

· 生物治疗 ·

## 程序死亡受体 1 抗体治疗 18 例晚期肿瘤患者的临床疗效观察及文献复习

夏 涌,寇晓霞,杨喜晶,周福平,张 迁,钱其军(第二军医大学附属东方肝胆外科医院生物治疗科,上海 201805)

**[摘要]** 目的 观察程序死亡受体 1 (programmed death-1, PD-1) 抗体治疗晚期肿瘤患者的免疫疗效。方法 选取东方肝胆外科医院生物治疗科 2015 年 10 月至 2016 年 3 月的 18 例晚期肿瘤患者, 给予 PD-1 抗体静滴治疗。观察患者治疗前后的临床疗效、不良反应及无进展生存期, 并对治疗前后患者的生活质量进行对比。结果 患者经 PD-1 抗体治疗后, PR 5 例、SD 7 例、PD 6 例, 生活质量 KPS 评分较治疗前明显上升 ( $P < 0.05$ )。至随访结束, 共有 5 例死亡, 2 例失访, 11 例存活, 中位无进展生存期为 2.6 个月 (95% CI: 1.8~3.3 个月), 无严重不良反应和化验指标异常。结论 PD-1 抗体是治疗晚期肿瘤安全有效的治疗方法, 不良反应少, 临床耐受良好, 但该结论仍有待进一步大样本随机对照研究证实。

**[关键词]** PD-1 抗体; 晚期肿瘤; 肿瘤免疫治疗

**[中图分类号]** R73 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2017)02-0174-04

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1006-0111.2017.02.020

## Clinical observation and literature review of PD-1 antibody in the treatment of 18 patients with advanced tumor

XIA Yong, KOU Xiaoxia, YANG Xijing, ZHOU Fuping, ZHANG Qian, QIAN Qijun (Department of Bio-therapy, Eastern Hepatobiliary Surgical Hospital Affiliated to Second Military Medical University, Shanghai 201805, China)

**[Abstract]** **Objective** To observe the immune effect of PD-1 (programmed death-1) antibody in the treatment of patients with advanced cancer. **Methods** From October 2015 to March 2016, 18 patients with advanced tumor were selected to receive the PD-1 antibody treatment in Eastern Hepatobiliary Surgical Hospital. Clinical efficacy, adverse reactions and progression free survival time were monitored. The quality of life were compared before and after the treatment. **Results** Among 18 cases, PR 5 cases, SD 7 cases and PD 6 cases. The KPS scores for quality of life was significantly increased ( $P < 0.05$ ) after treatment. At the end of follow-up, 5 patients died, 2 patients were lost in follow-up, 11 patients survived. The median progression free survival was 2.6 months (95% CI: 1.8-3.3 months). No serious adverse reactions and abnormal laboratory results were reported. **Conclusion** PD-1 antibody is a safe and effective treatment for advanced tumors. It is well tolerated and has less adverse reactions. The randomized control studies with larger samples are needed to further confirm our conclusions.

**[Key words]** PD-1 antibody; advanced tumor; tumor immunotherapy

近年来, 肿瘤的发病率逐年升高, 绝大多数晚期肿瘤患者治疗效果有限, 预后不良。晚期肿瘤已严重威胁患者的生命, 影响其生活质量, 目前此类患者需要综合性治疗来控制肿瘤的进展<sup>[1-3]</sup>。肿瘤免疫治疗已在晚期肿瘤治疗中展现出巨大潜力, 成为继手术、化疗、放疗后的第 4 种治疗方法, 有望成为中、晚期肿瘤的主要治疗手段<sup>[4]</sup>。目前, 免疫检查点阻

断疗法及嵌合抗原受体 (chimeric antigen receptor, CAR) T 细胞疗法受到广泛关注, 其中, 程序死亡受体 1 (programmed death-1, PD-1) 抗体主要作用于 T 细胞膜上的 PD-1 分子, 阻断其与 PD-L1 及 PD-L2 配体的结合, 促进特异性 T 细胞增殖和细胞因子释放, 从而增强有效的抗癌活性。国内外多项临床研究显示 PD-1 抗体在恶性黑色素瘤、非小细胞肺癌、膀胱癌、肾癌、乳腺癌、卵巢癌及其他恶性肿瘤的治疗中取得了较好的试验结果<sup>[5]</sup>。

