

# 常见PD1免疫治疗药物 临床应用

申龙海

北医三院放疗科进修医

原单位：辽河油田总医院（辽油宝石花医院）

# 目录

- 免疫治疗临床疗效汇总
- 免疫治疗原理
- 免疫治疗相关生物标记物
- 免疫治疗疗效评价标准和假性进展
- 不良反应监测
- 赠药政策及用法

# 近期可获得的免疫治疗药物

公司	药品	受理号	申报日期	适应症
BMS	Nivolumab 注射液	JXSS1700015	2017/11/1	二线 NSCLC
默沙东	帕博利珠单抗注射液	JXSS1800002	2018/2/11	黑色素瘤
君实生物	特瑞普利单抗注射液	CXSS1800006	2018/3/20	黑色素瘤
信达生物	信迪利单抗注射液	CXSS1800008	2018/4/19	霍奇金淋巴瘤
恒瑞医药	Camrelizumab 注射液	CXSS1800009	2018/4/23	cHL (推测)





# 单用效果相关研究结论汇总

PD1/PDL1药物	研究	纳入患者群	3年生存率	5年生存率
Pembrolizumab	Keynote001	晚期非小细胞肺癌	初治26.4% 经治19.0%	
Nivolumab	Checkmate017	既往治疗失败的晚期肺鳞癌患者	16%（化疗组6%）	
Nivolumab	Checkmate057	既往治疗失败的晚期非鳞非小细胞肺癌患者	18%（化疗组9%）	
Nivolumab	CA209-003	既往治疗失败的晚期非小细胞肺癌患者	18% 鳞癌 20% 非鳞非小 17%	16% 肺鳞癌 16% 非鳞NSCLC 15%
Atezolizumab	POPLAR研究	既往治疗失败的晚期肺癌患者（二线之后）	18.7%（化疗组10%） 鳞癌9.4%（化疗组5.2%） 非鳞非小23.3%（化疗组12.4%）	

# 联合化疗效果更好，副反应更大

	帕博利珠单抗一线治疗非小细胞肺癌			
	治疗方法	有效率	生存期	数据来源
肺鳞癌	K药+化疗	58.4%	15.9月（中位OS）	KEYNOTE-407
	安慰剂+化疗	35.0%	11.3月（中位OS）	
非鳞非小肺癌	K药+化疗	47.6%	69.2%（一年生存率）	KEYNOTE-189
	安慰剂+化疗	18.9%	49.4%（一年生存率）	
非小肺癌 (PD-L1 > 1%)	K药	27.3%	16.7个月（中位OS）	KEYNOTE-042
	化疗	26.5%	12.1个月（中位OS）	



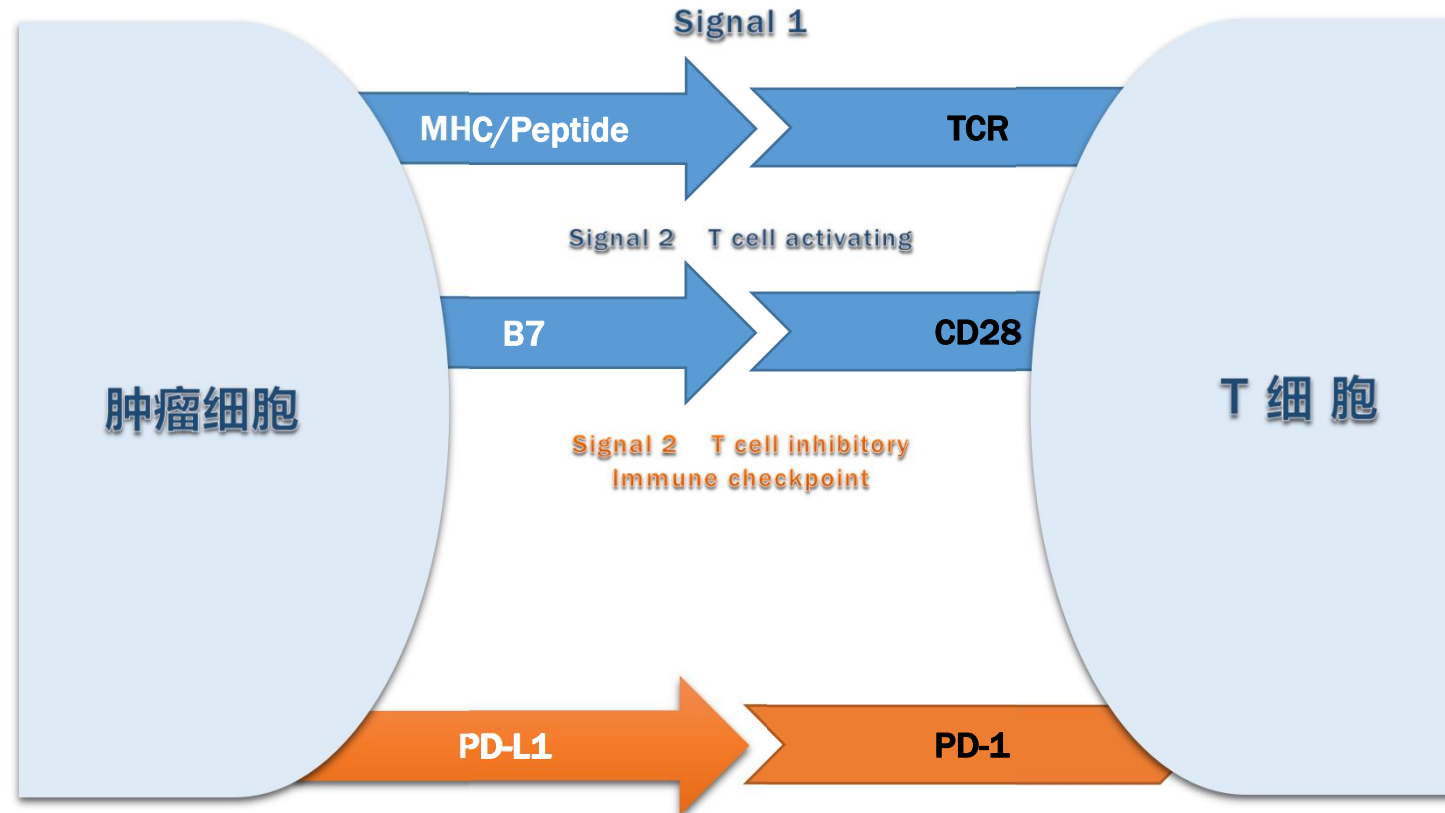
药物	Keytruda (pembrolizumab)					Opdivo (nivolumab)		Tecentriq(atezolizumab)	
依托研究	Keynote 021	Keynote189	Keynote024	Keynote042	Keynote407	Checkmate012	Checkmate 227	Impower150	Impower131
纳入人群	晚期非鳞非小细胞肺癌	IV期非鳞非小细胞肺癌	PD-L1 50%、EGFR /ALK 阴性晚期 NSCLC	PD-L1 1%、EGFR /ALK 阴性晚期 NSCLC	晚期肺鳞癌	晚期非小细胞肺癌	晚期非小细胞肺癌	晚期非鳞非小细胞肺癌	晚期肺鳞癌
方案	K+培美曲赛/卡铂 <b>VS</b> 单独化疗AC	K+AC <b>VS</b> 化疗AC	Keytruda <b>VS</b> 铂类化疗组	Keytruda <b>VS</b> 铂类化疗组	卡铂+紫杉醇或白蛋白紫杉醇+K药 <b>VS</b> 卡铂+紫杉醇或白蛋白紫杉醇+安慰剂	nivo+顺铂+吉西他滨 nivo+顺铂+培美曲赛 nivo+卡铂+培美曲赛 nivo+卡铂+紫杉醇	nivo+ipilimumab <b>VS</b> PT-DC	Ate+紫杉醇+卡铂+贝伐单抗 <b>VS</b> 紫杉醇+卡铂+贝伐单抗	Ate +白蛋白紫杉醇+卡铂 <b>VS</b> 白蛋白紫杉醇+卡铂
ORR	56.7% vs 30.2%	47.6% vs 18.9%	44.8% vs 27.8%	39.5% vs 32.0%	58.4% vs 35.0%	四组分别为：33%、47%、47%、43%	45.3% vs 26.9%	63.5% vs 48%	49% vs 41%
PFS (m)	13.0 vs 8.9	8.8 vs 4.9	10.3 vs 6.0	7.1 vs 6.4	6.4 vs 4.8	四组分别为：5.7、6.8、4.8、7.1	7.7 vs 5.3	8.3 vs 6.8	6.3 vs 5.6
OS(m)	NR	NR vs 11.3	NR vs 14.5	16.7 vs. 12.1	15.9 vs. 11.3	四组分别为：11.6、19.2、14.9、NR	暂无	19.2 vs 14.7	14.0 vs 13.9
3级以上AE	40% vs 25%	67.2% vs 65.8%	26.6% vs 53.3%	17.8% vs 41.0%	64.4% vs 74.5%	四组分别为25%、47%、43%、29%	31% vs 36%	58.5% vs 50%	82% vs 70%

