
NEJM:高TMB的晚期NSCLC一线双免疫联合治疗有生存获益

作者：writer 来源：本站

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/523.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

2018年5月12日讯，PD-1单抗联合化疗已被证实可以延长晚期非小细胞肺癌(NSCLC)生存，但双免疫联合治疗在晚期NSCLC中的地位尚无结论。近期，III期研究CheckMate 227结果正式在NEJM杂志上公布，提示高肿瘤突变负荷(TMB)的晚期NSCLC人群一线接受nivolumab联合ipilimumab双免疫治疗，PFS显著优于化疗，且与PD-L1表达状态无关。本期邀请到福建省肿瘤医院胸部肿瘤内科十二区主任、CSCO免疫治疗专家委员会委员何志勇教授对该项研究进行点评。

研究目的

在I期临床试验中，nivolumab联合ipilimumab展示了显著的疗效，肿瘤突变负荷(TMB)也成为了潜在的疗效预测标志物。CheckMate 227为一项开放标签的III期临床研究，旨在探索双免疫联合方案(nivolumab联合ipilimumab)治疗高TMB(≥ 10 个突变/mb, mut/mb)晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的疗效。

研究方法

CheckMate 227研究入组既往未接受过化疗的晚期或复发NSCLC患者。研究共分为3个部分，其中第1部分的设计如下：

1a部分：PD-L1高表达($\geq 1\%$)的患者中，与化疗相比，nivolumab联合ipilimumab以及nivolumab单药治疗的疗效和安全性。

1b部分：PD-L1表达 $<1\%$ 的患者中，与化疗相比，nivolumab联合ipilimumab，以及nivolumab联合化疗的疗效和安全性。

在CheckMate 227研究开始之初，并未将TMB作为筛选标准和分层因素;但是随着TMB作为疗效预测标志物的价值逐步被研究者认识，CheckMate 227研究做了方案修正，即在高TMB患者中比较双免疫联合治疗对照化疗的PFS获益，作为共同主要终点。

因此第1部分的共同主要终点为：(1)PD-L1选择人群的OS;(2)TMB选择人群双免疫联合治疗的PFS。次要终点包括：(1)高TMB(≥ 13 mut/mb)且PD-L1表达 $\geq 1\%$ 的患者接受nivolumab对照化疗的PFS;(2)高TMB(≥ 10 mut/mb)患者接受双免疫联合治疗对照化疗的OS。

研究结果

共同主要研究终点1：高TMB患者接受nivolumab联合ipilimumab治疗(双免疫联合治疗)的PFS显著优于化疗。免疫联合组1年PFS率为42.6%，化疗组为13.2%;中位PFS两组分别为7.2个月(95% CI, 5.5-13.2)vs. 5.4个月(95% CI, 4.4-5.8)。疾病进展或死亡的风险比(HR)为0.58(97.5% CI, 0.41-0.81; $P<0.001$)。两组的客观缓解率(ORR)分别为45.3%和26.9%。

双免疫治疗对比化疗的生存获益在各个亚组均一致，包括PD-L1表达 $\geq 1\%$ 和 $<1\%$ 的亚组。双免疫治疗和化疗组的3级及以上不良事件的发生率分别为31.2%和36.1%。

共同主要研究终点2：PD-L1选择人群的OS数据尚未公布。

次要研究终点1：高TMB(≥ 13 mut/mb)且PD-L1表达 $\geq 1\%$ 的患者，nivolumab对比化疗，没有PFS的获益，HR=0.95(0.61-1.48)。次要研究终点2：数据尚未公布。

研究结论

高TMB的晚期NSCLC患者，一线给予nivolumab联合ipilimumab双免疫治疗，PFS显著优于化疗，且与PD-L1表达状态无关。研究结果确定了晚期NSCLC一线双免疫联合治疗的地位，同时证实了TMB可以作为疗效预测因子用于筛选获益人群。

专家点评



何志勇教授

福建省肿瘤医院胸部肿瘤内科十二区主任。美国国立癌症中心City of hope高级访问学者，中国抗癌协会肿瘤靶向治疗专业委员会委员，CSCO免疫治疗专家委员会委员，福建省医学会疼痛学分会常委/癌痛学组组长，福建省抗癌协会肺癌专业委员会常委，福建省抗癌协会肿瘤内科学分会常委，福建省化疗质控中心委员。

何志勇教授点评

CheckMate 227研究是迄今为止第一篇报道的双免疫联合治疗(nivolumab+ipilimumab)用于晚期NSCLC的III期临床研究。凭借着较好的疗效以及可控的毒副反应，双免疫联合治疗有望在将来成为晚期NSCLC的一线治疗选择;与此同时，双免疫联合治疗也有望成为改善免疫检查点抑制剂治疗疗效的有效途径。

值得肯定的结果是：TMB可以作为双免疫联合治疗的疗效预测标志物。

既往的大型免疫治疗临床研究(包括BIRCH研究、POPLAR研究等)显示，TMB是独立于免疫表型的生物标志物。本研究采用FoundationOne™平台进行TMB检测，panel包括324个癌症相关基因。TMB在本研究中对双免疫联合治疗疗效的预测价值，是独立于PD-L1的表达状态存在的。

