

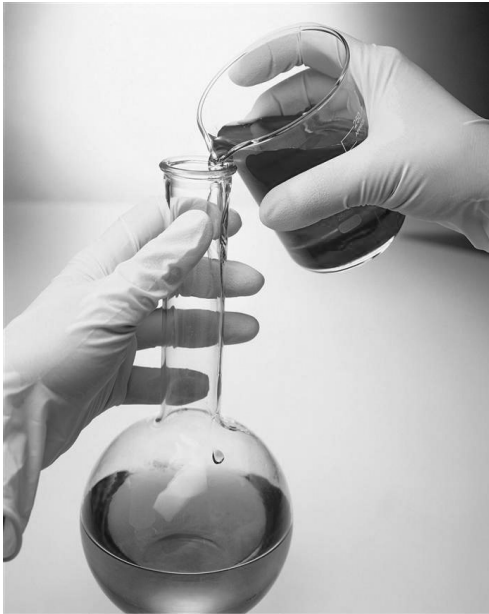
■技术·思维

恶性黑色素瘤的免疫治疗进展及面临的挑战

□王鑫

恶性黑色素瘤(MM)恶性程度极高,全球每年新发病例约20万例,我国每年新发病例达2万例。早期患者术后5年总体生存率(OS)较高,晚期患者术后5年OS为24%~29%,ⅢC、Ⅳ期患者5年OS仅为10%~19%。传统化疗单药总体反应率(ORR)均小于20%。BRAF(一种癌基因)抑制剂的ORR虽达50%,但存在暴发性耐药问题。白细胞介素2、肿瘤疫苗、过继T细胞疗法等因为不良反应重或疗效欠佳未得以推广。相比之下,以免疫检查点抑制剂为首的免疫治疗可显著提升患者OS,降低死亡及复发风险,改善无进展生存期(PFS)。

PD-1单克隆抗体



PD-1属于免疫球蛋白超家族中的CD28/B7家族,在活化的T细胞及B细胞、单核细胞、NK细胞(自然杀伤细胞)、树突状细胞中均有表达,是一个抑制性受体,已知的PD-1配体为PD-L1和PD-L2,同属负性共刺激分子。在正常情况下,PD-1与配体结合发挥负性免疫调控作用,避免T细胞过度扩增而导致免疫损伤,维持免疫内环境稳态。在肿瘤微环境诱导下,肿瘤细胞会高表达PD-L1,与免疫细胞表面的PD-1结合,抑制抗肿瘤免疫,这是免疫逃逸的主要机制。基于上述基础研究结果,PD-1/PD-L1单克隆抗体通过封锁PD-1/PD-L1信号通路起到抗肿瘤作用。目前获批用于治疗黑色素瘤的PD-1单克隆抗体主要包括Pembrolizumab(K药)、Nivolumab(O药),两者均已获批黑色素瘤晚期治疗适应证和辅助治疗适应证。

一、Pembrolizumab
Pembrolizumab是一种与PD-1高亲和的人源化的单克隆抗体,2014年获批用于晚期黑色素瘤治疗。一项临床研究于2018年公布了其5年OS为34%,初治患者(23%)OS为41%。研究者最先将PD-1单克隆抗体用于实体肿瘤,入组患者最多,随访时间最长,这也奠定了Pembrolizumab的地位。

随后,该项研究在2018年黑色素瘤研究学会国际大会(SMR)上公布了5年生存数据:一线Ipilimumab(一种单克隆抗体,中文药品名为易普利姆玛)治疗失败患者接受PD-1单克隆抗体治疗后,5年ORR为27.1%,完全缓解(CR)比例达8.3%,提示PD-1单克隆抗体治疗可长期获益。随着研究的深入,数据更新了:4年随访数据显示,MM患者PD-1单克隆抗体用2年,其4年OS/ORR显著高于Ipilimumab组。Pembrolizumab组OS为42%,ORR为42%;Ipilimumab组分别为34%和17%。完成2年治疗的患者停药随访20个月时86%维持疗效,进展的患者中8例再次接受Pembrolizumab治疗,最佳客观疗效为1例CR,1例部分缓解(PR),5例疾病稳定(SD)和1例疾病进展(PD)。另外,黑色素瘤脑转移发生率在实体瘤中仅次于肺癌,初诊时占40%,患者平均生存期不足4个月。

在2018年欧洲肿瘤年会(ESMO)

