

·述评·

# 神经内分泌肿瘤免疫治疗研究进展

张盼盼 陆明 沈琳

北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部  
重点实验室 100142

通信作者:沈琳, Email:linshenpku@163.com

**【摘要】** 神经内分泌肿瘤(NEN)是少见的异质性肿瘤,不同病理类型、分化程度、分级和分期的NEN治疗和转归差异较大。晚期NEN可供选择的药物较少,目前尚缺乏有效治疗手段。免疫治疗是近几年肿瘤治疗领域最重要的突破,免疫检查点抑制剂在多个实体瘤中显示出较好疗效。免疫治疗在NEN中的探索研究结果显示,免疫单药治疗NEN的疗效有限,对于部分选择性人群可以考虑应用。与免疫治疗效果相关的生物标志物包括PD-L1表达、肿瘤突变负荷高(TMB-H)和微卫星高度不稳定/错配修复缺陷(MSI-H/dMMR)等。抗CTLA-4联合PD-1/PD-L1抑制剂、免疫联合靶向治疗或细胞毒药物在NEN患者中取得了一定的疗效,值得进一步探讨其获益人群。

**【关键词】** 神经内分泌肿瘤; 免疫治疗; 抗血管生成药物; 生物标志物

**基金项目:** 北京市属医学科研院所公益发展改革试点项目(京医研2019-1)

## Advances in immunotherapy for neuroendocrine neoplasms

Zhang Panpan, Lu Ming, Shen Lin

Department of Oncology, Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education), Peking University Cancer Hospital &amp; Institute, Beijing 100142, China

Corresponding author: Shen Lin, Email: linshenpku@163.com

**【Abstract】** Neuroendocrine neoplasms (NEN) is a rare and heterogeneous tumor. Different pathologic morphology, differentiation, grade and clinical stages of the tumors had various treatment and prognosis. Patients with recurrent or metastatic NEN have limited treatment options and poor prognosis. In recent years, PD-1 pathway blockade has become integral components of disease management for many cancers. Immunotherapy is being explored in NEN. Studies have shown that the efficacy of immune monotherapy in NEN is limited, and it can be considered for selected patients. Biomarkers for predicting efficacy of immunotherapy include PD-L1 expression, TMB-H, MSI-H/dMMR, etc. Combined regimens of anti-CTLA-4 and anti-PD-1/PD-L1 inhibitors, and immune checkpoint inhibitor combined with anti-angiogenic drugs or chemotherapy are promising in patients with NEN, and it is worthwhile to further explore of the responding populations.

**【Key words】** Neuroendocrine neoplasm; Immunotherapy; Anti-angiogenic drugs; Biomarker

**Fund program:** Third Round of Public Welfare Development and Reform Pilot Projects of Beijing Municipal Medical Research Institutes (Beijing Medical Research Institute, 2019-1)

神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasm, NEN)是起源于神经内分泌细胞和肽能神经元的一类具有高度异质性的肿瘤<sup>[1]</sup>。在美国监测、流行病学和

最终结果(surveillance epidemiology and end result, SEER)数据库中,NEN发病率已上升至7/10万,胃肠胰NEN(gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasm,

DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20210627-00247

收稿日期 2021-06-27 本文编辑 万晓梅

引用本文:张盼盼,陆明,沈琳.神经内分泌肿瘤免疫治疗研究进展[J].中华胃肠外科杂志,2021,24(10):861-866. DOI:10.3760/cma.j.cn.441530-20210627-00247.



GEP-NEN)发病率为 3/10 万~4/10 万<sup>[2]</sup>。一线治疗进展后的 NEN 患者预后差,治疗方案有限,疾病发展迅速。NEN 包括分化好的神经内分泌瘤(neuroendocrine tumor, NET)和低分化的神经内分泌癌(neuroendocrine carcinoma, NEC)。NET 进展相对较慢,舒尼替尼和依维莫司等靶向药物用于二线 NET 患者可延长无进展生存时间(progression free survival, PFS),但有效率低。NEC 在生物学特征上与小细胞肺癌相似,表现为疾病进展迅速和对铂类化疗药物具有较高的敏感性。依托泊苷联合铂类药物是 NEC 当前标准一线治疗方案。但是,与小细胞肺癌不同,NEC 在二线后的治疗选择尚无标准方案,这类一线治疗失败的患者预后很差。

