

本文引文格式:曹航,岳麓.“纳武利尤单抗联合依匹木单抗”免疫联合治疗肿瘤临床研究进展[J].右江民族医学院学报,2021,43(1):122-127.

【综述与讲座】

## “纳武利尤单抗联合依匹木单抗”免疫联合 治疗肿瘤临床研究进展

曹航<sup>1</sup>,岳麓<sup>2</sup>

(1. 大连医科大学研究生院,辽宁 大连 116000;  
2. 山东省青岛市市立医院,山东 青岛 266071)

**摘要:** 目前肿瘤药物治疗主要手段包括传统的放化疗、靶向治疗以及免疫治疗,然而多数患者不耐受化疗药物的不良反应,极大地降低了抗肿瘤效果。在精准化医疗背景下,靶向和免疫治疗出现,但并非所有患者都具有对应的突变靶点。免疫治疗因而逐渐走向肿瘤治疗的舞台中心,使患者有了长期生存的可能性。免疫检查点抑制剂主要靶点包括细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T-lymphocyte antigen 4,CTLA-4)、程序性细胞死亡蛋白-1(programmed cell death protein-1,PD-1)和程序性细胞死亡蛋白-1配体(programmed cell death protein-ligand 1,PD-L1)。纳武利尤单抗(Nivolumab/Opdivo,O药)是PD-1抑制剂,依匹木单抗(ipilimumab-Yervoy,Y药)是CTLA-4抑制剂,在抑制肿瘤上,二者具有协同作用。本文就“O药+Y药”双免疫治疗肿瘤的临床研究最新进展及常见不良反应进行综述。

**关键词:** 免疫联合治疗;程序性细胞死亡蛋白-1;细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4;纳武利尤单抗;依匹木单抗

**中图分类号:** R457.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-5817(2021)01-0122-06  
doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2021.01.027

恶性肿瘤严重威胁着人类的身体健康,每年死于癌症的人数呈逐年增长趋势。在我国,最常见且死亡率最高的为肺癌,其次在女性中为乳腺癌,男性中为胃癌,其余各大器官系统肿瘤确诊率同样呈逐年递增趋势,且发病年龄在不断提前,但往往确诊时患者已处于晚期状态,无法行手术治疗。20世纪初化疗药物被正式用于抗肿瘤治疗,但因患者无法耐受其严重的不良反应常导致治疗终止。20世纪末出现靶向药物,上皮细胞生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)、人表皮生长因子受体-2(human epidermal growth factor receptor-2, HER2)等为常见的靶点。靶向药物极大地提高了肿瘤患者的生活质量,但并非每位患者都存在对应的靶点突变。随着精准医疗的普及,21世纪出现免疫药物,主要为程序性细胞死亡蛋白-1(programmed cell death protein-1, PD-1)/程序性细胞死亡蛋白-1配体(programmed cell death protein-ligand 1, PD-L1)抑制剂和细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T-lymphocyte antigen 4, CT-

LA-4)抑制剂。免疫检查点抑制剂在多种肿瘤中的临床效益已经得到证实<sup>[1-4]</sup>,双免疫联合治疗更是临床研究热点。纳武利尤单抗(Nivolumab/Opdivo,O药)是使用广泛的PD-1抑制剂之一,依匹木单抗(ipilimumab-Yervoy,Y药)是CTLA-4抑制剂,其中O药帮助现有的T细胞发现肿瘤,而Y药则帮助激活和增殖T细胞,其激活的T细胞可以变成记忆T细胞,从而有望实现长期的免疫反应。

### 1 O药和Y药免疫治疗靶点——PD-1/PD-L1和CTLA-4的特性和功能

1.1 PD-1/PD-L1的构成及作用机制 PD-1是B7/CD28家族共刺激受体的成员,是288个氨基酸组成的I型跨膜糖蛋白,它由细胞外结构域、疏水性跨区和胞质区构成<sup>[5]</sup>,与CTLA-4有22%~33%的同源性<sup>[6]</sup>。PD-L1由IgC样区、IgV样区(参与细胞间信号转导)、跨膜区以及胞质尾区(参与细胞内信号转导)构成<sup>[5]</sup>。当PD-1和PD-L1结合时,通过调节T细胞增殖、干扰素-g(IFN-g)、肿瘤坏死因子-a和白细胞介素-2(IL-2)的产生等过程,使得T细胞下游信号受阻,抑制转录,

