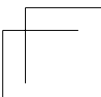
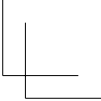
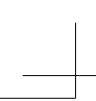


第1部分

概 述



背景介绍

癌症免疫疗法的发展在癌症治疗史上至关重要。事实上，癌症免疫疗法已显示出强大的抗肿瘤活性，并具有一定的持久性。此外，许多癌症免疫治疗的安全性比传统或靶向癌症治疗更温和、更易于管理。

在生物学上，正常细胞调节过程的丧失和表征癌症进化的几种遗传改变的积累决定了新抗原或分化抗原的表达。表面抗原与主要组织相容性 I 类 (major histocompatibility class I, MHC I) 分子结合肽可区分癌细胞和正常组织细胞。在癌症患者中 CD8⁺T 细胞能够识别这些癌症特异性 MHC I 复合物。但是，这些 T 细胞反应很少诱导保护性免疫，而表达 T 细胞靶标的癌细胞的持续缺失 (免疫编辑) 可能使癌症进化发生免疫逃逸^[1-2]。克服肿瘤床 (免疫抑制功能) 和淋巴器官 (检查点) 中 T 细胞反应的负性调节因子可能是许多患者免疫保护失败的原因。在肿瘤微环境中，包括程序性细胞死亡蛋白 1/程序性细胞死亡配体 1 (programmed cell death protein-1/programmed cell death-ligand 1, PD-1/PD-L1) 在内的多种因素可以调节抗肿瘤 T 细胞免疫反应，充当免疫变阻器或“免疫调节器”^[3]。因此，肿瘤中免疫调节反映了一系列精密的调控机制，而且是作为一个整体，并非单独的调控过程。

免疫检查点抑制剂调节 T 细胞之间的相互作用 (T 细胞在其生长过程中被耗尽) 和肿瘤微环境中的肿瘤细胞。靶向细胞毒性 T 淋巴细胞抗原 4 (cytotoxic T lymphocyte antigen-4, CTLA-4) 或 PD-1/PD-L1 可逆转细胞毒性 T 淋巴细胞的耗竭，从而通过重新诱导 T 细胞群的功能来消除肿瘤细胞。

临床上，抗 CTLA-4 抗体 (伊匹木单抗和曲美木单抗)、抗 PD-1 抗体 (纳武利尤单抗和帕博利珠单抗) 和抗 PD-L1 抗体 (阿替利珠单抗、阿维鲁单抗和度伐利尤单抗) 在抗肿瘤治疗方面取得了显著成效。与化疗相比，免疫治疗是肿瘤治疗史上的重大突破，肿瘤患者的无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 和总生存期 (overall survival, OS) 取得了显著改善。

早期免疫疗法

1986 年，美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准的第一种免疫治疗药品——干扰素- α_2 (interferon- α_2 , IFN- α_2)，是一种抗肿瘤细胞因子。IFN- α_2 能够通过刺激固有细胞介导的免疫反应，调节适应性免疫反应，以及调节细胞因子及其受体^[4]影响免疫系统。最初，由于 IFN- α_2 在进展期毛细胞白血病 (hairy cell leukemia, HCL) 患者中观察到的高反应率，被批准用于治疗毛细胞白血病^[5-6]。1995 年，IFN- α_2 也被批准用于治疗 II B/III 期黑色素瘤。

1998 年 FDA 批准的第二种抗肿瘤细胞因子药物是白细胞介素 2 (interleukin-2, IL-2)——一种有助于免疫调节和 T 细胞增殖的 T 细胞生长因子。事实上，IL-2 已被证明能够显著提高转移性黑色素瘤和肾细胞癌患者的生存率^[6]。

1990 年 FDA 批准囊泡内卡介苗 (bacillus Calmette-Guerin, BCG) 用于非侵袭性 T_{is}、T_a 和 T₁ 期膀胱癌。BCG 在其内部化尿路上皮细胞和肿瘤细胞通过抗原呈递细胞 (antigen-presenting cell, APC) 呈递给免疫系统，导致膀胱细胞释放细胞

因子并招募免疫细胞来攻击任何含有BCG的细胞^[7]。由于BCG也被肿瘤细胞内化，免疫系统能够识别细胞并随后攻击它们^[7]。

免疫检查点抑制剂

CTLA-4是第一个发现和表征的免疫检查点

受体。阻断CTLA-4的抗体被证明能够介导动物模型中已建立的肿瘤消退，进而开始相关癌症患者的临床试验^[8]。2011年，基于大约20%患者的OS，伊匹木单抗被FDA批准用于晚期黑色素瘤（表1.1）。免疫相关不良事件（皮疹、结肠炎、甲状腺炎和肝炎等）的高发限制了CTLA-4抑制剂的应用^[9]。

