



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

肿瘤免疫治疗的临床选择策略和安全性监测

洪少东

中山大学肿瘤防治中心
华南肿瘤学国家重点实验室

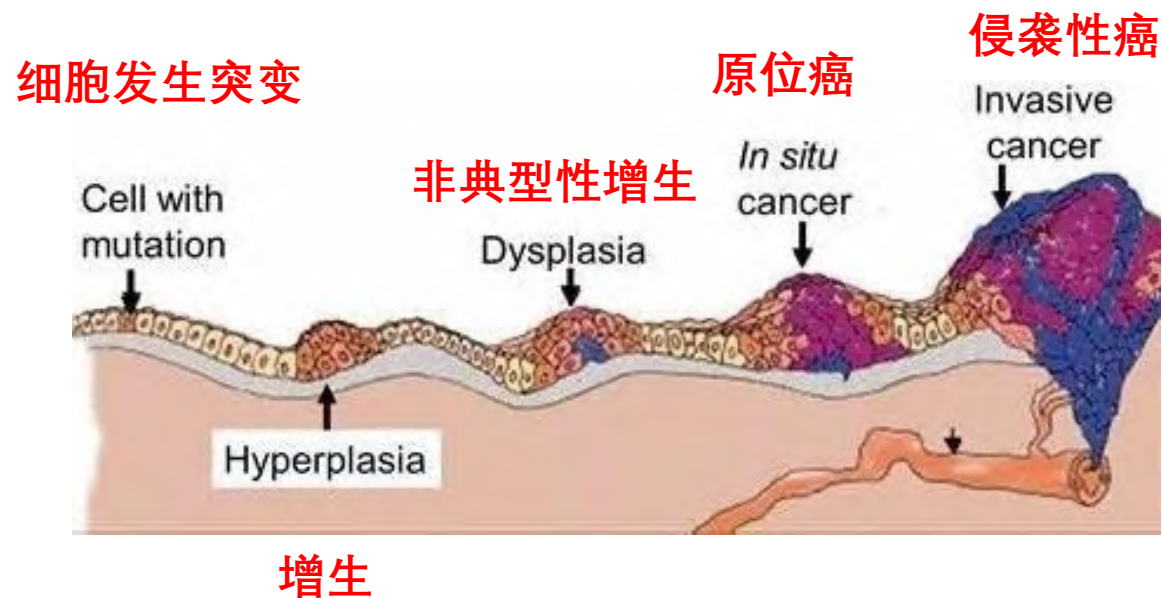


这是最好的年代，也是最坏的时代。

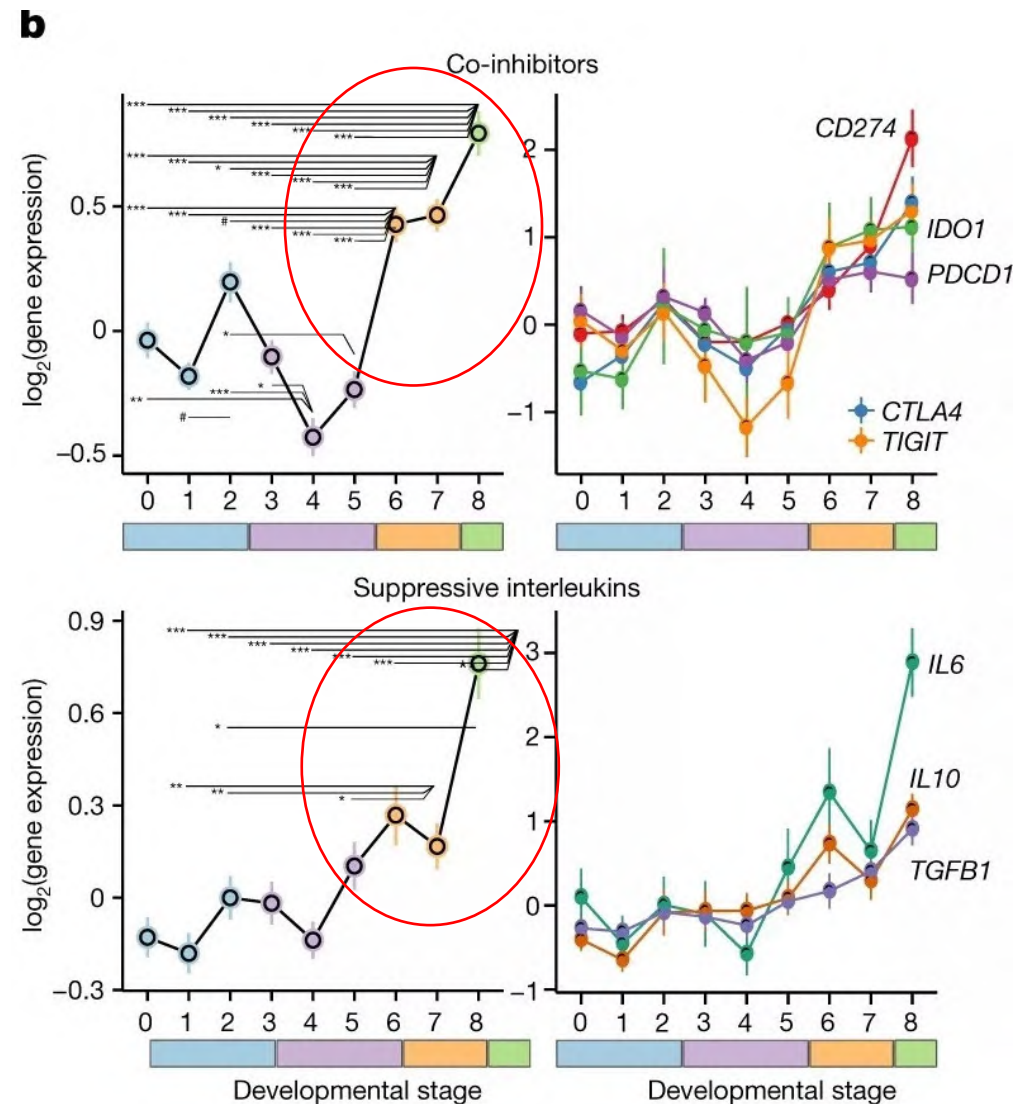
It was the best of times, it was the worst of times.

