



中国临床肿瘤学会 (CSCO) 免疫检查点抑制剂临床应用指南 2021

GUIDELINES OF CHINESE SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY (CSCO)
IMMUNE CHECKPOINT INHIBITOR CLINICAL PRACTICE

中国临床肿瘤学会指南工作委员会 组织编写

人民卫生出版社

·北京·

版权所有，侵权必究！

图书在版编目（CIP）数据

中国临床肿瘤学会（CSCO）免疫检查点抑制剂临床应用指南. 2021 / 中国临床肿瘤学会指南工作委员会组织编写. —北京：人民卫生出版社，2021.4

ISBN 978-7-117-31413-8

I. ①中… II. ①中… III. ①免疫抑制剂—临床应用—指南 IV. ①R979.5-62

中国版本图书馆 CIP 数据核字（2021）第 054652 号

人卫智网 www.ipmph.com 医学教育、学术、考试、健康，购书智慧智能综合服务平台
人卫官网 www.pmph.com 人卫官方资讯发布平台

中国临床肿瘤学会（CSCO）免疫检查点抑制剂临床应用指南 2021

Zhongguo Linchuang Zhongliu Xuehui (CSCO) Mianyi Jianchadian Yizhiji Linchuang Yingyong Zhinan 2021

组织编写：中国临床肿瘤学会指南工作委员会

出版发行：人民卫生出版社（中继线 010-59780011）

地址：北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮编：100021

E-mail: pmph@pmph.com

购书热线：010-59787592 010-59787584 010-65264830

印刷：北京盛通印刷股份有限公司

打击盗版举报电话：010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

质量问题联系电话：010-59787234 E-mail: zhiliang@pmph.com

经 销：新华书店

开 本：787×1092 1/32 印张：6

字 数：149 千字

版 次：2021 年 4 月第 1 版

印 次：2021 年 4 月第 1 次印刷

标准书号：ISBN 978-7-117-31413-8

定 价：46.00 元

中国临床肿瘤学会指南工作委员会

组 长 赫 捷 李 进

副组长（以姓氏汉语拼音为序）

程 颖	樊 嘉	郭 军	江泽飞
梁 军	马 军	秦叔逵	王 洁
吴一龙	徐瑞华	于金明	

中国临床肿瘤学会（CSCO）
免疫检查点抑制剂临床应用指南

2021

组 长

王宝成 张 力

副组长（以姓氏汉语拼音为序）

郭 军 李 进 罗荣城 秦叔逵 邱文生 叶定伟 朱 波

秘书组

王 俊

专家组成员（以姓氏汉语拼音为序）（*为执笔人）

郭 军 北京大学肿瘤医院肾癌黑色素瘤内科

郭 晔* 同济大学附属东方医院肿瘤科

李 进 同济大学附属东方医院肿瘤科

李梦侠* 中国人民解放军陆军特色医学中心肿瘤科

刘秀峰* 中国人民解放军东部战区总医院秦淮医疗区全军肿瘤中心

罗荣城 南方医科大学中西医结合肿瘤中心肿瘤内科

- 彭 智* 北京大学肿瘤医院消化肿瘤内科
- 秦叔逵 中国人民解放军东部战区总医院秦淮医疗区全军肿瘤中心
- 邱文生 青岛大学附属医院肿瘤内科
- 斯 璐* 北京大学肿瘤医院肾癌黑色素瘤内科
- 苏春霞* 同济大学附属上海市肺科医院内科
- 孙建国* 中国人民解放军陆军军医大学第二附属医院肿瘤科
- 王 俊* 山东第一医科大学第一附属医院肿瘤内科
- 王宝成 中国人民解放军联勤保障部队第九六〇医院肿瘤科
- 杨云鹏* 中山大学肿瘤防治中心内科
- 杨镇洲* 重庆医科大学附属第二医院肿瘤科
- 叶定伟 复旦大学附属肿瘤医院泌尿外科
- 袁 瑛* 浙江大学医学院附属第二医院肿瘤内科
- 张 力 中山大学肿瘤防治中心内科
- 张红梅* 中国人民解放军空军军医大学西京医院肿瘤科

- 张小田* 北京大学肿瘤医院消化肿瘤内科
章必成* 武汉大学人民医院肿瘤中心
周彩存 同济大学附属上海市肺科医院内科
朱 波 中国人民解放军陆军军医大学第二附属医院肿瘤科
朱 煜* 复旦大学附属肿瘤医院泌尿外科

基于循证医学证据、兼顾诊疗产品的可及性、吸收精准医学新进展，制定中国常见肿瘤的诊断和治疗指南，是中国临床肿瘤学会（CSCO）的基本任务之一。近年来，临床诊疗指南的制定出现新的趋向，即基于诊疗资源的可及性，这尤其适合于发展中国家，以及地区差异性显著的国家 and 地区。中国是幅员辽阔、地区经济和学术发展不平衡的发展中国家，CSCO 指南需要兼顾地区发展差异、药物和诊疗手段的可及性及肿瘤治疗的社会价值三个方面。因此，CSCO 指南的制定，要求每一个临床问题的诊疗意见根据循证医学证据和专家共识度形成证据类别，同时结合产品的可及性和效价比形成推荐等级。证据类别高、可及性好的方案，作为Ⅰ级推荐；证据类别较高、专家共识度稍低，或可及性较差的方案，作为Ⅱ级推荐；临床实用，但证据类别不高的，作为Ⅲ级推荐。CSCO 指南主要基于国内外临床研究成果和 CSCO 专家意见，确定推荐等级，以便于大家在临床实践中参考使用。CSCO 指南工作委员会相信，基于证据、兼顾可及、结合意见的指南，更适合我国的临床实际。我们期待得到大家宝贵的反馈意见，并将在指南更新时认真考虑、积极采纳合理建议，保持 CSCO 指南的科学性、公正性和时效性。

中国临床肿瘤学会指南工作委员会

- CSCO 诊疗指南证据类别 / 1
- CSCO 诊疗指南推荐等级 / 2
- CSCO 免疫检查点抑制剂临床应用指南 2021 更新要点 / 3
- 一、复发或转移性头颈部鳞癌 / 9
- 二、晚期食管癌 / 17
- 三、非小细胞肺癌 / 25
- 四、广泛期小细胞肺癌 / 51
- 五、胸膜间皮瘤 / 57
- 六、乳腺癌 / 63
- 七、晚期胃癌 / 73
- 八、中晚期肝细胞癌 / 81
- 九、晚期结直肠癌 / 97
- 十、晚期肾癌 / 103
- 十一、尿路上皮癌 / 115
- 十二、宫颈癌 / 129
- 十三、复发或转移性子宫内膜癌 / 135
- 十四、复发性卵巢癌 / 141

目录

十五、恶性黑色素瘤 / 147

十六、复发/难治性恶性淋巴瘤 / 161

十七、皮肤癌(非黑色素瘤) / 169

附录 / 175

■ 免疫治疗实体瘤疗效评价标准(iRECIST) / 176

CSCO 诊疗指南证据类别

证据特征			CSCO 专家共识度
类别	水平	来源	
1A	高	严谨的 Meta 分析、大型随机对照研究	一致共识 (支持意见 $\geq 80\%$)
1B	高	严谨的 Meta 分析、大型随机对照研究	基本一致共识, 但争议小 (支持意见 60%~80%)
2A	稍低	一般质量的 Meta 分析、小型随机对照研究、设计良好的大型回顾性研究、病例 - 对照研究	一致共识 (支持意见 $\geq 80\%$)
2B	稍低	一般质量的 Meta 分析、小型随机对照研究、设计良好的大型回顾性研究、病例 - 对照研究	基本一致共识, 但争议小 (支持意见 60%~80%)
3	低	非对照的单臂临床研究、病例报告、专家观点	无共识, 且争议大 (支持意见 $<60\%$)

CSCO 诊疗指南推荐等级

推荐等级	标准
I 级推荐	<p>1A 类证据和部分 2A 类证据</p> <p>CSCO 指南将 1A 类证据，以及部分专家共识度高且在中国可及性好的 2A 类证据，作为 I 级推荐。具体为：适应证明确、可及性好、肿瘤治疗价值稳定，纳入《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》的诊治措施</p>
II 级推荐	<p>1B 类证据和部分 2A 类证据</p> <p>CSCO 指南将 1B 类证据，以及部分在中国可及性欠佳，但专家共识度较高的 2A 类证据，作为 II 级推荐。具体为：国内外随机对照研究，提供高级别证据，但可及性差或者效价比不高；对于临床获益明显但价格较贵的措施，考虑患者可能获益，也可作为 II 级推荐</p>
III 级推荐	<p>2B 类证据和 3 类证据</p> <p>对于某些临床上习惯使用，或有探索价值的诊治措施，虽然循证医学证据相对不足，但专家组意见认为可以接受的，作为 III 级推荐</p>

CSCO 免疫检查点抑制剂临床应用指南 2021 更新要点

新增“胸膜间皮瘤”内容

复发或转移性头颈部鳞癌

将“帕博利珠单抗+顺铂/卡铂+5-FU（1A类）、帕博利珠单抗（CPS \geq 1）（1A类）”升级为非鼻咽癌一线治疗 I 级推荐。

将“卡瑞利珠单抗+吉西他滨+顺铂（2B类）”列为鼻咽癌一线治疗 III 级推荐。

将“特瑞普利单抗（2A类）”升级为鼻咽癌二线或挽救治疗 II 级推荐。

晚期食管癌

将“帕博利珠单抗+顺铂+5-FU（1A类）”列为一线治疗 I 级推荐。

新增“新辅助治疗”和“辅助治疗”，并将“纳武利尤单抗（1A类）”列为辅助治疗 II 级推荐。

非小细胞肺癌

无驱动基因突变的非鳞 NSCLC

将“卡瑞利珠单抗联合培美曲塞和卡铂（1A类）”升级为 IV 期无驱动基因、非鳞 NSCLC 一线治疗 I 级推荐；将“信迪利单抗联合培美曲塞和铂类（1A类）、阿替利珠单抗（限 PD-L1 TPS \geq 50% 或肿瘤浸润免疫细胞 \geq 10%）（1A类）”列为 IV 期无驱动基因、非鳞 NSCLC 一线治疗

I 级推荐；将“替雷利珠单抗联合培美曲塞+铂类（1A 类）”列为 II 级推荐，纳武利尤单抗联合伊匹木单抗、纳武利尤单抗联合伊匹木单抗和 2 个周期培美曲塞+铂类”列为 IV 期无驱动基因、非鳞 NSCLC 一线治疗 III 级推荐。

将“卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼（250mg）（2B 类）、卡瑞利珠单抗（2B 类）、替雷利珠单抗（1A 类）”列为晚期非鳞 NSCLC 二线治疗。

鳞状 NSCLC

将“替雷利珠单抗联合紫杉醇/白蛋白紫杉醇和卡铂（1A 类）”列为晚期鳞状 NSCLC 一线治疗 I 级推荐；将“阿替利珠单抗（限 PD-L1 TPS \geq 50% 或肿瘤浸润免疫细胞 \geq 10%）（1A 类）”列为晚期鳞状 NSCLC 一线治疗 II 级推荐；将“卡瑞利珠单抗联合紫杉醇和铂类、信迪利单抗联合吉西他滨和铂类（1A 类）”作为 II 级推荐；将“纳武利尤单抗联合伊匹木单抗、纳武利尤单抗联合伊匹木单抗和 2 个周期培美曲塞+铂类”列为晚期鳞状 NSCLC 一线治疗 III 级推荐。

广泛期小细胞肺癌

在“注释”中更新了“2020 年 ASCO 年会上公布的 CASPIAN 研究更新随访的结果”，并补充了参考文献。

乳腺癌

将“PS 0-1 分、PD-L1 阳性（PD-L1 IC \geq 1% SP142）的不可手术的局部晚期/转移性三阴性乳腺癌：阿替利珠单抗+白蛋白紫杉醇（1A 类）”升级为一线治疗 II 级推荐。

将“PS 0-1 分、PD-L1 阳性 (CPS>10 22C3) 的晚期三阴性乳腺癌：帕博利珠单抗 + 化疗 (1 类)”列为一线治疗 II 级推荐。

将“PS 0-1 分的三阴性乳腺癌，手术前 6 次阿替利珠单抗 (每 2 周 1 次) + 12 次白蛋白紫杉醇 (每周 1 次) 序贯 4 个周期阿替利珠单抗 + 多柔比星 + 环磷酰胺 (每 2 周 1 次) 新辅助治疗，手术后 11 个周期阿替利珠单抗 (每 3 周 1 次) (2A 类)”列为新辅助治疗、辅助治疗 III 级推荐。

晚期胃癌

将“纳武利尤单抗联合化疗 (1A 类, PD-L1 CPS \geq 5)”列为一线治疗 I 级推荐。

将“帕博利珠单抗 (2A 类, MSI-H)”列为二线治疗 II 级推荐。

分别将“纳武利尤单抗 (1A 类)”、“帕博利珠单抗 (IB 类, PD-L1 CPS \geq 1)”升级为三线或后线治疗的 I 级或 II 级推荐。

中晚期肝细胞癌

中晚期 HCC 免疫治疗一线策略选择

将“信迪利单抗联合贝伐珠单抗类似物 (1A 类)”列为 II 级推荐；将“卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼 (2A 类)”升级为 II 级推荐。

晚期结直肠癌

对治疗线数中的晚期直肠癌全部限定为“MSI-H/dMMR”。

将“帕博利珠单抗（1A类）”升级为dMMR/MSI-H晚期结直肠癌一线姑息治疗（无论*RAS*和*BRAF*基因突变状态）的Ⅰ级推荐；删除“纳武利尤单抗”作为Ⅱ级推荐。

将dMMR/MSI-H的晚期结直肠癌二线姑息治疗（一线未使用ICIs，无论*RAS*和*BRAF*基因突变状态及一线治疗方案）、dMMR/MSI-H的晚期结直肠癌三线姑息治疗（一线、二线未使用ICIs，无论*RAS*和*BRAF*基因突变状态及一线、二线治疗方案）的Ⅱ级推荐均改为“ICIs（PD-1单抗）（2A类）”。

晚期肾癌

肾透明细胞癌

将“阿替利珠单抗+贝伐珠单抗（1A类）”升级为一线治疗（低风险组）的Ⅱ级推荐；将“纳武利尤单抗+卡博替尼（1B类）”列为一线治疗（低风险组）的Ⅲ级推荐。

将“阿替利珠单抗+贝伐珠单抗（1A类）”升级为一线治疗（中、高风险组）的Ⅰ级推荐；将“纳武利尤单抗+卡博替尼（1B类）”列为一线治疗（中、高风险组）的Ⅲ级推荐。

尿路上皮癌

将“替雷利珠单抗（1A类）”列为晚期尿路上皮癌二线或三线以后治疗Ⅰ级推荐。

将“Avelumab (1A类)”列为维持治疗Ⅱ级推荐。

将“纳武利尤单抗+伊匹木单抗(3类)”列为新辅助治疗Ⅲ级推荐。

宫颈癌

新增“晚期宫颈癌一线治疗”和“局部晚期宫颈癌辅助治疗”，但无明确推荐意见。

删除“晚期宫颈癌三线及以上治疗”。

复发或转移性子宫内膜癌

将“仑伐替尼联合帕博利珠单抗(2A类)”升级为Ⅱ级推荐；将“纳武利尤单抗(限dMMR/MSI-H患者)(2A类)”列为Ⅱ级推荐。

复发性卵巢癌

更新了注释a，增加了注释b。

恶性黑色素瘤

皮肤黑色素瘤

术后辅助，无论是ⅢA、ⅢB、ⅢC、ⅢD期还是Ⅳ期，“帕博利珠单抗1年(1A类)”均从Ⅰ级推荐下降为Ⅱ级推荐，“特瑞普利单抗1年(2A类)”均从Ⅱ级推荐下降为Ⅲ级推荐。

