

肿瘤免疫治疗与PD-1/PD-L1抗体

肿瘤免疫治疗

- 肿瘤免疫治疗（cancer immunotherapy）是通过主动或被动的的方法，调动机体的免疫系统，增强抗肿瘤免疫力，从而抑制和杀伤肿瘤细胞
- 肿瘤免疫治疗原理：通过增强抗肿瘤免疫应答和打破肿瘤的免疫抑制产生抗肿瘤作用。

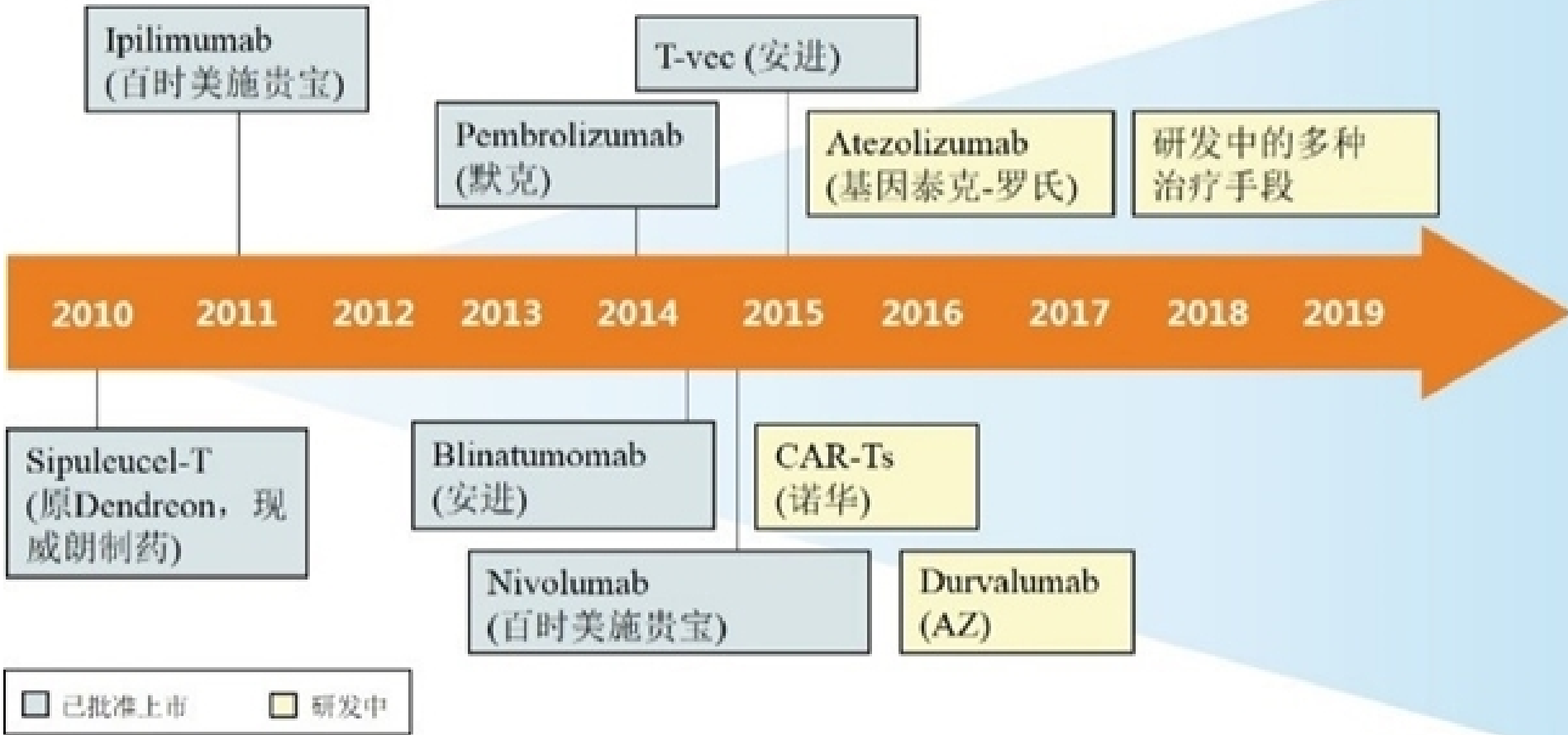
肿瘤免疫治疗的历史和现状

- 19世纪中期：免疫治疗的萌芽阶段
- 上世纪70年代：免疫治疗的发展阶段：
1984年高剂量白介素2(IL-2)治愈第一例病人给肿瘤免疫治疗带来一线曙光。
- 上世纪末，免疫检查点对T细胞免疫应答的开关控制使机体免于伤害性免疫反应基础研究的突破，为肿瘤免疫治疗带来了转折：细胞毒性T淋巴相关抗原4（CTLA4, 其基因于1987年被克隆）；程序性细胞死亡蛋白1—程序性细胞死亡蛋白1配体1（PD1-PDL