**基金项目:** 国家自然科学基金项目(81573451);北京市希思科临床肿瘤学研究基金会资助课题(Y-Q201802-044)

**第一作者简介:** 曹航(1995-),女,在读硕士研究生,研究方向:肿瘤,E-mail:937404253@qq.com

**通讯作者简介:** 岳麓(1971-),男,博士,主任医师,研究方向:肿瘤,E-mail:lu-yue11@yeah.net

导致免疫功能下降,起负性调节作用<sup>[7]</sup>。因此,PD-1/PD-L1 抑制剂可以解除 T 细胞下游受阻和抑制转录现象,使 T 细胞活化增强,激活免疫反应,从而起到抗肿瘤作用。

**1.2 CTLA-4 的构成及作用机制** CTLA-4 又名 CD152,是一种白细胞分化抗原,为 CTLA-4 基因编码的一种跨膜蛋白质。它是 T 细胞上的膜受体,位于人 2 号染色体的 q33-q34 带和鼠 1 号染色体的 C 带上<sup>[8]</sup>。它和 CD28 是 CD4<sup>+</sup> 和 CD8<sup>+</sup> T 细胞共同表达的同源受体,均为免疫球蛋白超家族成员,两者有共有配体—B7,为 B7-1(CD80)和 B7-2(CD86),且对 T 细胞呈负性调节<sup>[9]</sup>。越来越多的证据表明 CTLA-4 在介导调节性 T 淋巴细胞(Treg 细胞)的抑制功能中起着重要作用<sup>[10]</sup>。CTLA-4 抑制剂可能通过介导巨噬细胞的抗体依赖性细胞的吞噬作用(antibody dependent cellular phagocytosis,ADCP)或自然杀伤细胞的抗体依赖细胞细胞毒性(antibody dependent cell cytotoxicity,ADCC)来消除肿瘤微环境内的 Treg 细胞,从而达到抗肿瘤作用<sup>[8]</sup>。目前的研究证明<sup>[9]</sup>,CTLA-4 抑制 T 细胞的反应主要是通过两种途径:①与 CD28 竞争性结合 B7 或招募磷酸酶至胞内降低 T 细胞受体 R 和 CD28 细胞;②降低 CD80 和 CD86 在抗原呈递细胞的表达或依靠转胞吞作用将其从抗原呈递细胞移除,进而减弱 CD28 参与 T 细胞的激活。由于 CTLA-4 限制了自身组织的免疫反应,因此该抑制剂可能刺激机体对抗肿瘤,进一步使 T 细胞大量增殖,攻击肿瘤细胞,起到抗肿瘤作用。

**1.3 PD-1 及 CTLA-4 功能的异同** PD-1 和 CTLA-4 免疫检查点是 T 细胞免疫功能的负调节因子。通过对靶点的抑制可增强免疫系统,从而增加了对多种肿瘤的新的免疫疗法。PD-1 和 CTLA-4 有以下几点相同<sup>[10]</sup>:①均为 B7 受体家族成员;②受活化 T 细胞表达影响;③受 CTR 信号强度及持续时间影响;④均能减少 T 细胞增殖、葡萄糖代谢和细胞因子生成。它们的不同之处<sup>[10]</sup>:①CTLA-4 被认为是免疫反应的“领导者”,早期主要在淋巴结调节 T 细胞增殖,而 PD-1 在随后的免疫反应中主要在外周组织中抑制 T 细胞;②CTLA-4 配体由专业抗原呈递细胞表达;PD-1 配体由抗原呈递细胞和其它免疫细胞表达,可诱导表达于非免疫细胞,包括肿瘤细胞;③PD-1 比 CTLA-4 参与更多的 T 细胞信号通路;④CTLA-4 影响 Treg 细胞的功能<sup>[11]</sup>,PD-1 在 Treg 细胞中的作用尚不清楚。

