



**中山大學**

SUN YAT-SEN UNIVERSITY

# 免疫治疗在鼻咽癌的现状与未来

**陈秋燕**

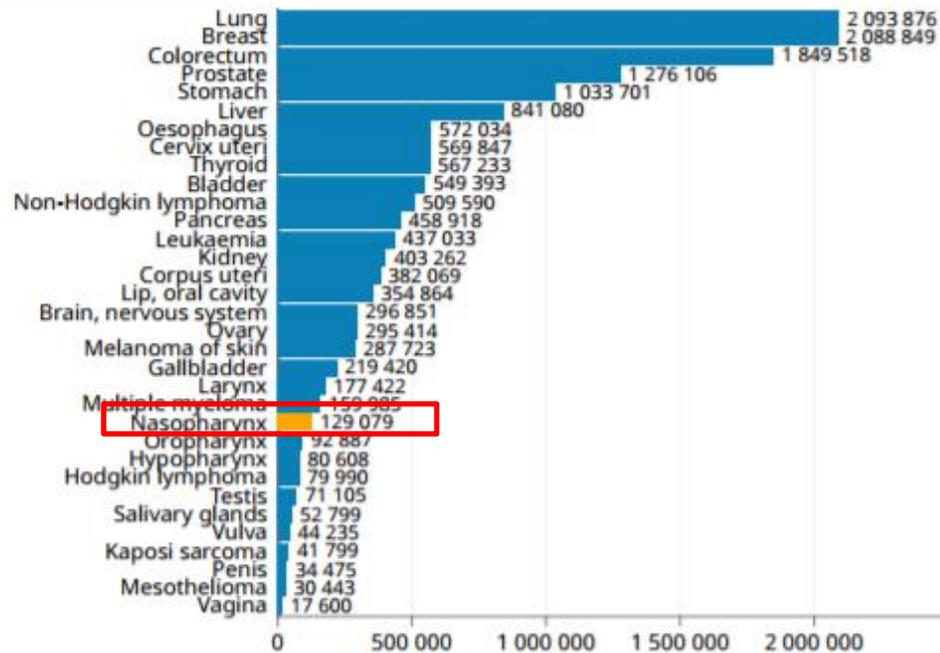
**中山大学肿瘤防治中心鼻咽科**

**2019-12-28**

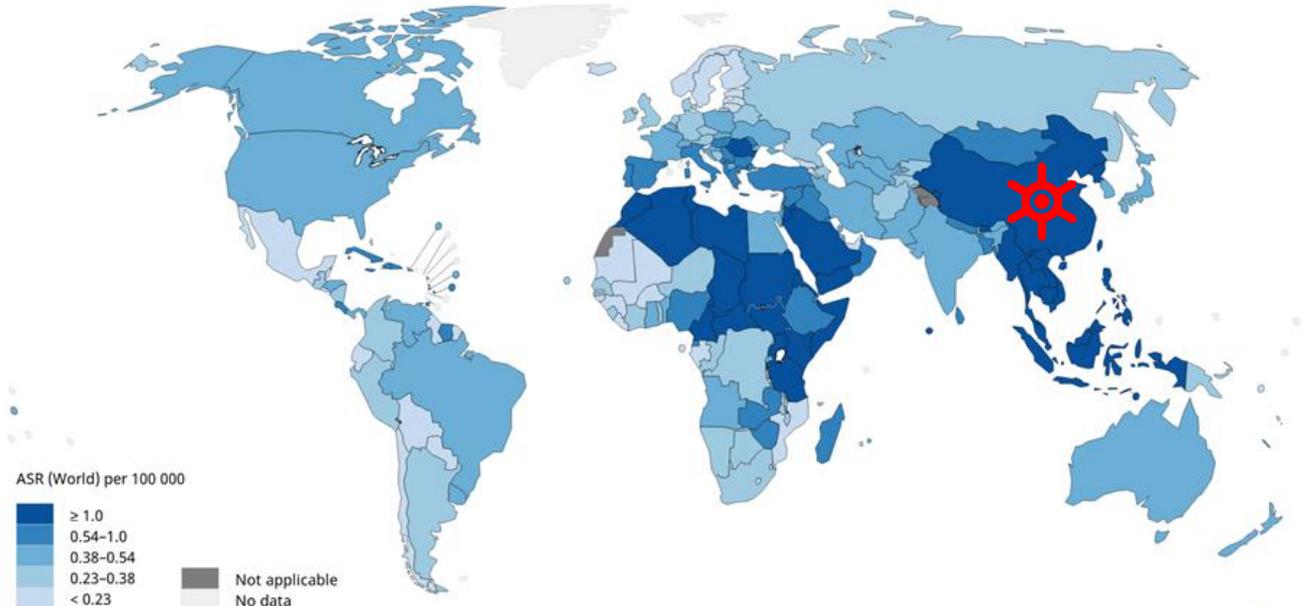
# 鼻咽癌具有明显的地区聚集性

- 全球2018年鼻咽癌新发病例约12万人，其中中国发病约6万人，具有中国地域特色的恶性肿瘤<sup>1</sup>

Number of new cases in 2018, both sexes, all ages



Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2018, nasopharynx, both sexes, all ages



All rights reserved. The designations employed and the presentation of the material in this publication do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization / International Agency for Research on Cancer concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate borderlines for which there may not yet be full agreement.

Data source: GLOBOCAN 2018  
Graph production: IARC  
(<http://gco.iarc.fr/today>)  
World Health Organization

1. Data source: GLOBOCAN 2018

# 鼻咽癌高发地区-广东、广西、湖南

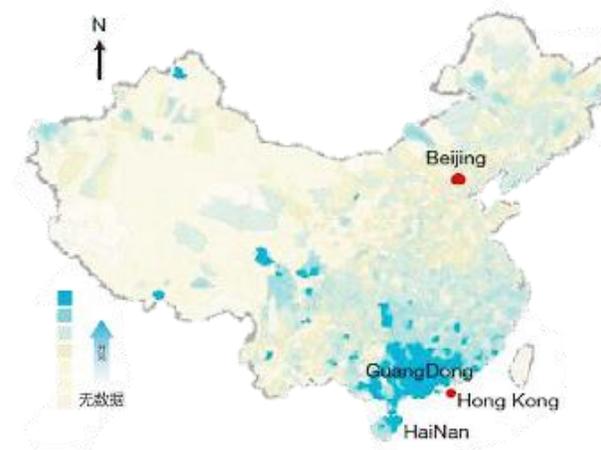
- 鼻咽癌具有独特的地域分布，其高发区域主要分布在中国南方、香港及东南亚地区

**Table 3 Top 10 NPC incidence and mortality provinces, autonomous regions, and municipalities in China, 2013**

Rank	Incidence (1/10 <sup>5</sup> )				Mortality (1/10 <sup>5</sup> )			
	Province <sup>a</sup>	CR	ASIRC	ASIRW	Province <sup>a</sup>	CR	ASMRC	ASMRW
1	Guangxi	12.37	11.16	10.49	Guangxi	5.83	5.16	5.01
2	Guangdong	12.30	10.38	9.62	Guangdong	6.26	5.06	4.99
3	Hunan	6.97	5.38	5.08	Hainan	4.44	3.27	3.27
4	Jiangxi	5.62	5.08	4.88	Hunan	3.76	2.88	2.71
5	Hainan	5.45	3.90	3.83	Jiangxi	2.89	2.53	2.44
6	Fujian	4.69	3.87	3.65	Guizhou	3.04	2.40	2.38
7	Tibet	2.66	3.15	3.06	Fujian	2.58	2.08	2.05
8	Sichuan	4.35	3.21	3.05	Sichuan	2.15	1.52	1.49
9	Chongqing	4.41	3.12	2.92	Shanghai	3.13	1.38	1.37
10	Hubei	4.46	3.04	2.88	Hubei	1.97	1.25	1.25

<sup>a</sup> Including provinces, autonomous regions, and municipalities directly under central government of China

CR crude rate, ASIRC age-standardized incidence rate by 2000 Chinese standard population, ASIRW age-standardized incidence rate by 1985 Segi's world standard population, ASMRC age-standardized mortality rate by 2000 Chinese standard population, ASMRW age-standardized mortality rate by 1985 Segi's world standard population



- 全国2018年新确诊鼻咽癌病例数**60,558**例
- 粗发病率为**3.26/10万**，男性多于女性，约是女性的**2.4**倍
- 鼻咽癌2018年死亡病例数**31,413**人，粗死亡率为**1.77/10万**

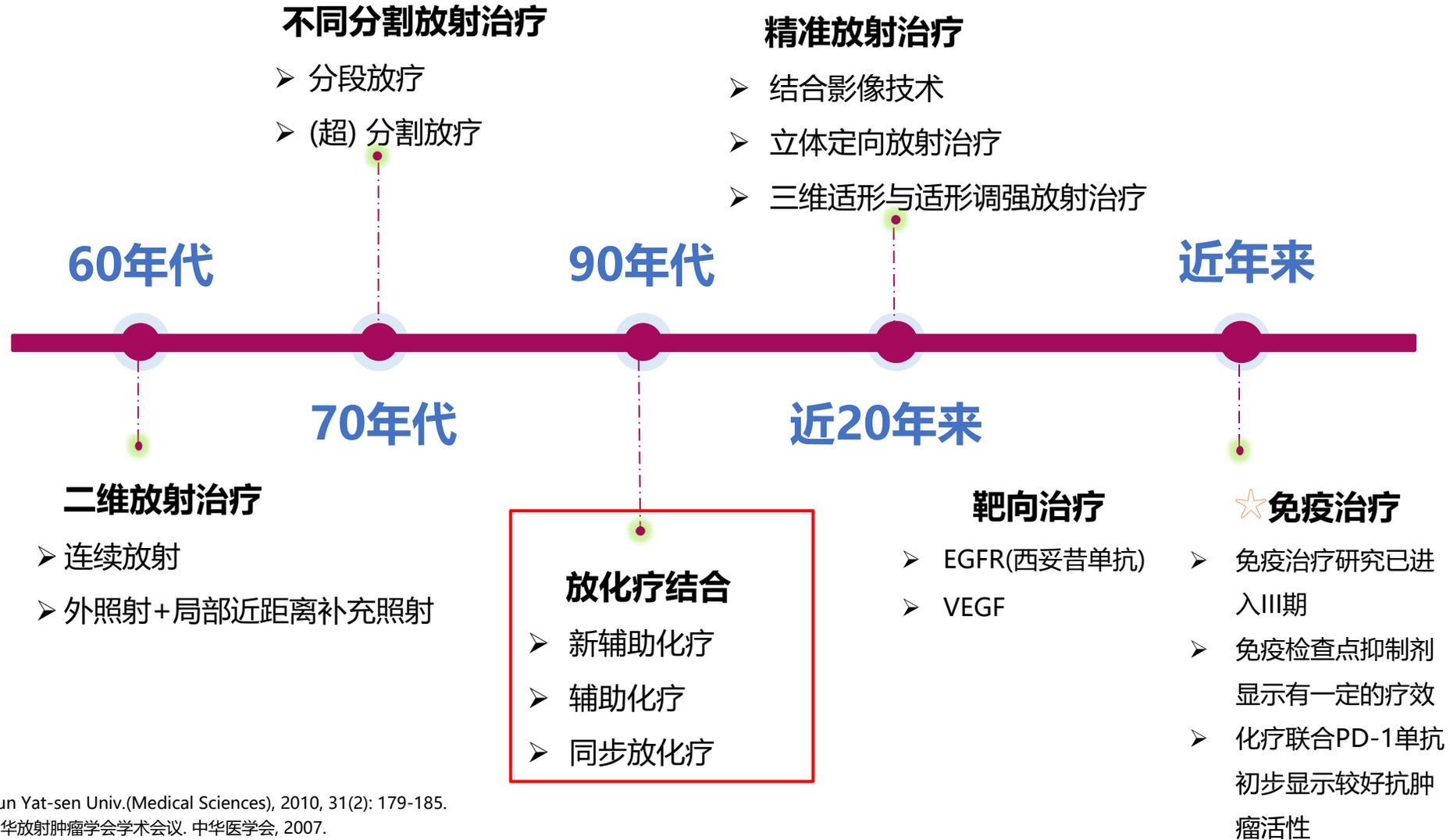
国际癌症研究所(IARC)

王跃健. 鼻咽癌诊断和治疗. 人民卫生出版社. 2013.

Wanqing Chen, et al. Chin J Cancer Res 2018;30(1):1-12.

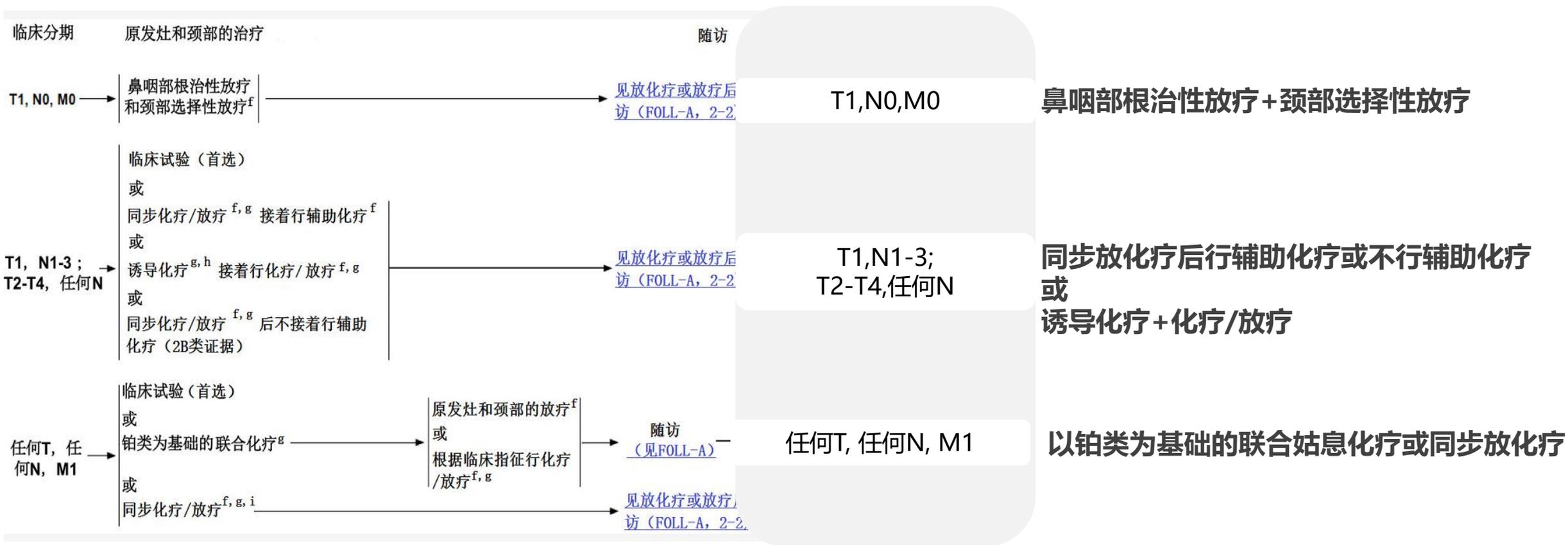
Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries, First published: 12 September 2018, DOI: (10.3322/caac.21492)

# 鼻咽癌治疗的发展历程



# 2019年NCCN指南-鼻咽癌临床实践指南

## 鼻咽癌首选放疗或以放疗为基础的综合治疗



# IMRT年代的鼻咽癌治疗现状

## 复发约10%，转移仍有20%~30%

Affiliation/Trial (Follow-up)	Year	Case	Stage group	Treatment outcomes (%)			DMFS
				OS	L-FFR	N-FFR	
UCSF (4-year) #	1995-2000	67	All (M0)	88	97	98	<b>66</b>
MSK (3-year) &	1998-2004	74	All (M0)	83	91	93	<b>78</b>
Singapore(3-year) *	2002-2005	195	All (M0)	94	90	----	<b>89</b>
Hongkong(-3year) №	2000-2002	63	All (M0)	90	92	98	<b>79</b>
SYSUCC (5-year) ※	2001-2008	865	All (M0)	83	90.4		<b>84</b>