晚期一线，“帕博利珠单抗1年(1A类)”从Ⅰ级推荐下降为Ⅱ级推荐，“纳武利尤单抗+伊

匹木单抗（2A类）”从Ⅱ级推荐下降为Ⅲ级推荐。

肢端黑色素瘤

术后辅助，无论是ⅢA、ⅢB、ⅢC、ⅢD期还是Ⅳ期，“帕博利珠单抗1年（2B类）”、“特瑞普利单抗1年（2B类）”分别从Ⅰ级、Ⅱ级推荐下降为Ⅲ级推荐。删除了对Ⅳ期术后辅助治疗的推荐。

晚期一线，“帕博利珠单抗1年（2B类）”“特瑞普利单抗1年（2B类）”均从Ⅱ级推荐下降为Ⅲ级推荐。

晚期二线，“帕博利珠单抗（2A类）或特瑞普利单抗（2A类）”从Ⅰ级推荐下降为Ⅱ级推荐。

复发/难治性恶性淋巴瘤

增加“结外NK/T细胞淋巴瘤（NKTCL）”，并将“信迪利单抗（3类）、帕博利珠单抗（3类）”作为Ⅲ级推荐。

皮肤癌（非黑色素瘤）

皮肤鳞癌，将“帕博利珠单抗（2A类）”上升为Ⅰ级推荐。

一、复发或转移性头颈部鳞癌

治疗线数	分层	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
一线治疗	非鼻咽癌	帕博利珠单抗 + 顺铂 / 卡铂 + 5-FU (1A 类) ^a 帕博利珠单抗 (CPS \geq 1) (1A 类) ^a		
	鼻咽癌			卡瑞利珠单抗 + 吉西他滨 + 顺铂 (2B 类) ^d
二线或挽救治疗	非鼻咽癌	纳武利尤单抗 (1A 类) ^b	帕博利珠单抗 (1A 类) ^c	
	鼻咽癌		特瑞普利单抗 (2A 类) ^d	纳武利尤单抗 (2B 类) ^d 帕博利珠单抗 (2B 类) ^d 卡瑞利珠单抗 (2B 类) ^d

【注释】

- a 基于 KEYNOTE-048 研究^[1]，美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration, FDA）于 2019 年 6 月批准帕博利珠单抗联合化疗（铂类和 5-FU）作为一线方案治疗复发或转移性头颈部鳞癌，同时批准帕博利珠单抗单药治疗肿瘤细胞表达程序性死亡受体配体-1（programmed cell death ligand-1, PD-L1）[综合阳性评分（combined positive score, CPS） ≥ 1] 的患者。在这项 III 期随机对照试验（randomized controlled trial, RCT）中，帕博利珠单抗联合化疗的中位总生存时间（overall survival, OS）为 13.0 个月，显著优于以往标准的西妥昔单抗联合化疗的 10.7 个月（HR 0.77; 95% CI 0.63~0.93; $P=0.0067$ ），并且在客观缓解率（objective response rate, ORR）、无进展生存（progression-free survival, PFS）和不良事件（adverse event, AE）方面与后者没有显著差别。针对 CPS ≥ 1 的患者，帕博利珠单抗的中位 OS 为 12.3 个月，显著优于西妥昔单抗联合化疗的 10.3 个月（HR 0.78; 95% CI 0.64~0.96; $P=0.0086$ ），并且在安全性方面显著优于后者。2020 年 12 月，国家药品监督管理局（National Medical Products Administration, NMPA）基于该项研究结果，以及亚洲患者的数据批准帕博利珠单抗单药的适应证（CPS ≥ 20 ），但是基于 FDA 批准的适应证，本指南仍然将帕博利珠单抗单药作为 CPS ≥ 1 人群的 I 级推荐。值得注意的是，帕博利珠单抗单药组的 ORR 和 PFS 明显低于联合化疗组，因此可能并不适用于肿瘤负荷巨大或疾病快速进展的患者。

- b 基于 CheckMate 141 研究^[2]，FDA 于 2016 年 11 月批准纳武利尤单抗作为二线或挽救方案治疗以往经铂类治疗失败的复发或转移性头颈部鳞癌。在这项 III 期随机对照试验中，纳武利尤单抗的中位 OS 为 7.5 个月，显著优于传统的挽救治疗药物（甲氨蝶呤、多西他赛或西妥昔单抗）的 5.1 个月（HR 0.70；95% CI 0.52~0.92； $P=0.010$ ），并且在安全性和生活质量方面显著优于后者。该研究的 2 年随访结果显示，无论肿瘤细胞是否表达 PD-L1，患者均能从纳武利尤单抗治疗中获益^[3]。2019 年 10 月，NMPA 批准纳武利尤单抗用于治疗肿瘤细胞 PD-L1 表达阳性的此类患者，因此本指南将该药列为 I 级推荐。
- c 基于 KEYNOTE-012 研究^[4]，美国 FDA 于 2016 年 8 月快速批准帕博利珠单抗作为二线或挽救方案治疗以往经铂类治疗失败的复发或转移性头颈部鳞癌。在国内，帕博利珠单抗尚未获得二线治疗头颈部鳞癌的适应证，因此本指南将该药物列为 II 级推荐。在后续验证性的 III 期随机对照 KEYNOTE-040 研究^[5] 中发现，帕博利珠单抗的中位 OS 为 8.4 个月，显著优于传统的挽救治疗药物（甲氨蝶呤、多西他赛或西妥昔单抗）的 6.9 个月（HR 0.80；95% CI 0.65~0.98； $P=0.016$ ），并且在安全性方面显著优于后者。值得注意的是，该研究采用肿瘤细胞或免疫细胞的 PD-L1 表达（TPS $\geq 50\%$ vs $<50\%$ ）作为分层因素之一，结果显示仅有 TPS $\geq 50\%$ 的患者才能从帕博利珠单抗中获益，从而使欧洲药品委员会（European Medicines Agency, EMA）仅批准这部分患者的适应证。
- d 基于 POLARIS-02 研究，特瑞普利单抗是迄今为止国内乃至全球唯一获批治疗鼻咽癌的免疫检查点抑制剂。在这项大样本前瞻性 II 期单臂临床试验中^[6]，针对既往治疗过的复发或转移性鼻

咽癌，特瑞普利单抗获得了 20.5% 的 ORR，中位 PFS 和 OS 分别为 1.9 个月和 17.5 个月。针对既往接受过至少 2 种系统治疗失败的患者，特瑞普利单抗获得了 23.9% 的 ORR，中位 PFS 和 OS 分别为 2.0 个月和 15.1 个月。虽然目前缺乏特瑞普利单抗与挽救化疗的随机对照研究，但基于该研究不弱于后者的 OS 和相对较好的安全性数据，因此本指南将该药物列为 II 级推荐。其他针对复发或转移性鼻咽癌进行临床试验^[7-9]的免疫检查点抑制剂包括纳武利尤单抗、帕博利珠单抗和卡瑞利珠单抗，但相关试验存在样本量小或缺乏 OS 数据的缺点，因此本指南将这些药物列为 III 级推荐。虽然在一线治疗领域，卡瑞利珠单抗联合化疗^[9]在很小样本的条件下获得了 91% 的 ORR，但是否在生存方面优于单纯化疗尚需大样本随机研究的证实，因此本指南将这一联合方案列为 III 级推荐。

参考文献

- [1] BURTNES B, HARRINGTON KJ, GREIL R, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*, 2019; 394 (10212): 1915-1928.
- [2] FERRIS RL, BLUMENSCH EIN G JR, FAYETTE J, et al. Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*, 2016, 375 (19): 1856-1867.
- [3] FERRIS RL, BLUMENSCH EIN G JR, FAYETTE J, et al. Nivolumab vs investigator's choice in

recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: 2-year long-term survival update of CheckMate 141 with analyses by tumor PD-L1 expression. *Oral Oncol*, 2018, 81: 45-51.

- [4] SEIWERT TY, BURTNES B, MEHRA R, et al. Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial. *Lancet Oncol*, 2016, 17 (7): 956-965.
- [5] COHEN EEW, SOULIÈRES D, LE TOURNEAU C, et al. Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*, 2019, 393 (10167): 156-167.
- [6] Wang FH, Wei XL, Feng J, et al. Efficacy, Safety, and Correlative Biomarkers of Toripalimab in Previously Treated Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma: A Phase II Clinical Trial (POLARIS-02). *J Clin Oncol* 202139: 704-712.
- [7] MA BBY, LIM WT, GOH BC, et al. Antitumor activity of nivolumab in recurrent and metastatic nasopharyngeal carcinoma: an international, multicenter study of the Mayo Clinic phase 2 consortium (NCI-9742). *J Clin Oncol*, 2018, 36 (14): 1412-1418.
- [8] HSU C, LEE SH, EJADI S, et al. Safety and antitumor activity of pembrolizumab in patients with programmed death-ligand 1-positive nasopharyngeal carcinoma: results of the KEYNOTE-028 study. *J Clin Oncol*, 2017, 35 (36): 4050-4056.

- [9] FANG W, YANG Y, MA Y, et al. Camrelizumab (SHR-1210) alone or in combination with gemcitabine plus cisplatin for nasopharyngeal carcinoma: results from two single-arm, phase 1 trials. *Lancet Oncol*, 2018, 19 (10): 1338-1350.

二、晚期食管癌

【例5】

患者男，65岁，因“进行性吞咽困难”就诊。既往有吸烟史30年，饮酒史20年。近3个月来，进食固体食物时感到困难，逐渐加重，伴体重减轻10kg。无呕血、黑便、腹痛、腹胀、便秘、腹泻、反酸、烧心、胸痛、气短、咳嗽、咯血、盗汗、潮热、乏力、消瘦、淋巴结肿大、骨痛、贫血、白细胞减少、血小板减少、肝功能异常、肾功能异常、电解质紊乱、酸碱平衡失调、凝血功能障碍、免疫异常、内分泌异常、遗传代谢异常、先天性异常、后天性异常、药物性异常、医源性异常、特发性异常、原因不明异常。

治疗线数	I级推荐	II级推荐	III级推荐
一线治疗	帕博利珠单抗 + 顺铂 +5-FU (1A类) ^a		
二线治疗	卡瑞利珠单抗 (1A类) ^b 帕博利珠单抗 (PD-L1 CPS \geq 10) (1A类) ^c	纳武利尤单抗 (2A类) ^d	
后线治疗 ^e			
新辅助治疗			
辅助治疗 ^f		纳武利尤单抗 (1A类)	

【注释】

a KEYNOTE-590 研究^[1]是一项全球多中心随机，双盲，III期临床试验，旨在评估帕博利珠单抗联合化疗（顺铂和 5-FU）对比安慰剂联合化疗用于一线治疗局部晚期或转移性食管癌的疗效。研究共入组了 749 例未曾接受药物治疗的不可切除局部晚期或转移性食管癌患者，包括食管腺癌、食管鳞癌，或胃食管连接部 Siewert I 型腺癌。研究主要终点为食管鳞癌、PD-

L1 CPS ≥ 10 的食管鳞癌、PD-L1 CPS ≥ 10 人群及意向治疗 (intent-to-treat, ITT) 人群的 OS, 以及食管鳞癌、PD-L1 CPS ≥ 10 人群和 ITT 人群的中位 OS 为 12.4 个月, 较化疗组 (9.8 个月) 有显著延长 (HR 0.73, 95% CI 0.62~0.86; $P < 0.0001$), 死亡风险降低 27%; 研究组的中位 PFS 为 6.3 个月, 较化疗组 (5.8 个月) 有显著延长 (HR 0.65, 95% CI 0.55~0.76; $P < 0.0001$), 疾病进展或死亡风险降低 35%。其中, PD-L1 CPS ≥ 10 的人群中, 研究组的中位 OS 为 13.5 个月, 较化疗组 (9.4 个月) 有显著的延长 (HR 0.62, 95% CI 0.49~0.78), 中位 PFS 为 7.5 个月, 较研究组 (5.5 个月) 有显著的延长 (HR 0.51, 95% CI 0.41~0.65); 在食管鳞癌 (占 ITT 人群的 73%) 人群中, 研究组的中位 OS 为 12.6 个月, 较化疗组 (9.8 个月) 显著延长 (HR 0.72, 95% CI 0.60~0.88; $P = 0.0006$), 死亡风险降低 28%; 中位 PFS 为 6.3 个月, 较化疗组 (5.8 个月) 显著延长 (HR 0.65, 95% CI 0.54~0.78)。该研究为前瞻性随机对照试验, 亚洲占比 52%, 证据类别为 1A 类, 因此本指南将其列为 I 级推荐。

- b ESCORT 研究是首个针对中国食管鳞癌患者的随机、开放、化疗药对照的多中心 III 期临床研究^[2]。该研究探索了卡瑞利珠单抗对比研究者选择的化疗用于一线化疗失败的局部晚期或转移性食管鳞癌的疗效与安全性。共有 448 例患者随机 1:1 入组, 其中 228 例患者接受卡瑞利珠单抗治疗, 220 例患者接受了研究者选择的化疗 (多西他赛或伊立替康)。主要终点为 OS, 次要终点为 PFS、ORR、DoR 和安全性。结果显示, 卡瑞利珠单抗组显著优于化疗组, 中位 OS 达到 8.3 个月, 而化疗组仅为 6.2 个月, 死亡风险降低 29%, 差异达到统计学意义 (HR 0.71; 95%

CI 0.57~0.87; $P=0.001$); 12 个月的 OS 率分别为 33.7% 和 23.3%。亚组分析显示, 接受卡瑞利珠单抗治疗的全部亚组患者均可获益。中位 PFS 达到 1.9 个月, 降低疾病进展 / 死亡风险 31%, 差异达到统计学意义 (HR 0.69; 95% CI 0.56~0.86; $P=0.0006$); 中位 DoR 达到 7.4 个月, 而化疗组仅为 3.4 个月。卡瑞利珠单抗组 ORR 为 20.2%, 化疗组为 6.4%。卡瑞利珠单抗组疾病控制率 (disease control rate, DCR) 为 44.7%, 化疗组为 34.5%。该研究为目前入组中国食管鳞癌患者最多的前瞻性随机对照试验, 故证据类别为 1A 类, 本指南将其列为 I 级推荐。

- c 在 KEYNOTE-181 研究中, 比较了帕博利珠单抗与研究选择的化疗在晚期或转移性食管鳞癌或腺癌 / Siewert I 型食管胃结合部腺癌患者二线治疗中的疗效^[3]。该研究共入组 628 例患者, 按 1:1 的比例随机分配接受帕博利珠单抗 200mg q3w 连续治疗 2 年, 或研究者选择的化疗 (包括紫杉醇、多西他赛或伊立替康)。其中鳞癌 401 例 (63.9%), PD-L1 CPS ≥ 10 的患者 222 例。主要研究终点为鳞癌患者、PD-L1 CPS ≥ 10 患者和 ITT 人群的 OS。在 PD-L1 CPS ≥ 10 的患者中, 帕博利珠单抗组显著优于化疗组, 中位 OS 达到 9.3 个月, 而化疗组仅为 6.7 个月, 死亡风险降低 31%, 差异达到统计学意义 (HR 0.69; 95% CI 0.52~0.93; $P=0.0074$); 18 个月的 OS 率也更优, 为 26%, 化疗组为 11%。在食管鳞癌患者中, 帕博利珠单抗组的 OS 也有临床意义上的改善, 达到 8.2 个月, 化疗组为 7.1 个月 (HR 0.78; 95% CI 0.63~0.96; $P=0.0095$); 18 个月的 OS 率两组分别为 23% 和 12%。在 ITT 人群中, 帕博利珠单抗组的 OS 较化疗组虽然无统计学差异 (中位 OS 分别为 7.1 个月和 7.1 个月; HR 0.89; 95% CI 0.75~1.05; $P=0.0560$), 但有临床获益的趋势, 18 个月的 OS 率分别为 18% 和 10%。在 2019 年 CSCO 和

