

· 综述 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.20.037

抗血管生成联合免疫治疗在晚期非小细胞肺癌中的研究进展

王莹莹^{1,2}综述,张涛¹审校

1. 重庆医科大学附属第一医院肿瘤科,重庆 400016;2. 重庆市九龙坡区人民医院肿瘤科,重庆 400050

关键词:肺癌; 血管生成抑制剂; 免疫检测点抑制剂

中图分类号:R734.2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2021)20-3052-04

肺癌是最常见的恶性肿瘤,发病率和病死率均居全球第 1 位,其发病病例占总恶性肿瘤病例的 11.6%,死亡病例占总癌症死亡病例的 18.4%^[1]。其中非小细胞肺癌约占肺癌发病的 85%,远期预后很差,5 年生存率不超过 15%^[2]。因此,选择最佳方案是晚期非小细胞肺癌的治疗的一大难题。除了传统化疗外,目前主要治疗方案包括针对敏感基因突变的多种靶向治疗、针对程序性死亡受体(PD-1)/程序性死亡受体配体 1(PD-L1,也称 PD-L1)的免疫治疗、抗肿瘤血管生成,以及这些治疗方法的联合应用。其中抗肿瘤血管生成抑制剂与免疫检测点抑制剂的联合具有协同效应,也是晚期非小细胞肺癌治疗颇有前景的治疗方案之一。本文就抗肿瘤血管生成治疗、免疫检测点抑制剂治疗及二者联合治疗在非小细胞肺癌中的应用进展作一综述。

1 抗血管生成抑制剂治疗晚期非小细胞肺癌

肿瘤血管生成是肿瘤微环境中的主要事件,在肿瘤的发生、发展及浸润、转移过程中发挥重要作用,抑制肿瘤血管生成是目前晚期肿瘤治疗的主要手段之一^[3]。肿瘤细胞过快的增殖决定了其需要大量的营养物质和氧的供给,肿瘤细胞、基质细胞、内皮细胞通过分泌多种细胞因子包括血管内皮生长因子、纤维细胞生长因子等引起肿瘤微环境改变,从而诱导肿瘤血管发生。抗血管生成抑制剂联合化疗可使晚期非小细胞肺癌患者生存获益,为晚期肺癌患者提供更多选择。

1.1 抗血管内皮细胞生长因子(VEGF)单抗
VEGF 是肿瘤微环境中最主要的血管生成诱导因子,与血管内皮细胞上的 VEGF 受体结合促进新血管生成。抑制 VEGF 并可与其受体结合的靶向代表药物为贝伐珠单抗(bevacizumab)。Ⅲ期临床研究(ECOG4599)主要比较了化疗联合血管生成抑制剂(紫杉醇/卡铂+贝伐珠单抗组)与单一化疗(紫杉醇/卡铂)在治疗晚期肺癌中的疗效,结果显示,对于晚期非鳞非小细胞肺癌晚期肺腺癌患者,紫杉醇/卡铂联

合贝伐珠单抗治疗患者无进展生存期(PFS)和总生存期(OS)明显优于单纯化疗患者(6.4 个月 vs. 4.5 个月,12.3 个月 vs. 10.3 个月, $P < 0.01$),提示联合治疗可改善患者的 PFS 和 OS^[4]。目前,美国食品药品监督管理局(FDA)已批准贝伐珠单抗联合紫杉醇/卡铂用于一线治疗无脑转移、无出血史的晚期非鳞非小细胞肺癌。针对中国人非小细胞肺癌的首个多中心Ⅲ期随机对照试验(BEYOND 研究)^[5]的研究结果与 ECOG4599 结果相似,贝伐珠单抗联合紫杉醇/卡铂组中位总生存期(mOS)延长 6.6 个月,中位无进展生存期(mPFS)延长 2.7 个月,说明在中国人群中贝伐珠单抗联合紫杉醇/卡铂治疗非小细胞肺癌的疗效优于单一化疗。

1.2 抗血管内皮细胞生长因子受体(VEGFR)单抗
抗 VEGFR 抗体主要包括 VEGFR1、VEGFR2 和 VEGFR3 等,目前认为 VEGFR2 是与 VEGF 结合的主要受体。针对 VEGFR2 靶点的代表药物为雷莫芦单抗(ramucirumab)。一项Ⅲ期临床试验观察了雷莫芦单抗联合多西他赛(60 mg/m²,每周 3 次)与多西他赛联合安慰剂对非小细胞肺癌的疗效,结果显示,联合组和单一化疗组的 mPFS 为 5.22 个月和 4.21 个月,mOS 为 15.15 个月和 14.65 个月^[6]。该研究结果发现,雷莫芦单抗联合多西他赛治疗非小细胞肺癌较化疗 mOS 延长 1.4 个月,mPFS 延长 1.5 个月,提示雷莫芦单抗联合多西他赛在改善总生存期虽有延长,但并无明显优势。

