

肿瘤防治研究

Cancer Research on Prevention and Treatment

基于免疫检查点PD-1的肿瘤免疫耐药机制及耐药后再治疗的策略

黎钰欣, 金凤

引用本文:

黎钰欣,金凤. 基于免疫检查点PD-1的肿瘤免疫耐药机制及耐药后再治疗的策略[J]. 肿瘤防治研究, 2022, 49(6): 546-551.

LI Yuxin, JIN Feng. Immune Checkpoint PD-1-based Mechanisms of Tumor Immune Resistance and Strategies for Re-treatment After Drug Resistance[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2022, 49(6): 546-551.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2022.21.1296>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

PD-1/PD-L1免疫检查点抑制剂致心脏毒性的研究进展

Research Progress on Cardiotoxicity of PD-1/PD-L1 Immune Checkpoint Inhibitors

肿瘤防治研究. 2021, 48(8): 794-798 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2021.20.1449>

髓源性抑制细胞联合免疫检查点抑制剂抗肿瘤治疗的研究进展

Advances in Anti-tumor Therapy of Myeloid-derived Suppressor Cells Combined with Immunological Checkpoint Inhibitors

肿瘤防治研究. 2020, 47(9): 716-721 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2020.19.1628>

免疫检查点抑制剂在结直肠癌中的研究进展

Research Progress of Immune Checkpoint Inhibitors in Colorectal Cancer

肿瘤防治研究. 2020, 47(07): 562-566 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2020.19.1235>

肿瘤整合治疗中免疫联合治疗的机制与策略

Mechanism and Strategy of Combination Immunotherapy in Integrated Tumor Therapy

肿瘤防治研究. 2020, 47(11): 811-816 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2020.19.1400>

免疫检查点抑制剂在非小细胞肺癌治疗中面临的问题

Challenges of Immune Checkpoint Inhibitors in Treatment of Non-small Cell Lung Cancer

肿瘤防治研究. 2019, 46(06): 556-560 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.1563>



杂志官网



微信公众号

基于免疫检查点PD-1的肿瘤免疫耐药机制及耐药后再治疗的策略

黎钰欣^{1,2,3}, 金凤^{1,2,3}

Immune Checkpoint PD-1-based Mechanisms of Tumor Immune Resistance and Strategies for Re-treatment After Drug Resistance

LI Yuxin^{1,2,3}, JIN Feng^{1,2,3}

1. Department of Oncology, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China; 2. Department of Oncology, Affiliated Cancer Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550008, China; 3. Department of Oncology, Clinical Medical College of Guizhou Medical University, Guiyang 550025, China

Corresponding Author: JIN Feng, E-mail: jin8865@yeah.net



金凤 二级教授, 主任医师, 博士生导师, 享受国务院特殊津贴专家, 省管专家, 国内著名头颈肿瘤专家, 省级“巾帼建功标兵”。任中国抗癌协会理事、中国临床肿瘤学会理事、中国抗癌协会鼻咽癌专业委员会常委、中国抗癌协会放射治疗专业委员会常委、中华医学会放射肿瘤治疗学分会头颈肿瘤学组副组长、中国医师协会放射治疗医师分会常委、中国抗癌协会神经肿瘤专委会常委等。贵州省抗癌协会副理事长兼秘书长、贵州省抗癌协会鼻咽癌专业委员会主任委员。主持国家级、省级重大专项课题、省市级科研项目30多项, 研究成果分别荣获中华医学会科技三等奖、贵州省科技成果转化二等奖、省科学技术进步三等奖。发表论文百余篇, 其中SCI、中华及核心杂志论文共90余篇。主要研究领域为头颈肿瘤的临床及基础研究, 熟练将肿瘤的精确放疗、化疗、分子靶向治疗、免疫治疗运用于临床实践, 尤其率领头颈肿瘤团队将时间医学运用于头颈部肿瘤获得“高效低毒”或“等效低毒”的疗效, 在国际具有一定影响。参与多中心研究的成果被美国NCCN指南推荐, 参与多项国家级鼻咽癌诊疗指南编写。

Abstract: Immunotherapy is considered as the fourth cancer treatment after surgery, radiotherapy and chemotherapy. With the in-depth research on immunotherapy in recent years, especially immuno-checkpoint inhibitors, PD-1/PD-L1 pathway inhibitors have been approved for the treatment of many cancer species. But due to the immune response of tumor cells through multiple drug-resistant mechanisms, immuno-checkpoint blockade has some problems, such as low overall response rate, primary or secondary drug resistance and so on. This paper expounds the mechanism of tumor immune resistance and explores strategies for further treatment after drug resistance, which provides a new theoretical and clinical basis for improving the response rate of immune checkpoint inhibitors and reducing the probability of immune resistance.

