



肿瘤治疗的免疫组合疗法

Erjia Wang

Tongji Medical College Overseas Alumni Association

在肿瘤免疫治疗中，免疫检查点抑制剂作为一种新型抗肿瘤药物，为肿瘤病人带来了前所未有的希望。其明显的优点是副作用小，疗效时间长且有完全缓解的潜能；但是该药对多种肿瘤的总缓解率 (ORR) 较低，仍然是医药界头痛的地方。如何提高以免疫检查点抑制剂为轴心的免疫抗癌疗效，是近年来医药界十分关注的焦点。

从机理上来看，解除一个或多个抑制性 T 细胞配体对 T 细胞的抑制作用，恢复 T 细胞攻击肿瘤细胞的功能，而不是靶向癌细胞本身，理论上可以对多种肿瘤实行有效地治疗。但是临床试验的结果表明，不同性质与部位的肿瘤对检查点抑制剂的反应各不相同，血流丰富的组织器官应答效果明显高于血流贫乏的组织器官，主要原因是杀伤性 T 细胞进入肿瘤组织的数量与质量不同，肿瘤细胞的周边微环境状态对 T 细胞功能的影响不同。一般认为 T 细胞进入到肿瘤组织后，需要克服微环境中具有免疫抑制作用的分子，比如 IL-10、TGF β 和 IDO 等。

基于这些原因，医药界始终在寻找更加有效的检查点抑制剂或激动剂，包括涉及 T 细胞或 NK 细胞的努力。同时也试图发现改善肿瘤细胞微环境的调节剂，从目前已经出台的临床试验结果来看，这方面的进展仍不容乐观。

如果把最早进入临床使用的五个检查点抑制剂称做肿瘤免疫治疗的第一代抗体，即指 Yervoy, Opdivo, Keytruda, Tecentrig, Imfinzi 抗体，不难发现 PD-1/PD-L1 抗体的抗癌疗效普遍优于 CTLA-4 抗体近 10 个百分点之上，这就是说不同种类的检查点抑制剂抗癌的作用，确实有强弱之分，药界也因此

设法探索新型强效检查点抗体，也即第二代抗体或小分子，比如细胞受体激动剂 GITR, ICOS, CD-27, RIG-1, STING, NLRP3, 改良 IL-2, TLR, SLAMF7 等，免疫负性调节解除剂包括 LAG-3, TIM-3, TIGIT, IDO, ILT-4, CXCR2, CCR5, 新型改良的 CTLA-4, 或任何一种检查点双特异抗体及纳米双特异抗体；而基于改善微环境及其他途径的研究，出现了另一类辅佐调节剂，IL-8, IL-15 融合蛋白，CDK 与 ERK 抑制剂，溶瘤病毒，PARP 和 VEGFR 抑制剂等。这些与第一代检查点轴心抗体的组合联用，是目前药界研究的热点。

仅就 Keytruda 的组合疗法来说，就可以分成：与化疗组合，与其他 IO 组合，与放射组合，与 CART 组合，与溶瘤病毒和细胞因子白介素组合等。

下面我们介绍几个肿瘤免疫组合治疗比较成功的例子和几个面临挑战的例子。

Keytruda 与化疗组合比较成功的有与铂类化疗联用，用于治疗一线非小细胞肺癌，FDA 于 2018 年 8 月批准了这一指征，基于 Keynote-189 三期试验的结果。临床上如果非小细胞肺癌病人 PD-L1 表达高于 50%，一般单独使用 Keytruda；如果没有检测 PD-L1 表达，且无 EGFR/ALK 变异的病人，则可采用 Keytruda 与铂类化疗联用的方式。另外，FDA 于 2018 年 12 月 6 日批准了罗氏 Tecentrig 联用 BCP 治疗一线非小细胞肺癌。BCP 指 bevacizumab (Avasatin 安维汀), carboplatin (卡铂) 和 paclitaxel (紫杉醇)。这是基于临床 3 期试验 IMpower150 的结果，在 BCP 三联用药基础上加上 Tecentrig，降低了非小细胞肺癌死亡风险 22%。总生存期也从三联治疗的

14.7 个月增加到四联用药的 19.2 个月。

2018 年 10 月，默沙东报道 Keynote-426 的结果，比较 Keytruda 并用 Inlyta 的组合与辉瑞的肾癌药 Sutent 的标准治疗进行对比，结果显示总生存期和疾病无进展期显著改善，而且不论 PD-L1 是否表达，适用症较广。施贵宝公司 Check Mate-214 试验中，两个免疫抗体组合 (Opdivo+Yervoy) 联用与化疗 Sutent 比较，降低了病人死亡率 37%，同时总体缓解率也高于 Sutent 化疗组。

