

免疫检查点抑制剂联合放疗 在晚期非小细胞肺癌的研究进展

白心宇 张 力*

承德医学院附属医院 河北 承德 067000

摘要:近年来,免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors,ICIs) 的探索取得了实质性进展,并改变了晚期非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 治疗的模式,但免疫单药治疗的获益人群有限。放疗 (radiotherapy, RT) 作为局部治疗因其耐受性较好、效果显著等特点广泛应用于癌症患者的治疗。有研究发现放疗可以通过提高肿瘤免疫原性、重塑肿瘤免疫微环境的途径激活抗肿瘤免疫。目前,越来越多的证据表明 RT 和 ICIs 之间存在协同作用。如何充分发挥放疗联合免疫治疗 (immunotherapy combined with radiotherapy, iRT) 的协同作用,提高晚期非小细胞肺癌患者的治疗效果,带来良好的预后,是肿瘤治疗领域亟待解决的热点问题。本文将对 iRT 在晚期 NSCLC 中的作用机制及临床研究进展等方面进行综述,为未来临床 iRT 的选择提供参考。

关键词:非小细胞肺癌;免疫治疗;放疗

1 引言

肺癌是我国最常见的癌症之一,其发生率和死亡率在世界也位于前列。依据病理分型,肺癌被分为非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer) 和小细胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC),而 NSCLC 的比率达到 85%^[1]。大多数肺癌的早期表现不明确,以致患者初诊时即为中晚期,疗效及预后不佳。在过去几十年里,晚期 NSCLC 治疗的进展不大,采用单纯的化疗或放疗对于晚期 NSCLC 患者往往难以取得预期效果。针对 EGFR-TKI 等的分子靶向治疗以患者的生存率有一定的提高,但仍有许多驱动基因阴性的患者在常规治疗下预后较差。如何延长晚期患者的生存一直是热点问题,直到各种免疫治疗药物的引入,特别是免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 的出现,使驱动基因阴性的非小细胞肺癌治疗的前景发生了革命性的变化^[2]。常见的免疫检查点主要包括程序性死亡受体 1 (PD-1)、程序性死亡受体配体 1 (PD-L1) 等,虽然免疫治疗的特异性较强,但其单药治疗 NSCLC 患者的有效应答率也仅约为 15-20%,受益患者比较有限,寻找更多的治疗方案提高晚期患者的生存仍是目前临床医生关注的热点问题。近年来,“iRT” (immunotherapy combined with radiotherapy, iRT) 观点引起肿瘤学领域的极大关注,即免疫联合放疗,研究发现放疗可通过提高肿瘤免疫原性、重塑肿瘤免疫微环境等途径激活抗肿瘤免疫,放射治疗

(radiotherapy, RT) 与免疫治疗的结合带来了“1+1>2”的效果,越来越多的癌症进入了“放射免疫时代”^[3]。然而,目前的研究结果尚未给出 iRT 的最优方案。本文将通过探究 iRT 的潜在机制,回顾该领域相关临床研究及安全性,探索未来进一步的发展方向,为今后联合治疗模式的研究开展和临床医生提供更多治疗思路。

2 iRT 的基本原理

2.1 免疫刺激

放射治疗除了能够介导 DNA 损伤引起的癌细胞死亡外,还可以通过触发促炎和抗炎介质的释放来调节肿瘤的免疫原性,增加肿瘤浸润性免疫刺激和免疫抑制细胞,增强新抗原的表达,并在某些情况下具有显著的免疫调节作用^[4]。RT 的免疫调节作用在临床前小鼠研究实验中已得到证实,RT 通过触发免疫原性细胞死亡 (immunogenic cell death, ICD) 激活宿主免疫,释放高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group box 1 protein, HMGB1) 和三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP),同时增强了树突状细胞 (dendritic cell, DC) 和巨噬细胞等抗原呈递细胞 (antigen-present cells, APC) 对肿瘤衍生新抗原的摄取。同时,这种作用伴随着促炎细胞因子的释放,如可以增强活化的 CD8⁺T 细胞的浸润,增强杀伤肿瘤细胞的作用^[5]。

放疗还可通过激活 STING 感应通路诱导干扰素 (interferon, IFN) 级联反应。辐射后游离的 DNA 移动到细胞质

并被环状 GMP-AMP 合成酶 (cyclic GMP-AMP synthase, cGAS) 感知, 从而触发核易位, 通过干扰素调节因子 3 (interferon regulatory factor 3, IRF3) 激活的信号级联, 导致 I 型 IFN 的产生, 促进 DC 的成熟并将其抗原呈递给 T 细胞, 有助于实现抗肿瘤适应性免疫反应的扩增。而肿瘤细胞对 I 型 IFN 的诱导也是 RT 产生抗肿瘤 T 细胞反应的关键机制, 而不同的放疗方案可能会影响 IFN 的诱导^[6]。

