



中国临床医学

Chinese Journal of Clinical Medicine

ISSN 1008-6358

CN 31-1794/R

免疫检查点抑制剂的抗肿瘤临床实践与展望

陈若雪, 杜晓静, 安泉林, 曹鑫

引用本文:

陈若雪, 杜晓静, 安泉林, 等. 免疫检查点抑制剂的抗肿瘤临床实践与展望[J]. 中国临床医学, 2021, 28(1): 3-8.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20202381>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

肿瘤免疫检查点抑制剂相关肺炎的管理

The management of tumor immune checkpoint inhibitor related pneumonitis

中国临床医学. 2020, 27(6): 922-925 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20200575>

程序性死亡因子-1抑制剂在血液系统恶性肿瘤治疗中的研究进展

Research progress of programmed death-1 inhibitor in treatment of hematologic malignancies

中国临床医学. 2021, 28(1): 9-15 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20202004>

肿瘤免疫检查点抑制剂联合治疗策略及临床应用

Combination therapy strategy of tumor immune checkpoint inhibitor and its clinical application

中国临床医学. 2020, 27(6): 909-916 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20201041>

免疫检查点抑制剂相关内分泌不良事件

Immune checkpoint inhibitor-related endocrine adverse events

中国临床医学. 2020, 27(6): 931-937 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20200716>

PD-1抑制剂所致甲状腺毒症1例报告

Thyrotoxicosis induced by PD-1 inhibitor: a case report

中国临床医学. 2019, 26(3): 511-513 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20190297>

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20202381

免疫检查点抑制剂的抗肿瘤临床实践与展望

陈若雪¹, 杜晓静^{1,2}, 安泉林¹, 曹 鑫^{1*}

1. 复旦大学附属中山医院实验研究中心, 上海 200032

2. 复旦大学附属闵行医院消化内科, 上海 201199

引用本文 陈若雪, 杜晓静, 安泉林, 等. 免疫检查点抑制剂的抗肿瘤临床实践与展望[J]. 中国临床医学, 2021, 28(1): 3-8.

CHEN R X, DU X J, AN Q L, et al. Immune checkpoint inhibitors in anti-cancer therapy: practice and perspective[J]. Chinese Journal of Clinical Medicine, 2021, 28(1): 3-8.

【摘要】 基于靶向免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)的肿瘤免疫治疗在近 10 年取得了重要进展, 程序性死亡因子-1(PD-1)/程序性死亡因子配体-1(PD-L1)抗体治疗则成为肿瘤治疗领域最具潜力的新型疗法。中国肿瘤学者与发达国家学者基本同步开展的肿瘤免疫疗法的临床实践, 进一步验证了肿瘤免疫治疗的效果。伴随临床应用数据的积累, ICIs 抗肿瘤疗法逐渐暴露出很多不足, 如总体治疗应答率偏低、获得性耐药机制复杂以及免疫相关不良反应(irAEs)多有发生等。这些问题都值得引起相关领域专家重视。本文总结了近年来国内外 ICIs 的临床实践成果, 深入分析了当前 ICIs 疗法面临的挑战, 探讨并提出了改善患者获益的策略。

【关键词】 肿瘤; 免疫检查点抑制剂; PD-1/PD-L1 抗体; 获得性药物耐药; 免疫相关不良反应**【中图分类号】** R 979.5 **【文献标志码】** A

Immune checkpoint inhibitors in anti-cancer therapy: practice and perspective

CHEN Ruo-xue¹, DU Xiao-jing^{1,2}, AN Quan-lin¹, CAO Xin^{1*}

1. Biomedical Research Center, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

2. Department of Gastroenterology, Minhang Hospital, Fudan University, Shanghai 201199, China

【Abstract】 Cancer immunotherapy based on immune checkpoint inhibitors (ICIs) represents the promising advances over the past decade. Demonstrating unprecedented extension of patient survival, antibodies against programmed cell death 1 (PD-1) and its ligand (PD-L1) quickly became the promising novel treatment in anti-cancer therapeutics nowadays. So, immunotherapy of cancer has entered into a new phase. Clinical trials and practices conducted simultaneously by oncologists both in China and the developed countries furtherly proved the clinical efficiency of agents targeting ICIs in treatment of a wide array of cancer types. However, despite the success of ICIs, side effects of antibody targeting ICIs gradually emerged during the widespread use in clinic, including the low overall response rates (ORRs), acquired resistance to these agents, and various immune-related adverse events (irAEs), of which are worthy of attention of the oncologists. This paper summarized the recent progress of ICIs in clinics, discussed the above challenges, and proposed the strategy for increasing benefits of the ICIs therapy.

