

在黑色素瘤中用 Lambrolizumab(抗 - PD-1)安全性和肿瘤反应

Safety and Tumor Responses with Lambrolizumab (Anti - PD-1) in Melanoma

Omid Hamid, M.D., Caroline Robert, M.D., Ph.D., Adil Daud, M.D., F. Stephen Hodi, M.D., Wen-Jen Hwu, M.D., Ph.D., Richard Kefford, M.D., Ph.D., Jedd D. Wolchok, M.D., Ph.D., Peter Hersey, M.D., Ph.D., Richard W. Joseph, M.D., Jeffrey S. Weber, M.D., Ph.D., Roxana Dronca, M.D., Tara C. Gangadhar, M.D., Amita Patnaik, M.D., Hassane Zarour, M.D., Anthony M. Joshua, M.B., B.S., Ph.D., Kevin Gergich, M.A., Jeroen Ellassaiss-Schaap, Ph.D., Alain Algazi, M.D., Christine Mateus, M.D., Peter Boasberg, M.D., Paul C. Tumeh, M.D., Bartosz Chmielowski, M.D., Ph.D., Scot W. Ebbinghaus, M.D., Xiaoyun Nicole Li, Ph.D., S. Peter Kang, M.D., 和 Antoni Ribas, M.D., Ph.D. Angeles Clinic 和 Research Institute (O.H., P.B.) 和 the University of California, Los Angeles (P.C.T., B.C., A.R.) — both in Los Angeles; Institute Gustave Roussy, Villejuif, France (C.R., C.M.); University of California, San Francisco, San Francisco (A.D., A.A.); Dana-Farber 癌症 Institute, Boston (F.S.H.); University of Texas M.D. Anderson 癌症 Center, Houston (W.-J.H.); Westmead Hospital 和黑色素瘤 Institute Australia, University of Sydney, Sydney (R.K.), and Kolling Institute, 黑色素瘤 Institute of Australia 和 Newcastle 黑色素瘤 Unit, Newcastle, NSW (P.H.) — both in Australia; Memorial Sloan-Kettering 癌症 Center, New York (J.D.W.); Mayo Clinic, Jacksonville (R.W.J.), 和 H. Lee Moffitt 癌症 Center, Tampa (J.S.W.) — both in Florida; Mayo Clinic, Rochester, MN (R.D.); Abramson 癌症 Center of the University of Pennsylvania, Philadelphia (T.C.G.); South Texas Accelerated Research Therapeutics, San Antonio (A.P.); University of Pittsburgh, Pittsburgh (H.Z.); Princess Margaret 癌症 Centre, Toronto (A.M.J.); 和 Merck Sharp 和 Dohme, Whitehouse Station, NJ (K.G., J.E.-S., S.W.E., X.N.L., S.P.K.)

汤教授注：2014年9月4日美国FDA批准了 Keytruda (pembrolizumab)，是第一个PD-1阻断药。是自2011年第6个新黑色素瘤被批准的治疗，这些治疗的许多有不同的作用机制和对黑色素瘤患者带来新选择。本品被授权突破性治疗指定，加速批准，优先审评和孤儿药物指定。本品被誉为免疫肿瘤之星。新英格兰医学杂志这篇文章从学术上更深入介绍本药，值得一读。

摘要

背景—程序性死亡1(PD-1)受体是一种T-细胞效应器机制的负性调节物限制对癌症的免疫反应。我们在有晚期黑色素瘤患者中测试抗-PD-1抗体 lambrolizumab(以前称为 MK-3475)。

方法—我们有晚期黑色素瘤患者中给予 lambrolizumab 静脉剂量 10 mg/kg 体重每2或3周或2 mg/kg 每3周，两者曾接受以前治疗有免疫检查点抑制剂伊匹单抗[ipilimumab]和没有患者。每12周评估肿瘤反应。

结果—总共治疗135例有晚期黑色素瘤患者。对治疗贡献常见不良事件是疲劳，皮疹，瘙痒，和腹泻；不良事件的大多数是低级别。跨越所有剂量队列验证反应率，被中心放射学审评按照实体瘤疗效评价标准(RECIST)，版本1.1，评价为38% (95%可信区间[CI], 25至44)，在接受10 mg/kg 每2周队列中观察到最高验证的反应率(52%；95% CI, 38至66)。以前曾接受伊匹单抗治疗患者和未接受患者间反应率无显著差别(验证反应率，分别38% [95% CI, 23至55]和37% [95% CI, 26至49])。在大多数患者中反应是持久的(有反应患者中中位随访，11个月)；2013年3月分析时有反应患者的81% (42/52)仍接受治疗。135例患者中总体中位无进展生存是较长于7个月。

结论—在有晚期黑色素瘤患者中，包括疾病已进展患者同时曾接受伊匹单抗，用 lambrolizumab 治疗导致持续肿瘤消退的高率，有主要地1或2级毒性效应。(Funded by Merck Sharp 和 Dohme; ClinicalTrials.gov number, NCT01295827.)

