

细说晚期肾癌的靶向与免疫治疗

▲北京大学肿瘤医院 郭军



郭军 教授

晚期肾癌的治疗近十年来快速发展，靶向治疗、免疫治疗先后取得显著突破。美国FDA批准了9项靶向药物以及1项PD-1单抗用于晚期肾癌的治疗，使得晚期肾癌的治疗获得极大的改善。

靶向治疗地位仍将不可替代

晚期肾癌的治疗未来十年仍将以靶向药物治疗为主，虽然免疫治疗所占的比重越来越高。但考虑到单药治疗的药物经济学以及靶向药物对低危患者卓越的疗效，靶向治疗短期内仍然不会被免疫治疗所取代。但对于中高危患者，一线就选择免疫治疗的可能性在逐步增强，但几个新的靶

向药物也依然会分去半壁江山。

卡博替尼作为抗VEGFR、MET、AXL的酪氨酸激酶抑制剂，较以往TKI制剂具有更多的作用靶点，METEOR研究证实卡博替尼用于晚期肾癌二三线治疗的疗效，因此将其前移用于晚期肾癌一线治疗具有很大的潜力。

2017年公布了卡博替尼与舒尼替尼对

照用于晚期肾癌中高危患者一线治疗的II期临床研究，结果显示，与舒尼替尼治疗相比，两组获得的无进展生存PFS为8.2个月与5.6个月（HR=0.66，P=0.012），统计学具有显著差异。次要研究终点方面，两组总生存分别为30.3个月与21.8个月（HR=0.80），两组客观有效率为46%与18%。基于该项临床研究，

美国FDA批准卡博替尼用于中高危晚期肾癌的一线治疗，使得中高危患者的治疗有了更多的选择。

晚期非透明细胞肾癌的靶向治疗较透明细胞癌效果差，其中最常见的是乳头状肾细胞癌，其最重要的突变是MET突变，占15%~21%。

因此针对MET突变的靶向治疗是其探索

方向之一，2017年美国临床肿瘤学杂志报告了一项高选择性MET抑制剂Savolitinib用于晚期乳头状肾癌的单臂多中心II期临床研究，结果显示，109例患者中，MET基因突变占40%，客观有效率为18%，中位PFS为6.2个月，均显著优于非MET突变患者，为探索非透明细胞癌的靶向治疗提供了参考。

免疫治疗：重点研究思路

随着以NIVO单抗为代表的免疫治疗被批准用于晚期肾癌二线治疗后，免疫治疗联合靶向药物及免疫药物联合免疫药物，包括PD-1/PD-L1单抗联合CTLA-4单抗、免疫检查点抑制剂与疫苗、靶向药物的联合研究，已成为晚期肾癌临床研究的重点方向。

1 PD-1 单抗联合 CTLA-4 单抗

2016年ESMO大会开始陆续报告了相应研究，一项NIVO单抗联合伊匹单抗（IPI）用于晚期肾癌一线治疗的2期临床研究（Checkmate 016），入组患者均为肾透明细胞癌，两组不同剂量患者的客观有效率均达到40%以上，完全缓解率达到10.6%，PFS为7.7~9.4个月，OS达到32个月。

2017年ESMO大会公布了Checkmate 214研究结果，患者按照1:1随机分至免疫联合组（NIVO单抗3mg/kg+IPI单抗1mg/kg，每3周1次，共4次，随后予以NIVO单抗3mg/kg，每2周1次，维持治疗）和舒尼替尼对照组（50mg/d，标准4/2方案给药），全部研究共计入组1070例患者，

其中IMDC（国际转移肾癌数据库联盟）评分为中高危及低危患者分别为847例与249例。

研究结果显示，中高危人群免疫联合组与舒尼替尼对照组客观有效率分别为42%和27%（P<0.0001），中位PFS分别为11.6个月和8.4个月（P=0.0031，HR=0.82），免疫联合组患者中位OS未达到，显著高于舒尼替尼对照组。

而根据PD-L1表达水平对中高危人群发现PD-L1≥1%的患者，免疫联合组的ORR率显著高于舒尼替尼对照组（58%与22%），中位PFS分别为22.8个月与5.9个月，具有显著统计学差异。而PD-L1<1%的患者免疫联合的ORR率同样显著高于舒尼替尼对照组（37%

