

免疫检查点阻断剂治疗膀胱癌的研究进展

郑海洲, 张杰

(武汉大学人民医院泌尿外科, 湖北 武汉 430060)

摘要:膀胱癌是泌尿系最常见的恶性肿瘤,其特点是易复发,复发后恶性度增加。免疫检查点阻断剂通过调整机体的免疫系统功能,抑制肿瘤细胞免疫逃逸,使 T 细胞活化并清除肿瘤细胞。近年来,免疫检查点阻断剂已被用于治疗各种侵袭性肿瘤,这给膀胱癌的治疗提供了新思路。该文主要介绍免疫检查点阻断剂在膀胱癌治疗中的应用。

关键词:膀胱癌;免疫疗法;免疫检查点

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.12.002

The development of immuncheckpoint blockades in the treatment of bladder cancer

ZHENG Haizhou, ZHANG Jie

(Department of Urology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei 430060, China)

Abstract: Bladder cancer (BC) is the most common urological malignancy with a high recurrence rate and the degree of malignancy increased after the recurrence. Immuncheckpoint blockades can adjust the immune function, inhibit tumor immune escape, enhance T cell activation and kill tumor cells. Immunotherapy blocking immune checkpoints has been recently applied to many aggressive cancers therapy, which provide a new therapeutic strategy for BC. The review summarizes the checkpoint inhibitors application in the treatment of BC.

Key words: Bladder cancer; Immunotherapy; Immune checkpoint

膀胱癌是泌尿系最常见的恶性肿瘤之一,为全球第九大常见肿瘤,其中四分之三的患者为男性^[1]。在我国,膀胱癌居男性泌尿生殖系恶性肿瘤发病率第1位^[2]。不同人群的膀胱癌组织类型不同,在美国及大多数国家中,以尿路上皮癌为主,占膀胱癌的90%以上。膀胱癌具有多中心、易复发、复发后恶性增加及浸润性生长的特点^[3]。根据临床病理特征可将膀胱癌分为非肌层浸润性膀胱癌(NMIBC)和肌层浸润性膀胱癌(MIBC)。其中,死亡的患者大部分是MIBC^[4]。虽然NMIBC的生存率高于其他恶性肿瘤,但30%~50%的患者会频繁复发,且10%~20%的患者会进展为MIBC^[5]。膀胱癌是高突变率、高免疫原性肿瘤,其高突变率使肿瘤抗原触发正常免疫应答的概率也更高^[4,6],故可用免疫学方法治疗膀胱肿瘤。

免疫疗法是继手术、放疗、化疗以及分子靶向治疗后又一种能够改善恶性肿瘤患者生存的疗法。肿瘤免疫疗法的实质是通过激发机体免疫力实现抗肿瘤作用^[7-8]。两个最具代表性的肿瘤免疫疗法是T细胞疗法和免疫检查点阻断疗法。T细胞疗法

是免疫系统产生特异性T细胞清除癌细胞,而免疫检查点阻断疗法是通过抑制免疫调节机制,增强免疫系统功能,达到清除癌细胞的目的^[9]。目前研究最广、临床治疗应用最多的3个检查点分子分别是细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(CTLA-4)、细胞程序性死亡因子1(PD-1)及其配体(PD-L1)。免疫检查点阻断剂是一类全新的药物,是肿瘤免疫学不断发展的产物。免疫检查点阻断剂通过阻断免疫检查点,使癌细胞暴露,继而触发免疫系统清除癌细胞^[10]。此类药物的抗肿瘤效果十分显著。本文就免疫检查点阻断剂在膀胱癌治疗上的应用进行综述。

1 CTLA-4 抑制剂

CTLA-4是免疫调节治疗的潜在靶点^[11]。CTLA-4仅表达于T细胞,在T细胞活化调控中起着至关重要的作用^[12]。CTLA-4的表达包括CD8⁺效应T细胞的激活,当Foxp3⁺在调节性T细胞组成性表达时,能诱导下调CD4⁺T细胞活性^[13]。CTLA-4与T细胞共同刺激分子CD28,两者竞争性结合抗原提呈细胞上的配体CD80和CD86,由于CTLA-4的亲合力更高,抑制了CD28刺激活化T细胞的作用^[14]。将正常小鼠敲除CTLA-4基因,敲除该基因的小鼠会发生致命性自身免疫系统疾病^[15],这进一

