

肺癌免疫治疗中分离反应的研究进展

陈可娇 陈公琰

摘要 肺癌是最常见的恶性肿瘤之一,也是全球癌症死亡的主要原因^[1]。近年来,随着免疫检查点抑制剂(im-mune checkpoint inhibitors,ICIs)的应用、发展与兴起,一小部分晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer,NSCLC)患者可从中获益。随着对 ICIs 药物应用后治疗效果的观察,与化疗药物及靶向药物可引起的典型反应,包括完全缓解(complete response,CR)、部分缓解(partial response,PR)、疾病稳定(stable disease,SD)、疾病进展(progressive disease,PD)比较,ICIs 可引起另一种非典型反应模式,包括超进展、假性进展、分离反应等。与前两种非典型反应模式比较,目前的研究数据对分离反应的研究报道相对较少。本文回顾一些分离反应的研究,探讨其意义并思考其后续治疗方法。

关键词 肺癌 免疫治疗 分离反应

中图分类号 R734

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2024.01.003

一、肺癌的免疫治疗

在过去的十几年间,肺癌在治疗方法上有了很大程度的转变,与传统的化疗和靶向治疗比较,近年来兴起的针对程序性死亡因子受体-1(programmed death-1,PD-1)或程序性死亡因子配体-1(programmed death-ligand 1,PD-L1)的免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors,ICIs)成为了晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer,NSCLC)治疗的重要和有效方式。越来越多的免疫治疗药物已被批准用于晚期 NSCLC 的治疗,例如帕博利珠单抗、阿特珠单抗、纳武利尤单抗^[2-5]。在治疗效果方面,免疫治疗相比化疗和靶向药物治疗的一个突出优点在于可以使一小部分患者在免疫药物停止使用后其疗效反应可维持一段时间,甚至维持数年之久,即可获得持久的反应^[6]。除此之外,一小部分患者在应用免疫药物治疗后,可表现为非典型反应,分离反应(dissociated response,DR)则为其中报道相对较少的一种非典型反应模式。

二、肺癌免疫治疗的分离反应

1. 定义:由于目前对免疫治疗出现分离反应的研究报道依旧相对较少,所以尚未对其有明确的定义。DR 首次被阐述并非在肺癌领域,而是在一项对黑色素瘤免疫治疗的前瞻性临床试验当中,被描述成“混合反应”^[7]。我们可以将其理解为在使用免疫药物治疗的同一个患者的不同病灶中,一些肿瘤病灶增大

而另一些病灶缩小这两种现象同时存在,这种反应模式类似于化疗和靶向治疗的混合反应^[6,8]。由于定义的未标准化,所以不同的研究者在不同的实验中对分离反应的描述和使用也存在差异,例如在 Sato 等对纳武利尤单抗单药治疗 NSCLC 患者的分离反应的研究中将其定义分为两种表现形式:①同时存在表现为 CR/PR 的靶病灶和表现为 PD 的靶病灶的患者;②所有靶病灶都表现为 CR/PR,但是出现新病变或无法测量的病变出现明显恶化的患者^[9]。而 Humbert 等的观点却与上述略有不同,其认为在使用 CT 检查来定义分离反应时应该采用实体瘤疗效评价(response evaluation criteria in solid tumors,RECIST) V1.1 标准,定义为某些病变大小相对减少 >30%,其他病变大小相对增加 >20% [和(或)存在新病变];同样在使用 PET-CT 检查评价时,分离反应的定义应受百分比标准的启发,定义为某些肿瘤病变代谢(Δ SUV)相对降低 >30%,其他病变代谢相对增加 >30% [和(或)新的高代谢病变]^[10]。

2. 原因:目前为止,对于免疫治疗引起的分离反应的发生机制尚不明确,其可能存在的原因有以下几个方面:(1)自身免疫反应,也就是人体自身免疫系统对自身正常的组织器官产生免疫应答反应。Jespeesen 等在对一位接受帕博利珠单抗治疗的转移性黑色素瘤患者的研究中,因其在 FDG-PET/CT 检查中显示纵膈淋巴结的增大并出现新发骨骼病变,判定为疾病进展。但在增大的淋巴结和新的骨骼病变处重新进行病理学检查,其结果显示为结节样炎症,并无恶性细胞成分^[11]。出现这种现象可能的原因是免疫药物可以使人体内的 T 细胞激活,而激活的 T 细

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81871872)

