



NSCLC 免疫治疗的未来： 靶向肿瘤微环境

来自 touchEXPERT OPINIONS 的实践帮助

如希望了解更多信息, 请访问

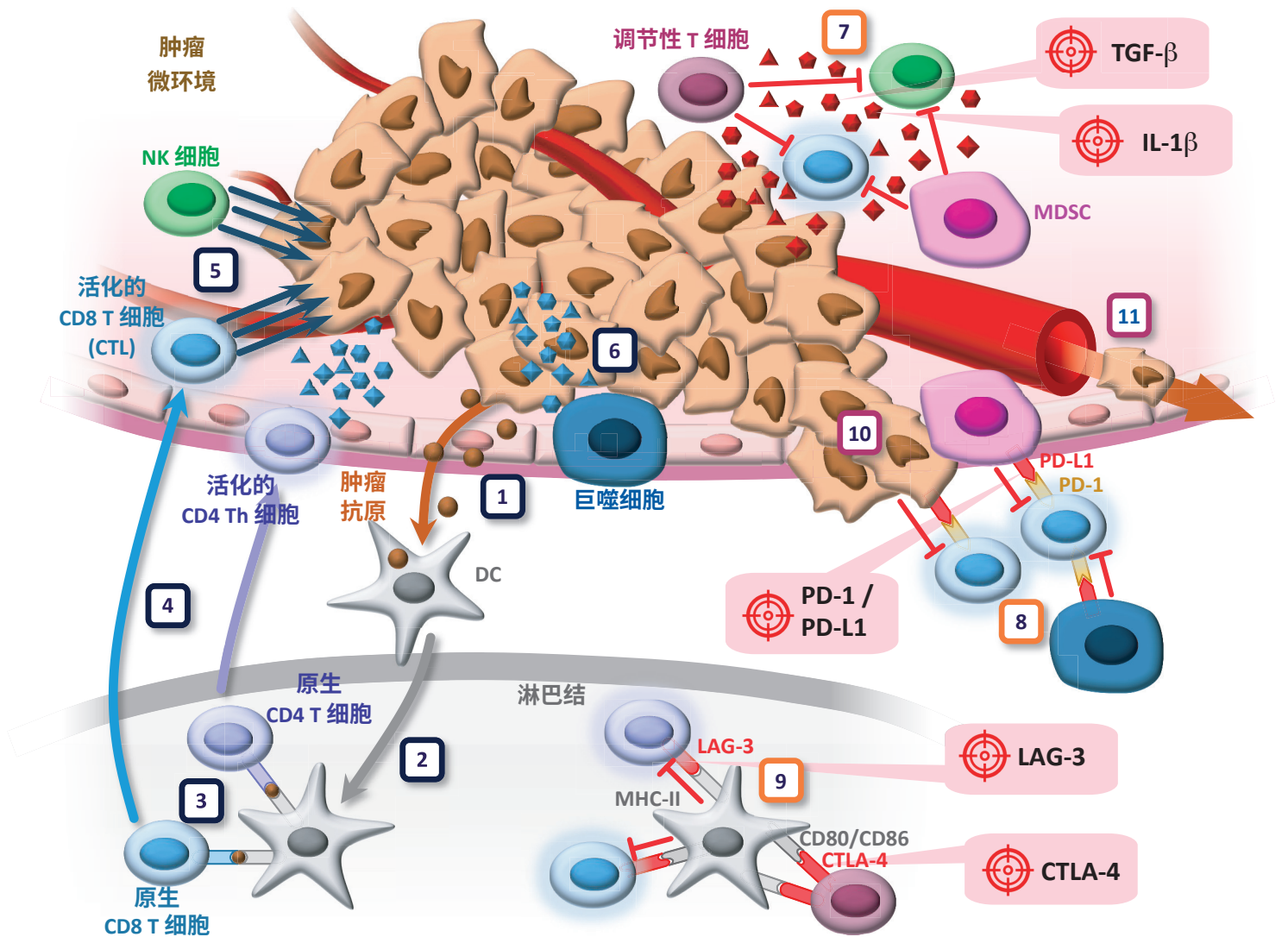
www.touchrespiratory.com/cme-education/immunotherapy-for-non-small-cell-lung-cancer

