

转移性肾癌中免疫治疗的研究进展

曹达龙 综述, 叶定伟 审校

复旦大学附属肿瘤医院泌尿外科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032

[摘要] 肾癌是男性泌尿生殖系统中常见的恶性肿瘤。然而, 约25%的肾癌在确诊时已是晚期, 另有1/3的局限性肾癌在手术后出现复发转移。近年来, 免疫治疗在转移性肾癌治疗中已取得重大进展, 尤其是一些免疫治疗药物(如免疫检查点抑制剂、肿瘤疫苗等)已被证实能改善晚期肾癌患者的预后。该研究将综述免疫治疗在晚期转移性肾癌中的应用和研究进展。

[关键词] 转移性肾癌; 免疫治疗; 免疫检查点抑制剂; 肿瘤疫苗

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2017.10.011

中图分类号: R737.11 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2017)10-0829-04

Advances in immunotherapy for metastatic renal cancer CAO Dalong, YE Dingwei (Department of Urology, Fudan University Shanghai Cancer Center; Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: YE Dingwei E-mail: dwyeli@163.com

[Abstract] Renal cancer is one of the most common genitourinary cancers. However, 25% patients present with locally invasive or metastatic renal cancer at the time of diagnosis, and one third of patients who received resection of localized disease will have a recurrence or progression. Recently, immunotherapy for renal cancer has made significant progress. Especially, some immunotherapeutic agents (such as immune checkpoint inhibitor, tumor vaccine) have been proved to improve the prognosis of patients with metastatic renal cancer. In this review, the effects of immunotherapeutic agents in the treatment of renal cancer were summarized.

[Key words] Metastatic renal cancer; Immunotherapy; Immune checkpoint inhibitor; Tumor vaccine

根据2016年的统计数据显示, 肾细胞癌已成为欧美国家男性中第7位和女性中第10位的常见恶性肿瘤^[1]。肾细胞癌占有所有恶性肿瘤的3%, 全球范围内每年因肾癌死亡的患者约14万人, 新确诊的患者约35万人^[2]。在过去的20年中, 肾癌在全球范围内的发病率增加了2%左右^[3]。在中国, 肾癌的发病率也呈现逐年升高的趋势^[4]。肾癌的发病率在男女中的比例约为1.5:1, 发病的高峰年龄为60~70岁。值得注意的是, 约25%的肾癌在确诊时已是晚期, 同时1/3的局限型肾癌在手术后又可能出现复发转移^[5]。

然而, 进展/转移性肾癌的中位生存期只有13个月^[5]。尽管近年来酪氨酸激酶抑制剂的应

用改善了进展/转移性肾细胞癌的预后, 但是其预后仍然较差^[6-8]。因此, 对于进展/转移性肾癌急需更有效的治疗方法。肾癌被认为是一种免疫原性的肿瘤, 特点是肾癌周围浸润着大量的T细胞、NK细胞、树突状细胞(DC)和巨噬细胞等炎性细胞, 其主要通过DC的变异和CD8⁺T细胞的无能逃避免疫监视和干扰免疫系统发挥有效的抗肿瘤效应^[9]。各种免疫治疗方法在对肾癌与免疫系统的深入认识上不断涌现。例如, 2005年细胞因子白细胞介素-2(interleukin-2, IL-2)和干扰素 α (interferon- α , IFN- α)被用于转移性肾癌的标准治疗。重要的是, 近年来免疫通路中免疫检查点抑制剂(如抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体)的发现为进展/转移性肾癌的治疗带来了重大突破。

1 细胞因子在晚期转移性肾癌中的应用

细胞因子是一类具有生物活性的由细胞分泌的小分子蛋白质的统称, 可被分为IL、IFN、肿瘤坏死因子、集落刺激因子、生长因子和趋化性细胞因子等。由于多项随机对照临床试验证实LAK细胞、TIL细胞、CIK细胞及IFN- γ 均不能有效治疗转移性肾癌, 因此各类肾癌诊治指南均未推荐将这些方法用于治疗转移性肾癌。然而, 大剂量IL-2治疗转移性肾透明细胞癌的客观反应率可达15%。