1.3 多靶点小分子酪氨酸激酶抑制剂(TKI)
TKI 包括安罗替尼(anlotinib)、尼达尼布、阿帕替尼等。主要靶点是 VEGFR1、VEGFR2、血小板衍生生长因子受体(PDGFR)、成纤维细胞生长因子受体(FGFR)、c-kit 和 Flt-3。一项关于安罗替尼的多中心、随机、双盲Ⅲ期临床研究结果显示,安罗替尼组 mOS 较安慰剂组延长 3.33 个月(9.63 个月 vs. 6.30 个月);mPFS 较安慰剂组延长 3.97 个月(5.37 个月 vs. 1.40 个月),提示在晚期非小细胞肺癌患者中安罗替

尼比安抑制剂对 OS 和 PFS 有明显延长优势, 阿罗替尼已获批国内非小细胞肺癌三线治疗^[7]。

1.4 其他 重组人血管内皮抑制剂通过与 VEGF/成纤维细胞生长因子 2(FGF2) 结合, 产生抗血管生成作用。可溶性 VEGFR 药物通过结合 VEGF 起作用, 主要靶点为 VEGF、PIGF、VEGFB, 代表药物为阿柏西普(aflibercept)。目前多种抗血管生成药物已被 FDA 批准广泛用于晚期非小细胞肺癌。

2 免疫检查点抑制治疗晚期非小细胞肺癌

免疫检查点抑制包括细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4(CTLA-4) 抑制剂和 PDCDL1 抑制剂。PD-1 与 PD-L1 结合可以使受抑制的 T 细胞重新活化为效应 T 细胞, 识别肿瘤细胞并增强机体的细胞免疫应答, 达到抗肿瘤的作用。PD-1 抑制剂纳武单抗(nivolumab)、帕博利珠单抗(pembrolizumab) 和 PD-L1 抑制剂阿特利珠单抗(atezolizumab) 均可以通过阻断 PD-1/PD-L1 信号通路达到治疗恶性肿瘤的目的。目前在多项临床研究证实, PD-1/PD-L1 抑制剂对多种肿瘤具有较好的临床疗效, 并使晚期非小细胞肺癌患者生存获益。

KEYNOTE-042 研究主要观察了帕博利珠单抗对比化疗(卡铂+紫杉醇或卡铂+培美曲塞)对晚期非小细胞肺癌患者的疗效^[8]。该研究共纳入 1 274 例晚期初治且无基因突变的 PD-L1 $\geq 1\%$ 的非小细胞肺癌患者, 结果显示, 在 PD-L1 $> 1\%$ 、 $> 20\%$ 或 $> 50\%$ 的患者中, 帕博利珠单抗组 mOS 均优于化疗组, 帕博利珠单抗能明显改善 PD-L1 $\geq 1\%$ 的非小细胞肺癌患者的 mOS。基于该项研究结果, 帕博利珠单抗单药在 2019 年获批 PD-L1 $\geq 1\%$ 、无基因突变的晚期非小细胞肺癌一线方案。

KEYNOTE-189 是 1 项针对晚期非鳞非小细胞肺癌的 III 期临床研究, 入组了 616 例无驱动基因突变的患者, 对比帕博利珠单抗联合 PC 化疗($n = 410$) 和单用 PC 化疗($n = 206$) 的一线疗效^[9]。该研究结果显示, 联合化疗组 mPFS 为 8.8 个月, 比单纯化疗组延长了 3.9 个月; 联合化疗组客观缓解率(ORR) 为 47.6%, 较单纯化疗组提高 28.7%; 化疗组 mOS 为 11.3 个月, 联合组的 mOS 尚未达到。该研究结果还显示, 不论 PD-L1 表达情况, 在非鳞晚期患者中, 联合组生存期均优于化疗组, 帕博利珠单抗联合化疗相较于单用传统化疗, 可使患者获得更长的生存期和更好的生活质量。

