

肺癌免疫治疗耐药的现状和治疗策略

赵荆 翻译校对

摘要 免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitor, ICI) 的应用已使部分肺癌患者达到长期获益,但大多数患者在治疗期间或停药后仍会出现疾病进展。根据临床和生物学特征,免疫耐药可分为原发性耐药和继发性耐药,两种耐药的疗效反应模式和复发时间不同,由此决定了治疗方法不同。为了延缓或预防 ICI 耐药的发生,目前包括阻断免疫共抑制信号、激活共刺激信号、调节肿瘤微环境和靶向 T 细胞活化等的多药联合疗法正在紧密研究中。研究者需要根据独特的生物学耐药机制量身定制治疗方法以优化临床研究的设计和结果。本综述回顾了肺癌免疫治疗的耐药机制、临床定义、ICI 耐药管理的现有临床证据及治疗新策略。

关键词 免疫检查点 抑制剂 免疫耐药 肺癌

doi:10.12354/j.issn.1000-8179.2023.20221181

主要目的: 免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICI) 的应用显著改变了晚期非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 的治疗现状。目前对耐药机制的认识仍在不断深入。本综述回顾了目前对肺癌 ICI 治疗后疾病进展的管理和治疗新策略。

产生的重点知识: 导致非小细胞肺癌对 ICI 耐药的机制,可以是独立事件 (如特定基因突变) 发生,也可以相互关联 (如肿瘤微环境 [tumor microenvironment, TME] 动态改变)。这些事件导致免疫逃逸及不同的临床条件下的耐药性。目前正在研究多种联合治疗策略和细胞治疗方法,以减少 ICI 耐药的发生。

意义: 识别免疫耐药模式有助于评估抗耐药方法的差异,并将有助于优化临床研究和转化研究设计。

针对程序性死亡配体-1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 或程序性死亡-1 (programmed death-1, PD-1) 轴和细胞毒性 T 淋巴细胞-4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4) 的 ICI 显著改善了肺癌患者的生存获益。几项关键研究表明,无论单用或联用 ICI, 均显著改善了不伴 *EGFR* 或 *ALK* 基因突变的局部晚期、转移性 NSCLC 或广泛期小细胞肺癌患者的临床疗效终点。尤其对于晚期 NSCLC 患者,其中位缓解持续时间长达 12 ~ 25 个月,ICI 无论是初治还是经治均可使患者长期获益,特别是 PD-L1 表达 $\geq 50\%$ 的患者。

尽管持久获益表明获得长期免疫记忆,但部分最初对 ICI 有疗效反应而后来复发并发展为获得性耐药的患者,表现为临床和生物学上的免疫治疗失败。原发性和获得性耐药成为进一步改善晚期或转移性肺癌

患者预后的关键阻碍。

在机体对 ICI 的免疫应答中, TME 发挥着关键作用。同时, TME 基于不同的胚胎细胞遗传背景及肿瘤遗传组成不断演化。此外, TME 还受治疗干预 (如放疗、手术、化疗和免疫治疗) 和临床及疾病特征 (如东部肿瘤协作组 (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 体能状况评分、吸烟习惯和特定转移部位) 的影响,进而潜在影响 ICI 单用或联用的疗效。

根据不同的进展时间和模式,肺癌患者免疫耐药的特征可分为: 1) 早期进展,包括快速进展 (fast progression, FP) 或所谓的超进展 (hyper-progressive disease, HPD); 2) 初始治疗获益后的晚期进展。上述不同的进展时间和模式证实了异质性患者群体中不同的 ICI 免疫耐药过程。

由于生物的复杂性以及免疫治疗在临床中的快速应用,目前尚未形成预防、定义和管理免疫耐药性的统一方法,仍需进一步研究。

值得注意的是,尽管已证实 PD-L1 表达是肺癌免疫治疗的有效预测性生物标志物,但明确稳定可靠的预测性生物标志物是改进检查点阻断治疗患者筛选的重要瓶颈。

一直以来,PD-L1 的评估存在异质性且呈动态变化,尚无法充分表征 TME。相比之下,肿瘤突变负荷已获得强有力的理论基础和初步研究证据,但其作为 NSCLC 免疫治疗的预测性生物标志物仍有待进一步验证。

仅靠单一的生物标志物不太可能预测接受 ICI 治疗患者的临床结局。因此,需要更深入地理解临床和生物学特征间的相互作用,以改善对 ICI 耐药的管理,

以便合理筛选适合行特定肿瘤免疫治疗的患者。

本文将回顾晚期肺癌现有免疫治疗耐药性的相关知识,讨论相关生物学特征、临床管理及诊治新策略。

1 ICI 耐药定义和机制

ICI 的先天性(原发性)和获得性(继发性)耐药概念是从其他抗肿瘤治疗(化疗和酪氨酸激酶抑制剂)的概念中逐渐转化而来。然而,其他抗肿瘤治疗对耐药的定义明确,但 ICI 免疫耐药模式的定义仍未统一。目前最具影响力的概念由癌症免疫治疗学会(Society for Immunotherapy of Cancer, SITC)提出, SITC 共识区分了抗 PD-1/PD-L1 治疗下 3 种不同的耐药模式:原发性耐药、继发性耐药,以及全因停止治疗后进展。

原发性耐药定义为接受至少 6 周(2 个周期)且不超过 6 个月的 ICI 治疗后出现疾病进展。对于达到临床获益即客观缓解或疾病稳定(stable disease, SD)持续 6 个月或更长时间后出现的疾病进展则定义为继发性耐药。ICI 停药后耐药的定义包括与毒性相关和无关的耐药,包含完成计划治疗方案后出现的耐药,该定义也适用于仍在探索中的 NSCLC 辅助/新辅助免疫治疗。有研究表明,抗 PD-1 受体的结合会在末次给药 2~3 个月后下降。因此,若患者停药前经 ICI 治疗有获益,随后在末次给药 12 周内出现疾病进展,则归类为继发性耐药,此类患者可能会从重启 ICI 治疗中获益。对于既往使用 ICI 治疗无获益的患者,因任何原因停药后出现的疾病进展归类为原发性耐药。但近期有专家小组建议,将所有初始客观缓解(不包括 SD)后出现的复发,无论发生时间如何,均视为获得性耐药。