作者单位:150081 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院

通信作者:陈公琰,电子邮箱:chengongyan@medmail.com

胞去攻击杀伤肿瘤细胞的同时亦对正常的组织器官造成伤害,从而引起自身的免疫反应。上述研究同时指出这种结节样反应往往与免疫治疗的良好疗效相关^[11]。(2) 肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 和异质性, Osorio 等^[12] 在对接受抗 PD - 1 单抗治疗转移性 NSCLC 和接受帕博利珠单抗治疗转移性癌错配修复缺陷患者研究中发现, 疾病进展可分为混合模式和系统模式, 两种不同的进展模式与不同的生存结果相关。故其推测, 进展可能更多地受到局部肿瘤微环境的异质性和器官特异性的影响。Oliver 等^[13] 研究也表明, 生长在不同解剖部位的肿瘤有不同的肿瘤微环境, 且不同肿瘤微环境可影响免疫治疗的结果, 认为原位肿瘤的肿瘤微环境具有更强的免疫抑制性和致瘤性。Humbert 等^[10] 研究还认为, 治疗药物在各种组织内的渗透性的差异会影响不同部位肿瘤病灶对药物的反应, 从而可能会对相同药物产生不同的疗效, 如药物在骨组织病灶中渗透效率较低、血 - 脑脊液屏障的存在影响一些药物渗透至脑内病灶等。

3. 评估: 影像学检查一直是评估肺癌疗效的关键组成部分^[14]。此外由于免疫抑制剂暂时还没有准确的临床或生物学活性标志物, 故影像学检查在评估肺癌免疫疗效中更加起到至关重要的作用^[2]。而由于免疫治疗分离反应现有的数据较少, 传统的 RECIST 评估很难加以描述, 所以需要 CT 影像结果进行深度仔细分析。

为了解决 RECIST1.1 在评估免疫治疗受益时所造成的缺点, 有研究者在 2009 年提出了免疫相关反应标准 (immune - related response criteria, irRC), 这是对世界卫生组织标准的一次调整^[15]。但因为存在二维测量的局限性, 有研究者在 2013 年又提出了免疫相关 RECIST (irRECIST), 这与之前的评估标准比较, 其具有降低测量变异性、高重现性和简单性等优点^[16-18]。但在一项帕博利珠单抗治疗肝细胞癌以及一项阿特珠单抗治疗局部晚期和转移性尿路上皮癌的实验中观察到 irRECIST 的客观缓解率 (objective response rate, ORR) 与 RECIST1.1 的相似^[19,20]。为标准化评估免疫检查点抑制剂对肿瘤反应标准, 在 2017 年 RECIST 工作组制定了免疫 RECIST 指南 (iRECIST), 这让使用免疫药物治疗的试验中肿瘤反应数据的收集和分析具有了一致性^[21]。但为了确保治疗组之间评估的可比性, 在比较 ICI 与化疗或靶向治疗的随机试验中, RECIST1.1 仍然是基于肿瘤的

疗效终点的首选标准。

以下几项在使用 ICI 治疗 NSCLC 发生分离反应的临床实验中也充分体现了上述评估标准在对分离反应的发现以及指导后续治疗当中的重要作用。Tazdait 等^[2] 回顾性分析对于接受抗 PD - 1 或抗 PD - L1 治疗的 NSCLC 患者的 CT 图像, 比较 RECIST1.1、irRECIST 和 iRECIST 的放射学标准, 结果报道有 7.5% 的 NSCLC 患者使用抗 PD - 1/PD - L1 药物治疗出现分离反应, 而与真正评价为疾病进展 PD 的患者比较, 他们有更好的总生存期 (overall survival, OS)^[2,8,9]。这表明 RECIST1.1 可能低估了 PD - 1 或 PD - L1 抑制剂在一小部分人群中的益处^[22]。Sato 等^[9] 对纳武利尤单抗治疗 NSCLC 患者的分离反应研究中也进一步证实了这一结果。在其研究中所有表现为 DR 的患者均继续接受纳武利尤单抗治疗, 40% 的患者获得了持久的临床获益。Tozuka 等^[8] 回顾性分析接受抗 PD - 1/L1 抑制剂作为第二或侧线治疗的 NSCLC 患者, 对首次 CT 图像评估 PD 的患者再次独立于 RECIST1.1 进行评估, 有 17.7% 的被评估为 PD 的 NSCLC 患者被评估为 DR。上述结果与接受化疗或 EGFR - TKI 治疗后出现分离反应结果有所区别, 后一种分离反应被认为是无进展生存期 (progression free survival, PFS) 和 OS 的一个独立的不利预后因素^[23,24]。Humbert 等^[25] 还指出了出现分离反应的时间可能并不一定是在第 1 次进行影像学检查时就会被发现。该实验对 50 例使用帕博利珠单抗或纳武利尤单抗治疗的 NSCLC 患者的前瞻性研究中发现, 分离反应并不是在第 1 次进行影像评估时发现的, 而是在治疗开始后 3 个月时再次进行评估时发现的。该研究进行第 1 次影像评估的时间是在开始治疗的 7 周后, 50 例患者中有 29 例 (58.0%) 表现为 PD, 10 例由于临床严重恶化停止治疗, 剩余 19 例进行 3 个月后的第 2 次评估, 5 例 (26.3%) 表现出免疫分离反应, 这些所有出现分离反应的患者均继续接受治疗, 都获得了免疫治疗的持久临床效益。

