

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.18.008
文章编号: 1005-8982 (2019) 18-0040-08

PD-L1 抑制剂在非小细胞肺癌 治疗中的研究进展

金美花, 李杨

(陆军特色医学中心 药剂科, 重庆 400042)

摘要: 程序性死亡分子配体 1 (PD-L1) 抑制剂等免疫疗法是治疗非小细胞肺癌 (NSCLC) 的一项重大进展。但由于缺乏明确的生物标志物来选择最佳的受益人群, 因此该抑制剂只在约 20% 晚期 NSCLC 患者中起作用。与单药治疗比较, NSCLC 患者结合常规和 / 或靶向治疗显示更好的安全性和疗效。笔者总结几种已批准用于 NSCLC 治疗的抗 PD-L1 药物, 且强调抗 PD-L1 治疗与化学疗法、血管内皮生长因子抑制剂、靶向治疗, 以及放射治疗等其他非免疫治疗相结合的临床研究进展。

关键词: 癌, 非小细胞肺; 酶抑制剂; 免疫疗法; 治疗效果;

中图分类号: R734.2; R392.5

文献标识码: A

Progression on PD-L1 inhibitors in the treatment of non-small cell lung cancer

Mei-hua Jin, Yang Li

(Department of Pharmacy, Institute of Field Surgery Research, Daping Hospital of Army Military University, Chongqing, 400042, China)

Abstract: With the rapid development of tumor immunity, immune therapies such as programmed death ligand-1 (PD-L1) inhibitors play an important role in the treatment of NSCLC. Because of the lack of the definite biomarkers to select the optimal responders, only approximately 20% of patients with advanced NSCLC would respond to single checkpoint inhibitors-based immunotherapy. In addition, results from clinical trials explored combinatory therapeutic strategies with conventional and/or targeted therapy reported a higher efficacy with an acceptable safety profile in NSCLC treatments. In this review article, we summarized several anti-PD-L1 agents licensed for NSCLC treatment, and highlight the clinical progress in the combinatory therapy of anti PD-L1 therapy with chemotherapy, vascular endothelial growth factor inhibitors, targeted therapies, and radiation.

Keyword: carcinoma, non-small cell lung; enzyme inhibitors; immunotherapy; therapeutic effects

非小细胞肺癌 (non small cell lung cancer, NSCLC) 是全球发病率和癌症致死率高的肿瘤之一。尽管新型治疗方法不断发展, 但是 NSCLC 的 5 年总生存率仍只有 16%^[1]。近年来, 以程序性死亡分子配体 1 (programmed death ligand-1, PD-L1) 为靶点的免疫治疗已成功应用于多种肿瘤治疗中^[1]。然而 PD-L1 抗体

对 NSCLC 的总体反应率只有 15 ~ 30%^[2]。而 PD-L1 抑制剂与其他治疗方案相结合时可改善机体抗肿瘤效应^[2-3]。本文就 PD-L1 抑制剂单药或联合化学疗法、血管内皮生长因子抑制剂、靶向治疗以及放射治疗等其他非免疫治疗在 NSCLC 治疗的临床研究进展进行综述。

收稿日期: 2019-03-12

[通信作者] 李杨, E-mail: 88546614@qq.com; Tel: 023-68757095

1 PD-L1 抑制剂在 NSCLC 治疗中的作用

Durvalumab (MEDI4736) 是一种高选择性的人 IgG1 κ 单克隆抗体, 其特异性地抑制 PD-L1 与 PD-1/CD80 相结合, 并促进 T 细胞识别和消除肿瘤细胞。在正常肺组织中, PD-1 另一配体 PD-L2 与炎症相关。而 Durvalumab 高选择性地与 PD-L1 结合, 而不与 PD-L2 结合, 其不仅可帮助 T 细胞识别和清除肿瘤细胞, 而且降低正常肺组织炎症反应的风险。另外, Durvalumab 不存在抗体依赖性细胞介导的细胞毒性作用 (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC) 和补体诱导的细胞毒性作用^[4]。2018 年 2 月, Durvalumab 被美国食品和药品管理局 (food and drug administration, FDA) 批准用于放疗后 III 期 NSCLC 的巩固治疗^[4]。ATONIA 等^[5]报道一项 III 期临床实验 (NCT02125461) 数据, 该研究结果显示, 与安慰剂组相比, Durvalumab 巩固治疗可延长 III 期 NSCLC 患者的中位无进展生存期 (median progression-free survival, mPFS) ($\hat{HR}=0.520, P=0.000$), 而这与 PD-L1 在肿瘤细胞中的表达水平无关。此外, Durvalumab 组次要终点指标的临床受益优于安慰剂组, 如 Durvalumab 组客观缓解率 (objective response rate, ORR) 较安慰剂组高 12.4%, 且 Durvalumab 组和安慰剂组的平均死亡时间或远处转移时间分别为 23.2 和 14.6 个月。而肺炎或放射性肺炎等不良反应 (adverse events, AE) 均出现在两组患者当中, 且两组 3 级或 4 级发生率相似^[5]。随后该研究组还发现, 与安慰剂相比, Durvalumab 延长患者总生存期 (overall survival, OS) ($P=0.003$)^[6]。这也提示 Durvalumab 可作为晚期 NSCLC 的辅助治疗。而另一项 II 期单臂临床试验 (ATLANTIC, NCT02087423)^[7]证实, Durvalumab 的疗效和安全性与其他 PD-1 和抗 PD-L1 抑制剂相似, 其中表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 或间变性淋巴瘤激酶 (anaplastic lymphoma kinase, ALK) 基因突变 NSCLC 患者的 ORR 普遍低于 EGFR 或 ALK 基因未突变 NSCLC 患者。且无论 EGFR 或 ALK 突变与否, PD-L1 高表达 ($\geq 25\%$ 肿瘤细胞膜染色) 患者中位总生存期 (median overall survival, mOS) 高于低表达 PD-L1 患者。同时 9% 患者出现 3、4 级治疗相关性 AE, 6% 患者出现严重 AE, 而免疫介导的 AE 均可通过标准疗法得以控制^[7]。

