肿瘤免疫治疗概述及乳腺癌免疫治疗进展

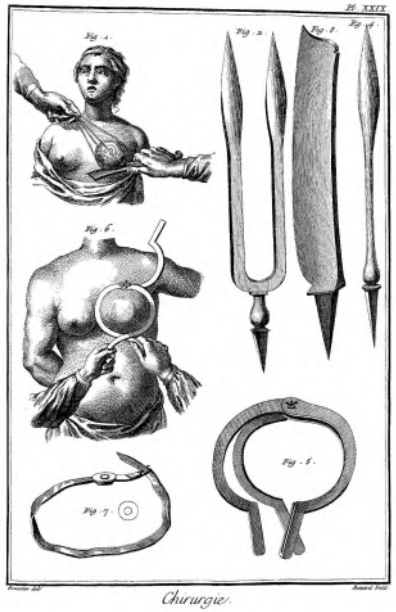
王树森

中山大学肿瘤医院内科

主要内容

- 肿瘤免疫治疗概况
- 乳腺癌免疫治疗临床研究进展
- 免疫治疗不良反应
- 乳腺癌免疫治疗的展望

肿瘤治疗发展历程



手术治疗

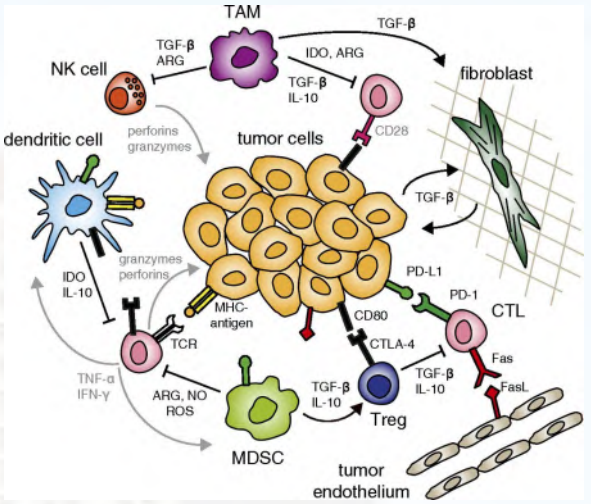
对乳腺癌进行外科治疗最早的记载要追溯到公元前3000年到公元前2500年古埃及医书上的记载。

化疗

20世纪40年代美国人首次使用氮芥治疗淋巴瘤的临床试验成功，昭示着化疗正式迈上历史舞台。

靶向治疗

1970年，第一个致癌基因被发现
1984年，第一个肿瘤抑制基因也被发现
1985年，人类基因组计划由美国率先提出



免疫治疗

William Coley“肿瘤免疫治疗之父”
2002年，Schreiber发表免疫编辑理论
2011年，Nature- 癌症免疫治疗时代来临

肿瘤“免疫监视学说”到“免疫编辑理论”

- 免疫监视学说认为：

  具有免疫能力的宿主，适应性免疫起到防止肿瘤发展的作用

- 对肿瘤免疫认识的不断深入，免疫监视学说已被免疫编辑理论取代

SCIENCE VOL 331 25 MARCH 2011

肿瘤免疫编辑
(Cancer Immunoediting)

- 免疫系统不但保护宿主防止肿瘤形成，还塑造了肿瘤的免疫原性

- 肿瘤免疫编辑的三个不同阶段：

  免疫清除、免疫对抗、免疫逃逸

SCIENCE VOL 331 25 MARCH 2011

肿瘤免疫编辑：
免疫清除、对抗、逃逸

中山大學 肿瘤防治中心 SUN YAT-SEN UNIVERSITY CANCER CENTER
SYSUCC SINCE 1964

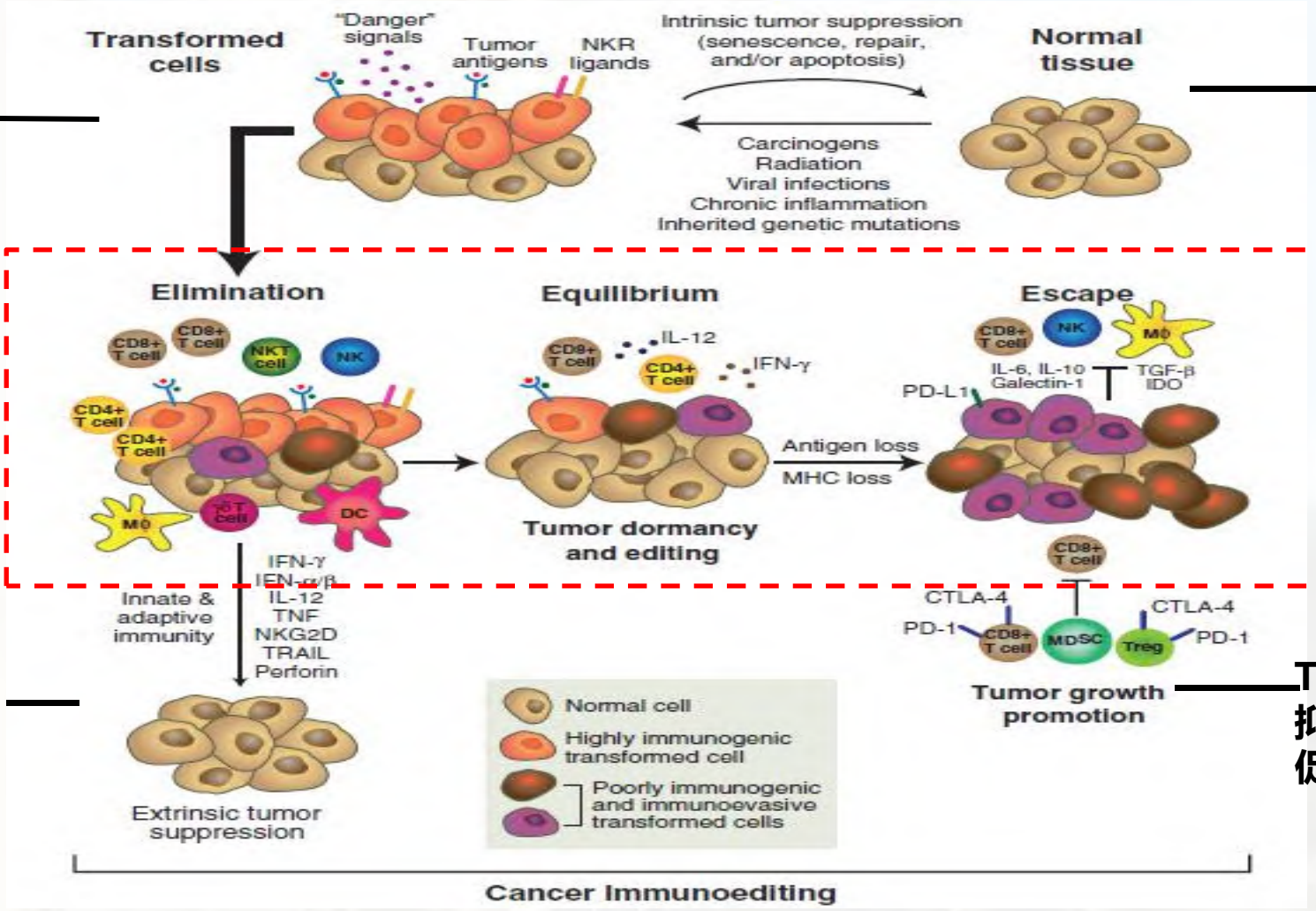
变异细胞

正常细胞

“清除”
“对抗”
“逃逸”

固有免疫、适应性免疫共同参与抗肿瘤作用，使肿瘤抑制

T细胞功能的抑制因素，促进肿瘤生长



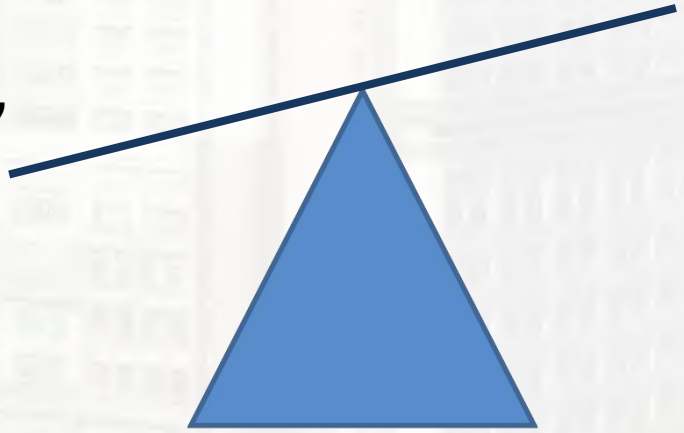
SCIENCE VOL 331 25 MARCH 2011

免疫清除（Elimination）

固有、适应性免疫：在出现临床肿瘤之前共同发现、破坏早期肿瘤

抗肿瘤免疫

Perforin
IFN-a/ß/γ
TRAIL
TNF-a
FasL
NKG2D
IL1
IL-12



此阶段肿瘤抗原、MHC-1、Fas和TRAIL受体表达提高，以及肿瘤微环境中穿孔素、颗粒酶、IFN-a/ß/γ、 IL-1, IL-12, TNF-a 的增加，平衡倾向于抗肿瘤免疫

Current Opinion in Immunology 2014, 27:16–25

免疫对抗（Equilibrium）

免疫系统使肿瘤处于休眠状态

- 抗肿瘤细胞因子（IL-12,IFN-γ)及促肿瘤
  细胞因子（IL-10, IL-23)达到平衡

IL-12
IFN-γ

IL-10
IL-23

肿瘤休眠

Current Opinion in Immunology 2014, 27:16–25。

免疫逃逸（Escape）

中山大學 肿瘤防治中心 SUN YAT-SEN UNIVERSITY CANCER CENTER SYSUCC SINCE 1964

免疫系统：不能限制肿瘤细胞生长，出现临床肿瘤

- 产生免疫抑制因子和分子
  如IL-10、TGFβ、VEGF、IDO、
  PD-L1，平衡向肿瘤进展倾斜

肿瘤进展

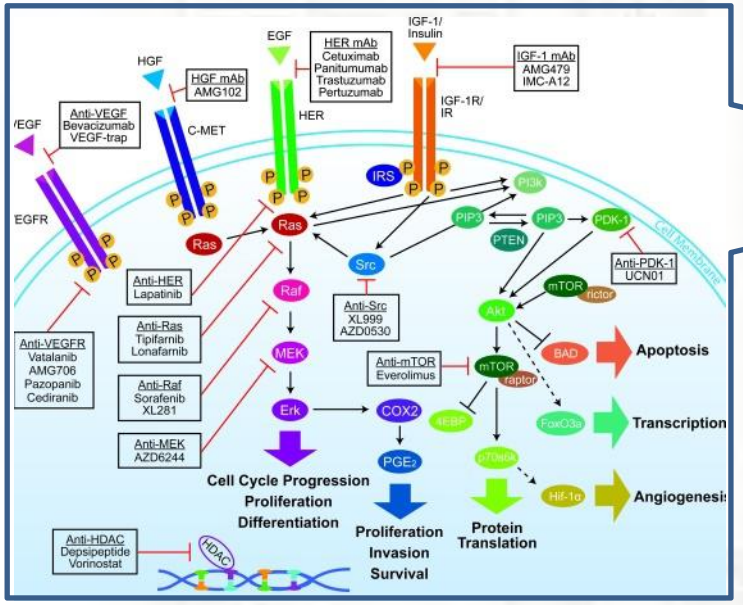
A2a/A2bR
CD39, CD73
PD-1, CTLA-4,
Tim3, 、LAG-3
PD-L1, Galectin-1/3/9
Stat3,
Cox2,
PGE2
IL-23
IL-10,
TGFβ
IDO, TDO, Arg1

Current Opinion in Immunology 2014, 27:16–25。www.sciencedirect.com

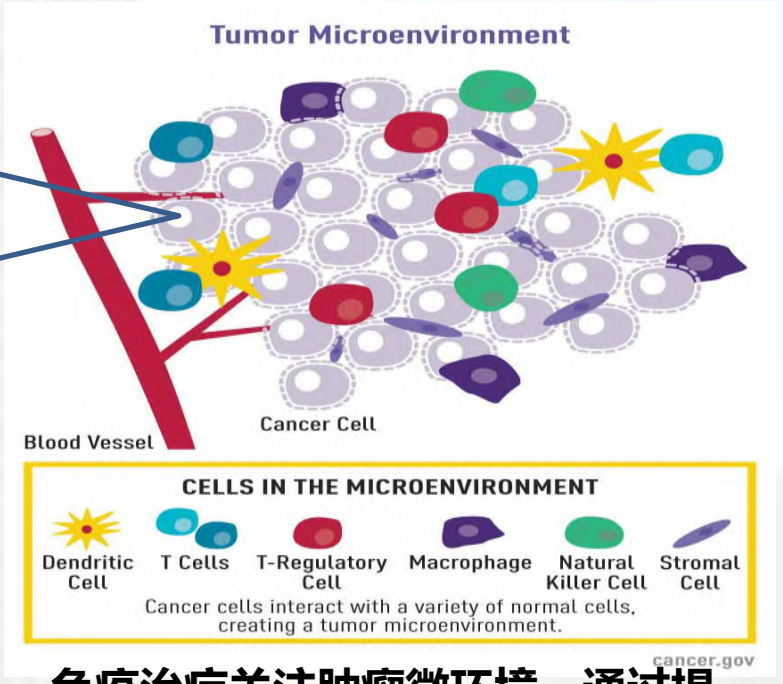
肿瘤免疫治疗的定义

- 凡是能够打破肿瘤的免疫逃逸，使机体再度对肿瘤细胞产生有效的免疫反应的方法。

免疫治疗独特的作用机制



既往的靶向治疗和化疗关注肿瘤的发生机制和无限增殖的特点，进而通过药物直接杀死肿瘤细胞。



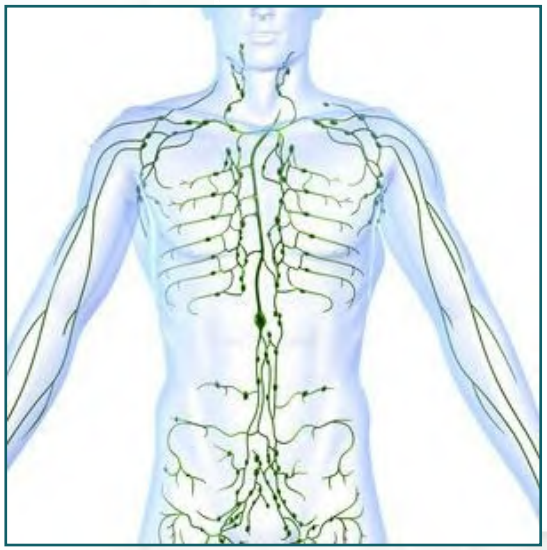
免疫治疗关注肿瘤微环境，通过提高免疫系统对肿瘤的识别，诱导免疫细胞杀死肿瘤。

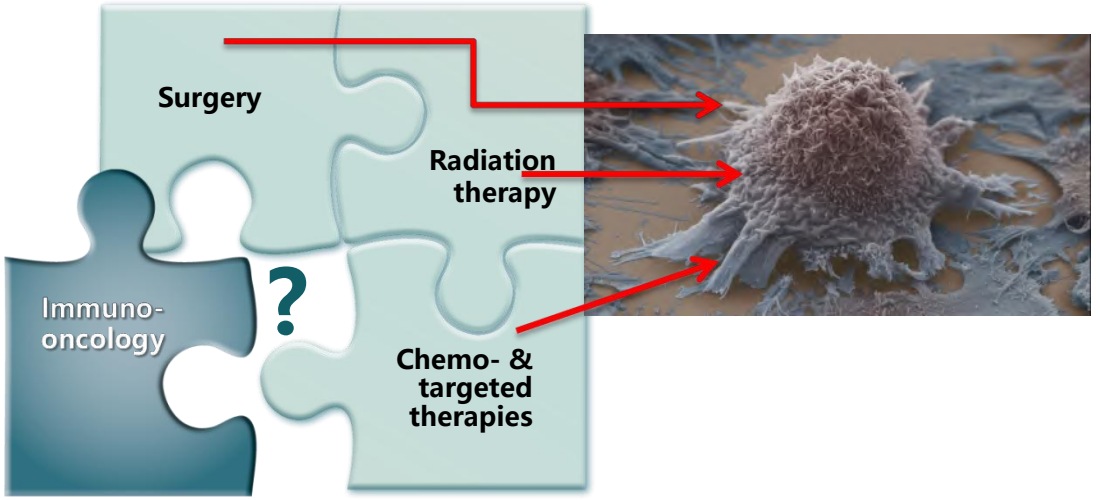
Stephen Paget
1889
“seed and soil”
假说为免疫治疗埋下了伏笔。

1. J Natl Cancer Inst. 2009 Oct 7; 101(19): 1308–1324. 2. https://www.cancer.gov/research/areas/biology

免疫治疗不同于其它的肿瘤传统治疗方法[1]

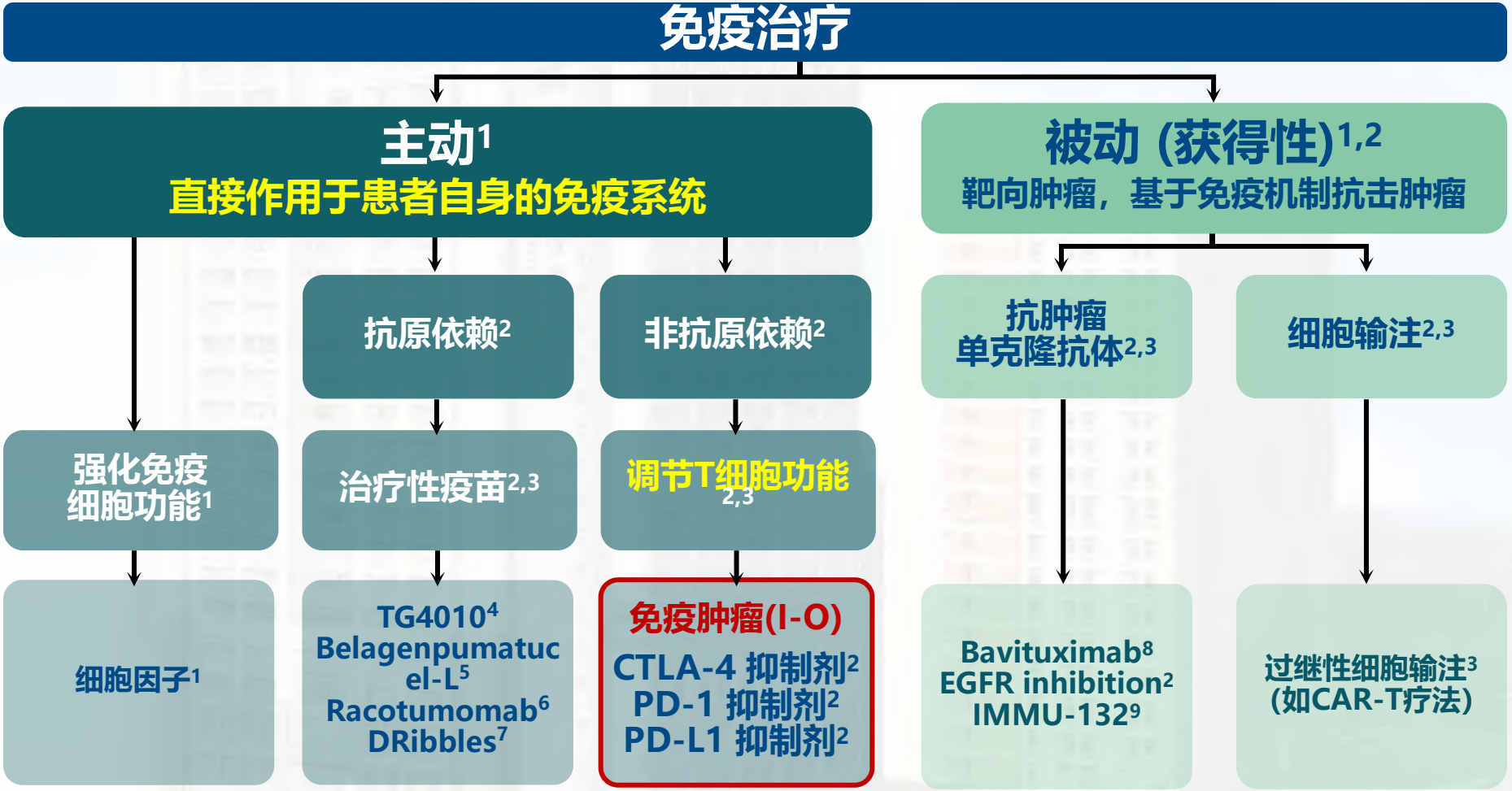
- 传统肿瘤治疗方法直接杀伤肿瘤细胞.[2]
- 免疫抑制剂治疗是通过利用机体自身的免疫系统杀伤肿瘤.[2]



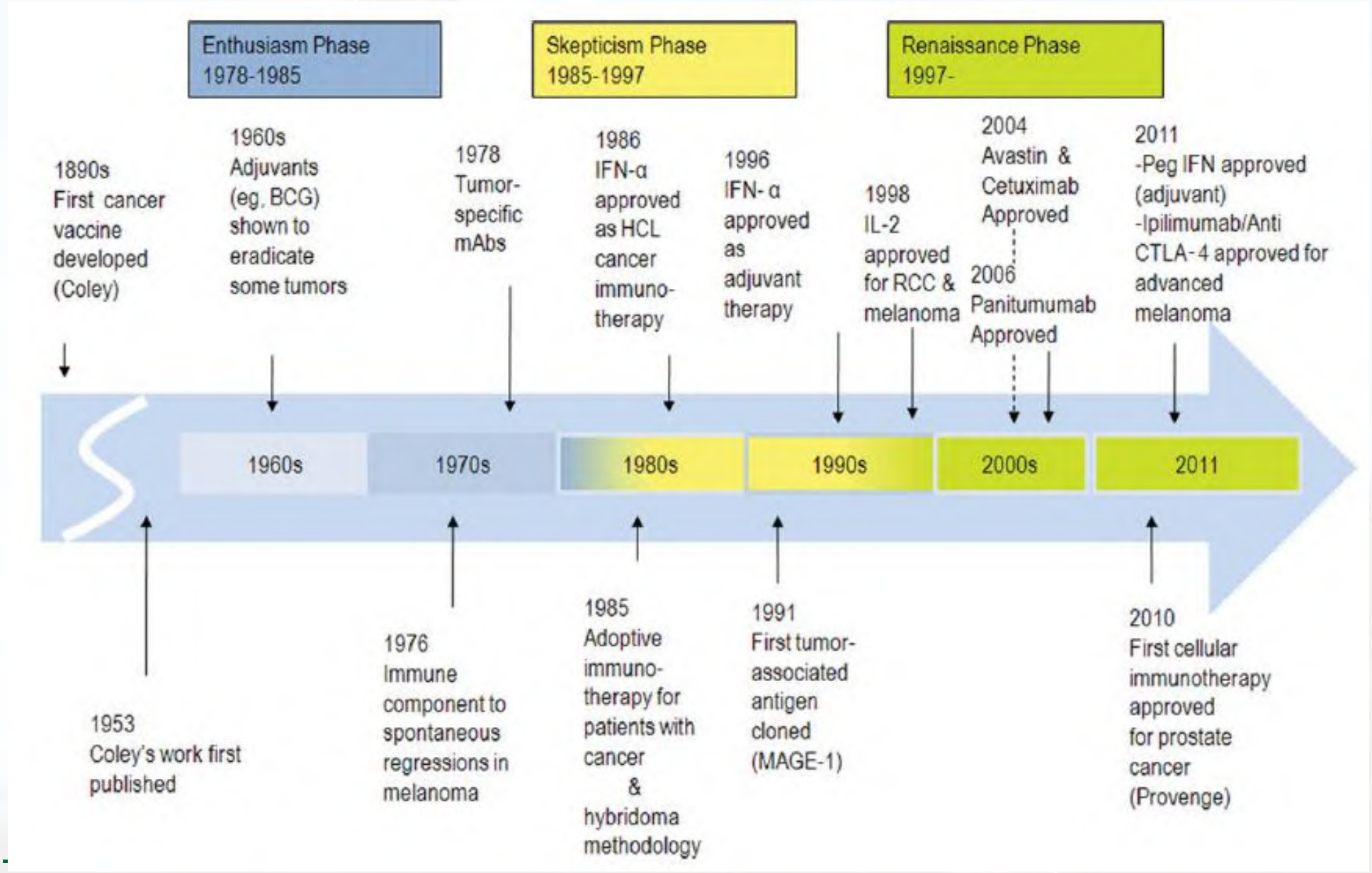


1. DeVita and Rosenberg, N Eng J Med 2012, 366: 2207;
2. Borghaei et al, Eur J Pharmacol 2009, 625: 41.

肿瘤免疫治疗的分类


免疫治疗
主动[1]
直接作用于患者自身的免疫系统
被动（获得性）[1,2]
靶向肿瘤，基于免疫机制抗击肿瘤
强化免疫细胞功能[1]
抗原依赖[2]
非抗原依赖[2]
抗肿瘤单克隆抗体[2,3]
细胞输注[2,3]
细胞因子[1]
治疗性疫苗[2,3]
调节T细胞功能[2,3]
TG4010[4]
Belagenpumatucel-L[5]
Racotumomab[6]
DRibbles[7]
免疫肿瘤(I-O)
CTLA-4 抑制剂[2]
PD-1 抑制剂[2]
PD-L1 抑制剂[2]
Bavituximab[8]
EGFR inhibition[2]
IMMU-132[9]
过继性细胞输注[3]
(如CAR-T疗法)

肿瘤免疫治疗的百年发展史

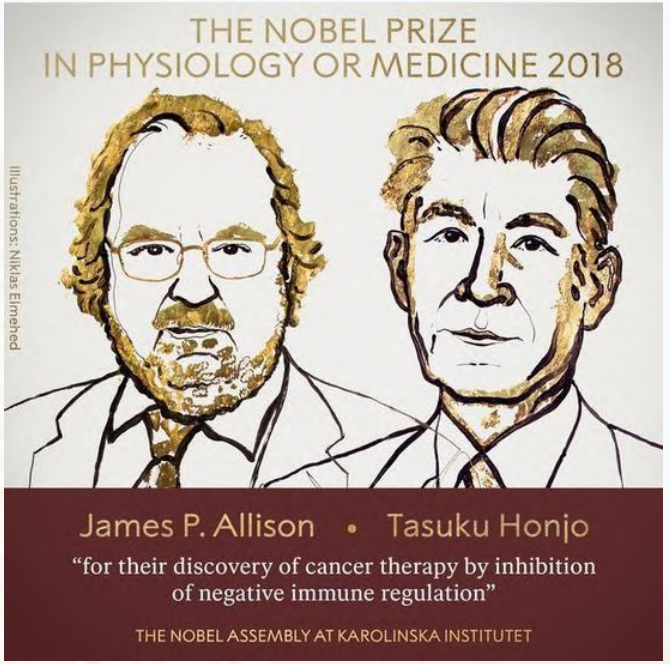


免疫治疗在肿瘤治疗领域占据C位

布鲁斯. 博伊特勒

朱尔斯. 霍夫曼

拉尔夫.斯坦曼



2011年诺贝尔生理学或医学奖，三位科学家因免疫治疗获奖

2013年肿瘤免疫疗法被《Science》评选为十大科学突破之首

2018年，诺贝尔生理学或医学奖发现免疫检查点 肿瘤负调控

PD-1/PD-L1单抗临床疗效

中山大學 肿瘤防治中心 SUN YAT-SEN UNIVERSITY CANCER CENTER SYSUCC SINCE 1964

PD-1/PD-L1单抗对于一系列肿瘤均有临床疗效

霍奇金淋巴瘤
MSI-H肿瘤

黑色素瘤
膀胱癌
头颈鳞癌
三阴性乳腺癌
弥漫大B细胞
淋巴瘤
肝细胞癌
肾细胞癌
非小细胞肺癌
卵巢癌
梅克尔细胞癌
胃癌

前列腺癌
胰腺癌
MSS结直肠癌

反应持久，但只有部分患者有应答

FDA批准的适应征

- 霍奇金淋巴瘤 (65-85%)
- 非小细胞肺癌 (20-25%)
- 黑色素瘤 (35-40%)
- 肾细胞癌 (20-25%)
- MSI-H肿瘤 (65-85%)
- 膀胱癌 (20-25%)
- 梅克尔细胞癌 (65-85%)
- 头颈鳞癌 (20-25%)

食管鳞癌（30% PD-L1 > 1%）
胃食管癌（14%，27%如果PD-L1 > 1%）
卵巢癌（15%）
三阴性乳腺癌（18%）
肝细胞癌（16-19%）
小细胞肺癌（18%，35%如果PD-L1阳性）
软组织肉瘤（19%）
宫颈癌（17%）

Siwen Hu-Lieskovan, 2017 ASCO Annual Meeting, "check this out": The step beyond PD-1 blockade

主要内容

- 肿瘤免疫治疗概况
- 乳腺癌免疫治疗临床研究进展
- 免疫治疗不良反应
- 乳腺癌免疫治疗的展望

PD-L1单抗被FDA批准用于TNBC一线治疗

News >

FDA Approves Atezolizumab Combo for Frontline TNBC

OncLive Staff
Published: Friday, Mar 08, 2019

The FDA has granted an accelerated approval to the frontline combination of atezolizumab (Tecentriq) plus nab-paclitaxel (Abraxane) for patients with unresectable locally advanced or metastatic PD-L1–positive triple-negative breast cancer (TNBC).

The approval is based on the phase III IMpassion130 trial, in which the addition of the PD-L1 inhibitor atezolizumab to nab-paclitaxel reduced the risk of progression or death by 40% compared with nab-paclitaxel alone in this patient population.

