·综 述·

免疫检查点抑制剂在肺癌治疗中的应用研究进展

魏智民,陈寅,焦顺昌*
(解放军总医院肿瘤内科,北京 100853)

【摘 要】 免疫检查点抑制剂是一类针对细胞程序性死亡受体1(PD-1)、程序性死亡配体1(PD-L1)以及毒性T淋巴细胞抗原4(CTLA-4)的人源化单克隆抗体药物。在非小细胞肺癌患者的治疗方面,免疫检查点抑制剂表现出了显著且更加持久的疗效。本文就当前这类药物在肺癌治疗中的作用机制、临床研究最新进展以及相关生物标志物的预后和预测作用进行综述。
【关键词】 生物标志物;免疫检查点;免疫治疗;肺癌
【中图分类号】 R563 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2018.05.086

Research advances of immune checkpoint inhibitors in treatment of lung cancer

WEI Zhi-Min, CHEN Yin, JIAO Shun-Chang*
(Department of Oncology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【Abstract】 Immune checkpoint inhibitors are fully humanized monoclonal antibodies, which mainly target programmed death-1 (PD-1), programmed death ligand-1 (PD-L1) and cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 (CTLA-4). The inhibitors are approved for the treatment of patients with non-small cell lung cancer with effective and durable responses. This review summarized the mechanism and the clinical progress of these drugs in treatment of lung cancer, and the prognostic and predictive roles of related biomarkers.
【Key words】 biomarkers; immune checkpoints; immunotherapy; lung cancer
This work was supported by the National High Technology Research and Development Program of China (863 Program) (2014AA022206).
Corresponding author: JIAO Shun-Chang, E-mail: jiaosc@vip.sina.com

在我国,肺癌在男性中的发病率和病死率均占所有恶性肿瘤的第1位,在女性中的发病率占第2位,病死率占第1位。肺癌的恶性程度较高,超过60%的患者在确诊时已属中晚期,因此失去了手术的机会。在所有肺癌患者中,约有85%的患者属于非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer,NSCLC)。对于无驱动基因突变的晚期NSCLC患者,以铂类为基础的化疗是既往一线治疗的标准方案。遗憾的是这部分患者的5年生存率不足10%。只有15%~20%的晚期NSCLC患者含有驱动基因的突变,这些患者往往可以从靶向治疗中获益,但大多数患者最终亦会产生耐药性[1]。

研究表明,免疫系统与肿瘤之间相互作用导致的肿瘤免疫逃逸是肿瘤发展的一个关键因素。在肿瘤局部的微环境之中,不同的免疫细胞在抗肿瘤反应以及肿瘤的发生、发展过程中扮演着复杂的角色。在这些免疫细胞之中,与肿瘤关系密切并且对肿瘤杀伤能力最强的是T淋巴细胞。当T淋巴细胞识别肿瘤抗原后,会迅速增殖和分化,最终成为效应T细胞,从而实现杀灭肿瘤的作用。在T淋巴细胞识别肿瘤抗原的过程中,免疫检查点信号通路具有极其重要的作用。近年来,针对免疫检查点信号特别是细胞程序性死亡受体1(programmed death-1,PD-1)和程序性死亡配体1(programmed death ligand-1,PD-L1)通路药物的成功研制,改变了许多恶性肿瘤的临床治疗模式。基于这些药物的免疫疗法,能使患者明显获益;与常规治疗方式相比,该免疫疗法的疗效更加持久[2]。至今已有3种针对PD-1/PD-L1通路的药物被美国食品和药品管理局(Food and Drug Administration,FDA)批准上市:纳武单抗 Opdivo(Nivolumab)、派姆单抗 Keytruda(Pembrolizumab)以及阿特朱单抗 Tecentriq(Atezoli-

收稿日期:2018-01-01;修回日期:2018-03-30
基金项目:国家高新技术研究发展计划(863计划)(2014AA022206)
通信作者:焦顺昌,E-mail:jiaosc@vip.sina.com

zumab)。随着研究不断深入,PD-1/PD-L1 单抗在晚期 NSCLC 的治疗中已被证实有效,目前已作为一线治疗方案使用。不过,在所有接受 PD-1/PD-L1 单抗治疗的患者中,依然只有少数(20%~30%)患者显示出疗效,加上高昂的价格以及难以预知的毒副作用,使得 PD-1/PD-L1 单抗的应用受到一定的限制。除此之外,关于肺癌疫苗、细胞因子治疗以及过继细胞治疗亦有不少研究报道,本文就当前肺癌免疫治疗的研究进展与遇到的问题进行总结,希望能为肺癌的治疗提供一定的理论根据。