肿瘤微环境与免疫治疗

急性炎症和
抗肿瘤免疫

慢性炎症
和免疫逃逸

侵袭性和
转移性疾病



1. 肿瘤抗原从癌细胞中释放出来, 并被树突细胞或其他抗原提呈细胞吞噬
2. 树突状细胞迁移到引流淋巴结
3. 原生 CD4 和 CD8 T 细胞的抗原呈递和启动
4. 活化的淋巴细胞迁移到肿瘤微环境
5. 抗肿瘤免疫反应:
 - CD4 Th 细胞释放炎症细胞因子
 - CTL 和 NK 细胞的溶细胞活性
6. 巨噬细胞释放炎症细胞因子

7. 肿瘤微环境中的细胞释放炎症和免疫抑制细胞因子, 包括 Treg 和 MDSC, 从而抑制 CTL 和 NK 细胞的活性
8. PD-1/PD-L1 介导的 CTL 活性抑制
9. CTLA-4 和 LAG-3 介导的 CD4 和 CD8 T 细胞抑制作用

10. 邻近组织的肿瘤浸润
11. 转移性肿瘤表型



肿瘤
细胞



急性
炎症细胞因子



慢性炎症细胞
因子

缩写词

CD, 集群的分化; CTL, 细胞毒性 T 淋巴细胞; CTLA-4, 细胞毒性 T 淋巴细胞抗原-4; DC, 树突细胞; IL-1 β , 白介素-1 β ; LAG-3, 淋巴细胞-激活基因3; MDSC, 骨髓来源抑制细胞; MHC, 主要组织相容性复合体; NK, 自然杀伤细胞; PD-1, 程序性死亡受体-1; PD-L1, 细胞程序性死亡-配体1; TGF- β , 转化生长因子 β ; Th, T 辅助细胞; Treg, 调节性 T 细胞。

参考

- Quail DF, Joyce JA, 《癌症自然评论》, 2017: 海报。
- Quail DF, Joyce JA, 《自然医学》, 2013;19:1423-37。
- Kim HC, Choi C-M, 《结核菌呼吸系统疾病》, 2020; 83:14-9。
- Pio R 等, 《免疫学前沿》, 2019;10:774。