National Comprehensive Cancer Network®

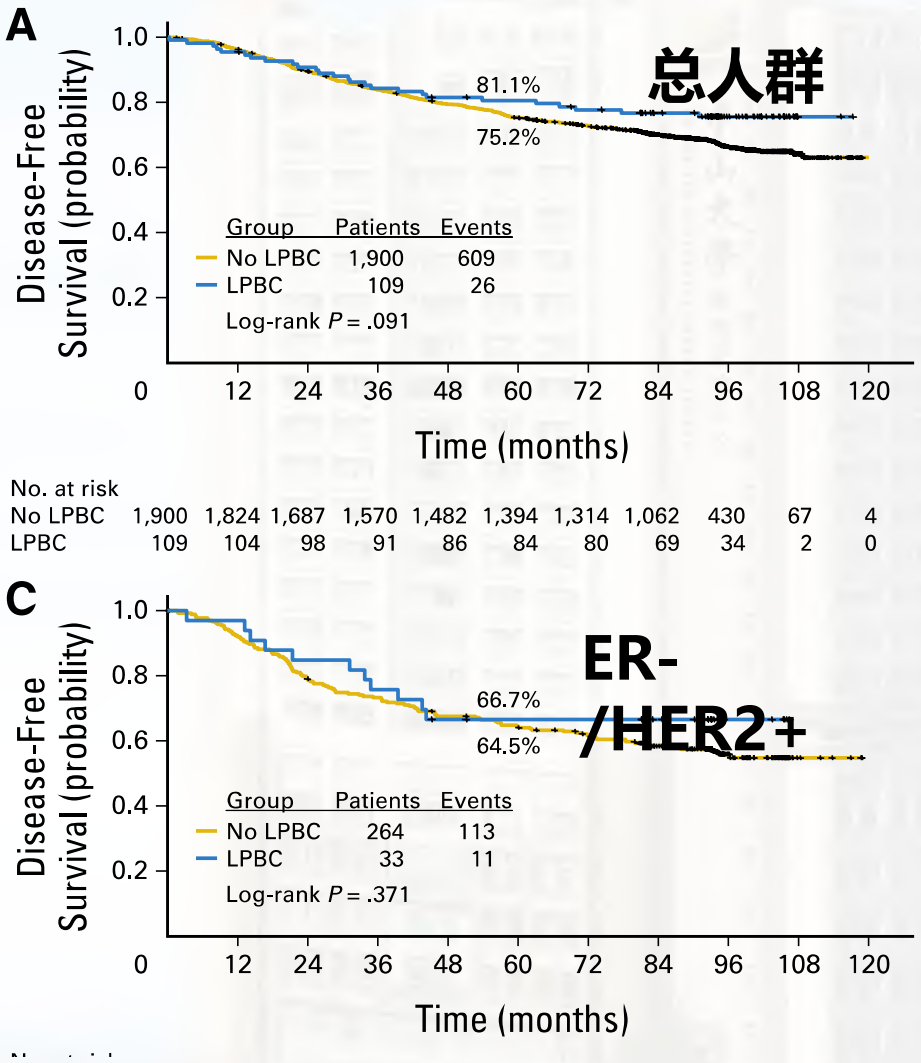
NCCN Guidelines Version 1.2019 Invasive Breast Cancer

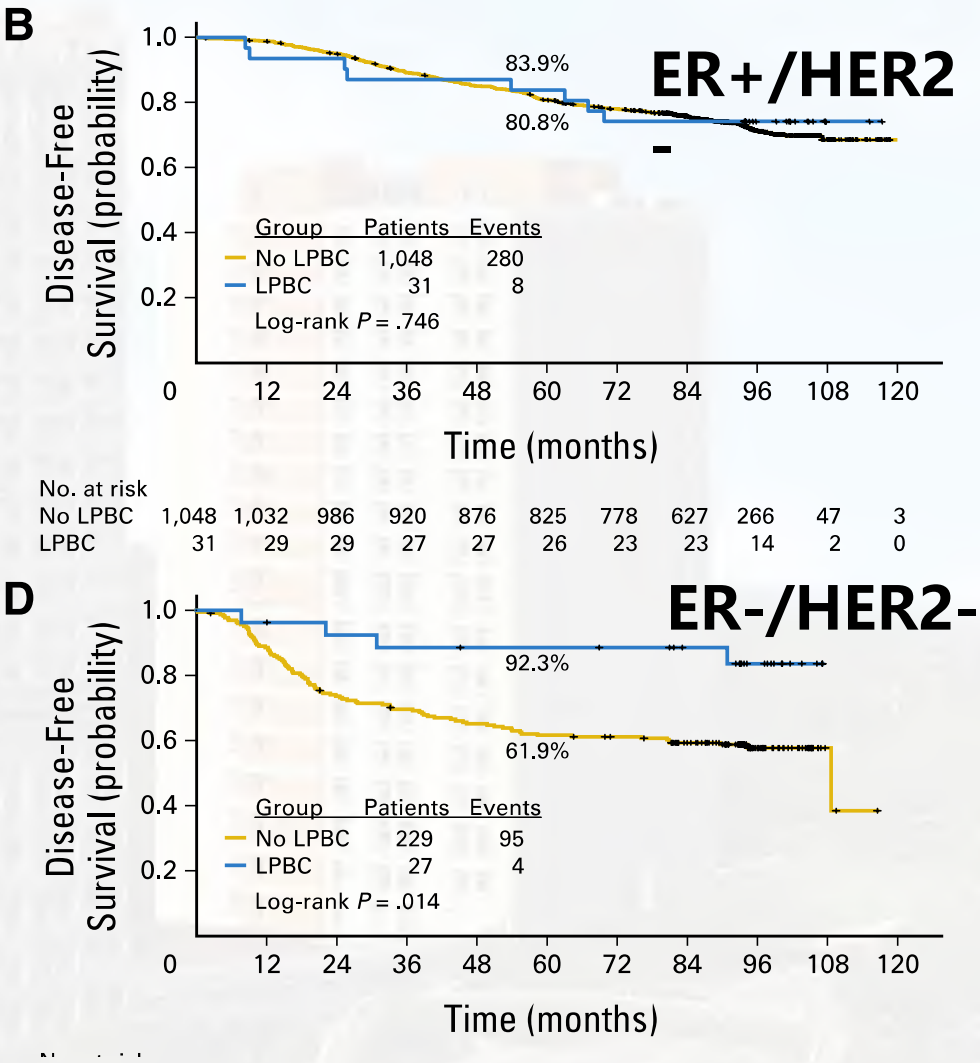
RECURRENT/STAGE IV (M1) DISEASE

CLINICAL STAGE	WORKUP[a]
Recurrent or Stage IV (M1)	• History and physical exam • Discuss goals of therapy, adopt shared decision-making, and document course of care • CBC • Comprehensive metabolic panel, including liver function tests and alkaline phosphatase • Chest diagnostic CT with contrast • Abdominal ± pelvic diagnostic CT with contrast or MRI with contrast • Brain MRI with contrast if suspicious CNS symptoms • Spine MRI with contrast if back pain or symptoms of cord compression • Bone scan or sodium fluoride PET/CT[j] (category 2B) • FDG PET/CT[l,yy] (optional) • X-rays of symptomatic bones and long and weight-bearing bones abnormal on bone scan • First recurrence of disease should be biopsied • Determination of tumor ER/PR and HER2 status on metastatic site[d,zz,aaa] • For patients with HER2-negative tumors under consideration for chemotherapy, strongly consider germline *BRCA1/2* testing. • For triple-negative breast cancer (TNBC), assess PD-L1 biomaker status on tumor-infiltrating immune cells to identify patients most likely to benefit from atezolizumab plus albumin-bound paclitaxel • Genetic counseling if patient is at risk[c] for hereditary breast cancer

三阴乳腺癌中，根据肿瘤浸润免疫细胞的PD-L1状态评估Atezo+ab Paclitaxel的获益人群

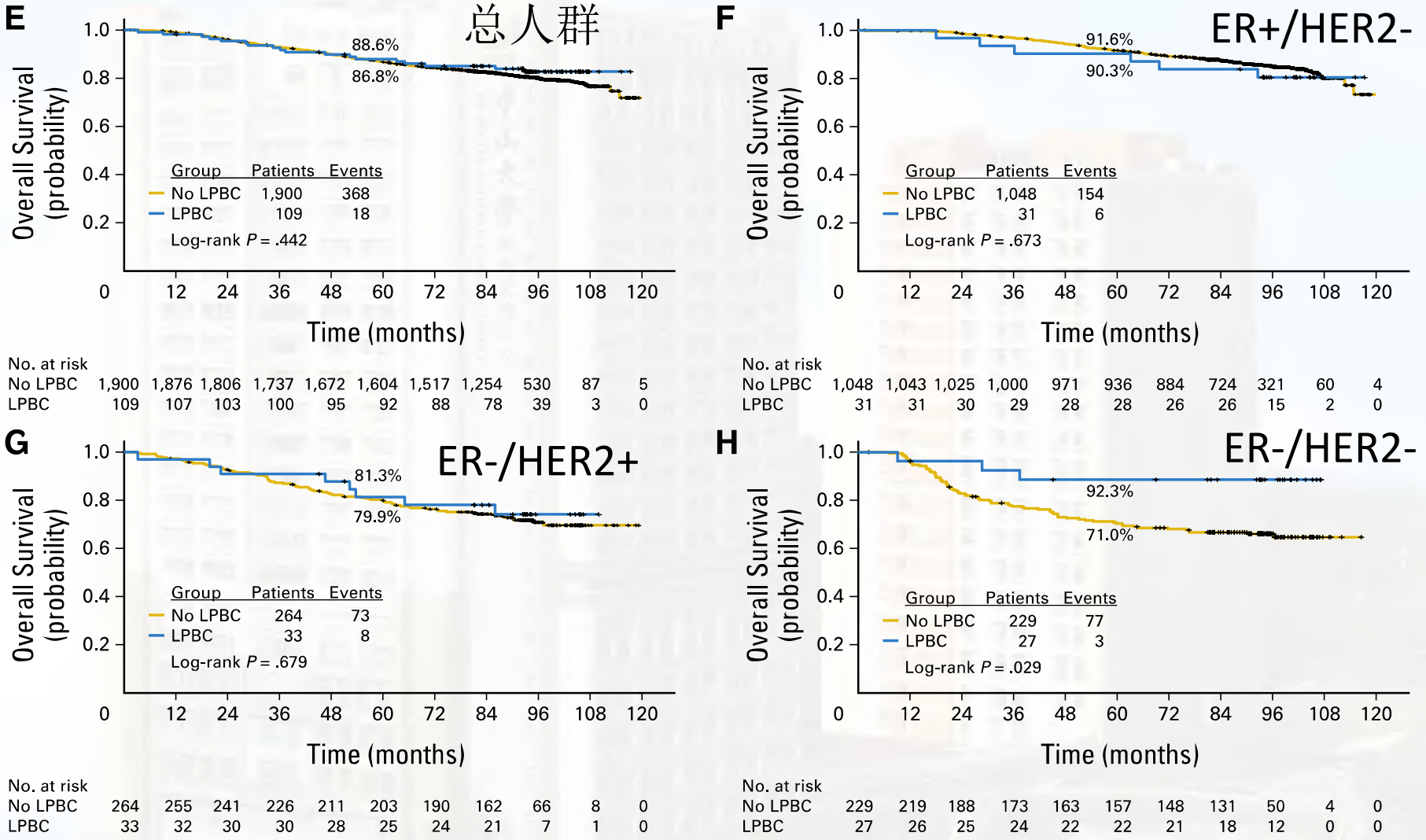
乳腺癌肿瘤微环境中TILs与预后相关(DFS)





J Clin Oncol, 2013, 31:860-867

乳腺癌肿瘤微环境中TILs与预后相关(OS)



J Clin Oncol, 2013, 31:860-867

PD-L1在TNBC中的表达及预后意义
（中山大学肿瘤医院数据）

	PD-L1阳性率（%）
Lumunal A	11.5
Lumunal B / HER2（－）	8.6
Lumunal B / HER2（＋）	7.7
TNBC	55.9

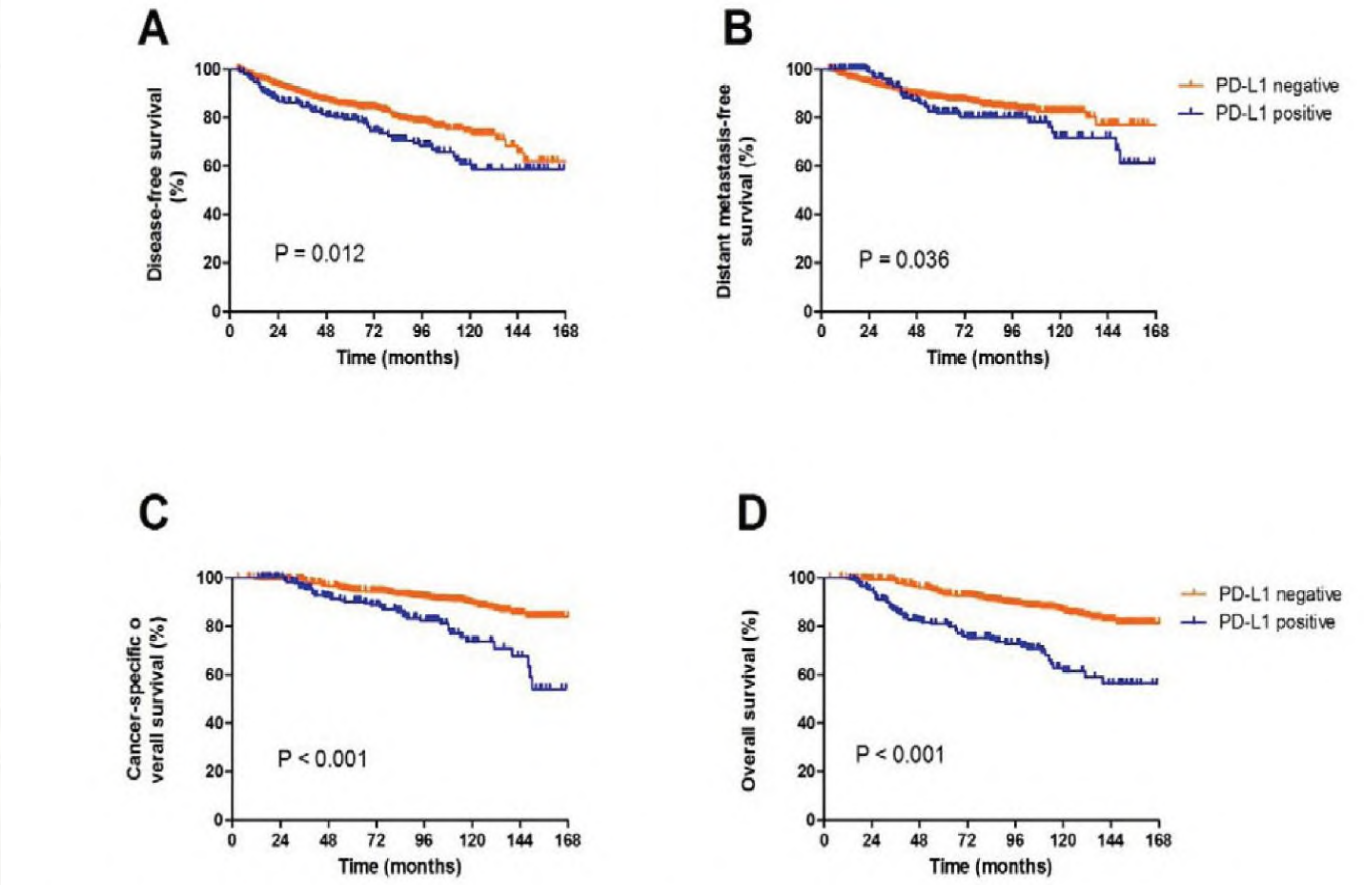


Figure 3: Survival analysis according PD-L1 expression(A, DFS; B, DMFS; C, cancer-specific OS; D, OS)

覃涛，王树森等．**High PD-L1 expression was associated with poor prognosis in 870 Chinese patients with breast cancer ． Oncotarget　2015**

人源化抗PD-1抗体Pembrolizumab（MK-3475）在晚期三阴性乳腺癌患者中的Ib期研究

Nanda R, et al. 2014 SABCS S1-09

最佳疗效

	患者疗效评价 n=27
总缓解率	5 {18.5%)
最好的总疗效	
完全缓解[b]	1 {3.7%)
部分缓解[b]	4 (14.8%}
疾病稳定	7 (25.9%)
疾病进展	12 (44.4%)
不再进行评审[c]	3 {11.1%}

a. 包括在疾病评估在基线的患者，其中有接受≥1个剂量pembrolizumab的患者和接受超过基线细查≥1的患者或在第一次细查前由于疾病进展或治疗相关不良事件而导致无法继续治疗的患者。5例病人被排除，他们未接受每次主要审查评估（n=2）或由于每次主要审查时他们在基线无可评估的疾病（n=3）

b. 只确认缓解

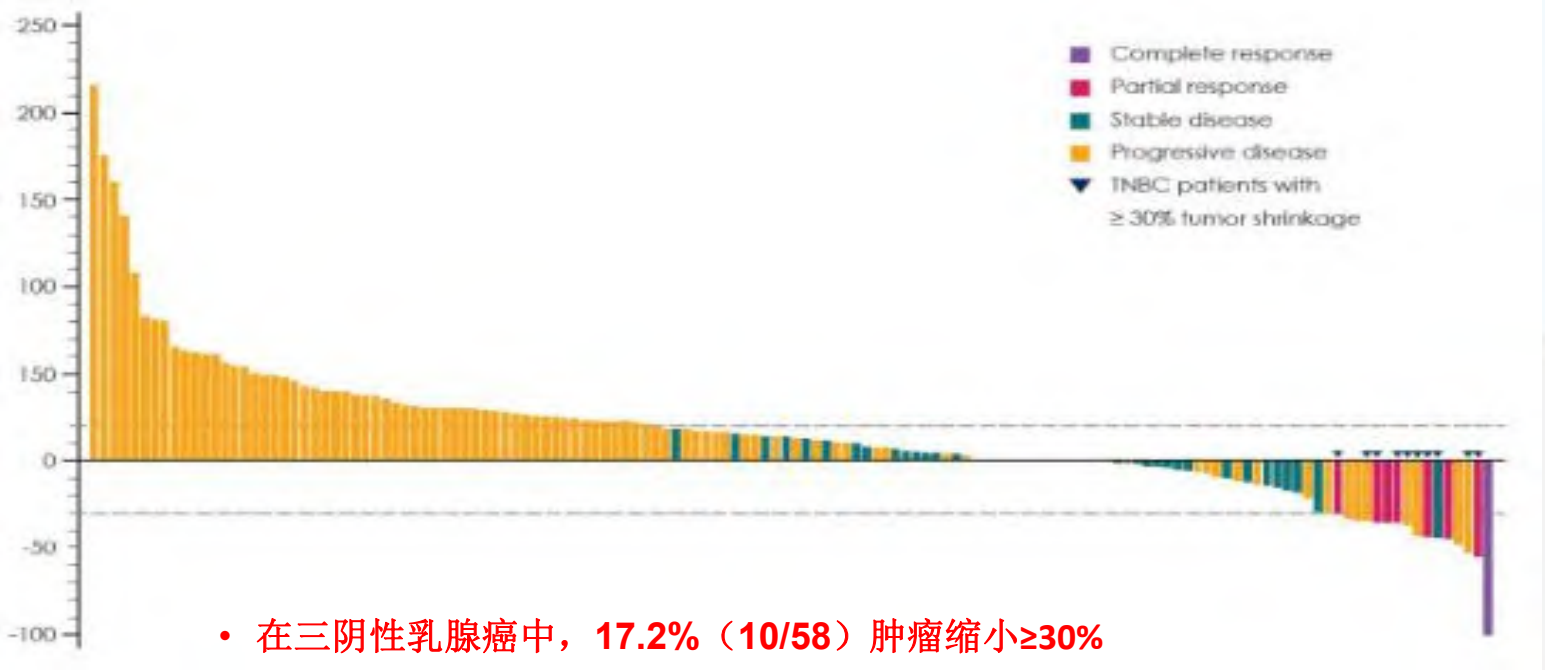
c. “未评估”意味着在第一次基线后细查由于疾病进展或治疗导致不良事件而终止治疗的患者

分析截至日期：2014.11.10

JAVELIN研究：
PD-L1抑制剂Avelumab治疗局部晚期或转移性乳腺癌患者的安全性和疗效

SABCS 2015. Abstract S1-04

靶病灶自基线最佳反应



- 在三阴性乳腺癌中，**17.2%（10/58）肿瘤缩小≥30%**

不同分子亚型与ORR

亚型	n/N1*（%）	95%CI
TNBC	5/58(8.6)	2.9,19.0
HER2-/ER+或PR+	2/72(2.8)	0.3,9.7
HER2+	1/26(3.8)	0.1,19.6

- **8个缓解者中，有3个是TNBC（62.5%）**

SABCS 2015. Abstract S1-04

JAVELIN研究结论

- Avelumab在MBC患者中安全信息可以接受
- 在总未选择人群总ORR表现不够出色，但在特定亚组中活性强
  - 58例TNBC的患者中8.6%对avelumab有反应
  - 在肿瘤中的免疫细胞中表达PD-L1的患者较全免疫细胞缓解率高，33.4%[4/12] vs 2.4%[3/124]
  - 在三阴性患者中，免疫细胞的PD-L1表达与avelumab临床缓解率相关，分别为44.4%[4/9]vs2.6%[1/39]
- PD-L1表达和Avelumab在MBC的活性的研究正在进行

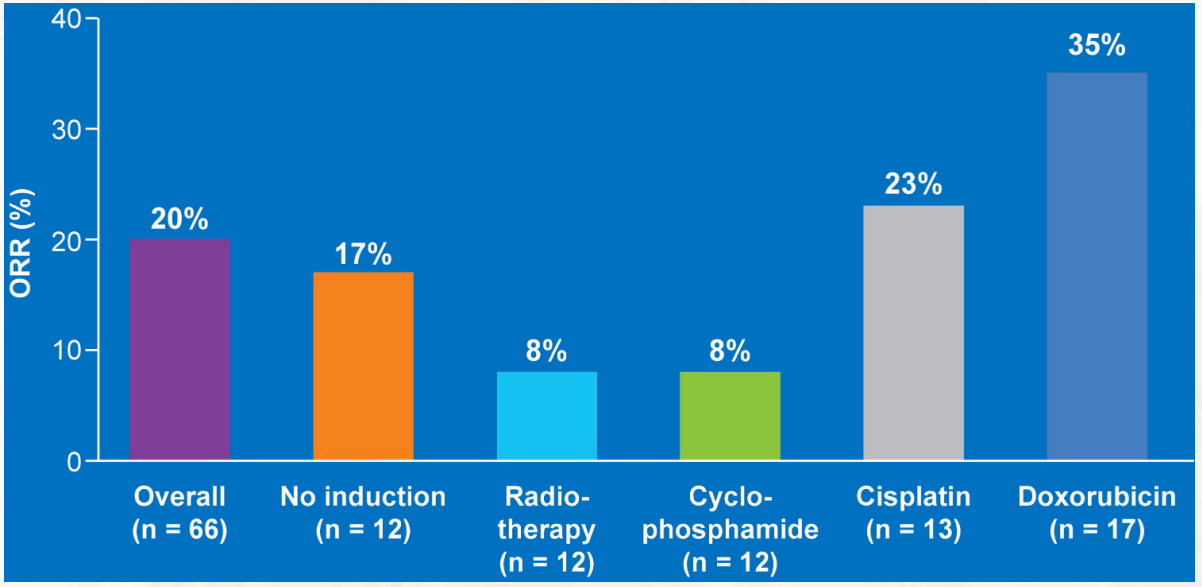
免疫单药治疗反应率低，经化疗诱导后反应率增高

临床研究	治疗药物	患者	ORR
KEYNOTE-012	Pembrolizumab	TNBC	18.5%
KEYNOTE-086	Pembrolizumab	TNBC	10%
KEYNOTE-028	Pembrolizumab	HR+/Her2-	12%

- I/Ib期临床研究显示：
- 单药免疫治疗反应率过低

TNBC 诱导治疗队列研究(II期)

- **TONIC**：经化疗诱导后反应率提高，提示联合治疗可能获益



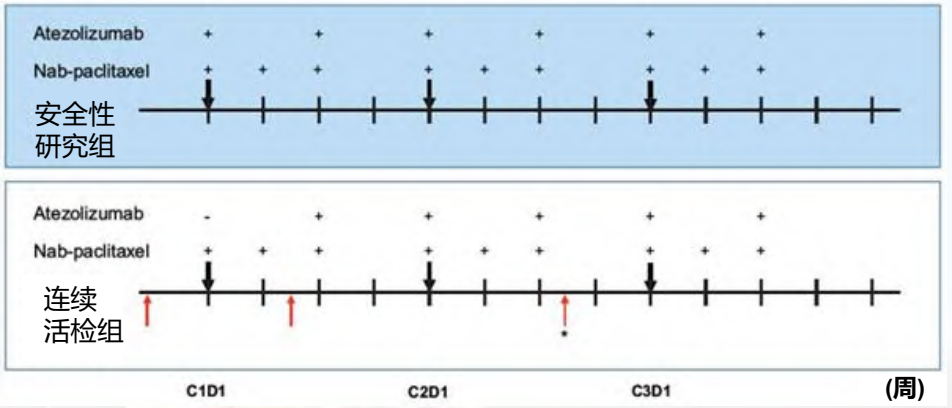
Nanda R, et al. J Clin Oncol, 2016 May 2[Epub ahead of print]
Loi S, et al. Ann Oncol 2017;28(Suppl 5): Abstr LBA13
Rugo HS et al. Clin Cancer Res 2018 Mar 20; [Epub ahead of print]
Kok M et al. Proc ASCO 2018;Abstract 1012.

一项Ⅰb期试验：评估白蛋白结合型紫杉醇联合Atezolizumab治疗mTNBC的安全性和耐受性

Atezolizumab+nab-pac的Ⅰb期研究

研究背景

- PD-L1/PD-1抑制剂联合化疗治疗mTNBC的首次试验
  - 主要终点：安全性/耐受性
  - 次要终点：基于RECIST v1.1的疗效评价，免疫相关反应评价标准(irRC)，生物标记物分析
- 初始安全性研究组(n=8)与后续更大样本量的连续活检组(n=24)均接受Atezolizumab(800mg/d q2w) 和nab-pac(125 mg/m^2，d1/8/15，q4w)同时注射
- 既往接受≤2线化疗可以入组



*连续活检组给予atezolizumab首剂量4周后再进行二次给药

红色箭头表示进行活检

nab-pac：白蛋白结合型紫杉醇

Atezolizumab+nab-pac的研究结果(1)

Ib期

对于治疗基于RECIST v1.1 的BOR

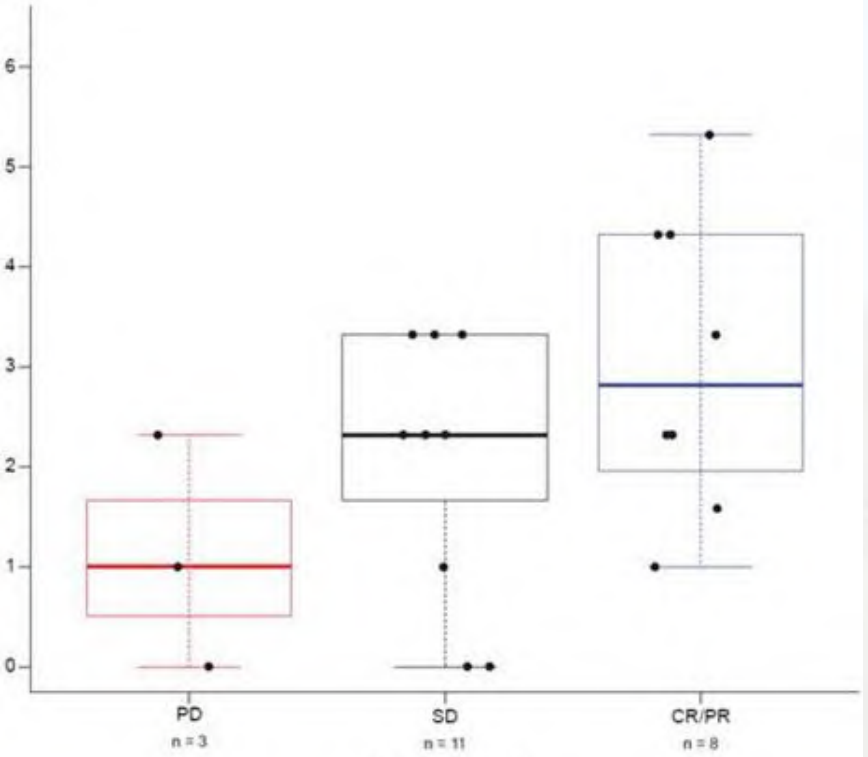
- 32例患者可以进行缓解率评估
  - 中位年龄(范围)：55.5岁(32-84)
  - ECOG PS=1：81%
  - 接受既往系统癌症治疗的患者中位数量(范围)：5(1-10)
  - 既往紫杉醇使用率：88%

BOR	1L n=13	2L N=9[b]	3L+ n=10
经证实的ORR (95%CI)[a]	46% (19.75)	22% (3.60)	40% (12.74)
CR	8%	0	0
PR	38%	22%	40%
SD	38%	67%	30%
PD	15%	0	30%

[a]经证实的ORR定义为CR或PR连续评估次数≥2次
[b]第1次肿瘤评估前1例患者因临床疾病进展终止治疗
数据来源截止到2016年1月14日

BOR：最佳研究者评估

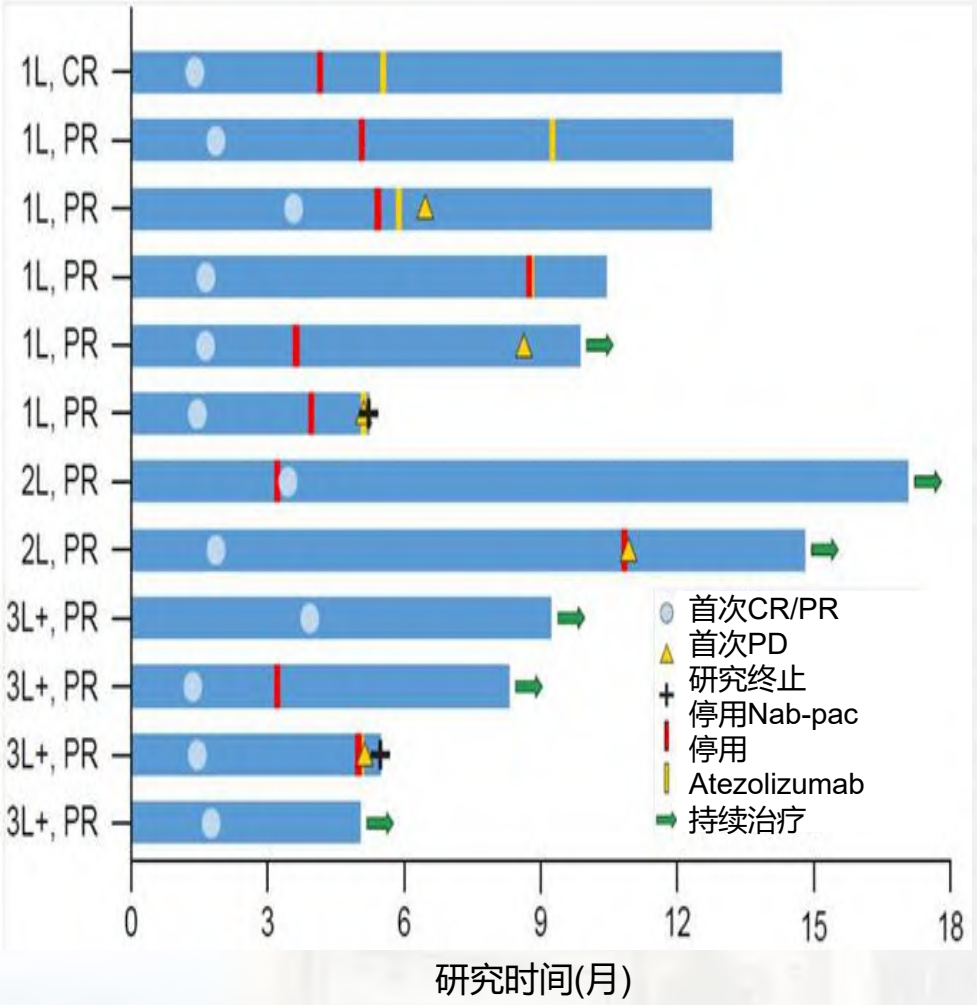
- 评估疗效至少随访≥5个月
  - PD-L1+(IC1/2/3)和PD-L1-(IC0)型肿瘤患者均发生缓解
  - 肿瘤浸润性淋巴细胞(TILs)基线水平显示ORR有上升趋势