Key words: Immunotherapy; Immune checkpoint blockade; Immune resistance; Re-treatment after immune resistance

收稿日期: 2021-11-09; 修回日期: 2022-03-17

基金项目: 国家自然科学基金(82060556); 贵州省科技计划(黔科合支撑[2018]2755); 贵州省卫生健康委科学技术基金(gzwbkj2021-049, gzwki2021-050)

作者单位: 1. 550004 贵阳, 贵州医科大学附属医院肿瘤科; 2. 550008 贵阳, 贵州医科大学附属医院肿瘤科; 3. 550025 贵阳, 贵州医科大学临床医学院肿瘤学教研室

通信作者: 金凤(1963-), 女, 本科, 主任医师, 教授, 主要从事头颈肿瘤放射治疗, E-mail: jin8865@yeah.net

作者简介: 黎钰欣(1997-), 女, 硕士在读, 医师, 主要从事头颈肿瘤放射治疗

Funding: National Natural Science Foundation of China (No. 82060556); Science and Technology Project of Guizhou Province (No. [2018]2755); The Science and Technology Fund Project of Guizhou Provincial Health Commission (No. gzwkj2021-049, No. gzwki2021-050)

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

摘要: 免疫治疗被认为是继手术、放疗和化疗后的第四种肿瘤治疗方法。近年来随着对免疫治疗特别是免疫检查点抑制剂研究的深入, PD-1/PD-L1通路抑制剂被批准用于许多癌种的治疗, 但由于肿瘤细胞通过多种耐药机制规避免疫应答, 免疫检查点阻断存在整体应答率低、原发或继发性耐药等难题。本文阐述了肿瘤免疫耐药的机制, 探讨了耐药后再治疗的策略, 为提高免疫检查点抑制剂的应答率、降低免疫耐药发生的概率提供理论和临床依据。

关键词: 免疫治疗; 免疫检查点阻断; 免疫耐药; 免疫耐药后再治疗

中图分类号: R730.51

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



0 引言

近年来, 肿瘤免疫治疗特别是免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 的应用取得了显著进展。对免疫检查点分子如程序性细胞死亡受体1 (programmed death 1, PD-1) 及其配体 (programmed cell death 1 ligand 1, PD-L1)、细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4, CTLA-4) 等的研究表明, 免疫检查点包括若干抑制通路, 靶向PD-1、PD-L1和CTLA-4的ICIs能够阻断这些抑制通路, 从而增强对肿瘤细胞的杀伤作用, 延缓肿瘤进展^[1]。

ICIs正在改变癌症治疗模式, 特别是抗PD-1/PD-L1单克隆抗体已经在超过15种类型癌症中显示了临床效益^[2]。但许多实体肿瘤以免疫抑制为特征, 通过多种耐药机制规避免疫应答, 导致PD-1/PD-L1抗体药物的整体应答率较低。由于肿瘤的异质性, 仅有少部分患者获得了长期疗效, 其余大部分患者出现耐药 (包括原发性和获得性耐药) 复发, 成为该领域的一个棘手问题。本文简述了PD-1/PD-L1结构和功能, 阐述基于免疫检查点PD-1的肿瘤免疫耐药机制, 探讨抗PD-1/PD-L1耐药后再程治疗策略, 为肿瘤免疫耐药后再治疗的方案选择提供新的理论和临床依据。

1 共刺激受体PD-1/PD-L1的结构和功能介绍

PD-1 (CD279) 是一种刺激性共刺激信号受体, 属于CD28家族, 是编码T细胞I型跨膜蛋白的程序性死亡诱导基因, 由细胞的可变型免疫球蛋白胞外结构域、跨膜结构域和执行信号转导功能的胞内结构域组成^[3], 主要在活化的T细胞和B细胞上表达。PD-L1 (CD274) 是PD-1的主要配体, 也是I型跨膜蛋白, 主要由IgV样和IgC样胞外结构域、疏水跨膜结构域和由30个氨基酸组成的短胞质尾部组成。PD-L1是一类调节I型T辅助免

