

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.10.001

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20201126.1659.036.html\(2020-11-26\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20201126.1659.036.html(2020-11-26))

## PD-L1 表达联合 TMB 预测免疫检查点抑制剂治疗 NSCLC 疗效的研究\*

赵呈龙, 李力, 王玉波, 韩睿, 何勇<sup>△</sup>

(陆军军医大学大坪医院呼吸与危重症医学科, 重庆 400042)

**[摘要]** **目的** 探讨组织程序性细胞死亡受体-配体 1(PD-L1)表达联合肿瘤突变负荷(TMB)水平对免疫检查点抑制剂(ICIs)疗效的预测价值,并指导 ICIs 单药或联合治疗方案在非小细胞肺癌(NSCLC)患者中的应用。**方法** 共纳入 44 例 ICIs 治疗的 NSCLC 患者,统计分析肿瘤组织 PD-L1 表达及 TMB 水平与客观有效率(ORR)、疾病控制率(DCR)、持续临床获益(DCB)、无进展生存期(PFS)及总生存期(OS)的相关性。**结果** 单因素分析显示,PD-L1 表达与 PFS、OS 呈正相关( $P < 0.05$ );TMB 水平与 PFS 呈正相关( $P < 0.05$ );多因素分析显示,PD-L1 表达和 TMB 水平是影响 PFS 的独立预后因素( $P < 0.05$ ),PD-L1 表达是影响 OS 的独立预后因素( $P < 0.05$ )。PD-L1 $\geq 50\%$ 且高 TMB 患者的 ICIs 疗效较好,PD-L1 $< 50\%$ 且低 TMB 患者的疗效较差(PFS, $\chi^2 = 12.350, P < 0.05$ ; OS, $\chi^2 = 9.274, P < 0.05$ )。在 PD-L1 $< 50\%$ 且低 TMB 的患者中,ICIs 联合化疗组的 DCB 率、PFS 及 OS 生存曲线优于 ICIs 单药组( $P < 0.05$ );在 PD-L1 $\geq 50\%$ 且高 TMB 的患者中,ICIs 单药组和 ICIs 联合化疗组的疗效评估指标差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** PD-L1 表达联合 TMB 可有效预测 NSCLC 免疫治疗效果,并对临床个体化用药具有一定指导意义。

**[关键词]** 肺肿瘤;程序性细胞死亡受体-配体 1;肿瘤突变负荷;免疫治疗;临床疗效

**[中图分类号]** R734.2

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2021)10-1621-07

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



## Study on effect of PD-L1 expression combined with TMB in predicting efficacy of immune checkpoint inhibitors in treating non-small cell lung cancer\*

ZHAO Chenglong, LI Li, WANG Yubo, HAN Rui, HE Yong<sup>△</sup>

(Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Daping Hospital, Army Military Medical University, Chongqing 400042, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the predictive value of programmed death ligand 1 (PD-L1) expression combined with tumor mutation burden (TMB) levels on the efficacy of immune checkpoint inhibitors (ICIs), and to guide the application of ICIs monotherapy or combination therapy schemes in the patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** Forty-four patients with NSCLC receiving ICIs treatment were included. The correlation between PD-L1 expression and TMB level with the objective response rate (ORR), disease control rate (DCR), durable clinical benefit (DCB), progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) were statistically analyzed. **Results** The univariate analysis showed that the PD-L1 expression was positively correlated with PFS and OS ( $P < 0.05$ ); the TMB level was positively correlated with PFS ( $P < 0.05$ ); the multivariate analysis showed that the PD-L1 expression and TMB level were the independent prognostic factors affecting PFS ( $P < 0.05$ ). The PD-L1 expression was an independent prognostic factor affecting OS ( $P < 0.05$ ). The group with PD-L1 $\geq 50\%$  and high TMB had the best ICIs effect, while the group with PD-L1 $< 50\%$  and low TMB had the worst effect (PFS, $\chi^2 = 12.350, P < 0.05$ ; OS, $\chi^2 = 9.274, P < 0.05$ ); in the patients with PD-L1 $< 50\%$  and low TMB, the DCB rate, PFS, and OS survival curve in the ICIs combined chemotherapy group were better than those in the ICIs monotherapy group ( $P < 0.05$ ); in the patients with PD-L1 $\geq 50\%$  and high TMB, there was no statistically significant difference in the efficacy evaluation

\* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(81972189)。 作者简介:赵呈龙(1988-),医师,在读硕士研究生,主要从事肺癌靶向与免疫治疗研究。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail: heyong8998@126.com。

indexes between the ICIs monotherapy group and ICIs combined chemotherapy group ( $P > 0.05$ ). **Conclusion**

The PD-L1 expression combined with TMB can effectively predict the efficacy of NSCLC immunotherapy, and has a certain guiding significance for clinical individualized medication.

