

Genecast 臻和

2月

免疫治疗的研究进展概述（二） ——TMB/MSI

臻和（北京）科技有限公司

医学事务部编
二〇一八年二月份第一期

CONTENTS目录

01



TMB, MSI, MMR, TNB的定义

02



TMB, MSI, MMR, TNB的相互
关系

03



实体瘤中，TMB与PD-1/PD-L1
抑制剂的应答关系

04



TMB-H，dMMR/MSI-H与
PD-1/PD-L1抑制剂疗效的关系

05



用TMB筛选PD-1/PD-L1抑制
剂治疗获益人群的局限性

注释：TMB：肿瘤突变负荷；MSI：微卫星不稳定；MMR：错配修复；TNB：肿瘤新抗原负荷。



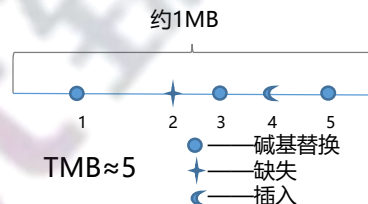


2. TMB/MSI

2.1 什么是TMB, MSI, MMR, TNB ?

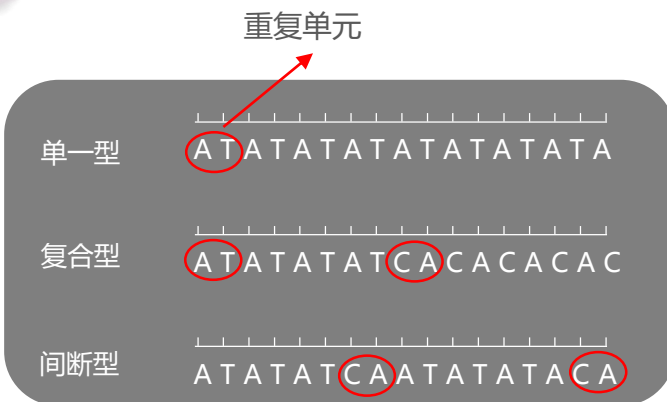
2.1.1 肿瘤细胞的体细胞突变负荷TMB (Tumor Mutation Burden)

- ✦ TMB——外显子区域上平均1Mb碱基出现的**体细胞突变**（**非同义突变**）数量；
- ✦ 有临床证据表明，具有高水平TMB的肿瘤细胞更容易被免疫系统识别，更可能对免疫检查点抑制剂有治疗响应；
- TMB是筛选PD-1/PD-L1抑制剂的治疗获益人群的生物标志物之一；
- TMB可潜在甄别具体的突变模式和推测新抗原负荷。



2.1.2 微卫星不稳定MSI (Microsatellite Instability)

- ✦ **微卫星 (Microsatellite , MS)**
- 指分布在人类基因组中的**简单重复的DNA序列**，一般由1-6个碱基组成（重复单元），串联重复排列，重复5-50次
- 常见重复单元为双碱基CA / GA或单碱基A / T等
- 多态性分布于整个基因组，个体差异大



微卫星DNA序列的3种类型

✦ 微卫星稳定 (Microsatellite , MSS)

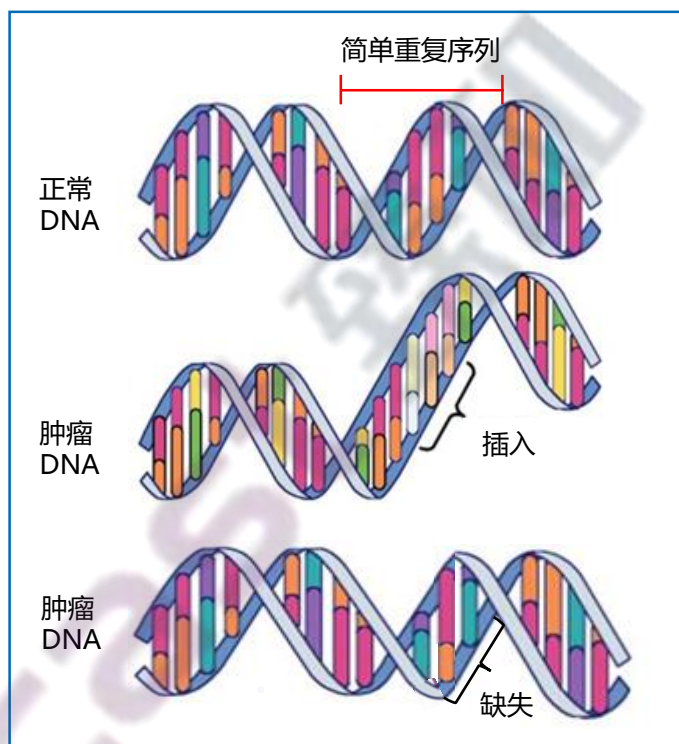
- 指与正常组织相比，在肿瘤中某一微卫星的重复单位**没有插入或缺失的改变**，该微卫星是稳定的状态



✦ 微卫星不稳定 (Microsatellite Instability , MSI)

- 指由于在DNA复制时插入或缺失突变引起的短、重复DNA序列长度改变的现象
- 常由错配修复(MMR)功能缺陷引起

简写	微卫星状态
MSI-H	高度微卫星不稳定
MSI-M	中度微卫星不稳定
MSI-L	低度微卫星不稳定
MSS	微卫星稳定



2.1.3 错配修复 (Mismatch Repair , MMR)

✦ 错配修复 (Mismatch Repair , MMR)

- 重要的DNA修复机制，是识别及修复在DNA复制或重组过程中，可能产生的碱基的错误插入、缺失和错配以及修复某些形式的DNA损伤的系统；
- 在人体内，7个MMR蛋白(MLH1, MLH3, MSH2, MSH3, MSH6, PMS1和PMS2)按照工作顺序进行DNA的修复；除此之外，MMR辅路上还有Exo-1依赖性蛋白和Exo-1非依赖性蛋白。

https://en.wikipedia.org/wiki/DNA_mismatch_repair#cite_note-2

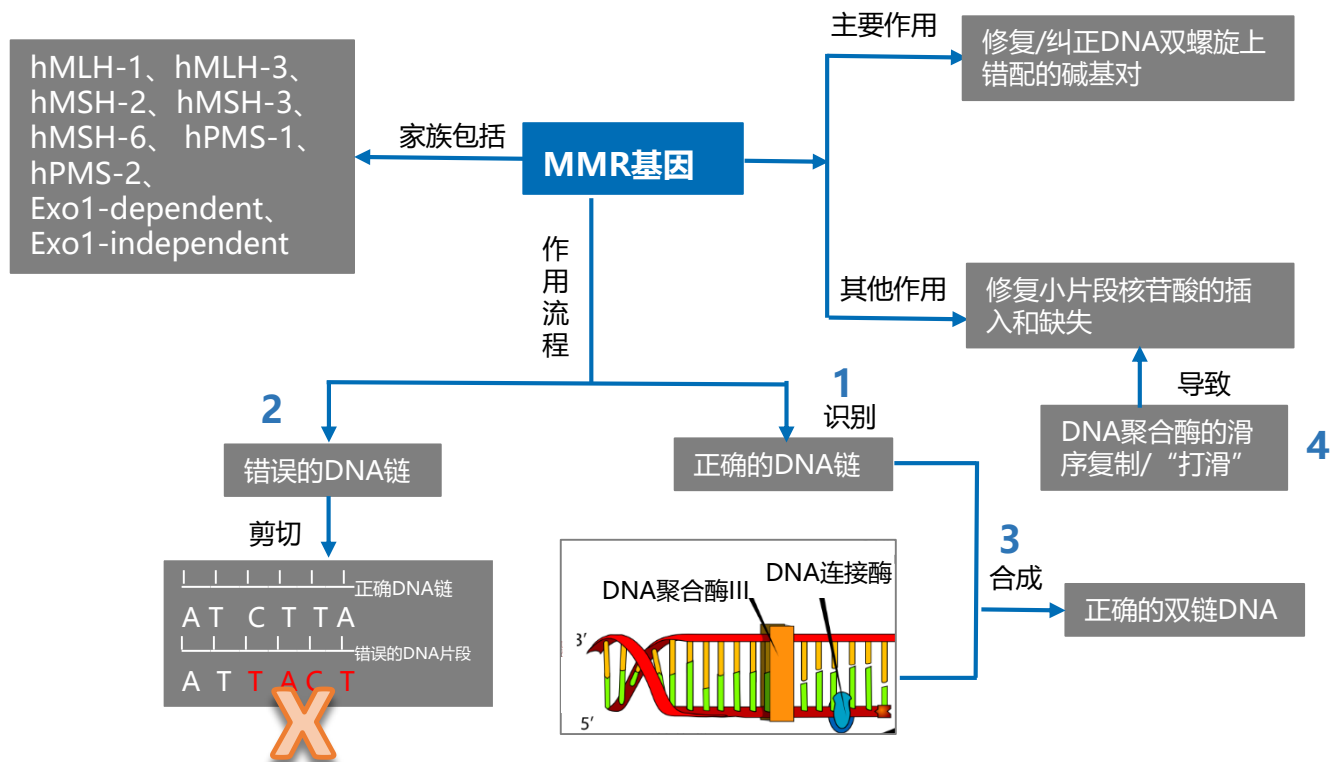
✦ 错配修复缺陷 (Mismatch Repair Deficiency , dMMR)

- MMR缺陷，即DNA错配修复功能缺陷，MMR蛋白表达阴性；
- MMR功能缺陷与多种肿瘤相关，尤其是与遗传性非息肉性大肠癌、部分散发性大肠癌及Lynch综合症。

✦ 错配修复完整 (Proficient Mismatch Repair , pMMR)

