

肺癌免疫治疗及护理

目录

- 一、肺癌免疫治疗的概述**
- 二、肺癌主要免疫治疗**
- 三、常见免疫治疗的不良反应**
- 四、肺癌免疫治疗的护理**

一、肺癌免疫治疗的概述

- 肺癌是临床最常见的恶性肿瘤，严重威胁人民健康。以免疫微环境干预为核心策略的免疫治疗发展迅速，已成为肺癌治疗的热点。
- 肺癌的免疫疗法大体可以分为肿瘤疫苗、细胞及细胞因子疗法，以及最广为人知的**免疫检查点抑制剂(checkpoint inhibitor)**。被称为共抑制受体的免疫检查点是免疫细胞上的一个重要“开关”，是造成肿瘤免疫逃逸的重要“帮手”。从最早研究的细胞毒性 T 细胞相关抗原 4 (cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4 , CTLA-4) ，到程序性死亡受体(programmed death 1 , PD-1) /配体 (programmed death ligand 1 , PD-L1)等，越来越多的研究者从事免疫检查点抑制剂的相关研究。
- PD-1/L1 免疫检查点抑制剂是利用机体自身的免疫系统来杀伤肿瘤细胞，PD-L1 能够与 PD-1 结合 激活 PD-1/L1 信号通路，从而抑制 T 细胞的免疫活性，造成肿瘤免疫逃逸，导致肿瘤的发生发展，而阻断 PD-1/L1 信号通路则可以逆转肿瘤免疫微环境，增强内源性抗肿瘤免疫效应。

2020 CSCO 非小细胞肺癌诊疗指南

- 1 . 可手术的IIIA/IIIB(T3N2M0) 期 NSCLC 的治疗: I 级推荐 : 度伐利尤单抗作为同步放化疗后巩固治疗
- 2 . 不可手术IIIA、IIIB、IIIC 期原发性 NSCLC 的治疗: I 级推荐 : 度伐利尤单抗作为同步放化疗后巩固治疗
- 3 . IV 期无驱动基因突变的 NSCLC 的一线治疗 :
 - 1) 非鳞癌① I 级推荐中的抗血管生成治疗: 贝伐珠单抗联合含铂双药化疗 + 贝伐珠单抗维持治疗 ;
② I 级推荐中的免疫治疗 : 帕博利珠单抗联合培美曲塞和铂类(帕博利珠单抗单药一线治疗(PD-L1 TPS 为 1% ~ 49%) ; ③ II 级推荐中的免疫治疗 : 国产 PD-1 抑制剂卡瑞利珠单抗联合培美曲塞和铂类 , 阿替利珠单抗联合紫杉醇 + 卡铂 + 贝伐珠单抗一线治疗 , 阿替利珠单抗联合白蛋白紫杉醇 + 卡铂一线治疗(1A 类证据) , 卡瑞利珠单抗联合培美曲塞和卡铂用于 EGFR /ALK 阴性非鳞 NSCLC 的一线治疗 , 阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗及紫杉醇 + 卡铂”和“白蛋白紫杉醇 + 卡铂联合阿替利珠单抗 ;
 - 2) 鳞癌: I 级推荐 : 帕博利珠单抗联合紫杉醇/白蛋白紫杉醇和铂类。
- 4 . IV 期无驱动基因突变的 NSCLC 的二线治疗: II 级推荐 : 阿替利珠单抗免疫单药二线治疗

小细胞肺癌免疫治疗

- 小细胞肺癌(small cell lung cancer , SCLC) 占有所有肺癌的 13% ~ 15% ，是一种神经内分泌肿瘤，以高度侵袭性，生长迅速，伴癌旁内分泌和早期广泛转移为特征
- 在我国，大部分 SCLC 患者有长期吸烟史，且伴有慢性基础疾病，因此临床治疗效果往往不理想。目前，化疗和放疗仍是治疗的 SCLC 的主要手段，临床上此类治疗的初反应性也较高，且放化疗常贯穿患者的整个治疗过程。然而在大多数情况下，由于肿瘤复发较早，患者预后极差，2 年生存率 < 5%。令人遗憾的是，在过去的 30 年里，SCLC 患者的生存率未得到显著的提高，改善率仅为 2.8% ~ 7.2% ，因此 SCLC 被定义为一种难治性的癌症。
- 2012年SCLC开启了免疫治疗的篇章，试验药物逐渐丰富，临床研究逐年增加，治疗方式逐渐多样，为SCLC的治疗带来了新希望，NCCN指南推荐Nivolumab（纳武利尤单抗）±ipilimumab（伊匹单抗）用于一线治疗6个月内复发的SCLC，Nivolumab单药已经被批准用于复发性SCLC三线治疗，Nivolumab联合Ipilimumab或Pembrolizumab单药治疗SCLC是目前得到NCCN指南推荐的二线治疗方案，免疫治疗是否能够突破SCLC治疗的困境，需要对耐药的机制、优势人群的筛选、联合治疗的最佳时机和模式以及新的靶点做更多的研究探索