**[Key words]** lung neoplasms; programmed death ligand 1; tumor mutation burden; immunotherapy; clinical efficacy

肺癌位居我国恶性肿瘤发病首位,半数以上肺癌患者确诊时已经为晚期,非小细胞肺癌(NSCLC)约占其 85%以上<sup>[1]</sup>。继化疗及靶向治疗后,以免疫检查点抑制剂(ICIs)为代表的新型肿瘤免疫治疗已成为 NSCLC 治疗的重要手段之一,但仅有 20%的晚期 NSCLC 患者对免疫治疗有应答<sup>[2-3]</sup>。因此,发现有效的生物标志物指导应用 ICIs 显得尤为重要。程序性细胞死亡受体-配体 1(PD-L1)是目前唯一被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于筛选 NSCLC 免疫治疗优势人群的生物标志物<sup>[4-6]</sup>,肿瘤突变负荷(TMB)同样可成为 ICIs 的预测性生物标志物<sup>[7-8]</sup>,二者联合应用或将有更强的 ICIs 疗效预测能力<sup>[9-10]</sup>。同时,关于 ICIs 单药和联合化疗方案的选择,已成为临床探索的新热点,能否通过 PD-L1 和 TMB 指导 ICIs 单药或联合治疗方案亦缺少研究报道。本文拟联合基线肺肿瘤组织 PD-L1 表达和下一代测序(NGS)大 panel 检测肺肿瘤组织 TMB,寻找预测肺癌免疫疗效的获益因素,并指导 ICIs 单药或联合治疗方案在 NSCLC 患者中的应用。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

回顾性收集 2017 年 8 月至 2020 年 6 月在本院呼吸与危重症科接受免疫治疗的晚期肺癌患者。采集患者年龄、性别、肿瘤病理类型、转移部位、TNM 分期、PD-L1 表达及 TMB 水平等临床基本特征,以及免疫治疗的用药方式、疗效和预后。采用查阅病案资料、门诊复诊及电话随访等方式进行随访。纳入标准:(1)临床信息完整,根据组织病理学符合 NSCLC 的诊断;(2)按照第八版国际肺癌 TNM 分期标准,诊断为 III 期或 IV 期 NSCLC;(3)一线或非一线接受 ICIs (纳武单抗或派姆单抗)单药治疗或联合标准化疗;(4)免疫治疗前同时接受组织 PD-L1 检测及 NGS 大 panel 检测 TMB 水平;(5)美国东部肿瘤协作组(ECOG)体能状况(PS)评分 0~2 分;(6)除死亡导致随访截止外,随访时间均超过 6 个月以上。排除标准:(1)小细胞肺癌;(2)接受 ICIs 治疗少于 2 周期;(3)合并其他恶性肿瘤。本研究获得陆军军医大学大坪医院伦理委员会批准(2019-56)。最终纳入 44 例接受 ICIs 治疗的 NSCLC 患者,无失访病例,中位随访时间 13.40 个月,四分位数间距(IQR)为 9.30~17.70 个月。至随访结束时,23 例患者出现疾病进展(PD),其中 20 例已死亡,余 21 例仍在接受免疫治疗。44 例患者中 31 例接受派姆单抗,13 例接受纳武单抗。44 例 NSCLC 患者的基本临床特征,见表 1。

表 1 44 例 NSCLC 患者的基本临床特征

项目	构成	项目	构成
年龄[中位(范围)岁]	63.6(44~79)	转移部位[n(%)]	
性别[n(%)]		淋巴结	38(86.4)
男	36(81.8)	肺内	5(11.4)
女	8(18.2)	脑	4(9.1)
病理分型[n(%)]		骨	14(31.8)
鳞癌	21(47.7)	肝	4(9.1)
腺癌	23(52.3)	胸膜	10(22.7)
临床分期[n(%)]		其他部位	5(11.4)
III 期	18(40.9)	PD-L1 表达[n(%)]	
IV 期	26(59.1)	<1%	14(31.8)
MB 水平[n(%)]		1%~<50%	14(31.8)
高	28(63.6)	≥50%	16(36.4)
低	16(36.4)	治疗方式[n(%)]	
治疗药物[n(%)]		免疫单药	16(36.4)
一线	26(59.1)	免疫联合化疗	28(63.6)
二、三线	18(40.9)		

