



# 肿瘤免疫治疗药物疗效如何 取决五大因素

今年6月、7月,我国食品药品监督管理局(CFDA)分别批准免疫疗法PD-1药物欧狄沃(Opdivo,以下简称“O药”)、艾瑞森(Keytruda,以下简称“K药”)在中国上市。目前,O药已在全国50多个城市开售,K药的定价也已出炉。这意味着,国内患者在家门口就能用上全球最先进的抗癌药物。不过,有患者表示购买PD-1药仍是一笔很大的开支,但最让人心塞的是,有些患者花了很多钱,却没有得到较好的治疗效果。临床研究表明,只有约20%的患者能从PD-1药物中获益。PD-1药物的疗效和哪些因素有关?下面笔者总结了最近关于预测PD-1疗效的相关研究,找出以下5种预测因子,希望能够帮助患者节约时间和金钱。



## A 患者PD-L1表达水平

PD-L1是肿瘤表面用来与T细胞表面PD-1相结合的蛋白,一旦结合就会抑制T细胞的活性。而PD-1/PD-L1抑制剂就是由此开发出来,PD-L1表达的越多,PD-1抑制剂的效果自然也就越好。

在一项胃癌患者PD-1治疗研究中,PD-1药物治疗PD-L1阳性的患者,客观缓解率达到了50.0%,而PD-L1阴性的患者的客观缓解率则是惨淡的0.0%。因此,PD-L1阳性的患者对PD-1药物的响应率较高。

在一项名为Keynote052研究中,尿路上皮癌患者接受K药治疗。PD-L1在1%~10%的表达范围内,随着PD-L1表达的增高,药物的疗效也相应的越来越好。

## B 肿瘤突变负荷(TMB)

TMB是一种定量的生物标志物,它表示了人体内每百万个碱基中发生错误的数量。具有高TMB的肿瘤细胞具有较高的新抗原水平,这被认为可以帮助免疫系统识别肿瘤并刺激抗肿瘤T细胞的增殖和抗肿瘤反应。

《新英格兰医学杂志》曾发表过一个有趣的数据,作者将TMB及PD-1治疗有效率的临床结果,汇成一张图,结果显示,各大常见肿瘤接受PD-1治疗的有效率和TMB大小几乎是线性关系。TMB越大,PD-1药有效率就越高。那TMB多少时才算高呢?传统的检测技术是采取患者的肿瘤组织(tTMB)来分析患者的TMB,但癌症患者的肿瘤组织往往难以获得,因此研究人员找到两种方式代替传统的TMB检测技术,即血液TMB(bTMB)和MUC16突变。

血液TMB,顾名思义,就是在血液中检测TMB水平。经研究发现,无论是无疾病进展期(PFS)还是总生存期(OS),bTMB $\geq$ 16的患者使用PD-1药物更加有效。MUC16是一种能够编码肿瘤抗原的基因,若是其发生突变,可能会编码出新的肿瘤抗原,被免疫细胞识别,从而影响临床结果。此外,MUC16突变都与患者TMB水平正相关。因此,MUC16突变也可作为评估TMB水平的一项指标。

## C 高微卫星不稳定性(MSI-H)

2017年5月23日,美国FDA破天荒宣布:加速批准K药用于确定有高微卫星不稳定性(MSI-H)或错配修复基因缺陷(dMMR)的成人和儿童晚期或转移性实体肿瘤患者。这是FDA首次批准不以肿瘤部位为参考,仅依靠生物标志物来进行的治疗方案。MSI-H一战成名。

微卫星是我们人体基因中的一小段DNA片段。DNA中的碱基对可能由于走丢了或者没站对位置导致这条队伍出现了问题,也就形成了微卫星不稳定性。而这种没排好队的DNA片段常常出现在肿瘤组织中,

我们将其称之为MSI-H。

在一次胃癌的研究中,7例MSI-H患者经PD-1治疗后,客观缓解率达到了85.7%,有6例都达到了客观缓解,甚至有2位MSI-H患者肿瘤出现了100%的消退。临床研究显示,在53个晚期结直肠癌患者中,有错配修复缺陷(dMMR)的患者的客观反应率是50%,而没有错配修复缺陷(pMMR)的患者为0%,dMMR患者的PFS和OS也更长,反应也更持久。由此可见,MSI-H的患者更可能从PD-1药物中获益,也才是PD-1药物比较适合的人群。