9种获批上市的抗PD-1/PD-L1单抗药物的特征综述

赵秋玲*, 杨琳, 谢瑞祥*(福建省肿瘤医院, 福州 350014)

中图分类号 R967;R730.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)18-2294-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.18.21

摘要 目的:为临床合理使用抗程序性死亡受体1(PD-1)或程序性死亡受体配体1(PD-L1)单抗药物提供参考。方法:以“PD-1抗体”“PD-L1抗体”“单克隆抗体”“结构”“药动学”“PD-1 antibodies”“PD-L1 antibodies”“Monoclonal antibodies”“Pharmacokinetics”为中英文关键词,在中国知网、万方数据、维普网、PubMed等数据库中组合查询2010年1月1日—2019年12月31日发表的相关文献,对目前上市的几种抗PD-1/PD-L1单抗药物的结构特征及生物学特点、人源化程度、适应症、用法用量、免疫原性、药动学等内容进行总结。结果与结论:不同抗PD-1/PD-L1单抗药物在稳定性、亲和力、Fc段特征、给药剂量、适应症、免疫原性、药动学方面各有不同。作用于靶点PD-1的纳武利尤单抗、帕博利珠单抗、西米普利单抗、特瑞普利单抗、信迪利单抗、卡瑞利珠单抗均为人源化或完全人免疫球蛋白G₁(IgG₁)抗体;作用于靶点PD-L1的阿特珠单抗、阿维鲁单抗和度伐鲁单抗是人源化或完全人的IgG₁抗体。纳武利尤单抗主要与PD-1的N环结构结合,帕博利珠单抗主要与PD-1的C'D环结构结合,特瑞普利单抗和信迪利单抗主要与PD-1的FG环结合,卡瑞利珠单抗主要与PD-1的C'C'环和FG环结合,阿特珠单抗主要通过覆盖PD-L1的BC、C'C'、C'C"和FG环中的残基来主导结合,阿维鲁单抗的结合表位区域主要由PD-L1的C链、C'链、F链、G链和C'C'环构成,度伐鲁单抗的结合区域是PD-L1上的C'C'环和N末端区域。纳武利尤单抗、帕博利珠单抗的适应症较广,可用于黑色素瘤、非小细胞肺癌、霍奇金淋巴瘤、尿路上皮癌等,而信迪利单抗和卡瑞利珠单抗目前只获批用于复发/难治性霍奇金淋巴瘤的治疗。抗PD-1/PD-L1单抗药物多具有较低的分布容积,大多数分布于血管和细胞间隙中,半衰期及达到稳态时间较长,代谢消除方式包括非特异性消除(如蛋白水解作用)和靶点介导的消除(包括靶点结合、蛋白水解和内化作用)。抗PD-1/PD-L1单抗药物不经过细胞色素P₄₅₀酶和其他药物代谢酶代谢,因此较少存在药物相互作用。临床医务人员深入了解抗PD-1/PD-L1单抗药物的结构及药动学特点可有助于临床合理用药,更好地发挥抗PD-1/PD-L1单抗药物的疗效、减少不良反应。

关键词 抗PD-1/PD-L1单抗药物;PD-1抗体;PD-L1抗体;单克隆抗体;结构;药动学

2013年《科学》杂志将肿瘤免疫疗法列为十大科学突破之首,免疫检查点抑制剂已经成为肿瘤免疫治疗领域的研究焦点^[1]。现有研究表明,程序性死亡受体1(PD-1)/程序性死亡受体配体1(PD-L1)信号通路可通过抑制T细胞活化来诱导肿瘤特异性T细胞凋亡,并导致

kinetics”等为关键词,在中国知网、维普网、万方数据、PubMed等中英文数据库中组合查询2010年1月1日—2019年12月31日发表的相关文献。现对PD-1及PD-L1的结构、作用机制以及目前已上市的抗PD-1/PD-L1单抗药物的特点和应用进展进行综述,以期为该

