

编者按

肿瘤是严重威胁人类生命和社会发展的重大疾病,其防治已成为公共健康的重要议题,世界卫生组织把每年的 2 月 4 日定为世界癌症日,呼吁全社会共同关注、支持和参与肿瘤防治事业,全力倡导各组织间协同为攻克癌症难题做贡献。随着“预防为主、关口前移”癌症防控战略的提出,也让更多人重视癌症的早期筛查和治疗。本期“特别关注”栏目聚焦肿瘤治疗进展,重点关注放疗联用免疫检查点抑制剂在非小细胞肺癌中的协同作用,癌相关成纤维细胞在胰腺导管腺癌中的研究现状及整合素相互作用蛋白 Kindlin 的功能及其与肿瘤的相关性方面研究进展,旨在总结和分享相关临床经验和成果,进一步促进肿瘤的临床疗效,助力健康中国行动。

放疗联合免疫检查点抑制剂 在非小细胞肺癌中的协同作用

王 倩 郑永法 戈 伟

摘 要 非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是肺癌中最常见的类型。超过 50% 的 NSCLC 患者确诊时伴有远处转移。程序性死亡受体-1/程序性死亡配体-1(programmed death-1/programmed death ligand-1, PD-1/PD-L1)抗体作为免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)的一种,改善了 NSCLC 患者的预后。但因其原发或继发性的耐药,获益人群有限。临床常和其他抗肿瘤手段的联用延长了 NSCLC 患者的生存时间。放疗与免疫检查点抑制剂的联用正是现阶段研究热点。本文将对放疗联合 PD-1/PD-L1 抗体在 NSCLC 中的作用机制及临床研究进展等方面进行综述。

关键词 非小细胞肺癌 PD-1/PD-L1 放疗 免疫检查点抑制剂

中图分类号 R734

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.01.002

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是肺癌中最常见的类型。放疗在Ⅲ期不可手术的 NSCLC 患者中优势明显;在Ⅳ期和进展后的 NSCLC 患者中,放疗仅用于姑息性治疗。根据 2021 年世界卫生组织国际癌症研究机构(IARC)发布的全球癌症统计数据显示,男性肺癌病死率下降了 5.2%,女性肺癌病死率下降了 4.3%^[1]。在对病死率下降的原因分析中,新疗法(靶向药物和免疫治疗)的应用占很大比例。免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)包括针对程序性死亡受体-1(programmed death-1, PD-1)或者程序性死亡配体-1(programmed death ligand-1, PD-L1)的抗体以及细胞毒性 T 淋巴细胞抗原-4(cytotoxic T lym-

phocyte antigen-4,CTLA-4)的抗体等。ICI 作为单药治疗,在 NSCLC 中具有显著的临床获益,其总体客观缓解率为 15%~20%^[2]。研究显示,使用纳武利尤单抗的肺鳞癌患者的 5 年生存率为 16%,这相对于既往Ⅳ期 NSCLC 的 1%~8% 的生存率来说是惊人的进步^[3]。ICI 联合放疗在黑色素瘤、肾癌等几种癌症中显示出了治疗前景,有可能减少 ICI 的耐药性并改善预后。但 ICI 联合放疗在 NSCLC 中的生存获益仍在探索阶段,关于 ICI 联合放疗的作用机制,仍需要进一步研究。本文主要对放疗联合 PD-1/PD-L1 抗体在晚期 NSCLC 中的作用机制及相关临床研究进行综述。

一、放疗联合免疫检查点抑制剂作用机制

由于辐射与免疫系统的相互作用复杂且受肿瘤微环境的影响,放疗与 ICI 的结合存在两种机制:免疫治疗调节放射敏感性或者射线调节免疫治疗的反应。

1. 免疫治疗调节放射敏感性:局部放疗旨在实现有效消除癌细胞的目标,同时对正常的邻近组织造成

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81703035)

作者单位:430000 武汉大学人民医院(王倩、郑永法、戈伟);

