

# 肿瘤防治研究

Cancer Research on Prevention and Treatment

## 恶性肿瘤免疫检查点治疗的未来发展方向

董爽, 朱贤敏, 钟易, 蔡茜, 胡胜

引用本文:

董爽,朱贤敏,钟易,蔡茜,胡胜. 恶性肿瘤免疫检查点治疗的未来发展方向[J]. 肿瘤防治研究, 2022, 49(5): 478–483.

DONG Shuang,ZHU Xianmin,ZHONG Yi,CAI Qian,HU Sheng. Future of Immune Checkpoint Therapy for Cancer[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2022, 49(5): 478–483.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2022.21.1149>

## 您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

### 免疫检查点抑制剂在非小细胞肺癌治疗中面临的问题

Challenges of Immune Checkpoint Inhibitors in Treatment of Non-small Cell Lung Cancer

肿瘤防治研究. 2019, 46(06): 556–560 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.1563>

### 天然免疫检查点CD47-SIRP $\alpha$ 在恶性肿瘤中的研究进展

Research Progress of CD47-SIRP  $\alpha$  Signaling Axis as An Innate Immune Checkpoint in Cancer

肿瘤防治研究. 2018, 45(08): 604–608 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.18.0217>

### 肠道菌群与免疫检查点抑制剂研究进展

Research Progress of Intestinal Microbiota and Immune Checkpoint Inhibitors

肿瘤防治研究. 2019, 46(11): 1026–1030 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.19.0311>

### 新型免疫检查点—恶性肿瘤免疫治疗研究进展

New Immune Checkpoint: Advances in Immunotherapy for Malignant Tumors

肿瘤防治研究. 2018, 45(12): 1027–1035 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.18.0545>

### 非小细胞肺癌免疫治疗生物标志物研究进展

Research Progress of Biomarkers for Immunotherapy on Non-small Cell Lung Cancer

肿瘤防治研究. 2018, 45(10): 805–810 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.17.1514>



杂志官网



微信公众号

# 恶性肿瘤免疫检查点治疗的未来发展方向

董爽, 朱贤敏, 钟易, 蔡茜, 胡胜

Future of Immune Checkpoint Therapy for Cancer

DONG Shuang, ZHU Xianmin, ZHONG Yi, CAI Qian, HU Sheng

Department of Oncology, Hubei Cancer Hospital, Wuhan 430079, China

Corresponding Author: HU Sheng, E-mail: ehusmn@163.com

**Abstract:** In 2011, the FDA approved ipilimumab, the first immune checkpoint inhibitor (ICI), targeting CTLA-4, opening the field of immune checkpoint therapy (ICT). ICIs can induce durable clinical responses and improve survival in selected population. However, significant challenges still remain, including mechanisms of resistance, patient selection, management of serious immune-related adverse events, and rational therapeutic combinations. This review surveys the current understanding of response and resistance to ICIs and proposes a path forward to improving efficacy and minimizing toxicities.

**Key words:** Tumor immunotherapy; Immune checkpoint therapy; Resistance; Toxicity

**Funding:** National Natural Science Foundation of China (No. 81972308); The Foundation of Health Commission of Hubei Province (No. WJ2019H128, WJ2021M190); The Foundation of Wuhan Science and Technology Bureau (No. 2019020701011438)

**Competing interests:** The authors declare that they have no competing interests.

**摘要:** 2011年, FDA批准了第一个免疫检查点抑制剂 (ICIs) ——CTLA-4抑制剂Ipilimumab, 以ICIs为代表的免疫检查点治疗 (ICT) 取得了突破进展。ICIs可诱导某些肿瘤患者亚群产生持久的抗肿瘤反应, 但目前仍存在较多问题, 比如获益人群的选择、严重免疫毒性的管理, 以及如何通过合理的组合策略克服原发和适应性耐药机制来改善治疗反应等。本综述全面分析了当前对ICIs的反应和抵抗机制, 并提出了通过更好的患者选择和合理组合来实现疗效最大化和毒性最小化的途径。