疫应答和介导癌症免疫逃避的检查点分子, 主要在肿瘤细胞和 (或) 肿瘤浸润免疫细胞上表达, 与肿瘤浸润淋巴细胞相互作用, 钝化效应T细胞反应, 使肿瘤逃避免疫攻击, 促进肿瘤进展^[4]。在肿瘤微环境中, 活化的T细胞表达高水平的PD-1, 通过释放细胞因子, 诱导局部组织中PD-L1的表达。PD-L1与PD-1相互作用后, 招募蛋白酪氨酸磷酸酶SHP-2来减弱T细胞的激活信号并介导免疫逃逸^[5]。阻断PD-1和PD-L1的相互作用可以逆转免疫抑制状态, 提高机体免疫细胞对肿瘤细胞的杀伤能力。

2 免疫检查点PD-1免疫耐药的机制

2.1 肿瘤抗原免疫原性不足

肿瘤细胞的免疫原性是由基因突变诱导细胞表达一系列被称为新抗原的突变蛋白所决定的。肿瘤的异质性造成了不同类型肿瘤之间或同一肿瘤内的亚群之间细胞表面抗原的表达存在显著差异, 表现出不同水平的蛋白免疫原性^[5]。ICIs治疗肿瘤失败 (原发性或继发性耐药) 的最直接原因之一是缺乏高免疫原性的肿瘤特异性抗原, 导致T细胞无法识别。两组接受抗PD-1治疗的非小细胞肺癌患者的外显子组测序显示, 具有持久临床效益的非同义突变负担更高^[6]。由此我们可以推测高突变负荷的肿瘤有更高的概率产生更多具有足够免疫原性的新抗原, 能够诱导抗原特异性T细胞反应。有研究表明^[7], 形成的肿瘤特异性抗原越有效, ICIs的疗效越好, 且与患者的无进展生存期有关。

2.2 主要组织相容性复合体功能障碍

在肿瘤微环境 (tumor micro-environment, TME) 中, 抗原呈递主要通过主要组织相容性复合体 (major histocompatibility complex, MHC) I类通路发生, β 2-微球蛋白 (beta2-microglobulin, β 2-GM) 对于人类白细胞抗原 (human leukocyte antigen, HLA) I类复合物的组装和稳定至关重要。 β 2-GM突变后表达缺失导致HLA I类复合物的抗原呈递功能障碍, 导致T细胞的细胞毒性减弱^[8]。在一组接受抗PD-1治疗的黑色素瘤患者中, 无应答者的 β 2-GM位点杂合性缺失比有应答者高3倍^[9]。在一个抗CTLA-4治疗的队列中也观察到类似的现象, 这表明 β 2-GM突变可能是原发性ICIs耐药的共同机制^[10]。总体而言, 肿瘤可能通过 β 2-GM突变干扰MHC I类功能来抵抗ICIs治疗。

2.3 CD8⁺T细胞严重耗竭

T细胞衰竭被认为是免疫抑制肿瘤微环境和肿瘤抗原长期存在导致的功能失调状态^[11]。持续抗原

刺激导致T细胞耗竭，而CD8+T细胞耗竭被认为是肿瘤免疫抵抗最重要的原因之一^[5]。在耗竭后期， γ -干扰素的产生能力明显受损，耗竭的CD8+T细胞表达多种抑制受体，包括PD-1、CTLA-4、T细胞免疫球蛋白域黏蛋白域蛋白-3（T cell immunoglobulin and mucin domain 3, TIM-3）和淋巴细胞活化基因3（lymphocyte-activation gene 3, LAG-3）。据推测，抗PD-1/PD-L1抗体只能调控TME中的部分抑制信号，但有更多的抑制轴阻碍T细胞在TME中的功能。对非小细胞肺癌患者组织的分析表明，TIM-3在T细胞表面上调，导致抗PD-1耐药性^[12]。胸腺细胞选择相关的高迁移率组框基因（Thymocyte selection-associated high mobility group box, TOX）在肿瘤浸润的CD8+T细胞中正向调控免疫检查点的表达，导致CD8+T细胞的衰竭^[13]。

2.4 肿瘤微环境抑制

肿瘤细胞诱导周围环境抑制抗肿瘤免疫，免疫抑制细胞、细胞因子和肿瘤代谢产物构成了肿瘤耐药的外在因素。目前已知三种免疫抑制细胞：（1）调节性T细胞（T regulatory cells, Tregs）：是CD4+T细胞的主要免疫抑制亚群，诱导CD8+T细胞中高水平的PD-1表达，使肿瘤逃脱抗肿瘤免疫；（2）骨髓源性抑制细胞（bone marrow-derived myeloid cells, MDSCs）：是一群在肿瘤微环境中具有抑制能力的未成熟髓系细胞，可抑制效应T细胞反应并诱导Treg细胞表达。研究揭示了MDSCs的浸润与抗PD-1抵抗之间的关系，选择性消耗MDSCs可恢复抗PD-1的功效^[12]；（3）肿瘤相关巨噬细胞（Tumor-associated macrophages, TAMs）：分为两种表型，即参与促进抗肿瘤免疫的M1型和具有促癌特性的M2型。PD-1可在TAMs膜上表达，且以M1型为主。临床研究证实了TAMs增加与不良临床结果之间的相关性，靶向TAMs有望诱导肿瘤回归^[14]。