1 免疫检查点信号通路

就目前的研究来看,肿瘤免疫治疗主要基于以下几种原理。(1)增强抗原提呈细胞(antigen-presenting cell, APCs)和 T 淋巴细胞对肿瘤抗原的识别;(2)免疫反应的增幅;(3)解除免疫细胞的抑制作用,促进抗肿瘤免疫反应。无论采用何种方式来增强抗肿瘤的免疫反应,都必须以识别肿瘤抗原为前提。抗原的识别主要依赖于细胞表面的主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)分子。当 MHC 分子与抗原结合形成复合物之后,便能被 T 细胞表面的特异性受体(T-cell receptor, TCR)识别,并激活一系列的免疫反应。在这个过程之中,T 细胞的激活以及增殖受到多种复杂机制调控,有正向亦有负向的调控。机体总是在尽可能地维持这 2 种调控方式的动态平衡,既要证机体对于病原体产生正常的免疫反应,又要防止产生的免疫反应过于激烈、导致自身免疫疾病。肿瘤可以利用多种机制实现免疫逃逸,如遗传或表观遗传修饰、在肿瘤微环境中表达免疫抑制性的细胞因子如白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)和肿瘤坏死因子-β(tumor necrosis factor-β, TNF-β),或诱导激活 T 细胞抑制的信号通路等。抑制 T 细胞的免疫抑制信号由免疫检查点分子调控,其中包括已经作为药物靶点的白细胞分化抗原 28(cluster of differentiation 28, CD28)/细胞毒 T 淋巴细胞抗原 4(cytotoxic T-lymphocyte antigen-4, CTLA-4)和 PD-L1/PD-1,以及其他潜在的药物靶点如 CD276、T 细胞免疫球蛋白黏蛋白分子 3(T cell immunoglobulin and mucin domain 3, TIM3)、T 细胞活化的免疫球蛋白抑制 V 型结构域(V-domain immunoglobulin suppressor of T-cell activation, VISTA)以及淋巴细胞活化基因 3(lymphocyte-activation gene 3, *LAG3*)等。CTLA-4 分子主要表达在 T 细胞表面,亦有一些在其他免疫细胞如 B 淋巴细胞表面表达。CTLA-4 与共刺激分子 CD28 竞争性结合 APCs 表面相同的配体 B7-1(CD80)和 B7-2(CD86),继而对免疫反应实现负向调控[3]。在众多临床试验研究之中,CTLA-4 单克隆抗体已经显示出良好的抗肿瘤效果,其不仅通过抑制 CTLA-4 而激活 T 细胞达到抗肿瘤目的,还能抑制微环境之中的调节性 T 细胞(T-regs)从而实现抗肿瘤的效果[4]。PD-1 主要表达于激活和耗竭的 T 细胞表面,是一种免疫抑制分子,可以接收来自其配体 PD-L1、PD-L2 的免疫抑制信号。在其他免疫细胞如 B 淋巴细胞、自然杀伤(natural killer, NK)细胞和骨髓来源的抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)表面亦有表达。在肿瘤微环境中,T 细胞表面的 PD-1 与肿瘤细胞表面的配体相互作用,使 T 细胞不能对肿瘤产生正常的免疫反应,因此,许多肿瘤细胞表面会过表达 PD-L1 来抑制 T 细胞的免疫反应,从而实现免疫逃逸。

2 免疫检查点治疗

2.1 抗 CTLA-4 治疗

CTLA-4 抑制剂是临床最早开展研究的免疫检查点抑制剂。激活细胞毒性 T 淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)需要 T 细胞受体与 MHC-肽复合物相结合,同时必须通过 CD28/B7 通路介导的共刺激信号参与[5]。CTLA-4 蛋白与 CD28 竞争性结合 B7,对 CTL 的激活产生负向调控作用。CTLA-4 抑制剂能与 CTLA-4 蛋白结合,从而阻断 CTLA-4 的免疫抑制作用,激活 CTL 实现抗肿瘤免疫反应。同样,对于 CTLA-4 蛋白抑制引起的免疫激活亦会导致一系列不良反应,包括肺炎、结肠炎、皮炎、肝炎、内分泌疾病以及神经性病变。