Avelumab (MSB0010718C) 特异性地抑制 PD-1

和 PD-L1 的相互作用, 而不影响 PD-1/PD-L2 通路, 近年被 FDA 批准用于转移性梅克尔细胞癌和晚期尿路上皮细胞癌^[8]。目前 FDA 批准的 5 种 PD-1/PD-L1 抑制剂中, Avelumab 是唯一未修饰其 Fc 段, 因此可以通过与自然杀伤细胞上的 CD16 相互作用而增强 ADCC。尽管 ADCC 对 PD-1/PD-L1 抑制剂疗效的影响尚未得到临床评价, 但前期研究结果表明, ADCC 可能扩大 PD-L1 抑制剂的抗肿瘤免疫应答。此外, Avelumab 可诱导多种人源肿瘤细胞系的 ADCC 并促进抗原特异性 T 细胞应答^[9]。但是, 这种 ADCC 也能引起表达 PD-L1 的免疫细胞溶解。为解释这一点, DONAHU 等^[10]研究 Avelumab 对癌症患者外周血免疫细胞亚群的影响。该研究结果显示, Avelumab 多次循环给药后, 其并不会引起外周血单核细胞的裂解。

目前多项临床实验证实, Avelumab 在 NSCLC 治疗中显示较好的疗效和安全性。GULLEY 等^[11]研究显示, NSCLC 患者 ORR 为 12%、疾病控制率为 50%、mPFS 为 11.6 周 (95% CI: 8.4, 13.7)、OS 为 8.4 个月 (95% CI: 7.3, 10.6); 而基于 PD-L1 表达水平的研究中发现, Avelumab 治疗可延长 PD-L1 阳性 ($>1\%$) NSCLC 的 PFS; 常见的治疗相关性 AE 有疲劳 (25%) 恶心 (13%) 等症状; 3 级或更为严重的治疗相关 AE 发生在 23 例患者当中 (13%), 其中最常见不良反应有输液相关不良反应和脂肪酶水平升高; 该研究表明, avelumab 治疗相关性 AE 发生率较低 (NCT01772004)。BARLESI F 等^[12]报道一项 III 期临床实验结果 (JAVELIN Lung 200, NCT02395172)。该研究将含铂类双药化疗方案失败后的晚期 NSCLC 患者以 1:1 的比例随机分为 avelumab 组和多西他赛组; 研究结果显示, 两组 mOS 分别为 11.4 个月 (95% CI: 9.4, 13.9) 和 10.3 个月 (95% CI: 8.5, 13.0), 两组比较, 差异无统计学意义 [$\hat{HR}=0.90$ (96% CI: 0.72, 1.12), $P=0.160$]; 此外, 与多西他赛组相比, Avelumab 组 3 级或更为严重的治疗相关性 AE 发生率较低, 而 Avelumab 治疗组输液相关性 AE 发生率高于多西他赛治疗组。但是这种输液相关性不良反应比较温和, 且很少引起治疗中断, 大多 (90%) 出现在前 3 次治疗当中。这项研究证明, 在晚期或转移性 PD-L1 阳性 ($\geq 1\%$) NSCLC 治疗中, 与多西他赛组相比, Avelumab 治疗虽不能改善 OS, 然而其具有较好的安全性。

Atezolizumab (MPDL3280A) 是人源 IgG1 单克隆

抗体,其选择性阻断 PD-L1/PD-1 和 PD-L1/B7-1 相互作用,使 T 细胞的抗肿瘤效应恢复并促进 T 细胞的活化^[13]。Atezolizumab 不存在 ADCC 作用,这也避免了表达 PD-L1 的效应 T 细胞及抗肿瘤效应的损失。Atezolizumab 是 Nivolumab 和 Pembrolizumab 等 PD-1 抗体之后,第 1 个在晚期 NSCLC 患者中表现出较强活性的抗 PD-L1 药物^[14]。SPIGEL 等^[15]报道一项单臂 II 期临床实验 FIR (NCT01846416),将 PD-L1 阳性晚期 NSCLC 患者分为 3 组,分别为既往未进行过化疗的晚期患者、铂类化疗方案期间或之后疾病进展的患者及化疗期间接受过脑部转移治疗的 NSCLC 患者。3 组 ORR 分别为 32%、21% 和 23%,而治疗相关 AE 分别为 81%、67% 和 69%,其中 3 ~ 4 级 AE 分别为 16%、19% 和 15%。免疫相关 AE 的发生与其他 PD-L1 抗体一致,但是其中有一列因缩窄性心包炎而死亡。该研究表明,单药 Atezolizumab 在 NSCLC (包括脑部转移患者)中有着较好的临床疗效,且安全性与其它临床研究结果一致^[15]。