430050 泰康同济(武汉)医院(戈伟)

通信作者:戈伟,电子信箱:gewei514@126.com

最小的毒性。Withers 将其对细胞的作用机制定义为放疗的“4R”,即组织对分级辐射的反应:放射损伤的修复(repair)、细胞周期内再分布(redistribution)、再群体化(repopulation)和氧效应及缺氧细胞再氧合(reoxygenation)^[4]。考虑到不同癌细胞的内在脆弱性存在显著差异,Steel 增加了第 5 个因素——放射敏感度(radiosensitivity)^[5]。

在临床前研究中,射线照射免疫缺陷动物的肿瘤,其细胞杀伤程度不如免疫正常系统,提示免疫细胞和分子在增强辐射反应中发挥作用^[6]。但随着对免疫的双重宿主保护和肿瘤塑造作用的理解,“癌症免疫编辑(cancer immunoediting)”的概念逐渐清晰。这个过程由 3 个阶段组成,称为“癌症免疫编辑的 3 个 E”,即消除(elimination)、平衡(equilibrium)和逃避(escape)^[7]。通过这些阶段,肿瘤免疫原性被重新编辑,并转变成了使疾病进展的免疫抑制状态。因此,放疗后的肿瘤的临床病灶的存在表明免疫消除的失败,并进展到平衡或逃逸。各种形式的免疫治疗(例如 T 效应细胞输入、ICI)目前旨在将免疫状态从平衡和逃逸转变为消除^[8]。此外,ICI 可以放大放疗的促免疫作用,尤其是促进向 T 淋巴细胞的抗原递呈(成熟/激活)、刺激和恢复 T 淋巴细胞的细胞毒性效应功能或中和肿瘤微环境的免疫抑制作用^[9]。研究显示,放疗已经显示出较高的局部肿瘤控制率,免疫治疗不会显著增加放疗靶病灶的局部疗效^[10]。

2. 射线调节免疫治疗的反应:放疗通过诱导作为免疫系统主要刺激物的 DNA 损伤、氧化应激和细胞死亡可以触发免疫反应^[11]。事实上,放疗对肿瘤细胞 DNA 的破坏诱导释放额外的肿瘤抗原并通过主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)触发免疫反应。经治疗的肿瘤细胞释放的细胞碎片损伤关联分子模式(damage-associated molecular pattern, DAMP):热休克蛋白和高迁移率组蛋白在肿瘤微环境中聚集和刺激树突状细胞功能;电离辐射也导致炎症反应和细胞黏附分子和选择素表达增加,从而导致血管通透性增加和免疫细胞的输送。放疗也改变了细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的硬度和密度。肿瘤 ECM 通常比正常 ECM 更密集和坚硬。这些变化对恶性细胞的侵袭、存活和增殖有显著影响。ECM 硬度和密度与疾病侵袭性、无进展生存期和对放疗的抵抗力相关^[12]。

放疗的另一个作用机制是修饰肿瘤微环境。常规放疗后,血管内皮细胞黏附分子的产生增加,细胞

运输增加 T 淋巴细胞募集并因此使肿瘤部位“冷”肿瘤转变成“热”肿瘤,更有可能对全身免疫治疗有促进作用,并且富含树突状细胞和 CD8⁺ T 细胞的“热”肿瘤对 ICI 的反应更为有效和强烈^[13]。但放疗对 ICI 同样具有抑制作用;放疗可以通过募集髓源抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cell, MDSC)和调节性 T 细胞(regulatory T lymphocyte, Treg)的失活或通过巨噬细胞的表型修饰来诱导免疫抑制效应。这种效应的强度取决于放疗的剂量、照射体积和肿瘤模型。照射后循环血流中的 T 淋巴细胞死亡,特别是在淋巴结区域出现辐射的附带损伤,也是辐射抑制免疫反应在 NSCLC 中的一种机制^[14]。