# 免疫治疗药物 作用原理

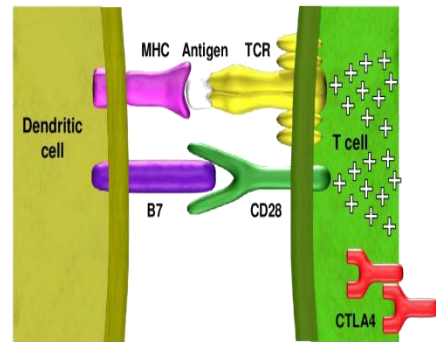
)



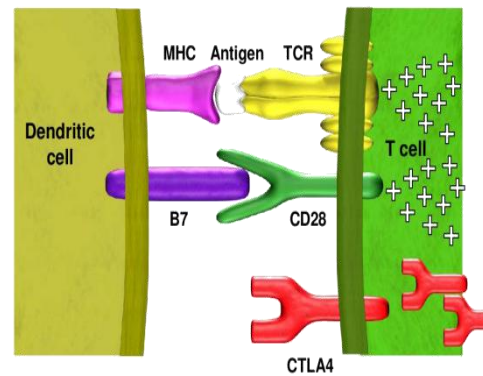
## PD-1/PD-L1信号通路 ( T细胞效应阶段 )



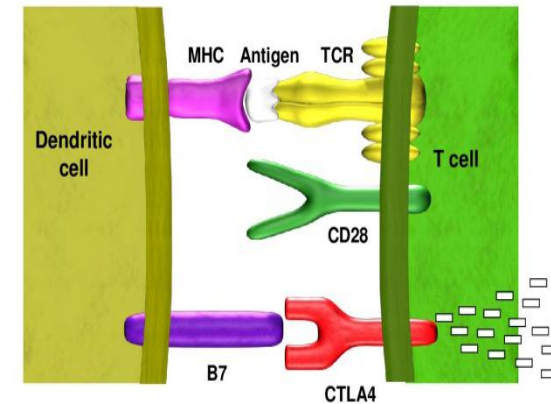
## CTLA-4信号通路 (T细胞活化阶段)