IFN- α 主要对低中危转移性肾透明细胞癌有效, 在临床上不推荐用于非透明细胞肾癌中。2002年Motzer等^[10]报道, 单药IFN- α 治疗转移性肾细胞癌的有效率为5%~15%, 完全缓解(complete response, CR)率为3%, 中位总生存期(overall survival, OS)为13个月。对于IL-2而言, Fyfe等^[11]报道在255例接受大剂量IL-2治疗的肾癌患者中总的客观反应率(objective response rate, ORR)为14%, CR率和部分缓解(partial response, PR)率分别为5%和9%, 中位响应时间为19个月。在近期的另一项研究中, 大剂量IL-2治疗转移性肾癌的无进展生存期(progression-free survival, PFS)为4.4个月, ORR为25%^[12]。另外, IL-2和IFN- α 联合治疗转移性肾癌的疗效优于单药IL-2治疗组, 其ORR为18.6%, 1年无复发生存率为20%, 5年生存率可达8%^[13]。Bukowski随后亦报道^[14], 联合使用IL-2和IFN- α 治疗转移性肾癌的总缓解率为20%左右, 其中CR率为3%~5%。值得注意的是, 大剂量IL-2治疗转移性肾癌的CR率为5%~7%, 然而这些CR患者的中位肿瘤缓解时间已超过8年, 其10年生存率可达60%^[15]。以大剂量IL-2为基础的细胞因子治疗可使小部分肾癌患者获得持久的CR或PR, IL-2因此也是目前被美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准的可用于转移性肾癌的细胞因子。

2 免疫检查点抑制剂在转移性肾癌中的应用

2.1 抗PD-1抗体

纳武单抗(nivolumab)是一种抗PD-1的单克隆抗体, 通过阻断PD-1与其配体PDL-1/2的结

合从而恢复T细胞的抗肿瘤效应。在I期临床试验中, 部分转移性肾细胞癌患者在接受3个疗程的纳武单抗治疗后获得了长达3年以上的PR, 并最终达到CR^[16-17]。在Ib临床试验中, 纳武单抗治疗转移性肾细胞癌的ORR在低剂量组(1 mg/kg)和高剂量组(10 mg/kg)中分别为24%和31%, 中位PFS为7.3个月, 3年总生存率为52%^[18]。Motezer等^[19]开展的II期临床试验显示, 168例既往接受过一种以上抗血管生成药物治疗的转移性肾细胞癌患者随机接受低剂量(0.3 mg/kg)、中剂量(2 mg/kg)和高剂量(10 mg/kg)的纳武单抗治疗, 3组的中位PFS分别为2.7、4.0和4.2个月, 中位OS分别为18.2、25.5和24.7个月, ORR分别为20%、22%和20%。3~4级不良反应在各个组中的比例分别为5%、17%和13%, 最常见的不良反应是乏力。更为重要的是, 在III期临床试验中, 821例既往接受过治疗的患者随机分配到纳武单抗治疗组和依维莫司治疗组, 结果发现, 中位OS在纳武单抗和依维莫司治疗组中分别为25.0和19.6个月, ORR分别为25%和5%($P<0.001$); 在纳武单抗治疗组中, 达到PR和CR的比例分别为24%和1%, 而在依维莫司组中分别为5%和小于1%; 同时发现纳武单抗的疗效与PD-L1的表达量无关, 最常见的3~4级不良反应是乏力、恶心和皮疹, 未出现药物相关的死亡^[20]。目前, 纳武单抗已被美国FDA和欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)批准用于肾癌的治疗。

派姆单抗(pembrolizumab)是另一种抗PD-1的单克隆抗体。目前正在开展两项II期临床研究以评价其在转移性肾癌治疗中的疗效。其中一项研究主要评价派姆单抗单药以及派姆单抗和IFN- α 联合用药在转移性肾癌中的疗效(ClinicalTrials.gov, NCT02089685), 另一项研究则评价派姆单抗及其联合帕唑帕尼治疗转移性肾癌的疗效差异(ClinicalTrials.gov, NCT02014636)。

2.2 抗PD-L1抗体

阿替珠单抗(atezolizumab)是一种抗PD-L1的单克隆抗体。在其I期临床试验中, 阿替珠单抗治疗转移性肾癌患者的ORR为15%, 中位响

应时间为17个月,1年和2年的生存率分别为81%和58%^[21]。近期的一项研究显示,阿替珠单抗治疗肾透明细胞癌的PFS和OS分别为5.6和28.9个月,ORR在Fuhrman分级高的和有肉瘤样变的患者中分别为25%和33%,中位OS在既往接受和未接受TKI抑制剂治疗的患者中分别为20.6和29.1个月,同时发现阿替珠单抗的疗效与PD-L1的表达量呈正相关^[22]。评价阿替珠单抗联合贝伐单抗、阿替珠单抗和舒尼替尼治疗转移性肾癌的Ⅱ期临床试验(ClinicalTrials.gov, NCT01984242)和评价阿替珠单抗联合贝伐单抗和舒尼替尼治疗转移性肾癌的Ⅲ期临床试验(ClinicalTrials.gov, NCT02420821)均在进行中。