- MMR完整，即DNA错配修复功能正常，MMR蛋白表达阳性；





1. MMR基因识别出正确的DNA链；
2. MMR基因切除掉不正确的核苷酸片段；
3. 通过DNA聚合酶III和DNA连接酶的作用，合成正确配对的双链DNA；
4. DNA聚合酶打滑：模板链/新生链有时会发生碱基的“还出”现象，引起一个或数个碱基的插入或缺失，属于自发性DNA损伤

★ 检测MMR的四个蛋白表达

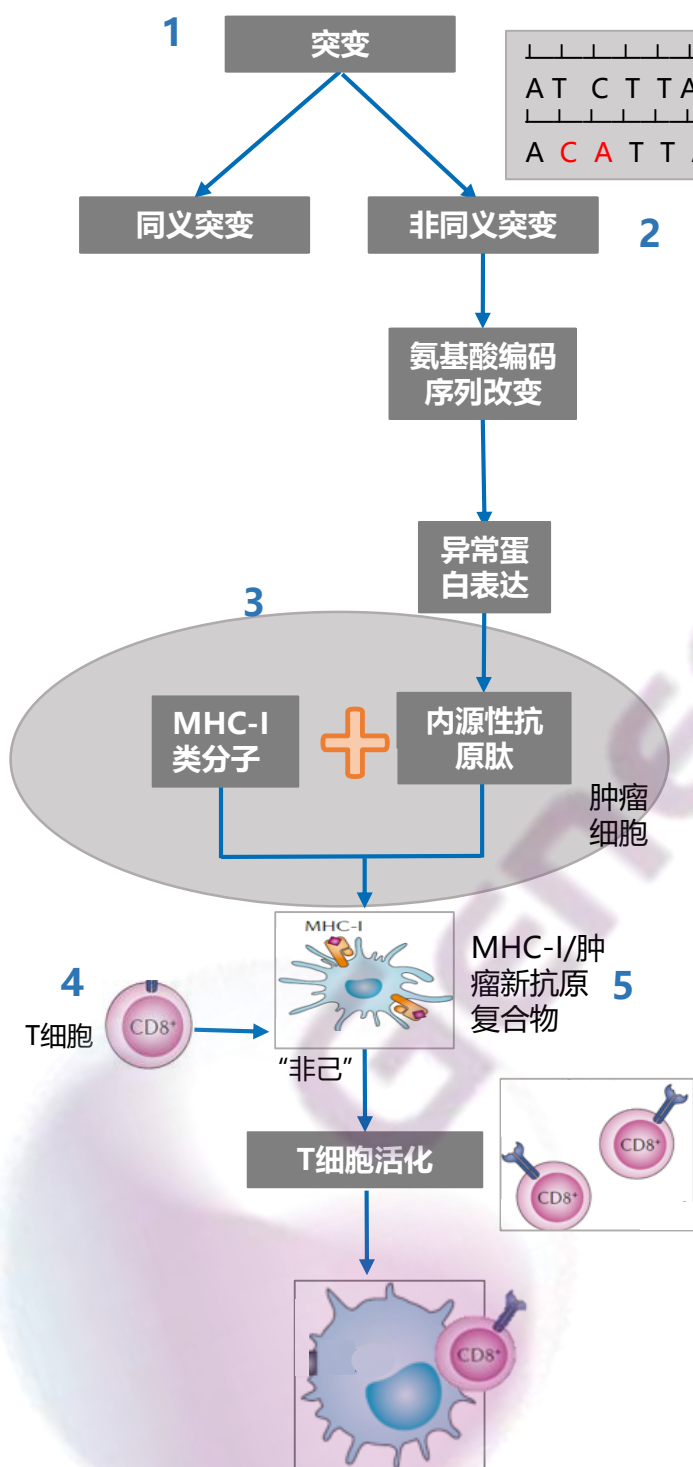
MMR相关的蛋白				说明	微卫星状态
MLH1	MSH2	MSH6	PMS2		
+	+	+	+	MMR完整	MSS
+	-	-	+	MMR缺陷	MSI
+	+	-	+	MMR缺陷	MSI或MSS
+	+	+	-	MMR缺陷	MSI
-	+	+	-	MMR缺陷	MSI

备注：“+”，pMMR，即DNA错配修复功能正常，MMR蛋白表达阳性；
“-”，dMMR，即DNA错配修复功能缺陷，MMR蛋白表达阴性。



2.1.4 肿瘤新抗原负荷 (Tumor Neoantigen Burden, TNB)

✦ 定义



- 1. 突变包括“同义突变”和“非同义突变”；
- 2. 非同义突变 (nonsynonymous mutations) 会改变氨基酸编码序列，导致肿瘤细胞表达正常细胞所没有的异常蛋白；

3. 这些异常蛋白，如果在肿瘤细胞内被降解成内源性抗原肽，与MHC-I类分子高亲和力结合，并以复合物形式呈递到细胞表面；

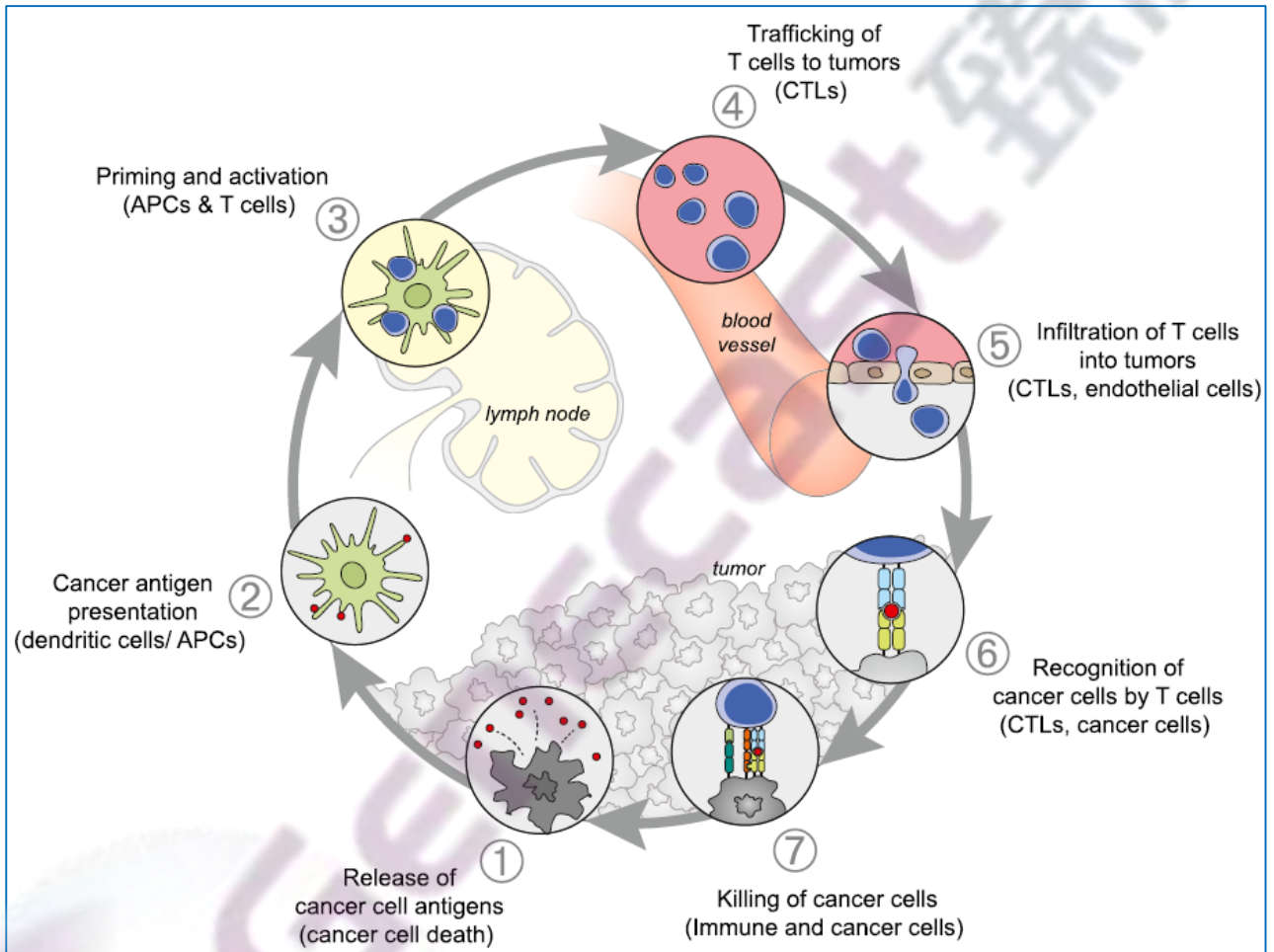
4. 被T细胞识别为“非己” (non-self)，引起T细胞活化，进而肿瘤细胞被效应T细胞攻击和清除；

5. 这种会引起T细胞活化的异常蛋白即我们所称的“新抗原” (neoantigen)，能够产生新抗原的突变即为具有免疫原性的突变 (immunogenic mutation)。



★ 肿瘤免疫原性是启动肿瘤免疫的基础

本文2013年7月发表在*Immunity*上，**IF: 22.845**，癌症免疫循环的特点是由抑制因子导致免疫负调控机制，阻止或者限制免疫反应。



Immunity. 2013 Jul 25;39(1):1-10

癌症免疫循环主要分为七个步骤：

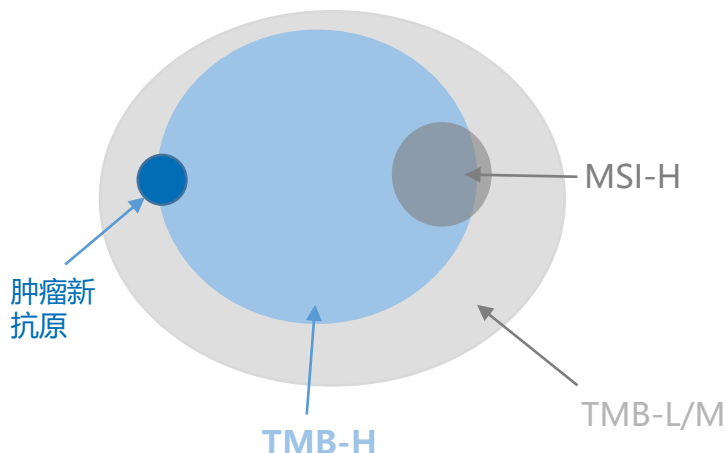
- 1) 肿瘤细胞死亡并释放肿瘤特异抗原；
- 2) 抗原呈递细胞摄取并处理肿瘤新抗原；
- 3) 抗原呈递细胞进入淋巴结激活T细胞；
- 4) 激活的T细胞离开淋巴结进入循环系统；
- 5) T细胞穿过血管壁浸润到肿瘤微环境；
- 6) T细胞通过特异性受体识别肿瘤细胞；
- 7) 肿瘤细胞被T细胞识别并溶解消灭