Ipilimumab 是完全针对 CTLA-4 蛋白的人源化单克隆抗体,与化疗相比,Ipilimumab 能够明显改善转移性黑色素瘤患者的总生存期(overall survival, OS),因此被批准用于治疗晚期黑色素瘤[6]。在一项随机双盲的多中心Ⅱ期临床试验中,204 例未接受化疗的晚期 NSCLC 患者,被随机分为 3 组。(1)对照组:6 个周期紫杉醇(175 mg/m^2)+卡铂+安慰剂;(2)同步治疗组:4 个周期的 Ipilimumab(10 mg/kg)+紫杉醇+卡铂后,接 2 个周期的安慰剂+紫杉醇+卡铂;(3)逐步治疗组:2 个周期的安慰剂+紫杉醇+卡铂后,接 4 个周期的 Ipilimumab+紫杉醇+卡铂。每周期的治疗均采取静脉注射,时长不超过 3 周,总时长不超过 18 周。符合条件的患者继续 1 次/12周的 Ipilimumab 或安慰剂维持治疗。实验结果显示,逐步治疗组、同步治疗组和对照组的中位

免疫相关无进展生存期(immune-related progression-free survival,irPFS)分别为5.7、5.5和4.6个月,中位OS分别为12.2、9.7和8.3个月。逐步治疗组与同步治疗组相比,其irPFS的改善具有统计学意义,但在OS方面的改善无统计学意义。此外,Ⅲ和Ⅳ级的免疫相关不良反应(immune-related adverse events,irAEs)包括结肠炎、肝炎和垂体炎,其发生率分别为15%、20%和6%,这从侧面说明了使用Ipilimumab治疗时,需要监测免疫状态以防止发生严重副反应[7]。另一项类似的Ⅱ期临床试验主要针对的是广泛期小细胞肺癌患者,共130例,其用药剂量与分组皆和前一个临床试验相仿。从实验结果来看,逐步治疗组、同步治疗组和对照组的中位irPFS分别为6.4、5.7和5.3个月,依然具有统计学意义。中位OS分别为12.9、9.1和9.9个月,Ⅲ和Ⅳ级的irAEs比例分别为17%、21%和9%,包括结肠炎、肝炎以及皮疹[8]。以上2个临床试验结果表明,Ipilimumab在晚期NSCLC以及小细胞肺癌的治疗中,发挥着类似作用,但具体机制尚不明确。

Tremelimumab是另一种人源化的CTLA-4的IgG2单克隆抗体。一项关于Tremelimumab在晚期黑色素瘤一线治疗中的大型Ⅲ期临床试验显示,与化疗相比,Tremelimumab不能改善患者的中位无进展生存期(progression-free survival,PFS)以及中位OS,并且客观缓解率(objective response rate,ORR)亦无明显增高。尽管有一些患者表现出了较持久的效果,但总体看来,Tremelimumab在晚期黑色素瘤中更多表现出的是维持作用,而不是缓解[9]。另一项关于Tremelimumab的Ⅱ期临床实验取得了类似的结果,87例晚期NSCLC患者在经历4个周期铂类化疗后,分成Tremelimumab治疗组和最佳支持治疗组,结果显示,Tremelimumab治疗组没有改善PFS。大约有20%的患者在接受Tremelimumab治疗后出现了Ⅲ~Ⅳ级的irAEs,其中有一半的患者是结肠炎。除此之外,一项关于Tremelimumab联合抗PD-L1疗法在NSCLC中的临床试验研究正在进行(NCT02000947),另一项关于Tremelimumab联合吉非替尼治疗NSCLC的临床试验已经完成(NCT02040064),但结果尚未公布。