## 2 “O 药+Y 药”免疫联合治疗肿瘤临床研究

“O 药和 Y 药”双免疫治疗在多个肿瘤中已展现出傲人的成绩,下面分别叙述两药联合免疫治疗各种肿瘤的临床用药方法及效果。

**2.1 肝癌 CheckMate-040<sup>[12-13]</sup>**为肝癌免疫治疗史上里程碑式的研究,其中队列 1 研究和队列 2 研究是 O 药的剂量爬坡与剂量扩展试验,旨在评估 O 药治疗晚期肝癌的疗效和安全性,共纳入 262 例患者。结果显示:未接受索拉非尼治疗的一线客观缓解率(objective response rate,ORR)为 20%~23%,一线的中位总生存期(median overall survival,mOS)达 28.6 个月;接受过索拉非尼治疗的二线 ORR 为 16%~19%,二线经治患者 mOS 分别为 15.6 个月(扩展组)和 15 个月(递增组)。2019 年美国临床肿瘤学会(ASCO)大会上发布的 CheckMate 040 研究队列 4<sup>[2]</sup>结果,该队列研究评估了 O 药和 Y 药联合给药方案在索拉非尼经治患者中的安全性和有效性。共纳入 148 例患者,患者随机分为以下 3 组(A 组:O 药 1 mg/kg+Y 药 3 mg/kg,每 3 周 1 次,连用 4 个周期序贯使用 O 药 240 mg,每 2 周 1 次;B 组:O 药 3 mg/kg+Y 药 1 mg/kg,每 3 周 1 次,连用 4 个周期序贯使用 O 药 240 mg,每 2 周 1 次;C 组:O 药 3 mg/kg(每 2 周 1 次)+Y 药 1 mg/kg(每 6 周 1 次),最终 A 组的疗效最佳。总体来看,3 组最长的中位总生存期(OS)达 22.8 个月,总体的 ORR 达 31%,安全性可控。本研究首次证实了 O 药联合 Y 药在晚期肝癌中疗效显著。2020 年 1 月美国临床肿瘤学会胃肠道肿瘤研讨会(ASCO-GI)<sup>[14]</sup>首次公布“纳武利尤单抗+卡博替尼+依匹木单抗”用于晚期肝细胞癌的疗效和安全性,结果显示三药联合在晚期肝细胞癌患者中显示出临床意义,但治疗相关不良反应发生率更高。

**2.2 非小细胞肺癌 CheckMate 227**是一项探究“O 药+Y 药”一线治疗晚期非小细胞肺癌的 III 期临床研究。Hellmann MD 等<sup>[15]</sup>的研究得出,与化疗相比,O 药联合低剂量 Y 药一线双免疫治疗方案,均可让无论是否有 PD-L1 表达的肿瘤患者获益,安全性在 Y 药低剂量情况下可控。该试验为一线双免疫治疗晚期肺癌开启新篇章,首次证实 PD-1 单抗联合 CTLA-4 单抗在晚期肺癌治疗中的重要价值。2020 年 ASCO 公布 CheckMate 227 的 3 年随访结果<sup>[16]</sup>:与化疗相比,O 药联合 Y 药为一线转移性非小细胞肺癌患者(无论患者 PD-L1 表达水平的高低)带来长期生存获益,3 年生存率达到 33%,化疗组为 22%;持续缓解时间(duration of response,DOR)是化疗的 3 倍以上,3 年无进展生存期(progress free survival,PFS)的患者占 18%,而化疗组仅占 4%,安全性良好。另外,2020 年 ASCO 也公布了 CheckMate-9LA 研究结果数据<sup>[1]</sup>,该研究为“O 药(360mg,每 3 周 1 次)与 Y 药(1 mg/kg,每 6 周 1 次)+两个周期化疗”。全球数据来看<sup>[1]</sup>,联合组的中位 OS 显著优于化疗组[15.6 个月 vs 10.9 个月,风

险比(HR) 0.66], 双免降低死亡风险 34%; 亚洲数据更为乐观, 联合组和化疗组的中位 OS 为未达到对比 13.3 个月, HR 0.33, 双免降低死亡风险 67%, 双免组半年 OS 率为 100%, 1 年 OS 率为 93%, 无论患者 PD-L1 表达水平的高低, 联合用药均可改善患者总生存率。此外, 联合用药加化疗可使患者在免疫药物还未激发免疫反应时控制肿瘤。