【Key Words】 cancer; immune checkpoint inhibitors; PD-1/PD-L1 antibody; acquired drug resistance; immune related adverse events

利用人体免疫系统作为肿瘤治疗工具的设想起源于 19 世纪, 但多方面因素导致这一想法未成功

应用于临床实践。20 世纪初期, 肿瘤免疫疗法的概念被再次提出。随着科技发展, 肿瘤免疫疗法——

【收稿日期】 2020-11-17**【接受日期】** 2020-12-14

【基金项目】 上海市科学技术委员会面上项目(20ZR1410400), 复旦大学“卓越 2025”卓学优秀人才计划, 浙江省胰腺肝脏危重性疾病诊治新技术研究重点实验室开放基金。Supported by General Project of Shanghai Science and Technology Commission (20ZR1410400), the Extraordinary 2025 Elite Project of Fudan University, and the Open Funding of Key Laboratory of Diagnosis and Treatment of Severe Hepato-pancreatic Diseases of Zhejiang Province.

【作者简介】 陈若雪, 硕士。E-mail: 20211030054@fudan.edu.cn

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-64041990, E-mail: caox@fudan.edu.cn

尤其是靶向免疫检查点的肿瘤治疗在近 10 年间取得了重要进展,并成为当下肿瘤治疗领域炙手可热的疗法。2011 年,美国食品药品监督管理局(FDA)首次批准免疫检查点细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4(CTLA-4)抑制剂伊匹单抗(ipilimumab)用于不可切除或转移性黑素瘤的治疗,开启了免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)临床实践时代^[1]。基于免疫检查点靶向治疗和嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法(CAR-T)的进步,2013 年, *Science* 将肿瘤免疫疗法评为年度最重要的科学突破。2014 年, FDA 首次批准免疫检查点程序性死亡因子-1 (PD-1) 抑制剂帕博利珠单抗(pembrolizumab)用于不可切除或转移性黑素瘤的治疗,并在 2015 年扩展到晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的治疗^[1],将肿瘤免疫疗法临床实践推向新阶段。2018 年,诺贝尔生理或医学奖被授予美国免疫学家 James Allison 和日本生物学家 Tasuku Honjo,以表彰他们对肿瘤免疫检查点研究的贡献。此外,ICIs 陆续被批准用于多种恶性肿瘤的治疗,展现出良好的临床应用前景^[1]。

2018 年,中国国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)首次批准 PD-1 抑制剂纳武单抗(nivolumab)用于表皮生长因子受体(EGFR)/间变性淋巴瘤激酶(ALK)阴性局部晚期或转移性 NSCLC 的治疗。随后,特瑞普利单抗(toripalimab)作为中国首个本土 PD-1 抑制剂获批用于不可切除或转移性恶性黑素瘤的治疗。此后,中国肿瘤学者与发达国家学者基本同步开展了肿瘤免疫疗法的临床治疗探索与实践。本文总结了近年国内外 ICIs 的临床实践,并探讨 ICIs 面临的挑战及发展方向。

1 ICIs 的药物研发及临床应用

肿瘤细胞表达的信号分子通过与 T 细胞表面的免疫检查点结合,抑制了抗肿瘤 T 细胞活性而造成免疫逃逸。科学家设想通过阻断这一免疫负调节信号通路,达到激活机体免疫系统、清除肿瘤细胞的目的,ICIs 应运而生。当前,ICIs 以单克隆抗体为主。近年来,共 11 种 ICIs 获批用于临床肿瘤治疗,其中研究最成功、不良反应最少的 ICIs 当属 PD-1/程序性死亡因子配体-1(PD-L1)抑制剂^[2-4]。