原发性耐药的机制可能由于先天性免疫系统的无效抗原呈递,导致正常免疫反应(包括 T 细胞的启动、活化、转运和迁移)无法激活,以及肿瘤内 T 细胞共抑制受体和免疫抑制细胞的过表达。因此,ICI 的耐药涉及肿瘤内源性和外源性机制。继发性耐药的机制与肿瘤细胞和 TME 在免疫治疗暴露期间通过表观遗传调控或蛋白翻译修饰产生的适应性变化有关。同样,继发性耐药也可由肿瘤细胞的克隆进化所致,这种进化产生的特异性基因突变也会损伤抗肿瘤免疫反应。

更为深入地说,肿瘤内具有免疫调节功能基因的组成性或获得性突变,最终会导致新抗原表达和识别减少,使 T 细胞激活受损。包括 *JAK1* 和 *JAK2* 突变, *PTEN* 缺失介导的 *PI3K* 激活,丝裂原激活的蛋白激酶通路突变等,均可通过信号转换器和转录激活因子,调节干扰素- γ (interferon-gamma, IFN- γ)反应和抗原呈递通路(包括抗原加工机制),共抑制信号表达和主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex,

MHC)的表达。同样,具有免疫调节功能的基因突变也影响关键致癌通路的改变,如 *β -catenin*、*TP53*、*LKB1* 的缺失和 *MYC* 扩增,可能会影响免疫抑制的 TME。无论 MHC-I 类分子是否充足, IFN 信号的内在缺陷都是 IFN 诱导的抗肿瘤反应受损的主要原因。相反, β -2 微球蛋白的缺失会影响 MHC-I 类分子表达进而影响 T 细胞抗原识别的潜力。上述两种改变均可导致细胞毒性活性降低。因此,需要使用不依赖 MHC-I 的策略,如白介素(interleukin, IL)-2 激动剂,来激活 CD8 和自然杀伤(natural killer, NK)细胞或 CD4 和 NK 细胞。

肿瘤外源性因素与 TME 有关。事实上, TME 中的动态相互作用会打破免疫抑制、促炎细胞因子和介质间的稳态(包括共刺激和共抑制信号),导致骨髓源性的抑制细胞(myeloid-derived suppressor cell, MD-SC)、肿瘤相关的巨噬细胞、M2 巨噬细胞和调节性 T 细胞的浸润增加。如缺氧可诱导血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达并介导肿瘤部位 MDSC 的动员和浸润。

值得注意的是,不同的耐药模式会影响后续治疗方案的选择。如可以通过增加辅助治疗来恢复获得性耐药患者的免疫敏感性,使其从免疫治疗中获益。当然,研究结果的有效性可能因患者入组标准的差异和不同的免疫耐药模式而受到影响。

2 在临床应用中管理免疫耐药

持久的临床获益是指对 ICI 的疗效反应模式,包括至少 6 个月的部分缓解(partial response, PR)或 SD。

相反,对 ICI 治疗不良预后模式的明确定义包括 HPD 和 FP。其中,关于 HPD 的定义目前仍存在争议,最常用的定义为:与 ICI 治疗前的影像学数据相比,肿瘤生长比率/肿瘤生长速率至少增加 2 倍或肿瘤生长比率增加 $\geq 50\%$ 。FP 则定义为 ICI 起始治疗后 6 周内发生的疾病进展。对于经治的 NSCLC 患者,可评估病例中分别有 14% 和 8% 的患者出现 HPD 和 FP。在 ICI 初治后 12 周内死亡定义为过早死亡,约占所有跨线治疗 NSCLC 患者的 1/3。

此外,既往研究报道了一种非常规的反应模式,即假性进展,表现为肿瘤体积最初增加甚至出现新的病变,然而在随后的影像学检查中消退。

虽然假性进展在 NSCLC 中很少见,但仍应重视,特别是对于 ICI 治疗后症状明显改善但出现非常规影像学进展的患者。这些临床改善的患者尽管出现了短时间内的影像学进展,但有可能从持续治疗中获益。

了解影响特定耐药模式发生的潜在临床和生物学特征,对于筛选适合免疫治疗的患者,以及预测和管

理 ICI 耐药至关重要。

值得注意的是,对于异质性患者群体,免疫疗法联合化疗可能通过协同免疫效应和(或)化疗或免疫疗法本身的活性诱导应答。因此,对于使用免疫疗法联合化疗有应答的患者,目前很难确定哪些成分是应答的驱动因素,导致难以确定对免疫疗法的耐药性。

从 NSCLC 免疫治疗关键临床试验的亚组分析中,挖掘出了影响 ICI 原发性耐药的临床特征,部分特征在真实世界数据研究中得到了进一步的探索和验证。如女性和不吸烟患者从 ICI 单药治疗中获益较低,但化疗联合免疫治疗的疗效却不受性别或吸烟状况的影响。ECOG 体能状态评分 ≥ 2 分和特定转移灶(肝、胸膜、骨和脑)的数量则是疗效的负性预测因素,可用来识别早期进展的高风险患者,或 ICI 治疗会产生不利影响的高风险患者。

同时,综合基因组分析数据强调了 NSCLC 中特异性基因突变与免疫治疗疗效较差相关。实际上,大多数非鳞状 NSCLC 的驱动突变(即 *EGFR*、*ALK*、*ROS1*、*RET* 和 *HER2*)都是 ICI 疗效的负性预测因子,可用于排除单用免疫治疗的患者;而 *KRAS* 及吸烟者中 *BRAF* 和 *MET* 外显子 14 跳跃突变则可能是 ICI 疗效的正性预测因子。其他基因突变,包括 *STK11* 缺失或 *KEAP1* 突变等,与缺乏免疫反应的冷肿瘤的免疫浸润有关,可用来识别预后不良的特定 NSCLC 亚型。

从临床角度看,除了优化患者筛选和抗 ICI 耐药的新策略外,对疾病进展的最佳管理还需解决两种特殊情况,即寡进展性疾病和按计划停止治疗后疾病进展。

对于寡进展性疾病,共识指出应尽可能使用局部治疗并继续使用持续性全身免疫治疗。SITC 推荐对于单个淋巴结的寡进展行再活检确认。

对于按照治疗计划停止治疗 ≥ 6 个月后复发的患者,由于不属于继发性耐药,ICI 重启治疗能否获益仍不明确。目前尚缺乏局部晚期患者完成 1 年度伐利尤单抗治疗后出现疾病进展重启 ICI 治疗的相关数据;相反,帕博利珠单抗重启治疗使一线治疗(50% SD, 33.3% 客观缓解)和二线治疗(35.7% SD, 42.9% PR)患者的疾病控制显著获益。在 CheckMate-153 研究中,经过 1 年固定时间的纳武利尤单抗治疗后出现疾病进展的患者,纳武利尤单抗重启治疗的结局不容乐观(仅 10% 的患者继续重启治疗)。然而,基于各地监管部门的要求,不同国家对于 ICI 重启治疗的策略有所不同,因此不能作为临床实践标准执行。

