

免疫检查点抑制剂在肿瘤治疗中的研究进展

范广川

武汉大学药学院, 湖北省武汉市, 430072;

摘要: 免疫检查点抑制剂自问世以来, 凭借其对人体免疫系统的特殊激活作用, 成功改善了临床肿瘤患者的生存率。但经典的免疫检查点抑制剂如 PD-1 抑制剂等, 在临床使用过程中仍面临总体应答率偏低、耐药性不可避免等困境, 且作用机制尚未完全揭示。本文通过对近年来各国学者发表的相关研究成果进行汇总整理, 为解决上述问题提供参考策略, 并对免疫检查点抑制剂的发展进行分析与展望。

关键词: 免疫检查点抑制剂; 耐药性; 作用机制

DOI: 10. 69979/3029-2808. 25. 10. 057

1 经典免疫检查点抑制剂的疗效成果与临床挑战

经典免疫检查点抑制剂主要指 CTLA-4 和 PD-1/PD-L1 单抗这两类, 与传统化疗或靶向药物直接作用于肿瘤细胞的机制不同, 这两类免疫检查点抑制剂依靠对机体免疫系统的激活等复杂机制, 提高肿瘤特异性 CD8⁺ T 细胞的水平, 使免疫系统重启对肿瘤细胞的免疫监视, 从而使肿瘤细胞无法通过免疫逃逸而增殖扩散。经典免疫检查点抑制剂在临床当中使多种实体瘤突破了以往的生存瓶颈, 达到了 5 年甚至 10 年以上的长期生存, 使肿瘤从不可治愈的恶性疾病向慢病逐步转化, 但同时也暴露出总体应答率低、对于驱动基因阳性肿瘤的低效性、不可避免的耐药性等问题, 这些问题均是该类药物在临床应用当中亟待解决的关键。

1.1 经典免疫检查点抑制剂的临床疗效

包含 PD-1/PD-L1 以及 CTLA-4 单抗在内的经典免疫检查点抑制剂相比于传统化疗及靶向治疗的核心优势是患者生存期的显著延长。Checkmate-227 是一项在 EGFR 和 ALK 阴性的晚期非小细胞肺癌群体一线治疗当中评估纳武利尤单抗联合伊匹木单抗与传统化疗疗效差异的三期临床研究, 这项研究显示: 对于 PD-L1 阳性(表达 $\geq 1\%$)的患者群体, 接受双免联合治疗组的 5 年生存率达到了 24%, 远高于接受化疗组的 14%; 对于 PD-L1 阴性(表达 $< 1\%$)的患者群体, 双免组的 5 年生存率达到了 19%, 同样高于化疗组的 7%^[1]。Checkmate-227 研究证明了仅包含免疫检查点抑制剂在内的联合治疗方案与传统化疗对比, 能够体现非常明显的生存获益优势, 同时不论 PD-L1 的表达水平, 均能够从免疫治疗当中显著获益, 这使得能够从免疫检查点抑制剂治疗方案获益的潜在人群进一步扩大至全人群。

1.2 经典免疫检查点抑制剂面临的核心挑战

经典免疫检查点抑制剂虽然在肿瘤的临床治疗中体现了长期生存的优势, 然而面向整体人群, 仍然表现出总体应答率低、长期应用后不可避免的耐药性等问题。这些问题对经典免疫检查点抑制剂在临床当中的广泛应用提出了挑战, 因此仍需对经典免疫检查点抑制剂具体的作用机制做出更为深入的研究和进一步的揭示, 来为上述问题提供合理的解决方案。

1.2.1 总体应答率低

经典免疫检查点抑制剂在部分伴有特殊生物标志物的人群当中, 具有明显的治疗优势, 如 PD-L1 高表达、高肿瘤突变负荷(TMB-H)、高度微卫星不稳定(MSI-H)、肿瘤浸润性淋巴细胞(TILs)水平高等。但这些生物标志物在罹患肿瘤的整体人群当中的阳性检出率不高, 这使得能够从经典免疫检查点抑制剂的治疗中取得理想预期获益的人群非常局限。Chen 等^[2]对来自 91 个不同临床研究的 16400 名接受 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗的肿瘤患者的总体应答率进行了荟萃分析, 其结果显示患者对于该类药物的平均应答率仅有 19.56%。并且在存在驱动基因阳性表达的多数肿瘤患者群体当中, 经典免疫检查点抑制剂的应答率还要显著低于驱动基因阴性的患者。

