Dr. Peters:

大家好，欢迎参加 本次教学活动 我是 Solange Peters 医生 我在 瑞士洛桑 肿瘤科担任主任 今天我将探讨 免疫治疗耐药晚期 鳞状非小细胞肺癌 的新兴策略 那我们开始吧

我们有机会与同事一起 发表了这一综合框架 阐述鳞状细胞癌 特有的生物学特征 首先是体细胞 DNA 变异 与非鳞状 非小细胞肺癌不同 遗憾的是 在鳞状细胞癌中 无法识别可靶向变异 然而外显子突变模式 包含大量抑癌基因 如 p53 PTEN PIK3CA 等 确实构成了 侵袭性疾病的生物学特征 我们还能描述 一定数量的 拷贝数变异和基因片段 以及结构变异 这些是鳞状细胞癌非常典型的特征 但这依然不可靶向

那么你就可以描述 信号通路 即细胞信号通路 如何通过氧化应激反应 出现异常 影响到鳞状上皮分化信号 以及炎症信号传导 这些都在癌细胞中 形成了恶性表型

不幸的是 在鳞状细胞癌中 肿瘤免疫微环境 可以说是 冷肿瘤微环境 尽管其具有 高拷贝数负荷 以及免疫细胞的组成 具有强烈的免疫抑制作用 包括调节性T细胞 且 Th1/Th2 比例 偏向于 Th2 以及免疫检查点的 表达组成 如 PD-1 PD-L1 CTLA-4 TIM-3 和 TIGIT 所有这些都描述了 这一微环境

当你观察肿瘤免疫微环境的 蛋白质基因组学时 这也被很好地描绘出来 例如典型的 WNT 信号通路 在这里强表达 并且不仅促进肿瘤增殖 也描述了免疫逃逸

最后同样重要的是 所有这些思考 让我们试图去确定 我们能在哪里创造出 新的治疗策略 当然，我们正加速 迈向潜在的细胞治疗 癌症疫苗 因为靶向检查点 的突变数量极其庞大 而我们尚未充分利用它们 或许还有一些细胞表面生物标志物

今天我们将稍微重点讨论 那些我们能够 潜在靶向的检查点 一种新的免疫策略机制

在我刚开始从事肿瘤学时 我们习惯于将 鳞状细胞癌描述为 与极差的预后相关 或者说与非鳞癌相比 它具有极差的预后 从那时起 我们已经迈向了免疫治疗 因此所有患者，其中大多数人 都会接受免疫治疗成分 即免疫治疗 尽管非鳞癌的预后 仍然更好 但与鳞癌相比 这种差异已经略微缩小 在 Flatiron 数据库中 非鳞癌的中位 OS 为 24 个月 而鳞癌为22个月 因此尽管它们相互独立 但它们之间的差异比免疫治疗 时代之前所描述的更小 中位 PFS 为 7.5 个月比 6.7 个月 当你观察一年和两年生存率时 确实存在差异 但我认为我们安排治疗顺序的方式 更重要的是 免疫治疗的存在 已经部分消除了 我们过去存在的这种差异 但这里始终要强调一个未满足的需求 我们需要通过改善 这两种癌症亚型的整体生存曲线 来实现这一目标

就我们的做法而言，大策略方面 我并不打算涵盖或回顾 ESMO 指南 通常我们根据 PD-L1 表达对患者进行分类 无论 PD-L1 表达如何 你始终可以给予 免疫治疗联合化疗 当处于高 PD-L1 表达时 你可以跳过化疗 允许自己 仅给予免疫治疗成分 而当 PD-L1 呈阴性时 这确实是一个未满足的需求 因为在这里 化疗联合抗 PD-1 及抗 PD-L1 效果并不好 当 PD-L1 呈阴性时 你会想要添加 双重检查点抑制 联合 CTLA-4 我认为该领域 大多数同行现在都认同 通过添加 CTLA-4 来 满足这一未被满足的需求 尽管这会带来诸多毒性反应 但这就是我们通常 在指南中所包含的内容 那么从那里我们还能走向何处 去获得更好的生存曲线呢

所以我们已经尝试过 这同样也是一篇很棒的 *Nature* 综述 是我们与同事共同完成的 Martin Reck 是第一作者 展示了支持 第一 第二和第三阶段试验的充分理由 但遗憾的是这一系列关于 第三阶段试验的负面结果却令人失望 你可以在这里看到 所有这些试验最终 在生存风险比方面 都不具有显著性 而且它们靶向许多通路 抗血管生成通路 TAM 通路 一些抗体偶联药物也试图完成 在化疗和免疫治疗耐药下 所能做的事情 以及最近的一种 ATR 抑制剂 Ceralasertib 联合度伐利尤单抗 对比常规的多西他赛 所有这些试验都未能 显示出显著性 所以这意味着在二线 对抗多西他赛 在一个 你已经必须面对 化疗耐药和免疫耐药的环境中 就会导致这样的结果，对吧 无论你做什么 TAM-TKI 免疫治疗联合抗血管生成 你都无法显著地 且有意义上地改善 PFS 以及对比多西他赛的总生存期