3 预防和抗耐药的新策略

3.1 免疫抑制模式

鉴于 CTLA-4 在淋巴调节性 T 细胞启动中的作

用,CTLA-4 成为最早被研究的免疫共抑制靶点。在 CheckMate 227 和 CheckMate 9LA 研究中,纳武利尤单抗(抗 PD-1)+伊匹木单抗(抗 CTLA-4)单用或联合短期化疗,无论组织类型或 PD-L1 表达水平如何,均较铂类双药化疗提高了 NSCLC 患者的生存期。近期的 POSEIDON 研究中,抗 PD-L1 度伐利尤单抗和抗 CTLA-4 曲美木单抗联合化疗较单独化疗,使患者总生存期(overall survival, OS)延长。然而,目前尚无正式的数据报告,因此很难确定双免疫疗法是否比单用 ICI 或联合化疗更有效。

这一问题在 CheckMate 227 研究的探索性队列中进行了分析:该研究发现纳武利尤单抗+伊匹木单抗相比 PD-L1 阳性亚组中单用纳武利尤单抗的患者(PD-L1 $\geq 1\%$ 为 23.2 个月 vs. 15.5 个月,PD-L1 $\geq 50\%$ 为 31.8 个月 vs. 17.5 个月)和 PD-L1 阴性亚组中纳武利尤单抗联合化疗的患者(18 个月 vs. 8.3 个月)的应答时间更长,且中位 OS 和无进展生存期(progression-free survival, PFS)也显著增加(尚未获得正式的统计数据)。然而,目前尚无使用抗 PD-1/PD-L1 治疗发生耐药的肺癌患者使用双重阻断治疗的疗效数据。

其他几种免疫共抑制靶点在肺癌中通常上调。

T 细胞免疫球蛋白和 ITIM 结构域(T-cell immunoglobulin and ITIM domain, TIGIT)通过结合抗原呈递细胞和肿瘤细胞上的人脊髓灰质炎病毒受体配体,从而抑制 T 细胞和 NK 细胞功能。替瑞利尤单抗(Tiragolumab)是一种靶向 TIGIT 的单克隆抗体,在 II 期 CITYSCAPE 研究和 III 期 SKYSCRAPER-01 研究中显示出良好的疗效与安全性。其中,II 期 CITYSCAPE 研究评估了替瑞利尤单抗联合阿替利珠单抗作为一线治疗药物对 PD-L1 阳性(肿瘤细胞阳性比例分数[Tumor Proportion Score, TPS] $\geq 1\%$)的晚期或转移性 NSCLC 患者的疗效。在总人群中,与阿替利珠单抗单药治疗相比,联合治疗的安全性较好,且由于部分患者为 PD-L1 高表达(TPS $\geq 50\%$),该研究的总缓解率(overall response rate, ORR)增加, PFS 延长。联合治疗组与单药组的 ORR 分别为 66% vs. 24%,中位 PFS 分别为未达到 vs. 4.1 个月(HR: 0.30; 95%CI: 0.15 ~ 0.61)。III 期 SKYSCRAPER-01 研究评估了阿替利珠单抗和替瑞利尤单抗联合治疗 PD-L1 高表达的 NSCLC 患者的疗效。另一项 I 期研究及 ICI 初验证性研究(总人群 ORR 为 29%; PD-L1 阳性患者的 ORR 为 46%, PFS 为 8.4 个月)中证实,另一种抗 TIGIT 抗体维博利单抗(vibostolimab),单用或与帕博利珠单抗联用,对抗 PD-1/PD-L1 难治性 NSCLC 均显示出良好的安全性和疗效(ORR 5% ~ 7%)。目前

一项Ⅲ期研究正在探索 MK-7684 和帕博利珠单抗的联合制剂(MK-7684A)作为一线治疗较帕博利珠单抗单药治疗对 PD-L1≥1% 的 NSCLC 患者的疗效;以及单用或与多西他赛联用进行 ICI 耐药研究(表 1,2)。

表 1 晚期 NSCLC 抗 ICI 耐药策略的Ⅲ期临床研究

研究名称(NCT编号)	研究场景	靶点	治疗策略	研究终点
SKYSCRAPER-01研究(NCT04294810)	1L, PD-L1≥50%	TIGIT	阿替利珠单抗+替瑞利尤单抗或安慰剂	OS和PFS
MK-7684A-003研究(NCT04738487)	1L, PD-L1≥1%	TIGIT	MK-7684A(vs. 帕博利珠单抗)	OS和PFS
INTR@PID Lung 037研究(NCT03631706) ^a	1L, PD-L1≥50%	TGF-β和PD-L1	bintrafusp alfa(vs. 帕博利珠单抗)	OS和PFS
LEAP-007研究(NCT03829332)	1L, PD-L1≥1%	VEGF(RTK)	帕博利珠单抗+仑伐替尼/安慰剂	OS和PFS
LEAP-006研究(NCT03829319)	1L(N-sq)	VEGF(RTK)	铂类-培美曲塞+帕博利珠单抗+仑伐替尼或安慰剂	DLT、OS和PFS
CANOPY-1研究(NCT03631199)	1L	IL-1β	铂类双药化疗+帕博利珠单抗+卡纳单抗或安慰剂	OS和PFS
KEYLYNK-006研究(NCT03976323)	1L, 维持(N-sq)	PARP	铂类-培美曲塞+帕博利珠单抗→帕博利珠单抗+奥拉帕尼(vs. 培美曲塞)	OS和PFS
KEYLYNK-008研究(NCT03976362)	1L, 维持(Sq)	PARP	铂类-(白蛋白)紫杉醇+帕博利珠单抗→帕博利珠单抗+奥拉帕尼或安慰剂	OS和PFS
LEAP-008研究(NCT03976375)	化疗后和ICI	VEGF(RTK)	帕博利珠单抗+仑伐替尼(vs. 多西他赛)	OS和PFS
SAPPHIRE研究(NCT03906071)	化疗后和ICI	VEGF(RTK)	纳武利尤单抗+sitravatinib (vs. 多西他赛)	OS
CONTACT-01研究(NCT04471428)	化疗后和ICI	c-MET(RTK)	阿替利珠单抗+卡博替尼(vs. 多西他赛)	OS
CANOPY-2研究(NCT03626545) ^b	化疗后和ICI	IL-1β	多西他赛+卡纳单抗或安慰剂	OS