另外两项 II 期临床实验, BIRCH (NCT02031458)^[15] 和 POPLAR (NCT01903993)^[16] 也验证 Atezolizumab 在肺癌中的疗效。PETERS 等^[15]报道一项单臂 II 期临床实验 (BIRCH, NCT02031458) 共纳入 659 例局部晚期或转移性 PD-L1 阳性 NSCLC 患者并分为 3 组,分别为既往未接受过化疗 (first line, 1L)、既往接受过铂类药物化疗 (second line, 2L) 以及既往接受过 ≥ 2 种化疗药物治疗的患者 (\geq third line, \geq 3L)。3 组 ORR 分别为 22%、19% 和 18%,这与 PD-L1 的表达相关。此外,3 组 mOS 分别为 23.5、15.5 和 13.2 个月。1L 组 PFS 为 5.4 个月 (95%CI: 3.0, 6.9), 优于 2L 组 2.8 个月 (95%CI: 1.5, 3.9) 和 \geq 3L 组 2.8 个月 (95%CI: 2.7, 3.0)。此外, TC3 或 IC3 (TC3: $\geq 50\%$ 肿瘤细胞表达 PD-L1, IC3: $\geq 10\%$ 肿瘤浸润细胞表达 PD-L1) 与 TC2/3 或 IC2/3 ($\geq 5\%$ 肿瘤细胞或肿瘤浸润细胞表达 PD-L1) 患者的 PFS 相似,而 TC3 或 IC3 患者的 ORR 高于 TC2/3 或 IC2/3 患者。这项研究结果显示, Atezolizumab 单药治疗在晚期 NSCLC 患者中显示较好的临床疗效,且 1L 患者的 mOS 约为 2 年^[15]。此外,无论 EGFR 或 KRAS 突变与否,在晚期 NSCLC 患者 ≥ 2 L 治疗当中也有较好的临床疗效。另一项随机性 II 期临床实验 POPLAR^[16] (NCT01903993) 主要比较 Atezolizumab 与多西他赛在铂类药物化疗失败的局部晚期或转移性 NSCLC 患者中的作用。研究

结果显示, Atezolizumab 治疗组的 OS 高于多西他赛组 ($P=0.040$), 而这与 PD-L1 表达水平相关。对于肿瘤细胞 (tumour cells, TC) 或肿瘤浸润细胞 (tumour-infiltrating immune cells, IC) PD-L1 表达水平高的患者,这种改善更为明显。相反, PD-L1 阴性肿瘤患者,两组 mOS 无差异。在 PD-L1 高表达的人群中,两组 PFS 分别为 9.7 和 3.9 个月, ORR 为 38% 和 13%, 两组比较有差异。Atezolizumab 组因 3、4 级 AE 而停止治疗的比率较西他赛组低,而两组恶心和周围神经病变等不良反应发生率相似。但是 Atezolizumab 所引起的毒性作用等级较低。这说明与多西他赛相比, Atezolizumab 可提高先前治疗过的晚期 NSCLC 患者的存活率。而这种改善与 PD-L1 表达水平相关,这也提示 PD-L1 表达水平可预测 atezolizumab 的疗效。

OAK (NCT02008227) 是一项 III 期临床研究, 主要比较 atezolizumab 与多西他赛在铂类药物化疗失败后的 NSCLC 患者中的安全性和有效性^[17]; 协同主要疗效终点为意向治疗 (intention to treat, ITT) 和表达 PD-L1 人群的 OS。患者进一步根据 PD-L1 的表达水平进行分组。ITT 人群中, Atezolizumab 治疗组的 mOS 高于多西他赛治疗组 [$\hat{HR}=0.73$, (95% CI: 0.62, 0.87), $P=0.000$]。PD-L1 高表达 ($\geq 1\%$ IC) 人群中, Atezolizumab 治疗组的 mOS 高于多西他赛治疗组 ($P=0.010$)。PD-L1 低表达人群中, Atezolizumab 治疗也可改善 OS。该研究还发现, Atezolizumab 治疗组和多西他赛治疗组分别有 15% 和 43% 患者出现 3 ~ 4 级治疗相关性 AE^[17]。2016 年 FDA 批准将 Atezolizumab 用于含铂类药物化疗期间或之后疾病恶化的转移性 NSCLC 的治疗^[18]。

2 PD-L1 抑制剂联合化疗药物在 NSCLC 治疗中的作用

化学疗法一直是早期和晚期 NSCLC 患者的标准治疗方案,且姑息化疗可提高晚期 NSCLC 患者的生存率并能改善生活质量,但是这些治疗方案的 ORR 只有 15% ~ 32%^[2]。CHEN 等^[19]提出化学疗法可与免疫疗法相结合。肿瘤细胞凋亡后释放肿瘤特异性抗原,而树突状细胞 (dendritic cell, DC) 和抗原提呈细胞识别这些抗原后提呈至 T 细胞并激活效应 T 细胞 (effector T cells, Te) 和细胞毒性 T 细胞 (cytotoxic T-cell, CTL)。此外化学疗法本身可增强肿瘤免疫反应,其不仅对肿瘤细胞具有毒性作用,可引起免疫原