**关键词:** 肿瘤免疫治疗; 免疫检查点; 耐药; 毒性

中图分类号: R730.5

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



## 0 引言

2011年, FDA批准了第一个免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) ——靶向CTLA-4的Ipilimumab, 开启了免疫检查点治疗 (immune checkpoint therapy, ICT) 的新时代。目前, FDA和NAMP批准了ICIs用于50多种人类肿瘤的适应证, 包括皮肤、泌尿生殖系统、肺、头颈部、乳腺、淋巴瘤、妇科和胃肠道恶性肿瘤。最常用的PD-1/PD-L1抑制剂有帕博利珠单抗 (Pembrolizumab)、纳武利尤单抗 (Nivolumab)、阿特珠单抗 (Atezolizumab)、德瓦鲁单抗 (Dur-

valumab)、特瑞普利单抗 (Toripalimab)、信迪利单抗 (Sintilimab)、卡瑞利珠单抗 (Camrelizumab)、替雷利珠单抗 (Tislelizumab)、派安普利单抗 (Penpulimab)。尽管在部分转移性癌症患者中观察到长期的临床反应和治愈的可能, 但大多数患者没有反应, 一部分患者在最初治疗有效后, 也产生了耐药性<sup>[1]</sup>。ICIs具有危及生命的毒性, 称为免疫相关不良事件 (irAE)。在最新技术的支持下, 未来我们将需要更好地了解如何改变免疫微环境, 将ICIs与其他治疗策略联合, 从而改善癌症患者的预后。

## 1 ICIs治疗的机制和背景

T细胞是免疫反应的士兵, 激活T细胞需要一个协调且逐步的过程, 包括两个主要信号。第一个信号是通过TCR与抗原呈递细胞 (antigen presenting cell, APC) 上的MHC及其同源肽抗原的相互作用。第二个信号是T细胞表达的共刺激受体CD28, 与APC上表达的B7共刺激分子家族结合,

收稿日期: 2021-10-12; 修回日期: 2021-12-11

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81972308); 湖北省卫生健康委员会面上项目 (WJ2019H128, WJ2021M190); 武汉市科技局应用基础前沿重点项目 (2019020701011438)

作者单位: 430079 武汉, 湖北省肿瘤医院肿瘤内科

通信作者: 胡胜 (1971-), 男, 博士, 主任医师, 主要从事肿瘤免疫治疗的基础与临床研究, E-mail: ehusmn@163.com

作者简介: 董爽 (1986-), 女, 硕士, 主治医师, 主要从事恶性肿瘤靶向、免疫治疗的临床和基础研究

然后诱导T细胞分化并克隆扩增形成效应细胞,驱动抗肿瘤免疫反应<sup>[2]</sup>。激活T细胞后,共抑制性分子也相应上调,如CTLA-4、PD-1/PD-L1,减弱T细胞的活化,防止损害正常细胞。

CTLA-4是一种典型的抑制性分子,在T细胞活化后约48~72 h达到峰值。与CD28相比,CTLA-4与APC的B7-1 (CD80) 和B7-2 (CD86) 分子有更高的亲合力,竞争性抑制共刺激CD28信号。PD-1与其配体PD-L1和PD-L2,主要在非淋巴组织中广泛表达,抑制外周T细胞活化。PD-1和CTLA-4虽然都是抑制性分子,但作用机制不同。CTLA-4抑制剂主要在T细胞启动中发挥作用,并扩大克隆多样性,也可以促进T细胞转运至免疫学上的“冷”肿瘤。PD-1/PD-L1抑制剂主要影响耗竭型CD8<sup>+</sup>T细胞,既不会扩大克隆多样性,也不会促进T细胞向肿瘤的转运<sup>[3-4]</sup>。

## 2 恶性肿瘤的系统免疫学

肿瘤免疫学领域备受关注的是肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 中的局部免疫反应,但恶性肿瘤是一种全身性疾病,需要不同组织发挥协同作用,如许多髓源细胞经常由骨髓中的造血前体补充,但是关键的T细胞启动过程通常发生在淋巴组织,如果没有与周围组织的交流,局部抗肿瘤免疫反应将无法持续存在。只有更深入了解肿瘤与其宿主全身免疫学之间的关系,才能进一步发展更有效的免疫治疗策略<sup>[5]</sup>。

首先,肿瘤干扰免疫细胞的形成和功能。前期研究发现,在许多人类和小鼠癌症模型中,骨髓造血干细胞和祖细胞被动员以朝向单核细胞和粒细胞谱系增殖和分化,导致免疫抑制性的未成熟中性粒细胞、单核细胞和巨噬细胞出现外周扩增和瘤内积累<sup>[6]</sup>。除了通过异常造血功能过度产生单核细胞和中性粒细胞,研究者还发现树突状细胞亚群的频率下降,抑制性CD4<sup>+</sup>调节性Treg和产生IL-10的调节B细胞扩增,同时外周NK细胞也发生了表型改变,直接杀死靶细胞和脱颗粒的能力受损<sup>[7-8]</sup>。其次,完整的外周免疫对于免疫治疗效果至关重要,一般仅在具有完整宿主PD-1和PD-L1表达的模型中观察到免疫检查点抑制治疗的获益。强调系统性免疫参与,显然是根治肿瘤的最佳选择。第三,循环蛋白生物标志物,而不是其在局部TME中的表达,与预后相关。一般来说,较高水平的可溶性因子,与持续的免疫反应和预后改善相关。有研究发现,小细胞肺癌患者血液中,基线IL-2水平升高、IL-6、