所以我们需要更好的想法，对吧 这是一长串的失败 而这基本上就是剩下的东西了 所以左边是腺癌 但我们今天想重点讨论 鳞状细胞癌 这就是我们剩下的选择 多西他赛加或不加雷莫西尤单抗 以及一些其他化疗方案的变体 所以我在这里想强调的是 确实是未满足的需求 因为当我把这张幻灯片 展示给我的肿瘤科同行们时 这个清单上没有什么 真正令人兴奋的东西 所以我们需要找到新的前进方式

在这里我们还想 理清一些 我们有时会做的决定 我第一个尝试过的情况是 当你在一线化疗失败后进入二线治疗时 是否应该继续进行免疫治疗 所以是否有证据表明 在 PD-L1 或 PD-1 抑制剂 治疗失败后可以再次使用 不幸的是答案是否定的 如果你观察 前瞻性的再挑战试验 缓解率不到 10% 当你尝试从 PD-L1 转换为 PD-1 或反之亦然时 在第一次 CT 扫描时 就会发生疾病进展 而当你观察荟萃分析时 并没有有意义的缓解率 或获益 在免疫治疗后使用免疫治疗 让我说得更准确些 是在 PD-1/PD-L1 治疗失败后 使用 PD-1/PD-L1 所以实际上我们有点 缺乏好的选择

在所有这些试验中我们总是试图 去理解对免疫治疗耐药 到底意味着什么 所以在这里你可以进行分类 这就是免疫治疗学会的 分类标准 分为原发性 和获得性耐药

我们所说的原发性耐药 是指对免疫治疗难治 在这种情况下 患者从未在 免疫治疗中表现出缓解 如果曾经出现过 疾病稳定 那也是不到三个月 在这样的情况下 迄今为止我们做了 大量临床前研究 我说大量是指数百名患者 大约 200 人左右 但我们能够证明 在该患者亚组中 存在预先的免疫排斥 或免疫抑制 并进一步阐明了 其中涉及的机械机制

相反获得性耐药 意味着你曾有过获益 出现过缓解或疾病稳定 超过三个月 而在这里，你有可能真正 激活这种 T 细胞耗竭 和功能障碍的机制 并从而增强免疫系统 也许这两种情况 定义了重新激活免疫系统 的不同潜力

所以在每一项试验中 都必须非常清楚地 认识到所治疗的人群 当然对于免疫治疗而言 获得性耐药性 与难治性的 潜在风险可能更大

总而言之 从机制方面的角度来看 剩下的就是这三个我想要 向你们展示的类别 首先我们正在尝试并继续尝试 增强免疫原性 但要做到这一点当然你必须 具备某种免疫反应能力 但你可以通过疫苗 抗体-药物偶联物 （虽然可能不适用于晚期 而更早阶段）放射治疗 或某些靶向疗法来增强免疫原性

你也可以尝试重新激活 免疫 T 细胞功能 这在免疫耐受性肿瘤中 也可能发挥作用 我们再次回到这些免疫检查点 此外，你还可以设想通过 改造 CAR-T 细胞 或 TILs 或者利用共刺激通路

当然最困难的 是靶向免疫抑制性的 肿瘤微环境 在这里我们谈到TAM受体 但我已经向你们展示过 西妥昔单抗和卡博替尼 在治疗上的局限性 我们谈到腺苷通路 但今天 确实没有证据表明有疗效 即使从理论上讲得通 抗血管生成药物的活性有限 今天我想和你们谈谈 一个检查点 以及药物 gotistobart 中 的 Treg 成分 这确实是 治疗中首个关注 肿瘤微环境并 取得成功的研究数据之一 因此 始终需要 考虑针对 免疫抑制环境进行干预

靶向 Treg 目前并非一个已放弃的想法 这一领域已被广泛利用 并采用了多种策略 我们知道所有这些免疫检查点 是如何调节 Treg 的 你可以在这里看到许多尝试都失败了 例如抗 GITR 抗体 抗 TIGIT 也会调节 全身存在的 Treg 以及肿瘤微环境中的 Treg 还有 TNFR2 所有这些都描述了多种可能的方式 来潜在地调节 Treg 的数量和质量 在肿瘤微环境中 当然 今天我想重点讲一个 利用表达在 Treg 表面的 CTLA-4 也就是抗 CTLA-4 来试图调节 Treg 的存在