癌症涉及开拓多种机制为了避免免疫细胞识别和抗肿瘤效应器功能，因此限制免疫治疗策略的临床获益。阻断受体细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(CTLA-4)抑制作用抗体，例如伊匹单抗，曾显示释放这些负性免疫调节通路之一，导致在一个有转移黑色素瘤患者亚组持久反应和在有转移黑色素瘤患者总体生存获益[1,2]。程序性细胞死亡1(PD-1)受体是被T细胞表达的另一个抑制性受体，优先与长期暴露于抗原。肿瘤微环境，包括癌细胞和肿瘤浸润性巨噬细胞内经常表达其主要配体，PD-L1(也称为B7-H1或CD274)。PD-1受体有一个第二配体，PD-L2(也称为B7-DC或CD273)，是优先地被抗原-提呈细胞表达[3]。在肿瘤模型中，PD-1负性地调节在肿瘤内被表达的PD-L1的结扎[ligation]后T-细胞应答的效应器相[4]。曾假设阻断肿瘤内PD-1和PD-L1间相互作用的抗体可能优先地释放比群体免疫检查点抑制剂所见有较少全身毒性效应的肿瘤特异性T-细胞的细胞毒功

能[3, 5, 6]。两项大型, 剂量递增, 1 期临床试验评价抗 - PD-1 抗体 nivolumab(以前被称为 BMS936558)和抗 - PD-L1 抗体 BMS936559 的安全性显示在有晚期黑色素瘤患者中, 肺癌, 和肾-细胞癌, 其他 癌症中显著抗肿瘤活性, 因此验证 PD-1 - PD-L1 轴是一种治疗靶点[7-9]。大多数肿瘤反应是持久超过 1 年[8, 9]。毒性作用一般低级别。

Lambrolizumab(以前称为 MK-3475)是一个高选择性, 人源化单克隆 IgG4 - kappa 同工型抗体对 PD-1 被设计阻断 T 细胞表达 PD-1 受体负性免疫调节信号。一个非常-高-亲和力和鼠抗人 PD-1 抗体的可变区序列(解离常数, 28 pM)被植入至有一个稳定 S228P Fc 改变一个人 IgG4 免疫球蛋白。IgG4 免疫球蛋白亚型不参与 Fc 受体或活性补体, 因此避免抗体结合至意向激活的 T 细胞时它的细胞毒效应。在 T-细胞激活分析中使用人共同学细胞, 50%有效浓度为在范围 0.1 至 0.3 nM (未发表数据)。第一个剂量-递增 1 期研究涉及患者有实体瘤显示 lambrolizumab 在被测试剂量水平是安全(1 mg/kg 体重, 3 mg/kg, 和 10 mg/kg, 给予每 2 周)没有达到最大耐受量。此外, 在所有剂量水平观察到临床反应[10]。我们在此报道 lambrolizumab 在有晚期黑色素瘤患者中三个给药方案被评价的安全性和抗肿瘤活性。

方法

研究监督

这项研究是由 Merck Sharp 和 Dohme 承办, 提供研究药物和与高级学术作者联合工作设计研究, 收集数据, 和解释研究结果。数据被一位统计学家分析被承办单位和高年学术作者应用。所有着重做出决定接受手稿发表, 保证数据准确性和完整性, 和证实研究进行如方案中说明, 在 NEJM.org 中可得到本文全文。方案和其修改被相关机构审评委员会或伦理委员会批准, 和所有参加者提供书面知情同意, 手稿的所有草稿由通讯作者书写有来自其他作者的输入。承办单位对手稿准备提供帮助。除了作者和在致谢中列出, 对手稿准备无其他贡献。

研究设计

本研究的主要目的是评价 lambrolizumab 的安全性图形。次要终点是一个 lambrolizumab 的初步分析的抗肿瘤活性, 在曾接受用伊匹单抗以前治疗和未曾接受患者两方面患者。Lambrolizumab 剂量递增至最大给药剂量 10 mg/kg 每 2 周后[10], 开始一个扩展队列(研究的 B 部分), 合格性限制至用晚期黑色素瘤患者。在研究的 B 部分, 在此报告, 患者的初始队列被纳入接受 lambrolizumab 历时 30-分钟静脉输注, 每 2 周在剂量 10 mg/kg; 在 B 部分患者纳入另外队列接受 lambrolizumab 历时 30-分钟静脉输注每 3 周剂量 2 mg/kg 或 10 mg/kg 以顺序或同时队列无随机化。研究治疗继续直至疾病进展被确证, 发生不能接受的毒性效应, 或知情撤出。患者其一个时间表显示初始疾病进展被允许继续接受治疗直至至少 1 个月后得到验证性扫描。为生物标志物研究在试验过程期间, 患者进行一个强制性基线活检和选择性活检。在基线和给予每次剂量 lambrolizumab 进行安全性评价(临床和实验室)。在 lambrolizumab 输注前没有给予预先药物。第一次按时间表肿瘤反应评估是在首次 lambrolizumab 剂量和其后每 12 周进行。由研究地点的研究者和有中央影像制造商做肿瘤反应的评价(感知信息)。