# Lee N, et al . *Int J Radiat Oncol Biol Phys* . 2002

& Wolden SL, et al . *Int J Radiat Oncol Biol Phys* . 2006

\* Tham IW ,et al . *Int J Radiat Oncol Biol Phys* . 2009

№ Kam MK, et al . *Int J Radiat Oncol Biol Phys* . 2004

※ Su SF, et al. *Chin J Cancer* . 2011

# 鼻咽癌治疗总结

## ◆ NPC治疗现状（中晚期、复发或转移性）

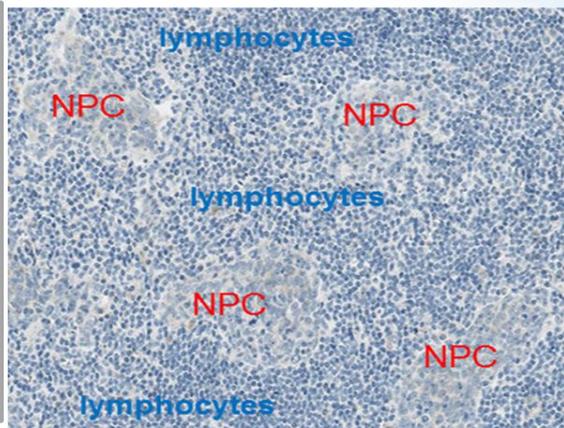
- 以铂类为基础的诱导化疗结合放化疗联合
- 局部中晚期患者顺铂联合放疗为主要治疗方式，根据评估患者状态，可选择顺铂联合尼妥珠单抗或西妥昔单抗
- 复发或转移性顺铂联合吉西他滨作为一线联合化疗的**首选**

- 非转移性鼻咽癌在接受综合治疗后仍有一定比例患者发生复发、转移
- 接受根治性放疗后复发是鼻咽癌治疗失败的主要原因之一，此外初诊时约**4~10%**患者已有远处转移
- 对于复发/转移性鼻咽癌，**二线及以上治疗缓解及生存结局差**<sup>1, 2</sup>；一线含铂化疗中位PFS约8个月，中位OS约17个月<sup>1</sup>，合并放疗中位总生存可提高到21个月<sup>3</sup>，然而达到长期生存的患者比例仍低，**不到20%**<sup>3</sup>，多病灶转移患者治疗效果差，**2年生存率为0%**<sup>4</sup>，需要更有效的方案来进一步改善长期生存。

# 免疫治疗在鼻咽癌中的治疗机会

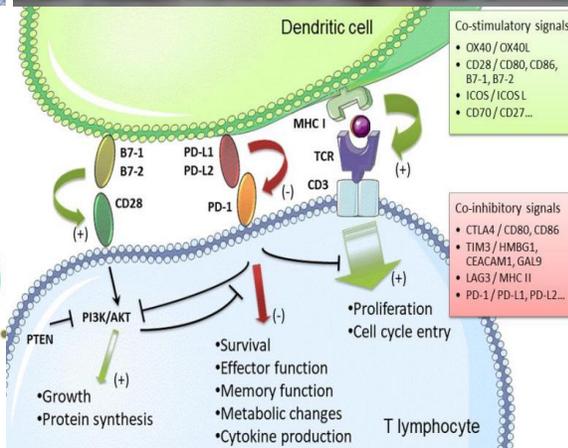
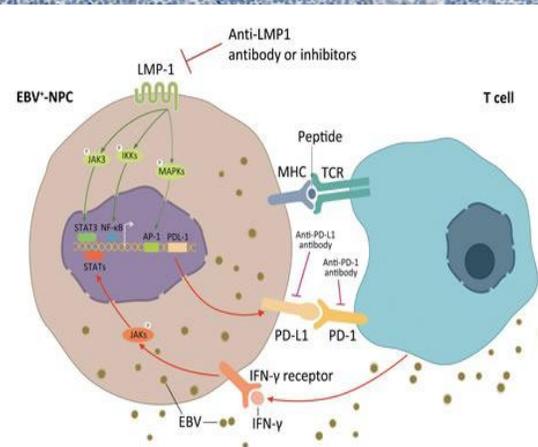
## ● 免疫治疗用于鼻咽癌的理论基础

- 肿瘤组织存在浸润淋巴细胞



- PD-L1阳性表达高达89%-95%

- 未分化型癌伴EB病毒感染
- 鼻咽癌细胞表达EBV抗原: LMP1、LMP2、EBNA1
- EB病毒感染的鼻咽癌细胞表达CD4、CD8阳性T细胞的靶蛋白



- 鼻咽癌细胞表达多个调节T细胞激活的关键免疫分子 (CD40、CD70、CD80和CD86)

EB病毒是鼻咽癌的致病因素之一且鼻咽癌PD-L1呈高表达，免疫治疗或可改善鼻咽癌患者的预后

# 鼻咽癌的免疫治疗

## 细胞免疫治疗

- EBV抗原特异性的细胞毒性T淋巴细胞 (CTL)
- 肿瘤浸润性T淋巴细胞 (TIL)
- NK细胞
- 肿瘤抗原特异性TCR转基因T细胞 (TCR-T)

## 癌症疫苗

- DC疫苗
- EBV DNA疫苗

## 单克隆抗体类免疫检查点抑制剂

- PD-1/PD-L1抗体

# 细胞毒性T细胞（CTL细胞）

- 利用自身静脉血的淋巴细胞，在体外通过靶细胞抗原和淋巴因子的诱导，分化扩增成具有强大杀伤力的为细胞毒性T细胞(CTL细胞)
- 杀伤力强
- 反复杀伤靶细胞，而且在杀伤靶细胞的过程中本身不受损伤
- MHC限制性

# EBV CTL治疗鼻咽癌

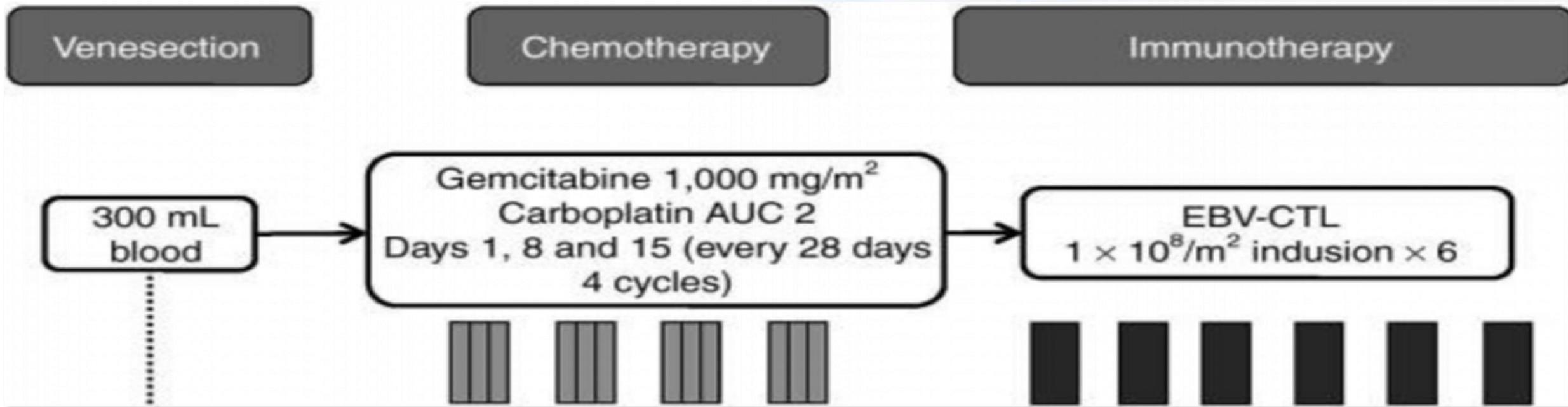
- ✿ 24例一线或二线化疗后失败的转移鼻咽癌
- ✿ 100-200ml血，分离PBMC
- ✿ AdE1-LMPpoly 质粒(LMP-1/LMP2/EBNA1)感染PBMC
- ✿ 16 (72.7%) 例成功扩增EBV特异性T细胞， 6例扩增失败
- ✿ 平均进展时间：136 天 (38 ~420天)
- ✿ 中位总生存时间：220天(无T细胞治疗) VS. 523 天(T 细胞治疗)
- ✿ 副反应：流感样症状，干咳，低血压，无2度以上副反应

# EBV-CTL治疗鼻咽癌

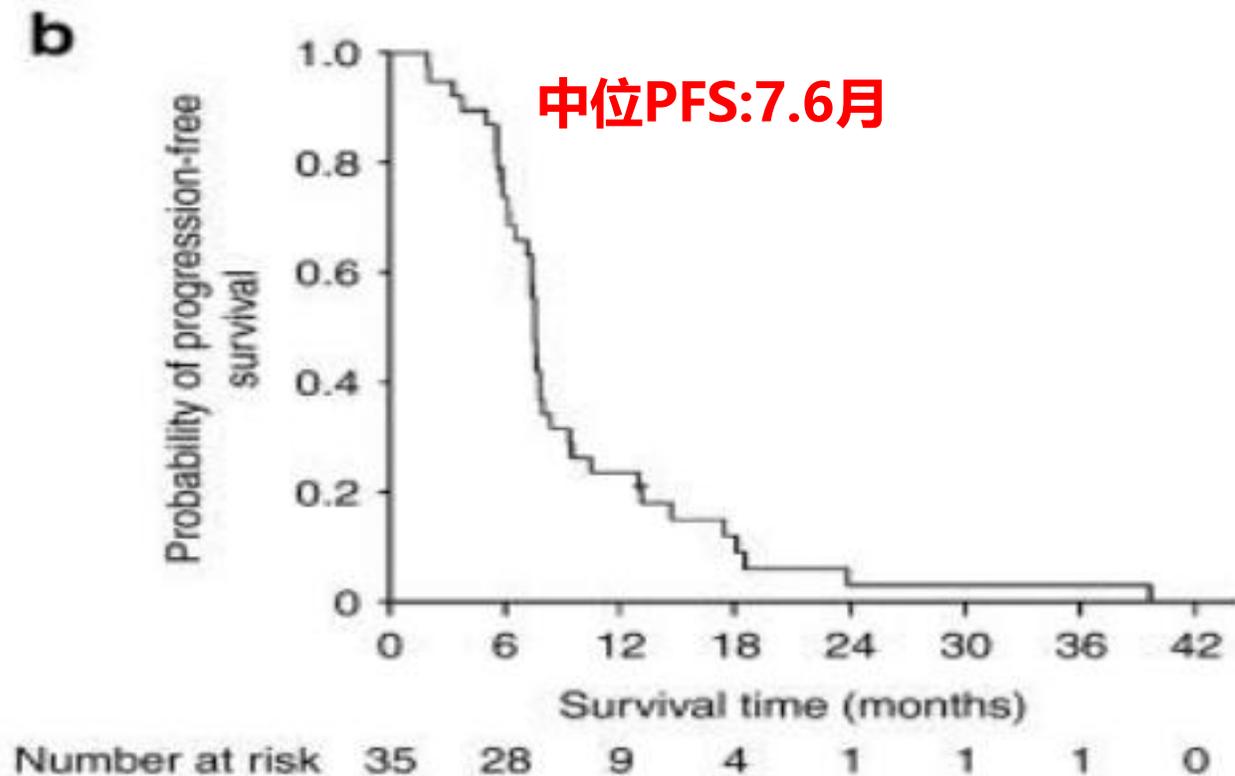
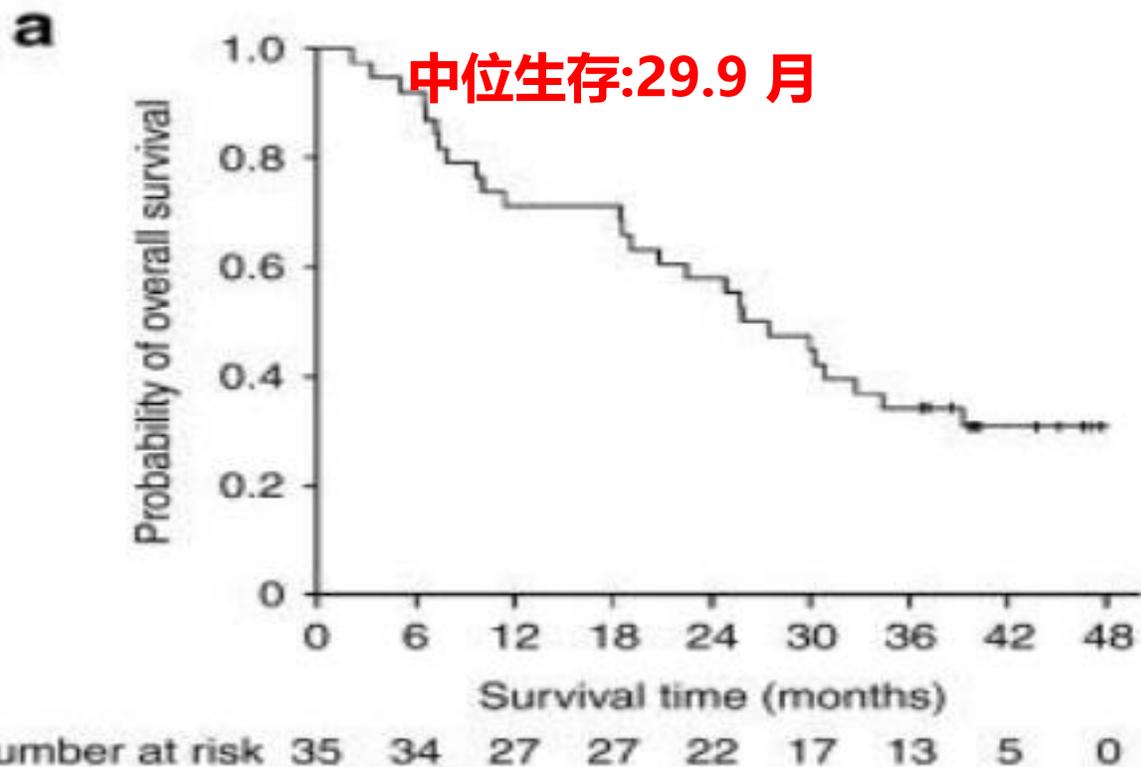
- ✿ 21例复发转移鼻咽癌患者化疗后进展接受EBV-CTL
- ✿ 1例患者CR, 无瘤生存超过8年
- ✿ 中位无进展生存2.2个月
- ✿ 中位总生存16.7个月
- ✿ 2位患者EBV-CTL治疗无效后对化疗重新敏感

# 化疗 + EBV-CTL 一线治疗复发转移鼻咽癌

✿ 38例复发转移鼻咽癌患者，其中35例接受GC + EBV-CTL



EBV 特异性 CTL



## 结果

- ✿ 1-, 2-, 和 3-年 OS : 77.1% ,62.9% 和 37.1%
- ✿ 1-年 PFS: 25.7%

# 自体肿瘤浸润T淋巴细胞 (TIL)

- 自体肿瘤组织分离淋巴细胞，经过体外细胞因子IL-2及Feeder细胞的激活，培养和扩增25-30天后获得的一群以CD3/CD8和CD3/CD4为主的T淋巴细胞
- 特异的杀瘤活性