表 1.1 CTLA-4、PD-1 和PD-L1 抑制剂的批准用途

代表药物	作用机制	批准的疾病 ^a
伊匹木单抗	CTLA-4 抑制剂	• III期黑色素瘤的辅助治疗 • 转移性黑色素瘤
纳武利尤单抗	PD-1 抑制剂	• 转移性黑色素瘤 • 转移性非小细胞肺癌 • 转移性肾细胞癌 • 经典霍奇金淋巴瘤 • 头颈部复发性或转移性鳞状细胞癌 • 错配修复缺陷或高度微卫星不稳定性结直肠癌 • 肝细胞癌 • 局部晚期或转移性尿路上皮癌
帕博利珠单抗	PD-1 抑制剂	• 转移性黑色素瘤（一线） • 转移性非小细胞肺癌（PD-L1 表达依赖性） • 头颈部复发性或转移性鳞状细胞癌 • 经典霍奇金淋巴瘤 • 微卫星不稳定性高的癌症 • 复发性局部晚期或转移性胃或胃食管交界处腺癌（PD-L1 表达依赖性） • 局部晚期或转移性尿路上皮癌
纳武利尤单抗+伊匹木单抗	PD-1 + CTLA-4 抑制剂	• 转移性或不可切除的黑色素瘤（一线）
阿替利珠单抗	PD-L1 抑制剂	• 局部晚期或转移性尿路上皮癌 • 转移性非小细胞肺癌
度伐利尤单抗	PD-L1 抑制剂	• 局部晚期或转移性尿路上皮癌

注：^a批准用于二线转移性治疗，除非另有说明

PD-1（一种在激活的肿瘤特异性CD4⁺辅助细胞和CD8⁺杀伤性T淋巴细胞上表达的抑制性受体）及其主要配体PD-L1的通路是下一个进入临床试验的免疫检查点靶标。如果说，CTLA-4检查点调节全身T淋巴细胞免疫的早期激活，则PD-1调节已迁移到肿瘤中的成熟杀伤性T淋巴细胞的活性。考虑到PD-L1配体的过度表达被局限于肿瘤内，而不是在非炎症的正常组织中，与抗CTLA-4相比，抗PD-1/PD-L1检查点通路可以集中生物学效应，降低毒性反应。在一项小样本的首次临床试验中，抗PD-1药物纳武利尤单抗在难治性黑色素瘤、肾癌和肺癌中显示出持久的缩瘤效果^[10]。PD-1抑制剂在肺癌（以前被认为是非免疫原性的）临床试验中的成功，促使了多种抗PD-1和抗PD-L1药物在多瘤种的临床

试验。2014年，FDA批准了两种PD-1抑制剂（帕博利珠单抗和纳武利尤单抗）用于治疗转移性黑色素瘤（表1.1）。自2014年以来，FDA扩大了帕博利珠单抗和纳武利尤单抗在多瘤种的应用，包括非小细胞肺癌、霍奇金淋巴瘤、默克尔细胞癌、肾癌和膀胱癌、头颈癌和具有高突变负荷遗传标记的肿瘤，称为微卫星不稳定性（microsatellite instability, MSI）（表1.1）。2016年，FDA批准了第一个PD-L1抑制剂阿替利珠单抗用于治疗转移性尿路上皮癌^[11-17]。对PD-1/PD-L1抑制剂的有效率因患者癌症类型和治疗设置（一线与后线治疗）而异，范围为15%~65%。抗PD-1/PD-L1疗法较好的安全性及其易于给药的特点促进了其在社区肿瘤学实践。

许多其他癌症（如间皮瘤、肝细胞癌、胃癌、

卵巢癌、B细胞非霍奇金淋巴瘤）目前正在进行临床研究，以确定检查点抑制的潜在疗效和安全性^[18-20]。此外，抗PD-1药物正在癌症的早期阶段作为辅助治疗、新辅助（术前）治疗或两者同时进行的相关临床试验，初步试验结果可观。

有趣的是，一些PD-1/PD-L1抑制剂适应证的批准是基于小样本临床试验的早期替代终点，例如客观缓解或无进展生存期，而不是基于研究重点为多年生存率的大规模随机临床试验。此外，由于阻断检查点途径对多种癌症类型的广泛影响，传统的临床试验设计方法被改变，目前倾向于采用纳入多瘤种的篮子试验。事实上，PD-1抑制剂引领了现代肿瘤药物的开发^[21]。