欧洲肿瘤内科肿瘤学会（European Society for Medical Oncology, ESMO）上，分别公布了帕博利珠单抗治疗既往接受过全身治疗的复发性局部晚期或转移性食管癌的全球多中心的Ⅲ期临床研究（KEYNOTE-181）的亚洲和中国拓展队列的分析结果^[4, 5]，中国人群共纳入 123 例患者，其中帕博利珠单抗组 62 例，化疗组 61 例。中国人群数据分析的主要终点与整体研究一致，为 ITT 群体、食管鳞癌群体、PD-L1 CPS ≥ 10 群体的 OS 12 个月 vs 5.3 个月（HR 0.34；95% CI 0.17~0.69）。该研究为前瞻性随机对照试验，故证据类别为 1A 类，本指南将其列为 I 级推荐。

- d ATTRACTION-03 是一项全球性多中心、随机、开放标签研究，在对先前接受的氟尿嘧啶和含铂药物难治或不耐受的不可切除性晚期或复发性食管癌患者中开展，评估了纳武利尤单抗相对于化疗（多西他赛或紫杉醇）的疗效和安全性^[6]。最终分析结果显示，与化疗组相比，纳武利尤单抗治疗组 OS 达到 10.9 个月，化疗组为 8.4 个月，死亡风险降低 23%，差异达到统计学意义（HR 0.77；95% CI 0.62~0.96； $P=0.019$ ）。无论肿瘤 PD-L1 表达情况（TPS 评分），均有生存获益。中位 DoR 达到 6.9 个月，而化疗组仅为 3.9 个月。纳武利尤单抗组 ORR 和 DCR 分别为 19% 和 37%，而化疗组为 22% 和 63%。该研究为前瞻性随机对照试验，但入组患者以日本食管癌患者为主，由于中日两国在食管癌的肿瘤负荷、致病危险因素及易感基因等方面均有显著差异^[7]，故证据类别为 2A 类，本指南将其列为 II 级推荐。
- e 在特瑞普利单抗挽救治疗食管鳞癌的 I/II 期开放标签研究中^[8]，有 48 例食管癌患者的临床疗效可以评估，其中 1 例完全缓解（complete response, CR），8 例部分缓解，ORR 为 22.9%，DCR 为 50%，初步结果显示在食管癌的临床应答与患者 PD-L1 表达水平无关。

- f CheckMate 577 研究^[9]是一项全球Ⅲ期、随机、安慰剂对照的双盲研究，入组Ⅱ/Ⅲ期食管癌和胃食管结合部肿瘤，包括腺癌或鳞癌患者。入组患者均接受过新辅助放化疗，并进行了R0手术切除，但术后标本病理学评估患者有残留肿瘤， \geq ypT1 或 \geq ypN1。研究共入组了794例患者，2:1随机分配至接受纳武利尤单抗 240mg q2w. \times 16周，之后为 480mg q4w. 治疗，或安慰剂治疗，总计治疗时长为1年。纳武利尤单抗和安慰剂组分别有532例和262例。入组人群包括欧洲（38%）、美国和加拿大（32%）、亚洲（13%）和世界其他地区（16%）。主要研究终点为无疾病生存期（disease-free survival, DFS）；次要终点为OS和1、2、3年OS率。研究结果显示：患者的中位随访时间为24.4个月，纳武利尤单抗对比安慰剂显著延长DFS，疾病复发风险降低31%，两组的中位DFS分别为22.4个月和11.0个月（HR 0.69，95% CI 0.56~0.86， $P=0.0003$ ）。亚组分析显示，在预先设定的所有亚组的患者中，均观察到一致的DFS获益。安全性分析显示，纳武利尤单抗对比安慰剂组，任意级别的治疗相关不良事件（treatment-related adverse event, TRAE）发生率分别为71% vs 46%，3~4级TRAE发生率分别为13% vs 6%，严重TRAE发生率分别为8% vs 3%。该研究为全球多中心前瞻性大样本随机对照试验，故证据类别为1A类，但入组亚洲（中国）人群数量较少，且纳武利尤单抗尚未获批食管癌辅助治疗的适应证，因此本指南将其列为Ⅱ级推荐。

参考文献

- [1] KATO K, SUN JM, MANISH A, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy in patients with advanced esophageal cancer: the phase 3 KEYNOTE-590 study. ESMO 2020, LBA 8.
- [2] HUANG J, XU JM, CHEN Y, et al. Phase 3 study of camrelizumab vs chemotherapy for locally advanced/metastatic esophageal cancer: the ESCORT study. 2019 ESMO.
- [3] KOJIMA T, MURO K, FRANCOIS E, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy as second-line therapy for advanced esophageal cancer: Phase III KEYNOTE-181 study. 2019 ASCO GI.
- [4] 沈琳, 陈嘉, MURO K, 等. 帕博利珠单抗对比化疗二线治疗晚期 / 转移性食管腺癌或鳞状细胞癌: KEYNOTE-181 亚洲亚组分析. 2019 CSCO.
- [5] CHEN J, LUO S, CHENG Y, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy in patients with advanced/metastatic adenocarcinoma or squamous cell carcinoma of the esophagus as second-line therapy: analysis of the Chinese sub-group in KEYNOTE-181. 2019 ESMO. Abstract.
- [6] KATO K, CHO BC, TAKAHASHI M, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol, 2019, 20 (11): 1506-

1517.

- [7] LIN Y, TOTSUKA Y, HE Y, et al. Epidemiology of esophageal cancer in Japan and China. *J Epidemiol*, 2013, 23 (4): 233-242.
- [8] WANG FH, SHI JH, SHEN L, et al. Recombinant humanized anti-PD-1 monoclonal anti-body (JS001) as salvage treatment for advanced esophageal squamous cell carcinoma: preliminary results of an open-label, multi-cohort, phase Ib/ II clinical study. *J Clin Oncol*, 2018, 36 (4suppl): 116.
- [9] KELLY RJ, et al. Adjuvant nivolumab in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer following neoadjuvant chemoradiation therapy: first results of the CheckMate 577 study. *ESMO 2020*, LBA9.

三、非小细胞肺癌

无驱动基因突变的非鳞 NSCLC^a

治疗线数	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
IV 期无驱动基因、非鳞 NSCLC 一线治疗	帕博利珠单抗 (限 PD-L1 TPS $\geq 50\%$) (1A 类) ^b (PD-L1 TPS 1% ~ 49%, 2A 类) ^b 帕博利珠单抗联合培美曲塞和铂类 (1A 类) ^c 卡瑞利珠单抗联合培美曲塞和铂类 (1A 类) ^d 信迪利单抗联合培美曲塞和铂类 (1A 类) ^e	阿替利珠单抗 (限 PD-L1 TC $\geq 50\%$ 或 IC $\geq 10\%$) (1A 类) ^f 阿替利珠单抗联合紫杉醇 + 卡铂 + 贝伐珠单抗 (1A 类) ^g 阿替利珠单抗 + 白蛋白紫杉醇 + 卡铂 (1A 类) ^h 替雷利珠单抗联合培美曲塞 + 铂类 (1A 类) ⁱ	纳武利尤单抗联合伊匹木单抗 (限 PD-L1 $\geq 1\%$) ^j 纳武利尤单抗联合伊匹木单抗和 2 周期培美曲塞 + 铂类 ^k
晚期非鳞 NSCLC 二线治疗	纳武利尤单抗 (1A 类) ^l	帕博利珠单抗 (限 PD-L1 TPS $\geq 1\%$) (1A 类) ^m 阿替利珠单抗 (1A 类) ⁿ 替雷利珠单抗 (1A 类) ^o	

无驱动基因突变的非鳞 NSCLC (续表)

治疗线数	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
局部晚期 NSCLC	同步化放疗后使用度伐利尤单抗 (1A 类) ^P		
巩固治疗			
辅助治疗 ^Q			
新辅助治疗 ^R			

【注释】

a 依据 CSCO 指南及药物可及性，目前非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer, NSCLC）的驱动基因主要检测 *EGFR*、*ALK* 和 *ROS1* 等。其余驱动基因突变与免疫治疗疗效的关系因研究数据有限，仅作简要叙述：IMMUNOTARGET 研究^[1]对 PD-1 抑制剂和驱动基因突变亚组的结果进行了报道，截至 2018 年 4 月，共纳入 551 名患者，大部分患者使用了纳武利尤单抗或帕博利珠单抗，最佳治疗反应分别为 *KRAS* 26%，*BRAF* 24%，*ROS1* 17%，*MET* 16%，*EGFR* 12%，*HER-2* 7%，*RET* 6% 和 *ALK* 0。

b 基于 III 期 KEYNOTE-024 和 KEYNOTE-042 研究，FDA 和 NMPA 已批准帕博利珠单抗作为

PD-L1 TPS $\geq 50\%$ 或 $\geq 1\%$ 且 *EGFR/ALK* 阴性或未知的 IV 期 NSCLC 患者的一线治疗，故本指南予以 I 级推荐。在 KEYNOTE-024 研究^[2]中，帕博利珠单抗组与化疗组相比，中位 PFS 分别为 10.3 个月 vs 6.0 个月 (HR 0.50; 95% CI 0.37~0.68; $P < 0.001$)，ORR 为 44.8% vs 27.8%。同时，帕博利珠单抗组与化疗组相比，3 级以上治疗相关不良事件 (treatment-related adverse event, TRAE) 发生率更低 (26.6% vs 53.3%)。2020 年更新的 KEYNOTE-024 研究的 OS 数据显示^[3]：帕博利珠单抗组和化疗组的 OS 分别为 26.3 个月 vs 13.4 个月 (HR 0.62; 95% CI 0.48~0.81; $P = 0.002$)，5 年生存率分别为 31.9% 和 16.3%。在 KEYNOTE-042 研究^[4]中，帕博利珠单抗组与化疗组相比，PD-L1 表达 $\geq 50\%$ 的患者经帕博利珠单抗单药一线治疗的中位 OS 分别为 20.0 个月 vs 12.2 个月 (HR 0.69; 95% CI 0.56~0.85; $P = 0.003$)，同时在安全性方面，帕博利珠单抗组与化疗组相比，3 级及以上 TRAE 发生率更低 (18.0% vs 41.0%)。亚组分析显示 PD-L1 TPS 为 1%~49% 的人群应用帕博利珠单抗与化疗相当，中位 OS 分别为 13.4 个月 vs 12.1 个月 (HR 0.90; 95% CI 0.77~1.06)，提示对于有化疗禁忌的患者，帕博利珠单抗可作为一种选择。在 KEYNOTE-042 研究的中国亚组人群数据方面，帕博利珠单抗组与化疗组相比，PD-L1 表达在 $\geq 50\%$ 和 $\geq 1\%$ 的人群中均有中位 OS 获益 ($\geq 50\%$ ，24.5 个月 vs 13.8 个月，HR 0.63; $\geq 1\%$ ：20.2 个月 vs 13.5 个月，HR 0.67)，安全性与全球研究中观察到的一致，没有新发的安全性信号。

- c 基于 III 期 KEYNOTE-189 研究，FDA 及 NMPA 批准帕博利珠单抗联合培美曲塞/卡铂 (或顺铂) 作为 *EGFR* 突变和 *ALK* 重排检测阴性或未知的 IV 期非鳞 NSCLC 的一线治疗，且不需考虑

其 PD-L1 表达水平，故本指南予以 I 级推荐。在 KEYNOTE-189 研究中^[5, 6]，帕博利珠单抗联合化疗组与单独化疗组相比，ORR 为 48.3% vs 19.9%，中位 PFS 为 9.0 个月 vs 4.9 个月（HR 0.50；95% CI 0.41~0.59； $P < 0.001$ ），中位 OS 为 22.0 个月 vs 10.6 个月（HR 0.60；95% CI 0.50~0.72； $P < 0.001$ ，3 级及以上 TRAE 发生率相似（67.2% vs 65.8%）。

- d 基于 III 期 CameL 研究，NMPA 批准卡瑞利珠单抗联合培美曲塞和卡铂用于 *EGFR/ALK* 阴性的不可切除的局部晚期或转移性非鳞 NSCLC 的一线治疗，且这种联合模式已纳入我国国家医保，因此本指南做 I 级推荐。在 CameL 研究^[7]中，卡瑞利珠单抗联合培美曲塞 / 卡铂与单独化疗组相比，ORR 为 60.5% vs 38.6%（ $P < 0.0001$ ），中位 PFS 为 11.3 个月 vs 8.3 个月（ $P = 0.0001$ ），中位 OS 为 27.9 个月 vs 20.5 个月（ $P = 0.0117$ ），3 级及以上 TRAE 的发生率分别为 69% vs 47%。未观察到发生率 $\geq 5\%$ 的 3 级及以上免疫相关的不良事件（immune-related adverse event, irAE）， ≥ 3 级的反应性皮肤毛细血管增生症（reactive cutaneous capillary endothelial proliferation, RCCEP）仅发生 2 例，安全性可接受。
- e 基于 III 期 ORIENT-11 研究，NMPA 批准信迪利单抗联合培美曲塞和铂类化疗用于 *EGFR* 基因突变阴性和 *ALK* 阴性的不可手术切除的局部晚期或转移性非鳞 NSCLC 的一线治疗，故本指南予以 I 级推荐。在 ORIENT-11 研究^[8]中，信迪利单抗联合化疗组与化疗组的 ORR 为 51.9% vs 29.8%（ $P = 0.00003$ ），中位 PFS 为 8.9 个月 vs 5.0 个月（HR 0.482；95% CI 0.362~0.643； $P < 0.00001$ ），6 个月 PFS 率 68.3% vs 42.0%，且无论 PD-L1 表达状态，信迪利单抗联合化疗组的 PFS 均有获益。安全性方面，信迪利单抗联合化疗组与化疗组相比未显著增加整体不良事

件发生率，两组的3级以上TRAE发生率相似（61.7% vs 58.8%），3级以上irAE的发生率分别为5.6% vs 6.1%；因AE导致停药的比例为6.0% vs 8.4%。

- f 基于Ⅲ期IMpower110研究，FDA批准阿替利珠单抗用于PD-L1高表达[定义为肿瘤细胞PD-L1表达(TC) $\geq 50\%$ 或肿瘤浸润免疫细胞PD-L1表达(IC) $\geq 10\%$]且EGFR/ALK阴性的Ⅳ期NSCLC患者的一线治疗。阿替利珠单抗目前在国内已上市，但由于NMPA尚未批准该适应证，故本指南将其作为Ⅱ级推荐。在IMpower110研究^[9]PD-L1高表达人群中，阿替利珠单抗组与化疗组相比，ORR分别为38.3% vs 28.6%，中位PFS分别为8.1个月 vs 5.0个月（HR 0.63；95% CI 0.45-0.88； $P < 0.000\ 01$ ），中位OS分别为20.2个月 vs 13.1个月（HR 0.59；95% CI 0.40-0.89； $P = 0.010\ 6$ ）。同时，阿替利珠单抗组与化疗组相比，3~4级TRAE发生率更低（12.9% vs 44.1%）。
- g 基于Ⅲ期IMpower150研究，FDA批准阿替利珠单抗/贝伐珠单抗/紫杉醇/卡铂联合方案作为EGFR/ALK阴性或未知的Ⅳ期非鳞NSCLC的一线治疗，且不需考虑其PD-L1表达水平。阿替利珠单抗目前在国内已上市，但由于NMPA尚未批准该适应证，故本指南将其作为Ⅱ级推荐。在IMpower150研究^[10]中，阿替利珠单抗/贝伐珠单抗/化疗组与贝伐珠单抗/化疗组相比，中位PFS为8.3个月 vs 6.8个月（HR 0.62；95% CI 0.52~0.74； $P < 0.001$ ），中位OS为19.2个月 vs 14.7个月（HR 0.78；95% CI 0.64~0.96； $P = 0.02$ ），同时在安全性方面，阿替利珠单抗/贝伐珠单抗/化疗组与贝伐珠单抗/化疗组的3级以上TRAE发生率相似（58.5% vs 50%）。2020年更新的IMpower150研究中肝转移人群的数据^[11]显示，阿替利珠单抗/贝伐珠单抗/化