^a: 因无效而终止治疗; ^b: 阴性研究; 1L: 一线; c-MET: 酪氨酸蛋白激酶MET或肝细胞生长因子受体; DLT: 剂量限制性毒性; ICI: 免疫检查点抑制剂; IL: 白介素; MK-7684A: 帕博利珠单抗/维博利单抗联合制剂; N-Sq: 非鳞癌; OS: 总生存期; PARP: 多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶; PD-L1: 程序性死亡配体-1; PFS: 无进展生存期; RTK: 受体酪氨酸激酶; Sq: 鳞癌; TGF-β: 转化生长因子-β; TIGIT: T细胞免疫球蛋白和ITIM结构域; VEGF: 血管内皮生长因子

表 2 早期 (I / II 和 II 期) 研究中预防或抗 ICI 耐药的抑制/刺激新靶点^a

分子靶点	化合物	治疗策略	NCT编号	研究场景
抑制信号				
CTLA-4	曲美木单抗	度伐利尤单抗+曲美木单抗	NCT03373760(II 期)	先于ICI
	伊匹木单抗	纳武利尤单抗+伊匹木单抗+guadecitabine	NCT04250246(II 期)	先于ICI
TIGIT	维博利单抗	帕博利珠单抗+铂类双药+维博利单抗	NCT02964013(I 期)	ICI初治
	MK-7684A	MK-7684A联用或不联用多西他赛(vs. 多西他赛)	NCT04725188(II 期)	先于ICI
LAG-3	BI 754111	BI 754091+BI 754111	NCT03156114(I 期)	先于ICI
	XmAb22841(LAG-3和CTLA-4)	XmAb22841联用或不联用帕博利珠单抗	NCT03849469(I 期)	耐药
	RO7247669(LAG-3和PD-1)	RO7247669单药治疗	NCT04140500(I 期)	耐药
TIM-3	eftilagimod alpha	帕博利珠单抗+eftilagimod alpha	NCT03625323(II 期)	ICI初治和耐药
	TSR-022	TSR-022+纳武利尤单抗或TSR-042或TSR-033	NCT02817633(I 期)	耐药
		TSR-022+TSR-042+铂类双药	NCT03307785(I 期)	耐药
	RO7121661(TIM-3和PD-1)	RO7121661单药治疗	NCT03708328(I 期)	耐药
	INCAGN02390	INCAGN02390单药治疗	NCT03652077(I 期)	耐药

表2 早期（Ⅰ/Ⅱ和Ⅲ期）研究中预防或抗 ICI 耐药的抑制/刺激新靶点^a （续表 2）

分子靶点	化合物	治疗策略	NCT编号	研究场景
S-15	NC318	NC318单药治疗	NCT03665285(I / II 期)	耐药
		NC318+化疗	NCT04430933(I / II 期)	先于ICI
刺激信号				
OX-40	PF-04518600	PF-04518600 联用或不联用utomilumab	NCT02315066(I 期)	先于ICI
		PF-04518600+阿维单抗	NCT02554812(II 期)	耐药
	INCAGN01949	INCAGN01949+纳武利尤单抗或伊匹木单抗或纳武利尤单抗-伊匹木单抗	NCT03241173(I / II 期)	耐药
		INBRX-106 (OX40和PD-1)	INBRX-106联用或不联用帕博利珠单抗	NCT04198766(I 期)
CD40	APX005M	APX005M+纳武利尤单抗	NCT03123783(I / II 期)	ICI初治和耐药
	SEA-CD40	SEA-CD40 联用或不联用帕博利珠单抗	NCT02376699(I 期)	耐药
ICOS	vopratelimab	vopratelimab+伊匹木单抗	NCT03989362(II 期)	先于ICI
		vopratelimab+JTX-4014	NCT04549025(II 期)	耐药
	GSK3359609	GSK3359609+曲美木单抗	NCT03693612(II 期)	耐药
		GSK3359609+多西他赛	NCT03739710(II 期)	耐药
CD137	INBRX-105(CD137和PD-L1)	INBRX-105单药治疗	NCT03809624(I 期)	先于ICI
GITR	INCAGN01876	INCAGN01876+纳武利尤单抗或伊匹木单抗或纳武利尤单抗-伊匹木单抗	NCT03126110(I / II 期)	耐药

^a: 未纳入所有研究,可能有遗漏;BI 754091: 抗PD-1;CTLA-4: 细胞毒性T淋巴细胞-4;ICI: 免疫检查点抑制剂;JTX-4014: 抗PD-1;MK-7684A: 帕博利珠单抗/维博利单抗合剂;PD-1: 程序性死亡-1;PD-L1: 程序性死亡配体-1;TIGIT: T细胞免疫球蛋白和ITIM结构域;TSR-033: 抗LAG-3;TSR-042: 抗PD-1

其他临床研究中针对共抑制信号的化合物包括但不限于抗 V 结构域免疫球蛋白抑制 T 细胞激活(V-domain immunoglobulin suppressor of T-cell activation, VISTA)抗体、淋巴细胞激活基因-3(lymphocyte activation gene-3, LAG3)抗体、跨膜免疫球蛋白和黏蛋白域 3(transmembrane immunoglobulin and mucin domain 3, TIM3)抗体和 Siglec-15(S15)抗体等。上述靶点抑制剂在 ICI 耐药的早期研究中,无论单用或与 PD-1 或 PD-L1 抑制剂联用,均已显示出令人鼓舞的安全性和疗效。特别值得关注的是,靶向 VISTA 和 PD-L1 的口服化合物 CA170 在预处理 NSCLC 患者中达到了 75% 的疾病控制率(表 2)。

3.2 免疫刺激因子

与共抑制信号相反,靶向共刺激分子是基于激动剂抗体,增加免疫细胞的克隆扩增和表型转换。而肿瘤坏死因子受体家族成员的激动剂(如 OX40、CD137、CD40、ICOS 和 GITR)单药治疗在临床研究中未显示获益。但其联合治疗用于 ICI 初治和耐药的 NSCLC 患者的初步疗效数据令人鼓舞,且耐受性良好(表 2)。

