



## 肿瘤免疫检查点抑制剂联合治疗策略及临床应用

李中晨, 任正刚

引用本文:

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.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20201041>

### 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>

#### 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>

#### 免疫检查点抑制剂相关心脏不良反应的诊治进展及管理策略

Management of cardiac adverse events related to immune checkpoint inhibitors

中国临床医学. 2020, 27(6): 917–921 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20200561>

#### 免疫检查点抑制剂治疗的肝脏毒性管理

Management of hepatotoxicity related to immune checkpoint inhibitors treatment

中国临床医学. 2020, 27(6): 926–930 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20200562>

#### 免疫检查点抑制剂相关不良事件的研究进展

Research progress on adverse events related to immune checkpoint inhibitors

中国临床医学. 2020, 27(6): 903–908 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20200578>

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20201041

# 肿瘤免疫检查点抑制剂联合治疗策略及临床应用

李中晨, 任正刚\*

复旦大学附属中山医院肝肿瘤内科, 复旦大学肝癌研究所, 上海 200032

**[摘要]** 目的:免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitions, ICIs)的应用显著改善了多种肿瘤的预后,是当前肿瘤治疗中备受重视的手段。以程序性死亡因子-1(programmed death 1, PD-1)、程序性死亡因子配体-1(programmed death ligand 1, PD-L1)和细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4(cytotoxic T lymphocyte antigen 4, CTLA-4)单克隆抗体为主的免疫检查点的临床研究结果显示,单一 ICIs 临床效果有限。不同 ICIs 的联合治疗、联合化疗及联合抗肿瘤血管生成药物可明显提高疗效,新发现的免疫检查点淋巴细胞激活基因-3 (lymphocyte activation gene-3, LAG-3)、T 细胞免疫球蛋白黏液素 3 (T cell immunoglobulin mucin-3, TIM-3)、T 细胞免疫球蛋白和 ITIM 域(T cell immunoglobulin and ITIM domain, TIGIT)等抑制剂的转化和联合应用,对难治性或 ICIs 耐药患者的疗效值得期待。

**[关键词]** 免疫检查点抑制剂;肿瘤;联合治疗

**[中图分类号]** R 979.5 **[文献标志码]** A

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

LI Zhong-chen, REN Zheng-gang\*

Department of Hepatic Oncology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Institute of Liver Cancer, Fudan University, Shanghai 200032, China

**[Abstract]** The implementation of immune checkpoint inhibitions (ICIs) has improved the prognosis of multiple cancers. Anti-programmed cell death 1(PD-1)/anti-programmed cell death 1 ligand 1 (PD-L1) and anti-CTLA-4 monotherapy showed the limited efficacy in clinical studies and there are unmet needs for the development of new strategy of immunotherapy. Currently, combination therapy strategies including combination of different ICIs, chemotherapy, or anti-angiogenesis agents have increased the response rate of ICIs in multiple cancers. The development of the inhibitors of novel immune checkpoint such as lymphocyte activation gene-3 (LAG-3), T cell immunoglobulin mucin-3 (TIM-3), and T cell immunoglobulin and ITIM domain(TIGIT) will be expected for further improving the survival of refractory cancer patients or patients who are resistant to present ICIs.

**[Key Words]** immune checkpoint inhibitions; cancer; combination therapy

随着对肿瘤微环境的不断认识,免疫治疗在近年来迅速成为有效的肿瘤治疗新手段。其中,免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitions, ICIs)已在转移性黑素瘤、非小细胞肺癌、乳腺癌、卵巢癌、膀胱癌、结肠癌、前列腺癌、头颈癌、肝癌等晚期实体肿瘤和血液恶性肿瘤的治疗中广泛应用,获得持久的临床疗效<sup>[1]</sup>,是目前最为成功的免疫治疗方法。

目前在免疫检查点中,关于细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4(cytotoxic T lymphocyte antigen 4,

CTLA-4)、程序性死亡因子-1(programmed death 1, PD-1)及程序性死亡因子配体-1(programmed death ligand 1, PD-L1)的研究相对较多,其抑制剂已普遍应用于临床。而新的淋巴细胞激活基因-3 (lymphocyte activation gene-3, LAG-3)、T 细胞免疫球蛋白黏液素 3 (T cell immunoglobulin mucin-3, TIM-3)、T 细胞免疫球蛋白和 ITIM 域(T cell immunoglobulin and ITIM domain, TIGIT)、属于 B7 家族的抑制性配体——B7H3、B7-H4、B7-H5(也称为 V-domain Ig inhibitor of T cell activation,

**[收稿日期]** 2020-05-08

**[接受日期]** 2020-09-26

**[基金项目]** 国家自然科学基金青年基金(81502010),复旦大学附属中山医院优秀青年计划(2017ZSYQ15). National Natural Science Foundation of China Youth Fund (81502010), Outstanding Youth Program of Zhongshan Hospital, Fudan University (2017ZSYQ15).