- 目前,经美国FDA批准的可用于NSCLC治疗的PD-1药物主要有:纳武利尤单抗(Nivolumab)、帕博利珠单抗(Pembrolizumab);PD-L1药物主要有:阿特珠单抗(Atezolizumab)、德瓦鲁单抗(Durvalumab);CTLA-4药物主要有:伊匹单抗(Ipilimumab)和替西木单抗(Tremelimumab)。
- 同时中国自主研发的PD-1抑制剂如特瑞普利单抗(Toripalimab,拓益)、信迪利单抗(Sintilimab,达伯舒)及卡瑞利珠单抗(Camrelizumab,艾瑞卡)也相继获批上市应用于恶性肿瘤的治疗。

- 纳武利尤单抗(Nivolumab) 作为第一个 PD-1 抗体于 2014 年在日本和美国被批准上市，2018 年6 月也获中国国家药品监督管理局批准，用于晚期 SCLC 二线或以上治疗



纳武利尤单抗(Nivolumab)作为第一个 PD-1 抗体于 2014 年在日本和美国被批准上市,2018 年6 月也获中国国家药品监督管理局批准^[6]。Nivolumab 在中国的成功获批主要依赖于 Checkmate 078 研究^[7]。这个研究涵盖约 90%的中国人人群,评估了 Nivolumab 和多西他赛治疗含铂双药化疗治疗后出现疾病进展的 IIIb/IV 期 EGFR 阴性和 ALK 阴性的 NSCLC 患者的安全性和疗效。Nivolumab 组与多西他赛组的中位 OS 分别为 12.0 和 9.6 个月 ($HR=0.68; 97.7\% CI: 0.52 \sim 0.90; P=0.0006$), 疾病进展风险也显著降低, 两组中位至疾病恶化时间分别为 9.1 和 2.2 个月, $HR 0.472 (0.351 \sim 0.635)$ 。此项研究与 CheckMate 017/057 研究结果具有一致性, 说明在东亚人群中 nivolumab 的疗效和西方人群相似^[8]。在小细胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC) 治疗方面, 由于预后较差, 容易复发, 一直是肺癌治疗比较难以攻克的难关。近期报道的 CheckMate 032 研究就主要探究 Nivolumab 单药用于经治 SCLC 的疗效和安全性^[9]。汇总队列纳入的 109 例患者接受三线 Nivolumab 治疗, ORR 为 11.9%, mDOR 为 17.9 个月, 在取得客观缓解的患者中, DOR 超过 12 个月的患者占 61.5%。三线或以上 Nivolumab 治疗的患者, mPFS 为 1.4 个月, 6 个月的 PFS 率为 17.2%。患者的 mOS 为 5.6 个月, 12 个月的 OS 率为 28.3%, 18 个月的 OS 率为 20.0%。FDA 根据这个研究结果已经批准 Nivolumab 用于晚期 SCLC 二线或以上治疗。

- 帕博丽珠单抗(Pembrolizumab) 作为 PD-1 的另一种人源化单抗也广泛应用于临床。
- 2018 年 FDA 于 10 月 30 日正式批准 Pembrolizumab 联合卡铂紫杉醇或白蛋白紫杉醇化疗用于鳞状 NSCLC 一线治疗



帕博丽珠单抗 (Pembrolizumab) 作为 PD-1 的另一种人源化单抗也广泛应用于临床^[10]。2018 年 6 月美国临床肿瘤学会 (American Society of Clinical Oncology, ASCO) 大会上,关于 Pembrolizumab 的关键性 III 期临床试验 Keynote 042 研究获得瞩目^[10]。研究共入组 1 274 例 NSCLC 患者,比较 Pembrolizumab 单药与标准铂类化疗治疗局部晚期或转移性 PD-L1 阳性 (肿瘤比例评分 TPS $\geq 1\%$) NSCLC 患者的疗效。此研究中 Pembrolizumab 作为 PD-1 抑制剂单药一线取得了总生存期延长的研究终点,预示着可能有 2/3 的 PD-L1 表达阳性 (TPS $\geq 1\%$) 的局部晚期或转移性非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者将在免疫治疗中获益。对于 SCLC 治疗方面,除了 2017 年底发布的 Keynote 028 研究证实了 Pembrolizumab 在经治的 PD-L1 阳性的 SCLC 中具有应用前景之外,还有另外一项样本量较大的于 2018 年 ASCO 公布的 Keynote 158 研究^[12]。Keynote 158 是一项涵盖了 11 个癌种的 II 期篮子研究 (basket study), 评价 Pembrolizumab 的抗肿瘤活性^[13]。其中纳入的 SCLC 为经标准治疗进展或者不能耐受的晚期 SCLC, 结果与 Keynote 028 研究一致,证实了 Pembrolizumab 在晚期或转移性的 SCLC 治疗中有较好的抗癌效应。