## 1.2 方法

### 1.2.1 PD-L1 表达及 TMB 检测方法

在患者进行免疫治疗前 1 周,采用支气管镜活检、胸腔镜活检或经皮肺穿刺活检取得足量肿瘤组织,并由 10% 甲醛溶液保存待检测。(1)肿瘤组织 PD-L1 表达采用 PD-L1 免疫组化 22C3 试剂盒进行检测,肿瘤细胞比例分数(TPS)由两位病理医师进行判读得出,根据 TPS 将 PD-L1 表达分为 PD-L1 ≥ 50% (A 组,  $n = 16$ ), PD-L1 1%~<50% (B 组,  $n = 14$ ), PD-L1 < 1% (C 组,  $n = 14$ ) 3 个等级;(2)已有研究证实,基于 NGS 大 panel 检测的 TMB 可替代基于全外显子组测序(WES)检测的 TMB<sup>[11-12]</sup>。本研究中,由思路迪®对肿瘤组织 437 个基因进行检测,覆盖基因捕获区域大于 1 百万碱基(Mb)。肿瘤组织 TMB 根据所测靶向编码区每 Mb 的体细胞突变数目,包括点突变和插入缺失,去除热点突变,包含同义突变进一步分析所得。思路迪®数据库对 TMB 做肿瘤种排序,并按照四分位来划分 cut-off 值界定 TMB 高低,将 TMB 分为高低两组,位于 0~50% 为低 TMB 组( $n = 16$ ), >50%~100% 为高 TMB 组( $n = 28$ )。根据 PD-L1 表达联合 TMB 结果将患者分为 4 组:PD-L1 ≥ 50% 高 TMB 组(I 组,  $n = 11$ ), PD-L1 ≥ 50% 低 TMB 组(II 组,  $n = 5$ ), PD-L1 < 50% 高 TMB 组(III 组,  $n = 17$ ), PD-L1 < 50% 低 TMB 组(IV 组,  $n = 11$ )。患者年龄、临床分期、病理分型、治疗方式、治疗药物在 PD-L1 及 TMB 各组间比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 2。

表 2 患者基本临床特征在 PD-L1 及 TMB 各组间的均衡性分析[n(%)]

临床特征	n	PD-L1 分组			$\chi^2$	P	TMB 分组		$\chi^2$	P	PD-L1 联合 TMB 分组				P <sup>a</sup>
		A 组 (n=16)	B 组 (n=14)	C 组 (n=14)			高 TMB 组 (n=28)	低 TMB 组 (n=16)			I 组 (n=11)	II 组 (n=5)	III 组 (n=17)	IV 组 (n=11)	
年龄(岁)					0.476	0.788			0.476	0.490					0.377
≥65	19	6(31.6)	7(36.8)	6(31.6)			11(57.9)	8(42.1)			5(26.3)	1(5.3)	6(31.6)	7(36.8)	
<65	25	10(40.0)	7(28.0)	8(32.0)			17(68.0)	8(32.0)			6(24.0)	4(16.0)	11(44.0)	4(16.0)	
临床分期					1.118	0.572			0.121	0.728					0.619
III 期	18	5(27.8)	6(33.3)	7(38.9)			12(66.7)	6(33.3)			3(16.7)	2(11.1)	9(50.0)	4(22.2)	
IV 期	26	11(42.3)	8(30.8)	7(26.9)			16(61.5)	10(38.5)			8(30.8)	3(11.5)	8(30.8)	7(26.9)	
病理分型					3.631	0.163			0.052	1.000					1.000
鳞癌	21	8(38.1)	4(19.1)	9(42.9)			13(61.9)	8(38.1)			5(23.8)	3(14.3)	8(38.1)	5(23.8)	
腺癌	23	8(34.8)	10(43.5)	5(21.7)			15(65.2)	8(34.8)			6(26.1)	2(8.7)	9(39.1)	6(26.1)	
治疗方式					2.020	0.364			0.014	0.906					0.067
ICIs 单药	16	8(50.0)	4(25.0)	4(25.0)			10(62.5)	6(37.5)			7(43.8)	1(6.2)	3(18.8)	5(31.2)	
ICIs 联合化疗	28	8(28.6)	10(35.7)	10(35.7)			18(64.3)	10(35.7)			4(14.3)	4(14.3)	14(50.0)	6(21.4)	
治疗药物					0.121	0.941			0.121	0.728					0.870
一线	26	10(38.5)	8(30.8)	8(30.8)			16(61.5)	10(38.5)			6(23.1)	4(15.4)	10(38.5)	6(23.1)	
二、三线	18	6(33.3)	6(33.3)	6(33.3)			12(66.7)	6(33.3)			5(27.8)	1(5.6)	7(38.9)	5(27.8)	

<sup>a</sup>: 采用 Fisher 精确检验。

1.2.2 观察指标

(1)参照实体肿瘤疗效评价标准(RECIST)1.1 版评价疗效:完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)、疾病进展(PD)。(2)客观有效率(ORR)=[(CR + PR)/总病例数]×100%,疾病控制率(DCR)=[(CR+PR+SD)/总病例数]×100%。(3)持续临床获益(DCB),为接受免疫治疗后大于或等于 6 个月未出现 PD;非持续临床获益(NDB),为接受免疫治疗后 6 个月内出现 PD<sup>[13]</sup>。(4)无进展生存期(PFS),为 ICIs 开始治疗至患者病情进展或任何原因导致死亡的时间;总生存期(OS),为自 ICIs 开始治疗至任何原因导致患者死亡的时间。

1.3 统计学处理

采用 SPSS26.0 统计软件及 GraphPad Prism7 软件进行数据分析并作图,计数资料以率表示,采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 精确检验比较;采用 Kaplan-Meier 法进行单因素生存分析,log-rank 检验比较组间生存差异,Cox 回归模型进行多因素生存分析,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ICIs 疗效的影响因素