性细胞的凋亡, 抑制调节性 T 细胞 (T-regulator cells, Treg)、M2 巨噬细胞, 以及骨髓来源的抑制性细胞 (myeloid-derived suppressor cell, MDSC) 等免疫抑制细胞。化学疗法还可激活 DC, 增强 Te 的作用, 并且可上调 PD-L1 在肿瘤细胞上的表达。

LIU 等^[20]发表的一项 Ib 期临床实验 (GP28328, NCT01633970) 数据, 主要评估 Atezolizumab/卡铂/紫三醇治疗组 (atezo/cb/pac)、Atezolizumab/卡铂/培美曲塞治疗组 (atezo/cb/pem), 以及 Atezolizumab/卡铂/白蛋白结合性紫三醇治疗组 (atezo/cb/nab-pac) 在晚期或转移性实体瘤当中的安全性和初步疗效。结果显示, 3 组常见的治疗相关 3、4 级 AE 与化疗方案相似, 主要有中性粒细胞减少和贫血。中位缓解持续时间 (median duration of response, mDOR) 分别为 18.9、16.1 和 13.2 个月。而早期研究证明, 紫三醇与卡铂联合方案的 mDOR 只有 4 个月^[21]。此外, 3 组 ORR 分别为 36%、68% 和 46%, mPFS 分别为 7.1 个月 (95% CL: 4.2, 8.3)、8.4 个月 (95% CI: 4.7, 11) 和 5.7 个月 (95%: 4.4, 14.8)。Atezolizumab/卡铂/白蛋白结合性紫三醇和 Atezolizumab/卡铂/培美曲塞组的 mOS 分别为 18.9 和 17.0 个月, 这与单独化疗方案相比有所延长; 这项研究结果提示, Atezolizumab 与化疗联合治疗方案显示较好的疗效和耐受性^[20]。进一步评估 Atezolizumab 联合铂类二联化疗方案的 III 期临床实验也正在进行。其中一项随机、开放性 III 期临床实验 (IMpower132, GO29438/NCT02657434), 主要比较 Atezolizumab (每 3 周静脉注射 1 200 mg) / 卡铂或顺铂 / 培美曲塞的组合和卡铂或顺铂 / 培美曲塞组合在化疗初治的 IV 期非鳞状 NSCLC 治疗中作用, 该研究正积极招募患者。另一项随机性 III 期临床实验 (IMpower130, GO29437/NCT02367781) 也在进行当中, 主要评估卡铂 / 紫三醇联合 Atezolizumab 疗法在 IV 期非鳞状 NSCLC 中的作用。该研究主要终点为 PFS, 次要终点为 ORR、OS 和 DOR 等。此外, 一项开放性 III 期临床实验 (IMpower 131, GO29437/NCT02367794) 将要比较 atezo/cb/pac 组合或 atezo/cb/nab-pac 组合与 cb/pac 方案在化疗初治 IV 期鳞状 NSCLC 治疗中的作用。

一项多中心、开放性 II 期临床实验 (NCT02250326) 将会评估蛋白结合性紫三醇单独或联合阿扎胞苷 (CC-486) 或 Durvalumab 在晚期 NSCLC 二线或三线治疗中的安全性和有效性。蛋白结合性紫三醇与 Durvalumab 联合治疗组受试者将在第 1 天和第 8 天静

脉注射 100 mg/m² 蛋白结合性紫三醇, 并在每 21 天治疗周期的第 15 天静脉注射 1 125 mg durvalumab。

3 PD-L1 抑制剂联合血管内皮生长因子抑制剂在 NSCLC 治疗中的作用

血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 及其受体 (vascular endothelial growth factor receptors, VEGFR) 是一种特异性极强的促血管生成因子, VEGF 的上调可促进 NSCLC 等所有肿瘤的生长^[2]。Bevacizumab (Avastin) 是 VEGF 抑制剂之一, 其与标准化学疗法联合治疗方案被 FDA 批准用于晚期非鳞状 NSCLC^[2]。晚期 NSCLC 中, VEGF 通过抑制淋巴细胞黏附在血管壁从而参与肿瘤免疫逃逸。近期研究显示, 免疫检查点抑制剂通过激活 Th1 细胞, 从而使肿瘤细胞血管正常化^[22]。因此将 VEGF 抑制剂与 PD-L1 抑制剂结合可能增强抗肿瘤免疫应答, 且促进 T 细胞浸润于肿瘤组织中。这也为免疫治疗和抗血管生成联合疗法的应用提供了理论基础。SOCINSKI 等^[23]发表的 III 期临床研究数据显示 (IMpower15, GO29436/NCT02366143), 将 Atezolizumab 与 Bevacizumab 和化疗方案相结合, 无论 PD-L1 表达和 EGFR 或 ALK 基因突变与否, 可延长 IV 期晚期非鳞状 NSCLC 患者 PFS 和 OS。该研究将参与者分为 Atezolizumab/卡铂/紫三醇 (ACP) 组、Bevacizumab/卡铂/紫三醇 (BCP) 组以及 Atezolizumab/BCP (ABCP) 组。ACP 组的 mPFS 高于 BCP 组。且与 BCP 组相比较, ABCP 组 mOS 延长 [HR=0.78, (95% CI: 0.64, 0.96), P=0.020]^[23]。