如上述实验表明, 如果在患者接受治疗的过程中未能准确及时地识别和发现免疫治疗过程中出现的分离反应, 就可能导致这一部分患者过早地停止有效的治疗, 或是继续进行无效的治疗, 从而影响患者整体的疗效。这就需要临床医生对于患者复查影像学检查时, 在根据传统 RECIST1.1 可评估为 PD 的患者中, 需要进一步根据免疫治疗相关的评估标准, 如免疫相关反应标准 (irRC)、免疫相关 RECIST (irRE-

CIST)、iRECIST 和免疫修饰 RECIST (imRECIST) 再次深入评估,或者可在 4~8 周后进行进一步评估,而不是立即宣布 PD^[26]。

4. 免疫治疗分离反应后的后续治疗:分离反应的出现也带来了关于后续治疗方案的问题,此类患者是继续原方案免疫治疗,或是增加局部治疗,亦或是停止免疫治疗进行下一线治疗成为临床医生面临的难题。

尽管在出现 DR 后是否继续使用抗 PD-1/L1 抑制剂治疗的标准仍未明确,但 Tozuka 等研究中 5 例 DR 患者中有 3 例抗 PD-1/PD-L1 抑制剂持续使用时间 >6 个月,而真正 PD 的 5 例患者中只有 1 例持续时间 >6 个月。因此,研究者认为,初始 CT 图像评估 DR 的出现对于判断是否可以继续使用免疫检查点抑制剂有帮助作用,但后续具体治疗方案需进一步研究^[8]。Zhou 等^[26]为比较在发生 DR 后继续进行初始 ICIs 治疗的患者和转向其他抗癌治疗的患者之间的生存率研究中,对 235 例晚期肺癌患者进行了评估,52 例 (22.13%) 患者被估计为 DR,其中 32 例 (61.54%) 继续接受 ICIs,20 例 (38.46%) 更换治疗方案。结果显示,DR 后持续进行免疫治疗组的生存率明显优于停用组,并指出 DR 后继续进行 ICIs 是 DR 患者生存的独立预测因子。此实验进一步将评价为 DR 组的患者分别与评估为 CR+PR+SD 组和无新病变的 PD 组再次比较,发现 DR 组的中位 OS 明显长于 PD 组,而短于 CR+PR+SD 组^[26]。

由此可见对于一些体力状态良好且未发生明显的免疫相关不良事件的患者,DR 后继续应用免疫检查点抑制剂可能会为患者带来长久的益处。虽然对于存在分离反应的患者,发现并决定在真正可以获得临床获益的患者中继续进行免疫治疗至关重要。但对于在某一些部位的转移病灶均已得到有效控制,而却在其他部位的病灶存在少数进行性病变,此类病例在进行性病变病灶处进行局部治疗也是可行的^[6]。有观点认为,由于这些少数进行性病变部位在连续的检查中对免疫治疗表现出一致的耐药性,在进行免疫检查点抑制剂的同时,对正在生长中的病变增加局部消融治疗,可能是提高患者预后的一种方法,而在那种转移性病灶的“一个接一个”的短暂免疫激活的病例中,这种模式非常接近标准的伪进展模式,在这种模式下,应继续维持免疫治疗,而不需要增加局部治疗^[10]。

三、展 望

迄今为止,人们对于肺癌免疫治疗的了解还只是冰山一角,而对其使用后引起的分离反应更是知之甚

少,依然存在着一系列等待我们去探索研究的问题,例如如何进一步准确识别从免疫治疗中获益的患者;如何区分发生分离反应与真正进展的患者;进行影像学检查来评估分离反应的时间点如何选择?在第一次检查时评估或者是在治疗多久后进行评估?出现分离反应患者的预后如何?如何识别在使用免疫治疗后出现分离反应的患者继续免疫治疗可以受益的人群?在出现分离反应的患者中什么样患者需要进行局部放疗、微波消融治疗或手术治疗?而什么样的患者需要更改为下一线方案治疗等?