另一个比较成功的组合治疗是与罗氏 Tecentrig 联用 (IMpassion 130)。罗氏 2018 年 11 月报道 Tecentrig 与 Abraxane 联用的临床试验结果，对一组 PD-L1 高表达的转移性三阴乳腺癌患者，先前未接受其他治疗，平均存活 25 个月，而标准化疗者则为 15.5 个月。对此 FDA 给予优先评审的绿灯。

从药物研发的历史来看，临床试验中单药单用无效时即遭弃之。但在抗肿瘤研究领域，有些学者认为这类单用无效研发药与免疫检查点抑制剂合用，或许可以增强后者的应答反应率。这样一个假说在肿瘤免疫治疗研发中，已经从试探性临床研究及至目前的多项组合试验。从机制上来看，激动 T/NK 细胞或去除 T 细胞的负向调节作用，可能与检查点抑制剂有相加或协同作用，但是临床试验的结果表明这一愿望往往难以实现。

近几个月来，Keytruda 与二代抗体或小分子的早期临床试验结果也相继出台，其组合治疗效果并无明显的惊人之喜，比如 Keytruda 与 LAG-3、TIGIT 和 STING 的组合治疗。

2018 年 11 月 7 日，在华盛顿 DC 举行的肿瘤免疫治疗协会上，默沙东揭示了两个新型检查点抑制剂治疗晚期实体肿瘤的临床 1/2 期结果，LAG-3 抗体和 TIGIT 抗体未见剂量限制副作用，其抗癌的早期表现如下。LAG-3 抗体单用时，18 个病人中有 1 个病人 (6%) 显示部分缓解，与 Keytruda 合用时，15 个病人中有 4 个病人 (27%) 显示部分缓解，病情控制率分别为 17% 和 40%。而 TIGIT 抗体单用时，34 个病人中有 1 个病人 (3%) 显示部分缓解，与 Keytruda 合用时，34 个病人中有 8 个病人 (24%) 显示部分缓解，病情控制率分别为 35% 和 47%。

在 2018 年 11 月 ESMO 欧洲实体肿瘤年会上，默沙东报道了一系列新型抗癌药物单用或者与

Keytruda 合用的临床试验数据，首次报道 STING 的临床一期试验结果 (NCT03010176)。在对 60 名实体肿瘤和淋巴瘤的试验过程中，采用肿瘤内局部注射，单用 STING 无应答反应 (0/20)，合用 Keytruda 的总体缓解率为 24%(6/25)。

默沙东同时报道溶瘤病毒 Cavatak 合用 Keytruda 的临床一期结果 (NCT02043665)。Cavatak 静脉注射可以提高病人 PD-L1 水平，促进 T 细胞向肿瘤组织的浸润，从而增强 Keytruda 的功效。这个 1 期试验收治了 78 个病人，病人耐药良好。对未曾用药的 NSCLC 病人，ORR 为 23%(7/31, 2CR+5PR)；对没有携带 EGFR/ALK 变异基因的 NSCLC 病人，ORR 为 33% (7/21)。对膀胱癌病人，ORR 约在 30% 左右。

溶瘤病毒最早得到美国 FDA 批准用于治疗黑色素瘤，它是由单纯疱疹病毒 (herpes simplex virus type 1) 改造而来。目前临床试验中有多种类型的溶瘤病毒，机制上来说，一类是协助 T 细胞在局部肿瘤微环境中增殖与移动，从而加强疗效，另一类则是与免疫检查点抑制剂合用，实现疗效递增。目前看来溶瘤病毒的免疫组合治疗是比较有希望的一种方式。

总之，在肿瘤免疫组合治疗时，出现了以 PD-1/PD-L1 抗体为基石的组合方式，以市场上现有的抗癌药与其配伍为组合治疗的特点之一，与第二代抗体及新型小分子药物的联用，目前临床试验中尚未看到令人振奋的结果。未来改善肿瘤免疫治疗的关键因素在于基础免疫学的进展，以提供更多有效的新型靶点，更加特异敏感的新型生物标志物的发掘与应用以及临床试验方案的不断完善。

缩语注解

CDK1,2,5,9, 抑制剂, A cyclin-dependent kinase inhibitor 周期素激酶抑制剂; CVA21, CAVATAK, Cocksackievirus A21 溶瘤病毒, 靶向肿瘤细胞的 ICAM-1 受体; CTLA-4, cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 杀伤性 T 淋巴细胞相关蛋白 4; CXCR2 和 CCR5, 均为趋化因子受体; ERK, extra-cellular-signal-regulated kinase 细胞外信号调节激酶; GITR, glucocorticoid-induced tumor necrosis factor receptor.