NSCLC 的免疫治疗策略

细胞相关的靶向目标

PD-L1/PD-1 联合和 CTLA-4 阻断

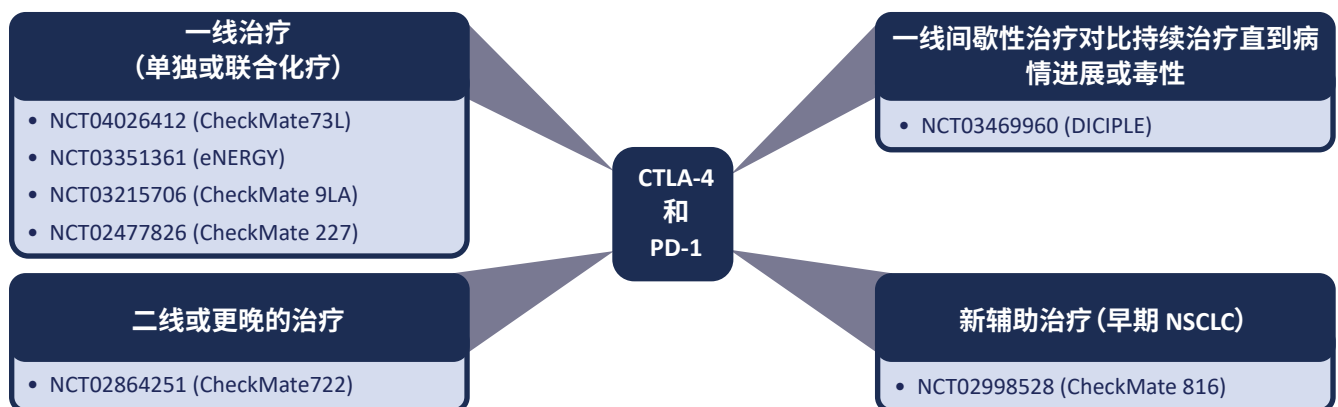
生物学和基本原理

- 肿瘤细胞上调 PD-L1 以回应 IFN- γ 。PD-L1 结合 T 细胞上的 PD-1 导致 T 细胞凋亡、失能和衰竭¹⁻³
- CTLA-4 由 Treg 表达, 并且可由 T 细胞上调。CTLA-4 可抑制对感染和肿瘤的免疫反应。³

临床数据⁴ - NCT02477826 (CheckMate227)



正在进行的临床试验 - 纳武利尤单抗联合易普利姆玛 (伊匹单抗) 治疗非小细胞肺癌的 III 期临床试验

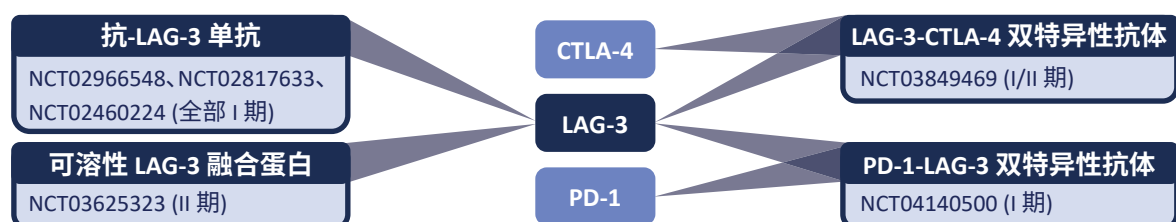


LAG-3 阻滞

生物学和基本原理

- LAG-3 在 Treg 和失能 CD4 Th 细胞上表达, 与 MHC II 类结合, 并抑制 CD4 T 细胞⁵
- NSCLC 中 TIL 上的 LAG-3 表达升高与 PD-1/PD-L1 轴阻滞不敏感有关⁶