Kaplan-Meier 单因素分析显示,患者性别、年龄、临床分期、治疗方式、免疫治疗药物与 PFS、OS 不相关( $P > 0.05$ ),PD-L1 表达与 PFS、OS 呈正相关( $P < 0.05$ ),TMB 水平与 PFS 呈正相关( $P < 0.05$ ),见表 3。将 PD-L1 表达、TMB 水平、TNM 临床分期、治疗方式(ICIs 单药或联合化疗)、免疫治疗药物纳入 Cox

多因素回归分析,结果显示 PD-L1 表达和 TMB 是 PFS 的独立影响因素,PD-L1 ≥ 50% 患者的 PD 风险低于 PD-L1 < 50% ( $P < 0.05$ ),高 TMB 组患者的 PD 风险低于低 TMB 组 ( $P < 0.05$ );PD-L1 表达是 OS 的独立影响因素,PD-L1 ≥ 50% 患者的死亡风险低于 PD-L1 < 50% 患者 ( $P < 0.05$ ),见表 4。

表 3 Kaplan-Meier 单因素分析 ICIs 疗效的影响因素

临床特征	PFS		OS	
	$\chi^2$	P	$\chi^2$	P
年龄(≥65/<65 岁)	0.039	0.844	0.074	0.786
性别(男/女)	0.012	0.913	0.037	0.848
PD-L1 表达(<50%/≥50%)	6.834	0.009	5.982	0.014
TMB 水平(高/低)	5.112	0.024	3.681	0.055
病理类型(鳞癌/腺癌)	0.196	0.658	0.421	0.517
临床分期(III 期/IV 期)	0.332	0.565	0.418	0.518
治疗方式(单药/联合)	0.314	0.575	0.021	0.885
治疗药物(一线/二、三线)	1.106	0.314	1.692	0.193

2.2 PD-L1 表达与 ICIs 疗效的关系

A 组患者 ORR,DCR 最高(81.3%,93.8%)。随着 PD-L1 表达的降低,3 组患者的 DCB 占比逐渐减少,A 组 DCB 率明显高于 C 组(87.5% vs. 42.9%,  $P < 0.05$ )。生存分析结果显示,3 组不同 PD-L1 表达患者的 PFS 及 OS 生存曲线不同,差异有统计学意义(PFS, $\chi^2 = 9.511, P < 0.05$ ;OS, $\chi^2 = 9.462, P < 0.05$ ),A 组患者的 PFS 及 OS 生存曲线优于 B、C 组,见图 1。

表 4 Cox 多因素回归分析 ICIs 疗效的影响因素

变量	PFS			OS		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
PD-L1 表达	0.200	0.062~0.646	0.007	0.193	0.053~0.698	0.012
TMB 水平	0.397	0.160~0.984	0.046	0.414	0.162~1.062	0.066
临床分期	0.927	0.389~2.211	0.865	1.026	0.406~2.590	0.957
病理类型	0.707	0.294~1.699	0.438	0.542	0.209~1.403	0.207
治疗方式	0.485	0.190~1.237	0.130	0.656	0.241~1.786	0.409
治疗药物	1.429	0.602~3.393	0.418	2.088	0.828~5.268	0.119

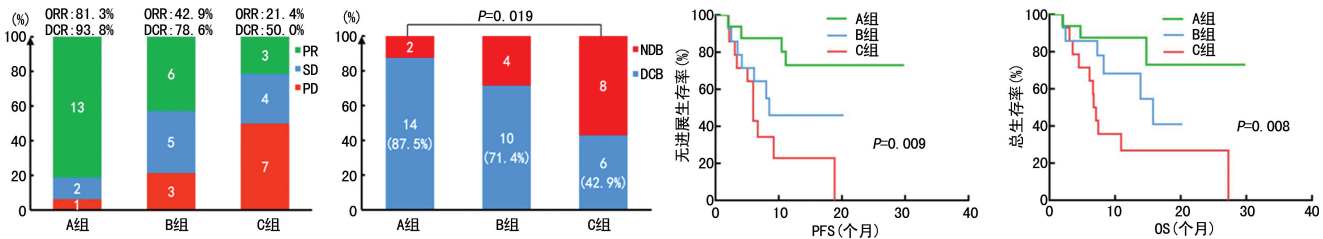


图 1 PD-L1 表达与 ICIs 疗效的关系

### 2.3 TMB 与 ICIs 疗效的关系

高 TMB 组的 ORR 高于低 TMB 组 (75.0% vs. 31.3%,  $P < 0.05$ ), 高 TMB 组的 DCB 率高于低 TMB 组, 但差异无统计学意义 (75.0% vs. 56.3%,  $P > 0.05$ )。生存分析结果显示, 高 TMB 组的 PFS 生存曲线明显优于低 TMB 组 ( $\chi^2 = 5.122$ ,  $P < 0.05$ ); 高 TMB 组的 OS 生存曲线优于低 TMB 组, 但未见明显差异 ( $\chi^2 = 3.798$ ,  $P = 0.051$ ), 见图 2。