同样的阳性结果在针对晚期鳞癌的 III 期临床试验 KEYNOTE-407 中得到证实, 该项研究入组了 559 例患者对比帕博利珠单抗联合化疗与单纯化疗疗效, 结果显示, 联合组有效提高了患者的 ORR、mPFS、

mOS, ORR 提高了 19.5% (57.9% vs. 38.4%), mOS 延长了 4.6 个月(15.9 个月 vs. 11.3 个月), mPFS 延长了 1.6 个月(4.8 个月 vs. 6.4 个月)^[10]。基于上述研究, 2020 年中国临床肿瘤学会(CSCO)指南将该联合治疗, 作为无驱动基因、鳞癌非小细胞肺癌一线治疗的 I 级推荐写入指南。

3 抗血管药物联合免疫抑制剂治疗恶性肿瘤的理论基础

3.1 肿瘤微环境中的低氧状态可通过多种途径抑制 T 淋巴细胞的免疫应答作用 异常的肿瘤血管生成所导致肿瘤微环境中的低氧状态和低 pH 值的内环境, 刺激肿瘤细胞上调趋化因子配体 22/28(CCL22/28) 的表达, 促进调节性 T 细胞(Treg) 产生转化生长因子- β (TGF- β)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-11(IL-10) 等细胞因子, 从而抑制 T 细胞的功能; 同时, 这些细胞因子也可作用于树突状细胞(DC), 降低其抗原提呈能力, 抑制了对 T 细胞的活化; 再者, 肿瘤微环境的缺氧状态也可导致 DC、Treg、肿瘤相关巨噬细胞(TAM) 上的 PD-L1 表达上调。因此, 肿瘤微环境的低氧状态与 T 细胞免疫应答作用下调参与了肿瘤免疫逃逸, 减弱了机体抗肿瘤效应。因此, 血管生成抑制剂与免疫检查点抑制剂的联合应用, 在理论上可提高临床抗肿瘤效应, 这也是两种药物联合使用的理论基础^[11]。

3.2 免疫治疗对肿瘤血管的影响 人体的免疫系统对肿瘤的血管生成也有复杂的影响。TIAN 等^[12] 在乳腺癌模型中发现, 应用 CTLA-4 和 PD-1 抑制剂使 CD4⁺ Th1 细胞聚集增加并活性增强, 使肿瘤血管内皮周细胞覆盖增加、血管灌注增加、通透性降低、改善缺氧, 使肿瘤血管趋于正常化。在小鼠移植瘤模型, 血管生成抑制剂可以明显上调肿瘤细胞 PD-L1 表达, 与 T 细胞表面的 PD-1 结合后使 T 细胞失活或凋亡, 从而抑制机体抗肿瘤免疫反应, 应用免疫检查点抑制可以逆转这一过程, 进而逆转了血管生成抑制的耐药性, 并延长血管生成抑制剂的疗效^[13]。

4 抗血管生成药物联合免疫检查点抑制剂治疗恶性肿瘤的相关临床研究

4.1 纳武单抗(nivolumab) 联合贝伐珠单抗(bevacizumab) 针对完成 4 周期一线含铂化疗后肿瘤没有进展的晚期非小细胞肺癌患者, 对于其后续治疗方案选择, III 期临床试验 Checkmate012 对比使用纳武单抗单药与纳武单抗联合贝伐珠单抗维持治疗的疗效和安全性^[14], 该研究共纳入 33 例患者, 其中 13 例非鳞癌和 8 例鳞癌患者接受纳武单抗治疗, 12 例非鳞癌患者接受纳武单抗联合贝伐珠单抗治疗, 治疗结果显示, 纳武单抗单药组 mPFS 为 16 周, 纳武单抗联合贝

伐珠单抗组 mPFS 为 37.1 周,两组 1 年 OS 率相似,联合组 1 年 OS 率为 75%,两组客观缓解率(8.3% vs. 10.0%)差异无统计学意义($P>0.05$),表明联合用药使患者在 PFS 上获益明显,ORR、OS 率相似。在用药安全性上,联合组中显示了可耐受的安全性和较低的 3 级及以上不良反应发生率。

4.2 雷莫芦单抗(ramucirumab)联合帕博利珠单抗(pembrolizumab) 关于雷莫芦单抗与帕博利珠单抗的联合使用目前尚鲜见单独在晚期非小细胞肺癌中研究报道,一项涉及多种肿瘤的 I 期临床试验(NCT02443324)评估了雷莫芦单抗与帕博利珠单抗联合应用的疗效与安全性,该项研究所涉及多种肿瘤,包括非小细胞肺癌、胃或胃食管结合部腺癌、尿路上皮癌、胆道癌^[15],该研究共纳入 27 例患者,结果显示了较好的 PFS 和 OS 的获益。在安全性方面,最常见的治疗相关不良反应为乏力、甲状腺功能减退、高血压、食欲减退等,不良反应多为 1~2 级,耐受性良好。