一项非随机化的 I 期临床实验 (NCT02572687) 正在积极招募参与者, 该研究主要评估 Ramucirumab 和 Durvalumab 联合疗法在 NSCLC 等转移性胃肠道和胸腔恶性肿瘤患者的安全性。研究的首要终点是剂量相关性 AE。次要终点包括 ORR、疾病控制率、DOR、PFS、OS 和药代动力学。

4 PD-L1 抑制剂联合分子靶向药物在 NSCLC 治疗中的作用

NSCLC 中最常见的驱动致癌基因包括 EGFR、KRAS 和 ALK。尽管这些基因的靶向抑制剂是目前肿瘤治疗的主要方法, 但效果短暂, 且易引起耐药。相反, 免疫抑制剂通过增强抗肿瘤免疫应答起效, 这些抗肿瘤效应虽然起效慢, 但是起到长久作用。且 PD-L1 表达与 EGFR、KRAS 和 ALK 等驱动致癌基因突变密切相关^[18]。因此靶向药物与 PD-L1 抑制剂联合方案可

成为治疗具有基因突变 NSCLC 的一种有效的手段。

4.1 PD-L1 抑制剂联合 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂

NSCLC 中, *EGFR* 突变可促进 PD-L1 的表达, 进一步导致肿瘤免疫逃逸。这也提示, PD-L1 与 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitors, TKIs) 联合应用可改善 NSCLC 的治疗效果^[18]。目前广泛应用于晚期 NSCLC 一线治疗中的 EGFR TKIs 有厄洛替尼、吉非替尼及阿法替尼等。尽管这些药物在治疗初期有显著的临床效应, 但是随着治疗周期及疾病进展, 患者对这些药物产生耐药性^[21]。值得注意的是, 回顾性研究结果对 PD-L1 表达和 *EGFR* 突变之间的相关性存在争议。ZHANG 等^[24] 提出在外科手术切除的肺腺癌中, PD-L1 和 EGFR 表达, 无相关性。且一项 Meta 分析提到, N IV OLUMAB、PEMBROLIZUMAB 和 ATEZOLIZUMAB 等免疫抑制剂作为二线治疗, 并不能改善 EGFR 突变晚期 NSCLC 患者的 OS^[25]。与这些结果相反, INCECCO 等^[26] 发现, NSCLC 患者以 EGFR TKIs 治疗时, 与 PD-L1 阴性肿瘤相比, PD-L1 阳性可改善缓解率及疾病进展时间。

EGFR TKIs 与 PD-L1 抑制剂联合疗法在 NSCLC 中的作用已在早期临床实验当中得到验证。GIBBONS 等^[27] 剂量递增实验结果显示, 10 mg/kg Durvalumab 联合 250 mg 吉非替尼在 TKI 初治 *EGFR* 突变 NSCLC 患者中显示良好的耐受性。该研究将参与者分为两组, 第 1 组同时接受 Durvalumab 和吉非替尼的治疗, 而第 2 组为预先治疗组, 在联合治疗前 4 周接受吉非替尼单独治疗。两组 ORR 相似, 分别为 77.8% 和 80.0%。此外, 两组出现治疗相关 3、4 级 AE, 其发生率分别为 40% 和 70%, 且第 2 组有 4 例患者因这些 AE 而终止治疗 (NCT02088112)。TATTON^[28] 是一项多种性 Ib 期临床实验, 主要评估激酶抑制剂 (Osimertinib) 联合 Durvalumab 在 EGFR TKI 预先治疗和 EGFR TKI 初治 NSCLC 治疗中的安全性、耐受性及疗效。EGFR TKI 预先治疗患者 ORR 为 21% ~ 67%, 且 EGFR T790M 突变患者显示最高的反应。然而研究因 3、4 级治疗相关发生率高 (38%) 而被停止 (NCT02143466)。

4.2 PD-L1 抑制剂联合 ALK TKIs 在 NSCLC 治疗中的作用

NSCLC 患者中, 4% ~ 7% 患者出现 ALK 基因重排, 而 ALK TKI 对 ALK 突变肿瘤有着较好的敏感性,

起效快但短暂, 且容易产生耐药性。第 1 代 ALK TKI 克唑替尼 (Crizotinib) 治疗的肿瘤在 ALK 区域 (L1196M, G1269A) 产生新的突变并产生耐药。而第二代 ALK 抑制剂色瑞替尼 (Ceritinib) 和艾乐替尼 (Alectinib) 能克服多种耐药突变^[2]。

前期研究表明, ALK 受体信号途径与 PD-L1 表达有着密切关系^[18]。KOH 等^[29] 研究证明, ALK 基因突变后可通过 HIF-1 α 和 / 或 STAT3 信号通路促进肺癌肿瘤细胞表达 PD-L1。此外, ALK 突变的肺癌患者以克唑替尼治疗时, 与 PD-L1 阴性肿瘤相比, PD-L1 阳性肿瘤 PFS 和 OS 较短。这也向 ALK TKIs 联合 PD-L1 抗体疗法应用于 ALK 突变肺癌提供新的思路。