患者

在研究的 B 部分如果患者 18 岁或以上, 有可测量的转移或局部晚期不可切除的黑色素瘤, 和有适当的体能状态和器官功能(按照方案列出标准)是参加的合格者。未曾接受用伊匹单抗以前治疗患者队列被限制于患者曾接受不超过 1 次以前方案的全身治疗。

曾接受用伊匹单抗以前治疗患者队列只包括患者有完全解决伊匹单抗-相关不良事件和无伴随伊匹单抗治疗严重免疫-相关不良事件病史。伊匹单抗末次剂量后 6 周被给予患者被允许进入试验。方案不要求患者是无症状进行筛选脑影像; 但是, 有以前治疗脑转移患者被要求进行基线影像借助于计算机拓扑扫描或核磁共振影像和没有中枢神经系统进展共 8 周的证据。主要排除标准是眼来源黑色素瘤, 用一种 PD-1 或 PD-L1 阻断剂以前治疗, 当前全身免疫抑制治疗, 或活动性感染或自身免疫疾病。

药代动力学分析

从在开始治疗患者得到药代动力学分析峰-水平和谷-水平血液样品。还得到接近研究的对头 12 个月和其后每 6 个月每 12 周谷样品。用一个, 有定量下限 10 ng/ml 经验证电化学发光分析定量血清 ambrolizumab 浓度。

统计分析

来自 135 例被纳入有黑色素瘤患者和按照 02, 03, 和 04 修改方案治疗数据被用于不良事件分析。135 例患者中, 117 例借助于评估中央放射学审评有放射影像学可测量是疾病和是包括反应疗效分析中, 按照中央审评。所有其他疗效分析(由研究者评估的基础上, 无进展生存, 和总体生存反应的分析)是根据来自所有 135 例患者数据。患者如他们 2012 年 9 月 6 日接受一个首次剂量研究研究被包括。2013 年 2 月 1 日可供利用疗效和安全性数据被包括在所有分析。疗效分析包括两个终点: 来自研究者报告数据总体反应, 用按照免疫相关反应标准评估(135 例患者)11; 和来自独立, 中央, 盲态放射学审评衍生总体反应, 用按

照实体瘤疗效评价标准 (RECIST)，版本 1.1 评估 (117 例患者) (见补充附录中表 S1，在 NEJM.org 可得到，对反应标准)[12]。总体反应率被定义为有一个完全或部分缓解患者数除以在基线时有可测量疾病和接受至少 1 剂治疗剂量患者总数。计算总体反应率和精确双侧 95%可信区间。毒性效应是使用美国国立癌症研究所对不良事件常用名词标准，版本 4.0[13]分级。提供按照治疗队列对谷和峰样品的药代动力学分析的描述性统计学。

表1按照队列患者的基线特征

特征	10 mg/kg 每2周		10 mg/kg 每3周		2 mg/kg 每3周	总计(N = 135)
	无以前伊匹单抗 (N = 41)	以前伊匹单抗 (N = 16)	无以前伊匹单抗 (N = 24)	以前伊匹单抗 (N = 32)	无以前伊匹单抗 (N = 22)	
性别			number (percent)			
男性	23 (56)	9 (56)	16 (67)	17 (53)	14 (64)	79 (59)
女性	18 (44)	7 (44)	8 (33)	15 (47)	8 (36)	56 (41)
年龄(岁)						
均值	60.4	59.4	67	57.3	58.6	60.4
范围	25-94	29-87	37-87	32-77	30-79	25-94
种族*						
白人	0	0	2 (8)	0	0	2 (1)
非白人	41 (100)	16 (100)	22 (92)	32 (100)	22 (100)	133 (99)
ECOG 体能状态†						
未知	1 (2)	0	0	0	0	1 (1)
0	32 (78)	13 (81)	18 (75)	21 (66)	13 (59)	97 (72)
1	8 (20)	3 (19)	6 (25)	11 (34)	9 (41)	37 (27)
BRAF突变状态						
突变	13 (32)	1 (6)	1 (4)	5 (16)	6 (27)	26 (19)
无突变	23 (56)	14 (88)	21 (88)	21 (66)	14 (64)	93 (69)
未知	5 (12)	1 (6)	2 (8)	6 (19)	2 (9)	16 (12)
脑转移						
是	3 (7)	3 (19)	0	4 (12)	2 (9)	12 (9)
否	38 (93)	13 (81)	24 (100)	28 (88)	20 (91)	123 (91)
乳酸脱氢酶						
正常	23 (56)	11 (69)	16 (67)	17 (53)	13 (59)	80 (59)
升高‡	13 (32)	5 (31)	6 (25)	7 (22)	5 (23)	36 (27)
未知	5 (12)	0	2 (8)	8 (25)	4 (18)	19 (14)
转移的M期程度						
MX	0	0	0	1 (3)	0	1 (1)
M0	7 (17)	2 (12)	2 (8)	3 (9)	1 (5)	15 (11)
M1a	1 (2)	3 (19)	6 (25)	3 (9)	1 (5)	14 (10)
M1b	11 (27)	3 (19)	7 (29)	5 (16)	2 (9)	28 (21)
M1c	20 (49)	8 (50)	9 (38)	18 (56)	18 (82)	73 (54)
未知	2 (5)	0	0	2 (6)	0	4 (3)
以前治疗§						
无以前全身治疗	16 (39)	0	12 (50)	0	14 (64)	42 (31)
除伊匹单抗免疫治疗¶	11 (27)	4 (25)	5 (21)	10 (31)	4 (18)	34 (25)
化疗	11 (27)	8 (50)	9 (38)	14 (44)	5 (23)	47 (35)
BRAF抑制剂	4 (10)	0	1 (4)	4 (12)	1 (5)	10 (7)