疗联合治疗与贝伐珠单抗/化疗组相比,中位 OS 为 13.2 个月 vs 9.1 个月 (HR 0.67; 95% CI 0.45~1.02), 因此,肝转移人群可能从该方案中获益更明显。同样,IMpower150 研究中的高疾病负荷人群的数据,结果显示阿替利珠单抗/贝伐珠单抗/化疗联合治疗对高疾病负荷人群疗效明显,且安全性与 ITT 人群一致^[12]。对于携带 KRAS 突变和同时发生 STK11 突变和/或 KEAP1 的患者,阿替利珠单抗/贝伐珠单抗/化疗联合治疗组的生存获益同样明显^[13]。

- h 基于 III 期 IMpower130 研究,本指南 II 级推荐阿替利珠单抗联合白蛋白紫杉醇/卡铂方案用于 EGFR/ALK 阴性或未知的 IV 期非鳞 NSCLC 的一线治疗。在 IMpower130 研究^[14]的 ITT-WT 人群中,阿替利珠单抗/白蛋白紫杉醇/卡铂组和单纯化疗组相比,中位 PFS 为 7.0 个月 vs 5.5 个月 (HR 0.64; 95% CI 0.54~0.77; $P < 0.0001$), 中位 OS 为 18.6 个月 vs 13.9 个月 (HR 0.79; 95% CI 0.64~0.98; $P = 0.033$), 所有 PD-L1 水平组都观察到 PFS 和 OS 获益。另外,研究中所有预设亚组均观察到 PFS 获益,但肝转移患者除外,这组患者也没有 OS 获益。
- i 基于 III 期 RATIONALE 304 研究, NMPA 已受理该适应证申请 (2020 年 6 月), 但目前未获批, 故本指南 II 级推荐替雷利珠单抗联合培美曲塞/卡铂 (或顺铂) 作为 EGFR 突变和 ALK 重排阴性或未知的非鳞 NSCLC 的一线治疗, 且不需要考虑 PD-L1 表达水平。在 RATIONALE 304 研究^[15, 16]中, 替雷利珠单抗联合化疗均较单纯化疗临床获益显著, ORR 为 57.4% vs 36.9%, 中位 PFS 为 9.7 个月 vs 7.6 个月 (HR 0.645; 95% CI 0.462~0.902; $P = 0.0044$)。在安全性方面, 替雷利珠单抗联合化疗组与单独化疗组 ≥ 3 级 TRAE 发生率相似, 分别为 67.6% 和 53.6%。生存质量分析显示, 替雷利珠单抗联合化疗可显著改善包括咳嗽、胸痛、疼痛、呼吸困难、咯血

在内的肺癌相关症状（QLQ-C30 及 QLQ-LC13 问卷评估）。

- j 基于Ⅲ期 CheckMate 227 研究 Part II，FDA 已批准纳武利尤单抗联合伊匹木单抗用于一线治疗 PD-L1 $\geq 1\%$ 且无 *EGFR* 及 *ALK* 突变的晚期 NSCLC，鉴于伊匹木单抗目前在国内未上市，且 NMPA 尚未批准该适应证，故本指南将其作为Ⅲ级推荐。在 CheckMate 227 研究中^[17]，与化疗相比，纳武利尤单抗联合伊匹木单抗在 PD-L1 $\geq 1\%$ 的人群中 mOS: 17.2 个月 vs 14.9 个月；3 年 OS: 33% vs 22%，且 6 个月内达到缓解的患者（CR 或 PR）中有高达 70% 可存活 3 年。在 PD-L1 $<1\%$ 的人群中 mOS: 17.2 个月 vs 12.2 个月（HR 0.64；95% CI 0.51-0.81），6 个月内达到缓解的患者（CR 或 PR）中有高达 82% 可存活 3 年。在亚裔人群中同样观察到了显著的临床获益。安全性方面，纳武利尤单抗联合伊匹木单抗组与化疗组的 3-4 级 TRAE 发生率相似（33% vs 36%）。
- k 基于Ⅲ期 CheckMate 9LA 研究，FDA 及 EMA 先后批准纳武利尤单抗联合伊匹木单抗和两周期化疗作为无 *EGFR* 及 *ALK* 突变晚期 NSCLC 的一线治疗。鉴于伊匹木单抗目前在国内未上市，且 NMPA 尚未批准该适应证，故本指南将其作为Ⅲ级推荐。在 CheckMate 9LA 研究^[18]中，双免联合有限化疗组和化疗组的 OS 分别为 15.6 个月 vs 10.9 个月（HR 0.66；95% CI 0.55~0.80）。组织学分型及 PD-L1 表达，OS 均获益。亚裔人群数据^[19]显示，双免联合有限化疗组和化疗组相比，降低死亡风险 67%，安全性与全球人群一致，无新的安全性信号。
- l 基于Ⅲ期 CheckMate 078 研究，NMPA 已批准纳武利尤单抗用于 *EGFR/ALK* 阴性或未知的Ⅳ期 NSCLC 二线治疗，本指南予以 I 级推荐。CheckMate 078 研究^[20, 21]是首个在我国开展的、以

中国患者为主的 PD-1 抑制剂治疗晚期 NSCLC 的随机 III 期临床研究。与多西他赛相比，纳武利尤单抗组临床获益显著，ORR 分别为 18% vs 4%，中位 OS 分别为 11.9 个月 vs 9.5 个月（HR 0.75；97.7% CI 0.61~0.93）。同时，在安全性方面，纳武利尤单抗组和多西他赛组总体 TRAE 发生率为 65% 和 84%，纳武利尤单抗治疗组 3~4 级 TRAE 的发生率低于多西他赛组，分别为 12% 和 47%。

- m 基于 III 期 KEYNOTE-010 研究，FDA 批准帕博利珠单抗作为 PD-L1 表达水平 $\geq 1\%$ 且 EGFR/ALK 阴性或未知的 IV 期 NSCLC 二线治疗，由于 NMPA 尚未批准该适应证，故本指南将其作为 II 级推荐。在 KEYNOTE-010 研究^[22]中，帕博利珠单抗组与多西他赛组相比，OS 为 10.4 个月 vs 8.5 个月（HR 0.71；95% CI 0.58~0.88； $P = 0.0008$ ）。其中，对于 PD-L1 TPS $\geq 50\%$ 的患者，帕博利珠单抗组的 OS 获益更加明显，分别为 16.9 个月 vs 8.2 个月（HR 0.55；95% CI 0.38~0.77； $P = 0.0002$ ）。同时在安全性方面，帕博利珠单抗组与多西他赛组相比，3 级以上 TRAE 发生率更低（13% vs 35%）。
- n 基于 III 期 OAK 研究，FDA 已批准阿替利珠单抗作为 EGFR/ALK 阴性或未知的 IV 期 NSCLC 的二线治疗，且不需检测 PD-L1 的表达水平。阿替利珠单抗国内已上市，但由于 NMPA 尚未批准该适应证，故将其作为本指南 II 级推荐。在 OAK 研究^[23, 24]中，阿替利珠单抗组与多西他赛组相比，主要研究终点中位 OS 为 13.8 个月 vs 9.6 个月（HR 0.73；95% CI 0.62~0.87； $P = 0.0003$ ），更新的 4 年 OS 为 15.5% vs 8.7%^[25]。亚组分析中，非鳞 NSCLC 患者中，阿替利珠单抗组和多西他赛组的中位 OS 为 15.6 个月 vs 11.2 个月（HR 0.73；95% CI 0.6~0.89；

$P=0.0015$)。在鳞癌患者中,阿替利珠单抗组 OS 获益类似,中位 OS 分别为 8.9 个月 vs 7.7 个月 (HR 0.73; 95% CI 0.54~0.98; $P=0.0383$)。在安全性方面,阿替利珠单抗组与多西他赛组相比,3 级以上 TRAE 发生率较低 (15% vs 43%)。

- o 基于 III 期 RATIONALE 303 研究,本指南 II 级推荐用于 EGFR/ALK 阴性或未知的 IV 期 NSCLC 的二线治疗。在 RATIONALE 303 研究^[25]中,与多西他赛相比,替雷利珠单抗用于二线或三线治疗 NSCLC 临床获益显著,ORR 为 21.9% vs 7.1%,中位 PFS 为 4.1 vs 2.6 个月 (HR 0.64; 95% CI 0.533~0.758; $P<0.0001$),中位 OS 为 17.2 个月 vs 11.9 个月 (HR 0.64; 95% CI 0.527~0.778; $P<0.0001$),在各个 PD-L1 表达水平亚组及各组织类型均有 OS 获益,其中非鳞癌亚组 OS HR 0.71 (95% CI 0.539~0.928)。在安全性方面,与多西他赛相比,替雷利珠单抗 ≥ 3 级 TEAE 发生率更低。
- p 基于 III 期 PACIFIC 研究, FDA 和 NMPA 均已批准度伐利尤单抗作为不可切除的 III 期 NSCLC 同步放化疗后未进展的患者的巩固疗法,故将其作为本指南 I 级推荐。在 PACIFIC 研究^[26-28]中,度伐利尤单抗组与安慰剂组相比,ORR 分别为 28.4% vs 16.0% ($P<0.001$),中位 PFS 分别为 16.8 个月 vs 5.6 个月 (HR 0.52; 95% CI 0.42~0.65; $P<0.001$),中位至死亡或远处转移时间分别为 23.2 个月 vs 14.6 个月 ($P<0.001$),中位 OS 为 47.5 个月 vs 29.1 个月 (HR 0.71, 95% CI 0.57~0.88),4 年 OS 分别为 49.6% vs 36.3%。安全性方面,3~4 级 TRAE 发生率分别为 29.9% vs 26.1%。
- q NSCLC 辅助免疫治疗的 III 期研究正在进行,包括 ANVIL、IMpower010、PEARLS、KEYNOTE-

671、IFCT-1401 和 RATIONALE 315 等。IMpower010 是一项随机、多中心、开放标签的全球多中心Ⅲ期研究，在接受完全性切除手术和至多 4 个周期的以顺铂为基础的化疗的 I B~ III A 期 NSCLC 患者中，比较了阿替利珠单抗单药和最佳支持治疗（BSC）的疗效和安全性。近期罗氏公司宣布研究达到 DFS 主要终点，成为首个在Ⅲ期临床中较之 BSC 表现出对早期肺癌患者的 DFS 改善的免疫疗法，其他Ⅲ期临床研究结果值得期待。

- r NSCLC 新辅助免疫治疗的Ⅱ期研究已初现曙光：CheckMate 159^[29]和 LCMC3 研究^[30]分别证实了 PD-1 单抗纳武利尤单抗和 PD-L1 单抗阿替利珠单抗作为 NSCLC 患者的新辅助治疗的可行性和安全性，显著病理学缓解（major pathological response, MPR）率分别达 45% 和 21%；NEOSTAR 研究^[31]显示纳武利尤单抗 + 伊匹木单抗双免疫联合新辅助治疗 NSCLC 的 MPR 率为 21%；NADIM 研究^[32]中纳武利尤单抗联合化疗作为 NSCLC 患者新辅助治疗的 MPR 率则高达 80%。NSCLC 新辅助免疫治疗的Ⅲ期研究正在进行中，包括 KEYNOTE-671、CheckMate 816、IMpower030 和 RATIONALE 315 研究等。CheckMate-816 是一项随机、开放标签、多中心Ⅲ期床研究，旨在评价纳武利尤单抗联合化疗与单纯化疗作为可切除非小细胞肺癌患者新辅助治疗的疗效。2020 年 10 月百事施贵宝公司公布的结果显示：纳武利尤单抗联合化疗作为可切除非小细胞肺癌新辅助治疗，可显著改善肿瘤病理完全缓解，达到主要研究终点。这是免疫检查点抑制剂联合治疗在肺癌新辅助治疗中Ⅲ期临床研究中达到的首个阳性结果，其他Ⅲ期临床研究结果值得期待。

驱动基因突变阳性的非鳞 NSCLC

治疗线数	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
一线治疗 ^a			
二线或三线以后治疗 ^{b, c, d}			

【注释】

- a 从目前已有的研究来看，并不支持驱动基因阳性的晚期 NSCLC 患者一线使用免疫治疗。一项帕博利珠单抗单药治疗的 II 期临床研究^[33]，共招募 11 名未接受靶向治疗的 *EGFR* 突变患者，其中 64% 为敏感突变（*EGFR* 19 缺失突变、L858R 突变），并有 73% 的患者为 PD-L1 表达强阳性（TPS \geq 50%）。结果显示只有 1 名患者 PR，有效率仅为 9%（1/11）；而再次检测突变状态发现，这名患者并无 *EGFR* 突变，也就是说对于 *EGFR* 突变患者而言，接受帕博利珠单抗一线治疗的有效率几乎为 0。同时，在研究进行的 6 个月内已有 2 例患者因 irAE 死亡，临床数据也显示免疫治疗疗效不佳，因此该研究被提前终止。对于免疫联合靶向治疗，也因毒性增加而使其应用受到限制。Ib 期 TATTON 研究^[34]结果显示，奥希替尼联合度伐利尤单抗治疗 *EGFR* 突变 NSCLC 患者，间质性肺病的发病率高达 38%（13/34），其中 5 例为 3~4 级，而奥

希替尼或度伐利尤单抗单药治疗间质性肺炎发生率仅为 2.9% 和 2.0%，因此该研究被提前终止。一项使用吉非替尼联合度伐利尤单抗治疗 *EGFR* 突变 NSCLC 患者的 I 期临床研究^[35]显示，3~4 级肝酶升高的比例高达 40%~70%。因此，对于没有接受靶向治疗的 *EGFR* 突变阳性的晚期 NSCLC 患者，即使 PD-L1 高表达，仍建议将靶向治疗作为一线治疗。

- b 一项 Meta 分析比较了 PD-1/PD-L1 抑制剂与多西他赛治疗晚期 NSCLC 的疗效与安全性，共纳入 3 项临床试验，包括 CheckMate 057、KEYNOTE-010 和 POPLAR 试验^[36]。结果显示，在 *EGFR* 敏感突变阳性人群中，多西他赛组的疗效优于 PD-1/PD-L1 抑制剂，提示 *EGFR* 突变患者后线使用免疫治疗，其获益并没有超越化疗。OAK 研究也得到类似结论^[23]，其亚组分析显示，*EGFR* 突变患者并未从二线阿替利珠单抗治疗中获得 OS 的显著改善。ATLANTIC 是第一个在 *EGFR/ALK+* 患者中评价 ICIs 疗效的前瞻性研究^[37]。在队列 1 中，入组 111 例 *EGFR/ALK+* 患者，其中可评估的 PD-L1 $\geq 25\%$ 的患者有 74 例，仅 9 例（12.2%）取得客观缓解。
- c IMPower150 研究纳入了 124 例 *EGFR* 突变和 *ALK* 重排的非鳞 NSCLC 患者，亚组分析结果^[11, 38]显示，对于 *EGFR* 敏感突变患者，与贝伐珠单抗/化疗组相比，阿替利珠单抗/贝伐珠单抗/化疗组的生存显著获益，中位 PFS 分别为 10.3 个月 vs 6.1 个月（HR 0.41；95% CI 0.23~0.75），中位 OS 分别为 29.4 vs 18.1 个月（HR 0.60；95% CI 0.31~1.14）。
- d CT18 研究^[39]是一项评估特瑞普利单抗联合培美曲塞+卡铂治疗 *EGFR*-TKI 耐药晚期/复发 *EGFR* 突变 NSCLC 疗效和安全性的 II 期研究，共入组 40 例一线 *EGFR*-TKI 治疗失败且 T790M