程序性死亡因子(programmed death 1, PD-1)是一种正常细胞表达的免疫抑制分子,通过与免疫细胞表面表达的程序性死亡分子配体 1(programmed death 1 ligand, PD-L1)特异性结合,阻止免疫细胞活化杀伤正常细胞。但是,某些恶性肿瘤细胞表面也会过表达 PD-1,从而抑制免疫 T 细胞的功能,造成肿瘤的免疫逃逸<sup>[3]</sup>。PD-1/PD-L1 抑制剂可以阻断肿瘤细胞与 T 细胞之间的受体配体特异性结合,使 T 细胞能识别肿瘤细胞,并促进细胞凋亡<sup>[4,5]</sup>。近年来,免疫检查点抑制剂已彻底改变了多种实体瘤的治疗模式,包括 PD-1 抑制剂纳武利尤单抗单药治疗三线小细胞肺癌、PD-L1 抑制剂阿特珠单抗联合化疗一线治疗小细胞肺癌<sup>[6-7]</sup>。Checkmate 032 研究探索了不同剂量的纳武利尤单抗与伊匹木单抗联合方案在广泛期小细胞肺癌二线及二线后治疗的疗效,109 例接受纳武利尤单抗治疗患者的疾病客观缓解率(objective response rate, ORR)、PFS 和总体生存率(overall survival, OS)分别为 11.9%、1.4 个月和 5.6 个月<sup>[8]</sup>。PD-1 抑制剂帕博利珠单抗在 Merkel 细胞癌中获得较好的疗效,一项二期临床试验显示,26 例患者的 ORR 达到 56%,疾病缓解时间 2.2~9.9 个月,6 个月 PFS 的比例为 67%<sup>[9]</sup>。在 PD-L1 抑制剂 Avelumab 治疗 Merkel 细胞癌的二期临床研究中,88 例患者的 ORR 为 33%,74% 的患者疾病缓解持续时间超过 1 年<sup>[10]</sup>。这些研究提示,免疫治疗在 NEN 领域值得探索。本文归纳整理免疫治疗在 NEN 患者中开展的各项研究,阐述这类药物在 NEN 诊疗中发挥的作用。

#### 一、神经内分泌肿瘤的免疫单药治疗

Keynote-028 研究是一项评估 PD-1 抑制剂帕博

利珠单抗用于 PD-L1 阳性实体瘤的 I B 期研究,结果显示:帕博利珠单抗可以客观缓解类癌和胰腺 NET,两者 ORR 分别为 12%(3/25)和 6.3%(1/16)<sup>[11]</sup>。Keynote-158 研究采用帕博利珠单抗治疗经标准治疗失败的分化好的 NET<sup>[12]</sup>。在 107 例接受治疗的患者中,40.2% 患者入组前接受过三线以上治疗,15.9% 的患者表达 PD-L1,ORR 仅为 3.7%,只有 4 例部分缓解(partial response, PR),包括 3 例胰腺 NET,1 例直肠 NET,且均为 PD-L1 阴性,中位 PFS 为 4.1 个月,6 个月的 PFS 率为 39.3%,中位 OS 为 24.2 个月。治疗相关的 3 级以上不良反应发生率为 21.5%;最常见的不良反应是乏力(22.4%)和腹泻(13.1%)<sup>[12]</sup>。2018 年欧洲神经内分泌肿瘤学会(European Neuroendocrine Tumor Society, ENETS)公布 PD-1 单抗 PDR001 的二期多中心临床试验,在 86 例 GEP-NEN 患者中,NET 和 NEC 患者的 ORR 分别为 7.4% 和 4.8%<sup>[13]</sup>。NET001 II A 期研究采用 PD-L1 抑制剂 Avelumab,纳入既往抗肿瘤治疗最多不超过二线的、分化差的 NEC,主要研究终点为 ORR;共入组 10 例患者,9 例为胃肠道来源,1 例来源于肺,其中 34% 的患者既往接受了二线治疗,中位 Ki-67 指数达 87%;ORR 为 0,6 个月的疾病控制率(disease control rate, DCR)为 22%,中位 PFS 和 OS 分别为 3 个月和 5 个月;主要的治疗相关不良反应为恶心和乏力(33%)<sup>[14]</sup>。由此可见,免疫治疗单药在 NEN 中疗效不佳,但安全性可控。