TME中的免疫抑制因子主要由肿瘤或巨噬细胞释放，局部抑制抗肿瘤免疫。其中转化生长因子 β 1（transforming growth factor- β 1, TGF- β 1）通过诱导肿瘤细胞的上皮-间充质转化、招募免疫抑制细胞如Tregs和MDSCs以及抑制CD8+T细胞的功能来促进肿瘤进展，其升高与多种肿瘤预后不良有关。

肿瘤来源的趋化因子如CCL2、CCL5、CCL7和CXCL8与受体结合后，将免疫抑制细胞招募到TME，通过抑制效应T细胞功能，介导抗PD-1/PD-L1耐药的发生^[15]。

3 解决免疫检查点PD-1/PD-L1抑制剂耐药的方案

3.1 与化疗联合

DNA破坏剂能够通过增加新抗原复合物促进癌细胞的免疫原性，诱导免疫细胞死亡，改变肿瘤微环境中的细胞因子环境，从而导致肿瘤细胞上PD-L1的重新分布和表达增加。在实体瘤和淋巴瘤治疗中，将PD-1抑制剂与化疗相结合取得了良好效果。另一方面，经抗PD-1治疗失败的复发性、难治性霍奇金淋巴瘤患者似乎可以从常规挽救性化疗治疗中获益^[16]。一项临床结果提示，西妥昔单抗和紫杉醇对ICIs治疗后进展的复发或转移性头颈部鳞状细胞癌有效且安全性可控^[17]。Falvo等^[18]实验证明，环磷酰胺和长春瑞滨可激活干性CD8+T细胞，提高三阴性乳腺癌的抗PD-1疗效。一项研究显示，抗PD-1单药治疗后进展或复发的霍奇金淋巴瘤患者接受地西他滨联合PD-1抑制剂卡瑞利珠单抗治疗，接受疗效评估的50例患者的客观反应率为52%，地西他滨联合卡瑞利珠单抗组的中位无进展生存期为21.6月，较之前的抗PD-1单药治疗显著延长^[19]，提示地西他滨联合卡瑞利珠单抗与抗PD-1治疗失败的复发或难治性霍奇金淋巴瘤患者的高缓解率和长期获益相关。

3.2 与抗血管生成药物联合

研究证明抗血管生成药物在肿瘤微环境中具有免疫调节作用：逆转由组织缺氧和免疫抑制细胞引起的免疫抑制，增强树突状细胞（dendritic cells, DCs）成熟、T细胞运输和功能。同时，肿瘤血管正常化可以重塑TME，使TME由免疫抑制型转变为免疫支持型^[20]。KEYNOTE-146^[21]是一项1b/2期研究，旨在评估既往免疫治疗失败的转移性肾细胞癌患者使用乐伐替尼加派姆单抗的疗效。共有145例患者入组，104例曾接受过ICIs治疗的患者中有58（55.8%）例在第24周出现客观反应，且3~4级不良反应发生率较低，提示乐伐替尼加派姆单抗显示出较好的抗肿瘤活性和可控的安全性，可能是ICIs耐药后治疗转移性肾细胞癌的一种选择。有报道显示，一例58岁女性肾细胞癌合并Xp11.2易位/转录因子E3基因融合患者，对抗PD-1单一疗法和标准剂量的阿昔替尼均具有耐药性，最终通过低剂量阿昔替尼和抗PD-1的持续联合治疗获得了部分缓解^[22]。Zhao等^[23]发现小剂量阿帕替尼可缓解缺氧，增加CD8+T细胞浸润，减少肿瘤中TAMs的募集，并降低肿瘤和血清中的TGF- β 1水平，增强抗PD-1/PD-L1的作用。小剂量阿帕替尼联合抗PD-L1抗体显著延缓肿瘤生长和转移，并