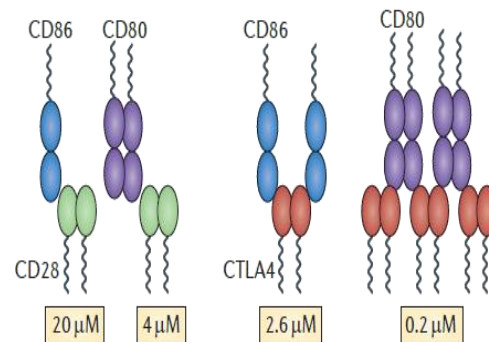
静止状态：CTLA-4存在于T细胞胞浆



活化状态：表达于T细胞表面，阻止CD28与APC表面B7结合，抑制T细胞增殖



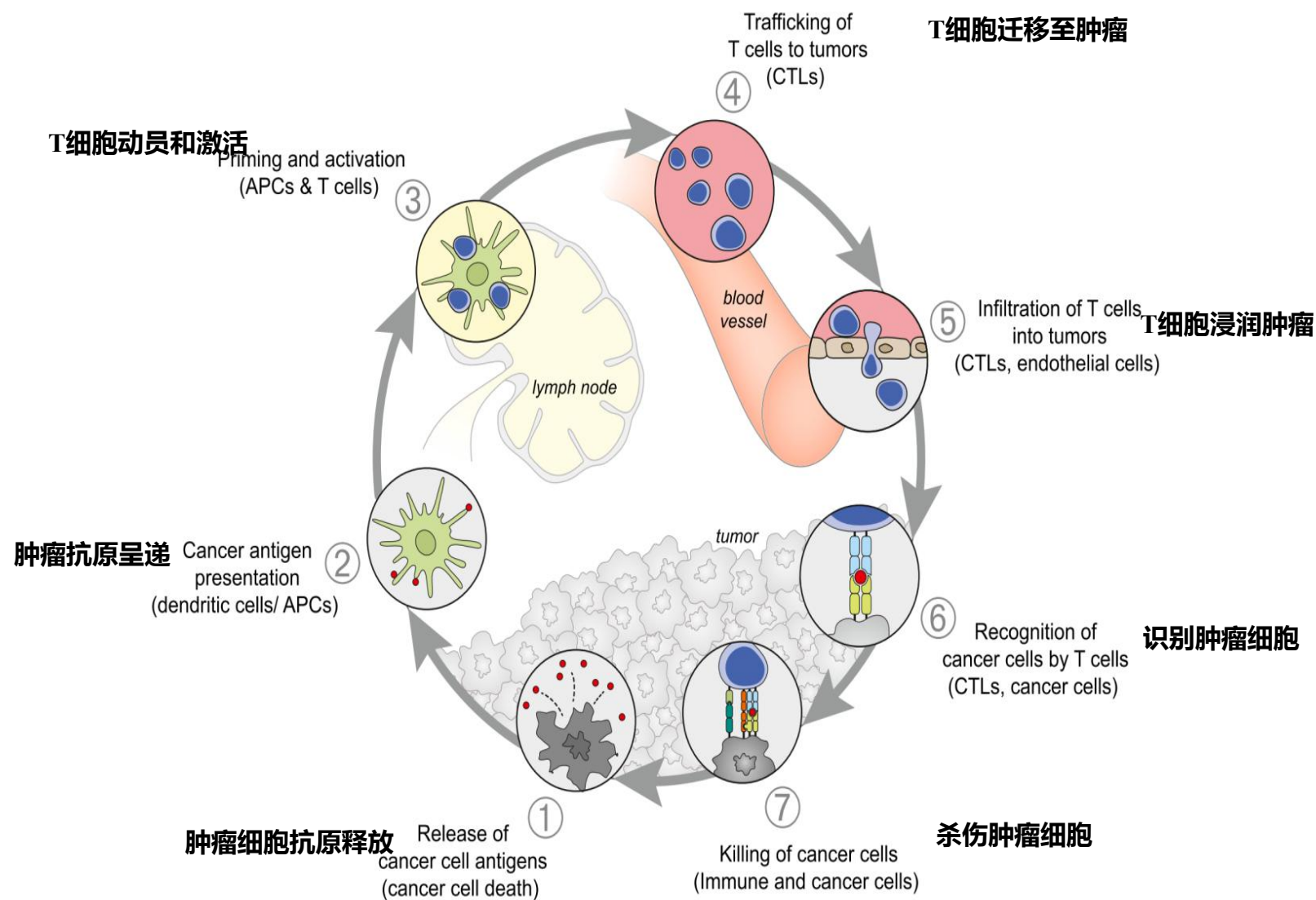
减少对于周围正常组织损伤，维持对自身组织耐受、避免自身免疫反应



CTLA-4与B7分子结合的亲和力是  
CD28与B7分子结合的50-100倍



# 抗肿瘤T细胞免疫反应7大环节



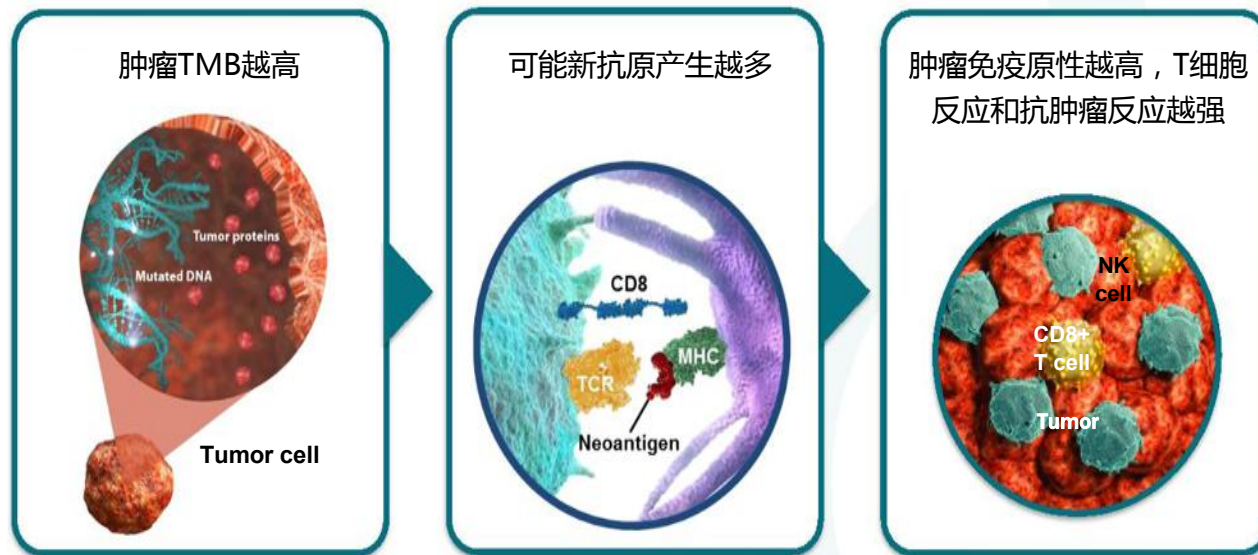
# 免疫治疗药物 生物标记物

)



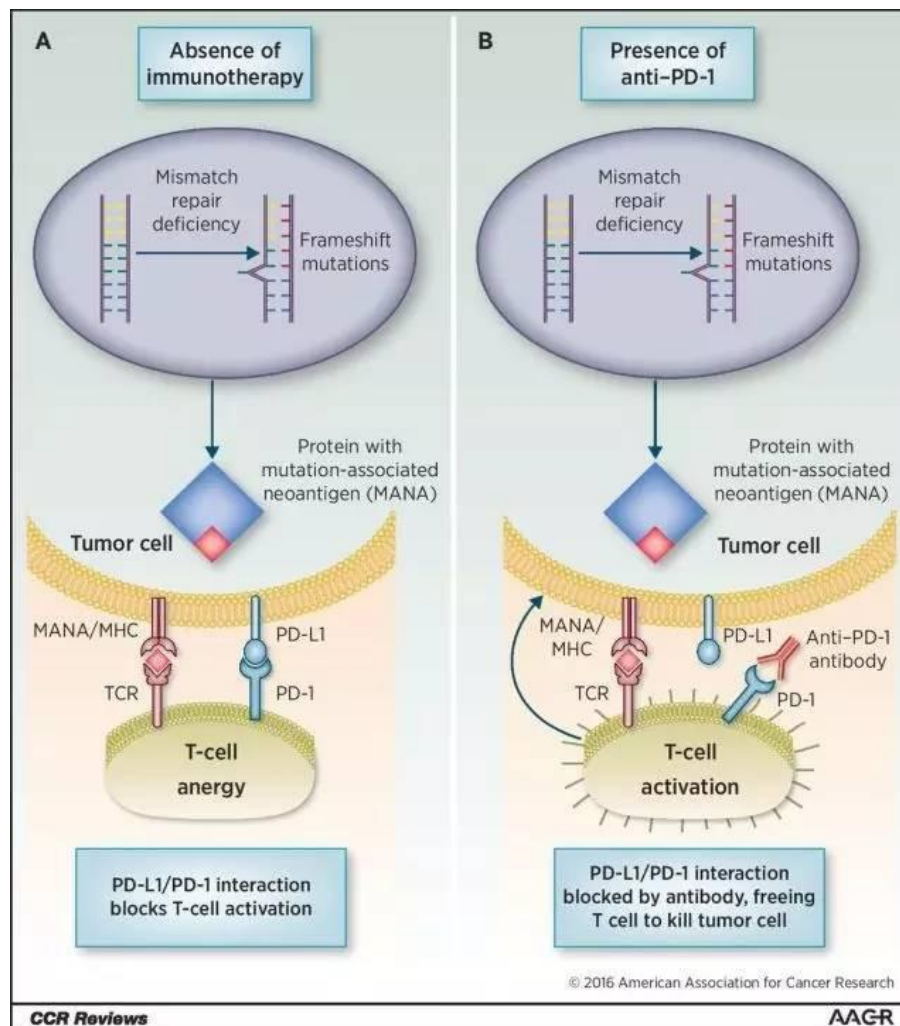
## 肿瘤细胞 — TMB

**TMB：肿瘤基因组去除胚系突变后的体细胞突变数量，替换、插入/缺失等各种形式的突变**



- ❖ 从突变到产生新抗原、形成MHC-抗原肽复合物，再到被T细胞识别，每一步都存在消耗，意味着只有TMB达到一定数量级才有可能激活抗肿瘤免疫
- ❖ 驱动突变很少产生新抗原；亚克隆突变激活T细胞数量有限，无法预测疗效
- ❖ TMB高的肿瘤免疫原性越强，越适合I-O治疗；TMB作为更广泛的biomarker，是否会成为另一个PD-1/PD-L1治疗的biomarker，仍需进一步临床试验证明