北京肿瘤医院报道了关于特瑞普利单抗在标准治疗失败的晚期转移性、Ki-67 指数 $\geq 10\%$ 的 NEN 患者疗效、安全性和生物标记物的 I B 期临床试验,40 例患者的 ORR 为 20%,DCR 为 35%,中位缓解持续时间(duration of response, DOR)为 15.2 个月,中位 PFS 为 2.5 个月,中位 OS 为 7.8 个月<sup>[15]</sup>。PD-L1 $\geq 10\%$  较 PD-L1 $< 10\%$  的 ORR 更高,分别为 50.0% 和 10.2% ( $P=0.019$ );肿瘤突变负荷(tumor mutational burden, TMB)高( $\geq 9.9$  muts/Mb)的患者疗效优于 TMB 低者,分别为 75.0% 和 16.1% ( $P=0.03$ )<sup>[15]</sup>。与治疗相关的、发生率超过 20% 的不良反应包括蛋白尿、谷丙转氨酶/谷草转氨酶升高、高血糖、直接胆红素升高、脂肪酶升高、瘙痒、肌酸激酶升高、贫血和乏力。以上数据提示,NEN 的免疫检查点抑制剂单药治疗的疗效有限,PD-L1 表达、TMB、肿瘤组织内免疫细胞浸润等与疗效具有一定相关性,联合治疗以提高疗效成为主要研究方向。

## 二、神经内分泌肿瘤的免疫联合治疗

1. 免疫检查点抑制剂联合抗血管生成药物: 免疫联合抗血管生成靶向药物已经显示出很好的治疗前景。有基础研究显示, 抗血管生成药物可以调节肿瘤微环境的免疫细胞(包括淋巴细胞和巨噬细胞等)功能, 改善免疫抑制状态, 从而增强免疫检查点抑制剂的疗效<sup>[16]</sup>。同时, 双重 PD-1 和 VEGFR-2 联合治疗可促进正常血管形成, 而且可增强抗肿瘤免疫应答<sup>[17]</sup>。2020 年美国癌症研究协会年会上, 北京肿瘤医院公布特瑞普利单抗与血管内皮细胞生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)/纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR)/集落刺激因子-1 受体(colony stimulating factor-1 receptor, CSF-1R)小分子酪氨酸激酶抑制剂索凡替尼联合治疗晚期实体瘤的一期临床研究结果, 特瑞普利单抗 240 mg 每 3 周 1 次, 索凡替尼按每日 200 mg、250 mg、300 mg 剂量爬坡, 入组 30 例患者中包括 NET 和 NEC 共 21 例, 可评估疗效者 16 例, ORR 为 44%, DCR 为 87.5%; 4 例 NET G2 患者, 3 例有效; 12 例 NEC 患者, 4 例有效; 主要不良反应为蛋白尿、高血压、胆红素升高和甲状腺功能减退等<sup>[18]</sup>。分析发现, 疗效与 PD-L1 是否表达无明确相关性; 每日 250 mg 索凡替尼联合特瑞普利单抗疗效最佳, 联合治疗相对于单药特瑞普利单抗 DCR 明显提高<sup>[18]</sup>。多中心多瘤种队列的二期临床临床研究已完成入组。2021 年 ASCO 公布的研究结果显示, 截至 2020 年 12 月 31 日, 21 例 NEC 患者入组并接受索凡替尼联合特瑞普利单抗治疗。在 20 例可评估的肿瘤患者中, 4 例 PR, 10 例疾病稳定(stable disease, SD), ORR 和 DCR 分别为 20% 和 70%, 中位 PFS 为 3.94 个月。33.3% 的患者发生了 3 级以上的治疗相关不良事件, 28.6% 和 19% 的患者因为不良事件停用索凡替尼或特瑞普利单抗<sup>[19]</sup>。

2020 年美国临床肿瘤学会胃肠肿瘤研讨会年会上, MD Anderson 肿瘤中心发表了 PD-L1 抑制剂阿特珠单抗联合贝伐珠单抗治疗 G1 和 G2 级 NET 的二期临床研究结果, 研究分为胰腺 NET 和胰腺外 NET 队列, 胰腺 NET 队列入组 20 例患者, 包括 G1 级 5 例、G2 级 15 例, ORR 为 20%, 中位 PFS 为 19.6 个月; 胰腺外 NET 队列入组 20 例患者, 包括 G1 级 7 例、G2 级 13 例, ORR 为 15%, 中位 PFS 为 14.9 个月<sup>[20]</sup>。这就提示, 免疫治疗联合抗血管生成药物对于分化好的 NET 有一定疗效。此外, 多项抗血管生成药物联