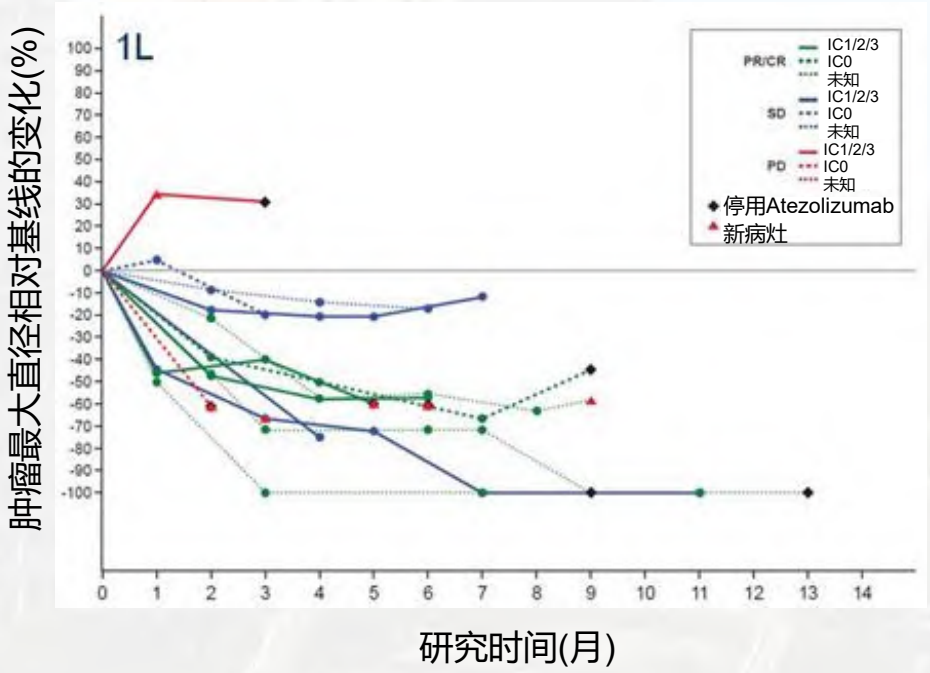
ORR(经证实)

Atezolizumab+nab-pac的Ib期研究结果(2)

DOR[a]



- 12例(38%)患者缓解，6例继续接受atezolizumab，其中1例患者接受治疗时间>17个月
- 未获得PFS数据，未达到中位缓解持续时间
- 初始肿瘤负荷增加或新病灶出现后，2例患者肿瘤负荷减少



[a]研究者评估证实客观缓解

数据来源截止到2016年1月14日

2016 ASCO Abs 1009

治疗安全性

- 安全性中位随访时间：6.1个月(范围，1.7-17.1个月)
- Atezolizumab组和化疗组治疗相关3-4级Aes均≥5%，包括嗜中性白血球减少症/中性粒细胞计数减少(47%)和血小板减少症/血小板计数减少，贫血和腹泻（均为6%)
- 因Atezolizumab导致Gr 2 AST持续升高， 1例患者终止治疗
- 6例患者因治疗相关AE终止nab-pac，3例患者出现周围神经病变(其中1例患者发生1,2,3级AE)，1例患者出现虚弱(2级AE)，1例患者出现肺炎(3级AE)

Atezolizumab相关不良反应

AE，n(%)[a]	所有等级 n(%)	3-4级 n(%)[a,b]
疲劳	11(34%)	-
发热	8(25%)	-
恶心	5(16%)	-
腹泻	6(19%)	1(3%)
脱发	4(13%)	-
瘙痒	4(13%)	-
头痛	4(13%)	-
周围神经病变/ 外周感觉神经异常	6(19%)	-
中性粒细胞计数减少	7(22%)	3(9%)

[a]每个研究者评估

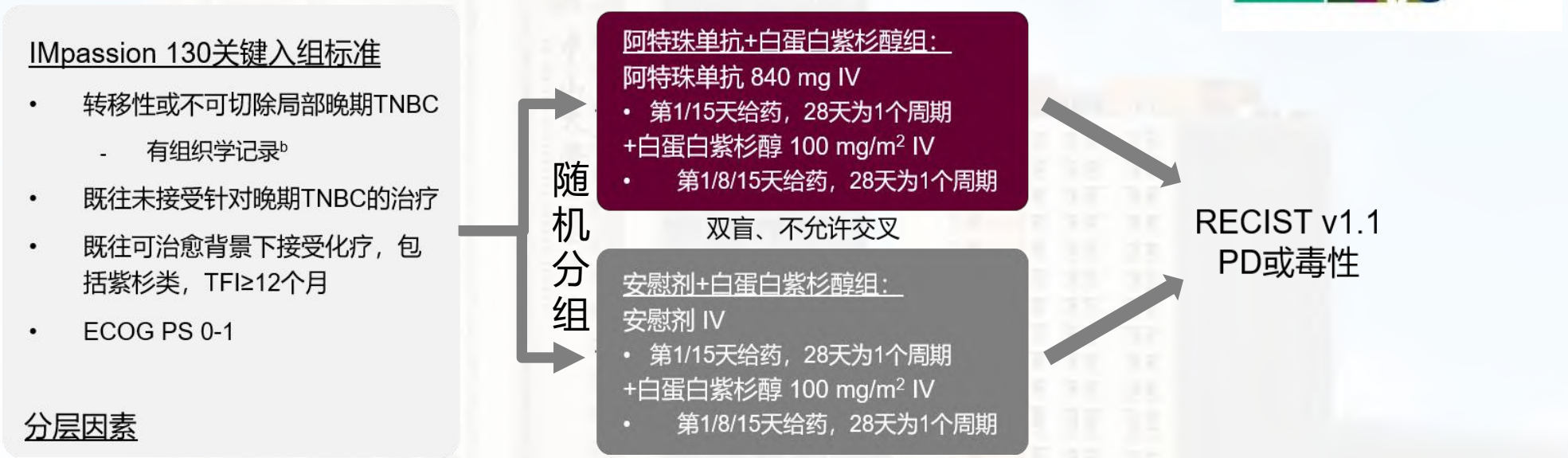
[b]研究者报告atezolizumab3-4级不良反应：晕厥， Ⅰ型糖尿病，贫血， 血小板减少/血小板计数减少(n=3)，发热性中性粒细胞减少，AST升高，白细胞减少(所有等级)；支原体肺炎(4级)

2016 ASCO Abs 1009

研究结论

- atezolizumab联合nab-pac所有线治疗mTNBC患者均能达到缓解
  - 部分患者持续缓解
  - 初始肿瘤负荷增加或新病灶出现后，2例患者肿瘤负荷减少
- 两药联合安全性与atezolizumab或nab-pac单药相当
- IC中PD-L1表达率高，TC中PD-L1无表达
  - 研究发现ORR与TILs基线水平的变化趋势
- IMpassion130;NCT02425891：一项正在进行的Ⅲ期随机试验，评估两药联合在既往未接受治疗mTNBC患者中的作用(Emens,ASCO 2016,TPS1104)

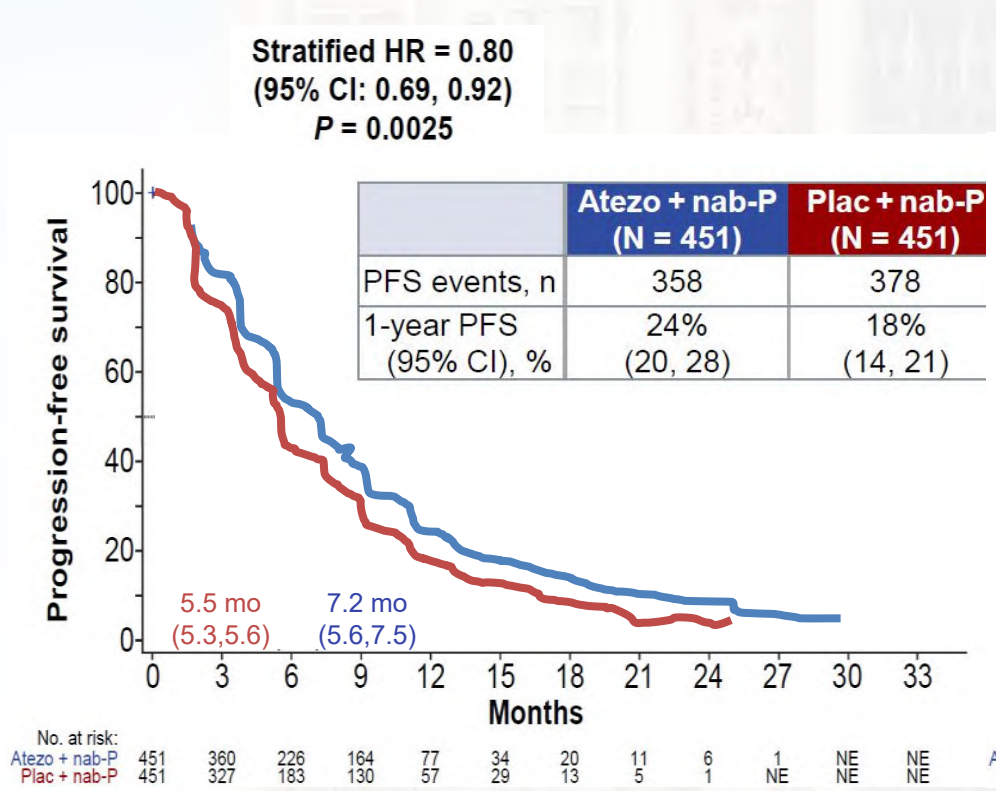
IMpassion 130 - Atezolizumab 联合 白蛋白紫杉醇 III 期



IC：肿瘤浸润免疫细胞；TFI：无治疗间期
[a]ClinicalTrials.gov: NCT02425891 ;[b]根据ASCO-美国病理学家学院(CAP)指南进行本地评估；[c]根据VENTANA SP142 IHC检测进行中心评估(对于PD-L1状态双盲)；[d]放射学终点由研究者评估(根据RECIST v1.1)

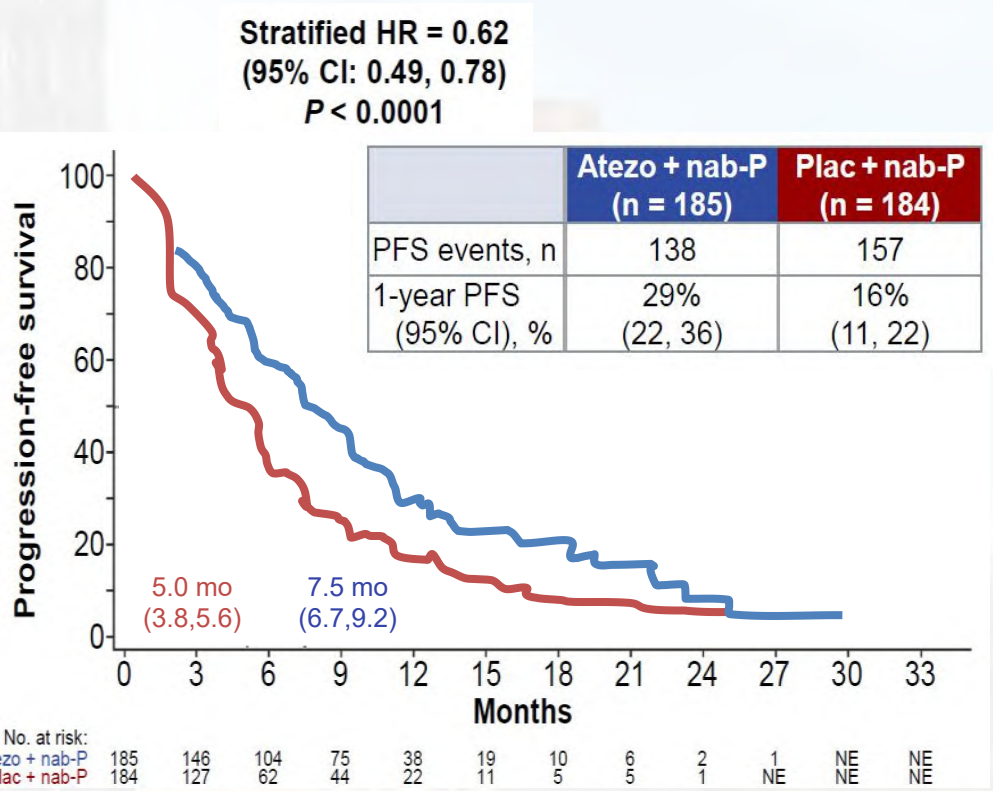
Schmid P, et al. ESMO 2018(LBA1-PR)

IMpassion 130主要终点PFS：阿特珠单抗+白蛋白紫杉醇治疗显著改善PFS



	Atezo + nab-P (N = 451)	Plac + nab-P (N = 451)
PFS events, n	358	378
1-year PFS (95% CI), %	24% (20, 28)	18% (14, 21)

ITT人群



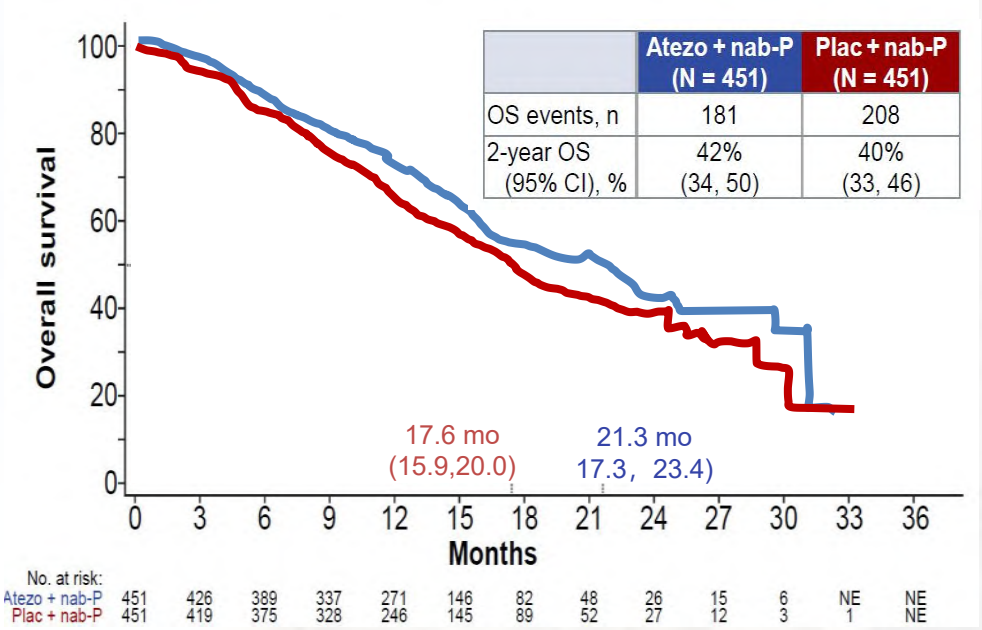
	Atezo + nab-P (n = 185)	Plac + nab-P (n = 184)
PFS events, n	138	157
1-year PFS (95% CI), %	29% (22, 36)	16% (11, 22)

PD-L1+人群

Schmid P, et al. ESMO 2018(LBA1-PR)

IMpassion 130 OS中期分析：阿特珠单抗+白蛋白紫杉醇治疗在PD-L1+人群中观察到了具有临床意义的OS改善

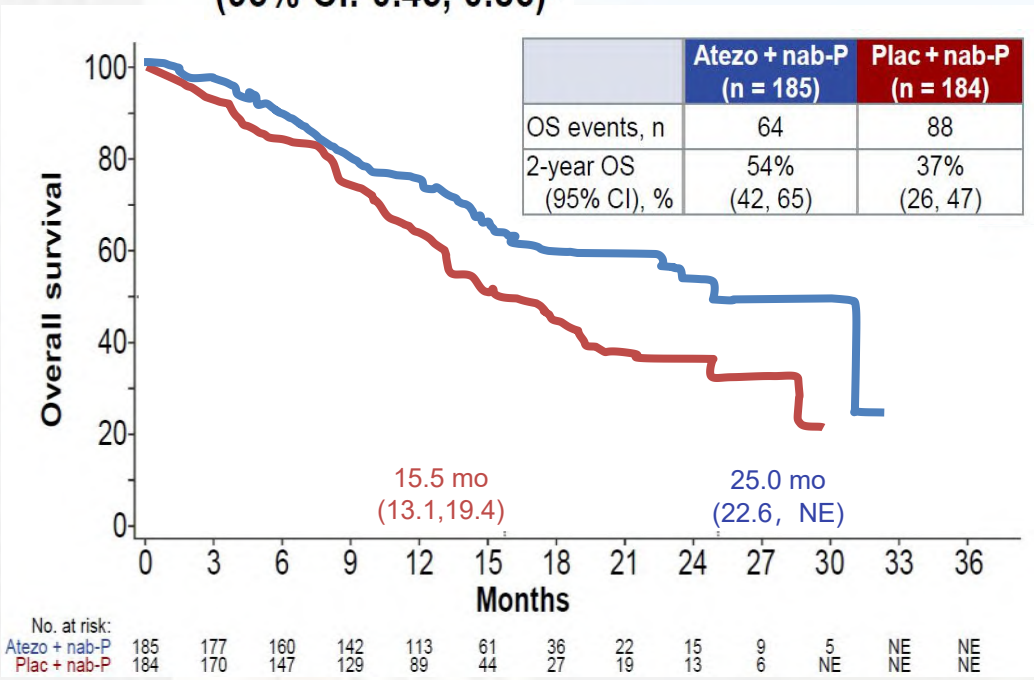
Stratified HR = 0.84
(95% CI: 0.69, 1.02)
P = 0.0840[b]



	Atezo + nab-P (N = 451)	Plac + nab-P (N = 451)
OS events, n	181	208
2-year OS (95% CI), %	42% (34, 50)	40% (33, 46)

ITT人群

Stratified HR = 0.62
(95% CI: 0.45, 0.86)[a]



	Atezo + nab-P (n = 185)	Plac + nab-P (n = 184)
OS events, n	64	88
2-year OS (95% CI), %	54% (42, 65)	37% (26, 47)

PD-L1+人群

Schmid P, et al. ESMO 2018(LBA1-PR)

ESMO Congress 2019
Translating science into better cancer patient care

PD-L1免疫组化分析在不可切除局部晚期或转移性三阴性乳腺癌中的性能：IMpassion130的事后分析

Organised by:

In partnership with:

研究背景

- IMpassion130是mTNBC中第一项癌症免疫疗法的III期研究，旨在证明PD-L1+患者的临床获益[1,2]
  - 阿特珠单抗+白蛋白紫杉醇已在美国[3]和欧盟[4]获批，NCCN[5]和AGO[6]指南推荐用于治疗PD-L1 IC+ mTNBC患者
  - 采用VENTANA PD-L1 SP142 IHC方法，以≥1%的临界值检测IC上PD-L1的表达[1]
- SP142检测已获临床验证，FDA批准SP142检测用于识别可以接受阿特珠单抗+白蛋白紫杉醇治疗的mTNBC患者[3,4]
  - Dako 22c3[a]和VENTANA SP263是另外两种获批用于非TNBC适应症的PD-L1 IHC检测方法
- 该IMpassion130亚组的探索性事后分析，旨在评估22C3和SP263 PD-L1 IHC检测的PD-L1发生率，与SP142分析的一致性以及临床活性的估计值

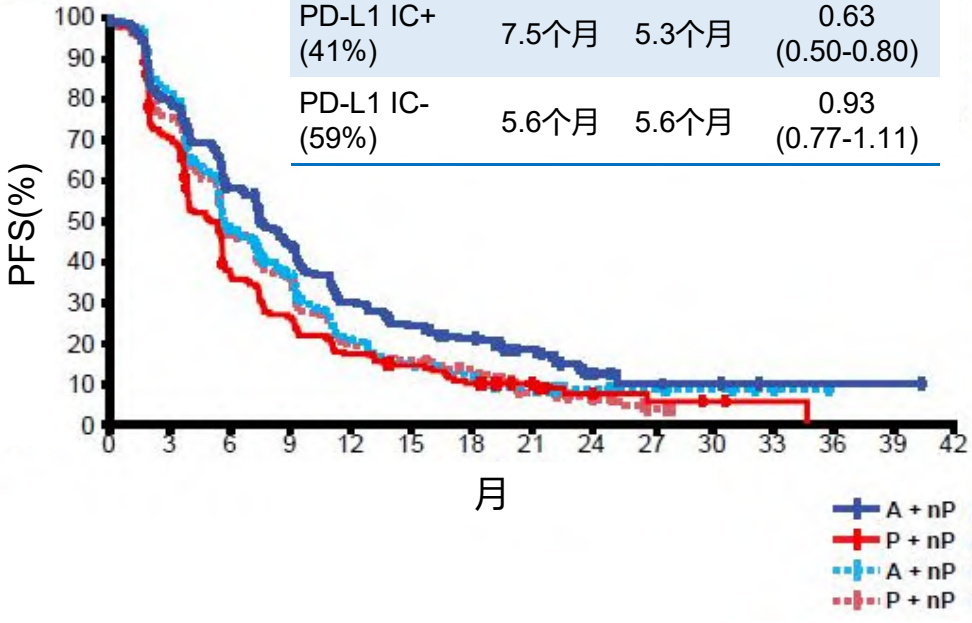
AGO：德国妇科肿瘤小组；IC：浸润性肿瘤免疫细胞；IHC：免疫组织化学；NCCN：美国国立综合癌症网络

[a]默克公司用于支持帕博利珠单抗的使用

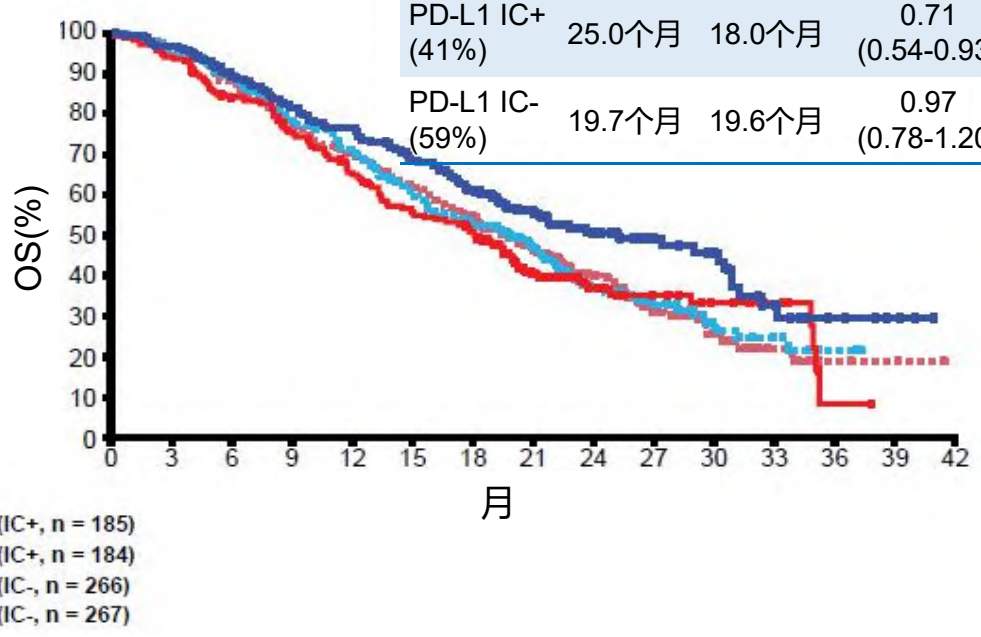
1. Schmid New Engl J Med 2018. 2. Schmid ASCO 2019. 3. TECENTRIQ (atezolizumab) USPI 2019. 4. TECENTRIQ (atezolizumab) SmPC 2019. 5. NCCN Clinical Practice Guidelines. Breast Cancer. V2.2019. 6. AGO Guidelines. Breast. V2019.1.

SP142检测的PD-L1 IC状态可预测阿特珠单抗+白蛋白紫杉醇的PFS和OS获益[1,2]

人群	中位PFS		HR (95%CI)
	A+nP	P+nP	
PD-L1 IC+ (41%)	7.5个月	5.3个月	0.63 (0.50-0.80)
PD-L1 IC- (59%)	5.6个月	5.6个月	0.93 (0.77-1.11)



人群	中位OS		HR (95%CI)
	A+nP	P+nP	
PD-L1 IC+ (41%)	25.0个月	18.0个月	0.71 (0.54-0.93)
PD-L1 IC- (59%)	19.7个月	19.6个月	0.97 (0.78-1.20)



A + nP (IC+, n = 185)
P + nP (IC+, n = 184)
A + nP (IC-, n = 266)
P + nP (IC-, n = 267)

- 样本收集到随机化的中位时间：61天

A + nP：阿特珠单抗+白蛋白紫杉醇；HR：风险比；ITT：意向治疗人群；OS：总生存期；P + nP：安慰剂+白蛋白紫杉醇；PFS：无进展生存期

PD-L1 IC+: VENTANA SP142 IHC 检测评估PD-L1的IC所占据的肿瘤细胞面积的百分比≥1%

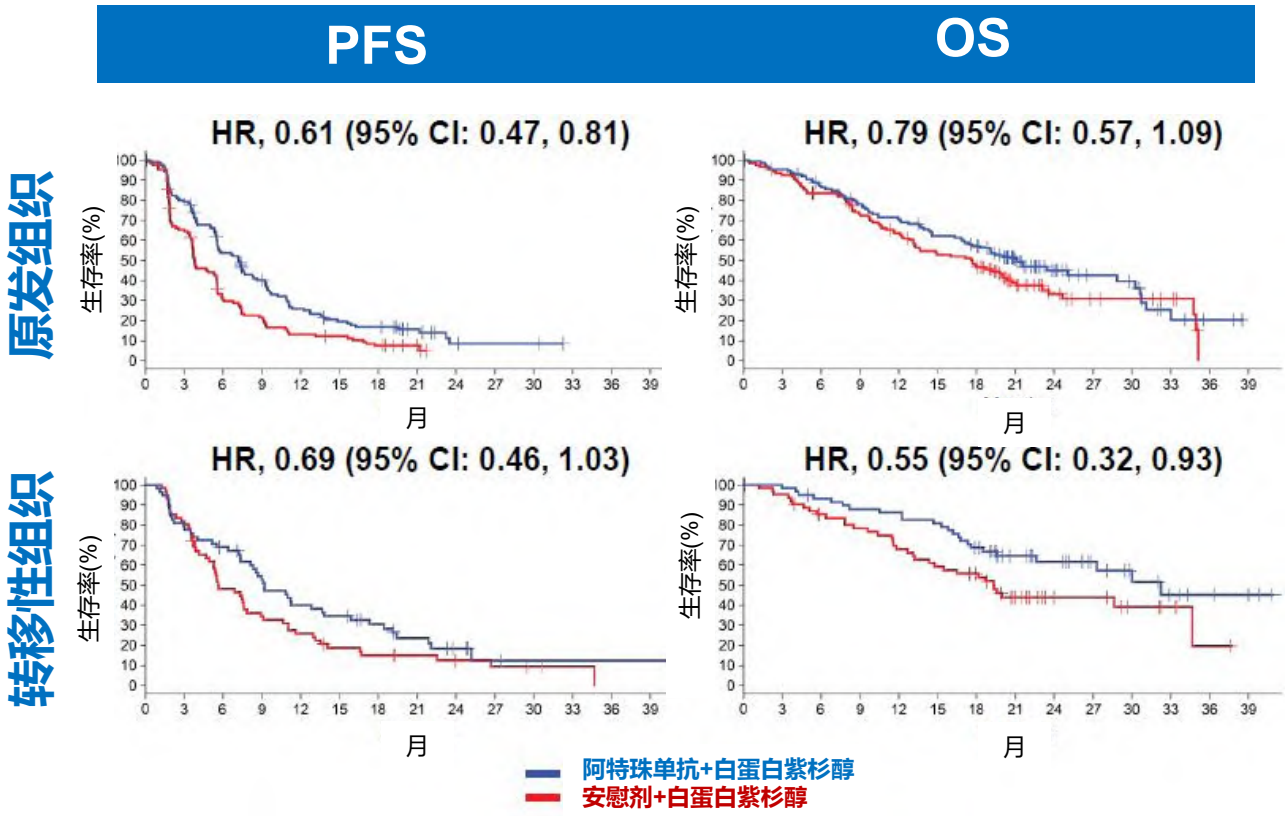
NCT02425891；风险因子：既往紫杉类的使用、肝转移及PD-L1 IC状态； ITT和PD-L1 IC+人群的联合终点：PFS和OS

数据截止：2019年1月2日

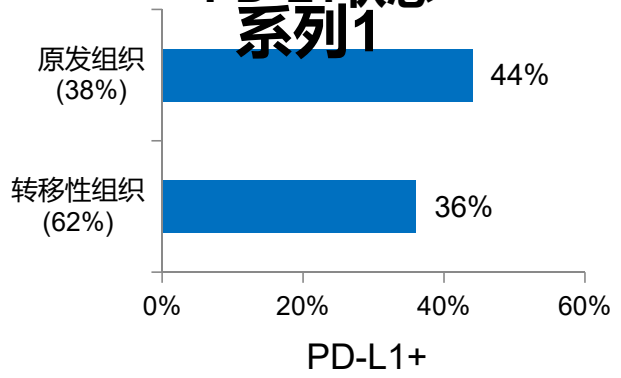
1. Schmid, ASCO 2019. 2. Schmid et al., submitted.