**TIL：肿瘤来源的激活细胞**

# TIL成功治疗转移性胆管细胞癌

## Cancer Immunotherapy Based on Mutation-Specific CD4+ T Cells in a Patient with Epithelial Cancer

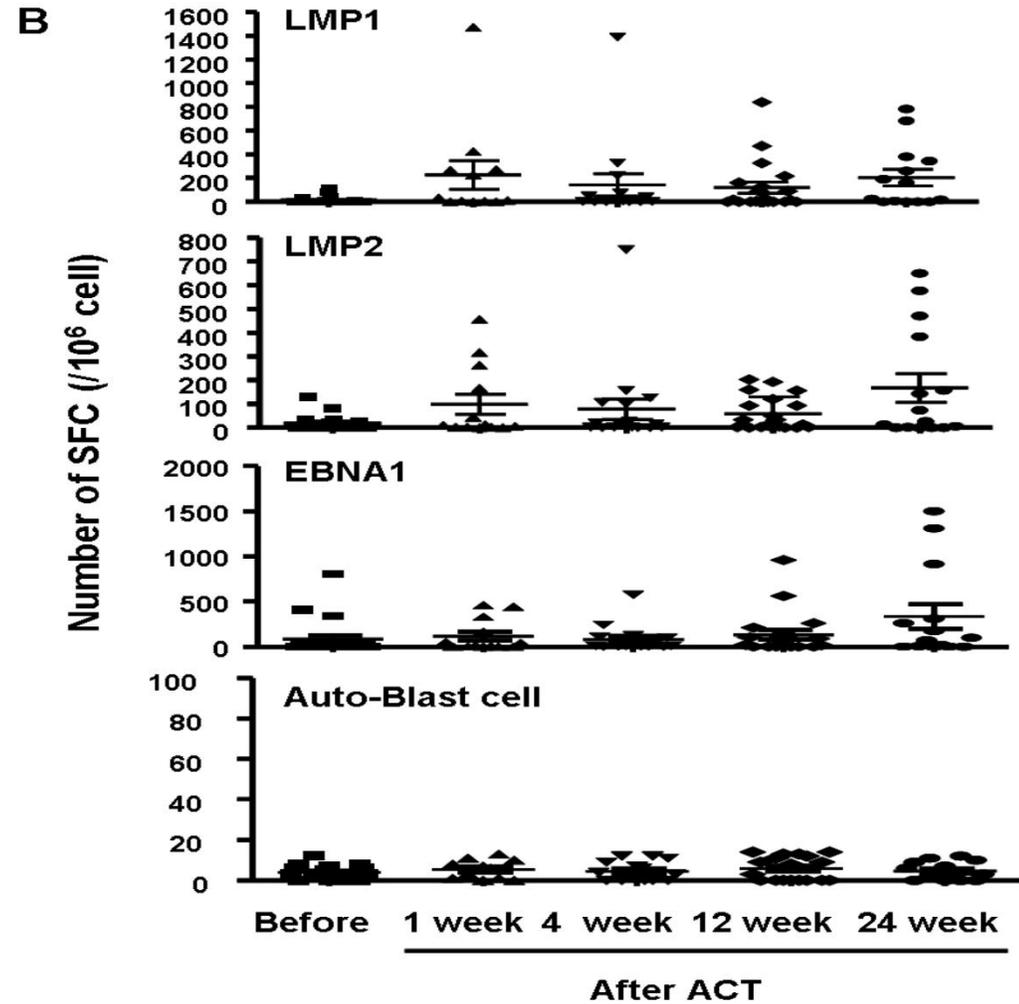
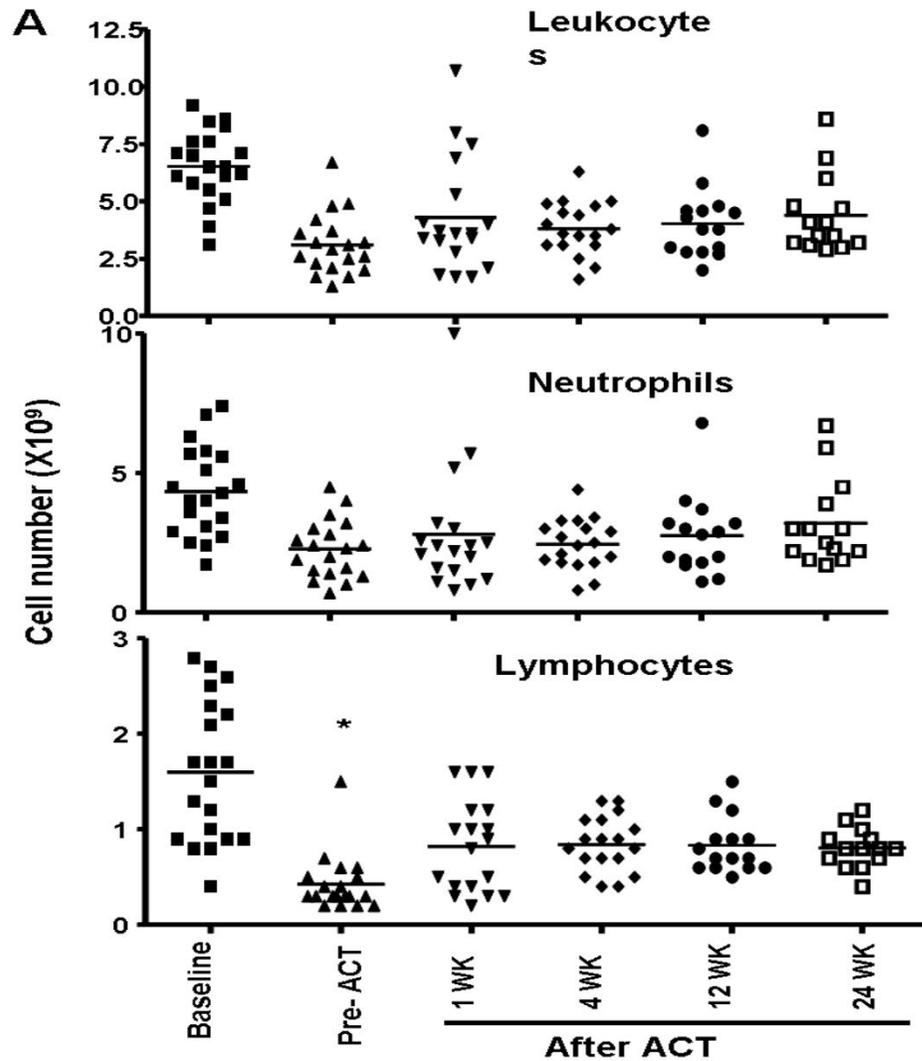
Eric Tran,<sup>1</sup> Simon Turcotte,<sup>1\*</sup> Alena Gros,<sup>1</sup> Paul F. Robbins,<sup>1</sup> Yong-Chen Lu,<sup>1</sup> Mark E. Dudley,<sup>1†</sup> John R. Wunderlich,<sup>1</sup> Robert P. Somerville,<sup>1</sup> Katherine Hogan,<sup>1</sup> Christian S. Hinrichs,<sup>1</sup> Maria R. Parkhurst,<sup>1</sup> James C. Yang,<sup>1</sup> Steven A. Rosenberg<sup>1‡</sup>

外显子测序发现肿瘤有针对ERBB2IP突变的TIL，  
通过扩增TIL回输患者获得了肿瘤缓解。

# CCRT 联合辅助TIL治疗晚期鼻咽癌 I期临床试验

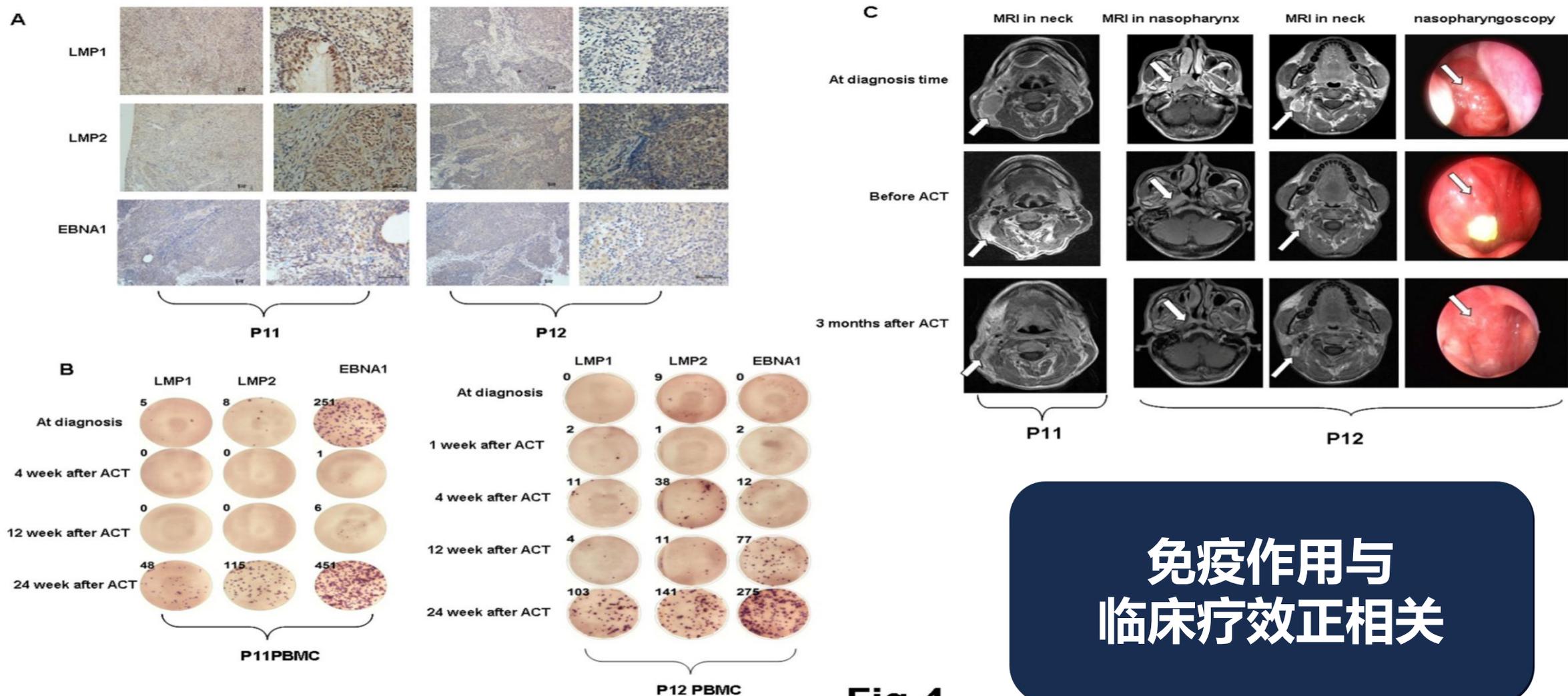
- 23例患者入组， 20成功TIL回输
- 13 例(65%)患者EBV CTL
- 19 (19/20) 患者获得CR
- 18例患者无瘤生存超过6个月
- **CCRT结束时有6 例EBV DNA 阳性， TIL后1周全降为0， 17 例患者保持为0超过6个月**
- 副反应：无感染、发热和过敏。 3 例 (15%) 和 1 例(5%) 患者回输后分别出现III度白细胞和中性粒细胞下降

# EBV抗原特异性T细胞的扩增和维持



**Fig 3**

# 抗EBV免疫与临床效应的关系



免疫作用与  
临床疗效正相关

Fig 4

# CCRT联合TIL免疫治疗 高危鼻咽癌II期临床试验

• III-IV<sub>a</sub>期且  
EBVDNA $\geq$ 4000  
copies/ml NPC

随机分组

1:1

试验组(n=58)

- IMRT
- DDP 100mg/m<sup>2</sup> q3w
- TIL免疫回输, IL-2注射2周

对照组(n=58)

- IMRT
- DDP 100mg/m<sup>2</sup> q3w

主要研究终点:  
3年无进展生存率 (PFS)

NCT02421640  
已完成临床入组

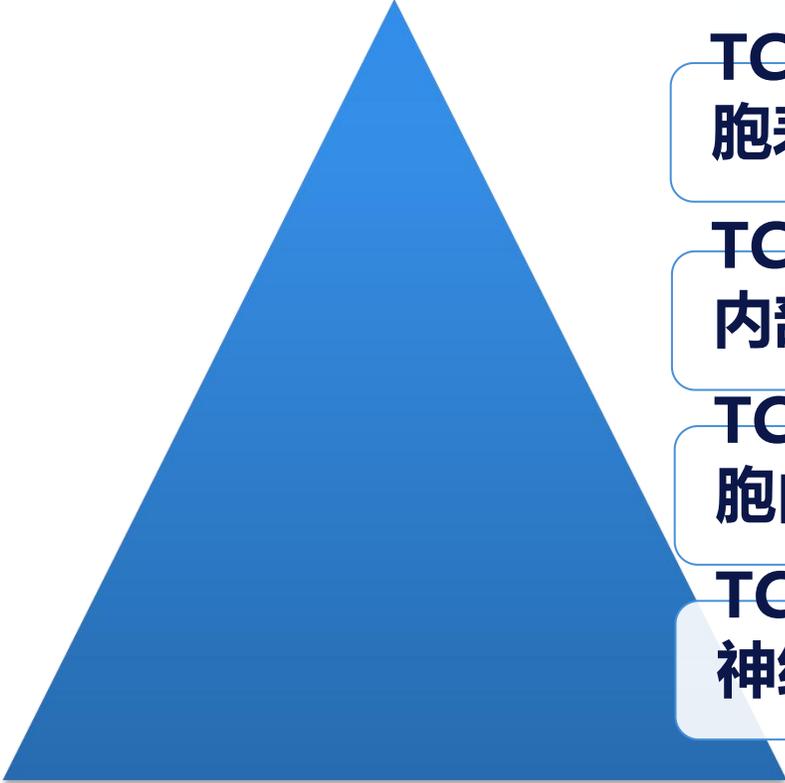
负责人: 麦海强

# NK细胞治疗鼻咽癌临床试验

期别	入组患者	治疗方法	注册号
I/II	难治性鼻咽癌	西妥昔单抗联合NK细胞回输	NCT02507154
I/II	复发/难治性鼻咽癌	治疗组：NK细胞回输； 对照组：不做处理	NCT03007836

# TCR-T在治疗实体瘤方面较CAR-T 相比有着明显的优势

- 识别抗原的机制不同：TCRs利用 $\alpha$ 和 $\beta$ 肽链构成的异元二聚体来识别由主要MHC呈现在细胞表面的多肽片段。CARs则利用能够与特定抗原结合的抗体片段来识别肿瘤细胞表面的抗原。



TCR-T可识别细胞表面和内部的抗原

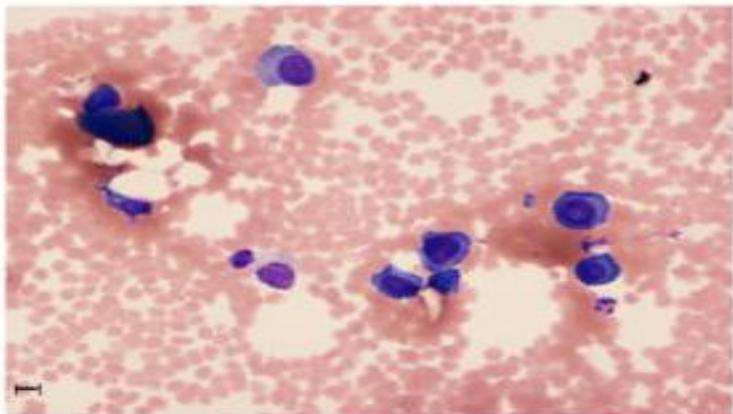
TCR-T侵入肿瘤内部的能力会强于CAR-T

TCR-T靶向的细胞内蛋白具备肿瘤特异性

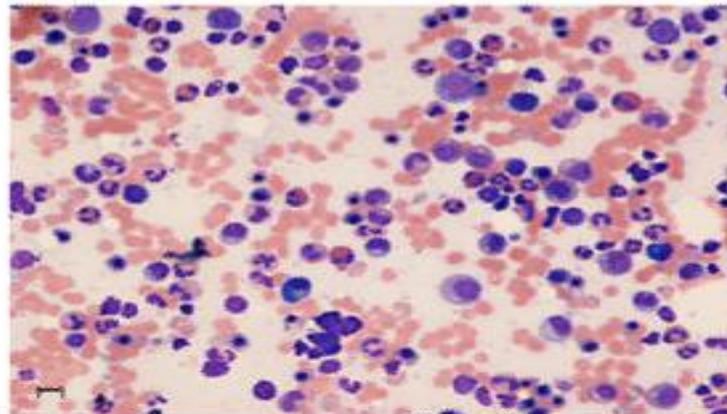
TCR-T的CRS, 神经毒性显著小于CAR-T

# NY-ESO-1 TCR-T 治疗多发性骨髓瘤

Pretreatment  
(marrow)



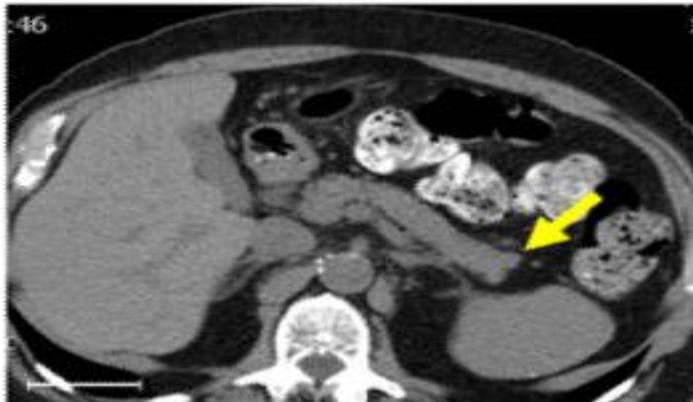
Day 56



Pretreatment  
(pancreatic plasmacytoma)

