

帕博利珠单抗对比化疗治疗微卫星高度不稳定或错配修复缺陷的转移性结直肠癌:KEYNOTE-177 研究解读

方雨露, 王 乐, 史 钟

(中国科学院大学附属肿瘤医院(浙江省肿瘤医院), 中国科学院基础医学与肿瘤研究所, 浙江 杭州 310022)

摘要: KEYNOTE-177 研究是首个探索 PD-1 抑制剂(帕博利珠单抗)对比传统化疗一线治疗微卫星高度不稳定或错配修复缺陷(MSI-H/dMMR)转移性结直肠癌对总生存期(OS)及无进展生存期(PFS)影响的Ⅲ期随机对照研究。研究设计上, PFS 和 OS 作为双主要研究终点, 采用优效性设计, α 控制在单侧 0.025, 其中 PFS 和 OS 初始 α 各分配 50% 比例。研究结果上, 帕博利珠单抗组对比化疗组的 OS 没有达到显著性差异, 但帕博利珠单抗组呈现出了 PFS、客观缓解率及安全性方面的优势。尽管 OS 未达到其统计学预设终点, 现有的数据仍支持帕博利珠单抗作为 MSI-H/dMMR 转移性结直肠癌患者的有效一线治疗方案。

关键词: 帕博利珠单抗; 化疗; 结直肠癌; 微卫星高度不稳定; 错配修复缺陷; 临床研究

中图分类号: R735.3*5; R735.3*7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2022)06-0526-06
doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2022.06.B015

Interpretation of KEYNOTE-177 Study: Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Microsatellite Instability-high or Mismatch Repair-deficient Metastatic Colorectal Cancer

FANG Yu-lu, WANG Le, SHI Zhong

(The Cancer Hospital of the University of Chinese Academy of Sciences(Zhejiang Cancer Hospital), Institute of Basic Medicine and Cancer(IBM), Chinese Academy of Sciences, Hangzhou 310022, China)

Abstract: The KEYNOTE-177 study is the first randomized, phase 3, controlled study to explore the effects of first-line treatment with PD-1 inhibitors(pembrolizumab) on the overall survival(OS) and progression-free survival (PFS) in microsatellite instability-high/mismatch repair deficient(MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer versus conventional chemotherapy. For the study design, PFS and OS were used as the co-primary endpoints. Adopting superiority design, one-sided α was controlled at 0.025, and initial α was equally allocated for PFS and OS by 50% respectively. In terms of research results, treatment with pembrolizumab versus chemotherapy did not result in a significant difference on OS, but pembrolizumab group showed improved PFS, objective response rate and safety. Although its statistically prespecified endpoint of OS was not reached, the available data supports pembrolizumab as an effective first-line therapy in patients with microsatellite instability-high or mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer.

Subject words: pembrolizumab; chemotherapy; colorectal cancer; microsatellite instability-high; mismatch repair-deficient; clinical trial

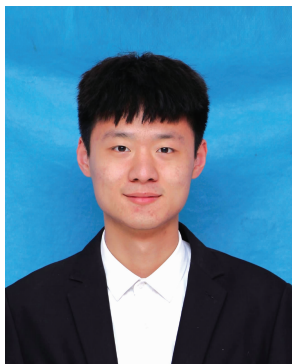
KEYNOTE-177 研究是第一项针对微卫星高度不稳定或错配修复缺陷 (microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient, MSI-H/dMMR) 转移性结直肠癌 (metastatic colorectal cancer, mCRC) 一线免疫治疗的Ⅲ期随机对照研究^[1]。结果表明, 尽管帕博利珠单抗组对比化疗组的总生存没有达到显著性差异, 但帕博利珠单抗组呈现出了无进展生存、客观

缓解及安全性方面的优势。基于此项研究, NCCN、CSCO 指南将 PD-1 单抗推荐为 MSI-H/dMMR 型 mCRC 患者的一线治疗方案。总的来说, KEYNOTE-177 研究给晚期结直肠癌一线治疗的格局带来革命性的改变, 但随之带来的一些疑问也值得思考。

1 研究背景与前期研究结果

mCRC 中大约有 4%~5% 存在 dMMR。dMMR 的

通信作者: 史 钟, E-mail: shizhong@zjcc.org.cn
收稿日期: 2022-05-23; 修回日期: 2022-06-17



方雨露(临床解读)