3.3 T 细胞启动: T 细胞工程和疫苗

增加 T 细胞启动的新方法包括: 以肿瘤浸润淋巴细胞(tumor-infiltrating lymphocyte, TIL)疗法、嵌合

抗原受体 T 细胞形式的过继细胞疗法,以及个体化疫苗。TIL 疗法是从肿瘤组织中分离出 TIL,进行扩增和筛选以识别肿瘤抗原,然后再注入患者体内。TIL 过继细胞疗法已在几种实体肿瘤中展现出疗效。目前也有临床研究正在比较单用 TIL 过继细胞疗法或与 ICI 联用对于 ICI 初治和耐药的 NSCLC 患者的疗效。近期公布的数据显示,对纳武利尤单抗无效的 NSCLC 患者经 TIL 治疗后,可评估的患者显示出肿瘤消退和疾病控制,其中 1 例 EGFR 突变阳性患者达完全缓解。相反,嵌合抗原受体-T 细胞由 T 淋巴细胞工程表达合成肿瘤抗原受体的抗体,因此不需要 MHC 呈递来识别抗原。然而,尽管过继细胞疗法在血液恶性肿瘤中疗效良好,但迄今为止,此疗法在包括 NSCLC 在内的实体肿瘤中尚未显示出显著疗效,表明需要更好的目标抗原(表 3)。

基于肿瘤特异性新抗原的个体化疫苗是增强 T 细胞抗肿瘤反应的另一种策略。一项评估 NEO-PV-01 个体化疫苗联合帕博利珠单抗和化疗作为 NSCLC 一线治疗的早期研究(NCT03380871)正在进行中。只有一小部分突变编码的新抗原能被 T 细胞识别,其他潜在的新抗原包括来自单核苷酸变异的多肽、导致移码的插入和缺失、结构变异,以及病毒基因组整合

介导的,甚至由异常 RNA 剪接而发生的翻译后事件。为了确定哪些表位可以由 MHC 呈递,从而被 CD4 或 CD8 T 细胞识别,目前正在根据检测到的肿瘤基因组畸变,开发用于预测肽-MHC 结合的亲和力和稳定性的计算工具和基于新抗原呈递的 T 细胞活化分析方法(表 3)。

3.4 靶向 VEGF

由于 VEGF 的血管形成和重构的机械性损伤,淋巴细胞通过内皮细胞的过程中受损。VEGF 作为一种细胞外介质通过多种机制,如抑制树突状细胞成熟和抗原呈递;上调 PD-L1、PD-L2 和免疫抑制介质如吡哆胺 2, 3-双加氧酶(indoleamine 2, 3-dioxygenase, IDO)-1、IL-6 和 IL-10 抑制 T 细胞反应;调节性 T 细胞的诱导以及 MDSC 的累积等,对肿瘤免疫产生深远影响。

有研究评估靶向 VEGF 轴的单克隆抗体和小分子,能否恢复 VEGF 介导的 MDSC 浸润及随后的免疫抑制。在针对非鳞状 NSCLC 患者的 IMpower150 研究中,抗 VEGF 单克隆抗体贝伐珠单抗联合阿替利珠单抗和化疗的一线治疗较单独化疗显著延长了患者

的 OS。目前正在评估其他药物,包括单克隆抗体(如雷莫芦单抗)和多激酶抑制剂(如仑伐替尼、sitravatinib、尼达尼布和阿西替尼)等的一线联合用药及其对 ICI 耐药的 NSCLC 患者的疗效(表 1~4)。在一项 I b/II 期研究中,仑伐替尼联合帕博利珠单抗获得了令人鼓舞的初步结果,纳入的 22 例 NSCLC 患者(大多数为经治患者,其中 52% 的患者接受了 ICI 治疗)的 ORR 为 33%,中位 PFS 为 5.9 个月。基于上述结果,LEAP 系列 III 期临床研究正在对仑伐替尼联合帕博利珠单抗作为一线和后线治疗的疗效进行验证。此外,一项针对 ICI 耐药患者的 III 期研究正在评估 sitravatinib 联合纳武利尤单抗的疗效。而另一项 II 期研究显示尽管有 17% 的患者因不良事件而终止治疗,但肿瘤消退率高达>80% 且疗效反应延长。同样,在一项 I 期试验中,帕博利珠单抗联合抗 VEGF 受体-2 雷莫芦单抗在 NSCLC 患者中具有良好的疗效和耐受性;该联合治疗方案目前正在 Lung-MAP 研究中进行验证。在临床环境中,尼达尼布联合多西他赛是含铂化疗失败后的一种治疗选择。最近的数据证实了该联合疗法即使对于免疫治疗失败后患者仍然有效(表 4)。

表 3 早期 (I/II 和 II 期) 研究中预防或抗 ICI 耐药的新靶点和机制

分子靶标或分子机制	化合物	治疗策略	NCT 编号	研究场景
疫苗和 ACT				
新抗原特异性	RO7198457	RO7198457 联用或不联用阿替利珠单抗	NCT03289962 (I 期)	ICI 初治和耐药
	viagenpumatucel-L	viagenpumatucel-L (vs. SOC)	NCT02117024 (II 期)	耐药
		viagenpumatucel-L+纳武利尤单抗或帕博利珠单抗-培美曲塞	NCT02439450 (I/II 期)	先于 ICI
	NEO-PV-01	NEO-PV-01+帕博利珠单抗+铂类双药	NCT03380871 (I 期)	1L
TIL	TG4010 (MVA-MUC1-IL2 疫苗)	TG4010+纳武利尤单抗	NCT02823990 (II 期)	耐药
	自体同源 TIL	TIL+纳武利尤单抗	NCT03215810 (I 期)	纳武利尤单抗的候选
		LN-145	NCT04614103 (II 期)	先于 ICI
溶瘤细胞重组	VSV-IFN β -NIS	VSV-IFN β -NIS+帕博利珠单抗	NCT03647163 (I/II 期)	先于 ICI
工程 T 细胞	WT1-TCR CD81 T 细胞		NCT02408016 (I/II 期)	耐药
	NY-ESO-1 TCR T 细胞		NCT03029273 (I 期)	耐药
	NY-ESO-1/LAGE-1a TCR T 细胞	TCR T 细胞联用或不联用帕博利珠单抗	NCT03709706 (II 期)	耐药
	MUC1 CAR-T 细胞	CAR-T 联用或不联用 PD-1 敲除 T 细胞	NCT03525782 (I/II 期)	耐药
基于微生物的治疗方法				
肠球菌 E. gallinarum 菌株	MRx0518	MRx0518+帕博利珠单抗	NCT03637803 (I/II 期)	先于 ICI
乳酸乳球菌胶囊	GEN-001	GEN-001+阿维单抗	NCT04601402 (I 期)	先于 ICI
E. coli Nissle 工程菌	SYNB1891	SYNB1891 阿替利珠单抗	NCT04167137 (I 期)	耐药
菌群	MET-4	MET-4	NCT03686202 (I 期)	ICI 初治和耐药