### 1 资料和方法

**1.1 研究对象** 选取 2015 年 10 月至 2016 年 3 月第二军医大学附属东方肝胆外科医院生物治疗科收

**[作者简介]** 夏 涌, 硕士研究生, 研究方向: 肿瘤免疫过继细胞治疗及化疗的相关研究。Tel: 15026931761; E-mail: xia\_yong2014@163.com

**[通讯作者]** 钱其军, 教授, 博士生导师, 研究方向: 肿瘤基因-病毒治疗和免疫治疗、循环肿瘤细胞研究。Tel: 13311850698; E-mail: qianqj@sino-gene.cn

治的18例晚期肿瘤患者。男12例,女6例,年龄18~75(55.2±10.2)岁。其中,恶性黑色素瘤3例,非小细胞肺癌4例,小细胞肺癌1例,头颈部鳞癌1例,原发性肝癌7例,结肠癌伴肝转移1例,胰腺癌1例,均经病理学或细胞学确诊,临床分期Ⅲ~Ⅳ期。卡氏(Karnofsky performance status, KPS)评分80分3例,60分1例,50分5例,40分6例,30分3例,如表1所示。上述患者均主动要求接受本方案治疗并签署患者知情同意书,接受本治疗前,放疗或化疗结束至少2周。化验白细胞、红细胞、血小板、肝肾功能及检验心电图、胸片基本正常,无明显其他接受PD-1抗体治疗的禁忌证。

表1 患者基线特征

患者	年龄(岁)	性别	KPS评分	肿瘤类型	肿瘤分期	系统治疗次数
1	71	男	60	非小细胞肺癌	Ⅳ	3
2	56	男	30	原发性肝癌	Ⅳ	4
3	46	男	50	非小细胞肺癌	Ⅳ	2
4	58	男	50	非小细胞肺癌	Ⅳ	4
5	58	男	50	原发性肝癌	Ⅳ	2
6	72	男	40	头颈部鳞状细胞癌	Ⅳ	4
7	33	男	30	胰腺癌	Ⅳ	2
8	60	男	40	非小细胞肺癌	Ⅳ	3
9	43	男	50	结肠癌	Ⅳ	3
10	57	男	40	小细胞肺癌	Ⅲ	3
11	48	男	40	原发性肝癌	Ⅲ	2
12	61	女	40	原发性肝癌	Ⅲ	2
13	57	女	80	恶性黑色素瘤	Ⅲ	2
14	52	女	50	原发性肝癌	Ⅳ	3
15	50	女	80	恶性黑色素瘤	Ⅲ	2
16	43	女	40	原发性肝癌	Ⅲ	1
17	64	女	80	恶性黑色素瘤	Ⅲ	2
18	66	女	30	原发性肝癌	Ⅳ	3

**1.2 治疗方法** 患者均采用PD-1抗体(pembrolizumab,美国默沙东)单药治疗,每个疗程接受推荐剂量2 mg/kg(静脉滴注30 min),以3周为1个疗程。每次治疗前无需给予预处理。

**1.3 观察指标及疗效评价** 观察指标包括以下4项:①无进展生存时间:从第1次接受PD-1抗体治疗开始计算,第4周复查增强CT/MRI进行评估,之后每6周进行一次评估,直到患者病情进展或死亡。②影像学指标:治疗前后复查增强CT/MRI,对比评估疗效。③生活质量评价及不良反应的观察:使用KPS评分标准评估治疗前后患者生活质量;观察经治疗后有无力、皮疹、发热、腹泻等不良反应。

**1.3.1 临床疗效评估** 本研究参照RECIST 1.1

实体瘤疗效评估标准进行评估,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)及疾病进展(PD)。有效率(RR)=[(CR+PR)/总例数]×100%,疾病控制率(DCR)=[(CR+PR+SD)/总例数]×100%。

**1.3.2 生活质量改善的评定标准** KPS评分提高20分以上为显效;提高10分以上为有效;KPS评分提高<10分或不变或减低为无效。有效率(%)=[(显效例数+有效例数)/总例数]×100%,分别于治疗前和治疗后2周进行评价。

**1.4 统计学处理** 采用SPSS 21.0统计软件,计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用配体t检验,检测水准( $\alpha$ )为0.05。无进展生存分析采用Kaplan-Meier生存曲线分析,计算中位生存时间。