ALK TKIs 与 PD-L1 抑制剂联合治疗的一系列研究正在进行中。Javelin lung 101 (NCT02584634) 是一项开放性 1b/2 期临床研究, 主要评价 Avelumab 和克唑替尼或 Lorlatinib (ALK-ROS1 双重抑制剂) 联合方案在 NSCLC 治疗中的安全性、有效性、药代动力学及药效学。患者将根据 ALK 突变状态分为两组: ALK 阴性患者将接受 Avelumab 联合克唑替尼; ALK 阳性患者将接受 Avelumab 联合 Lorlatinib 治疗。此外, 一项第 1 阶段临床实验将会评估 Atezolizumab 联合厄洛替尼或艾乐替尼在 ALK 或 EGFR 突变的晚期 NSCLC 治疗中的安全性、耐受性和药代动力学 (NCT02013219)。这些临床实验均在招募患者, 且在临床实践中评价这一联合疗法对 NSCLC 的治疗具有很大的意义。

尽管有越来越多的证据支持免疫疗法联合靶向治疗可应用于多种肿瘤中, 但如何将疗效提高到最大限度并且将严重 AE 发生率降低到最低是未来要解决的重要问题之一。在这一过程中, 笔者首先要了解这些靶向治疗对机体免疫系统和肿瘤微环境的影响; 此外这种联合疗法临床实验终点应集中在 DOR, 而不是 ORR。因为最初的高缓解率可能是由靶向抑制剂疗效引起, 同时在 PD-L1 抑制剂联合靶向治疗时应注意是否会加重肺和肝毒性。最后, 未来免疫疗法联合靶向治疗的临床实验中, 一定要通过开发适当的生物标志物来更好的选择患者且优化给药方案, 以提高有效性和安全性。

5 PD-L1 抑制剂联合放射治疗在 NSCLC 治疗中的作用

放射治疗 (Radiotherapy, RT) 广泛应用于

NSCLC 的治疗中, 其不仅直接通过对肿瘤细胞的毒性而控制肿瘤疾病的进展, 能通过影响肿瘤免疫微环境而促进抗肿瘤效应。放射物可以通过释放肿瘤衍生抗原和促炎性细胞因子, 将受辐射的肿瘤转化为原位疫苗。进一步使 DC、Te 及巨噬细胞聚集在肿瘤免疫微环境中, 进而诱导免疫细胞的抗肿瘤应答^[30]。DENG 等^[31] 研究显示, RT 治疗后, 肿瘤微环境的 PD-L1 的表达有所提高。SHARAB 等^[32] 研究结果显示, PD-L1 抑制剂治疗的黑色素瘤和乳腺癌中, RT 治疗可增加 CD8⁺ 记忆性 T 细胞。尽管这种协同作用的确切机制尚未确定, 但近期研究显示, 常规 RT 治疗可能通过 PI3K/AKT 和 STAT3 信号途径上调 PD-L1 表达^[33]。这些研究结果也为抗 PD-L1 抗体与 RT 联合疗法提供线索。NCT02992912、NCT02400814、NCT02888743 及 NCT02525757 等多项 RT 和 PD-L1 抑制剂联合疗法的临床试验正在进行当中。此外, 最近发布的一项 III 期临床实验 (NCT02125461) 研究结果表明, 在接受过放疗的局部晚期 NSCLC 患者中, Durvalumab 可改善 PFS 和 OS^[6]。

RT 和 PD-L1 抑制剂联合疗法在肿瘤治疗中具有良好的前景, 然而在设计这些组合试验时需考虑以下几种问题: 首先, 并不是所有的辐射引起肿瘤变化及其微环境都会刺激抗肿瘤免疫应答; 其次, 在联合 RT 和 PD-L1 抑制剂时, 可能会引起致命的炎症性并发症, 尤其是在胸部放疗时引起肺炎。因此, 除对这种联合疗法的安全性和有效性评估之外, 还需要开发预测性生物标志物来帮助确定患者是否适合使用这一联合疗法。此外, 一项 I 期临床实验 (NCT02869685) 主要评估不同 RT 方案中 PD-L1 的变化。该研究尚未开始招募, 但是结果将会极大地帮助我们更好的选择这一联合疗法应用于肿瘤治疗。

6 总结与展望

NSCLC 的治疗已经从非特异性的细胞毒性化学疗法发展到导致癌基因突变特异性靶向疗法和免疫疗法。随着持续缓解和较低的毒性作用, 免疫疗法在 NSCLC 治疗中起着至关重要的作用。然而这种持久的缓解只在一小部分患者身上得到证实, 且这些免疫疗法的耐药性确切机制还未确定。为克服这些局限性, 许多临床实验正在研究 PD-L1 抑制剂和化疗, 靶向疗法以及 RT 联合治疗在肺癌中的作用。