2.3 胆管癌 CA209-538<sup>[17]</sup> 是一项前瞻性、多中心、II 期非随机临床试验, 纳入了晚期罕见癌症患者, 包括罕见上消化道肿瘤、罕见妇科肿瘤和神经内分泌肿瘤。在胆管癌亚组分析中, 共纳入 39 例患者(接受 O 药 3 mg/kg+Y 药 1 mg/kg 每 3 周 4 次, 随后予 3 mg/kg O 药治疗, 每 2 周 1 次, 持续至 96 周, 直到疾病进展或出现不可耐受的毒性反应), 结果显示: ORR 为 23% ( $n=9$ ); 疾病控制率(disease control rate, DCR) 为 44% ( $n=17$ ); 中位 DOR 未达到; 中位 PFS 为 2.9 个月(95% CI: 2.2~4.6 个月); OS 为 5.7 个月(95% CI: 2.7~11.9 个月), 15% 患者出现 3 级及以上不良反应。该实验说明这两种药联合治疗晚期胆道癌患者有临床疗效, 值得进一步进行 III 期临床研究。

2.4 黑色素瘤 CheckMate 067<sup>[18]</sup> 是一项评估“O 药+Y 药”在初治 BRAF 野生型或 BRAF 突变型晚期黑色素瘤中疗效及安全性的 III 期临床试验。该研究在 21 个国家入组了 1296 例患者, 其中 945 例患者于 2013 年 7 月 3 日—2014 年 3 月 31 日入组并参与随机研究; 314 例分配至 O 药与 Y 药联合组、316 例分配至 O 药单药组、315 例分配至 Y 药单药组。截至 2018 年 5 月 10 日, 该研究最短 4 年期的随访显示: 3 个组的中位随访时间分别为 46.9 个月、36.0 个月和 18.6 个月; 中位 PFS 分别为 11.5 个月、6.9 个月和 2.9 个月; 总体 4 年 OS 率分别为 53%、46% 和 30%。该研究亚组分析提示: 在 BRAF 突变的肿瘤中, 3 个组 4 年 OS 率分别为 62%、50% 和 33%; 而 BRAF 野生型患者中, 3 个组的 4 年 OS 率分别为 49%、45% 和 28%。根据患者的 PD-L1 表达状态进行分析, 在 PD-L1<5% 的患者中, 3 个组的 4 年 OS 率分别为 52%、45%、28%; 在 PD-L1>5% 的患者中, 3 个组的 4 年 OS 率分别为 61%、54% 和 36%。从患者的 PD-L1 表达水平及 BRAF 突变状态方面比较来看, 联合组的 OS 和 PFS 均显著优于 Y 药单药组, 成为一线治疗黑色素瘤的优选方案。

2.5 中高危肾癌 Checkmate 214<sup>[19]</sup> 是一项评估 O 药联合 Y 药方案对比舒尼替尼用于初治晚期或转移性肾细胞癌的 III 期研究(联合组: O 药 3 mg/kg+Y 药 1 mg/kg, 每 3 周 1 次, 连用 4 周期后, 序贯予 3 mg/kg O 药治疗, 每 2 周 1 次; 对照组: 舒尼替尼 50 mg, 每

天 1 次, 连续用药 4 周, 休息 2 周, 再继续下一周期)。2020 年美国临床肿瘤学会泌尿生殖系统肿瘤研讨会公布<sup>[19]</sup>: 目前已经随访 42 个月, 联合组使得中高危患者的总生存延长到 47 个月, 死亡风险下降 34%; PFS 达 12 个月, 进展或死亡风险降低 24%; 总体人群的 OS 尚未达到, 舒尼替尼组为 38.4 个月; 超过 1/10 患者在联合组中得到完全缓解, 安全性良好。