原发组织 vs. 转移性组织的PD-L1状态

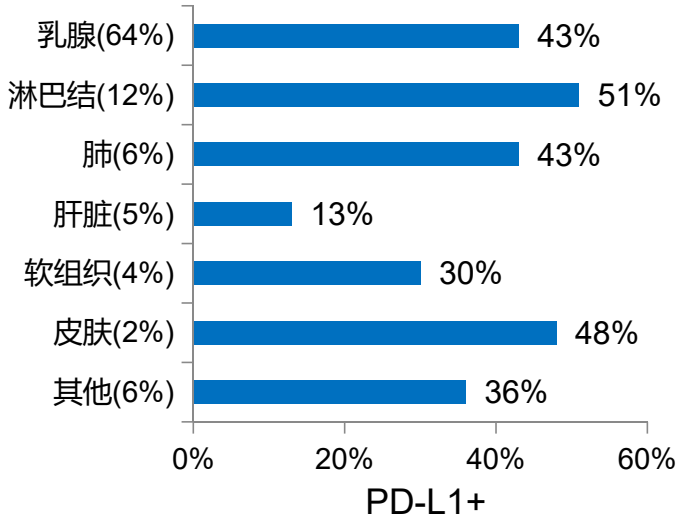
PD-L1 IC+人群的疗效



原发组织 vs. 转移性组织的PD-L1状态



不同解剖位置的PD-L1状态



- 样本收集到随机化的中位时间：61天

评估人群(n=901)；PD-L1 IC+: VENTANA SP142 IHC 检测评估PD-L1的IC所占据的肿瘤细胞面积的百分比≥1%
基于既往紫杉类的使用、是否存在肝转移、年龄和ECOG PS校正HRs；在随机化后61天内或之后收集的样本中，临床获益无显著差异(Emens, et al, 未正式发表的手稿)

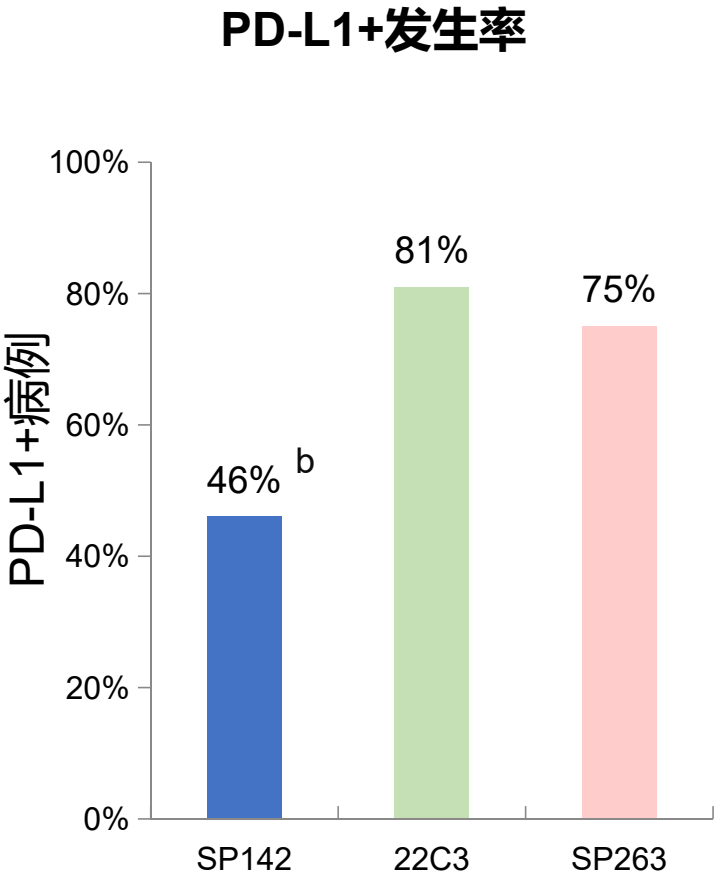
研究方法

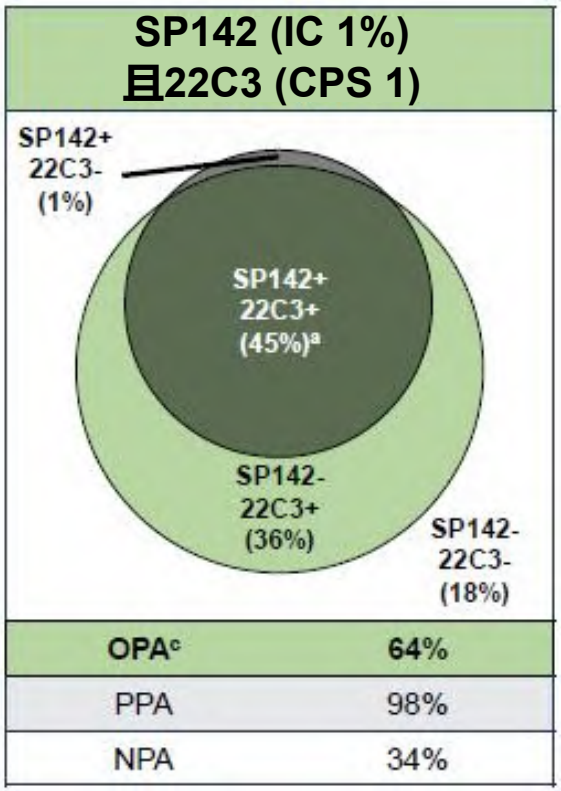
- 根据相应的包装说明书，对VENTANA PD-L1 SP142，DAKO 22C3和VENTANA PD-L1 SP263 IHC分析进行集中检测[a]
  - 每张幻灯片由8名病理学家组成的小组中的一名病理学家阅读[b]
  - 病理学家经过培训，具备阅读IC 1% (SP142和SP263)和CPS 1 (22C3)临界值的资格[b]
- PD-L1 IC算法(SP142和SP263)
  - IC中任何强度的PD-L1染色占 TC、肿瘤腔内和连续的瘤周基质的肿瘤面积≥ 1%
- PD-L1 CPS算法(22C3)
  - PD-L1染色的细胞(TC，淋巴细胞和巨噬细胞)数除以可存活TC总数，再乘以100
- 该项回顾性探索性分析中，可评估生物标志物的人群(BEP)包括614例患者(ITT的68%)，样本采用3种PD-L1分析进行检测
  - 根据SP142检测，BEP(46%)人群的PD-L1 IC +发生率高于ITT(41%)人群， BEP和ITT之间的所有其他基线特征均保持平衡
  - BEP中A + nP的PFS结果略优于ITT中PFS结果

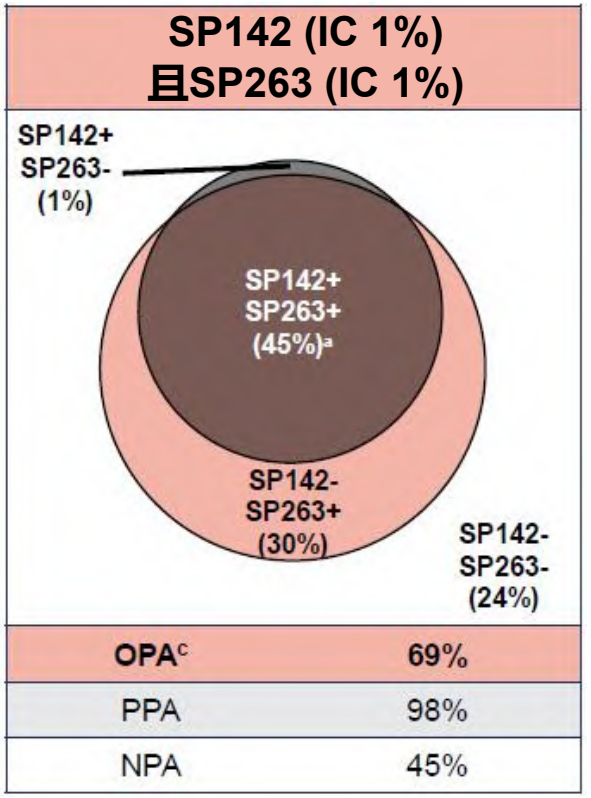
CPS：联合阳性评分；TC：肿瘤细胞

[a]使用相关平台；[b]培训TNBC病理学家5名；22C3：培训非TNBC病理学家2名；SP263：培训非TNBC病理学家2名

PD-L1免疫组化检测：发生率和分析一致性







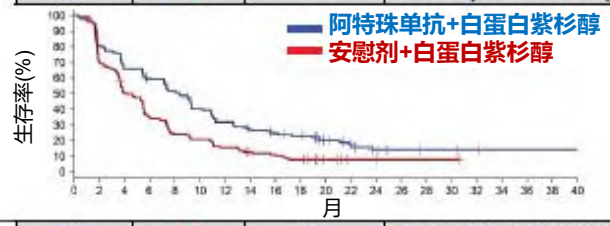
NPA：阴性符合率；OPA：总符合率；PPA：阳性符合率

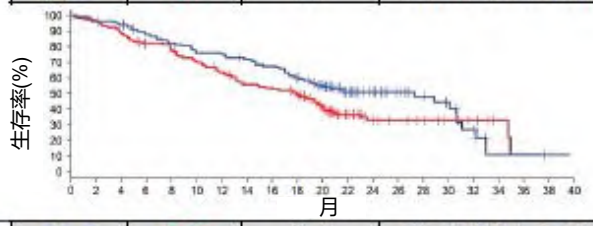
[a]22C3+或SP263+样本中包含> 97%SP142+样本；[b] ITT只有41% (Schmid, New Engl J Med 2018).

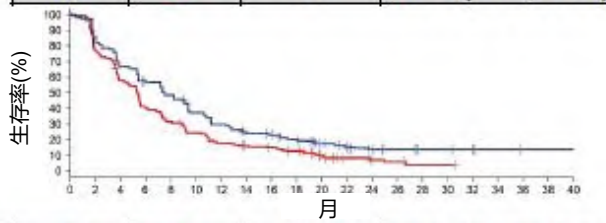
[c]分析一致性OPA、PPA和NPA需要≥90%

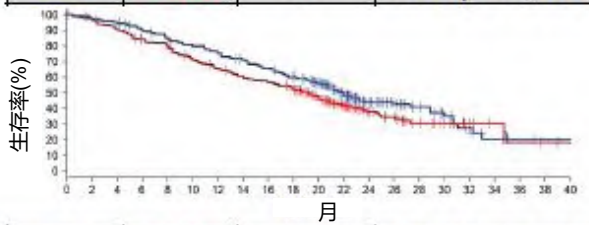
基于SP142 (IC 1%)、22C3 (CPS 1)和SP263 (IC 1%)，PD-L1+人群的临床结果

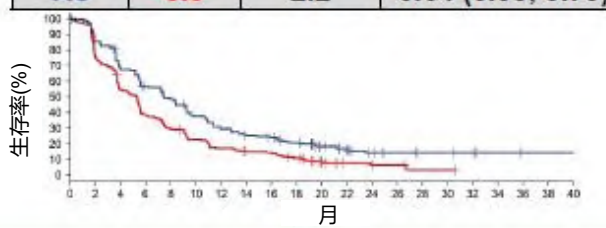
人群	PFS				OS			
	中位PFS，月			HR	中位OS，月			HR
	A + nP	P + nP	Δ	(95% CI)	A + nP	P + nP	Δ	(95% CI)
SP142 IC ≥ 1%: 46% (285/614)	8.3	4.1	4.2	0.60 (0.47, 0.78)	27.3	17.9	9.4	0.74 (0.54, 1.01)
22C3 CPS ≥ 1: 81% (497/614)	7.5	5.4	2.1	0.68 (0.56, 0.82)	21.6	19.2	2.4	0.78 (0.62, 0.99)
SP263 IC ≥ 1%: 75% (460/614)	7.5	5.3	2.2	0.64 (0.53, 0.79)	22.0	18.7	3.3	0.75 (0.59, 0.96)

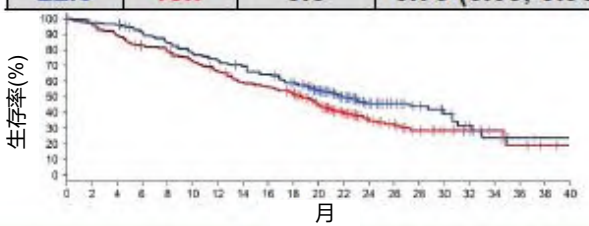






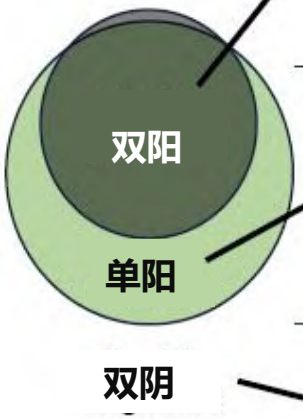




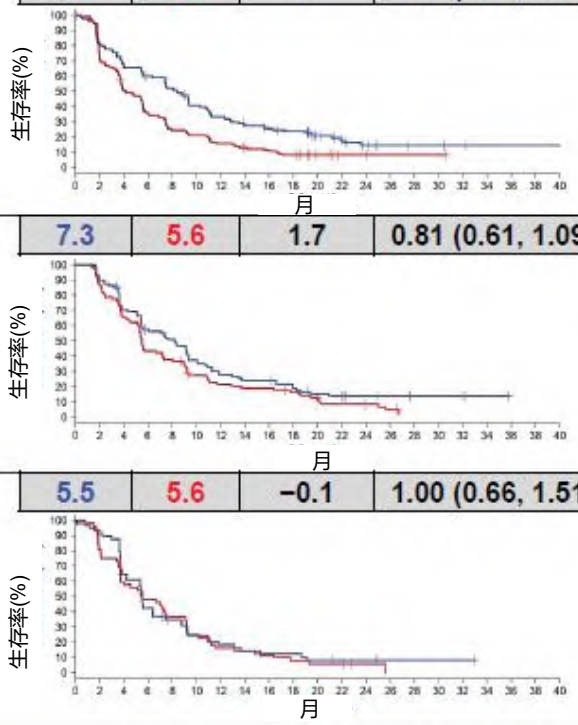


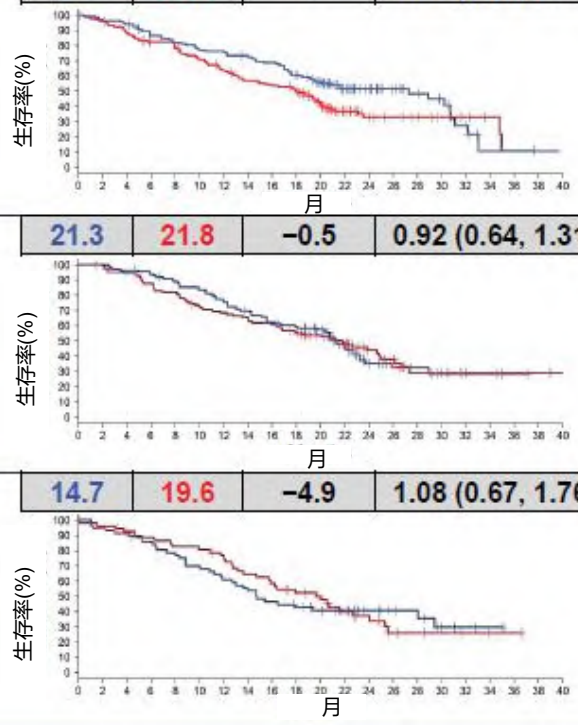
基于既往紫杉类的使用、是否存在肝转移、年龄和ECOG PS校正HRs

基于SP142 (IC 1%)和22C3(CPS 1)定义的BEP亚组的临床结果



人群	中位PFS，月 A + nP	中位PFS，月 P + nP	中位PFS，月 Δ	PFS HR (95% CI)	中位OS，月 A + nP	中位OS，月 P + nP	中位OS，月 Δ	OS HR (95% CI)
SP142+ 22C3+ (45%; 279/614)	8.3	3.9	4.4	0.60 (0.46, 0.78)	27.3	18.0	9.3	0.71 (0.52, 0.98)
SP142- 22C3+ (36%; 218/614)	7.3	5.6	1.7	0.81 (0.61, 1.09)	21.3	21.8	−0.5	0.92 (0.64, 1.31)
SP142- 22C3- (18%, 111/614)	5.5	5.6	−0.1	1.00 (0.66, 1.51)	14.7	19.6	−4.9	1.08 (0.67, 1.76)

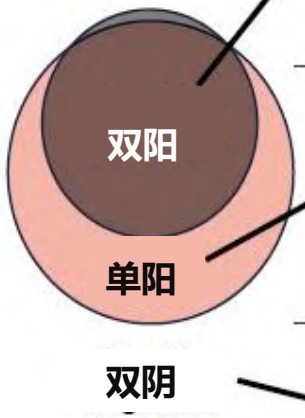




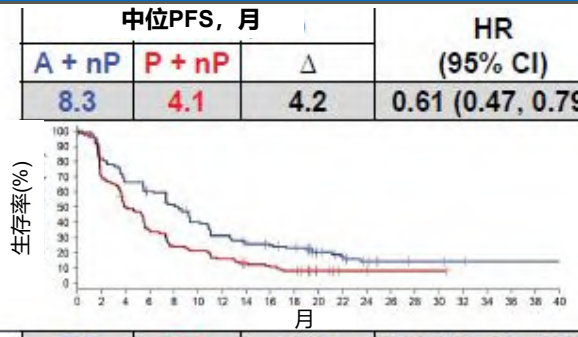
双阳：SP142 IC ≥ 1%，22C3 CPS ≥ 1；单阳：SP142 IC < 1%，22C3 CPS ≥ 1；双阴：SP142 IC < 1%，22C3 CPS < 1

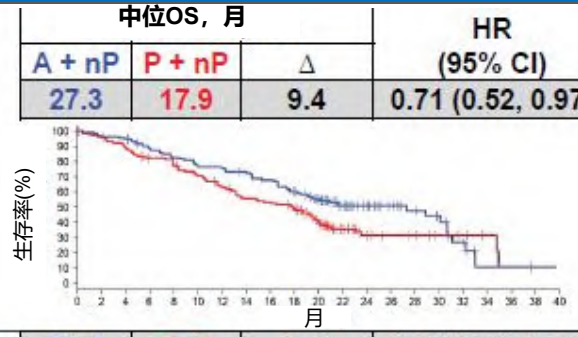
基于既往紫杉类的使用、是否存在肝转移、年龄和ECOG PS校正HRs

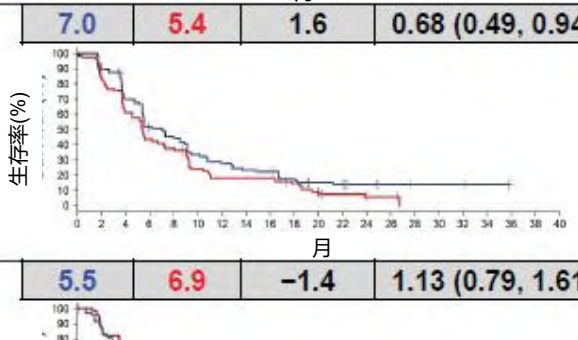
基于SP142 (IC 1%)和SP263 (IC 1%)定义的BEP亚组的临床结果

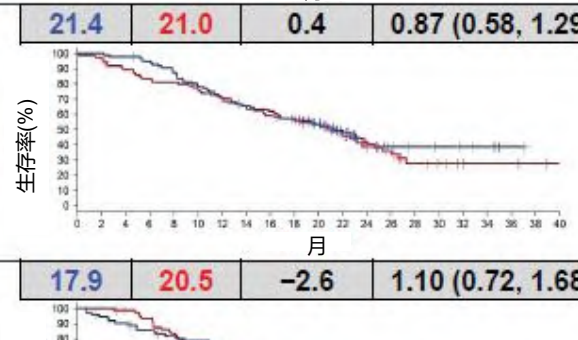


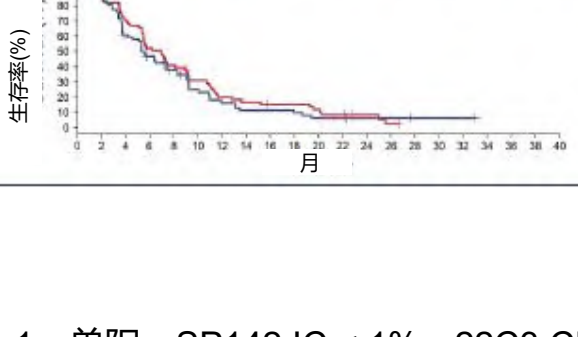
人群	PFS 中位PFS，月 A + nP	PFS 中位PFS，月 P + nP	PFS 中位PFS，月 Δ	PFS HR (95% CI)	OS 中位OS，月 A + nP	OS 中位OS，月 P + nP	OS 中位OS，月 Δ	OS HR (95% CI)
SP142+ SP263+ (45%; 278/614)	8.3	4.1	4.2	0.61 (0.47, 0.79)	27.3	17.9	9.4	0.71 (0.52, 0.97)
SP142- SP263+ (30%; 182/614)	7.0	5.4	1.6	0.68 (0.49, 0.94)	21.4	21.0	0.4	0.87 (0.58, 1.29)
SP142- SP263- (24%; 147/614)	5.5	6.9	−1.4	1.13 (0.79, 1.61)	17.9	20.5	−2.6	1.10 (0.72, 1.68)

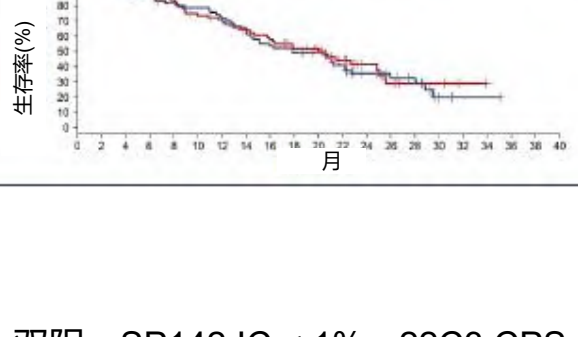












双阳：SP142 IC ≥ 1%，22C3 CPS ≥ 1；单阳：SP142 IC < 1%，22C3 CPS ≥ 1；双阴：SP142 IC < 1%，22C3 CPS < 1

基于既往紫杉类的使用、是否存在肝转移、年龄和ECOG PS校正HRs

研究结论

IMpassion130试验的事后探索性生物标志物亚组研究中

- 无论样本来自原发组织还是转移性组织，在SP142 PD-L1 IC+亚组中均观察到临床活性
- 总符合率分别为64%(22C3)和69%(SP263)，分析一致性低于标准值(< 90%)，且检测方法不等效
  - 22C3 (CPS≥1)和SP263 (IC≥1%)PD-L1检测包括大部分SP142+ (IC≥1%)亚组患者
- 22C3+和SP263+亚组的临床获益受SP142+亚组的影响
  - SP142检测可以识别阿特珠单抗+白蛋白紫杉醇治疗HR点估计值最低及中位PFS和OS最长的患者
- SP142检测方法是已获批的诊断检验，用于识别最有可能从阿特珠单抗+白蛋白紫杉醇获益的患者

KEYNOTE-119：帕博利珠单抗 vs. 单纯化疗治疗晚期三阴性乳腺癌(mTNBC)Ⅲ期研究

BARCELONA 2019 ESMO congress

Organised by: ESMO GOOD SCIENCE BETTER MEDICINE BEST PRACTICE

In partnership with: EACR European Association for Cancer Research

27 SEPT – 1 OCT 2019

Barcelona, Spain

免疫治疗和mTNBC

- 帕博利珠单抗显示抗癌活性和可管理的安全性，尤其在一线治疗[1-3]

研究	人群	ORR	6个月PFS	12个月OS
KEYNOTE-012[1]	既往多次治疗 PD-L1阳性mTNBC	18.5%	24.4%	43.1%
KEYNOTE-086[2]	既往未接受治疗 PD-L1阳性mTNBC	21.4%	27.0%	61.7%
KEYNOTE-086[3]	既往接受治疗 PD-L1阳性mTNBC	5.3%	14.9%	39.8%

- 少数患者接受化疗能得到短期缓解，但存在严重的毒性反应[4-6]

1. Nanda R, et al. J Clin Oncol. 2016; 34: 2460-7. 2. Adams S, et al. Ann Oncol . 2019; 30:405-11. 3. Adams S, et al. Ann Oncol . 2019; 30: 397-404.
4. Carey LA , et al. J Clin Oncol. 2012; 30: 2615-23. 5. Harris LN,et al. Breast cancer Res.2006;8:R66. 6. Staudacher Let al. AnnOncol.2011;22:848-56.

KEYNOTE-119：研究设计(NCT02555657)

患者

- 复发的mTNBC
- 既往接受1或2线系统治疗
- 在最近治疗时或之后发生进展
- 既往接受(新)辅助治疗或晚期接受蒽环类和/或紫杉类治疗
- ECOG PS 0-1

N=600

R

1:1

帕博利珠单抗
200mg q3w 35周期

研究者选择[a]：
卡培他滨、 艾瑞布林、
吉西他滨、长春瑞滨

安全随访(≤90天)
生存随访(每3个月一次)

分层：

- PD-L1肿瘤状态(CPS ≥1 vs. CPS < 1)
- 既往(新)辅助治疗 vs. 新诊断时即为晚期

[a]每种化疗药物的最大注册人数上限为总注册人数的60%
ECOG PS：美国东部肿瘤协作组；mTNBC：晚期三阴性乳腺癌；PD-L1：细胞程式死亡配体1；q3w：每3周一次

KEYNOTE-119：研究终点

主要终点

- PD-L1阳性(CPS≥10)[a]肿瘤患者OS
- PD-L1阳性(CPS≥1)[a]肿瘤患者OS
- 总体患者OS

关键次要终点

- 总体患者PFS
- 总体患者ORR[b]
- 安全性和耐受性

额外次要终点

- 总体患者和PD-L1阳性(CPS≥10或≥1)[a] DCR和DOR

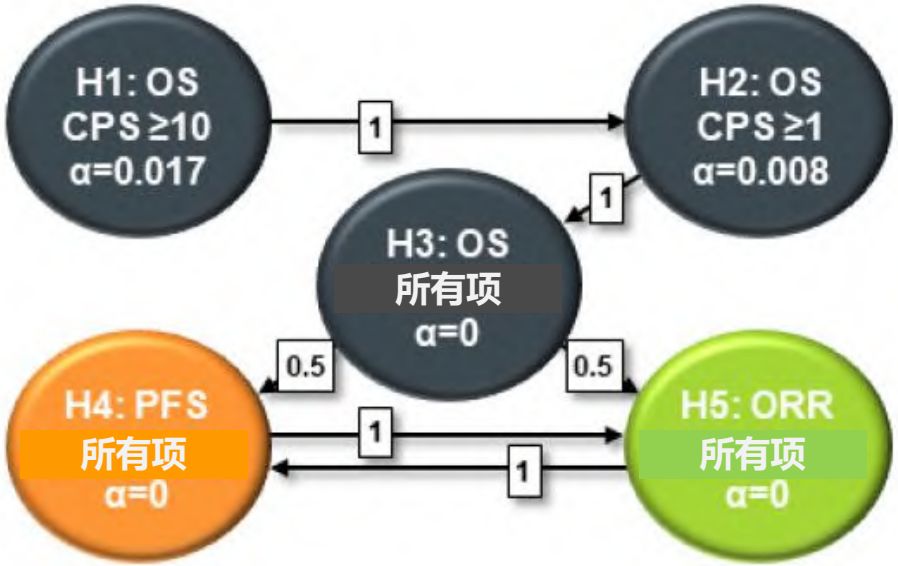
探索性终点

- 用其他CPS节点评估的PD-L1阳性患者的OS、PFS、ORR、DOR

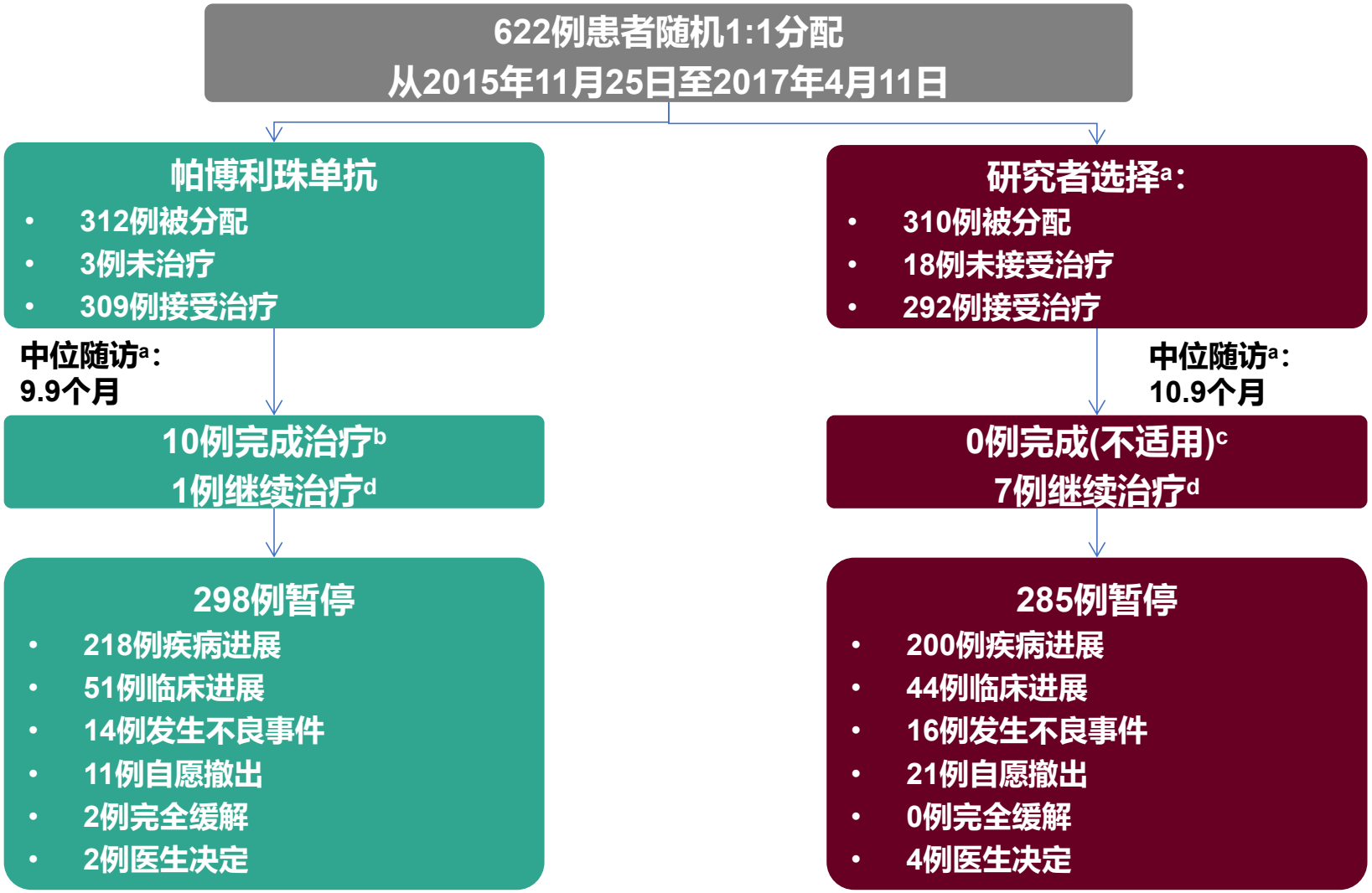
[a]在中心实验室评估，采用PD-L1IHC 22C3 pharmDX 检测，定义为联合阳性评分(CPS)，PD-L1阳性细胞数(肿瘤细胞、淋巴细胞、吞噬细胞)/肿瘤细胞总数×100
[b]通过盲法独立中心评价，采用RECIST v1.1评估