诱导小鼠模型生存期延长。一项回顾性研究^[24]纳入了7例免疫治疗失败并随后接受阿帕替尼-卡瑞利珠单抗联合治疗的复发性霍奇金淋巴瘤患者，在接受4周期治疗后，2例完全缓解，4例部分缓解，1例病情稳定，中位无进展生存期为10月，提示低剂量阿帕替尼加卡瑞利珠单抗可能是免疫治疗失败后复发的霍奇金淋巴瘤患者的一种有希望的治疗选择。这种联合治疗值得在其他免疫治疗失败的实体瘤患者中进一步试验。

3.3 与放疗联合

放疗可以直接作用于肿瘤细胞的DNA来杀伤细胞，也可以通过产生原位肿瘤疫苗来改变肿瘤微环境，诱导免疫激活，引发抗肿瘤反应，并诱导非照射区域的肿瘤消退，这被称为远隔效应^[25]。越来越多的证据表明，在高突变负荷的肿瘤中，突变相关的新抗原驱动ICI反应^[26]。病灶放射治疗（radiation therapy, RT）可将辐照肿瘤转化为肿瘤特异性T细胞的引物位点，促进肿瘤相关抗原释放、MHC-I类分子的表达及免疫细胞招募，形成“肿瘤原位疫苗”，触发内源性损伤相关因子的释放进而激活DCs促进肿瘤相关抗原的呈递，增强免疫应答。同时，放疗诱导的凋亡肿瘤细胞被DCs等抗原提呈细胞吞噬，与MHC-I类分子形成复合物，激活内源性CD8+T细胞^[27]。随着ICI治疗的进步，RT促进抗肿瘤T细胞活化的能力在临床上受到重视，在小鼠实验中表明RT可以帮助克服对ICI的耐药性^[28]。正因为如此，RT理论上也可以用于PD-1耐药后治疗，RT联合免疫治疗可以增强并持续产生抗肿瘤免疫反应，控制远处肿瘤，但激发全身性抗肿瘤免疫所需的最佳放疗剂量和分割方式仍在积极研究中。

3.4 与不同靶点免疫检查点抑制剂联合

3.4.1 CTLA-4单抗 CTLA-4与PD-1作用机制不同，在调节适应性免疫应答中起互补作用。PD-1使外周T细胞耗竭，而CTLA-4主要在T细胞活化的早期起到抑制作用，因此抗CTLA-4抗体能协同抗PD-1抗体的临床作用。虽然已经有很多临床试验证明双免联合治疗具有更高的应答率和相当的安全性，但将其应用于免疫治疗耐药后再治疗的临床研究才刚开始。S1400F^[29]是一项度伐利尤单抗加曲美木单抗治疗既往抗PD-1/PD-L1耐药IV期鳞状细胞肺癌患者的II期研究，遗憾的是，该项研究没有展现出明显的临床获益，但不失为终末期肺癌患者一种可能的选择方向。目前，在难治性肺癌患者中检查点抑制剂联合使用拉莫西林单抗

加彭博利珠单抗（S1800A）的研究正在进行，期待能有好的临床获益。

3.4.2 其他新型免疫检查点抑制剂 近年对新型免疫检查点及其配体进行阻断的研究在持续进行中。具有免疫球蛋白和免疫受体酪氨酸抑制基序（immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif, ITIM）结构域的T细胞免疫受体（T cell immunoreceptor with immunoglobulin and ITIM domain, TIGIT）是一种很有前途的癌症免疫治疗新靶点。Kawashima^[30]等证明TIGIT/CD155轴可介导对ICI的耐药性，TIGIT阻断剂可能是治疗免疫耐药抵抗患者的潜在候选药物。TIGIT通路在体内和体外调节T细胞和自然杀伤细胞介导的肿瘤识别效应，双重PD-1/TIGIT阻断可有效增加肿瘤抗原特异性CD8+T细胞的体外扩增和发挥免疫杀伤作用，并在小鼠肿瘤模型中促进肿瘤排斥^[31]。但TIGIT协同抗PD-1/PD-L1逆转耐药性的具体机制未阐明。Siglec-15^[32]是一种肿瘤巨噬细胞相关性的新型免疫检查点，被证明其在肿瘤细胞上的表达与PD-L1分子不具有相关性且作用机制不同，提示其可能作为抗PD-1/PD-L1耐药后可供选择的目标靶点，对其单克隆抗体的研究目前已进入II期临床试验阶段。

