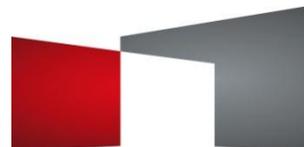




北京大学 医学部
Peking University Health Science Center



北京大学 肿瘤医院
BEIJING CANCER HOSPITAL

PD1与PD-L1单抗的临床应用经验

刘卫平



临床应用中面临的问题

1

用药时机？

2

预测疗效？

3

治疗毒性？

4

联合治疗？

- 男性，37岁，难治HL
- 2014-9-11诊断：霍奇金淋巴瘤 富于淋巴细胞型
- 一线治疗：ABVD×6周期，评效PR
- 二线治疗：DICE×4周期+自体移植，评效CR
- 疾病复发：自体造血干细胞移植后11个月
- SGN35×10周期，评效PD
- PD1单抗×15周期，评效PR



病例一的特点

■ 37/M, 难治HL

一线治疗

挽救治疗+自体移植

SGN35

PD1单抗

➤ PD1单抗的**用药时机**? 与SGN35孰先孰后?

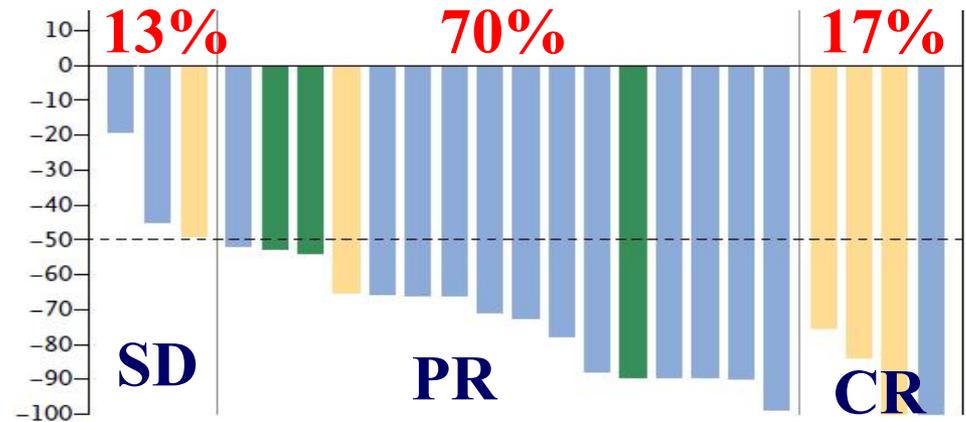
PD1单抗的疗效

■ 美国多中心临床试验

- 23例复发难治HL：PD1单抗3mg/kg，每2周1次
- **78%**曾接受过**自体造血干细胞移植**
- **78%**曾接受过**SGN35治疗**

■ 结果

- 总有效率为**87%**
- 24周时的PFS为**86%**
- AE **78%**
- **≥3级AE 22%**



- **NCT02684292研究：随机对照试验**
- **拟入组300例复治HL（2016.2-2018.3）**
- **用法：每3周重复，最多35周期**
- ✓ **PD1单抗：Pembrolizumab 200 mg（d1）**
- ✓ **SGN35：1.8 mg/kg（max 180 mg，d1）**
- **主要终点：PFS、OS**
- **次要终点：ORR**