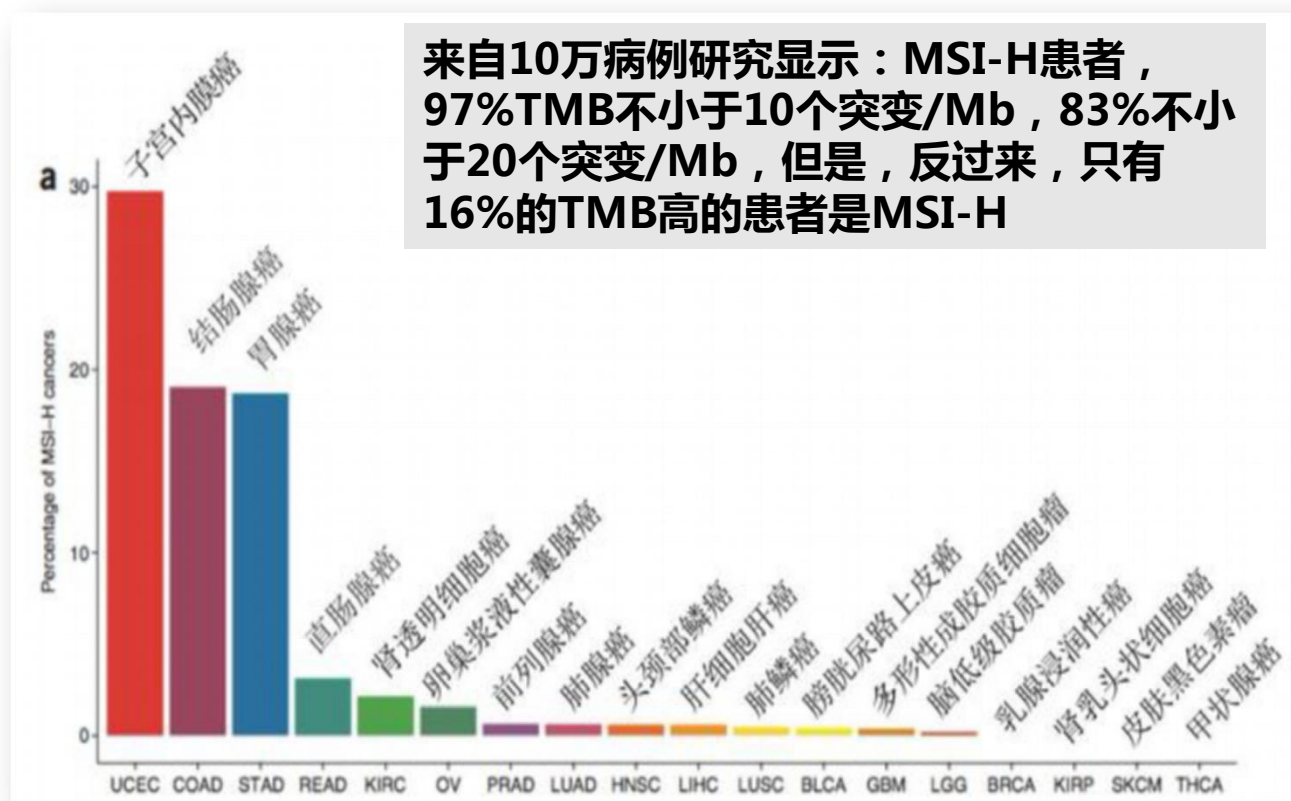
## 肿瘤细胞 — d MMR / MSI



dMMR癌细胞相比于MMR正常癌细胞，更易累积突变，产生大量异源抗原，可有效地被免疫T细胞识别，达到更好的免疫治疗

dMMR癌细胞微环境更易使其表达PD-L1等，适于PD-1单抗治疗

## 常见肿瘤MSI-H发生率



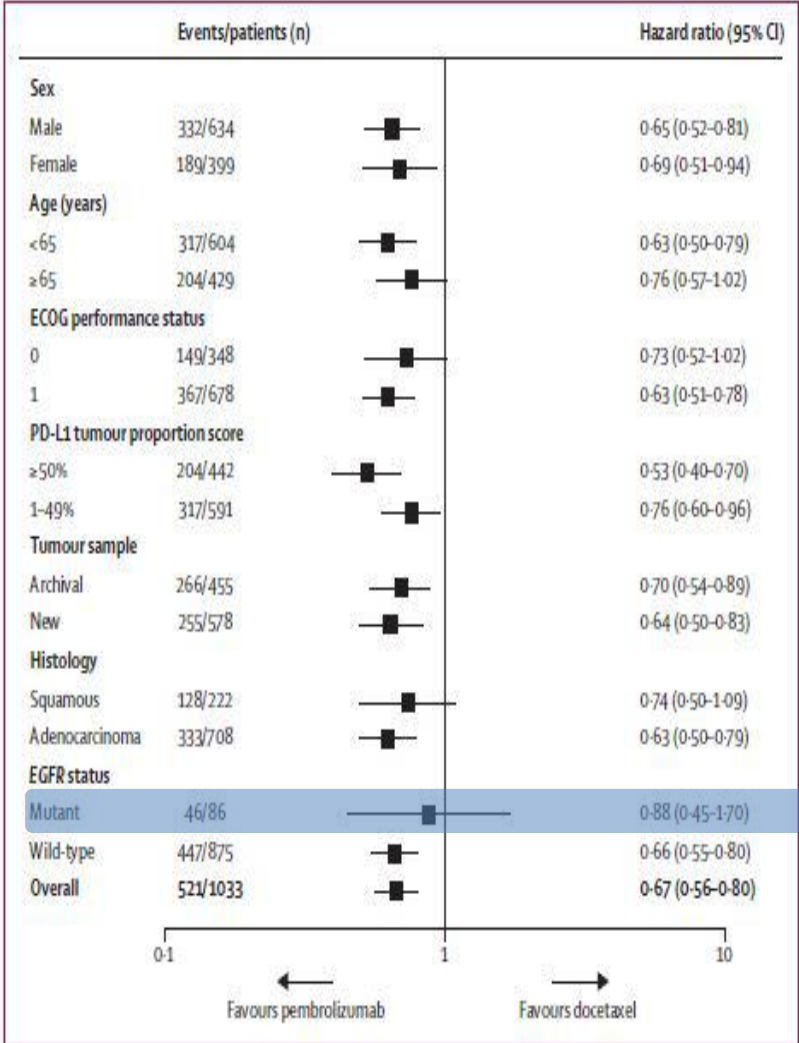
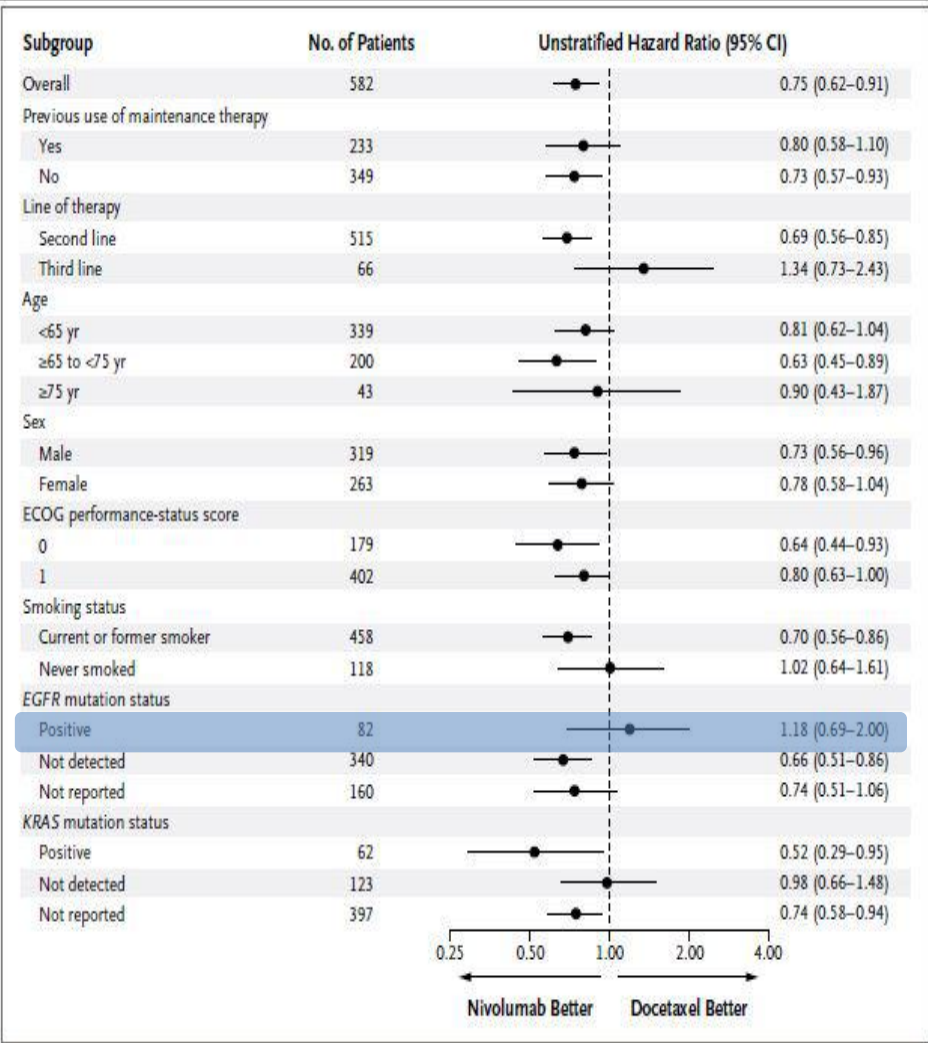
MMR缺陷的肿瘤MSI高，  
MSI高的肿瘤TMB高，  
TMB高的肿瘤TMB概率更高，