2.6 MSI-H/dMMR 型结直肠癌患者 CheckMate 142<sup>[8]</sup> 研究是评估 O 药联合 Y 药方案在复发性/转移性结直肠癌患者中的 II 期临床研究。纳入确认为 DNA 错配修复缺陷(mismatch repair deficient, dMMR)和/或高频率微卫星不稳定型(microsatellite instability-high, MSI-H)且既往需接受过系统性的氟尿嘧啶+奥沙利铂或伊立替康治疗的结直肠癌患者, 共 119 例, 入组患者接受 O 药 3 mg/kg+Y 药 1 mg/kg 治疗, 每 3 周 1 次, 4 个周期治疗后序贯予 O 药 3 mg/kg, 每 2 周 1 次治疗直至疾病进展或不耐受毒性。结果显示: ORR 为 55%, 9 个月和 12 个月的 PFS 率分别为 76%(95% CI: 67.0%~82.7%) 和 71%(95% CI: 61.4%~78.7%), 且患者的疗效与 PD-L1 表达、BRAF/KRAS 突变状态、是否有林奇综合征(Lynch syndrome, LS)无关, 安全性良好。CheckMate 142 的研究中<sup>[20]</sup>: 中位随访 21 个月的数据显示, ORR 为 34%, DCR 62%, 12 个月的 PFS 率为 44%, 12 个月的 OS 率为 72%; 2019 年 ASCO 公布了该研究的相关数据<sup>[21]</sup>: 中位随访 25.4 个月的结果显示, ORR 为 58%, DCR 高达 81%, 12 个月的 PFS 率为 71%, 12 个月的 OS 率为 85%。2020 年 ASCO 再次更新 CheckMate 142<sup>[22]</sup> 数据: ORR 为 69%, 完全缓解率(complete remission, CR) 为 13%。目前, 中位 DOR、中位 PFS 和中位 OS 均尚未达到, 其中 24 个月的 PFS 率和 OS 率分别为 74% 和 79%。目前该方案正冲击一线治疗。

2.7 胃/食管癌 CheckMate-032<sup>[4]</sup> 是一项评估 O 药联合 Y 药方案在局部晚期或转移性胃、胃食管交界部和食管腺癌中的 I~II 期研究。入组要求既往至少接受过一线化疗后出现疾病进展的患者。在食管癌亚组中, 共纳入 160 例患者, 59 例患者接受 O 药 3 mg/kg, 49 例患者接受 O 药 1 mg/kg+Y 药 3 mg/kg, 52 例患者接受 O 药 3 mg/kg+Y 药 1 mg/kg; 三组的 ORR 分别为: 12%、24% 和 8%; 中位无进展生存期(PFS)分别为 1.4 个月、1.4 个月和 1.6 个月; 中位 OS 分别为 6.2 个月、6.9 个月和 4.8 个月; 相关不良事件发生率分别为 69%、84% 和 75%。

上述结果提示两者联合可作为晚期食管癌的潜在治疗策略。CheckMate 649 研究亚组中也评估了 O 药联合 Y 药对比化疗用于胃癌、胃食管连接部癌或食管

腺癌患者的治疗效果,该研究方案为:A组O药联合化疗,予患者O药360 mg联合卡培他滨和奥沙利铂(CapeOX方案)治疗,每3周1次;或O药240 mg联合5-氟尿嘧啶、亚叶酸和奥沙利铂(FOLFOX方案)治疗,每2周1次。B组予O药1 mg/kg+Y药3 mg/kg治疗,每3周1次;连续4个周期后,序贯O药240 mg,每2周1次。C组为化疗组,患者分别接受FOLFOX方案治疗(每2周1次)或CapeOX方案治疗(每3周1次)。所有患者持续治疗满两年,或直至疾病进展、不可耐受毒性。目前研究的结果尚未公布。

2.8 胸膜间皮瘤 CheckMate-743 是一项头对头比较“O药+Y药和传统化疗(培美曲塞联合顺铂/卡铂)”在初治晚期恶性胸膜间皮瘤疗效及安全性的Ⅲ期临床研究。研究共纳入605例受试者,随机按1:1比例分配至试验组和对照组。对照组予O药3 mg/kg剂量,每2周1次,Y药1 mg/kg剂量,每6周1次,最长治疗时间24个月,或至出现疾病进展或不可耐受毒性;对照组以21 d为1周期接受顺铂(75 mg/m<sup>2</sup>)或卡铂(AUC 5)联合培美曲塞(500 mg/m<sup>2</sup>)治疗,持续六个周期,直至出现疾病进展或不可耐受毒性。研究结果:两组1年OS的患者占比分别为68%和58%;2年OS率差异更加明显,分别为41%和27%;两组的中位OS分别为18.1个月和14.1个月,死亡风险降低26%,另外无论何种组织学类型胸膜间皮瘤患者均获益,一旦起效,长期获益。不良反应可控,两组的治疗相关不良事件发生率分别为80%和82%;双免疫组3~4级不良事件发生率低于化疗组,分别为30.3%及32.0%<sup>[23]</sup>。本研究首次证明双免疫治疗能够在一线为所有类型的不可手术胸膜间皮瘤患者带来显著且持久的生存获益。