参考文献

- 1 Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, *et al.* Cancer statistics, 2022 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2022, 72(1): 7-33
- 2 Tazdait M, Mezquita L, Lahmar J, *et al.* Patterns of responses in metastatic NSCLC during PD-1 or PDL-1 inhibitor therapy: comparison of RECIST 1.1, irRECIST and iRECIST criteria [J]. *Eur J Cancer*, 2018, 88: 38-47
- 3 Herbst RS, Baas P, Perez-Gracia JL, *et al.* Use of archival versus newly collected tumor samples for assessing PD-L1 expression and overall survival: an updated analysis of KEYNOTE-010 trial [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(2): 281-289
- 4 Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, *et al.* Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2017, 389(10066): 255-265
- 5 Borghaei H, Gettinger S, Vokes EE, *et al.* Five-year outcomes from the randomized, phase III trials CheckMate 017 and 057: nivolumab versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(7): 723-733
- 6 Borcoman E, Kanjanapan Y, Champiat S, *et al.* Novel patterns of response under immunotherapy [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(3): 385-396
- 7 Kruit WH, van Ojik HH, Brichard VG, *et al.* Phase 1/2 study of subcutaneous and intradermal immunization with a recombinant MAGE-3 protein in patients with detectable metastatic melanoma [J]. *Int J Cancer*, 2005, 117(4): 596-604
- 8 Tozuka T, Kitazono S, Sakamoto H, *et al.* Dissociated responses at initial computed tomography evaluation is a good prognostic factor in non-small cell lung cancer patients treated with anti-programmed cell death-1/ligand 1 inhibitors [J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1): 207
- 9 Sato Y, Morimoto T, Hara S, *et al.* Dissociated response and clinical benefit in patients treated with nivolumab monotherapy [J]. *Invest New Drugs*, 2021, 39(4): 1170-1178
- 10 Humbert O, Chardin D. Dissociated response in metastatic cancer: an atypical pattern brought into the spotlight with immunotherapy [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 566297
- 11 Jespeesen H, Bjursten S, Ny L, *et al.* Checkpoint inhibitor-induced sarcoid reaction mimicking bone metastases [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(6): e327
- 12 Osorio JC, Arbour KC, Le DT, *et al.* Lesion-level response dynamics to programmed cell death protein (PD-1) blockade [J]. *J Clin*

- Oncol, 2019, 37(36): 3546 – 3555
- 13 Oliver AJ, Lau PKH, Unsworth AS, *et al.* Tissue – dependent tumor microenvironments and their impact on immunotherapy responses [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 70
 - 14 Nishino M, Hatabu H, Johnson BE, *et al.* State of the art: response assessment in lung cancer in the era of genomic medicine [J]. *Radiology*, 2014, 271(1), doi: 10.1148/radiol.14122524
 - 15 Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, *et al.* Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune – related response criteria [J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(23): 7412 – 7420
 - 16 Nishino M, Giobbie – Hurder A, Gargano M, *et al.* Developing a common language for tumor response to immunotherapy: immune – related response criteria using unidimensional measurements [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(14): 3936 – 3943
 - 17 Nishino M, Gargano M, Suda M, *et al.* Optimizing immune – related tumor response assessment: does reducing the number of lesions impact response assessment in melanoma patients treated with ipilimumab? [J]. *J Immunother Cancer*, 2014, 2: 17
 - 18 Mushti SL, Mulkey F, Tang S, *et al.* Immune response evaluation and treatment with immune checkpoint inhibitors beyond clinical progression: response assessments for cancer immunotherapy [J]. *Curr Oncol Rep*, 2020, 22(11): 116
 - 19 Zhu AX, Finn RS, Edeline J, *et al.* Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE – 224): a non – randomised, open – label phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(7): 940 – 952
 - 20 Rosenberg JE, Hoffman – Censits J, Powles T, *et al.* Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum – based chemotherapy: a single – arm, multicentre, phase 2 trial [J]. *Lancet*, 2016, 387(10031): 1909 – 1920
 - 21 Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, *et al.* iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(3): e143 – e152
 - 22 Hodi FS, Ballinger M, Lyons B, *et al.* Immune – modified response evaluation criteria in solid tumors (imRECIST): refining guidelines to assess the clinical benefit of cancer immunotherapy [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(9): 850 – 858
 - 23 Lee Y, Kim HY, Lee SH, *et al.* Clinical significance of heterogeneity in response to retreatment with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in patients with lung cancer acquiring secondary resistance to the drug [J]. *Clin Lung Cancer*, 2014, 15(2): 145 – 151
 - 24 Dong ZY, Zhai HR, Hou QY, *et al.* Mixed responses to systemic therapy revealed potential genetic heterogeneity and poor survival in patients with non – small cell lung cancer [J]. *Oncologist*, 2017, 22(1): 61 – 69
 - 25 Humbert O, Cadour N, Paquet M, *et al.* FDG PET/CT in the early assessment of non – small cell lung cancer response to immunotherapy: frequency and clinical significance of atypical evolutive patterns [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 47(5): 1158 – 1167
 - 26 Zhou H, Sun Y, Xiu W, *et al.* Overall survival benefit of continuing immune checkpoint inhibitors treatment post dissociated response in patients with advanced lung cancer [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2020, 146(11): 2979 – 2988