2.2 抗PD-1治疗

PD-1受体及其2个配体[PD-L1(B7-H1)和PD-L2(B7-DC)]对T细胞的激活具有负向调控作用。PD-1受体属于跨膜蛋白,常表达于T细胞、B细胞、NK T细胞、激活的单核细胞以及树突细胞(dendritic cell,DC)表面。而PD-L1常表达于单核细胞、肺组织、血管内皮细胞、间充质干细胞、角质细胞以及活化的T细胞。近一半NSCLC患者的癌细胞中亦表达PD-L1,并且表达量高的患者常常预后较差。肺癌组织的PD-L1高表达常常伴随高水平的T细胞浸润,这往往意味着具有抗肿瘤效应的T细胞耗竭。肺癌细胞则凭借这一点避开免疫系统的监视,免于被清除[10]。这亦并非全无益处:高水平浸润的淋巴细胞可能有助于将诱导的T细胞激活限制于肿瘤微环境中,从而减少系统的免疫相关毒性。当PD-1受体与其配体相结合后,可通过下调磷脂酰肌醇3-激酶信号通路,减少诸如干扰素-γ(interferon-γ,IFN-γ)之类的细胞因子分泌,从而抑制T细胞激活。抗PD-1的免疫疗法正是通过阻断PD-1与其配体的相互作用激活T细胞,产生免疫应答。

纳武单抗(Nivolumab)是最早被FDA批准上市的针对PD-1受体的人源化单克隆抗体,也是该类抗体中最早进行NSCLC相关临床研究的抗体。在一项包含NSCLC、晚期黑色素瘤以及肾细胞癌患者的Ⅰ期临床试验中,Nivolumab的总反应率分别为18%、27%和28%。该临床试验首次提出了PD-L1表达与PD-1单抗疗效相关这一概念,为之后的临床研究奠定了基础。在另一项验证Nivolumab安全性的Ⅰ期临床试验中,再次验证了PD-1单抗在NSCLC中的效果。129例已接受过化疗的晚期NSCLC患者,均分成3组,分别接受1、3及10 mg/kg的Nivolumab治疗,总中位OS为9.9个月,3年总生存率为18%,而总ORR为17%[11]。尽管该试验显示出的ORR以及3年OS比例均不算高,但对于化疗失败的晚期NSCLC患者而言,Nivolumab确实能让部分患者获益。在2项标志性的临床试验(CheckMate-017以及CheckMate-057)中,研究发现与多西他赛相比,Nivolumab可以改善PFS和OS[12,13]。CheckMate-017是针对已接受铂类化疗的晚期鳞状NSCLC患者的Ⅲ期临床试验,目的是研究Nivolumab以及多西他赛是否能使这些患者获益。这项研究中,Nivolumab组与多西他赛组患者1年生存率分别为42%和24%,Nivolumab组中位OS与中位PFS分别是9.2和3.5个月,优于多西他赛组(6和2.8个月)。此外,Nivolumab组患者的ORR高于多西他赛组(20% *vs* 9%);Nivolumab组不良反应率明显低于多西他赛组(7% *vs* 55%)[13]。基于此,FDA在2015年3月批准Nivolumab用于难治或复发的晚期鳞状NSCLC的二线治疗。CheckMate-057与CheckMate-017类似,区别在于考察对象是非

鳞状 NSCLC 患者。试验结果显示，Nivolumab 组1年生存率高于多西他赛组（51% *vs* 37%），并且 Nivolumab 组中位 OS 亦优于多西他赛组。同年10月，FDA 批准 Nivolumab 用于难治或复发的晚期非鳞状 NSCLC 二线治疗。通过这2项临床试验，再次证明了 PD-L1 表达量在抗 PD-1 治疗中的重要性。尽管 PD-L1 阳性率的高低并不是使用 PD-1 单抗的先决条件，但 PD-L1 阳性率高的患者往往具有更好的效果。