2

预测疗效？

■ 男性，27岁，难治HL

➤ 2014-9-23诊断：**霍奇金淋巴瘤 结节硬化型**

➤ 一线治疗：**ABVD**×6周期，评效**PR**

➤ 二线治疗：**BEACOPP**×1周期（急性重度药物性肝损伤），遂改为放疗，评效**PR**

■ 疾病进展：放疗后**6个月**

➤ **PD1单抗**×6周期，评效**SD**

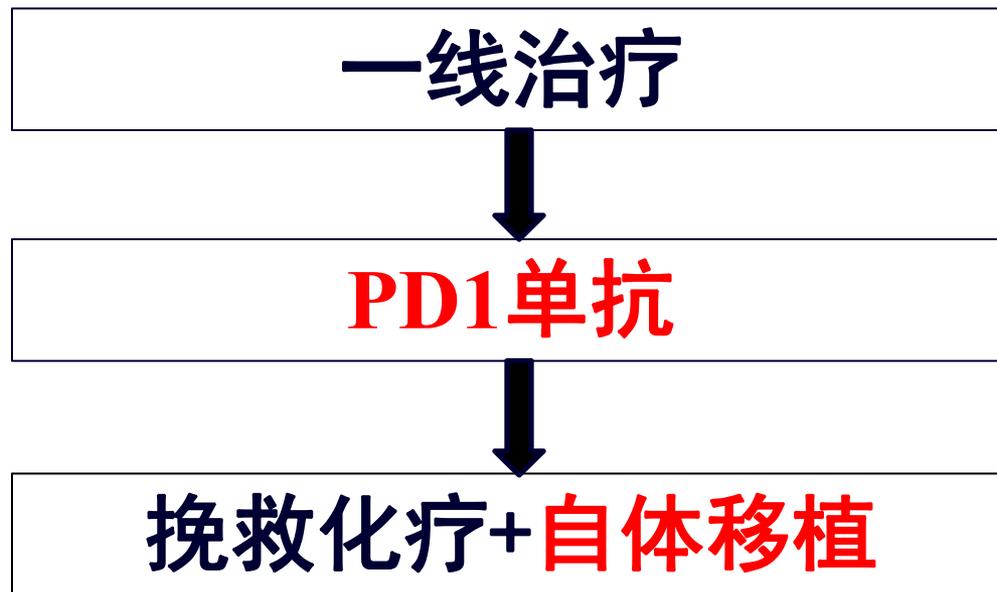
➤ **GDP**×3周期，评效**SD**



自体移植及后续治疗

- 2017-8-1采集干细胞
 - CD34细胞数 $1.99 \times 10^6/\text{kg}$
- 2017-8-21给予自体造血干细胞移植
 - 中性粒细胞植入时间12天
 - 血小板植入时间12天

■ 27/M, 难治HL



➤ PD1单抗×6周期评效SD，如何预测疗效？

疗效预测指标：PD-L1表达

■ 80例HL：自体移植和SGN35治疗后复发

➤ PD1单抗3mg/kg，每2周1次

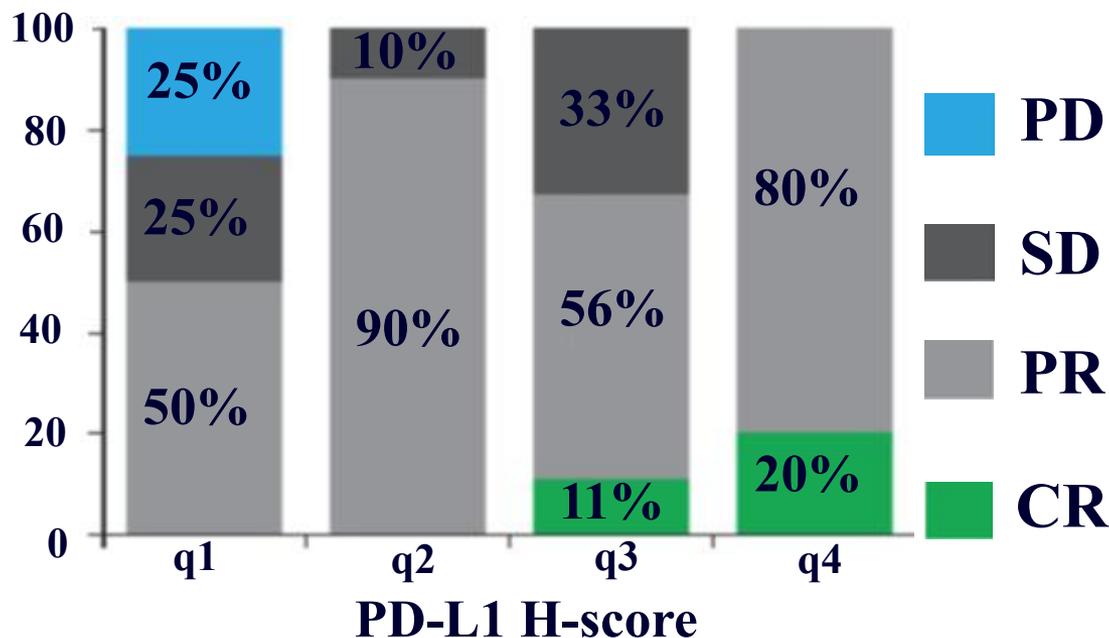
➤ PD-L1 H-score：肿瘤细胞百分比 × 平均染色强度

■ 结果

➤ ORR：66.3%

➤ CR：8.8%

➤ PR：57.5%





预测指标：WBC&REC

- 30例HL：自体移植后复发，70%曾使用SGN35
- PD1单抗3mg/kg，每2周1次
- 预测指标：每个指标为1分
- WBC $\geq 7.78 \times 10^9/L$
- REC（嗜酸性粒细胞比例） $< 1.7\%$

评分	PD	SD	PR	CR
0 (n=10)	0	0	6	4
1 (n=11)	0	3	6	2
2 (n=9)	1	0	7	1



3

治疗毒性？

■ 男性，24岁，难治HL

➤ 2012-8-1诊断：**霍奇金淋巴瘤 混合细胞型**

➤ 一线治疗：**ABVD**×8周期，评效**PR**

■ 疾病进展：一线治疗后**4个月**

➤ **GEMOX**×6周期

➤ **DICE**×4周期

➤ **ESHAP**×2周期

➤ **MOAP**×2周期

➤ **CHOP**×2周期

挽救治疗2年

最佳疗效**PR**

尝试采干未成功



自体移植及后续治疗

- 2016-3-15和2016-4-12
- 普乐沙福动员采干：CD34细胞数 $1.67 \times 10^6/\text{kg}$
- 自体移植前的挽救治疗
- **SGN35**+**氮芥**×2、**PD1单抗**×2，评效CR
- 2016-9-7给予自体造血干细胞移植治疗
- 中性粒细胞植入时间9天
- 血小板植入时间13天
- 移植期间出现**间质性肺炎**，激素治疗后好转