肿瘤不能修复某些类别的突变,导致肿瘤具有高突变负荷和 MSI-H。在 IV 期结直肠癌中,MSI-H/dMMR 患者总体预后更差,对传统的化疗及靶向治疗不敏感是导致其预后不良的因素之一,亟待开发更多的治疗手段来改善这部分患者的治疗困境^[2]。早

在 2015 年,KEYNOTE-016 为代表的一系列研究陆续证明,包括结直肠癌在内的 MSI-H/dMMR 实体肿瘤呈现出更高水平的肿瘤新生抗原、肿瘤浸润淋巴细胞以及免疫检查点分子表达,这些特征使其对免疫检查点抑制剂治疗的反应更强^[3-4]。因此,免疫治疗可能是 MSI-H/dMMR 晚期肠癌突破治疗瓶颈、改善预后的新曙光。

目前,免疫检查点抑制剂在 MSI-H/dMMR 晚期结直肠癌后线治疗的疗效已得到充分肯定。CheckMate 142 研究是一项多中心、非随机、多队列研究^[2,5],目的是评估以纳武利尤单抗为基础的治疗方案在 MSI-H/dMMR 型 mCRC 患者中的疗效和安全性。结果显示,无论是纳武利尤单抗单药还是双免疫联合方案,用于后线治疗均带来了很好的客观缓解率(objective response rate, ORR)。纳武利尤单抗单药治疗队列中位随访 21 个月的数据显示,ORR 为 34%。纳武利尤单抗联合伊匹木单抗治疗队列中位随访 25.4 个月的结果显示,ORR 为 58%。在另一项 KEYNOTE-164 研究中^[6],经过二线上治疗(61 例)和一线以上治疗(63 例)的 MSI-H 型 mCRC 患者接受帕博利珠单抗单药治疗的 ORR 均为 33%,中位无进展生存(progression-free survival, PFS)时间分别为 2.3 个月和 4.1 个月。在 2021 年 ESMO 年会上更新了

KEYNOTE-164 研究第 2 阶段的长期随访结果,二线上治疗和一线以上治疗患者的 ORR 分别为 32.8% 和 34.9%,中位总生存(overall survival, OS)时间分别高达 31.4 个月和 47.0 个月,进一步显示出了帕博利珠单抗持久的抗肿瘤活性及显著的生存获益。基于上述研究结果,2017 年 NCCN 指南首次将免疫检查点抑制剂用于 MSI-H/dMMR 型 mCRC 的末线治疗,2018 年新增双免疫联合方案用于 MSI-H/dMMR 型 mCRC 的后线治疗。此外,另有恩利沃单抗、替雷利珠单抗、斯鲁利单抗等多个中国自主研发的 PD-1/PD-L1 单抗在 MSI-H/dMMR 晚期实体瘤中获批适应证。同样,基于这些研究,CSCO 指南目前也推荐免疫检查点抑制剂用于 MSI-H/dMMR 晚期肠癌患者二、三线治疗^[7]。

此外,免疫检查点抑制剂在 MSI-H/dMMR 型晚期肠癌一线治疗的研究也在进行。KEYNOTE-177 第二次中期分析结果显示^[8],一线帕博利珠单抗相较于标准化疗显著延长了 MSI-H/dMMR 型 mCRC 患者的 PFS,中位 PFS 从 8.2 个月延长到 16.5 个月(Figure 1);同时,帕博利珠单抗组的 ORR 较化疗组更高(13.1% vs 3.9%)。另外,2020 年 ASCO 会议更新了 CheckMate 142 研究纳武利尤单抗联合伊匹木单抗方案一线治疗队列的研究结果^[9],研究者评估的 ORR 高达 69%,2 年 PFS 达 74%。因此,对于 MSI-H/dMMR 型 mCRC 患者的一线治疗,单独使用 PD-1/PD-L1 抑制剂或联合使用抗 CTLA-4 抑制剂的