- 卡瑞利珠单抗(艾瑞卡)是一种新型人源化免疫球蛋白G4(IgG4)型单克隆抗体(mAb)，可靶向结合程序性死亡分子1(PD-1)，并阻断其与程序性死亡分子配体1(PD-L1)的结合，从而恢复机体的免疫功能，以达到抗肿瘤的作用。
- 该药于2019年5月29日正式获得国家药品监督管理局(NMPA)的批准，用于至少经过二线系统治疗的复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤(cHL)的治疗。此外，该药在食管鳞状细胞癌(ESCC)、肝细胞癌(HCC)、鼻咽癌(NPC)、非小细胞肺癌(NSCLC)、胃癌(GC)及胃食管交界癌(EGJC)等恶性肿瘤中均表现出良好的抗肿瘤活性。



表1 正在开展的卡瑞利珠单抗治疗晚期恶性肿瘤的临床试验

Tab.1 Ongoing clinical trials of camrelizumab treatment of advanced malignancies

NCT编号	试验方案	试验阶段
NCT03691090	卡瑞利珠单抗联合紫杉醇加顺铂与安慰剂联合紫杉醇加顺铂一线治疗晚期食管鳞癌的Ⅲ期临床试验	Ⅲ期
NCT03605706	卡瑞利珠单抗联合FOLFOX4方案加索拉非尼一线治疗晚期肝细胞癌的Ⅲ期临床试验	Ⅲ期
NCT03099382	卡瑞利珠单抗对比多西他赛联合伊立替康二线治疗晚期或转移性食管鳞癌的Ⅲ期临床试验	Ⅲ期
NCT03707509	卡瑞利珠单抗联合吉西他滨加顺铂与安慰剂联合吉西他滨加顺铂治疗复发/转移性鼻咽癌的Ⅲ期临床试验	Ⅲ期
NCT03134875	卡瑞利珠单抗联合培美曲塞加卡铂一线治疗晚期/转移性非鳞状非小细胞肺癌的Ⅲ期临床试验	Ⅲ期
NCT02989922	卡瑞利珠单抗治疗晚期肝癌的多中心Ⅱ/Ⅲ期试验	Ⅱ期
NCT03155425	卡瑞利珠单抗治疗复发或难治性经典霍奇金淋巴瘤的开放标记、单臂、多中心Ⅱ期试验	Ⅱ期
NCT03083069	卡瑞利珠单抗治疗转移性非小细胞肺癌的开放标记、单臂、多中心Ⅱ期试验	Ⅱ期
NCT03557411	卡瑞利珠单抗联合低剂量放疗治疗非小细胞肺癌的Ⅱ期临床试验	Ⅱ期
NCT03558191	卡瑞利珠单抗治疗曾接受过至少二线化疗的复发/转移性鼻咽癌的单臂、开放标签、多中心Ⅱ期临床试验	Ⅱ期
NCT03092895	卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼或化疗治疗晚期原发性肝癌或胆道癌的Ⅱ期临床研究	Ⅱ期
NCT03187314	卡瑞利珠单抗联合放射治疗食管癌的Ⅱ期临床试验	Ⅱ期
NCT03083041	卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼治疗晚期非小细胞肺癌的Ⅱ期试验	Ⅱ期
NCT03200691	卡瑞利珠单抗联合放射治疗可切除食管鳞癌的Ⅱ期试验	Ⅱ期
NCT03359018	卡瑞利珠单抗联合甲磺酸阿帕替尼治疗局部晚期不可切除或转移性难治性骨肉瘤的开放标签的Ⅱ期临床试验	Ⅱ期
NCT03463876	卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼治疗晚期肝细胞癌的Ⅱ期临床试验	Ⅱ期
NCT03827837	卡瑞利珠单抗联合法米替尼治疗晚期肾细胞癌、尿路上皮癌、晚期宫颈癌、复发性卵巢癌、子宫内膜癌的多机构、开放标签的Ⅱ期试验	Ⅱ期
NCT03486678	卡瑞利珠单抗联合GEMOX方案(吉西他滨+奥沙利铂)治疗晚期胆道癌的Ⅱ期试验	Ⅱ期
NCT03472365	卡瑞利珠单抗联合卡培他滨加奥沙利铂或阿帕替尼治疗未接受过系统治疗的晚期或转移性胃癌/胃食管交界癌的Ⅱ期临床试验	Ⅱ期
NCT03121716	卡瑞利珠单抗联合吉西他滨和顺铂治疗复发或转移性鼻咽癌的开放标签、单中心、非随机的Ⅰ期临床试验	Ⅰ期