1.1 帕博利珠单抗 基于 KEYNOTE-002 临床研究结果, FDA 于 2014 年 9 月批准由美国默沙东公

司研发的帕博利珠单抗上市。帕博利珠单抗成为全球首个上市的 PD-1 单抗,适用于晚期恶性黑素瘤的二线治疗。2016 年 10 月, FDA 批准帕博利珠单抗用于 NSCLC 患者的一线治疗,这是 PD-1/PD-L1 单抗首次获批用于癌症患者的一线治疗。2018 年 7 月,帕博利珠单抗获中国 NMPA 批准,用于治疗不可切除或转移性黑素瘤。伴随 KEYNOTE 等系列临床研究的开展,帕博利珠单抗适应证已扩展至头颈部肿瘤、淋巴瘤、胃癌、肾细胞癌、尿路上皮癌、肝细胞癌、宫颈癌及皮肤 Merkel 细胞癌等多种恶性肿瘤。

1.2 纳武单抗 2014 年 12 月,由百时美施贵宝公司研发的 PD-1 抑制剂纳武单抗获 FDA 批准上市,用于晚期恶性黑素瘤的治疗。2018 年 6 月,纳武单抗获中国 NMPA 批准,用于 EGFR/ALK 阴性局部晚期或转移性 NSCLC 的治疗,成为首个获中国批准的 PD-1 靶向药物。伴随着 CheckMate 等临床研究的开展,纳武单抗新的适应证也陆续获批,包括肾细胞癌、尿路上皮癌、淋巴瘤、结直肠癌、肝细胞癌等多种恶性肿瘤。此外, CheckMate 816 研究^[5]结果提示,术前接受纳武单抗联合化疗可显著提高肺癌病理缓解率,使其成为首个在新辅助治疗中有效的 PD-1 抑制剂。

1.3 西米普利单抗(cemiplimab) 2018 年 9 月,由赛诺菲与再生元联合研发的 PD-1 抑制剂西米普利单抗获 FDA 批准,用于转移性或局部晚期皮肤鳞状细胞癌的治疗。目前,西米普利单抗针对多种实体肿瘤的单药及联合用药的多项临床试验均处于临床 II/III 期阶段。

1.4 特瑞普利单抗 2018 年 12 月,由君实生物研发的 PD-1 抑制剂特瑞普利单抗获中国 NMPA 批准,用于不可切除、转移性恶性黑素瘤的治疗,成为第一个上市的中国本土 ICIs 药物。目前,特瑞普利单抗已获批用于鼻咽癌、尿路上皮癌的治疗。值得一提的是,2020 年 3 月,特瑞普利单抗治疗恶性黑素瘤疗法获 FDA 孤儿药资格认证,成为首个获 FDA 批准的国产 PD-1 抑制剂。

1.5 信迪利单抗(sintilimab) 2018 年 12 月,由信达制药和礼来制药合作开发的 PD-1 抑制剂信迪利单抗获中国 NMPA 批准,用于难治性霍奇金淋巴瘤。2020 年,信迪利单抗获 2 项 FDA 孤儿药资格认证,分别用于 T 细胞淋巴瘤和食管癌治疗。

1.6 卡瑞利珠单抗(camrelizumab) 2019 年 5

月,由恒瑞制药研发的 PD-1 抑制剂卡瑞利珠单抗获中国 NMPA 批准,用于经典型霍奇金淋巴瘤的三线治疗。随后,卡瑞利珠单抗相继获批了肝癌、食管鳞癌、NSCLC 等重要临床适应证。

1.7 替雷利珠单抗(tislelizumab) 2019 年 12 月,由百济神州研发的 PD-1 抑制剂替雷利珠单抗获中国 NMPA 批准,用于难治性或复发性经典型霍奇金淋巴瘤治疗。随后,替雷利珠单抗获批用于尿路上皮癌的治疗。此外,RATIONALE 304 和 RATIONALE 307 研究证实,替雷利珠单抗在联合一线化疗药物治疗晚期鳞状和非鳞状 NSCLC 的Ⅲ期临床研究中表现良好,成为首个同时获批用于鳞状和非鳞状 NSCLC 治疗的国产 PD-1 抑制剂。