派姆布罗珠单抗（Pembrolizumab）是另一种人源化的 IgG4 抗 PD-1 抗体，对 NSCLC 有效。KEYNOTE-001 是一项对495例晚期 NSCLC 患者进行不同剂量 Pembrolizumab 治疗的大型Ⅰ期临床试验，同时评估了 PD-L1 的表达量对于疗效的预测作用。通过免疫组织化学评估 PD-L1 的表达量，阳性率高低被定义为：≥50%（强阳性）、1% ~49%（弱阳性）或<1%（不表达）。在最初筛选的1143例患者中，有824例可以接受评估，其中≥50%、1% ~49%和<1%的比例分别为23.2%、37.6%以及39.2%。实验结果显示，患者 ORR 为19.5%，中位 OS 为12个月，PD-L1 的阳性率与生存时间正相关。PD-L1 阳性率≥50%患者的中位 PFS 以及 OS 均明显高于PD-L1阳性率1% ~49%及<1%患者[14]。随后的一项Ⅱ/Ⅲ期临床试验（KEYNOTE-10）比较了 Pembrolizumab 与多西他赛在化疗进展后晚期 NSCLC 患者中的疗效，与其他临床试验不同的是，该项研究要求患者有≥1%的 PD-L1 表达。试验结果显示，Pembrolizumab 组与多西他赛组中位 OS 分别为10.2和8.5个月；中位 PFS 分别为3.9和4.0个月。而 PD-L1 阳性率>50%的患者，其中位 OS 和中位 PFS 为14.9和5.0个月。由此可见，PD-L1强阳性的患者，使用 Pembrolizumab 治疗获益更明显[15]。另一项关于 Pembrolizumab 的Ⅲ期临床试验（Keynote-024）亦显示了抗 PD-1 在晚期 NSCLC 一线治疗中的潜力。305例未接受过治疗的 PD-L1 强阳性晚期 NSCLC 患者参与了本次临床试验，结果显示，Pembrolizumab 组中位 PFS 明显优于化疗组（10.3 *vs* 6.7个月），Pembrolizumab 组与化疗组生存期达到6个月的患者比例分别是80.2%和72.4%，表明 Pembrolizumab 可以降低死亡风险。此外，Pembrolizumab组的总反应率高于化疗组（44.8% *vs* 27.8%），Ⅲ级以上不良反应率明显低于化疗组（26.6% *vs* 53.3%）[16]。基于以上临床数据，2016年10月，FDA 批准了 Pembrolizumab 用于晚期 NSCLC（PD-L1 强阳性）的一线治疗，这是抗 PD-1 治疗的一次重大突破。

2.3 抗 PD-L1 治疗

抗 PD-L1 的治疗原理类似于抗 PD-1 的治疗，主要是通过阻断肿瘤组织表面表达的 PD-L1 与微环境中浸润 T 细胞表面 PD-1 结合而发生作用。最初认为阻断 PD-1 与阻断 PD-L1 所产生的效果类似，但一系列理论研究表明，两者所导致的抗肿瘤效果以及毒性并不相同。因此，针对何种途径阻断 PD-1/PD-L1 更好目前尚无定论。BMS-936559 是第一个开展 NSCLC 相关研究的 PD-L1 单抗。在一项关于 BMS-936559 的Ⅰ期临床试验中，49例参与试验的患者接受了不同剂量的 BMS-936559 治疗，总的 ORR 为10%[17]，尽管因严重的副反应停止了开发，仍为后续 NSCLC 的抗 PD-L1 治疗奠定了基础。

阿特朱单抗（Atezolizumab）是一种人源化靶向 PD-L1 的 IgG1 单克隆抗体。在一项包含黑色素瘤、肾细胞癌和 NSCLC 患者的Ⅰ期临床试验中，Atezolizumab 首次证明了其在治疗 NSCLC 方面的潜力，总的 ORR 为21%[18]。在之后的一项开放式Ⅱ期临床试验中，287例接受铂类化疗后进展的晚期 NSCLC 患者被分为2组，分别接受 Atezolizumab 以及多西他赛治疗。结果显示，Atezolizumab 组中位 OS 明显优于多西他赛组（12.6 *vs* 9.7个月）[19]。后续研究还发现，患者效应 T 细胞 IFN-γ 相关基因高表达可以显著提高 Atezolizumab 治疗的总生存率，由此可见，IFN-γ 在抗 PD-L1 治疗中发挥了重要作用。在另一项类似的Ⅲ期临床试验中，Atezolizumab 组和多西他赛组患者的中位 OS 分别为13.8和9.6个月，并且对于 PD-L1 强阳性的患者，中位 OS 的改善更加明显（15.7 *vs* 10.3个月），提示 PD-L1 的表达量能有效预测抗 PD-L1 治疗的效果。有趣的是，PD-L1 阴性患者的中位 OS 亦有明显的改善，实验组和对照组中位 OS 分别为12.6和8.9个月[20]。基于上述临床疗效数据，FDA 于2016年4月批准 Atezolizumab 用于晚期 NSCLC 的二线治疗。