### 2.4 PD-L1 表达联合 TMB 与 ICIs 疗效的关系

I 组的 ORR、DCR 及 DCB 率最高, 分别为 81.8%、100%、90.9%; II 组和 III 组的 ORR、DCR 及 DCB 率略有下降; IV 组的 DCR 及 DCB 率最低, 分别为 72.7% 和 45.5%, 同时该组的 ORR 最低 (9.1%), 明显低于其他组 ( $P < 0.05$ )。生存分析结果显示, 4 组患者的 PFS 及 OS 生存曲线差异明显 (PFS,  $\chi^2 = 12.350$ ,  $P < 0.05$ ; OS,  $\chi^2 = 9.274$ ,  $P < 0.05$ ), I 组的 PFS 及 OS 生存曲线最优, IV 组的 PFS 及 OS 生存曲

线最差, 见图 3。根据 PD-L1 联合 TMB 的分组, 对 ICIs 单药组 (单药组) 与 ICIs 联合化疗组 (联合组) 做进一步分析。年龄、临床分期、病理分型、治疗药物在单药组与联合组比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 5。在全组人群中, 单药组的 ORR、DCR 及 DCB 率与联合组相近 (50.0% vs. 64.3%, 75.0% vs. 89.3%, 56.3% vs. 75.0%,  $P > 0.05$ ), 两组患者的 PFS 及 OS 生存曲线比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见图 4。在 IV 组患者中, 单药组的最佳疗效未见 PR, 其 ORR 及 DCR 均低于联合组 (0 vs. 16.7%; 40% vs. 100%); 单药组的 DCB 率明显低于联合组 (0% vs. 83.3%,  $P < 0.05$ ); 联合组的 PFS 及 OS 生存曲线明显优于单药组 (PFS,  $\chi^2 = 9.744$ ,  $P < 0.05$ ; OS,  $\chi^2 = 5.276$ ,  $P < 0.05$ ), 见图 5。在 I 组患者中, ICIs 单药和 ICIs 联合化疗的 ORR、DCR、DCB 率、PFS 及 OS 生存曲线比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见图 6。