<A Tale of Two Cities> Charles Dickens. 1859

触目惊心：癌前病变时已发生免疫逃逸

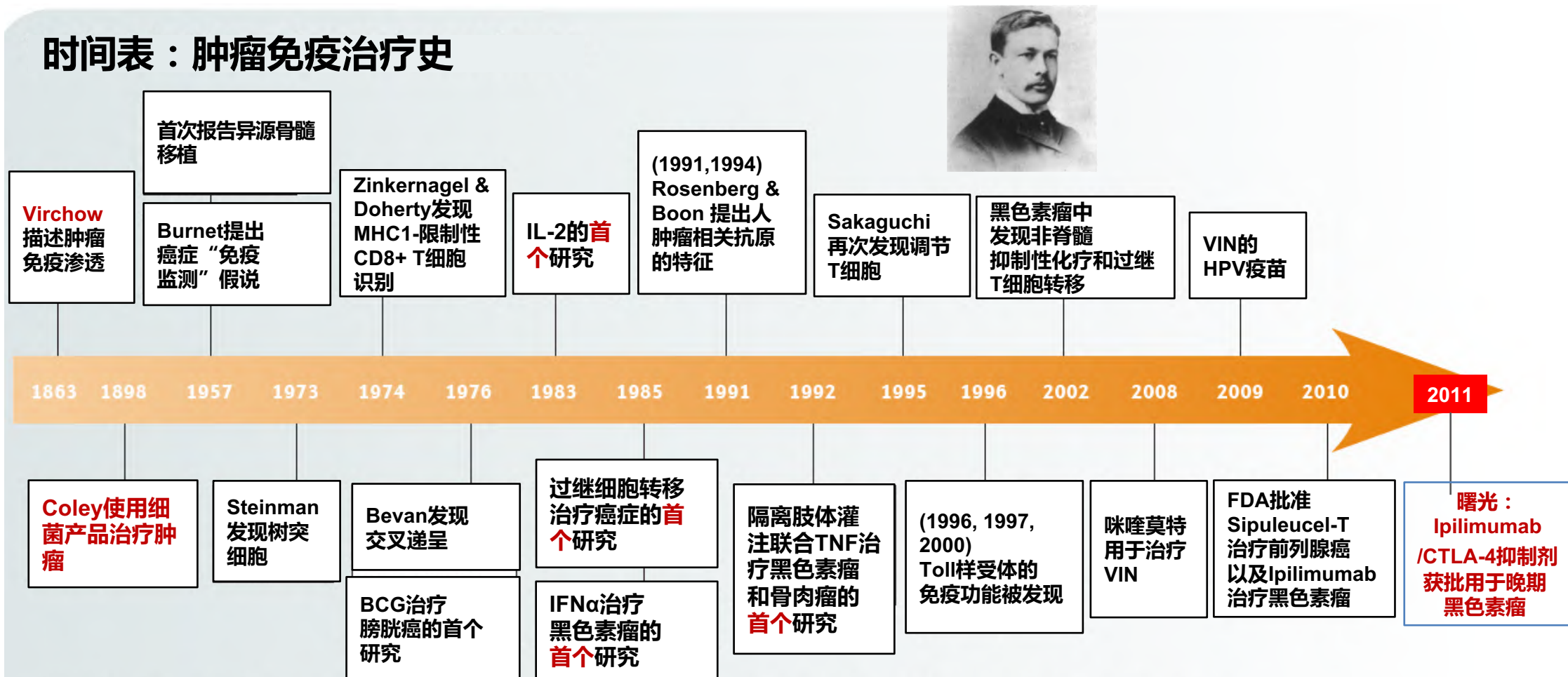


- 第一阶段：正常组织
第二阶段：低度病变：轻-中度不典型增生
第三阶段：高度病变：重度不典型增生、原位癌
第四阶段：恶化前病变



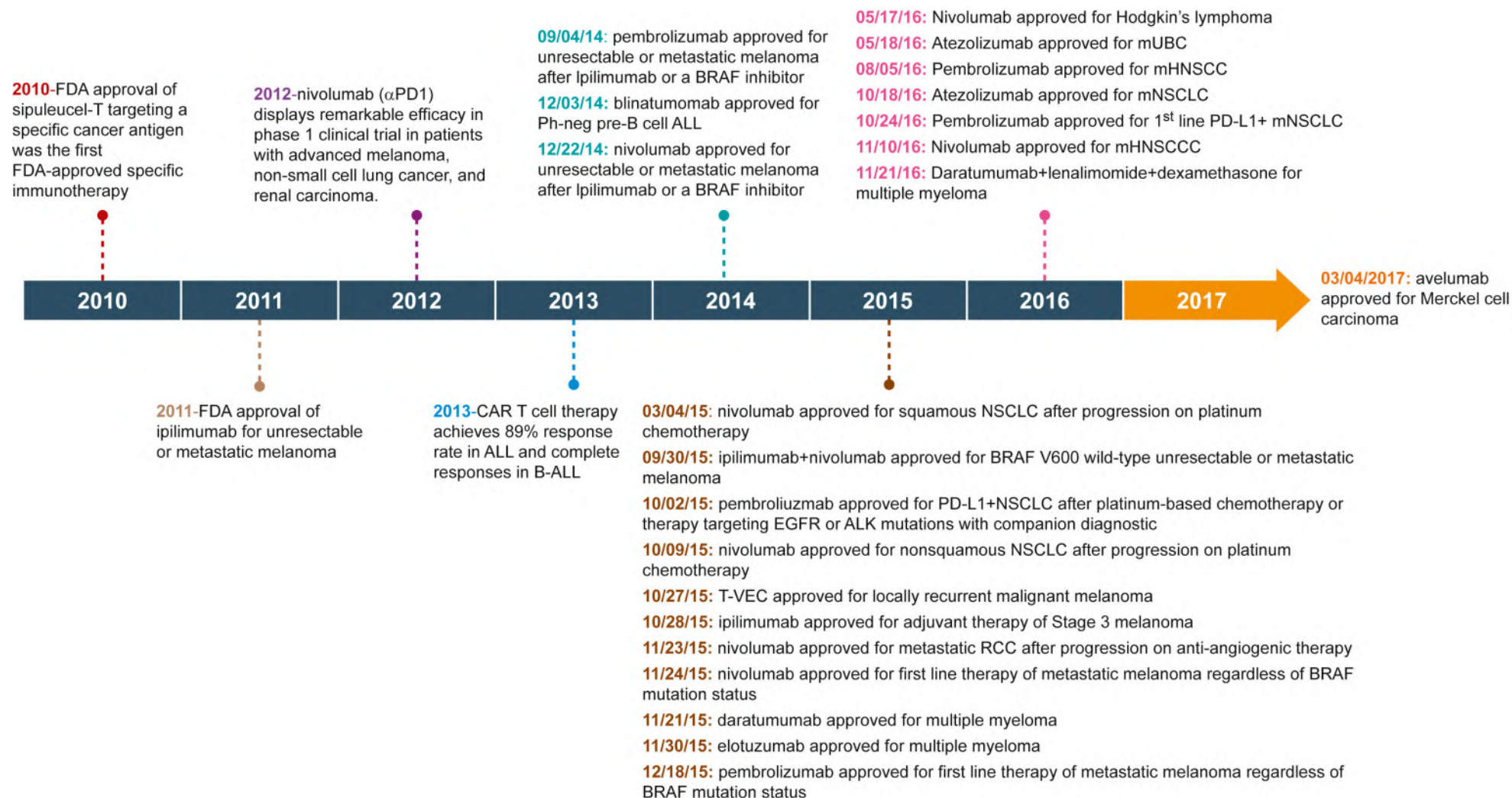
百年肿瘤免疫治疗研发之路：曲折而艰辛，走向精准

时间表：肿瘤免疫治疗史

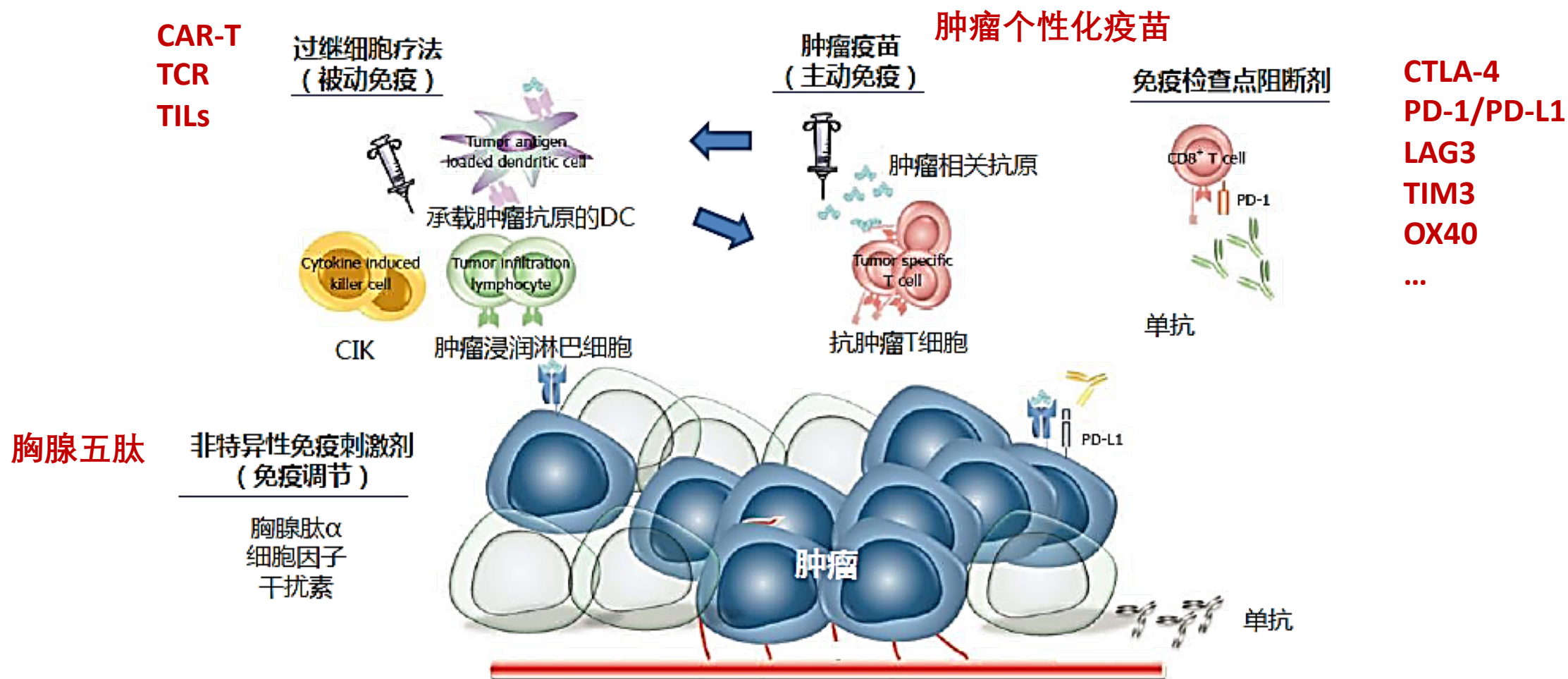


图中显示了重要的基础免疫学发现和关键临床研究. BCG=卡介苗；IFN=干扰素；IL-2=白介素2；TNF=肿瘤坏死因子；VIN=外阴上皮内瘤样病变

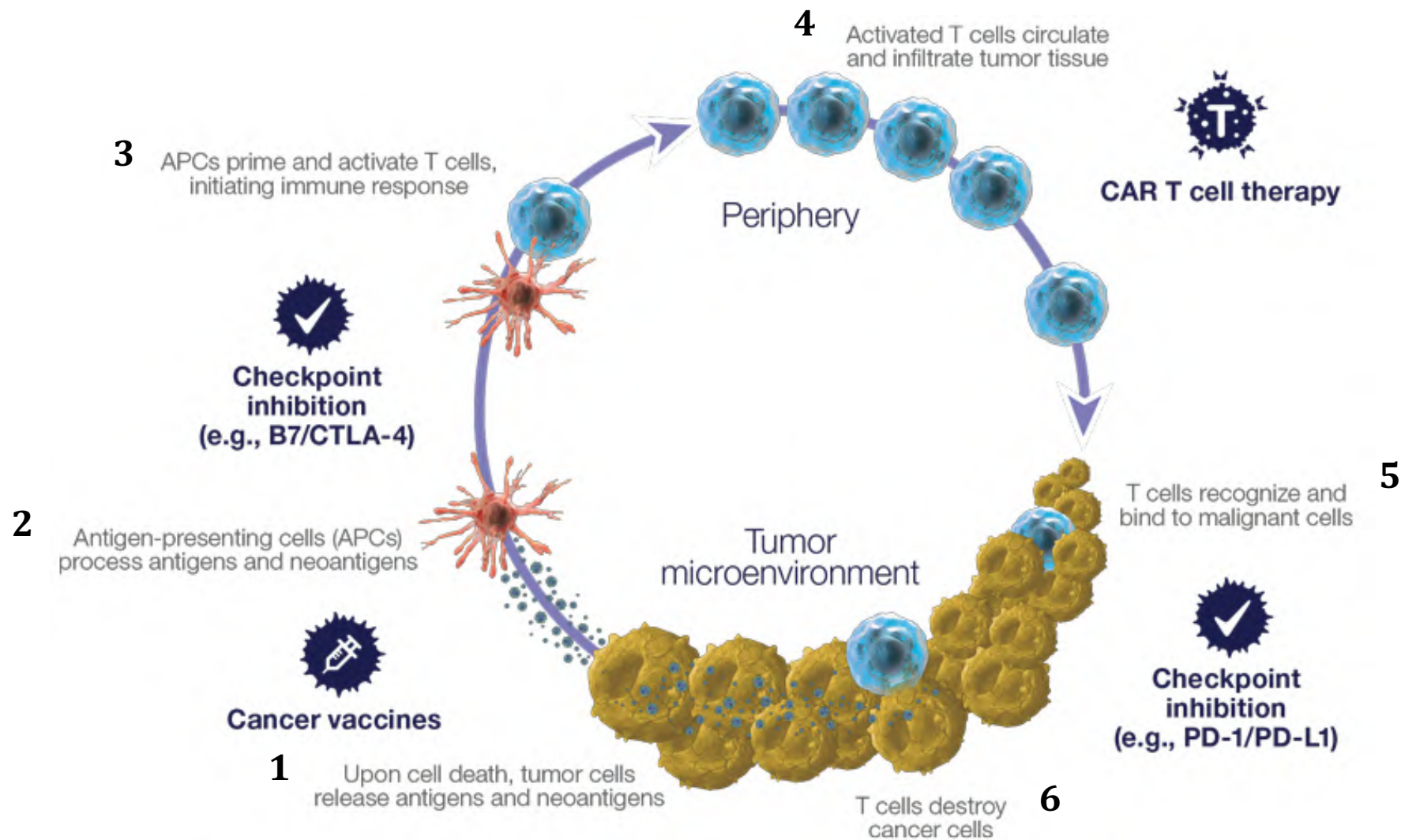
肿瘤免疫治疗爆发期：免疫检查点抗体和CAR-T引领风骚



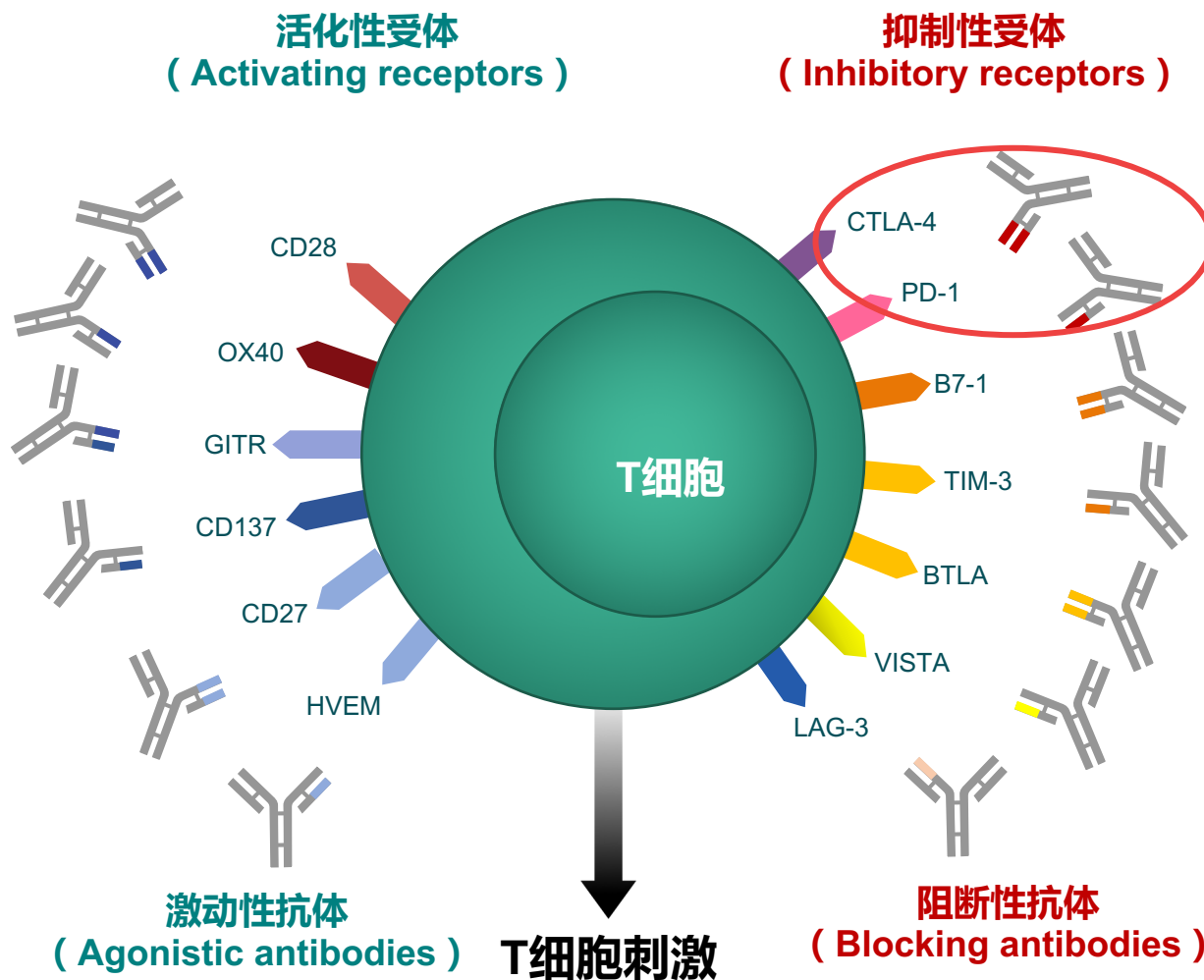
肿瘤免疫治疗方式概况



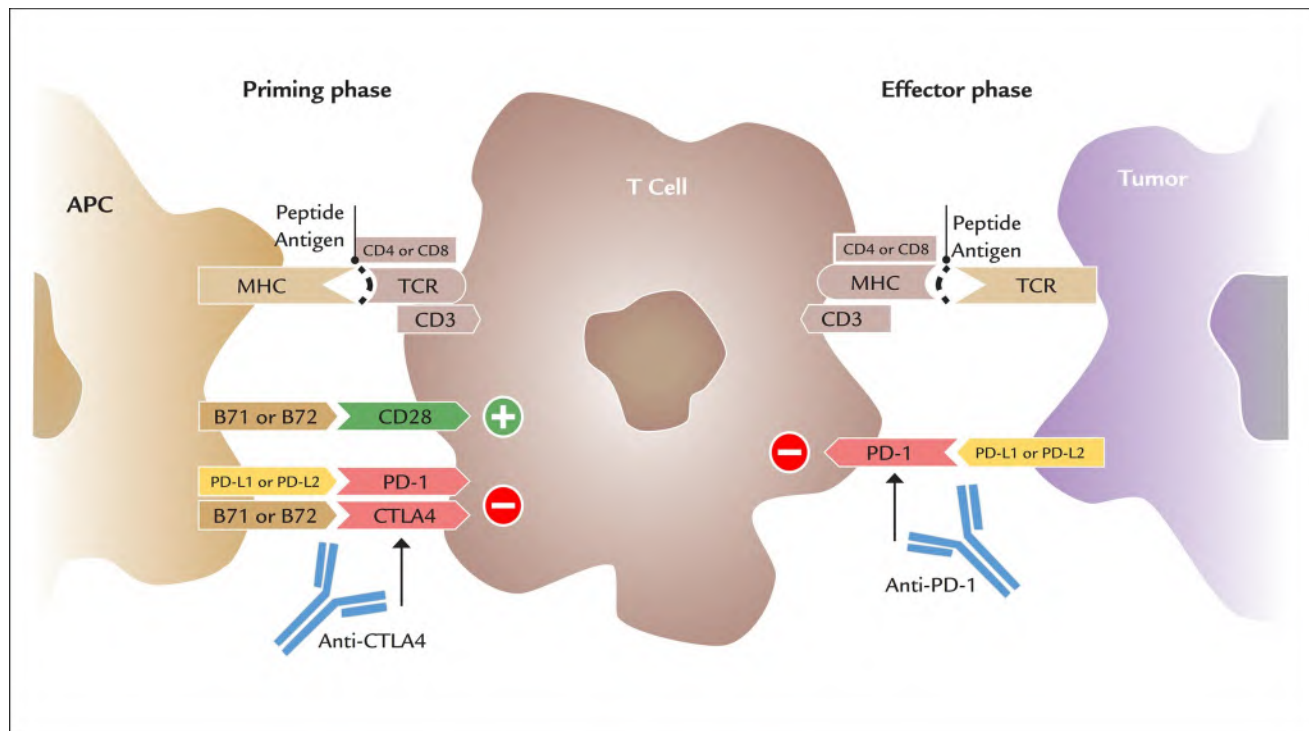
『癌症-免疫循环』与肿瘤免疫治疗



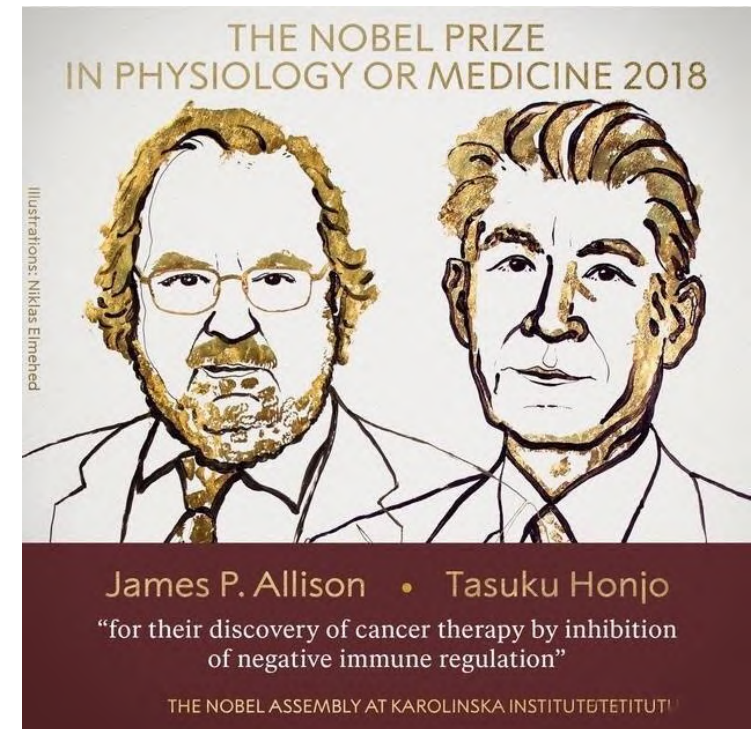
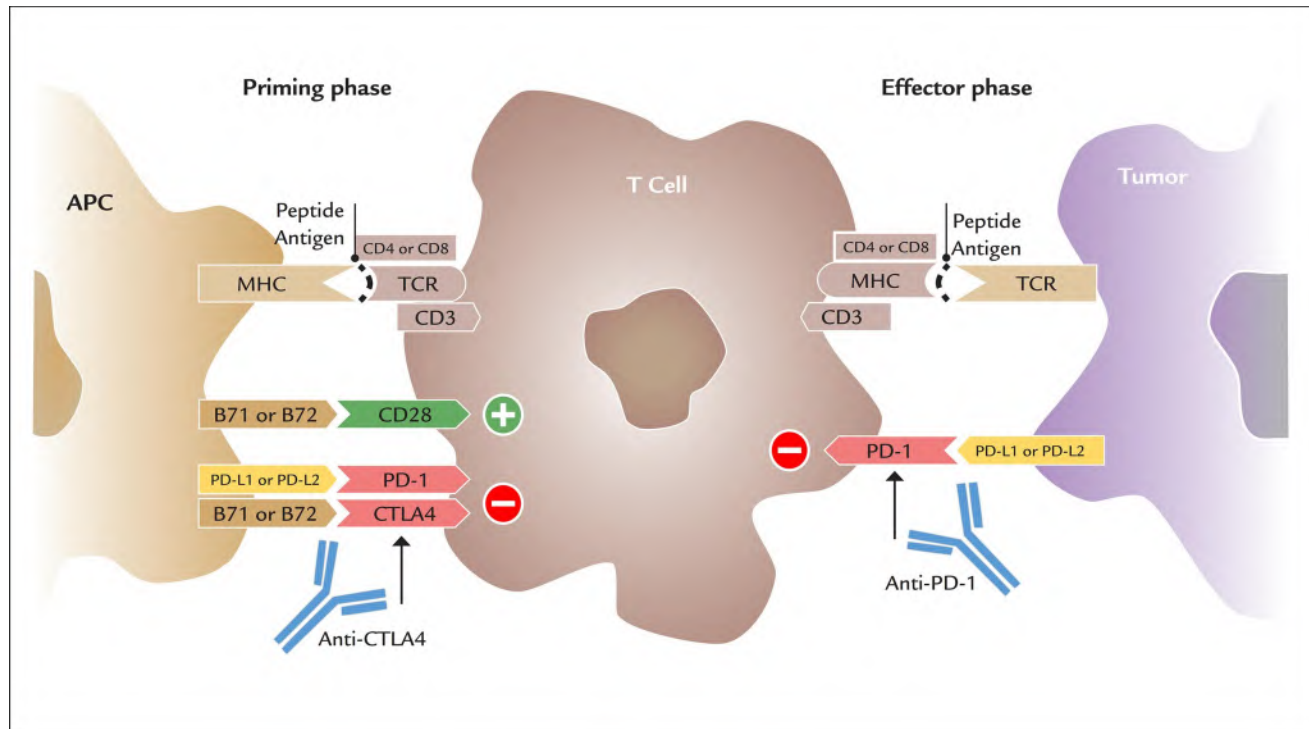
『免疫检查点』与肿瘤免疫治疗



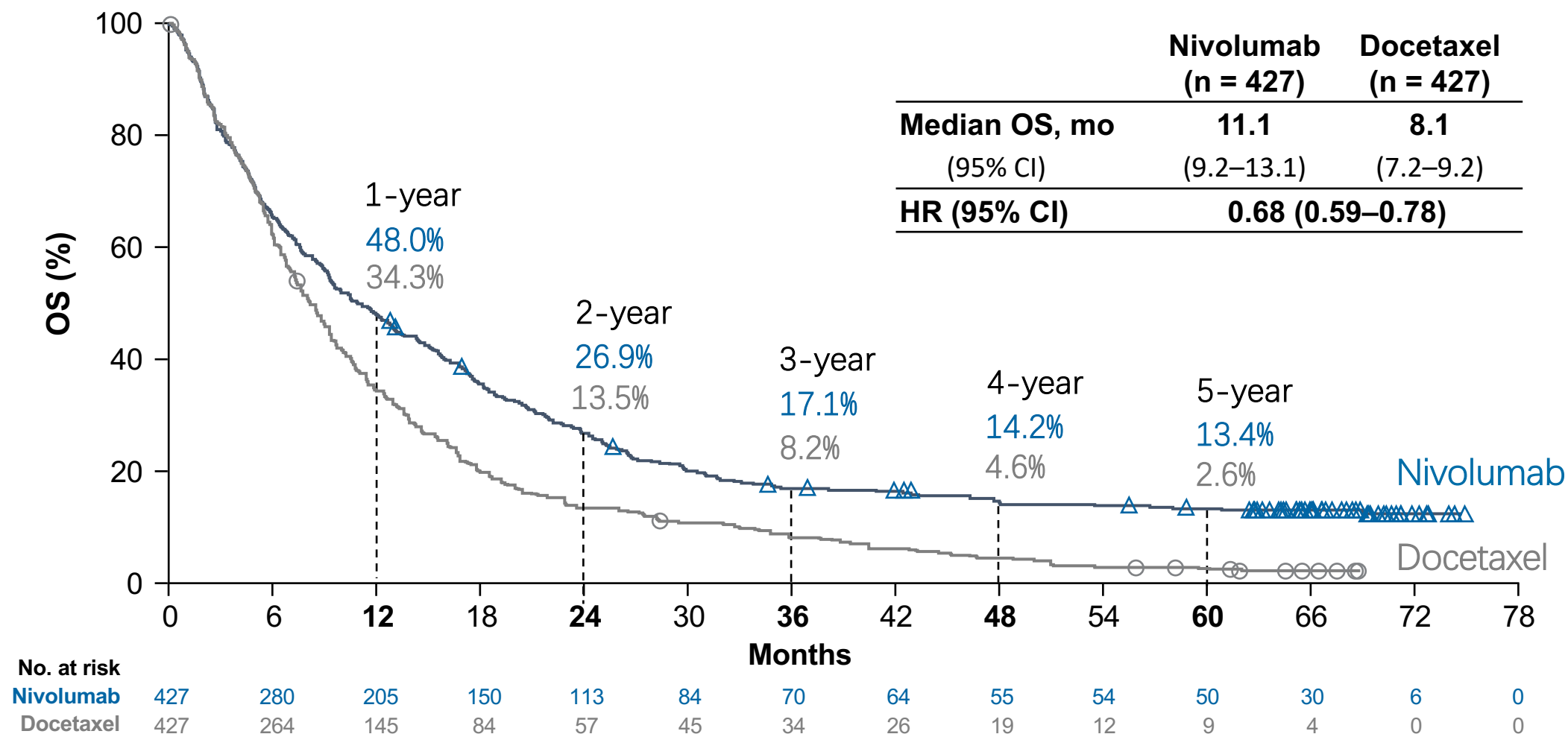
『免疫检查点』与诺贝尔奖：启动与效应



『免疫检查点』与诺贝尔奖：启动与效应

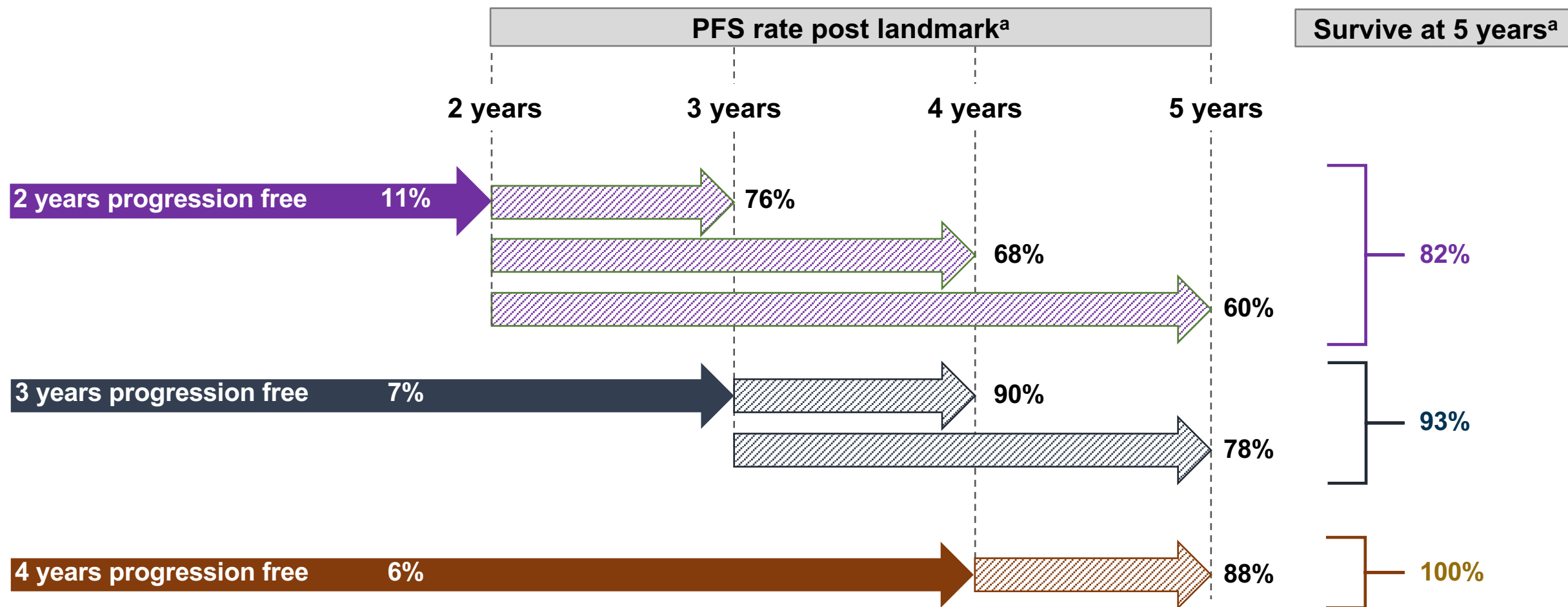


『免疫检查点』与肿瘤免疫治疗：长生存成为可能（**3年之痒**）



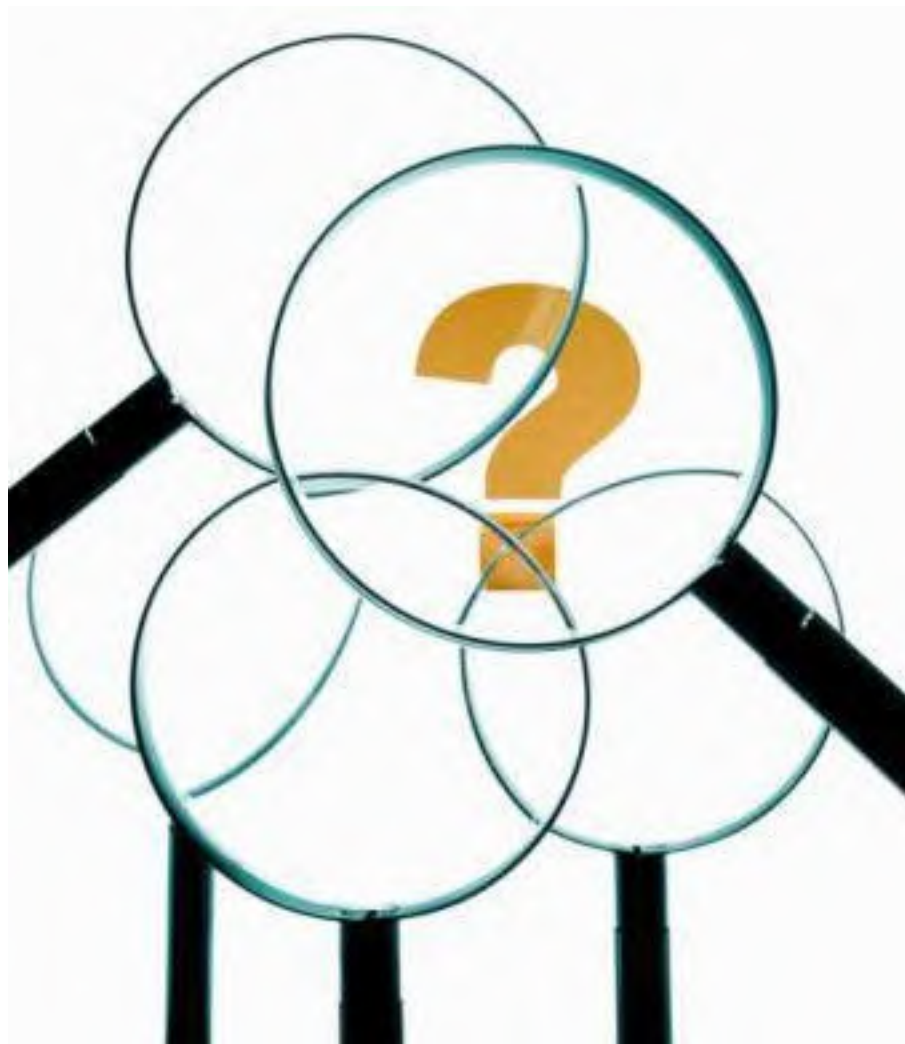
- 5-year OS rate (nivolumab vs docetaxel): 12.3% vs 3.6% (CheckMate 017; SQ); 14.0% vs 2.1% (CheckMate 057; NSQ)

『免疫检查点』与肿瘤免疫治疗：免疫记忆是关键



- There were 4, 1, and 0 patients who had PFS $\geq$ 2, 3, and 4 years, respectively, in the docetaxel arm; none of these patients survived $\geq$ 5 years

**免疫治疗晴朗的天空中，始终
飘着几朵令人不安的乌云**

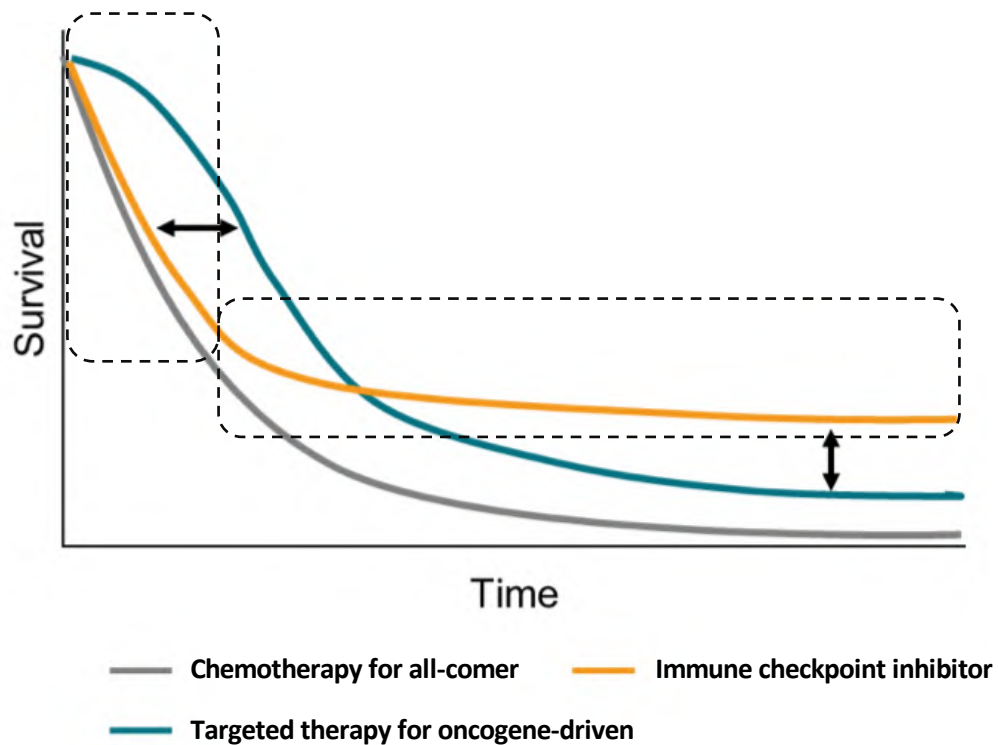


- 神药？
- 哪些患者适用于/不适用于免疫治疗？
- 疗效预测标记物；特殊病人
- 循证医学证据还是个人经验？
- 怎么进一步提高疗效、避免降低疗效？
- 怎么规避风险？超进展，罕见严重不良事件
- 如何更好地进行安全性管理？