4 与肠道微生物移植联合

研究发现，肠道微生物群对肿瘤的影响贯穿于肿瘤的发生、发展和治疗的各个阶段。肠道微生物群的组成对ICI功效有显著影响，有助于提高ICI的治疗活性^[33]。一项临床试验评估了粪便微生物群移植（fecal microbial transplantation, FMT）联合抗PD-1治疗PD-1难治性黑色素瘤患者的安全性和有效性，结果显示15例患者中有6例取得临床获益。患者微生物丰度增加，CD8+T细胞激活增加，表达白细胞介素-8的骨髓细胞减少，这表明通过调整肠道微生物组，肿瘤微环境被重新编程，逆转了晚期黑色素瘤对抗PD-1的耐药性^[34]。

5 与HER2靶向联合

免疫检查点与其应答配体之间的交流通过靶向大量的信号轴，人类表皮生长因子受体2（human epidermal growth factor receptor 2, HER2）的激活导致无数致癌信号轴特别是磷脂酰肌醇-3-激酶（phosphoinositide 3-kinase, PI3K）/Akt途径激活，削弱了T细胞的激活和由此产生的抗肿瘤免疫力。Qi等^[35]发现，在PTEN

基因缺失的前列腺癌模型上, 间歇性而非每日给药的PI3K $\alpha/\beta/\delta$ 抑制剂BAY1082439可以克服抗PD-1耐药性, 并在体内释放CD8+T细胞依赖的抗肿瘤免疫。曲妥珠单抗是一种HER2靶向抗体, 可以通过增强树突状细胞标志物的表达, 提高肿瘤细胞中MHC I类的表达, 增加适应性免疫细胞对二次接触的小鼠HER2表达的乳腺癌细胞产生排斥来促进抗肿瘤免疫^[36]。Tian等^[37]发现, 纳武利尤单抗和曲妥珠单抗联合治疗改善了胃癌患者的无进展生存期, 并且安全状况可控。玛格妥昔单抗是一种新型的抗HER2单克隆抗体, 与帕博利珠单抗联合治疗HER2阳性的92例胃食管腺癌患者中, 有17 (18.48%) 例出现了客观反应, 显示出明显疗效和可接受的安全性和耐受性^[38]。这又为免疫治疗失败后的治疗方案选择提供了新的方向。

6 其他可能的方案

其他可供选择的方案有: (1) 溶瘤病毒: 联合T-VEC溶瘤病毒及伊匹单抗对比单纯伊匹单抗治疗, 客观有效率可由18%上升至39%, 并且观察到肿瘤体积缩小^[39]; (2) MDM2癌基因抑制剂: 一项II期临床研究初步结果显示, APG-115 (MDM2癌基因抑制剂) 联合PD-1抑制剂帕博利珠单抗或可恢复对肿瘤免疫药物耐药或不耐受的患者的抗肿瘤作用^[40]; (3) Toll样受体9 (Toll like receptor 9, TLR9) 激动剂: 瘤内注射新型TLR9激动剂CMP-001联合抗PD-1治疗可在注射部位和远处肿瘤诱导更持久的肿瘤消退, 并显著延长小鼠生存时间。与对照组相比, CMP-001联合抗PD-1小鼠的抗肿瘤作用同时伴随着 γ -干扰素和CD4+/CD8+T细胞的增加^[41], 提示CMP-001在HNSCC中可能具有逆转抗PD-1免疫耐药的作用, 但还需要临床研究佐证; (4) 嵌合抗原受体T细胞免疫疗法 (chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy, CAR-T): 对于难治性、终末期癌症, CAR-T疗法无疑为癌症治疗带来新希望, 但由于其费用高昂且不良反应严重, 目前还未见其用于PD-1/PD-L1耐药后的挽救治疗。

7 问题与展望

免疫疗法正在革新实体肿瘤的治疗模式, 但由于肿瘤细胞的异质性, 免疫治疗仅使少部分晚期肿瘤患者获得长期生存, 免疫治疗耐药后再程治疗方案的选择还处于探索阶段, 目前仍无最佳方案

的定论。联合应用是目前抵抗和逆转免疫耐药的研究热点。免疫抑制剂联合放化疗、靶向及其他具有逆转肿瘤免疫微环境作用的新型靶点及药物等的诸多研究已经展现出良好的应用前景, 但目前对于各方案的机制和疗效未完全明确, 仍需进一步临床研究。

参考文献:

- [1] Huang C, Li M, Liu B, *et al.* Relating Gut Microbiome and Its Modulating Factors to Immunotherapy in Solid Tumors: A Systematic Review[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 642110.
- [2] Kong X, Lu P, Liu C, *et al.* A combination of PD-1/PD-L1 inhibitors: The prospect of overcoming the weakness of tumor immunotherapy (Review)[J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(5): 362.
- [3] Zhang X, Schwartz JC, Guo X, *et al.* Structural and functional analysis of the costimulatory receptor programmed death-1[J]. *Immunity*, 2004, 20(3): 337-347.
- [4] Han Y, Liu D, Li L. PD-1/PD-L1 pathway: current researches in cancer[J]. *Am J Cancer Res*, 2020, 10(3): 727-742.
- [5] Wang Z, Wu X. Study and analysis of antitumor resistance mechanism of PD1/PD-L1 immune checkpoint blocker[J]. *Cancer Med*, 2020, 9(21): 8086-8121.
- [6] Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, *et al.* Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer[J]. *Science*, 2015, 348(6230): 124-128.
- [7] Patel SA, Minn AJ. Combination Cancer Therapy with Immune Checkpoint Blockade: Mechanisms and Strategies[J]. *Immunity*, 2018, 48(3): 417-433.
- [8] Zaretsky JM, Garcia-Diaz A, Shin DS, *et al.* Mutations Associated with Acquired Resistance to PD-1 Blockade in Melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(9): 819-829.
- [9] Sade-Feldman M, Jiao YJ, Chen JH, *et al.* Resistance to checkpoint blockade therapy through inactivation of antigen presentation[J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 1136.
- [10] Lei Q, Wang D, Sun K, *et al.* Resistance Mechanisms of Anti-PD1/PDL1 Therapy in Solid Tumors[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 672.
- [11] Sun C, Mezzadra R, Schumacher TN. Regulation and Function of the PD-L1 Checkpoint[J]. *Immunity*, 2018, 48(3): 434-452.
- [12] Zhao S, Ren S, Jiang T, *et al.* Low-Dose Apatinib Optimizes Tumor Microenvironment and Potentiates Antitumor Effect of PD-1/PD-L1 Blockade in Lung Cancer[J]. *Cancer Immunol Res*, 2019, 7(4): 630-643.
- [13] Kim K, Park S, Park SY, *et al.* Single-cell transcriptome analysis reveals TOX as a promoting factor for T cell exhaustion and a predictor for anti-PD-1 responses in human cancer[J]. *Genome Med*, 2020, 12(1): 22.
- [14] Zhou J, Tang Z, Gao S, *et al.* Tumor-Associated Macrophages: Recent Insights and Therapies[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 188.
- [15] Shi T, Ma Y, Yu L, *et al.* Cancer Immunotherapy: A Focus on the Regulation of Immune Checkpoints[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(5): 1389.