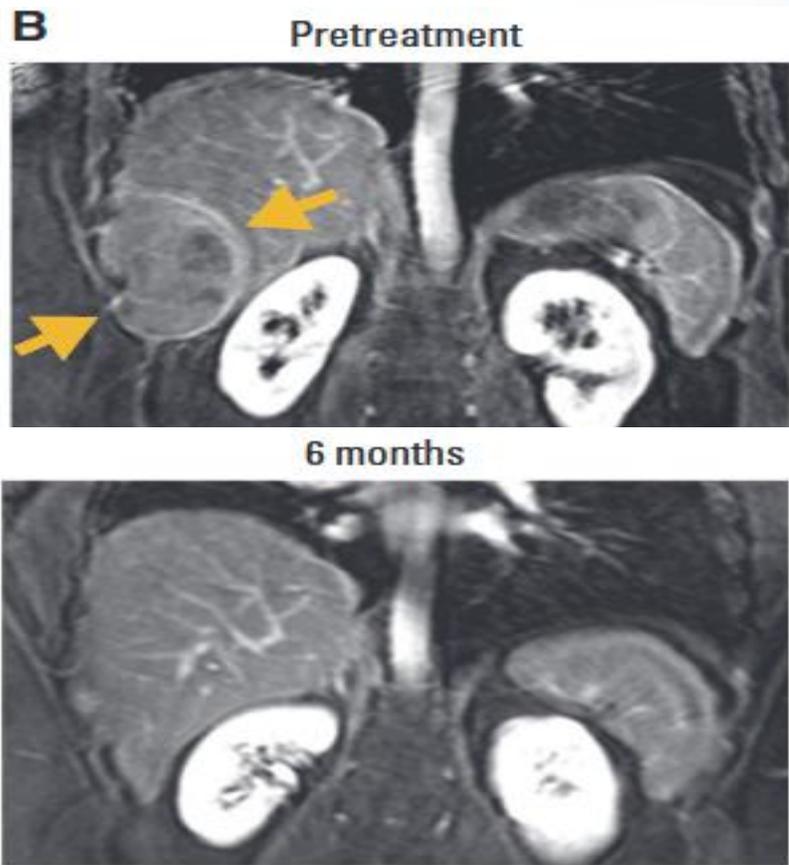


Day 56

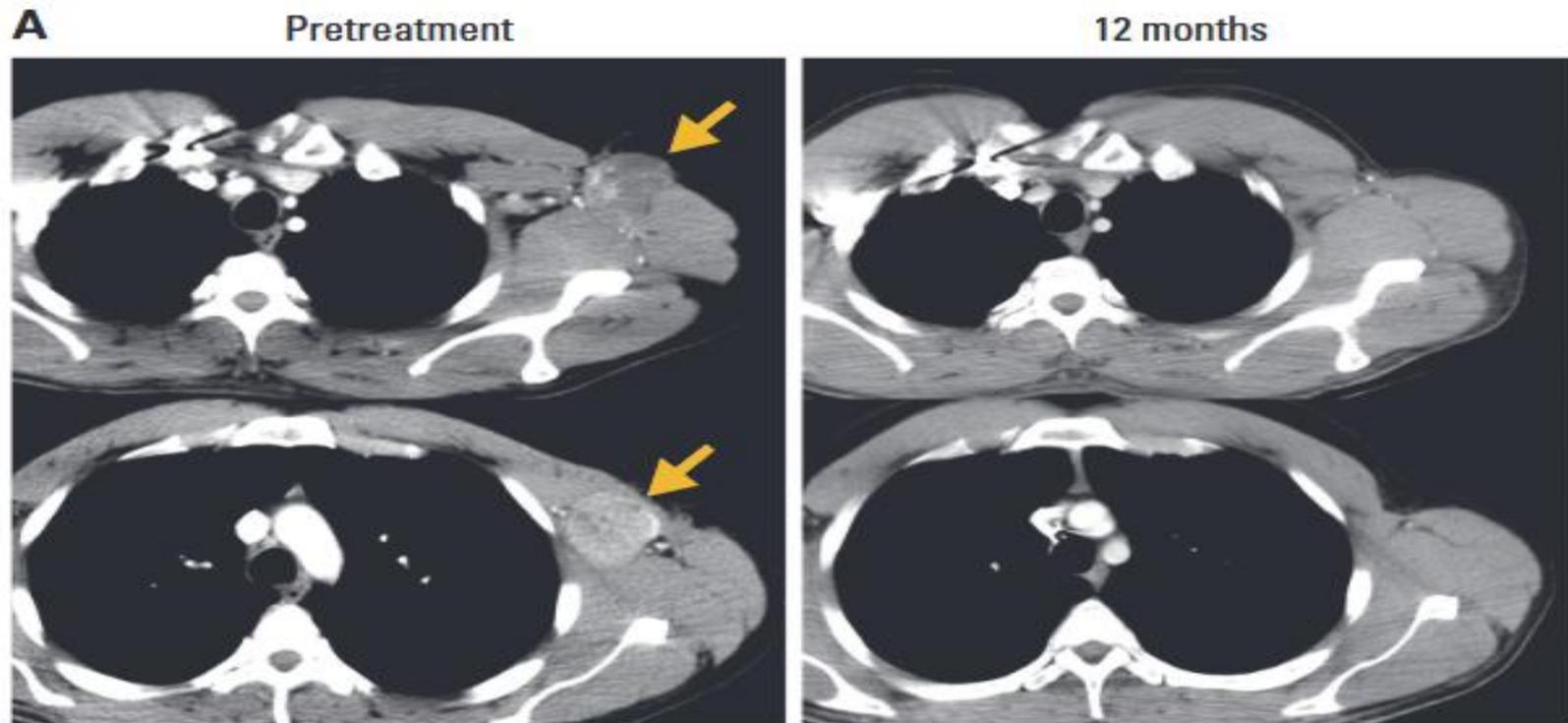


70%患者CR, 平均  
无进展生存期达到  
19个月。

# NY-ESO-1 TCR-T 治疗实体瘤

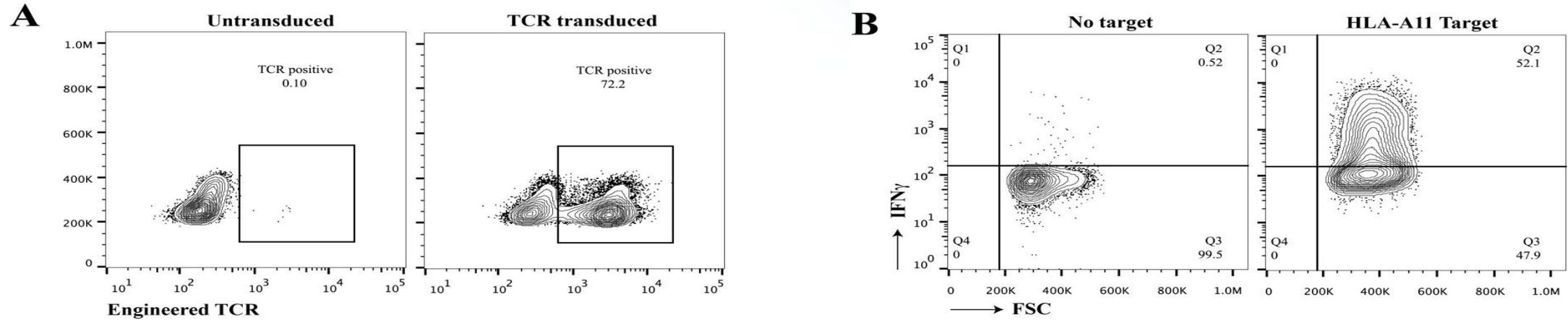


**18名晚期滑膜肉瘤:**  
11人 (61%) 的肿瘤明显减少,  
3年生存率约为38%。

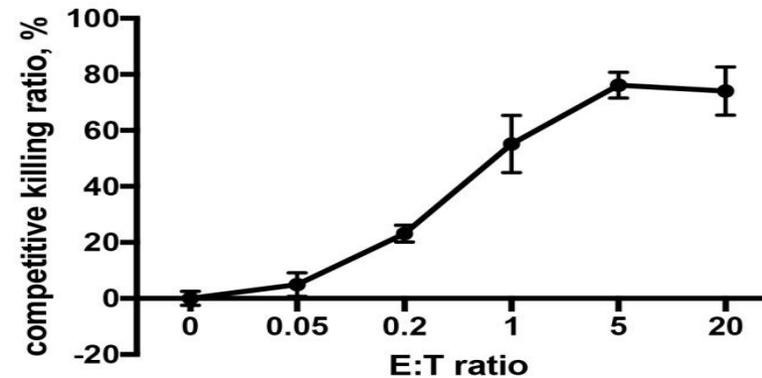


**20名晚期恶性黑色素瘤:**  
11人 (55%) 肿瘤明显减少,  
5年生存率约为33%。

# EBV LMP2-TCR-T能够特异性杀伤 HLA-A11亚型靶细胞

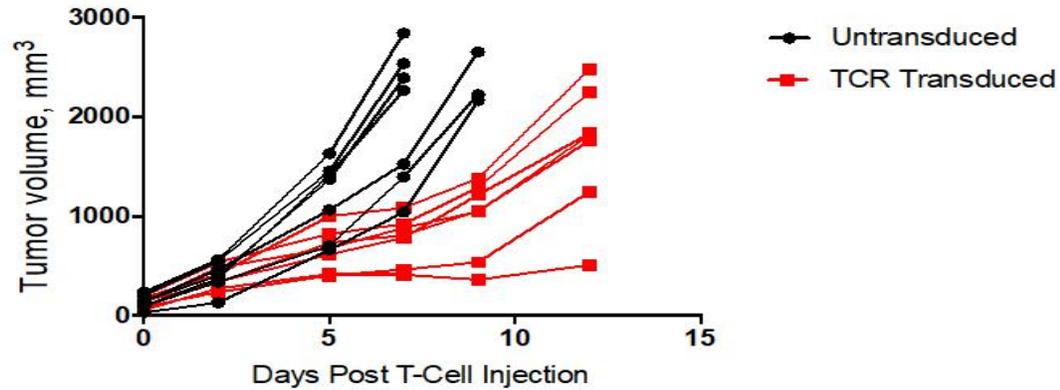


A11 TCR-T competitive killing

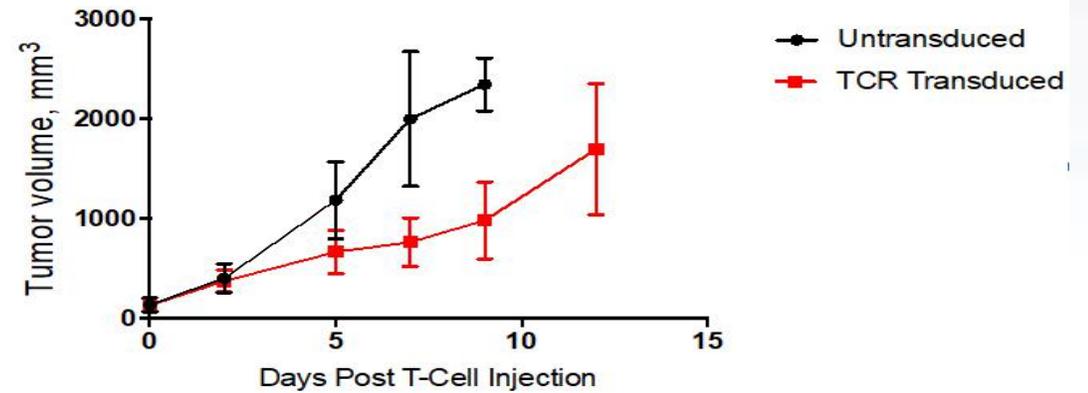


# EBV LMP2-A11 特异性 TCR-T 细胞在 小鼠体内有显著治疗效果

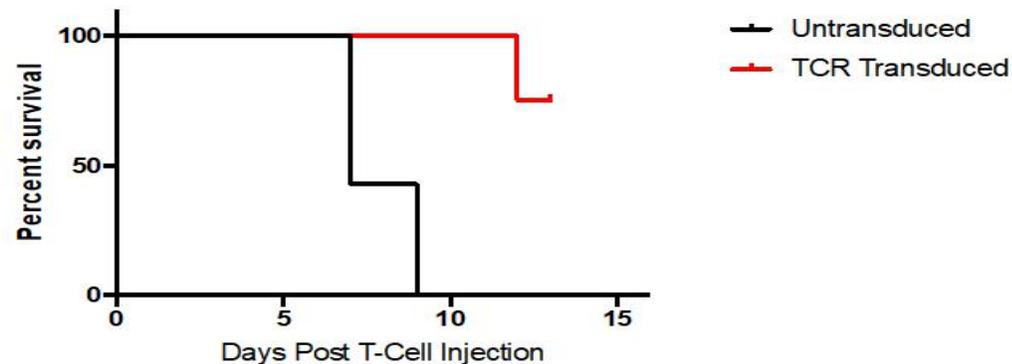
**A.** LMP2-A11 TCR in vivo efficacy-Tumor growth



**B.** LMP2-A11 TCR in vivo efficacy-Tumor growth



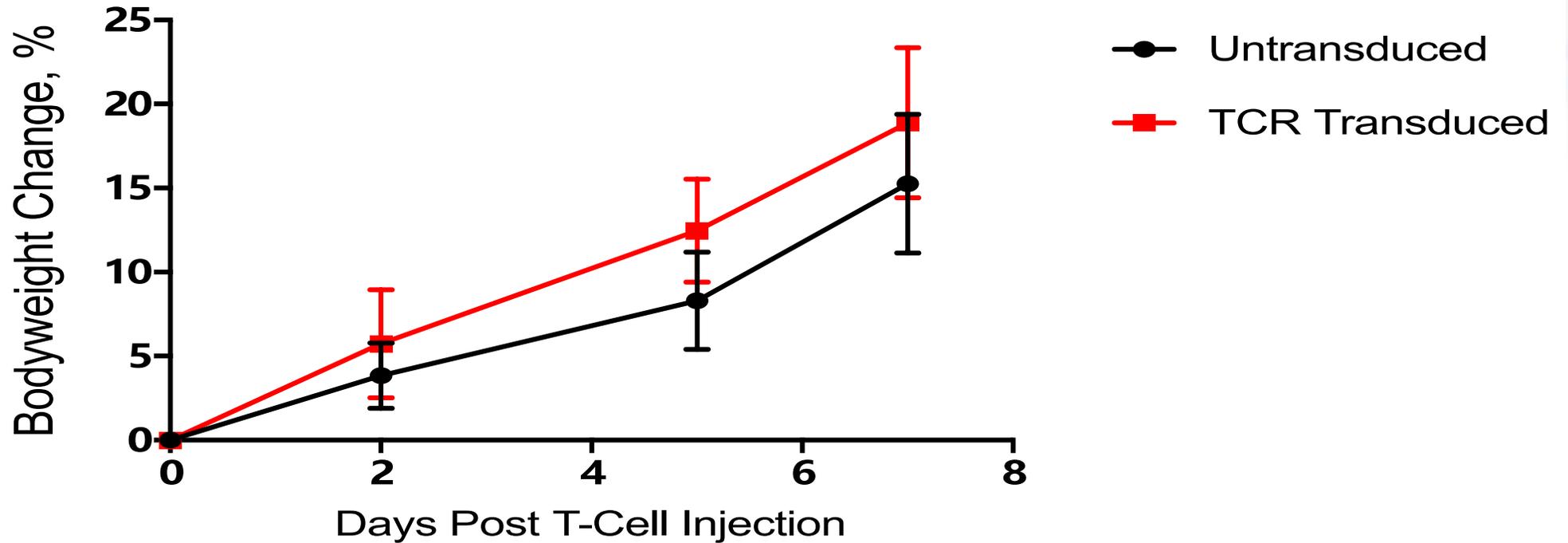
**C.** LMP2-A11 TCR in vivo efficacy-Survival Curve