从癌细胞释放特异抗原开始，到杀死癌细胞结束



2.2 TMB/MSI/MMR/TNB的相互关系？

✦ TMB与MSI、TNB的关系



Genome Med. 2017 Apr 19;9(1):34

- MSI-H是TMB-H的子集
- MSI-H有很小一部分是对TMB-H的补充
- TMB包括肿瘤新抗原

✦ MSI与MMR的关系

dMMR蛋白数	MMR蛋白状态	微卫星状态
0	MMR完整	MSS
<2	MMR缺陷	MSI-L/M
≥2	MMR缺陷	MSI

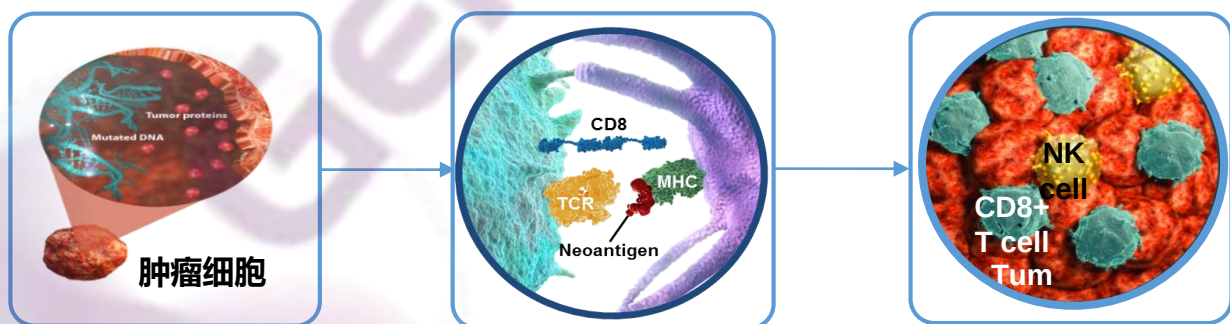
10万人基因组测序结果显示：

MSI-H的患者中，97%的患者TMB不小于10个突变/Mb，83%的患者不小于20个突变/Mb。但是，反过来，只有16%的TMB高的患者，MSI是不稳定的

✦ 肿瘤突变负荷与肿瘤新抗原及免疫反应的关系

Science. 2015 Apr 3;348(6230):69-74

Kim JM, Chen DS. Ann Oncol. 2016;27(20168):1492-1504



肿瘤TMB越高

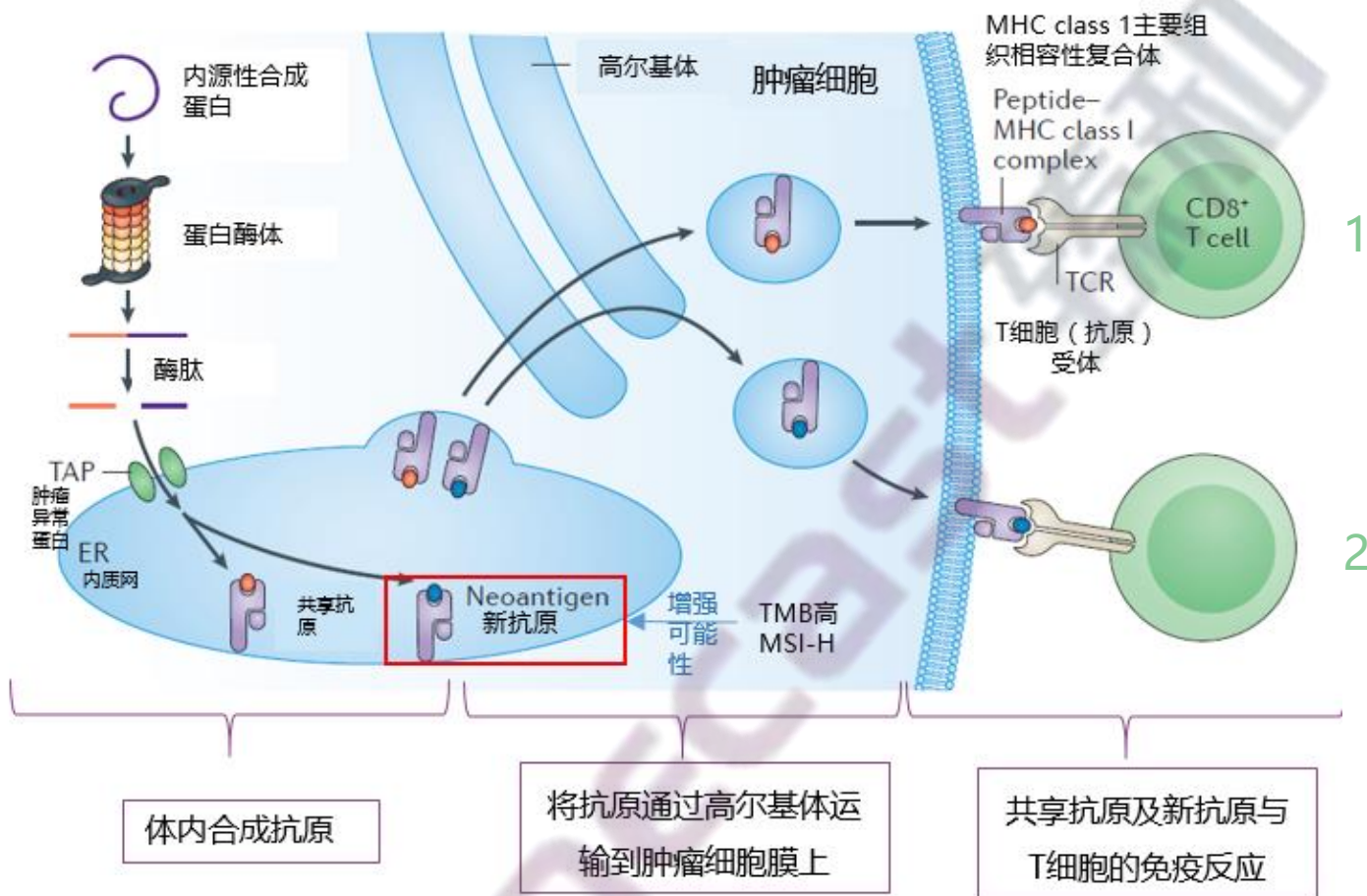
可能产生的新抗原越多

肿瘤免疫原性越高，T细胞反应和肿瘤免疫应答越强

- 只有10%的非同义突变可以产生与MHC高亲和力结合的突变肽段；
- 能与MHC高亲和力结合的肽段又只有1%能够被肿瘤患者体内的T细胞识别，
- 也就是说150个非同义突变，最终可能也只产生1-2个新抗原。



★ 肿瘤新抗原增强抗肿瘤免疫



Nat Rev Cancer. 2017 Apr;17(4):209-222.