步证明 CTLA-4 在抑制 T 细胞活化中的重要作用。

Ipilimumab 是全人源性单克隆抗体,一般用于治疗晚期黑色素瘤、乳腺癌及非小细胞性肺癌,治疗膀胱癌的报道较少。Carthon 等^[16]招募 12 位局部膀胱尿路上皮癌患者,实施了 Ipilimumab 的第 1 个术前临床试验。10 例男性,2 例女性,平均年龄 68.5 岁。按给药剂量分为两组,低剂量组 6 例患者给予 Ipilimumab $3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 体质量,高剂量组患者给予 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 体质量。经过治疗后患者肿瘤组织和循环系统中 $\text{CD4}^+ \text{ICOS}^{\text{hi}}$ T 细胞含量均增加。为了确定 $\text{CD4}^+ \text{ICOS}^{\text{hi}}$ T 细胞是否能作为抗 CTLA-4 疗法的临床疗效相关标志物,研究人员回顾性研究了一组转移性黑色素瘤患者 $\text{CD4}^+ \text{ICOS}^{\text{hi}}$ T 细胞含量与生存率之间的关系。结果显示, $\text{CD4}^+ \text{ICOS}^{\text{hi}}$ T 细胞的百分比增加与总体生存率的提高有相关性。这一研究表明术前使用抗 CTLA-4 疗法是安全可行的,对进展期膀胱癌患者的治疗有一定的指导作用。但患者对该疗法的耐受性较差,试验中有 90% (11/12) 的患者出现了不同程度药物相关不良事件,主要是皮疹 (60%, 7/12) 和腹泻 (60%, 7/12)。约 33% (4/12) 的患者出现了 3 级不良事件。该药物的毒副性作用较大,亟待解决,期待新的、不良事件较少的 CTLA-4 抑制剂出现。

2 PD-1 抑制剂

PD-1 是一种细胞表面分子,主要表达于活化的 T 细胞,由其配体 PD-L1 和 PD-L2 激活^[17]。当 T 细胞活化时,淋巴细胞的 PD-1 表达上调。当 PD-1 与 PD-L1 结合时,会抑制 T 细胞活化、增殖及分泌细胞因子,使肿瘤相关免疫细胞丧失效应功能,进而促进肿瘤微环境的免疫耐受^[18]。与 CTLA-4 不同的是,PD-1 在其他非 T 淋巴细胞[如 B 细胞和自然杀伤细胞 (NK-Cell)]上也表达。PD-1 具有限制 NK 细胞裂解的作用,阻滞 PD-1 能提高 NK 细胞的活性、促进 B 细胞产生抗体,使效应 CD8^+ T 细胞活化^[19]。

Nivolumab 是全人源化 IgG4 单克隆抗体,最早用于治疗黑色素瘤,其抗肿瘤效果良好,美国 FDA 于 2014 年 12 月批准其上市。最近 Sharma 等^[20]开展的一项多中心、开放性临床试验招募了 86 例复发性转移性尿路上皮癌(任何部位)患者。经过筛选,最终 78 例患者接受了至少一次以上 Nivolumab 疗法,最低随访 9 个月(平均随访 15.2 个月)。结果显示,客观缓解率为 24.4% (19/78) (95% CI 15.3 ~ 35.4),其中 5 例完全缓解,14 例部分缓解。发生 3 ~ 4 级治疗相关不良事 17 例

(22%),最常见的不良反应是脂肪酶升高(5%),淀粉酶升高(4%)、疲劳(3%)、红疹(3%)、呼吸困难(3%),淋巴细胞和中性粒细胞计数减少(3%)。出现严重不良事件 36(46%)例,其中 8 例认为与治疗相关,3 例因此终止治疗,终止治疗后患者死亡。该研究表明 Nivolumab 治疗局部晚期或转移性膀胱癌疗效持久稳定,这些数据进一步支持 Nivolumab 疗法可用于治疗转移性膀胱癌。

3 PD-L1 抑制剂

PD-L1 是相对分子质量为 40 kDa 的 1 型跨膜蛋白,可通过肿瘤坏死因子 (TNF- α) 和干扰素- γ (IFN- γ) 实现自身调节^[21]。PD-L1 与 PD-1 相互作用可限制效应 T 细胞的活化,抑制自身免疫。PD-L1 在淋巴细胞调控中发挥的作用比 PD-1 更大^[22]。