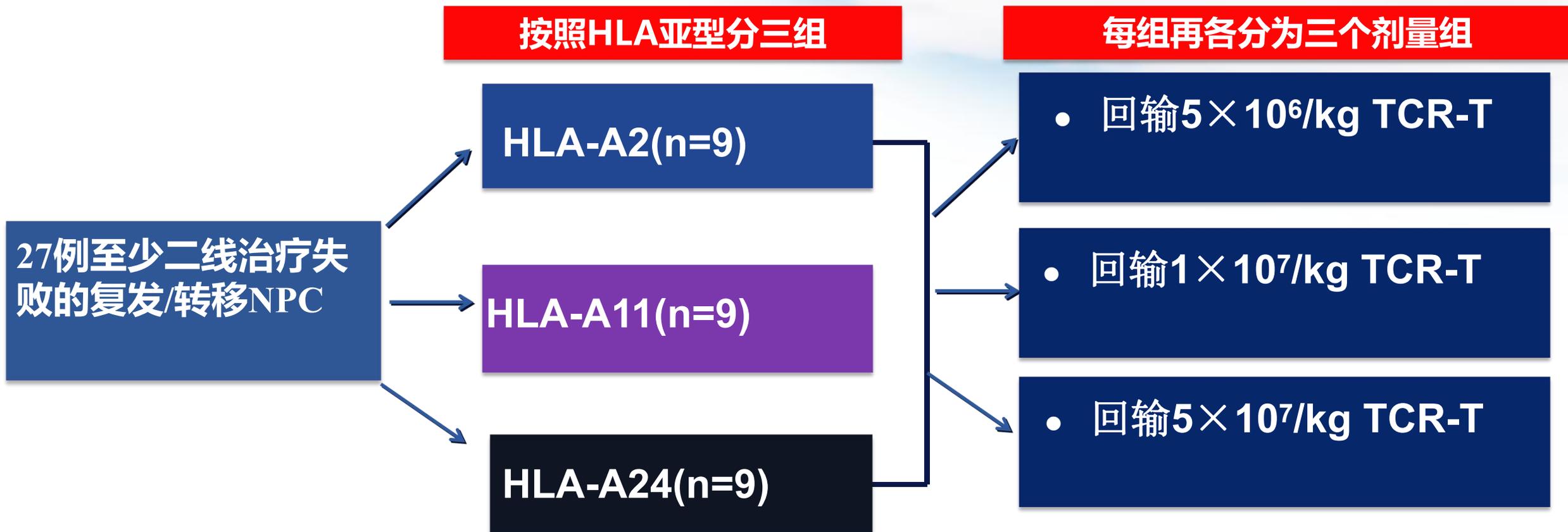
Mice are counted as dead when tumor volume exceed 2000 mm<sup>3</sup>

# EBV LMP2-A24特异性TCR-T小鼠 模型无明显安全性风险

LMP2-A24 TCR in vivo toxicity-body weight change



# EBV特异性TCR-T细胞治疗EBV阳性鼻咽癌的单臂开放性临床研究



主要终点：可行性和安全性  
次要终点：抗肿瘤治疗反应、TCR-T扩增等。

研究单位：中山大学肿瘤防治中心  
北京天科雅生物科技有限公司

负责人：麦海强、李疆

# 鼻咽癌的免疫治疗

## 细胞免疫治疗

- EBV抗原特异性的细胞毒性T淋巴细胞 (CTL)
- 肿瘤浸润性T淋巴细胞 (TIL)
- NK细胞
- 肿瘤抗原特异性TCR转基因T细胞 (TCR-T)

## 癌症疫苗

- DC疫苗
- EBV DNA疫苗

## 单克隆抗体类免疫检查点抑制剂

- PD-1抗体

# DC疫苗治疗复发/转移/难治性鼻咽癌

期别	入组患者	治疗方法	疗效	副反应
I	16例复发/转移/ 难治性鼻咽癌	LMP-2 多肽 特异性DC疫苗(A1101, A2402, B40011)	2 PR 14 PD	轻微水肿, 低热, 乏力



# 鼻咽癌的免疫治疗

## 细胞免疫治疗

- EBV抗原特异性的细胞毒性T淋巴细胞 (CTL)
- 肿瘤浸润性T淋巴细胞 (TIL)
- NK细胞
- 肿瘤抗原特异性TCR转基因T细胞 (TCR-T)

## 癌症疫苗

- DC疫苗
- EBV DNA疫苗

## 单克隆抗体类免疫检查点抑制剂

- PD-1/PD-L1抗体

# 卡瑞利珠单抗荣登柳叶刀，开启鼻咽癌治疗时代

Camrelizumab (SHR-1210) alone or in combination with gemcitabine plus cisplatin for nasopharyngeal carcinoma: results from two single-arm, phase 1 trials



Wenfeng Fang\*, Yunpeng Yang\*, Yuxiang Ma\*, Shaodong Hong\*, Lizhu Lin\*, Xiaohui He, Jianping Xiong, Ping Li, Hongyun Zhao, Yan Huang, Yang Zhang, Likun Chen, Ningning Zhou, Yuanyuan Zhao, Xue Hou, Qing Yang, Li Zhang



- 中山大学附属肿瘤防治中心张力教授团队系统探索了卡瑞利珠单抗在一线治疗失败后的复发及转移鼻咽癌患者中的安全性及有效性，同时开创性的探索了卡瑞利珠单抗联合顺铂、吉西他滨方案方案一线治疗复发及转移鼻咽癌的临床疗效。
- 该研究发表于国际顶尖肿瘤学期刊《Lancet Oncology》上，**是目前我国自主研发的PD-1单抗产品影响因子最高的研究 (IF=36.4)**，充分说明国际上对于卡瑞利珠单抗产品的高度认可。

# 免疫检查点抑制剂在鼻咽癌中研究数据

	Hong Kong (NCI-9742)	Taiwan (KEYNOTE-028)	Guangzhou	Guangzhou
治疗方案	Nivolumab	Pembrolizumab	Camrelizumab	JS001
病例数	44 pts	27 pts	93 pts	165 pts
入组标准	至少接受一线铂类化疗的复发/ 转移NPC	标准治疗无效的 <b>PD-L1阳性</b> 的复 发/转移NPC	至少接受过一线化疗的复发/ 转移NPC	至少接受过一线化疗的复发/转 移NPC
<b>ORR, n (%)</b>	<b>9 (20.5)</b>	<b>7 (25.9)</b>	<b>31 (34)</b>	<b>42 (25.5)</b>
PD-L1阳性率>1%	6 (33.3)	7 (25.9)	NA	14 (31.8)
PD-L1阳性率≤1%	3 (13.0)	NA	NA	26 (23.4)
完全缓解, n (%)	1 (2.3)	0 (0)	2 (2)	4 (2.4)
部分缓解, n (%)	8 (18.2)	6 (22.2)	29 (32)	38 (23.0)
病情稳定, n (%)	15 (34.1)	15 (55.6)	23 (25)	48 (29.1)
疾病进展, n (%)	18 (40.9)	6 (22.2)	37 (41)	75 (45.5)
<b>疾病控制率, n (%)</b>	<b>24 (54.5)</b>	<b>21 (77.8)</b>	<b>54 (59.3)</b>	<b>90 (54.5)</b>
中位无进展生存	2.8个月	3.7个月	5.6个月	NA
中位起效时间, 月	NA	1.9	1.9	3.4

- 目前研究PD-1抗体治疗鼻咽癌单药多用于二线及二线以上研究
- PD-1抗体联合化疗研究主要重点在一线治疗

# 二线及二线以上治疗方案——II期, Nivolumab单药

NCI-9742研究: 单臂、多中心II期研究评估Nivolumab(3mg/kg q2w)用于既往接受过≥1个含铂化疗方案治疗的复发/转移性鼻咽癌患者(n=44)的疗效及安全性

试验  
方案

经过至少一线系统治疗失败或无法耐受的复发性/转移性鼻咽癌(IVb)患者



Nivolumab单药治疗

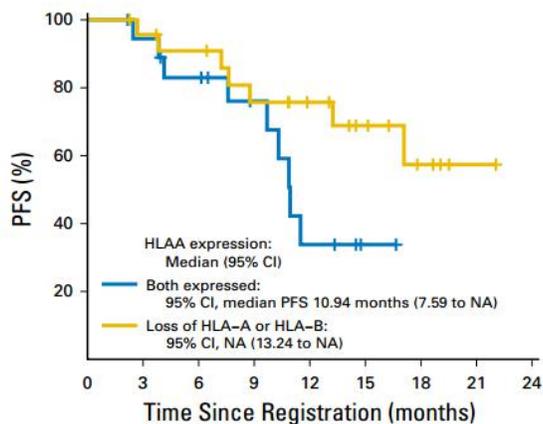


疾病进展评估结果

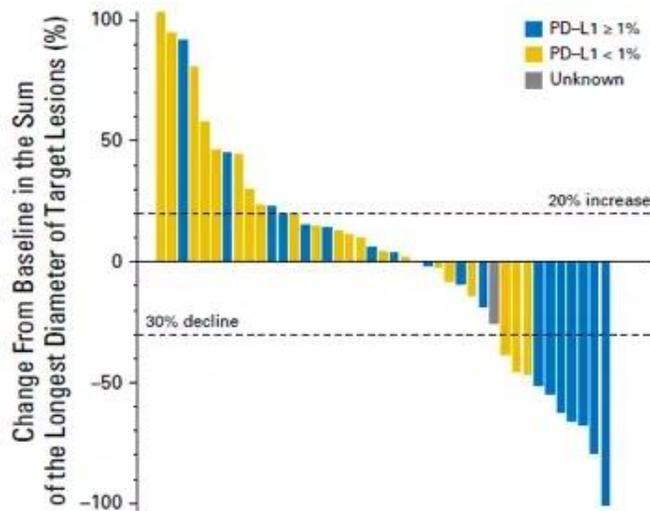
主要研究终点: ORR  
次要研究终点: 1年OS、1年PFS

研究结果

中位随访10.8个月, 20.5%的患者达到ORR, DCR为54.5%, 中位PFS为2.8个月, 中位OS达17.1个月



No. at risk:	0	3	6	9	12	15	18	21	24
Both expressed:	20	17	14	9	4	1			
Loss of HLA-A and/or HLA-B:	24	22	19	15	12	8	4	1	



Nivolumab (NCI-9742)

病例数	44 pts
ORR, n (%)	9 (20.5)
PD-L1阳性率>1%	6 (33.3)
PD-L1阳性率≤1%	3 (13.0)
完全缓解, n (%)	1 (2.3)

ORR和生存结果与PD-L1表达情况无显著相关性, 但从描述性数据看PD-L1阳性的患者似乎有效比例更高, 值得关注的是HLA蛋白表达缺失的患者PFS显著更高

疾病控制率, n (%)	24 (54.5)
中位无进展生存	2.8个月

中位OS  
中位PFS

**目前已有数据中PD-1单药治疗组里 Nivolumab ORR为最低**

1年OS	59%
1年PFS	19.3%

# 二线及二线以上治疗方案——Ib期, Pembrolizumab单药

KEYNOTE-028非随机、多队列、Ib期研究评估Pembrolizumab(10mg/kg q2w)用于既往接受标准化疗无效的复发/转移性PD-L1阳性的鼻咽癌患者(n=27)的疗效及安全性

试验  
方案

经过至少一线系统治疗失败或无法耐受的PD-L1表达阳性复发性/转移性鼻咽癌(IVb)患者



Pembrolizumab单药  
治疗

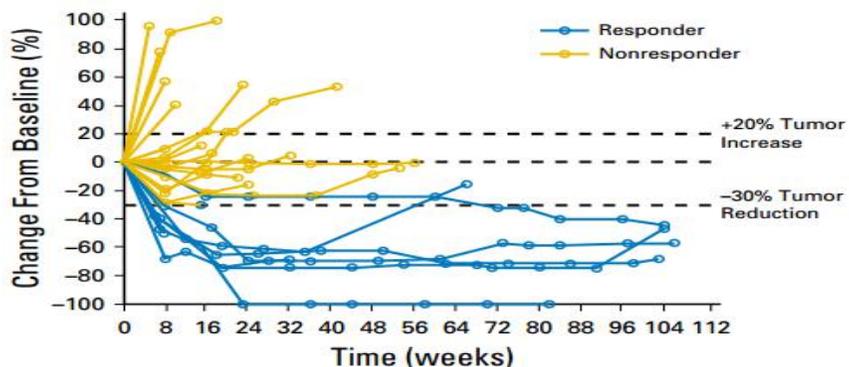


疾病进展评估结果

主要研究终点: ORR  
次要研究终点: 1年OS、1年PFS

## 研究结果

中位随访20个月, 26.3%的患者达到ORR(中心评估), DCR为68.4%, 中位PFS为6.5个月, 中位OS达16.5个月  
29.6%患者发生≥3级药物相关不良事件, 1例脓毒症死亡事件



Pembrolizumab单药临床试验对患者人群进行了筛选, 因此对于疾病控制率目前为最高  
但单药的3-4级副反应也为最高, 并出现一例死亡患者

疗效	研究者评估 (N=27)	中心评估 (n=19)
ORR, n; %	7; 25.9%	5; 26.3%
CR, n; %	0; 0	0; 0
PR, n; %	7; 25.9%	5; 26.3%
SD, n; %	14; 51.9%	8; 42.1%
PD, n; %	6; 22.2%	6; 31.6%
DCR (CR+PR+SD≥6月), n; %	10; 37.0%	5; 26.3%
DCR (无论SD持续时间), n; %	21; 77.8%	13; 68.4%
中位DOR, 月 (范围)	17.1 (4.8~21.1+)	10.8 (1.0~20.9+)
中位SD持续时间, (range)	5.6 (≥1.7+~12.9+)	3.8 (≥1.7+~5.6+)
中位PFS, 月(95% CI)	6.5 (3.6-13.4)	
6个月PFS率, %	50%	
12个月PFS率, %	33.4%	
中位OS, 月(95% CI)	16.5 (10.1-NR)	
6个月OS率, %	85.2%	
12个月OS率, %	63.0%	
GRADE 3-4 TRAE, n (%)	8 (29.6)	
drug-related death	1 (3.7)	

# 二线治疗方案——I期, Camrelizumab (SHR-1210)单药

SHR-1210单药治疗经过至少一线系统治疗失败的复发性或转移性鼻咽癌

试验  
方案

18-70 years  
经过至少一线系统治疗失败或无法耐受的复发性/转移性鼻咽癌患者



SHR-1210 单药治疗



疾病进展评估结果

主要研究终点: 影像学疾病进展

响应率

Camrelizumab (SH-1210) 单药	
病例数	91 pts
ORR, n (%)	31 (34)
完全缓解, n (%)	2 (2)
部分缓解, n (%)	29 (32)
病情稳定, n (%)	23 (25)
疾病进展, n (%)	37 (41)
疾病控制率, n (%)	54 (59.3)
中位无进展生存	5.6个月
中位起效时间, 月	1.9

试验副作用

Camrelizumab (SH-1210) 单药	
病例数	93 pts
GRADE 3-4 TRAE, n (%)	15 (16)
conjugated bilirubin concentration, n (%)	3 (3)
stomatitis, n (%)	2 (2)
anaemia, n (%)	2 (2)
increased concentrations of aspartate aminotransferase, n (%)	2 (2)
alanine aminotransferase, n (%)	2 (2)
total bilirubin, n (%)	2 (2)
SAE	8 (9)

88%血管瘤的发生率

# 卡瑞利珠单抗联合GP化疗1期研究的研究设计与流程

## 关键入组标准:

- 年龄18-70岁
- 组织学或细胞学确诊, 转移性或局部复发鼻咽癌, 且不适合局部治疗
- ECOG评分0-1分
- 根据RECIST1.1标准至少1个可测量病灶
- 预计生存期 > 12周
- 实验室检查重要脏器功能基本正常
- 既往未接受针对复发或转移的治疗
- N=23

## 治疗

- 卡瑞利珠单抗 D1 200mg IV
- +吉西他滨 1g/m<sup>2</sup> D1, D8
- +顺铂 80mg /m<sup>2</sup> D1
- Q3w×6 cycle
- 维持治疗 200mg IV Q3w
- 直至疾病进展或不可耐受的毒性或撤回知情同意

## 疗效评估:

- 治疗的前6个月内每8周进行影像学检查
- 随后每12周进行影像学检查

主要终点: 安全性与耐受性  
次要终点: 药代动力学参数、治疗后外周血T细胞的PD-1受体分布、治疗后ADA检测等

24例患者进行入组筛查

23例患者入组

23例患者起始治疗采用卡瑞利珠200mg固定剂量联合吉西他滨和顺铂

17例仍在治疗

23例患者安全性人群  
22例患者疗效分析人群

# 卡瑞利珠单抗联合GP化疗1期研究的缓解状况

	卡瑞利珠单抗联合GP治疗研究 (n=22)
客观缓解	20 (91%; 72-97)
完全缓解	1 (5%)
部分缓解	19 (86%)
疾病稳定	2 (9%)
疾病进展	0 (0%)
中位随访, 月 (IQR)	10.2 (9.7-10.8)
至缓解时间, 月	1.6 (1.4-2.2)
缓解中位持续时间, 月 (IQR [95% CI])	NR (4.4-NR[NR-NR])
中位治疗持续时间, 月 (IQR)	9.3 (7.9-11.0)