- 1 → 与CD8 + T细胞共享抗原表达
- TCR与共享抗原亲和性低
 - T细胞免疫应答无反应和少量的肿瘤浸润淋巴细胞（TIL）

- 2 → 与CD8 + T细胞新抗原表达
- TCR与新抗原亲和性高
 - T细胞免疫应答和大量的肿瘤浸润淋巴细胞（TIL）

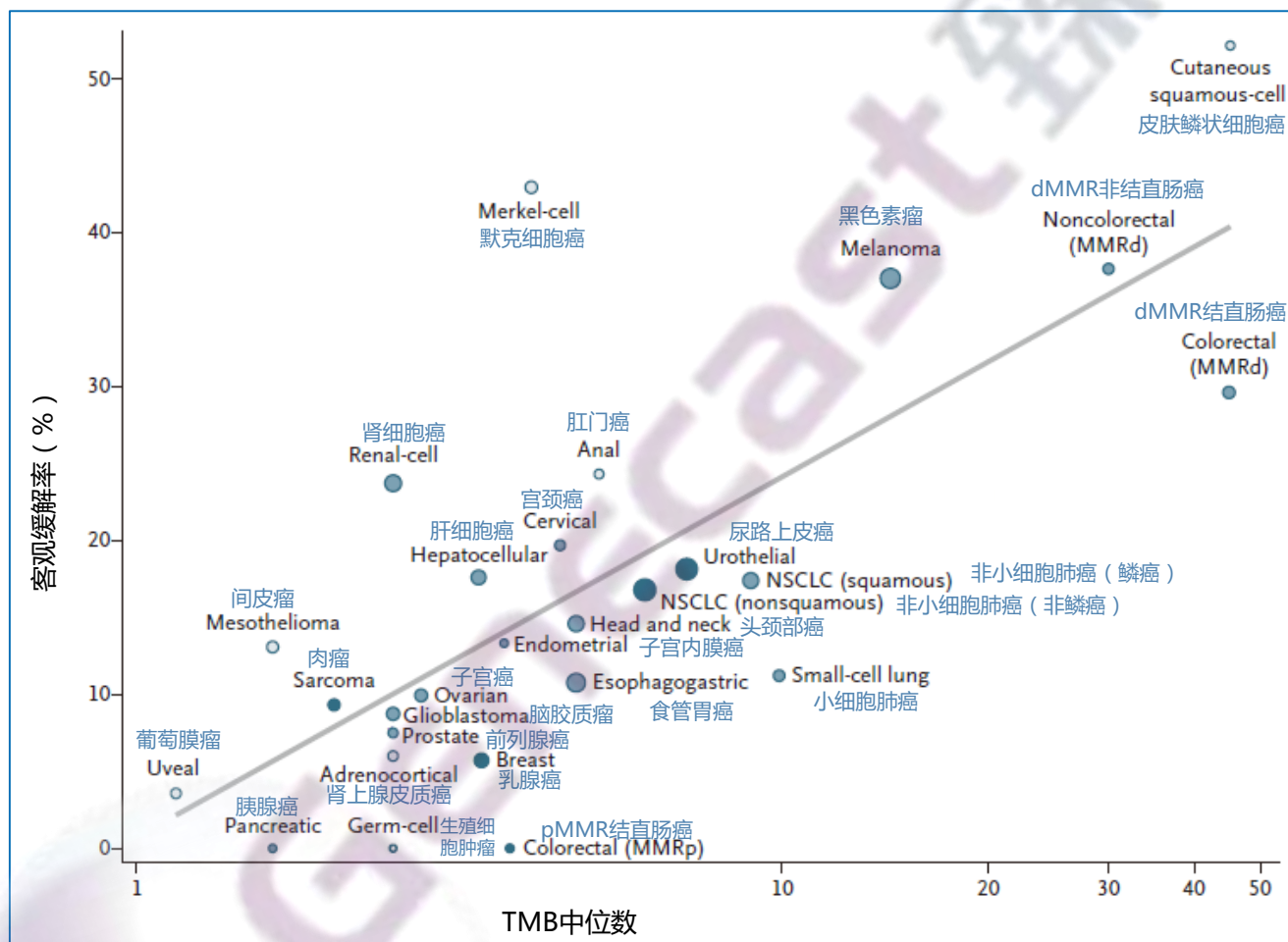
- 肿瘤新抗原降解产生的多肽能被CD8 + 细胞毒性T细胞识别；
- CD8 + T细胞表面的TCR与表达肿瘤特异性新抗原的肿瘤细胞有更高的亲和力，更有可能杀伤清除肿瘤细胞；
- 从突变到产生新抗原，每一步都有很大折损，但理论上TMB越高，产生能够被T细胞特异性识别的新抗原的可能性越大。



2.3在各个瘤种，TMB-H与PD-1抑制剂的疗效的关系

2.3 PD-1抑制剂在各个瘤种的疗效均与TMB-H正相关

- 本文2017年12月发表在*N Engl J Med.*上，**IF: 72.406**，使用PD-1抑制剂的各瘤种的TMB与ORR，本文显示在各个瘤种中使用PD-1抑制剂的ORR与TMB呈正相关



N Engl J Med. 2017 Dec 21;377(25):2500-2501

Objective Response Rate
(no. of patients evaluated)

- 50
- 100
- 500
- 1000

Tumor Mutational Burden
(no. of tumors analyzed)

- 100
- 1000
- 10,000

- 肿瘤体细胞突变负荷与客观反应率对免疫检查点阻断呈正相关
- 2017年2月发表在*Nature Review.*上的文章Targeting neoantigens to augment antitumour immunity中也标注出肿瘤体细胞突变负荷与免疫检查点抑制剂的客观缓解率之间的关系

客观缓解率
(患者数)

肿瘤突变负荷TMB
(分析的肿瘤的数量)



臻和（北京）科技有限公司
北京市海淀区花园北路35号
健康智谷903-908

2.3.2 10万病例解析TMB-H与使用PD-1/PD-L1抑制剂的患者延长生存期

- 本文是全美最大的基因检测公司Foundation Medicine进行的10万人（涵盖167种癌种）的大型临床研究，2017年9月发表在 *Genome Medicine* 上，IF：7.071，阐述了10万例肿瘤患者有关TMB、PD-1抑制剂、MSI以及遗传物质错误修饰等关键问题。

✦ 1）各癌种的TMB情况

➤ TMB-H 人群频率（5%-10%）的实体瘤

癌种	样本量	中位突变/Mb	>20突变/Mb的概率 % (95% CI)
小细胞肺癌	913	9.9	9 (7.3-11)
鼻咽和鼻窦鳞状细胞癌 (SCC)	67	4.5	9 (4.2-18.2)
卵巢内膜样癌	105	3.6	8.6 (4.6-15.5)
原发不明未分化小细胞癌	117	6.3	8.5 (4.1-14)
少突胶质瘤	321	2.7	8.4 (5.3-11.6)
小肠腺癌	277	2.7	8.3 (5.3-11.7)
软组织外周神经鞘瘤	134	2.5	8.2 (4.1-13.2)
未分化软组织肉瘤	260	2.5	8.1 (5.3-12)
子宫透明细胞内膜癌	62	3.6	8.1 (3.5-17.5)
前列腺未分化癌	91	36	7.7 (3.8-15)
唾液腺粘液上皮癌	55	2.7	7.3 (2.9-17.3)
原发不明腺癌	2751	3.6	6.9 (6-7.9)
输尿管尿路上皮癌	88	5.4	6.8 (2.5-12.6)
宫颈鳞癌	284	5.4	6.7 (4.3-10.2)
阴茎鳞癌 (SCC)	60	4.5	6.7 (2.6-15.9)
唾液腺癌 (NOS)	160	3.6	6.3 (3.4-11.1)
肾尿路上皮癌 (NOS)	224	5.4	6.3 (3.8-10.2)
原发不明的神经内分泌癌	674	2.7	6.1 (4.5-8.1)
十二直肠腺癌	249	3.6	6 (3.4-9.2)

NOS：指没有特殊要求；eg：肺癌（NOS）——肺癌患者没有其他附加条件，即不区分是肺腺癌or肺鳞癌，EGFR是否突变等

Genome Med. 2017 Apr 19;9(1):34

- 若以20个突变/Mb作为TMB高低的分界线
- TMB高的可能性越大，对PD-1抑制剂敏感的可能性越高
- 肿瘤TMB高的比例在5-10%之间的癌种，共19个



➤ TMB-H 人群频率（>10%）的实体瘤

癌种	样本量	中位突变/Mb	>20突变/Mb的概率% (95% CI)
皮肤基底细胞癌	92	47.3	70.7 (60.7–79)
皮肤鳞状细胞癌	266	45.2	67.3 (61.4–72.7)
皮肤恶性黑色素瘤	879	14.4	39.7 (36.4–42.9)
皮肤Merkel细胞癌	206	4.3	37.9 (31.5–44.7)
原发不明的黑色素瘤	1324	12.6	37.6 (35–40.2)
头颈恶性黑色素瘤	59	6.3	25.4 (14.7–36)
大细胞肺癌	74	12.2	24.3 (14.9–33.7)
原发不明的鳞状细胞癌	606	7.6	21.6 (18.4–24.9)
肥大细胞神经内分泌癌	288	9.9	19.8 (15.6–24.8)
肺肉瘤样癌	130	7.2	19.2 (12.7–26)
胃腺癌（肠型）	58	5	19 (10.9–30.9)
子宫内膜腺癌（内膜型）	459	4.5	18.5 (15–22.1)
弥漫型大B细胞淋巴瘤	348	10	18.4 (14.7–22.8)
非小细胞肺癌（NOS）	2636	8.1	17 (15.6–18.5)
原发不明肉瘤样癌	64	5.4	15.6 (7.6–24.6)
原发不明恶性肿瘤	491	3.8	14.9 (12–18.3)
子宫内膜腺癌（NOS）	743	4.5	14.7 (12.3–17.4)
膀胱癌（NOS）	77	8.1	14.3 (8.2–23.8)
原发不明尿路上皮癌	188	7.2	13.8 (9.2–18.9)
软组织血管肉瘤	157	3.3	13.4 (8.9–19.6)
肺腺癌	11855	6.3	12.3 (11.7–12.9)
肺腺鳞癌	154	5.4	12.3 (7.5–17.7)
皮肤附件癌	74	3.6	12.2 (6.5–21.5)
膀胱移行细胞癌	1218	7.2	11.9 (10.1–13.8)
B细胞淋巴结淋巴瘤	88	6.3	11.4 (6.3–19.7)
肺鳞癌（SCC）	2102	9	11.3 (10–12.7)
原发不明肿瘤（NOS）	1405	4.5	10.7 (9.2–12.4)
头颈部鳞状细胞癌（HNSCC）	1184	5	10.1 (8.5–11.9)