1.8 阿特殊单抗(atezolizumab) 2016 年 5 月,由罗氏制药研发的 PD-L1 抑制剂阿特殊单抗获 FDA 批准,用于局部晚期或转移性尿路上皮癌,成为首个获批上市的 PD-L1 抑制剂。同年 10 月,阿特殊单抗适应证扩展至 NSCLC 的治疗。

1.9 阿维鲁单抗(avelumab) 2017 年 3 月,由默克制药和辉瑞制药联合研发的具有强抗体依赖的细胞介导的细胞毒作用(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity,ADCC)活性的 PD-L1 抑制剂阿维鲁单抗获 FDA 批准,用于转移性 Merkel 细胞癌的治疗。阿维鲁单抗在减少肿瘤免疫逃避的同时,也可通过 ADCC 活性增强自然杀伤(NK)细胞杀伤癌细胞的能力^[6]。

1.10 德瓦鲁单抗(durvalumab) 2017 年 5 月,由阿斯利康研发的 PD-L1 抑制剂德瓦鲁单抗获 FDA 批准用于局部晚期或转移性尿路上皮癌的治疗。2019 年 12 月,中国 NMPA 批准德瓦鲁单抗用于同步放化疗后未进展的不可切除的Ⅲ期 NSCLC 的治疗。

1.11 其他 ICIs 除 PD-1/PD-L1 以外,其他已知免疫检查点还包括 CTLA-4、淋巴细胞活化基因-3(lymphocyte activation gene-3,LAG3)、T 细胞免疫球蛋白-3(T cell immunoglobulin-3, TIM3)、含 Ig 及 ITIM 结构域的 T 细胞免疫受体(TIGIT)和 B、T 淋巴细胞活化因子(BTLA)等^[7]。靶向这些免疫检查点抑制剂的研究尚少,加强这方面的研究有望为肿瘤免疫疗法打开新的思路。2011 年 3 月,CTLA-4 抑制剂伊匹单抗(ipilimumab)率先获得 FDA 批准,用于晚期恶性黑色素瘤的治疗。但是,由于伊匹单抗导致较多的不良反应,伴随 PD-1/PD-

L1 抑制剂的发展,伊匹单抗并未获批更多适应证。另外,CTLA-4 抑制剂替西木单抗(tremelimumab)、LAG3 抑制剂 LAG525、TIM3 抑制剂 MBG-453、TIGIT 抑制剂 MTIG7192A 等都处于临床试验阶段,未来有望成为肿瘤 ICIs 家族新的成员。

2 ICIs 免疫治疗应答的局限性及应对策略

ICIs 的临床应用打开了肿瘤免疫疗法时代的大门。近 10 年来,大量的临床试验研究证实了 ICIs 对多种恶性肿瘤的治疗意义。但遗憾的是,不同种类的恶性肿瘤,乃至同类肿瘤中的不同患者,对 ICIs 治疗应答都存在较大差异^[1]。霍奇金淋巴瘤、Merkel 细胞癌、微卫星高度不稳定(MSI-H)肿瘤及促纤维增生性黑色素瘤对 ICIs 治疗应答率(50%~90%)最高^[8-11]。这些肿瘤大致具有以下某种特征:PD-L1 高表达、病毒相关、MSI-H/错配修复缺陷(dMMR)、高突变负荷^[1]。其他一些肿瘤,包括黑色素瘤、NSCLC、头颈部肿瘤、胃食管连接处肿瘤、尿路上皮癌、肾细胞癌及肝细胞癌等对 ICIs 治疗应答率相对偏低^[1,12-15]。除了黑色素瘤应答率达 35%~40%之外,其他肿瘤应答率波动于 15%~25%^[1,12-15]。由此可见,目前 ICIs 治疗仍具有明显的局限性,尤其是针对较高发的肿瘤病种,如肺癌、胃癌、肝癌等。此外,对于肿瘤微环境中免疫细胞缺失或没有免疫细胞浸润的肿瘤类型,ICIs 治疗后患者几乎无应答^[16]。

有效提高 ICIs 治疗应答率是当下肿瘤免疫治疗的研究热点。联合治疗是目前改善治疗应答率的常用方法。不同靶点 ICIs 联用、ICIs 联合化疗、ICIs 联合放疗或 ICIs 联合分子靶向药物等多种组合治疗方式都在开展临床试验,这有望提高 ICIs 治疗效果并将其推广到更多肿瘤类型的治疗^[17]。