上,一项回顾性研究分析了157例(157/1561)脑转移患者,与非脑转移患者相比,中位PFS分别为19.2个月和19.4个月,2年OS分别为45%和49%,2年PFS率均为6%。故研究者认为,Ipilimumab在有脑转移患者中的疗效和安全性相似。但需要注意,在该研究中,脑转移患者的人组条件均为入组前4周内脑转移灶稳定且无新发病灶,且大部分接受过局部治疗。因此,我们认为,对于脑转移患者,单药PD-1单克隆抗体或许不够,应进一步联合局部治疗或Pembrolizumab。另一项研究数据显示,Pembrolizumab用于ⅢA~ⅢC期黑色素瘤术后辅助治疗,可降低复发转移风险43%。该结果使得Pembrolizumab在2019年2月获批辅助治疗黑色素瘤Ⅲ期适应证。

二、Nivolumab
Nivolumab是一种完全人源化的IgG4单克隆抗体。基于两项临床研究结果,Nivolumab于2014年被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于晚期黑色素瘤治疗。此外,还有研究证实了BRAF突变阳性患者也可从Nivolumab治疗中获益,Nivolumab于2016年再次获批用于BRAF突变阳性的MM治疗。目前,Nivolumab用于晚期黑色素瘤的Ⅲ期随访仍在进行中。

在辅助治疗方面,Nivolumab抢先Pembrolizumab于2017年获批。早在2017年,一项研究使黑色素瘤成为第一个用PD-1单克隆抗体作为辅助治疗的实体肿瘤。2018年更新的2年随访数据显示,Nivolumab明显优于Ipilimumab。在906例ⅢB-Ⅳ期术后患者中,Nivolumab组和Ipilimumab组无复发生存(RFS)率分别为62.6%和50.2%(P<0.01,P即概率),无远处转移生存(DMFS)率分别为70.5%和63.7%(P=0.34)。亚组分析中(分期、PD-1表达水平和BRAF突变状态),Nivolumab组RFS也均高于Ipilimumab组。

三、PD-1单克隆抗体的发展与面临的挑战
PD-1单克隆抗体的出现改变了黑色素瘤的治疗局面。鉴于其临床疗效和毒性特征,PD-1单克隆抗体可能会成为越来越多患者的一线治疗选择。但是,PD-1单克隆抗体在发展的同时,还有以下问题值得我们思考和探索。

1.剂量的确定
晚期MM治疗PD-1单克隆抗体治疗推荐疗程为2年,剂量选择有调整空间;有研究显示,PD-1单克隆抗体治疗生存曲线有“长拖尾”现象,患者能长期获益,用2年可能是一个理想的时间,进展后再用PD-1单克隆抗体依然有效。目前,临床上Pembrolizumab剂量为:2毫克/千克体重,每3周给药1次。部分患者对每3周输注1次的频次依从性欠佳,将来是否有可能提高单次给药剂量、延长给药频率至每4周1次,甚至更长?当然,前提是保证血浆中有足够的PD-1单克隆抗体稳定封闭PD-L1,且不会造成疗效的降低。这些还需要更多的循证医学证据。**2.适应证的确定**
辅助治疗研究主要针对Ⅲ期术后

患者,与经典辅助治疗药物疗效对比暂不明确。在辅助治疗研究中,Nivolumab组为极高危复发的ⅢB/C或Ⅳ期术后患者,Pembrolizumab组为ⅢA/B/C期患者。目前,对于ⅡB及Ⅳ期患者辅助治疗是否推荐PD-1单克隆抗体,尚需进一步探讨。另外,在试验设计中,Nivolumab对比的Ipilimumab,Pembrolizumab对比的安慰剂,PD-L1单克隆抗体与干扰素、靶向药物的疗效对比不明确。目前没有头对头研究和结果将几项研究直接进行比较,需要更多的临床试验去探索,临床上需要综合不良反应及患者情况进行选择。

3.获益人群的筛选
探索生物标志物(biomaker),筛选免疫治疗获益人群。虽然NCCN(美国国家综合癌症网络)指南已将PD-1单克隆抗体作为晚期MM一线推荐,但并非所有患者都适用。