病例三的特点

■ 24/M, 难治HL



➤ PD1单抗治疗相关毒性：肺炎、肝炎、心肌炎……

PD1单抗相关间质性肺炎

■ 真实世界数据：MSKCC+MIA，915例患者

➤ 间质性肺炎发生率5%

➤ 联合治疗多见：10%

➤ 血液肿瘤多见：11%

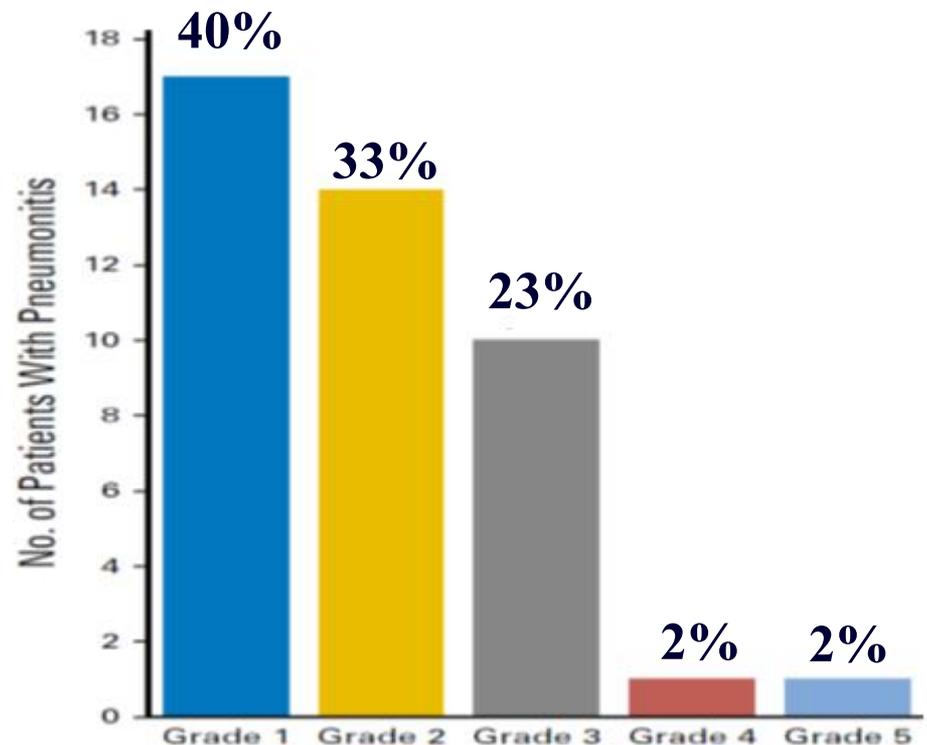
➤ 发生时间：9天-19.2月

➤ 5例死亡

● 肿瘤进展1例

● 肺炎1例

● 免疫抑制相关感染3例





4

联合治疗？



- 男性，25岁，复发HL
- 2011-4-8诊断：**霍奇金淋巴瘤 混合细胞型**
- 一线治疗：**ABVD**×8周期+**放疗**，评效**CR**
- 第一次复发：一线治疗后**20个月**
- ICE×5周期，SGN35+氮芥治疗2周期，评效PR
- 2014-6-18行**自体造血干细胞移植**，评效**CR**
- 第二次复发：自体造血干细胞移植后**3个月**



移植复发后的治疗过程

■ 挽救治疗

- **PD1单抗** × 5周期，评效PD
- 利妥昔单抗联合化疗 × 4周期，评效PD
- 苯达莫司汀+来那度胺 × 1周期，评效PD
- BEACOPP × 1周期，评效PD
- **PD1单抗+PD-L1单抗** × 3周期，评效PD
- 2016-3临床死亡（**移植后20个月**）

病例四的特点

■ 25/M, 复发HL



➤ PD1单抗与其他方式的联合？



PD1单抗联合其他方法

■ NCT03016871研究：PD1单抗联合ICE，**桥接移植**

- NCI多中心
- 拟入组43例复治HL
- 主要终点：CR率和AE发生率

■ NCT03004833研究：**PD1单抗联合AVD方案**

- 德国科隆大学
- 拟入组110例初治HL
- 主要终点：CR率

■ 用药时机

➤ 适应症：自体移植后复发、SGN35治疗无效

➤ 探索：桥接造血干细胞移植、先于SGN35

■ 用药方法：联合二线、甚至一线化疗方案

■ 亟待建立疗效预测体系：PD-L1的表达、临床指标

■ 治疗相关毒性需要重视：肺炎、肝炎、心肌炎……

谢谢