三、临床研究进展

2019 年报道的一项多中心、随机 II 期临床试验——PEMBRO-RT 试验,是关于帕博利珠单抗(Pembrolizumab, PEMBRO)联合放疗的首个临床研究^[15]。该试验纳入 76 例晚期 NSCLC 患者,接受帕博利珠单抗联合放疗的患者与单纯接受免疫治疗的患者比较,其 12 周客观缓解率(open radical resection, ORR)分别为 36% 和 18%,中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)分别为 6.6 个月和 1.9 个月($P=0.19$),中位总生存期(overall survival, OS)分别为 15.9 个月和 7.6 个月($P=0.16$)。虽然差异无统计学意义,但能观察到生存时间延长及疗效获益。另一项研究二次分析了一家机构(美国加州大学洛杉矶分校)进行的 I 期 KEYNOTE-001 试验的晚期 NSCLC 患者的数据^[16]。

在这次二次分析中,患者被分为先前接受放疗的患者和未接受放疗的患者两个亚组,中位 PFS 分别为 4.4 个月和 2.1 个月($P=0.019$),中位 OS 分别为 10.7 个月和 5.3 个月($P=0.026$),生存期明显延长。上述研究表明,免疫治疗和放疗可能具有协同作用,联合使用时在晚期 NSCLC 中具有一定的疗效。然而,并不是所有的证据都支持在免疫治疗的基础上增加放疗^[17]。在一项纳入 269 例患者的回顾性研究中,其中 102 例(38%)患者接受了放疗联合免疫治疗,与单用免疫治疗的患者比较,中位 PFS (3.0 个月 vs 2.0 个月, $P=0.515$)和中位 OS 差异均无统计学意义(9.0 个月 vs 9.0 个月, $P=0.917$)^[17]。在一项 I/II 期试验(NCT02444741)中,纳入了 2015 年 9 月~2018 年 8 月的 100 例晚期的 NSCLC 患者,其中 I 期队列 20 例,II 期队列 80 例^[18]。在所有患者中,单独使用免疫治疗(帕博利珠单抗)的中位 PFS 为

5.1 个月,而免疫治疗联合放疗为 9.1 个月($P = 0.52$),ORR 为 22%,帕博利珠单抗组 ORR 为 25%。此研究中没有发现 ORR 和中位 PFS 的显著差异。对于这一有争议的结果,许多大型的多中心、随机的临床试验正在进行之中^[19]。

四、安全性

与 ICI 相关的独特不良反应称为免疫相关不良反应(immune related adverse event, IRAE),通常是免疫刺激性质的。几乎所有的器官、系统都可能受到 IRAE 的影响,包括皮肤系统、胃肠系统、呼吸系统、内分泌系统和心血管系统^[20]。在 PEMBRO-RT 临床试验中,放疗联合 ICI 组治疗相关 3~4 级不良事件为 17%。在 KEYNOTE-001 临床试验的二次分析中,4 例接受放疗的患者发生治疗相关肺部不良事件。与单纯免疫治疗比较,放疗联合免疫治疗并不会增加其治疗相关不良事件^[16]。但在另外一项回顾性研究中,虽然放疗联合免疫治疗 3 级以上不良事件发生率为 10.7%,与单独放疗组比较差异无统计学意义($P = 0.472$),但相对单纯放疗来说,三倍以上肺炎的发生风险增加($P = 0.007$)^[21]。NIPRO 研究回顾性分析了 187 例使用放疗联合 ICI 的患者的临床资料,旨在评价联合用药的安全性,结果发现,13 例患者表现出放疗相关不良事件,43 例(23.9%)表现出免疫治疗相关不良事件,两种毒性不良反应相互独立;但有 1 例肺炎为 5 级不良事件,可能为联合治疗作用导致^[22]。这提示,放疗联合 ICI 治疗 NSCLC 患者总体耐受性良好;但进行胸部照射时,需要警惕联合治疗所致严重肺炎的发生。