合免疫治疗正在研究中, 包括奥拉帕利联合 PD-L1 抑制剂度伐利尤单抗在 EGFR 突变的腺癌转化为小细胞肺癌和其他 NEN 的二期临床试验(NCT04538378)、卡博替尼联合伊匹木单抗和纳武利尤单抗治疗转移性 NEC 的二期临床试验(NCT04079712)、卡博替尼联合纳武利尤单抗治疗 NET(NCT04197310)等。在去化疗的治疗探索中, 抗血管生成药物通过解除 VEGF 对免疫微环境的负向调节过程, 充分发挥免疫药物的效能, 从而起到 1+1>2 的作用。目前仍需进一步探索如何基于分子标记物进行个体化选择。

2. 双免疫检查点抑制剂联合治疗: 虽然细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)抗体和 PD-1 或 PD-L1 抗体同为免疫检查点抑制剂, 但它们作用机制存在互补性: CTLA-4 抗体主要作用于 T 细胞发育的早期, 与起始 T 细胞表面上的 CTLA-4 结合后, 可解除抗原呈递细胞对 T 细胞的抑制, 间接促进 T 细胞的活化和增殖; 而 PD-1 抗体则主要在 T 细胞的效应阶段起作用, 阻断 PD-L1 与 PD-1 的结合。CA209-538 是澳洲开展的一项多中心非随机开放标签的二期临床试验, 旨在研究伊匹木单抗+纳武利尤单抗在少见消化道肿瘤、妇科肿瘤及 NEN 中的疗效<sup>[21]</sup>。该项研究纳入既往治疗失败的 29 例 NEN 患者, 包括 16 例 NET 和 13 例 NEC; 肺为主要来源部位(39%), 25% 为胰腺来源; ORR 为 24%, DCR 为 72%; 胰腺 NEN 中治疗有效的 3 例为 G3 级 NET 和 NEC, 支气管不典型类癌的有效率为 33%; 中位 PFS 和 OS 分别为 4.8 个月和 14.8 个月; 3、4 级以上免疫相关不良反应发生率为 34%<sup>[21]</sup>。该研究结果提示, 高级别 NEN 采用伊匹木单抗+纳武利尤单抗治疗的患者获益更多。另一项 CTLA-4 抑制剂伊匹木单抗联合 PD-1 抑制剂纳武利尤单抗治疗罕见肿瘤的二期篮子试验(SWOG DART S1609 研究)已发表非胰腺来源 NEN 队列数据, 32 例接受治疗的患者均为既往经二线以上治疗失败, 其中 18 例为低分化 NEC; 胃肠来源 15 例, 肺来源 6 例, 总体 ORR 为 25%(1 例 CR), NEC 的 ORR 为 44%(8/18), 而 NET 无有效病例; 6 个月 PFS 率为 31%, 中位 OS 为 11 个月; 最常见的不良反应为甲状腺功能减退(31%)、乏力(28%)和恶心(28%); 最常见的 3、4 级免疫相关不良反应为丙氨酸氨基转移酶升高(9%)<sup>[22]</sup>。这项研究被 2020 年 NCCN 神经内分泌肿瘤指南引用作为 2B 类证据, 推