此外,同时靶向免疫检查点与其他相关肿瘤治疗靶点的双特异性抗体研究也为提高肿瘤 ICIs 疗法应答提供了新的可能。目前,已有靶向 PD-1/CTLA-4、PD-1/血管内皮生长因子(VEGF)、PD-1/LAG-3、PD-1/PD-L1、PD-1/T-细胞诱导共刺激分子(ICOS)、PD-1/人类表皮生长因子受体 2(HER2)或 PD-L1/转化生长因子- β (TGF- β)等双特异性抗体的报道^[17],包括康方生物在研的 AK104(NCT04380805)、阿斯利康在研的 MEDI5752(NCT03530397)、信达制药在研的 IBI315

(NCT04162327)、罗氏制药在研的 RO7121661 (NCT03708328) 及恒瑞制药在研的 SHR-1701 (NCT03710265) 等。

3 ICI 免疫治疗获得性耐药及研究难点

伴随 ICI 临床应用的深入展开,ICI 治疗面临获得性耐药问题逐渐引起重视。目前,已有抗原递呈功能缺陷、干扰素 γ (IFN- γ) 信号缺失、新生抗原耗竭、肿瘤介导的免疫抑制以及免疫检查点旁路表达上调等多种耐药机制报道。然而,与传统化疗药物和靶向治疗药物的耐药相比,ICI 治疗的耐药还面临更复杂的局面与特征^[18]。

首先,如何定义、确认 ICI 获得性耐药是一个难点。在临床研究中,确认 ICI 获得性耐药比传统疗法更困难。(1) 患者需对 ICI 有应答才会出现继发获得性耐药。然而,哪些患者应该归类为 ICI 治疗“应答者”? 将依据实体瘤的疗效评价标准 (RECIST) 评为部分或完全应答的患者归为“应答者”毋庸置疑,但疾病稳定患者是否也可归入“应答者”? 在这部分人群中,可能包含无应答患者(固有耐药或疾病本身无进展者)和轻微应答患者(疾病进展,但可被 ICI 控制)。因此,若将疾病稳定患者归为“应答者”,则由于存在无应答患者,将导致固有耐药和获得性耐药混淆。若将疾病稳定患者从“应答者”中剔除,则因覆盖面不全而导致获得性耐药机制研究存在漏洞。(2) 联合用药又将“应答者”定义难度进一步提高,因为研究者很难确定究竟是一种治疗还是联合的各方案均获得应答。(3) 患者水平应答和病灶水平应答对于获得性耐药所起的作用也不尽相同。确定是否发生耐药,应主要依据患者个体的应答情况,但当前研究难以在疾病稳定患者群体中区分出相应耐药无应答患者^[18]。(4) 与分子靶向治疗耐药机制不同的是,停用 ICI 治疗后患者仍然会持续一段时间的应答^[19]。若随后疾病出现进展,则难以判断是停药所致还是出现获得性耐药。基于以上因素,目前确认 ICI 获得性耐药还存在困难,早日解决这一问题有利于精准耐药机制的研究。

其次,缺乏合适的耐药机制研究模型阻碍了对获得性耐药的研究。单细胞测序技术能获取肿瘤组织中单个细胞层面的遗传信息,以便了解肿瘤细胞群体的异质性及特异性等,可能有利于 ICI 获得性耐药机制的研究^[18]。但是,ICI 获得性耐药至少

涉及宿主、肿瘤细胞、肿瘤微环境的变化,需从基因、功能状态及肿瘤细胞和免疫细胞关系等多方面进行研究。因此,仅针对肿瘤组织的测序无法完全解释耐药机制。

最后,用于研究的最适耐药肿瘤组织的选择也是一大难点。与针对驱动基因的分子靶向药物不同,对 ICI 治疗应答阳性的患者比例不高,而发生获得性耐药的患者仅为其中一部分,在现阶段也缺乏可靠的预测指标。在接受治疗前收集的肿瘤组织可能对 ICI 无应答或不形成获得性耐药,这种不可预测性导致相关实验的设计和实施都具有一定困难。密切的产学研合作与多中心临床走访可能是一种较好的补救措施,能够在一定程度上克服治疗前后样本缺失的问题。在此基础上,进一步广泛收集对 ICI 响应患者的肿瘤组织,确定符合条件的肿瘤组织的共同特点并扩大研究样本数量,有助于对合适的目标耐药组织进行筛选。

