

■ 免疫治疗评论



肿瘤免疫治疗时代即将来临!

北京大学肿瘤医院 郭军

从威廉·考利(William B. Coley)在19世纪末发现Coly's毒素用于肿瘤治疗,肿瘤免疫治疗历经了200多年终于在近3年多取得里程碑式的突破。针对免疫检查点(checkpoint)的抗体治疗,解除了肿瘤局部微环境的免疫抑制,使免疫杀伤细胞能够真正杀伤肿瘤细胞,在黑色素瘤、肺癌、肾癌、膀胱癌等多种肿瘤临床治疗上取得了近40年来肿瘤治疗史上的最大突破,成为了2015美国临床肿瘤学会(ASCO)年会上的“主旋律”。

亮点回顾

晚期黑色素瘤 免疫治疗在黑色素瘤领域最早的突破是CTLA-4单抗ipilimumab(IPI)延长了晚期黑色素瘤患者总生存;之后,研究者又在IPI治疗失败或未接受过IPI治疗患者中证实了PD-1单抗效果显著。今年ASCO年会研究的突破点在于:①PD-1单抗进入晚期黑色素瘤一线治疗,疗效优于CTLA-4抗体,单药有效率从10%提高到40%左右;②IPI联合PD-1抗体nivolumab(NIVO)优于单药,有效率提高到60%左右。与统治黑色素瘤长达30年的达卡巴嗪8%的有效率相比可谓是革命性的进步。

肺癌 非小细胞肺癌是最早从个体化靶向治疗获益的肿瘤之一,特别是肺腺癌。目前研究显示免疫治疗在肺鳞癌上更获益。2015年3月,美国食品与药物管理局(FDA)批准了NIVO治疗铂类失败后的晚期肺鳞癌患者,并被引入美国国立综合癌症网络(NCCN)诊治指南。其依据来自一项PD-1单抗二线治疗晚期肺鳞癌的III期研究结果(已在今年ASCO会议上被公布),无论是有效率、总生存还是副反应都明显优于现行标准治疗方案多西他赛。可以说,免疫疗法正在逐渐改变肺癌治疗模式。

尿路上皮癌、肝癌、胃癌和结直肠癌 今年ASCO

会议上公布了PD-1单抗在这些常被认为免疫治疗不敏感瘤种上的早期结果,发现对于反复难治的患者,虽然PD-1单抗有效率不如其他瘤种,但一旦有效,维持时间较长,值得进一步探索;特别是对以往PD-1单抗治疗多以失败告终的结直肠癌,一项II期临床研究发现MMR(基因错配修复)突变的结直肠癌可能对免疫治疗更敏感。

问题和未来方向

1. 联合治疗的疗效虽然优于单药,但费用高出近4倍! 将患者分组可能解决这一问题,PD-L1高表达患者单药与联合用药疗效相当,使用PD-1单抗单药就已经足够;对于PD-L1低表达的患者,联合用药可能更有前景。

2. 联合组副作用明显高于单药组,未来需要关注在保证联合用药效果的同时减少副作用,使用免疫抑制剂或提高PD-1单抗的用量等。

3. IPI应该不是PD-1单抗最佳的联合伙伴,从免疫学基础研究入手,寻找PD-1单抗最佳的联合伙伴是未来最炙手可热的研究方向。

4. 寻找PD-1单抗疗效预测因子。目前PD-L1仍不是最佳的生物标志物,在这方面还需要大量基础研究,而这有可能为寻找PD-1单抗的最佳联合伙伴带来帮助。

免疫治疗

摘要号 7502

KEYNOTE-028 初步结果：pembrolizumab 用于广泛期SCLC 显示抗肿瘤活性且耐受性良好

KEYNOTE-028 是一项正在进行的 pembrolizumab (Pembro) 治疗PD-L1 阳性晚期实体瘤的多队列 I_b 期研究，每两周1次给予 Pembro 10 mg/kg 直至2年或疾病进展或出现不可接受的毒性反应。在既往基于铂类治疗后仍进展的PD-L1 阳性小细胞肺癌(SCLC) 16例患者中，Pembro 耐受性良好，9例(53%)出现药物相关性不良反应(DRAE)，1例患者出现≥3级 DRAE，未出现由于DRAE所致的治疗相关性死亡或治疗中断；Pembro 也显示出令人鼓舞的抗肿瘤活性，4例(25%)部分应答，1例(7%)疾病稳定，疾病控制率达到31%，治疗16周以上的所有应答者均表现为应答继续。该SCLC 队列仍在纳入之中。