## 2 结果

**2.1 疗效评价** 18例晚期恶性肿瘤患者经PD-1抗体治疗后,评价为PR有5例,SD有7例,PD有6例。有效率为27.8%,疾病控制率为66.7%,如表2所示。其中,1例恶性黑色素瘤患者经过5个疗程PD-1抗体治疗后,不但达到了PR,而且重新获得了手术切除达到CR的机会;1例非小细胞肺癌的女性患者经治疗达到了PR,如图1所示。5例PR的患者中,至少有3例患者目标肿块体积缩小50%以上,至随访结束,目标肿块体积缩小的8例患者中有7例仍存活,如图2所示。

表2 PD-1抗体治疗18例晚期恶性肿瘤患者的疗效

肿瘤类型	例数	CR	PR	SD	PD	RR (%)	DCR (%)
恶性黑色素瘤	3	0	2	1	0	66.7	100
非小细胞肺癌	4	0	2	1	1	50	75
小细胞肺癌	1	0	0	0	1	0	0
原发性肝癌	7	0	0	5	2	0	71
胰腺癌	1	0	0	0	1	0	0
结肠癌	1	0	0	0	1	0	0
头颈部鳞状细胞癌	1	0	1	0	0	100	100

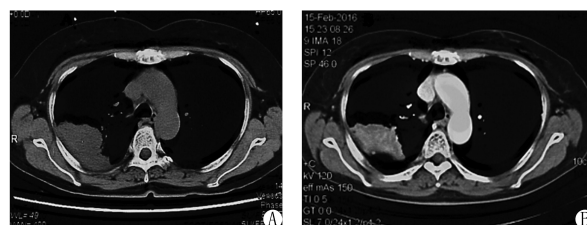


图1 非小细胞肺癌患者PD-1抗体治疗前后影像学资料对比

A. PD-1抗体治疗前;B. PD-1抗体治疗后3个月

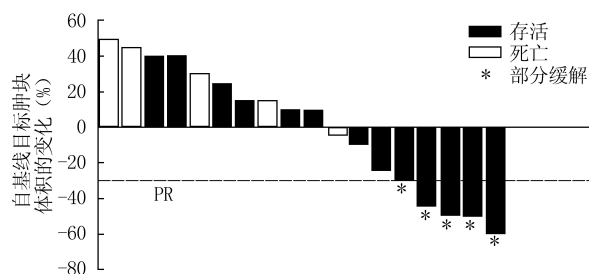


图2 PD-1 治疗 18 例患者的疗效瀑布图

注:此图描述 PD-1 治疗 18 例患者自基线水平目标肿块体积的百分比变化,参照 RECIST 1.1 标准评估其临床疗效;  
-30%水平虚线代表客观反应的阈值

2.2 无进展生存期 至随访结束,5 例死亡,2 例失访,11 例患者存活,中位无进展生存期为 2.6 个月(95% CI:1.8~3.3 个月),如图 3 所示。

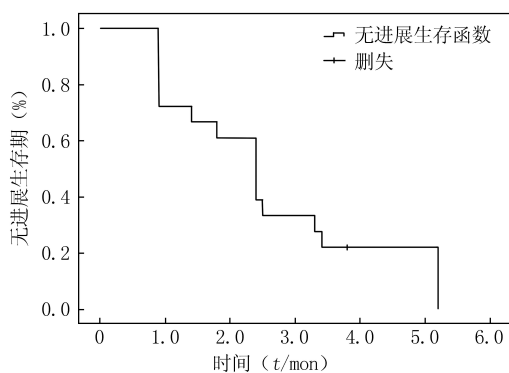


图3 PD-1 抗体治疗后患者的无进展生存曲线

2.3 患者生活质量的改善程度及不良反应 分别于治疗前和治疗后 2 周对患者进行 KPS 评分,治疗前 KPS 评分为(48.8±16.4)分,治疗后为(62.7±15.6)分,评分明显升高( $P<0.05$ )。患者生活质量明显改善,显效 9 例,有效 4 例,无效 5 例,有效率为 72.2%。

静脉输注 PD-1 抗体后 24h 内密切观察患者临床症状,4 例主诉乏力不适,未经特殊治疗后自行恢复,其余 14 例患者未观察到治疗后的不良反应。所有患者治疗后各项化验指标(血常规、肝肾功能、凝血功能及电解质等)未出现明显异常变化。