当然只是谈谈 潜在 Treg 调节剂的环境 我只想用两页幻灯片 谈谈另一个非常流行的东西 我希望它能成功 那就是 CCR8CCR8 靶向 Treg 这是我们刚才讨论的章节 但它有一个特异性 表达在 Treg 表面 特别是当 Treg 参与 肿瘤微环境中的 免疫抑制 对癌细胞的攻击时 所以它是一种限制或局限 Treg 抑制作用的物质 在肿瘤微环境中 所以有一些临床前的 理论依据 当给予抗 CCR8 时 你可以抑制 你可以耗竭 Treg 你可以激活 CD8 在一期试验或一些 一期试验中你可以观察到一些特定的缓解 但在非小细胞肺癌中 还为时过早

今天其中一种化合物正在 联合抗 PD-1 进行扩展队列研究 所以我们将看看 这一类庞大的化合物是否会带来证据 因为那也许 正是 Treg 也可能靶向的 我必须告诉你有一个名单 最近我刚读过其

中列出的 20 种潜在的抗 CCR8 成分和 正在研发中的药物 但今天让我们聚焦 在我们有数据的地方 因为今天我们没有 CCR8 在肺癌中的数据

CTLA-4 有数据 我们有替西木单抗 我们有伊匹木单抗 我们知道它们的毒性 请记住 Jim Allison 在获得诺贝尔奖时所说的话 他确实告诉你 阻断 PD-1/PD-L1 是不一样的 因为在这里你关注的是 免疫反应的 效应期 这意味着你需要 具备免疫识别能力 但同时要重新激活 功能失调的肿瘤特异性 T 细胞 使其恢复活性 当你靶向 CTLA-4 时 正处于 T 细胞活化阶段 从而形成能够 识别癌细胞的 T 细胞库 扩展并多样化 T细胞库 你甚至可以拓宽它 为后续治疗方案 提供潜在选择 当然 CTLA-4 相关的部分机制 与 Treg 有关 因为阻断 CTLA-4 意味着 也会在全身 以及肿瘤微环境中耗竭 Treg

所以我们面临的挑战 是在全身耗竭 Treg 的 同时不产生太多副作用 而且我们知道 伊匹木单抗和替西木单抗的副作用 这使得我的许多同行 不愿使用它们 我们能否潜在地 尽量减少全身 Treg 的耗竭 并主要聚焦于 肿瘤微环境中的 Treg 耗竭呢 这就是今天 我想与你们分享的内容

因为考虑到在后线使用 CTLA-4 来拓宽 T 细胞库 我们已经尝试过并且失败了 在耐药时添加 CTLA-4 考虑到这种拓宽 需要一个治疗窗 必须能够充分暴露 免疫系统 使其接受足够的 CTLA-4 阻断 以重新激活 T 细胞库 以及免疫反应 而且很可能在今天 因为这个治疗窗 或者仅仅因为这个策略 目前我们还没有关于伊匹木单抗 以及各种 CTLA-4 联合方案 在抗 PD-1/抗 PD-L1 耐药后的情况的数据 所以我们需要新的策略 这就是 gotistobart 的用武之地

正如我所说 靶向CTLA-4的主要障碍 是免疫相关不良事件 当将 CTLA-4 与 PD-1/PD-L1 联用时 会出现严重的毒性反应 而且自伊匹木单抗 开发以来我们就知道这种毒性 请记住在黑色素瘤的早期 我们使用的是高剂量伊匹木单抗 10 毫克每千克 现在我们已经清楚其作用机制

因此，我想介绍 一种靶向 CTLA-4 的免疫疗法 该疗法再次旨在 清除 Treg 细胞 并利用 pH 敏感性参数 这意味着这种抗体 在微环境中的 pH 值 不同情况下会 表现出不同的作用 因为如你所知 肿瘤的 pH 值 与全身水平完全不同 在这里你将能够 在这张图上看到 这将导致 CTLA-4 的回收 它在全身水平 与肿瘤水平是不同的

早期内体中的 pH 敏感结合 是保留 CTLA-4 检查点 所必需的 以便能够完全耗竭 Treg 在肿瘤微环境中 然而，在全身水平 内体循环不会发生 这意味着无法实现 全身范围内的 Treg 细胞完全耗尽 至少在治疗窗 方面允许 扩大你的治疗窗 并给予更多这种抗 CTLA-4 在全身水平毒性更低 而在肿瘤水平毒性更高 从而真正实现 剂量的提升 这并不意味着 它没有毒性 但你将拥有 更好的治疗窗 保护全身水平 同时在肿瘤部位 更加集中和高效地发挥作用

