

国产免疫检查点抑制剂治疗晚期非小细胞肺癌的进展

卞煜宸

佳木斯大学 黑龙江佳木斯 154000

摘要:近年来,免疫检查点抑制剂在治疗驱动基因突变阴性的晚期非小细胞肺癌领域上大放光彩。本文回顾了免疫检查点抑制剂进行免疫治疗的机制,对国产免疫药物卡瑞利珠单抗、替雷利珠单抗、信迪利单抗、斯鲁利单抗及舒格利单抗在晚期非小细胞肺癌方面标志性临床研究的最新进展分别进行综述,探讨国产免疫药物在非小细胞肺癌这一领域的未来研究发展方向

关键词:非小细胞肺癌;免疫检查点抑制剂;国产

Progress of domestic immuncheckpoint inhibitors in the treatment of advanced non-small cell lung cancer

Yuchen Bian

Jiamusi University, Jiamusi 154000, China

Abstract: In recent years, immune checkpoint inhibitors have shown remarkable success in the treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) without driver gene mutations. This article reviews the mechanisms of immune checkpoint inhibitors in immunotherapy and provides an overview of the latest progress in landmark clinical studies of domestically produced immune drugs, including camrelizumab, toripalimab, sintilimab, surufatinib, and sugemalimab, in the field of advanced NSCLC. It also explores the future research and development directions of domestically produced immune drugs in the field of NSCLC.

Keywords: non-small cell lung cancer; Immune checkpoint inhibitors; Domestic

肺癌是目前全球范围中非常常见的一种恶性肿瘤,主要类型是非小细胞肺癌,非小细胞肺癌的特征是肿瘤细胞的生长、扩散及转移均较为缓慢,因此大多数患者确诊时已发展为晚期,生存率极低。对无法进行有效靶向治疗的 EGFR 基因、ALK 融合基因、ROS1 基因等驱动基因突变阴性的晚期非小细胞肺癌患者,近年来以免疫检查点抑制剂为代表的免疫治疗显著改善了这些患者的生存。每年全球范围内都有新的免疫药物面世,作为世界人口最多的国家,肺癌是我国死亡率最高的恶性肿瘤^[1],因此我国更需要自主研发最适宜中国人群的肺癌免疫药物。本文就目前中国国家药品监督管理局(NMPA)批准的四种应用于 NSCLC 的国产免疫药物各自的标志性临床研究最新进展,讨论目前取得的成就及未来所面临的挑战。

一、免疫治疗的机制

人体自身免疫系统的重要功能是识别与清除非己成分,其中包括了外源性抗原和体内异常细胞。肿瘤细胞是一种异常细胞,主要表现于基因突变和致癌基因的异常表达,这些突变或异常表达的蛋白是免疫系统赖以识别癌细胞的基础。在此理论上,免疫系统可以随时清除不正常的细胞,从而把肿瘤消灭于萌芽状态。免疫系统清除肿瘤的根本手段是效应

T 细胞的杀伤作用,我们所见到的肿瘤形成就是发生免疫逃逸避免了效应 T 细胞的杀伤作用的结果。肿瘤通过逃避适应性免疫应答来生长进化,肿瘤的免疫治疗就是要克服肿瘤免疫逃逸的机制,从而重新唤醒免疫细胞来清除癌细胞^[2]。肿瘤免疫逃逸的方式方法有很多,其中目前临床治疗取得成功的主要是通过使用药物来阻断抑制性受体与 T 细胞的相互作用,避免效应 T 细胞的功能出现障碍。T 细胞激活所需的刺激信号主要有两种,一种是 MHC 与 T 细胞受体结合,另一种是 CD86/80 与 CD28 结合,这一免疫应答过程中有两个重要的免疫检查点,分别是细胞程序性死亡受体 1(programmed cell deathprotein 1, PD-1) / 细胞程序性死亡配体 1(programmed celldeath ligand 1, PD-L1) 和细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白。我国目前研发治疗非小细胞肺癌的免疫检查点抑制剂主要是 PD-1/PD-L1 抑制剂。

PD-1 在发现之初被认为是一种可以调节细胞死亡的分子,现在的新认知是一种关键的免疫检查点抑制受体,能够在抗原介导的刺激下,调节 T 细胞的功能。PD-1 在胸腺细胞、髓细胞、NK 细胞,尤其是生发中心相关 T 细胞、B 细胞与肿瘤浸润淋巴细胞上表达。PD-1 的配体是 PD-L1 和 PD-L2,它们与 PD-1 结合后通过传递抑制信号,最终抑制细胞因子的产生和 T 细胞的活化。T 细胞、B 细胞、巨噬细胞、