未来发展方向

为了提高免疫治疗的疗效和克服耐药机制，许多临床试验正在探索PD-1/PD-L1抑制剂与试验性免疫调节剂的组合，如其他免疫检查点单克隆抗体、癌症疫苗、表观遗传药物和代谢药物，以及化学疗法（化疗和激酶抑制剂）、手术和放射疗法的标准支柱。这些组合的目的是增加与肿瘤细胞相关的免疫细胞的激活和功能，将当前概念扩大到其他免疫细胞，包括调节T细胞、骨髓源性抑制细胞和中性粒细胞，同时增加肿瘤细胞免疫原性以及免疫活性细胞的浸润。实验室模型表明，协同治疗组合比单一治疗更有效^[22]。最近，符合这一基准的两种方案已获得FDA批准：纳武利尤单抗（抗PD-1）加伊匹木单抗（抗CTLA-4）治疗晚期黑色素瘤，帕博利珠单抗（抗PD-1）加铂类化疗治疗晚期非小细胞肺癌（表1.1）。事实上，免疫检查点抑制剂联合化疗具有相当多的优势，细胞毒性药物不仅可导致肿瘤细胞死亡，释放癌症相关抗原增加，而且还会干扰一系列免疫活性细胞的功能。例如，环磷酸胺通过CD8⁺T细胞和抗肿瘤CD4⁺T细胞促进细胞识别和裂解，蒽环类药物增强树突细胞活化，顺铂可降低调节T细胞和髓源性抑制细胞的活性^[23-25]。

此外，免疫检查点抑制剂与酪氨酸激酶抑制剂的组合非常有前景。事实上，纳武利尤单抗联合血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor, VEGF）抑制剂或酪氨酸激酶抑制剂（tyrosine

kinase inhibitor, TKI）可能会降低调节T细胞的数量和功能。在VEGF抑制剂或TKI基础上联合免疫检查点抑制（即贝伐珠单抗+纳武利尤单抗或阿昔替尼+阿维鲁单抗），破坏血管生成，在晚期肾细胞癌患者的治疗中发挥重要功效。然而，应该考虑到，与在肿瘤缩小和（或）生存结果方面取得的好处相比，许多抗肿瘤治疗组合导致毒性过大和（或）成本过高。

生物标志物是衡量任何药物的风险-效益比的重要临床工具。然而，目前亟须可有效预测免疫治疗疗效的生物标志物。免疫组织化学检测的PD-L1表达并不是一个完美的预测性生物标志物。事实上，它只能在某些癌症类型中识别出对PD-1/PD-L1抑制剂有更高反应可能性的患者，例如非小细胞肺癌、膀胱癌和黑色素瘤。具有高突变负荷（MSI-H或错配修复基因缺陷）的肿瘤对抗PD-1特别敏感^[26]。据推测，这是因为DNA突变编码的新型蛋白质对免疫系统来说是外来的新的蛋白质，可激发机体强大的抗肿瘤反应^[27]。2017年，FDA批准使用帕博利珠单抗治疗任何携带遗传标记MSI的实体瘤。尽管如此，对其他标记物（如病毒相关癌症中发现的病毒癌蛋白以及代谢和微生物因素）的研究可能会加深当前对基本癌症免疫学的了解，并进一步完善免疫治疗策略。

结论

20世纪末，从干扰素、IL-2和卡介苗的出现开始，人们逐步改变了对免疫系统在肿瘤学中作用的认识，并且探索了许多抗肿瘤的新方案。此外，过去几年检查点抑制剂的出现，巩固了免疫疗法在抗癌药物中的地位。事实上，免疫检查点抑制剂已经彻底改变了许多不同类型癌症的治疗方式。不幸的是，只有部分癌症患者表现出持久的抗肿瘤疗效，这表明需要对癌症免疫有更深入的了解。但正如托波利安（Topolian）医生^[28]所说，基于检查点抑制剂重新激活免疫反应的能力，可能能够控制或消除某些患者的晚期恶性肿瘤，有效和持久地治疗癌症的终极目标即将实现。