**[作者简介]** 李中晨, 博士生. E-mail: 13301050301@fudan.edu.cn

\* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-64041990, E-mail: ren.zhenggang@zs-hospital.sh.cn

VISTA)等<sup>[2]</sup>新的 ICI 的开发和临床转化,使免疫治疗成为肿瘤治疗最具期待的方向。

## 1 目前已在临床应用的 ICIs

### 1.1 CTLA-4 抑制剂

CTLA-4 是第 1 个被发现可抑制免疫反应的免疫检查点,主要在调节性 T 细胞(Treg)中表达,当 CTLA-4 的信号更强时,T 细胞会受到抑制,起“关闭开关”的作用。因此,阻断 CTLA-4 可重新激活 T 细胞的免疫反应,发挥抗肿瘤作用。

伊匹单抗(ipilimumab)是 CTLA-4 完全人源化的 IgG1 单克隆抗体,2011 年被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于治疗晚期黑色素瘤,也是第 1 个用于肿瘤治疗的免疫检查点药物。其治疗黑色素瘤效果良好,因此,临床研究数量中,黑色素瘤独占鳌头。此外 ipilimumab 也在肺癌、胃肠道肿瘤、前列腺癌、血液学系统肿瘤等领域积极扩增新的适应证。

目前,其他 CTLA-4 抑制剂目前均未被批准用于任何抗肿瘤治疗。其中屈米林单抗(tremelimumab)的临床研究数量较多,以肺癌、胃肠道肿瘤、黑色素瘤为主,但其处于 III 期临床试验阶段的研究也仅有 15 项。Tremelimumab 与标准化疗相比,在不可切除的 III 期或 IV 期黑色素瘤患者中并没有优势<sup>[3]</sup>。在复发的恶性间皮瘤患者中使用 tremelimumab 作为二线或三线治疗也没有任何临床获益<sup>[4]</sup>。

### 1.2 PD-(L)1 抑制剂

PD-1 是表达在 T 细胞表面的另一种免疫检查点分子,通过促进淋巴结中抗原特异性 T 细胞的凋亡或减少 Treg 的凋亡来防御自身免疫<sup>[5]</sup>。在肿瘤的微环境中,肿瘤细胞可表达 PD-L1、PD-L2 与 PD-1 结合,抑制 T 细胞的激活和细胞因子生成。抑制 PD-1/PD-L1 通路,能恢复抗肿瘤免疫,逆转免疫逃逸。PD-1/PD-L1 抑制剂在多种肿瘤中有显著的临床疗效,成为目前应用最广泛的 ICIs。

帕姆单抗(pembrolizumab)、纳武单抗(nivolumab)均于 2014 年首次被 FDA 批准用于黑色素瘤的治疗。2017 年 FDA 批准 pembrolizumab 用于治疗具有特定遗传异常的不可切除或转移性实体瘤,但其单药治疗效果有限。在未经治疗的晚期胃癌或食管-胃交界性癌患者中,II 期临床试验<sup>[6]</sup>提示,pembrolizumab 增加了客观缓解率(objective response rate,ORR),但 III 期临床试验<sup>[7]</sup>中其作为

二线治疗,与紫杉醇相比,总生存期(overall survival,OS)并未显著改善。尽管 II 期试验 KEYNOTE-224 结果显示,pembrolizumab 对先前使用索拉非尼治疗的晚期肝细胞癌(hepatocellular carcinoma,HCC)患者有效且可耐受,但随后的 III 期 KEYNOTE-240 研究<sup>[8]</sup>却未达到预先设定的统计标准。

除了黑色素瘤,nivolumab 还被用于不同类型肺癌、肾细胞癌(renal cell carcinoma,RCC)、胃癌、头颈癌、转移性尿路上皮癌、霍奇金淋巴瘤等,临床研究丰富。nivolumab 可能在这些恶性肿瘤中有治疗潜力,但仍需进一步的 III 期研究来支持。如在 HCC 中,I/II 期 CheckMate 040 研究<sup>[9]</sup>提示,nivolumab 对未治疗患者有 23%的 ORR,9 个月的总生存率为 82%,支持了 nivolumab 作为晚期肝癌一线治疗,但 nivolumab 与索拉非尼的 CheckMate 459 研究<sup>[10]</sup>主要终点 OS 差异无统计学意义。

阿替唑单抗(attezolizumab)是一种 PD-L1 单抗。2016 年,FDA 批准其用于治疗转移性非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer,NSCLC),2018 年被批准作为一线用药治疗不能接受顺铂的 PD-L1 高表达转移性膀胱癌,最近被批准用于治疗三阴性乳腺癌。Atezolizumab 在尿路上皮癌方面也有治疗潜力,但铂类难治性转移性尿路上皮癌患者的 III 期研究<sup>[11]</sup>提示,atezolizumab 与化疗相比并没有改善患者的 OS。