1.2.2 不可避免的耐药性

经典免疫检查点抑制剂在长期应用后仍不可避免地出现肿瘤耐药的情况, 这是经典免疫检查点抑制剂治疗失败的主要原因之一。这种耐药性的产生涉及多种复杂机制, 尚未被完全揭示, 但已有研究表明肿瘤对免疫检查点抑制剂的耐药性主要与肿瘤自身性质以及肿瘤所处微环境的改变有关, 另外不同个体激素水平等遗传因素也会导致对免疫检查点抑制剂耐药性的个体差异。并且在肿瘤对一种免疫检查点抑制剂耐药之后, 即便更

换其他免疫检查点抑制剂进行再挑战,也难以取得较为理想的治疗效果。Alessandro 等^[3]对来自 49 个研究当中接受经典免疫检查点抑制剂失败后,更换为其他免疫检查点抑制剂进行再次治疗的 13027 例患者的治疗效果进行系统性分析,结果显示经治经典免疫检查点抑制剂失败后进行免疫再挑战的中位客观缓解率仅有 21.8%,中位总生存期也仅有 15.6 个月。

2 应对挑战的多元化解决方案

为了提高经典免疫检查点抑制剂在临床治疗当中的应用价值,针对经典免疫检查点抑制剂在实际应用中产生的耐药性等问题,研究者从基础研究和临床研究等多角度出发,试图寻找解决这些问题的合理方案,迄今为止已经取得部分成果,为经典免疫检查点抑制剂应对临床应用挑战提供了更多支持性策略。

2.1 联合治疗提升应答率

肿瘤治疗药物的低应答率问题通常可通过多种药物的联合应用来解决,免疫检查点抑制剂发挥其抗肿瘤作用从机制上需要依赖肿瘤抗原的暴露与呈递,而化疗、放疗等治疗方法能够有效提高肿瘤抗原的暴露水平,因此联合治疗能够提升总体治疗的应答率。

由 Shen 等^[4]发起的中国多中心研究 NeoSAC 中,将 PD-1 抑制剂信迪利单抗与抗血管生成药物阿帕替尼及传统化疗紫杉醇+卡铂联合应用于早期三阴性的乳腺癌患者,结果显示所有接受该治疗方案的患者应答率达到了 100%,并有 70.6% 的患者达到了术后病理的完全缓解,这一结果提示 PD-1 单抗与抗血管生成靶向药物及化疗联合能够显著提升总体应答率。

表观遗传修饰是肿瘤实现对免疫检查点抑制剂耐药的重要途径之一,DNA 去甲基化药物地西他滨能够通过维持 AP-1 家族转录因子 JunD 的表达和活性,促进 CD8+耗竭 T 细胞的增殖,从而产生持续的抗肿瘤活性。Nie 等^[5]采用低剂量地西他滨联合 PD-1 单抗卡瑞利珠单抗对比单用卡瑞利珠单抗用于复发或难治性的经典霍奇金淋巴瘤的研究结果显示,在既往未经治 PD-1 单抗的患者亚组中,卡瑞利珠单抗单药治疗组的疾病完全缓解率达 32%,而地西他滨联合治疗组的疾病完全缓解率高达 71%。这一研究结果提示表观遗传药物地西他滨联合 PD-1 单抗能够显著提升治疗方案的总体应答率,并且有望克服 PD-1 单抗的耐药性问题。

放射治疗能够促进肿瘤相关抗原的释放和表达,从而提高肿瘤的免疫原性,使肿瘤对免疫检查点抑制剂激活的 T 细胞更为敏感。Theelen 等^[6]对 PEMBRO-RT 和 MD ACC 两项针对晚期转移性非小细胞肺癌的二期临床研究