二、肺癌主要免疫治疗

1. 单纯免疫治疗
2. 双免疫联合治疗
3. 免疫联合化疗
4. 免疫联合放疗
5. 免疫联合抗血管生成
6. 新辅助/辅助免疫治疗

单纯免疫治疗的优势在于一旦患者产生应答,其
双免疫联合治疗; CheckMate227 研究 (NCT
02477826)^[37]显示,在 PD-L1 $\geq 1\%$ 、未经化疗的晚期
NSCLC 患者中, Nivolumab+Ipilimumab 一线治疗较

5. 新辅助治疗: Nivolumab 能够改善晚期
NSCLC 患者的生存,但在 NSCLC 手术患者中疗效
研究方面迟迟没有突破。直到 2018 年 4 月,一项发表
在新英格兰杂志上的关于术前使用 Nivolumab 新
辅助治疗的临床研究出现^[32]。这项研究试验性地
探讨了在可切除的 NSCLC 患者 (I / II / IIIA 期) 中,
术前给予 2 周期 Nivolumab 治疗。在 21 例接受手术
的患者中, 20 例达到完全切除。其中 9 例 (45%)
达到病理完全缓解 (pCR)。无论 PD-L1 表达阳性
与否, 患者都对新辅助 Nivolumab 治疗有病理缓解,
45% 的肿瘤会出现显著病理应答, 而且新辅助
Nivolumab 治疗的毒性可控, 不会使手术延期。这项
研究从免疫机制和原理都确定了免疫新辅助治疗的
可能性。MK3475-223 是一项评估 Pembrolizumab 新
辅助治疗对于 I 期和 II 期 NSCLC 的安全性的 I 期
临床研究^[33]。研究设计基于经典的 3×3 队列, 术前
应用 Pembrolizumab 治疗的次数以及治疗到接受手
术治疗的间隔时间存在差异。截至目前有两个队列
共 6 例患者顺利完成招募及 DLT 期评价。第 1 组
中未见明显治疗反应 (Pembrolizumab 治疗 1 次,
3 周后接受手术治疗)。在第 2 组 (Pembrolizumab
治疗 2 次, 2 周后接受手术治疗) 的 3 例中, 有 2 例
(66.6%) 患者显示接近完全的病理缓解。接下来
还要进行更大样本的扩展队列研究。以上数据表明
Pembrolizumab 新辅助治疗的可能性和安全性。免

位
所
4
出
3)
状
贝
其
主、
可
了

三、免疫治疗的不良反应

- 免疫相关不良反应（immune-related adverse events, irAEs）是免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitors, ICIs）导致的炎性反应，它的发病机制还未被研究透彻，暂时认为ICIs能增强免疫系统活性，导致T细胞攻击机体的健康细胞，产生类似自身免疫病的症状与免疫稳态被破坏有关。与化疗相比，免疫治疗的不良反应发生率更低，但是由于免疫药物作用机制，irAEs可以发生在全身几乎所有的系统和器官。
- 常见不良反应表现为各种免疫性炎症、发热、乏力、皮肤瘙痒、皮疹、血小板减少、肝肾功能异常等，当累及重要器官如肺、心脏时会很严重。尤其是具有致死性的心肌炎、肺毒性等需要重视。免疫相关性肺炎症状包括咳嗽、呼吸困难、喘息、胸痛和发热，影像学 and 病理表现为间质性肺炎，严重的会危及生命。
- 免疫相关性心肌炎是一种少见但严重的irAE，世界卫生组织（World Health Organization, WHO）数据显示其死亡率高达36%-67%；PD-1和PD-L1在人心肌细胞中均有表达，曾有研究表明CTLA-4和PD-1缺失可引起自身免疫性心肌炎。

四、肺癌免疫治疗不良反应护理

- **1. 食欲减退及乏力的护理**
- 患者出现食欲减退、乏力，与联合化疗相关。护理措施与化疗导致的消化道症状相同。做好患者及家属健康宣教，并保证患者安全是护理重点，在随访过程中，根据食欲减退及乏力的程度给予护理指导。



以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：
<https://d.book118.com/248101010012006124>