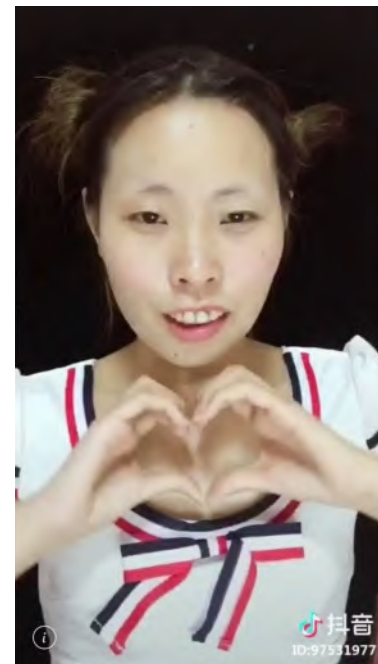
PD-1/PD-L1检查点抑制剂是神药吗？ NO ！

➤ 疗效两极分化

- 非优势人群短期进展（~50%）、早期死亡
- 获益人群疗效持久，生存曲线存在明显拖尾现象。



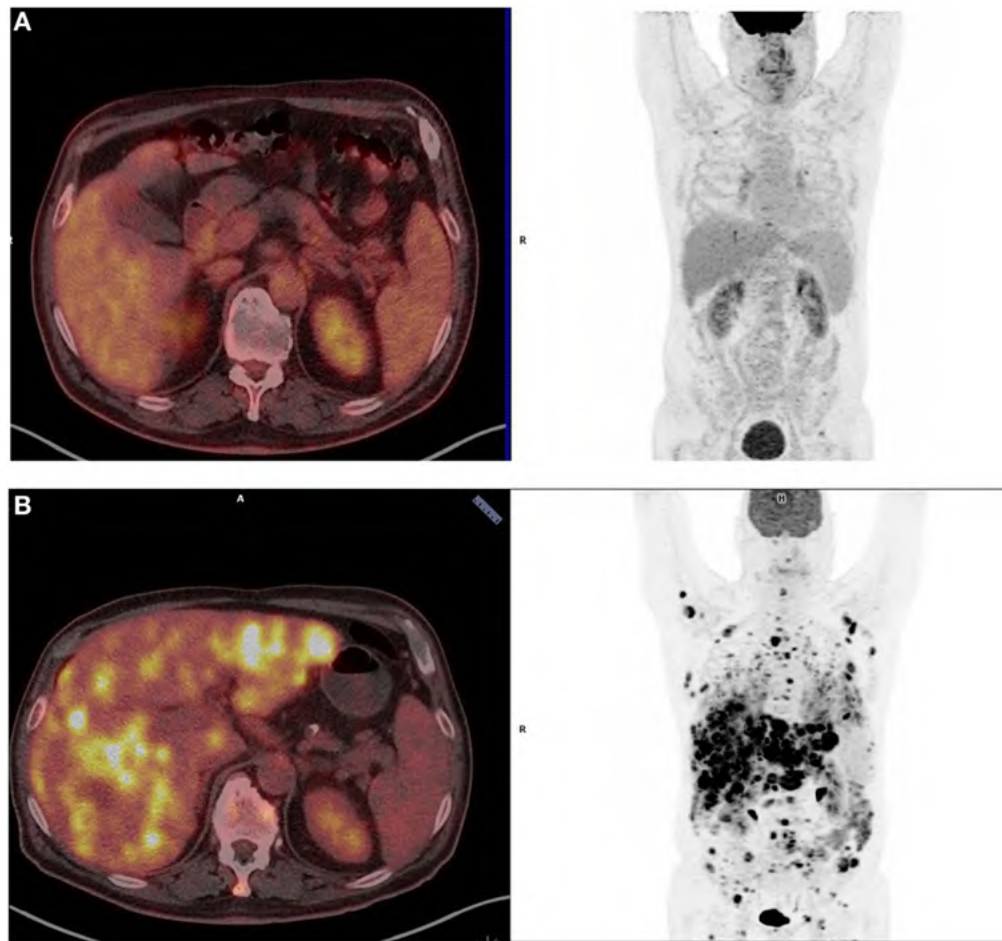
病人眼中的免疫治疗



现实中的免疫治疗

PD-1/PD-L1检查点抑制剂是神药吗？ NO ！

锦上添花
还是
落井下石



77 yr, male, melanoma, stage IV
Pembrolizumab 200mg one dose

免疫治疗也可能**助纣为虐**：超进展

PD-1/PD-L1检查点抑制剂是神药吗？ NO ！

锦上添花
还是
落井下石



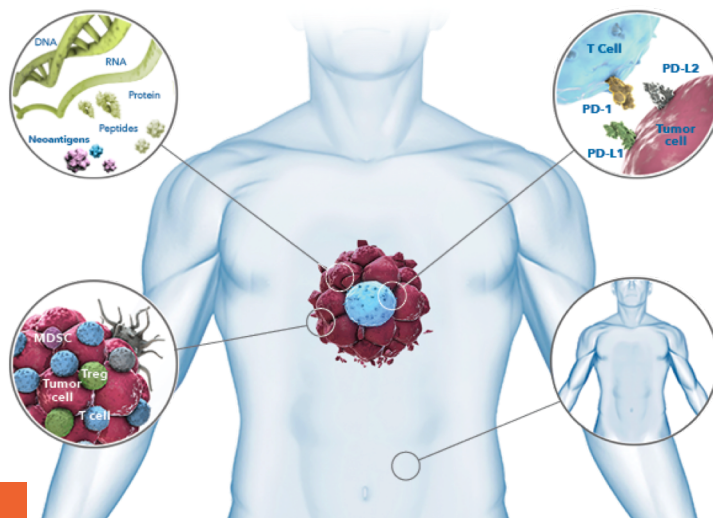
表皮剥脱性皮炎

哪些病人更有效？

PD-1/PD-L1检查点抑制剂生物标记物：多维度影响

肿瘤基因组和表观基因组

- **肿瘤突变负荷**及肿瘤抗原
如: TMB, MSI-H, dMMR, 新抗原
- 碱基、基因、染色体改变、蛋白表达:
尿素循环失调; DDR基因; EGFR/ALK, MDM2, STK11; 体细胞拷贝数改变; 3p 缺失, 11q.13扩增; MHC表达, PD-L1表达



肿瘤微环境

- 肿瘤内及肿瘤微环境里的免疫逃逸相关的细胞 (Tregs, MDSCs, TAMs, CAFs)、细胞因子 (VEGF, IL-6, TGF-beta, IL-17)、分子 (**PD-L1** , LAG3)、免疫细胞信号通路异常、评分系统 (GEP, IMPRES, Tide等)、

全身免疫反应：固有及适应性

- 慢性炎症标志物 (某些细胞因子、炎症指标)、外周免疫细胞的分型和比例等

环境：外部及内部因素

- 宿主微环境的众多调节免疫反应的因素
如: **肠道微生物** (多样性、特定菌群, 抗生素, EBV), 应激激素, 胚系突变, T 细胞受体多样性, HLA
- 外部环境应激原 (如: 病原体; 热应激)、其它治疗 (化疗、放疗、介入等)

免疫治疗的预测指标：**没有理想的单一指标**

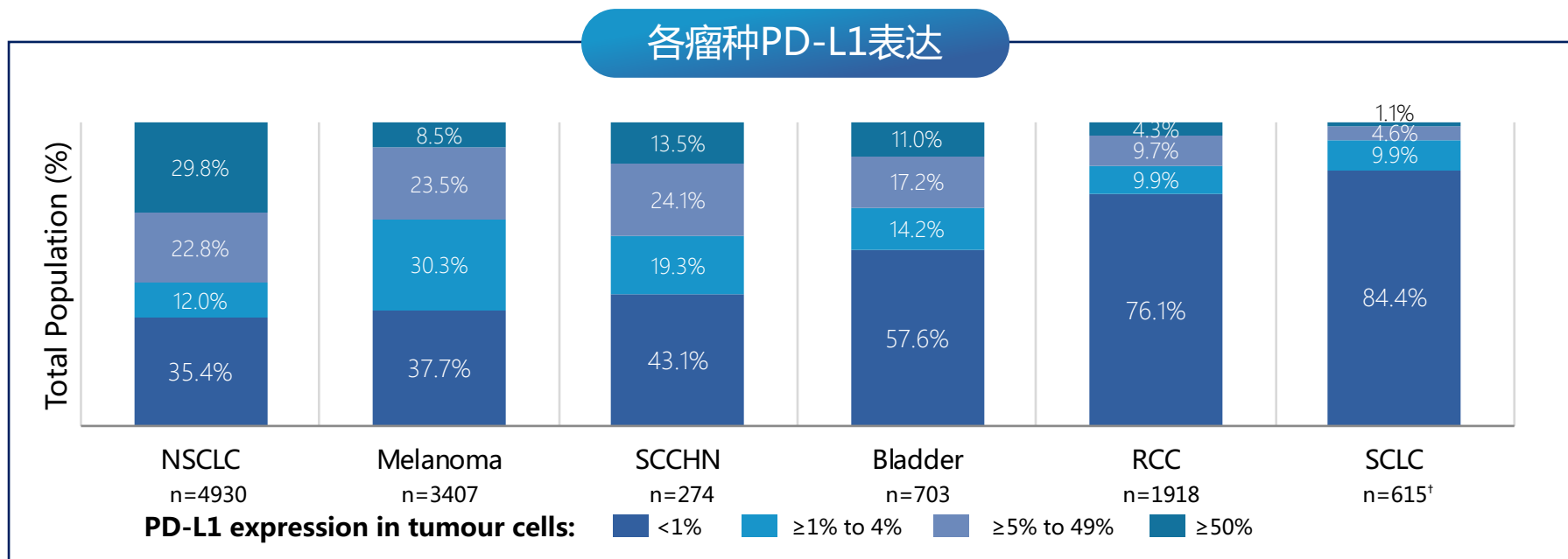
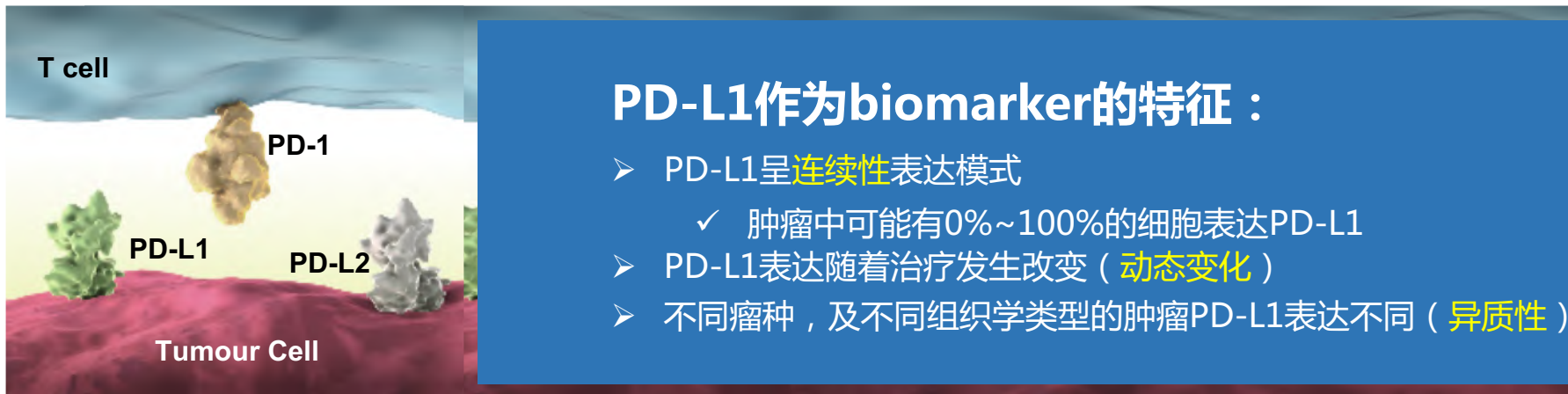
可能有效人群

- 1、炎性肿瘤：浸润T淋巴细胞/PD-L1高表达
- 2、TMB/克隆性新抗原负荷高
- 3、DNA损伤修复（DDR）基因突变：POLE、POLD1、BRCA、ERCC1、PMS2等
- 4、DNA错配修复缺陷：MSI-high/dMMR
- 5、KRAS/TP53基因突变
- 6、合并病毒感染：HPV+宫颈癌，EBV+胃癌。肺癌？
- 7、吸烟
- 8、肥胖
- 9、接受过放射治疗

可能无效人群

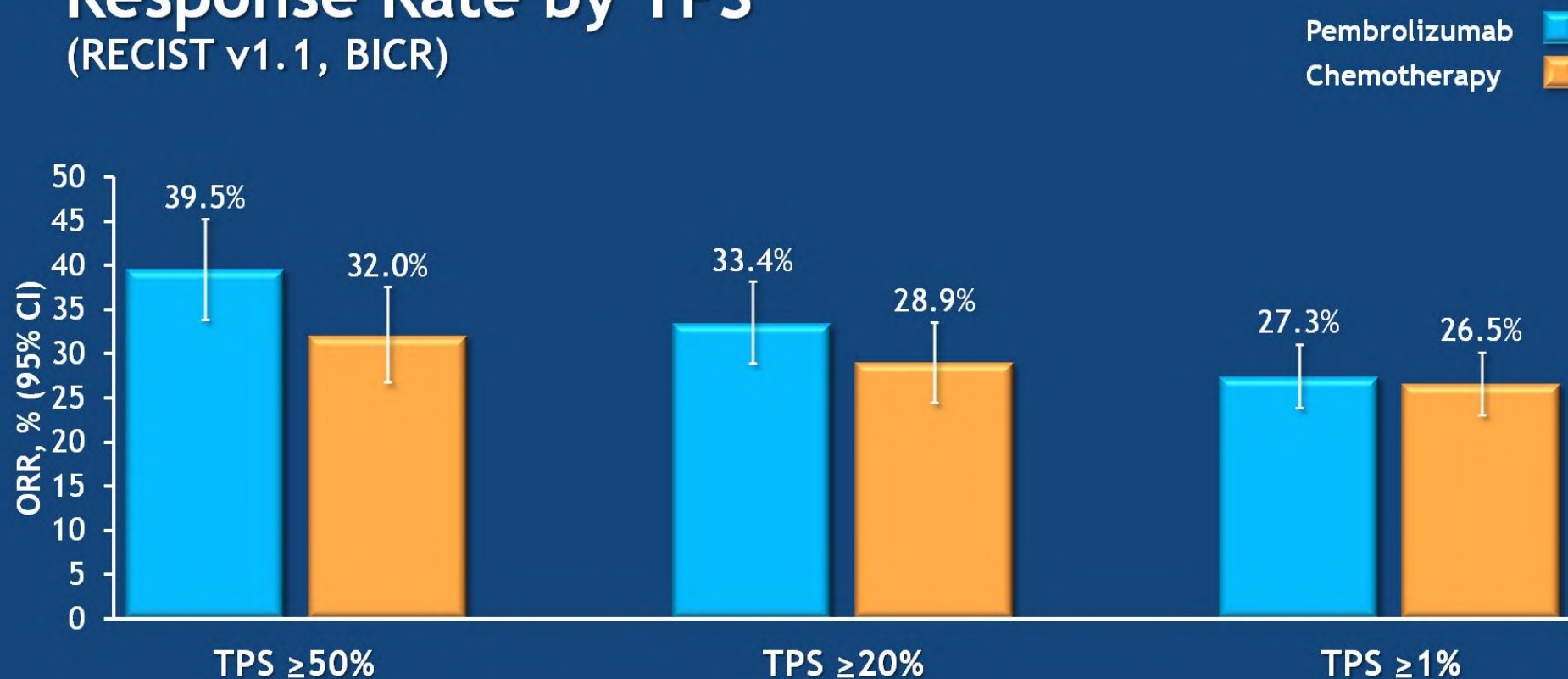
- 1、免疫荒漠型
- 2、STK11/LKB1突变
- 3、驱动基因阳性：EGFR突变、ALK重排、PTEN缺失
- 4、MDM2家族缺失
- 5、DNMT3A突变
- 6、11q13染色体扩增
- 7、MHC II低表达
- 8、干扰素信号通路基因突变：JAK1/2、B2M、IFNGR1、IFNGR2、APLN
- 9、基线使用糖皮质激素（泼尼松 >10mg/d）
- 10、合并使用广谱抗生素
- 11、高龄
- 12、肿瘤负荷大

PD-1/PD-L1检查点抑制剂生物标记物：PD-L1



PD-L1表达越高，K药有效率越高

Response Rate by TPS (RECIST v1.1, BICR)

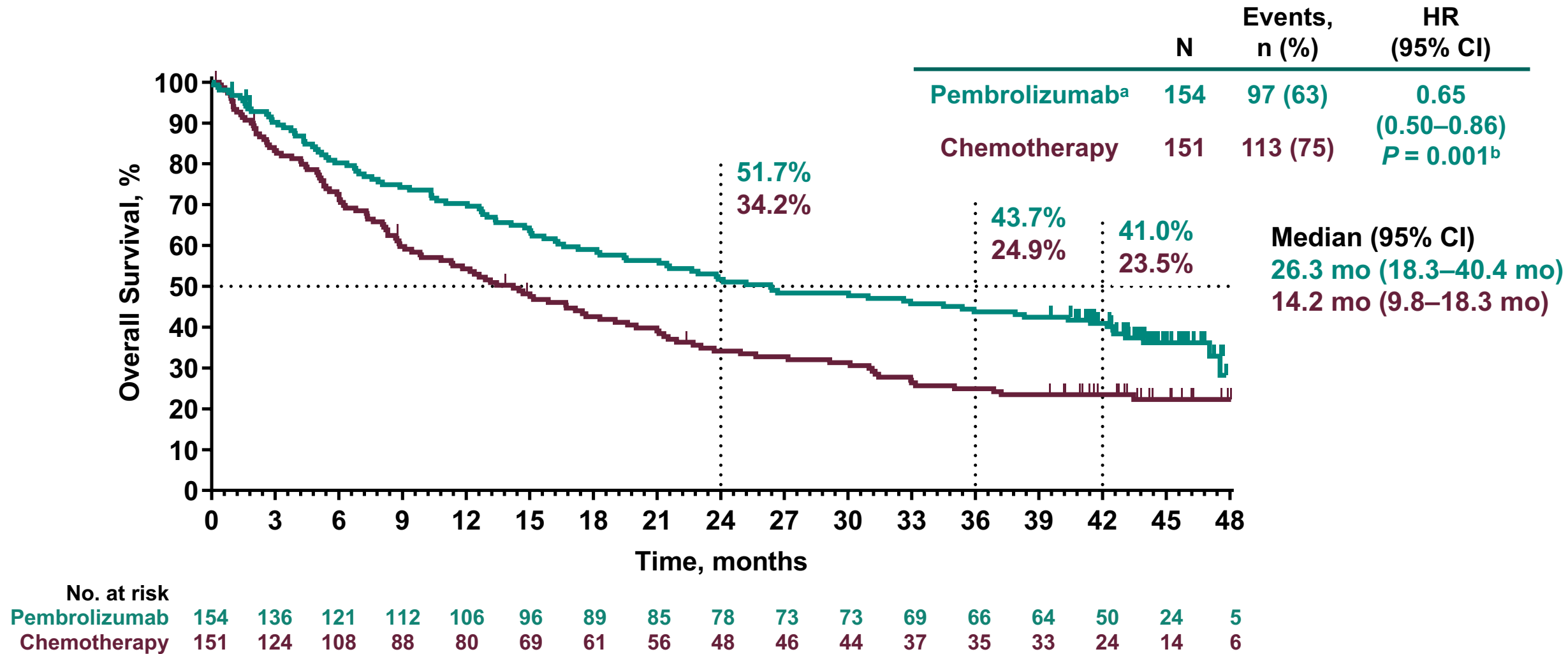


ORR for TPS 1-49%: 16.6% (95% CI 12.8-21.0) for pembro vs 21.7% (95% CI 17.4-26.4).

CR in pembro arm: 0 with TPS ≥ 50%, 2 with TPS ≥ 20%, 3 with TPS ≥ 1%; CR in chemo arm: 0 with TPS ≥ 50%, 1 with TPS ≥ 20%, 3 with TPS ≥ 1%.

Data cutoff date: Feb 26, 2018.

PD-L1 $\geq$ 50% , K药优于化疗 , 一线去化疗 ! 3年OS提高近1倍



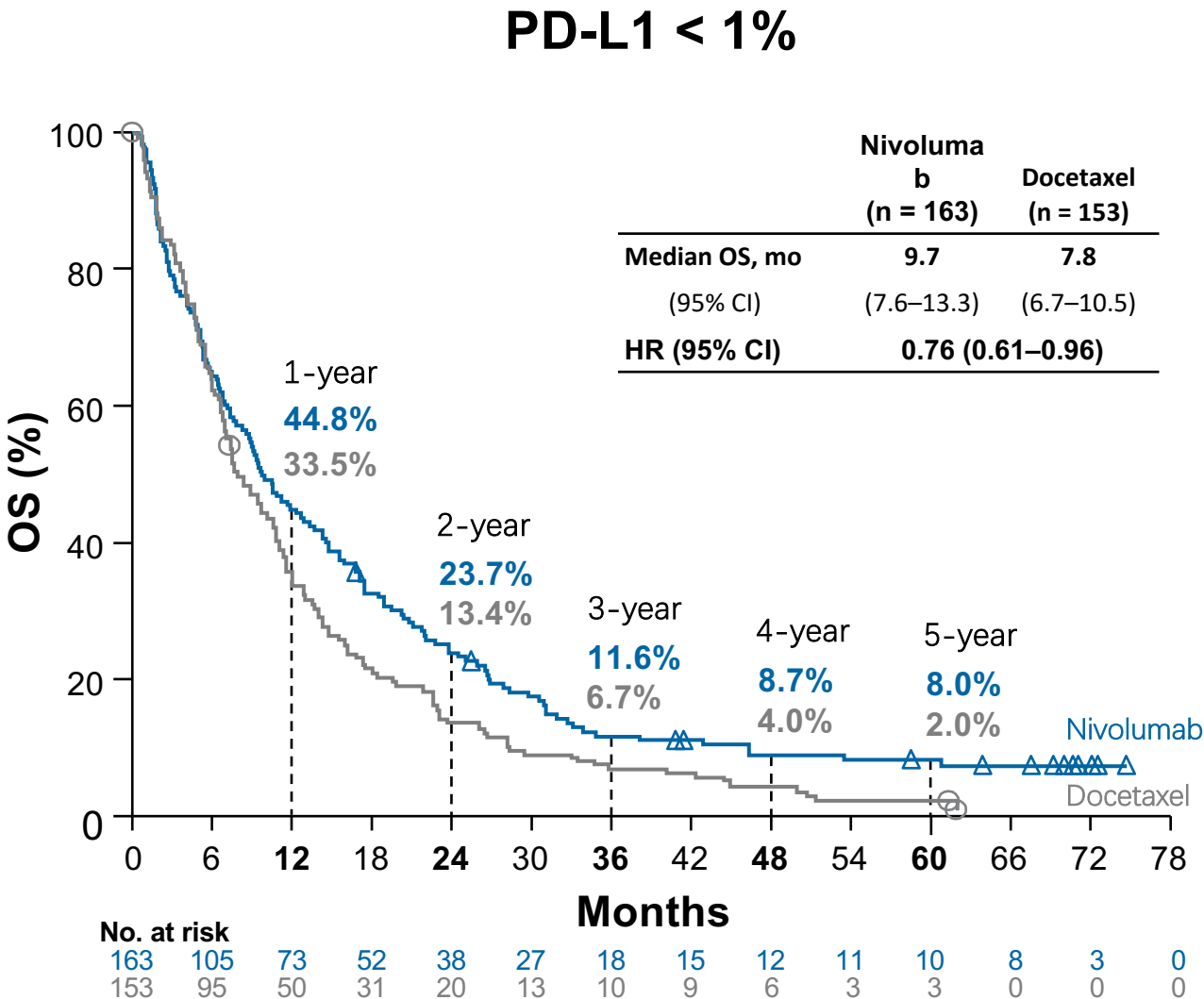
^aEffective crossover rate from chemotherapy to anti-PD-L1 therapy, 64.9% (98 patients in total crossed over to anti-PD-[L]1 therapy: 83 patients crossed over to pembrolizumab during the study, and 21 patients received subsequent anti-PD-L1 therapy outside of crossover; patients may have received >1 subsequent anti-PD-L1 therapy). ^bNominal P value. Data cutoff: February 15, 2019.

PD-L1≥1% , O药生存获益更明显 , 但表达<1%仍有获益人群

Subgroup		Nivolumab	Docetaxel	HR	HR (95% CI)
		mOS, mo	mOS, mo		
Overall	(n = 854)	11.1	8.1	0.68	
Male	(n = 527)	10.4	7.4	0.65	
Female	(n = 327)	12.1	9.2	0.73	
ECOG PS ^a					
0	(n = 243)	18.4	13.3	0.57	
≥ 1	(n = 608)	8.6	6.7	0.70	
Age, y					
< 65	(n = 491)	11.5	7.8	0.66	
≥ 65	(n = 363)	10.2	8.6	0.71	
≥ 75	(n = 72)	7.2	9.2	1.19	
SQ	(n = 269)	9.2	6.0	0.61	
NSQ	(n = 585)	12.2	9.5	0.71	
PD-L1					
< 1%	(n = 316)	9.7	7.8	0.76	
≥ 1%	(n = 364)	13.4	8.5	0.61	
Non-evaluable	(n = 174)	9.3	7.7	0.72	

NIVO

Chemo



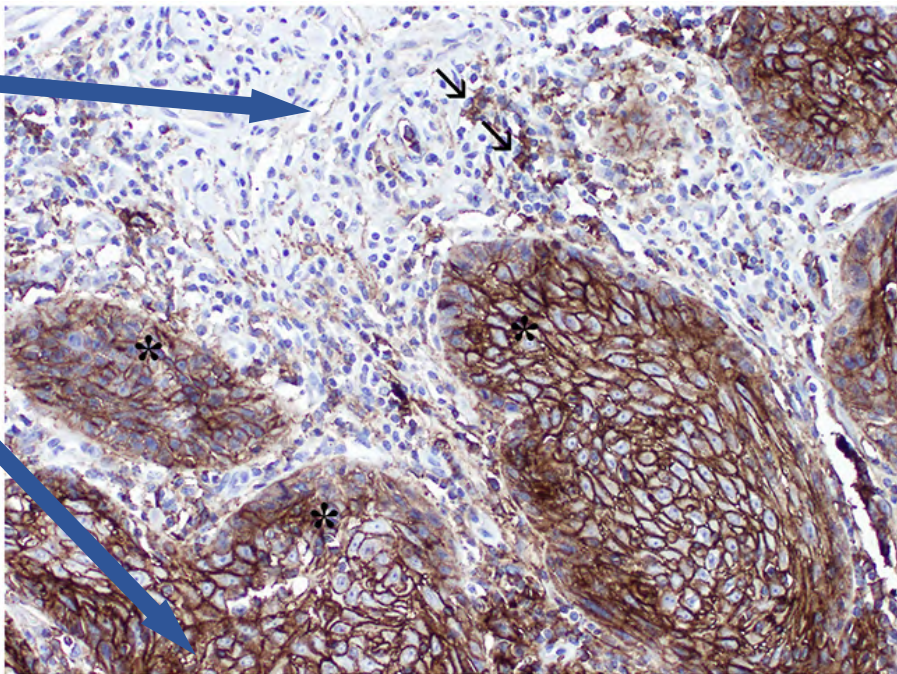
Hazard ratios were not reported for subgroups with < 5 patients per treatment group. ^aNot reported in 2 and 1 patient(s) with nivolumab and docetaxel, respectively.