的结果进行汇总分析,结果显示接受 PD-1 抑制剂帕博利珠单抗单药治疗的应答率为 19.7%,而帕博利珠单抗联合放疗的应答率则提升至 41.7%,这一研究结果提示放射治疗联合经典免疫检查点抑制剂相比单用免疫治疗能够改善总体应答率。

2.2 机制干预克服耐药性

在肿瘤对经典免疫检查点抑制剂产生耐药性的过程中涉及多种信号通路的激活,其中介导腺苷生成相关的途径是常见耐药路径之一。Herbst 等^[7]设计的 COAST 研究将 CD73 抑制剂 O1ecclumab 与 PD-L1 抑制剂度伐利尤单抗联合用于同步放化疗后局晚期不可切除非小细胞肺癌,并与度伐利尤单抗单药进行对比,其结果显示 O1ecclumab 与度伐利尤单抗联合组的 12 个月疾病无进展生存率达到 62.6%,远高于度伐利尤单抗单药组的 33.9%。这一研究结果提示抑制腺苷生成相关通路 CD73/A2aR 能够帮助 PD-L1 抑制剂克服肿瘤对其的耐药性,从而延缓患者的疾病进展。

与免疫检查点抑制剂疗效相关的多组学生物标志物筛选,也可以排除存在明显免疫抑制性因素的患者群体,帮助临床规避耐药高风险人群。Xu 等^[8]将 CHOICE-01 研究当中纳入的晚期非小细胞肺癌患者分为 3 个不同的免疫基因亚型:bGIS-1 型(ctDNA 检测阴性)、bGIS-2 型(ctDNA 检测阳性,肿瘤突变负荷高或肿瘤异质性低或染色体稳定)、bGIS-3 型(ctDNA 检测阳性,肿瘤突变负荷低且肿瘤异质性强且染色体不稳定),结果显示 bGIS-1 型和 bGIS-3 型接受特瑞普利单抗联合化疗相比单用化疗并没有产生明显的长期生存获益差异;而 bGIS-2 型接受特瑞普利单抗联合化疗取得了显著的无进展生存期和总体生存期的延长。这项研究表明采用基于血液样本的 ctDNA 监测能够帮助临床规避易对 PD-1 抑制剂产生耐药性的人群,提高治疗有效率。

3 新型免疫检查点抑制剂的发展前景

经典免疫检查点抑制剂自问世以来成功将肿瘤治疗带入长生存时代,并推动了免疫治疗在肿瘤领域的研究发展。在 PD-1 抑制剂等经典免疫检查点抑制剂的基础上,研究者开发了诸多新的免疫检查点作为抗肿瘤药物的有效靶点,这些研究成果将进一步带动免疫检查点抑制剂的发展,为肿瘤免疫治疗带来更多选择。

3.1 新兴靶点开发

在诸多新兴免疫检查点抑制剂当中,LAG-3 抑制剂是目前临床研究取得较为显著的治疗效果的药物之一。Tawbi 等^[9]发起的 RELATIVITY-047 研究将 LAG-3 抑制剂 Relatlimab 与 PD-1 抑制剂 Nivolumab 联合用于晚期不

可切除的黑色素瘤的一线治疗,结果显示 Relatlimab 联合 Nivolumab 组的中位生存期达到了 51 个月,远高于 Nivolumab 单药组的 34.1 个月,提示 LAG-3 抑制剂联合 PD-1 抑制剂用于晚期黑色素瘤能够有效延长患者的总体生存期。

NKG2A 是一种 C 型凝集素超家族的 II 型跨膜蛋白,NKG2A 与 PD-1 信号通路存在协同作用,因此采用 NKG2A 抑制剂进行抗肿瘤治疗时多与 PD-1 抑制剂或 PD-L1 抑制剂联合应用。Cascone 等^[10]将 NKG2A 抑制剂 Monalizumab 与 PD-L1 抑制剂 Durvalumab 联合用于可切除非小细胞肺癌的术前新辅助治疗,结果显示 Monalizumab 联合 Durvalumab 组的主要病理缓解率为 30%,病理完全缓解率为 10%,该研究初步展示了 Monalizumab 联合 Durvalumab 用于非小细胞肺癌术前新辅助治疗的有效性。