荐伊匹木单抗+纳武利尤单抗用于治疗化疗后进展的肺外非胰腺分化差的 NEC。

除此之外,CTLA-4 抗体联合 PD-L1 抗体在 NEN 的治疗也有研究报道。2020 年欧洲临床肿瘤协会(European Society for Medical Oncology, ESMO)年会公布的前瞻性二期 DUNE 试验探索了 CTLA-4 抑制剂曲美木单抗联合 PD-L1 抑制剂伐利尤单抗用于标准治疗失败的 NEN 的疗效<sup>[23]</sup>。这项试验包括 4 个队列:肺类癌/不典型类癌、G1 和 G2 级 GI-NET、G1 和 G2 级胰腺 NET、G3 级 GEP-NEN;共纳入 123 例患者,肺 NET、GI-NET 和胰腺 NET 的 9 个月 DCR 分别为 7.4%、32.3% 和 25%,G3 期 GEP-NEN 队列 9 个月时的 OS 为 36.1%;按照 irRECIST 标准评估的客观缓解率(irORR),肺 NET、GI-NET、胰腺 NET 和 G3 级 GEP-NEN 分别为 7.4%、0、6.3% 和 9.1%。肺类癌/不典型类癌队列的疗效与 PD-L1 表达有关,PD-L1 阳性患者的 irORR 为 16%,而阴性者为 0( $P=0.033$ )。中位 PFS:肺 NET 5.3 个月、胃肠 NET 8.0 个月、胰腺 NET 8.1 个月和 G3 级 GEP-NEN 2.5 个月;最常见的治疗相关不良反应包括乏力(43%)、腹泻(31.7%)、皮肤瘙痒(23.6%);主要的 3 级及以上不良反应为肝脏毒性(9.7%)和腹泻(6.5%)。因此,CTLA-4 单抗和 PD-L1 单抗双免疫检查点抑制剂联合治疗对于分化好的 NET 疗效有限,客观有效率较低,分化差 NEC 可能更值得进一步探讨。

3. 免疫检查点抑制剂联合化疗:免疫联合化疗具有多种协同机制,免疫检查点抑制剂在一线联合化学治疗非小细胞肺癌、胃癌和食管癌等多项临床试验中取得成功并推荐应用于临床。但是,免疫联合化疗在 NEC 中的结果不尽人意。依托泊苷联合顺铂(EP)方案是小细胞肺癌的标准一线治疗方案,免疫联合化疗在小细胞肺癌中公布了试验结果。Impower133 是一项全球性一/三期双盲、随机、安慰剂对照试验,将 403 例初治的广泛期小细胞肺癌患者随机等比分组,分别给予 PD-L1 抑制剂阿特珠单抗+EP 方案 4 个周期诱导化疗,序贯阿特珠单抗维持治疗(201 例)或 EP 方案+安慰剂治疗(202 例),序贯安慰剂维持治疗<sup>[24]</sup>。该研究结果显示,阿特珠单抗延长 OS 2 个月(12.3 个月比 10.3 个月, $P=0.007$ ),两组中位 PFS 分别为 5.2 个月和 4.3 个月( $P=0.02$ ),尽管研究取得阳性结果,但整体获益比较低<sup>[24]</sup>。

2021 年 ASCO 公布一项二期双臂临床研究,纳入一线化疗失败的肺外分化差的 NEC 患者(不包括

Merkel 细胞癌),采用帕博利珠单抗单药和联合研究者选择的化疗方案(包括伊立替康单药或者紫杉醇单药)治疗,免疫单药组和联合化疗组分别为 14 例和 22 例,联合治疗组的 ORR 仅 9%,中位 PFS、OS 分别为 2 个月、4 个月<sup>[25]</sup>。提示免疫联合化疗在低分化 NEC 中的疗效有限,但研究样本量较少。目前,免疫检查点抑制剂联合化疗在 NEC 的临床试验也正在进行,包括旨在探索转移性小细胞肺癌或低分化 NEC 的纳武利尤单抗联合替莫唑胺方案(NCT03728361)、纳武利尤单抗联合依托泊苷和卡铂方案一线治疗方案(NCT03980925)等,期待后续疗效结果和安全性数据。

### 三、预测免疫治疗疗效生物标记物

目前用于预测免疫检查点抑制剂治疗获益人群筛选的生物标记物主要包括:错配修复功能缺陷(deficient mismatch repair, dMMR)和(或)微卫星不稳定(microsatellite instability, MSI)的检测、TMB 和 PD-L1 表达等。2017 年一项包括 149 例高级 MSI(MSI-high, MSI-H)和(或)dMMR 的不同类型的实体瘤的多中心研究显示,帕博利珠单抗治疗的 ORR 为 39.6%,11 例 CR,48 例 PR。基于这项研究,美国食品药品监督管理局批准该药用于 MSI-H/dMMR 的晚期实体瘤患者的二线治疗<sup>[26]</sup>。但是,MSI-H/dMMR 在 NEN 中的发生率相对较低(3.6%)<sup>[27]</sup>。TMB 定义为每百万碱基中被检测出的体细胞基因编码错误、碱基替换、基因插入或缺失错误的总数。虽然 TMB 是新的预测因子,但检测的基因选择对计算肿瘤突变负荷存在影响<sup>[28]</sup>。另外,不同瘤种之间的 TMB 存在显著差异,其阳性界值的规定仍存在争议<sup>[29]</sup>。Keynote-158 是一项多中心、多队列、非随机、开放标签试验,在多种实体瘤的晚期患者中评估帕博利珠单抗的抗肿瘤活性,2019 年 ESMO 公布 751 例患者评估 TMB,99 例 tTMB-H(TMB $\geq$ 10 个突变/Mb),占总体人群 13.5%,非 TMB-H 患者的 ORR 仅 6.7%,而 TMB-H 患者 ORR 可达 30.3%,其中 85 例 NET 患者,TMB-H 和非 TMB-H 的 ORR 分别为 40%(2/5)和 1.25%(1/80)<sup>[30]</sup>。