- [16] Casadei B, Argnani L, Morigi A, *et al.* Effectiveness of chemotherapy after anti-PD-1 blockade failure for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma[J]. *Cancer Med*, 2020, 9(21): 7830-7836.
- [17] Suzuki S, Toyoma S, Kawasaki Y, *et al.* Clinical Outcomes of Cetuximab and Paclitaxel after Progression on Immune Checkpoint Inhibitors in Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2021, 57(11): 1151.
- [18] Falvo P, Orecchioni S, Hillje R, *et al.* Cyclophosphamide and Vinorelbine Activate Stem-Like CD8+ T Cells and Improve Anti-PD-1 Efficacy in Triple-Negative Breast Cancer[J]. *Cancer Res*, 2021, 81(3): 685-697.
- [19] Wang C, Liu Y, Dong L, *et al.* Efficacy of Decitabine plus Anti-PD-1 Camrelizumab in Patients with Hodgkin Lymphoma Who Progressed or Relapsed after PD-1 Blockade Monotherapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(10): 2782-2791.
- [20] Ramjiawan RR, Griffioen AW, Duda DG. Anti-angiogenesis for cancer revisited: Is there a role for combinations with immunotherapy?[J]. *Angiogenesis*, 2017, 20(2): 185-204.
- [21] Lee CH, Shah AY, Rasco D, *et al.* Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with either treatment-naive or previously treated metastatic renal cell carcinoma (Study 111/KEYNOTE-146): a phase 1b/2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(7): 946-958.
- [22] Yang Y, Huang H, Li T, *et al.* Axitinib Reverses Resistance to Anti-Programmed Cell Death-1 Therapy in a Patient With Renal Cell Carcinoma[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 728750.
- [23] Zhao S, Ren S, Jiang T, *et al.* Low-Dose Apatinib Optimizes Tumor Microenvironment and Potentiates Antitumor Effect of PD-1/PD-L1 Blockade in Lung Cancer[J]. *Cancer Immunol Res*, 2019, 7(4): 630-643.
- [24] Yan Z, Ma J, Yao S, *et al.* Anti-Angiogenic Agent Combined with Anti-PD-1 Immunotherapy Showed Activity in Patients With Classical Hodgkin Lymphoma Who Have Failed Immunotherapy: A Retrospective Case Report Study[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 727464.
- [25] Chang JY, Mehran RJ, Feng L, *et al.* Stereotactic ablative radiotherapy for operable stage I non-small-cell lung cancer (revised STARS): long-term results of a single-arm, prospective trial with prespecified comparison to surgery[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(10): 1448-1457.
- [26] Benson KKK, Sandhu N, Zhang C, *et al.* Local Recurrence Outcomes of Colorectal Cancer Oligometastases Treated With Stereotactic Ablative Radiotherapy[J]. *Am J Clin Oncol*, 2021, 44(11): 559-564.
- [27] Yeo ELL, Li YQ, Soo KC, *et al.* Combinatorial strategies of radiotherapy and immunotherapy in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Chin Clin Oncol*, 2018, 7(2): 15.
- [28] Formenti SC, Rudqvist NP, Golden E, *et al.* Radiotherapy induces responses of lung cancer to CTLA-4 blockade[J]. *Nat Med*, 2018, 24(12): 1845-1851.
- [29] Leighl NB, Redman MW, Rizvi N, *et al.* Phase II study of durvalumab plus tremelimumab as therapy for patients with previously treated anti-PD-1/PD-L1 resistant stage IV squamous cell lung cancer (Lung-MAP substudy S1400F, NCT03373760)[J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(8): e002973.
- [30] Kawashima S, Inozume T, Kawazu M, *et al.* TIGIT/CD155 axis mediates resistance to immunotherapy in patients with melanoma with the inflamed tumor microenvironment[J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(11): e003134.
- [31] Chauvin JM, Zarour HM. TIGIT in cancer immunotherapy[J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2): e000957.
- [32] Wang J, Sun J, Liu LN, *et al.* Siglec-15 as an immune suppressor and potential target for normalization cancer immunotherapy[J]. *Nat Med*, 2019, 25(4): 656-666.
- [33] Velikova T, Krastev B, Lozenov S, *et al.* Antibiotic-Related Changes in Microbiome: The Hidden Villain behind Colorectal Carcinoma Immunotherapy Failure[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(4): 1754.
- [34] Davar D, Dzutsev AK, McCulloch JA, *et al.* Fecal microbiota transplant overcomes resistance to anti-PD-1 therapy in melanoma patients[J]. *Science*, 2021, 371(6529): 595-602.
- [35] Qi Z, Xu Z, Zhang L, *et al.* Overcoming resistance to immune checkpoint therapy in PTEN-null prostate cancer by intermittent anti-PI3K $\alpha/\beta/\delta$ treatment[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 182.
- [36] Iwata TN, Sugihara K, Wada T, *et al.* [Fam-] trastuzumab deruxtecan (DS-8201a)-induced antitumor immunity is facilitated by the anti-CTLA-4 antibody in a mouse model[J]. *PLoS One*, 2019, 14(10): e0222280.
- [37] Tian X, Zhu Q, Zhang Z. Durable Clinical Response to Immune and Targeted Therapies in an Elderly Man with Synchronous Gastric (HER2+) and Bladder Cancers: Case Report and Literature Review[J]. *Onco Targets Ther*, 2021, 14: 3701-3708.
- [38] Catenacci DVT, Kang YK, Park H, *et al.* Margetuximab plus pembrolizumab in patients with previously treated, HER2-positive gastro-oesophageal adenocarcinoma (CP-MGAH22-05): a single-arm, phase 1b-2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(8): 1066-1076.
- [39] Shekarian T, Sivado E, Jallas AC, *et al.* Repurposing rotavirus vaccines for intratumoral immunotherapy can overcome resistance to immune checkpoint blockade[J]. *Sci Transl Med*, 2019, 11(515): eaat5025.
- [40] Fang DD, Tang Q, Kong Y, *et al.* MDM2 inhibitor APG-115 exerts potent antitumor activity and synergizes with standard-of-care agents in preclinical acute myeloid leukemia models[J]. *Cell Death Discov*, 2021, 7(1): 90.
- [41] Cheng Y, Lemke-Miltner CD, Wongpattaraworakul W, *et al.* In situ immunization of a TLR9 agonist virus-like particle enhances anti-PD1 therapy[J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2): e000940.

[编辑: 尤婷婷; 校对: 安凤]

作者贡献:

黎钰欣: 文献收集整理及论文撰写

金风: 论文选题指导与修改