2.2 远隔效应

越来越多的研究表明, 放疗不仅可以在治疗部位上直接发生重要反应, 在远处、未照射的其他部位也可以产生一定疗效, 这一现象被称之为“远隔效应”。1953 年, Moles 创造了“abscopal”一词来描述同一生物体在初次照射野以外的肿瘤细胞减少甚至消失, 研究发现电离辐射引起的 DNA 损伤、氧化应激和细胞死亡是免疫系统的主要刺激因素, 而免疫系统可以通过识别被称为病原体相关分子模式 (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) 和损伤相关分子模式 (damage associated molecular patterns, DAMPs) 中的特定分子来进一步识别病原体和受损细胞。一些免疫细胞可以识别 PAMPs 来唤醒免疫系统, 改变免疫微环境^[7]。而单独的 RT 引起的“远隔效应”现象在临床中并不显著, 免疫检查点的抑制可以延长 RT 诱导的“远隔效应”, 进而提高肿瘤控制的概率。

2.3 肿瘤微环境

肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 由细胞因子、趋化因子、细胞外基质和其他分子组成在肿瘤组织中形成一个微环境。TME 被免疫细胞浸润, 免疫细胞与基质细胞一起促进肿瘤从宿主免疫监视中逃逸及其进展。TME 具有多种机制, 使肿瘤从免疫介导的对照中逃逸, 这些机制与肿瘤对免疫治疗的反应性有关^[8]。免疫治疗的主要机制是改变肿瘤微环境或免疫细胞, 使机体免疫系统杀伤肿瘤细胞, 而 RT 可通过重塑肿瘤微环境来降低免疫治疗耐药性, 增加细胞毒性 CD8⁺T 淋巴细胞的浸润, 在抗肿瘤免疫反应中发挥关键作用^[9]。最后, RT 通过重塑肿瘤微环境来降低免疫治疗耐药性。

3 iRT 在临床中的研究

目前仍有大量关于 iRT 的研究被证实, 最著名的就是 PACIFIC 实验, 无法切除的 III 期 NSCLC 在放化疗结束后无疾病进展的患者, 在 1-42 天内随机分配到接受 durvalumab 组或安慰剂组, 4 年后, 与安慰剂组 (PFS 和 OS 分别为 20% 和 36%) 相比, 接受 durvalumab 组的患者显著改善了 PFS (35%, 95%CI 30-40%) 和 OS (50%, 95% CI 45-54%)^[10]。

Shang^[11] 等人将荷兰研究所的 PEMBRO-RT 研究与安德森癌症中心的 I/II 期试验进行了汇总分析, 最终纳入 148 名患者, 与单独免疫治疗组 (19.7%) 相比, iRT 队列远隔效应缓解率 (ARR) (41.7%) 更高 (P=0.0039)。远隔控制率 (ACR) 也有显著优势 (65.3% vs 43.4%, P=0.0071)。iRT 组比单免疫组对于全身性疾病控制也有改善, PFS (9.0 个月 vs 4.4 个月, P=0.045), OS (19.2 个月 vs 8.7 个月, P=0.0004)。Geng^[12] 等人在数据库中进行检索分析, 该研究包括 20 项临床试验, 招募了 2027 名 NSCLC 患者。与非联合治疗相比, 使用 PD-1/PD-L1 抑制剂和放疗的联合治疗与 OS 延长相关 (1 年 OS: OR 1.77, 95% CI 1.35-2.33, p =0.000; 2 年 OS: OR 1.77, 95% CI 1.35-2.33, p =0.000), 同时联合治疗还提高了客观缓解率 (OR 2.76, 95% CI 1.06-7.19, p =0.038) 和疾病控制率 (OR 1.80, 95% CI 1.21-2.68, p =0.004)。也有研究表明, 放疗和免疫疗法的组合可能更适合 PD-L1 低表达的患者, 因为单独免疫疗法对 PD-L1 高表达患者疗效更好, 但这种说法仍需要更多研究去证实。目前许多研究表明, 但 iRT 比单一治疗疗效更佳, 为了继续探究更好的 iRT 方式仍需要更多的临床实验。