BMS-936559是另一种抗PD-L1抗体,其Ⅰ期临床试验显示,17例转移性肾细胞癌患者中有2例获得客观响应(时间分别为4和17个月),有7例获得超过24周的疾病稳定期。MSB-0010718C也是一种抗PD-L1抗体,关于它的Ⅰ期临床试验(ClinicalTrials.gov, NCT02493751)正在进行中。

2.3 抗CTLA-4抗体

伊匹单抗(ipilimumab)是一种抗CTLA-4抗体。在Ⅱ期临床试验中,61例转移性肾细胞癌患者被随机分到高剂量和低剂量伊匹单抗用药组,结果发现,高剂量和低剂量用药组的ORR分别为12.5%和5%,以及既往对IL-2治疗无效的患者也能从伊匹单抗治疗中获益,同时发现伊匹单抗的疗效与药物的不良反应相关(发生和未发生3~4级自身免疫性毒性的患者的RR分别为30%和0%, $P=0.0007$)^[23]。

2.4 联合用药

在进展性黑色素瘤中,与单一阻断PD-1/PD-L1或CTLA-4比较,联合阻断PD-1/PD-L1和CTLA-4能够进一步提高患者的疗效。基于此,在2014年ASCO年会上报道了一项评价联合应用纳武单抗和伊匹单抗治疗转移性肾细胞癌的Ⅰ期临床试验(CheckMate016),患者随机分配到纳武单抗3 mg/kg+伊匹单抗1 mg/kg(N3/I1)和纳武单抗1 mg/kg+伊匹单抗3 mg/kg(N1/I3)治疗组,结果发现,N3/I1和N1/I3组的ORR分别为43%和48%,前组的中位响应时间为31周,

而后组的中位响应时间还未达到。基于这一临床试验结果,一项评估纳武单抗与伊匹单抗联合治疗对比舒尼替尼单药治疗转移性肾细胞癌的Ⅲ期临床试验正在开展中(CheckMate214; NCT02231749)。

血管新生和免疫抑制可能在肾细胞癌的发生中起到协同作用。2014年的ASCO会议上一篇摘要关于评估纳武单抗联合舒尼替尼或帕唑帕尼疗效的Ⅰ期临床试验结果显示,ORR在联合舒尼替尼治疗组和联合帕唑帕尼治疗组中分别为52%和45%,在6周时的PR分别为41%和56%,24周时的PFS分别为78%和55%,然而因纳武单抗联合帕唑帕尼治疗组出现了剂量限制性毒性而被停止。另一项Ⅰ期临床试验评估了tremelimumab(一种抗CTLA-4单抗)联合舒尼替尼在转移性肾癌治疗中的疗效,其PR达到了43%,然而也出现了急性肾损伤等剂量限制性毒性^[24]。

3 肿瘤疫苗

AGS-003是一种DC源性肿瘤疫苗。在Ⅱ期临床试验中,AGS-003联合舒尼替尼治疗晚期肾癌的中位PFS和OS分别为11.2和30.2个月^[25]。基于Ⅱ期临床试验的结果,目前正在开展一项Ⅲ期临床试验(ClinicalTrials.gov, NCT01582672)用于评价AGS-003联合舒尼替尼和舒尼替尼单药治疗晚期肾癌的疗效。

IMA901是另一种合成的含有10个肿瘤相关肽的肿瘤疫苗^[26]。在Ⅱ期临床试验中,IMA901联合环磷酰胺治疗转移性肾癌获得了较好的治疗效果^[27]。然而在Ⅲ期临床研究中,转移性肾癌的疗效在IMA901联合舒尼替尼治疗组和舒尼替尼单药治疗组之间未见明显的差异($HR=1.34$, $P=0.08$)。尽管如此,一些新的研究正在评价联合应用肿瘤疫苗和抗PD-1/PD-L1抗体在实体瘤中的疗效。

4 展望

未来的研究应在动物模型和临床试验中更加深入地探索影响抗肿瘤免疫反应的因素,以进一步提高免疫治疗在肾癌中的疗效。同时,应寻找能有效预测免疫治疗疗效的分子标志物,以及探索特异度更高、不良反应更少的免

疫治疗策略用于晚期肾癌的治疗。

[参 考 文 献]