KEYNOTE-119：统计方法

- **计划入组600例患者**
  - 实际入组：622例患者
- **研究总体α：严格控制在单侧α=2.5%**
- **最终分析(由独立数据监控委员会审核)**
  - 评估时间：在完成入组CPD≥1的334例OS事件数后约24个月
  - 目的：评估帕博利珠单抗 vs. 化疗OS优效性
- **帕博利珠单抗 vs. 化疗，仅当CPS≥1的患者表现出OS优势时，所有患者才检测OS优势**

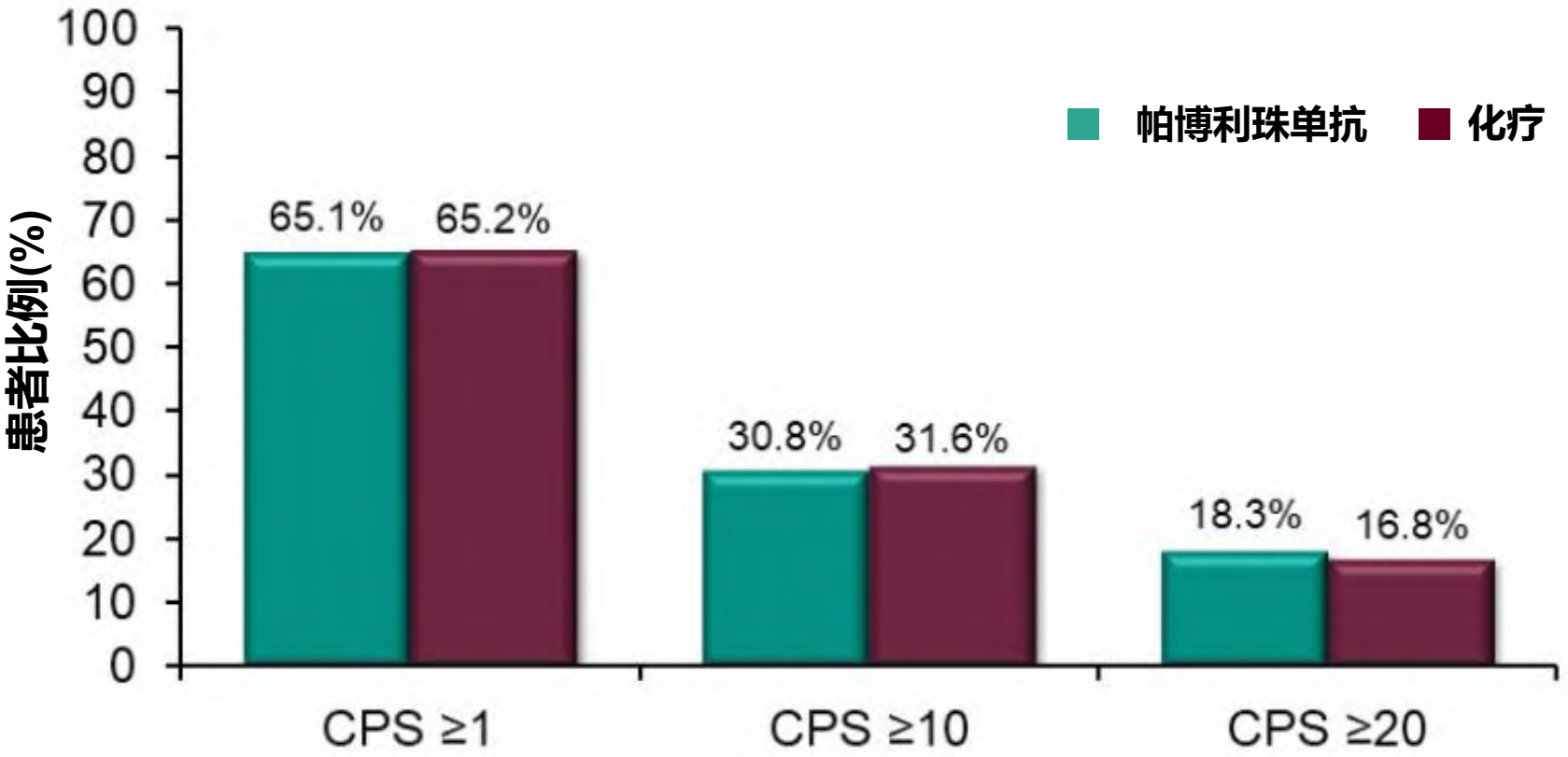


KEYNOTE-119：所有随机患者处理



[a]定义为：从随机化开始至死亡或截止日期2019年4月11日(如果患者存活)
[b]接受35个治疗周期
[c]因化疗周期未受到限制，患者可能无法完成
[d]在生存随访或安全随访数据截止时，患者仍继续治疗

KEYNOTE-119：PD-L1 CPS类别发生率



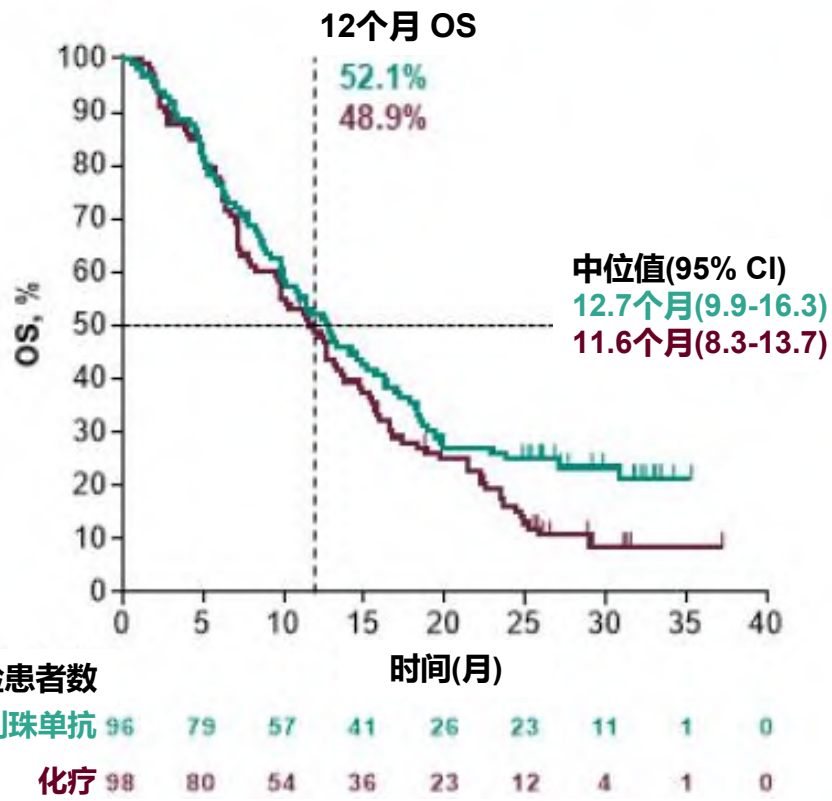
$$CPS=\frac{\text{PD-L1染色细胞(肿瘤细胞、淋巴细胞、吞噬细胞)}}{\text{总肿瘤细胞数}}\times 100$$

截止日期：2019年4月11日

KEYNOTE-119：主要终点 OS

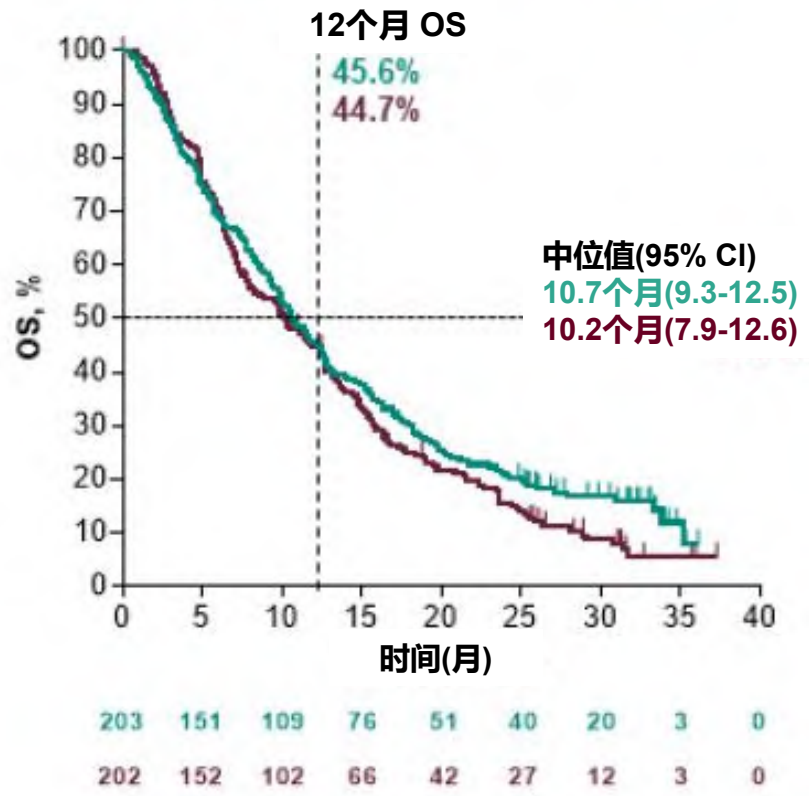
CPS ≥10

	事件数	HR (95% CI)	P
帕博利珠单抗	77.1%	0.78	0.057
化疗	88.8%	(0.57-1.06)	



CPS ≥1

	事件数	HR (95% CI)	P
帕博利珠单抗	84.2%	0.86	0.073
化疗	90.6%	(0.69-1.06)	

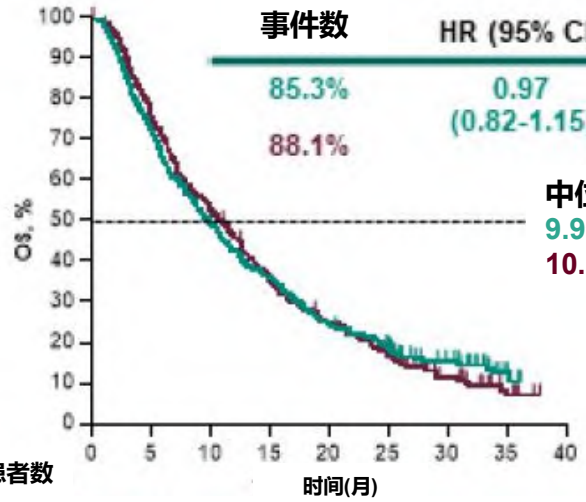


截止日期：2019年4月11日

KEYNOTE-119：PD-L1 CPS亚组OS

ESMO GOOD SCIENCE BETTER MEDICINE BEST PRACTICE

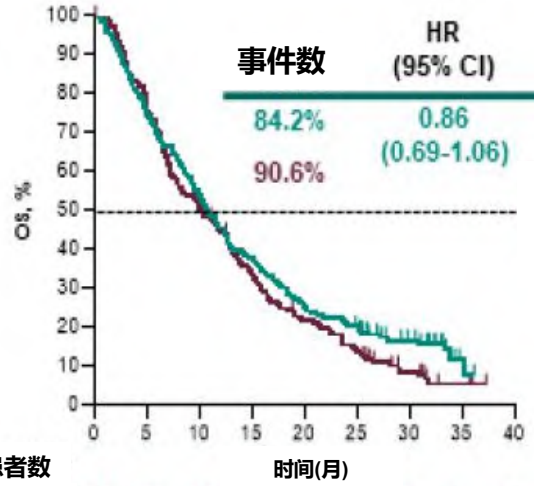
ITT



中位值(95% CI)
9.9个月(8.3-11.4)
10.8个月(9.1-12.6)

风险患者数									
帕博利珠单抗	312	224	164	112	76	67	31	6	0
化疗	310	223	163	108	76	48	21	6	0

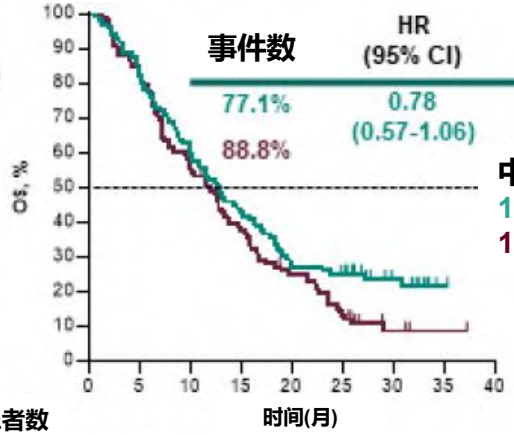
CPS ≥1



中位值(95% CI)
10.7个月(9.3-12.5)
10.2个月(7.9-12.6)

风险患者数									
帕博利珠单抗	203	151	109	76	61	40	20	3	0
化疗	202	152	102	68	42	27	12	3	0

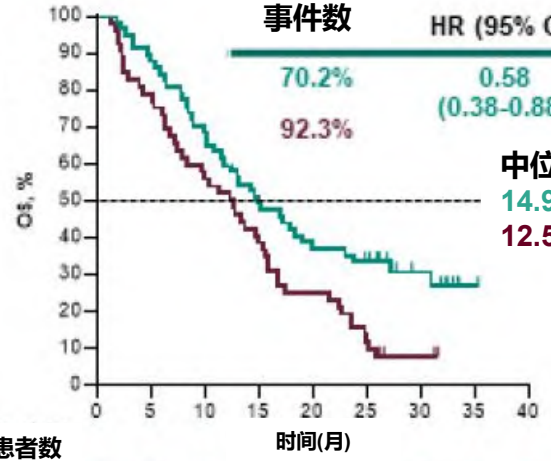
CPS ≥10



中位值(95% CI)
12.7个月(9.3-12.5)
11.6个月(8.3-13.7)

风险患者数									
帕博利珠单抗	96	79	67	41	28	23	11	1	0
化疗	98	80	64	36	23	12	4	1	0

CPS ≥20



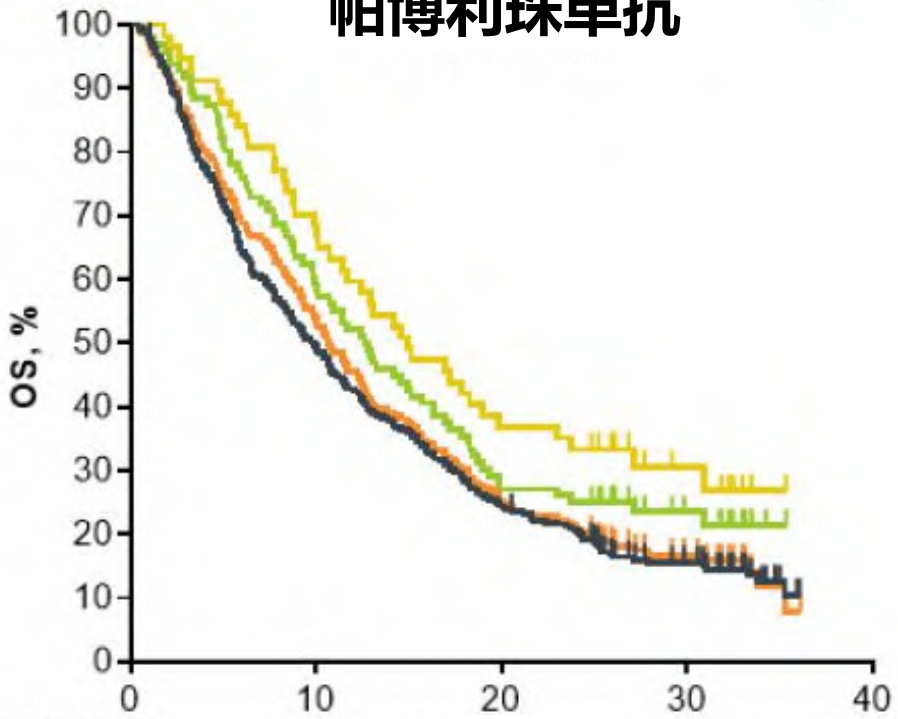
中位值(95% CI)
14.9个月(10.7-19.8)
12.5个月(7.3-15.4)

风险患者数									
帕博利珠单抗	67	60	30	28	21	18	8	1	0
化疗	52	41	29	20	13	6	2	0	0

在ITT人群中CPS≥1和CPS≥10人群OS为主要终点； CPS≥20人群OS为探索性终点
截止日期为2019年4月11日

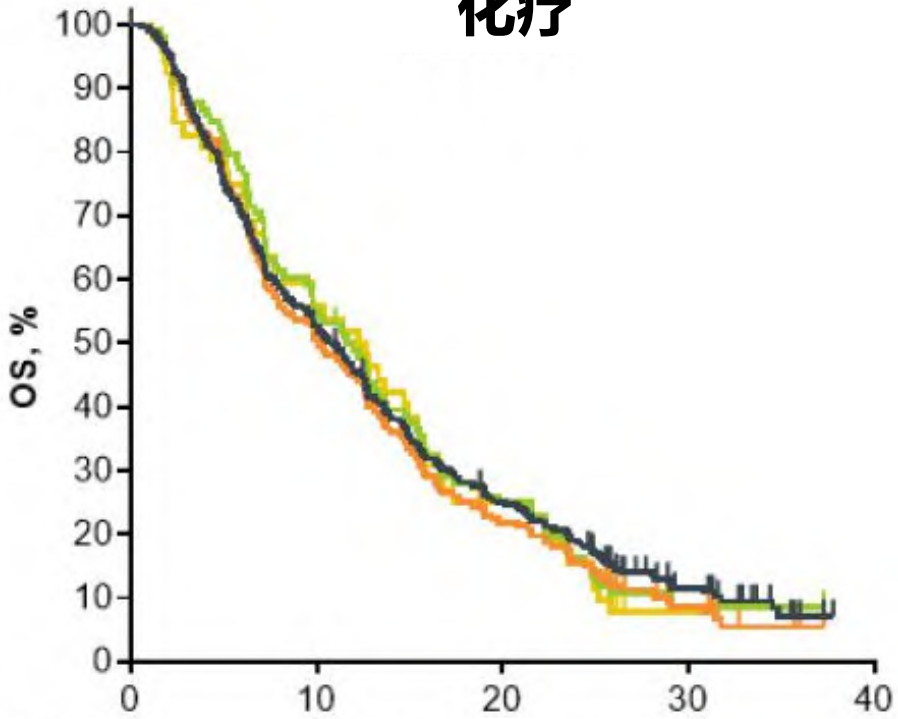
KEYNOTE-119：PD-L1 CPS亚组OS

帕博利珠单抗



风险患者数					
总体	312	154	76	31	0
CPS ≥1	203	109	51	20	0
CPS ≥10	96	57	26	11	0
CPS ≥20	57	39	21	8	0

化疗

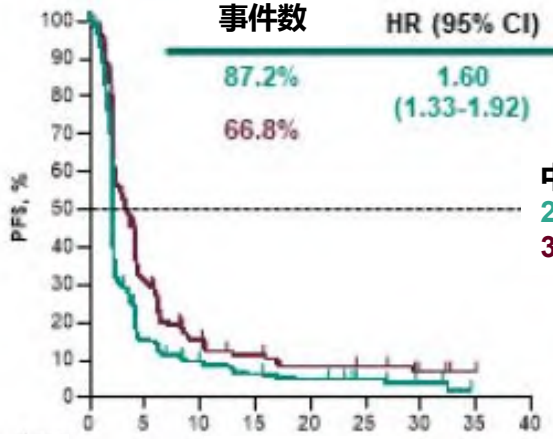


风险患者数					
总体	310	163	75	21	0
CPS ≥1	202	102	42	12	0
CPS ≥10	98	54	23	4	0
CPS ≥20	52	29	13	2	0

截止日期为2019年4月11日

KEYNOTE-119： PD-L1 CPS亚组PFS (RECIST v 1.1,BICR)

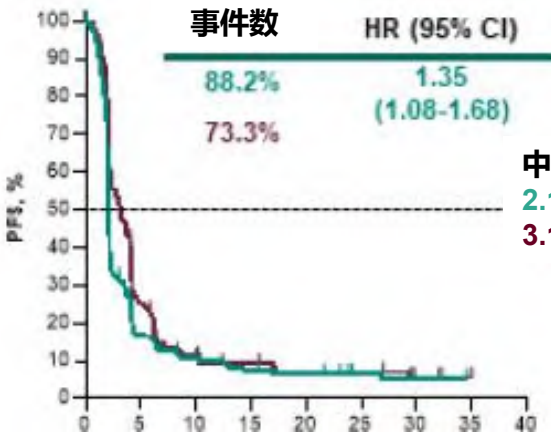
ITT



中位值(95% CI)
2.1个月(2.0-2.1)
3.3个月(2.7-4.0)

风险患者数									
帕博利珠单抗	312	40	21	14	10	6	3	0	0
化疗	310	63	21	12	8	7	3	1	0

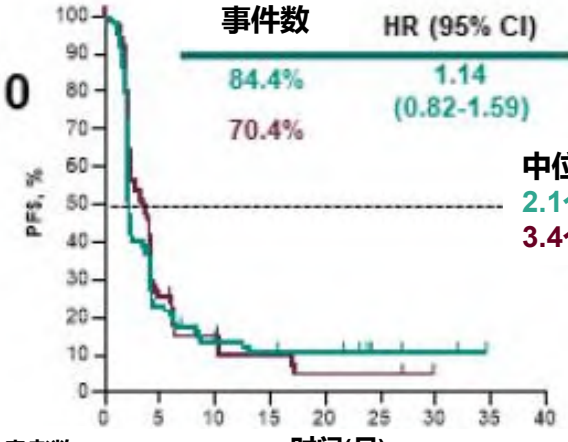
CPS ≥1



中位值(95% CI)
2.1个月(2.0-2.1)
3.1个月(2.3-4.0)

风险患者数									
帕博利珠单抗	203	30	16	11	9	6	2	0	0
化疗	202	37	15	9	6	6	2	1	0

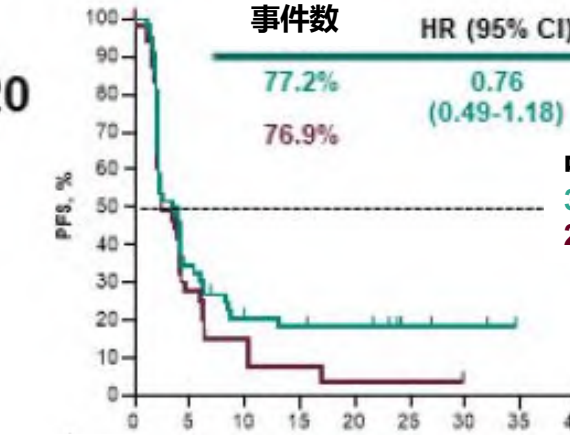
CPS ≥10



中位值(95% CI)
2.1个月(2.0-2.5)
3.4个月(2.3-4.1)

风险患者数									
帕博利珠单抗	96	20	10	8	7	3	2	0	0
化疗	98	18	7	4	2	2	0	0	0

CPS ≥20

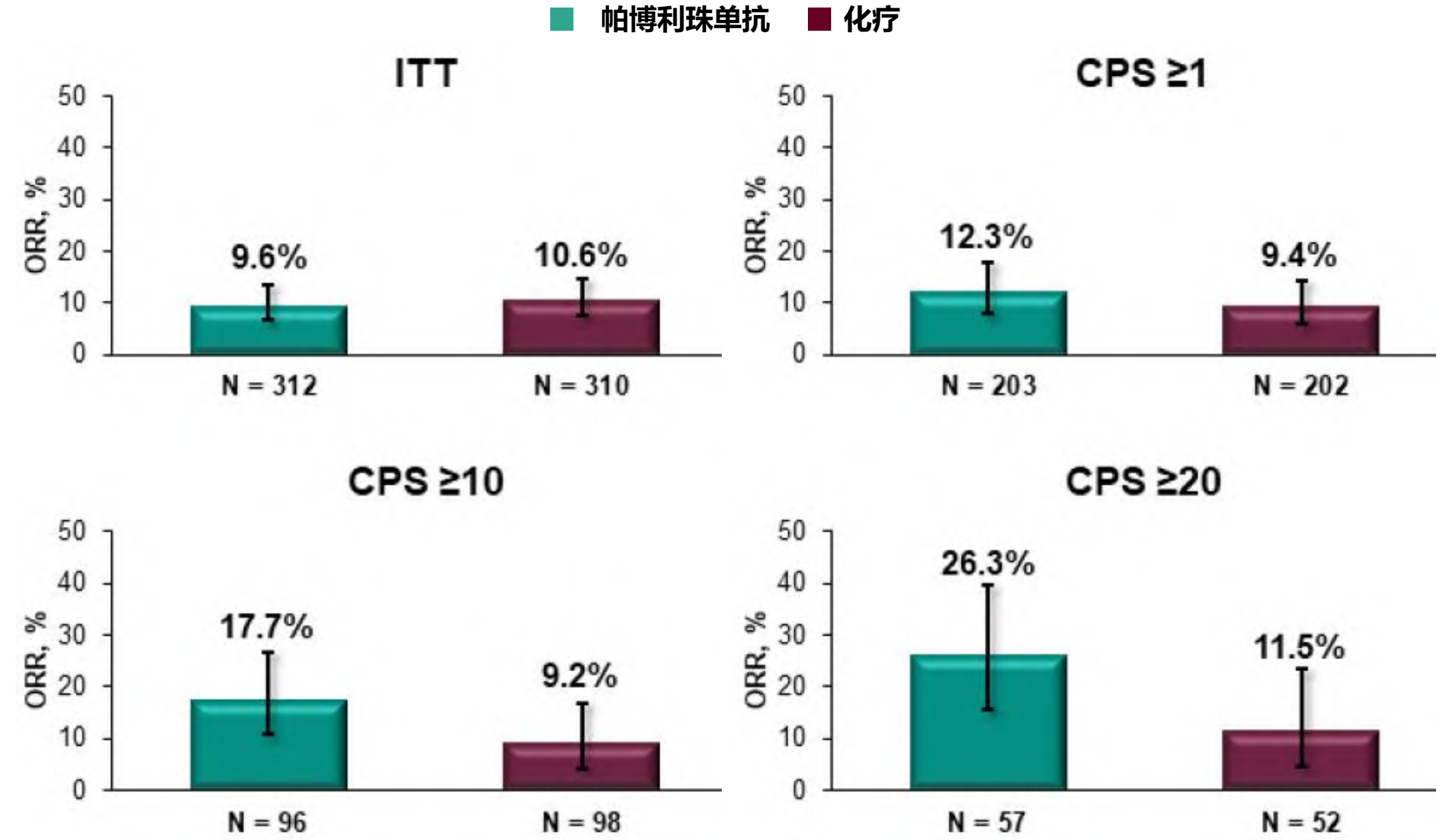


中位值(95% CI)
3.4个月(2.1-4.2)
2.4个月(2.1-4.1)

风险患者数									
帕博利珠单抗	67	18	9	8	7	3	2	0	0
化疗	62	11	4	2	1	1	0	0	0

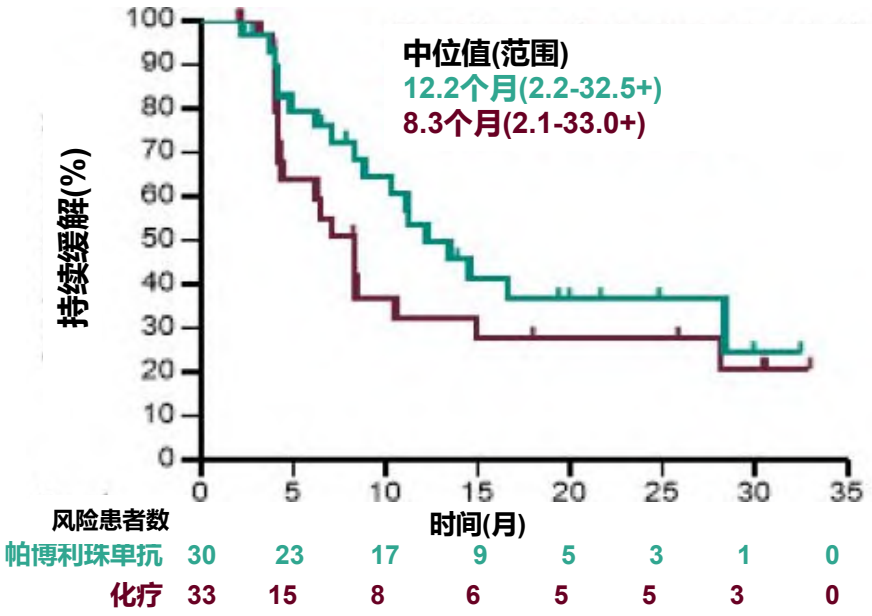
在ITT人群中CPS≥1和CPS≥10患者PFS为次要终点； CPS≥20患者PFS为探索性终点；BICR：盲法独立中心评价
截止日期为2019年4月11日

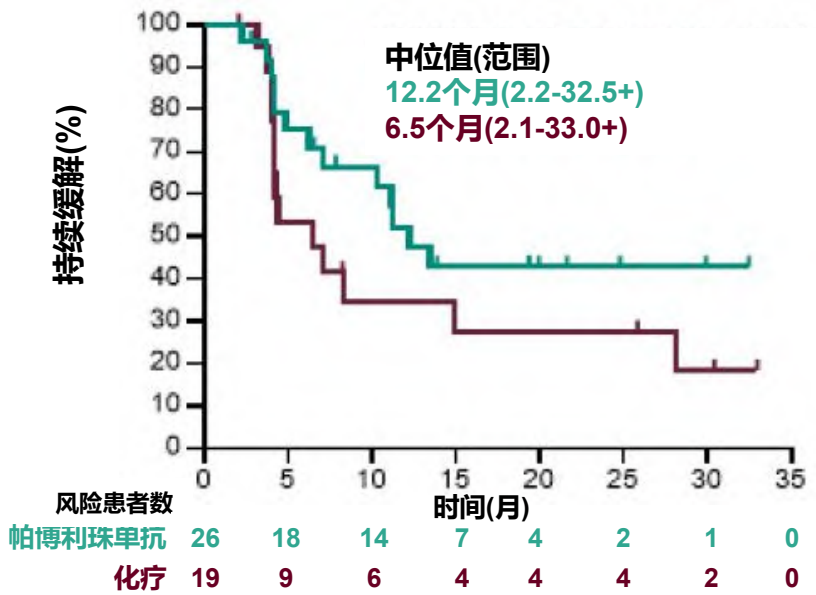
KEYNOTE-119：ORR(RECIST v 1.1,BICR)