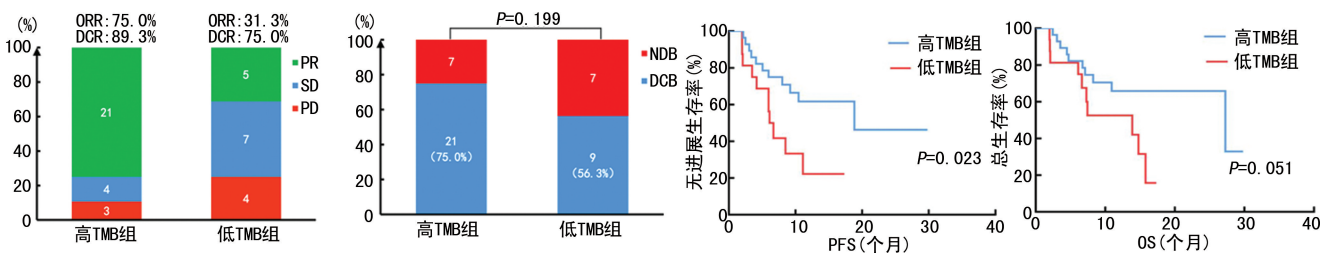


图 2 TMB 水平与 ICIs 疗效的关系

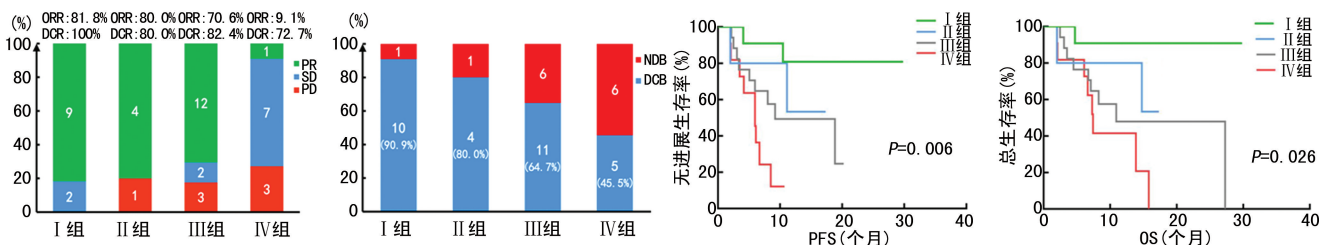


图 3 PD-L1 表达联合 TMB 水平与 ICIs 疗效的关系



表 5 ICI 单药组与 ICI 联合化疗组的均衡性分析

临床特征	n	全组人群		$\chi^2$	P	IV 组		P <sup>a</sup>	I 组		P <sup>a</sup>
		单药组	联合组			单药组	联合组		单药组	联合组	
年龄(岁)				0.003	0.954			0.242			0.471
≥65	19	7(36.8)	12(63.2)			2(10.5)	5(26.3)		5(26.3)	7(36.8)	
<65	25	9(36.0)	16(64.0)			3(12.0)	1(4.0)		6(24.0)	15(60.0)	
临床分期				0.084	0.772			1.000			1.000
III 期	18	7(38.9)	11(61.1)			2(11.1)	2(11.1)		5(27.8)	9(50.0)	
IV 期	26	9(34.6)	17(65.4)			3(11.5)	4(15.4)		6(23.1)	13(50.0)	
病理分型				0.159	0.690			1.000			1.000
鳞癌	21	7(33.3)	14(66.7)			2(9.5)	3(14.3)		5(23.8)	11(52.4)	
腺癌	23	9(39.1)	14(60.9)			3(13.0)	3(13.0)		6(26.1)	11(47.8)	
治疗药物				0.084	0.772			0.567			1.000
一线	26	9(34.6)	17(65.4)			2(7.7)	4(15.4)		7(26.9)	13(50.0)	
二线及三线	18	7(38.9)	11(61.1)			3(16.7)	2(11.1)		4(22.2)	9(50.0)	

<sup>a</sup>: 采用 Fisher 精确检验。

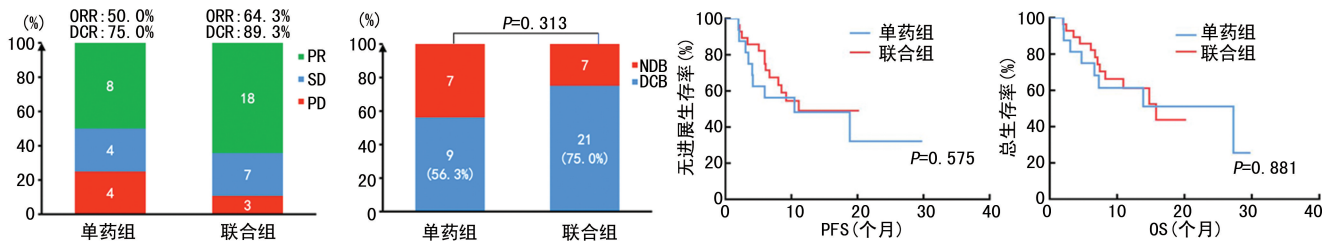


图 4 不同用药方式与全组患者 ICI 疗效的关系

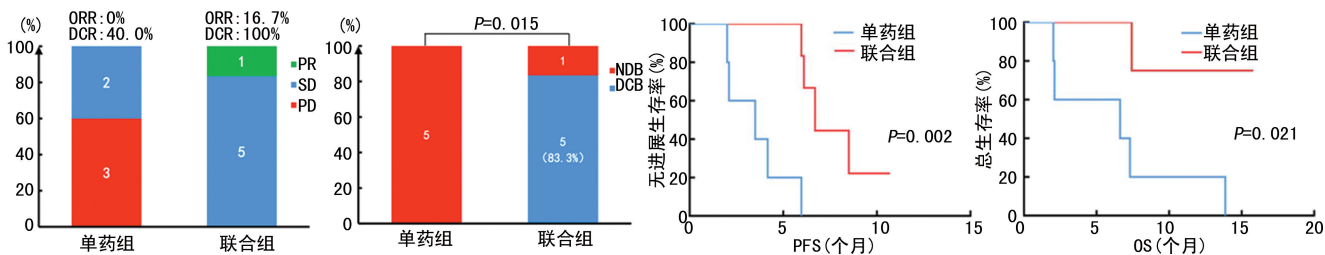


图 5 用药方式与 IV 组患者 ICI 疗效及预后的关系

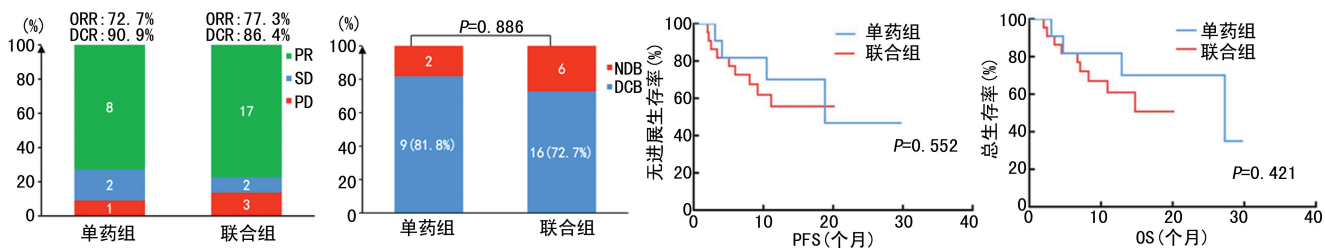


图 6 用药方式与 I 组患者 ICI 疗效与患者预后的关系

### 3 讨论

肿瘤免疫治疗发展的突飞猛进,开启了 NSCLC 治疗模式的新篇章。但是只有一小部分 NSCLC 患者能从免疫治疗中获益<sup>[2]</sup>。因此在精准医疗的时代,筛选出适宜人群是 NSCLC 免疫治疗的关键。