推测 gotistobart 如何起作用 它选择性地耗竭 肿瘤浸润 Treg 在肿瘤微环境中 我们知道晚期鳞状 小细胞肺癌具有侵袭性 并且具有相对较高的 Treg 丰度,正如我最初所说 所以这是一个很好的靶向肿瘤 而关键的三期临床试验 正在进行中 以评估和确证 该策略在鳞状细胞癌中 是可行的且有效的

这里有一些 你可以看到的监管里程碑 包括中国 NMPA 的 突破性疗法认定 以及今年美国 FDA 的 快速通道和罕见病药物设计认可

这再次说明了 gotistobart 的作用机制 它是一种 pH 敏感的抗 CTLA-4 它优化了 细胞内的解离 保留了 CTLA-4 的回收 并特别增强了 Treg 耗竭 在肿瘤微环境中 所以这就是主要在肿瘤微环境中 进行的回收和 Treg 耗竭

这是一项一期试验 Gotistobart 被用于单药治疗 还记得我的表格吗 还记得我告诉过你多少遍 免疫治疗后免疫治疗无效吗 所以这些就是 gotistobart 在免疫治疗后 凭借这种pH依赖机制的数据 因此后线治疗的 缓解率是 22% 这里一半的患者 具有鳞状组织学特征 所以这依然远高于 我们通常描述的多西他赛 而且我觉得瀑布图 非常令人印象深刻 相比于 那些荒谬的缓解率 你能观察到的 使用伊匹木单抗或替西木单抗 甚至抗 PD-1 或 PD-L1 在相同情况下的表现 如果你看蜘蛛图 有趣的是 其中一些缓解的持久性 这真的很有希望,对吧

就游泳者图而言 当然,这些患者 之前曾暴露于 各种治疗,对吧 PD-L1 CTLA-4 抑制剂 TIGIT 抑制剂 你甚至能看到一些西曲伐替尼 因此可以看出 一些反应和耐受性 在先前暴露 或多次接受治疗的情况下 仍会有所体现 这正是我们提出 “好吧，让我们尝试用 gotistobart 单药治疗 来替代多西他赛”的依据 以证明在受控条件下 可以克服多西他赛的治疗效果

这是 PRESERVE-003 试验 在这里你可以看到 这些患者已经接受了铂类 接受了免疫治疗 在这种情况下他们被随机分配 接受 gotistobart 或多西他赛 有两个阶段 第一阶段是剂量优化阶段 其中 gotistobart 以两种不同剂量使用 但已经为了初步信号 与多西他赛进行比较 并将患者按 1:1:1 随机分配接受 两种剂量的 gotistobart 或多西他赛 当然 一旦这第一阶段通过 并达到当前状态后 我们就进入正式的三期 gotistobart 的对照试验 6 毫克每千克 联合两次负荷剂量对比多西他赛

所以我想向你们展示 关于第一阶段的所有细节 在这两个阶段中 分层因素是组织学 鳞状对比非鳞状 脑转移（是或否）无症状脑转移 是否纳入本研究 疾病进展状态以及病灶部位 主要终点是总生存期 当然也会评估 反应率、PFS 并且这将是盲态的 由一组放射科医生 进行独立审查

基本上我将聚焦于第一阶段 正如你在手稿中 可以看到的同样的 聚焦于这一进一步的开发 是聚焦于鳞状细胞癌 因为当时仍仅限于 第一期的鳞状组织学 且活动程度有限 持续性不强

所以这就是我们目前的进展 我们有非鳞状亚组 120 名患者在别处有描述 但今天我想聚焦于 鳞状细胞癌的这一 未满足的需求 你可以看到 87 名患者 正在接受这一剂量治疗 即 6 毫克每千克的剂量 配合两次给药 之后将继续使用更低剂量 这是患者分布情况 关于患者 他们具有鳞状组织学特征 所以他们大多数是吸烟者 既往或目前吸烟 就 PD-L1 表达而言 你可以看到这里呈现的 是 PD-L1 的常规平衡状态 但有相当一部分患者 没有进行 PD-L1 检测 但要记住我们无论怎样 都已经处于后线治疗 这并不太重要 在这些患者中发现 有 13% 存在脑转移 所有患者均接受过 既往铂类治疗和既往免疫治疗 其中 80% 的患者 是同时接受这些治疗的 当然也有一些患者 在 PD-L1 高表达时 先接受了免疫治疗 然后接受化疗