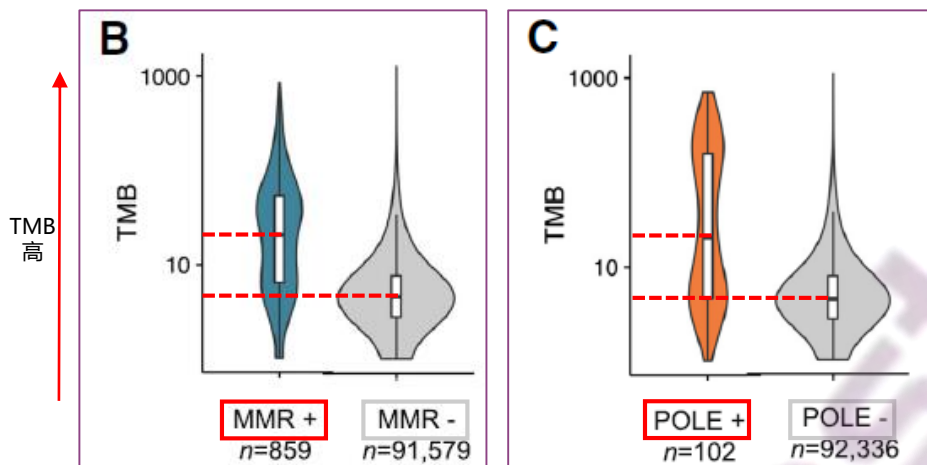
Genome Med. 2017 Apr 19;9(1):34

若以20个突变/Mb作为TMB高低的分界线，肿瘤TMB高的比例>10%的癌种，共28个，（也就是很有可能对PD-1抑制剂敏感的）



★ 2) 为什么肿瘤患者的TMB有的高，有的低？

➤ TMB的高低很可能与DNA错配修复相关基因有关

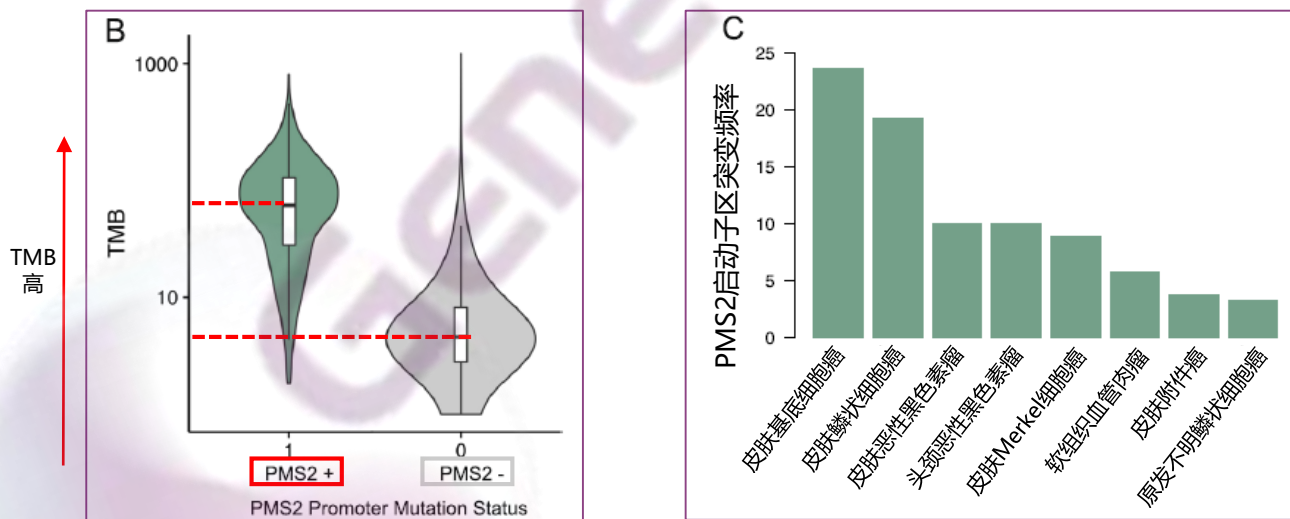


- DNA错配修复相关基因，如果发生了变异，就有可能导致TMB高
- 包括：MSH2, MSH6, MLH1, PMS2, POLE, POLD1等

Genome Med. 2017 Apr 19;9(1):34

- MMR包括MSH2, MSH6, MLH1, PMS2
- “+”代表：有突变，阳性
- “-”代表：无突变，阴性

➤ TMB的高低很可能与PMS2基因启动子区突变有关



Genome Med. 2017 Apr 19;9(1):34

- PMS2基因启动子区突变，也是TMB高的一个很重要的因素；
- PMS2基因启动子区突变，是该项研究的新发现；
- PMS2启动子突变的癌种有8个，突变频率最高的是皮肤基底细胞癌。

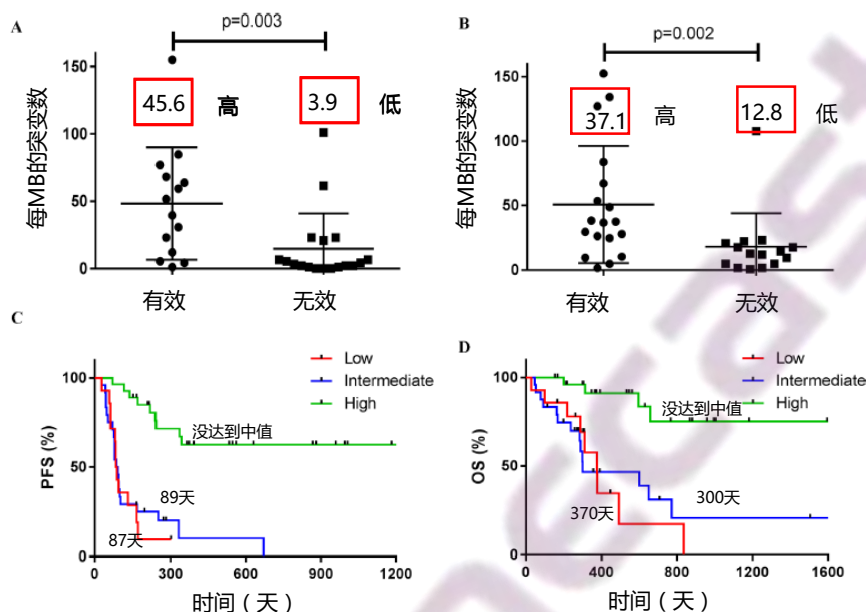


2.4 TMB-H , dMMR/MSI-H与PD-1/PD-L1抑制剂疗效关系

2.4.1 二线or多线免疫治疗

★ PD-1/PD-L1抑制剂治疗65例晚期黑色素瘤

- 本文2016年4月发表在 *Cancer Immunol Res.* 上, **IF: 8.284** , 靶向NGS测序检测PD-1抗体免疫治疗的标志物, 结果表明TMB-H组的反应率、无进展生存率和总体生存率明显高于TMB-M/L组



A.有效vs.无效的中位突变数分别为45.6 vs. 3.9

B.有效vs.无效的中位突变数分别为37.1 vs.12.8

C. 高突变vs.中突变vs.低突变的PFS分别为没达到中值vs. 89天 vs. 86天

D. 高突变vs.中突变vs.低突变的PFS分别为没达到中值vs. 300天 vs. 370天

Cancer Immunol Res. 2016 Jun;4(6):474-480.

有效: 患者疾病完全缓解、部分缓解 (参照实体瘤评价标准1.1) 或者疾病稳定>12个月

PD-1/PD-L1抑制剂治疗65例晚期黑色素瘤的疗效

TMB分组	每MB突变数	人数 (N)	有效人数 (占比%)	无效人数 (占比%)
High (高)	>23.1	27	23 (85%)	4 (15%)
Intermediate (中)	3.3-23.1	24	7 (29%)	17 (71%)
Low (低)	<3.3	14	2 (14%)	12 (88%)

Cancer Immunol Res. 2016 Jun;4(6):474-480.

- TMB-H (高) 的患者, 85% 的患者PD-1/PD-L1抑制剂治疗有效
- TMB-I (中) 的患者, 29% 的患者PD-1/PD-L1抑制剂治疗有效
- TMB-L (低) 的患者, 14% 的患者PD-1/PD-L1抑制剂治疗有效

TMB高的患者使用PD-1/PD-L1抑制剂治疗效果比TMB中低的患者好, 说明

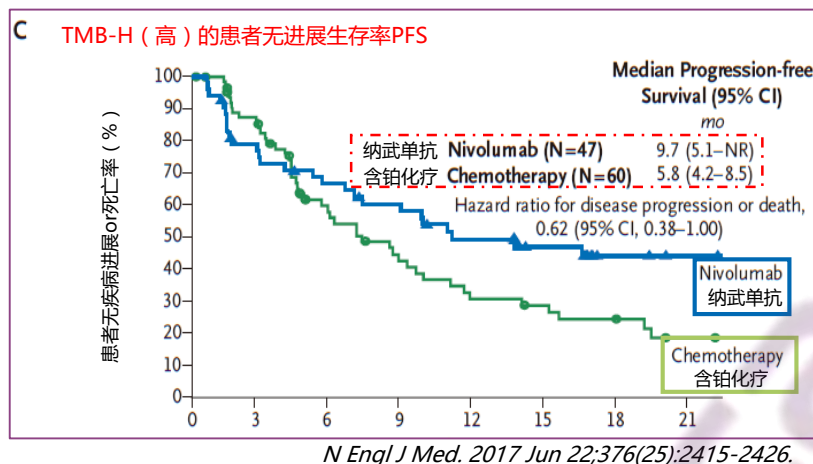
TMB是一个比较好的预测PD-1/PD-L1抑制剂疗效的biomarker



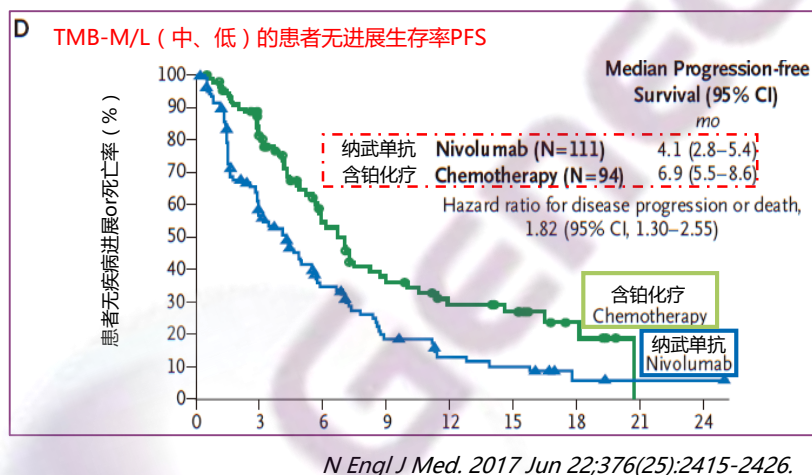
2.4.2 一线免疫治疗

★ Nivolumab使PD-L1(+)及TMB-H的晚期NSCLC患者PFS显著延长

- 本文是Checkmate 026开放性国际多中心的III期研究，2017年6月发表在*N Engl J Med*上，IF：72.406，在回顾性研究中发现，Nivolumab（O药）对比含铂化疗用于一线治疗IV期或复发的PD-L1(+)的NSCLC患者，TMB-H的患者PFS显著延长（9.7 vs. 5.8个月）