TNF水平降低,以及治疗时IL-4水平的增加都与ICIs治疗有效相关<sup>[9]</sup>。因此,全面理解恶性肿瘤和宿主的免疫反应,分析免疫宏观环境的组织分布的改变,对于根治性治疗具有重要意义。

## 3 选择最佳的预测生物标志模式

ICIs主要挑战之一是缺乏选择优势患者的预测性生物标志物。与遗传异常(如EGFR突变、ALK易位)通常定义为二进制(是或否)预测靶向药物的疗效不同,ICIs通常会面临关联等级和一个连续变量的问题,如PD-L1表达、TMB和肿瘤来源的IFN $\gamma$ 基因特征,而且在不同的适应证中,可以具有多个不同的生物标志截点值<sup>[10]</sup>。此外,传统的肿瘤内在因素,或单一免疫特异性标志物仍然不够精确,需要同时关注宿主和肿瘤免疫生态系统的特征。

目前,TMB、MSI-H/dMMR、PD-L1表达是相对认可度高的预测性生物标志物。PD-1单抗(pembrolizumab)获得了FDA批准,用于组织类型不可知的、晚期儿童和成人高TMB( $\geq 10$ 个突变/兆碱基)的实体瘤、与肿瘤类型无关的MSI-H/dMMR的实体瘤,以及单药用于PD-L1高表达的晚期NSCLC一线治疗,但是低TMB肿瘤及PD-L1低表达或者阴性的患者也可能产生有效的反应,而其他同源修复缺陷,如BRCA1/2中的致病突变,可导致免疫反应的增强。因此,单一生物标志物的应用受到诸多限制,需要与其他生物标志物进一步整合,并探索新的标志物。

第一,在肿瘤免疫治疗中,肿瘤内的TIL,如CD8<sup>+</sup>T/FOXP3<sup>+</sup>Treg细胞的比例,与抗CTLA-4治疗诱发的肿瘤坏死程度直接相关<sup>[11]</sup>。Immunoscore是一种旨在标准化和量化肿瘤浸润CD3<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup>T细胞的指标,然而,由于不同肿瘤类型中,免疫细胞浸润存在差异,其适用性也具有挑战性。同样,肿瘤细胞内在的WNT/ $\beta$ -catenin激活,可导致TME中的T细胞被排除;PTEN丢失通过PI3K-AKT通路的信号转导增加,与CD8<sup>+</sup>T细胞排除和对ICIs的不良临床反应有关<sup>[12]</sup>。

第二,IFN $\gamma$ 是导致T细胞活化的关键细胞因子,如NK和NK-T细胞,对产生有效的抗肿瘤免疫至关重要。多项研究发现,具有IFN $\gamma$ 相关基因高表达特征的肿瘤,对ICIs的临床反应更好<sup>[13-14]</sup>。然而,IFN $\gamma$ 驱动TME中PD-L1和IDO1等蛋白质的表达,也可能起到抑制免疫反应的作用。我们研究发现,致癌MET信号诱导UPF1磷酸化,并下调肿瘤细胞STING表达,从而抑制MET扩增可以克服



ICIs治疗的耐药<sup>[15]</sup>。

第三,有研究发现,三级淋巴结构(tertiary lymphoid structures, TLS)可作为预测ICT疗效的生物标志。由于TLS或类似TLS,包含T细胞、B细胞、DC细胞和其他APC细胞,与其他单个时间点和单个细胞类型的反应生物标志不同,可以反映多个免疫细胞类型之间的互动<sup>[16]</sup>。

虽然列举了上述许多生物标志物,包括肿瘤固有和宿主特异性变量,但都是回顾性研究,因此需要通过前瞻性临床试验进一步验证。越来越多的研究者认识到,单一生物标志物策略确实没有纳入动态和复杂的肿瘤和宿主免疫系统的相互作用,所以复合模式的生物标志物对于优化患者选择更为重要。

## 4 ICIs与其他治疗的整合

### 4.1 联合化疗

在过去的十年中,ICIs已成为化疗/靶向治疗、放疗和手术之后,癌症治疗的第四大支柱。未来十年,将整合ICIs与这些癌症治疗支柱,在各个方面拓宽ICIs的作用。目前的指南建议转移或复发非小细胞肺癌患者(EGFR/ALK/ROS-1阴性,肿瘤细胞PD-L1 $\leq$ 1)进行化学免疫治疗(卡铂+培美曲塞联合抗PD-1或抗PD-L1单抗)。