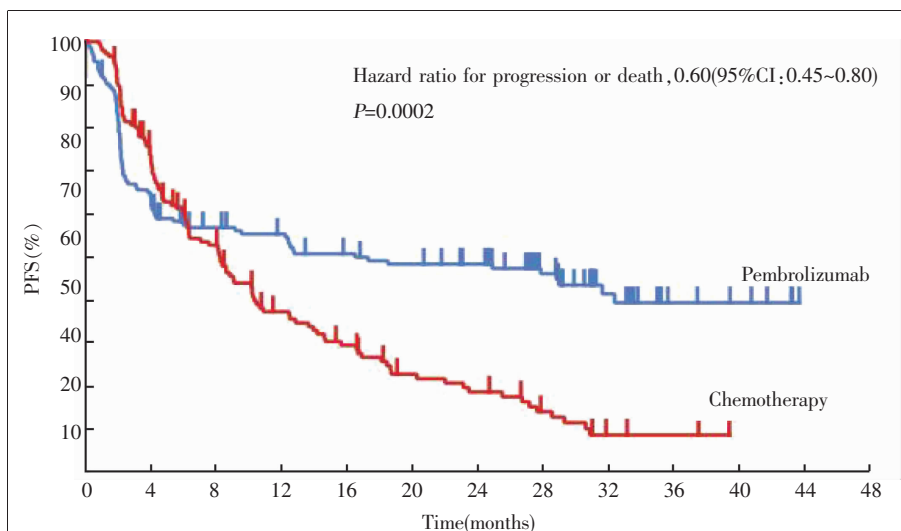


Figure 1 PFS in the ITT population^[8]

治疗均能够实现持久疗效。基于以上研究,2021 年 NCCN 结直肠癌指南推荐纳武利尤单抗联合伊匹木单抗或帕博利珠单抗作为 MSI-H/dMMR 晚期肠癌的一线治疗^[10]。同时,2021 年 CSCO 结直肠癌诊疗指南也将帕博利珠单抗作为 MSI-H/dMMR 晚期肠癌一线治疗的 I 级推荐^[11]。然而,现有针对 MSI-H/dMMR 晚期结直肠癌的研究数据中,尚无研究结果展示出一线免疫治疗对总生存期的影响。KEYNOTE-177 研究首次将 OS 作为主要研究终点,无疑是结直肠癌研究史上里程碑式的研究,对 MSI-H/dMMR 型晚期结直肠癌的治疗具有重大指导意义。

2 研究设计

2.1 整体设计

KEYNOTE-177 研究是一项旨在评估帕博利珠单抗单药对比标准化疗一线治疗 MSI-H/dMMR 型 mCRC 的 III 期临床研究,采用优效性设计。研究对象纳入标准为:年龄 18 岁以上,确诊为 MSI-H/dMMR 的 IV 期结直肠癌,符合 RECIST(版本 1.1)标准的可测量病灶,ECOG 评分为 0 或 1,器官功能正常,血液学指标正常。排除标准为:IV 期结直肠癌既往接受过系统治疗,过去 2 年内患有需要系统治疗的活动性自身免疫性疾病,随机分组前至少 7 d 确诊免疫缺陷病或接受系统类固醇治疗或其他免疫抑制治疗。

2.2 用药方案

符合条件的患者以 4 例为 1 个区组随机分配(1:1)至每 3 周静脉注射帕博利珠单抗 200 mg,或研究者选择的化疗方案:静脉注射 mFOLFOX6(奥沙利铂 85 mg/m²,d₁;亚叶酸钙 400 mg/m²,d₁;氟尿嘧啶 400 mg/m² 第 1 d 推注,然后每天 1 200 mg/m² 连续输注 2 d,d₁₋₂)或静脉注射 FOLFIRI(伊立替康 180 mg/m²,d₁;亚叶酸钙 400 mg/m²,d₁;氟尿嘧啶 400 mg/m² 在第 1 d 推注,然后每天 1 200 mg/m² 连续输注 2 d,d₁₋₂),每 2 周 1 次,联合或不联合每 2 周 1 次静脉注射贝伐单抗 5 mg/kg,或每周静脉注射西妥昔单抗(首剂 400 mg/m²,然后每次 250 mg/m²)。接受化疗的患者在疾病进展后,可以交叉到帕博利珠单抗组治疗至最多 35 个周期。