- 上期提到了O药与化疗相比，一线治疗PD-L1(+) IV期或复发的NSCLC患者，PFS获益情况相似（无进展生存率24% vs. 23%），OS获益情况也相似（总生存率56% vs. 54%）



- 但在后续的回顾性研究中发现TMB-H、PD-L1阳性的NSCLC患者会有更显著的获益（中位PFS 9.7 vs. 5.8个月）
- 而TMB-L/M的PD-1阳性的NSCLC患者O药的PFS低于化疗（中位PFS 4.1 vs. 6.9个月）

疗效评价 治疗方式	中位PFS	PFS范围
Nivolumab	9.7	5.1-NR
化疗	5.8	4.2-8.5

TMB-H（高）组

疗效评价 治疗方式	中位PFS	PFS范围
Nivolumab	4.1	2.8-5.4
化疗	6.9	5.5-8.6

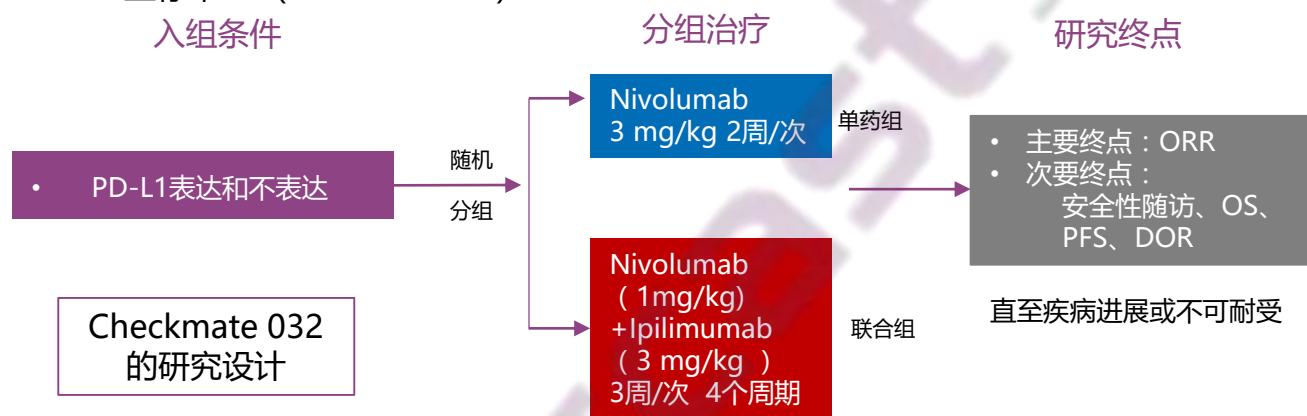
TMB-L/M（低/中）组



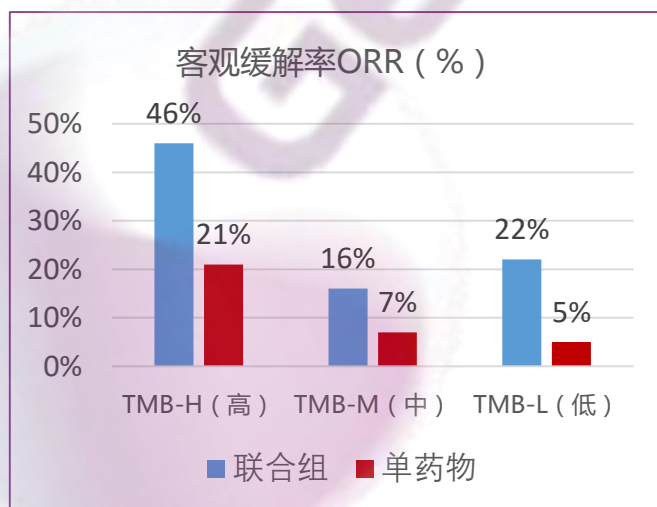
2.4.3 联合免疫治疗

★ Nivolumab单药及联合Ipilimumab都使PD-L1(+)及TMB-H的复发SCLC患者PFS显著延长

- 本文是Checkmate 032一个中心开放性的I/II期研究，2017年10月公布于百时美的官网上，该临床试验评估了Nivolumab（纳武单抗，Opdivo，简称O）单药 vs. Nivolumab联用Ipilimumab（伊匹单抗，简称I）治疗复发性、TMB-H的小细胞肺癌（SCLC）显著延长患者的客观缓解率ORR（46% vs. 21%），总生存率OS（35% vs. 62%）



- IO联合组 vs. 单药组治疗，患者的客观缓解率ORR显著延长（46% vs. 21%）
- IO联合组的ORR，TMB-H组显著高于TMB-M/L组（46% vs. 16%/22%）
- 单药组的ORR，TMB-H组显著高于TMB-M/L组（21% vs. 7%/5%）

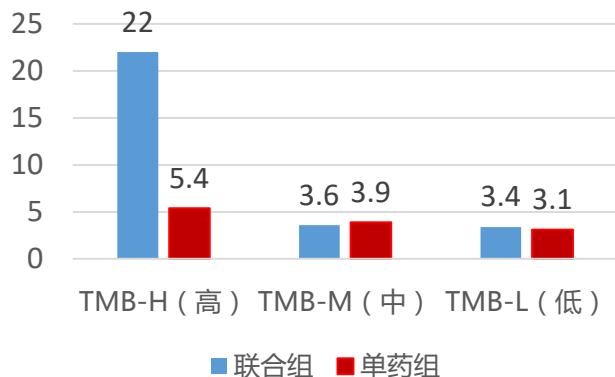


亚组 Cut-off值	TMB-H	TMB-M	TMB-L
突变水平	> 247Mb	143-247	143Mb

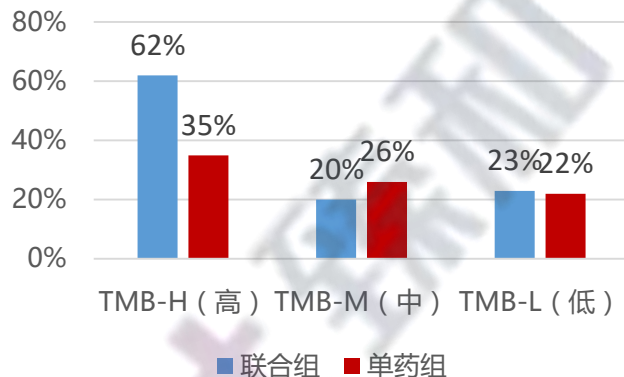
试验纳入401名患者，其中211例（53%）患者具有可评估的TMB



中位总生存期（中位OS）



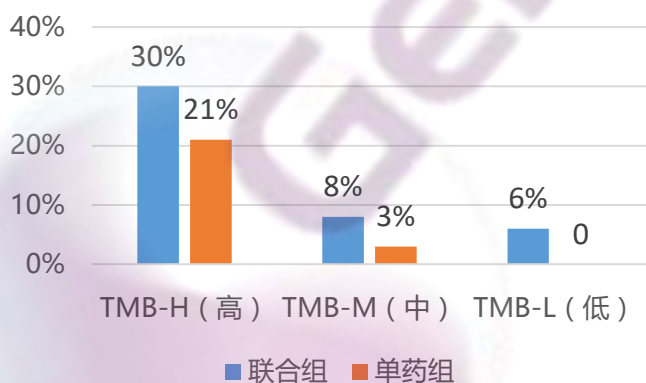
1年总生存率（OS率）



- 在TMB-H的患者中，O-I联合组的中位OS显著高于单药组
- O-I联合组患者的中位OS，TMB-H组是TMB-L组的6倍之多
- 单药组患者的中位OS，TMB-H组高于TMB-L组

- 在TMB-H的患者中，O-I联合组的1年总生存率显著高于单药组
- O-I联合组患者的1年OS率，TMB-H组约是TMB-L和TMB-M组的3倍
- 单药组患者的1年OS率，TMB-H组高于TMB-L组和TMB-M组

1年无进展生存率（PFS率）



- 在TMB-H的患者中，O-I联合组的1年PFS率显著高于单药组
- O-I联合组患者的1年PFS率，TMB-H组是TMB-L和TMB-M组的3倍多
- 单药组患者的1年PFS率，TMB-H组是TMB-M组的7倍之多