双免疫联合治疗(CTLA-4抗体+PD-1抗体)涉及了T细胞在活化和效应两个不同阶段的抑制性信号。CTLA-4通过复杂的机制被上调，与CD28竞争性结合CD80 (B7-1)和CD86 (B7-2)分子，抑制共刺激信号，在免疫活化阶段发挥作用。PD-1与其配体PD-L1、PD-L2结合后，在免疫效应阶段发挥作用。从机制角度探讨，TMB越高，越容易产生具有免疫原性并引发T细胞反应的新生抗原。

既往研究证实，TMB可以反应TNB(tumor neoantigen burden)的状态。只有肿瘤突变产生的新抗原才能在被抗原呈递细胞(APC)处理、结合MHC-1后，进而和T细胞受体(TCR)结合，维持第一信号，而CD28-B7-1/B7-2第二信号的强弱受第一信号调制。同样的配体(B7-1/B7-2)与不同的受体CTLA-4和CD28结合后会产生不同的效应。

然而，CheckMate 227研究第1部分还存在很多值得思考的地方。

一、TMB高表达但缺乏免疫细胞浸润的肿瘤(冷肿瘤)是否也能从双免疫联合治疗中获益？

本研究将针对肿瘤细胞的TMB和PD-L1作为分层因素，但是抗肿瘤免疫，特别是双免疫联合治疗不仅需要考虑肿瘤细胞本身，同时也将肿瘤的免疫微环境纳入考虑。

CTLA-4抗体可以调节CD8+T细胞、Th1细胞和Treg细胞，具有多重效应；CTLA-4抗体可以使微弱的自发性免疫应答转化成为抑制肿瘤的强力免疫应答。与PD-1/PD-L1抗体相比，CTLA-4抗体改变机体免疫应答状态，从而提高其他治疗的有效性。CTLA-4抗体可以促进CD8+T细胞浸润，使冷肿瘤转化成热肿瘤，使得后者表达PD-L1分子，这时再联合PD-1/PD-L1抗体，就可能达到1+1>2的作用，这也是双免疫联合的理论基础所在。

二、为何nivolumab单药对照化疗的结果为阴性？

在TMB+(≥ 13 mut/MB) PD-L1+的患者群体，nivolumab对比化疗，没有PFS的获益。从中位PFS的数值来比较，nivolumab单药组为4.2个月，化疗组为5.6个月。在6个月的时候，PFS曲线发生了交叉，1年PFS率nivolumab vs. 化疗为24% vs. 17%。这一结果再次验证了单药免疫治疗起效时间久，PFS可能不获益。

在对比晚期一线nivolumab vs. 化疗的CheckMate 026研究发表之后，回顾性分析发现，nivolumab单药在TMB高表达病人中ORR和PFS结果显著优于铂类为基础化疗，mPFS分别为9.7个月 vs. 5.8个月。为何在CheckMate 227中，TMB(+) PD-L1(+)这样一组理论上更容易对单药免疫治疗获益的患者群体，却得到了阴性的数据呢？原文在讨论中未提及这一结果和既往研究的不一致，以及可能的原因。考虑到CheckMate 026的TMB数据为回顾性分析，我们推测针对TMB高/低亚组的事后分析(post-hoc)可能存在偏倚。

三、TMB是否可以联合PD-L1作为免疫治疗的预测标志物？

尽管本研究报道的疗效突出，TMB在预测疗效方面的价值被进一步证实，但是由于双免疫联合治疗的模式较新，预测免疫治疗疗效的标志物以及评价体系尚很缺乏。TMB与PD-L1为目前报道最多的可以预测免疫检查点治疗疗效的标志物。虽然早期的研究未直接比较两者的联系，但是已经有研究开始探索两者之间的潜在联系。

目前大多研究倾向于认为，TMB状态与PD-L1表达水平无关。本研究也发现，高TMB患者能够从双免疫联合治疗中获益，这种获益在PD-L1 $\geq 1\%$ 与PD-L1 $< 1\%$ 的患者未见差别，这也说明TMB的状态与PD-L1的表达水平无关。考虑到CheckMate 227与KEYNOTE-189研究分别探讨了TMB以及PD-L1表达水平或者状态与疗效的关联，这也说明二者在免疫检查点抑制剂治疗方案选择中的重要性越来越突出。

进一步的研究发现将TMB和PD-L1两者联合起来，在预测疗效方面的作用会更大。免疫治疗联合化疗是否能成为治疗选择，还需要看后续研究中TMB相关数据的发布。目前是否可以参照如下流程图进行选择？

(1) 高TMB/高PD-L1患者可选择pembrolizumab，是否选择双免疫联合治疗需要等待最终数据。(2) 高TMB/低PD-L1患者可选择nivolumab+ipilimumab。(3) 低TMB/高PD-L1患者可选择化疗或pembrolizumab。(4) 对于低TMB/低PD-L1患者选择化疗。不过，这仅仅是我们的推。

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发