用PD-L1作为biomarker存在的问题：异质性、技术标准

检测技术	生物学	组织来源
•不同的检测抗体和平台 •不同的阈值 •判读的主观性	•空间异质性：瘤内、瘤间 •时间异质性：动态变化 •表达机制：诱导性vs固有表达 •细胞类型：免疫细胞 vs 肿瘤细胞 vs 两种细胞) •染色部位 (胞膜 vs 胞内)	•标本处理：存档标本 vs 新鲜 •组织来源：原发部位 vs 转移灶 •组织类型：细胞学 vs 穿刺组织 vs 手术标本

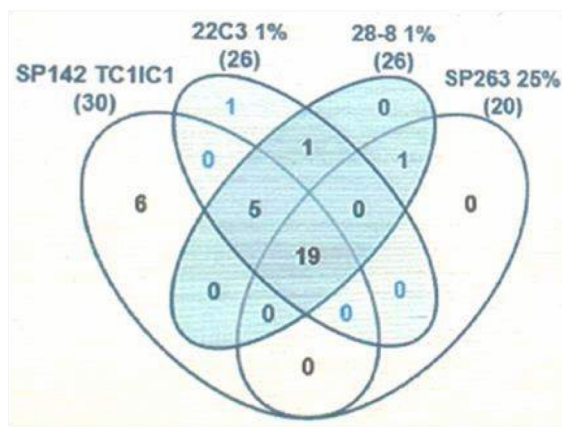
阴性

100%阳性



肿瘤异质性

PD-L1 抗体名称	28-8 (Abcam)	22C3 (Dako)	SP142 (Spring Bioscience)	SP263 (Spring Bioscience)
对应药物	Nivolumab	Pembrolizumab	Atezolizumab	Durvalumab
药物公司	BMS	Merck	Roche	AstraZeneca



蓝印计划：

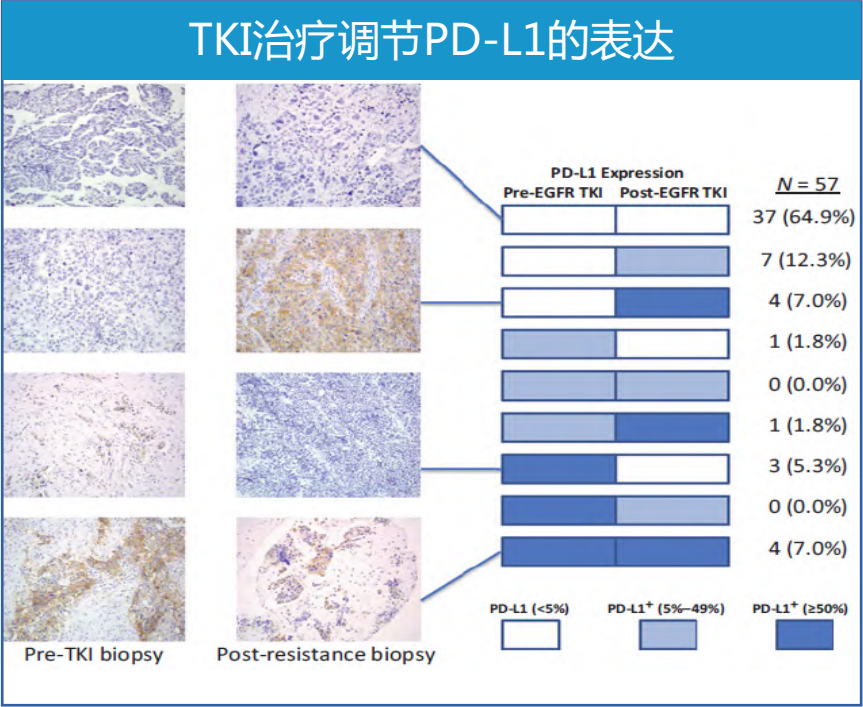
发现36.9%的标本在
不同试剂检测试剂显
示出差异

用于NSCLC的免疫组化试剂
无法全部准确地判断PD-L1表达情况

抗体、平台结果不一致性

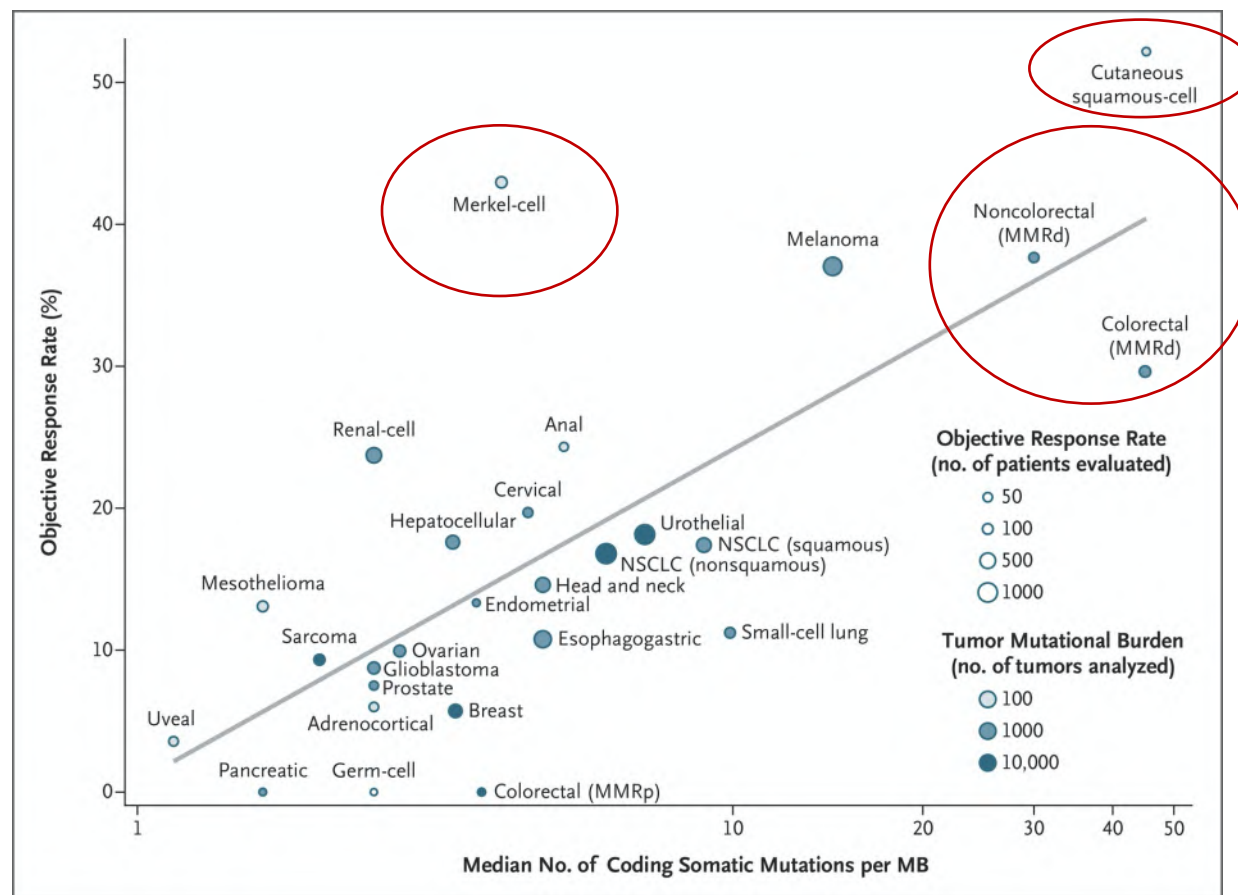
PD-L1表达的特点：动态变化，随着治疗而变化。时空异质性

药物	细胞种类	对PD-L1的影响
放疗 ¹⁻³	肠癌，乳腺癌，黑色素瘤 ¹¹	上调 ^{*†}
顺铂	肝癌 ⁴ 头颈鳞癌 ⁵	上调 ^{*††}
紫杉醇	乳腺癌 ⁶ 肠癌， 肝细胞癌 ⁷	上调 ^{*†}
依托泊苷 ⁶	乳腺癌	上调 [*]
奥沙利铂 ⁸	浆细胞样树突状细胞	上调 [*]
多柔比星 ⁹	乳腺癌	下调 ^{*††}
吉非替尼	非小细胞肺癌	下调 ^{*††10} 上调 ^{§11}
舒尼替尼 / 帕唑帕尼 ¹²	转移性肾癌	下调 [§]

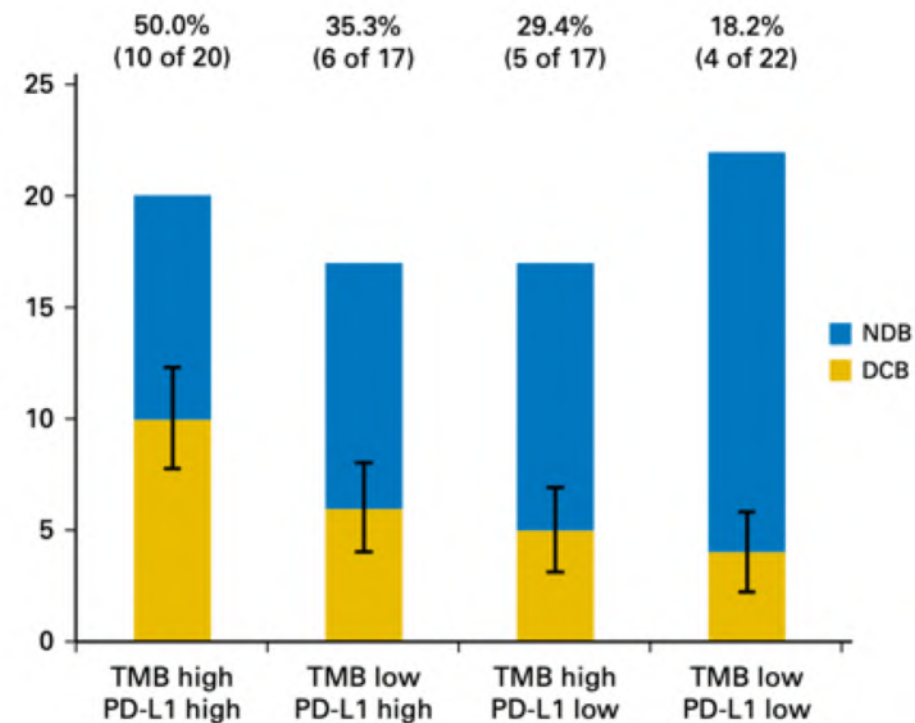
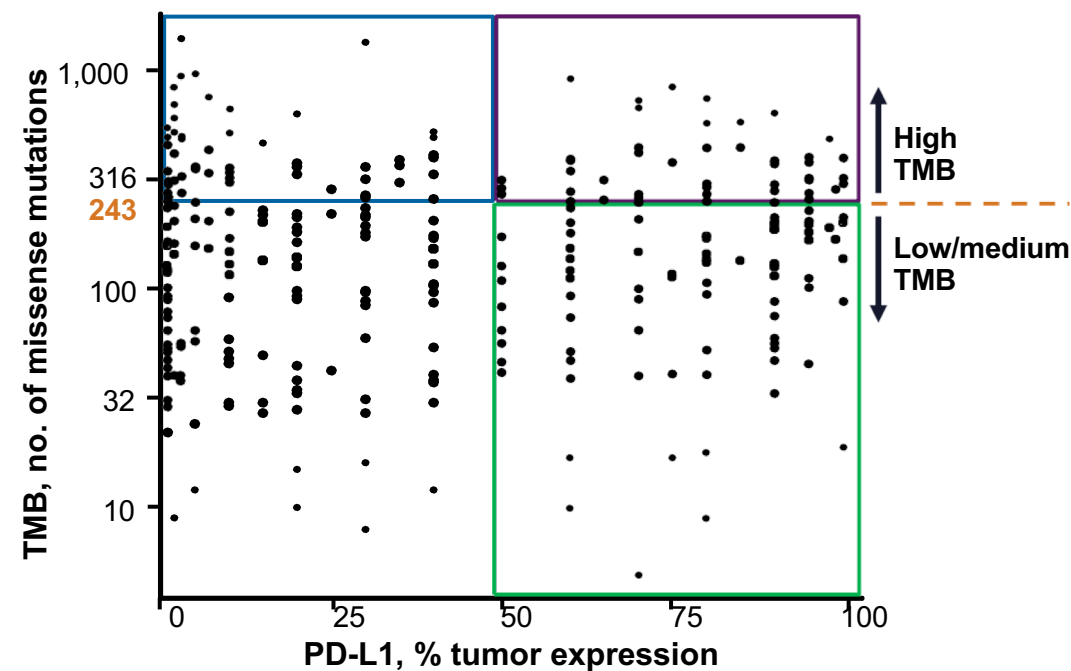


TMB与PD-1通路抑制剂疗效成正相关

可能的机制：TMB代表肿瘤基因突变的数量，更大可能出现能被机体免疫系统识别的新（异己）抗原



TMB与PD-L1表达相互独立，联合更好预测疗效



DNA损伤修复（DDR）基因有害突变：疗效好

DNA损伤修复系统：4个过程，8条通路

DNA修复过程涉及4个步骤：

- (1) 识别（Recognition），DNA损伤的鉴定；
- (2) 剪切（Removal）；
- (3) 再合成（Resynthesis）；
- (4) 修复（Restoration）。

当DNA出现损伤时，损伤位点会被识别并可修复，然后受损的碱基被移除，损伤位点经过加工后准备接受新的碱基，紧随其后的是再合成，产生新的核苷酸补位，最后重建DNA螺旋结构。其中一些蛋白/酶参与其中（见图1），共同构建了这种有效的保护机制，在维护遗传信息稳定性的同时，保证了遗传物质的保护和留存。

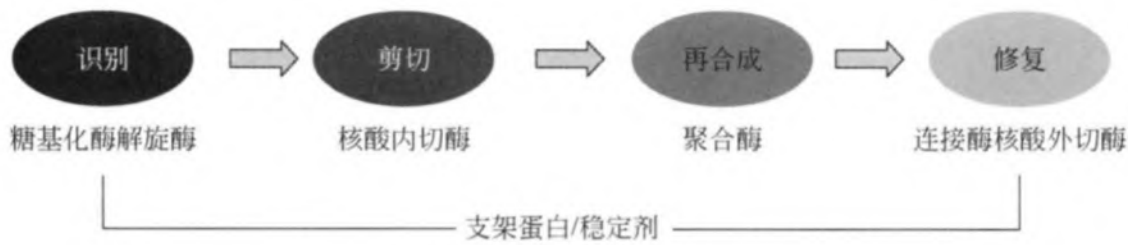


图1 参与DNA修复的蛋白类别

DDR系统包括八个通路：

- (1) 错配修复通路（Mismatch Repair, MMR）；
- (2) 碱基切除修复（Base Excision Repair, BER）；
- (3) 核苷酸剪切修复通路（Nucleotide Excision Repair, NER）；
- (4) 同源重组修复通路（Homologous Recombination Repair, HRR）；
- (5) 非同源末端连接通路（Nonhomologous End-joining, NHEJ）；
- (6) 检查点因子（Check Point Factors, CPF）；
- (7) 范可尼贫血机制（Fanconi Anemia, FA）；
- (8) DNA跨损伤复制（Translesion Synthesis, TLS）。

DNA损伤修复（DDR）基因有害突变：疗效好

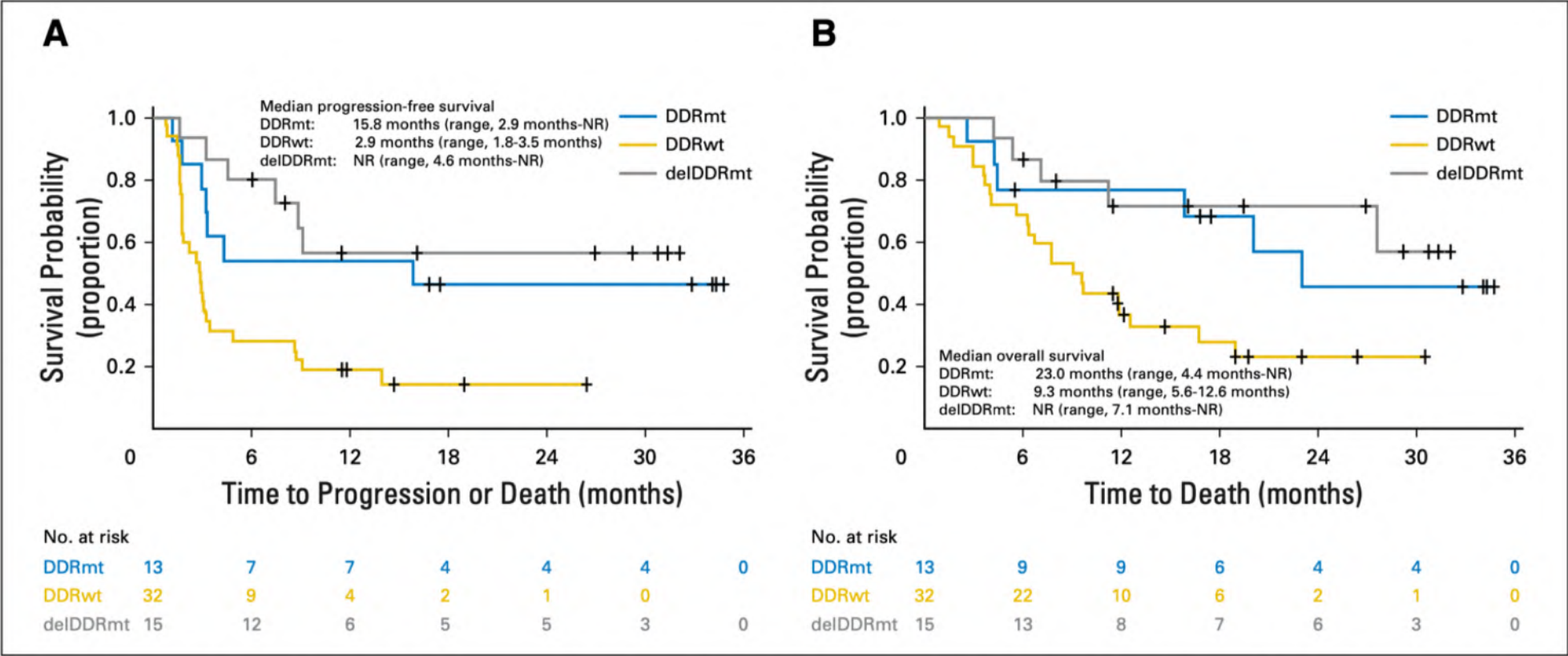
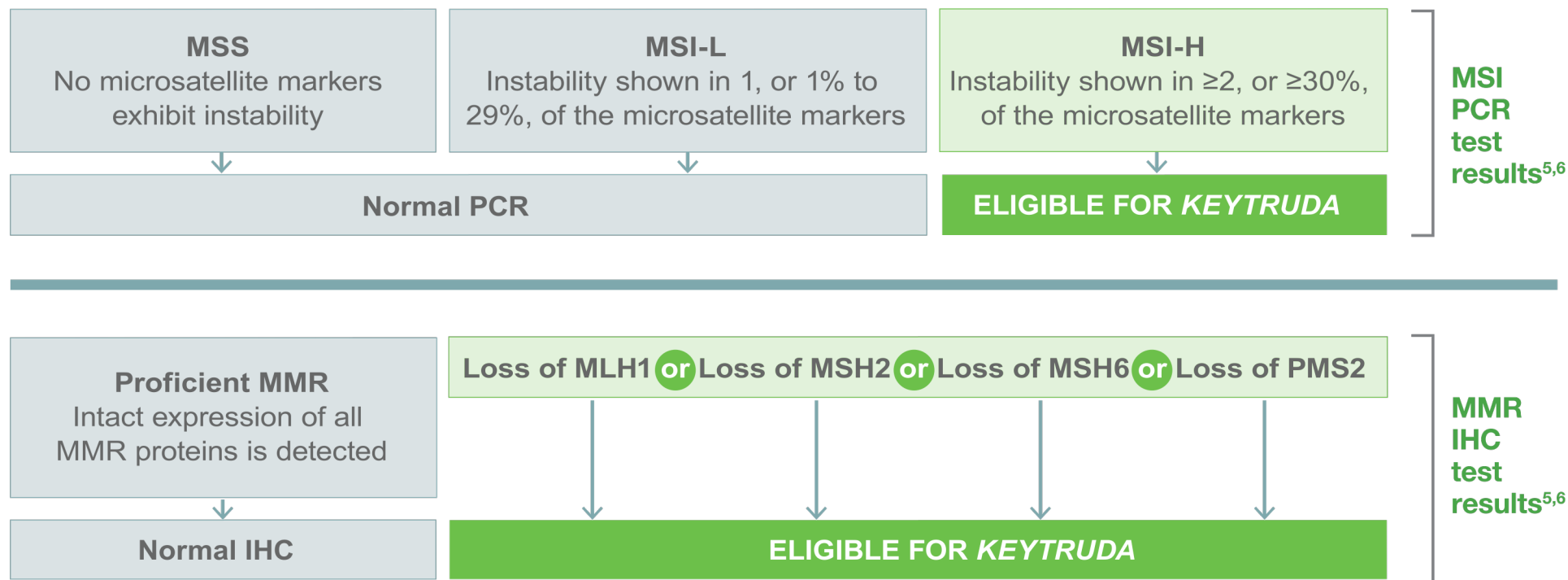


Fig 3. (A) Progression-free survival by DNA damage response and repair (DDR) alteration status. (B) Overall survival by DDR alteration status. delDDRmt, deleterious DDR alterations; DDRmt, nondeleterious DDR alterations; DDRwt, nondetectable DDR gene alterations; NR, not reached.