4 ICI 免疫治疗的相关不良反应

在正常机体中,免疫检查点主要以负调控 T 细胞活性为主,以减少免疫系统对健康组织的攻击。然而,ICI 阻碍了免疫检查点对 T 细胞活性的负调控作用,导致部分患者的自身免疫过度,从而攻击正常组织器官而产生免疫治疗的相关不良反应 (immune-related adverse events, irAEs)^[2-3]。irAEs 总体致死率为 0.3%~1.3%,低于一些传统肿瘤治疗方案,但依然需要引起警惕。类固醇激素在这些不良反应中具有重要治疗意义,但不同的不良反应依然需要个体化的处理,而不能一概而论^[2-4]。

4.1 皮肤不良反应 皮肤不良反应是 ICI 最常见的免疫相关不良反应,约发生于 30% 患者,主要表现为斑丘疹、瘙痒和水疱等。推荐轻症患者外用类固醇激素或服用抗组胺药物,重症患者使用系统性类固醇激素治疗。极少数患者出现水疱性疾病、表皮坏死溶解症或嗜酸性粒细胞增多和系统症状综合征 (drug rash with eosinophilia and systemic symptom, DRESS),推荐对此类患者及时进行皮肤科评估和使用大剂量类固醇激素,并需考虑永久停用 ICI^[3]。卡瑞利珠单抗作为唯一获批肝癌适应证的国产 PD-1 单抗,在临床选择中具有领先地位。但用药组患者反应性皮肤毛细血管增生症 (RCCEP) 的发生率高达 66.8%,一定程度上降低了

患者依从性^[20]。研究^[20]显示,联合抗血管生成药可降低该不良反应发生率。

4.2 胃肠道不良反应 免疫相关性结肠炎等胃肠道不良反应也是免疫疗法常见的不良反应,主要临床症状为腹泻、水样便,其次是腹部不适和消化道出血。结肠镜病理活检可发现上皮淋巴细胞、嗜酸性粒细胞和浆细胞浸润增多及隐窝/腺体凋亡,严重者可导致死亡^[21]。接受伊匹单抗治疗的患者出现免疫相关性结肠炎的比例约为25%,而接受PD-1/PD-L1抑制剂治疗者该不良反应发生率低于5%^[2]。结肠炎治疗推荐患者对症使用止泻药物及类固醇激素药物;对于使用类固醇激素疗效不佳的患者可推荐英夫利昔单抗(infliximab)或维多利珠单抗(vedolizumab)^[2,21]。

4.3 内分泌腺体功能受损 ICI治疗引起的免疫过度激活还会导致内分泌腺体功能受损,引起包括垂体炎、糖尿病及肾上腺功能不全等不良反应^[2-4,22]。垂体炎主要出现在伊匹单抗治疗患者中,发生率为8%~13%^[22]。甲状腺是过度免疫较易受累的内分泌腺体,在PD-1/PD-L1抑制剂治疗患者中发生率约为20%^[4]。甲状腺异常包括甲状腺功能亢进、甲状腺功能减退和自身免疫性甲状腺炎等多种表现,临床上需谨慎鉴别^[22-23]。

4.4 免疫相关性肺炎 2.7%~3.5%接受ICI治疗的患者会出现免疫相关性肺炎。主要临床症状为干咳、呼吸困难、缺氧、胸部不适和发热;影像学表现为磨玻璃样阴影或间质性肺炎,严重者甚至死亡^[24]。对于有症状患者推荐类固醇激素治疗,而无症状CT阳性患者建议密切随访^[2]。

4.5 免疫相关性心血管毒性 心血管毒性的表现有心肌炎、心力衰竭、心包炎、心包积液、心律失常、血管炎等。心脏irAEs发生率约1%,但致死性高。因此,一旦确诊心脏损伤后应立即停用ICI,并迅速进行大剂量类固醇激素治疗^[25]。