超过95%的MMR正常  
(pMMR) 患者怎么办？

子宫内膜癌，胃癌、十二指肠腺癌、小肠腺癌TMB和MSI都比较高  
黑色素瘤、鳞癌和肺癌中，高TMB常见，MSI缺失罕见，可能其他因素导致TMB水平升高  
简言之：MSI高度不稳定的患者，TMB均高的；反之，TMB高的患者，并不一定都是MSI不稳定的

# 肿瘤细胞 — EGFR

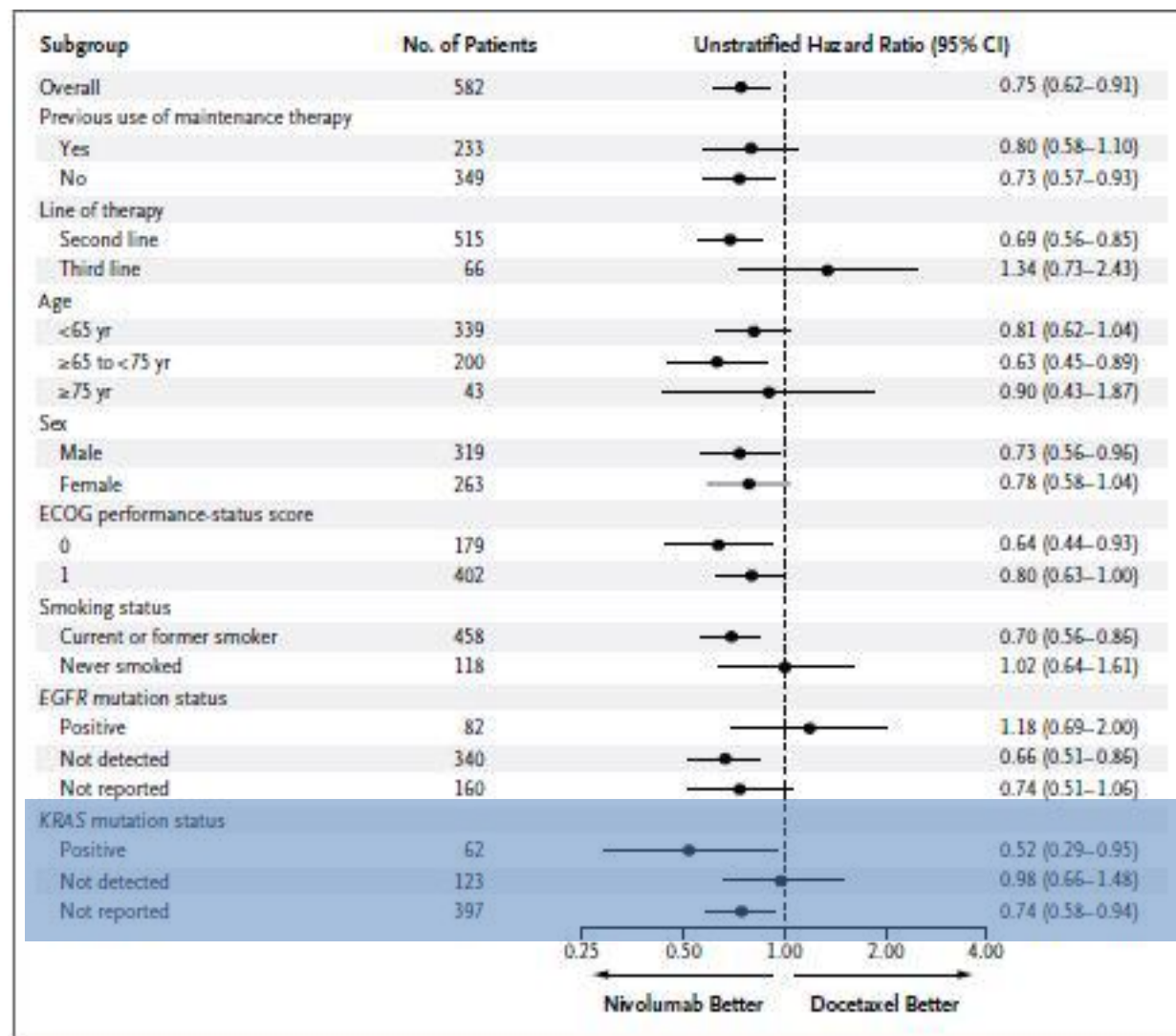
## Checkmate057/keynote010 OS的亚组分析均显示 EGFR突变为IO治疗预后不良因素