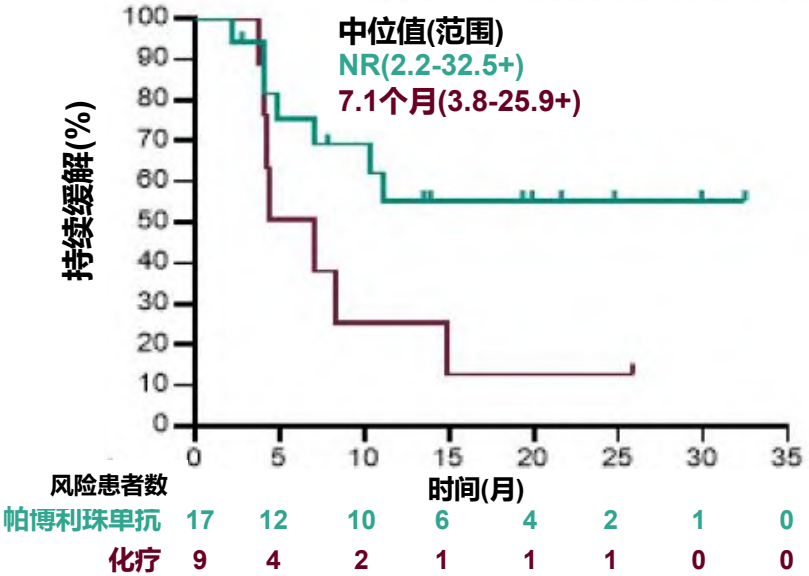


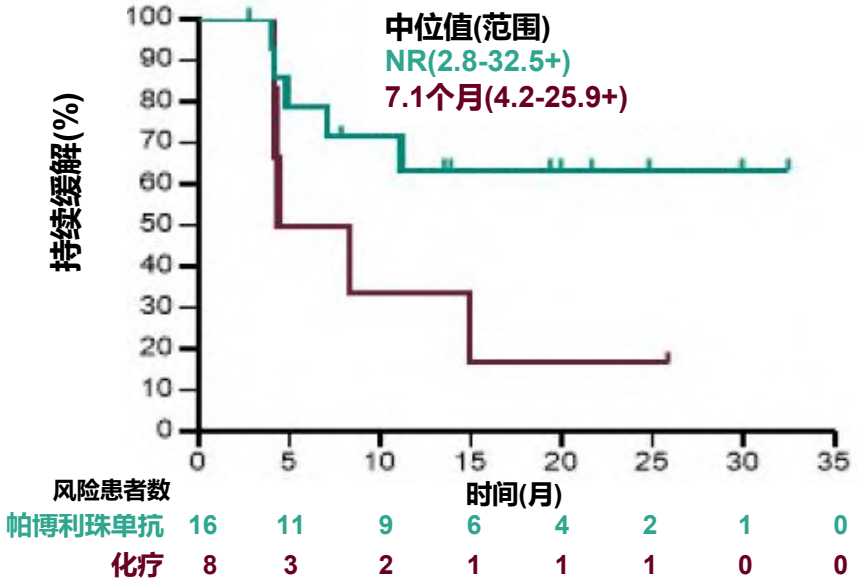
在ITT人群中CPS≥1和CPS≥10患者ORR为次要终点； CPS≥20患者ORR为探索性终点；BICR：盲法独立中心评价
截止日期为2019年4月11日

KEYNOTE-119：PD-L1 CPS亚组DoR









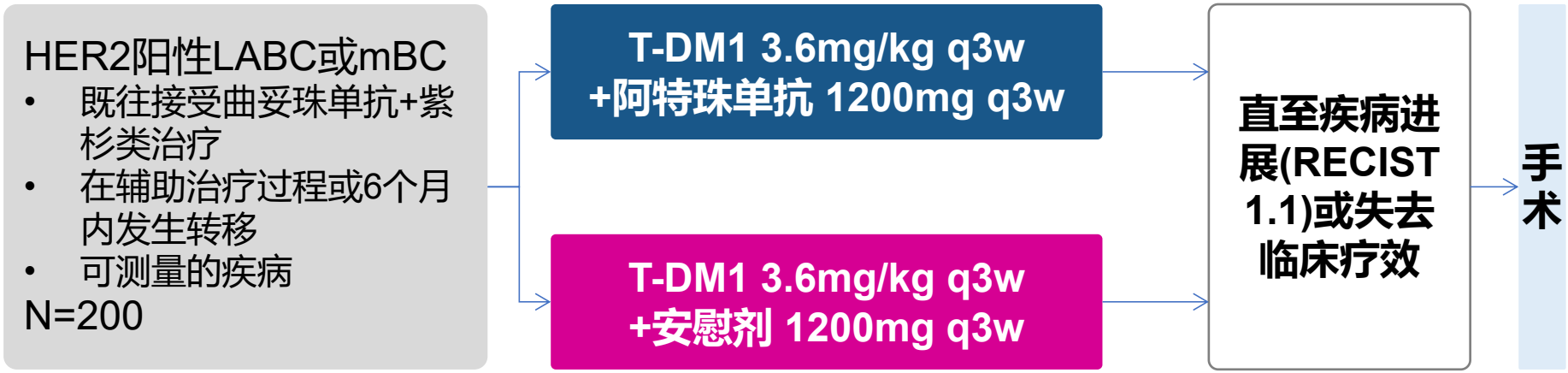
通过盲法、独立中心放射性评价，采用RECLST v1.1评估缓解情况；截止日期为2019年4月11日

总结

- **帕博利珠单抗 vs. 化学治疗作为2/3线治疗mTNBC，未显著改善OS**
- **帕博利珠单抗随着PD-L1表达率的增加，显示出清晰的提高疗效的趋势**
  - 在ITT、CPS≥1、≥10、≥20人群中：
  - ✓ OS HR：分别为0.96、0.86、0.78、0.58
  - ✓ PFS HR：分别为1.60、1.35、1.14、0.76
  - ✓ ORR：9.6% vs. 10.6%、12.3% vs. 9.4%、17.7% vs. 9.2%、26.3% vs. 11.5%
- **帕博利珠单抗 vs. 化疗缓解持续的时间更长**
- **帕博利珠单抗单药更耐受**
  - 和化疗相比，任意级别和3-5级不良事件发生率低
  - 和化疗相比，导致暂停或剂量调整发生率低
  - 帕博利珠单抗 vs. 化疗安全与预期一致

KATE2研究OS结果：PD-L1抑制剂阿特珠单抗+T-DM1 vs. 安慰剂+ T-DM1治疗既往接受过治疗的HER2阳性晚期乳腺癌 II 期研究

KATE2：研究设计
ITT人群的疗效终点



分层因素：
- 肿瘤PD-L1状态(IC0[<1%] vs. IC1/2/3[≥1%])[a]
- 地域(西欧 vs. 北美 vs. 其他地区)
- 肝转移(是 vs. 否)

[a]使用VENTANA SP142.

初次分析截止日期:2017年12月11日
OS分析数据截止日期:2018年12月11日

主要终点：
- 研究者评估的PFS

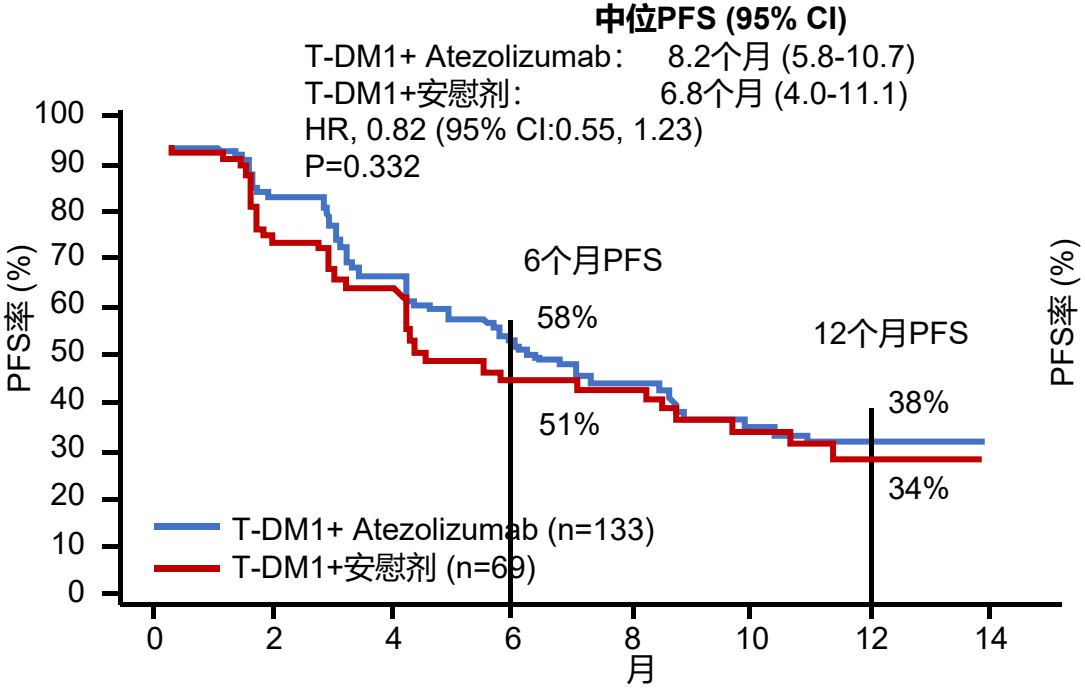
次要终点：
- OS
- ORR
- DoR

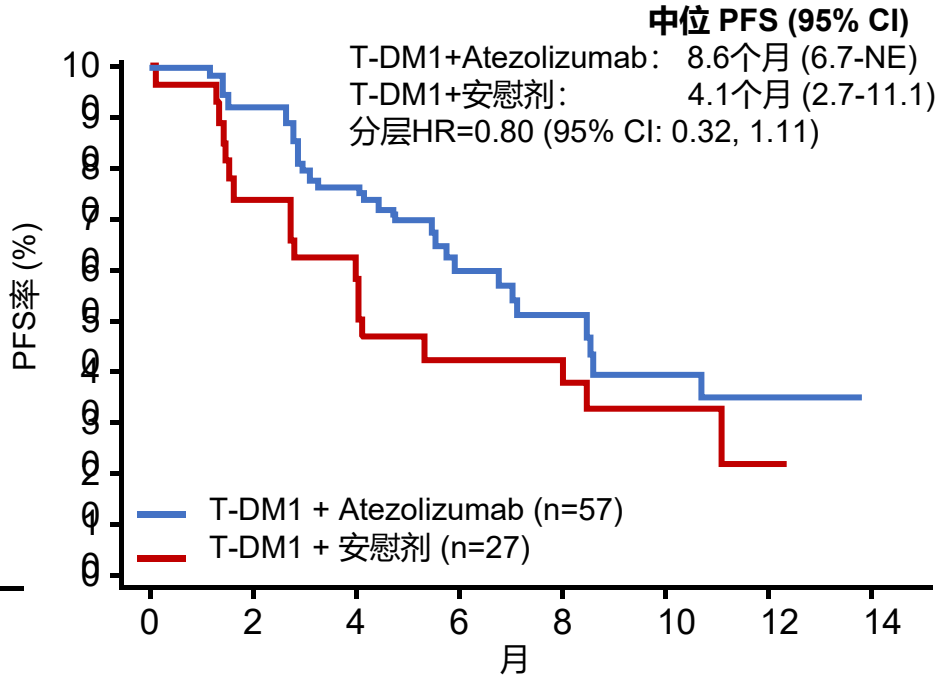
探索性终点：
- PD-L1阳性患者PFS
- 探索性生物标记物(PD-L1、PIK3CA突变状态、HER2表达、免疫相关[TILs、CD8 IHC表达])

IC：肿瘤浸润免疫细胞；IHC：免疫组化学；ITT：意向性治疗；LABC：局部晚期乳腺癌；mBC：转移性乳腺癌；OS：总生存期；PD：疾病进展；PFS：无进展生存期；TILs：肿瘤浸润淋巴细胞；ORR：客观缓解率；DoR：缓解持续时间

主要研究终点：PFS

- **在ITT人群中，在T-DM1方案中加用Atezolizumab无法取得有意义的PFS获益**
- **PD-L1+亚组中，Atezolizumab+T-DM1组的PFS数值优于Atezolizumab+安慰剂组**

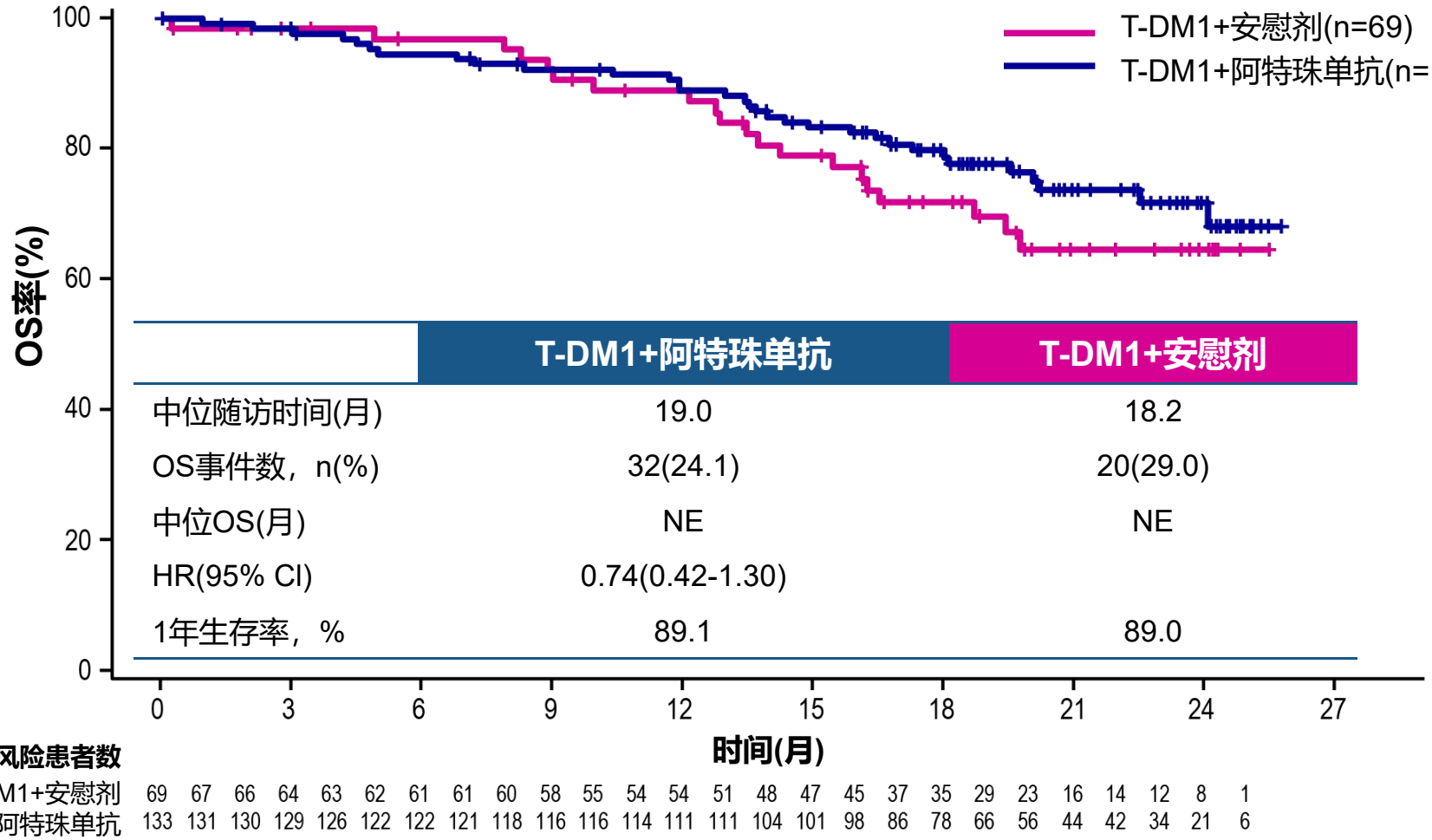




数据截止日期：2017年12月11日。PFS事件患者：T-DM1 + atezolizumab, 68 (51%)；T-DM1 + 安慰剂, 39 (57%).

Emens LA, et al. 2018 SABCS Abstract PD3-01.

KATE2：ITT人群OS



	T-DM1+阿特珠单抗	T-DM1+安慰剂
中位随访时间(月)	19.0	18.2
OS事件数，n(%)	32(24.1)	20(29.0)
中位OS(月)	NE	NE
HR(95% CI)	0.74(0.42-1.30)	
1年生存率，%	89.1	89.0

风险患者数

T-DM1+安慰剂	69	67	66	64	63	62	61	61	60	58	55	54	54	51	48	47	45	37	35	29	23	16	14	12	8	1
T-DM1+阿特珠单抗	133	131	130	129	126	122	122	121	118	116	116	114	111	111	104	101	98	86	78	66	56	44	42	34	21	6

- 报告的52例OS事件中，两组均未达到OS中值
- 相组1年OS率相似

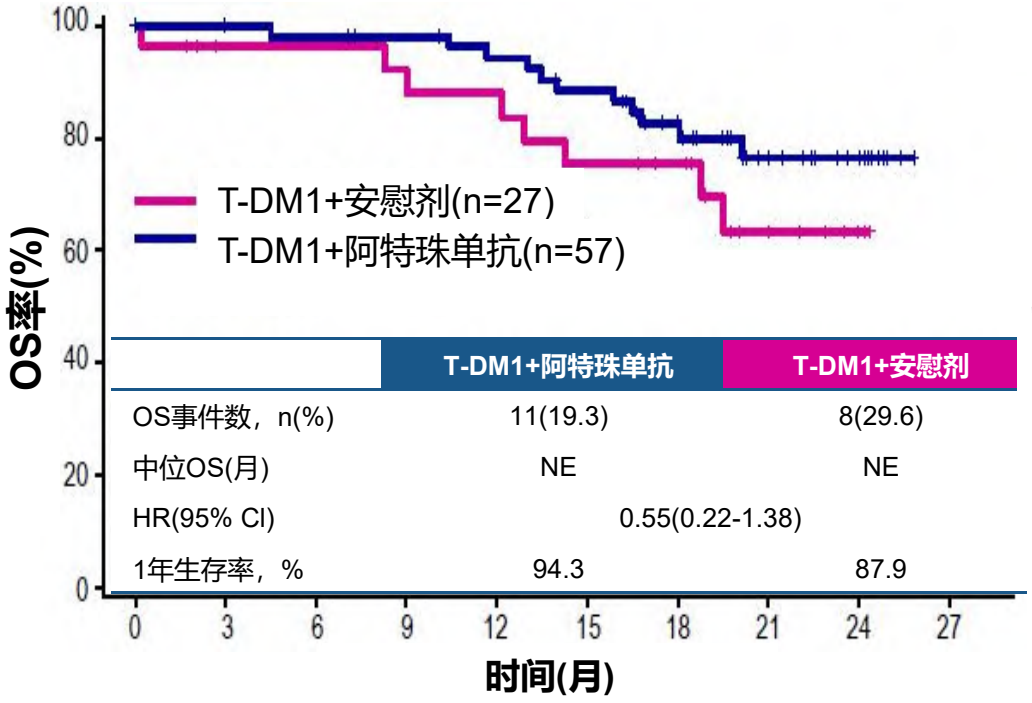
截止日期为2018年12月11日

CI：置信区间；HR：风险比；NE：未评估；ITT：意向性治疗；OS：总生存期；T-DM1：曲妥珠单抗抗体-药物偶联物

KATE2：PD-L1阳性和阴性亚组OS

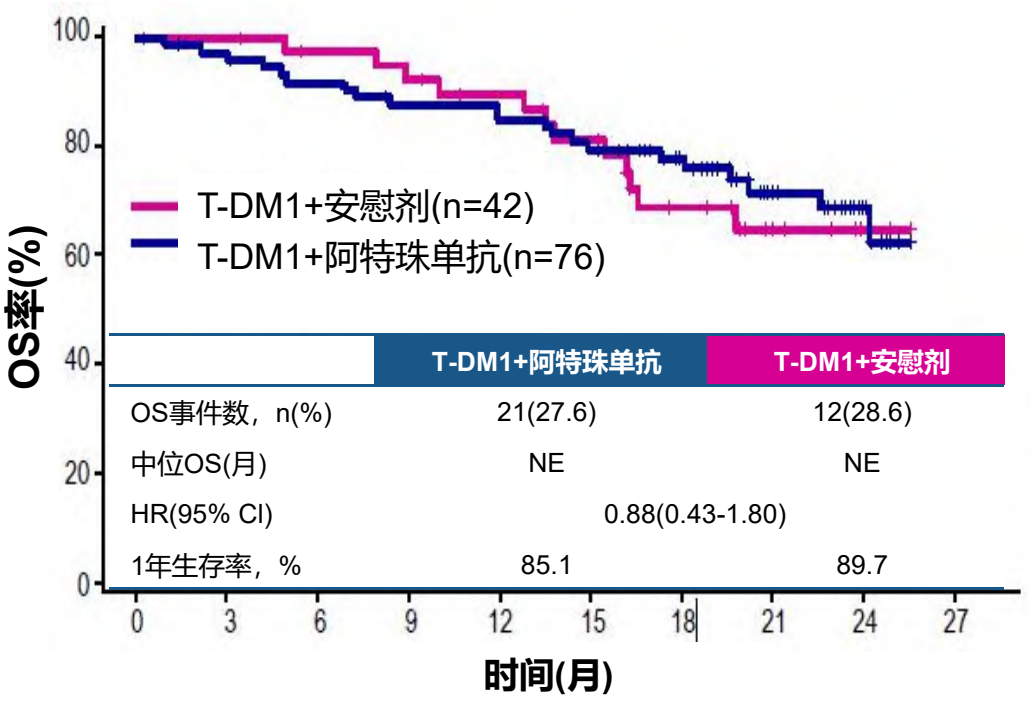
- PD-L1 IC阳性亚组中，阿特珠单抗+T-DM1组1年OS率高于安慰剂+T-DM1组

PD-L1 IC阳性亚组(IC 1/2/3)OS



	T-DM1+阿特珠单抗	T-DM1+安慰剂
OS事件数，n(%)	11(19.3)	8(29.6)
中位OS(月)	NE	NE
HR(95% CI)	0.55(0.22-1.38)	
1年生存率，%	94.3	87.9

PD-L1 IC阴性亚组(IC 0)OS



	T-DM1+阿特珠单抗	T-DM1+安慰剂
OS事件数，n(%)	21(27.6)	12(28.6)
中位OS(月)	NE	NE
HR(95% CI)	0.88(0.43-1.80)	
1年生存率，%	85.1	89.7

处于危险患者数需要添加到每个图底部

CI：置信区间；HR：风险比；NE：未评估；ITT：意向性治疗；OS：总生存期

截止日期为2018年12月11日

KATE2：总结与讨论

- 在第二次计划OS分析中(2018年12月)，**OS数值更倾向于T-DM1+阿特珠单抗组**，分层HR(95%CI)=0.74(0.42-1.30)，生存曲线在1年后出现分离
- 总体，**T-DM1+阿特珠单抗**联合用药安全性与每种药物已知**安全性一致**
- 基于这些结果，有必要进一步研究HER2靶向药物联合阿特珠单抗治疗既往接受过治疗的HER2阳性PD-L1 IC+晚期乳腺癌

HR：风险比；OS：总生存期；ITIL：肿瘤浸润细胞；T-DM1：曲妥珠单抗抗体-药物偶联物

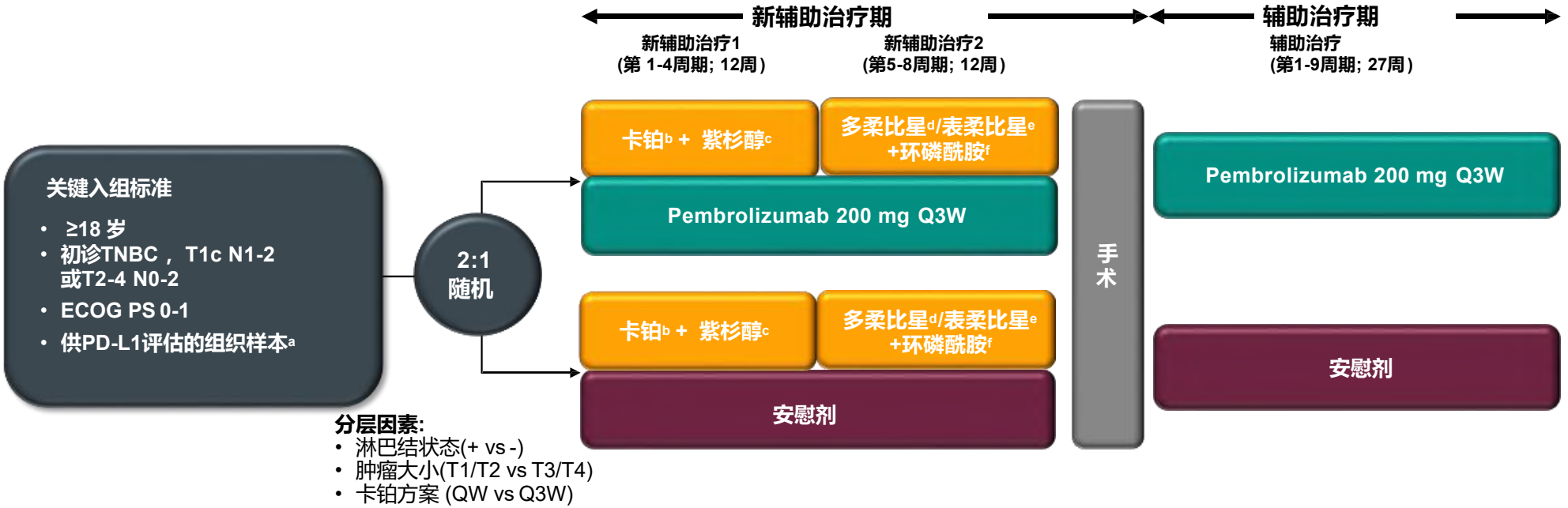
KEYNOTE-522 :Pembrolizumab 联合化疗vs安慰剂联合化疗作为新辅助治疗序贯Pembrolizumab vs安慰剂辅助治疗早期三阴性乳腺癌 (TNBC)的III期研究

Peter Schmid, Javier Cortes, Rebecca Dent, Lajos Pusztai, Heather McArthur, Sherko Kümmel, Jonas Bergh, Carsten Denkert, Yeon Hee Park, Rina Hui, Nadia Harbeck, Masato Takahashi, Theodoros Foukakis, Peter A. Fasching, Fatima Cardoso, Liyi Jia, Vassiliki Karantza,

Jing Zhao, Gursel Aktan, Joyce O'Shaughnessy

LBA8_PR

KEYNOTE-522 研究设计(NCT03036488)

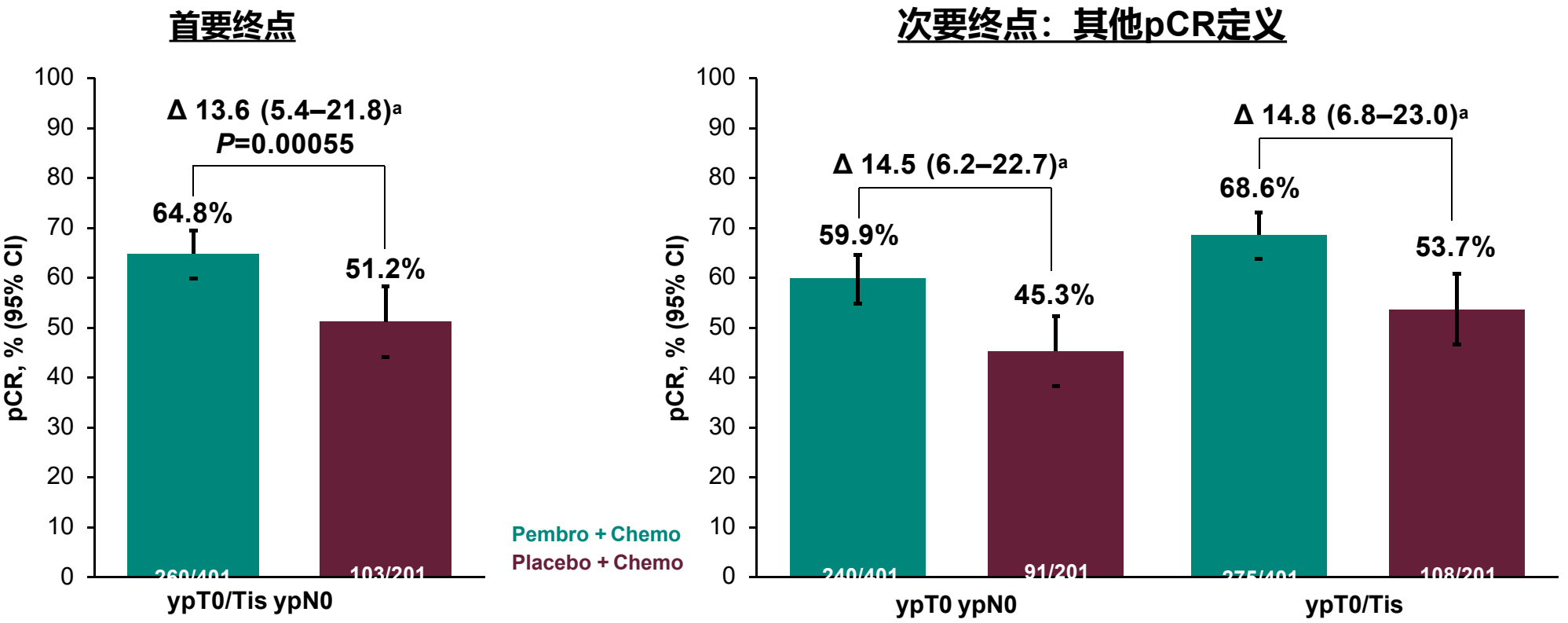


新辅助治疗期: 从首次新辅助治疗开始到预先设定的手术后结束 (包括治疗后)

辅助治疗期: 从首次辅助治疗开始，包括指定的放疗 (包括治疗后)

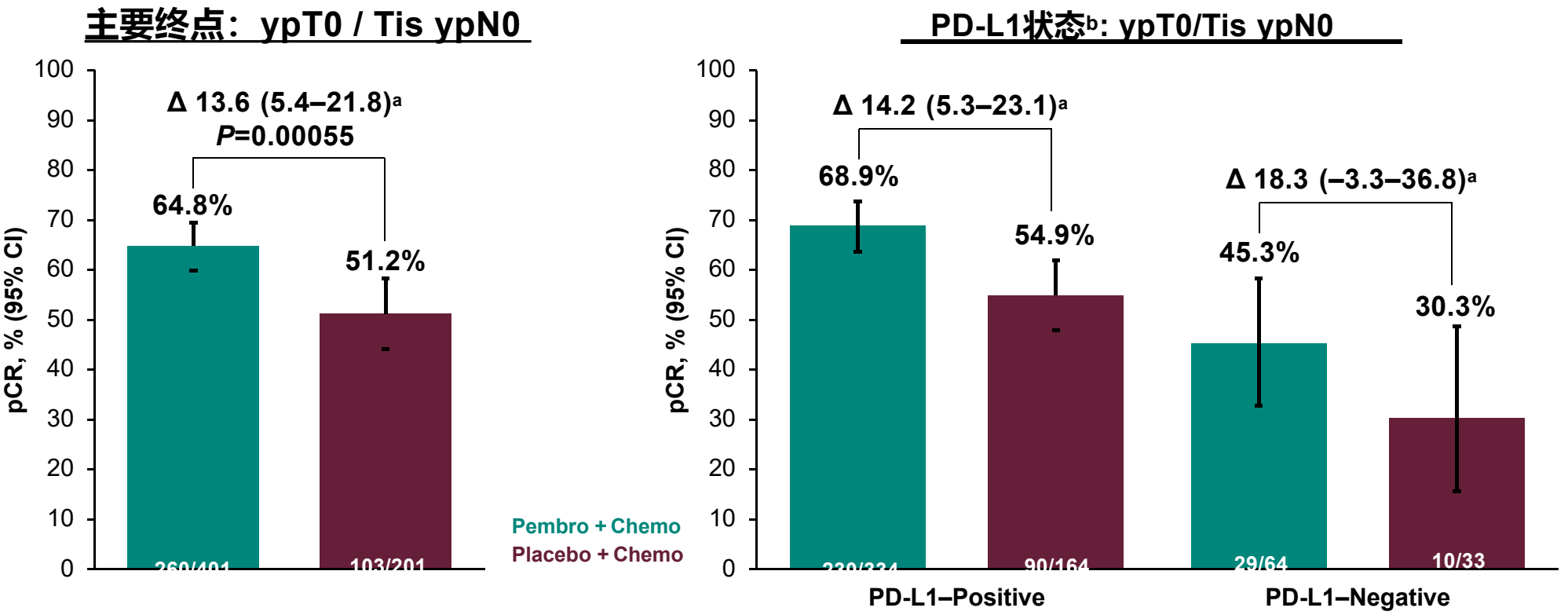
[a]原发肿瘤中必须包含至少2个独立的肿瘤组织样本
[b]卡铂，AUC 5 Q3W或 AUC 1.5 QW.
[c]紫杉醇，80 mg/m² QW.
[d]多柔比星，60 mg/m² Q3W.
[e]表柔比星，90 mg/m² Q3W.
[f]环磷酰胺， 600 mg/m² Q3W.