1L: 一线; ACT: 过继细胞疗法; CAR: 嵌合抗原受体; ICI: 免疫检查点抑制剂; IFN: 干扰素; PD-1: 程序性死亡-1; SOC: 标准治疗; TIL: 肿瘤浸润淋巴细胞

表4 早期（Ⅰ/Ⅱ和Ⅲ期）研究中预防或抗 ICI 耐药的靶向 VEGF 和致癌基因通路

TME靶标	化合物	治疗策略	NCT编号	研究场景
VEGF轴	贝伐珠单抗	阿替利珠单抗+贝伐珠单抗	NCT03836066(Ⅱ期)	1L, TMB≥10
		阿替利珠单抗+贝伐珠单抗(vs. 阿替利珠单抗)	NCT03896074(Ⅱ期)	1L, PD-L1≥1%
		阿替利珠单抗+铂类双药+贝伐珠单抗	NCT03713944(Ⅱ期)	1L
		阿替利珠单抗+铂类双药 联用或不联用贝伐珠单抗	NCT03786692(Ⅱ期)	1L
	雷莫芦单抗	阿替利珠单抗+雷莫芦单抗	NCT03689855(Ⅱ期)	先于ICI
		帕博利珠单抗+雷莫芦单抗(vs. SOC)	NCT03971474(Ⅱ期)	先于ICI
		帕博利珠单抗+雷莫芦单抗+多西他赛	NCT04340882	先于ICI和化疗
		纳武利尤单抗+雷莫芦单抗	NCT03527108(Ⅱ期)	先于ICI
	尼达尼布	纳武利尤单抗+伊匹木单抗+尼达尼布	NCT03377023(Ⅰ/Ⅱ期)	ICI初治和经治
		纳武利尤单抗+尼达尼布	NCT04046614(Ⅰ/Ⅱ期)	先于ICI
	仑伐替尼	帕博利珠单抗+ 仑伐替尼	NCT02501096(Ⅰ/Ⅱ期)	先于ICI
	阿西替尼	阿维单抗+阿西替尼	NCT03472560(Ⅱ期)	先于ICI
致癌基因通路				
STAT3	AZD9150	度伐利尤单抗+AZD9150	NCT03421353(Ⅰ期)	经治
			NCT02983578(Ⅱ期)	
RAF	LXH254	spartalizumab+LXH254	NCT02607813(Ⅰ期)	经治, KRAS 突变
MEK	trametinib	帕博利珠单抗+trametinib	NCT03225664(Ⅰ/Ⅱ期)	经治
		帕博利珠单抗+trametinib	NCT03299088(Ⅰ期)	经治, KRAS 突变
	selumetinib	度伐利尤单抗+曲美木单抗+selumetinib	NCT03581487(Ⅰ/Ⅱ期)	经治
	binimetinib	帕博利珠单抗+binimetinib	NCT03991819(Ⅰ期)	1L, PD-L1≥50%
	cobimetinib	阿替利珠单抗+cobimetinib	NCT03600701(Ⅱ期)	先于ICI
AXL	bemcentinib	帕博利珠单抗+ bemcentinib	NCT03184571(Ⅱ期)	ICI初治和经治
PI3K	idealisib	帕博利珠单抗+ idealisib	NCT03257722(Ⅰ/Ⅱ期)	经治
c-MET(RTK)	cabozantinib	阿替利珠单抗+ cabozantinib	NCT03170960(Ⅰ/Ⅱ期)	ICI初治, PD-L1≥1%, 和ICI 经治

ICI: 免疫检查点抑制剂; PD-L1: 程序性死亡配体-1; RTK: 受体酪氨酸激酶; TMB: 肿瘤突变负荷; TME: 肿瘤微环境; VEGF: 血管内皮细胞生长因子

3.5 细胞因子

有研究正在评估可直接靶向的细胞因子。在动脉粥样硬化患者中使用抗 IL-1β 单克隆抗体卡那单抗 (canakinumab)观察到肺癌发病率和死亡率显著降低,由此 IL-1β 引起了研究者极大的兴趣。然而,在Ⅲ期 CANOPY-2 研究中,卡那单抗联合多西他赛化疗未能使 ICI 耐药的 NSCLC 患者 OS 获益。目前,该药物作为一线治疗与免疫+化疗联用应用于辅助治疗患者以减少免疫耐药性,正在Ⅲ期临床研究中验证。

靶向 IL-10 和转化生长因子-β(transforming growth factor - beta, TGF-β)的研究结果令人失望。在Ⅱ期 CYPRESS 1 和 CYPRESS 2 研究中,聚乙二醇重组人 IL-10 pegilodecakin 与 ICI 联用未能使 NSCLC

患者的 ORR 和生存率获益,且治疗导致的不良反应较大。然而,尽管 bintrafusp alfa(靶向 TGF-β 和 PD-L1 的双功能蛋白)的初步疗效和安全性令人鼓舞,在Ⅲ期 Lung-037 研究中, bintrafusp alfa 较帕博利珠单抗未能使 PD-L1 高表达的 ICI 初治 NSCLC 患者获益,该研究近期因无效而被终止(表 5)。

Bempegaldesleukin(NKTR-214)是一种倾向与 CD122 优先结合的 IL-2 通路激动剂,与纳武利尤单抗联用,用于治疗 NSCLC 在内的初诊实体肿瘤患者。目前有研究正在探讨 NKTR-214 与帕博利珠单抗联用对于 NSCLC 患者的疗效。THOR-707 是一种聚乙二醇化的非 IL-2 化合物,目前 THOR-707 单用或与帕博利珠单抗联用治疗实体肿瘤的Ⅰ/Ⅱ期 HAM-

MER 研究正在进行中(表 5)。

3.6 其他靶向 TME 药物

TME 的治疗靶点之一为靶向免疫抑制作用的致癌通路和细胞周期的蛋白(如靶向 RAS、AXL、PI3K、STAT3、多受体酪氨酸激酶和 CDK4/6),从而增加抑制性趋化因子的产生,增强 IFN- γ 信号,上调 PD-L1 表达以及下调靶向抗原呈递机制蛋白。