另一 PD-L1 抑制剂——杜伐单抗(durvalumab)的临床研究也越来越多。在 III 期化疗后无进展的不可切除 NSCLC 临床试验中,durvalumab 治疗的 OS 明显长于安慰剂<sup>[12-13]</sup>。此外,一项 II 期试验<sup>[14]</sup>显示,durvalumab 作为晚期 NSCLC 患者的三线治疗有临床获益。

FDA 于 2017 年批准 PD-L1 抑制剂——阿维鲁单抗(avelumab)用于治疗默克尔细胞皮肤癌。avelumab 作为胃癌的维持治疗正在进行临床试验,其安全性和耐受性也在包括卵巢癌、尿路上皮癌和乳腺癌在内的各种癌症的早期试验中得到检验。在晚期 NSCLC 患者的 III 期研究<sup>[15]</sup>中,avelumab 的安全性优于多西他赛,但并没有 OS 获益。在晚期胃癌或食管-胃交界性癌患者中,avelumab 作为三线方案比化疗更具安全性,却未改善 PFS。

### 1.3 其他 ICIs

TIM-3 表达于多种免疫细胞及肿瘤细胞。在肿瘤微环境中,TIM-3 与含其主要配体

Gal-9的T细胞等相互作用,介导细胞凋亡而参与肿瘤的免疫抑制及发生发展。其抑制剂 INCAGN02390 (NCT03652077)、Sym023 (NCT03489343)等正在进行对晚期实体癌或造血系统恶性肿瘤单一治疗的Ⅱ期临床试验。

LAG-3是一类免疫抑制性受体,主要表达在活化的T细胞和自然杀伤细胞等细胞表面。与PD-1类似,LAG-3分子在活化的T细胞中表达上调,抑制T细胞过度活化以防止自身免疫性疾病的发生。而在肿瘤微环境中,抗原的持续刺激使T细胞过度表达LAG-3等抑制性分子,造成局部肿瘤微环境的免疫抑制状态。近年来研究<sup>[16]</sup>表明,在多种类型的肿瘤免疫微环境或耐药患者中,PD-1和LAG-3分子具有共表达现象。单用LAG-3抗体治疗肿瘤效果不佳,而LAG-3抗体与PD-1抗体联合使用则具有更好的抑瘤效果。目前有7种LAG-3抑制剂进入临床研究阶段,瑞拉利单抗(relatlimab)的研究进展最快,绝大多数是relatlimab与nivolumab联合用药。Sym022 (NCT03489369)、INCAGN02385 (NCT03538028)和IMP321等其他LAG-3抗体也正在包括肾癌和乳腺癌在内的晚期癌症患者的Ⅰ期研究中应用。

TIGIT(又称VSIG9、VSTM3、WUCAM),是一种表达于淋巴细胞的抑制性受体,近年来被认为是肿瘤免疫治疗的主要新靶点。TIGIT与抗原呈递细胞或肿瘤细胞表达的CD155相互作用,下调T细胞和自然杀伤细胞的功能。临床前研究<sup>[17]</sup>表明,TIGIT抑制剂可预防多种实体和血液病肿瘤。单一TIGIT抗体BMS-986207(NCT02913313)、AB154(NCT03628677)或联合PD-(L)1抑制剂的应用,正在晚期癌症患者中进行Ⅰ/Ⅱ期试验。

B7-h3抑制剂——恩波妥珠单抗(enoblituzumab)(NCT02982941、NCT02923180)、MGD009(NCT02628535)、DS-7300a(NCT04145622)等的临床试验正在前列腺癌、成神经管细胞瘤、复发或难治性肿瘤中开展。B7-h4抗体FPA150单用或与pembrolizumab联合,正用于治疗晚期实体肿瘤患者(NCT03514121)。评估抗B7-h5(VISTA)抗体JNJ-61610588在晚期癌症患者中的安全性、药代动力学和药效学的Ⅰ期临床研究,因不良反应和商业因素被终止(NCT02671955),相关VISTA抗体临床研究将重新启动。

从现有的单一ICIs临床研究结果中不难看出,尽管单一ICIs可诱导一小部分患者的长期免疫应

答,但对大部分患者无效。随着临床试验人群随访时间的延长,晚期复发的出现也提示了继发性耐药的存在。肿瘤微环境、肿瘤抗原表达不良、自噬等诸多机制逐渐揭示肿瘤与免疫系统相互作用的复杂性。为解决抗肿瘤谱狭窄、原发、继发性耐药等问题,各种ICIs联合治疗策略应运而生。

## 2 ICIs联合化疗

长期以来,化疗都被认为具有免疫抑制作用,但研究<sup>[18]</sup>表明,许多化疗药物还具有免疫刺激作用。其机制包括抑制肿瘤微环境中具有抑制性作用的Treg细胞,促进非炎性肿瘤微环境向炎性微环境转化,从而使肿瘤对ICIs治疗更加敏感。