Atezolizumab (MPDL3280A) 是全人源化 IgG1 单克隆抗体,直接与肿瘤细胞和肿瘤浸润的免疫细胞上表达的 PD-L1 高亲和力结合,阻止 PD-L1 与 PD-1 及 B7.1 的相互作用,达到抑制 PD-1/PD-L1 通路、激活 T 细胞免疫反应的作用。Powles 等^[23]招募了 68 例转移性膀胱癌患者接受 Atezolizumab 的治疗,67 例可评价客观疗效。其中 92.5% 的患者曾接受过含铂方案的化疗,47% 的患者接受过 2 个以上方案的系统治疗,且多数患者有不良预后因素。该研究在治疗前对患者进行 PD-L1 基因表型检测。在随访超过 6 周的患者中,PD-L1 高表达者的客观缓解率达 43%、完全缓解率为 7%,低表达者的客观缓解率为 11%;随访超过 12 周的高 PD-L1 表达患者,客观缓解率达到 52%。数据分析显示,患者对 PD-L1 治疗的耐受性良好,仅有 4.4% 的患者发生了 3 级不良事件,主要是血小板减少症,低磷血症和虚弱。其中有 53% 的患者发生 1 ~ 2 级不良事件,主要是食欲下降、恶心和疲劳。没有 4 级和 5 级的不良事件。为此,FDA 授予抗 PD-L1 抗体 Atezolizumab 为治疗膀胱癌的突破性进展。该研究小组之后扩大了研究样本^[24],新纳入 85 例转移性膀胱癌患者,用免疫组化法 (IHC) 评估,其中 46 例 PD-L1 高表达,38 例 PD-L1 低表达,1 例未知。平均年龄 66 岁 (36 ~ 89 岁),其中 75% 为女性。结果显示,PD-L1 高表达患者客观缓解率为 46%,低表达患者客观缓解率为 16%。64% 的患者发生了药物相关不良事件,主要是疲劳、乏力、恶心。8% 的患者有 3 ~ 4 级不良事件,12% 的患者发生了免疫相关不良事件,未出现治疗相关的死亡事件。这些研究进一步证明 Atezolizumab 治疗膀胱癌药效持久稳定,且患者耐受性良好,该研究还指出,PD-L1 有望成为新的

肿瘤标记物。

《柳叶刀》报道了一项无对照,多中心Ⅱ期临床试验^[25],该研究纳入了315例局部晚期或转移性尿路上皮癌患者,其中310例患者接受了Atezolizumab治疗。结果显示,按以往的肿瘤评价标准即客观缓解率为10%相比,该疗法效果显著。其中PD-L1高表达患者客观缓解率为27%,低表达患者客观缓解率为18%,整体客观缓解率为15%。50例患者出现3~4级治疗相关不良反应,主要是疲劳。15例患者出现免疫相关不良事件,包括肺炎、天门冬氨酸氨基转移酶增高、丙氨酸转氨酶增高、皮疹及呼吸困难。该研究表明Atezolizumab治疗局部晚期或转移性膀胱癌患者十分有效,对肿瘤浸润免疫细胞PD-L1高表达的患者,疗效更显著。基于以上研究成果,一些大型的Ⅲ期临床试验也在进行中^[26]。

4 总结

二线化疗药物及靶向疗法对转移性膀胱癌的治疗并不理想,客观缓解率仅12%左右^[27-28]。同样条件下使用免疫检查点阻断剂治疗,客观缓解率在28%~34%之间^[26,29]。由于仅有早期临床试验,对这类药物进行Ⅲ期临床试验是今后的研究重点。CTLA-4阻断剂和PD-L1/PD-1途径阻断剂只是一个开始,未来将研究开发出更多的免疫阻断分子。免疫检查点阻断剂适用于对BCG治疗无效的高分化浸润性膀胱癌。由于该疗法十分昂贵,故发现较为精确的生物标记以筛选最适合的患者十分必要^[30]。

随着肿瘤免疫学的飞速发展,现已发现了许多对肿瘤相关免疫细胞有相似作用的新潜在检查点,如HLA-G、CD73LAG-3和B7-H3,这些新检查点的临床价值还有待进一步验证^[31]。未来的研究不仅仅是寻找新的免疫检查点,还包括免疫检查点联合阻断的研究,如研究免疫抑制剂联合BCG膀胱灌注治疗膀胱癌的临床应用价值。