*种族是自身报告。†一个美国东方合作肿瘤组(ECOG)体能状态0表示患者完全活动，1患者剧烈活动受限但可走动和能进行轻工作或久坐本性，和2患者走动和能完全自己照顾但不能进行任何工作活动。‡升高水平被认为较高于正常范围上限。§这个类别包括对晚期疾病治疗。因为一例患者可能曾接受一类以上肿瘤治疗，数值相加可能超过100%。

表2 药物-相关不良事件*

药物-相关事件	所有级别(N = 135)	3或4级 (N = 135)
	数(%)	
任何	107 (79)	17 (13)
甲状腺机能低下	11 (8)	1 (1)
胃肠道疾病		
腹泻	27 (20)	1 (1)
恶心	13 (10)	0
腹痛	7 (5)	1 (1)
一般症状		
疲劳	41 (30)	2 (1)
肌肉痛	16 (12)	0
头痛	14 (10)	0
无力	13 (10)	0
发热	10 (7)	0
寒战	9 (7)	0
食欲减退	6 (4)	1 (1)
转氨酶水平增加		
AST	13 (10)	2 (1)
ALT	11 (8)	0
肾衰竭	3 (2)	2 (1)
呼吸疾病		
咳嗽	11 (8)	0
呼吸困难	6 (4)	0
肺炎	6 (4)	0
皮肤疾病		
皮疹	28 (21)	3 (2)
瘙痒	28 (21)	1 (1)
白斑病	12 (9)	0

*包括是药物-相关不良事件发生在至少5例患者或药物-相关3或4级不良事件发生至少2例患者。ALT指丙氨酸氨基转移酶，和AST天门冬氨酸氨基转移酶。

结果

患者的基线特征

2011 年 12 月 1 日，和 2012 年 9 月 6 日间，总共 135 例有晚期黑色素瘤患者被纳入这个多机构，国家，1 期扩展研究。

最初，患者被纳入在一个队列接受 lambrolizumab 剂量 10 mg/kg 每 2 周。 随后，另外患者被纳入同时(不随机化)队列接受 lambrolizumab 在 10 mg/kg 或 2 mg/kg 每 3 周。曾接受以前治疗用伊匹单抗患者(48 例患者)和没有患者(87 例患者)间做区分提供对 lambrolizumab 的安全性和抗肿瘤活性初步数据以前用或无以前治疗用伊匹单抗的基础上。伊匹单抗的末次剂量和 lambrolizumab 的开始间中位时间为 23 周(范围，6 至 83)。患者的大多数(38/48)被纳入伊匹单抗的末次剂量后超过 12 周，和 90%(43/48)有接受 3 或更多次伊匹单抗输注。跨越所有治疗组患者的基线特征相似(表 1)。总之，超过 50%患者有内脏转移(期 M1c)，约 25%有升高的乳酸脱氢酶水平，和接近 9%有脑转移病史— 所有被认识到为在有晚期黑色素瘤患者中预后差因子。

安全性

表 2 显示被认为与 lambrolizumab 治疗相关的不良事件。在补充附录表 S2 提供按照给药队列进一步详细药物相关毒性效应，和表 S3 在补充附录描述所有不良事件不管原因，按照给药队列。135 例患者中接受至少一剂 lambrolizumab，79%报告的任何级别药物-相关不良事件，和 13%报告的 3 或 4 级药物-相关不良事件。一般症状，包括疲劳和无力，发热和寒战，肌痛，和头痛，被报道频繁但多于 95%病例是低级别。此外表中显示数据，有 1 例 1 级输注反应。