IA1的病理完全缓解



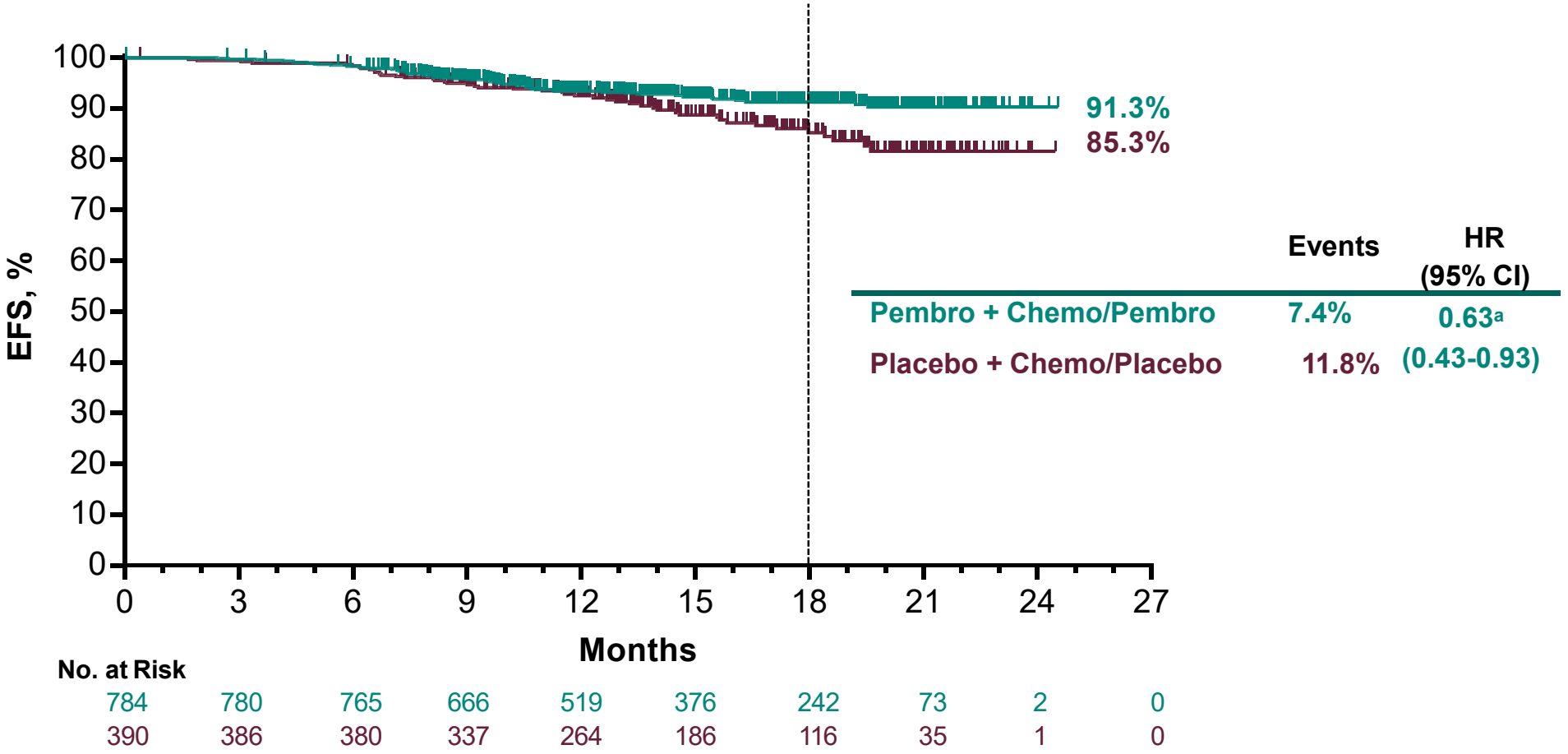
[a]Estimated treatment difference based on Miettinen & Nurminen method stratified by randomization stratification factors.
Data cutoff date: September 24, 2018.

IA1的病理完全缓解



[a]Estimated treatment difference based on Miettinen & Nurminen method stratified by randomization stratification factors. [b]PD-L1 assessed at a central laboratory using the PD-L1 IHC 22C3 pharmDx assay and measured using the combined positive score (CPS; number of PD-L1–positive tumor cells, lymphocytes, and macrophages divided by total number of tumor cells x 100); PD-L1–positive = CPS ≥1. Data cutoff date: September 24, 2018.

IA2的无事件生存



[a]Prespecified *P* value boundary of 0.000051 not reached at this analysis (the first interim analysis of EFS).
Hazard ratio (CI) analyzed based on a Cox regression model with treatment as a covariate stratified by the randomization stra tification factors. Data cutoff April 24, 2019.

结论

- KEYNOTE-522是pembrolizumab 治疗早期三阴性乳腺癌（TNBC）新辅助/辅助方案中的第一项前瞻性、随机、安慰剂对照的III期临床试验
- 在含铂新辅助化疗方案的基础上联合pembrolizumab 将pCR (ypT0/Tis ypN0)提高了13.6个百分点，具有统计学意义和临床意义(P=0.00055)
  - pCR 定义为 ypT0 ypN0 或 ypT0/Tis的情况下获益一致
  - Pembrolizumab 获益与 PD-L1状态不相关
- 在目前这个早期的时间节点来看，pembrolizumab组的EFS趋势良好 (HR 0.63)
- 安全性与各治疗药物已知的数据一致，长期的安全性随访仍在进行

主要内容

- 肿瘤免疫治疗概况
- 乳腺癌免疫治疗临床研究进展
- 免疫治疗不良反应
- 乳腺癌免疫治疗的展望

I-O治疗与化疗、靶向治疗的机制不同，导致的不良反应谱不同

化疗

靶向
快速分裂肿瘤细胞和正常细胞

副反应
由于治疗的非特异性
导致AE多样性

I-O治疗

靶向
免疫系统

副反应
免疫系统激活导致独特的AE

靶向治疗

靶向
驱动肿瘤生长的特异性分子

副反应
反应靶向治疗的特性

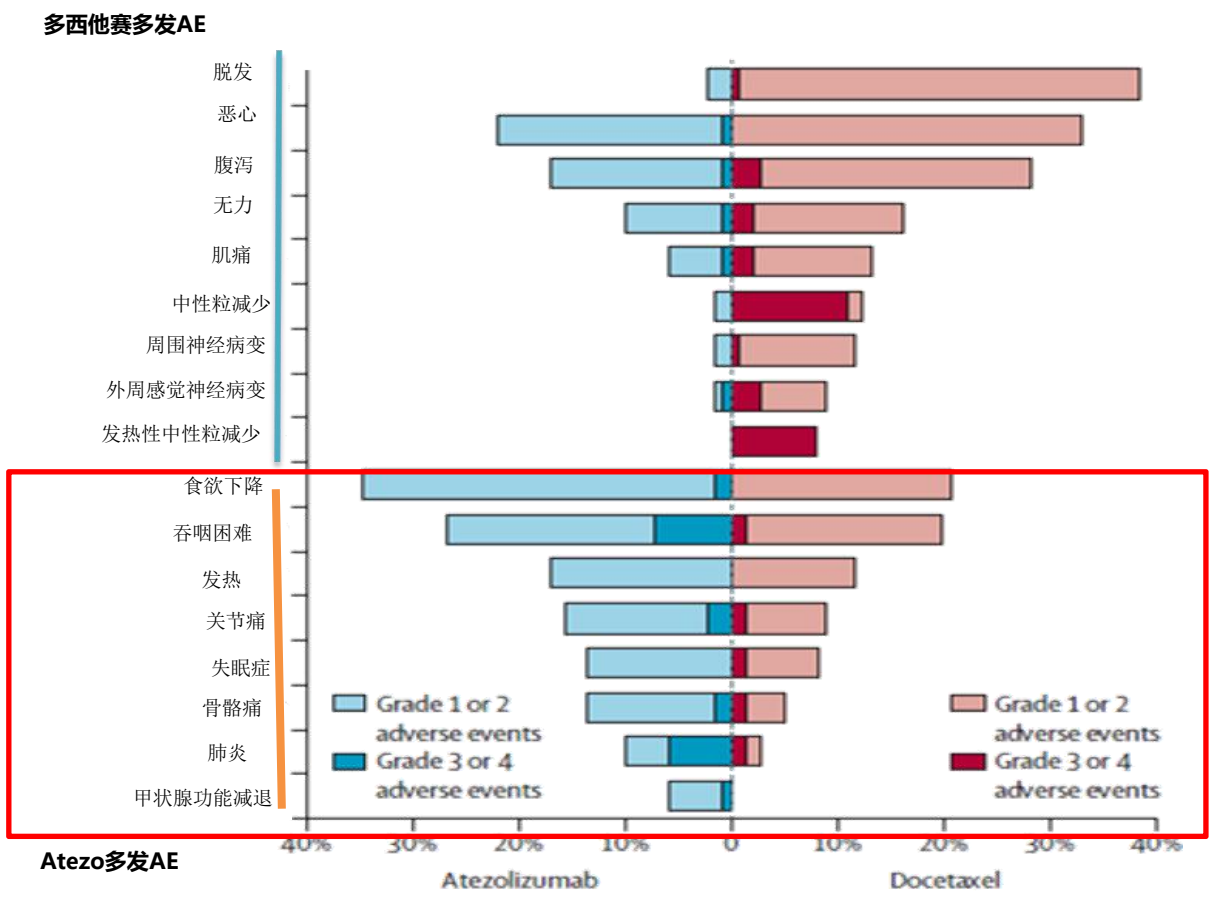
疗效特征不同，不同AEs谱

I-O治疗呈现出来的某些AEs或许类似与其它治疗模式

但是 相似的AEs或许有着不同机制
例如：腹泻/肠炎，疲劳，皮疹/瘙痒,内分泌

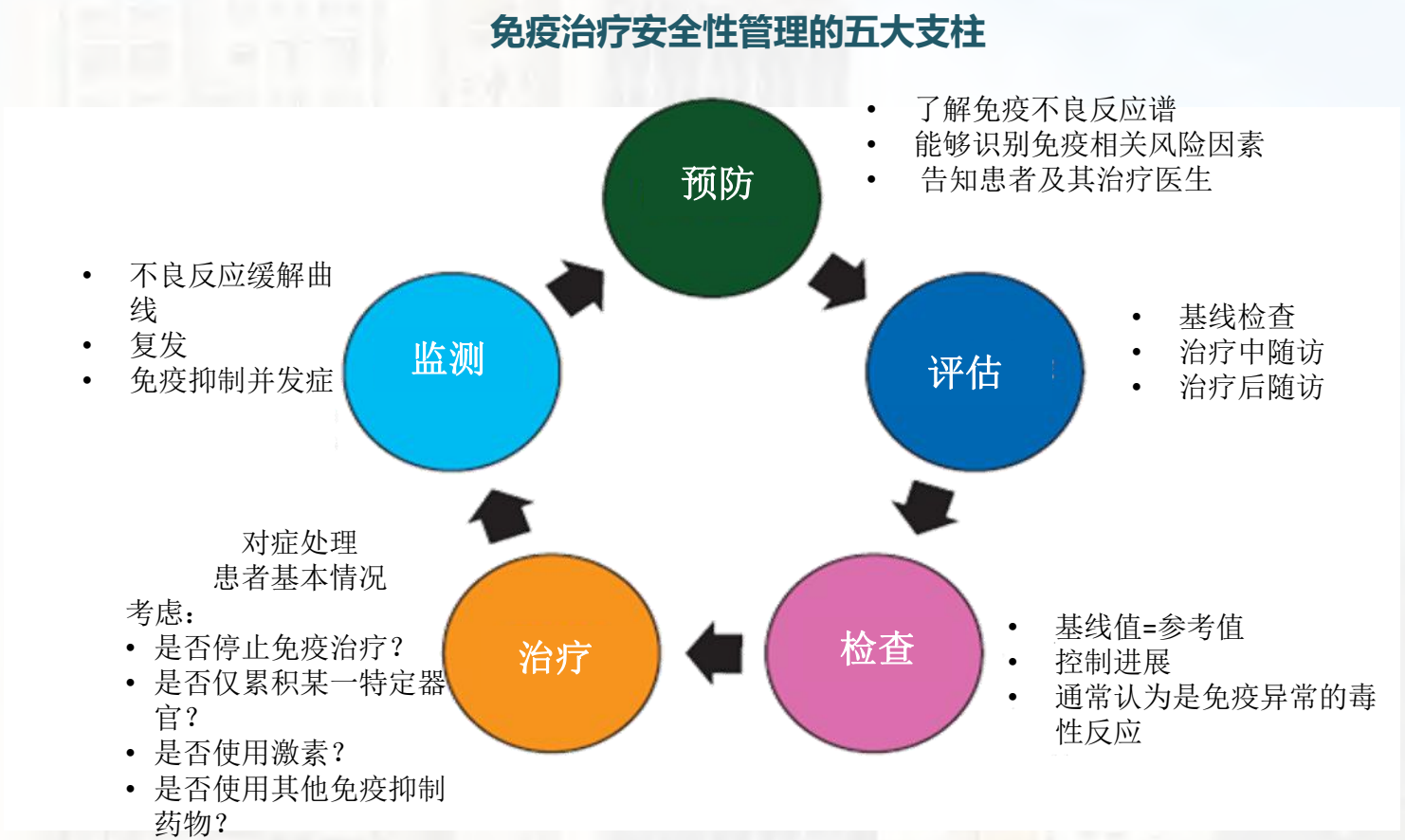
I-O需要不同的管理办法

irAEs与传统化疗的毒性谱不同



Louis Fehrenbacher,et al. Lancet 2016; 387: 1837–46

irAE早期诊断及适当管理对I-O治疗至关重要



Ann Oncol. 2016 Apr;27(4):559-74

76

irAEs的处理原则

CTCAEs*严重程度分级	患者护理级别	激素	其他免疫抑制剂	免疫治疗及后续应用
1	非卧床	不推荐	不推荐	继续
2	非卧床	局部激素或全身激素治疗 口服 0.5-1mg/kg/d	不推荐	暂时停用**
3	住院治疗	全身激素治疗 口服或静脉使用 1-2mg/kg/d	在激素治疗3-5天后症状未能缓解的患者可考虑在专科医生指导下使用	停用，基于患者的风险/获益比讨论是否恢复免疫治疗
4	住院治疗 考虑ICU	全身激素治疗 静脉使用 甲基强的松龙1-2mg/kg/d，连续3天，后逐渐减量至1mg/kg/d	在激素治疗3-5天后症状未能缓解的患者可考虑在专科医生指导下使用	永久停用

*CTCAEs(common terminology criteria for adverse events): AEs常用标准术语
*如仅表现为皮肤或内分泌症状，免疫治疗可继续

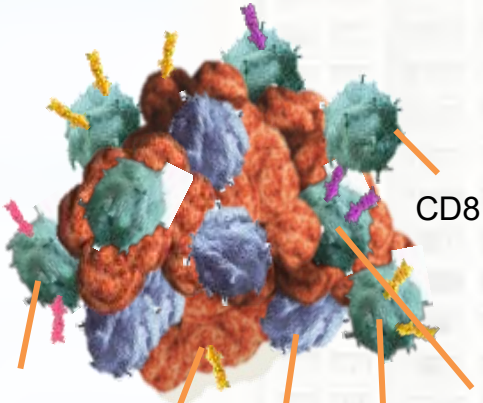
大多数irAEs
可以通过暂停给药±皮质类固醇激素得以控制，且可以逆转

S. Champiat, et al. Annals of Oncology.2016; 27 (4): 559-574

主要内容

- 肿瘤免疫治疗概况
- 乳腺癌免疫治疗临床研究进展
- 免疫治疗不良反应
- 乳腺癌免疫治疗的展望

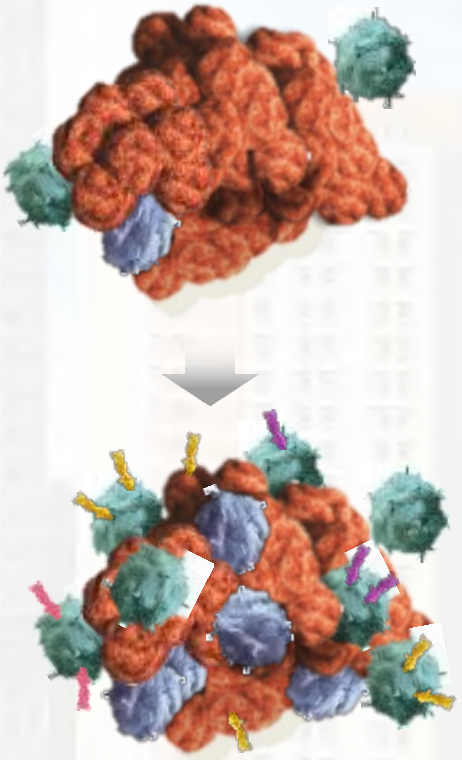
如何提高疗效？ 联合治疗：“冷肿瘤”转变为“热肿瘤”



免疫原性肿瘤微环境

PD-1/PD-L1抑制剂**单药治疗**

持久临床的获益



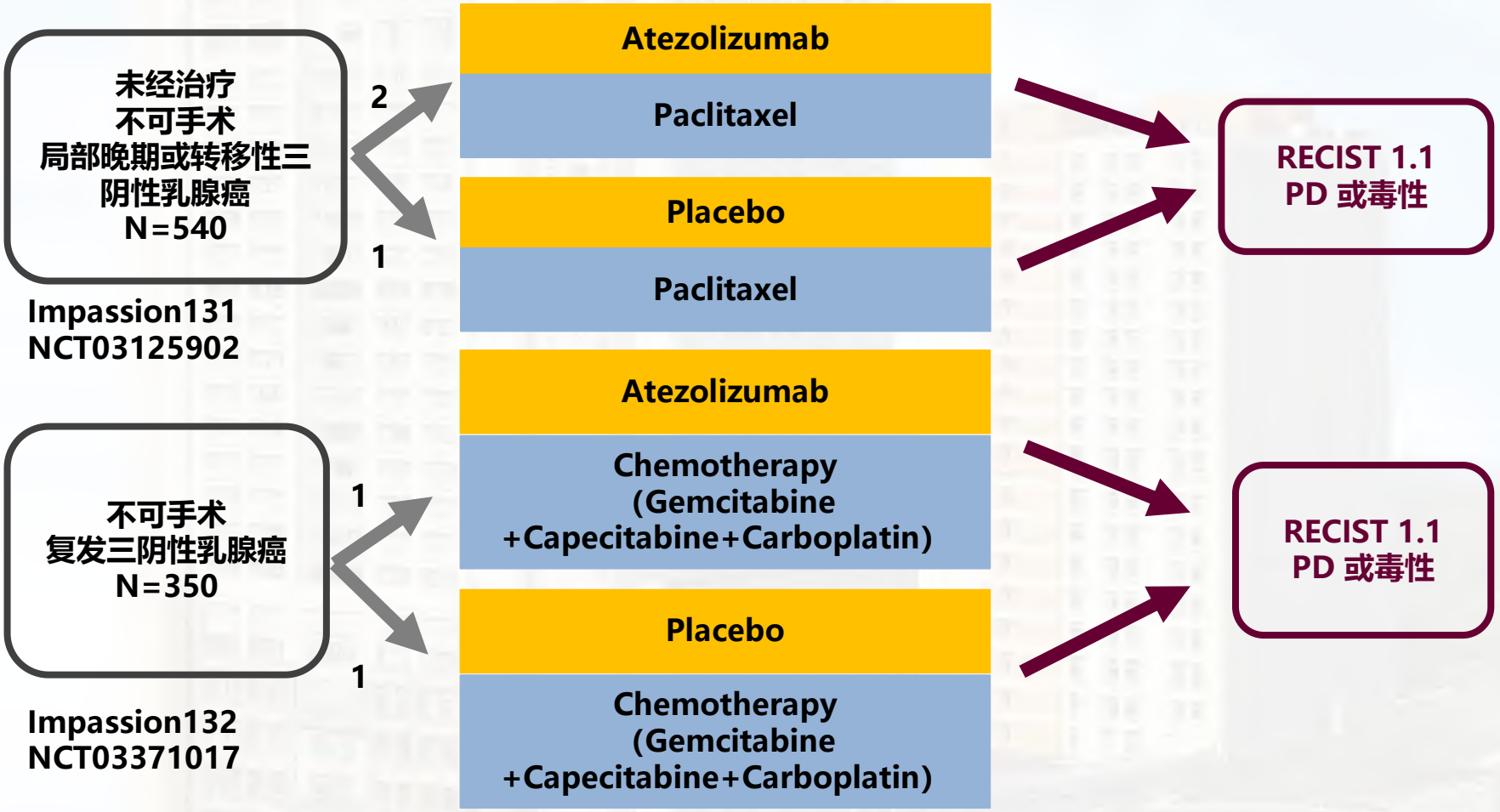
非免疫原性肿瘤微环境

使用使非免疫原性肿瘤能产生免疫原性微环境的联合治疗，**I-O联合治疗**

持久的临床获益

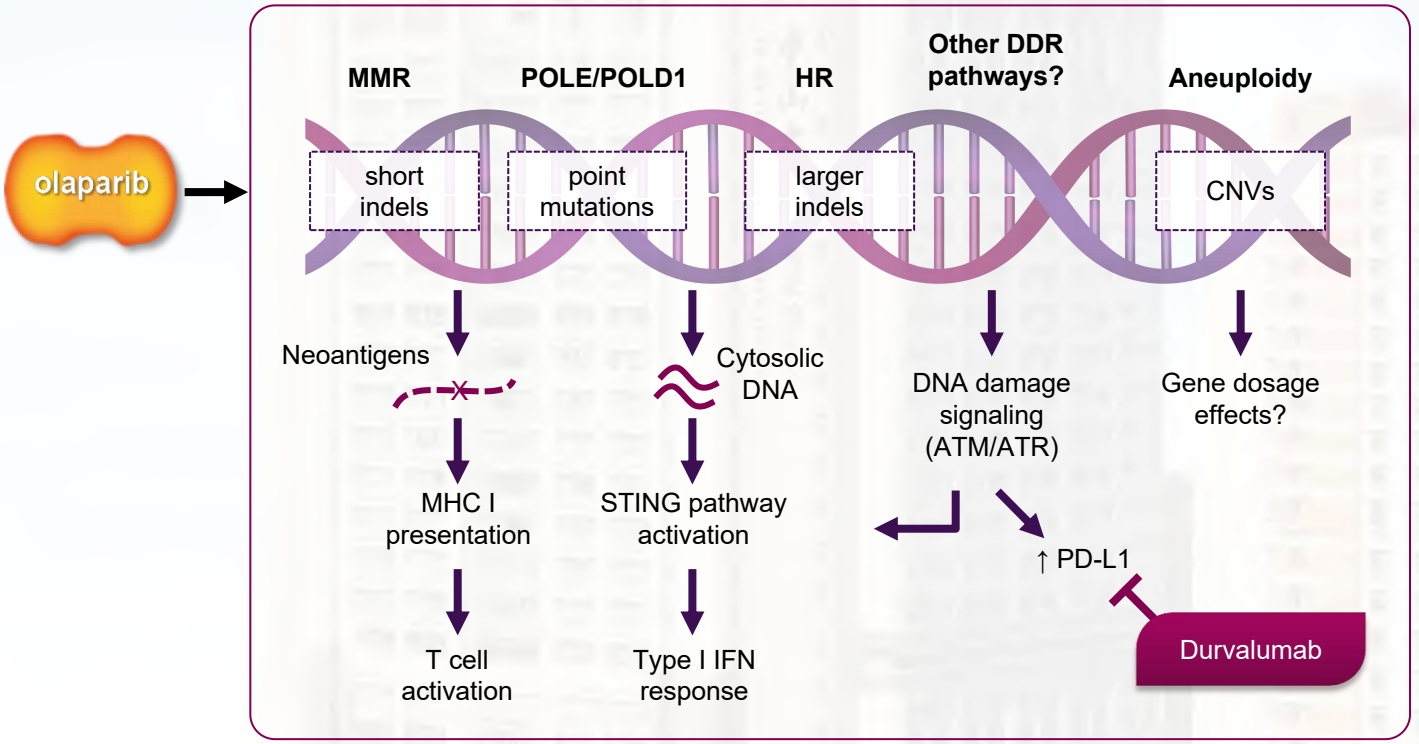
Adapted from Sharma P, Allison JP. Cell. 2015;161(2):205-214.

Ongoing 免疫治疗联合化疗



www.clinicaltrials.gov, Accessed Feb

Olaparib和durvalumab联合治疗通过免疫活化诱导肿瘤特异性细胞死亡



临床前数据表明，PARP抑制剂可上调PD-L1表达，为奥拉帕利(Lynparza™)和抗PD-L1单克隆抗体durvalumab(Imfinzi™)联合治疗的应用提供了理论依据。

ATM=ataxia telangiectasia mutated; ATR=Ataxia Telangiectasia and Rad3-related; CNVs=copy number variations; DDR=DNA damage repair; HR=homologous recombination; IFN=interferon; MHC 1=major histocompatibility complex 1; MMR=DNA mismatch repair; PD-L1=programmed death-ligand 1; POLD1=polymerase delta 1;
POLE=polymerase epsilon catalytic subunit; STING=stimulator of interferon genes.

1. Adapted from: Mouw KW, D'Andrea AD. J Clin Oncol. 2018;36(17):1710–1713.

MEDIOLA – 免疫治疗联合PARPi用于胚系BRCA突变转移性乳腺癌奥拉帕利和durvalumab的开放性II期篮式研究

- 局部进展或转移性HER2-阴性乳腺癌
- gBRCAm
- 既往接受过含蒽环和/或紫杉类化疗
- 既往接受过铂类化疗的患者，治疗期间或治疗结束后12个月内无疾病进展
- 既往未接受过PARPi或免疫检查点抑制剂

0, 4, 12, 20 周进行肿瘤评估

Olaparib
300 mg po BID

4 week run-in

Durvalumab
1.5 g i.v. q4w

直至疾病进展或不可耐受的毒性

主要终点:
- 12周 DCR
- 安全性和耐受性

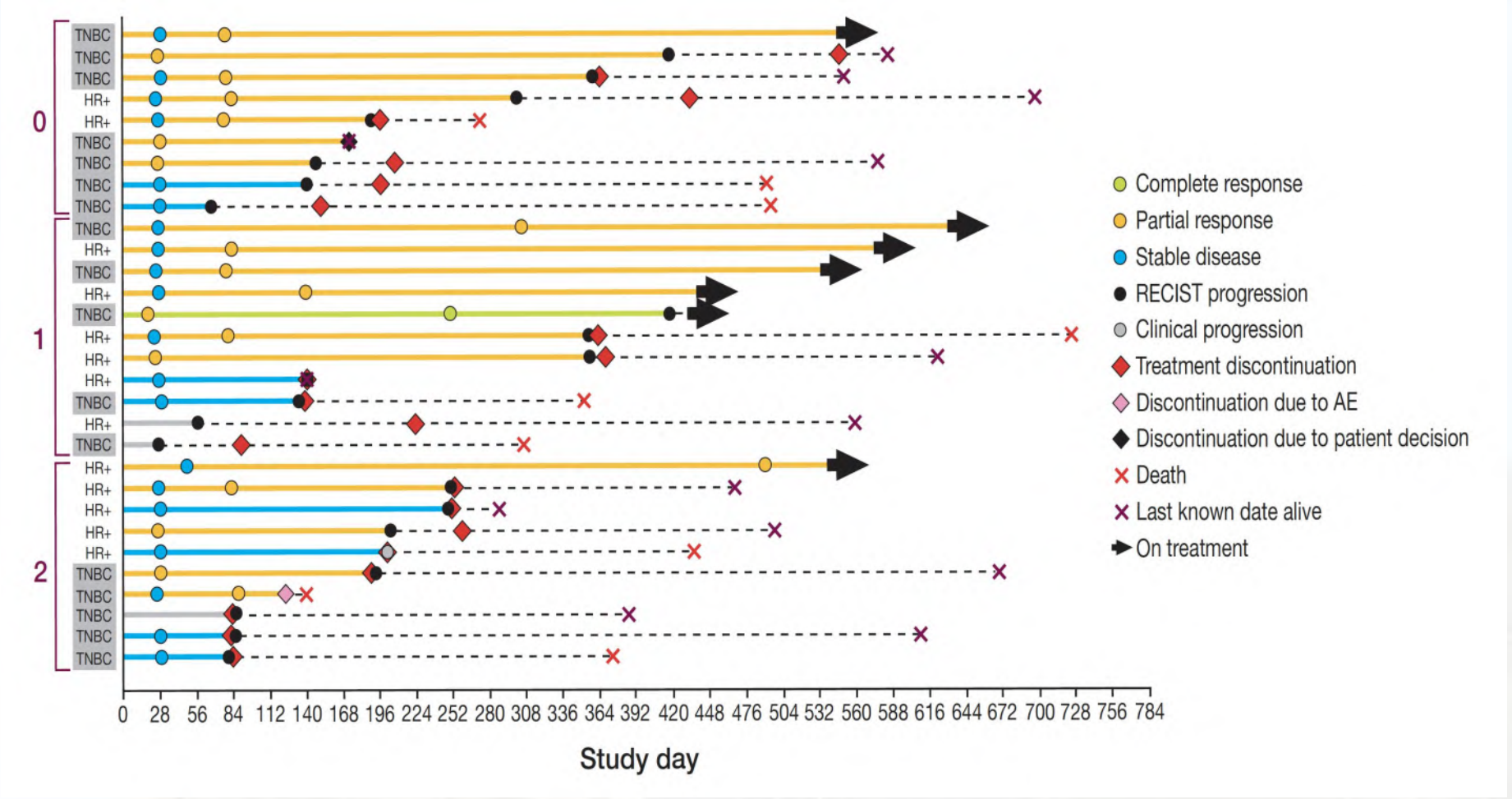
次要终点:
- 28周 DCR
- ORR
- DoR
- PFS
- OS
- 药代动力学
- PD-L1 表达

DCR=disease control rate; DoR=duration of response; HER2=human epidermal growth factor receptor 2; mBC=metastatic breast cancer; ORR=objective response rate; OS=overall survival; PFS=progression-free survival; PO=oral administration; q4w=every 4 weeks.