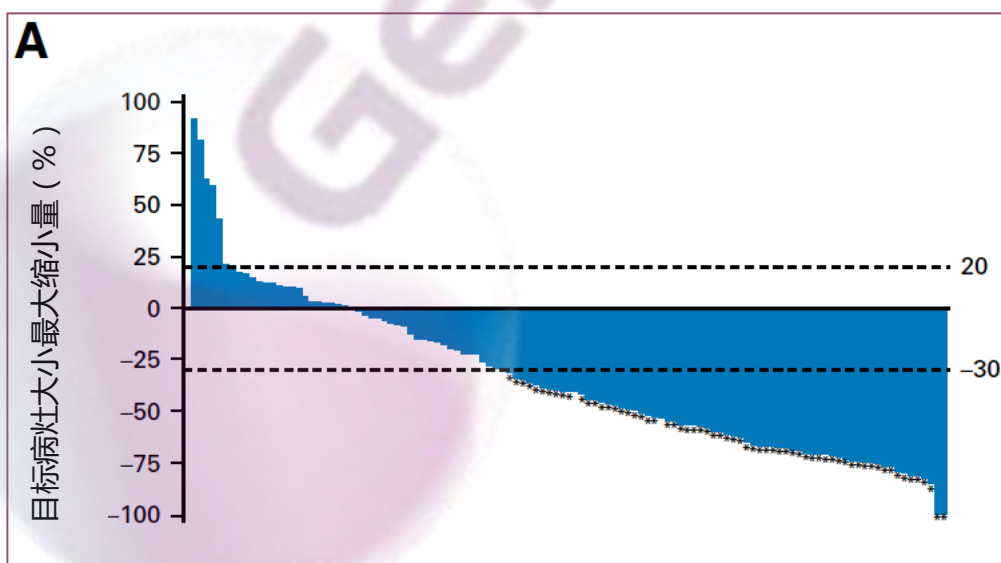
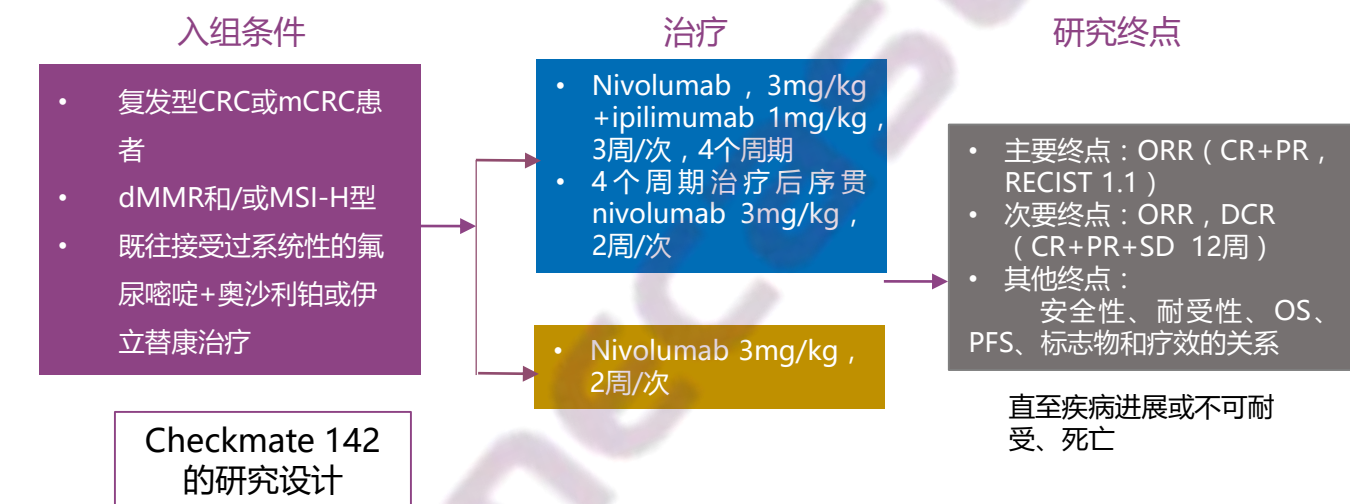
- I-O双药联用比单药的疗效好，TMB-H的疗效好于TMB-L和TMB-M的患者
- 目前I-O双药联合方案已经获批用于转移性黑色素瘤



2.4.4 MSI与PD-1/PD-L1抑制剂疗效的关系

✦ Nivolumab联合Ipilimumab显著延长dMMR/MSI-H、转移性结直肠癌患者的客观缓解率

- 本文是Checkmate 142一个国际多中心、开放性II期研究，2018年1月发表在 *J. Clin. Oncol.* , IF : 24.008 , 该临床试验评估了Nivolumab 联合 Ipilimumab 治疗dMMR/MSI-H、转移性结直肠癌患者（mCRC）显著延长患者的客观缓解率ORR 54.6%（45.2%-63.8%），DCR 12周 80%（71.5-86.6%）



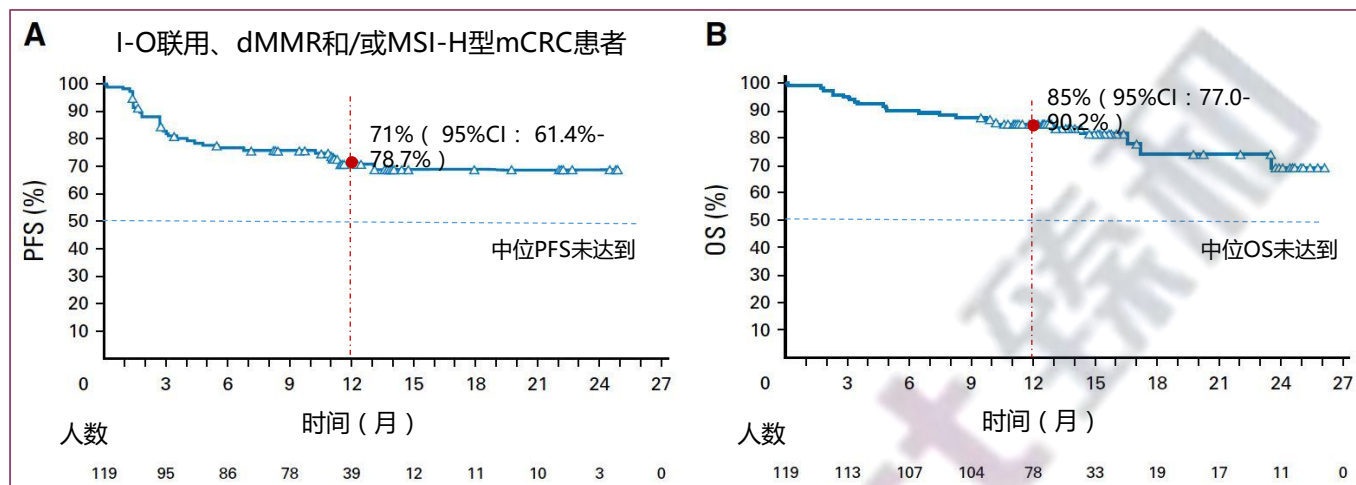
- 78%的患者肿瘤负荷较基线有减少
- 患者的疗效持久，至数据截止时，94%的患者仍持续获益
- 83%的患者疗程持续时间≥6个月

患者的疗效瀑布图（可以评估疗效的患者有115例） *J Clin Oncol. 2018 Jan 20;JCO2017769901*



无进展生存期PFS

总生存期OS

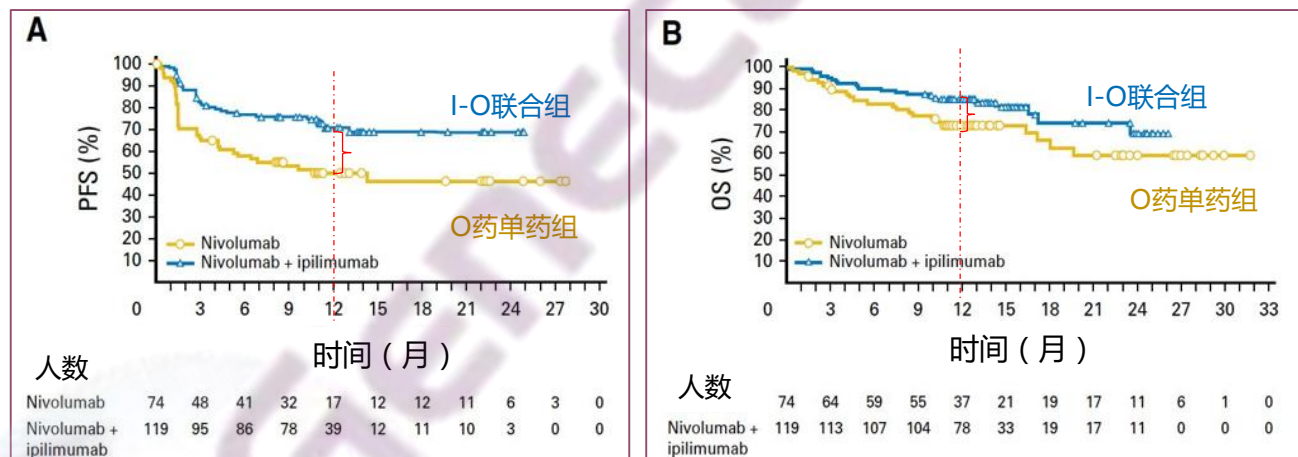


J Clin Oncol. 2018 Jan 20;JCO2017769901

- 研究者评估的中位PFS尚未达到（95%CI：NE），12个月PFS率为71%（95%CI：61.4-78.7%）
- 中位OS尚未达到（95%CI：NE）；12个月的OS率为85%（95%CI：77.0-90.2%）

无进展生存期PFS

总生存期OS



J Clin Oncol. 2018 Jan 20;JCO2017769901

- 对于dMMR/MSI-H的mCRC患者，I-O双药组的PFS显著高于O药单药组；
- I-O联合组的中位PFS 未达到，O药单药组的中位PFS约为12个月
- 对于dMMR/MSI-H的mCRC患者，I-O双药组的OS高于O药单药组；
- I-O联合组和O药单药组的中位OS均未达到，说明对于dMMR/MSI-H的mCRC患者，单药与联合组疗效均较好

- dMMR/MSI-H 是抗PD-1单抗的重要预测指标之一；
- O-I双药联合方案有协同效应，可以促进T细胞的抗肿瘤活性；
- 免疫治疗开启了dMMR/MSI-H型mCRC患者治疗的新时代，给这类患者的治疗带来显著进展，然而如何进一步提高免疫治疗的疗效，仍然值得探索。