NEN 应用 SP142 抗体免疫组化方法的 PD-L1 表达率为 8.3%(16/193),而小细胞肺癌的 PD-L1 表达为 13.3%(10/75)<sup>[31]</sup>。然而,小细胞肺癌的两项 PD-1 单抗临床试验中关于标记物的探索存在不同的结果:CheckMate032 研究采用 Dako 28-8 mAb 检测 PD-L1 的表达,在非随机队列中有 116 例患者进行了 PD-L1 检测,21 例(18%)患者 PD-L1 阳性,但免疫治疗效

果与 PD-L1 表达状态无关<sup>[8]</sup>；而 KeyNote-158 研究采用 Dako 22C3mAb 检测 PD-L1 的表达,结果表明:PD-L1 表达情况能够筛选出部分从帕博利珠单抗治疗中获益的小细胞肺癌<sup>[32]</sup>。不同研究中的 PD-L1 检测方法及分界值不一致,肿瘤细胞和(或)免疫细胞上 PD-L1 的表达水平与免疫治疗效果之间的相关性存在差异<sup>[33-34]</sup>。因此,目前研究证实的分子标志物预测效率仍不满意,其他用于预测 PD-1 抗体疗效的标记物包括:外周血循环肿瘤 DNA、T 细胞受体库、免疫细胞亚群变化、肿瘤细胞  $\beta$ -catenin 通路异常活化、PD-1 抗体耐药转录组信号等,但研究样本量小,临床实践中还需要更具预测价值免疫治疗标志物来指导治疗。想要突破上述瓶颈,深入研究免疫微环境和探索新型标记物是至关重要的任务。

#### 四、总结和展望

NEN 是一类少见且复杂的肿瘤,一线治疗失败后的患者预后较差,治疗选择有限。免疫检查点抑制剂单药有效率低,疾病控制时间短,仅对于部分选择性人群可能有效。联合治疗方面,免疫检查点抑制剂单药与抗血管生成药物联合应用显示出一定优势,具有较好的应用前景。双免疫联合治疗对高级别非胰腺 NEC 具有一定疗效,可以考虑常规治疗进展后选择应用,鼓励开展相关临床研究。免疫联合化疗或生长抑素类似物等联合模式能否最终改善患者预后,以及如何选择最佳联合治疗方案尚待更多研究证实。此外,双免疫联合抗血管生成药物也是值得探索的方向。高 TMB(high TMB, TMB-H)、PD-L1 和 MSI-H/dMMR 已被证实为免疫治疗获益人群筛选的生物标记物,但整体预测效率欠佳。精准的分子分型和免疫监测是寻找联合预测治疗效果和不良反应标志物的必经之路。

免疫抑制剂治疗肿瘤不同于传统的治疗方法,抗肿瘤免疫应答通过持续识别和记忆肿瘤抗原,随时间不断增强和扩大<sup>[35]</sup>。免疫治疗的特点是持久应答且起效慢,甚至可能出现假性进展或超进展。很多患者之所以对免疫治疗无效,是因为肿瘤免疫微环境中免疫抑制发挥重要作用。只有少部分肿瘤可采用 PD-1/PD-L1 通路来抑制免疫,而其他肿瘤则用另外的分子通路或机制来逃逸免疫反应的攻击,而我们对此又知之甚少。因此,需要整合 NEN 参与免疫治疗患者的基因突变类型、T 细胞调控相关因子和通路,采取多维度、立体和动态的标志物组合,才能提高标志物的预测疗效作用,揭示 PD-1

抗体治疗的分子机制和产生耐药的原因,未来指导 NEN 免疫治疗的临床实践。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参 考 文 献