尽管将免疫疗法和非免疫肿瘤药物相结合在理

论上得到支持, 但是这一联合疗法的确切的后果仍存在争议。大多数评估这一联合疗法的临床实验结果只显示缓解率适当的提高, 而长期的生存结果尚未研究。目前为止, 免疫疗法和化疗相结合具有较好的优势。且早期研究结果显示, 与标准化疗相比, 在使用抗 PD-L1 治疗后, 可以提高疾病缓解率。值得注意的是, FDA 批准 Pembrolizumab (PD-1 抑制剂) 联合含铂类的双药疗法应用于转移性 NSCLC 的一线治疗中。相反, 在其他联合治疗实验中, 最大阻碍就是严重毒副作用增加的风险。尽管其他临床实验尚未取得最终结果, 但是激酶抑制剂 (Osimertinib) 和 Durvalumab 联合应用增加间质性肺疾病的风险, 进一步导致实验终止。且这些毒性作用往往威胁到生命, 因此这些毒性作用需要尽早的发现和及时的治疗^[28]。

此外, 笔者迫切需要开发新的生物标志物并验证目前现有的生物标志物, 以促进患者正确的选择和指导治疗策略。PD-L1 表达水平是 PD-L1 单药治疗 NSCLC 的预后指标, 但其作为生物标记物在联合治疗中的应用仍存在争议。KARASAKI 等^[34] 对肿瘤免疫相关基因的表达进行评估, 构建由 8 个轴组成的免疫图来反映肿瘤免疫循环的 7 个步骤, 以便观察抗肿瘤免疫应答状态。其提出通过这一免疫图可更好地了解每个患者体内肿瘤微环境, 也可观察到肿瘤免疫周期中受损的步骤, 并有助于建立 NSCLC 个体化免疫治疗。未来的研究还应集中于提高对免疫治疗应答和耐药机制的了解, 以助于提高这些免疫抑制剂在肿瘤治疗中的疗效。

综上所述, PD-L1 抑制剂、非免疫靶向抑制剂、化疗及 RT 联合治疗在 NSCLC 治疗中显示良好的前景。笔者最终的目的将是设计一种治疗策略, 以获得长期的临床治疗效果并减少毒性作用。除本文总结的临床实验外, 许多临床实验也在评估 PD-L1 抑制剂和非免疫治疗作为序贯疗法在早期和晚期肺癌患者中应用。基因突变和肿瘤的不同阶段是设计抗 PD-L1 与非免疫疗法联合治疗的临床研究中一项重要的考虑因素。对于疾病快速进展和已知驱动基因突变的晚期患者, 靶向治疗具有快速清除肿瘤的优点。而 PD-L1 抗体可作为后续治疗或维持治疗, 提高患者的抗肿瘤免疫能力。相反, 对于高表达 PD-L1、进展缓慢且未存在靶向基因突变的患者, 一线 PD-L1 抗体单药治疗可实现持久的抗肿瘤效应。此外, 化疗与免疫治疗联合疗法可应用于这些患者一线治疗中^[2]。虽然抗 PD-L1

联合其他非免疫疗法在 NSCLC 治疗中的作用受到广泛的关注,但是药物的适当的剂量、给药顺序及时间仍待研究。为实现这一目标,重要的是认识到肿瘤免疫应答的不同阶段,这些阶段中免疫治疗与非免疫治疗联合可能起到协同作用。同时,认识到这种联合疗法导致的宿主免疫抑制以及毒性加重的具体情况也非常重要。

参 考 文 献:

- [1] LAZZARI C, KARACHALIOU N, BULOTTA A, et al. Combination of immunotherapy with chemotherapy and radiotherapy in lung cancer: is this the beginning of the end for cancer[J]. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 2018, 10: 386137713.
- [2] PURI S, CHATWAL M, GRAY J E. Anti PD-L1 combined with other agents in non-small cell lung cancer: combinations with non-immuno-oncology agents[J]. *Expert Review of Respiratory Medicine*, 2017, 11(10):791-805.
- [3] SPIGEL D R, CHAFT J E, GETTINGER S, et al. FIR: efficacy, safety, and biomarker analysis of a phase II open-label study of atezolizumab in PD-L1-selected patients with non-small-cell lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(11): 1733-1742.
- [4] MEZQUITA L, PLANCHARD D. Durvalumab for the treatment of non-small cell lung cancer[J]. *Expert Review of Respiratory Medicine*, 2018, 12(8): 627-639.
- [5] 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.
- [6] ANTONIA S J, VILLEGAS A, DANIEL D, et al. Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC[J]. *New England Journal of Medicine*, 2018, 379(24): 2342-2350.
- [7] GARASSINO M C, CHO B, KIM D, 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]. *The Lancet Oncology*, 2018, 19(4): 521-536.
- [8] MARCISCANO A E, GULLEY J L. Avelumab demonstrates promise in advanced NSCLC[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(61): 102767-102768.
- [9] BOYERINAS B, JOCHEMS C, FANTINI M, et al. Antibody-dependent cellular cytotoxicity activity of a novel anti-PD-L1 antibodyavelumab (MSB0010718C) on human tumor cells[J]. *Cancer Immunol Res*, 2015, 3(10): 1148-1157.
- [10] DONAHUE R N, LEPONE L M, GRENGA I, et al. Analyses of the peripheral immune following multiple administrations of avelumab, a human IgG1 anti-PD-L1 monoclonal antibody[J]. *J Immunother Cancer*, 2017, 5: 20.
- [11] GULLEY J L, RAJAN A, SPIGEL D R, et al. Avelumab for patients with previously treated metastatic or recurrent non-small-cell lung cancer (JAVELIN Solid Tumor): dose-expansion cohort of a multicentre, open-label, phase 1b trial[J]. *Lancet Oncol*, 2017,18(5):599-610.
- [12] 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]. *The Lancet, Oncology*, 2018, 19(11): 1468-1479.
- [13] CAMIDGE D R, DOEBELE R C. Treating ALK-positive lung cancer-early successes and future challenges[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2012, 9(5): 268-277.
- [14] FACCHINETTI F, BORDI P, LEONETTI A, et al. Profile of atezolizumab in the treatment of metastatic non-small-cell lung cancer: patient selection and perspectives[J]. *Drug Design Development and Therapy*, 2018, 12: 2857-2873.
- [15] PETERS S, GETTINGER S, JOHNSON M L, et al. Phase II trial of atezolizumab as first-line or subsequent therapy for patients with programmed death-ligand 1-selected advanced non-small-cell lung cancer (BIRCH)[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(24): 2781-2789.
- [16] FEHRENBACHER L D, SPIRA A M, BALLINGER M P, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2016, 387(10030): 1837-1846.
- [17] RITTMEYER A M, BARLESI F P, WATERKAMP D M, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2016, 389(10066): 255-265.
- [18] SUI H, MA N, WANG Y, et al. Anti-PD-1/PD-L1 Therapy for non-small-cell lung cancer: toward personalized medicine and combination strategies[J]. *Journal of Immunology Research*, 2018, 2018: 1-17.
- [19] CHEN D S, MELLMAN I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle[J]. *Immunity*, 2013, 39(1): 1-10.
- [20] LIU S V, CAMIDGE D R, GETTINGER S N, et al. Long-term survival follow-up of atezolizumab in combination with platinum-based doublet chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer[J]. *European Journal of Cancer*, 2018, 101: 114-122.
- [21] KUBOTA K, YOSHIOKA H, OSHITA F, et al. Phase III, randomized, placebo-controlled, double-blind trial of motesanib (AMG-706) in combination with paclitaxel and carboplatin in east asian patients with advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(32): 3662-3670.
- [22] QIAO M, JIANG T, REN S, et al. Combination strategies on the basis of immune checkpoint inhibitors in non-small-cell lung cancer: where do we stand[J]. *Clinical Lung Cancer*, 2018, 19(1): 1-11.
- [23] 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.

- [24] ZHANG Y, WANG L, LI Y, et al. Protein expression of programmed death 1 ligand 1 and ligand 2 independently predict poor prognosis in surgically resected lung adenocarcinoma[J]. *Onco Targets Ther*, 2014, 7: 567-573.
- [25] LEE C K, MAN J, LORD S, et al. Checkpoint inhibitors in metastatic EGFR-mutated non-small cell lung cancer-a meta-analysis[J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(2): 403-407.
- [26] D'INCECCO A, ANDREOZZI M, LUDOVINI V, et al. PD-1 and PD-L1 expression in molecularly selected non-small-cell lung cancer patients[J]. *Br J Cancer*, 2015, 112(1): 95-102.
- [27] de GIBBONS L Q C D, X. SONG H J R T. 570 Efficacy, safety and tolerability of MEDI4736 (durvalumab [D]), a human IgG1 anti-programmed cell death-ligand-1 (PD-L1) antibody,, combined with gefitinib (G): a phase I expansion in TKI-naïve patients (pts) with EGFR mutant NSCLC[J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(4): S79.
- [28] AHN M J, YANG J, YU H. 1360 Osimertinib combined with durvalumab in EGFR-mutant non-small cell lung cancer results from the TATTON phase Ib trial[J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(4): S115.
- [29] KOH J, JANG J Y, KEAM B, et al. EML4-ALK enhances programmed cell death-ligand 1 expression in pulmonary adenocarcinoma via hypoxia-inducible factor (HIF) -1alpha and STAT3[J]. *Oncoimmunology*, 2016, 5(3): DOI: 10.1080/2162402X.2015.1108514.
- [30] LUGADE A A, MORAN J P, GERBER S A, et al. Local radiation therapy of B16 melanoma tumors increases the generation of tumor antigen-specific effector cells that traffic to the tumor[J]. *J Immunol*, 2005, 174(12): 7516-7523.
- [31] DENG L, LIANG H, BURNETTE B, et al. Irradiation and anti-PD-L1 treatment synergistically promote antitumor immunity in mice[J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(2): 687-695.
- [32] SHARABI A B, NIRSCHE C J, KOCHER C M, et al. Stereotactic radiation therapy augments antigen-specific PD-1-mediated antitumor immune responses via cross-presentation of tumor antigen[J]. *Cancer Immunol Res*, 2015, 3(4): 345-355.
- [33] GONG X, LI X, JIANG T, et al. Combined radiotherapy and anti-PD-L1 antibody synergistically enhances antitumor effect in non-small cell lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(7): 1085-1097.
- [34] KARASAKI T, NAGAYAMA K, KUWANO H, et al. An immunogram for the cancer-immunity cycle: towards personalized immunotherapy of lung cancer[J]. *Journal of Thoracic Oncology*, 2017, 12(5): 791-803.

(唐勇 编辑)