dMMR、MSI-H（Lynch综合症）：免疫治疗的幸运儿、泛瘤种适应症

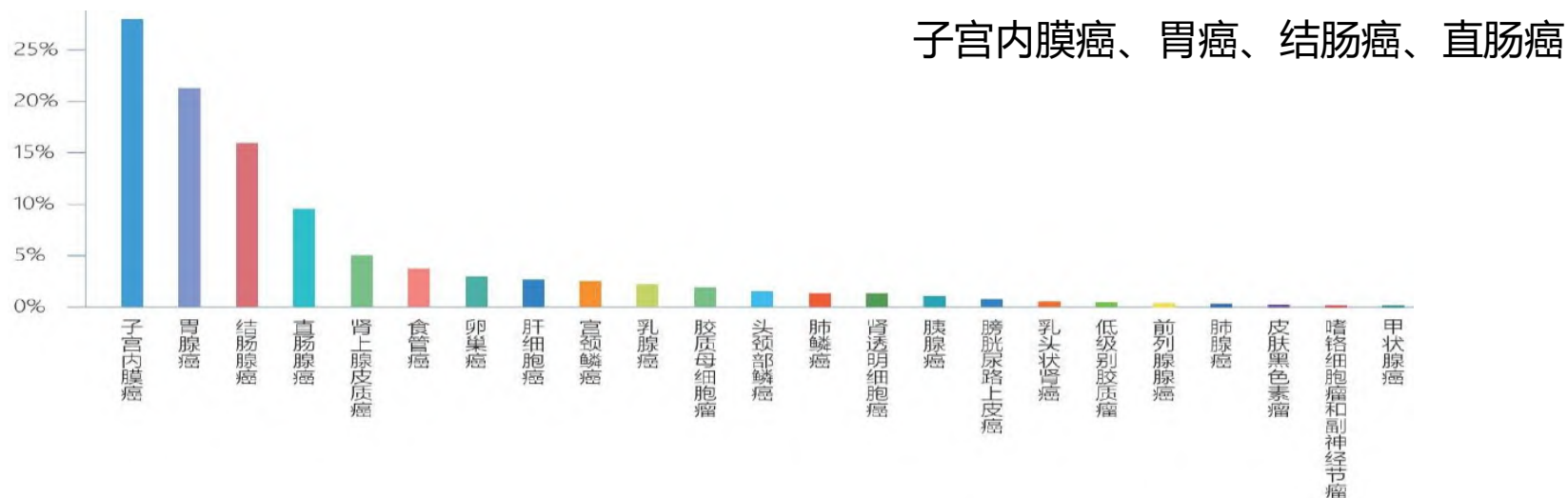
dMMR：错配修复缺陷（MLH1, MSH2, MSH6, and PMS2）

MSI-H：高度微卫星不稳定



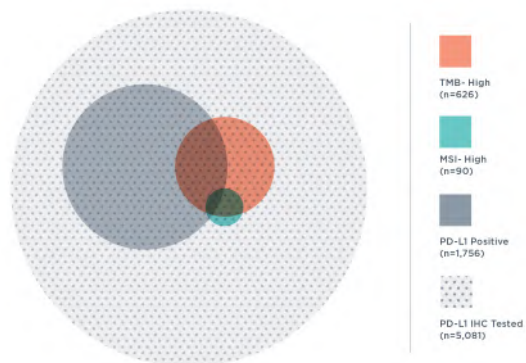
dMMR、MSI-H（Lynch综合症）：免疫治疗的幸运儿、泛瘤种适应症

- 并非所有肿瘤都是 dMMR/MSI-H，如该类型肺癌的比例很低



- MSI-H患者普遍(83%)具有TMB-H，反过来TMB-H不代表MSI-H

Beyond PD-L1, TMB and MSI can help you identify and treat more patients eligible for immunotherapy.



dMMR、MSI-H (Lynch综合症) : 免疫治疗的幸运儿、泛瘤种适应症

Objective Response Rate n=149 39.6% (95% CI, 31.7–47.9)	7.4%	Complete response
	32.2%	Partial response
% With Duration ≥6 Months 78%	Median duration of response had not been reached (range: 1.6+ to 22.7+ months)	

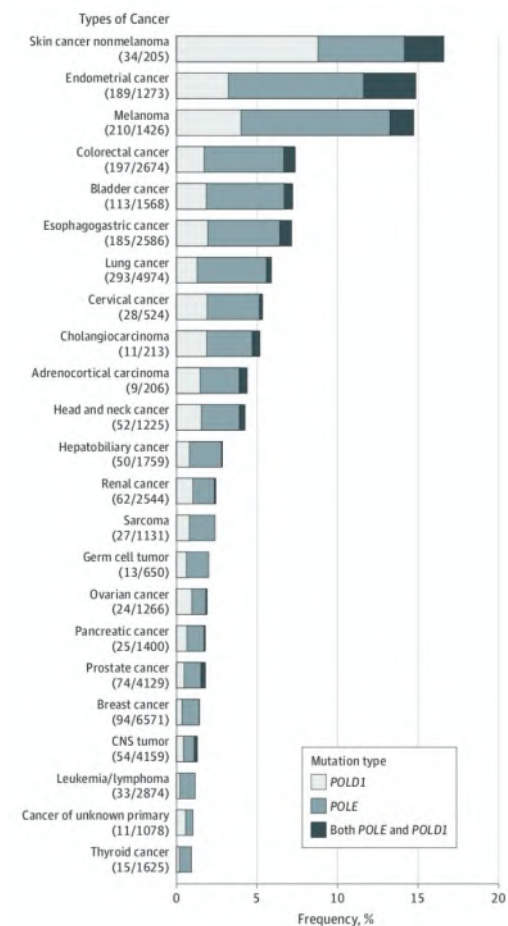
POLE/POLD1 (DNA聚合酶) : 可能疗效好

POLE: 2.79%

POLD1: 1.37%

皮肤癌、子宫内膜癌、黑色素瘤、结肠直肠癌、膀胱癌、食管癌高发

Figure 1. Prevalence of *POLE*/*POLD1* Mutations in 47 721 Patients With Different Cancer Types



CNS indicates central nervous system.

JCO® Precision Oncology
An American Society of Clinical Oncology Journal

Enter words / phrases / DOI / ISBN / authors / keywords / etc.

Newest Content Archive Special Content Authors Subscribers

CASE REPORT

Complete and Prolonged Response to Immune Checkpoint Blockade in *POLE*-Mutated Colorectal Cancer

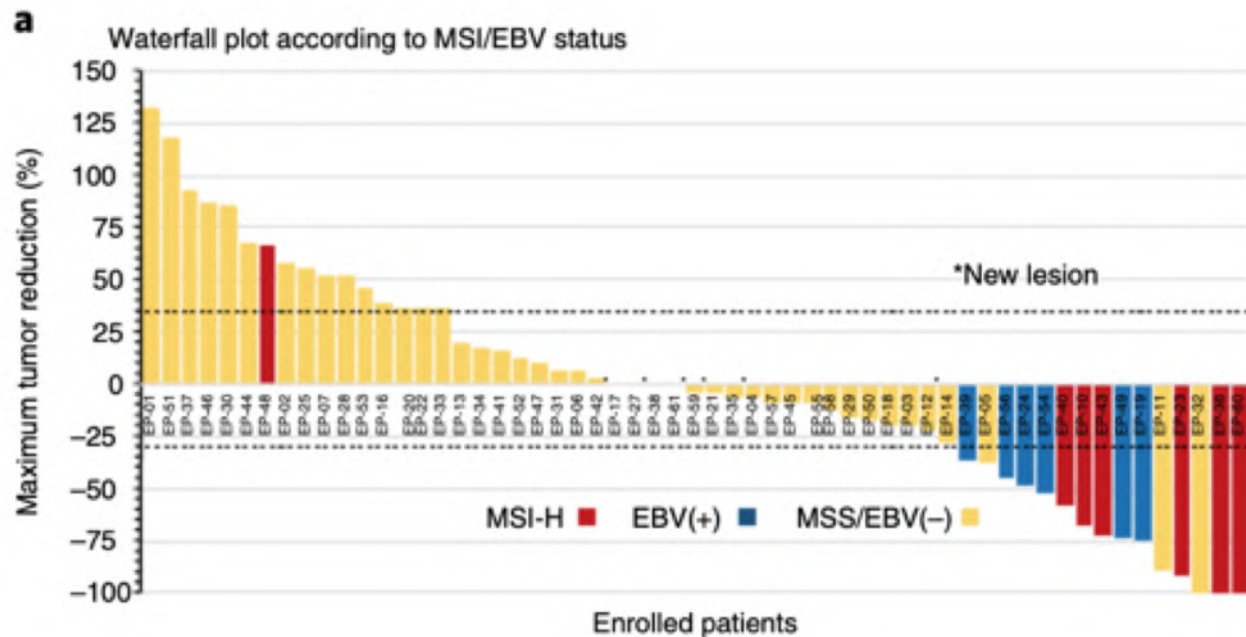
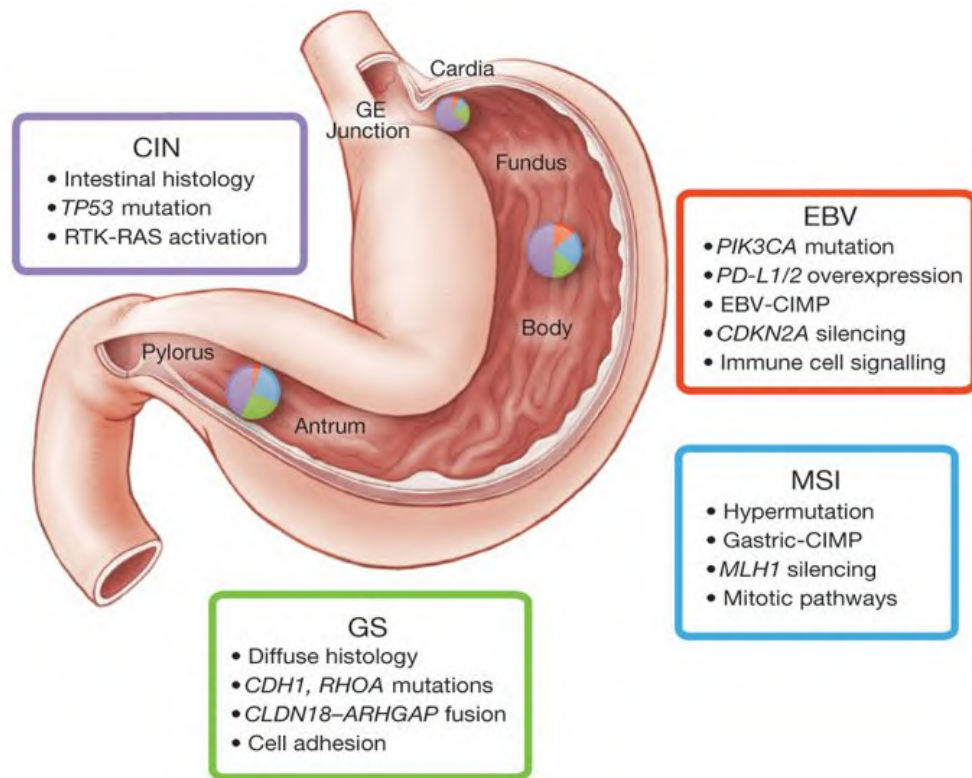
[Robyn Silberman](#), MS¹; [David F. Steiner](#), MD, PhD¹; [Amy A. Lo](#), MD¹; [Adam Gomez](#), MD²; [James L. Zehnder](#), MD¹; [Gilbert Chu](#), MD, PhD¹ ; and ...

[Show More](#)

R.S. and D.F.S. contributed equally to this work as primary authors. G.C. and C.J.S. contributed equally to this work as corresponding authors.

合并病毒感染，疗效可能更好

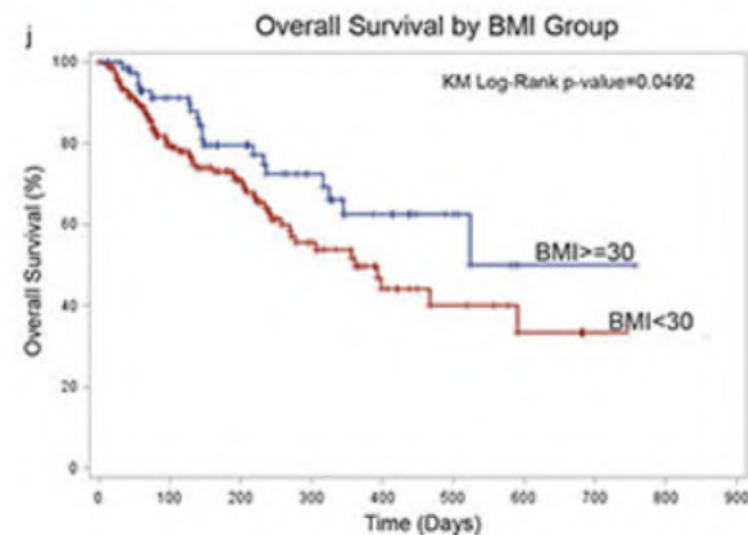
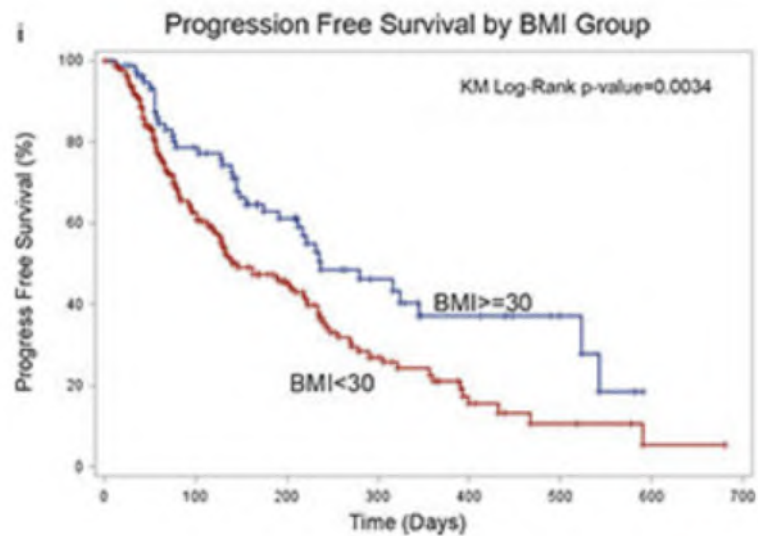
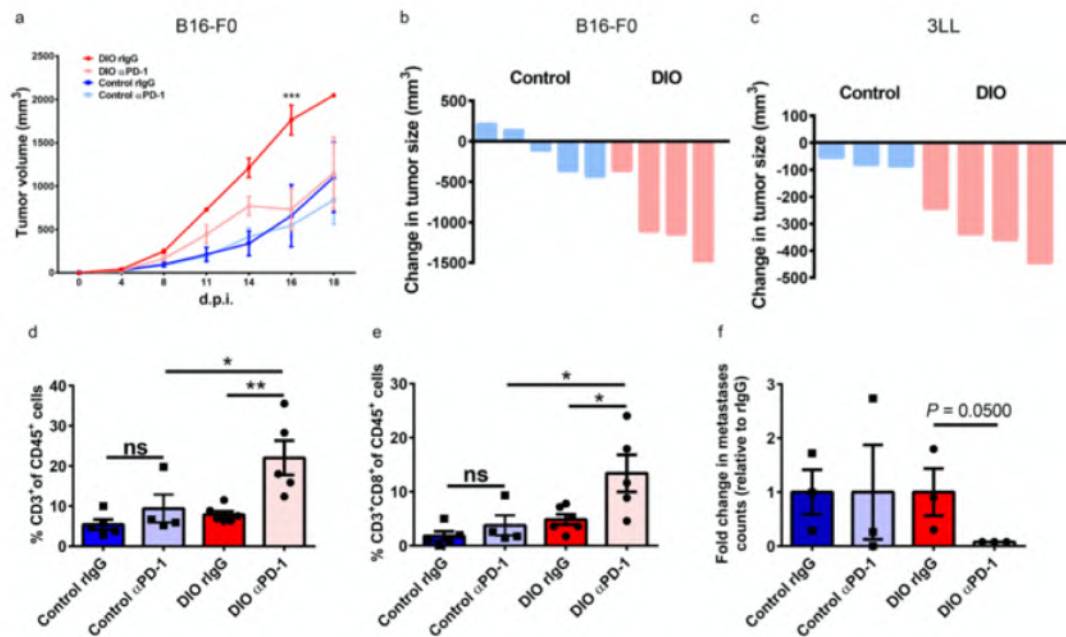
可能的机制：病毒抗原介导局部免疫细胞浸润，PD-1/PD-L1通路异常活化



EBV+胃癌：6/6有效

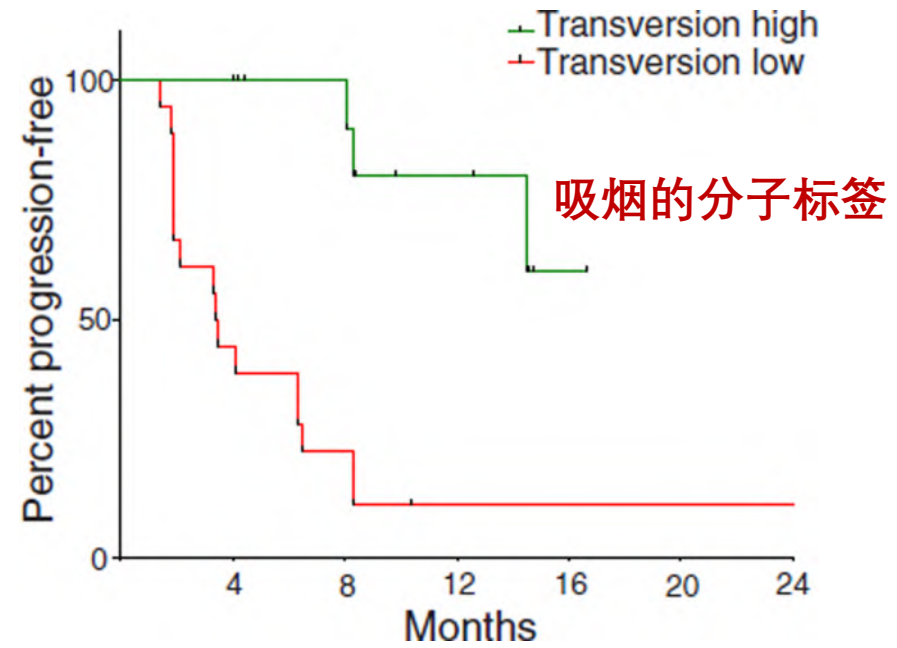
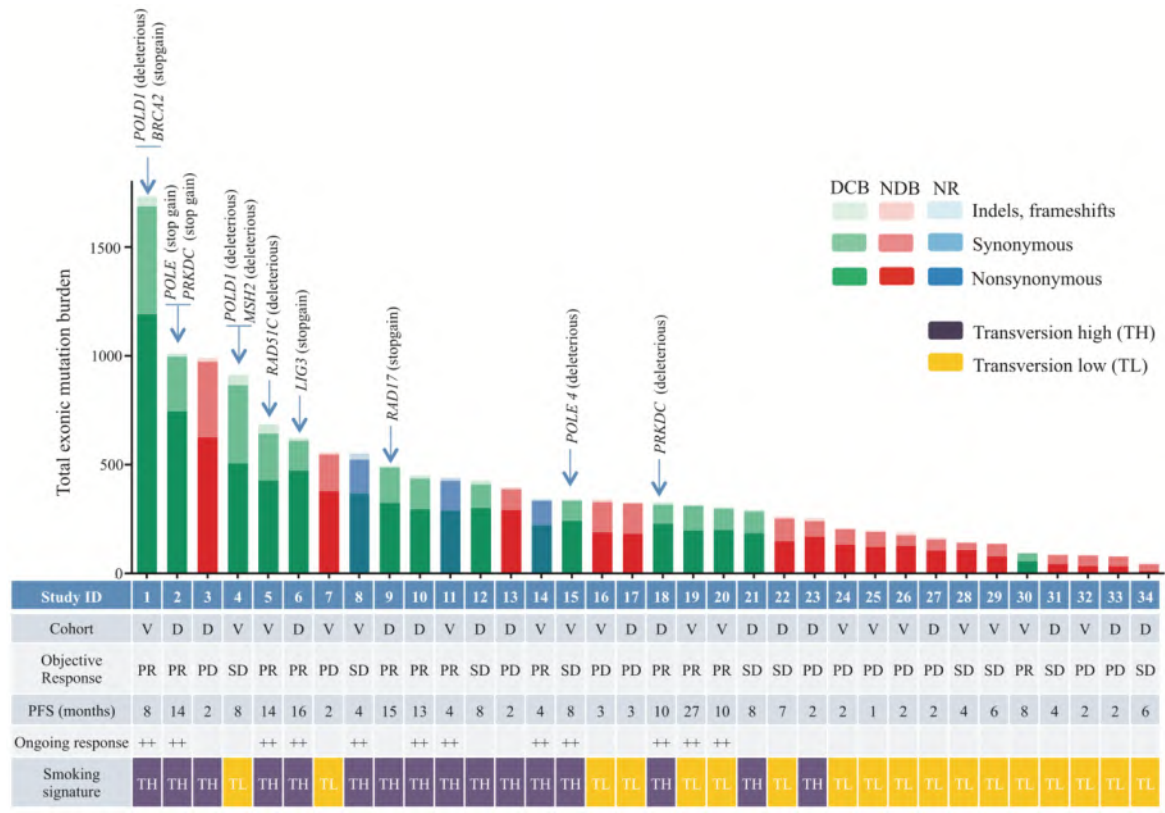
肥胖悖论：胖子也有春天？

可能的机制：通过PD-1导致T细胞无能

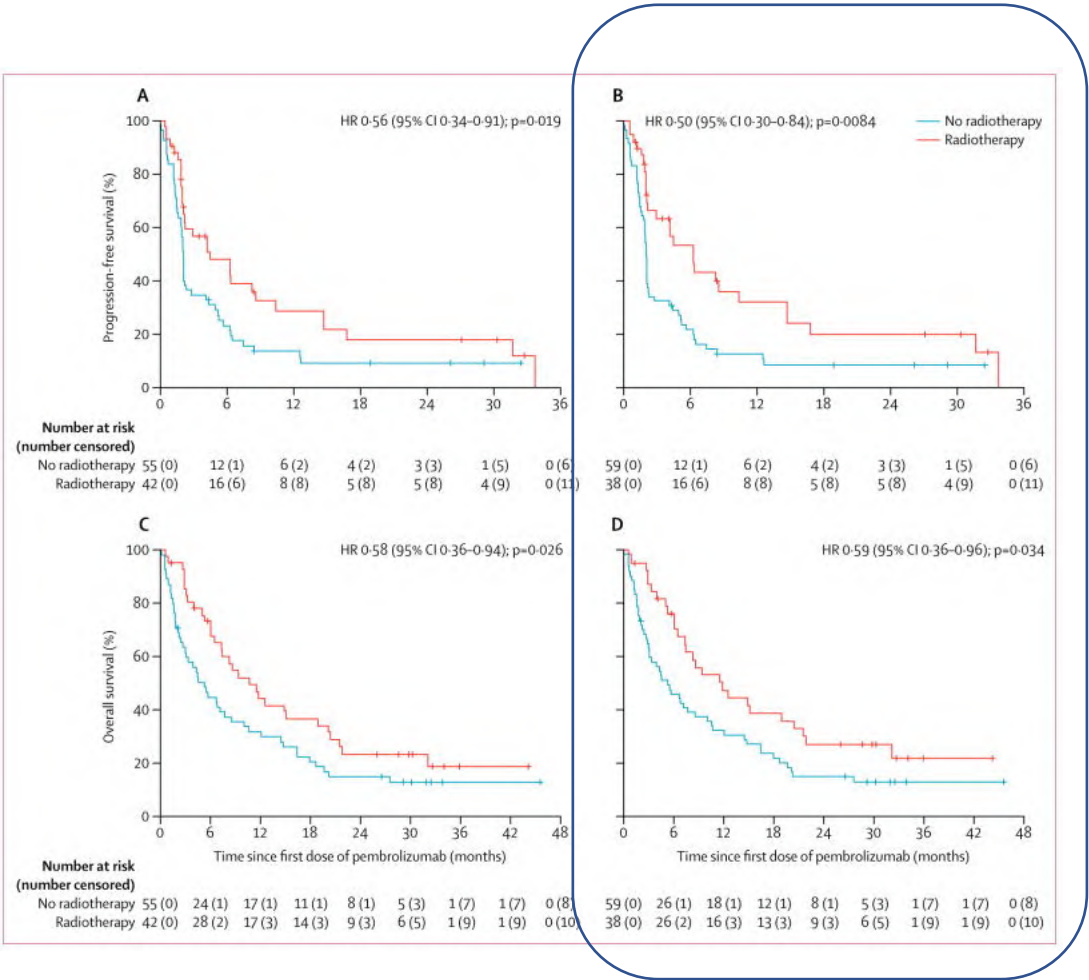


吸烟：有效率似乎更高

可能的机制：TMB-H；烟草通过PD-1通路引起肿瘤免疫逃逸



既往放疗：生存期可能更长



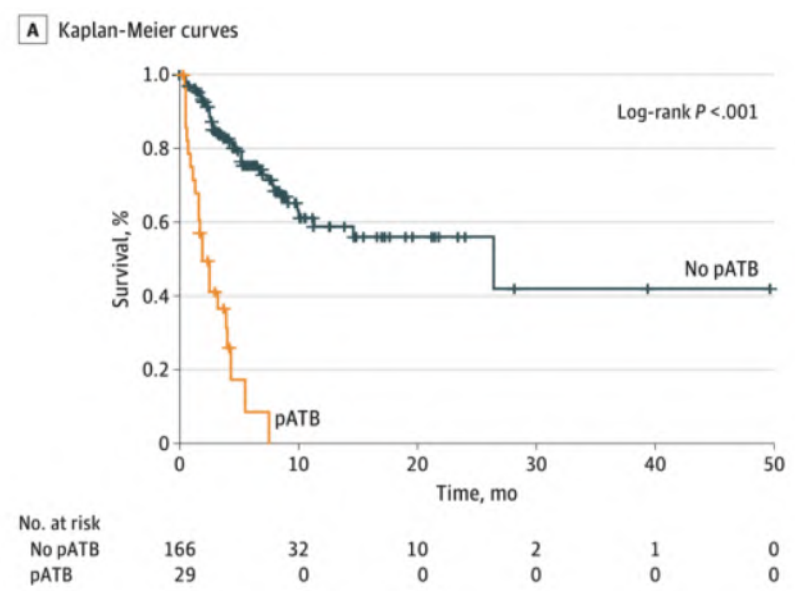
颅外放疗

肠道菌群对免疫治疗有重要影响

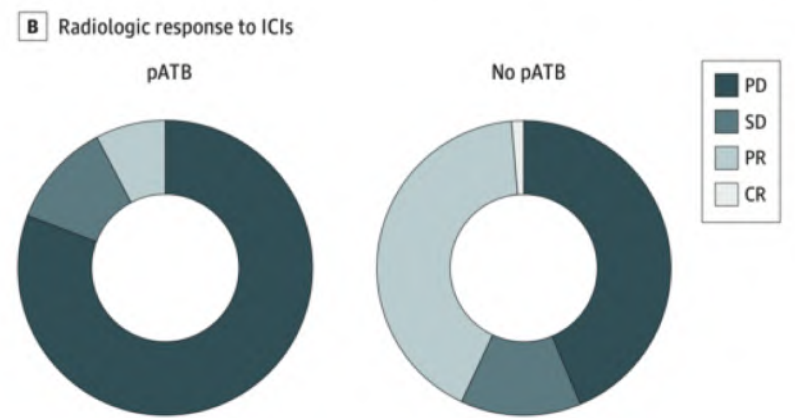
想要管住男人的心，就要管住男人的胃
想要提高免疫治疗疗效，就要关注病人的肠道

- 特定肠道菌群、肠道菌群的组成和多样性与免疫治疗疗效相关
 - ▣ 双歧杆菌 (*Bifidobacterium*) 促进抗PD-L1的免疫治疗疗效
 - ▣ CTLA-4的疗效依赖于肠道细菌---脆弱拟杆菌 (*B. fragilis*) 或多形拟杆菌 (*B.thetaiotaomicron*)
 - ▣ 服用抗生素导致NSCLC和RCC患者导致PD-1/PD-L1抑制剂治疗耐药，与嗜粘蛋白-艾克曼菌 (*Akkermansia muciniphila*) 有关
 - ▣ 粪杆菌属 (*Faecalibacterium*) 和梭菌目 (*Clostridiales*) 可以为接受PD-1抑制剂的黑色素瘤患者带来PFS获益
 - ▣ 抗PD-1治疗有效患者长双歧杆菌 (*Bifidobacterium longum*) 、产气柯林斯菌 (*Collinsella aerofaciens*) 和屎肠球菌 (*Enterococcus faecium*) 等肠道菌群更加丰富
- 肠道菌群有助于优化免疫治疗的起效