4.3 阿特殊单抗(atezolizumab)联合贝伐珠单抗(bevacizumab) IMpower150 研究是一项免疫联合抗血管生成药物治疗晚期非小细胞肺癌的多中心、随机对照 III 期临床研究^[16],共招募 1 202 例既往未接受化疗的晚期非鳞非小细胞肺癌患者,随机均分为 3 组:贝伐珠单抗+卡铂/紫杉醇(BCP 组),阿特殊单抗+卡铂/紫杉醇(ACP 组),阿特殊单抗+贝伐珠单抗+卡铂/紫杉醇(ABCP 组)。在总人群中,有 87% 为 EGFR/ALK 野生型,称为意向治疗野生型人群(ITT-WT),又依据效应 T 细胞(Teff)情况将 ITT-WT 人群分为 Teff-high WT 组和 Teff-low WT 组,将 PFS 和 OS 作为主要研究终点。研究结果显示,在 ITT-WT 人群中,ABCP 组、BCP 组 PFS 分别为 8.3、6.8 个月;mOS 分别为 19.5、14.7 个月;Teff-high、Teff-low 组 PFS 分别为 11.3、6.8 个月,4 种药物联合组在 PFS 和 OS 上均优于 3 种药物组。分层亚组中,肝转移人群中,mOS 分别为 13.2、9.1 个月,在 Teff-high WT 人群中,PFS 分别为 11.3、6.8 个月,ABCP 组肝转移患者的死亡风险降低了 48%;在 EGFR 敏感突变人群,mOS 分别为 18.1、29.4 个月;在 PD-L1 亚组中,PD-L1 表达 $>50\%$ 中 mPFS 为 12.6、6.8 个月,在 PD-L1 低表达人群中 ABCP 组 PFS >7.1 个月,肿瘤浸润性免疫细胞(IC) $\geq 1\%$ 人群中 mOS 分别为 22.5、16.0 个月;各亚组分层如肝转移、EGFR/ALK 突变阳性、不同水平 PD-L1 表达的患者使用 4 种药物联合方案均在 PFS 上获益;对于 IC $\geq 1\%$ 人群,观察到 OS 受益。在肝转移、EGFR/ALK 突变阳性亚型患者中 4 种药物联合方案持续性 OS 获

益。基于该研究,2018 年 12 月 FDA 批准 4 种药物联合方案用于转移性非鳞非小细胞肺癌的一线治疗。

4.4 乐伐替尼(lenvatinib)联合帕博利珠单抗(pembrolizumab) KEYNOTE-524/Study116 是一项 1b 期开放性单臂多中心研究,旨在评估晚期不可切除的肝细胞癌患者,使用免疫联合抗血管治疗的疗效和安全性。截至 2018 年 3 月,共 30 例患者参加试验,ORR 为 42.3%(95%CI:23.4%~63.1%),mPFS 为 9.7 个月,数据在 2018 年美国临床肿瘤学会(ASCO)年会上首次公布。在 2019 年的欧洲肿瘤内科学会(ESMO)大会上更新数据:基于 67 例患者,ORR 为 44.8%,OS 为 20.4 个月,6% 的患者获得完全缓解(CR)^[17]。在 2020 年的 ASCO 大会上,再次更新了临床数据:基于 100 例患者的研究数据,ORR 为 46%,mOS 为 22 个月,PFS 为 9.3 个月,均为目前已公布一线研究中最长数据^[18]。

4.5 其他 ZHANG 等^[19]报道了卡瑞利珠单抗(SHR-1210)联合阿帕替尼治疗一线及后线化疗失败的驱动基因阴性的晚期非鳞非小细胞肺癌的 II 期临床试验,结果显示,联合治疗方案从疗效和安全性上均优于传统化疗。HERBST 等^[14]将纳武单抗联合帕博利珠单抗用于晚期非小细胞肺癌和其他难治性恶性肿瘤,评价其耐受性和安全性,目前研究仍在进行中。