化疗与免疫治疗结合的主要机制如下<sup>[17-18]</sup>:首先,化疗缩小肿瘤,减少肿瘤组织释放免疫抑制物质。此外,被免疫系统细胞清除的肿瘤体积和数量可能有限制,留下更少的肿瘤细胞被免疫系统清除,可能减少免疫逃逸变异的机会。其次,大量临床前数据表明,许多化学药物,如奥沙利铂、顺铂、紫杉醇和5-氟尿嘧啶,可诱导免疫原性细胞死亡促进肿瘤浸润的髓源细胞的共抑制配体如PD-L1的上调,将免疫学上的“冷肿瘤”转化为大量DC和CD8<sup>+</sup>CTL浸润的“热肿瘤”。第三,并非所有免疫细胞都能对抗肿瘤。事实上,存在抑制细胞毒性抗肿瘤免疫的白细胞群,而化疗可以耗竭髓源性抑制细胞、肿瘤相关中性粒细胞和巨噬细胞。但肿瘤可以通过生长因子(即GM-CSF、G-CSF、M-CSF、HGF等)和趋化因子(即CXCL1、CXCL8、CCL2等)促进肿瘤支持性髓源白细胞的形成,因此,经常使用重组G-CSF治疗或预防化疗引起的中性粒细胞减少症,可能降低用于化疗的免疫效应。第四,化疗诱导效应T细胞的稳态增殖,以及Treg耗竭。化疗可防止暴露于ICIs的病例出现超进展,但对免疫也存在有害影响,

超出阈值的大剂量化疗,会破坏正在扩增的淋巴细胞,导致整体免疫功能抑制,消除抗癌效应成分。其次,肠道微生物组丰度和物种组成,对免疫治疗的反应产生影响。化疗往往会导致发热性中性粒细胞减少,经常使用广谱抗生素作为不良反应的治疗,将严重改变肠道微生物群,而且化疗药物也会破坏肠道细胞和肠道黏膜屏障。化疗药物开放是在最大耐受剂量的哲学基础上发展起来的,很可能导致某种程度的免疫细胞毒性,降低生存曲线非常宝贵的尾部平台期效应。有研究者<sup>[19]</sup>提出中等剂量的间歇化疗概念是最佳的,但联合策略的根本依然没有得到最佳优化,在药物剂量、药剂顺序、药物选择和给药时间等方面仍有很大的改进潜力。

### 4.2 联合抗血管靶向治疗

抗血管生成药物,通常是靶向血管生成效应因子VEGF和VEGFR,也具有增强免疫的额外效果<sup>[20]</sup>。机制如下:首先,抗血管生成药物可以克服内皮细胞无反应性和诱导内皮细胞黏附分子表达,促进肿瘤淋巴细胞浸润。其次,抗血管生成药物可以直接逆转免疫细胞上促血管生成因子的免疫抑制作用。已证明贝伐单抗可以增加DC细胞的数量和激活,细胞毒性T细胞的数量和恢复VEGF诱导的T细胞耗竭。舒尼替尼可以减少Treg细胞的发育和丰度,并减少MDSC的数量和功能。第三,越来越多的证据表明,正常化而不是破坏肿瘤血管系统可能是有效的抗癌策略。血管正常化涉及恰当的抗血管生成药物的剂量,以逆转肿瘤脉管系统的异常表型以改善血液流量和氧合,从而改善瘤内T细胞浸润和肿瘤相关巨噬细胞趋向促炎M1表型的极化。第四,多项研究已经揭示抗血管生成药物可以通过诱导高内皮微静脉(high endothelial venules, HEV)驱动抗肿瘤免疫反应。HEV是见于淋巴组织中特殊的毛细血管后微静脉,调节淋巴细胞从血液循环直接进入淋巴结。最后,在非血管生成肿瘤中,血管共选择和血管生成拟态是两种不同方式,对血管生成抑制剂和免疫治疗反应不同,在临床上分析上述治疗方法的获益时,需要考虑这种影响。

自2018年开始,FDA已经批准ICIs和抗血管生成的五种联合,用于治疗RCC、NSCLC、肝细胞癌和子宫内膜癌。第一个是基于IMpower150的结果,抗PD-L1抗体阿特珠单抗联合贝伐珠单抗和化疗,用于既往未经治疗的转移性非小细胞肺癌患者<sup>[21]</sup>。第二次批准是基于KEYNOTE-426的结果,