2.9 尿路上皮癌 CheckMate 650<sup>[24]</sup> 是一项双免疫疗法治疗转移性去势抵抗性前列腺癌(metastatic castration resistant prostate cancer, mCRPC)患者的大型临床试验。其中O药剂量为1 mg/kg,Y药剂量为3 mg/kg。研究中将患者分为两个队列,队列1中将以上联合疗法用于45例化疗前患者,队列2中将以上联合疗法用于45例化疗后患者。两组中位随访时间分别为11.9个月和13.5个月,ORR分别为25%和10%,中位OS为19.0个月和15.2个月,联合组3~4级治疗相关不良事件的发生率为42%~53%。其中4例为治疗相关死亡,显示出双免在mCRPC患者中的疗效,但也显示出安全性较差,需扩大试验评估其它剂量。Apolo AB等<sup>[25]</sup>进行“卡博替尼+纳武利尤单抗”或“卡博替尼+纳武利尤单抗+依匹木单抗”联合方案治疗晚期或转移性尿路上皮癌或其它泌尿生殖系统恶性肿瘤的Ⅰ期研究,入组的患者均为非一线治疗患者,

Ⅰ期剂量递增研究分为两部分、7个剂量水平,第1部分有4个递增剂量水平,第1部分入组完成后,开始第2部分研究,有3个剂量递增水平,所有患者的中位随访期是44.6个月,中位治疗持续时间是4.8个月[四分位数间距(IQR),2.1~16.3个月],最佳反应时间是1.9个月(IQR,1.7~2.8个月),全部患者ORR为30.6%(95%CI:20.0%~47.5%),转移性尿路上皮癌患者的ORR为38.5%(95%CI:13.9%~68.4%);3/4级不良反应在两组中的发生率分别为75%和87%,该研究表明3药联合在尿路上皮癌中有疗效,应开展更多的Ⅱ期或Ⅲ期临床试验。

### 3 免疫相关不良反应

免疫相关不良反应(immune-related adverse events, irAEs)不同于传统化疗及靶向治疗,它可累及全身,同样的免疫抑制剂在不同的癌种中存在毒性差异,作用机制不同的免疫抑制剂导致的不良反应侧重点也不同,例如CTLA-4抑制剂多发生肠炎、垂体炎等。而PD-1/PD-L1抑制剂多发生肺炎,甲功减退等致死性的不良事件多发生于肺毒性,其次是肝毒性和心脏毒性<sup>[26]</sup>。目前认为irAEs主要跟以下几点相关<sup>[27]</sup>:①强化体液免疫后,使得部分自身抗体表达增高,例如甲状腺球蛋白抗体,这诱发甲状腺炎的发生;②部分炎性因子分泌;③免疫抑制剂使用后使T细胞活化,进而攻击自身正常组织,激发自身免疫反应。大部分免疫相关不良反应是可逆的,并且造成的损伤程度多数低于3级,约为90%<sup>[28]</sup>。至于irAEs与疗效是否相关,至今没有定论。总体而言,PD-1/PD-L1抑制剂的免疫相关不良反应小于CTLA-4抑制剂。在两种免疫抑制剂联用时,无疑增加治疗的毒性,在安全性管理方面应更加注意,判断是否需要减量或停药。

从目前临床研究以及真实临床应用数据来看,O药的皮肤毒性多见,表现为皮疹、瘙痒、白癜风、银屑病等<sup>[29]</sup>,但多数为自限性,使用糖皮质激素或抗皮疹的药膏后可缓解;胃肠道反应也比较常见,PD-1药物的胃肠道不良反应通常较轻<sup>[30]</sup>,常规行血生化检查,也可行内镜检查可检出药物相关不良反应,使用CTLA-4时需预防诱发结肠炎;4%~5%的患者发生PD-1相关性肺炎,常累及细胞间质和肺泡,表现为咳嗽、喘憋等症状,发生时间多较其它免疫相关不良反应晚<sup>[31]</sup>,对于确诊者,立即使用糖皮质激素,多数可以缓解;内分泌改变也较常见,其中甲状腺和垂体最易受累及<sup>[31]</sup>,最多见为甲状腺功能减退,其次为亢进和炎症,多数无临床表现,需定期检测甲功;对于垂体炎,O药发生概率为0.5%<sup>[32]</sup>,Y药发生概率高于O药,可表现为突发性头痛等,垂体形态可发生改变,因此对内分泌方面的指标应及时监测;神经系统的临床表现多数