肿瘤免疫治疗的历史和现状

- 1.免疫疗法的两大方向：**CAR-T疗法和免疫检查点抑制剂。**
- 2.2013年Science杂志认为癌症免疫疗法位居全年全球十大科学研究突破之首。2017年Pharma网站上公布了报告：仅在美国，2017年就有**240**多相肿瘤免疫治疗药物进行临床研究中，其中关于**CAR-T**疗法的研究就有**21**项，关于免疫检查点抑制剂的药物研究就有**45**项。


肿瘤免疫治疗药物时间线



肿瘤免疫疗法的基本理论：

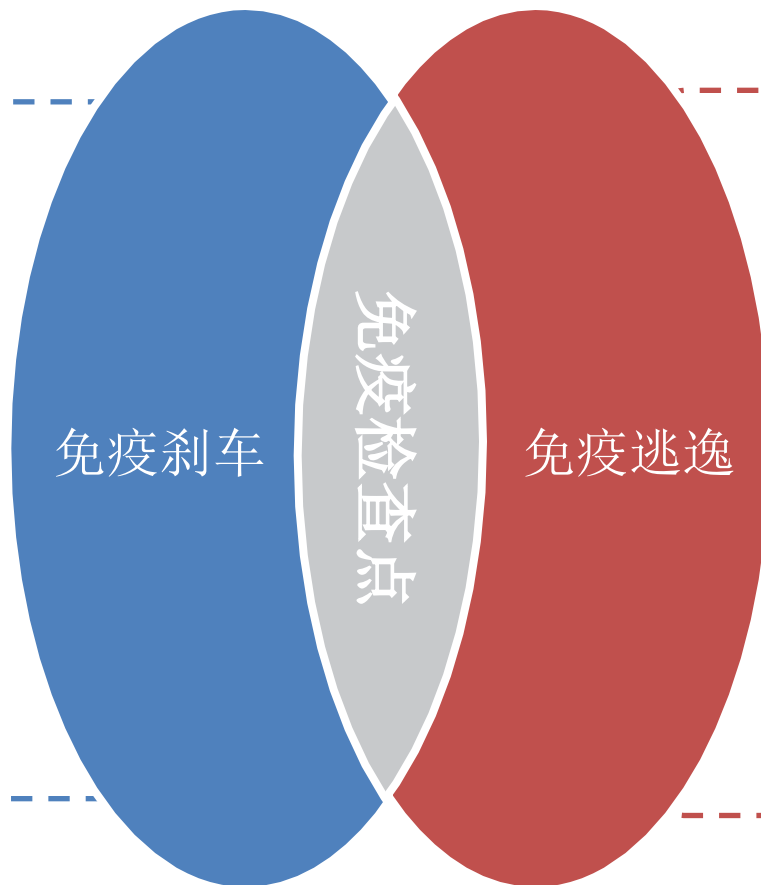
- **肿瘤免疫临界点理论**，该理论假设免疫疗法要产生疗效，病人的免疫状态必须越过一个门槛，这个门槛可以简单地用免疫临界点来表述，也可以理解为所有免疫刺激因素和抑制因素的一个平衡。**药物的目的就是增加免疫刺激或减少免疫抑制，推动免疫系统越过这个平衡点，T细胞重新激活进入攻击状态。**