抗PD-1抗体pembrolizumab联合VEGFR TKI阿昔替尼用于既往未经治疗的晚期RCC患者<sup>[22]</sup>。FDA随后批准了avelumab（一种抗PD-L1抗体）联合阿昔替尼作为晚期RCC患者的一线治疗<sup>[23]</sup>。第四次批准基于多中心IMbrave150的结果，阿特珠单抗联合贝伐单抗用于既往未经治疗的局部晚期或转移性肝细胞癌患者<sup>[24]</sup>。最后，pembrolizumab联合乐伐替尼已被批准用于晚期不可切除子宫内膜癌（非dMMR/MSI类型）<sup>[25]</sup>。目前，各种恶性肿瘤中，超过80种不同的抗血管生成和免疫治疗药物联合的研究正在进行。

#### 4.3 联合其他治疗

2001年5月伊马替尼被批准用于治疗慢性粒细胞白血病以来，大量的临床前和临床数据表明，过去20年中几乎所有发展起来的靶向抗癌药物，均具有一定程度的免疫调节活性。第一，越来越多的证据表明，CDK4/CDK6抑制剂以及其他CDK抑制剂，不仅能够阻止恶性细胞的增殖，而且能够促进MHC I类分子在癌细胞表面上的暴露，IFN和CCL5的分泌<sup>[26]</sup>。各种CDK4/CDK6抑制剂与免疫细胞具有直接相互作用，包括：（1）激活效应T（Teff）细胞，通过核因子激活T细胞1（NFATC1，最著名的是NFAT）的信号转导和白介素2（interferon-2, IL-2）分泌；（2）抑制免疫抑制性Treg细胞。CDK4/CDK6抑制剂，还上调免疫抑制分子CD274（最著名的是PD-L1），因此，PD-L1单抗可以作为CDK4/CDK6抑制剂潜在的联合伙伴。第二，恶性细胞中KRAS、PI3KCA或BRAF原癌基因突变激活，通过多种机制建立免疫抑制微环境<sup>[27]</sup>。因此，BRAF和MEK抑制剂调节各种癌细胞依赖的免疫刺激作用包括：（1）肿瘤相关抗原的上调；（2）改善MHC-I类分子的抗原呈递；（3）诱导免疫原性细胞死亡（immunogenic cell death, ICD）；（4）分泌TH1细胞因子，如CXCL9和CXCL10；（5）下调免疫调节因子（包括IL-8），VEGFA和MDSC趋化分泌的磷蛋白1（SPP1、OPN等）。第三，多种靶向DNA损伤修复（repair of DNA damage, DDR）和凋亡的药物，如聚（ADP）-核糖聚合酶1（PARP1）抑制剂已获准用于治疗具有DDR缺陷的癌症，如携带BRCA1或BRCA2突变的乳腺癌和卵巢癌。以DDR为靶点的药物已显示出治疗相关的免疫调节作用，可以诱导强大的I型IFN分泌，上调MHC-II类分子和共刺激性配体，支持T细胞启动，以及将TAM向免疫刺激性方向极化<sup>[28]</sup>。其他免疫刺激有关的作

用包括（但不限于）：（1）下调与肿瘤进展相关的免疫调节细胞因子，如IL-6；（2）上调PD-L1、NKAL；（3）建立与细胞衰老有关的一种免疫刺激的衰老相关的分泌表型（senescence-associated secretory phenotype, SASP），有利于NK细胞，Teff细胞和杀伤性巨噬细胞的募集和活化。第四，HER2、EGFR和TGF- $\beta$ 抑制剂也参与了抑制Treg细胞和MDSC的扩增，促进抗原加工和DC递呈，刺激一定程度的特异性CD8<sup>+</sup>和CD4<sup>+</sup>T细胞。多种靶向参与肿瘤发生的细胞膜受体的单克隆抗体，还发挥抗体依赖性细胞毒治疗效果，如曲妥珠单抗和帕妥珠单抗<sup>[29-30]</sup>。此外，各种EGFR靶向药物可通过改善肿瘤细胞MHC-I类抗原的呈递、促进DC对肿瘤物质的摄取，以及启动T细胞和激活NK细胞信号。第五，在肿瘤患者中，其他多种靶向药，包括ALK、AXL、BTK、EZH2、HDAC、IDH1、JAK1、MET、RET、ROS1、SMO、XPO1抑制剂，靶向CD20、CD22、CD33、CD52、CD58的单克隆抗体，IL-2受体亚基 $\alpha$ （IL2RA，最著名称为CD25），IL-3受体亚基 $\alpha$ （IL3RA），与肿瘤相关钙信号传感分子2（TACSTD2、TROP2），以及多靶点TKI，都可以至少一定程度发挥免疫调节作用。