- 相比单药研究,
- 联合研究的客观缓解率高达91%,
- 应答时间也仅为1.6个月,
- 且缓解中位持续时间尚未达到

# 卡瑞利珠单抗联合GP化疗1期研究的安全性分析

	Camrelizumab combination trial (n=23)		
	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4
<b>Treatment-related</b>			
Any	23 (100%)	20 (87%)	5 (22%)
Serious adverse events	1 (4%)	1 (4%)	0
Led to discontinuation	1 (4%)	2 (9%)	0
<b>Most common adverse events*</b>			
Anaemia	23 (100%)	9 (39%)	2 (9%)
Anorexia	21 (91%)	0	0
Nausea	20 (87%)	0	0
Leucopenia	20 (87%)	11 (48%)	0
Neutropenia	20 (87%)	11 (48%)	2 (9%)
Thrombocytopenia	19 (83%)	5 (22%)	2 (9%)
Albuminuria	17 (74%)	0	0
Peripheral neuropathy	16 (70%)	0	0
Rash	15 (65%)	1 (4%)	0
Oedema	14 (61%)	2 (9%)	0
Hyponatraemia	14 (61%)	1 (4%)	1 (4%)
Hypochloroemia	13 (57%)	0	1 (4%)
Vomit	13 (57%)	0	0
Constipation	13 (57%)	0	0
Fatigue	12 (52%)	0	0
Hypoalbuminemia	12 (52%)	0	0

在这项研究中，

- 仅有2例次SAE事件，导致治疗中断的事件仅为3例次。
- 其中常见的发生率 > 50%的不良事件主要是化疗治疗方案相关的不良事件：
  - 贫血、厌食、恶心、白细胞降低、血小板减低、蛋白尿、外周神经病变、皮疹、水肿、甲减、低氯血症、呕吐、便秘、乏力、低白蛋白血症。
- 反应性毛细血管增生的发生率为22%，级别为1-2级，相比单药治疗，下降了75%
- 无任何治疗相关的死亡事件

# 二线及二线以上治疗方案——II期, Toripalimab (JS001)单药

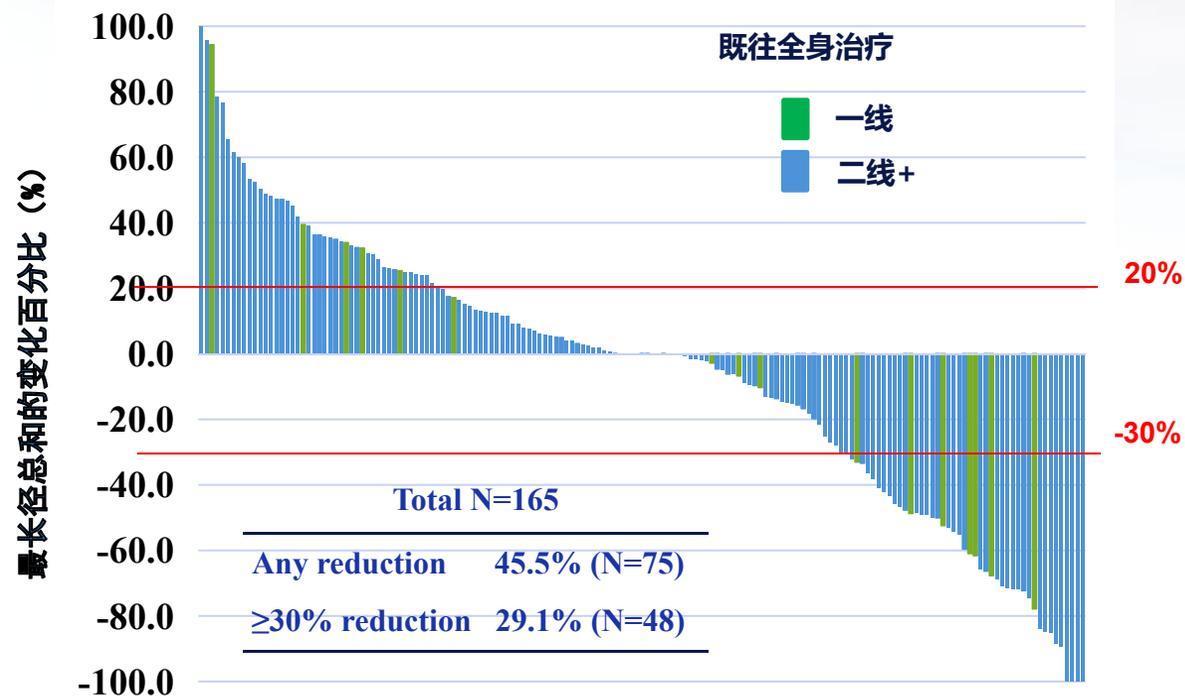
**POLARIS-02 :特瑞普利单抗单药治疗总体ORR达25.5%，在PD-L1阳性和阴性患者同样有效**

## 疗效

**N=165**

ORR, n (%)	42 (25.5)
PD-L1阳性率>1%	14 (31.8)
PD-L1阳性率≤1%	26 (23.4)
完全缓解, n (%)	4 (2.4)
部分缓解, n (%)	38 (23.0)
病情稳定, n (%)	48 (29.1)
疾病进展, n (%)	75 (45.5)
疾病控制率, n (%)	90 (54.5)
中位无进展生存	NA
中位起效时间 (月)	3.4

**PD-L1阳性有效率更高31.8%，但PD-L1阴性人群同样有23.4%的有效率，表明阴性人群同样有效**



- 有将近一半的患者肿瘤出现退缩 (45.5%)
- 既往接受2L以上治疗的患者仍观察到明显临床获益

# 二线及二线以上治疗方案——II期， Toripalimab (JS001)单药

**POLARIS-02 : 特瑞普利单抗治疗安全性好，只出现常见不良反应，且大部分<2级**



## 不良事件

- 大部分均为2级以下不良事件
- 发热、贫血、甲减、蛋白尿、咳嗽、白细胞减少、AST升高等



## 死亡和停药

- 2例与治疗相关的死亡，包括1例胆红素升高（可能相关）和1例未知原因（可能不相关）；
- 22例受试者(11.5%)因TRAE永久停止使用研究药物  
20例受试者(10.5%)由于TRAE剂量中断

常见 (>10%)治疗相关不良事件 (N=173, 截至2019年4月30日)

不良事件	N (%)	1级	2级	3级	4级	5级
所有	173 (90.6)	53 (27.7)	72 (37.7)	40 (20.9)	6 (3.1)	2 (1.0)
贫血	77 (40.3)	42 (22.0)	26 (13.6)	9 (4.7)	0	0
甲状腺功能减退	40 (20.9)	19 (9.9)	21 (11.0)	0	0	0
AST升高	32 (16.8)	29 (15.2)	2 (1.0)	1 (0.5)	0	0
蛋白尿	32 (16.8)	29 (15.2)	2 (1.0)	1 (0.5)	0	0
白细胞减少	29 (15.2)	18 (9.4)	8 (4.2)	3 (1.6)	0	0
发热	26 (13.6)	21 (11.0)	5 (2.6)	0	0	0
咳嗽	24 (12.6)	18 (9.4)	6 (3.1)	0	0	0
ALT升高	22 (11.5)	18 (9.4)	4 (2.1)	0	0	0
低钠血症	21 (11.0)	7 (3.7)	2 (1.0)	12 (6.3)	0	0
瘙痒	19 (10.0)	16 (8.4)	3 (1.6)	0	0	0

# 一线治疗方案——III期, Toripalimab (JS001)联合吉西他滨+顺铂

JS001联合吉西他滨+顺铂作为一线治疗方案治疗复发或转移性的鼻咽癌患者, III期研究正在进行中



Tracking Information	
First Submitted Date <small>ICMJE</small>	June 5, 2018
First Posted Date <small>ICMJE</small>	July 10, 2018
Last Update Posted Date	March 11, 2019
Actual Study Start Date <small>ICMJE</small>	June 12, 2018
Estimated Primary Completion Date	August 21, 2020 (Final data collection date for primary outcome measure)

负责人: 徐瑞华、麦海强

# 研究病例分享



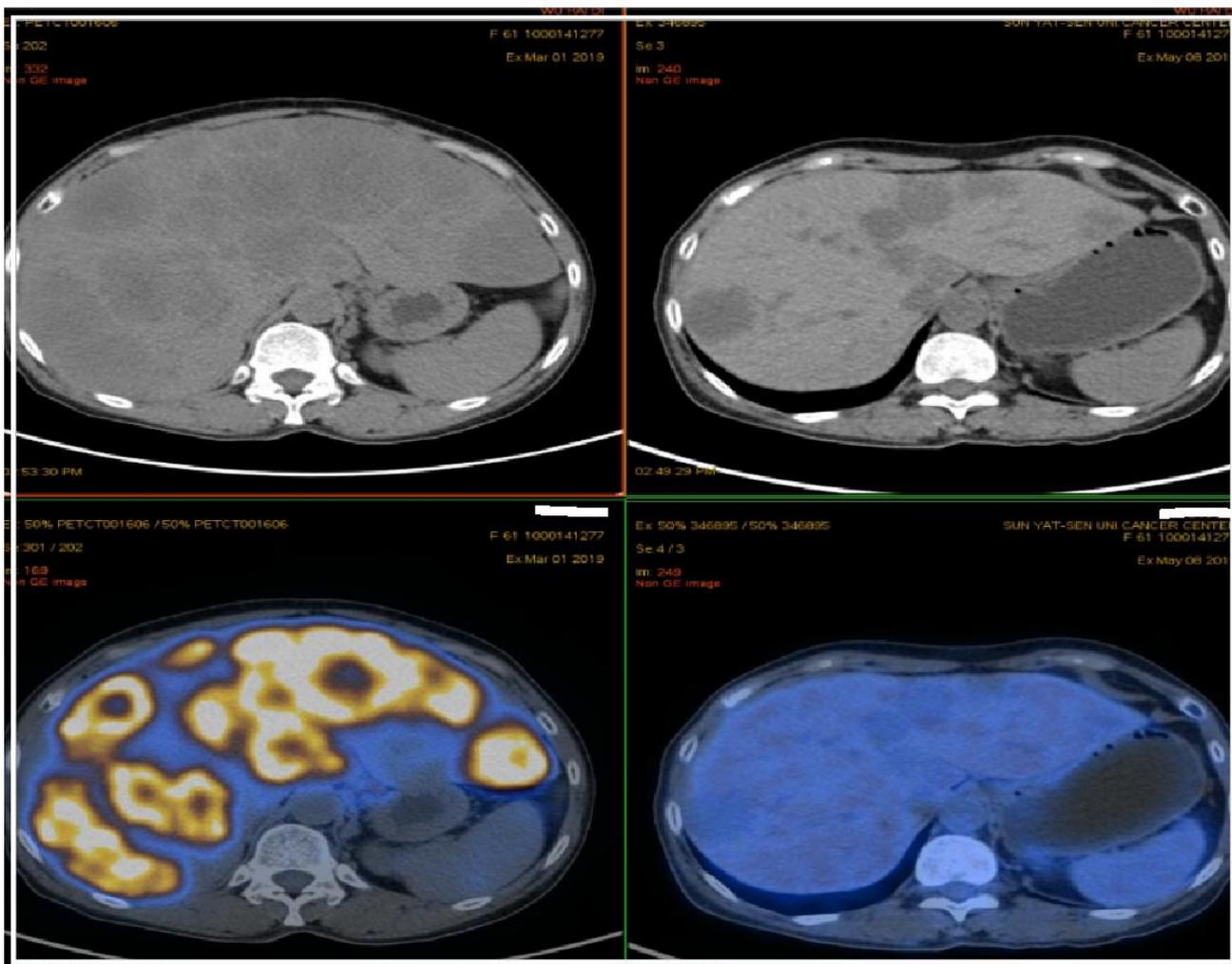
■ 患者编号-

1001028

初治转移患者, 8

程治疗后颈部CR

# 研究病例分享



■ 患者编号-1001040

■ 初治多发转移患者, 3程  
治疗后肿瘤明显控制PR

# 研究病例分享

- 患者编号-1001053



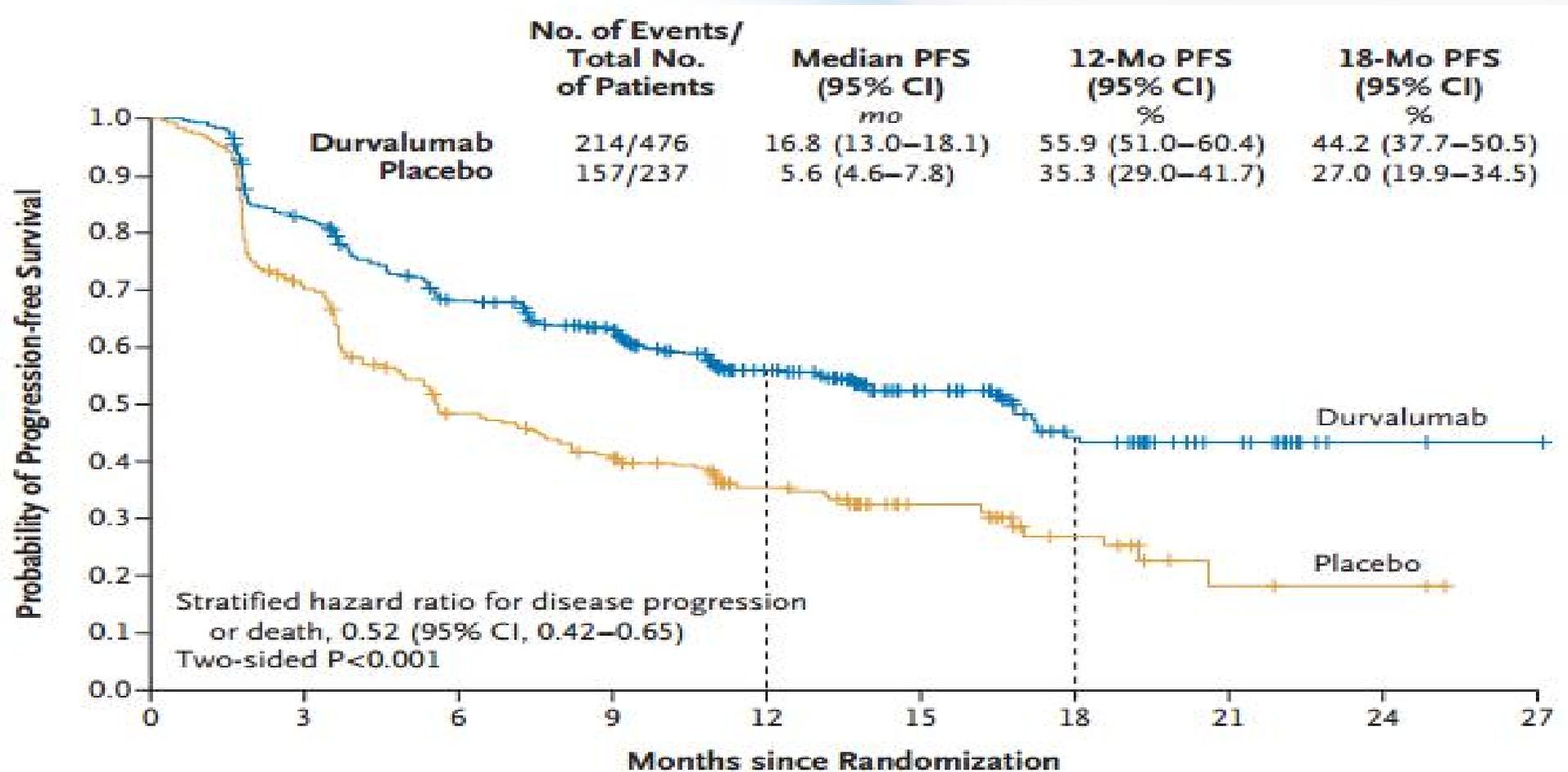
- 颈部复发合并溃烂患者  
， 4程治疗后明显改善

A 靶病灶位置	日期： 2018-12-07 周期：基线 评估方法：	日期： 2019-01-17 周期：6w 评估方法：	日期： 2019-03-03 周期：12w 评估方法：	日期： 2019-04-14 周期：18w 评估方法：	日期：2019-5-26 周期：24w 评估方法：	日期：2019-7-5 周期：30 评估方法：	日期：_____ 周期：_____ 评估方法：
	最长径 (mm) /淋巴结测短径	最长径 (mm) /淋巴结测短径	最长径 (mm) /淋巴结测短径	最长径 (mm) /淋巴结测短径	最长径 (mm) /淋巴结测短径	最长径 (mm) /淋巴结测短径	最长径 (mm) /淋巴结测短径
1: 鼻咽部	19	10	8	6	5	0	
2: 肝 S5	14	8	6	4	0		
3:							
4:							
5:							
总径=	33 mm	18 mm	14 mm	10 mm	5 mm	0 mm	mm
B 非靶病灶位置	描述(1.存在2.存在未增加3.增加4.消失5.无法评估)	描述(1.存在2.存在未增加3.增加4.消失5.无法评估)	描述(1.存在2.存在未增加3.增加4.消失5.无法评估)	描述(1.存在2.存在未增加3.增加4.消失5.无法评估)	描述(1.存在2.存在未增加3.增加4.消失5.无法评估)	描述(1.存在2.存在未增加3.增加4.消失5.无法评估)	描述(1.存在2.存在未增加3.增加4.消失5.无法评估)
1: 双颈及咽后淋巴结	1、存在	2、存在未增加	1、存在	1、存在	1、存在	1、存在	
2: 肝 S7	1、存在	2、存在未增加	1、存在	1、存在	3、消失		
3:							
4:							
5:							