21%患者报告皮疹和瘙痒；1%患者报告 3 或 4 级瘙痒，和 3 或 4 级皮疹 2%。9%患者白斑病归咎于 lambrolizumab。接受 10 mg lambrolizumab/kg 每 2 周患者当与患者接受 10 mg/kg 每 3 周比较和接受 2 mg/kg 每 3 周患者比较见到总体治疗-相关不良事件的最高发生率(分别 23%，相比 4%和 9%) (补充附录表 S2)。

特别有兴趣的不良事件是一种炎症性或自身免疫性质。4%患者报告治疗-相关肺炎；没有病例为 3 或 4 级。一例患者，一例 96-岁男性，在本研究过程期间死亡。初始扫描鉴定无症状肺炎，和 lambrolizumab 被终止。随后，发生气短，患者接受糖皮质激素。临床过程是复杂化当急性支气管炎和气胸由于支气管镜和活检被诊断。虽然用糖皮质激素肺浸润减轻，患者死于心肌梗死和支气管炎。1%患者报告 3 或 4 级转氨酶水平升高。报道 2 例 3 级肾衰。2 例都是潜在地免疫-介导，和用糖皮质激素治疗与终止 lambrolizumab 患者肾功能改善。虽然 20%患者报道腹泻，单一病例报道 3 级治疗-相关腹泻。这个病例被症状治疗处理，和患者基石恢复无糖皮质激素治疗。8%患者报道腺功能减退和用甲状腺替代治疗有效处理。此外在表中显示数据，在 1 例患者发生 3 级甲状腺机能亢进和 2 级肾上腺机能不足；这些用标准措施处理，和患者在研究中继续有持久反应。无其他内分泌病变被记录。

药代动力学

给药前和后得到的样品中 Lambrolizumab 的血清浓度是较低因子约 5 在患者接受 2 mg/kg 每 3 周 比患者接受 10 mg/kg 每 3 周；在接受 10 mg/kg 每 2 周患者比接受相同剂量每 3 周患者稳态谷浓度较高为 20%(补充附录中表 S4)。谷血清浓度随时间增加是与 lambrolizumab 的半衰期约 2 至 3 周.一致[10]。

临床活性

我们利用两种不同标准评价对治疗反应：研究者评估免疫相关反应标准，被设计分析对免疫治疗剂反应[11]；和 RECIST[12]，由独立，中央放射学审评评估，是常规地评估对癌症细胞毒反应。治疗期间总体反应率，跨越所有剂量，由研究者评估的基础上按照免疫相关反应标准为 37%。跨越所有剂量确证的反应率，由中央审评按照 RECIST 评估为 38% (44/117 例患者)。有另外 8 种未确证反应。这些未确证反应 6 种是在数据截断时在患者尚未曾进行确证性扫描。自此后，这些之 1 已被验证有一种客观反应。反应率，包括已验证和未验证反应，跨越所有剂量为 44%(44 已验证和 8 未验证)。已验证反应率当被中央按照 RECIST 审评范围从接受 2 mg/kg 每 3 周在队列中 25%至接受 10 mg/kg 每 2 周队列中 52%。如在图 1A 所示，在研究期间 77%患者有肿瘤负荷减低，包括 8 例患者被中央审评验证为有稳定疾病较长于 24 周。按照伊匹单抗以前暴露反应没有变化(表 3 和图 1A)。图 1B 显示至反应时间和在 52 例有客观反应患者治疗时间(已验证和未验证)中央放射学审评按照 RECIST 的基础上。在 12 周时进行首次影像见到反应的大多数。一个另外 17 例在早期评估有稳定疾病患者用继续治疗显示持久客观反应有继续，有 1 例患者按照 RECIST 48 周治疗后实现部分缓解。在分析时尚未达到中位反应时间，在中位随访时间 11 个月。总共 81%患者有反应在 2013 年 3 月分析时间仍被接受研究治疗。有反应的 52 患者中，5 例由于疾病进展终止治疗，和 5 例为其他理由(大多数常见不良事件) 终止治疗。135 例患者中中位无进展生存，如使用 Kaplan-Meier 分析估算值为超过 7 个月。尚未到达估算的中位总体生存。消退病变的活检标本是被 CD8+细胞毒 T 淋巴细胞(图 2A 和 2B)密集浸润，发现与 lambrolizumab 的作用机制一致。如图 2C 和 2D 所示，有些患者可能有在初始期后延迟反应，其中肿瘤负荷增加，一种过程与免疫-相关反应一致。.