正在进行的临床试验 - 实体肿瘤的 LAG-3 阻滞



NSCLC 的免疫治疗策略

可溶性靶向目标

IL-1 β 阻滞

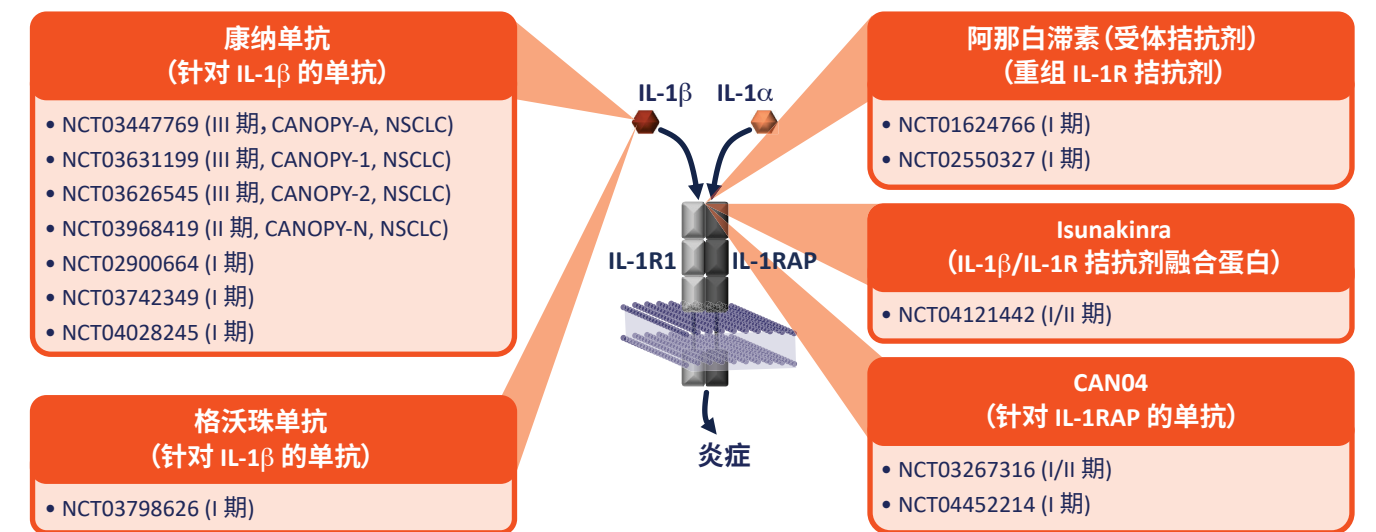
生物学和基本原理

- IL-1 β 的过度表达有助于免疫逃逸、血管生成和转移前表型的发展⁷

临床数据⁸ - NCT01327846 (CANTOS)



正在进行的临床试验 - 实体肿瘤的 IL-1 阻滞



TGF- β 阻滞

生物学和基本原理

- 在肿瘤微环境下的 TGF- β 信号传导是对 PD-1/PD-L1 阻塞反应不良的决定因素。⁹
- 在小鼠模型中, TGF- β 和 PD-L1 的阻滞可诱导较强的抗肿瘤免疫能力和肿瘤消退¹⁰

正在进行的临床试验 -- NSCLC 的 TGF- β 阻滞



缩写词

Ab, 抗体; CD, 集群的分化; CI, 置信区间; CTLA-4, 细胞毒性 T 淋巴细胞抗原-4; HR, 危险比率; hsCRP, 高敏 C 反应蛋白; IFN- γ , 干扰素伽玛; IL-1 α , 白介素-1 α ; IL-1 β , 白介素-1 β ; IL-1R, 白介素-1 受体; IL-1R1, 白介素-1 受体 1; IL-1RAP, 白介素-1 受体辅助蛋白; LAG-3, 淋巴细胞激活基因 3; mAb, 单克隆抗体; MHC, 主要组织相容性复合体; NSCLC, 非小细胞肺癌; OS 总生存期; PD-1, 程序性死亡受体-1; PD-L1, 细胞程序性死亡-配体1; TGF- β , 转化生长因子; TGF- β RII, 转化生长因子受体 II; Th, T 辅助细胞; TIL, 肿瘤浸润淋巴细胞; Treg, 调节性 T 细胞。

参考

1. Pio R 等,《免疫学前沿》, 2019;10:774。
2. Zou W 等,《科学转化医学》, 2016;8:328rv4。
3. Seidel JA 等,《肿瘤学前沿》, 2018;8:1–14。
4. Hellmann MD 等,《新英格兰医学期刊》, 2019;381:2020–3。
5. He Y 等,《癌症科学》, 2016;107:1193–7。
6. Datar IJ 等,《临床癌症研究》, 2019;25:4663–73。
7. Garon EB 等,《胸肺肿瘤期刊临床研究报告》, 2020;1:100001。
8. Ridker PM 等,《柳叶刀》, 2017;390:1833–42。
9. Ganesh K, Massagué J,《免疫》, 2018;48:626–8。
10. Mariathasan S 等,《自然》, 2018;554:544–48。

标识符列出的临床试验, 网址: [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (评估日期: 2020 年 9 月 01 日)。

由本实践帮助所提供的指导并非旨在直接影响病人的护理。临床医生在考虑手术程序、药物或本文所包括的其他诊断或治疗过程之前, 应始终评估患者的病情、可能的禁忌证, 并查阅任何相关的制造商产品信息或其他权威机构的建议。

我们的实践帮助覆盖的内容不构成对任何产品或用途的暗示认可。touchRESPIRATORY 不能保证任何信息的准确性、充分性或完整性, 也不会对任何错误或遗漏负责。