阴性的患者。在可评估疗效的 38 例患者中，ORR 为 50%，DCR 为 87.5%，中位 PFS 为 7.0 个月，其中 PD-L1+（TPS \geq 1%）患者 ORR 为 60%，PFS 为 8.3 个月，合并 TP53 共突变的患者 ORR 为 62%， \geq 3 级 irAE 发生率为 7.5%，未发现非预期 AE，展现了免疫联合化疗在 TKI 经治疗的 EGFR 突变人群中良好的应用前景。基于该研究的另外一项 III 期研究正在进行当中。

鳞状 NSCLC

治疗线数	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
晚期鳞状 NSCLC 一线治疗	帕博利珠单抗 (PD-L1 TPS $\geq 50\%$) (1A 类) ^a (PD-L1 TPS 1%~49%, II A 类证据) ^a 帕博利珠单抗联合紫杉醇/白蛋白紫杉醇和铂类 (1A 类) ^b 替雷利珠单抗联合紫杉醇/白蛋白紫杉醇和卡铂 (1A 类) ^c	阿替利珠单抗 (限 PD-L1 TC $\geq 50\%$ 或 IC $\geq 10\%$) (1A 类) ^d 卡瑞利珠单抗联合紫杉醇和铂类 (1A 类) ^e 信迪利单抗联合吉西他滨和铂类 (1A 类) ^f	纳武利尤单抗联合伊匹木单抗 (限 PD-L1 $\geq 1\%$) ^g 纳武利尤单抗联合伊匹木单抗和 2 周期培美曲塞 + 铂类 ^h
晚期鳞状 NSCLC 二线治疗	纳武利尤单抗 (1A 类) ⁱ	帕博利珠单抗 (限 PD-L1 TPS $\geq 1\%$) (1A 类) ^j 替雷利珠单抗 (1A 类) ^k 阿替利珠单抗 (1A 类) ^l	
局部晚期 NSCLC 巩固治疗	同步化放疗后使用度伐利尤单抗 (1A 类) ^m		
辅助治疗			
新辅助治疗			

【注释】

- a 基于Ⅲ期 KEYNOTE-024 和 KEYNOTE-042 研究，FDA 和 NMPA 已批准帕博利珠单抗用于 PD-L1 TPS $\geq 50\%$ 或 $\geq 1\%$ 且 EGFR/ALK 阴性或未知的Ⅳ期 NSCLC 患者的一线治疗，故本指南予以 I 级推荐。具体见“无驱动基因突变的非鳞 NSCLC，注释 b”。
- b 基于Ⅲ期 KEYNOTE-407 研究，FDA 和 NMPA 均已批准帕博利珠单抗联合卡铂 / 紫杉醇（或白蛋白紫杉醇）作为Ⅳ期鳞状 NSCLC 的一线治疗，且不需考虑其 PD-L1 表达水平，故本指南将其作为 I 级推荐。在 KEYNOTE-407 研究中^[40]，帕博利珠单抗联合化疗组与单独化疗组相比，ORR 为 57.9% vs 38.4% ($P=0.0004$)，中位 PFS 为 6.4 个月 vs 4.8 个月 (HR 0.56; 95% CI 0.45~0.70; $P<0.001$)，中位 OS 分别为 15.9 个月 vs 11.3 个月 (HR 0.64; 95% CI 0.49~0.85; $P<0.001$)，同时，帕博利珠单抗联合化疗组与单独化疗组的 3 级以上 TRAE 发生率相似 (69.8% vs 68.2%)。
- c 基于Ⅲ期 RATIONALE 307 研究，NMPA 已批准替雷利珠单抗联合紫杉醇（或白蛋白紫杉醇）及卡铂用于局部晚期或转移性鳞状 NSCLC 的一线治疗，且不需要考虑 PD-L1 表达水平，故本指南将其作为 I 级推荐。在 RATIONALE 307 研究^[41, 42]中，替雷利珠单抗联合两种化疗方案，均较单纯化疗临床获益显著。替雷利珠单抗联合紫杉醇 / 卡铂组对比单纯化疗组的 ORR 为 72.5% vs 49.6%，中位 PFS 为 7.6 个月 vs 5.5 个月 (HR 0.524; 95% CI 0.370~0.742; $P=0.0001$)；替雷利珠单抗联合白蛋白紫杉醇 / 卡铂组对比单纯化疗组的 ORR 分别为 74.8% vs 49.6%，中位 PFS

分别为7.6个月 vs 5.5个月 (HR 0.478; 95% CI 0.336~0.679; $P<0.0001$)。安全性方面,替雷利珠单抗联合紫杉醇/卡铂组、联合白蛋白紫杉醇/卡铂组与单纯化疗组 ≥ 3 级 TRAE 发生率相似,分别为88.3%,86.4%和83.8%。生存质量分析(QLQ-C30及QLQ-LC13问卷评估)显示,替雷利珠单抗联合化疗治疗可显著改善包括咳嗽、呼吸困难、咯血在内的肺癌相关症状。

- d 基于Ⅲ期 IMpower110 研究, FDA 批准阿替利珠单抗用于 PD-L1 高表达(定义为肿瘤细胞 PD-L1 表达(TC) $\geq 50\%$ 或肿瘤浸润免疫细胞 PD-L1 表达(IC) $\geq 10\%$)且 EGFR/ALK 阴性的Ⅳ期 NSCLC 患者的一线治疗。阿替利珠单抗目前在国内已上市,但由于 NMPA 尚未批准该适应证,故本指南将其作为Ⅱ级推荐。具体见“无驱动基因突变的非鳞 NSCLC, 注释 f”。
- e 基于Ⅲ期 CameL-sq 研究, NMPA 已受理卡瑞利珠单抗联合紫杉醇和卡铂一线治疗局部晚期或转移性鳞状 NSCLC 的适应证申请,但尚未批准,故本指南将其作为Ⅱ级推荐。在 CameL-sq 研究^[43]中,与化疗组相比,卡瑞利珠单抗联合紫杉醇和卡铂组临床获益显著,ORR 为 64.8% vs 36.7% ($P<0.0001$),中位 PFS 为 8.5 vs 4.9 月 (HR 0.37, $P<0.0001$),中位 OS NR vs 14.5 个月 (HR 0.55, $P<0.0001$),ORR 为 64.8% vs 36.7% ($P<0.0001$),3 级及以上 TRAE 的发生率分别为 73.6% 和 71.9%。基于Ⅲ期 ORIENT-12 研究, NMPA 已受理信迪利单抗联合吉西他滨和铂类一线治疗晚期或转移性鳞状 NSCLC 的适应证申请,但尚未批准,故本指南将其作为Ⅱ级推荐。
- f 在 ORIENT-12 研究^[44]中,信迪利单抗联合组和对照组 IRRC 评估的中位 PFS 分别为 5.5 个月和 4.9 个月 (HR 0.536, 95% CI 0.422~0.681, $P<0.0001$),信迪利单抗联合化疗降低疾病进展

或死亡风险 46%，12 个月 PFS 分别为 22.3% vs 3.1%。OS 数据尚不成熟，信迪利单抗联合组观察到获益趋势（HR 0.567， $P=0.017$ ）。安全性方面，两组 3 级以上 TRAE 发生率为 86.6% vs 83.1%，3 级以上 irAE 为 6.1% vs 4.5%，AE 导致信迪利单抗或安慰剂停药的比例为 10.1% vs 8.4%。

- g 基于 III 期 CheckMate 227 研究 Part II，FDA 已批准纳武利尤单抗联合伊匹木单抗用于一线治疗 PD-L1 $\geq 1\%$ 且无 *EGFR* 及 *ALK* 突变的晚期 NSCLC，鉴于伊匹木单抗目前在国内未上市，且 NMPA 尚未批准该适应证，故本指南将其作为 III 级推荐。具体见“无驱动基因突变的非鳞 NSCLC，注释 j”。
- h 基于 III 期 CheckMate 9LA 研究，FDA 已批准纳武利尤单抗联合伊匹木单抗和两周化疗用于无 *EGFR* 及 *ALK* 突变晚期 NSCLC 的一线治疗，鉴于伊匹木单抗目前在国内未上市，且 NMPA 尚未批准该适应证，故本指南将其作为 III 级推荐。具体见“无驱动基因突变的非鳞 NSCLC，注释 k”。
- i 基于 III 期 CheckMate 078 研究，NMPA 已批准纳武利尤单抗用于 *EGFR/ALK* 阴性或未知的 IV 期 NSCLC 二线治疗，本指南予以 I 级推荐。具体见“无驱动基因突变的非鳞 NSCLC，注释 l”。
- j 基于 III 期 KEYNOTE-010 研究，FDA 已批准帕博利珠单抗作为 PD-L1 表达水平 $\geq 1\%$ 且 *EGFR/ALK* 阴性或未知的 IV 期 NSCLC 二线治疗，由于 NMPA 尚未批准该适应证，故本指南将其作为 II 级推荐。具体见“无驱动基因突变的非鳞 NSCLC，注释 m”。
- k 基于 III 期 OAK 研究，FDA 已批准阿替利珠单抗用于 *EGFR/ALK* 阴性或未知的 IV 期 NSCLC 的二线治疗，且不需检测 PD-L1 的表达水平。阿替利珠单抗国内已上市，但由于 NMPA 尚未批

准该适应证，故将其作为本指南Ⅱ级推荐。具体见“无驱动基因突变的非鳞 NSCLC，注释 n”。

- l 基于Ⅲ期 RATIONALE 303 研究，本指南Ⅱ级推荐用于 *EGFR/ALK* 阴性或未知的Ⅳ期 NSCLC 的二线治疗。具体见“无驱动基因突变的非鳞 NSCLC，注释 o”。
- m 基于Ⅲ期 PACIFIC 研究，FDA 和 NMPA 均已批准度伐利尤单抗作为不可切除的Ⅲ期 NSCLC 同步化疗后未进展的患者的巩固疗法，故将其作为本指南Ⅰ级推荐。具体见“无驱动基因突变的非鳞 NSCLC，注释 p”。

参考文献

- [1] MAZIERES J, DRILON A, LUSQUE A, et al. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. *Ann Oncol*, 2019, 30 (8): 1321-1328.
- [2] RECK M, RODRIGUEZ-ABREU D, ROBINSON AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2016, 375 (19): 1823-1833.
- [3] BRAHMER JR, RODRIGUEZ-ABREU D, ROBINSON AG, ET AL. KEYNOTE-0245-year OS update: first-line pembrolizumab vs platinum-based chemotherapy in patients with metastatic non-small cell lung cancer and PD-L1 tumor proportion score $\geq 50\%$. Slides presented at: European Society for Medical Oncology Annual Meeting, 2020.

- [4] TONY S K MOK, YI-LONG WU, IVETA KUDABA, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 2019, 393 (10183): 1819-1830.
- [5] GANDHI L, RODRIGUEZ-ABREU D, GADGEEL S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2018, 378 (22): 2078-2092.
- [6] Gadgeel S, Garassino MC, Esteban E, et al. KEYNOTE-189: OS Update and Progression After the Next Line of Therapy (PFS2) with Pembrolizumab plus Chemotherapy for Metastatic Nonsquamous NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology*, 14 (11), S1153-S1153.
- [7] ZHOU C, CHEN G, HUANG Y, et al. Camrelizumab plus carboplatin and pemetrexed versus chemotherapy alone in chemotherapy-naïve patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (CameL): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*, 2020: S2213-2600 (2220) 30365-30369.
- [8] YANG Y, WANG Z, FANG J, et al. Efficacy and safety of sintilimab plus pemetrexed and platinum as first-line treatment for locally advanced or metastatic nonsquamous NSCLC: a randomized, double-blind, phase 3 study (Oncology Program by InnovENT anti-PD-1-11). *J Thorac Oncol*, 2020, 15 (10): 1636-1646.
- [9] HERBST RS, GIACCONE G, DE MARINIS F, et al. Atezolizumab for first-line treatment of

- PD-L1-selected patients with NSCLC. *N Engl J Med*, 2020, 383 (14): 1328-1339.
- [10] SOCINSKI MA, JOTTE RM, CAPPUZZO F, et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med*, 2018, 378 (24): 2288-2301.
- [11] SOCINSKI MA, MOK TSK, NISHIO M, et al. IMpower150 final analysis: efficacy of atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) and chemotherapy in first-line (1L) metastatic nonsquamous (nsq) non-small cell lung cancer (NSCLC) across key subgroups. 2020 AACR, Abstract CT216.
- [12] JOTTE R, BATUS M, BERNICKER E, et al. IMpower150: exploratory efficacy analysis in patients (pts) with bulky disease. 2020 ASCO, Abstract e21637.
- [13] WEST H, CAPPUZZO F, RECK M, et al. IMpower150: A post hoc analysis of efficacy outcomes in patients with KRAS, STK11 and KEAP1 mutations. 2020 ESMO, 1265P.
- [14] WEST H, MCCLEOD M, HUSSEIN M, et al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2019, 20 (7): 924-937.
- [15] LU S, YU Y, YU X, et al. Tislelizumab + chemotherapy vs chemotherapy alone as first-line treatment for locally advanced/metastatic nonsquamous NSCLC. *Ann Oncol*, 2020, 31: S816.
- [16] LU S, YU Y, YU X, et al. RATIONALE 304: Tislelizumab + chemotherapy vs chemotherapy alone

as first-line treatment for locally advanced/metastatic nonsquamous NSCLC. 2020 CSCO, Oral presentation.

- [17] Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Nov 21; 381 (21): 2020-2031. doi: 10.1056/NEJMoa1910231. Epub 2019 Sep 28. PMID: 31562796.
- [18] PAZ-ARES L, CIULEANU T-E, COBO M, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2021, 22 (2): 198-211.
- [19] John T, Sakai H, Ikeda S, et al. First-line (1L) nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) plus chemotherapy (chemo) in Asian patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) from CheckMate 9LA. *Annals of Oncology*, 31, S847-S848.
- [20] WU YL, LU S, CHENG Y, et al. Nivolumab versus docetaxel in a predominantly chinese patient population with previously treated advanced NSCLC: CheckMate 078 randomized phase III clinical trial. *J Thorac Oncol*, 2019, 14 (5): 867-875.
- [21] WANG J, LS, ZHOU C, et al. 2-Year follow-up from CheckMate 078: nivolumab versus docetaxel in a predominantly Chinese patient population with previously treated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). 2019 CSCO, Oral presentation, Abstract 5225.
- [22] HERBST RS, BAAS P, KIM D-W, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously

- treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2016, 387 (10027): 1540-1550.
- [23] RITTMAYER A, BARLESI F, WATERKAMP D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 2017, 389 (10066): 255-265.
- [24] Mazieres J, Rittmeyer A, Gadgeel S, et al. Atezolizumab Versus Docetaxel in Pretreated Patients With NSCLC: Final Results From the Randomized Phase 2 POPLAR and Phase 3 OAK Clinical Trials. *Journal of Thoracic Oncology*, 16 (1), 140-150.
- [25] Huang DZ, Wang ZP, Yu XM, et al. A phase 3, open-label, multicenter, randomized study to investigate the efficacy and safety of tislelizumab, an anti-PD-1 antibody, versus docetaxel in patients with non-small cell lung cancer who have progressed on a prior platinum-containing regimen. *Journal of Clinical Oncology*, 36 (15), 160-168.
- [26] Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. PACIFIC Investigators. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017 Nov 16; 377 (20): 1919-1929. doi: 10.1056/NEJMoa1709937. Epub 2017 Sep 8. PMID: 28885881.
- [27] ANTONIA SJ, VILLEGAS A, DANIEL D, et al. Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. *N Engl J Med*, 2018, 379 (24): 2342-2350.
- [28] FAIVRE-FINN C, VICENTE D, KURATA T, et al. Four-year survival with durvalumab after chemo-

radiotherapy in Stage III NSCLC-an update from the PACIFIC trial. *J Thorac Oncol*, 2021 Jan 19; S1556-0864 (21) 00022-8.