免疫治疗前1个月使用广谱抗生素，生存期显著下降；免疫治疗期间不影响

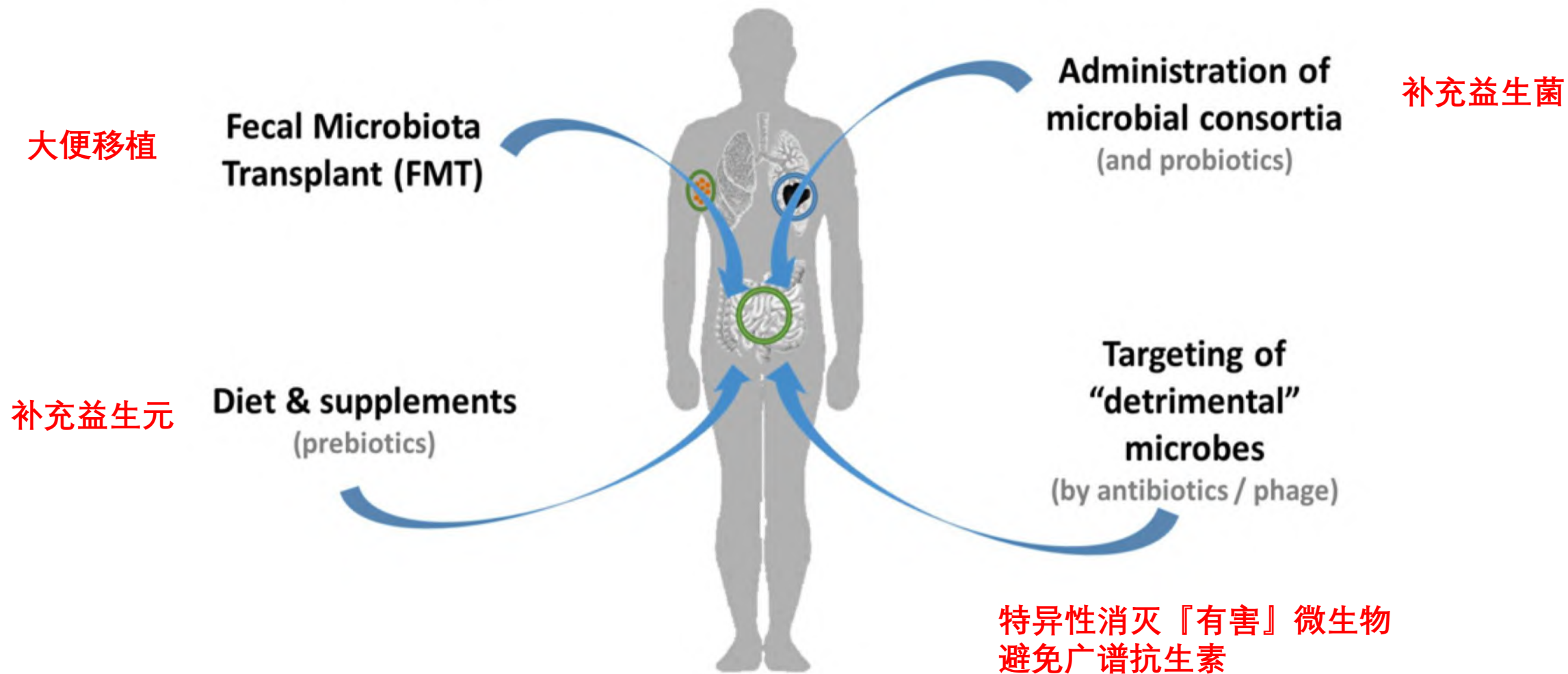


2 vs 26 months for pATB therapy vs no pATB therapy, respectively (hazard ratio [HR], 7.4; 95% CI, 4.2-12.9)



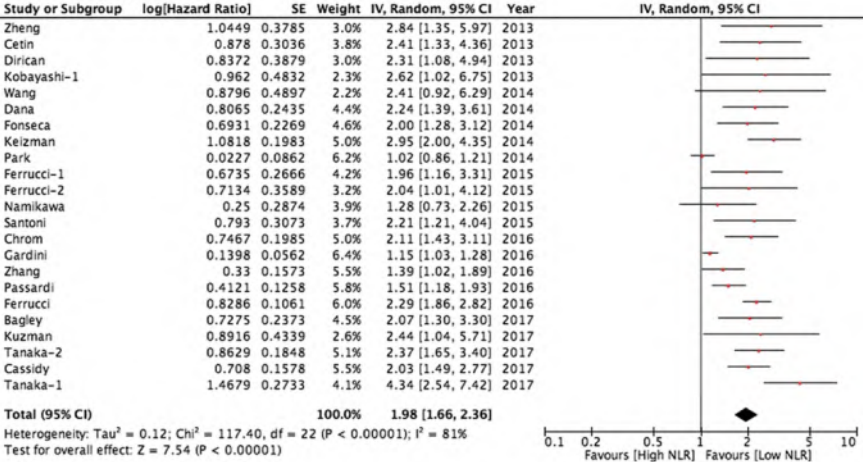
利用肠道菌群提高免疫治疗疗效的策略

Several strategies can be used to modulate the gut microbiome

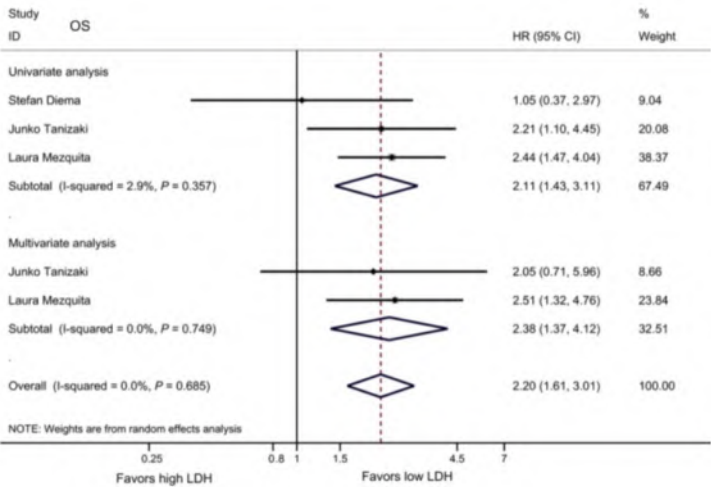


全身慢性炎症状态预测免疫治疗疗效

a Overall survival

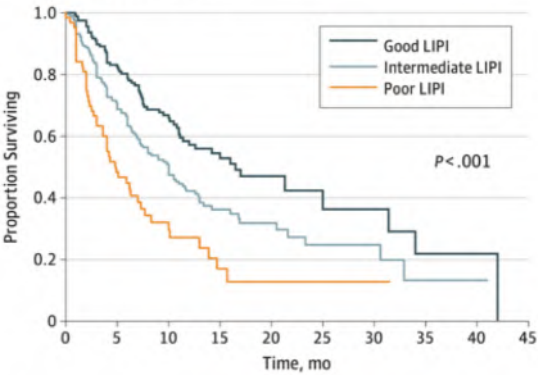


粒细胞/淋巴细胞比例 (NLR) 高
死亡风险增加1倍



LDH高
死亡风险增加1.2倍

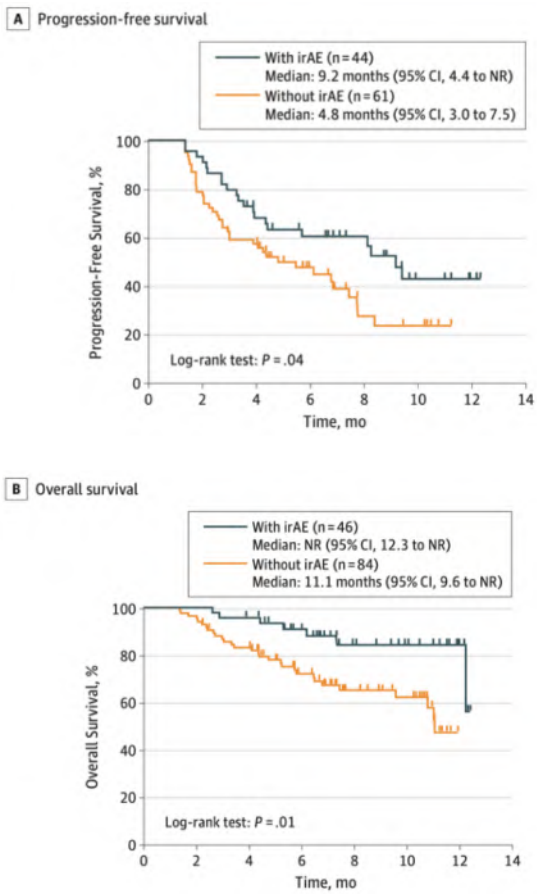
A OS in the immunotherapy pooled cohort



肺免疫预后指数 (LIPI)

- NLR > 3
- LDH > 正常值上限

某些不良反应预测免疫治疗疗效



发生irAE的nivolumab治疗的
NSCLC患者PFS和OS更长



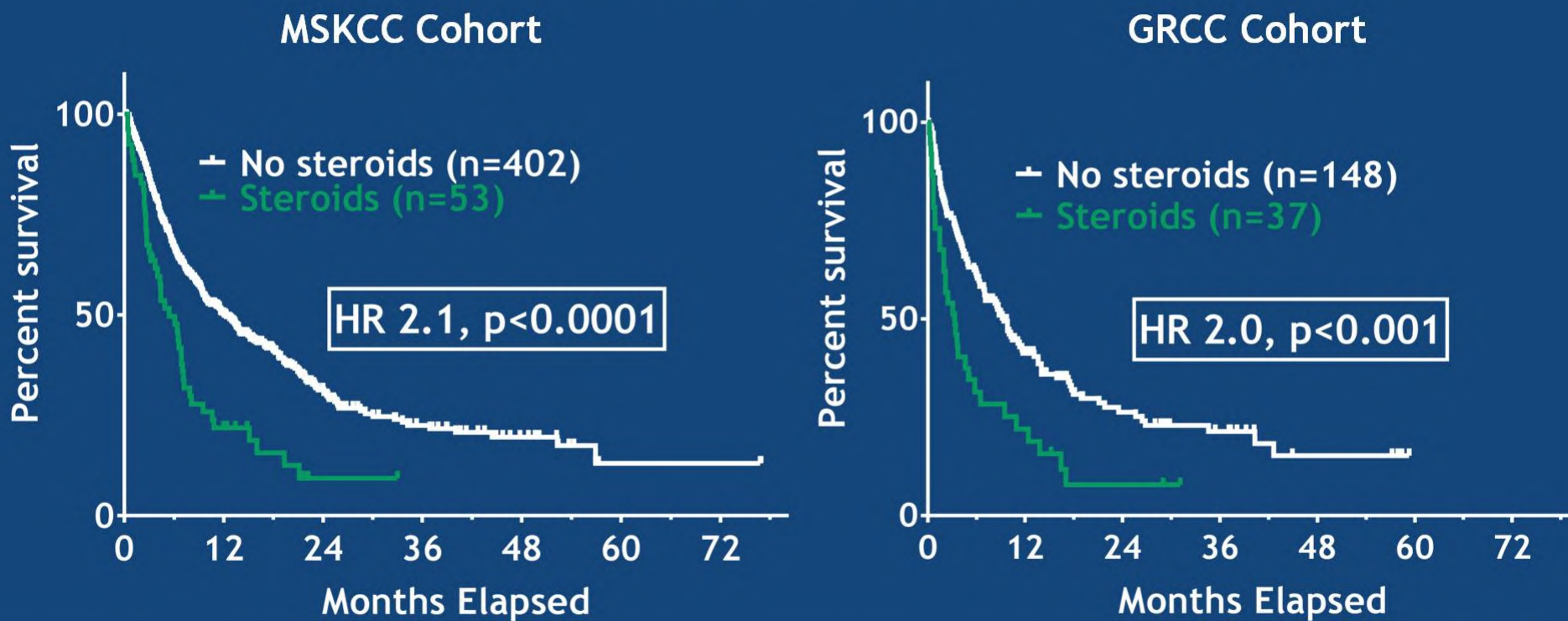
Table 2. Response to Treatment at Final Follow-up

Patient Group	Response, No. (%) of Patients ^a	
	Complete	Partial
Vitiligo (n = 17)	3 (18)	9 (53)
No vitiligo (n = 50)	4 (8)	10 (20)
All (N = 67)	7 (10)	19 (28)

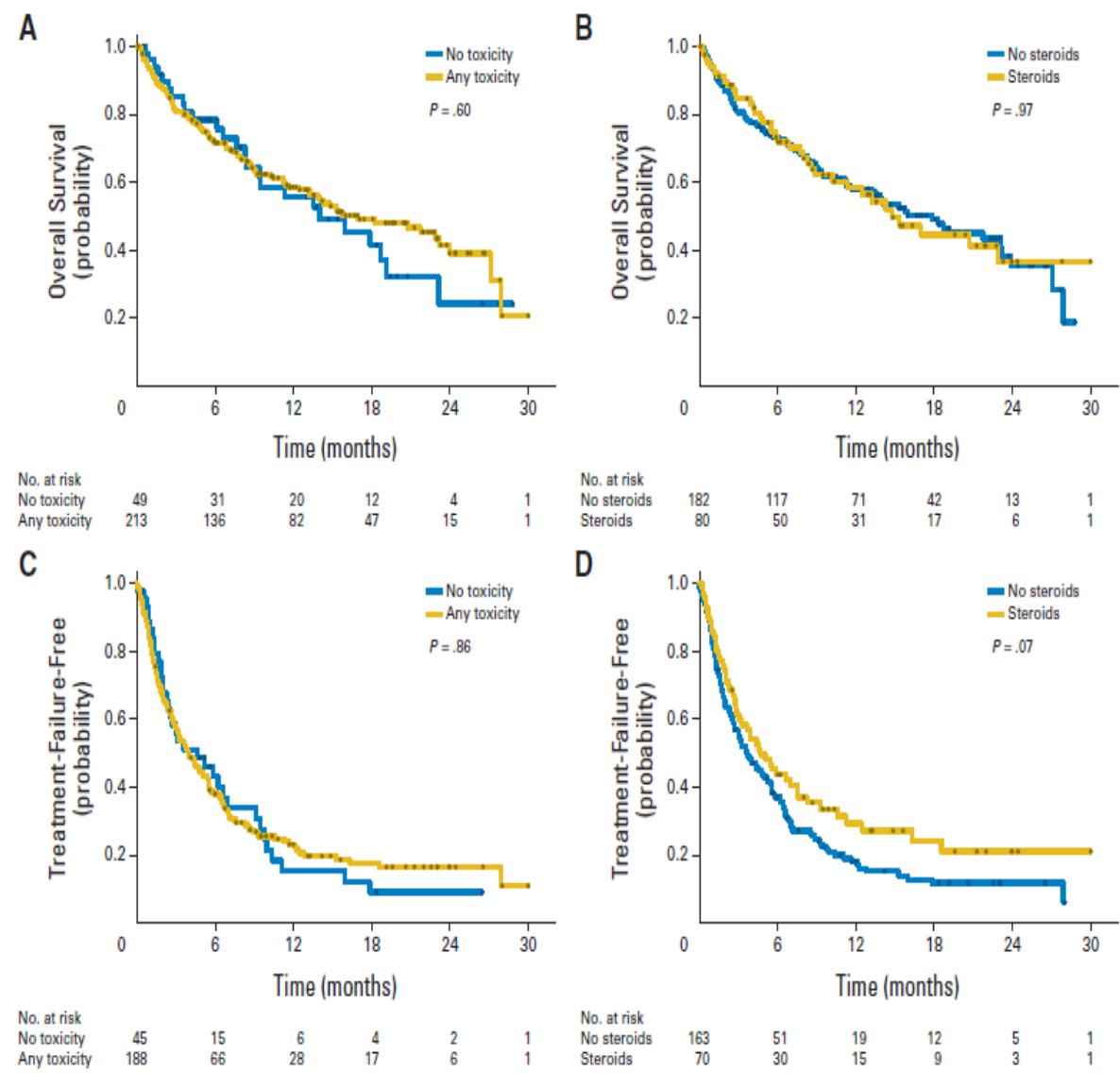
有效率
发生白癜风：71%
没发生白癜风：28%
 $P=0.002$

基线使用皮质醇，生存期缩短

Impact of Baseline Steroids on PD-(L)1 Efficacy: Overall Survival



处理irAE使用激素并不影响免疫治疗疗效

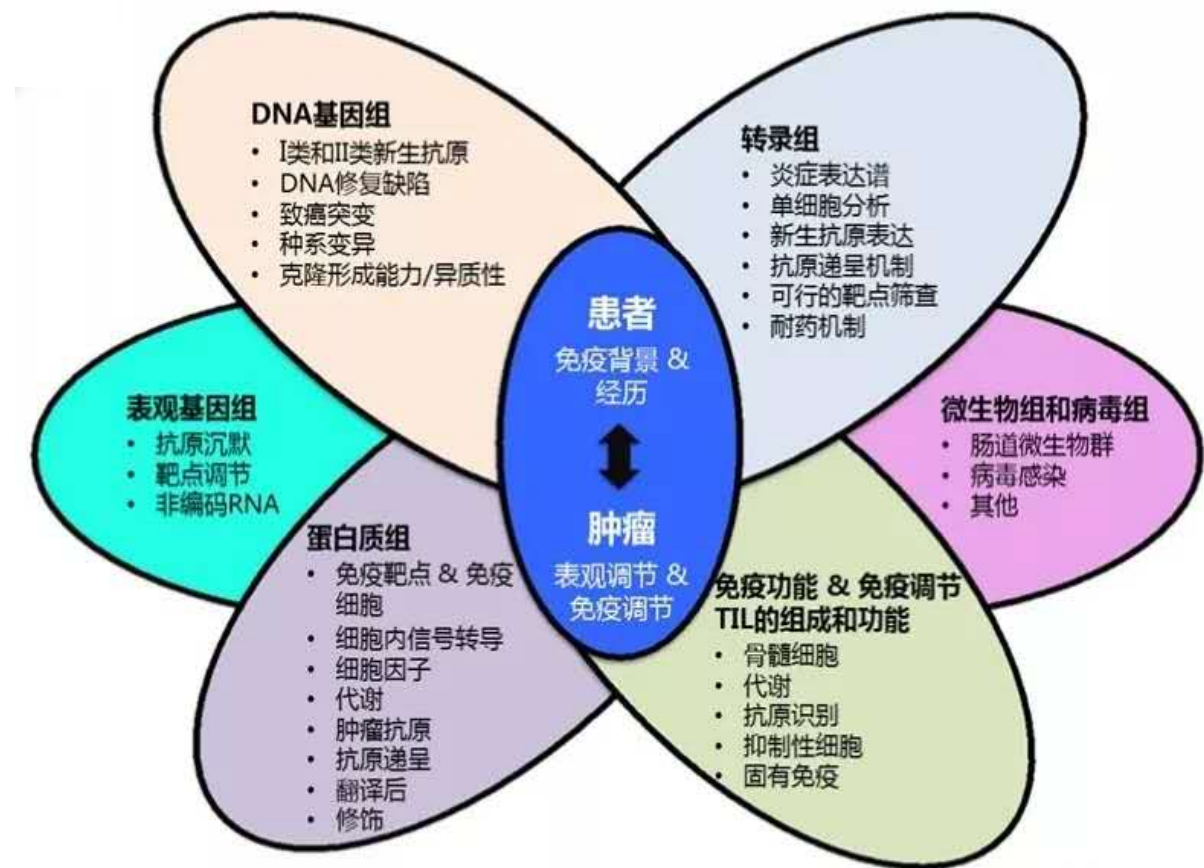
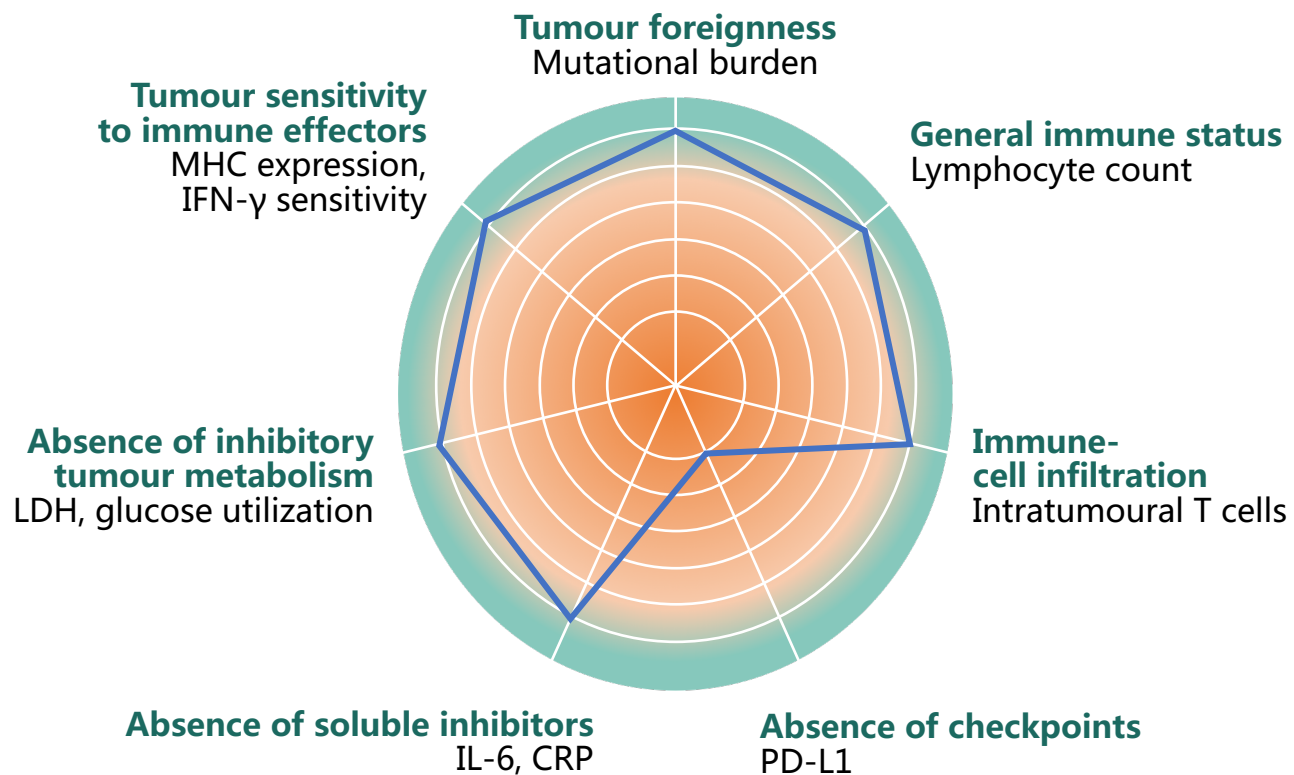