临床上,MM合并脑转移、肝转移、肺转移的患者单药PD-1单克隆抗体效果不佳,甚至在其他瘤种中还有9%~29%的患者出现疾病超进展现象,且PD-1抗体价格昂贵,怎样筛选出对药物有效的人群很关键。目前研究最多的biomaker是PD-L1、肿瘤基因突变负荷(TMB)、微卫星不稳定性(MSI)、乳酸脱氢酶(LDH)等,但其适用性、检测手段等还没有统一标准。我们认为,biomaker在肿瘤中存在相互作用,多个预测因子的联合应用才能更好地筛选出优势人群。而且,疗效预测因子具有动态性,实时监测才可能真正反映疗效预测。另外,探索biomaker还可能发现对免疫治疗不利的因素,例如驱动基因的存在,实现精准免疫治疗。

4.不良反应的诊断
提高对免疫相关不良反应(irAE)的认识,正确诊断并合理处理。相比PD-1/PD-L1单克隆抗体引起的疲劳、皮疹、白癜风、消化道反应等不良反应,irAE可能是致命的。临床中要提高对自身免疫性脏器损伤的认识,治疗上主要包括应用糖皮质激素、吗替麦考酚酯、英夫利昔单抗抗体。临床用药应根据患者不良反应情况进行调整。

我们认为,回顾分析出现irAE的病例,探索irAE的独立危险因素也是很好的研究方向。这样可以尽早筛选高危人群,提前干预,规避因irAE治疗终止的人群。

5.耐药性的检测
中国肢端/黏膜黑色素瘤对PD-1单药反应不及皮肤型,联合血管靶向药、CDK(周期蛋白依赖性激酶)抑制剂可能是出路。国内外研究结果均显示,中国晚期黑色素瘤患者对PD-1单克隆抗体的ORR为20.7%,远不及西方人群。但其中非肢端、非黏膜黑色素瘤患者有效率为34%,与白种人相当。这主要是因为黏膜型有效率为0%,肢端型有效率为14.3%,西方人群上述两个亚型ORR也不及20%。

基于现状,我国率先开展了一项Toripalimab(特瑞普利单克隆抗体)联合阿昔替尼治疗黏膜型黑色素瘤的Ⅰ期临床研究,两药联合后,患者ORR高达50%,DCR(疾病控制率)为87.5%。

细胞瘤和非小细胞肺癌。PD-L1抑制剂部分试验结果显示,其疗效维持时间较长,耐受性较好。目前,PD-L1抑制剂在黑色素瘤领域中的研究主要集中于Ⅰ期临床试验,治疗前景较为可观。

CTLA-4是T细胞上的一种跨膜受体,与CD28共同享有B7分子配体。

CTLA-4与B7分子结合,可产生抑制信号下调T细胞的活性,参与免疫反应的负调节,引起免疫耐受。CTLA-4在恶性肿瘤中是上调的,故阻断CTLA-4与B7的结合就可以打破免疫耐受。

目前,CTLA-4抑制剂主要指Ipilimumab,于2011年4月在美国获批上市。

一项Ⅲ期临床试验将502例初治转移性黑色素瘤患者随机分两组,分别给予达卡巴嗪(DTIC)+Ipilimumab和DTIC+安慰剂,3年OS前组高于安慰剂组,3/4级不良反应Ipilimumab组高达56%,安慰剂组为28%。

以上两项临床试验结果促使FDA批准Ipilimumab上市。Ipilimumab的出现可以说是免疫治疗的里程碑,后来因其严重的3/4级不良反应被诟病。

但我们认为,Ipilimumab的临床疗效不应被全盘否定。对于肿瘤负荷重、进展迅速的MM患者,Ipilimumab仍是选择之一。

目前的研究方向集中在PD-1单克隆抗体和Ipilimumab的联合应用上,主要探索如何找到增效减毒的平衡点。

免疫联合治疗

免疫治疗单药比传统化疗延长了患者的生存期,但也有耐药、疗效差等问题。

随着研究者对免疫逃逸机制认识的深入,以及临床试验验证了免疫联合治疗可进一步提高生存期,目前,免疫联合治疗正向着多样化、增效减毒发展。

PD-1单克隆抗体和CTLA-4单克隆抗体的联合应用是目前比较热门的研究。大多数研究还处于临床试验阶段,初期数据喜人,但两种免疫调节药物联合后3/4级不良反应率也较高。

目前,主要的研究热点在于如何调整两种免疫治疗药物的计量和给药方式,以达到减毒增效、协同治疗的目的。大多数专家赞同联合给药,如果副作用太大导致患者不能耐受,则考虑序贯给药。

总结

综上所述,我们认为,今后免疫治疗的研究重点和挑战将集中在疗效预测因子、免疫联合治疗、免疫靶向联合治疗等方面。

更多研究成果的出炉,也必将推动晚期恶性黑色素瘤治疗的进展,为患者带来更多的希望。

(作者供职于河南省肿瘤医院)

结核菌素试验结果为阳性=结核病?