- [29] FORDE PM, CHAFT JE, SMITH KN, et al. Neoadjuvant PD-1 blockade in resectable lung cancer. *N Engl J Med*, 2018, 378 (21): 1976-1986.
- [30] P. D, CARBONE, JAY M. LEE, et al. Clinical/biomarker data for neoadjuvant atezolizumab in resectable stage I B- III B NSCLC: Primary Analysis in the LCMC3 Study. 2020 WCLC OA06. 06.
- [31] CASCONE T WW, WEISSFERDT A, et al. Neoadjuvant nivolumab (N) or nivolumab plus ipilimumab (NI) for resectable non-small cell lung cancer (NSCLC): Clinical and correlative results from the NEOSTAR study. *J Clin Oncol*, 2019, 7 (suppl), abstr 8504.
- [32] PROVENCIO M, NADAL E, INSA A, et al. Phase II study of neo-adjuvant chemo/immuno-therapy for resectable stages III A non-small cell lung cancer-NADIM study-slbg. WCLC (OA0105) 2018.
- [33] LISBERG A, CUMMINGS A, GOLDMAN JW, et al. A phase II study of pembrolizumab in EGFR-mutant, PD-L1+, tyrosine kinase inhibitor naive patients with advanced NSCLC. *J Thorac Oncol*, 2018, 13 (8): 1138-1145.
- [34] AHN MJ, YANG J, YU H, et al. Osimertinib combined with durvalumab in EGFR-mutant non-small cell lung cancer: Results from the TATTON phase I b trial. *J Thorac Oncol*, 2016, 11 (suppl, abstr 1360).
- [35] GIBBONS DL, CHOW LQ, KIM DW, et al. Efficacy, safety and tolerability of MEDI4736 (durvalumab [D]), a human IgG1 anti-programmed cell death-ligand-1 (PD-L1) antibody, combined

with gefitinib (G): A phase I expansion in TKI-naive patients (pts) with EGFR mutant NSCLC. *J Thorac Oncol*, 2016, 11 (suppl, abstr 570).

- [36] LEE CK, MAN J, LORD S, et al. Checkpoint inhibitors in metastatic EGFR-mutated non-small cell lung cancer-a meta-analysis. *J Thorac Oncol*, 2017, 12 (2): 403-407.
- [37] GARASSINO MC, CHO BC, KIM JH, et al. Durvalumab as third-line or later treatment for advanced non-small-cell lung cancer (ATLANTIC): an open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*, 2018, 19 (4): 521-536.
- [38] RECK M, MOK TSK, NISHIO M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Respir Med*, 2019, 7 (5): 387-401.
- [39] Zhang J, Zhou C, Zhao Y, et al. A PII Study of Toripalimab, a PD-1 mAb, in Combination with Chemotherapy in EGFR plus Advanced NSCLC Patients Failed to Prior EGFR TKI Therapies. *Journal of Thoracic Oncology*, 14 (10), S292-S292.
- [40] PAZ-ARES L, LUFT A, VICENTE D, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2018, 379 (21): 2040-2051.
- [41] WANG J, YU X, LU S, et al. Phase III study of tislelizumab plus chemotherapy vs chemotherapy alone as first-line (1L) treatment for advanced squamous non-small cell lung cancer (sq NSCLC).

J Clin Oncol, 2020, 38: 15_suppl, 9554-9554.

- [42] WANG J, YU X, BARNES G, et al. Tislelizumab plus standard chemotherapy and health-related quality of life in patients with advanced squamous non-small cell lung cancer. 2020 CSCO.
- [43] ZHOU C, REN S, CHEN J, et al. Camrelizumab or placebo plus carboplatin and paclitaxel as first-line treatment for advanced squamous NSCLC (CameL-sq): A randomized, double-blind, multi-center, phase 3 trial. 2021 ELCC, Oral presentation, Abstract 960.
- [44] ZHOU C, WU L, FAN Y, et al. LBA56 ORIENT-12: Sintilimab plus gemcitabine and platinum (GP) as first-line (1L) treatment for locally advanced or metastatic squamous non-small-cell lung cancer (sqNSCLC). Ann Oncol, 2020, 31: S1186.

四、广泛期小细胞肺癌

治疗线数	I级推荐	II级推荐	III级推荐
一线治疗	阿替利珠单抗 + 依托泊苷 / 卡铂 (1A类) ^a	度伐利尤单抗 + 依托泊苷 / 卡铂 (1A类) ^b	
二线或三线以后治疗 ^{c, d}			

【注释】

- a 基于III期 IMpower133 研究，FDA 和 NMPA 均已批准对阿替利珠单抗联合依托泊苷和卡铂用于广泛期小细胞肺癌（small cell lung cancer, SCLC）的一线治疗，故本指南将其作为 I 级推荐。在 IMpower133 研究中^[1]，阿替利珠单抗组的中位 OS 比单纯化疗组延长 2 个月（12.3 个月 vs 10.3 个月；HR 0.70；95% CI 0.54-0.91； $P = 0.0069$ ）。1 年 OS 阿替利珠单抗组 51.7%，化疗组 38.2%。中位 PFS 阿替利珠单抗组较化疗组延长了 0.9 个月（5.2 个月 vs 4.3 个月；HR 0.77；95% CI 0.62-0.96； $P = 0.017$ ）；12 个月 PFS 率（12.6% vs 5.4%）更是提高了 1 倍以上。但两组患者的 ORR（60.2% vs 64.4%）和中位 DoR（4.2 个月 vs 3.9 个月）无显著差异。安全性方面，两组 TRAE 发生率类似（阿替利珠单抗组 94.9%，化疗组 92.3%）。
- b 基于 III 期 CASPIAN 研究，本指南将度伐利尤单抗 / 依托泊苷 / 卡铂用于广泛期 SCLC 的一线

治疗作为Ⅱ级推荐。2019年发表的期中分析结果显示^[2]，相较于单纯化疗组的OS（10.3个月），度伐利尤单抗联合化疗组的OS达到了13.0个月（HR 0.73， $P=0.0047$ ）。单纯化疗组的12个月，OS率为39.8%，而度伐利尤单抗联合化疗组为53.7%。单纯化疗组的ORR为57.6%，度伐利尤单抗联合化疗组为67.9%。另外，接受度伐利尤单抗联合化疗组和单纯化疗组18个月的两组患者存活的比例分别为33.9%和24.7%，度伐利尤单抗联合化疗方案的安全性和耐受性与药物已知的安全性特征一致。2020年ASCO年会上公布了CASPIAN研究更新随访的结果^[3]，同样显示度伐利尤单抗联合化疗OS更长（12.9个月 vs 10.5个月，HR 0.75， $P=0.0032$ ）；度伐利尤单抗联合化疗组24个月的OS为22.2%，而单纯化疗组仅为14.4%。

- c 基于KEYNOTE-158及KEYNOTE-028研究，FDA于2019年6月批准帕博利珠单抗用于治疗≥二线的晚期SCLC。两项研究^[4,5]的数据显示，接受过2次以上既往治疗，但疾病持续进展的患者接受了Keytruda的治疗。结果表明，帕博利珠单抗的ORR为19.3%，中位PFS为2.0个月，中位OS为7.7个月。随后，Ⅲ期临床研究KEYNOTE-604也得以开展，KEYNOTE-604旨在评估Keytruda联合化疗一线治疗广泛期小细胞肺癌（ES-SCLC）的安全性和有效性。然而研究结果显示，虽然与化疗相比，帕博利珠单抗联合化疗可以将疾病的进展或死亡风险降低25%（中位PFS 4.5个月 vs 4.3个月， $P=0.0023$ ），但是OS（中位OS 10.8个月 vs 9.7个月， $P=0.0164$ ）未能取得统计学意义的显著区别。
- d 类似的，此前基于I/II期CheckMate 032研究，FDA批准纳武利尤单抗用于治疗既往接受过含铂方案化疗以及至少一种其他方案化疗后疾病进展的转移性SCLC。在CheckMate 032研究

中^[6]纳武利尤单抗治疗组的 ORR 为 12%，疗效持续的中位时间 DoR 为 17.9 个月（95% CI 7.9~42.1）。然而之后的 CheckMate-331 与 CheckMate-451 两项大型 III 期临床相继失败，纳武利尤单抗单药与纳武利尤单抗与伊匹木单抗联合疗法都未能在 SCLC 适应证上展现出临床收益。因此，FDA 已撤回帕博利珠单抗和纳武利尤单抗在二线或三线治疗广泛期 SCLC 的适应证，故本指南不再将帕博利珠单抗和纳武利尤单抗在二线或三线治疗广泛期 SCLC 作为 III 级推荐。

参考文献

- [1] HORN L, MANSFIELD AS, SZCZESNA A, et al. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2018, 379 (23): 2220-2229.
- [2] PAZ-ARES L, DVORKIN M, CHEN Y, et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*, 2019, 394 (10212): 1929-1939.
- [3] PAZ-ARES L, Dvorkin M, CHEN Y, et al. Durvalumab ± tremelimumab + platinum-etoposide in first-line extensive-stage SCLC (ES-SCLC): Updated results from the phase III CASPIAN study. *J Clin Oncol*, 2020, 38 (suppl), abstr 9002.
- [4] CHUNG H, MARTIN J, KAO S, et al. Phase II KEYNOTE-158: Pembrolizumab in advanced small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2018, 36 (suppl), abstr 8506.

- [5] OTT PA, ELEZ E, HIRET S, et al. Pembrolizumab in patients with extensive-stage small-cell lung cancer: results from the phase I b KEYNOTE-028 study. *J Clin Oncol*, 2017, 35 (34): 3823-382.
- [6] READY N, FARAGO AF, DE BRAUD F, et al. Third-line nivolumab monotherapy in recurrent SCLC: CheckMate 032. *J Thorac Oncol*, 2019 (2), 14: 237-244.

五、胸膜间皮瘤

治疗线数	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
一线治疗 ^a	非上皮型：纳武利尤单抗 + 伊匹木单抗（1A 类） ^b	上皮型：纳武利尤单抗 + 伊匹木单抗（2A 类） ^b	度伐利尤单抗联合培美曲塞 + 顺铂（3 类） ^{c, d}
二线治疗			纳武利尤单抗（3 类） ^{e, f} 纳武利尤单抗 + 伊匹木单抗（3 类） ^g 度伐利尤单抗 + Tremelimumab（3 类） ^g

【注释】

- a 包括无法通过手术切除的上皮型恶性胸膜间皮瘤（malignant pleural mesothelioma, MPM）和非上皮型 MPM。
- b 基于 CheckMate 743 研究^[1]，FDA 批准纳武利尤单抗联合伊匹木单抗用于未经治疗、无法切除的 MPM。这项开放标签、多中心的随机 III 期试验，旨在评估纳武利尤单抗联合伊匹木单抗对比标准化疗（培美曲塞联合顺铂或卡铂）用于既往未经治疗的 MPM 患者的疗效。结果显示，纳武利尤单抗联合伊匹木单抗组中位 OS 达到 18.1 个月，而化疗组为 14.1 个月，死亡风险降

低 26% (HR 0.74; 95% CI 0.60~0.91; $P=0.002$); 亚组分析显示, PD-L1 TPS<1% 的人群应用纳武利尤单抗联合伊匹木单抗与化疗相当, 中位 OS 分别为 17.3 个月 vs 16.5 个月 (HR 0.94)。纳武利尤单抗联合伊匹木单抗在上皮型患者中位 OS 为 18.7 个月, 化疗组为 16.5 个月 (HR 0.86); 在非上皮型患者中位 OS 为 18.1 个月, 化疗组为 8.8 个月 (HR 0.46), 两年 OS 率提高了近 5 倍。在安全性方面, 纳武利尤单抗联合伊匹木单抗组整体 1~2 级 TRAE 发生率为 49%, 3~4 级 TRAE 发生率 30%; 化疗组整体 1~2 级 TRAE 发生率为 50%, 3~4 级 TRAE 发生率 32%。纳武利尤单抗联合伊匹木单抗组最常见的 TRAE (发生率 $\geq 15\%$) 是腹泻 (20%) 和瘙痒 (16%), 化疗组最常见 TRAE 是恶心 (36%)、贫血 (36%) 和中性粒细胞减少 (21%) 等。

- c DREAM 研究是一项 I/II 期单臂临床研究, 共纳入 54 例未经化疗的 MPM 患者, 给予培美曲塞 + 顺铂 + 度伐利尤单抗三药联合治疗, 6 个周期后以度伐利尤单抗维持, 初步结果显示 6 个月的 ORR 为 61%^[2]。
- d PrE0505 研究是一项培美曲塞 + 顺铂 + 度伐利尤单抗三药联合一线治疗不可切除的 MPM 的 II 期多中心研究^[3]。在预实验期间没有出现剂量限制性毒性。至 2020 ASCO 大会报告时, 中位 OS 期为 21.1 个月, 12 个月 OS 率为 70% (95% CI 56%~81%)。
- e MERIT 研究是一项纳武利尤单抗单药治疗经一到二线化疗后进展的 MPM 患者 II 期单臂、开放标签临床研究^[4], 研究观察到整体人群 ORR 为 29.4%, 其中 PD-L1<1% 患者 ORR 为 8.3%, PD-L1 $\geq 1\%$ 患者的 ORR 显著更高 (40%), 取得 ORR 的患者治疗时间更长。研究整体人群的中位 OS 为 17.3 个月 (11.5-NR), 其中 PD-L1 $\geq 1\%$ 患者相比 PD-L1<1% 患者显示出更长的

OS (17.3 个月 vs 11.6 个月)。

- f NivoMes 研究是一项评估纳武利尤单抗单药后线治疗 MPM 患者的 II 期单臂研究，在患者接受治疗 12 周时的 PR 率为 24%，DCR 为 47%^[5]。
- g MAPS-2 研究^[6]、NIBIT-Meso-1 研究^[7]和 INITIATE 研究^[8]均为在后线治疗 MPM 的 II 期研究。MAPS-2 研究旨在观察纳武利尤单抗 ± 伊匹木单抗治疗培美曲塞联合铂类化疗经治的不可切除的 MPM 患者；NIBIT-Meso-1 研究旨在观察度伐利尤单抗联合 Tremelimumab 治疗拒绝接受一线化疗或一线铂类化疗后进展的不可手术切除的 MPM 患者；INITIATE 研究旨在观察纳武利尤单抗联合伊匹木单抗治疗 ≥ 一线铂类治疗后疾病进展或复发的 MPM 患者。在 3 项研究中，双免疫联合治疗的 ORR 均为 28%，INITIATE 研究的最终中位 OS 结果尚未报告，其他两项研究的中位 OS 分别为 15.9 个月和 16.6 个月。

参考文献

- [1] WRIGHT K. FDA approves nivolumab plus ipilimumab for previously untreated unresectable malignant pleural mesothelioma. *Oncology (Williston Park)*, 2020, 34 (11): 502-503.
- [2] NOWAK AK, LESTERHUIS WJ, KOK PS, et al. Durvalumab with first-line chemotherapy in previously untreated malignant pleural mesothelioma (DREAM): a multicentre, single-arm, phase 2 trial with a safety run-in. *Lancet Oncol*, 2020, 21 (9): 1213-1223.