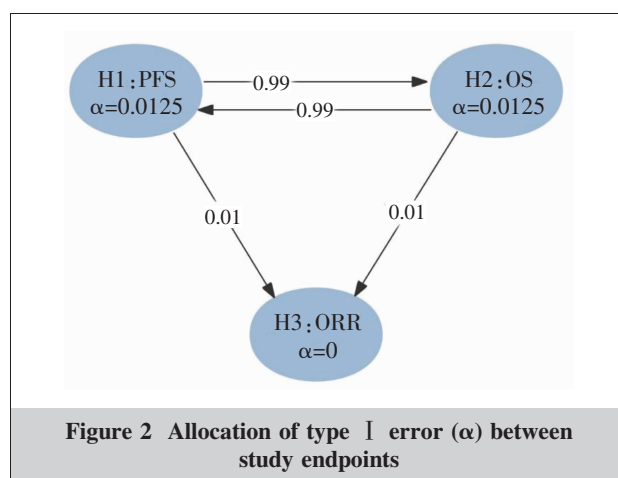
2.3 研究终点

本研究选择双主要研究终点:PFS 和 OS。次要

终点为 ORR。由于选择优效性的研究设计,整体 α 控制在单侧 0.025,对于 OS 和 PFS 初始 α 分别分配 0.012 5,两个终点的 α 可以相互传递,一旦其中一个终点取得阳性结果,另一个终点的 α 值就更新为经过传递后的数值,传递权重设置为 0.99 (Figure 2)。



王 乐(统计解读)



2.4 期中分析

研究针对 PFS 预设一次期中分析,针对 OS 预设了两次期中分析,首次分析(PFS 和 OS 期中分析)要求为:约 165 个 PFS 事件发生以及随机化后 6 个月,预计 95 个 OS 事件;第二次分析(PFS 最终分析和 OS 期中分析):约 209 个 PFS 事件发生或随机化后 24 个月,预计 135 个 OS 事件;最终分析(OS):190 个 OS 事件发生或上次期中分析 12 个月。Lan-DeMets O'Brien-Fleming 方法确定 α 界值。

2.5 样本量计算

针对两个主要研究终点,分别计算样本量,计划入组 300 例受试者。PFS 样本量计算,把握度($1-\beta$)为 98%, $\alpha=0.012 5$,HR=0.55,标准化疗组中位 PFS 为 10 个月,累积事件数为 209。OS 样本量计算,把握度($1-\beta$)=85%, $\alpha=0.012 5$,HR=0.62,标准化疗组中位 OS 为 24 个月,累积事件数为 190。

2.6 统计分析

采用 SAS 9.4 软件进行统计分析。研究采用

Log-rank 检验开展帕博利珠单抗治疗组相较于标准化疗组的 PFS 和 OS 优效性检验,采用 Cox 回归估算 HR 值及 Kaplan-Meier 法计算 OS 和 PFS,PFS 及 OS 存在统计学显著性差异后才检验 ORR。

3 研究结果

3.1 患者基线特征

根据纳入排除标准,307 例符合条件的患者被随机分配到帕博利珠单抗(n=153)或化疗(n=154)组,93 例患者从化疗交叉到抗 PD-1 或抗 PD-L1 治疗(56 例患者接受研究中的帕博利珠单抗,37 例患者接受研究外治疗)。患者中位年龄 63 岁,209 例(68%)为右半结肠肿瘤,125 例(41%)有肝转移,72 例(24%)有 KRAS 突变或 NRAS 突变,81 例(26%)有 BRAF^{V600E} 突变。总体,两组的人口统计特征和基线特征基本一致。

3.2 疗效数据

研究的主要终点为意向性治疗(intention-to-treat,ITT)人群中的 OS 和 PFS,次要终点为 ITT 人群中的 ORR 以及所有接受治疗的患者的安全性和耐受性。结果显示,帕博利珠单抗组未达到中位 OS,化疗组的中位 OS 为 36.7 个月,帕博利珠单抗组的 OS 未达到优效性所需的单侧 α 边界 0.025 (HR=0.74,95%CI:0.53~1.03;P=0.036),OS 在大多数预设的和事后分析亚组中基本一致(Figure 3)。另外,与化疗相比,帕博利珠单抗使患者的中位 PFS 从 8.2 个月延长到 16.5 个月 (HR = 0.59,95% CI:0.45~0.79)。帕博利珠单抗组的 ORR 达 45%,化疗组的 ORR 为 33%,完全缓解率分别为 13.1%和 3.9%。