这是第一张非常有趣的幻灯片 显示在化疗和 IO 治疗后 鳞状细胞癌的缓解率为 20% 而多西他赛的标准缓解率 仅为 4% 至 5% 迄今为止的系列研究显示 缓解率在 5% 到 10% 之间 我们大致处于 多西他赛的常规缓解率范围内 Gotistobart 取得了 非常令人期待的 20% 缓解率

对我来说最令人兴奋的 是这种策略的持久性 中位缓解持续时间 被描述为 11 个月 当你观察蜘蛛图时 这在视觉上非常明显 而多西他赛为 3.8 个月

甚至更有趣的是 使用多西他赛时 12 个月的 PFS 率可达 25% 而使用 gotistobart 时 一年后的 PFS 率仅为 0% 当你观察中位 PFS 时 因为曲线存在交叉 可能在这一点上不太明显 但你可以看到在后续阶段 平台期出现在 gotistobart 组内 这里的风险比为 0.69 请记住 PFS 是次要终点

主要终点是总生存期 这里的中位总生存期 为 18.5 个月 而多西他赛为十个月 导致风险比为 0.56 且具有显著性的*P*值

重要的是，我们目前的 随访时间 超过两年 使得这些数据在时间上相当稳定 并且之后不会有显著变化

此外，毒性方面也值得关注。当然 由于治疗窗 以及我们希望在 肿瘤微环境中 增加对 CTLA-4 的抑制作用 多西他赛和 gotistobart 仍可能 引发三度或更严重的毒性反应 顺便说一句，有趣的是 两个治疗组的不良反应 比例大致相同 导致约 13% 的患者 因治疗相关副作用而中断治疗 而多西他赛则为 5% 所以，我们仍然需要 注意毒性并管理它们 七名患者占 15% 接受了 gotistobart 治疗超过 12 个月

从毒性来看 多西他赛属于化疗相关性副作用 Gotistobart 是免疫相关的 当然还有我们所知道的胃肠道毒性 AST/ALT 升高 以及其他疲劳和皮疹 这些正是 CTLA-4 抑制 所引起的常见症状 请记住 这主要是低级别毒性 而某些特定的 非常众所周知的毒性 可以是三级及以上 这里用深蓝色标出 以结肠炎和肝功能指标异常 在这里占主导地位 所以这是一个我们非常熟悉的特征 但其疗效相比我们所知 是一个增量的提升

在使用 gotistobart 的 三名或以上患者中 出现的与免疫相关的不良反应 如本幻灯片所示 包括腹泻、结肠炎和转氨酶升高 这就是为什么 密切监测是至关重要的 特别是对于结肠炎 当然还有肺部疾病 这类患者存在 免疫介导性肺部疾病 可导致肺炎或 ILD 在 6.7% 的患者中发生 但极为罕见的是出现三级严重程度 当然 这必须在 患者的随访中加以考虑

因此，在中位随访 25 个月后 中位总生存期为 18.5 个月 使用 gotistobart 对比多西他赛的十个月 导致了一个显著的风险比 0.56 使用 gotistobart 的 缓解更为持久 中位缓解持续时间 达到惊人的 11 个月 而对照组为 3.8 个月 使用 gotistobart 的 12 个月 PFS 率为 25% 而多西他赛为 0% Gotistobart 的安全性特征 与 CTLA-4 抑制 以及在全身水平耗竭 T 细胞和 Treg 相一致 但可能由于 在肿瘤微环境中 Treg 耗竭 的疗效显著增强 从而带来了这一疗效结果 数据表明 其独特的作用机制 使患者能够耐受 这种高剂量 并且凭借这一作用机制 实现了治疗疗效

试验的关键第二阶段的 入组人数已达到目标 现在我们正期待 着观察这些数据如何成熟 并且可能在全局层面确认 gotistobart 的疗效

就前景而言，对我来说 有一点非常重要的是要讲 我已经参与过许多 这类试验 尽管有充分的理论依据 我们仍不得不为患者和 整个医学界面对一次又一次的失败 所以今天能有这样的结果 意味着在特定的 未满足需求方面 即鳞状细胞癌 生存率几乎翻了一倍 这确实令人非常振奋 所以我非常期待看到 PRESERVE-003 临床三期正式阶段的结果 以了解 gotistobart 药物的进一步发展情况 有了这样的结果 医学界将会毫无疑问地 接受它 管理 CTLA-4 的毒性 是我们非常熟悉的 因为黑色素瘤 也因为一些 非小细胞肺癌的数据 如果这得到确凿的证实 我们将非常乐意使用它

至此 我们将结束今天的活动 非常感谢大家的聆听 感谢你们的参与 以及你们对本次报告 的悉心关注