快速发展的靶向治疗,加深了我们对肿瘤生物学的理解,这些新进展也为膀胱癌的新疗法提供了理论依据。

参考文献

- [1] TORRE LA, BRAY F, SIEGEL RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.
- [2] 韩苏军, 张思维, 陈万青, 等. 中国膀胱癌发病现状及流行趋势分析[J]. 癌症进展, 2013(1): 89-95.
- [3] KAMAT AM, HAHN NM, EFSTATHIOU JA, et al. Bladder cancer [J]. Lancet, 2016, 388(10061): 2796-2810.
- [4] LENIS AT, CHAMIE K. Bladder cancer in 2014: From the genomic frontier to immunotherapeutics[J]. Nat Rev Urol, 2015, 12(2): 74-76.
- [5] CHOI SY, RYU JH, CHANG IH, et al. Predicting recurrence and progression of non-muscle-invasive bladder cancer in Korean patients: a comparison of the EORTC and CUETO models[J]. Korean J Urol, 2014, 55(10): 643-649.
- [6] STEINBERG RL, THOMAS LJ, NEPPLE KG. Intravesical and alternative bladder-preservation therapies in the management of non-muscle-invasive bladder cancer unresponsive to bacillus Calmette-Guerin[J]. Urol Oncol, 2016, 34(6): 279-289.
- [7] CHEN DS, MELLMAN I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle[J]. Immunity, 2013, 39(1): 1-10.
- [8] 吴棣, 陈乔尔. 肿瘤免疫逃逸的相关分子及其作用机制研究[J]. 安徽医药, 2016, 20(4): 621-625.
- [9] PARDOLL DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy[J]. Nat Rev Cancer, 2012, 12(4): 252-264.
- [10] TOMIHARA K, CUIEL TJ, ZHANG B. Optimization of immunotherapy in elderly cancer patients[J]. Crit Rev Oncog, 2013, 18(6): 573-583.
- [11] HOMICKO K, DURAIWAMY J, DOUCEY MA, et al. Combine and Conquer: Double CTLA-4 and PD-1 Blockade Combined with Whole Tumor Antigen Vaccine Cooperate to Eradicate Tumors[J]. Cancer Res, 2016, 76(23): 6765-6767.
- [12] PATERSON AM, LOVITCH SB, SAGE PT, et al. Deletion of CTLA-4 on regulatory T cells during adulthood leads to resistance to autoimmunity[J]. J Exp Med, 2015, 212(10): 1603-1621.
- [13] SNYDER A, WOLCHOK JD, CHAN TA. Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade[J]. N Engl J Med, 2015, 372(8): 783.
- [14] GARDNER D, JEFFERY LE, SANSOM DM. Understanding the CD28/CTLA-4 (CD152) pathway and its implications for costimulatory blockade[J]. Am J Transplant, 2014, 14(9): 1985-1991.
- [15] KLOCKE K, SAKAGUCHI S, HOLMDAHL R, et al. Induction of autoimmune disease by deletion of CTLA-4 in mice in adulthood [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2016, 113(17): E2383-E2392.
- [16] CARTHON BC, WOLCHOK JD, YUAN J, et al. Preoperative CTLA-4 blockade: tolerability and immune monitoring in the setting of a presurgical clinical trial[J]. Clin Cancer Res, 2010, 16(10): 2861-2871.
- [17] LE DT, URAM JN, WANG H, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency[J]. N Engl J Med, 2015, 372(26): 2509-2520.
- [18] SHEN L, GAO Y, LIU Y, et al. PD-1/PD-L pathway inhibits M. tuberculosis CD4+ T-cell functions and phagocytosis of macrophages in active tuberculosis[J]. Sci Rep, 2016, 6: 38362.
- [19] 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.
- [20] SHARMA P, CALLAHAN MK, BONO P, et al. Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): a multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial[J]. Lancet Oncol, 2016, 17(11): 1590-1598.
- [21] FREEMAN GJ, LONG AJ, IWAI Y, et al. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation[J]. J Exp Med, 2000, 192(7): 1027-1034.
- [22] OHAEBULAM KC, ASSAL A, LAZAR-MOLNAR E, et al. Human cancer immunotherapy with antibodies to the PD-1 and PD-L1 pathway[J]. Trends Mol Med, 2015, 21(1): 24-33.