（倪 军 斯晓燕 张 力 译）

参考文献

- Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol*. 2002;3:991-8.
- Boon T, Cerottini JC, Van den Eynde B, van der Bruggen P, Van Pel A. Tumor antigens recognized by T lymphocytes. *Annu Rev Immunol*. 1994;12:337-65.
- Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity*. 2013;39:1-10.
- Brassard DL, Grace MJ, Borden RW. Interferon- α as an immunotherapeutic protein. *J Leukoc Biol*. 2002;70:565-81.
- Golomb HM, Jacobs A, Fefer A, et al. Alpha-2 interferon therapy of hairy-cell leukemia: a multicenter study of 64 patients. *J Clin Oncol*. 1986;4:900-5.
- Kirkwood JM, Butterfield LH, Tarhini AA, Zarour H, Kalinski P, Ferrone S. Immunotherapy of cancer in 2012. *CA Cancer J Clin*. 2012;62:309-35.
- Redelman-Sidi G, Glickman MS, Bochner BH. The mechanism of BCG therapy for bladder cancer: a current perspective. *Nat Rev Urol*. 2014;11:153-62.
- Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science*. 1996;271:1734-6.
- Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363:711-23.
- Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med*. 2012;366:2443-54.
- Allen PB, Gordon LI. PD-1 blockade in Hodgkin's lymphoma: learning new tricks from an old teacher. *Expert Rev Hematol*. 2016;9:939-49.
- Beckermann KE, Johnson DB, Sosman JA. PD-1/PD-L1 blockade in renal cell cancer. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13:77-84.
- Beckermann KE, Jolly PC, Kim JY, Bordeaux J, Puzanov I, Rathmell WK, Johnson DB. Clinical and immunologic correlates of response to PD-1 blockade in a patient with metastatic renal medullary carcinoma. *J Immunother Cancer*. 2017;5:1.
- Garon EB. Current perspectives in immunotherapy for non small cell lung cancer. *Semin Oncol*. 2015;42(Suppl 2):S11-S8.
- Garon EB. Selecting patients for immune checkpoint inhibition in lung cancer. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2015;13:490-2.
- Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, Daud A, Carlino MS, McNeil C, Lotem M, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2015;372:2521-32.
- Sonpavde G. PD-1 and PD-L1 inhibitors as salvage therapy for urothelial carcinoma. *N Engl J Med*. 2017;376:1073-4.
- Gaillard SL, Secord AA, Monk B. The role of immune checkpoint inhibition in the treatment of ovarian cancer. *Gynecol Oncol Res Pract*. 2016;24:11.
- Khanna S, Thomas A, Abate-Daga D, Zhang J, Morrow B, Steinberg SM, Orlandi A, Ferroni P, Schlom J, Guadagni F, et al. Malignant mesothelioma effusions are infiltrated by CD3⁺ T cells highly expressing PD-L1 and the PD-L1⁺ tumor cells within these effusions are susceptible to ADCC by the anti-PD-L1 antibody avelumab. *J Thorac Oncol*. 2016;11:1993-2005.
- Lordick F, Shitara K, Janjigian YY. New agents on the horizon in gastric cancer. *Ann Oncol*. 2017;28:1767-75.
- Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Immune checkpoint blockade: a common denominator approach to cancer therapy. *Cancer Cell*. 2015;27:450-61.
- Pulluri B, Kumar A, Shaheen M, Jeter J, Sundararajan S. Tumor microenvironment changes leading to resistance of immune checkpoint inhibitors in metastatic melanoma and strategies to overcome resistance. *Pharmacol Res*. 2017;123:95-102.
- Chen C, Chen Z, Chen D, Zhang B, Wang Z, Le H. Suppressive effects of gemcitabine plus cisplatin chemotherapy on regulatory T cells in non small-cell lung cancer. *J Int Med Res*. 2015;43:180-7.
- Ghiringhelli F, Menard C, Puig PE, Ladoire S, Roux S, Martin F, Solary E, Le Cesne A, Zitvogel L, Chauffert B. Metronomic cyclophosphamide regimen selectively depletes CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells and restores T and NK effector functions in end stage cancer patients. *Cancer Immunol Immunother*. 2007;56:641-8.
- Vacchelli E, Ma Y, Baracco EE, Sistigu A, Enot DP, Pietrocola F, Yang H, Adjemian S, Chaba K, Semeraro M, et al. Chemotherapy-induced antitumor immunity requires for mylpeptide receptor 1. *Science*. 2015;350:972-8.
- Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med*. 2015;372:2509-20.
- Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, et al. Cancer immunology: mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science*. 2015;348:124-8.
- Topalian SZ. Targeting immune checkpoints in cancer therapy. *JAMA*. 2017;318:1647-8.