4 iRT 的安全性

临床对 iRT 的关注除了临床疗效, 还涉及到安全性的问题: 这种联合疗法是否会导致不良反应的增加? 如最常见的肺炎的发生, 一项 atezolizumab 联合放化疗的研究中, 3 级及以上免疫相关不良事件 (irAEs) 发生率为 20%~30%, 2 级及以上肺炎发生率为 10%~16%, 与历史不良反应发生率相比没有增加概率^[13]。一项回顾性队列研究关于接受免疫治疗的转移性肺癌患者的结果中, 2 级或以上的 irAEs 的发生率 (13.7% vs 15.4%, P=0.83), 所有级别的肺炎 (8.2% vs 5.5%, P=0.54) 和 2 级或以上肺炎 (4.1% vs 3.3%, P>0.99) 在放疗组与非放疗组间差异无统计学意义^[14]。一些回顾性研究也表明 iRT 的使用不会导致毒性增加。

5 结语

虽然 iRT 在晚期 NSCLC 患者的临床应用中有良好的疗效, 且安全性较好, 但仍有许多问题需要解决。如联合放疗的最佳剂量和分割方式、免疫抑制剂种类的选择, iRT 治疗的时间顺序等。无法否认的是, 联合治疗在癌症治疗中具有很大的前景, 需要通过更多的临床前实验及临床研究为未来临床提供有力的证实。

参考文献:

[1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence

and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3):209-249.

[2] Galluzzi L, Chan TA, Kroemer G, et al. The hallmarks of successful anticancer immunotherapy. *Sci Transl Med*. 2018 Sep 19;10(459):eaat7807. doi:10.1126/scitranslmed.aat7807. PMID:30232229.

[3] Zhang Z, Liu X, Chen D, Yu J. Radiotherapy combined with immunotherapy: the dawn of cancer treatment. *Signal Transduct Target Ther*. 2022 Jul 29;7(1):258. doi:10.1038/s41392-022-01102-y. PMID:35906199; PMCID:PMC9338328.

[4] Dillon MT, Bergerhoff KF, Pedersen M, et al. *Clin Cancer Res*. 2019 Jun 1;25(11):3392-3403.

[5] Xia WY, Feng W, Zhang CC, et al. Radiotherapy for non-small cell lung cancer in the immunotherapy era: the opportunity and challenge—a narrative review. *Transl Lung Cancer Res*. 2020 Oct;9(5):2120-2136.

[6] Galluzzi L, Vanpouille-Box C, Bakhoun SF, et al. SnapShot: CGAS-STING Signaling. *Cell*. 2018 Mar 22;173(1):276-276. e1.

[7] Rodríguez-Ruiz ME, Vanpouille-Box C, Melero I, et al. Immunological Mechanisms Responsible for Radiation-Induced Abscopal Effect. *Trends Immunol*. 2018 Aug;39(8):644-655.

[8] Dong Y, Wan Z, Gao X, et al. Reprogramming Immune Cells for Enhanced Cancer Immunotherapy: Targets and Strategies. *Front Immunol*. 2021 Apr 21;12:609762.

[9] Shang S, Liu J, Verma V, et al. Combined

treatment of non-small cell lung cancer using radiotherapy and immunotherapy: challenges and updates. *Cancer Commun (Lond)*. 2021 Nov;41(11):1086-1099.

[10] Faivre-Finn C, Vicente D, Kurata T, et al. Four-Year Survival With Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC—an Update From the PACIFIC Trial. *J Thorac Oncol*. 2021 May;16(5):860-867.

[11] Shang S, Liu J, Verma V, et al. Combined treatment of non-small cell lung cancer using radiotherapy and immunotherapy: challenges and updates. *Cancer Commun (Lond)*. 2021 Nov;41(11):1086-1099.

[12] Geng Y, Zhang Q, Feng S, et al. Safety and Efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors combined with radiotherapy in patients with non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Med*. 2021 Feb;10(4):1222-1239.

[13] Lin SH, Lin Y, Yao L, et al. Phase II Trial of Concurrent Atezolizumab With Chemoradiation for Unresectable NSCLC. *J Thorac Oncol* 2020;15:248-57.

[14] Hwang WL, Niemierko A, Hwang KL, et al. Clinical Outcomes in Patients With Metastatic Lung Cancer Treated With PD-1/PD-L1 Inhibitors and Thoracic Radiotherapy. *JAMA Oncol* 2018;4:253-5.

作者简介:

白心宇 (1996-) 女, 中国辽宁鞍山人, 研究生, 从事肿瘤综合治疗研究。

* 通讯作者: 张力 (1972-) , 男, 主任医师, 硕士研究生导师, 从事肿瘤综合治疗研究。