讨论

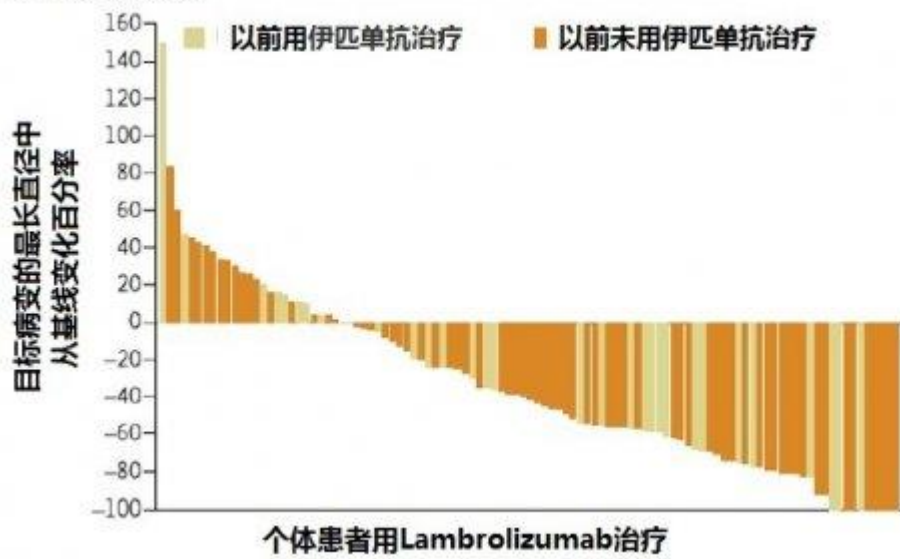
在有晚期黑色素瘤患者中曾显示免疫治疗药物，包括高剂量白介素-2，干扰素 α ，和抗-CTLA-4 抗体有活性；但是，这是一个在 10 至 15%患者见到不频见事件[6, 14]。这个研究提供在有晚期黑色素瘤患者中用 lambrolizumab 高反应率的证据。对 lambrolizumab 的大多数反应是持久的——与其他免疫治疗反应的模式相似[1, 2, 15, 16]——和在当前分析时大多数反应正在进行。用最大给予剂量 lambrolizumab (10 mg/kg 每 2 周)的队列显示最高反应率 52%，这个队列还显示药物-相关不良事件最高率，尽管部分可能是由于较长时间的治疗(补充附录表 S5)。还有可能是这些非随机化队列有不能测量的混杂可能导致不同的结局——尽管这个不容易与患者基线特征区分。因此这个队列正在进行另外的随机化扩展研究接受 10 mg/kg 每 2 周与用每 3 周比较观察到的较高反应率。

尽管应小心观察不良事件率的交叉比较，似乎用抗-CTLA-4 治疗比较中，lambrolizumab 治疗伴随较低发生率和免疫-相关不良事件的不同谱，可能由于不同作用机制对肿瘤特异性 T 细胞更靶向作用[6]。

暴露于其他免疫治疗战略前，最值得注意抗-CTLA-4 抗体伊匹单抗或白介素-2 的使用，对来自 lambrolizumab 治疗获益没有主要影响。此外，以前接受用伊匹单抗治疗患者免疫介导或其他毒性效率没有增加。此外，在有以前曾接受其他形式免疫-治疗，化疗，或靶向 BRAF 治疗患者有疾病进展一种对 lambrolizumab 反应被记录。需要在更大研究中验证用 lambrolizumab 观察到的令人注目抗癌症活性。已开始一项随机化临床试验涉及有伊匹单抗-难治性疾病患者(和是否对 BRAF V600 突变阳性曾接受用某种被批准的 BRAF 或 MEK 抑制剂治疗)。

对癌症诱导免疫反应的能力通过废除[abrogating]一个免疫系统检查点限制已存在肿瘤特异性 T 细胞的抗肿瘤活性指向对癌症治疗集中在免疫调节事件的重要性。第一个在临床前研究[17]和在患者[1, 2, 16]描述用抗-CTLA-4 抗体这个研究通过 PD-1 对有效抗肿瘤免疫性[6]确证释放抑制性免疫调节的重要性。