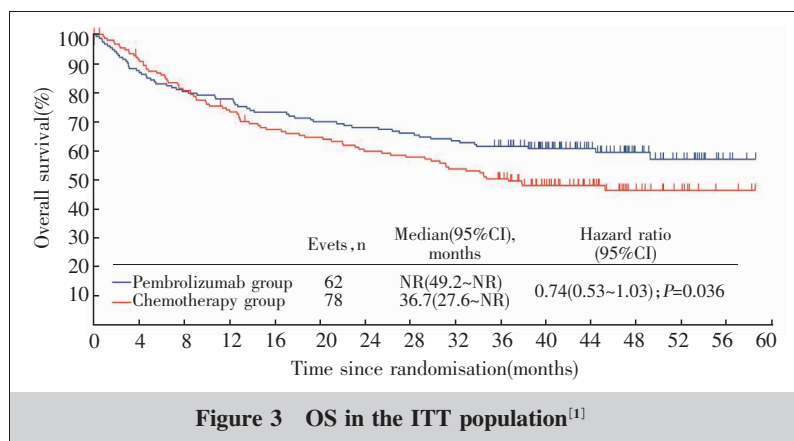


Figure 3 OS in the ITT population^[1]

3.3 安全性分析

安全性方面,帕博利珠单抗组与化疗组 3 级以上的治疗相关不良事件发生率分别为 22%和 66%,帕博利珠单抗组中 16%的患者和化疗组中 29%的患者发生了研究治疗导致的严重不良事件。没有发生帕博利珠单抗相关的死亡;1 例肠穿孔死亡归因于化疗。

4 讨论与思考

4.1 本研究与同期研究的对比

在一线免疫治疗 MSI-H/dMMR 型晚期肠癌的研究中,KEYNOTE-177 研究是首个将 OS 作为主要终点的 III 期临床研究。CheckMate 142 研究是一项多中心、开放、非随机、多个队列的 II 期研究,旨在评估纳武利尤单抗单药或纳武利尤单抗联合伊匹木单抗治疗 MSI-H/dMMR 型 mCRC 的疗效和安全性,也是除 KEYNOTE-177 之外倍受关注的包含 MSI-H/dMMR 型 mCRC 一线免疫治疗的研究。其中,在双免疫联合方案的一线治疗队列中,研究结果显示,虽然仅纳入 45 例患者,主要终点 ORR 高达 69% (95%CI: 53%~82%)。KEYNOTE-177 研究中,帕博利珠单抗单药治疗的 ORR 为 45%。相比而言,双免疫联合治疗可能比单免疫治疗在 ORR 上更具优势。虽非头对头比较,但双免疫治疗较免疫单药的疗效优势明显。此外,CheckMate 142 研究的次要终点中位 PFS 和 OS 仍在随访中,最终的结果值得关注。尽管双免疫较单免疫在近期缓解率上可能带来更多获益,但是否伴随着更多的安全事件,是否能转化为 OS 的获益,均有待进一步探讨。目前正在开展的探索单免疫、双免疫、化疗在一线治疗优劣的随机 III 期

CheckMate 8HW 研究,或许能为我们带来答案。

4.2 统计学方法解读

4.2.1 双主要研究终点

近年来,免疫治疗药物临床研究常选择两个及以上主要研究终点。对于多个主要终点的研究,通常有两类研究假设,即多个主要终点均要求显著和多个主要终点中至少有一个显著。前者不涉及 I 类错误膨胀,而后者规定只要其中