为非特异性的,如头晕、头痛,特异性的可以是吉兰巴雷综合征等<sup>[33]</sup>,处理多用糖皮质激素,无特异性治疗手段;心脏毒性很罕见,但表现多样且毒性较强,其中心肌炎的发生概率 $<1\%$ ,但病死率接近 $50\%$ <sup>[34]</sup>,故应及时检测心肌标志物等指标并做心内膜下心肌活检,确诊后使用高剂量糖皮质激素;肝脏毒性发病率为 $5\% \sim 10\%$ ,3级以上肝炎占比不足 $2\%$ ;两药联用时发生概率增加<sup>[35]</sup>,主要表现为黄疸等肝损伤表现,需及时检测转氨酶等肝功能指标,轻度者多采用对症保肝治疗等处理。

#### 4 结语

近年来,逐渐提倡“去化疗”治疗癌症,无论是新辅助治疗、辅助治疗或者晚期患者姑息治疗,都极大地提高了患者的生活质量。医疗工作者正不断尝试新的联合方案治疗各种癌症,例如免疫联合免疫、靶向联合免疫、靶向联合抗血管生成药物等,全球更多的临床试验也在广泛地开展,争取使肿瘤逐渐实现“慢性病管理”状态。目前的多学科团队协作(multiple disciplinary team,MDT)给患者带来最大的生存获益,同时也将面临更多的挑战,例如如何联合治疗才能发挥最大效益,肿瘤微环境对药物的影响,人体及肿瘤的异质性,药物不良反应的处理等。伴随这些问题的解决,可逐步探索每个癌种最佳的治疗方案,使更多患者能从中获益。

#### 参考文献:

[1] Reck M, Ciuleanu TE, Dols MC, et al. Nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) + 2 cycles of platinum-doublet chemotherapy (chemo) vs 4 cycles chemo as first-line (1L) treatment (tx) for stage IV/recurrent non-small cell lung cancer (NSCLC): CheckMate 9LA[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(15 suppl): 9501.

[2] Yau T, Kang YK, Kim TY, et al. Nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) combination therapy in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC): Results from CheckMate 040[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(15 suppl): 4012.

[3] Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, et al. Durable clinical benefit with nivolumab plus ipilimumab in DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(8): 773-779.

[4] Janjigian YY, Bendell J, Calvo E, et al. CheckMate-032 Study: Efficacy and Safety of Nivolumab and Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Metastatic Esophagogastric Cancer[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(28): 2836-2844.

[5] 赵秋玲, 杨琳, 谢瑞祥. 9种获批上市的抗 PD-1/PD-L1 单

抗药物的特征综述[J]. 中国药房, 2020, 31(18): 2294-2299.

[6] Okazaki T, Honjo T. The PD-1—PD-L pathway in immunological tolerance[J]. Trends Immunol, 2006, 27(4): 195-201.

[7] Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, et al. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity[J]. Annu Rev Immunol, 2008, 26: 677-704.

[8] 王瑶瑶, 徐寒梅, 胡加亮. CTLA-4 抗体治疗非小细胞肺癌研究进展[J]. 药物生物技术, 2019, 26(4): 372-376.

[9] Rowshanravan B, Halliday N, Sansom DM. CTLA-4: a moving target in immunotherapy[J]. Blood, 2018, 131(1): 58-67.

[10] Buchbinder EI, Desai A. CTLA-4 and PD-1 Pathways: Similarities, Differences, and Implications of Their Inhibition[J]. Am J Clin Oncol, 2016, 39(1): 98-106.

[11] Selby MJ, Engelhardt JJ, Quigley M, et al. Anti-CTLA-4 antibodies of IgG2a isotype enhance antitumor activity through reduction of intratumoral regulatory T cells[J]. Cancer Immunol Res, 2013, 1(1): 32-42.

[12] El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial[J]. Lancet, 2017, 389(10088): 2492-2502.

[13] Yau T, Hsu C, Kim T, et al. Nivolumab in Advanced Hepatocellular Carcinoma: Sorafenib-Experienced Asian Cohort Analysis From the CheckMate 040 Study[J]. J Hepatol, 2019, 71(3): 543-552.

[14] Yau T, Zagonel V, Santoro A, et al. Nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) + cabozantinib (CABO) combination therapy in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC): Results from CheckMate 040[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(4\_suppl): 478.

