - 767.
- [25] Hodi FS, Lawrence D, Lezcano C, et al. Bevacizumab plus ipilimumab in patients with metastatic melanoma [J]. *Cancer Immunol Res*, 2014, 2(7): 632 - 642.
- [26] Frederick DT, Piris A, Cogdill AP, et al. BRAF inhibition is associated with enhanced melanoma antigen expression and a more favorable tumor microenvironment in patients with metastatic melanoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(5): 1225 - 1231.
- [27] Ahn MJ, Yang J, Yu H, et al. 136O: osimertinib combined with durvalumab in EGFR - mutant non - small cell lung cancer: results from the TATTON phase Ib trial [J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(4 S): 115.
- [28] Gettinger S, Chow LQ, Borghaei H, et al. Safety and response with nivolumab (anti - PD - 1; BMS - 936558, ONO - 4538) plus erlotinib in patients (pts) with epidermal growth factor receptor mutant (EGFR MT) advanced non - small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *Int J Radiat Oncol*, 2014, 90(5S): 34 - 35.
- [29] Besse B, Garrido P, Puente J, et al. Efficacy and safety of necitumumab and pembrolizumab combination therapy in stage IV nonsquamous non - small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(1S): 397.

(收稿日期:2018 - 10 - 09 编辑:杜冠辉)