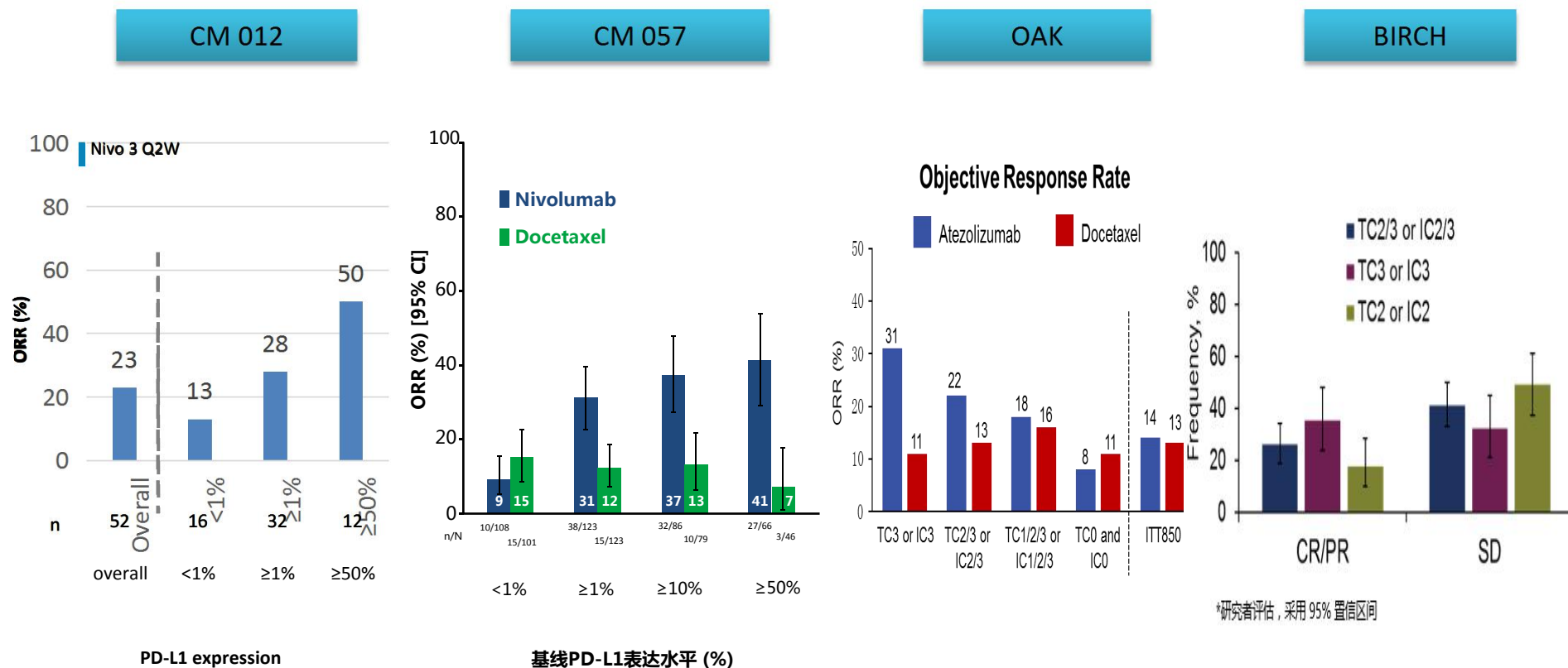


# 肿瘤细胞 — KRAS

## Checkmate057 : Kras突变患者IO治疗效果好

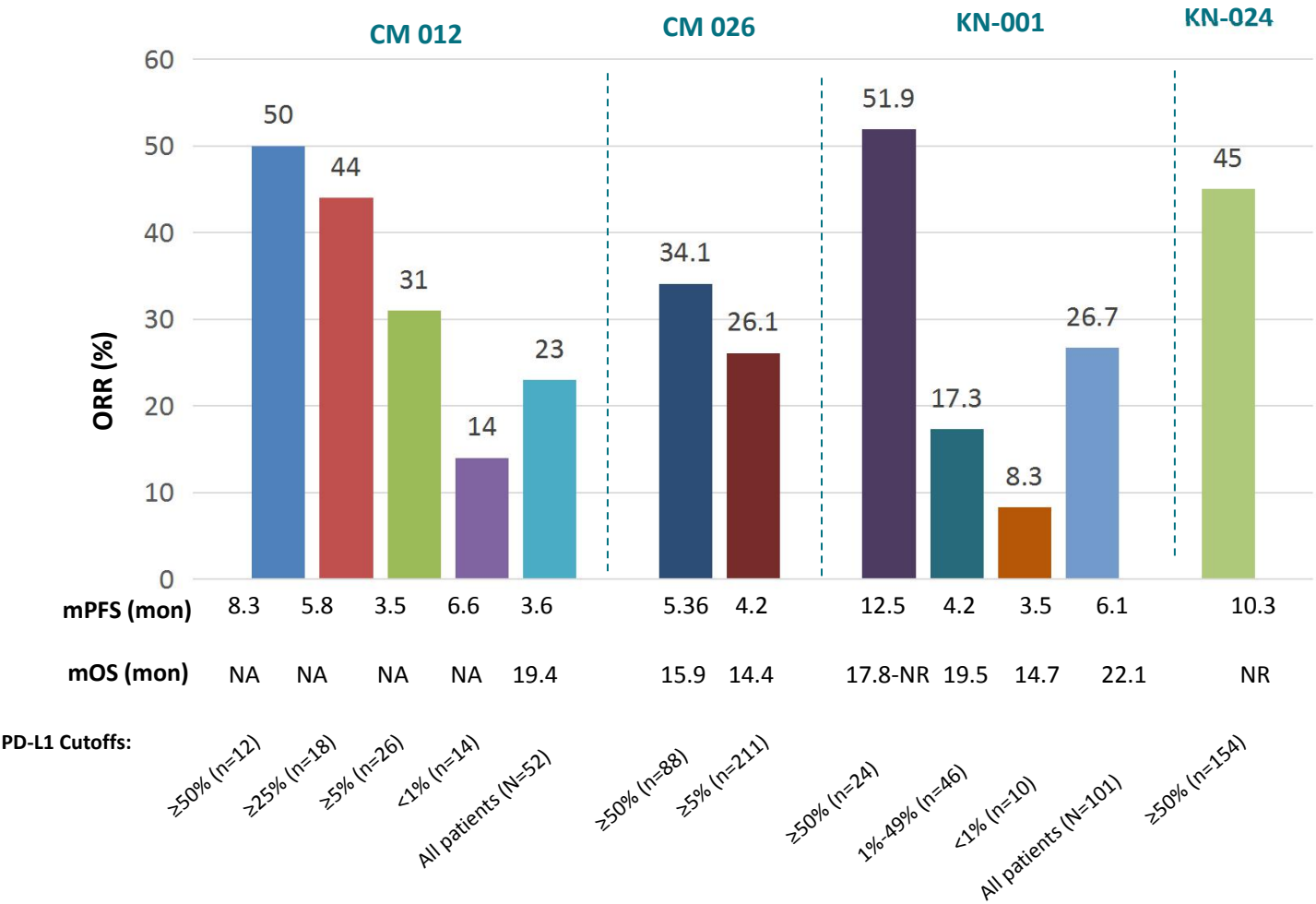


# 多项研究显示：PD-L1表达与IO单药疗效相关



Scott N. Gettinger et al. Oral presentation at WCLC 2016, OA03.01  
WCLC 2016, Abstract OA03.05  
Barlesi et al, Atezolizumab Phase III OAK Study.  
Peters S, et al. J Clin Oncol. 2017

# 一线治疗中，PD-L1表达越高，疗效越好



Gettinger S. et al. J Clin Oncol. 2016;34:2980-7.  
Reck M. et al. N Engl J Med. 2016;375:1823-1833.  
Garon EB. et al. N Engl J Med. 2015;372:2018-28.  
Socinski M et al. Oral presentation at ESMO 2016, LBA7

# ≥ 二线治疗，IO疗效与PD-L1表达的相关性

2<sup>nd</sup>-line (Sq)

2<sup>nd</sup>/3<sup>rd</sup>-line (Non-Sq)

≥ 2<sup>nd</sup>-line (NSCLC)

2<sup>nd</sup>/3<sup>rd</sup>-line (NSCLC)