(收稿日期: 2022 – 10 – 04)

(修回日期: 2022 – 10 – 18)

(上接第 8 页)

- 15 Salaroglio IC, Panada E, Moiso E, *et al.* PERK induces resistance to cell death elicited by endoplasmic reticulum stress and chemotherapy [J]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1): 91
- 16 Mizushima N, Levine B, Cuervo AM, *et al.* Autophagy fights disease through cellular self – digestion [J]. *Nature*, 2008, 451(7182): 1069 – 1075
- 17 Choi KS. Autophagy and cancer [J]. *Exp Mol Med*, 2012, 44(2): 109 – 120
- 18 Piffoux M, Eriau E, Cassier PA. Autophagy as a therapeutic target in pancreatic cancer [J]. *Br J Cancer*, 2021, 124(2): 333 – 344
- 19 Thakur PC, Ocuin JLM, Nguyen K, *et al.* Inhibition of endoplasmic – reticulum – stress – mediated autophagy enhances the effectiveness of chemotherapeutics on pancreatic cancer [J]. *J Transl Med*, 2018, 6(1): 190
- 20 王安琪, 孙国平. 内质网应激在抗肿瘤治疗中的作用及研究进展 [J]. *中国药理学通报*, 2021, 37(12): 1643 – 1647
- 21 Zheng X, Carstens JL, Kim J, *et al.* Epithelial – to – mesenchymal transition is dispensable for metastasis but induces chemoresistance in pancreatic cancer [J]. *Nature*, 2015, 527(7579): 525 – 530
- 22 Dekervel J, Bulle A, Windmolders P, *et al.* Acriflavine inhibits acquired drug resistance by blocking the epithelial – to – mesenchymal transition and the unfolded protein response [J]. *Transl Oncol*, 2017, 10(1): 59 – 69
- 23 Tanase CP, Neagu AI, Necula LA, *et al.* Cancer stem cells: involvement in pancreatic cancer pathogenesis and perspectives on cancer therapeutics [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(31): 10790 – 10801
- 24 Hermann PC, Sainz BJ. Pancreatic cancer stem cells: a state or an entity? [J]. *Semin Cancer Biol*, 2018, 53: 223 – 231
- 25 Nomura A, Dauer P, Gupta V, *et al.* Microenvironment mediated alterations to metabolic pathways confer increased chemo – resistance in CD133 + tumor initiating cells [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(35): 56324 – 56337
- 26 Huynh TT, Lin CM, Lee WH, *et al.* Pterostilbene suppressed irradiation – resistant glioma stem cells by modulating GRP78/miR – 205 axis [J]. *J Nutr Biochem*, 2015, 26(5): 466 – 475
- 27 Dauer P, Sharma NS, Gupta VK, *et al.* ER stress sensor, glucose regulatory protein 78 (GRP78) regulates redox status in pancreatic cancer thereby maintaining “stemness” [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(2): 132
- 28 Kaur S, Kumar S, Momi N, *et al.* Mucins in pancreatic cancer and its microenvironment [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2013, 10(10): 607 – 620
- 29 Yang HJ, Chen X, Li K, *et al.* Repurposing old drugs as new inhibitors of the ubiquitin – proteasome pathway for cancer treatment [J]. *Semin Cancer Biol*, 2021, 68: 105 – 122
- 30 Wissniewski TT, Mesister S, Hahn EG, *et al.* Mucin production determines sensitivity to bortezomib and gemcitabine in pancreatic cancer cells [J]. *Int J Oncol*, 2012, 40(5): 1581 – 1589

(收稿日期: 2022 – 11 – 07)

(修回日期: 2022 – 11 – 10)