5 小结与展望

近年来,抗血管生成治疗和免疫治疗取得了快速发展,已成为恶性肿瘤的常规治疗方法。随着研究的不断深入,抗血管生成药物联合免疫治疗使更多的晚期非小细胞肺癌患者获得了更好的临床疗效。两类药物联合治疗通过诱导肿瘤血管正常化,逆转肿瘤的抑制性免疫内环境,协同增效,显示出较好的疗效和用药安全性。同时,虽然联合治疗取得了较大的进展,这其中仍存在许多挑战,如何进一步弄清错综复杂的信号通路,深入了解肿瘤微环境的变化,如何找到联合用药的最佳药物组合,最佳的生物标志物,以及联合用药的药物剂量、顺序、用药时机等,均需要进一步探索和解决。

参考文献

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6):394-424.
- [2] ETTINGER D S, AKERLEY W, BORGHAEI H, et al. Non-small cell lung cancer, version 2. 2013 [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2013, 11(6):645-653.

- [3] FOLKMAN J, MERLER E, ABERNATHY C, et al. Isolation of a tumor factor responsible for angiogenesis[J]. *J Exp Med*, 1971, 133(2): 275-288.
- [4] SANDLER A, GRAY R, PERRY M C, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2006, 355 (24): 2542-2550.
- [5] ZHOU C, WU Y L, CHEN G, et al. BEYOND: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, phase III study of first-line carboplatin/paclitaxel plus bevacizumab or placebo in chinese patients with advanced or recurrent nonsquamous non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(19): 2197-2204.
- [6] YOH K, HOSOMI Y, KASAHARA K, et al. A randomized, double-blind, phase II study ramucirumab plus docetaxel *vs.* placebo plus docetaxel in Japanese patients with stage IV non-small cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy [J]. *Lung Cancer*, 2016, 99: 186-193.
- [7] ZHOU M, CHEN X, ZHANG H, et al. China National Medical Products Administration approval summary; anlotinib for the treatment of advanced non-small cell lung cancer after two lines of chemotherapy [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2019, 39(1): 36.
- [8] DE LIMA LOPES G, WU Y L, SADOWSKI S, et al. P2. 43; Pembrolizumab *vs.* platinum-based chemotherapy for PD-L1+ NSCLC; phase 3, randomized, open-label KEYNOTE-042 (NCT02220894) [J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(10): S244-S245.
- [9] GANDHI L, RODRIGUEZ-ABREU D, GADGEEL S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(22): 2078-2092.
- [10] PAZ-ARES L, LUFT A, VICENTE D, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379 (21): 2040-2051.
- [11] ZHOU Y J, MIAO J J, WU H J, et al. PD-1 and PD-L1 expression in 132 recurrent nasopharyngeal carcinoma: the correlation with Anemia and outcomes [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(31): 51210-51223.
- [12] TIAN L, GOLDSTEIN A, WANG H, et al. Mutual regulation of tumour vessel normalization and immunostimulatory reprogramming [J]. *Nature*, 2017, 544 (7649): 250-254.
- [13] ALLEN E, JABOUILLE A, RIVERA L B, et al. Combined antiangiogenic and anti-PD-L1 therapy stimulates tumor immunity through HEV formation [J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9(385): eaak9679.
- [14] RIZVI N A, ANTONIA S J, SHEPHERD F A, et al. Nivolumab (Anti-PD-1; BMS-936558, ONO-4538) maintenance as monotherapy or in combination with bevacizumab (BEV) for non-small cell lung cancer (NSCLC) previously treated with chemotherapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Physic*, 2014, 90(5): S32.
- [15] HERBST R S, ARKENAU H T, SANTANA-DAVILA R, et al. Ramucirumab plus pembrolizumab in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer, gastro-oesophageal cancer, or urothelial carcinomas (JVDF): a multicohort, non-randomised, open-label, phase 1a/b trial [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20 (8): 1109-1123.
- [16] RECK M, MOK T S K, NISHIO M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2019, 7(5): 387-401.
- [17] LLOVET J, SHEPARD K V, FINN R S, et al. 747P -A phase I b trial of lenvatinib (LEN) plus pembrolizumab (PEMBRO) in unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): updated results [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30 (5): v286-v287.
- [18] ZHU A X, FINN R S, IKEDA M, et al. A phase 1b trial of lenvatinib (LEN) plus pembrolizumab (PEM) in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC) [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(Suppl 15): S4076.
- [19] ZHANG Z, ZHOU Y, HU K, et al. Complete response of early stage hepatocellular carcinoma in a patient treated with combination therapy of camrelizumab (SHR-1210) and apatinib [J]. *Digest Liver Dis*, 2019, 51 (10): 1488-1490.

(收稿日期: 2021-03-16 修回日期: 2021-06-28)