五、展望

实现肿瘤消除的最佳方法将放疗与免疫治疗组合,以促进免疫激活和 T 淋巴细胞启动,抑制肿瘤微环境中的免疫抑制信号并维持肿瘤组织内 T 淋巴细胞的存在,同时降低免疫耐受和衰竭。放疗与免疫治疗组合的临床潜力是否应定义为“5R+3E”,表明该组合具有累加效应,或者是否应进一步理解为“5R×3E”,认为放射免疫疗法以协同方式起作用。为了更好地利用“5R”和释放“3E”,应该考虑许多个体化治疗方面的问题,例如:剂量、免疫治疗的时序等。目前大量的用于评估该组合安全性和最佳疗效的临床试验正在开展,为免疫治疗联合放疗的模式安全有效的运用于临床提供更多的数据支撑。

参考文献

- the status of cancer, part 1: national cancer statistics[J]. J Natl Cancer Inst, 2021, 113(12): 1648-1669
- 凌徐心仪,张瑶,钟华. 非小细胞肺癌免疫治疗获益人群筛选的研究进展[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2021, 41(8): 1114-1119
- Gettinger S, Horn L, Jackman D, *et al.* Five-year follow-up of nivolumab in previously treated advanced non-small-cell lung cancer: results from the CA209-003 study[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(17): 1675-1684
- Hong S, Bi M, Yu H, *et al.* Radiation therapy enhanced therapeutic efficacy of anti-PD1 against gastric cancer [J]. J Radiat Res, 2020, 61(6): 851-859
- Daguenet E, Khalifa J, Tolédano A, *et al.* To exploit the 5 'R' of radiobiology and unleash the 3 'E' of immunoediting: 'RE' - inventing the radiotherapy-immunotherapy combination [J]. Ther Adv Med Oncol, 2020, 12: 1758835920913445
- Zhou H, Tu C, Yang P, *et al.* Carbon ion radiotherapy triggers immunogenic cell death and sensitizes melanoma to anti-PD-1 therapy in mice[J]. Oncoimmunology, 2022, 11(1): 2057892
- Desai R, Coxon AT, Dunn GP. Therapeutic applications of the cancer immunoediting hypothesis[J]. Semin Cancer Biol, 2022, 78: 63-77
- Wilczyński JR, Nowak M. Cancer immunoediting: elimination, equilibrium, and immune escape in solid tumors[J]. Exp Suppl, 2022, 113: 1-57
- Weiner DM, Durgin JS, Wysocka M, *et al.* The immunopathogenesis and immunotherapy of cutaneous T cell lymphoma: current and future approaches[J]. J Am Acad Dermatol, 2021, 84(3): 597-604
- Schonewolf CA, Heskell M, Doucette A, *et al.* Five-year long-term outcomes of stereotactic body radiation therapy for operable versus medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer: analysis by operability, fractionation regimen, tumor size, and tumor location [J]. Clin Lung Cancer, 2019, 20(1): e63-e71
- 朱魁魁,伍钢. 放疗联合免疫检查点抑制剂在非小细胞肺癌中的临床研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 2021, 48(10): 916-921
- Zhang Y, Ding Z, Perentesis JP, *et al.* Can rational combination of ultra-high dose rate FLASH radiotherapy with immunotherapy provide a novel approach to cancer treatment? [J]. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2021, 33(11): 713-722
- Herrera FG, Ronet C, Ochoa de Olza M, *et al.* Low-dose radiotherapy reverses tumor immune desertification and resistance to immunotherapy[J]. Cancer Disc, 2022, 12(1): 108-133
- Solanki AA, Bossi A, Efstathiou JA, *et al.* Combining immunotherapy with radiotherapy for the treatment of genitourinary malignancies [J]. Eur Urol Oncol, 2019, 2(1): 79-87
- Theelen W, Peulen HMU, Lalezari F, *et al.* Effect of pembrolizumab after stereotactic body radiotherapy vs pembrolizumab alone on tumor response in patients with advanced non-small cell lung cancer: results of the PEMBRO-RT phase 2 randomized clinical trial[J]. JAMA Oncol, 2019, 5(9): 1276-1282
- Shaverdian N, Lisberg AE, Bornazyan K, *et al.* Previous radiotherapy and the clinical activity and toxicity of pembrolizumab in the treatment of non-small-cell lung cancer: a secondary analysis of the KEYNOTE-001 phase 1 trial[J]. Lancet Oncol, 2017, 18(7): 895-903