其他 TME 靶点包括免疫抑制酶(如 IDO)和表观遗传免疫调节酶 [如组蛋白去乙酰化酶和维甲酸受体相关孤儿受体 γ (retinoic acid receptor-related orphan receptor γ , ROR γ)]。其中,IDO 活性决定了免疫抑制 T-reg 分化的结果,色氨酸的消耗和下游代谢物的积累。然而,评估 IDO 抑制剂 epacadostat 联合帕博利珠单

抗或免疫化疗的 III 期研究却未观察到阳性结果。与此同时,目前临床研究正在明确介导肿瘤内 T 细胞浸润增加的组蛋白去乙酰化酶抑制剂(如伏立诺他和恩替诺特)和 ROR γ 激动剂单用或与 ICI 联用对于 ICI 初治和耐药的 NSCLC 患者的疗效。TME 中发生应激和炎症反应后,腺苷在胞外间隙积聚,也可导致免疫反应受损。因此,抑制腺苷受体的化合物也正在进行临床研究(表 5)。此外,越来越多的研究将肠道菌群作为免疫抗肿瘤治疗的靶点。有证据表明,不同微生物菌群的富集以及广谱抗生素的使用可以预测 NSCLC 患者应用 ICI 的疗效,表明改变胃肠道微生物菌群组成,即粪便微生物移植的治疗策略,可能提高免疫治疗的疗效或逆转 ICI 耐药(表 3)。

表5 早期(I / II 和 II 期) 研究中预防或抗 ICI 耐药的 TME 新靶点

TME靶点	化合物	治疗策略	NCT编号	研究场景
细胞因子				
TGF- β	bintrafusp alfa (M7824)	多西他赛联用或不联用bintrafusp alfa	NCT04396535(II 期)	先于ICI和化疗
IL-1 β	卡那单抗	spartalizumab+铂类双药联用或不联用卡那单抗	NCT03064854(I 期)	先于ICI
IL-2	bempegaldesleukin (NKTR-214)	纳武利尤单抗+NKTR-214	NCT02983045(I / II 期)	ICI初治和经治
	THOR-707	THOR-707联用或不联用帕博利珠单抗	NCT04009681(I / II 期)	ICI初治和经治
	nemvaleukin alfa (ALKS 4230)	nemvaleukin alfa联用或不联用帕博利珠单抗	NCT02799095(I / II 期)	ICI初治和经治
IL-15	ALT-803	纳武利尤单抗+ALT-803	NCT02523469(I / II 期)	先于ICI
		ICI+ALT-803	NCT03228667(II 期)	先于ICI
CXCR2	navarixin	帕博利珠单抗+navarixin	NCT03473925 (II 期)	先于ICI
adenosine				
A2AR	NIR178	spartalizumab+NIR178	NCT03207867(II 期)	经治
	AZD4635	度伐利尤单抗+AZD4635	NCT02740985(I 期)	先于ICI
CD73	oleclumab	度伐利尤单抗+oleclumab	NCT04262388(II 期)	ICI经治
arginase	INCB001158	INCB001158联用或不联用帕博利珠单抗	NCT02903914(I / II 期)	先于ICI
IDO	epacadostat	帕博利珠单抗联用或不联用epacadostat	NCT03322540(II 期)	1L, PD-L1 $\geq$ 50%
		帕博利珠单抗+铂类双药联用或不联用epacadostat	NCT03322566(II 期)	1L
		纳武利尤单抗+伊匹木单抗+epacadostat	NCT03347123(I / II 期)	经治
HDAC	mocetinostat	帕博利珠单抗+mocetinostat+guadecitabine	NCT03220477(I 期)	先于ICI
		纳武利尤单抗+glesatinib、sitravatinib或mocetinostat	NCT02954991(II 期)	先于ICI
	entinostat	纳武利尤单抗+entinostat+azacytidine	NCT01928576(II 期)	ICI初治和经治
	vorinostat	帕博利珠单抗+vorinostat	NCT02638090(I / II 期)	ICI初治和经治, PD-L1 $\geq$ 1%
ROR γ	LYC55716	帕博利珠单抗+LYC55716	NCT03396497(I b期)	经治
CDK4/6	abemaciclib	帕博利珠单抗+abemaciclib	NCT02779751(I b期)	ICI初治和经治

1L: 一线; HDAC: 组蛋白去乙酰酶; ICI: 免疫检查点抑制剂; IL: 白介素; M7824: 抗TGF- β /PD-L1; MK-7684A: 帕博利珠单抗/维博利单抗联合制剂; PD-L1: 程序性死亡配体-1; ROR γ : 相关孤儿受体 γ ; RTK: 受体酪氨酸激酶; spartalizumab: 抗PD-1; TGF- β : 转化生长因子- β ; TME: 肿瘤微环境

综上所述,肿瘤患者免疫抗肿瘤反应的程度及持续时间取决于免疫系统的复杂性及其与 TME 的动态

相互作用,以及肿瘤克隆选择的演化过程。而大多数患者的耐药性往往发生的时间不同(包括治疗早期,在

一段较长时间的临床获益后,甚至在因任何原因停药后)且形式多样。

影响免疫应答的因素和特异性免疫抵抗的机制是多方面的,然而目前减少 ICI 耐药的研究仍处于初始水平,大多数策略仅基于生物标志物,也因此可能导致正在研究的新疗法疗效有限。

事实上,基于生物标记物和特定耐药模式的个体化治疗可能是预测、预防和减少 ICI 耐药的最佳途径。由此,除 PD-L1 外,目前还评估了不同类型的 ICI 疗效或耐药性预测生物标志物,包括分子和遗传特征(如肿瘤突变负荷、新抗原负荷和选择性基因突变)、特异性免疫细胞亚型(TIL 和 MDSC)以及免疫信号通路。最前沿的分析工具可通过整合基因组、转录组和空间定位数据,开发出一种高度复杂的多参数 TME 和生物标志物评估方法,以便更有针对性地筛选可从免疫治疗获益的患者。