虽然一直以来研究者对适应性免疫的关注更多，但人们对先天免疫反应可增强整体抗肿瘤免疫作用的兴趣日益浓厚。先天免疫系统由NK细胞、树突状细胞、巨噬细胞、单核细胞、嗜中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞和肥大细胞组成。刺激先天免疫的系统治疗方法，如通过STING或Toll样受体（TLR），正在进行探索<sup>[31]</sup>。多种瘤内注射的药物也正在临床进行试验，如编码CD70的mRNA、CD40配体、TLR4（202）以及最成功的溶瘤病毒，如T-VEC，已获得FDA批准用于黑色素瘤。因此，靶向药和免疫调节药物，可以发挥强大的免疫刺激作用。将其联合ICIs的治疗方案具有前景，有望进一步扩大肿瘤适应证，带来更多的临床获益。

#### 4.4 联合激动剂信号的ICT

除了上述的共抑制检查点抑制剂，通过共刺激受体来驱动激动信号也备受关注<sup>[32]</sup>。使用CD28超级激动剂导致严重临床不良反应，提示评估激动剂抗体时，需要谨慎药物毒性。OX40和4-1BB的临床前工作显示出一定的效果，然而，Ib阶段的OX40激动剂与Atezolizumab联合的研究，尽管安全性良好，但对患者的疗效有限。此外，靶向CD137的Urelumab的I期研究中，肝酶显著升高；第二个



抗CD137抗体utomilumab具有很好的耐受性,但疗效有限,提示在体内使用激动剂抗体存在明显的知识差距。目前,基于临床前在黑色素瘤和前列腺癌小鼠模型中的研究数据,抗肿瘤免疫反应增强,抗CTLA-4抗体联合ICOS激动剂的临床试验正在进行中(NCT03989362)。此外,ICOS激动剂GSK3359609也正在进行一项Ⅲ期临床试验。

免疫检查点激动剂的发展面临许多挑战,包括靶点亲和力、表位选择、受体占有率、Fcγ受体相互作用、抗体同种型,以及需要对患者进行详细的免疫监测。此外,相较于系统给药,局部用药可能会提供更安全的针对T细胞信号激动的方法。目前,在TME中局部投递激动剂信号的新方法正在临床试验阶段,如针对CD28<sup>+</sup>和肿瘤相关抗原的双特异性抗体(NCT03972657)。

## 5 临床治疗实践需要关注的问题

### 5.1 从转移到疾病早期阶段

迄今为止,大多数免疫治疗主要用于晚期癌症患者,因此,在较早期肿瘤中的反应率仍有待确定。对早期阶段的肿瘤患者,进行新辅助或辅助治疗,有可能预防疾病复发,并延长生存时间。新辅助ICIs可以降低手术分期,并提供充足的组织,用于检测完整的TME,为后续治疗或临床试验提供信息。在新辅助环境中进行ICIs,可以促进肿瘤抗原释放和递呈,这与辅助治疗相反,因为切除肿瘤组织后再给予ICIs,可能限制有效抗原的识别。

2006年进行了首次新辅助ICIs试验,研究对象为局部晚期膀胱癌患者,在进行膀胱切除术之前接受抗CTLA-4单抗治疗,提供了膀胱癌患者抗肿瘤反应的关键反应数据,从而引导了在转移性膀胱癌患者中进行ICIs的大型临床试验,并随后获得FDA批准<sup>[33]</sup>。新辅助ICIs的临床试验,现已在多种肿瘤类型中被证明具有临床意义的获益,包括黑色素瘤、默克尔细胞癌、非小细胞肺癌、dMMR结直肠癌、尿路上皮癌和乳腺癌。在高危黑色素瘤中,辅助ICIs已取得成功,并获得FDA的批准<sup>[34]</sup>。当前还有许多其他癌种的研究正在进行中,将为辅助治疗环境中使用ICIs提供更多依据。

### 5.2 开发新的临床终点用于免疫治疗评估

PD-1/PD-L1抑制剂的传统统计终点,可快速有效地对其中许多药物进行广泛的评估和批准。但是,此类终点包括ORR、PFS和OS,尚未能很好地匹配评估ICIs的治疗特征。众所周知,大多数转移性癌症患者及其医师的目标是实现ICIs的长

期持续反应和生存,Kaplan-Meier生存曲线的长尾部是最好的代表。当前衡量生存获益需要长期随访,通常持续多年。此外,ORR评估没有考虑ICIs反应延迟的特征(如肿瘤持续生长然后出现肿瘤缩小)或假性进展。PFS评估同样受到上述因素的影响。虽然已经定义和验证了更好的ICIs终点,包括免疫相关反应标准、免疫反应实体瘤评估标准(iRECIST)、免疫修改的RECIST和免疫修改的PFS,但验证需要大量数据集和迭代修改,最终进行优化也只能适用于经过验证的ICIs。OS非常适合评估CIT的获益,但受到对照组交叉免疫治疗和在特定患者群体中不同时间点的获益(如Kaplan-Meier OS曲线的交叉)等因素影响。解决终点评估中其他问题的一些可能方法包括:基于模型评估治疗生长速率常数、预测OS获益、里程碑式OS、加权对数等级OS、以及使用基于Cox模型的OS随时间变化的治疗效果评估。