## D 肿瘤浸润T细胞含量

PD-1/PD-L1治疗的根本在于激活T细胞,使其更好地对抗肿瘤。已有相关报道,免疫治疗的效果和肿瘤是否被免疫细胞浸润有关,若是肿瘤中无肿瘤浸润T细胞,PD-1药物将毫无用武之地。所以,肿瘤组织中有丰富的T细胞,那它对免疫疗法的响应较高。日前,已有科学家利用CT成像

技术评估肿瘤里面的免疫细胞水平,通过算法给图像评分。结果发现,评分高的患者的中位生存期(24.3个月)明显高于评分低的患者(11.5个月),中位生存期提升1年以上,效果非常明显。也就是说,可以利用CT成像技术评估肿瘤浸润T细胞水平,预测PD-1的疗效。

## E 中性粒细胞-淋巴细胞比率(NLR)

NLR是指血常规中性粒细胞与其它淋巴细胞计数的比值,它是全身性炎症的标志物,且与各种癌症患者的临床收益相关。它还是预测癌症患者在化疗和分子靶向治疗中疗效的生物标志物。NLR高的癌症患者,无进展生存期(PFS)和总生存期(OS)较短;NLR低的患者,PFS和OS较长。

目前已经有很多证据显示,NLR $<$ 3的患者接受O药治疗有更好的治疗结果,反之,疗效则会大打折扣,生存期明显缩短。

最重要的是,NLR是血常规检测中的一项指标,在全国绝大多数医院,抽静脉血查血常规收费在20元左右,既便宜又能有效地预测PD-1疗效。

看到这里,那些PD-L1表达水平高、TMB高、MSI-H、杀手T细胞含量高以及NLR低的患者,就别犹豫了,PD-1药物的疗效还是不错的。随着免疫疗法的发展,科学家们还需不断进行有关生物标志物的研究。对于癌症患者来说,寻找适合自己的免疫疗法显得尤为重要。

白译

肝纤维化是指由各种致病因子所致肝内结缔组织异常增生。肝炎、酒精肝、脂肪肝、自身免疫性疾病等各种病因引起的慢性肝病,一般都伴随着逐渐加剧的肝纤维化过程,研究表明,肝纤维化如能早期发现,通过抗纤维化治疗,在一定情况下是可逆转的,如若病因持续存在,其中25%~40%的肝纤维化最终发展为不可逆转的肝硬化,约10%的肝硬化最终将发展为肝癌。因此,肝纤维化的早期诊断与干预治疗,对于逆转肝纤维化的发展,预防肝硬化与肝癌的发生具有重要的临床价值。

肝纤维化的发生具有隐匿性,患者可以没有任何临床症状,或者仅有疲乏无力、食欲减退、消化不良等肝炎表现。肝纤维化的检查手段包括血清学检查、影像学检查、肝穿刺活检病理诊断等。其中,血清学四项受到肝脏炎症的影响较大,特异性不高;常规超声、CT等影像学检查对早期肝纤维化敏感性差,只有等到肝纤维化晚期出现肝硬化时才可发现;肝穿刺活检被认为是诊断肝纤维化的金标准,但是创伤大,具有出血风险,甚至危及生命,难以多次重复,且有取样偏差。

二维剪切波弹性成像(简称“E成像”)是近几年出现的一种超声新技术,在普通超声检查的同时,通过检测剪切波在肝组织中的传播速度直接得到肝脏的硬度值,实现肝纤维化程度无创定量评价。一般来说,肝硬度随着肝纤维化的进展而升高,肝纤维化治疗有效时,肝脏硬度下降。中国E成像多中心临床研究结果,成人肝脏硬度正常值范围为2.6~6.2千帕(Kpa),对于丙氨酸转氨酶(ALT)正常的慢性乙型肝炎患者,肝脏硬度测值小于8.5千帕时可排除肝硬化诊断,大于11千帕时可确定肝硬化诊断。有国外学者研究发现,肝脏硬度值每增加一个千帕,患肝癌的风险将增加11%。

E成像检测肝纤维化具有患者无创伤,简便、快速、准确性高、重复性好等优点,是肝纤维化诊断与治疗效果评价的首选方法。专家建议拥有5年肝病病史以上的患者应进行一次E成像检测,以利于早期发现肝纤维化,调整治疗措施避免发生肝硬化、肝癌。

湖南省肿瘤医院超声诊断中心  
主任医师 唐石初