■ 外国专家点评·摘要号 7502

小细胞肺癌免疫治疗“闪烁”一丝希望

——PD-L1 作为生物标志物或不可行

美国耶鲁癌症中心的 Roy S. Herbst 教授在现场点评中提到，SCLC 是肺癌中第3常见的组织学类型，每年导致28000例患者死亡，位居癌症死亡第7位；70%的SCLC 患者表现为广泛期病变；广泛期患者中位生存期为7~9个月，只有2%的患者生存5年。今年的ASCO大会上已有两项III期研究(CheckMate 057 和 CheckMate 017) 提示阻断PD1/PD-L1 通路在非小细胞肺癌(NSCLC) 中显示临床活性。KEYNOTE-001、012、013 研究已分别显示 Pembro 在多种肿瘤中表现临床活性，因此，Herbst 教授认为开展 Pembro 用于SCLC 的研究是合理的。在此项研究中，所有患者入组前至少接受过1次治疗，多数经过两次治疗，最终入组SCLC 队列的患者约占被筛查SCLC 患者的13%(查看讲者幻灯)，依据RECIST v1.1 标准，研究者评估的总有效率(ORR)为35%，且应答持续。

对于PD-L1 作为预测疗效的生物标志物，Herbst 教授认为还许多问题，包括肿瘤之间以及肿瘤内的异质性、

活检检测PD-L1 与治疗之间有一段间隔、原发与转移性疾病部位的不同以及所用抗体和染色方法的不同等，即使这些问题可以解决，接下来如何确定PD-L1 的阳性表达(切点值)也令人困惑，例如，哪些细胞表达PD-L1(免疫细胞、肿瘤细胞还是两者)、表达位置(细胞表面、细胞内、还是基质)、密度(“阳性”细胞百分比)以及分布(不均匀分布还是弥散性分布、分布在肿瘤细胞内还是其周围)等。

Herbst 教授借助当天上午会议发布的一项研究数据说明，在切除的NSCLC 标本中，PD-L1 表达存在异质性(一处为阴性，而另一处为阳性)，并且随检测使用的PD-L1 抗体的不同而有差异；他还通过一组未发表的数据说明PD-L1 的表达在SCLC 中更难以被检测到，阳性率低于NSCLC 并且不同病理医师间评判的一致性低。

因此，Herbst 教授在总结时表示，PD-L1 作为生物标志物可能并不可行，尤其是可能不适合用于研究纳入患者之时。



程颖

■ 中国专家点评·摘要号 7502

免疫靶向药物治疗 SCLC 进一步结果值得拭目以待

吉林省肿瘤医院 程颖

Pembrolizumab (MK-3475) 是美国食品与药物管理局 (FDA) 批准的首个 PD-1 单抗, 通过阻断 PD-1 与其配体 PD-L1 结合而促进肿瘤抗原特异性 T 细胞的增殖, 增强免疫, 从而杀伤肿瘤细胞, 目前被用于治疗不可切除或转移性黑色素瘤。KEYNOTE-028 研究报告了 pembrolizumab 治疗复发广泛期 (ES)-小细胞肺癌 (SCLC) 的初步结果, 虽然在数据分析时有 5 例患者还不能评价疗效, 但在已评价疗效的患者中有 4 例 (25%) 获得部分缓解 (PR), 1 例 (7%) 疾病稳定 (SD), 疾病控制率 (DCR) 达到了 31%, 且未发生严重毒副作用。这项 I_b 期研究的最大亮点是前瞻性地检测了所有患者肿瘤组织 PD-L1 的表达, 选择相对优势人群作为研究对象。研究中也观察到了免疫靶向药物较为强劲的持久缓解期, 在所有获得缓解的患者中, 治疗 16 周时仍持续缓解。该研究也为免疫靶向药物治疗 SCLC 提供了新证, 进一步研究结果也值得拭目以待。