## 6 整合新技术

未来,时空转录组学工具,如通过indEXing(CODEX)进行Digital空间分析和CO-Detection,可以破译肿瘤内的细胞类型及其相互作用。另外,通过scRNA-seq评估单细胞转录组学、蛋白质组学和染色质状态以及转录组的细胞索引,抗原表位测序(CITE-seq)和单细胞分析转座酶可及的染色质测序(scATAC-seq),将能够在单细胞水平识别细胞身份<sup>[35]</sup>。通过新颖的生物信息学工具,将进一步了解影响ICT反应和抵抗的调控通路,另外,整合纵向更易于实施的液体检测方法,如循环肿瘤DNA(ctDNA)等,监测对ICIs的反应具有研究价值。此外,发展更好的生物信息学算法将有助于新抗原预测,确定更相关的治疗靶点。

成功实施这些技术,需要计算生物学家和免疫学家之间的紧密合作,以避免简化复杂的免疫反应的生物学和功能过程,促进对细胞亚群动态特征的精确分析。如T细胞上的PD-1表达可能代表“激活”的T细胞或“耗竭”的T细胞,仅通过生物信息学方法对PD-1的简单识别,可能无法提供足够的关于T细胞反应的复杂信息。因此,还需要功能研究或其他免疫分析方法。

## 7 结语与展望

在接下来的十年中,肿瘤免疫治疗领域需要纵向的增长,以加深了解不同的免疫细胞亚群和调节其反应的通路,也需要横向的联系,以整合

其他领域,包括癌症生物学、表观遗传学、计算机生物学等。了解免疫治疗毒性、筛查预测生物标志和优化管理这些毒性的方法,如何使ICIs更特异的消除癌细胞,而不是产生自身免疫或免疫调节毒性,需要进一步研究。此外,未来需要将肿瘤免疫治疗扩展到所有肿瘤学领域,用于开发联合策略,包括手术、放疗、化疗、靶向治疗和其他免疫治疗药物,如新型免疫检查点和嵌合抗原受体T细胞。总之,肿瘤免疫治疗的未来是充满潜力的,有望进一步改善肿瘤患者的预后。