初治转移患者，  
30w（10个疗程）评价达到  
CR

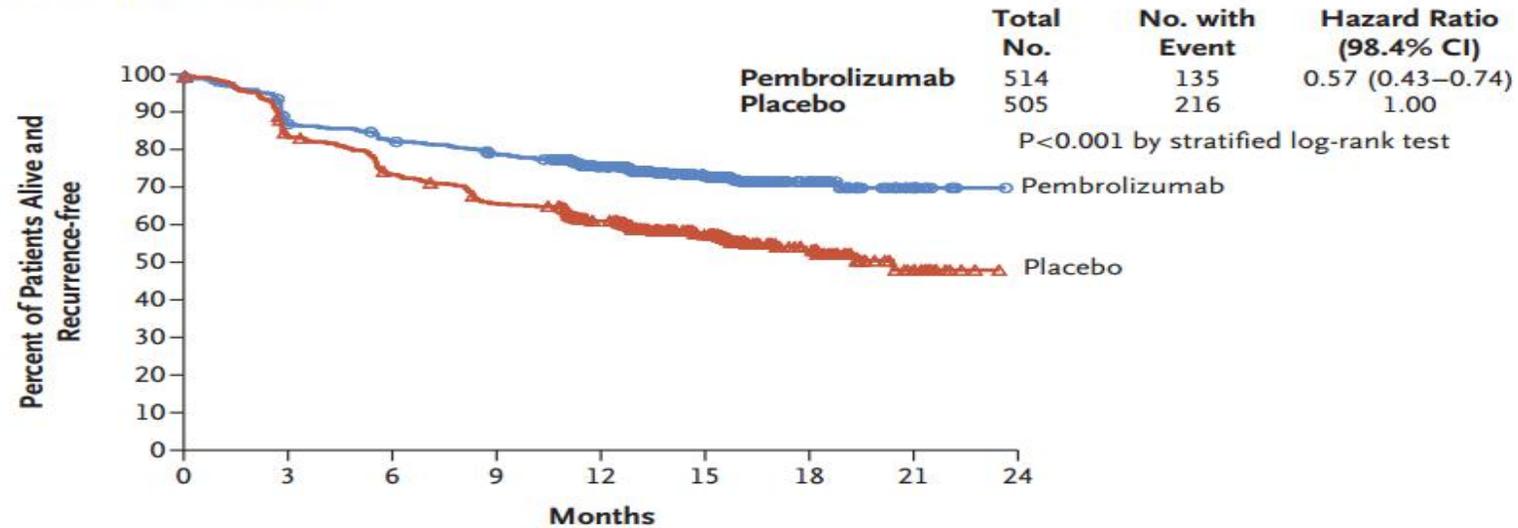
RECIST 1.1							
SOD =A 总径 =	/33mm	18mm	14mm	10mm	5	0	
所有靶病灶评价 (CR, PR, SD, PD, Not All Evaluated)		PR	PR	PR	PR	CR	
所有非靶病灶评价 (CR, non-CR/non-PD, PD, Not Evaluated, non-PD or not all evaluated)		non-CR/non-PD	non-CR/non-PD	non-CR/non-PD	non-CR/non-PD	CR	
新病灶 (是/否)		否	否	否	否	否	
整体疗效评价(CR, PR, SD, PD, Not Evaluated)		PR	PR	PR	PR	PR	
irRECIST							
TMTB=A 总径+D 总径=	33	18	14	10	5	0	
所有不可测量病灶评价 (CR/PR/SD/irPD NN/ND/NE)		NN	NN	NN	NN	CR	
整体疗效评价 (填写 CR/PR/SD/irPD NN/ND/NE)		PR	PR	PR	PR	CR	

# III期非小细胞肺癌患者CCRT辅助 度伐单抗治疗获益显著

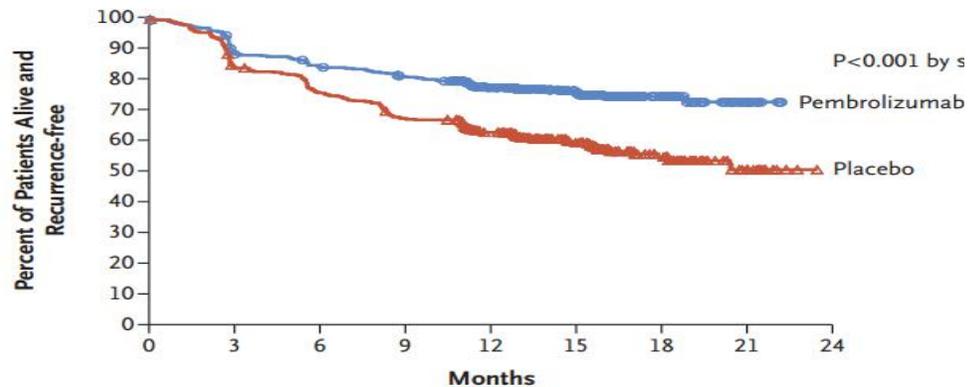


# III期可切除黑色素瘤患者辅助 派姆单抗治疗获益明显

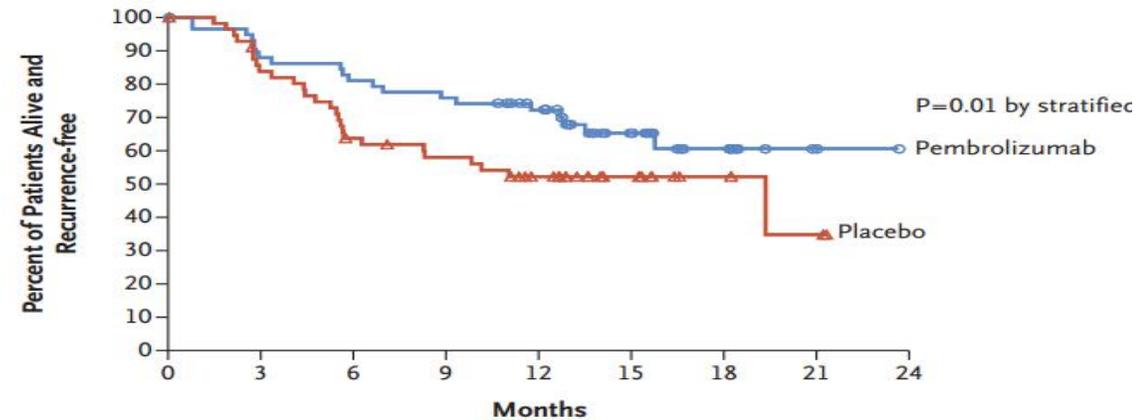
A Overall Intention-to-Treat Population



B Patients with PD-L1-Positive Tumors



C Patients with PD-L1-Negative Tumors

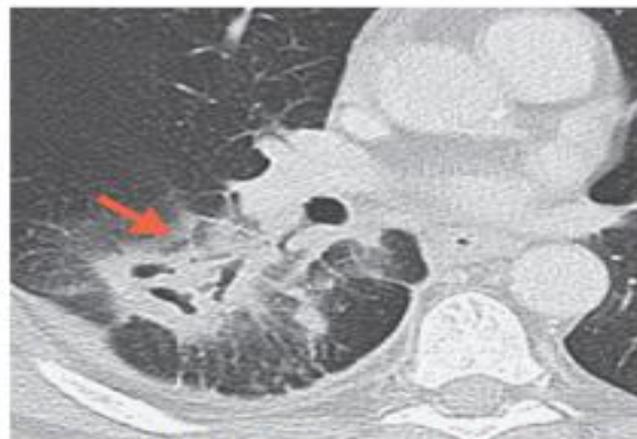


# Nivolumab新辅助联合手术治疗非小细胞肺癌患者 疗效显著 (主要病理缓解率45%)

A Patient 1

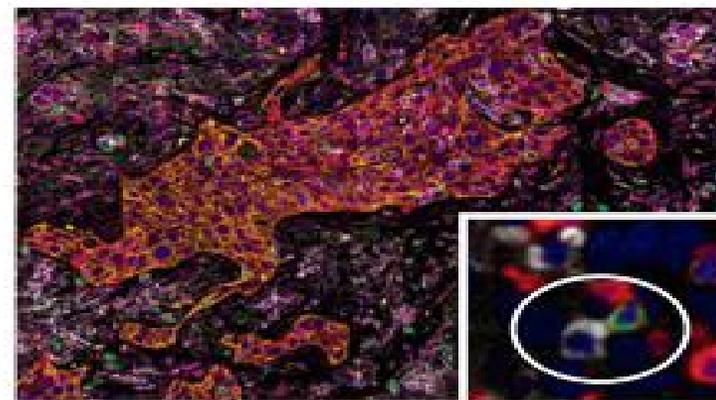


Pretreatment Imaging

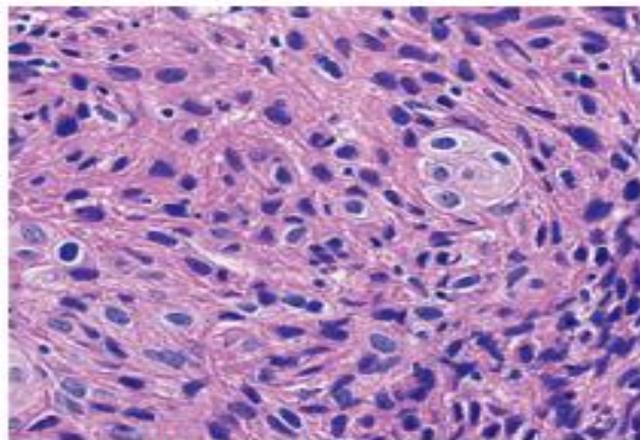
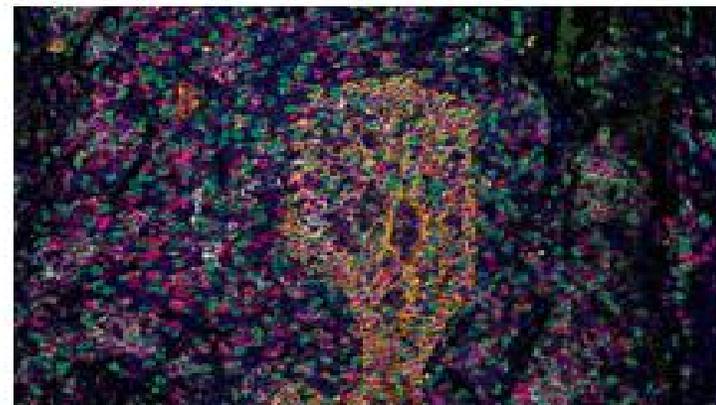


Week 4 (before surgery)

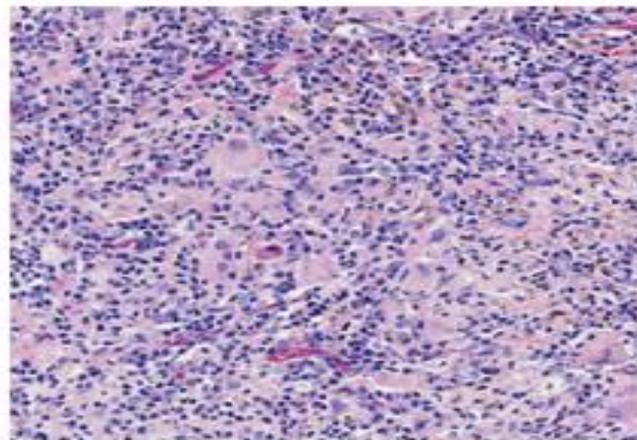
B Biopsy Sample before Nivolumab



C Biopsy Sample after Nivolumab

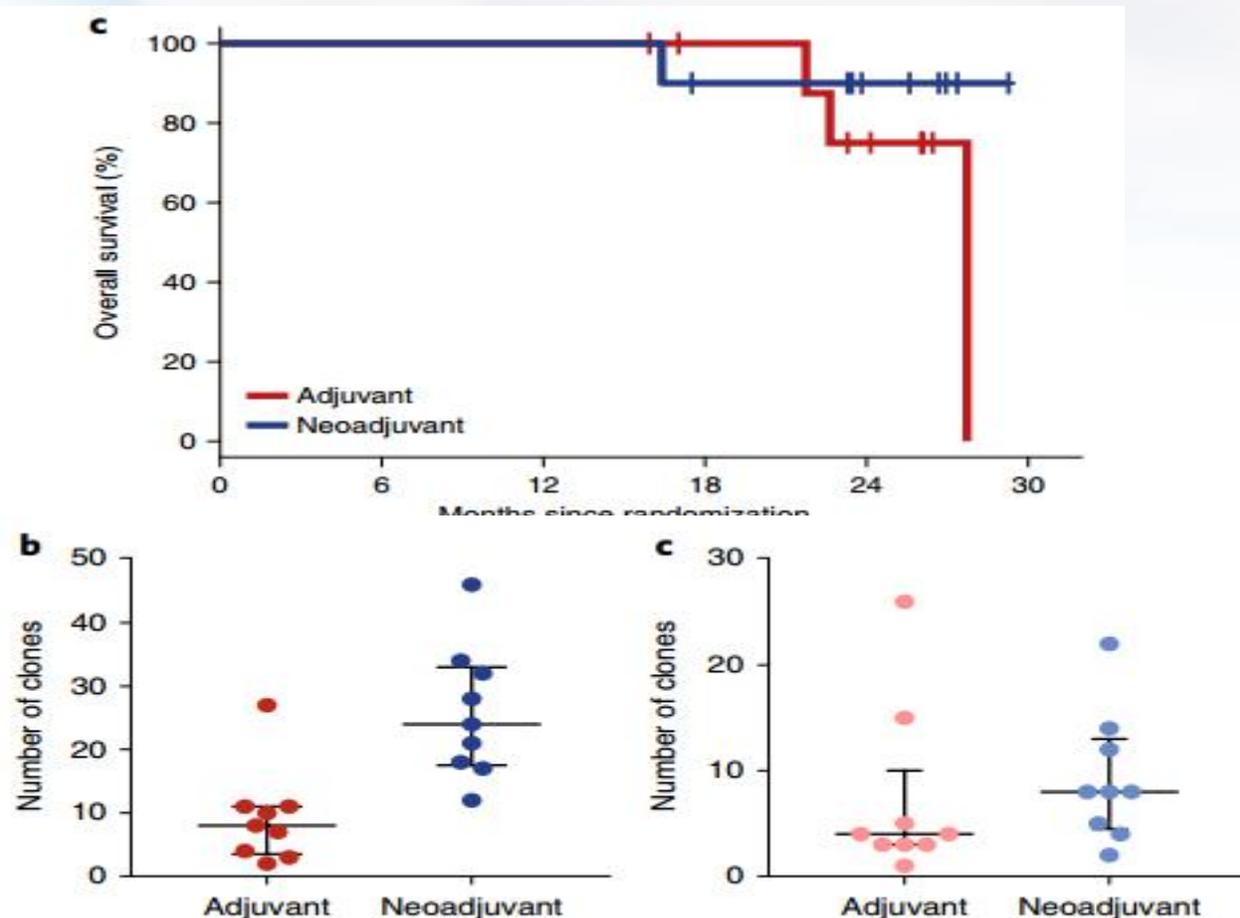
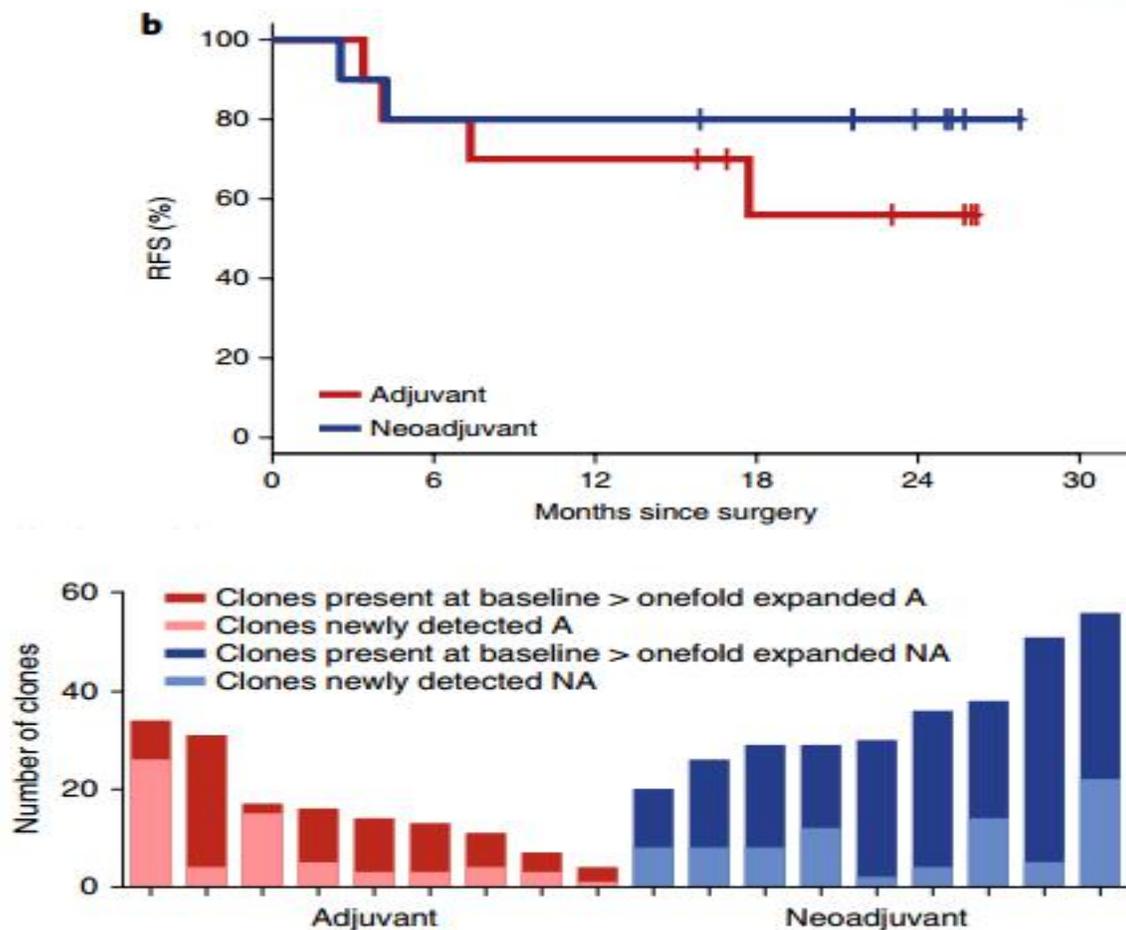