Durvalumab 是一种靶向 PD-L1 高亲和力的人源化 IgG1κ 单克隆抗体，于2017年5月被 FDA 批准上市，用于治疗晚期膀胱癌，而其在 NSCLC 中的研究从未间断。在一项随机Ⅲ期临床试验中，709例接受2~3个周期放化疗后疾病无进展的晚期 NSCLC 患者按照2∶1的比例分成2组，分别接受 Durvalumab 与安慰剂的治疗。结果显示，治疗组与对照组的中位 PFS 分别为16.8和5.6个月[21]。另一项关于 Durvalumab 单药与 Durvalumab 联合 Tremelimumab 的Ⅲ期临床试验正在进行中。

2.4 联合治疗

尽管目前可以通过阻断免疫检查点受体CTLA-4或PD-1与其配体结合来实现抗肿瘤免疫反应的激活,但仅仅抑制CTLA-4时,微环境中的PD-1/PD-L1却仍然可以被激活,反之亦然。这一机制可能会削弱单一免疫检查点抑制剂的治疗效果。抗CTLA-4治疗与抗PD-1治疗所产生的免疫反应并不相同:抗PD-1/PD-L1治疗的靶向是APCs;而抗CTLA-4治疗的靶向是效应T细胞。因此,同时抑制2条信号通路可能弥补彼此的不足。一项关于Nivolumab联合Ipilimumab在晚期NSCLC一线治疗中的Ⅰ期临床试验纳入了46例未接受化疗的患者,结果表明,接受联合治疗后,患者ORR为22%[22]。而另一项评价该联合治疗的Ⅲ期临床试验(NCT02477826)正在进行中。此外,在一项关于Durvalumab联合Tremelimumab的Ⅰ期临床试验中,在不考虑PD-L1阳性率的情况下,患者ORR达到了23%[23]。进一步评价上述组合的Ⅲ期临床试验(NCT02453282,NCT02542293)已陆续启动。

化疗可以杀死肿瘤细胞,释放肿瘤抗原,从而增加肿瘤免疫原性,亦有助于肿瘤抗原提呈。而某些化疗方式亦可以通过增加肿瘤突变负荷来提高免疫治疗的效果[24]。此外,有研究发现免疫治疗可以逆转化疗的耐药性。因此,免疫检查点抑制剂与化疗可以相互补充。一项Ⅱ临床试验(Keynote-021)报道了Pembrolizumab联合卡铂和培美曲塞可以将患者ORR从29%提高到55%[25]。基于该项临床试验数据,FDA于2017年5月批准Pembrolizumab联合卡铂和培美曲塞用于晚期非鳞状NSCLC的一线治疗。而有关上述组合的Ⅲ期临床试验(NCT02578680,NCT02775435)正在进行中。

3 免疫检查点抑制剂相关生物标志物

免疫检查点抑制剂的出现,改变了传统的肿瘤治疗策略,给肿瘤患者带来更多机会。但是,在晚期NSCLC患者中,总体有效率不足30%,这主要是因为没有确切的指标来筛选适合免疫治疗的患者。因此,寻找能预测疗效的生物标志物就变得十分重要。

由于PD-L1高阳性率常伴随高水平的T淋巴细胞浸润[19],因此,最初认为PD-L1的表达量可能与治疗效果相关。PD-L1阳性率>50%可作为Pembrolizumab在NSCLC一线治疗中的参考指标。尽管使用免疫组织化学的方法可以评估微环境中PD-L1的表达,但大量临床试验证明,PD-L1高阳性率的患者往往具有更好的效果,却无法解释为何PD-L1阴性的患者亦能获益[26]。不同操作者、不同来源的抗体以及不同状态的样本等多种因素使得所测出的PD-L1表达存在较大差异[27]。因此,建立一套标准的、客观的测定PD-L1的实验方法至关重要。

肺癌常表达多种肿瘤抗原,属于免疫原性高的肿瘤。Rizvi等[28]研究表明,具有高肿瘤突变负荷(tumor mutation burden,TMB)的NSCLC患者在接受Pembrolizumab治疗后,其持续响应时间可以超过6个月。后续研究表明,除了高TMB,瘤内异质性(intratumoral heterogeneity,ITH)与检查点治疗的效果亦有密切关系。McGranahan等[29]发现,同时具有高TMB以及低ITH特点的患者更能从免疫治疗中获益。目前,高TMB已经成为免疫检查点抑制剂治疗中另一个重要的考察指标。