- [3] Clinicaltrials. gov. NCT02899195. Accessed March 19, 2020.
- [4] OKADA M, KIJIMA T, AOE K, et al. Clinical efficacy and safety of nivolumab: results of a multicenter, open-label, single-arm, Japanese phase II study in malignant pleural mesothelioma (MERIT). *Clin Cancer Res*, 2019, 25 (18): 5485-5492.
- [5] QUISPÉL-JANSSEN J, VAN DER NOORT V, DE VRIES JF, et al. Programmed death 1 blockade with nivolumab in patients with recurrent malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol*, 2018, 13 (10): 1569-1576.
- [6] SCHERPEREEL A, MAZIERES J, GREILLIER L, et al. Nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in patients with relapsed malignant pleural mesothelioma (IFCT-1501 MAPS2): a multicentre, open-label, randomised, non-comparative, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2019, 20 (2): 239-253.
- [7] CALABRÒ L, MORRA A, GIANNARELLI D, et al. Tremelimumab combined with durvalumab in patients with mesothelioma (NIBIT-MESO-1): an open-label, non-randomised, phase 2 study. *Lancet Respir Med*, 2018, 6 (6): 451-460.
- [8] DISSELHORST MJ, QUISPÉL-JANSSEN J, LALEZARI F, et al. Ipilimumab and nivolumab in the treatment of recurrent malignant pleural mesothelioma (INITIATE): results of a prospective, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Respir Med*, 2019, 7 (3): 260-270.

六、乳腺癌

治疗线数	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
一线治疗		PS 0-1 分、PD-L1 (IC \geq 1%, SP142) 的不可手术的局部晚期 / 转移性三阴性乳腺癌 ^a : 阿替利珠单抗 + 白蛋白紫杉醇 (1A 类) ^b PS 0-1 分、PD-L1 (CPS>10, 22C3) 的晚期三阴性乳腺癌: 帕博利珠单抗 + 化疗 (1 类) ^c	
二线治疗或三线以后治疗 ^{d, e, f, g}			
新辅助治疗、辅助治疗			PS 0-1 分的三阴性乳腺癌, 手术前 4 个周期帕博利珠单抗 + 紫杉醇 + 卡铂序贯 4 个周期 帕博利珠单抗 + 多柔比星 / 表柔比星 + 环磷酰胺新辅助治疗, 手术后 9 个周期帕博利珠单抗辅助治疗 (2A 类) ^h PS 0-1 分的 TNBC, 手术前 6 次阿替利珠单抗 (每 2 周 1 次) + 12 次白蛋白紫杉醇 (每周 1 次) 序贯 4 个周期阿替利珠单抗 + 多柔比星 + 环磷酰胺 (每 2 周 1 次) 新辅助治疗, 手术后 11 个周期阿替利珠单抗辅助治疗 (每 3 周 1 次) (2A 类) ⁱ

【注释】

- a 三阴性乳腺癌 (triple negative breast cancer, TNBC) 主要是指雌激素受体、孕激素受体表达阴性, 缺乏人 HER2 过表达或基因扩增的乳腺癌, 占全部乳腺癌的 15%~20%。TNBC 组织学分级高, 侵袭力强, 进展快, 易远处转移, 不能从内分泌治疗及抗 HER2 治疗中获益, 因此晚期 TNBC 预后差, 中位 OS 只有 8~13 个月^[1]。研究表明, 与非 TNBC 相比, TNBC 的组织标本中肿瘤浸润淋巴细胞 (tumor infiltrating lymphocytes, TILs)^[2] 和 PD-L1 蛋白、mRNA^[3] 均高表达, 且 PD-L1 表达与 TILs 存在相关性^[4], 因此, TNBC 可能是 ICIs 治疗的潜在受益人群。
- b III 期 IMpassion130 研究显示, 902 名不可手术的局部晚期 / 转移性 TNBC 初治患者按 1:1 比例随机分配到试验组或对照组, 试验组为阿替利珠单抗 + 白蛋白紫杉醇, 对照组为安慰剂 + 白蛋白紫杉醇。阿替利珠单抗联合白蛋白紫杉醇组中位 PFS 为 7.2 个月, 对照组 5.5 个月 (HR 0.80, 95% CI 0.69~0.92; $P=0.0025$)。阿替利珠单抗 + 白蛋白紫杉醇组中位 OS 为 21.0 个月, 对照组为 18.7 个月 (HR 0.87; 95% CI 0.75~1.02; $P=0.077$); PD-L1 阳性患者阿替利珠单抗 + 白蛋白紫杉醇组中位 PFS 为 7.5 个月, 对照组为 5.0 月 (HR 0.62; 95% CI 0.49~0.78; $P<0.0001$)。PD-L1 阳性患者阿替利珠单抗 + 白蛋白紫杉醇组中位 OS 为 25.4 个月, 对照组为 17.9 个月 (HR 0.67; 95% CI 0.53~0.86)。该研究已经得到 FDA 批准并进入美国国立综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 指南作为 I 类推荐, 虽然尚未获得 NMPA 批准, 鉴于阿替利珠单抗在中国已获得广泛期 SCLC 和晚期肝细胞

癌（hepatocellular carcinoma, HCC）等适应证，因此本指南将其作为Ⅱ级推荐1类证据。其中PD-L1阳性定义为肿瘤浸润免疫细胞PD-L1 $\geq 1\%$ （SP142）^[5]。虽然随后的IMpassion131研究用紫杉醇替换白蛋白紫杉醇，得出了与IMpassion130研究相反的结论，但本指南仍然建议遵循NCCN指南。

- c Ⅲ期KEYNOTE-355研究对847例复发或者转移性TNBC初治患者按2:1给予帕博利珠单抗+化疗或者安慰剂+化疗（化疗方案包括白蛋白紫杉醇、紫杉醇或吉西他滨+卡铂）治疗^[6]，结果显示，PD-L1 CPS ≥ 10 患者，帕博利珠单抗+化疗组PFS为9.7个月，安慰剂+化疗组为5.6个月（HR 0.65，95% CI 0.49~0.86， $P=0.0012$ ）；PD-L1 CPS ≥ 1 患者，帕博利珠单抗+化疗组PFS为7.6个月，安慰剂+化疗组为5.6个月（HR 0.74，95% CI 0.61~0.90， $P=0.0014$ ）；ITT患者帕博利珠单抗+化疗组PFS为7.5个月，安慰剂+化疗组为5.6个月（HR 0.82，95% CI 0.69~0.97）；OS尚未成熟； ≥ 3 级TRAE：帕博利珠单抗+化疗组为68%，安慰剂+化疗组为67%。该研究已经得到FDA批准并进入NCCN指南作为Ⅰ类推荐，虽然尚未获得NMPA批准，但鉴于帕博利珠单抗在中国已获得晚期NSCLC一线治疗等适应证，因此本指南将其作为Ⅱ级推荐1类证据。
- d 2019年ESMO年会报道的Ⅱ期KATE2研究显示，既往接受紫杉醇和曲妥珠单抗治疗失败的HER2阳性晚期乳腺癌患者，试验组给予T-DM1+阿替利珠单抗，对照组给予T-DM1+安慰剂，结果显示，试验组中位PFS为8.2个月，对照组的中位PFS为6.8个月（HR 0.82，95% CI 0.55~1.23， $P=0.3332$ ），两组无统计学差异。但是在PD-L1阳性亚组分析中，T-DM1+阿替利

珠单抗组的中位 PFS 为 8.6 个月，对照组中位 PFS 为 4.1 个月 (HR 0.60, 95% CI 0.32~1.11)，联合治疗显著延长患者 PFS；实验组的 1 年 OS 率为 94.3%，对照组的 1 年 OS 率为 87.9% (HR 0.55, 95% CI 0.22~1.38)^[7]。

- e 在 II 期 TONIC 研究中^[8]，67 例转移性 TNBC 患者被分为 5 组：①纳武利尤单抗治疗；②放射 (3×8Gy) 诱导治疗后纳武利尤单抗治疗；③环磷酰胺口服 50mg qd.，连续 2 周，诱导治疗后纳武利尤单抗治疗；④顺铂 40mg/m²，1 次/周，连续 2 周，诱导治疗后纳武利尤单抗治疗；⑤多西他赛 15mg，1 次/周，连续 2 周诱导治疗后用纳武利尤单抗单药治疗。所有患者 ORR 为 20%，顺铂诱导组 23%，多西他赛诱导组 35%。研究整体 ORR 为 66% (CR 3%，PR 17%)，各治疗组 ORR 分别为 17% (无诱导)、8% (放疗诱导)、8% (环磷酰胺诱导)、23% (顺铂诱导) 和 35% (多西他赛诱导)。产生应答患者的一年 OS 率为 85%，整体人群中位 PFS 为 1.9 个月，中位应答持续时间为 9 个月。诱导治疗相关不良事件发生率为 28% (任意级别) 和 3% (3 级)，3~5 级 irAE 发生率为 19%。
- f 在 2018 年 ASCO 报道 II 期 TOPACIO/KEYNOTE-162 研究中^[9]，PARP 抑制剂 Niraparib 联合帕博利珠单抗治疗最多接受过 2 线治疗的晚期或转移性 TNBC 患者 (不包括辅助或新辅助治疗)，ORR 为 21%，DCR 为 49%，其中 CR 5 例 (10.7%)，PR 5 例 (12%)，SD 13 例 (27.7%)，PD 23 例 (51%)。其中有 15 例可评估患者 BRCA 基因突变，ORR 为 47%，DCR 为 80%，中位 PFS 为 8.3 个月。有 27 例可评估患者 BRCA 基因为野生型，ORR 为 11%，DCR 为 33%，中位 PFS 为 2.1 个月。

- g 在 Ib~ II 期 PANACEA/KEYNOTE-014 研究中, 对 HER2 阳性、既往接受过曲妥珠单抗、帕妥珠单抗、TDM-1 等抗 HER2 治疗耐药的转移性乳腺癌患者, 给予帕博利珠单抗 + 曲妥珠单抗治疗, 在 PD-L1 阳性患者中达到了主要终点 (ORR 为 15%, DCR 为 25%), 在 PD-L1 阴性患者中没有观察到患者缓解。OS 尚未成熟。3~5 级 TRAE 发生率为 29%^[10]。
- h 在 2019 年 ESMO 报道 III 期 KEYNOTE-522 研究中^[11], 1 174 例 TNBC 患者按 2:1 比例入组, 实验组手术前给予 4 个周期紫杉醇 + 卡铂 + 帕博利珠单抗序贯 4 个周期多柔比星 / 表柔比星 + 环磷酰胺 + 帕博利珠单抗新辅助治疗, 手术后给予 9 个周期帕博利珠单抗辅助治疗, 对照组手术前给予 4 个周期紫杉醇 + 卡铂 + 安慰剂序贯 4 个周期多柔比星 / 表柔比星 + 环磷酰胺 + 安慰剂, 手术后给予 9 个周期安慰剂辅助治疗, 主要终点是 pCR 和无事件生存 (event-free survival, EFS)。分析帕博利珠单抗联合化疗组 pCR 率为 64.8%, 对照组为 51.2% ($P=0.00055$), 其中 PD-L1 阳性患者 pCR 率提高 14.0% (68.9% vs 54.9%), PD-L1 阴性患者 pCR 率提高 18.3% (45.3% vs 30.3%)。IA2 分析 18 个月 EFS 实验组为 91.3%, 对照组为 85.3%, 3~5 级 AE 发生率实验组为 76.8%, 对照组为 72.2%。该研究尚未进入 NCCN 指南, 尚未获得 FDA 和 NMPA 批准, 因此本指南将其作为 III 级推荐 2A 类证据。
- i 在 III 期 IMpassion031 临床研究中, 333 例 TNBC 患者按 1:1 比例入组, 试验组手术前给予 6 个周期阿替利珠单抗 840mg (每 2 周 1 次) + 12 个周期白蛋白紫杉醇 125mg/m² (每周 1 次), 序贯 4 个周期阿替利珠单抗 840mg + 多柔比星 (60mg/m²) + 环磷酰胺 (600mg/m²) (每 2 周 1 次) 新辅助治疗, 手术后给予 11 个周期阿替利珠单抗 1 200mg (每 3 周 1 次) 辅助治疗, 对

照组给予 6 个周期安慰剂（每 2 周 1 次）+12 个周期白蛋白紫杉醇 $125\text{mg}/\text{m}^2$ （每周 1 次），序贯 4 个周期安慰剂 + 多柔比星（ $60\text{mg}/\text{m}^2$ ）+ 环磷酰胺（ $600\text{mg}/\text{m}^2$ ）（每 2 周 1 次）新辅助治疗，手术后观察至 1 年。主要终点是 ITT 或 PD-L1 阳性（ $\text{IC} \geq 1\%$ ）患者的 pCR。ITT 中的阿替利珠单抗 + 化疗组 pCR 为 57.6%，安慰剂 + 化疗组为 41.1%，PD-L1 阳性患者阿替利珠单抗 + 化疗组 pCR 为 68.8%，安慰剂 + 化疗组为 49.3%，PD-L1 阴性患者阿替利珠单抗 + 化疗组 pCR 为 47.7%，安慰剂 + 化疗组为 34.4%。阿替利珠单抗 + 化疗组 ≥ 3 级 TRAE 为 63%，安慰剂 + 化疗组为 60%^[12]。该研究尚未进入 NCCN 指南，尚未获得 FDA 和 NMPA 批准，因此本指南将其作为 III 级推荐 2A 类证据。

参考文献

- [1] DEN BROK WD, SPEERS CH, GONDARA L, et al. Survival with metastatic breast cancer based on initial presentation, de novo versus relapsed. *Breast Cancer Res Treat*, 2017, 161 (3): 549-556.
- [2] LOI S, SIRTAINÉ N, PIETTE F, et al. Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes in a phase III randomized adjuvant breast cancer trial in node-positive breast cancer comparing the addition of docetaxel to doxorubicin with doxorubicin-based chemotherapy: BIG 02-98. *J Clin Oncol*, 2013, 31 (7): 860-867.

- [3] SABATIER R, FINETTI P, CERVERA N, et al. A gene expression signature identifies two prognostic subgroups of basal breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, 126 (2): 407-420.
- [4] ALI HR, GLONT SE, BLOWS FM, et al. PD-L1 protein expression in breast cancer is rare, enriched in basal-like tumours and associated with infiltrating lymphocytes. *Ann Oncol*, 2015, 26 (7): 1488-1493.
- [5] SCHMID P, ADAMS S, RUGO HS, et al. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*, 2018, 379 (22): 2108-2121.
- [6] JAVIER CS, DAVID WC, HOPE SR, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet*, 2020; 396 (10265): 1817-1828.
- [7] LEISHA AE, FRANCISCO E, MARK B, et al. Overall survival in KATE2: a phase 2 study of PD-L1 inhibitor atezolizumab + trastuzumab emtansine (T-DM1) vs placebo + T-DM1 in previously treated HER2-positive advanced breast cancer. *ESMO 2019*.
- [8] VOORWERK L, SLAGTER M, HORLINGS HM, et al. Immune induction strategies in metastatic triple-negative breast cancer to enhance the sensitivity to PD-1 blockade: the TONIC trial. *Nat Med*, 2019, 25 (6): 920-928.
- [9] SHAVETA V, SARA MT, LEE S, et al. Open-label clinical trial of niraparib combined with pembrolizumab in advanced triple-negative breast cancer.

zumab for treatment of advanced or metastatic triple-negative breast cancer. *JAMA Oncol*, 2019; 5 (8): 1132-1140.