4.6 免疫相关性肝脏毒性 接受PD-1抑制剂治疗患者的肝脏irAEs发生率为0.7%~2.1%,接受PD-L1抑制剂治疗患者irAEs发生率则波动于0.9%~12%,而接受高剂量CTLA-4治疗的患者irAEs发生率达16%。免疫相关性肝炎可能无症状,也可能出现发热、乏力、恶心及黄疸等临床表现。推荐使用大剂量类固醇激素,无效者可改用吗替麦考酚酯(霉酚酸酯)治疗^[26]。不到1%的患者会出现暴发性肝衰竭,采用免疫球蛋白治疗可能

有效^[2]。

4.7 免疫相关性神经毒性 PD-1抑制剂治疗患者神经类irAEs发生率约2.9%,包括Guillain-Barré综合征、重症肌无力脑炎、脑膜炎、多发性神经病和亚急性炎症性神经病变等。对于神经类irAEs,即使轻微的脑炎也应停用ICI^[4]。推荐大剂量类固醇激素进行治疗;如合并神经肌肉病变,推荐静脉注射免疫球蛋白、血浆交换等^[3]。

4.8 其他不良反应 胰腺、肾脏、骨骼肌、关节、眼等全身绝大部分器官或组织均可受过度免疫反应攻击而出现irAEs。值得注意的是,这些不良反应不仅在患者接受ICI治疗期间出现,也可能在停药后出现。其中,CTLA-4抑制剂引起的不良反应会比PD-1/PD-L1抑制剂不良反应出现更早、频率更高、程度更严重^[2-4]。

5 总结与展望

近10年的研究大大推动了肿瘤免疫疗法的临床进展,PD-1/PD-L1抑制剂、CTLA-4抑制剂等ICI药物的上市为癌症患者带来了新的希望,在临床中得到完全缓解的肿瘤患者人数众多。但随着更多临床数据的积累,ICI疗法也暴露出很多不足,包括总体治疗应答率低下、获得性耐药以及irAEs等^[1-4,18]。

目前,联合用药是提高ICI治疗应答率的主要方向,但是治疗药物的增加势必带来更多不良反应。因此,如何用较小的剂量带来更好的疗效是联合用药研究的重要方向,而双特异性抗体(双抗)的开发则为抗体药物联用找到了突破口。多种双抗以优异的双靶向性和抗肿瘤活性及较低的不良反反应性,在临床研究中显示出一定的优势,一时间得到科学家们的青睐。但双抗药物相对更为复杂的作用机制及实际生产的技术困难也给其开发带来诸多阻碍。期待新型ICI药物能够早日成功上市,为未来提高治疗应答率提供更好的选择。

随着ICI治疗应用范围的逐渐扩大,获得性耐药成为限制ICI临床实践的主要阻力之一,其机制研究是进一步开展ICI治疗需要关注的领域。新兴技术如单细胞测序、基因编辑、空间基因组学的发展有助于科学家更深入理解肿瘤微环境、宿主免疫、ICI耐药机制等。

理想的解决irAEs的方案是开发靶向肿瘤特有的免疫抑制信号通路药物或仅激活肿瘤局部免疫

应答的治疗方法。但研究^[3]表明,肿瘤治疗效果较好的患者与经历 irAEs 的患者存在交集,进一步证明 ICI 的疗效与毒性背后存在相当的共同机制,这为规避 irAEs 带来困难。