#### 参考文献:

- [1] Sharma P, Hu-Lieskovan S, Wargo JA, *et al.* Primary, Adaptive, and Acquired Resistance to Cancer Immunotherapy[J]. *Cell*, 2017, 168(4): 707-723.
- [2] Smith-Garvin JE, Koretzky GA, Jordan MS. T cell activation[J]. *Annu Rev Immunol*, 2009, 27: 591-619.
- [3] Curran MA, 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 USA*, 2010, 107(9): 4275-4280.
- [4] Wei SC, Levine JH, Cogdill AP, *et al.* Distinct cellular mechanisms underlie anti-CTLA-4 and anti-PD-1 checkpoint blockade[J]. *Cell*, 2017, 170(6): 1120-1133.
- [5] Hiam-Galvez KJ, Allen BM, Spitzer MH. Systemic immunity in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21(6): 345-359.
- [6] Gabrilovich DI, Ostrand-Rosenberg S, Bronte V. Coordinated regulation of myeloid cells by tumours[J]. *Nat Rev Immunol*, 2012, 12(4): 253-268.
- [7] Canè S, Ugel S, Trovato R, *et al.* The Endless Saga of Monocyte Diversity[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1786.
- [8] Lin JH, Huffman AP, Wattenberg MM, *et al.* Type 1 conventional dendritic cells are systemically dysregulated early in pancreatic carcinogenesis[J]. *J Exp Med*, 2020, 217(8): e20190673.
- [9] Hardy-Werbin M, Rocha P, Arpi O, *et al.* Serum cytokine levels as predictive biomarkers of benefit from ipilimumab in small cell lung cancer[J]. *Oncoimmunology*, 2019, 8(6): e1593810.
- [10] Cristescu R, Mogg R, Ayers M, *et al.* Pan-tumor genomic biomarkers for PD-1 checkpoint blockade-based immunotherapy[J]. *Science*, 2018, 362(6411): eaar3593.
- [11] Hodi FS, Butler M, Oble DA, *et al.* Immunologic and clinical effects of antibody blockade of cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 in previously vaccinated cancer patients[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(8): 3005-3010.
- [12] Luke JJ, Bao R, Sweis RF, *et al.* WNT/ $\beta$ -catenin pathway activation correlates with immune exclusion across human cancers[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(10): 3074-3083.
- [13] Grasso CS, Tsoi J, Onyschenko M, *et al.* Conserved interferon- $\gamma$  signaling drives clinical response to immune checkpoint blockade therapy in melanoma[J]. *Cancer Cell*, 2020, 38(4): 500-515.
- [14] Gao J, Shi LZ, Zhao H, *et al.* Loss of IFN- $\gamma$  Pathway Genes in Tumor Cells as a Mechanism of Resistance to Anti-CTLA-4 Therapy[J]. *Cell*, 2016, 167(2): 397-404.
- [15] Zhang Y, Yang Q, Zeng X, *et al.* MET amplification attenuates lung tumor response to immunotherapy by inhibiting STING[J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(11): 2726-2737.
- [16] Sautès-Fridman C, Petitprez F, Calderaro J, *et al.* Tertiary lymphoid structures in the era of cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2019, 19(6): 307-325.
- [17] Galon J, Bruni D. Approaches to treat immune hot, altered and cold tumours with combination immunotherapies[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2019, 18(3): 197-218.
- [18] Bailly C, Thuru X, Quesnel B. Combined cytotoxic chemotherapy and immunotherapy of cancer: modern times[J]. *NAR Cancer*, 2020, 2(1): zcaa002.
- [19] Salas-Benito D, Pérez-Gracia JL, Ponz-Sarvisé M, *et al.* Paradigms on Immunotherapy Combinations with Chemotherapy[J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(6): 1353-1367.
- [20] Huinen ZR, Huijbers EJM, van Beijnum JR, *et al.* Anti-angiogenic agents-overcoming tumour endothelial cell anergy and improving immunotherapy outcomes[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(8): 527-540.
- [21] Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, *et al.* Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(24): 2288-2301.
- [22] Rini BI, Plimack ER, Stus V, *et al.* Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(12): 1116-1127.
- [23] Motzer RJ, 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.
- [24] Finn RS, Qin S, Ikeda M, *et al.* Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(20): 1894-1905.
- [25] Makker V, Taylor MH, Aghajanian C, *et al.* Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced endometrial cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(26): 2981-2992.
- [26] Uzhachenko RV, Bharti V, Ouyang Z, *et al.* Metabolic modulation by CDK4/6 inhibitor promotes chemokine-mediated recruitment of T cells into mammary tumors[J]. *Cell Rep*, 2021, 35(12): 109271.
- [27] Gutzmer R, Stroyakovskiy D, Gogas H, *et al.* Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib as first-line treatment for unresectable advanced BRAFV600 mutation-positive melanoma (IMspire150): primary analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2020, 395(10240): 1835-1844.
- [28] Härtlova A, Erttmann SF, Raffi FA, *et al.* DNA damage primes the type I interferon system via the cytosolic DNA sensor STING to promote anti-microbial innate immunity[J]. *Immunity*, 2015, 42(2): 332-343.
- [29] Loi S, Giobbie-Hurder A, Gombos A, *et al.* Pembrolizumab plus trastuzumab in trastuzumab-resistant, advanced, HER2-positive breast cancer (PANACEA): a single-arm, multicentre, phase 1b-2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(3): 371-382.
- [30] Jiao S, Subudhi SK, Aparicio A, *et al.* Differences in tumor microenvironment dictate T helper lineage polarization and response to immune checkpoint therapy[J]. *Cell*, 2019, 179(5): 1177-1190.
- [31] Le Naour J, Zitvogel L, Galluzzi L, *et al.* Trial watch: STING agonists in cancer therapy[J]. *Oncoimmunology*, 2020, 9(1): 1777624.
- [32] Choi Y, Shi Y, Haymaker CL, *et al.* T-cell agonists in cancer immunotherapy[J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2): e000966.
- [33] Carthon BC, Wolchok JD, Yuan J, *et al.* Preoperative CTLA-4 blockade: tolerability and immune monitoring in the setting of a presurgical clinical trial[J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(10): 2861-2871.
- [34] Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, *et al.* Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(19): 1789-801.
- [35] Davis-Marcisak EF, Deshpande A, Stein-O'Brien GL, *et al.* From bench to bedside: Single-cell analysis for cancer immunotherapy[J]. *Cancer Cell*, 2021, 39(8): 1062-1080.

[编辑: 周永红; 校对: 杨卉]

#### 作者贡献:

董 爽: 文献检索、资料整理及论文撰写  
朱贤敏、钟易、蔡茜: 部分文献检索、资料整理及论文校对  
胡 胜: 项目分工、总体指导及论文修改