免疫靶向治疗仍还有许多问题值得探索。首先, 目前缺乏预测和预后生物标志物来筛选优势人群, 虽然 PD-L1 被认为是最有潜力的生物标志物, 但 CheckMate 017 研究发现肿瘤中 PD-L1 的表达并不是疗效的预后或预测因素。免疫调控是非常复杂的网络, 抑制其中

一条免疫抑制通路可能会导致其他免疫抑制通路的激活, 因此, 其他的免疫通路分子能否作为免疫靶向治疗的预测标志物仍待研究。其次, 目前对于免疫检查点 (checkpoint) 分子的检测仍无统一标准, 未来需要确立标准检测方法、判读标准以及切点 (cut-off) 值等。再者, 免疫靶向药物对机体产生潜在的、获益的免疫应答是动态过程, 对外周血中 checkpoint 分子表达情况实现动态监测对于临床治疗或许有重要的指导意义。我们在今年的 ASCO 年会上也首次报告了 SCLC 患者外周血中 CTLA4、PD-1 和 PD-L1 的分布与临床意义, 并发现化疗前后 CD4+CD25+CTLA4+ 细胞的比例发生了改变, 提示其在预测疗效中有潜在价值, 虽然还需要扩大病例、验证检测方法的重复性, 明确其临床价值和可行性, 但也为以后的临床研究提供了参考。

最后, 对于肺癌患者, checkpoint 抑制剂能否用于一线治疗、一线治疗时给药时机如何选择、能否与化疗药物或靶向药物联合应用、联合用药后毒性能否耐受、不同复发类型的患者接受免疫靶向治疗是否有差异等这些问题仍不明朗。所以, 未来探索免疫靶向治疗的预测标志物从而筛选获益人群、开展更多联合治疗模式的临床研究对于肺癌的治疗具有重要意义。

摘要号 LBA 109

非鳞非小细胞肺癌免疫治疗受“青睐”

Ⅲ期 CheckMate 057 比较了 nivolumab (NIVO) 和多西他赛 (DOC) 在非鳞非小细胞肺癌中的疗效。既往含铂双药化疗后进展的患者被随机分入 NIVO 组 (292 例) 和 DOC 组 (290 例)。主要终点是总生存 (OS), 次要终点是客观有效率 (ORR) 及无进展生存 (PFS)。与 DOC 组相比, NIVO 组 OS 期 (12.2 个月对 9.4 个月) 和 ORR (19% 对 12%) 显著改善。PD1 配体 PD-L1 表达与 NIVO 获益相关。3~4 级药物相关不良反应发生于 10% NIVO 组患者和 54% DOC 组患者。



胡毅

■ 外国专家点评·摘要号 LBA 109

Nivolumab 或可成为既往治疗进展的非鳞非小细胞肺癌新的标准治疗

美国耶鲁医学院 Herbst 教授在现场点评中称, nivolumab 是否将成为既往治疗进展的非鳞非小细胞肺癌新的标准治疗? 回答“是”。因为, CheckMate 057 是一个获得阳性结果的Ⅲ期随机对照研

究, 为既往治疗后进展患者确立了新的治疗标准; 治疗在特定人群中的疗效持续时间非常长; 药物毒性明显优于多西他赛。但是研究设计和结果还不足以支持 PD-L1 表达应用于患者筛选。

■ 中国专家点评·摘要号 LBA 109

规范 PD-L1 判读标准是后续研究的重点之一

中国人民解放军总医院肿瘤内科 胡毅

肿瘤微环境中 T 细胞的数量和活性受到抑制是导致形成局部免疫抑制微环境的主要原因。CTLA-4、PD-1 是 T 细胞活性相关的关键免疫检查点, 其中 PD-1 抑制活化 T 细胞的免疫应答, 其配体 PDL-1 和 PDL-2 长时间地暴露于抗原并介导 T 细胞抑制作用, PD-1 单抗通过阻断免疫抑制来改善局部的免疫状态。

Checkmate 057 研究展示了 PD-1 单抗在非鳞非小细胞肺癌中的疗效不错, 提高二线治疗 4 个月左右的 OS, 1 年的 PFS 率也提高了 11%。与肺鳞癌结果不同, 亚组分析中非鳞非小细胞肺癌的治疗反应与 PD-L1 是否表达相关, 但与表达水平无关, 只要存在 PD-L1 的表达 ($\geq 1\%$), PD1 单抗就能为患者带来优于化疗的获益。目前 PD-L1 的表达采用免疫组化检测进行判读, 判读结果受到组织、抗体的影响, PD-L1 本身就存在胞膜染色和胞