免疫治疗分类

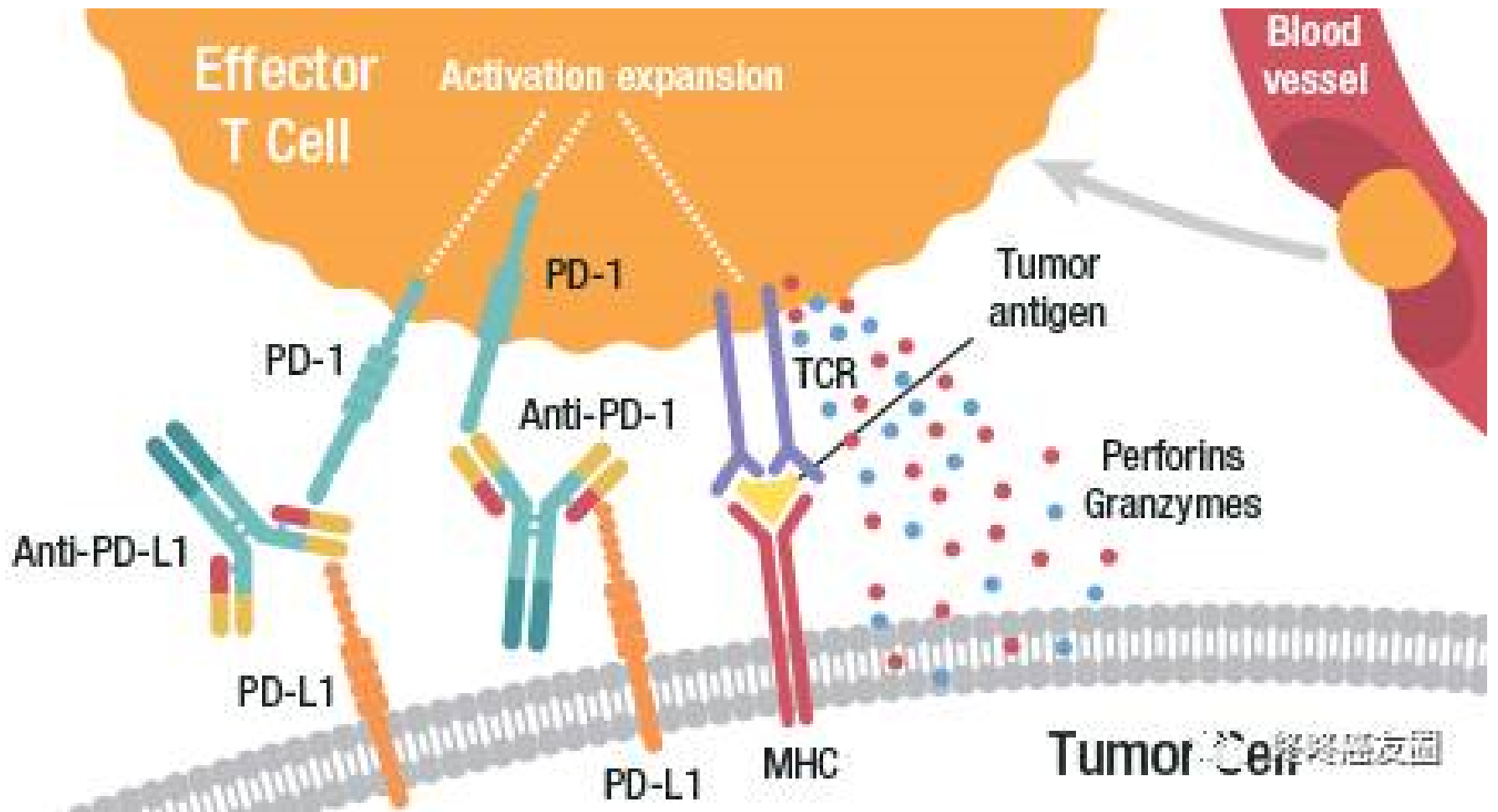
- 主动免疫治疗（作用于免疫系统本身）：
 1. 增强机体的免疫功能：细胞因子（IFN- α 、IL-2）
 2. 抗原依赖：主要是肿瘤疫苗：肿瘤细胞疫苗，肿瘤多肽疫苗，核酸疫苗等（TG041、L-BLP25）
 3. 非抗原依赖：调节T细胞功能：免疫检查点抑制剂（CTLA-4单抗，PD-1单抗，PD-L1单抗）
- 被动免疫治疗（作用于肿瘤）：单克隆抗体（EGFR单抗等），过继性细胞治疗（CAR-T⁷

免疫检查点

免疫检查点本是人体免疫系统中起保护作用的分子，起类似刹车的作用，防止T 细胞过度激活导致的炎症损伤等。



肿瘤细胞利用人体免疫系统这一特性，通过过度表达免疫检查点分子，抑制人体免疫系统反应，逃脱人体免疫监视与杀伤，从而促进肿瘤细胞的生长。



作用机制

- 在T细胞激活过程中，T细胞与树突细胞需要为期8~20小时的稳定接触。而PD-1与PD-L1的结合会破坏T细胞与树突细胞之间稳定接触的产生，从而导致T细胞激活过程的中止。
- 肿瘤限制宿主免疫反应的一个重要机制是提高PD-1配体PD-L1,PD-L2在肿瘤微环境中的表达量。

免疫检查点抑制剂

已上市的免疫检查点抑制剂

- **CTLA-4单抗**: Ipilimumab(伊匹单抗) (2011)
- **PD-1单抗**: Keytruda (pembrolizumab) (2014.9)
Opdivo(Nivolumab)(2014.12)
- **PD-L1单抗**: Tecentriq(Atezolizumab) (2016)
Bavencio(avelumab) (2017)
Imfinzi (durvalumab) (2017)