[15] Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2019, 381(21): 2020-2031.

[16] Ramalingam SS, Ciuleanu TE, Płuźański A, et al. Nivolumab + ipilimumab versus platinum-doublet chemotherapy as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer: Three-year update from CheckMate 227 Part 1[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(15 suppl): 9500.

[17] Klein O, Kee D, Nagrial A, et al. Evaluation of Combination Nivolumab and Ipilimumab Immunotherapy in Patients With Advanced Biliary Tract Cancers: Subgroup Analysis of a Phase 2 Nonrandomized Clinical Trial[J]. JAMA Oncol, 2020, 6(9): 1405-1409.

[18] Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial [J].

- Lancet Oncol,2018,19(11):1480-1492.
- [19] Tannir MN, McDermott FD, Escudier B, et al. Overall survival and independent review of response in checkmate 214 with 42-month follow-up first-line nivolumab + Ipilimumab (N + I) versus sunitinib (S) in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC)[J]. J Clin Oncol,2020,38(6\_suppl):609.
- [20] Overman M, Lonardi S, Leone F, et al. Nivolumab in patients with DNA mismatch repair deficient/microsatellite instability high metastatic colorectal cancer: Update from CheckMate 142[J]. J Clin Oncol,2017,35(4\_suppl):519.
- [21] Overman M, Lonardi S, Wong M, et al. Nivolumab (NIVO) + low-dose ipilimumab (IPD) in previously treated patients (pts) with microsatellite instability-high/mismatch repair deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer: long-term follow-up [J]. J Clin Oncol, 2019,37(4\_suppl):635.
- [22] Lenz HJ, Lonardi S, Zagonel V, et al. Nivolumab plus low-dose ipilimumab as first-line therapy in microsatellite instability-high/DNA mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer: Clinical update[J]. J Clin Oncol,2020,38(4 suppl):11.
- [23] Baas P, Scherpereel A, Nowak A, et al. ID:2908 First-Line Nivolumab+Ipilimumab vs Chemotherapy in Unresectable Malignant Pleural Mesothelioma: CheckMate 743[J]. J Thorac Oncol,2020,15(10 suppl):e42.
- [24] Sharma P, Pachynski RK, Narayan V, et al. Nivolumab Plus Ipilimumab for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Preliminary Analysis of Patients in the CheckMate 650 Trial[J]. Cancer Cell,2020,38(4):489-499.
- [25] Apolo AB, Nadal R, Girardi DM, et al. Phase I Study of Cabozantinib and Nivolumab Alone or With Ipilimumab for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma and Other Genitourinary Tumors[J]. J Clin Oncol,2020,38(31):3672-3684.
- [26] Wang DY, Salem JE, Cohen JV, et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: A systematic review and meta-analysis[J]. JAMA Oncol,2018,4(12):1721-1728.
- [27] Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade[J]. N Engl J Med,2018,378(2):158-168.
- [28] Remon J, Mezquita L, Corral J, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint inhibitors in thoracic malignancies, focusing on non-small cell lung cancer patients[J]. J Thorac Dis,2018,10(Suppl 13):S1516-S1533.
- [29] Patel AB, Pacha O. Skin reactions to immune checkpoint inhibitors[J]. Adv Exp Med Biol,2018,995:117-129.
- [30] Wolchok JD, Neyns B, Linette G, et al. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study[J]. Lancet Oncol,2010,11(2):155-164.
- [31] Jiang Y, Zhang N, Pang HL, et al. Risk and incidence of fatal adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis[J]. Ther Clin Risk Manag,2019,15:293-302.
- [32] de Filette J, Andreescu CE, Cools F, et al. A systematic review and meta-analysis of endocrine-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors[J]. Horm Metab Res,2019,51(3):145-156.
- [33] Cuzzubbo S, Javeri F, Tissier M, et al. Neurological adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: review of the literature[J]. Eur J Cancer,2017,73:1-8.
- [34] Escudier M, Cautela J, Malissen N, et al. Clinical features, management, and outcomes of immune checkpoint inhibitor-related cardiotoxicity [J]. Circulation, 2017,136(21):2085-2087.
- [35] Leick MB, Maus MV. Toxicities associated with immunotherapies for hematologic malignancies[J]. Best Pract Res Clin Haematol,2018,31(2):158-165.

收稿日期:2020-10-09;修回日期:2021-01-07