最近,瑞士苏黎世大学的研究人员借助先进的质谱流式细胞技术,从患者的外周血中标记出一类特殊的细胞,即CD14+CD16HLA-DRhi单核细胞。研究人员发现,在接受PD-1抑制剂治疗的黑色素瘤患者中,有反应的患者其外周血中的CD14+CD16HLA-DRhi单核细胞数量明显高于无反应者[30]。这表明,检测CD14+CD16HLA-DRhi单核细胞在外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell,PBMC)成份中的比例可能成为预测患者对PD-1抑制剂疗法反应的生物标志物。

4 小结

免疫检查点抑制剂的出现,改变了肿瘤治疗的格局,与传统的化疗和靶向治疗相比,其反应时间更为持久。当前,免疫检查点抑制剂遇到的最大困境是总体缓解率偏低,并且治疗费用高昂。因此,寻找有意义的指示疗效的生物标志物显得尤为重要。除PD-L1表达之外,TMB亦逐渐成为一个强有力的指标。综合考虑两者可能比单一指标更能准确预测疗效。除此之外,最近发现的外周血CD14+CD16HLA-DRhi单核细胞比例亦可在免疫检查点抑制剂治疗中预测疗效。相信随着科学技术的不断进步,免疫检查点抑制剂的治疗成本会不断降低,并且生物标志物对于疗效的预测将更为准确,届时,必将为肿瘤患者带来新的希望。

【参考文献】

[1] Lovly CM, Iyengar P, Gainor JF. Managing resistance to EFGR- and ALK-targeted therapies[J]. Am Soc Clin Oncol Educ Book, 2017, 37: 607-618. DOI: 10.14694/EDBK_176251.

[2] Lipson EJ, Forde PM, Hammers HJ, *et al*. Antagonists of PD-1 and PD-L1 in cancer treatment[J]. Sem Oncol, 2015, 42(4):

587－600. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2015.05.013.

[3] Quandt D, Hoff H, Rudolph M, *et al*. A new role of CTLA-4 on B cells in thymus-dependent immune responses *in vivo*[J]. J Immunol, 2007, 179(11): 7316－7324.

[4] Selby MJ, Engelhardt JJ, Quigley M, *et al*. Anti-CTLA-4 antibodies of IgG2a isotype enhance antitumor activity through reduction of intratumoral regulatory T cells[J]. Cancer Immunol Res, 2013, 1(1): 32－42. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-13-0013.

[5] Lesokhin AM, Callahan MK, Postow MA, *et al*. On being less tolerant: enhanced cancer immunosurveillance enabled by targeting checkpoints and agonists of T cell activation[J]. Sci Trans Med, 2015, 7(280): 280－281. DOI: 10.1126/scitranslmed.3010274.

[6] Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, *et al*. Improved survival with Ipilimumab in patients with metastatic melanoma[J]. N Engl J Med, 2010, 363(8): 711－723. DOI: 10.1056/NEJMoa1003466.

[7] Lynch TJ, Bondarenko I, Luft A, *et al*. Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line treatment in stage ⅢB/Ⅳ non-small cell lung cancer: results from a randomized, double-blind, multicenter phase Ⅱ study[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(17): 2046－2054. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.4032.

[8] Reck M, Bondarenko I, Luft A, *et al*. Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line therapy in extensive-disease-small cell lung cancer: results from a randomized, double-blind, multicenter phase 2 trial[J]. Ann Oncol, 2013, 24(1): 75－83. DOI: 10.1093/annonc/mds213.

[9] Ribas A, Kefford R, Marshall MA, *et al*. A phase Ⅲ randomized clinical trial comparing Tremelimumab with standard-of-care chemotherapy in patients with advanced melanoma[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(5): 616－622. DOI: 10.1200/JCO.2012.44.6112.

[10] Johnson DB, Rioth MJ, Horn L. Immune checkpoint inhibitors in NSCLC[J]. Curr Treat Options Oncol, 2014, 15(4): 658－669. DOI: 10.1007/s11864-014-0305-5.

[11] Gettinger SN, Horn L, Gandhi L, *et al*. Overall survival and long-term safety of Nivolumab (antiprogrammed death 1 antibody, BMS-936558, ONO-4538) in patients with previously treated advanced non-small cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(18): 2004－2012. DOI: 10.1200/JCO.2014.58.3708.