与28%），但中位PFS分别为11个月与10.4个月，无统计学差异。

次要终点方面，ITT人群的免疫联合治疗组与舒尼替尼治疗组的客观有效率为39%和32%（P=0.0191），中位PFS分别为12.4个月与12.3个月（P=0.8498），中位OS分别为未达到与32.9个月（P=0.0003），而IMDC评分预后低危人群中，NIVO单抗与IPI单抗联合治疗组与舒尼替尼对照组的ORR分别为29%和52%（P=0.0002），中位PFS分别为15.3个月和25.1个月（P<0.0001）。NIVO与IPI单抗联合治疗组的3~5级不良反应患者报道的生活质量，免疫联合治疗组要优于舒尼替尼对照组。

3 PD-1/L1 单抗联合抗血管 TKI 靶向药物

目前晚期肾癌一线主要仍然是应用抗血管TKI制剂，因此PD-1/L1单抗联合TKI制剂更具有意义。

2016年ESMO大会报告了一项Pembrolizumab联合阿昔

替尼的Ib期研究，在初步入组的52例患者中，71.2%的患者达到客观缓解，94%的患者肿瘤缩小。因此免疫治疗联合TKI药物值得关注。

2017年ASCO大会公布了PD-L1单抗

Avelumab联合阿昔替尼Ib期临床研究，入组55例患者，依然保持了较高的客观有效率，达到60%。

2017年度ESMO会议报告了Pembrolizumab单抗联合仑伐替尼

2 PD-L1 单抗联合贝伐珠单抗

2017年初ASCO-GU及2017年6月美国临床肿瘤学年会公布了PD-L1单抗Atezolizumab联合贝伐珠单抗用于晚期肾癌一线治疗的2期临床研究（IMmotion 150研究），这是一项将Atezolizumab与贝伐珠单抗联合与单药Atezolizumab、单药舒尼替尼进行比较用于晚期肾癌一线治疗的II期研究。入组的患者随机接受三组治疗，分别为Atezolizumab 1200mg q3w+贝伐珠单抗 15mg/kg，q3w、Atezolizumab 1200mg，q3w、舒尼替尼 50mg，QD 4/2方案给药治疗，其中接受Atezolizumab或舒尼替尼单药治疗的患者进展后可交叉进入Atezolizumab联合贝伐珠单抗治疗组，研究同时检测肿瘤浸润性免疫细胞（TIL）PD-L1的表达。

结果显示，研究意

向治疗人群305例，其中PD-L1阳性表达患者共计164例，三组患者疾病特征基本一致，研究的中位随访时间20.7个月，ITT人群分析中联合治疗组与舒尼替尼单药治疗组的PFS时间分别为11.7个月与8.4个月（HR=1.0，P=0.982），Atezolizumab单药组与舒尼替尼单药组间PFS时间分别为6.1个月与8.4个月（HR=1.19，P=0.358）。而在PD-L1表达阳性患者人群中，联合给药与舒尼替尼单药治疗的PFS时间分别为14.7个月与7.8个月（HR=0.64，P=0.095），Atezolizumab单药与舒尼替尼治疗PFS时间分别为5.5个月与7.8个月（HR=1.03，P=0.917）。

因此初步结果显示PD-L1单抗联合贝伐单抗的治疗与目前标准舒尼替尼单药结果类似。

到83%。

目前这些研究都已经开展了后续与舒尼替尼对照用于晚期肾癌一线治疗的3期临床研究，可能会回答是否优于现有一线舒尼替尼靶向治疗。

点评

靶向与免疫治疗序贯与联合将是未来方向

晚期肾癌的一线治疗，目前仍然以抗血管生成的TKI靶向药物为主，但随着PD-1联合CTLA-4单抗与舒尼替尼对照，以及PD-L1单抗Atezolizumab联合贝伐珠单抗与舒尼替尼对照用于晚期肾癌一线治疗的3期临床试验结果相继揭晓并获得阳性结果，后续多项PD-1/L1单抗联合阿昔替尼或仑伐替尼的II期临床试验也取得令人瞩目的疗效，III期临床试验正在进行当中。晚期肾癌的一线治疗格局将会被打破，免疫治疗成为不可或缺的角色，晚期肾癌的一线治疗逐渐走向靶向与免疫联合的时代。

随着晚期肾癌治疗选择的增多，如何选择治疗药物序贯以及何时应用联合将是未来研究的重点。对于生物学行为较好的患者来说，2018年NCCN指南已经将密切随访观察作为首选治疗，而对于中高危患者，NIVO联合伊匹单抗以及卡博替尼成为首选。目前这两项已经公布的一线治疗3期临床研究，均已经证实PD-L1表达阳性患者获益，成为治疗选择的生物预测标记物。但这些研究尚不够完美，仍需要探索更好的生物标记物，用来指导晚期肾癌的治疗。