PD-L1 是目前公认的用来预测肿瘤免疫治疗效果的生物标志物。KEYNOTE-024 等诸多研究均证实 PD-L1 表达对免疫治疗疗效的预测效能,进而 PD-L1 免疫组化检测被 FDA 批准作为 PD-1/PD-L1 抑制剂的

伴随诊断,并写入了美国国立综合癌症网络(NCCN)指南<sup>[4-5]</sup>。KEYNOTE-189、CheckMate-057、ATLANTIC、JAVELIN Lung 200 等研究的结果均表明,随着 PD-L1 表达的不断增高,NSCLC 患者更能从 ICI 治疗中获益<sup>[14-17]</sup>。多项研究发现,TMB 可作为预测 NSCLC 患者 ICI 疗效的生物标志物<sup>[13,18-19]</sup>。一项前瞻性临床研究(CheckMate-227)结果显示,在接受 ICI 联合治疗的患者中,高 TMB 组的 PFS 明显优于低 TMB 组,预示 TMB 可预测 ICI 疗效<sup>[8]</sup>。Check-

Mate 568 研究也证实了 TMB 对 ICIs 疗效的预测价值<sup>[20]</sup>。纪念斯隆-凯特林癌症中心报道了迄今为止最大的关于 TMB 预测免疫疗效的研究,首次在多癌种中证实高 TMB 人群接受 ICIs 具有更高的总存活率,进一步证实 TMB 是预测 NSCLC 免疫治疗效果的生物标志物<sup>[21]</sup>。本研究结果也验证了 PD-L1 表达和 TMB 可作为 ICIs 疗效的独立预测因素。

上述研究表明,PD-L1 高表达或高 TMB 患者更能从免疫治疗中获益,但由于二者均有一定的局限性,单独依赖其中一种生物标志物不能完全有效地筛选出免疫治疗优势人群。因此,一些学者探索是否能协同 PD-L1 和 TMB 以提高 ICIs 疗效预测的效能。有研究结果提示,PD-L1 表达联合 TMB 无法提高对 ICIs 疗效预测效能<sup>[8,20]</sup>。也有研究结果预示,二者联合应用具有更强的 ICIs 疗效预测能力,PD-L1 和 TMB 是 ICIs 独立的预后生物标志物,PD-L1 表达及 TMB 均高的患者临床疗效较好,而二者均低的患者临床疗效较差<sup>[22-23]</sup>。本研究结果显示,ICIs 对 PD-L1 $\geq$ 50%且高 TMB 患者的疗效较好,而对 PD-L1 $<$ 50%且低 TMB 患者的疗效较差,提示 PD-L1 联合 TMB 可更好有效预测 ICIs 疗效。

从现有的循证医学证据来看,采用 ICIs 单药还是 ICIs 联合化疗,尚缺乏头对头比较的临床研究证据。一项 meta 研究间接比较 PD-L1 $\geq$ 50%患者 ICIs 单药或联合化疗的疗效后发现,ICIs 联合化疗更能为该人群带来 PFS 的获益,但 OS 未能获益<sup>[24]</sup>。将近期更新的 KEYNOTE-024 和 KEYNOTE-189 研究结果间接比较发现,在 PD-L1 $\geq$ 50%的人群中,ICIs 联合化疗与 ICIs 单药中位 PFS 和 2 年 OS 率比较无明显差异,并未明显提升临床获益<sup>[25-26]</sup>。KEYNOTE-189 和 KEYNOTE-407 研究结果显示,PD-L1 $<$ 50%的 NSCLC 患者应用 ICIs 联合化疗明显优于化疗,无疑增加了一线应用 ICIs 的适用人群<sup>[14,27]</sup>。本研究对 PD-L1 联合 TMB 的 4 个亚组进一步分析,结果提示 PD-L1 表达联合 TMB 可指导 ICIs 用药方案,当 PD-L1 $<$ 50%同时 TMB 低时,ICIs 联合化疗方案或将更优;PD-L1 $\geq$ 50%或者 TMB 高时,免疫联合化疗与 ICIs 单药效果接近。

本研究为回顾性研究,提供了实际临床应用 ICIs 的真实数据和经验。根据结果,提示 PD-L1 表达联合 TMB 可更好预测 ICIs 疗效,且可指导用药方案。PD-L1 表达及 TMB 均低的患者,可考虑使用 ICIs 联合治疗;PD-L1 高表达或高 TMB 的患者,ICIs 联合化疗与 ICIs 单药疗效接近,考虑到化疗毒副作用较大,可考虑 ICIs 单药治疗。但本研究存在一定的偏倚和局限性:本研究回顾性单中心研究、样本量较小、部分患者未达研究观察终点等。因此,还需加大样本量,继续随访 ICIs 治疗患者,并进行更大规模多中心前瞻性研究,追踪病情转归,以进一步明确研究结论并验证其临床价值。