2.1 CTLA-4抑制剂联合化疗 未经治疗的转移性黑色素瘤Ⅲ期临床研究<sup>[19]</sup>显示,与达卡巴嗪单药组相比,联合ipilimumab用药可延长患者的OS(11.2 vs 9.1个月)。Ⅱ期临床研究<sup>[20]</sup>报道,与单纯化疗相比,ipilimumab分阶段/同期联合紫杉醇和卡铂可改善ⅢB/Ⅳ期NSCLC患者的免疫相关PFS(5.7/5.5 vs 4.6个月)和OS(12.2/9.7 vs 8.3个月)。但是,将ipilimumab分别应用于晚期小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)、NSCLC患者的紫杉醇、依托泊苷和卡铂的治疗中,并没有发现OS改善<sup>[21-22]</sup>,可能是由于ipilimumab的毒性和治疗停药率的增加及相应化疗暴露的减少导致疗效缺乏,且没有生物标志物用于筛选患者,稀释了临床获益<sup>[23]</sup>。

2.2 PD-(L)1抑制剂联合化疗 PD-(L)1抑制剂与化疗联合应用的临床研究不胜枚举。以肺癌为例,近来3项随机、开放标签的Ⅲ期临床研究<sup>[24-26]</sup>(KEYNOTE-189、IMpower130和IMpower131研究)分别评估化疗联合pembrolizumab、atezolizumab治疗转移性NSCLC、晚期非鳞NSCLC和鳞状细胞肺癌一线治疗的疗效和安全性,结果显示,PFS和OS都显示出显著的临床获益,且安全性可控。其中Keynote-189研究<sup>[27]</sup>结果提示,pembrolizumab联合化疗一线治疗晚期非鳞NSCLC,联合治疗组较化疗组中位PFS(9.0 vs 4.9个月)和中位OS(22.0 vs 10.7个月)均明显延长,基于这一研究结果,FDA批准pembrolizumab联合培美曲塞铂类化疗用于表皮生长因子受体(EGFR)/间变性淋巴瘤激酶(ALK)野生型PD-L1阳性非鳞NSCLC一线治疗,充分证明了化疗联合ICIs的优势。

此外,atezolizumab对三阴性乳腺癌患者的有益作用也得到了Ⅲ期临床研究的支持。该临床研究<sup>[28]</sup>将atezolizumab添加到纳米白蛋白结合的紫杉醇治疗中,改善患者的PFS(7.2 vs 5.5个月)。另一种PD-L1抑制剂durvalumab被FDA批准用于治疗在铂类化疗期间或之后,新辅助治疗或辅助治疗12个月内进展的局部晚期或转移性尿路上皮癌(NCT01693562)。

**2.3 其他ICIs联合化疗** 除研究最为广泛的PD-(L)1、CTLA-4抑制剂外,其他ICIs也已开展联合化疗研究。TIM-3抑制剂MBG453单用或联合地西他滨用于急性髓系白血病或骨髓增生异常综合征患者,以及MBG453联合阿扎胞苷、维奈托克用于不适合化疗的急性髓系白血病患者的临床试验(NCT04150029)已经注册。

虽然在一些肿瘤中,ICIs联合化疗表现优秀,但并非所有化疗联合ICIs均能使患者获益。而且,大多数临床研究中,化疗和ICIs的联合是同时和全剂量使用的,研究探索合适剂量或使用顺序的研究较少。尽管临床前数据显示这些参数可能影响结果,例如诱导期化疗能改善肿瘤微环境,优化其对ICIs的反应。未来仍需进一步探索化疗对肿瘤微环境的影响,获取更加完善的临床数据,支持这一联合治疗策略的推进。

### 3 ICI联合抗血管生成药物

在肿瘤微环境中,由于促血管生成信号通路的存在,肿瘤血管的活性往往较差,从而阻碍了T细胞的有效募集。将抗血管生成等分子靶向药物与ICIs联合使用,可通过减轻内皮细胞的衰老、增加黏附分子和趋化因子的表达,使肿瘤靶向的T淋巴细胞进入肿瘤组织,增强肿瘤免疫治疗效率。

**3.1 CTLA-4抑制剂联合抗血管生成药物** 抗血管生成药物与CTLA-4抑制剂联合使用的临床研究仍以黑色素瘤为主。Ipilimumab与贝伐珠单抗联合治疗不可切除的Ⅲ期或Ⅳ期黑色素瘤患者试验<sup>[29]</sup>结果显示,中位OS为25.1个月,临床效果比单独使用ipilimumab要好。与单独使用ipilimumab前处理后或后处理的患者相比,联合治疗能使瘤内内皮细胞形态改变,E-cadherin表达增加,且CD31<sup>+</sup>细胞呈圆形和柱状,内皮细胞连接处CD31<sup>+</sup>表达增高,这些内皮细胞的变化与肿瘤的广泛免疫细胞浸润有关,在接受这2种治疗的患者中,CD8<sup>+</sup>T细胞