Conclusion

IrAEs are common in patients treated with ipilimumab. In our experience, approximately one-third of ipilimumab-treated patients required systemic corticosteroids, and almost one-third of those required further immune suppression with anti-TNF therapy. Practitioners and patients should be prepared to treat irAEs and should understand that **such treatment does not affect OS or TTF.**

展望：免疫表型的综合指标？

整合数据，指导临床决策



哪些病人效果差？

免疫治疗原发耐药/疗效差：内在和外在因素

	Mechanism	Examples
tumor cell intrinsic	absence of antigenic proteins	low mutational burden lack of viral antigens lack of cancer-testis antigens overlapping surface proteins
	absence of antigen presentation	deletion in TAP deletion in B2M silenced HLA
	genetic T cell exclusion	MAPK oncogenic signaling stabilized b-catenin mesenchymal transcriptome oncogenic PD-L1 expression
	insensibility to T cells	mutations in interferon gamma pathway signaling
tumor cell extrinsic	absence of T cells	lack of T cells with tumor antigen-specific TCRs
	inhibitory immune checkpoints	VISTA, LAG-3, TIM-3
	immunosuppressive cells	TAMs, Tregs

- 1、抗原表达缺乏/丢失：TMB-L，缺乏病毒抗原
- 2、抗原提呈障碍：TAP缺失、B2M缺失、MHC II 低表达
- 3、遗传的T细胞排斥：MAPK信号通路活化、B-catenin、上皮间质转化、癌信号介导的PD-L1固有表达（如**EGFR突变**、**ALK重排**、PTEN缺失、PBRM1、STK11）
- 4、对效应T细胞不敏感：干扰素信号通路基因突变
- 5、其它：MDM2家族缺失，DNMT3A突变，11q13染色体扩增

- 1、缺乏浸润T细胞：缺乏肿瘤抗原特异性T细胞，冷肿瘤
- 2、免疫抑制分子：IDO、CD73、VISTA，LAG-3，TIM-3
- 3、免疫抑制细胞：TAMs，Tregs、MDSCs

特殊人群

特殊人群免疫治疗安全性和有效性

自身免疫病患者

应警惕ICIs治疗后原有自身免疫疾病恶化的情况

器官移植患者

GVHD风险高，不建议使用

HIV、肝炎病毒感染患者

存在肝炎活动的风险。乙肝中肝炎与疗效没关系。或许还能治HIV

结核患者

存在结核活动的风险。疗效数据缺

老龄患者

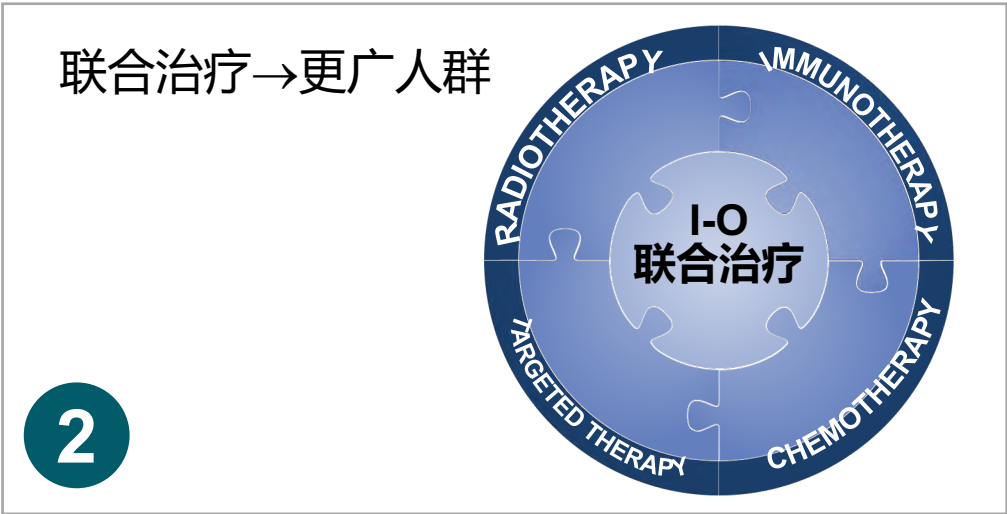
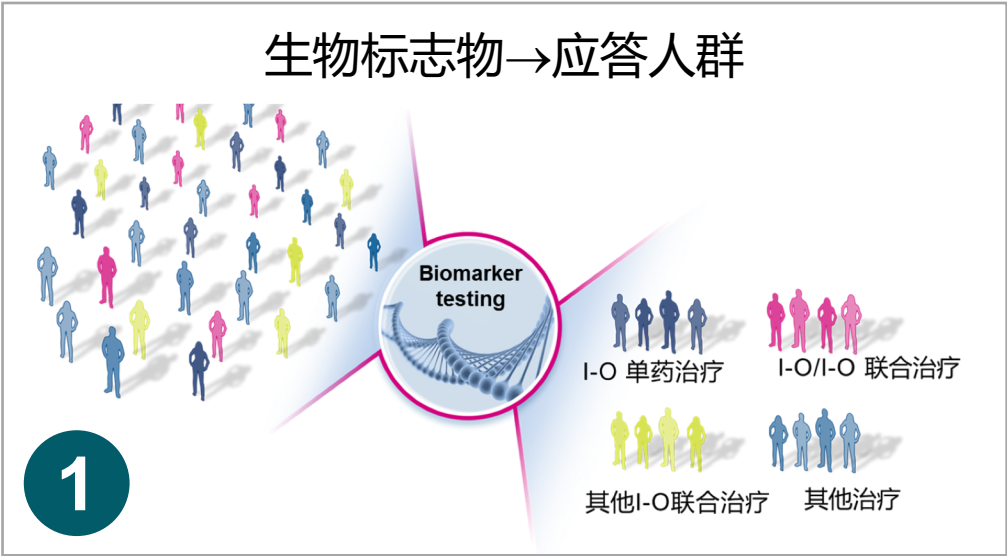
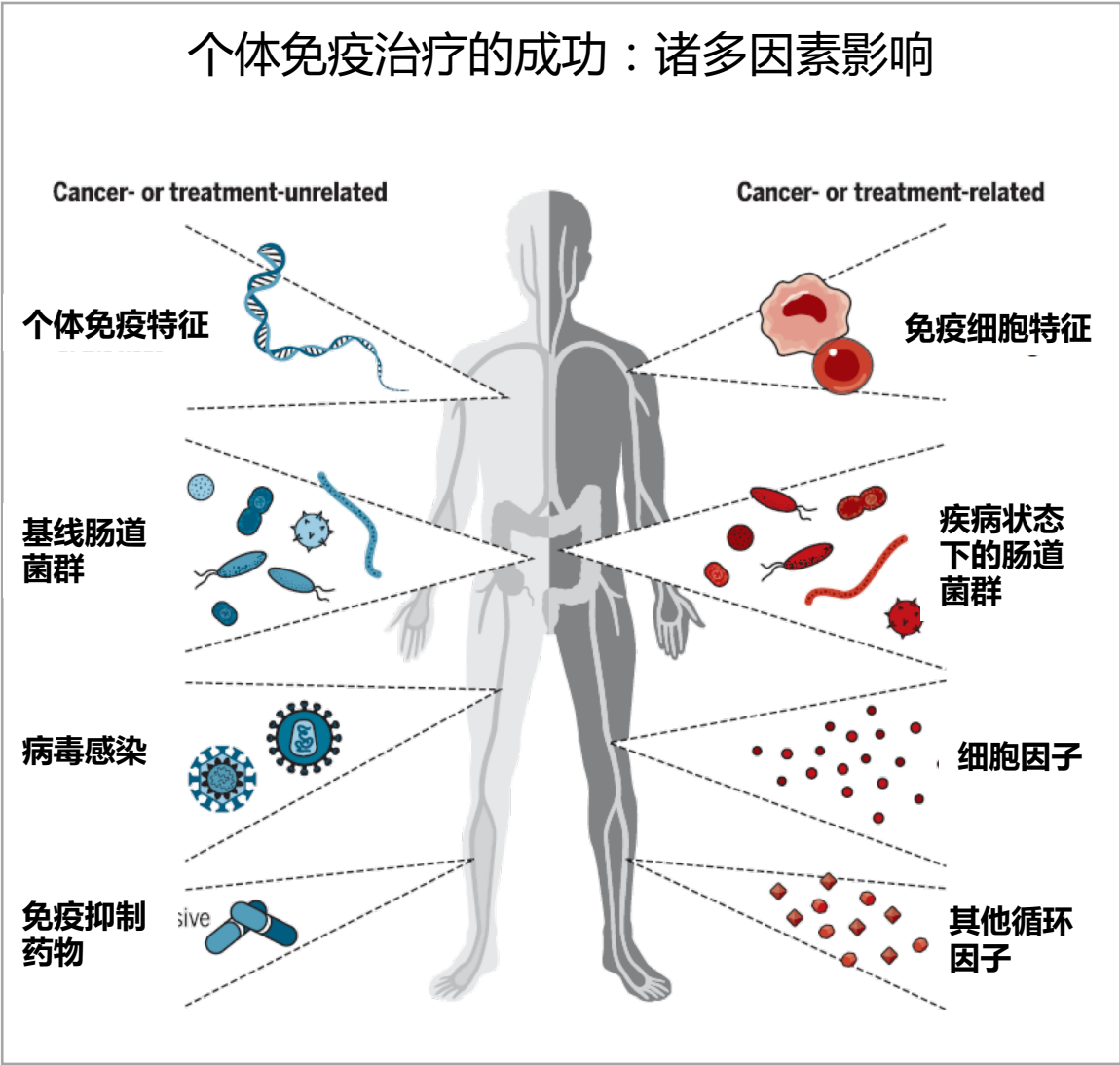
不是禁忌症，疗效和安全性与总体人群相当

孕妇患者

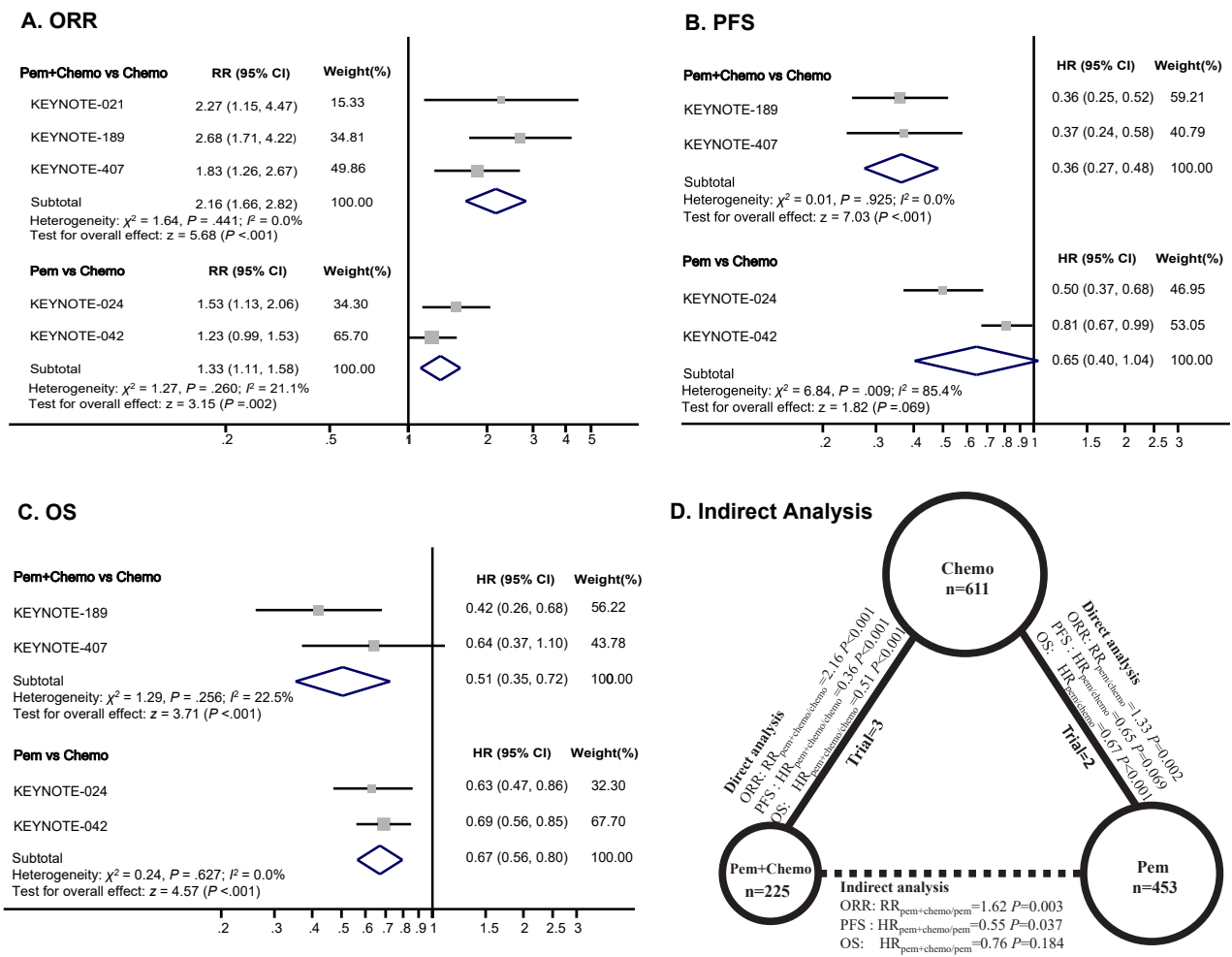
孕妇避免，可导致流产

如何进一步提高疗效？

进一步提高疗效：精准联合，遵循证据



K药+化疗比K药进一步提高疗效



K药联合放疗

Table. Response to Treatment

Response	Experimental Arm, No./Total No. (%) (n = 36) ^a	Control Arm, No./Total No. (%) (n = 40) ^b
Best overall response, No.		
Complete response	3	1
Partial response	14	8
Stable disease	9	10
Progressive disease	10	21
Objective response rate at 12 wk		
Overall ^c	13/36 (36)	7/40 (18)
PD-L1 TPS, %		
0	4/18 (22)	1/25 (4)
1-49	3/8 (38)	3/8 (38)
≥50	6/10 (60)	3/5 (60)
Disease control rate at 12 wk ^d	23/36 (64)	16/40 (40)

Abbreviations: PD-L1, programmed death-ligand 1; TPS, tumor proportion score.

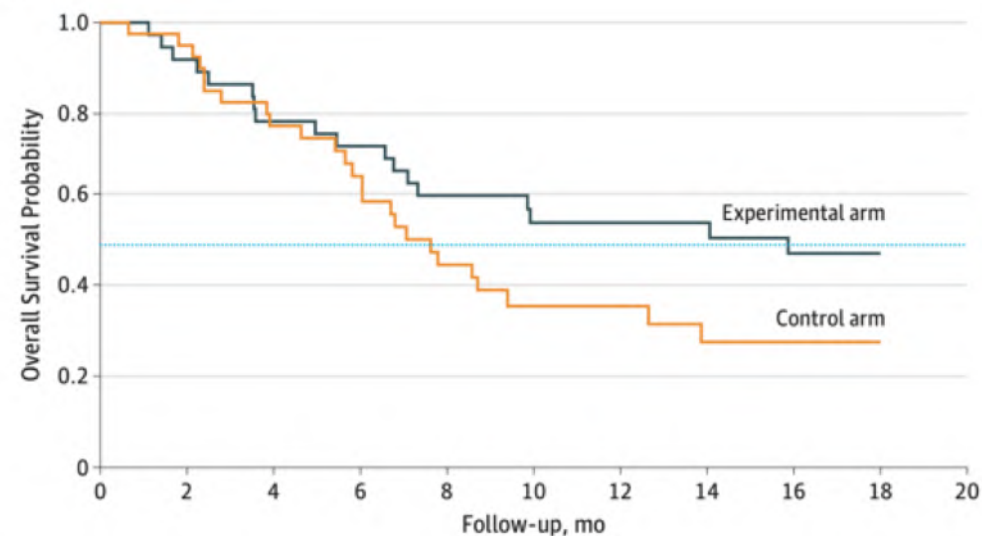
^a Patients who received pembrolizumab therapy after stereotactic body radiotherapy.

^b Patients who received pembrolizumab therapy alone.

^c $P = .07$.

^d $P = .04$.

Overall survival



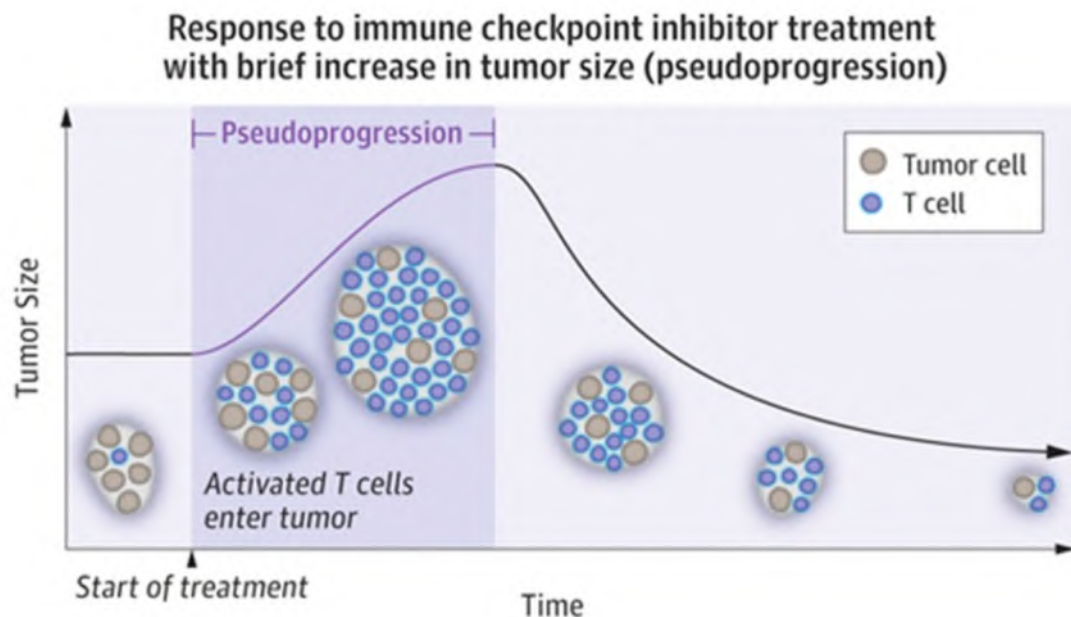
前瞻性研究：
K药+立体定向放疗，ORR显著提高，OS有延长的趋势

真进展、假进展、超进展？

RECIST 1.1定义进展后的选择：雾里看花真假进展

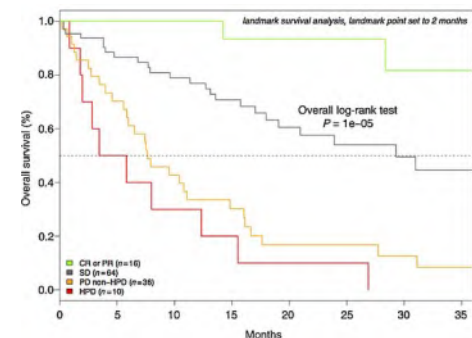
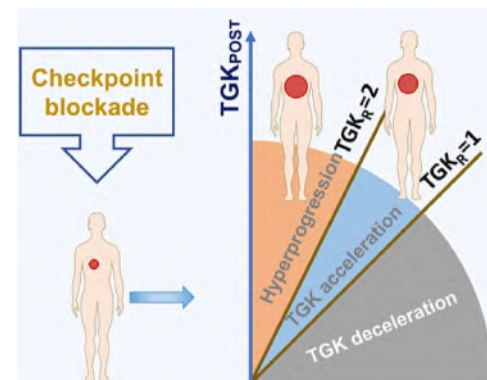
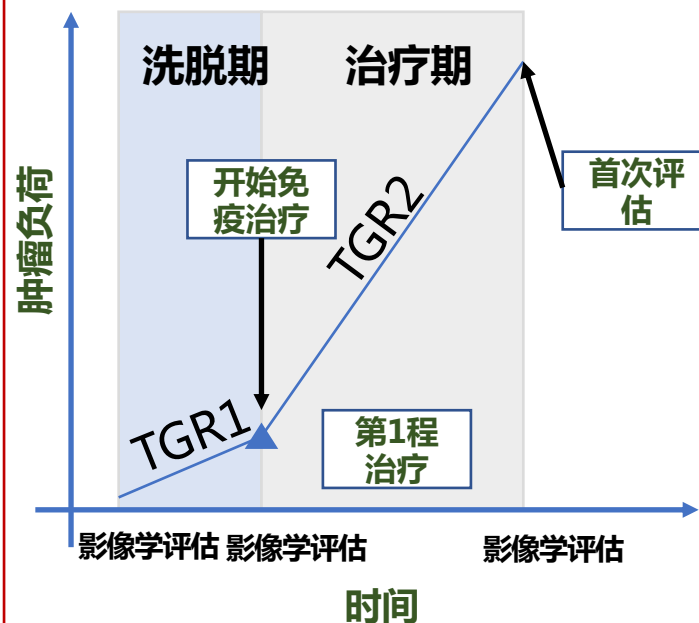
➤ 假性进展：扑朔迷离，1~16%

- 定义：治疗初期，影像学显示病灶增大PD（RECIST），继续治疗或者停药后出现肿瘤缩小。
- 可能机制：早期募集免疫细胞浸润肿瘤病灶，后期杀灭肿瘤细胞作用。
- 活检：炎症细胞浸润、水肿、坏死