A 最客观反应



B 至反应时间和研究治疗的时间

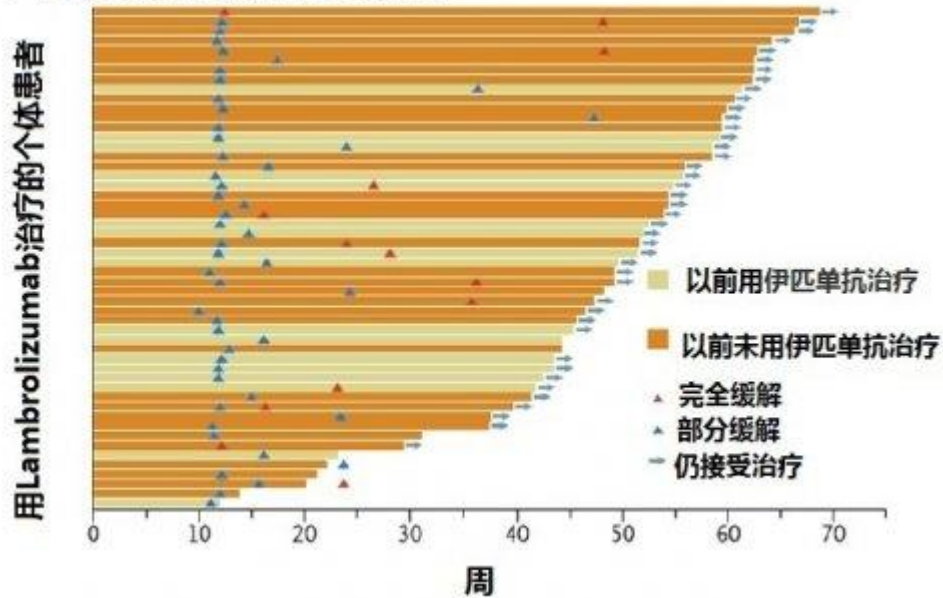


图 1. Lambrolizumab 的抗肿瘤活性。对 lambrolizumab 的抗肿瘤活性数据，如被独立，中央放射学审评评估，被显示那个患者可能被评价。图 A 在一个瀑布图显示最佳客观反应按照用伊匹单抗以前治疗，被测量为每个目标病变的最长直径之和从基线最大变化。总共 10/103 例患者在基线和治疗后在目标病变至少 1 次评价有一个 100% 减小。图 B 显示至反应时间和研究治疗时间。在当前分析时，总共 42/52 例患者有一个反应仍被接受研究治疗。10 例患者终止治疗中，5 例由于毒性作用终止，和这些患者 2 例显示在终止后其反应改善（由在-治疗期的外部棒两个三角指示）。