### 3 讨论

肿瘤细胞利用多种机制逃避免疫系统的识别,从而限制免疫治疗的临床获益<sup>[6]</sup>。最近研究表明,PD-1/PD-L1 途径介导 T 细胞耗竭导致肿瘤免疫逃逸,也是防止 T 细胞的过度激活及缩短免疫反应持续时间的共抑制分子途径。PD-1 是 T 细胞表面重要的负性共刺激分子,为 CD28 超家族成员。PD-1

表达于活化的 T 细胞、活化的 B 细胞、调节性 T 细胞、自然杀伤细胞(NK 细胞),也常过表达于各类型肿瘤 CD4<sup>+</sup> 及 CD8<sup>+</sup> 肿瘤浸润性淋巴细胞。PD-L1 配体(B7-H1)常表达于肿瘤细胞表面及肿瘤相关巨噬细胞表面。因此,PD-L1 在肿瘤表面的表达密度与一些恶性肿瘤(如恶性黑色素瘤、非小细胞肺癌、肾癌、食管癌、胃癌、胰腺癌)的预后有关。PD-L2 (CD273)配体常表达于抗原提呈细胞。肿瘤表面表达 PD-L1 配体与 T 细胞表面 PD-1 受体相互结合后,介导对 T 细胞增殖、细胞因子分泌的抑制作用,抑制效应 T 细胞的抗癌活性<sup>[7,8]</sup>。

美国 FDA 已经批准 2 种 PD-1 抑制剂(nivolumab 及 pembrolizumab)上市,但获 FDA 批准的适应证只有不可切除及转移性黑色素瘤及非小细胞肺癌。近几年,大量相关的临床数据被报道,证明 PD-1 抗体对多种恶性实体肿瘤具有抗癌活性。

在恶性黑色素瘤的临床研究中,Topalian 等<sup>[9]</sup>报道了一项非盲、多中心的 I 期临床试验,研究者们入组了 107 例无法手术的晚期黑色素瘤患者,结果表明,中位生存期为 16.8 个月(95% CI:12.5~31.6 个月),1 年和 2 年生存率分别为 62%(95% CI:53%~72%)和 43%(95% CI:32%~53%),中位无进展生存期为 3.7 个月(95% CI:1.9~9.1 个月)。观察到最常见的不良反应为乏力(32%)、皮疹(23%)及腹泻(18%)。因此,nivolumab 是治疗晚期无法切除的黑色素瘤较为有效、安全的治疗方法。Larkin 等<sup>[10]</sup>报道了一项随机、非盲、多中心的 III 期临床试验(NCT01844505),研究者按 1:1:1 的比例将 945 名未经治疗的无法切除的 III 期及 IV 期恶性黑色素瘤患者随机分配到 nivolumab 治疗组、nivolumab 联合 ipilimumab 治疗组和 ipilimumab 治疗组。结果表明 nivolumab 联合 ipilimumab 治疗组的中位无进展生存期为 11.5 个月(95% CI:8.9~16.7 个月),ipilimumab 治疗组中位无进展生存期为 2.9 个月(95% CI:2.8~3.4 个月),nivolumab 治疗组中位无进展生存期为 6.9 个月(95% CI:4.3~9.5 个月)。与 ipilimumab 单药治疗相比,nivolumab 及 nivolumab 联合 ipilimumab 治疗显著延长了患者的无进展生存期。

在非小细胞肺癌的临床研究中,Borghaei 等<sup>[11]</sup>报道了一项随机、非盲、国际的 III 期临床试验(NCT01673867),对入组的 582 例以铂类为基础的双药联合化疗期间或之后进展的非鳞状非小细胞肺癌患者随机分组,292 例患者给予 nivolumab (3 mg/kg),每 2 周为 1 个疗程;290 例患者接受多

西他赛单抗化疗(75 mg/m<sup>2</sup>),每3周为1个疗程,主要终点为总生存期(OS)。结果表明 nivolumab 组总生存期长于多西他赛组, nivolumab 组的中位生存期为12.2个月(95%CI:9.7~15个月),多西他赛组的中位生存期为9.4个月(95%CI:8.1~10.7个月)。因此, nivolumab 是对非小细胞肺癌有效、安全的治疗手段。