和CD163<sup>+</sup>树突状巨噬细胞的浓度高于仅接受ipilimumab的患者。接受联合治疗的患者实验血液中也出现了免疫细胞数量的变化,记忆免疫细胞的比例更高。该试验证明贝伐珠单抗与ipilimumab联合应用于晚期黑色素瘤的优势,比较ipilimumab和ipilimumab联合贝伐珠单抗在这部分患者中效果的试验(NCT01950390)仍在进行中。

**3.2 PD-(L)1抑制剂联合抗血管生成药物** PD-(L)1抑制剂联合抗血管生成药物的临床研究在多种实体肿瘤,尤其是在抗PD-(L)1治疗均有应答的晚期NSCLC、RCC、HCC患者中表现良好。因此,进一步探讨抗血管生成药物联合免疫治疗药物的治疗效果具有重要意义。

在HCC中,单一PD-(L)1抑制剂的疗效似乎并不令人满意。Nivolumab与索拉非尼的CheckMate 459研究<sup>[10]</sup>主要终点OS没有统计学意义;尽管pembrolizumab对先前使用索拉非尼治疗的晚期肝癌患者有效且可耐受,随后的Ⅲ期KEYNOTE-240研究<sup>[8]</sup>却未达到预先设定的统计标准。受试人群未经选择、预先设定统计学阈值、对照组随后的抗癌治疗等因素可能是结果不尽如人意的原因,但是联合治疗相关临床研究的优秀表现使单一PD-(L)1抑制剂治疗相形见绌。IMbrave150研究<sup>[30]</sup>的目前结果显示,在既往未接受系统治疗的不可切除HCC患者中,atezolizumab联合贝伐珠单抗与索拉非尼组相比OS(未达到 vs 13.2个月)和中位PFS(6.8 vs 4.3个月)均有显著改善,具有统计学意义和临床意义。联合治疗与已知的各自单一治疗安全性一致,这一联合治疗策略有可能改变不可切除HCC的一线治疗。同样在不可切除HCC患者中,仑伐替尼联合pembrolizumab显示出良好的抗肿瘤活性和可接受的安全性,评估联合治疗与单用仑伐替尼作为不可切除HCC患者的一线治疗的Ⅲ期试验(LEAP-002; NCT03713593)正在进行中。

对于RCC,与舒尼替尼相比,atezolizumab联合贝伐珠单抗在未治疗的转移性肾细胞癌中表现出更好的PFS(11.2 vs 7.7个月)<sup>[31]</sup>。未经治疗的晚期或转移性肾透明细胞癌患者中,pembrolizumab联合阿昔替尼对比单药舒尼替尼显著改善了患者的总生存(1年生存率89.9% vs 78.3%)和PFS(15.1 vs 11.1个月)<sup>[32]</sup>。另一项Ⅲ期临床试验<sup>[33]</sup>显示,avelumab联合阿昔替尼改善舒尼替尼治疗晚

期 RCC 的 PFS(13.8 vs 8.4 个月)。

在 NSCLC 中,IMpower150 研究<sup>[34]</sup>显示,在非鳞状晚期 NSCLC 患者的贝伐珠单抗+卡铂+紫杉醇一线治疗中加入 atezolizumab 安全性可控,且提高非鳞状组织晚期 NSCLC 患者的中位 PFS(8.3 vs 6.8 个月)和 OS(19.2 vs 14.7 个月)。该试验首次证明了免疫治疗、抗血管生成和化疗相结合的益处,为晚期非鳞 NSCLC 一线治疗提供新的治疗选择。

#### 4 不同 ICIs 联合应用

不同免疫检查点作用机制不同,联合多种 ICIs 在不同的“空间”和“时间”作用,互为补充,可增强疗效,克服耐药性。

4.1 PD-(L)1 抑制剂与 CTLA-4 抑制剂联合应用 阻断 CTLA-4 通路可增强淋巴组织的早期免疫激活,而抑制 PD-1 通路则增强外围肿瘤细胞的杀伤,二者联合使用能产生非重叠效应。体内研究<sup>[35]</sup>表明,与使用单药相比,双检查点阻滞具有协同作用。

Nivolumab 与 ipilimumab 双重治疗对晚期 NSCLC 患者有益,与单一 ICIs 或化疗相比,参与者的 OS 有所改善<sup>[36]</sup>。此外,与一线化疗方案相比,该联合方案对高肿瘤突变负荷肺癌患者的 PFS(7.2 vs 5.5 个月)有所改善<sup>[37]</sup>。在 CheckMate 016 研究<sup>[38]</sup>中,nivolumab 联合 ipilimumab 治疗转移性肾细胞癌有持久反应,安全性良好。这 2 项研究都批准 nivolumab 与 ipilimumab 常规联合使用作为一线治疗。此外,另外 2 个 II 期临床试验<sup>[39-40]</sup>表明,在脑转移活跃的黑素瘤患者中,这种双重疗法与单一疗法相比,在颅内和颅外的反应都得到改善。III 期临床试验<sup>[41]</sup>表明,nivolumab 联合 ipilimumab 对未经治的晚期透明细胞肾癌较标准治疗的中位 OS(未达到 vs 26.0 个月)、PFS(11.6 vs 8.4 个月)和 ORR(42% vs 27%)有所改善。目前 FDA 已批准 ipilimumab 与 nivolumab 联用治疗黑素瘤、晚期肾细胞癌、MSI-H 或 dMMR 转移性结直肠。