## 参考文献

- [1] WANG L, ZHAO D, QIN K, et al. Effect and biomarker of Nivolumab for non-small-cell lung cancer [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 117:109199.
- [2] HONG L, NEGRAO M V, DIBAJ S S, et al. Programmed death-ligand 1 heterogeneity and its impact on benefit from immune checkpoint inhibitors in NSCLC [J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(9):1449-1459.
- [3] GARON E B, RIZVI N A, HUI R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(21):2018-2028.
- [4] RECK M, RODRÍGUEZ-ABREU D, ROBINSON A G, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(19):1823-1833.
- [5] MOK T S K, WU Y, KUDABA I, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2019, 393(10183):1819-1830.
- [6] SHUKUYA T, CARBONE D P. Predictive Markers for the Efficacy of Anti-PD-1/PD-L1 Antibodies in Lung Cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(7):976-988.
- [7] SINGAL G, MILLER P G, AGARWALA V, et al. Association of patient characteristics and tumor genomics with clinical outcomes among patients with non-small cell lung cancer using a clinicogenomic database [J]. *JAMA*, 2019, 321(14):1391-1399.
- [8] HELLMANN M D, CIULEANU T E, PLUZANSKI A, et al. Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(22):2093-2104.
- [9] YARCHOAN M, ALBACKER L A, HOPKINS A C, et al. PD-L1 expression and tumor mutational burden are independent biomarkers in most cancers [J]. *JCI Insight*, 2019, 4(6):e126908.
- [10] WU Y, XU J, DU C, et al. The predictive value of tumor mutation burden on efficacy of immune checkpoint inhibitors in cancers: a systematic review and meta-analysis [J]. *Front Oncol*, 2019, 9:1161.
- [11] CHALMERS Z R, CONNELLY C F, FABRIZ-

- IO D, et al. Analysis of 100,000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutational burden [J]. *Genome Medicine*, 2017, 9 (1):34.
- [12] FANG W, MA Y, YIN J C, et al. Comprehensive genomic profiling identifies novel genetic predictors of response to anti-PD-(L)1 therapies in non-small cell lung cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(16):5015-5026.
- [13] RIZVI N A, HELLMANN M D, SNYDER A, et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer [J]. *Science*, 2015, 348(6230):124-128.
- [14] GANDHI L, RODRIGUEZ-ABREU D, GADGEEL S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(22):2078-2092.
- [15] HORN L, SPIGEL D R, VOKES E E, et al. Nivolumab versus docetaxel in previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer: two-year outcomes from two randomized, open-label, phase iii trials (CheckMate 017 and CheckMate 057) [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(35):3924-3933.
- [16] GARASSINO M C, CHO B C, KIM J H, et al. Durvalumab as third-line or later treatment for advanced non-small-cell lung cancer (ATLANTIC): an open-label, single-arm, phase 2 study [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(4):521-536.
- [17] BARLESI F, VANSTEENKISTE J, SPIGEL D, et al. Avelumab versus docetaxel in patients with platinum-treated advanced non-small-cell lung cancer (JAVELIN Lung 200): an open-label, randomised, phase 3 study [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19 (11):1468-1479.
- [18] GANDARA D R, PAUL S M, KOWANETZ M, et al. Blood-based tumor mutational burden as a predictor of clinical benefit in non-small-cell lung cancer patients treated with atezolizumab [J]. *Nat Med*, 2018, 24(9):1441-1448.
- [19] CARBONE D P, RECK M, PAZ-ARES L, et al. First-line nivolumab in stage IV or recurrent non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376 (25):2415-2426.
- [20] READY N, HELLMANN M D, AWAD M M, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer (Check-Mate 568): Outcomes by programmed death ligand 1 and tumor mutational burden as biomarkers [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(12):992-1000.
- [21] SAMSTEIN R M, LEE C, SHOUSHARI A N, et al. Tumor mutational load predicts survival after immunotherapy across multiple cancer types [J]. *Nat Genet*, 2019, 51(2):202-206.
- [22] RIZVI H, SANCHEZ-VEGA F, LA K, et al. Molecular determinants of response to anti-programmed cell death (PD)-1 and anti-programmed death-ligand 1 (PD-L1) blockade in patients with non-small-cell lung cancer profiled with targeted next-generation sequencing [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(7):633-641.
- [23] HELLMANN M D, NATHANSON T, RIZVI H, et al. Genomic features of response to combination immunotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer [J]. *Cancer Cell*, 2018, 33(5):843-852.
- [24] LIANG H, LIU Z, CAI X, et al. PD-(L)1 inhibitors vs. chemotherapy vs. their combination in front-line treatment for NSCLC: An indirect comparison [J]. *Int J Cancer*, 2019, 145(11):3011-3021.
- [25] RECK M, RODRIGUEZ-ABREU D, ROBINSON A G, et al. Updated analysis of KEYNOTE-024: pembrolizumab versus platinum-based chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with pd-l1 tumor proportion score of 50% or greater [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(7):537-546.
- [26] GADGEEL S, RODRIGUEZ-ABREU D, SPERANZA G, et al. Updated analysis from KEYNOTE-189: pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum for previously untreated metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(14):1505-1517.
- [27] PAZ-ARES L, LUFT A, VICENTE D, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(21):2040-2051.