内皮细胞和恶性细胞都能表达 PD-L1。但是 PD-L2 在肿瘤细胞和巨噬细胞的表达较少。由于肿瘤基因激活或肿瘤抑制通路的破坏,肿瘤细胞可以内源性诱导 PD-L1 表达,通过诱导 PD-1/PD-L1 通路,从而抑制机体发生免疫反应,导致加速肿瘤的进展和转移。

二、国产免疫检查点抑制剂的重要临床研究

2.1 卡瑞利珠单抗

卡瑞利珠单抗是恒瑞医药自主研发的 PD-1 单克隆抗体。在晚期肺癌方面,卡瑞利珠单抗所进行的大型临床实验主要是研究联合化疗一线治疗驱动基因阴性的晚期 NSCLC 患者。目前已取得成功的 III 期临床实验有 CameL 研究及 CameL-sq 研究。CameL 是一项卡瑞利珠单抗联合卡铂和培美曲塞对比化疗一线治疗驱动基因阴性晚期非鳞非小细胞肺癌的 III 期临床研究,近期更新的其四年随访数据显示,卡瑞利珠单抗联合化疗组的 4 年总生存期率为 37.2%,优于单独化疗组的 25.6%。中位 OS 为 27.1 个月 (95% CI: 21.9-31.5),单独化疗组为 19.8 个月 (95% CI: 15.9-23.7) (HR = 0.72 [95% CI: 0.57-0.92], $p = 0.0038$)。在其主要终点无进展生存期方面,中位 PFS 为 11.0 个月 (95% CI: 8.5-12.5),单独化疗组为 6.5 个月 (95% CI: 5.5-7.2) (HR = 0.55 [95% CI: 0.44-0.69], $p < 0.0001$)。卡瑞利珠联合化疗具有更高的客观缓解率 (objective response rate, ORR): (ORR, 55.1% [95% CI: 48.0% - 62.1%] 对比于化疗组的 32.9% [95% CI: 26.5% - 39.7%], 差异为 22.3% [95% CI: 12.7% - 31.3%, $p < 0.0001$])。不过,在安全性方面,卡瑞利珠单抗联合化疗组发生大于或等于 3 级的治疗相关不良反应率方面相较单独化疗组高 (70.7% 与 48.8%)。另一项卡瑞利珠单抗联合卡铂和紫杉醇治疗鳞状非小细胞肺癌的 III 期临床研究 Camel-sq 公布的中期数据显示[9],联合组较安慰剂+化疗组相比显著改善了 PFS (HR, 0.37 [95% CI 0.29 - 0.47]; $p < 0.0001$),其中位 PFS 为 8.5 个月 (95% CI: 6.9 - 10.4),而安慰剂联合化疗组为 4.9 个月 (95% CI: 4.2 - 5.5)。

2.2 替雷利珠单抗

替雷利珠单抗是由百济神州自主研发的人源化 PD-1 单克隆抗体,对 PD-1 受体具有高亲和力,可阻止 PD-1 受体与 Fc γ 受体和补体 1q 的结合。在晚期 NSCLC 领域, RATIONALE-303, RATIONALE-304, RATIONALE-307[15] 等大型 III 期临床研究目前均取得了良好的数据[3]。

RATIONALE-304 研究的目的是评估替雷利珠单抗联合培美曲塞和铂类对比于培美曲塞和铂类一线治疗晚期非鳞状 NSCLC 的疗效和安全性。2020 年的中期分析数据显示替雷利珠单抗的中位 PFS 为 9.7 个月 (95% CI: 7.7-11.5) 对比于 7.6 个月 (95% CI: 5.6-8.0),亚组分析显示,PD-L1 表达大于等于 50% 的患者观测到最高的 PFS 收益,而表达小于 1% 及 1% 到 49% 的亚组中尚无明确结论。替雷利珠单抗具有更高的 ORR (57.4%; 95% CI: 50.6-64.对比于 36.9%; 95% CI: 28.0-46.6)。其在 2022 年欧洲免疫肿瘤学大会 (ESMO IO) 上公布了长期生存数据 (中位 OS 为 21.6 个月对比 14.9 个月; HR = 0.68 [95% CI: 0.50 - 0.92]), 降低患者死亡风险 32%。在安全性方面,大于等于三级的治疗期间发生的不良事件 (Treatment Emergent Adverse Events, TEAEs) 发生率为 63.1% 对比于 45.5%,较化疗组稍高。