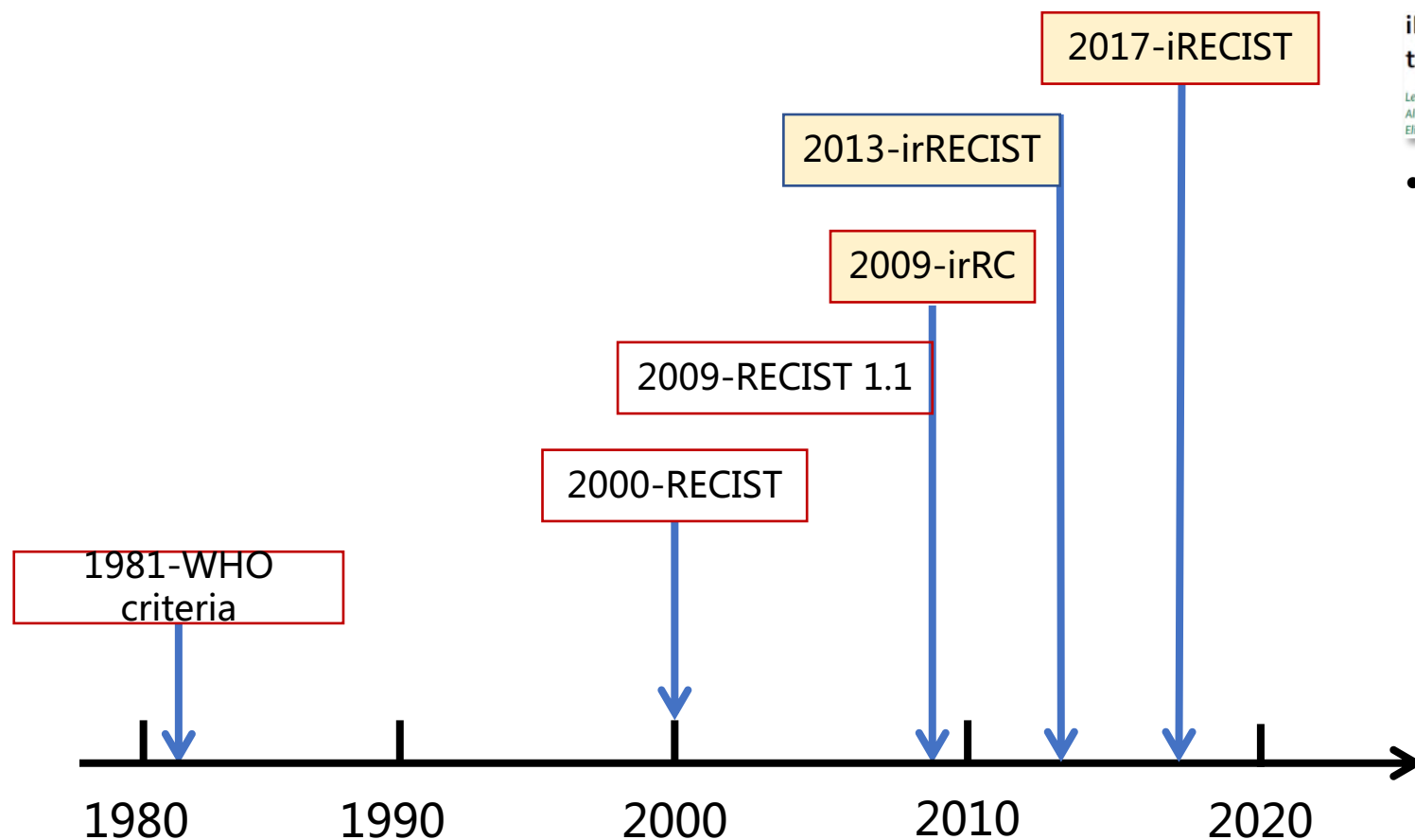


➤ 超进展：穷凶极恶，~10% in NSCLC

- 首次评估进展（基于RECIST标准）
- 肿瘤生长速度（TGR）：治疗期间/洗脱期 ≥ 2
- 肿瘤体积增加 $> 50\%$
- 机制未明
- 活检：肿瘤细胞主导



真假进展判断的方法：再给一次机会（进展需确认）



iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics

Lesley Seymour, Jan Bogaerts, Andrea Perrone, Robert Ford, Lawrence H Schwartz, Sumithra Mandrekas, Nancy U Lin, Saskia Litère, Janet Dancy, Alice Chen, F Stephen Hodi, Patrick Therasse, Otto S Hoekstra, Lalitha K Shankar, Jedd D Wolchok, Marcus Ballinger, Caroline Caramella, Elisabeth G E de Vries, on behalf of the RECIST working group

• 推荐

- 命名：加入前缀i=immune；
iCR/iPR/iSD/iUPD/iCPD
 - **iUPD 待证实的疾病进展**: unconfirmed progressive disease
 - **iCPD 被证实的疾病进展**: confirmed progressive disease
- RECIST 1.1定义的PD后，继续影像学检查评估疗效

指南

非指南

免疫治疗

*未包括针对肝癌、GIST等肿瘤的特殊评价标准

RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumours
irRC=immune-related Response Criteria
irRECIST= immune-related RECIST
iRECIST=immune-based RECIST

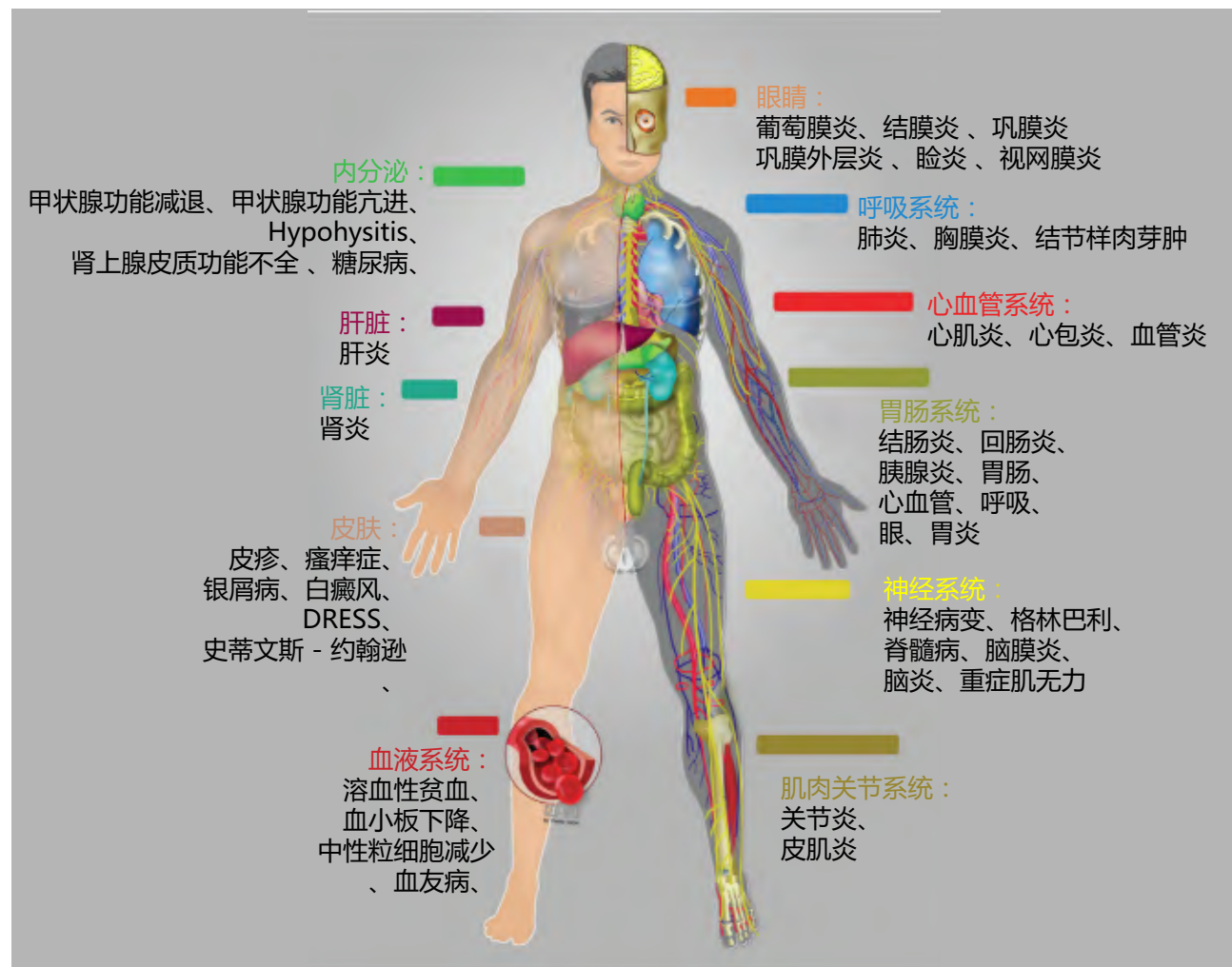
评估超进展的风险

- **HPD与年龄显著相关**
 - 19% HPD > 65岁
- **与肿瘤负荷、类型、治疗线数、PD-L1表达水平无关**
- **PD-1与PD-L1抑制剂在HPD上无明显差异**
- **头颈鳞癌伴颈部淋巴结转移容易出现HPD (29%)**
- **可能的标记物**
 - MDM2/MDM4扩增
 - EGFR扩增
 - 11q13位点上基因扩增 (如CCND1、FGF3、FGF4、FGF9)

如何更好地安全性管理？

刀尖上的舞蹈：免疫相关不良反应（irAE）

- 总体安全性高，少数致死
- 变幻莫测：时间、部位、人群！没有好的预测模型；鉴别诊断是难题
- 多部指南，基于共识，缺乏高级别循证学依据



罕见、高致死性irAE

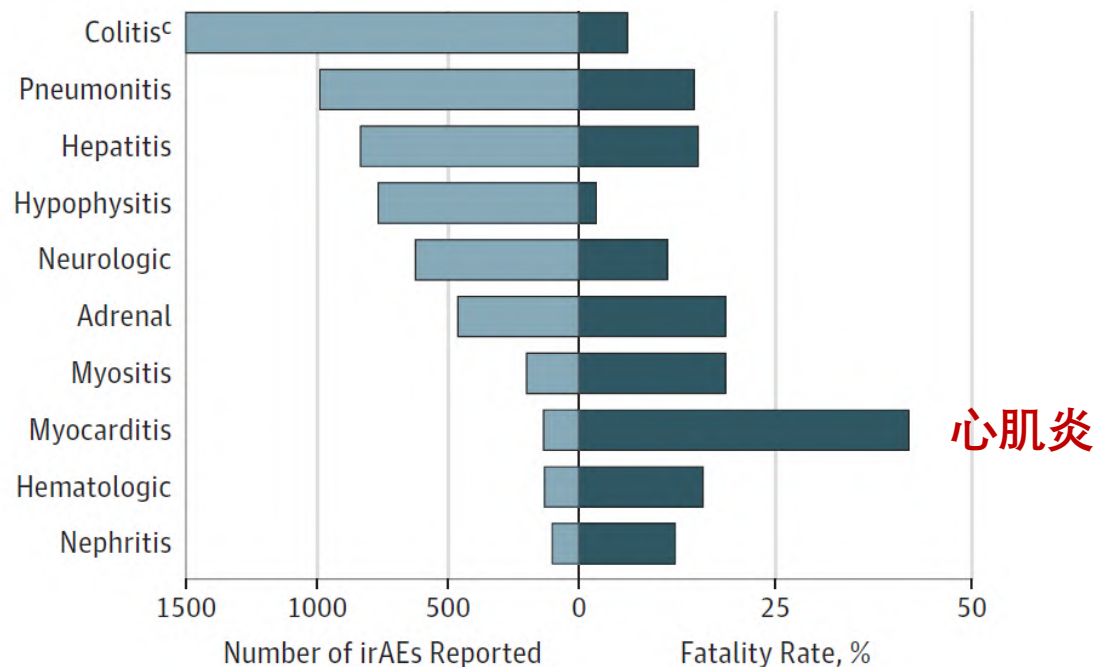
➤ 罕见往往与高致死性相伴而行，犹如悬在头上的**达摩克利斯之剑**

JAMA Oncology | Original Investigation

Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors A Systematic Review and Meta-analysis

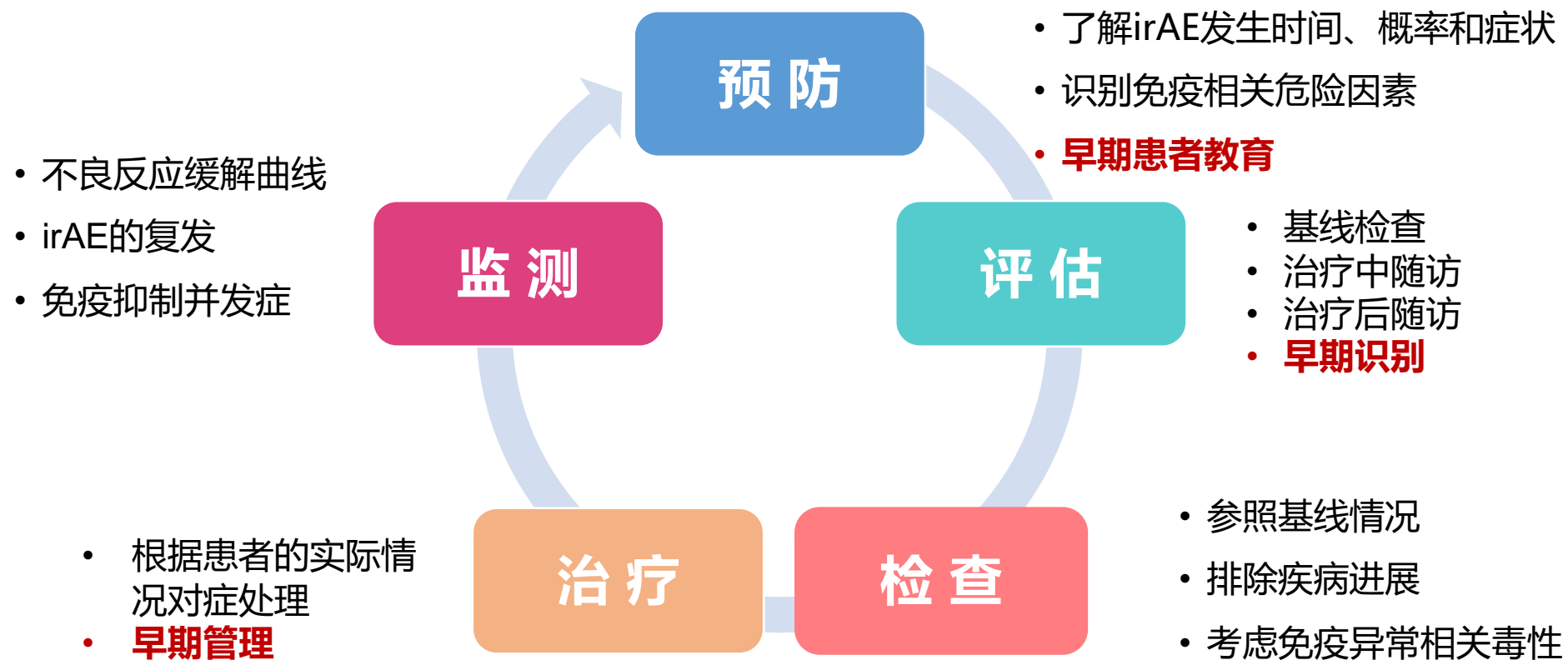
112个研究，19217个患者的荟萃分析

- PD-1抑制剂：**0.36%**
- PD-L1抑制剂：**0.38%**
- CTLA-4抑制剂：1.08%
- CTLA-4+PD-1抑制剂：**1.23%**
- 最常致死副作用：**心肌炎、肠炎、肝炎、肺炎**



irAE早期诊断及适当管理至关重要

免疫治疗安全性管理的**五大支柱、三大早期、两大协作（医护、多学科）**



irAE的总体处理原则

CTCAEs* 严重程度分级	患者 护理级别	皮质类固醇激素	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， 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	激素治疗3-5d后症状未缓解， 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3d，后逐渐减量至1mg/kg/d	激素治疗3-5d后症状未能缓解， 患者可考虑在专科医生指导下使用	永久停用

大部分irAE可以通过暂停给药±皮质类固醇激素得以控制

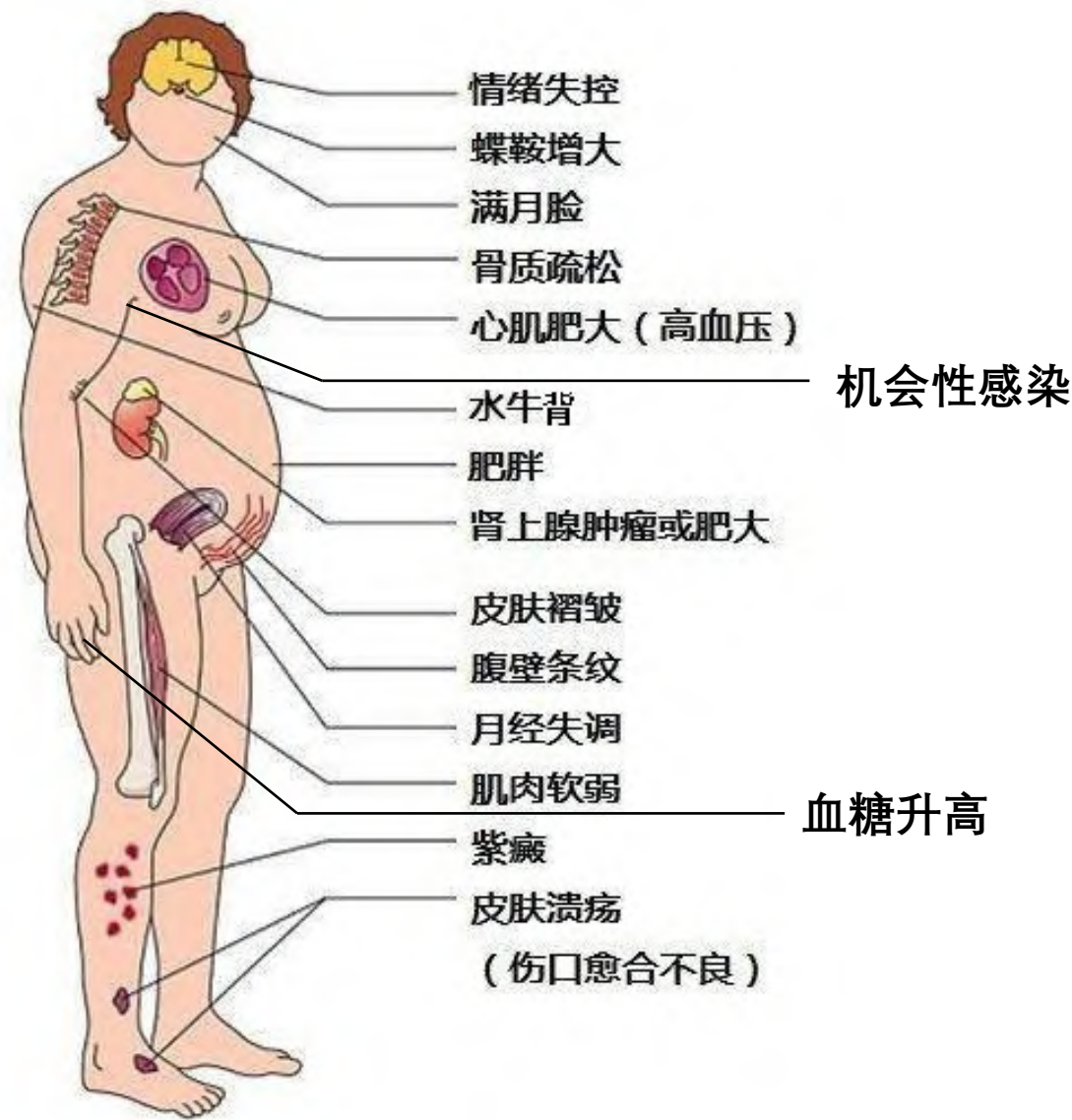
*CTCAEs(common terminology criteria for adverse events)：常见不良反应事件评价标准，级别越高，严重程度越高

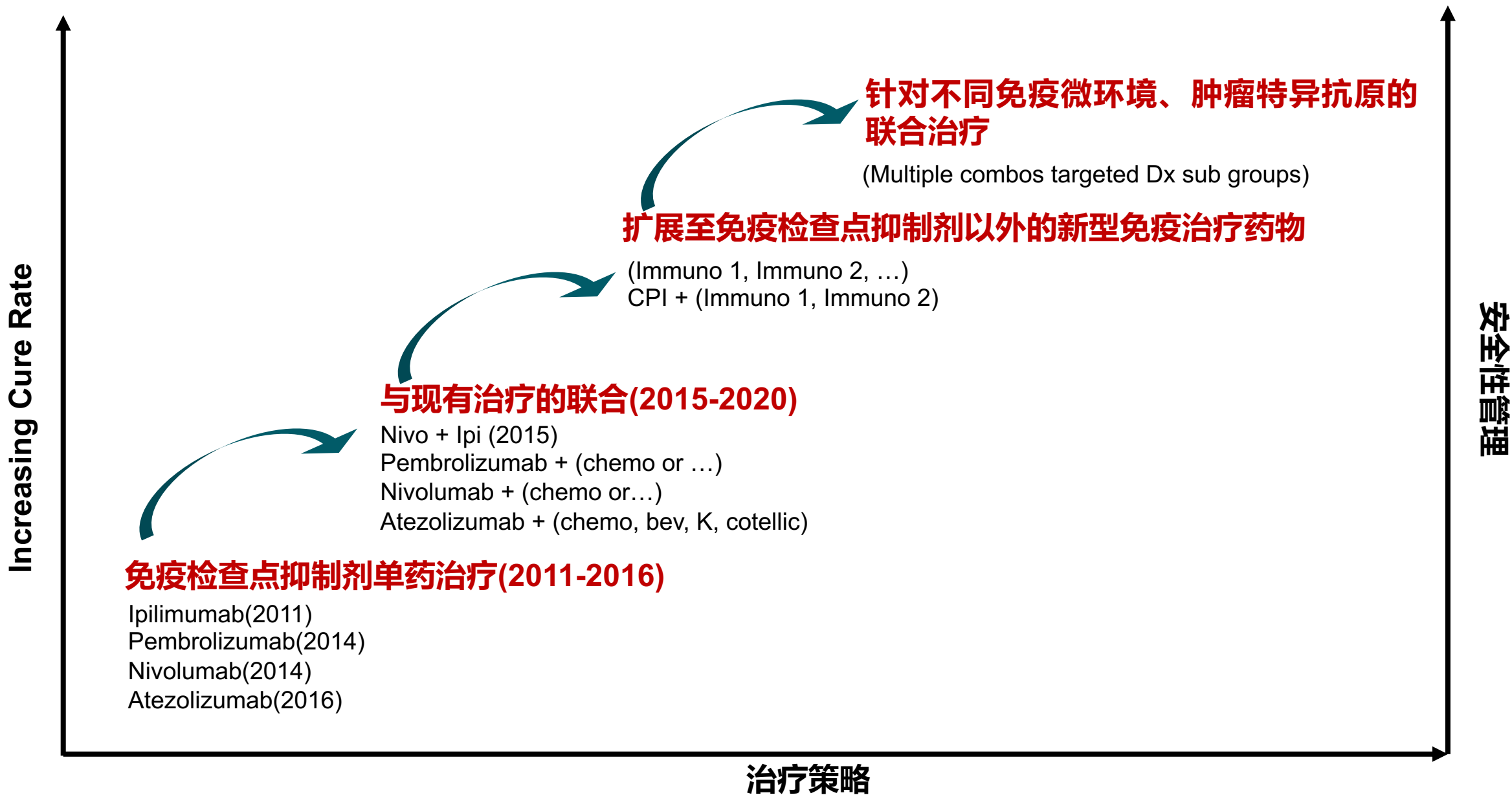
**如仅表现为皮肤或内分泌症状，免疫治疗可继续

皮质醇使用：早期足量，缓慢减量。长期使用注意副作用！

不同皮质醇的剂量换算表

类别	制剂	抗炎强度	等效剂量 (mg)	血浆半衰期 (min)	作用持续时间 (h)	HPA 抑制时间 (天)
短效	可的松	0.8	25	30	8~12	1.25~1.50
	氢化可的松	1.0	20	90		1.25~1.50
中效	泼尼松	3.5	5	60	12~36	1.25~1.50
	泼尼松龙	4.0	5	200		1.25~1.50
	甲泼尼龙	5.0	4	180 (3h)		1.25~1.50
	去炎松	5.0	4	> 200		1.25~1.50
长效	地塞米松	30.0	0.75	100~300	36~54	2.75
	倍他米松	25.0~35.0	0.60	100~300	36~54	3.25





总结

- 以PD-1/PD-L1抑制剂为代表的免疫检查点单抗开启肿瘤免疫治疗新纪元。
- 『肿瘤-免疫』复杂的相互作用关系决定了没有单一生物标记物，而精准联合治疗才是未来方向。
- 不良反应、疗效评价有别于传统，需要进一步探索。