- [1] Niederle MB, Hackl M, Kaserer K, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: the current incidence and staging based on the WHO and European Neuroendocrine Tumour Society classification: an analysis based on prospectively collected parameters [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2010, 17(4): 909-918. DOI:10.1677/ERC-10-0152.
- [2] Dasari A, Shen C, Halperin D, et al. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States [J]. *JAMA Oncol*, 2017, 3(10): 1335-1342. DOI:10.1001/jamaoncol.2017.0589.
- [3] Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy [J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(4): 252-264. DOI: 10.1038/nrc3239.
- [4] Blank C, Brown I, Peterson AC, et al. PD-L1/B7H-1 inhibits the effector phase of tumor rejection by T cell receptor (TCR) transgenic CD8+ T cells [J]. *Cancer Res*, 2004, 64(3): 1140-1145. DOI:10.1158/0008-5472.can-03-3259.
- [5] Okazaki T, Honjo T. PD-1 and PD-1 ligands: from discovery to clinical application [J]. *Int Immunol*, 2007, 19(7): 813-824. DOI: 10.1093/intimm/dxm057.
- [6] Ready N, Farago AF, de Braud F, et al. Third-line nivolumab monotherapy in recurrent SCLC: CheckMate 032 [J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(2): 237-244. DOI:10.1016/j.jtho.2018.10.003.
- [7] Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, et al. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(23): 2220-2229. DOI: 10.1056/NEJMoa1809064.
- [8] Antonia SJ, López-Martin JA, Bendell J, et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(7): 883-895. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30098-5.
- [9] Nghiem PT, Bhatia S, Lipson EJ, et al. PD-1 blockade with pembrolizumab in advanced merkel-cell carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(26): 2542-2552. DOI:10.1056/NEJMoa1603702.
- [10] Kaufman HL, Russell JS, Hamid O, et al. Updated efficacy of avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma after  $\geq 1$  year of follow-up: JAVELIN Merkel 200, a phase 2 clinical trial [J]. *J Immunother Cancer*, 2018, 6(1): 7. DOI:10.1186/s40425-017-0310-x.
- [11] Mehnert JM, Bergsland E, O'Neil BH, et al. Pembrolizumab for the treatment of programmed death-ligand 1-positive advanced carcinoid or pancreatic neuroendocrine tumors: results from the KEYNOTE-028 study [J]. *Cancer*, 2020, 126(13): 3021-3030. DOI:10.1002/encr.32883.
- [12] Strosberg J, Mizuno N, Doi T, et al. Efficacy and safety of