1. Domchek et al. Cancer Res. 2018;78(S4):abstr PD6-11 (abstract and poster presented at SABCS 2017);
2. NCT02734004 . https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02734004. Study sponsor: AstraZeneca

12周时疾病控制率达80%

- **28周时疾病控制率达50% (90% CI: 34%, 66%)**



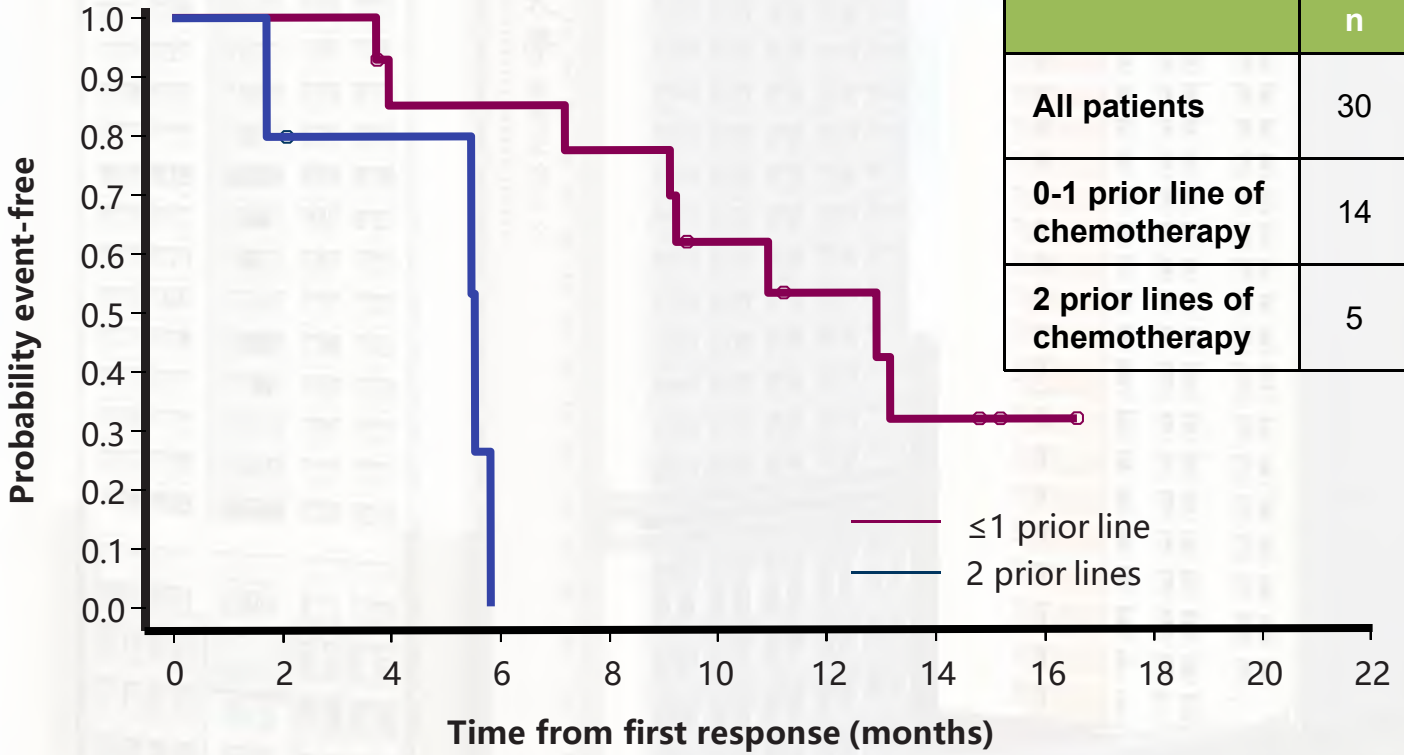
➢AE=adverse event; DCR, disease control rate; HR+=hormone receptor positive; TNBC=triple negative breast cancer.

➢1. Domcheck S et al. Abstract PD5-04 and associated poster presented at SABCS 2018.

总体反应率 63%，中位 DoR 9.2 个月

- **相较于既往接受过2线化疗的患者，既往未曾接受化疗或仅接受1线化疗的患者可获得更长的DoR (12.9 months vs.** 5.4 months**).**

Duration of response by prior lines of chemotherapy



	n	Median DoR
All patients	30	9.2 months (IQR 5.5, 13.1)
0-1 prior line of chemotherapy	14	12.9 months (95% CI 7.2, NC)
2 prior lines of chemotherapy	5	5.5 months (95% CI 1.7, 5.8)

Number of patients at risk:

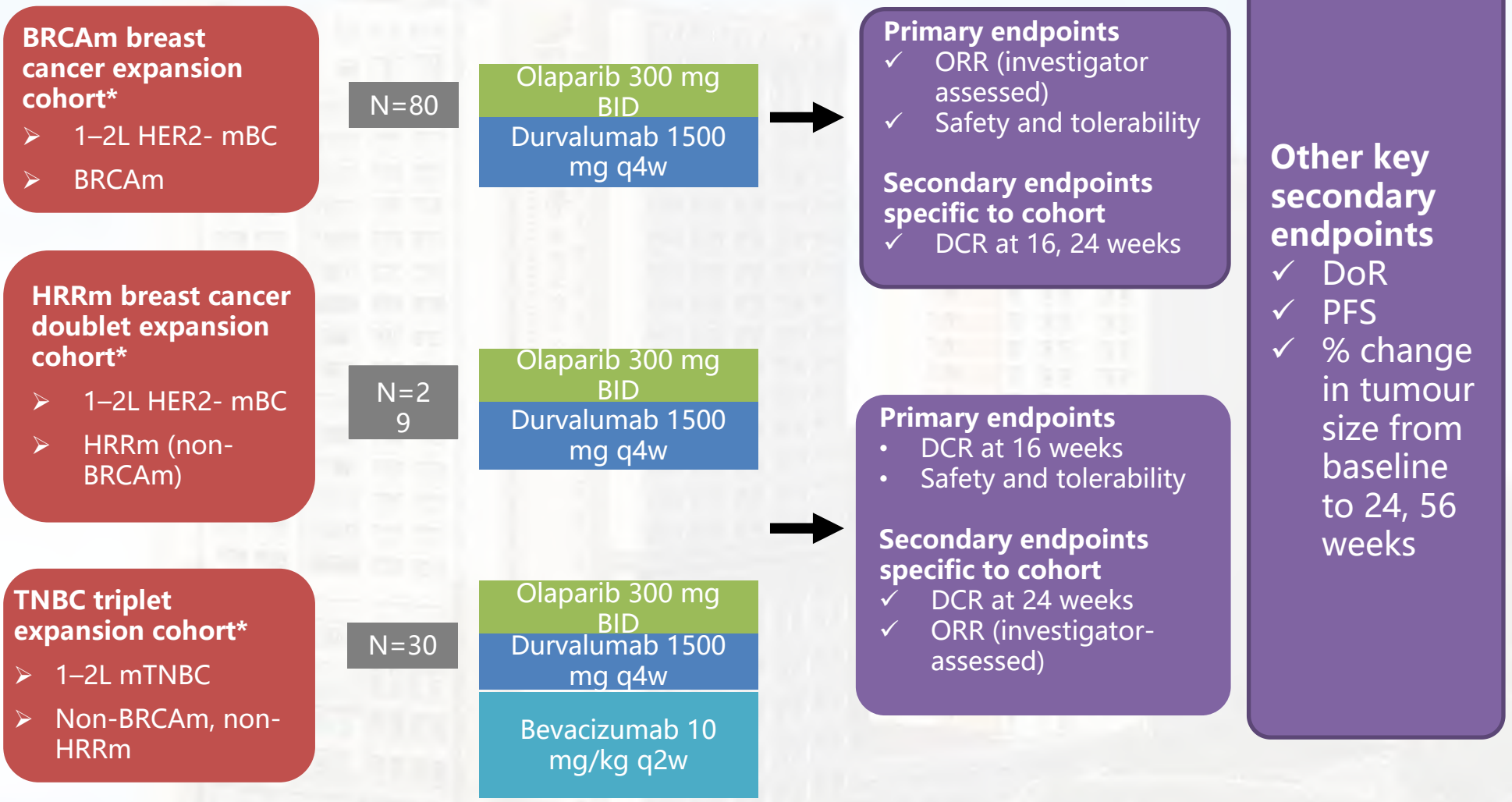
2 prior lines	5	4	3	0	0	0	0	0	0	0
≤1 prior line	14	14	11	11	10	7	5	3	1	0

➢Interim analysis data cut-off: 30 June 2018.

➢DoR=duration of response; IQR=interquartile range; NC=not calculable; ORR=objective response rate.

➢1. Domcheck S et al. Abstract PD5-04 and associated poster presented at SABCS 2018.

更多olaparib + durvalumab 联合治疗研究正在进行中



➢*Cohorts to be determined through local BRCAm testing or central Myriad tumour test.

DCR=disease control rate; DoR=duration of response; ORR=objective response rate; OS=overall survival; PFS=progression free survival; q2w=every 2 weeks; q4w=every 4 weeks.

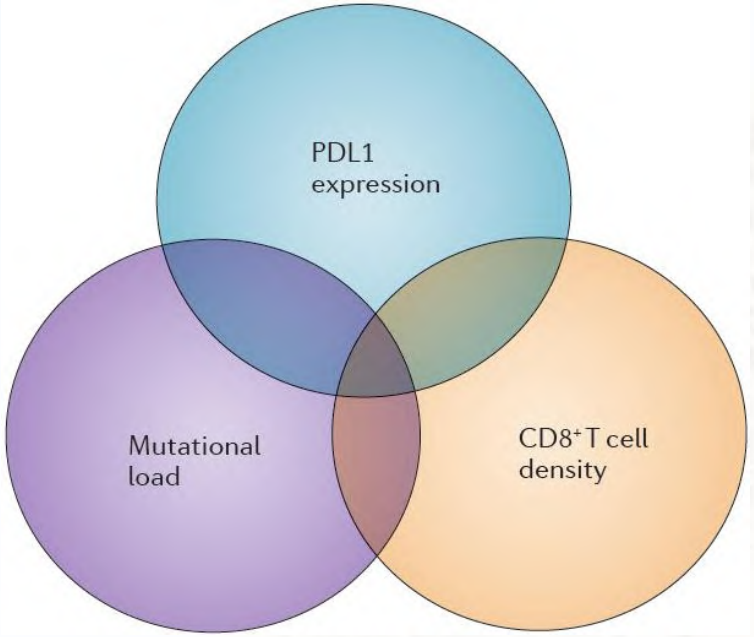
➢1. Domcheck S et al. Abstract OT3-05-03 and associated poster presented at SABCS 2018.

免疫治疗联合内分泌、靶向治疗正在探索中

NCT Trial Identifier	Phase (N)	Setting	Protocol Treatments
NCT03430466	2 (33)	Recurrent or metastatic	Durvalumab + Tremelimumab + Fulvestrant
NCT03393845	2 (47)	Metastatic	Pembrolizumab + Fulvestrant
NCT02648477	2 (56)	Metastatic	Pembrolizumab + NSAI or Exemestane
NCT02778685	2 (22)	Metastatic	Pembrolizumab + Letrozole + Palbociclib
NCT02990845	1/2 (25)	Locally advanced or metastatic	Pembrolizumab + Exemestane/Leuprolide
NCT03280563 (MORPHEUS)	1/2 (111)	Locally advanced or metastatic	• Fulvestrant • Atezolizumab + Cobimetinib • Atezolizumab + Fulvestrant • Atezolizumab + Ipatasertib • Atezolizumab + Ipatasertib + Fulvestrant • Atezolizumab + Bevacizumab + ET

www.clinicaltrials.gov, Accessed Feb 2019

PD-1/PD-L1抑制剂免疫相关biomarker的探索



PD-L1，突变负荷，及CD8+T细胞存在功能上的相关性，在同一肿瘤内显示出协调性

Fusi A, et al. The Lancet Oncology 2015;16:1285-7.
Tumeh PC, et al. Nature 2014;515:568-71.
Rizvi NA, et al. Science 2015.
Topalian SL, et al. Nature reviews Cancer 2016;16:275-87.

THE LANCET Oncology

PD-L1 expression as a potential predictive biomarker

*Alberto Fusi, Lucia Festino, Gerado Botti, Giuseppe Masucci, Ignacio Melero, *Paul Lorigan, Paolo A Ascierto*

CANCER IMMUNOLOGY

Science AAAS

Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer

Naiyer A. Rizvi,[1,2*†] Matthew D. Hellmann,[1,2*] Alexandra Snyder,[1,2,3*] Pia Kvistborg,[4] Vladimir Makarov,[3] Jonathan J. Havel,[3] William Lee,[5] Jianda Yuan,[6] Phillip Wong,[6] Teresa S. Ho,[6] Martin L. Miller,[7] Natasha Rekhtman,[8] Andre L. Moreira,[8] Fawzia Ibrahim,[1] Cameron Bruggeman,[9] Billel Gasmi,[10] Roberta Zappasodi,[10] Yuka Maeda,[10] Chris Sander,[7] Edward B. Garon,[11] Taha Merghoub,[1,10] Jedd D. Wolchok,[1,2,10] Ton N. Schumacher,[4] Timothy A. Chan[2,3,5‡]

LETTER

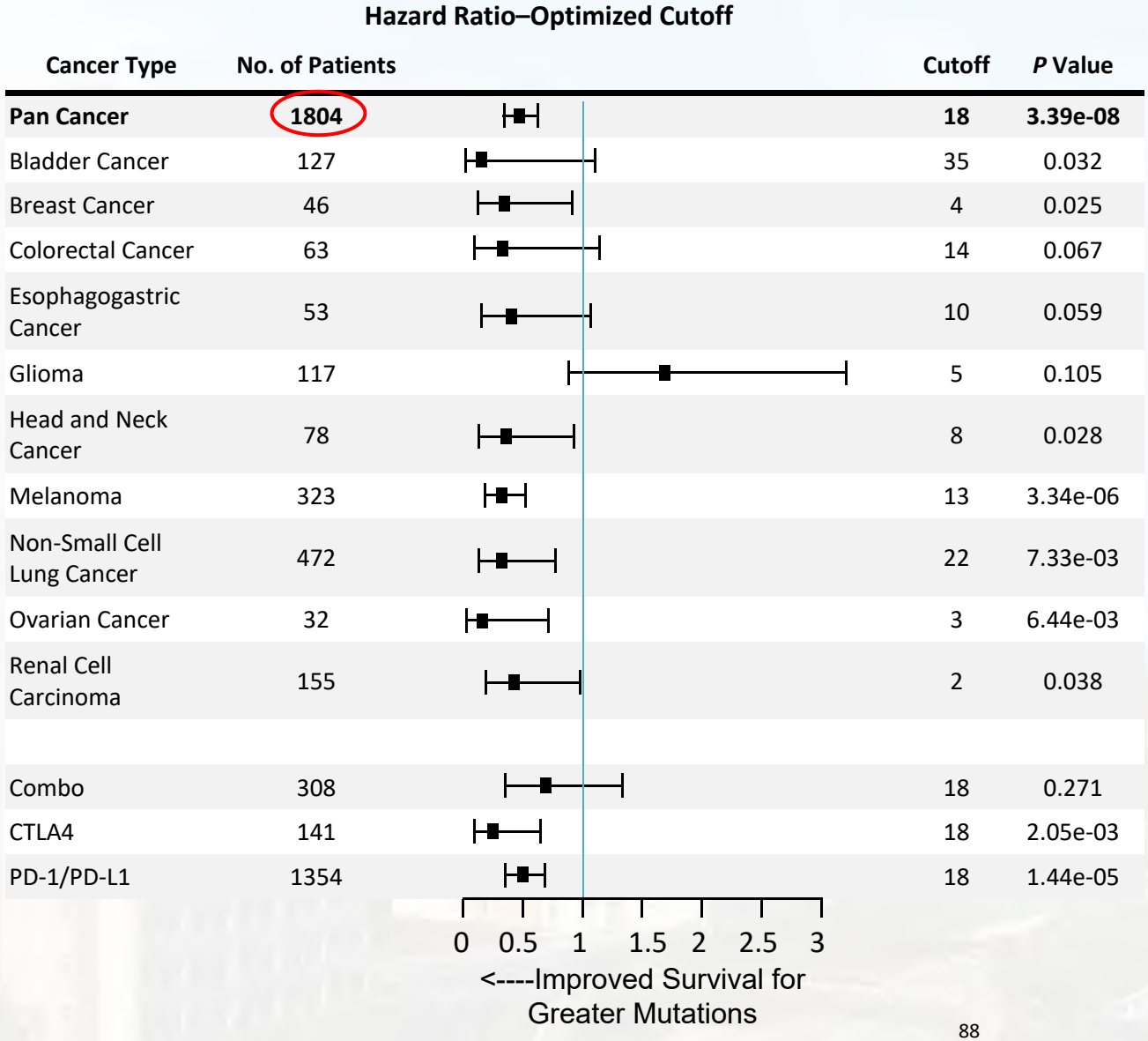
doi:10.1038/nature13954

PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance

Paul C. Tumeh[1,2], Christina L. Harview[1], Jennifer H. Yearley[3], I. Peter Shintaku[1], Emma J. M. Taylor[1], Lidia Robert[1], Bartosz Chmielowski[1,2], Marko Spasic[1], Gina Henry[1], Voicu Ciobanu[1], Alisha N. West[1], Manuel Carmona[1], Christine Kivork[1], Elizabeth Seja[1], Grace Cherry[1], Antonio J. Gutierrez[1], Tristan R. Grogan[1], Christine Mateus[4], Gorana Tomasic[4], John A. Glaspy[1,2], Ryan O. Emerson[5], Harlan Robins[5,6], Robert H. Pierce[3], David A. Elashoff[1,2], Caroline Robert[4] & Antoni Ribas[1,2]

评估全瘤肿中TMB与免疫检查点抑制剂临床疗效的相关性

- MSKCC队列: ~10个瘤肿的1800个病人接受已上市抗PD-(L)1 和/或抗CTLA-4抑制剂治疗[1]
- 采用MSKCC-IMPACT™ NGS 基因panel评估TMB [1,2]
- 数据显示在全瘤肿中除了胶质瘤外，更高突变与更好的预后相关[1]



1. Chan TA. Oral presentation at ASCO-SITC 2017. 2. Cheng DT et al. *J Mol Diagn*. 2015;17:251-264.

单药IO对于高TMB的转移乳腺癌患者是有效的

- TAPUR是一项II期篮子研究，评估市售靶向药物在具有特定基因组改变的晚期肿瘤患者中的抗肿瘤活性
- 通过**FoundationOne CDx检测（n = 20）**或TAPUR分子肿瘤委员会批准的其他测试（n = 8）的高TMB患者与单药IO匹配，**高TMB定义为≥9个突变/兆碱基（Muts / Mb）**
- 从2016年10月到2018年7月，共有28名女性MBC患者入组

肿瘤控制率, % (OR or SD16+) (90% CI)	37% (24%, 46%)
OR 率, % (CR or PR) (95% CI)	21% (8%, 41%)
中位 PFS, wks (95% CI)	10.6 (7.7, 21.1)
中位 OS, wks (95% CI)	31.6 (11.9, inf)

Alva et al. Pembrolizumab (P) in patients (pts) with metastatic breast cancer (MBC) with high tumor mutational burden (HTMB): Results from the Targeted Agent and Profiling Utilization Registry (TAPUR) Study. J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 1014)

TAPUR研究：PD-1后线治疗High TMB的MBC患者的II期篮子研究

方法

- **研究设计**
- 晚期MBC符合要求的患者无其他可选的标准治疗，PS 0-1，器官功能充分，疾病科监测。根据预设的匹配方案规则，在CLIA认证和CAP授信的实验室进行基因组学监测，并基于此分配治疗方案
- 患者接受P 2mg/kg，时长超过30分钟（n=20），直至疾病进展。在治疗启动后8周和16周对肿瘤进行评估
- 主要终点为16周时根据RECIST v1.1的客官反应（OR）或疾病稳定（SD）。次要终点为无疾病进展生存，总生存率和根据CTCAE的毒性。任何与药物相关的3-5级不良反应或严重不良反应（sAE）必须报告。

基线特征（n=28）

特征	N（%）
中位年龄，岁（范围）	63（36.78）
性别	
女性	28（100%）
种族	
白人	21（75%）
黑人	6（21%）
亚裔	1（4%）
ECOG PS	
0	10（36%）
1	18（64）
既往全身治疗	
2	1（7%）
≥3	8（93%）
基因学组监测	
Foundation One	20（71%）
自带实验室	7（25%）
Caris MiProfile	1（4%）

HTMB(FoundationOne®CDx检测；range 9-37Mut/Mb)

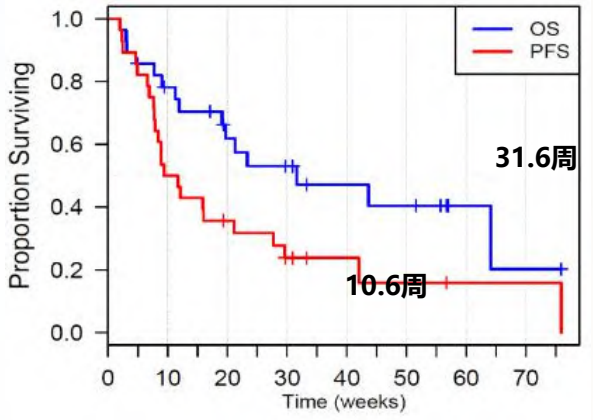
ASCO 2019, Abstract 1014

TAPUR研究主要结果：

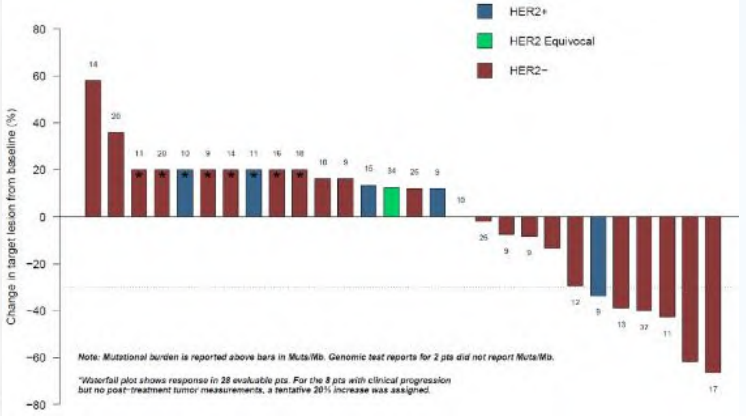
伴HTMB的MBC患者采用帕博利珠单抗治疗的临床结局

Clinical Outcomes	
DC (OR or SD 16+wks) N (%), [90% CI]	10 (37%), [24%, 46%]
OR (CR or PR) N (%), [95% CI]	6 (21%), [8%, 41%]
mPFS, wks, (95% CI)	10.6 (7.7, 21.1)
mOS, wks, (95% CI)	31.6 (11.9, inf)

伴HTMB的MBC患者采用帕博利珠单抗治疗的OS和PFS（n=28）



不同HER2状态目标病灶自基线最佳百分比变化（n=28）



临床结局：

- DC和OR分别为37%和21%的患者人群（表2）中位PFS和中位OS在表2和图1中显示
- 图2 显示从基线到靶样病变的变化百分率
- **该研究结果显示在既往经治MBC患者中PD-1单药治疗显示了抗肿瘤活性**

ASCO 2019, Abstract 1014

LBA13

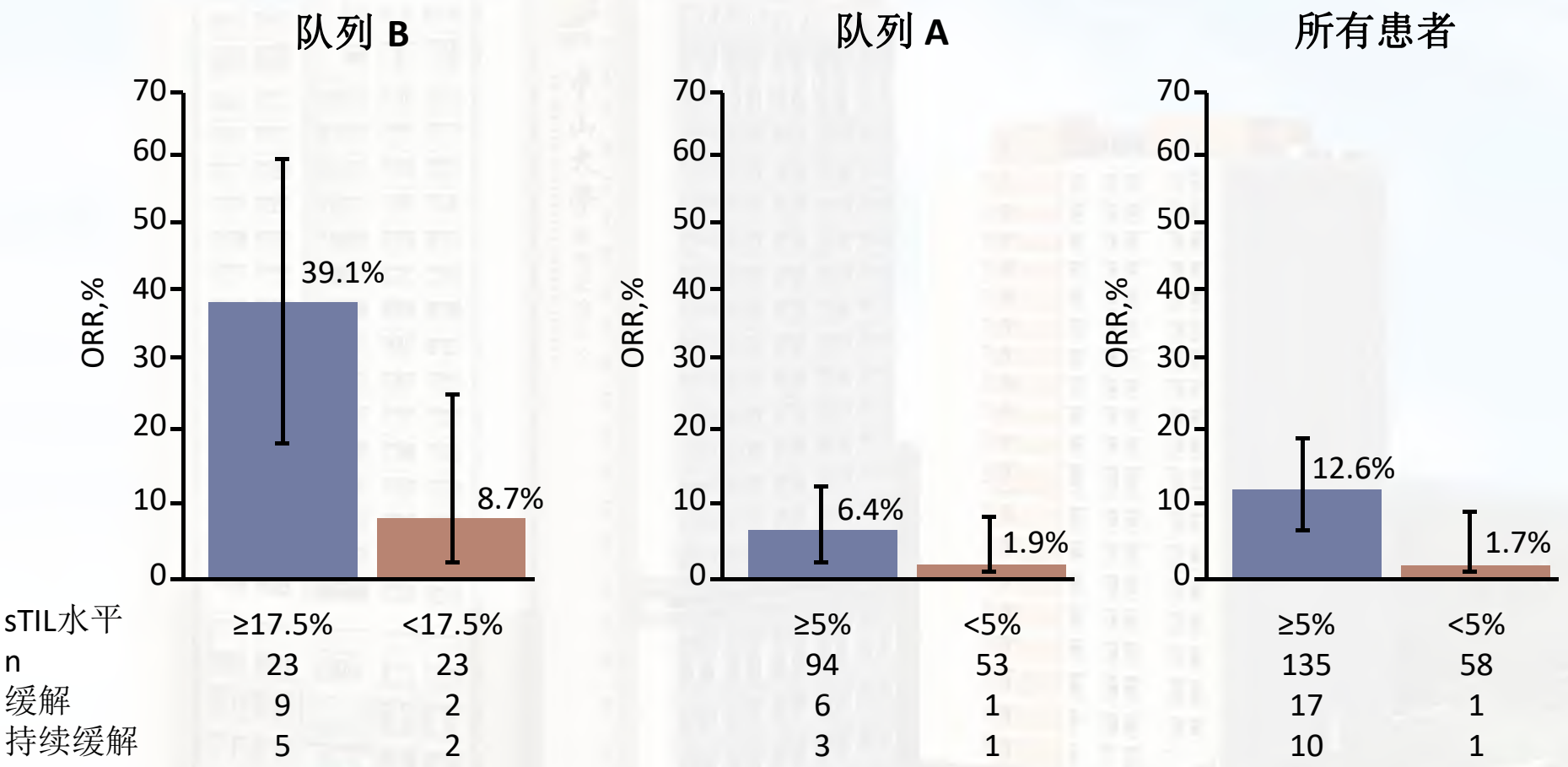
Relationship between tumor infiltrating lymphocyte levels and response to pembrolizumab in metastatic triple-negative breast cancer: results from KEYNOTE-086

转移性三阴性乳腺癌中肿瘤浸润淋巴细胞水平和Pembrolizumab疗效的相关性：KEYNOTE-086研究结果

Sherene Loi, Sylvia Adams, Peter Schmid, Javier Cortés, David W. Cescon, Eric P. Winer, Deborah Toppmeyer, Hope S. Rugo, Michelino De Laurentiis, Rita Nanda, Hiroji Iwata, Ahmad Awada, Antoinette Tan, Anran Wang, Gursel Aktan, Vassiliki Karantza, Roberto Salgado

Loi S, et al. ESMO 2017 Abstract LBA13.

ORR，根据sTIL水平



Loi S, et al. ESMO 2017 Abstract LBA13.

总 结

- 乳腺癌是免疫学上的冷肿瘤，三阴性乳腺癌的肿瘤突变负荷较其他亚型更高，更有可能从免疫治疗中获益。
- 免疫治疗与化疗联用模式的成功提示探究免疫治疗与其它模式的联合应用是重要的发展方向
- 寻找乳腺癌免疫治疗的优势人群是提高免疫治疗功效的重要途经;PD-L1、TMB、TIL的应用价值有待于进一步明确和探索

SYSUCC
SINCE 1964

中山大學
肿瘤防治中心
SUN YAT-SEN UNIVERSITY CANCER CENTER

THANK YOU!

Sun Yat-sen University Cancer Center

创新 | 敬业 | 友爱 | 诚实