在晚期肾细胞癌的临床研究中, Motzer 等<sup>[12]</sup>报道了一项随机、非盲、Ⅲ期临床试验(NCT01668784)。对入组的821例已接受过1种或2种抗血管生成治疗方案的晚期透明细胞肾癌患者,按1:1比例随机分配到 nivolumab 治疗组及依维莫司(everolimus)治疗组,结果表明 nivolumab 治疗组的中位总生存期为25个月(95%CI:21.8个月~无法估计),依维莫司治疗组的中位总生存期为19.6个月(95%CI:17.6~23.1个月)。因此, nivolumab 能有效延长进展期透明细胞肾癌患者的生存期,3级或4级不良反应的发生率低。

通过对临床数据的分析,PD-1抑制剂在晚期黑色素瘤、晚期非小细胞肺腺癌、头颈部鳞状细胞癌、晚期结直肠癌、晚期肾细胞癌及膀胱癌等实体瘤的治疗中取得了显著疗效,有效延长了患者的无进展生存期、总生存期,明显改善了晚期肿瘤患者的生活质量<sup>[13]</sup>。本研究结果发现,18例患者接受PD-1抗体治疗后,有效率为27.8%,临床受益率为66.7%,在黑色素瘤与非小细胞肺癌的治疗中显示出令人鼓舞的抗肿瘤疗效及应用前景。晚期肿瘤患者的生活质量(quality of Life, QOL)也是一个重要的治疗终点指标,患者KPS评分明显优于治疗前,其中,1例36岁的原发性肝癌患者,接受2个疗程的PD-1抗体治疗,生活质量明显提高,疗效评估为SD。由此可见,PD-1抗体可明显改善晚期肿瘤患者的生活质量,包括减轻癌痛、纳差、恶心、呕吐等。同时,可延缓实体肿瘤的进展,减慢肿瘤生长速度,延长无进展生存期,即使在停止PD-1抑制剂治疗后,肿瘤仍可获得持续的缓解。目前,临床应用PD-1抗体治疗过程中观察到的不良反应主要是乏力,可通过休息自行缓解,证明PD-1抗体在临床应用是相对安全的。

综上所述,PD-1抑制剂在晚期肿瘤的治疗中有很大的潜力,是一种疗效满意、临床安全性较高的治

疗方法,但仍需大样本的随机对照试验来进一步观察其在治疗不同类型肿瘤中的疗效及副作用。

## 【参考文献】

- [1] de Koning HJ, Meza R, Plevritis SK, *et al.* Benefits and harms of computed tomography lung cancer screening strategies: a comparative modeling study for the U. S. Preventive Services Task Force[J]. *Ann Intern Med*, 2014, 160(5): 311-320.
- [2] Rucci N, Angelucci A. Postate cancer and bone: the elective affinities[J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 167035.
- [3] Zuo TT, Zheng RS, Zhang SW, *et al.* Incidence and mortality of liver cancer in China in 2011[J]. *Chin J Cancer*, 2015, 34(11): 508-513.
- [4] Kirkwood JM, Butterfield LH, Tarhini AA, *et al.* Immunotherapy of cancer in 2012[J]. *CA Cancer J Clin*, 2012, 62(5): 309-335.
- [5] Zak KM, Grudnik P, Guzik K, *et al.* Structural basis for small molecule targeting of the programmed death ligand 1 (PD-L1)[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(21): 30323-30335.
- [6] Muenst S, Läubli H, Soysal SD, *et al.* The immune system and cancer evasion strategies: therapeutic concepts[J]. *J Intern Med*, 2016, 279(6): 541-562.
- [7] Trivedi MS, Hoffner B, Winkelmann JL, *et al.* Programmed death 1 immune checkpoint inhibitors[J]. *Clin Adv Hematol Oncol*, 2015, 13(12): 858-868.
- [8] Chakravarti N, Prieto VG. Predictive factors of activity of anti-programmed death-1/programmed death ligand-1 drugs: immunohistochemistry analysis[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2015, 4(6): 743-751.
- [9] Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, *et al.* Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(10): 1020-1030.
- [10] Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, *et al.* Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(1): 23-34.
- [11] Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, *et al.* Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(17): 1627-1639.
- [12] Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, *et al.* Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(19): 1803-1813.
- [13] Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, *et al.* Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(26): 2455-2465.

【收稿日期】 2016-04-28 【修回日期】 2016-12-07

【本文编辑】 李睿旻