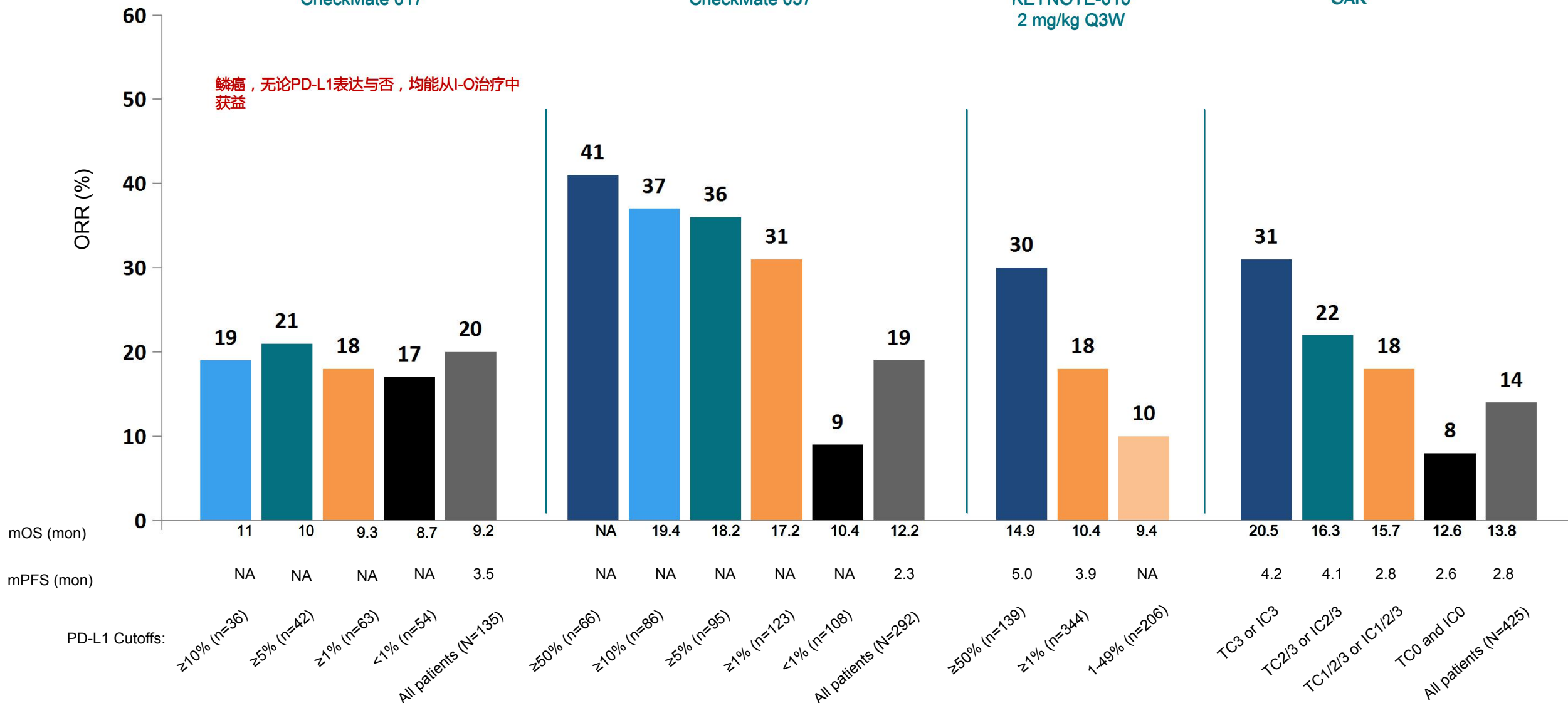
CheckMate 017

CheckMate 057

KEYNOTE-010  
2 mg/kg Q3W

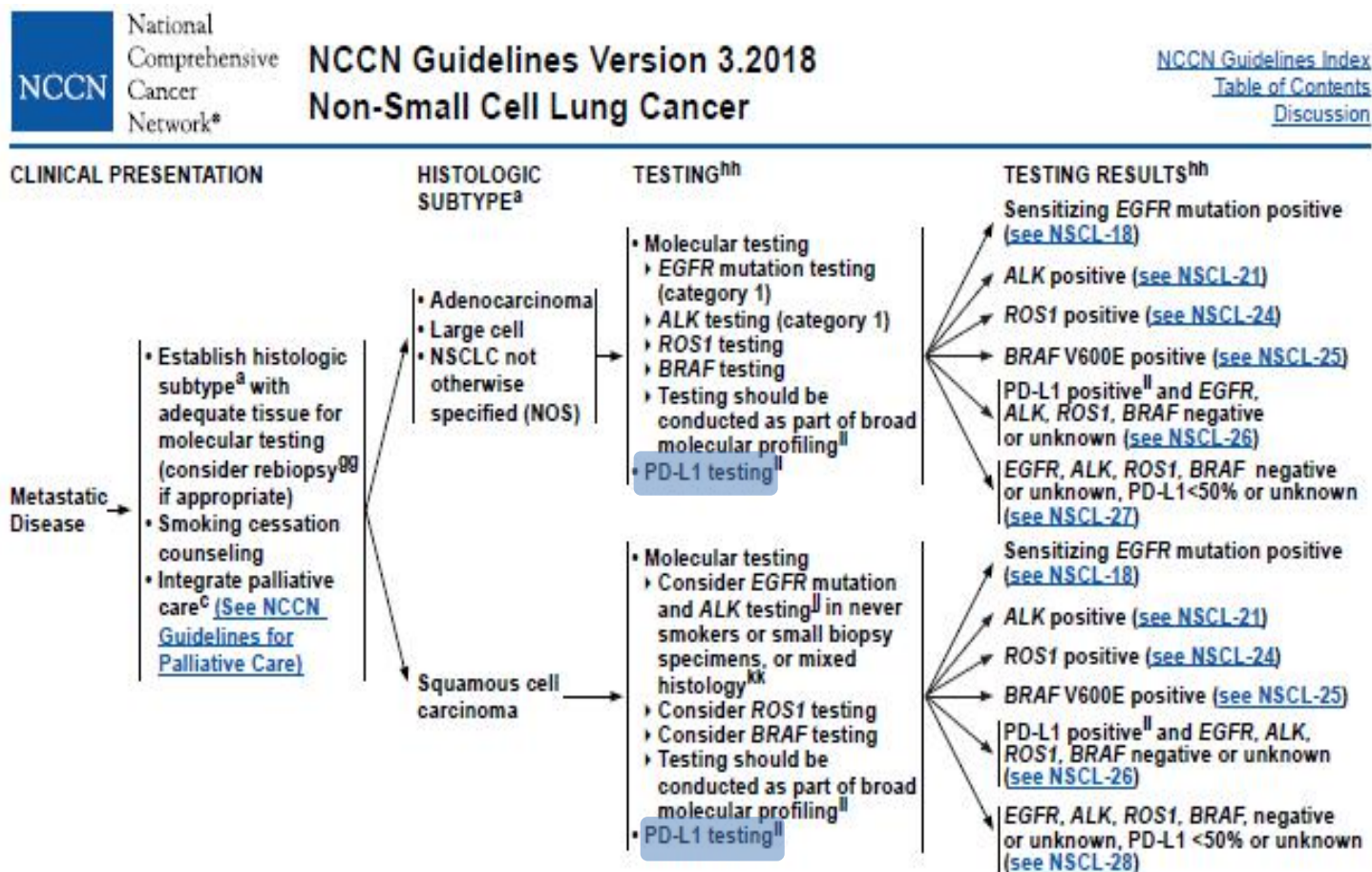
OAK

鳞癌，无论PD-L1表达与否，均能从I-O治疗中获益





# PD-L1检测FDA获批且已写入NCCN指南



鳞癌和非鳞癌，初诊时推荐进行PD-L1检测（2A）与驱动基因检测同时进行，结合PD-L1进行治疗选择

IO治疗现有Biomarkers意义

基因改变	临床意义	备注
<i>EGFRmut</i>	<i>超进展风险</i>	IMp150
<i>ALK+</i>	<i>超进展风险</i>	IMp150
<i>MDM2/4扩增</i>	<i>超进展风险</i>	非突变
<i>B2M突变</i>	<i>IO耐药</i>	
<i>PTEN缺失</i>	<i>IO耐药</i>	
<i>TIM-3表达上调</i>	<i>IO耐药</i>	
<i>JAK1/2</i>	<i>IO耐药</i>	
<i>PD-L1、TMB、TNA</i>	IO 有效	
<i>dMMR / MSI-H</i>	IO 有效	
<i>HLA-I 突变</i>	IO 有效	头颈、鼻咽
<i>ApoE/D 突变</i>	IO 有效	
<i>TP53突变</i>	IO 有效	
<i>KRAS突变</i>	IO 有效	
<i>KRAS/STK11共突变</i>	<i>IO无效</i>	
<i>DDR突变</i>	IO 有效	

# 实体肿瘤疗效评价标准

---

→ WHO

双径测量

→ RECIST标准(2000) 单径测量

- → RECIST1.1标准(2009) 靶病灶数量；淋巴结

- → irRC 标准 (2009)