Pretreatment Tumor Biopsy

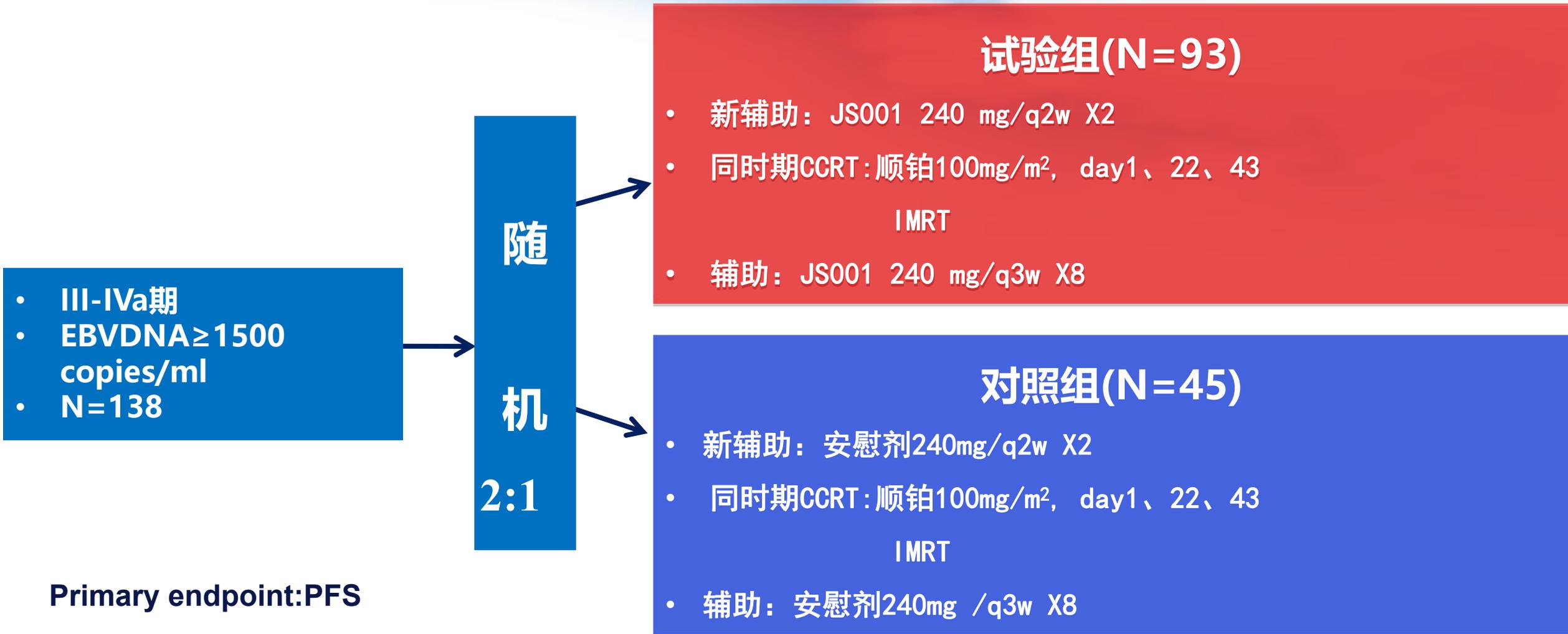


Resection Specimen

# Nivolumab联合Ipilimumab新辅助治疗 III期黑色素瘤疗效优于 辅助方案



# 鼻咽癌同期放化疗联合新辅助及辅助PD-1抗体JS001的 II期随机临床试验



负责人: 徐瑞华、麦海强

# 信迪利单抗联合放化疗治疗局部晚期鼻咽癌的 单臂II期探索性临床研究

- T4N1M0或T1-4N2-3M0
- N=40

- 诱导化疗：GP 化疗 q3w X3
- 同时期CCRT：顺铂100mg/m<sup>2</sup>, day1、22、43  
IMRT
- PD-1抗体：诱导以及同时期期间
- 信迪利单抗 200 mg/q3w X6（后面补充辅助半年）

Primary endpoint: AE/SAE

负责人：马骏

# 全程同期及辅助 “纳武尤利单抗” 联合诱导化疗后 单纯放疗治疗局部区域晚期鼻咽癌： 一项2期、多中心、单臂临床试验

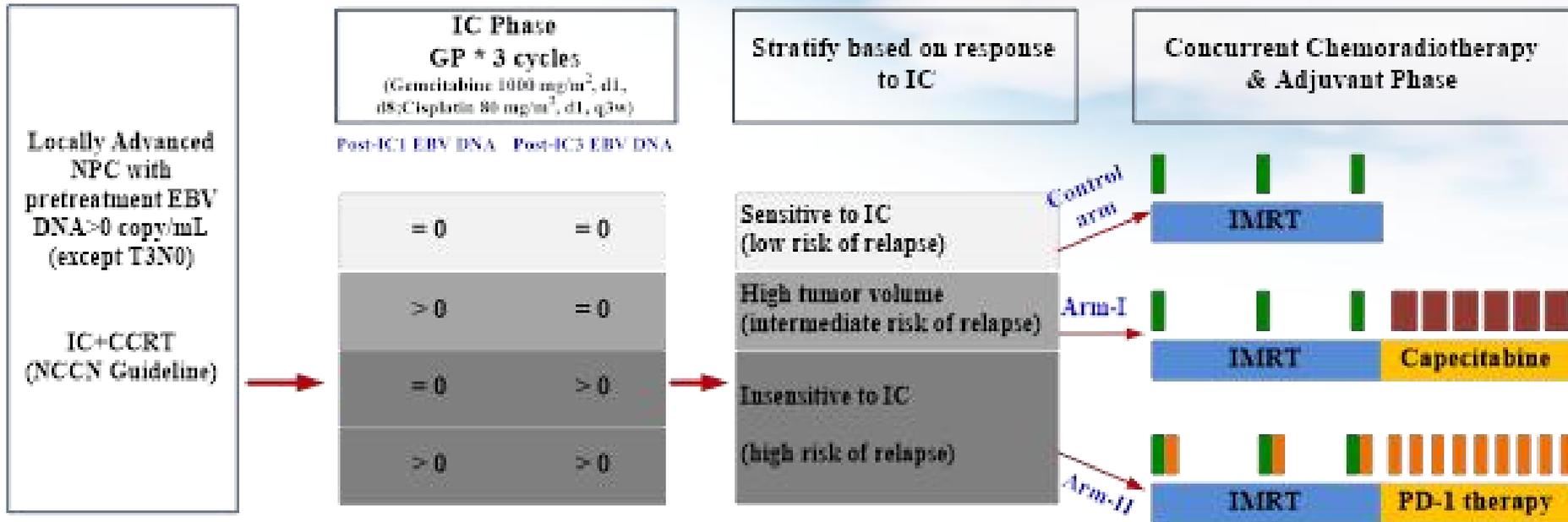
- T4N1M0或T1-4N2-3M0
- N=138

- 诱导化疗：GP 化疗 q3w X3
- IMRT放疗，无CCRT
- PD-1抗体：诱导以及同时期期间：纳武尤利单抗360 mg/q3w X6  
辅助期间：纳武尤利单抗480 mg/q4w X6

Primary endpoint: PFS

负责人：马骏

# 利用诱导化疗及EBV DNA变化筛选不同转移风险 局部晚期鼻咽癌患者接受个体化治疗的II期、单臂、多中心临床试验



**N=110例**  
**Primary endpoint: PFS**

- IMRT, 70Gy/33F, 2.12Gy/F
- Concurrent chemo, Cisplatin 100mg/m<sup>2</sup>, q3w
- Anti-PD-1 therapy (syrilimuzumab), 200mg, iv drip, 30-60min q3w, 12 cycles in total
- Capecitabine, 650 mg/m<sup>2</sup> bid, d1-21, q3w, for 6 months

负责人：孙颖

# 国内PD-1/PD-L1单抗药物在鼻咽癌治疗中的研究布局

- 目前行业内主要竞争点在抢夺二线及二线以上治疗复发性或转移性鼻咽癌
- 一线联合吉西他滨+顺铂（目前一线化疗方案）治疗复发性或转移性鼻咽癌存在较大可能，JS001目前领先
- 信达和恒瑞都开展了局部晚期鼻咽癌临床试验，为新辅助和辅助治疗，目前未有结果公布。

药物	登记号/注册号	癌种	例数	研究类型	用药方案	主要终点	状态
JS001	CTR20180789	复发性或转移性鼻咽癌	总体280人，中国258人	随机、安慰剂对照、多中心、双盲III期	联合化疗	PFS	进行中（招募中）
	CTR20160740	晚期胃腺癌、食管鳞癌、鼻咽癌、头颈部鳞癌	国内试验:326人	多中心、开放Ib/II期	单药	ORR等	进行中（招募中）
	NCT02915432	晚期胃腺癌、食管鳞癌、鼻咽癌和头颈部鳞癌患者	448（目标）	多中心、开放、Ib/II期	单药	ORR	招募中
	NCT03581786	一线治疗鼻咽癌复发或转移患者	280（目标）	随机，多中心，双盲III期	JS001联合化疗	PFS	尚未招募
IBI308	NCT03619824	局部晚期鼻咽癌	40（目标）	单臂开放II期	联合放化疗	irAEs irSAEs AEs SAEs	尚未招募
SHR-1210	CTR20180865	经二线及以上化疗失败的复发或转移的鼻咽癌患者	155（目标）	单臂、开放、多中心II期	单药	ORR	尚未招募
	CTR20170267	复发或转移性鼻咽癌	23	单臂非随机开放I期	联合化疗	安全性	招募完成
	NCT03121716	复发和转移性鼻咽癌	20（目标）	开放、单中心、非随机、I期	联合化疗	疾病进展	招募中
	NCT03427827	经放化疗后的局部晚期鼻咽癌	400（目标）	多中心、随机对照III期	单药	DFS	招募中

# 免疫抑制剂在鼻咽癌临床未来应用探讨



# NPC免疫学特征与PD-1免疫治疗的现状

免疫学特征

- EBV相关、TILs浸润、
- PD-L1高、基因组CNV（拷贝数变异）

免疫治疗现状

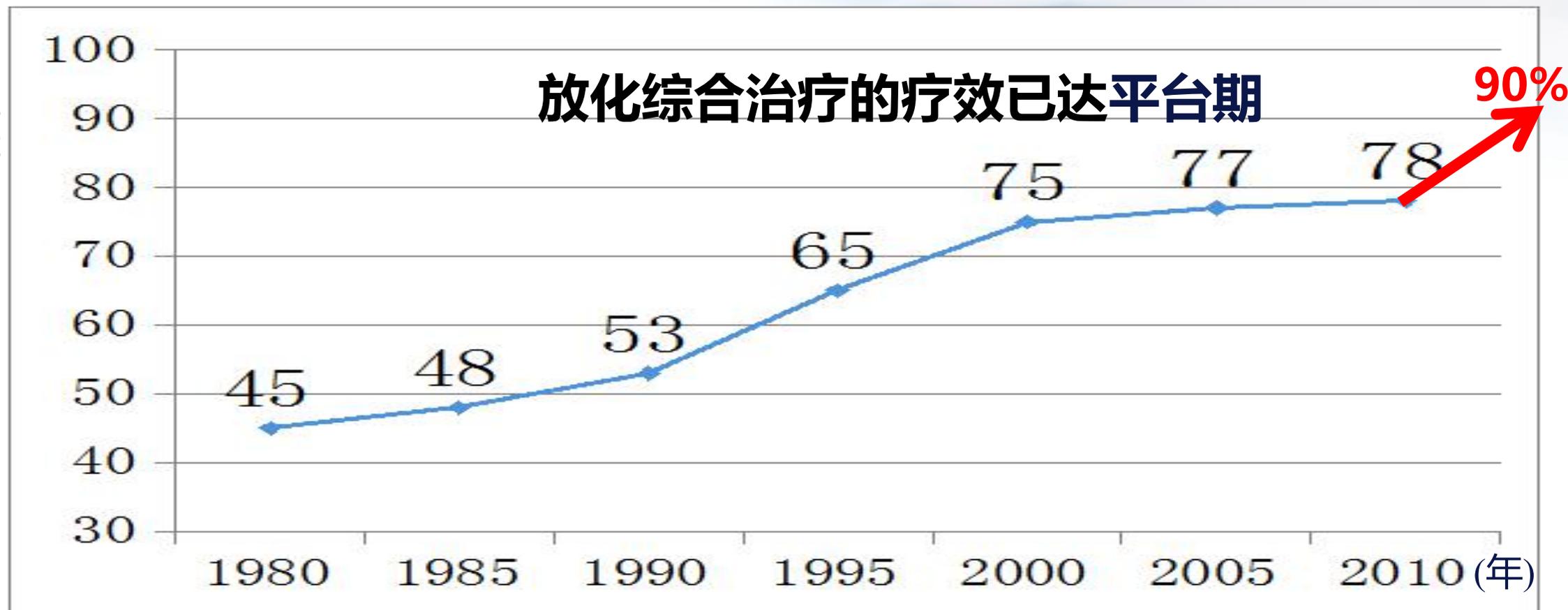
- 免疫治疗研究数据较少，已进入III期
- 免疫检测点抑制剂显示有一定的疗效
- 化疗联合PD-1单抗初步显示较好抗肿瘤活性

# 鼻咽癌免疫治疗总结

- EBV-CTL、TIL细胞免疫治疗转移/复发鼻咽癌安全，显示出一定的疗效，需进一步优化T细胞扩增技术，并且需要大样本验证及随机研究
- TCR-T治疗鼻咽癌的研究值得期待
- EBV DNA治疗疫苗可诱导EBV特异性T细胞反应
- PD-1单抗治疗治疗转移/复发鼻咽癌显示出一定的疗效，联合放疗/化疗在初治鼻咽癌有较好应用前景，今后需要进一步获益人群的鉴定

# 展望：放化疗联合新型免疫治疗 (TIL, CTL、TCR-T、PD-1/PD-L1抗体)

五年生存率 (%)



*J Clin Oncol.* 1998  
*Cancer.* 1999  
*Clin Oncol.* 2004

*IJROBP.* 2001  
*Clin Cancer Res.* 2007  
*Radiology.* 2010



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

**感谢各位专家!**