Durvalumab 联合 tremelimumab 也是治疗转移性头颈癌、晚期生殖细胞瘤、间皮瘤和 NSCLC 的新方向,I 期和 II 期临床试验目前处于活跃状态,目前尚没有结果。评估不可切除的 HCC 中二者联用对比索拉非尼作为一线治疗的 III 期临床试验(HIMALAYA)正在进行中。Durvalumab 单药或联合 tremelimumab 治疗晚期 NSCLC 的 III 期试验

方案设计已经发表。

4.2 PD-(L)1 抑制剂或 CTLA-4 抑制剂联合其他 ICIs TIM-3 抑制剂 MBG453 与 PDR001(PD-1 抑制剂)联合用于晚期恶性肿瘤患者的研究(NCT02608268)正在开展。

LAG-3 抑制剂 relatlimab 的临床研究绝大多数也是与 nivolumab 联合用药,在血液瘤、黑素瘤、神经胶质母细胞瘤、肾细胞癌和非小细胞肺癌等肿瘤中都有 I 期和 II 期临床试验。其他 LAG-3 抗体也正在开展包括肾癌和乳腺癌在内的晚期癌症患者中的 I 期研究。LAG-3 抑制剂 IMP321 与 pembrolizumab 联合应用于不可切除或转移性黑素瘤患者,LAG-3/PD-1 双亲和抗体 MGD013 的单药及联合抗 PD-1 分子 INCMGA00012 治疗策略等临床研究已起步。评价非小细胞肺癌和头颈癌联合应用 IMP321 与 pembrolizumab 的安全性和有效性的 II 期临床试验(NCT03625323)正在进行中。TSR-033、REGN3767 和 Sym023 等抗 LAG-3 分子也与 PD-1 抗体联合正在晚期实体肿瘤中进行早期临床试验。

TIGIT 抗体 BGB-A1217 联合 tislelizumab (PD-1 抗体)、MTIG7192A 联合 atezolizumab 的治疗策略正在晚期癌症患者中进行 I/II 期试验。

B7-h3 抑制剂 enoblituzumab 与 PD-1 抗体(MGA012 或 pembrolizumab)联合应用于头颈部鳞状细胞癌或难治性癌症患者、抗 B7-h3 抗体 MGC018 和 MGD009 联合 MGA012 治疗晚期和/或复发/难治性实体肿瘤患者的临床试验正在开展(NCT04129320)。除联合 PD-1 抑制剂外,enoblituzumab 联合 CTLA-4 抑制剂 ipilimumab 的治疗策略在难治的癌症患者中进行试验(NCT02381314)。

对 PD-L1/PD-L2/VISTA 多靶点拮抗剂小分子 CA-170 的研究正在晚期肿瘤和淋巴瘤患者中进行。评估 Sym021(PD-1 抗体)作为单一疗法,以及与 Sym022(LAG-3 抗体)或 Sym023(TIM-3 抗体)联合治疗晚期实体恶性肿瘤或淋巴瘤的安全性、耐受性和初步抗肿瘤活性的 I 期开放标签的多中心试验(NCT03311412)正在开展。INCMGA00012(PD-1 抗体)、INCAGN02385(LAG-3 抗体)和 INCAGN02390(TIM-3 抗体)联合治疗部分晚期恶性肿瘤的 I/II 期研究(NCT04370704)也已注册。

## 5 ICI序贯应用

与多种 ICIs 联合治疗策略理论基础相似,其他靶点 ICIs 的序贯治疗是克服 CTLA-4、PD-(L)1 抑制剂等原发、继发耐药的思路。在一项针对不可切除或转移性黑色素瘤患者的临床试验<sup>[42]</sup>中, ipilimumab 治疗后进展的患者接受 nivolumab 治疗较接受化疗 ORR 更高。ipilimumab 耐药黑色素瘤患者的 II 期临床试验<sup>[43]</sup>发现,接受 pembrolizumab 治疗比化疗 OS 并没有明显提高,然而另一个 II 期试验<sup>[44]</sup>则提示,与化疗相比,健康相关生活质量更好。将 LAG-3 抗体 BMS-986016 添加到 nivolumab 中,在抗 PD-(L)1 治疗后病情进展的黑色素瘤患者中 ORR 为 16%,安全性与 nivolumab 单药治疗类似。双亲和 LAG-3/PD-1 抗体 FS118,正在进行抗 PD-(L)1 治疗后晚期恶性肿瘤患者的 I 期临床试验。