已上市的PD-1/PD-L1抗体

Keytruda (Pembrolizumab)	Opdivo (Nivolumab)	Tecentriq (Atezolizumab)	Bavencio (Avelumab)	Imfinzi (Durvalumab)
恶性黑色素瘤	恶性黑色素瘤	尿路上皮癌	梅克尔细胞癌	尿路上皮癌
非小细胞肺癌	非小细胞肺癌	非小细胞肺癌		
头颈部鳞状细胞癌	头颈部鳞状细胞癌			
经典霍奇金淋巴瘤	经典霍奇金淋巴瘤			
广谱抗癌药 (MSH-I/dMMR亚型)	肾细胞癌			
<p>以上药物均未在中国内地上市</p> <p>Medebound 健康咨询</p>				

适应症

- 自2014年9月以来，PD-1抑制剂已经被FDA正式批准用于：恶性黑色素瘤、非小细胞肺癌、肝癌、胃癌、肾癌、膀胱癌、头颈部肿瘤、霍奇金淋巴瘤、Merkel细胞癌以及所有微卫星高度不稳定（MSI-H）的实体瘤。
- 此外，PD-1抑制剂在结直肠癌、食管癌、三阴性乳腺癌、鼻咽癌、卵巢癌、宫颈癌、前列腺癌、子宫内膜癌、胶质瘤、神经内分泌肿瘤、恶性间皮瘤、非霍奇金淋巴瘤、胸腺癌等其他多种实体瘤中，显示出了初步的、令人鼓舞的疗效。

疾病类型	对比药		风险比		n	作用和影响
			OS	PFS		
Ipilimumab						
预处理后的晚期黑色素瘤	Ipilimumab	vs gp100	0.66	0.64	676	概念验证、初步批准、新SOC
未治疗的晚期黑色素瘤	Ipilimumab+DTIC	vs 单独DTIC	0.72	0.76	502	概念验证、为审批和新SOC提供支持
高危黑色素瘤	Ipilimumab	vs placebo	未公布	0.75(RFS)	951	检查点调控剂在MRD中有效性的概念验证
Taxotere用药后去势抵抗前列腺癌(CRPC)	Ipilimumab+放疗	vs 单独放疗	<ul style="list-style-type: none"> 0.85(ITT) 低风险亚组: 0.62 	0.7(ITT)	799	提示在CRPC中有临床疗效
Nivolumab						
未治疗的黑色素瘤	Nivolumab	vs DTIC	0.42	0.43	418	新SOC, 替代化疗
预处理后的晚期NSCLC鳞癌	Nivolumab	vs 多西紫杉醇	0.59	0.62	272	新SOC, 替代化疗
预处理后的晚期NSCLC非鳞癌	Nivolumab	vs 多西紫杉醇	0.73	无统计学差异	582	新SOC, 替代化疗
预处理后的晚期肾细胞癌	Nivolumab	vs 依维莫司	0.73	无统计学差异	821	新SOC
Pembrolizumab						
未治疗或预处理后的晚期黑色素瘤	Pembrolizumab	vs Ipilimumab	0.63	0.58	834	PD1的OS优于CTLA4
预处理后的晚期NSCLC	Pembrolizumab	vs 多西紫杉醇	0.62	无统计学差异	1034	新SOC, 替代化疗
Ipilimumab + nivolumab						
晚期黑色素瘤	Ipilimumab+nivolumab	vs 单独Ipilimumab 或 vs 单独Nivolumab	未公布	<ul style="list-style-type: none"> I+N vs I: 0.42 N vs I: 0.57 I+N vs N: 0.74 	945	Ipilimumab 和nivolumab联合优于单用Ipilimumab 或单用nivolumab, 但毒性增加

疗效

晚期黑色素瘤

	2年生存率	5年生存率
化疗	15%	10%
CTLA-4抗体	30%	20%
PD-1抗体	45%	35%
CTLA-4抗体+PD-1抗体	75%	

疗效

晚期非小细胞肺癌：既往5年生存率不足5%，
CA209-003研究

（nivolumab 1, 3, 10mg/kg, q2w, 共8周期。在
剂量扩展期中患者持续接受治疗直至12周
期或不可耐受毒性或确认的CR或确认的PD
或要求出组）

鳞癌和非鳞癌的OS相似

	1mg/kg	3mg/kg	10mg/kg
3年OS	16%	26%	15%
5年OS	13%	26%	11%

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/787031054044006142>