专家点评

罗伟池^{1,2} 周清²

自 2019 年帕博利珠单抗在中国获批 NSCLC 一线治疗的适应证后,越来越多 PD-1/PD-L1 抑制剂在中国获批上市,以 ICI 为代表的免疫治疗正式改写了中国晚期肺癌的治疗格局,ICI 已被证实能使部分晚期肺癌患者获得长期获益。然而随着越来越多 ICI 的临床应用,出现了部分患者无法从免疫治疗获益,或者部分患者在有效应答后的一段时间内发生肿瘤复发的现象。早在 2020 年便有学者将此现象列为肿瘤免疫治疗的十大挑战之一。因此,ICI 治疗的耐药已经成为临床治疗面临的重要问题。

本篇综述是 Antonio 等在 2022 年 2 月于 Journal of Clinical Oncology 上发表的,其中按当前癌症免疫治疗学会的共识将 ICI 耐药分为原发性耐药、继发性耐药与全因停止治疗后进展 3 种不同情况,以及对 ICI 的耐药机制分为内源性和外源性 2 种情况进行简述,即内源性机制可能因为免疫调节功能的基因构成或突变,导致新抗原表达和识别减少,T 细胞激活受损;外源性机制则可能与 TME 有关。同时,本文系统详细地汇总了目前在肺癌中 ICI 预防和减少耐药的新治疗策略,包括 ICI 联合免疫共抑制剂或免疫激动剂、VEGF 靶向药、细胞因子、TIL 疗法、以及其他靶向 TME 药物。

在上述背景下,统一耐药性定义并广泛使用包括免疫基因特征评估在内的全基因组分析将有助于优化临床研究设计,并依据临床研究结果进一步指导临床实践。

致谢

感谢默沙东(中国)投资有限公司郑尧杰和王曦辰为本文翻译提供学术支持,感谢上海北翱医药科技有限公司为本文提供辅助编辑工作,感谢默沙东(中国)投资有限公司的支持。

版权声明

本文原文“Managing resistance to immune checkpoint inhibitors in lung cancer: treatment and novel strategies”,首次发表在 Journal of Clinical Oncology, 2022 February 20; 40(6):598-610;本次二次发表已取得版权所有©2022 Wolters Kluwer 出版社的同意,对原文进行翻译,不涉及一稿多投及侵犯版权等问题。

然而正如文章所述,目前大部分针对 ICI 耐药的新治疗策略的联合作用机制并未完全清楚,这将导致正在研发的疗法能否成功均存在未知性。这种说法并不是空穴来风,如文中列举的 CANOPY 系列试验。试验药物 canakinumab 在针对炎症性动脉粥样硬化的 CANTOS 试验中意外发现可降低肺癌发生率和死亡率,而 canakinumab 可与 IL-1 β 高亲和结合来阻断相关炎症信号,可减少免疫抑制,因此推测可发挥抗肿瘤作用。基于此启动的 4 项针对 NSCLC 的 II/III 期临床试验 CANOPY 系列,目前已有 2 项试验证实 canakinumab 未能改善晚期 NSCLC 患者获益。TIG-IT 抑制剂 tiragolumab 最近两个针对肺癌的 III 期临床试验也以失败告终。上述结果提示,深入探索并明确联合治疗的确切机制,可能是未来开展临床试验前的必要条件。

尽管如此,并不需要过分悲观。陈列平教授作为通讯作者在 2022 年 6 月于 Nature Reviews Drug Discovery 上发表了观点文章,深入详细地讨论了当前免疫治疗的耐药成因。尤其是文中提到,基于 PD-L1 和 TIL 的状态可将肿瘤免疫微环境(tumor immune microenvironment, TIME)分为以下 4 种:PD-L1⁻/TIL⁻(I 型)、PD-L1⁺/TIL⁺(II 型)、PD-L1⁺/TIL⁻(III 型)、以

及 PD-L1⁺/TIL⁺(IV 型)。除 Antonio 等提到的治疗策略外,还可使用 ICI 联合局部治疗来改变 TIME,如放疗和溶瘤病毒局部给药等方案,使免疫耐药情况发生改变或逆转,但必须注意上述疗法仍处于前沿探索阶段,未能直接用于临床。通过 TIME 分类能够更好地了解免疫耐药的机制,从而能更精准地指导新治疗策略的研发。

除了基础机制研究外,在临床研究或治疗实践中亦应重视生物标志物的检测与探索。目前在 NSCLC 的免疫治疗中除 PD-L1 及 TMB 以外,尚未有共识需要检测其他生物标志物。未来对于生物标志物的检测趋势可能呈现“模型化”,而不是单一的,如 PION-

eeR 研究(NCT03493581)所示。通过生物标志物的免疫治疗疗效预测,再结合耐药机制的深入研究,使现行的免疫治疗方案精准化或许是更可行的途径。

总之,ICI 的耐药问题仍存在诸多挑战,但相信随着 ICI 耐药机制的深入了解,以及相应的治疗策略和药物研发,克服免疫耐药的治疗方案将会拨云见日。

(2022-08-15 收稿)

(编辑:范娟 校对:邢颖)

专家介绍



周清 专业方向为以分子靶向治疗、免疫治疗为主的肺癌多学科综合治疗。

E-mail: gzzhouqing@126.com

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《中国肿瘤临床》文章推荐:聚合酶 I 和转录本释放因子:一个具有脂质代谢和免疫微环境重构功能的全新胶质瘤标记物

聚合酶 I 和转录本释放因子 (PTRF/Cavin-1),最初因参与基因转录终止过程被报道,随后发现其可与细胞膜上小凹蛋白结合,通过参与细胞质膜小凹形成促进外泌体分泌,调节全身脂质代谢等。先天性全身性脂肪营养不良患者常见 PTRF/Cavin-1 基因突变/缺失。在胶质瘤中, PTRF/Cavin-1 不仅可作为提示患者预后的标记物,还可通过影响肿瘤细胞内吞和外分泌、肿瘤脂质代谢重编程、重塑肿瘤细胞外基质等多种途径促进肿瘤恶性行为发生。为此,2022 年第 49 卷第 21 期《中国肿瘤临床》脑胶质瘤专栏-国家基金研究进展综述栏目刊发了由天津医科大学总医院、天津市神经病学研究所康春生教授撰写的《聚合酶 I 和转录本释放因子:一个具有脂质代谢和免疫微环境重构功能的全新胶质瘤标记物》一文,该文归纳整理了 PTRF/Cavin-1 在胶质瘤中的多功能性,有助于全面理解其促进肿瘤发展的分子机制,开发针对 PTRF/Cavin-1 的胶质瘤靶向药物。

阅读本文请登录网站 www.cjco.cn 或关注本刊微信公众号(扫描文章下方二维码)查看。