综上所述,ICIs 的临床应用取得了良好的进展,但实际只有 20%~40% 患者能从这一昂贵的治疗方法中获益,大多数患者对其无反应,或在治疗后出现耐药,而免疫相关不良反应的存在进一步限制了其发挥作用<sup>[1, 45]</sup>。传统治疗手段可能具有免疫效应,联合多种治疗方式,相互影响、协同作用,已给部分肿瘤治疗带来突破。进一步研究联合治疗的理论基础、探究最佳联合治疗方案,是突破 ICIs 肿瘤谱狭窄、原发继发性耐药等瓶颈的重要思路。

## 参考文献

- [1] SINGH S, HASSAN D, ALDAWARI H M, et al. Immune checkpoint inhibitors: a promising anticancer therapy [J]. *Drug Discovery Today*, 2020, 25(1): 223-229.
- [2] NI L, DONG C. New checkpoints in cancer immunotherapy [J]. *Immunol Rev*, 2017, 276(1): 52-65.
- [3] RIBAS A, KEFFORD R, MARSHALL M A, et al. 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.
- [4] MAIO M, SCHERPEREEL A, CALABRÒL, et al. Tremelimumab as second-line or third-line treatment in relapsed malignant mesothelioma (DETERMINE): a multicentre, international, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(9): 1261-1273.
- [5] LATCHMAN Y, WOOD C R, CHERNOVA T, et al. PD-L2 is a second ligand for PD-1 and inhibits T cell activation [J]. *Nat Immunol*, 2001, 2(3): 261-268.
- [6] COHEN E E W, SOULIÈRES D, LE TOURNEAU C, et al. Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study [J]. *Lancet*, 2019, 393(10167): 156-167.
- [7] FUCHS C S, DOI T, JANG R W, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in patients with previously treated advanced gastric and gastroesophageal junction cancer phase 2 clinical KEYNOTE-059 trial [J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(5): e180013.
- [8] FINN R S, RYOO B-Y, MERLE P, et al. Results of KEYNOTE-240: phase 3 study of pembrolizumab (Pembro) vs best supportive care (BSC) for second line therapy in advanced hepatocellular carcinoma (HCC) [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(15\_suppl): 4004-4004.
- [9] EL-KHOUEIRY A B, SANGRO B, YAU T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial [J]. *Lancet*, 2017, 389(10088): 2492-2502.
- [10] YAU T, PARK J W, FINN R S, et al. LBA38\_PR - CheckMate 459: a randomized, multi-center phase III study of nivolumab (NIVO) vs sorafenib (SOR) as first-line (1L) treatment in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC) [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(Suppl 5): v851-v934.
- [11] POWLES T, DURÁN I, VAN DER HEIJDEN M S, et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2018, 391(10122): 748-757.
- [12] ANTONIA S J, 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.
- [13] ANTONIA S J, VILLEGAS A, DANIEL D, et al. Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(24): 2342-2350.
- [14] GARASSINO M C, CHO B-C, KIM J-H, et al. Durvalumab as third-line or later treatment for advanced non-small-cell lung cancer (ATLANTIC): an open-label, single-arm, phase 2 study [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(4): 521-536.
- [15] BARLESI F, VANSTEENKISTE J, SPIGEL D, et al. Avelumab versus docetaxel in patients with platinum-treated advanced non-small-cell lung cancer (JAVELIN Lung 200): an open-label, randomised, phase 3 study [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(11): 1468-1479.
- [16] LONG L, ZHANG X, CHEN F, et al. The promising immune checkpoint LAG-3: from tumor microenvironment to