质染色的区别, 这就提醒我们明确规范的判读标准以及准确的切点 (cut-off) 值将是后续研究的一个重点。

另一个与鳞癌不同的地方是, 在非鳞非小细胞肺癌中, 特别是针对 PD-L1 低表达的患者, 无论是 PFS 还是 OS, 生存曲线均存在交叉的情况, 究其原因可能与不同反应的亚组人群、免疫治疗的延迟反应等相关, 但不容忽视的是化疗的影响。对于非鳞非小细胞肺癌特别是腺癌患者而言, 化疗能够给部分患者带来早期的快速获益, 而免疫治疗的反应周期相对较长, 鳞癌对化疗的敏感性差于腺癌, 所以接受化疗的非鳞患者在早期表现出一定的优势而鳞癌患者则没有这种优势。无论是鳞癌还是非鳞非小细胞肺癌, 免疫检查点抑制剂都带来了明显的临床获益, 但这并不是免疫治疗的终点, 还存在很多未知的问题, 后续还需要进一步细化获益人群及联合治疗策略。

摘要号 LBA 1

双免疫治疗黑色素瘤的Ⅲ期研究效果显著

这项多中心Ⅲ期临床研究证实, nivolumab (NIVO)+ ipilimumab (IPI) 和 NIVO 单药治疗黑色素瘤的临床活性大于 IPI 单药, 而两种免疫靶向药物的活性具有协同作用。研究共纳入 594 例初治晚期黑色素瘤患者, 以 1:1:1 入联合治疗组 [NIVO 1 mg/kg Q2W+ IPI 3 mg/kg Q3W (4 次用药), 随后 NIVO 3 mg/kg Q2W 维持]、NIVO 单药组 (3 mg/kg Q2W + 安慰剂) 和 IPI 单药组 [3 mg/kg Q3W (4 次用药)+安慰剂], 直至疾病进展或不可耐受的毒性。本次报告了主要终点无进展生存 (PFS), 而另一个主要终点总生存 (OS) 仍在随诊中。次要终点为客观缓解率 (ORR)。在至少随诊 9 个月后, 与 IPI 单药组相比, 联合治疗组和 NIVO 单药组均显著改善 PFS 期 (11.5 个月对 6.9 个月对 2.9 个月, $P < 0.00001$), 并提高 ORR ($P < 0.00001$)。药物相关不良反应发生率分别为 55.0% (联合)、16.3% (NIVO) 和 27.3% (IPI)。3 组患者因药物不良反应导致的停药分别占 36.4%、7.7% 和 14.8%, 单药组各有 1 例药物相关死亡。



■ 外国专家点评·摘要号 LBA 1

PD-L1 作为生物标志物用于临床为时尚早

美国乔治敦大学 Michael P. Atkins 博士在现场点评中提到, NIVO 和 Pembrolizumab (Pembro) 是两个新型的抗程序性死亡分子 1 (PD-1) 药物, 在临床使用中应该如何选择? 根据现有的临床研究, 从用法、ORR、不良反应、生存数据等角度分析, 两者没有明确的疗效或毒性的差别, 因此治疗决策在更大程度上取决于治疗计划、市场、花费、使用经验以及生物标志物预测等。

在毒性方面, 与单药比较, NIVO+IPI 联合用药毒性明显增加, 但处于可控范围, 无治疗相关死亡, 且不影响药物使用疗效。

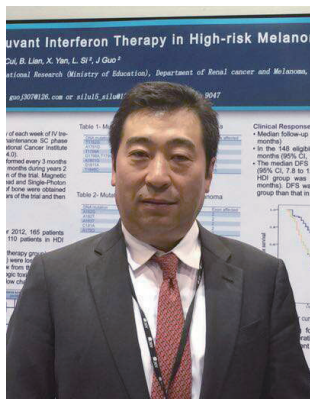
在疗效方面, 可以得出以下结论: NIVO > IPI, NIVO+IPI > IPI, NIVO + IPI 可能大于 NIVO。