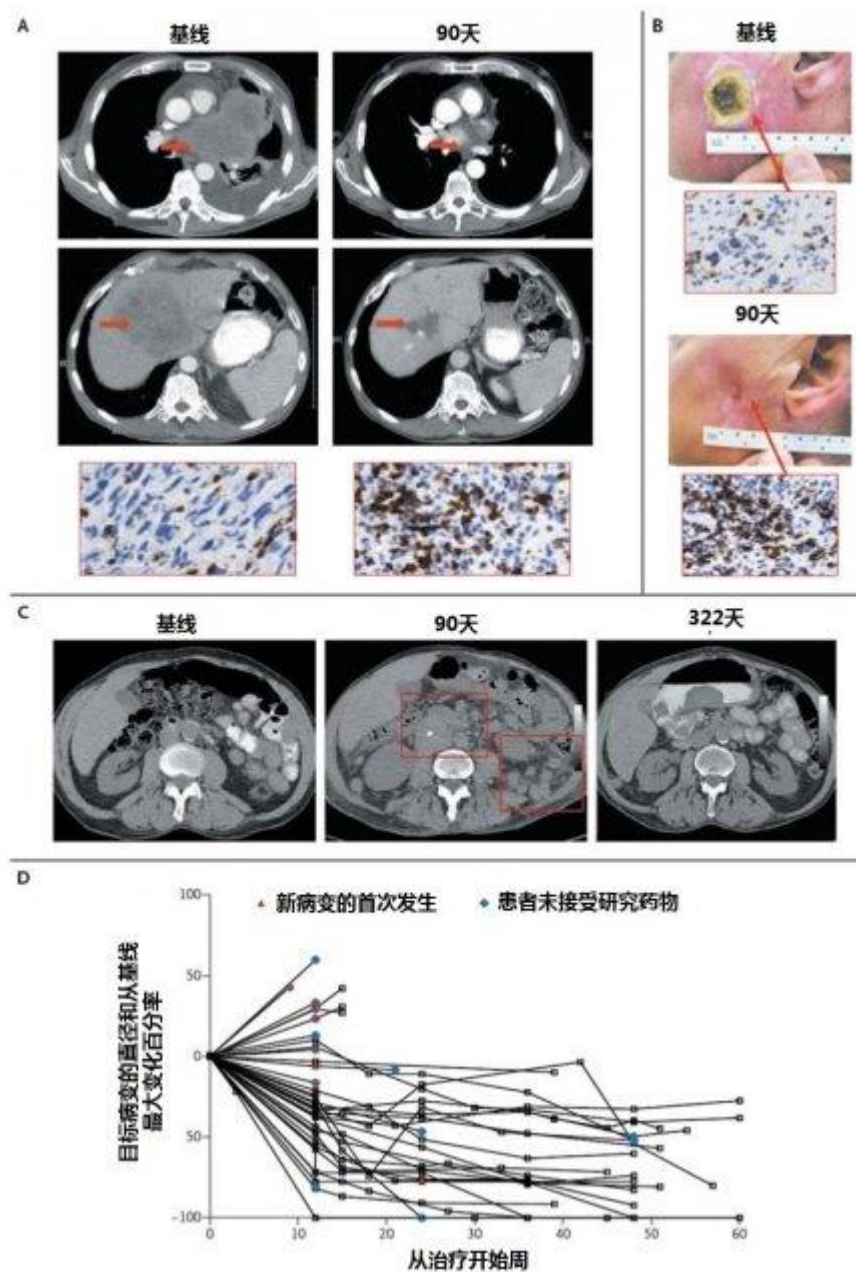


图 2. 用 Lambrolizumab 肿瘤反应。被显示的是用 lambrolizumab 被治疗患者肿瘤反应的实例。图 A 显示来自一例有 BRAF 非突变转移黑色素瘤患者得到的影像，患者在用高剂量白介素-2 生化治疗和伊匹单抗治疗后有症状性进展；该患者在用 lambrolizumab 在第 90 天初始影像有症状的迅速解决和显示一个部分缓解。箭头指向在肺和肝中黑色素瘤转移。在治疗前和后得到的活检样品的免疫组织化学染色显示治疗后 CD8 T-细胞浸润增加。图 B 显示一例未曾接受过伊匹单抗以前治疗局部复发的促结缔组织增生[desmoplastic]黑色素瘤患者的解决；在淋巴结和肺转移中观察到另外肿瘤反应（未显示）。在治疗前和后得到的活检标本的 CD8 免疫组织化学染色显示 CD8 T-细胞浸润增加。图 C 显示影像来自未用伊匹单抗以前治疗有转移粘膜黑色素瘤有显著进展患者在初始 12-周影像（红方框），在那时 lambrolizumab 被终止。未接受任何其他 治疗，在研究开始后正在多于 1 年患者有接近完全反应。图 D 是肿瘤负荷（以病变的最长大小评估）随时间变化图，在未曾接受伊匹单抗以前治疗和接受 lambrolizumab 在剂量 10 mg/kg 体重每 2 周有黑色素瘤患者中。在大多数有客观反应患者中，反应是持久和在初始评价时明显（12 周）。

肿瘤消退接着反应的常规和免疫-相关两种模式，例如在存在新病变中在肿瘤负荷延长减少。

表3 客观反应率，按照给药方案和状态关于以前用伊匹单抗治疗，如按照两个标准评估。^a

方案和伊匹单抗状态	RECIST			反应时间 ^f	免疫-相关反应	
	患者数	已验证和未验证客观反应	已验证客观反应		患者数	已验证客观反应
		数(% [95% CI])		月数		数(% [95% CI])
10 mg/kg 每2周						
无以前伊匹单抗	39	21 (54 [37-70])	19 (49 [32-65]) ^d	1.9-10.8	41	23 (56 [40-72])
以前伊匹单抗	13	8 (62 [32-86])	8 (62 [32-86]) ^d	2.8-8.3	16	9 (56 [30-80])
总计	52	29 (56 [41-69])	27 (52 [38-66])	1.9-10.8	57	32 (56 [42-69])
10 mg/kg 每3周						
无以前伊匹单抗	19	7 (37 [16-62])	5 (26 [9-51])	2.6-5.6	24	8 (33 [16-55])
以前伊匹单抗	26	9 (35 [17-56])	7 (27 [12-48])	2.8-8.3	32	7 (22 [9-40])
总计	45	16 (36 [22-51])	12 (27 [15-42])	2.6-8.3	56	15 (27 [16-40])
2 mg/kg 每3周，无以前伊匹单抗	20	7 (35 [15-59])	5 (25 [9-49]) ^d	2.1-5.5	22	3 (14 [3-35])
总计 ^e	117	52 (44 [35-54]) ^{**}	44 (38 [25-44])	1.9-10.8	135	50 (37 [29-45])

^a有可测量的疾病疗效患者群借助于使用实体瘤疗效评价标准(RECIST)，版本1.1的一个独立，中央，盲态放射学审评评估，和借助于研究者使用免疫相关反应标准评估。后者是研究的主要终点。反应根据免疫-相关反应标准包括只有已被验证对两次间隔至少28天得到连续扫描。^f反应时间被定义为从首次反应至记录进展的时间或，在删失[censored]数据情况中，评估最近期肿瘤。在此列出的所有对删失较低和较上范围数据和参考从首次反应至最近期肿瘤评估，除了对无以前伊匹单抗组中较低范围，以及总队列，接受10 mg/kg体重每3周；这些两个较低范围参考从首次反应至记录进展时间。只有已验证反应是包括反应时间的计算。^b这些患者3例有完全缓解。^c这些患者2例有完全缓解。^d这些患者1例有完全缓解。^e曾接受以前伊匹单抗治疗患者中按照RECIST，版本1.1，已验证反应率是38% (95% CI, 23至55)和未曾接受以前伊匹单抗治疗患者中为37% (95% CI, 26至49)。^{**} 6例有初始反应患者在本报告截止时正在等待反应的验证。一例反应已被验证，但因为对当前分析数据截止后它已被验证，数据对总体反应率未曾修改。