2.3 信迪利单抗

信迪利单抗是信达生物自主研发的 PD-1 抑制剂,通过结合 PD-1 并阻断 PD-1 与 PD-L1 和 PD-L2 的结合来解除免疫抑制效应,重新激活 T 细胞,提升免疫系统对肿瘤细胞的识别清除能力,产生肿瘤免疫应答。其结果显示:主要终点中位 OS 为 11.79 vs. 8.25 个月 (HR = 0.74 [95% CI: 0.56 - 0.96])。信迪利单抗组显著延长了 PFS (中位 PFS 为 4.30 vs. 2.79 个月), ORR 更高 (25.50% vs. 2.20%)。证实了其在肺癌二线治疗的有效性。

2.4 斯鲁利单抗

斯鲁利单抗是由复宏汉霖自主研发的 PD-1 抑制剂,其联合卡铂和白蛋白紫杉醇用于一线治疗局部晚期或转移性鳞状 NSCLC 的随机、双盲、国际多中心大型 III 期临床研究 (ASTRUM-004) 在斯鲁利单抗鳞状 NSCLC 适应症全国上市会上,由周彩存教授口头公布了中期分析数据:中国亚组中,斯鲁利单抗联合白蛋白紫杉醇+卡铂组的中位 PFS 为 9.79 个月,目前未公布其他实验数据。于 2022 年获 NMPA 批准应用于与卡铂和白蛋白紫杉醇联合一线治疗局部晚期或转移性鳞状 NSCLC。另外,基于 ASTRUM-005 的研究数据,斯鲁利单抗还可用于晚期小细胞肺癌的治疗。

2.5 舒格利单抗

舒格利单抗是由基石药业开发的抗 PD-L1 单克隆抗体,舒格利单抗的开发是基于美国 Ligand 公司授权引进的 OmniRat® 转基因动物平台。其在晚期肺癌方面的多中心、随机、双盲 III 临床研究主要是 GEMSTONE-301,

GEMSTONE-302。与其他几项国产免疫药物临床实验不同的是, GEMSTONE-301, GEMSTONE-302 实验将鳞状 NSCLC 与非鳞 NSCLC 合并研究, GEMSTONE-301 研究 III 期, 而 GEMSTONE-302 研究 IV 期患者。GEMSTONE-301 探究同步或序贯放化疗后, 舒格利单抗对比于安慰剂在 III 期 NSCLC 患者中的疗效与安全性的比较。在 2022 年的世界肺癌大会上以口头报告的形式公布了其最终 PFS 分析的结果 (OA02.05)。结果显示, 舒格利单抗相较于安慰剂显著延长了中位 PFS (10.5 个月 vs.6.2 个月, HR=0.65), 在其同步放化疗亚组中, 中位 PFS 高达 15.7 个月对比与 8.3 个月, HR=0.71, 在序贯放化疗亚组中, 中位 PFS 为 8.1 个月 vs.4.1 个月, HR=0.57。其舒格利单抗组的 OS 数据尚未成熟。

三、总结

2018 年, 纳武利尤单抗在国内获批上市, 开启了我国免

疫治疗的新篇章。两年后的 2020 年, 卡瑞利珠单抗在国内获批上市, 在此之后的三年, 替雷利珠单抗、信迪利单抗、斯鲁利单抗及舒格利单抗等国产药物陆续获批上市, 体现了我国强大的科研能量。

参考文献:

- [1]郑等(2022)。2016 年中国癌症发病率和死亡率。国家癌症中心杂志 1-9。
- [2]罗森塔尔, 卡迪厄 EL, 萨尔加多 R, 等。肺癌进化中的新抗原定向免疫逃逸。自然学报, 2019,567(7749):479-485。doi: 10.1038 / s41586 - 019 - 1032 - 7
- [3]王志强, 王志强, 王志强, 等。预后影响 程序性细胞死亡-1 (PD-1)和 pd 配体 1 (PD-L1)的表达
- 卵巢高级别浆液性癌的癌细胞和肿瘤浸润淋巴细胞。生物工程学报, 2016,7(2):1486-1499。doi: 10.18632 / oncotarget.6429