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2016 [J] . CA Cancer J Clin, 2016, 66(1): 7-30.
- [2] CAPITANIO U, MONTORSI F. Renal cancer [J] . Lancet, 2016, 387(10021): 894-906.
- [3] LINDBLAD P. Epidemiology of renal cell carcinoma [J] . Scand J Surg, 2004, 93(2): 88-96.
- [4] 叶定伟, 张海梁. 中国肾癌诊治现状和发展趋势 [J] . 中华泌尿外科杂志, 2014, 35(6): 401-405.
- [5] COHEN H T, MCGOVERN F J. Renal-cell carcinoma [J] . N Engl J Med, 2005, 353(23): 2477-2490.
- [6] MOTZER R J, HUTSON T E, TOMCZAK P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma [J] . N Engl J Med, 2007, 356(2): 115-124.
- [7] ESCUDIER B, EISEN T, STADLER W M, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma [J] . N Engl J Med, 2007, 356(2): 125-134.
- [8] RINI B I, ESCUDIER B, TOMCZAK P, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial [J] . Lancet, 2011, 378(9807): 1931-1939.
- [9] NOESSNER E, BRECH D, MENDLER A N, et al. Intratumoral alterations of dendritic-cell differentiation and CD8(+) T-cell anergy are immune escape mechanisms of clear cell renal cell carcinoma [J] . Oncoimmunology, 2012, 1(8): 1451-1453.
- [10] MOTZER R J, BACIK J, MURPHY B A, et al. Interferon- α as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma [J] . J Clin Oncol, 2002, 20(1): 289-296.
- [11] FYFE G, FISHER R I, ROSENBERG S A, et al. Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy [J] . J Clin Oncol, 1995, 13(3): 688-696.
- [12] MCDERMOTT D F, CHENG S C, SIGNORETTI S, et al. The high-dose aldesleukin "select" trial: a trial to prospectively validate predictive models of response to treatment in patients with metastatic renal cell carcinoma [J] . Clin Cancer Res, 2015, 21(3): 561-568.
- [13] NEGRIER S, ESCUDIER B, LASSET C, et al. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. Groupe Francais d'Immunotherapie [J] . N Engl J Med, 1998, 338(18): 1272-1278.
- [14] BUKOWSKI R M. Cytokine combinations: therapeutic use in patients with advanced renal cell carcinoma [J] . Semin Oncol, 2000, 27(2): 204-212.
- [15] LOPEZ H E, KIRCHNER H, ATZPODIEN J. Interleukin-2 based home therapy of metastatic renal cell carcinoma: risks and benefits in 215 consecutive single institution patients [J] . J Urol, 1996, 155(1): 19-25.
- [16] BRAHMER J R, DRAKE C G, WOLLNER I, et al. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates [J] . J Clin Oncol, 2010, 28(19): 3167-3175.
- [17] LIPSON E J, SHARFMAN W H, DRAKE C G, et al. Durable cancer regression off-treatment and effective reinduction therapy with an anti-PD-1 antibody [J] . Clin Cancer Res, 2013, 19(2): 462-468.
- [18] TOPALIAN S L, HODI F S, BRAHMER J R, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer [J] . N Engl J Med, 2012, 366(26): 2443-2454.
- [19] MOTZER R J, RINI B I, MCDERMOTT D F, et al. Nivolumab for metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase II trial [J] . J Clin Oncol, 2015, 33(13): 1430-1437.
- [20] MOTZER R J, ESCUDIER B, MCDERMOTT D F, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma [J] . N Engl J Med, 2015, 373(19): 1803-1813.
- [21] BRAHMER J R, TYKODI S S, CHOW L Q, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer [J] . N Engl J Med, 2012, 366(26): 2455-2465.
- [22] MCDERMOTT D F, SOSMAN J A, SZNOL M, et al. Atezolizumab, an anti-programmed death-ligand 1 antibody, in metastatic renal cell carcinoma: long-term safety, clinical activity, and immune correlates from a phase I a study [J] . J Clin Oncol, 2016, 34(8): 833-842.
- [23] YANG J C, HUGHES M, KAMMULA U, et al. Ipilimumab (anti-CTLA4 antibody) causes regression of metastatic renal cell cancer associated with enteritis and hypophysitis [J] . J Immunother, 2007, 30(8): 825-830.
- [24] RINI B I, STEIN M, SHANNON P, et al. Phase 1 dose-escalation trial of tremelimumab plus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma [J] . Cancer, 2011, 117(4): 758-767.
- [25] AMIN A, DUDEK A Z, LOGAN T F, et al. Survival with AGS-003, an autologous dendritic cell-based immunotherapy, in combination with sunitinib in unfavorable risk patients with advanced renal cell carcinoma (RCC): phase 2 study results [J] . J Immunother Cancer, 2015, 3: 14.
- [26] RAUSCH S, KRUCK S, STENZL A, et al. IMA901 for metastatic renal cell carcinoma in the context of new approaches to immunotherapy [J] . Future Oncol, 2014, 10(6): 937-948.
- [27] WALTER S, WEINSCHENK T, STENZL A, et al. Multipeptide immune response to cancer vaccine IMA901 after single-dose cyclophosphamide associates with longer patient survival [J] . Nat Med, 2012, 18(8): 1254-1261.

(收稿日期: 2017-04-01 修回日期: 2017-08-15)