- irRECIST 标准 ( 2014 )

- → **iRECIST标准** ( 2017 )

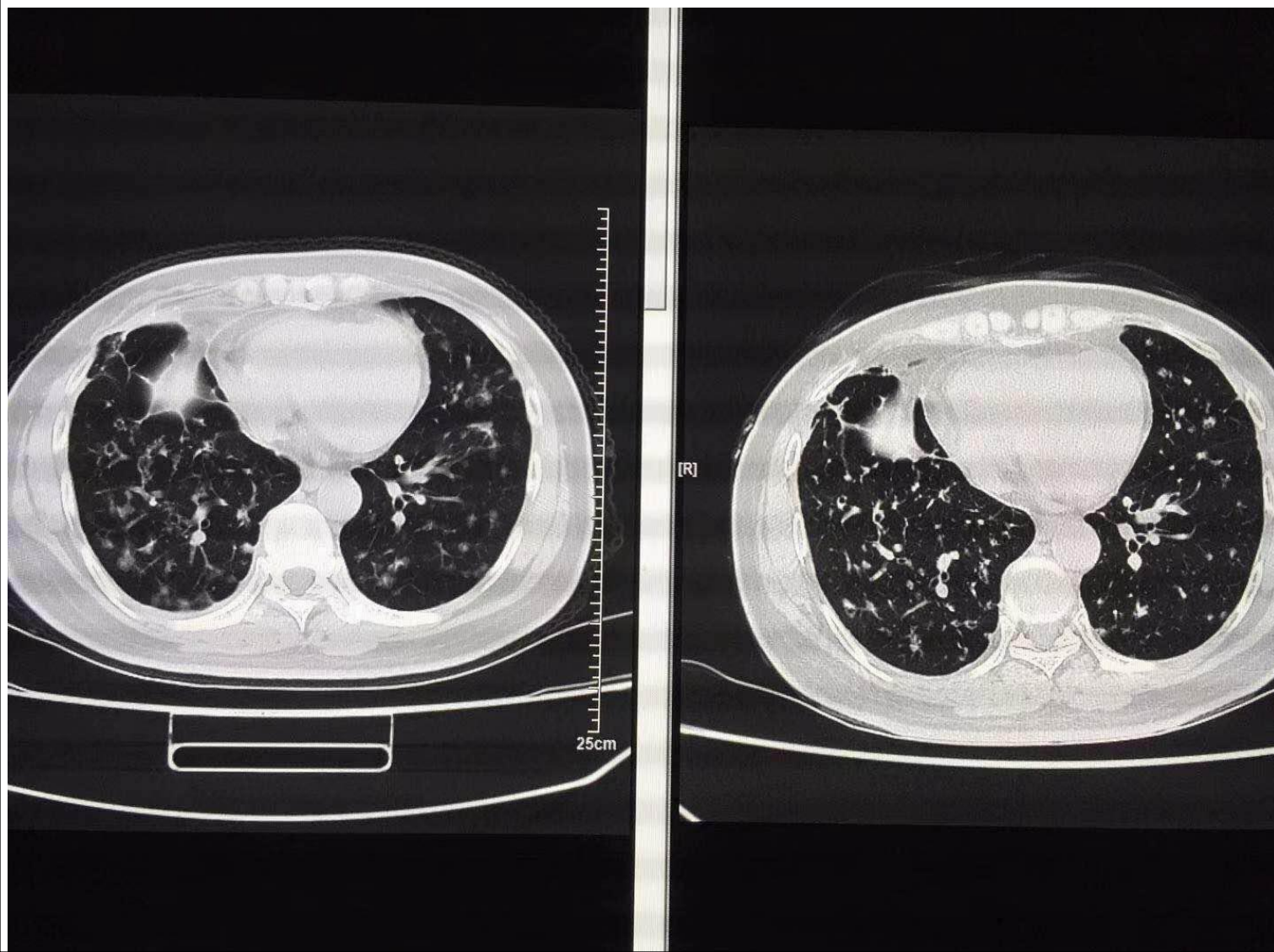
- → **imRECIST标准**( immune-modified RECIST )  
( 2018 )

# irRC标准特点

	WHO标准	RECIST1.1标准	irRC标准
测量方法	双径测量	单径测量	双径测量
新的可测量病灶( $\geq 5 \times 5\text{mm}$ )	通常代表PD	通常代表PD	并入肿瘤负荷
新不可测量病灶( $< 5 \times 5\text{mm}$ )	通常代表PD	通常代表PD	不定义为PD，也不能为irCR
完全缓解 (CR)	$\geq 4$ 周连续两次观察所有靶病灶消失	$\geq 4$ 周连续两次观察所有靶病灶消失	$\geq 4$ 周连续两次观察肿瘤负荷消失
部分缓解 (PR)	$\geq 4$ 周连续两次观察所有靶病灶SPD较基线减少 $\geq 50\%$ ，无新病灶或非靶病灶的明确进展	$\geq 4$ 周连续两次观察靶病灶直径总和减少 $\geq 30\%$	$\geq 4$ 周连续两次观察肿瘤负荷减少 $\geq 50\%$
疾病稳定 (SD)	较基线减少 $< 50\%$ 或较最低值增加 $< 25\%$ ，无新病灶或非靶病灶的明确进展	肿瘤缩小不满足PR，肿瘤增大不足以评价PD	肿瘤负荷减少 $< 50\%$ 和增大 $< 25\%$
疾病进展 (PD)	较最低值增加 $\geq 25\%$ 和/或非靶病灶明确进展和/或出现新病灶	靶病灶直径总和减少 $\geq 20\%$ 或出现一个或多个新病灶	$\geq 4$ 周连续两次观察肿瘤负荷增加 $\geq 25\%$



# 假性进展？



- 多发生于7-10周
- 大多发生后4周内缩小
- 体感大多改善（脑转移除外，因颅内空间有限）
- 原理：白细胞大量聚集在肿瘤周围，使亚临床病灶可见或者原病灶增大。

# 免疫治疗不良反应监测

- 血常规（骨髓抑制）
- 尿常规（免疫性肾炎）
- 便潜血（免疫性肠炎、腹泻）
- 生化系列（免疫性肝、肾、心肌损害，胰腺炎）
- 甲功五项（免疫性甲状腺炎）
- 肺CT（免疫性肺炎）
- 观察皮疹、其他类似于类风湿的全身各系统自身免疫性炎症
- 轻度 **NSAID**类药物控制，重度停药甚至用激素对抗免疫反应。

# 赠药政策及用法

- Opdivo : 3mg/kg/14d 100mg ( 9260元 ) 40mg ( 4591元 )
- 赠药 : EGFR、ALK ( - ) 含铂化疗后进展或不耐受晚期NSCLC
- 低保者买6周期赠7周期
  
- Keytruda : 2mg/kg/21d 100mg/4ml : 17918 RMB
- 低保者买3周期赠3周期 ( 共24周期 )
  
- 特瑞普利单抗注射液 ( 国产PD1 ) :  
3mg/kg/14d(恶黑)3mg/kg/21d ( 非恶黑 ) 7200元/240mg ( 支 )  
赠药 : 仅恶黑买4周期赠4周期 , 肺癌无赠药

# 感谢聆听

## 谢谢您

向每一位优秀的中国医生致敬  
—— 杏仁医生全员

**申龙海** 主治医师  
辽河油田总医院  
肿瘤内科

📍 盘锦

- 申龙海
- 肿瘤内科学主治医师
- 肿瘤放射治疗学主治医师
- 内科学主治医师
- 九三学社盘锦分社社员
- 辽油总院肿瘤内科教学主任
- 与癌共舞论坛综合交流区版主