[12] Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, *et al*. Nivolumab *versus* docetaxel in advanced nonsquamous non-small cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2015, 373(17): 1627－1639. DOI: 10.1056/NEJMoa1507643.

[13] Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, *et al*. Nivolumab *versus* docetaxel in advanced squamous-cell non-small cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2015, 373(2): 123－135. DOI: 10.1056/NEJMoa1504627.

[14] Garon EB, Rizvi NA, Hui R, *et al*. Pembrolizumab for the treatment of non-small cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2015, 372(21): 2018－2028. DOI: 10.1056/NEJMoa1501824.

[15] Herbst RS, Baas P, Kim DW, *et al*. Pembrolizumab *versus* docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomized controlled trial[J]. Lancet, 2016, 387(10027): 1540－1550. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01281-7.

[16] Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, *et al*. Pembrolizumab *versus* chemotherapy for PD-L1-positive non-small cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2016, 375(19): 1823－1833. DOI: 10.1056/NEJMoa1606774.

[17] Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, *et al*. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer[J]. N Engl J Med, 2012, 366(26): 2455－2465. DOI: 10.1056/NEJMoa1200694.

[18] Herbst RS, Soria JC, Kowanetz M, *et al*. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients[J]. Nature, 2014, 515(7528): 563－567. DOI: 10.1038/nature14011.

[19] Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, *et al*. Atezolizumab *versus* docetaxel for patients with previously treated non-small cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial[J]. Lancet, 2016, 387(10030): 1837－1846. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00587-0.

[20] Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, *et al*. Atezolizumab *versus* docetaxel in patients with previously treated non-small cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicenter randomised controlled trial[J]. Lancet, 2017, 389(10066): 255－265. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32517-X.

[21] Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, *et al*. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage Ⅲ non-small cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2017, 377(20): 1919－1929. DOI: 10.1056/NEJMoa1709937.

[22] Antonia SJ, Chow L, Juergens R, *et al*. Nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558, ONO-4538) and Ipilimumab in first-line NSCLC: interim phase Ⅰ results[C]. ASCO Annual Meeting, Chicago, 2014.

[23] Antonia S, Goldberg SB, Balmanoukian A, *et al*. Safety and antitumour activity of Durvalumab plus Tremelimumab in non-small cell lung cancer: a multicentre, phase 1b study[J]. Lancet Oncol, 2016, 17(3): 299－308. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00544-6.

[24] Galluzzi L, Zitvogel L, Kroemer G. Immunological mechanisms underneath the efficacy of cancer therapy[J]. Cancer Immunol Res, 2016, 4(11): 895－902. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-16-0197.

[25] Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, *et al*. Carboplatin and pemetrexed with or without Pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study[J]. Lancet Oncol, 2016, 17(11): 1497－1508. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30498-3.

[26] Daud AI, Loo K, Pauli ML, *et al*. Tumor immune profiling predicts response to anti-PD-1 therapy in human melanoma[J]. J Clin Invest, 2016, 126(9): 3447－3452. DOI: 10.1172/JCI87324.

[27] 孙鹏, 徐玉清. 程序性死亡受体1/程序性死亡配体1免疫检测点阻滞剂在实体瘤治疗中的临床研究[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2017, 16(12): 951－955. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2017.12.221.
Sun P, Xu YQ. Clinical researches on programmed death 1/programmed death ligand 1 immunity checkpoint inhibitors in solid tumor therapy[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2017, 16(12): 951－955. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2017.12.221.

[28] Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, *et al*. Cancer immunology: mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer[J]. Science, 2015, 348(6230): 124－128. DOI: 10.1126/science.aaa1348.

[29] McGranahan N, Furness AJ, Rosenthal R, *et al*. Clonal neoantigens elicit T cell immunoreactivity and sensitivity to immune checkpoint blockade[J]. Science, 2016, 351(6280): 1463－1469. DOI: 10.1126/science.aaf1490.

[30] Krieg C, Nowicka M, Guglietta S, *et al*. High-dimensional single-cell analysis predicts response to anti-PD-1 immunotherapy[J]. Nat Med, 2018, 24(2): 144－153. DOI: 10.1038/nm.4466.

(编辑: 吕青远)