- pembrolizumab in previously treated advanced neuroendocrine tumors: results from the phase II KEYNOTE-158 study[J]. *Clin Cancer Res*, 2020,26(9):2124-2130. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-19-3014.
- [13] Yao J, Strosberg J, Fazio N et al. 13080 Activity & safety of spartalizumab (PDR001) in patients (pts) with advanced neuroendocrine tumors (NET) of pancreatic (Pan), gastrointestinal (GI), or thoracic (T) origin, & gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinoma (GEP NEC) who have progressed on prior treatment (Tx) [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29 Suppl8: mdy293.001.
- [14] Ma ZY, Gong YF, Zhuang HK, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors: a review of serum biomarkers, staging, and management [J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(19):2305-2322. DOI: 10.3748/wjg.v26.i19.2305.
- [15] Lu M, Zhang P, Zhang Y, et al. Efficacy, safety, and biomarkers of toripalimab in patients with recurrent or metastatic neuroendocrine neoplasms: a multiple-center phase Ib trial [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(10):2337-2345. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-19-4000.
- [16] Yang J, Yan J, Liu B. Targeting VEGF/VEGFR to modulate antitumor immunity [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 978. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00978.
- [17] Shigeta K, Datta M, Hato T, et al. Dual programmed death receptor - 1 and vascular endothelial growth factor receptor - 2 blockade promotes vascular normalization and enhances antitumor immune responses in hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatology*, 2020, 71(4): 1247-1261. DOI:10.1002/hep.30889.
- [18] Baranwal VK, Negi N, Khurana P. Comparative transcriptomics of leaves of five mulberry accessions and cataloguing structural and expression variants for future prospects[J]. *PLoS One*, 2021, 16(7):e0252246. DOI:10.1371/journal.pone.0252246.
- [19] Shen L, Yu X, Lu M, et al. Surufatinib in combination with toripalimab in patients with advanced neuroendocrine carcinoma: Results from a multicenter, open-label, single-arm, phase II trial [C]. Chicago: American Society of Clinical Oncology Annual Meeting, 2021.
- [20] Halperin DM, Liu S, Dasari A, et al. A phase II trial of atezolizumab and bevacizumab in patients with advanced, progressive neuroendocrine tumors (NETs) [C]. Chicago: American Society of Clinical Oncology Annual Meeting, 2020.
- [21] Klein O, Kee D, Markman B, et al. Immunotherapy of ipilimumab and nivolumab in patients with advanced neuroendocrine tumors: a subgroup analysis of the CA209-538 clinical trial for rare cancers[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(17): 4454-4459. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-20-0621.
- [22] Patel SP, Othus M, Chae YK, et al. A Phase II basket trial of dual anti-CTLA-4 and anti-PD-1 blockade in rare tumors (DART SWOG 1609) in patients with nonpancreatic neuroendocrine tumors [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(10): 2290-2296. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3356.
- [23] Serna G, Ruiz - Pace F, Hernando J, et al. Fusobacterium nucleatum persistence and risk of recurrence after preoperative treatment in locally advanced rectal cancer [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(10):1366-1375. DOI:10.1016/j.annonc.2020.06.003.
- [24] Liu SV, Reck M, Mansfield AS, et al. Updated overall survival and PD-L1 subgroup analysis of patients with extensive-stage small-cell lung cancer treated with atezolizumab, carboplatin, and etoposide (IMpower133)[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(6):619-630. DOI:10.1200/JCO.20.01055.
- [25] Chan JA, Raj NP, Aggarwal RR, et al. Phase II study of pembrolizumab - based therapy in previously treated extrapulmonary poorly differentiated neuroendocrine carcinomas: results of Part B (pembrolizumab+ chemotherapy)[C]. American Society of Clinical Oncology Annual Meeting, Chicago: 2021.
- [26] Lemery S, Keegan P, Pazdur R. First FDA approval agnostic of cancer site - when a biomarker defines the indication [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(15):1409-1412. DOI:10.1056/NEJMp1709968.
- [27] Vanderwalde A, Spetzler D, Xiao N, et al. Microsatellite instability status determined by next-generation sequencing and compared with PD-L1 and tumor mutational burden in 11, 348 patients [J]. *Cancer Med*, 2018, 7(3): 746-756. DOI:10.1002/cam4.1372.
- [28] Chalmers ZR, Connelly CF, Fabrizio D, et al. Analysis of 100,000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutational burden [J]. *Genome Med*, 2017, 9(1): 34. DOI: 10.1186/s13073-017-0424-2.
- [29] Yarchoan M, Hopkins A, Jaffee EM. Tumor mutational burden and response rate to PD-1 inhibition [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(25):2500-2501. DOI:10.1056/NEJMc1713444.
- [30] Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability / mismatch repair - deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(1):1-10. DOI:10.1200/JCO.19.02105.
- [31] Vanderwalde A, Spetzler D, Xiao N, et al. Microsatellite instability status determined by next-generation sequencing and compared with PD-L1 and tumor mutational burden in 11, 348 patients [J]. *Cancer Med*, 2018, 7(3): 746-756. DOI:10.1002/cam4.1372.
- [32] Chung HC, Piha-Paul SA, Lopez-Martin J, et al. Pembrolizumab after two or more lines of previous therapy in patients with recurrent or metastatic SCLC: results from the KEYNOTE-028 and KEYNOTE-158 studies [J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(4): 618-627. DOI:10.1016/j.jtho.2019.12.109.
- [33] Patel SP, Kurzrock R. PD - L1 Expression as a predictive biomarker in cancer immunotherapy [J]. *Mol Cancer Ther*, 2015, 14(4):847-856. DOI:10.1158/1535-7163.MCT-14-0983.
- [34] D'Incecco A, Andreozzi M, Ludovini V, et al. PD-1 and PD-L1 expression in molecularly selected non-small-cell lung cancer patients [J]. *Br J Cancer*, 2015, 112(1): 95-102. DOI: 10.1038/bjc.2014.555.
- [35] Roberts JA, Gonzalez RS, Das S, et al. Expression of PD-1 and PD-L1 in poorly differentiated neuroendocrine carcinomas of the digestive system: a potential target for anti-PD-1/PD-L1 therapy [J]. *Hum Pathol*, 2017, 70(10): 49-54. DOI:10.1016/j.humpath.2017.10.003.