总之,肿瘤免疫疗法的临床进展成绩斐然。进一步全面、客观地认识肿瘤免疫疗法的疗效优势与应答不足,及早识别和诊断 irAEs,肿瘤免疫疗法可以造福更多肿瘤患者。

参考文献

- [1] RIBAS A, WOLCHOK J D. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade [J]. *Science*, 2018, 359 (6283): 1350-1355.
- [2] 陆 舜,刘天舒. 免疫检查点抑制剂相关不良事件的研究进展[J]. *中国临床医学*, 2020, 27(6): 903-908.
- [3] CHAN K K, BASS A R. Autoimmune complications of immunotherapy: pathophysiology and management[J]. *BMJ*, 2020, 369: m736.
- [4] 李中晨,任正刚. 肿瘤免疫检查点抑制剂联合治疗策略及临床应用[J]. *中国临床医学*, 2020, 27(6): 909-916.
- [5] YANG X, YIN R, XU L. Neoadjuvant PD-1 blockade in resectable lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(9): e14.
- [6] CHEW H Y, DE LIMA P O, GONZALEZ CRUZ J L, et al. Endocytosis inhibition in humans to improve responses to ADCC-mediating antibodies[J]. *Cell*, 2020, 180(5): 895-914.
- [7] HE X, XU C. Immune checkpoint signaling and cancer immunotherapy[J]. *Cell Res*, 2020, 30(8): 660-669.
- [8] ANSELL S M, LESOKHIN A M, BORRELLO I, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372 (4): 311-319.
- [9] NGHIEM P T, BHATIA S, LIPSON E J, et al. PD-1 blockade with pembrolizumab in advanced Merkel-cell carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(26): 2542-2552.
- [10] LED T, DURHAM J N, SMITH K N, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade [J]. *Science*, 2017, 357(6349): 409-413.
- [11] EROGLU Z, ZARETSKY J M, HU-LIESKOVAN S, et al. High response rate to PD-1 blockade in desmoplastic melanomas[J]. *Nature*, 2018, 553(7688): 347-350.
- [12] GARON E B, RIZVI N A, HUI R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(21): 2018-2028.
- [13] FERRIS R L, BLUMENSCHIN G Jr, FAYETTE J, et al. Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(19): 1856-1867.
- [14] ROSENBERG J E, HOFFMAN-CENSITS J, POWLES T, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial[J]. *Lancet*, 2016, 387 (10031): 1909-1920.
- [15] BELLMUNT J, DE WIT R, VAUGHN D J, et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(11): 1015-1026.
- [16] HEINHUIS K M, ROS W, KOK M, et al. Enhancing anti-tumor response by combining immune checkpoint inhibitors with chemotherapy in solid tumors[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30 (2): 219-235.
- [17] KON E, BENHAR I. Immune checkpoint inhibitor combinations: current efforts and important aspects for success[J]. *Drug Resist Updat*, 2019, 45: 13-29.
- [18] SCHOENFELD A J, HELLMANN M D. Acquired resistance to immune checkpoint inhibitors[J]. *Cancer Cell*, 2020, 37 (4): 443-455.
- [19] GARON E B, HELLMANN M D, RIZVI N A, et al. Five-year overall survival for patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with pembrolizumab: results from the phase I KEYNOTE-001 study [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37 (28): 2518-2527.
- [20] WANG F, QIN S, SUN X, et al. Reactive cutaneous capillary endothelial proliferation in advanced hepatocellular carcinoma patients treated with camrelizumab: data derived from a multicenter phase 2 trial [J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13 (1): 47.
- [21] POWELL N, IBRAHEIM H, RAINE T, et al. British Society of Gastroenterology endorsed guidance for the management of immune checkpoint inhibitor-induced enterocolitis[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2020, 5(7): 679-697.
- [22] BYUN D J, WOLCHOK J D, ROSENBERG L M, et al. Cancer immunotherapy-immune checkpoint blockade and associated endocrinopathies[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, 13 (4): 195-207.
- [23] 孙潇洪,蒋晶晶,蔡青青,等. PD-1 抑制剂所致甲状腺毒症 1 例报告[J]. *中国临床医学*, 2019, 26(3): 511-513.
- [24] RASHDAN S, MINNA J D, GERBER D E. Diagnosis and management of pulmonary toxicity associated with cancer immunotherapy[J]. *Lancet Respir Med*, 2018, 6(6): 472-478.
- [25] BALL S, GHOSH R K, WONGSAENGSAK S, et al. Cardiovascular toxicities of immune checkpoint inhibitors: JACC review topic of the week[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(13): 1714-1727.
- [26] PEERAPHATDIT T B, WANG J, ODENWALD M A, et al. Hepatotoxicity from immune checkpoint inhibitors: a systematic review and management recommendation [J]. *Hepatology*, 2020, 72(1): 315-329.

[本文编辑] 王 迪, 贾泽军