一个终点显著,或两个终点都显著,就可认为该药物整体临床有效,此种情况下会导致 I 类错误膨胀。既往研究选择 PFS 和 OS 双主要研究终点时,通常会分配给 OS 较大权重,而 PFS 权重较小,原因是 OS 相对客观并且精确可测,是随机对照临床试验中衡量抗肿瘤药物临床获益的最可靠终点。然而本研究中分配给 PFS 和 OS 的初始 α 均为 0.012 5,原因可能在于:一方面研究者对于 OS 结果把握度不高,理由是初始研究方案中仅考虑 PFS 单终点,后续方案修正时才纳入 OS 作为双终点;另一方面,PFS 作为主要研究终点可用于结果判断及药物审批。此前发布的 PFS 最终分析结果显示,中位随访 32.4 个月后,帕博利珠单抗单药治疗与标准化疗组中位 PFS 分别为 16.5 个月和 8.2 个月 ($HR=0.60, 95\%CI: 0.45\sim0.80, P=0.000\ 2$)^[8]。正因如此,帕博利珠单抗顺利获得美国食品及药物管理局和欧洲药品管理局批准单药一线治疗 MSI-H/dMMR 结直肠癌的适应证,以及中国国家药品监督管理局批准单药一线治疗 *KRAS*、*NRAS* 和 *BRAF* 基因均为野生型、不可切除或转移性 MSI-H/dMMR 结直肠癌的适应证(因该研究并未入组中国大陆人群,但基于前期数据证实帕博利珠单抗在 MSI-H/dMMR 人群的突出的疗效获益,在没有中国大陆人群数据的情况下选择了亚组中疗效获益最显著的三野生型人群谨慎批准)。

4.2.2 OS 阴性结果的可能原因

KEYNOTE-177 研究中帕博利珠单抗治疗相较于标准化疗的 PFS 统计学检验 P 值为 0.000 2,具有显著性差异,但 OS 统计学检验 P 值为 0.036,高于既定 α 界值 0.025,不具有显著性差异。OS 出现阴性结果有很多原因,这里从两个角度进行事后推测。其中一个原因在于化疗组的交叉治疗,原文在讨论中也已说明。化疗组 154 例患者中 121 例(79%)接受了后续治疗,其中包括 56 例(36%)化疗组患者交叉接受帕博利珠单抗治疗,37 例(24%)接受了其他抗 PD-1/PD-L1 治疗,以及随机分配至化疗组但拒绝治疗的 11 例患者中 6 例(55%)接受了其他抗 PD-1 治疗,对照组高比例交叉治疗无疑会提升本组的 OS,一定程度上削弱了帕博利珠单抗组的获益。研究也开展了敏感性分析评估交叉交叉治疗后的真实效果,包括采用逆概率删失加权法(inverse probability of censoring weighted, IPCW)和秩保持结构失效时间

模型(rank preserving structural failure time, RPSFT)等,两组间 HR 仍未达到显著性差异。另一方面,研究选择优效性设计,估算 OS 样本量时预设单侧 $\alpha=0.012\ 5$, $HR=0.62$,把握度为 85%,累计 190 例 OS 事件,且计划出现 190 例结局事件或第二次分析后 12 个月开展 OS 的最终分析。最终分析时,307 例患者中只有 140 例 OS 事件数($HR=0.74, 95\%CI: 0.53\sim1.03$),猜测如果 OS 结局事件数进一步增加至 190 例,如 HR 水平保持不变,其统计检验 P 值可进一步减小,可能会出现 OS 的阳性结果。

4.3 下一步研究设计

基于现有的研究数据,包括帕博利珠单抗在內的免疫检查点抑制剂的治疗已成为 MSI-H/dMMR 晚期结直肠癌患者一线标准治疗的选择之一,且帕博利珠单抗治疗的成本效益也得到了充分肯定^[12]。然而,仍有大约 55% 的患者在接受帕博利珠单抗治疗后未达到客观缓解,更有 29.4% 的患者在接受帕博利珠单抗治疗后出现原发性疾病进展,这一比例高于化疗±靶向治疗组的 12.3%。对于初始需要快速控制肿瘤或以疾病降期为目的的患者,如出现原发性疾病进展可能导致失去后续治疗的机会。因此,今后的研究需要探索更精准的生物标志物或者建立联合检测分型来指导选择更适合的治疗手段。例如本研究当中的亚组分析也发现,*KRAS*/*NRAS* 或 *BRAF*^{V600E} 突变的患者之间的疗效差异显著,置信区间较宽且跨越 1.0。同时,免疫联合治疗的相关研究正在积极开展,以进一步改善 MSI-H/dMMR 人群的疗效,如 COMMIT、CA209-8HW 和 MK-1308A-008 等研究。

5 小 结

总体来说,尽管 KEYNOTE-177 研究未达到其预设的总体生存获益的终点,但从该研究中看到了帕博利珠单抗单药一线治疗相比传统化疗±靶向治疗为 MSI-H/dMMR 型 mCRC 患者带来了更长的 PFS、更高的 ORR、更持久的缓解时间以及健康相关的生活质量改善^[13],这些数据支持国内外多个权威指南推荐帕博利珠单抗作为 MSI-H/dMMR 的 mCRC 患者的一线治疗。