4 总结

免疫检查点抑制剂通过阻断 PD-1、CTLA-4 等通路,重新激活肿瘤微环境中的免疫细胞抗肿瘤活性,已经成为目前临床治疗的重要策略。在针对多种肿瘤的治疗当中,免疫检查点抑制剂表现出既往化疗难以达到的长期生存获益和持续的疾病缓解。并且目前的部分研究成果也为解决免疫检查点抑制剂的耐药性问题,以及提高临床患者对其的应答率提供了较多的可行方案,并寻找到部分具有临床治疗潜力的新兴免疫检查点。这些研究成果将推动免疫检查点抑制剂的发展,惠及更多的肿瘤患者。

参考文献

[1]Julie R Brahmer, Jong-Seok Lee, Tudor-Eliade Ciuleanu, et al. Five-Year Survival Outcomes With Nivolumab Plus Ipilimumab Versus Chemotherapy as First-Line Treatment for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer in CheckMate 227[J]. Journal of Clinical Oncology,2023,41(6):1200-1212.

[2]Shixue Chen, Zhibo Zhang, Xuan Zheng. Response Efficacy of PD-1 and PD-L1 Inhibitors in Clinical Trials: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. Frontiers in Oncology,2021,11.

[3]Alessandro Inno, Giandomenico Roviello, Antonio Ghidini, et al. Rechallenge of immune checkpoint inhibitors: A systematic review and meta-analysis[J]. Critical Reviews in Oncology

/ Hematology,2021,165.

[4]Guoshuang Shen, Zhilin Liu, Miaozhou Wang, et al. Neoadjuvant apatinib addition to sintilimab and carboplatintaxane based chemotherapy in patients with early triplenegative breast cancer: the phase 2 NeoSAC trial[J]. Signal Transduction and Targeted Therapy,2025,10:41.

[5]Jing Nie, Chunmeng Wang, Yang Liu, et al. Addition of Low-Dose Decitabine to Anti-PD-1 Antibody Camrelizumab in Relapsed/Refractory Classical Hodgkin Lymphoma[J]. Journal of Clinical Oncology,2019,37(17):1479-1489.

[6]Willemijn S M E Theelen, Dawei Chen, Vivek Verma, et al. Pembrolizumab with or without radiotherapy for metastatic non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials[J]. The Lancet Respiratory Medicine,2020.

[7]Roy S. Herbst, Margarita Majem, Fabrice Barlesi, et al. COAST: An Open-Label, Phase II, Multidrug Platform Study of Durvalumab Alone or in Combination With Oleclumab or Monalizumab in Patients With Unresectable, Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer[J]. Journal of Clinical Oncology, 2022,40(29):3383-3393.

[8]Jiacheng Xu, Rui Wan, Yiran Cai, et al. Circulating tumor DNA-based stratification strategy for chemotherapy plus PD-1 inhibitor in advanced non-small-cell lung cancer[J].Cancer Cell, 2024,42:1598-1613.

[9]Hussein A. Tawbi, F. Stephen Hodi, Evan J. Lipson, et al. Three-Year Overall Survival With Nivolumab Plus Relatlimab in Advanced Melanoma From RELATIVITY-047[J].Journal of Clinical Oncology,2024.

[10]Tina Cascone, Gozde Kar, Jonathan D. Spicer, et al. Neoadjuvant Durvalumab Alone or Combined with Novel Immuno-Oncology Agents in Resectable Lung Cancer: The Phase II NeoCOAST Platform Trial[J].Cancer Discovery,2023,13:2394-2411.

作者简介: 姓名: 范广川, 性别: 男, 汉族, 学历: 硕士在读, 研究方向: 临床药学