- ronment[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1835
- 7 Vaish U, Jain T, Are AC, *et al.* Cancer – associated fibroblasts in pancreatic ductal adenocarcinoma; an update on heterogeneity and therapeutic targeting[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(24): 13408
- 8 谈静, 杨玉婷, 孙文杰, 等. 癌相关成纤维细胞的功能异质性与来源多样性[J]. *中华病理学杂志*, 2020, 49(7): 764 – 767
- 9 Ozdemir BC, Pentcheva – Hoang T, Carstens JL, *et al.* Depletion of carcinoma – associated fibroblasts and fibrosis induces immunosuppression and accelerates pancreas cancer with reduced survival[J]. *Cancer Cell*, 2014, 25(6): 719 – 734
- 10 Lee JJ, Perera RM, Wang H, *et al.* Stromal response to Hedgehog signaling restrains pancreatic cancer progression[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(30): E3091 – 3100
- 11 Steele NG, Biffi G, Kemp SB, *et al.* Inhibition of Hedgehog signaling alters fibroblast composition in pancreatic cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(7): 2023 – 2037
- 12 Ohlund D, Handly – Santana A, Biffi G, *et al.* Distinct populations of inflammatory fibroblasts and myofibroblasts in pancreatic cancer[J]. *J Exp Med*, 2017, 214(3): 579 – 596
- 13 Biffi G, Oni TE, Spielman B, *et al.* IL1 – induced JAK/STAT signaling is antagonized by TGFbeta to shape CAF heterogeneity in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Cancer Discov*, 2019, 9(2): 282 – 301
- 14 Hosein AN, Brekken RA, Maitra A. Pancreatic cancer stroma: an update on therapeutic targeting strategies[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 17(8): 487 – 505
- 15 Elyada E, Bolisetty M, Laise P, *et al.* Cross – species single – cell analysis of pancreatic ductal adenocarcinoma reveals antigen – presenting cancer – associated fibroblasts[J]. *Cancer Discov*, 2019, 9(8): 1102 – 1123
- 16 Wang Y, Liang Y, Xu H, *et al.* Single – cell analysis of pancreatic ductal adenocarcinoma identifies a novel fibroblast subtype associated with poor prognosis but better immunotherapy response[J]. *Cell Discov*, 2021, 7(1): 36
- 17 Olive KP, Jacobetz MA, Davidson CJ, *et al.* Inhibition of Hedgehog signaling enhances delivery of chemotherapy in a mouse model of pancreatic cancer[J]. *Science*, 2009, 324(5933): 1457 – 1461
- 18 Duluc C, Moatassim – Billah S, Chalabi – Dchar M, *et al.* Pharmacological targeting of the protein synthesis mTOR/4E – BP1 pathway in cancer – associated fibroblasts abrogates pancreatic tumour chemoresistance[J]. *EMBO Mol Med*, 2015, 7(6): 735 – 753
- 19 Chen Y, McAndrews KM, Kalluri R. Clinical and therapeutic relevance of cancer – associated fibroblasts[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(12): 792 – 804
- 20 Murphy JE, Wo JY, Ryan DP, *et al.* Total neoadjuvant therapy with FOLFIRINOX in combination with losartan followed by chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer; a phase 2 clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(7): 1020 – 1027
- 21 Kadera BE, Li L, Toste PA, *et al.* MicroRNA – 21 in pancreatic ductal adenocarcinoma tumor – associated fibroblasts promotes metastasis[J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e71978
- 22 Francescone R, Barbosa Vendramini – Costa D, Franco – Barraza J, *et al.* Netrin G1 promotes pancreatic tumorigenesis through cancer – associated fibroblast – driven nutritional support and immunosuppression[J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(2): 446 – 479
- 23 Miyai Y, Esaki N, Takahashi M, *et al.* Cancer – associated fibroblasts that restrain cancer progression: hypotheses and perspectives[J]. *Cancer Sci*, 2020, 111(4): 1047 – 1057
- 24 Feig C, Jones JO, Kraman M, *et al.* Targeting CXCL12 from FAP – expressing carcinoma – associated fibroblasts synergizes with anti – PD – L1 immunotherapy in pancreatic cancer[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(50): 20212 – 20217
- 25 Sherman MH, Yu RT, Engle DD, *et al.* Vitamin D receptor – mediated stromal reprogramming suppresses pancreatitis and enhances pancreatic cancer therapy[J]. *Cell*, 2014, 159(1): 80 – 93
- 26 Norton J, Foster D, Chinta M, *et al.* Pancreatic cancer associated fibroblasts (CAF): under – explored target for pancreatic cancer treatment[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(5): 1347
- 27 Sousa CM, Biancur DE, Wang X, *et al.* Pancreatic stellate cells support tumour metabolism through autophagic alanine secretion[J]. *Nature*, 2016, 536(7617): 479 – 483
- 28 Qu C, Wang Q, Meng Z, *et al.* Cancer – associated fibroblasts in pancreatic cancer: should they be deleted or reeducated? [J]. *Integr Cancer Ther*, 2018, 17(4): 1016 – 1019
- 29 Yang X, Lin Y, Shi Y, *et al.* FAP promotes immunosuppression by cancer – associated fibroblasts in the tumor microenvironment via STAT3 – CCL2 signaling[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(14): 4124 – 4135
- 30 Kocher HM, Basu B, Froeling FEM, *et al.* Phase I clinical trial repurposing all – trans retinoic acid as a stromal targeting agent for pancreatic cancer[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 4841