什么是人们常说的PD-1抑制剂O药、K药与T药？

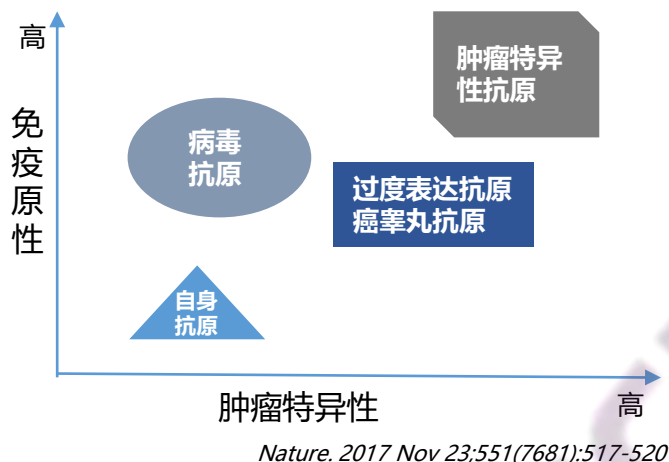
癌种	 O药	 K药	 T药
商品名	Opdivo (nivolumab , 纳武单抗)	Keytruda (Pembrolizumab , 派姆单抗)	Tecentriq (Atezolizumab , 阿特珠单抗)
公司	百时美施贵宝  百时美施贵宝 Bristol-Myers Squibb	默沙东  MSD INVENTING FOR LIFE	罗氏 
公司总部	美国 	美国 	瑞士 
作用靶点	PD-1 	PD-1 	PD-L1 
适应症	• 2014.12, 晚期黑色素瘤 • 2015.3, 鳞癌NSCLC • 2015.10, 非鳞癌NSCLC • 2015.11, 肾细胞癌 • 2016.5, 经典霍奇金淋巴瘤 • 2016.11, 晚期头颈部鳞癌 • 2017.2, 晚期尿路上皮癌 • 2017.9, 肝细胞癌 • 2017.12, 淋巴结/转移性黑色素瘤	• 2014.9, 晚期黑色素瘤 • 2015.10, 鳞癌NSCLC • 2016.8, 晚期头颈部鳞癌 • 2017.3, 经典霍奇金淋巴瘤 • 2017.5, 尿路上皮癌、MSI-H/dMMR晚期实体瘤 • 2017.9, 胃癌、胃食管交界处癌 • 2018.1, 晚期肾癌（联合乐伐替尼）	• 2016.5, 尿路上皮癌二线 • 2016.10, 非小细胞肺癌二线
使用周期	2周一次	3周一次	3周一次
使用剂量	3mg/kg	2mg/kg	1200mg
剂型规格	溶液40mg/4ml, 100mg/10ml	溶液100mg/4ml, 粉剂50mg/ 瓶	溶液1200mg/20ml
不良反应	• 精神疲劳（25%） • 食欲下降、血清酯酶升高、恶心、便秘、呕吐 • 水肿（12%）、周围性水肿（10-12%） • 咳嗽、呼吸困难、上呼吸道感染、胸腔积液、肺炎、呼吸衰竭.....	• 精神疲劳（43-44%） • 食欲下降、恶心、便秘、呕吐 • 周围性水肿（10%） • 咳嗽、呼吸困难、胸腔积液、肺炎、呼吸衰竭 • 瘙痒、皮疹 •	• 精神疲劳（25%） • 食欲下降、恶心、便秘 • 周围性水肿（9%） • 肺炎 • 瘙痒 •



2.5 用TMB筛选PD-1抑制剂优势人群的缺陷

2.5.1 TMB仅代表产生肿瘤新抗原的可能性，不代表新抗原质量

- 本文2017年11月发表在*Nature*上，**IF: 40.137**，一种基于新抗原免疫相互作用的肿瘤模型，预测了使用CTLA-4抑制剂治疗的黑色素瘤患者和PD-1抑制剂治疗的肺癌患者的生存率。

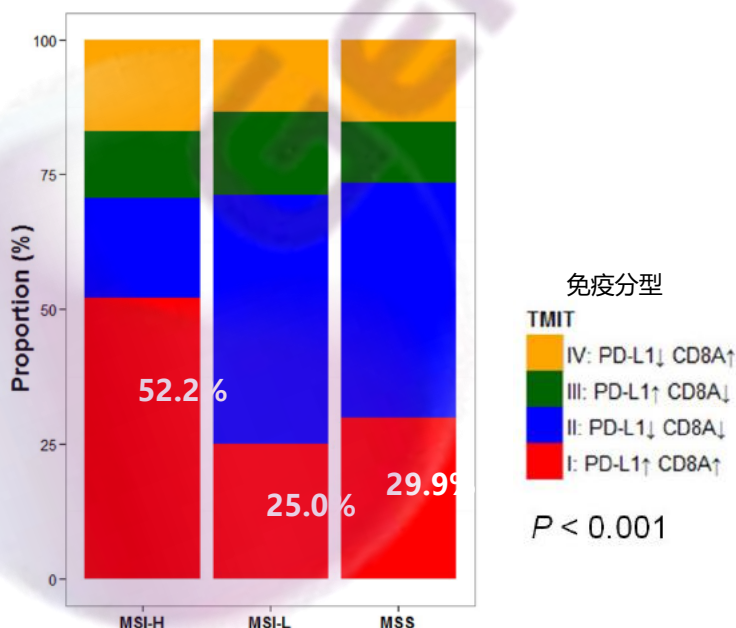


- 免疫检查点阻断疗法使宿主免疫系统能够识别和杀伤肿瘤细胞；PD-1/PD-L1抑制剂疗效与新抗原表达及T细胞识别功能相关
- 肿瘤特异性抗原与其它抗原相比，免疫原性更高，激活T细胞的能力更强
- 采用TMB筛选PD-1/PD-L1抑制剂治疗获益人群的局限性：

TMB体现的是新抗原的数量，无法更具体的体现新抗原的免疫原性，即是否能诱导机体产生抗肿瘤免疫效应

2.5.2 TMB不能预测免疫应答类型

- 本文2016年5月发表在*Clin Cancer Res*上，**IF: 9.619**，基于PD-L1和CD8 T细胞浸润的肿瘤微环境的泛癌种免疫原性研究



Clin Cancer Res. 2016 May 1;22(9):2261-70.

- 泛癌种的TMIT I类型，定义为PD-L1和CD8A高表达；TMIT I与大量的体细胞突变，新抗原、PD-L1扩增以及致癌病毒的感染有显著的关联性；
- 本文评估了PD-L1的表达和TIL分型对PD-1/PD-L1抑制剂疗效预测的重要性；
- **TMB不能预测免疫应答类型，无法对PD-1/PD-L1抑制剂疗效进行绝对预测，采用TMB筛选PD-1/PD-L1抑制剂治疗获益人群具有局限性**



★ 小结



- 对于PD-1/PD-L1抑制剂的biomarker，TMB/MSI是PD-L1蛋白检测的很好的补充
- PD-1/PD-L1(+), TMB-H/MSI-H的NSCLC患者使用PD-1/PD-L1抑制剂的ORR最高可达60%-70%
- 用PD-1/PD-L1，TMB-H/MSI-H筛选PD-1/PD-L1抑制剂优势人群也是有局限性的

★ 思考



- 对于PD-1/PD-L1抑制剂的biomarker，您认为哪些最有前景？
- 如何在临床实践中实现精准的抗肿瘤免疫治疗？



- 臻和科技以二代测序技术和生物信息学为核心，从事无创肿瘤个体化精准诊疗和伴随诊断。
- 人才团队涵盖临床医学、生物信息学及分子生物学，在精准医疗及高通量测序行业深耕多年。
- 公司集研发、生产、医学检验于一体，致力于通过技术创新和合作共享，提供安全、精准、全覆盖的个体化健康指导。
- 目前臻和科技拥有2个研发中心、2家检验所、1家GMP生产车间、1个肿瘤专科。



臻于至善 | 和合致远

臻和（北京）科技有限公司



一定要关注我们哦，下期内容更精彩！

医学事务部编

本期参考文献

1. Chen DS, Mellman. *Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle*. *Immunity*. 2013 Jul 25;39(1):1-10.
2. Chalmers ZR, Connelly CF, et al. *Analysis of 100,000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutational burden*. *Genome Med*. 2017 Apr 19;9(1):34.
3. Schumacher TN, Schreiber RD. *Neoantigens in cancer immunotherapy*. *Science*. 2015 Apr 3;348(6230):69-74.
4. Kim JM, Chen DS. *Immune escape to PD-L1/PD-1 blockade: seven steps to success (or failure)*. *Ann Oncol*. 2016 Aug;27(8):1492-504.
5. Yarchoan M, Johnson BA, et al. *Targeting neoantigens to augment antitumour immunity*. *Nat Rev Cancer*. 2017 Apr;17(4):209-222.
6. Yarchoan M, Hopkins A, Jaffee EM. *Tumor Mutational Burden and Response Rate to PD-1 Inhibition*. *N Engl J Med*. 2017 Dec 21;377(25):2500-2501.
7. Greenplate AR, Johnson DB, et al. *Myelodysplastic Syndrome Revealed by Systems Immunology in a Melanoma Patient Undergoing Anti-PD-1 Therapy*. *Cancer Immunol Res*. 2016 Jun;4(6):474-480.
8. Carbone DP, Reck M, et al. *First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer*. *N Engl J Med*. 2017 Jun 22;376(25):2415-2426.
9. <https://investors.bms.com/iframes/press-releases/press-release-details/2017/Opdivo-Alone-or-Combined-with-Yervoy-Shows-Encouraging-Response-and-Survival-Rates-in-Recurrent-Small-Cell-Lung-Cancer-Patients-with-High-Tumor-Mutation-Burden-in-Exploratory-Analysis-from-Phase-12-Study-CheckMate--032/default.aspx>
10. Overman MJ, Lonardi S, et al. *Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer*. *J Clin Oncol*. 2018 Jan 20;JCO2017769901.
11. Łuksza M, Riaz N, et al. *A neoantigen fitness model predicts tumour response to checkpoint blockade immunotherapy*. *Nature*. 2017 Nov 23;551(7681):517-520.
12. Ock CY, Keam B, et al. *Pan-Cancer Immunogenomic Perspective on the Tumor Microenvironment Based on PD-L1 and CD8 T-Cell Infiltration*. *Clin Cancer Res*. 2016 May 1;22(9):2261-70.