- cancer immunotherapy [J]. *Genes Cancer*, 2018, 9(5-6): 176-189.
- [17] HARJUNPÄÄ H, GUILLEREY C. TIGIT as an emerging immune checkpoint[J]. *Clin Exp Immunol*, 2020, 200(2): 108-119.
- [18] HEINHUIS K M, ROS W, KOK M, et al. Enhancing antitumor response by combining immune checkpoint inhibitors with chemotherapy in solid tumors [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(2): 219-235.
- [19] ROBERT C, THOMAS L, BONDARENKO I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(26): 2517-2526.
- [20] LYNCH T J, BONDARENKO I, LUFT A, et al. Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line treatment in stage III b/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.
- [21] RECK M, LUFT A, SZCZESNA A, et al. Phase III randomized trial of ipilimumab plus etoposide and platinum versus placebo plus etoposide and platinum in extensive-stage small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(31): 3740-3748.
- [22] GOVINDAN R, SZCZESNA A, AHN M J, et al. Phase III trial of ipilimumab combined with paclitaxel and carboplatin in advanced squamous non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(30): 3449-3457.
- [23] MOORADIAN M J, GAINOR J F. Putting the brakes on CTLA-4 inhibition in lung cancer? [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2018, 7(Suppl 1): S35-S38.
- [24] GANDHI L, RODRÍGUEZ-ABREU D, GADGEEL S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(22): 2078-2092.
- [25] WEST H, MCCLEOD M, HUSSEIN M, et al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(7): 924-937.
- [26] JOTTE R, CAPPUZZO F, VYNNYCHENKO I, et al. Atezolizumab in combination with carboplatin and nab-paclitaxel in advanced squamous non-small-cell lung cancer (IMpower131): results from a randomized phase III trial[J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(8):1351-1360.
- [27] GANDHI L, RODRÍGUEZ-ABREU D, GADGEEL S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(22): 2078-2092.
- [28] SCHMID P, ADAMS S, RUGO H S, et al. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(22): 2108-2121.
- [29] HODI F S, LAWRENCE D, LEZCANO C, et al. Bevacizumab plus ipilimumab in patients with metastatic melanoma [J]. *Cancer Immunol Res*, 2014, 2(7): 632-642.
- [30] CHENG A L, QIN S, IKEDA M, et al. LBA3 - IMbrave150: efficacy and safety results from a phase III study evaluating atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) vs sorafenib (Sor) as first treatment (tx) for patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(Suppl 9):ix186-ix187.
- [31] RINI B I, POWLES T, ATKINS M B, et al. Atezolizumab plus bevacizumab versus sunitinib in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma (IMmotion151): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2019, 393(10189): 2404-2415.
- [32] RINI B I, PLIMACK E R, STUS V, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(12): 1116-1127.
- [33] MOTZER R J, PENKOV K, HAANEN J, et al. Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(12): 1103-1115.
- [34] SOCINSKI M A, JOTTE R M, CAPPUZZO F, et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(24): 2288-2301.
- [35] CURRAN M A, MONTALVO W, YAGITA H, et al. PD-1 and CTLA-4 combination blockade expands infiltrating T cells and reduces regulatory T and myeloid cells within B16 melanoma tumors [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(9): 4275-4280.
- [36] HELLMANN M D, PAZ-ARES L, BERNABE CARO R, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(21): 2020-2031.
- [37] HELLMANN M D, CIULEANU T E, PLUZANSKI A, et al. Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(22): 2093-2104.
- [38] HAMMERS H J, PLIMACK E R, INFANTE J R, et al. Safety and efficacy of nivolumab in combination with ipilimumab in metastatic renal cell carcinoma: the CheckMate 016 study[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(34): 3851-3858.
- [39] LONG G V, ATKINSON V, LO S, et al. Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(5): 672-681.
- [40] TAWBI H A, FORSYTH P A, ALGAZI A, et al. Combined nivolumab and ipilimumab in melanoma metastatic to the brain[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(8): 722-730.
- [41] MOTZER R J, TANNIR N M, MCDERMOTT D F, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced

renal-cell carcinoma [J]. N Engl J Med, 2018, 378(14): 1277-1290.

[42] LARKIN J, MINOR D, D'ANGELO S, et al. Overall survival in patients with advanced melanoma who received nivolumab versus investigator's choice chemotherapy in CheckMate 037; a randomized, controlled, open-label phase III trial [J]. J Clin Oncol, 2018, 36(4): 383-390.

[43] HAMID O, PUZANOV I, DUMMER R, et al. Final analysis of a randomised trial comparing pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory advanced melanoma [J]. Eur J Cancer, 2017, 86:

37-45.

[44] SCHADENDORF D, DUMMER R, HAUSCHILD A, et al. Health-related quality of life in the randomised KEYNOTE-002 study of pembrolizumab versus chemotherapy in patients with ipilimumab-refractory melanoma [J]. Eur J Cancer, 2016, 67:46-54.

[45] 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.

[本文编辑] 王迪,贾泽军

## · 消息 ·

### 复旦大学附属中山医院葛均波院士团队发明“免疫检查点抑制剂心脏毒性在线评估小程序”

2020年12月14日,复旦大学附属中山医院肿瘤心脏病学团队在葛均波院士的带领下开发并上线“乳腺癌心脏毒性在线评估小程序”和“免疫检查点抑制剂心脏毒性在线评估小程序”。医生和患者只需扫描二维码就能初步测定心脏危险性,可帮助非心脏科医生早期、快速识别高危人群,尽快转至心脏专科寻求治疗建议,控制严重不良事件的发生,降低心血管合并症的发生率。



此外,该团队还发现目前心内科临床实践中经常采用的一种心肌损伤标志物——“血浆可溶性生长刺激表达基因2蛋白(sST2)”可预测免疫检查点抑制剂相关免疫性心肌炎的病情转归情况。在前期临床数据观察和分析的基础上,结合血浆sST2、心肌肌钙蛋白T(cTnT)、氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)及心脏超声检查结果等指标建立了评估模型,可早期、快速识别免疫检查点抑制剂相关免疫性心肌炎患者的病情严重程度。此次,复旦大学附属中山医院将该项专利成果许可给深圳华迈兴微医疗科技公司,后期将共同研发能够有效预示免疫检查点抑制剂相关免疫性心肌炎患者预后的检测试剂盒,惠及更多采用免疫检查点抑制剂治疗的肿瘤患者。而且,复旦大学附属中山医院已率先在华东地区开设第一个“肿瘤心脏病学多学科联合门诊”,开展各项临床与科研工作。