对于疗效的预测, PD-L1 (PD-1 配体) 是一个比较“弱”的生物标志

物。一方面, PD-L1 测量比较复杂、效果并不理想, 而且方法众多, 之间不具可比性; 另一方面, PD-L1 表达低、存在肿瘤异质性, 而且易于被诱导表达。事实上, 在此研究中, 2/3 的 NIVO 单药治疗有效的患者并未被检查出 PD-L1 表达。因此, PD-L1 作为生物标志物用于临床, 还需要更加标准化和精细化, 目前为时尚早。

在没有恰当生物标志物的情况下, 药物使用可能主要基于临床经验, 对于追求疗效、同时能耐受毒性的患者, 可以考虑使用 NIVO+IPI; 而 NIVO/ Pembro 单药则适于难于耐受毒性的患者。

此外, 需要继续关注潜在的生物标志物, 例如肿瘤侵犯边缘的 CD8 T 细胞和 PD-L1 表达、肿瘤中的 T 细胞克隆、突变负担等。



郭军

■ 中国专家点评·摘要号 LBA 1

黑色素瘤免疫治疗再获突破

北京大学肿瘤医院 郭军

这项研究虽然在黑色素瘤中进行，但是带有普遍意义。在黑色素瘤领域，免疫治疗近年来取得了越来越令人关注的突破性进展。最早的突破是CTLA-4单抗 ipilimumab (IPI) 延长了晚期黑色素瘤的总生存；之后，研究者又在 IPI 治疗失败或未接受过 IPI 治疗 (IPI naive) 的患者中，证实 PD-1 抗体效果显著；在今年美国临床肿瘤学会 (ASCO) 年会上的突破点表现在：① PD-1 抗体进入晚期黑色素瘤一线治疗，比 CTLA-4 抗体疗效更优；② IPI 联合 PD-1 抗体 NIVO，效果优于单药。这项 III 期临床研究得到了令人惊叹的结果。联合组有效率明显优于 IPI 单药，达到 57.6%，PFS 期 11.5 个月，OS 尚未达到。须知，在中国，黑色素瘤化疗有效率只有 7%，PFS 期只有 1.4 个月。我非常期待明年 ASCO 年会上可能公布的 OS 结果。

我同意讨论者的观点。根据现有证据，无论是 nivolumab (NIVO) 还是 pembrolizumab (Pembro)，都应该被推荐为黑色素瘤的一线治疗，IPI 单药用于晚期黑色素瘤一线治疗可能已经退出了历史舞台。

NIVO 与 Pembro 的对比目前还没有最终的结论，两个都很有效。抗 PD-1 联合 IPI 治疗取得更高反应率和更长的 PFS 期，特别是对 PD-L1 阳性表达 < 5%

的患者，联合组明显高于 NIVO 组，当然 NIVO 组也高于 IPI 组。基于这一结果，我个人感觉，未来可能对晚期黑色素瘤治疗分组，PD-L1 高表达患者单用 NIVO 或 Pembro 就已经足够，另外从医疗花费层面而言，单药比联合用药节省近 1/5 的费用，且疗效相当；对于 PD-L1 低表达的患者，联合组疗效明显高于单药组，所以对于 PD-L1 低表达患者而言，联合用药还是有前景的。

本次年会上公布的两项 NIVO 联合 IPI 治疗黑色素瘤的研究结果在毒副作用方面都比较严重，联合组明显高于单药组，3~4 级毒副作用比例为 55%，36.4% 患者因治疗相关副作用停药。因此，未来需要关注在保证联合用药效果的同时减少副作用，使用免疫抑制剂或提高 NIVO 和 Pembro 的用量等；第二个方向是寻找敏感患者，目前 PD-L1 仍然不是最佳的生物标志物来预测 PD-1 抗体单药或联合治疗的疗效，在这方面还需要大量基础研究，而基础研究正是需要我国研究者努力去做的工作。

同时，这项研究的一个重要意义在于，其结果可能会影响其他肿瘤的治疗。目前针对肺癌、乳腺癌、结直肠癌、肾癌的免疫治疗研究都已开展，抗 CTLA-4、抗 PD-1 先后用于治疗黑色素瘤以外的患者已经取得部分成果。