(收稿日期: 2022 – 04 – 02)

(修回日期: 2022 – 04 – 21)

(上接第 7 页)

- 17 Samuel E, Lie G, Balasubramanian A, *et al.* Impact of radiotherapy on the efficacy and toxicity of anti – PD – 1 inhibitors in metastatic NSCLC[J]. *Clin Lung Cancer*, 2021, 22(3): e425 – e430
- 18 Welsh JW, Tang C, de Groot P, *et al.* Phase II trial of ipilimumab with stereotactic radiation therapy for metastatic disease; outcomes, toxicities, and low – dose radiation – related abscopal responses[J]. *Cancer Immunol Res*, 2019, 7(12): 1903 – 1909
- 19 Gemzell – Danielsson K, Heikinheimo O, Zatik J, *et al.* Efficacy and safety of vilaprisan in women with uterine fibroids: data from the phase 2b randomized controlled trial ASTEROID 2[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2020, 252: 7 – 14
- 20 Elia G, Ferrari SM, Galdiero MR, *et al.* New insight in endocrine – related adverse events associated to immune checkpoint blockade[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2020, 34(1): 101370
- 21 Tian S, Switchenko JM, Buchwald ZS, *et al.* Lung stereotactic body radiation therapy and concurrent immunotherapy: a multicenter safety and toxicity analysis[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2020, 108(1): 304 – 313
- 22 Perna M, Scotti V, Ciammella P, *et al.* The NIPRO study: an observational, retrospective, multicenter study on the safety of the radiotherapy and immunotherapy combination for advanced – stage NSCLC[J]. *Clin Lung Cancer*, 2021, 22(5): e767 – e773

(收稿日期: 2022 – 04 – 27)

(修回日期: 2022 – 05 – 08)