河南省疾病预防控制中心结核病预防控制所 李辉

结核菌素试验即PPD试验。机体受结核杆菌感染4周~8周后,在获得免疫的同时也会产生变态反应。PPD试验就是利用这种变态反应来测知机体是否受过结核杆菌感染,以帮助进行结核病的诊断。

PPD试验是诊断结核杆菌感染的常用参考指标,是除结核杆菌检查、影像学检查外最常用的检查手段,是判断是否存在结核杆菌感染的重要指标之一。

方法

取0.1毫升(5国际单位)PPD,在左或右前臂内侧进行皮内注射。穿刺处周围皮肤将出现红晕、硬结反应,注射48小时~72小时后,测量和记录反应面积。

结果分类

这个测试的结果通过硬结(明显突起的硬化区)的直径(垂直于手臂)来反映。

如果不存在任何硬结,结果应记录为0毫米。皮肤的红斑不应加以测量。

注射部位无硬结或硬结平均直径小于5毫米为阴性(-),5毫米~9毫米为一般阳性(+),10毫米~19毫米为中度阳性(++),大于或等于20毫米(儿童大于或等于15毫米)为强阳性(+++)。

需要注意的是,如果硬结直径小于20毫米但机体存在水疱、坏死、淋巴管炎等情况,均为强阳性(+++)。

阴性结果的意义

一、表示未受结核杆菌感染。
二、在某些情况下,不排除已受结核杆菌感染。要注意假阴性情况,在临床上有感染结核杆菌的确切依据而患者PPD试验结果却为阴性的情况。

这常见于以下情况:初次感染结核杆菌在4周~8周以内,患有重度营养不良、恶性肿瘤、机体免疫缺陷性疾病(先天性免疫缺陷症、艾滋病)、免疫抑制剂使用者等。个别老年人因机体变态反应功能低下,PPD试验结果也常呈阴性反应。

婴幼儿PPD试验结果为阴性时,应及时接种卡介苗。

阳性结果的意义

PPD试验结果为阳性,表示曾感染结核杆菌,但不一定现在患病。

一、一般阳性和中度阳性:
①结核病现症患者。
②已受结核杆菌感染但并不意味着发病或患病。
③卡介苗接种所致变态反应。
④3岁内未接种卡介苗者提示体内存在结核病灶,应及时进行结核杆菌检查、影像学检查、血沉检查等以确定诊断和治疗。

二、强阳性:
①结核病患者。
②感染结核杆菌未发病者。强阳性人群结核病的发病率高,在未找到病变时可作预防性治疗。

三、如果两年内PPD试验结果由阴性(-)转为阳性(+),或反应强度从原来硬结直径小于10毫米增至大于10毫米,提示新近感染过结核杆菌,或可能存在活动性病灶。

注意事项

一、注射部位不能用手抓、擦,以免感染发炎,也不能涂抹任何药物和花露水、风油精、肥皂等,以免影响结果判断。

二、密切观察试验后反应,一般无不良反应,但曾患过重症结核病患者或过敏体质者,局部可能出现水疱、浸润或溃疡,有的会出现不同程度的发热,一般能自行消退或自愈。严重者应及时处理。

三、PPD试验后72小时内准时到医院看反应结果,提前或推迟规定时间会影响结果判断的准确性。

四、尽可能避免用激素类药物,发热或其他疾病者,不可做此试验。如有活动的结核病灶时,不宜做此试验,以免发生严重的过敏反应或导致病情加重。

结核病防治论坛



开展“终结结核”行动
共建共享 健康中国

本栏目由河南省疾病预防控制中心主办

征稿

科室开展的新技术,在临床工作中积累的心得体会,在治疗方面取得的新进展,对某种疾病的治疗思路……本版设置的主要栏目有《技术·思维》《医技在线》《临床笔记》《精医懂药》《医学检验》《医学影像》等,请您关注,并期待您提供稿件给我们。

稿件要求:言之有物,可以为同行提供借鉴,或有助于业界交流学习;文章可搭配1~3张医学影像图片,以帮助读者更直观地了解技术要点或效果。
联系人:杨小沛
电话:(0371)85966391
投稿邮箱:343200130@qq.com
邮编:450046
地址:郑州市金水东路与博学路交叉口东南角
河南省卫生健康委员会8楼医药卫生报社编辑部