参考文献:

- [1] Jr Diaz LA, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer (KEYNOTE-177): final analysis of a randomised, open-label, phase 3 study [J]. Lancet Oncol, 2022, 23(5): 659–670.
- [2] Wensink E, Bond M, Kucukkos EE, et al. A review of the sensitivity of metastatic colorectal cancer patients with deficient mismatch repair to standard-of-care chemotherapy and monoclonal antibodies, with recommendations for future research [J]. Cancer Treat Rev, 2021, 95: 102174.
- [3] Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade [J]. Science, 2017, 357(6349): 409–413.
- [4] Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency [J]. N Engl J Med, 2015, 372(26): 2509–2520.
- [5] Overman MJ, McDermott R, Leach JL, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study [J]. Lancet Oncol, 2017, 18(9): 1182–1191.
- [6] Asaoka Y, Ijichi H, Koike K. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency [J]. N Engl J Med, 2015, 373(20): 1979.
- [7] Yuan Y, Wang X, Chen G, et al. Updates in version 2019 of CSCO guidelines for colorectal cancer from version 2018 [J]. Chin J Cancer Res, 2019, 31(3): 423–425.
- [8] Andre T, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab in microsatellite-instability-high advanced colorectal cancer [J]. N Engl J Med, 2020, 383(23): 2207–2218.
- [9] Lenz HJ, Van Cutsem E, Luisa Limon M, et al. First-line nivolumab plus low-dose ipilimumab for microsatellite instability-high mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer the phase II CheckMate 142 study [J]. J Clin Oncol, 2022, 40(2): 161–170.
- [10] Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, et al. Colon cancer, version 2.2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2021, 19 (3): 329–359.
- [11] Dong C, Ding Y, Weng S, et al. Update in version 2021 of CSCO guidelines for colorectal cancer from version 2020 [J]. Chin J Cancer Res, 2021, 33(3): 302–307.
- [12] Aguiar-Ibáñez R, Hardern C, van Hees F, et al. Cost-effectiveness of pembrolizumab for the first-line treatment of patients with unresectable or metastatic MSI-H/dMMR colorectal cancer in the United States [J]. J Med Econ, 2022, 25(1): 469–480.
- [13] Andre T, Amonkar M, Norquist JM, et al. Health-related quality of life in patients with microsatellite instability-high or mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer treated with first-line pembrolizumab versus chemotherapy (KEYNOTE-177): an open-label, randomised, phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2021, 22(5): 665–677.



史 钟

简 评

KEYNOTE-177 研究证实了帕博利珠单抗单药对比标准化疗一线治疗 MSI-H/dMMR 型 mCRC 的疗效和安全性,给结直肠癌指南和临床实践带来了改变,将结直肠癌一线治疗带入了精准免疫治疗时代。这项研究带来意义重大且鼓舞人心的结果同时,也给我们带来一些思考和期待。

(1) 该研究化疗组的高交叉比例,必然缩小两组间的 OS 差异,OS 终点能否达成存在悬念。但是,这样的交叉设计形成了免疫与化疗不同治疗序贯顺序的病例队列,也给我们带来了一个疑问:化疗和免疫治疗互为一线或二线治疗对于 OS 是否存在影响?免疫治疗的最佳时机,甚至跨线治疗是否可行均需要更多临床数据给予验证。

(2) 帕博利珠单抗组的 ORR 虽然明显优于化疗组,但相较于化疗组,有更大比例的患者在治疗后出现疾病进展,总体疾病控制率差于化疗组,说明 MSI-H/dMMR 作为唯一的筛选指标还远远不够。可能需要肿瘤突变负荷、肿瘤新抗原负荷、结直肠癌分子亚型、RAS/RAF 突变状态、循环肿瘤 DNA(ctDNA)等更加有效的生物标志物来预测免疫治疗的疗效。

(3) 结合 CheckMate 142 中一线双免疫联合治疗组的数据,该优势人群的 PFS 和 OS 能否有进一步的提升?一线免疫检查点抑制剂的最佳治疗,是单药、联合化疗,还是双免疫联合?期待更多的数据解答。