- [10] SHERENE L, ANITA G, ANDREA G, et al. Pembrolizumab plus trastuzumab in trastuzumab-resistant, advanced, HER2-positive breast cancer (PANACEA): a single-arm, multicentre, phase 1b-2 trial. *Lancet Oncol*, 2019; 20 (3): 371-382.
- [11] PETER S, JAVIER C, PUSZTAI L, et al. Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*, 2020; 382 (9): 810-821.
- [12] ELIZABETH AM, HONG Z, CARLOS HB, et al. Neoadjuvant Atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy versus placebo and chemotherapy in patients with early-stage triple-negative breast cancer (IMpassion031): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*, 2020; 396 (10257): 1090-1100.

七、晚期胃癌

治疗线数	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
一线治疗	纳武利尤单抗联合化疗 (1A 类, PD-L1 CPS \geq 5) ^a	帕博利珠单抗 (2A 类, MSI-H) ^b	帕博利珠单抗 (1B 类, HER2 阴性, PD-L1 CPS \geq 1) ^c
二线治疗 ^d		帕博利珠单抗 (2A 类, MSI-H) ^b	
三线或后线 治疗 ^e	纳武利尤单抗 (1A 类) ^f	帕博利珠单抗 (1B 类, PD-L1 CPS \geq 1) ^g	

【注释】

- a CheckMate 649 研究^[1] 是一项 III 期随机、多中心、开放标签的临床研究，旨在评估与化疗（FOLFOX 或 XELOX）相比，纳武利尤单抗联合化疗或纳武利尤单抗联合伊匹木单抗用于治疗既往未接受过治疗的 HER2 阴性、晚期或转移性胃癌、胃食管连接部癌或食管腺癌患者的疗效。主要终点为 PD-L1 表达阳性即 CPS \geq 5 人群的 OS 和 PFS。研究结果显示：在 PD-L1 表达阳性即 CPS \geq 5 的患者中，纳武利尤单抗联合化疗组和对照单独化疗组的中位 OS 分别为 14.4 个月和 11.1 个月（HR 0.71；98.4% CI 0.59~0.86； $P < 0.0001$ ），显著降低 29% 的死亡风险；中位 PFS 分别为 7.7 个月和 6.0 个月（HR 0.68；98% CI 0.56~0.81； $P < 0.0001$ ），显著降低 32%

的疾病进展或死亡风险，PFS 和 OS 均达到预设的统计学意义的改善。ATTRACTION-4 研究^[2]是一项随机、多中心、II / III 期研究，在日本、韩国和中国台湾开展，针对 HER2 阴性、晚期或复发性胃 / 食管胃结合部癌患者评估纳武利尤单抗联合化疗（SOX 或 XELOX）对比化疗作为一线治疗的疗效和安全性。主要共同终点为中心评估的 PFS 和 OS。与化疗组相比，纳武利尤单抗 + 化疗组的 PFS 显著改善（HR 0.68；98.51% CI 0.51~0.90； $P=0.0007$ ；中位 PFS，10.5 个月 vs 8.3 个月），在 OS 的最终主要分析中，中位随访期为 26.6 个月，无统计学显著差异（HR 0.90；95% CI 0.75~1.08； $P=0.257$ ；中位 OS，17.5 vs 17.2 个月）。基于 CheckMate 649 和 ATTRACTION-4 研究结果，本指南认为化疗（FOLFOX/XELOX/SOX）联合纳武利尤单抗为 1A 类证据，并给予 I 级推荐。

- b 在 2019 年 ESMO 年会上，一项对 KEYNOTE-062 研究中 dMMR/MSI-H 患者回顾性分析^[3]发现，MSI-H 胃癌化疗疗效差，帕博利珠单抗和帕博利珠单抗联合化疗有相似的 ORR（57.1% vs 64.7%）和 OS [NR（10.7~NR）；NR（3.6~NR）]。基于帕博利珠单抗在不限瘤种、有 dMMR/MSI-H 实体瘤中的适应证，以及在该研究中的回顾性数据，本指南推荐 MSI-H 的晚期胃癌一线和二线（既往未使用过 PD-1 单抗）使用帕博利珠单抗，2A 类证据，II 级推荐。
- c KEYNOTE-062 研究^[4]表明，帕博利珠单抗或化疗能够给 PD-L1 CPS ≥ 1 胃癌或胃食管交界处癌患者带来 OS 获益，帕博利珠单抗对比化疗显示非劣效，达到研究终点；但帕博利珠单抗联合化疗对比化疗，PD-L1 CPS ≥ 1 或 CPS ≥ 10 患者 PFS 和 OS 并无显著性差异，未达到临床研究终点，因此，不推荐在晚期胃癌的一线治疗中采用帕博利珠单抗联合化疗。在 PD-

L1 CPS ≥ 1 的患者中，帕博利珠单抗组对比化疗组的中位 OS 分别为 10.6 个月 vs 11.1 个月 (HR 0.91; 95% CI 0.69~1.18; $P=0.162$)，研究达到既定的非劣效性条件 (HR 1.2)。亚组分析显示，各个亚组中，帕博利珠单抗组均非劣效于化疗组，达成了该研究的主要终点，但由于其为非劣效性终点，结合我国基本国策和经济水平，在我国临床应用过程中尚须充分考虑药物经济学等因素，同时现有研究对胃癌应用 ICIs 后的超进展机制、高危人群等尚缺乏充分数据，故本指南仅将其列为 III 级推荐。进一步分析 PD-L1 CPS ≥ 10 的患者中，帕博利珠单抗组显著优于化疗组，HR 0.69 (0.49~0.97)，但由于该组人群并非为研究预设主要研究终点，尽管显示优越性，尚不能单独进行推荐。

- d KEYNOTE-061 研究^[5]结果显示帕博利珠单抗与紫杉醇化疗相比，帕博利珠单抗二线治疗未显著改善 PD-L1 CPS ≥ 1 患者的 OS。该研究纳入 395 例 PD-L1 表达 CPS ≥ 1 的患者，随机分为帕博利珠单抗组 (n=196) 和化疗组 (n=199)。帕博利珠单抗组较化疗组提高了不足 1 个月的 OS (9.1 个月 vs 8.3 个月，HR 0.82; $P=0.042$)，其中帕博利珠单抗组和化疗组的 12 个月 OS 率为 39.8% 和 27.1%，18 个月为 25.7% 和 14.8%。两组治疗之间的 PFS 和 ORR 无显著差异。
- e 免疫靶向疗效相关标记物指导胃癌患者优势人群选择尚存争议。一项临床研究纳入包含胃癌在内的 11 种常规治疗失败的 dMMR/MSI-H 恶性肿瘤，接受帕博利珠单抗治疗，ORR 为 53%，CR 率为 21%，因此公认 dMMR/MSI-H 胃癌患者为接受免疫治疗的获益人群^[6]，FDA 亦批准了不限瘤种的 dMMR/MSI-H 一线治疗失败后的帕博利珠单抗适应证。另外，初步显示 EB 病毒 (Epstein-Barr virus, EBV) 阳性，PD-L1 CPS、TMB 可能与免疫治疗获益相关^[7, 8]。Kim

等发表一项前瞻Ⅱ期单臂临床研究结果^[7]旨在探索对免疫治疗敏感的晚期胃癌患者的分子特征。纳入 61 名至少一线化疗后进展的转移或复发的胃或胃食管交界处腺癌患者，予帕博利珠单抗治疗。结果显示，7 名 MSI-H 患者和 6 名 EBV 阳性患者 ORR 分别为 87.5% 和 100%。但中国人群的两项观察性研究显示，EBV 阳性胃癌患者接受 ICIs 部分有效^[9, 10]，因此 EBV 感染是否是关键性标志物尚需在前瞻性研究中进行验证。但 PD-L1 表达 CPS 评分的疗效相关界值在胃癌的临床研究中尚未获得明确、统一的结论。在卡瑞利珠单抗治疗 30 例胃食管结合部和胃癌的Ⅰ期临床研究中^[11]，有效率 23.3%；TMB 高者有效率更高，基线乳酸脱氢酶高者预后更差。在特瑞普利单抗用于标准治疗失败的晚期胃癌队列中^[12]，共入组 58 例患者，有效率 12.1%；高 TMB 患者的有效率（33.3% vs 7.1%）及 OS 时间（14.6 个月 vs 4.0 个月）均明显优于低 TMB 患者。KEYNOTE-061 研究同时显示组织 TMB 高者接受帕博利珠单抗较紫杉醇化疗 ORR、PFS 及 OS 均明显为优；在特瑞普利单抗治疗难治性胃癌的中国Ⅱ期研究纳入 58 例患者，也显示高 TMB 患者（ $\geq 12\text{ muts/Mb}$ ）的 ORR（33.3% vs 7.1%， $P=0.017$ ）及 OS（14.6 个月 vs 4.0 个月， $P=0.038$ ）均明显优于低 TMB 患者（ 12 muts/Mb ）。免疫治疗在胃癌中总体有效率欠佳，故仍需进一步探索获益人群。

- f 基于 ATTRACTION-02 研究^[13]，日本等批准了纳武利尤单抗三线治疗复发或转移性胃或胃食管结合部腺癌。在该研究中，共计入组了 493 例患者，纳武利尤单抗与安慰剂相比，患者死亡风险显著降低 37%，两组 1 年 OS 率分别为 26.2% 和 10.9%。纳武利尤单抗组与安慰剂组患者的中位 OS 时间分别为 5.26 个月和 4.14 个月；第 24 个月时 OS 率为 10.6% 和 3.2%。纳武利

尤单抗组患者的 OS 显著优于安慰剂组治疗的患者 (HR 0.62, 95% CI 0.51~0.76; $P < 0.0001$)。NMPA 已在晚期胃癌三线适应证, 故本指南将其作为 I 级推荐。

- g 基于 KEYNOTE-059 队列 1 研究^[14], FDA 批准帕博利珠单抗三线治疗 PD-L1 表达 $\geq 1\%$ 的复发或转移性胃或胃食管结合部腺癌。在 KEYNOTE-059 研究中, 入组了 259 例患者, ORR 为 11.6% (95% CI 8.0~16.1), 中位 DoR 是 8.4 个月 (范围: 1.6+~17.3+); 在 PD-L1 阳性的患者中, ORR 为 15.5% (95% CI 10.1~22.4), 中位 DoR 为 16.3 个月 (范围: 1.6+~17.3+)。由于 NMPA 尚未批准该适应证, 且该研究为单臂开放 II 期研究, 入组患者多为欧美人群, 故本指南将其作为 II 级推荐。

参考文献

- [1] MOEHLER M, SHITARA K, GARRIDO M, et al. Nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy as first-line treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer/esophageal adenocarcinoma: first results of the CheckMate 649 study. 2020, ESMO, LBA6.
- [2] BOKU N, RYU MH, OH DY, et al. Nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with previously untreated advanced or recurrent gastric/gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer: ATTRACTION-4 (ONO-4538-37) study. 2020, ESMO, LBA7.
- [3] SHITARA K, CUTSEM EV, BANG YJ, et al. Pembrolizumab with or without chemotherapy vs che-

- motherapy in patients with advanced G/GEJ cancer (GC) including outcomes according to Microsatellite Instability-High (MSI-H) status in KEYNOTE-062. 2019, ESMO, Abstract 6259.
- [4] TABERNEIRO J, CUTSEM EV, BANG YJ, et al. Pembrolizumab with or without chemotherapy versus chemotherapy for advanced gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma: the phase 3 KEYNOTE-062 study. 2019, ASCO, Abstract LBA4007.
- [5] SHITARA K, LU M, BANG YJ, et al. Pembolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 2018, 392 (10142): 123-133.
- [6] LE DT, DURHAM JN, SMITH KN, et al. Mismatch-repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*, 2017, 357 (6349): 409-413.
- [7] KIM ST, CRISTESCU R, BASS AJ, et al. Comprehensive molecular characterization of clinical responses to PD-1 inhibition in metastatic gastric cancer. *Nat Med*, 2018, 24 (9): 1449-1458.
- [8] MISHIMA S, KAWAZOE A, NAKAMURA Y, et al. Clinicopathological and molecular features of responders to nivolumab for patients with advanced gastric cancer. *J Immunother Cancer*, 2019, 7 (1): 24.
- [9] XIE T, LIU Y, ZHANG Z, et al. Positive status of Epstein-Barr virus as a biomarker for gastric cancer immunotherapy: a prospective observational study. *J Immunother*, 2020, 43 (4): 139-144.
- [10] QIU MZ, HE CY, YANG DJ, et al. Observational cohort study of clinical outcome in Epstein-Barr virus associated gastric cancer patients. *Ther Adv Med Oncol*, 2020, 12: 1758835920937434.

- [11] HUANG J, MO H, ZHANG W, et al. Promising efficacy of SHR-1210, a novel anti-programmed cell death 1 antibody, in patients with advanced gastric and gastroesophageal junction cancer in China. *Cancer*, 2019, 125 (5): 742-749.
- [12] WANG F, WEI XL, WANG FH, et al. Safety, efficacy and tumor mutational burden as a biomarker of overall survival benefit in chemo-refractory gastric cancer treated with toripalimab, a PD1 antibody in phase I b/ II clinical trial NCT02915432. *Ann Oncol*, 2019, 30 (9): 1479-1486.
- [13] KANG YK, BOKU N, SATOH T, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastrooesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 2017, 390 (10111): 2461-2471.
- [14] FUCHS CS, DOI T, JANG RW, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in patients with previously treated advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: phase 2 clinical KEYNOTE-059 trial. *JAMA Oncol*, 2018, 4 (5): e180013.

八、中晚期肝细胞癌

【概述】

中晚期肝细胞癌是指肿瘤直径≥5cm，或肿瘤侵犯门静脉、肝静脉、胆管、膈肌、邻近器官、远处转移等。中晚期肝细胞癌的治疗目标是延长生存期、提高生活质量。目前尚无根治性治疗方法，治疗以系统治疗为主，包括靶向治疗、免疫治疗、化疗、放疗、介入治疗等。治疗应根据患者的具体情况制定个体化治疗方案。

中晚期 HCC 免疫治疗一线策略选择^{a, b}

分层	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
肝功能 Child-Pugh A 级或较好的 B 级 (≤ 7 分); HBV DNA <500 IU/ml; PS 0-1	阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗 (1A 类) ^c	信迪利单抗联合 IBI305 (贝伐珠单抗类似物) (1A 类) ^d 卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼 (2A 类) ^e	仑伐替尼联合帕博利珠单抗或纳武利尤单抗 (2B 类) ^{f, g} 奥沙利铂为主的系统化疗联合卡瑞利珠单抗 (2B 类) ^h

【注释】

- 迄今为止，晚期 HCC 的治疗效果有了明显的进步，但是仍然不尽如人意，应该鼓励患者积极参加新药临床试验。
- 卡博替尼联合阿替利珠单抗对比索拉非尼或卡博替尼的全球多中心、随机、开放的 III 期研究 (COSMIC-312 研究)，以及度伐利尤单抗联合 Tremelimumab 对比度伐利尤单抗或索拉非尼的

Ⅲ期研究（HIMALAYA 研究）等，都正在紧锣密鼓地开展之中。

- c. IMbravel150 研究是一项随机对照、开放标签的国际多中心Ⅲ期临床研究^[1]，共纳入 501 例既往未接受过系统性治疗的不可切除的 HCC 患者，按照 2:1 的比例随机接受阿替利珠单抗和贝伐珠单抗联合治疗或索拉非尼治疗。试验组在每 21 天 1 个周期的第 1 天给予阿替利珠单抗 1200mg 和贝伐珠单抗 15mg/kg；对照组口服给予索拉非尼，400mg b.i.d。患者接受治疗直至出现不可接受的毒性或研究者确定无临床获益。该研究的共同主要终点为独立审查机构（IRF）根据实体瘤的疗效评价标准（response evaluation criteria in solid tumors, RECIST）v1.1 评估的 OS 和 PFS；次要疗效终点包括根据 RECIST v1.1 [研究者评估（INV）和 IRF] 和 HCC mRECIST（IRF）分别评估的 ORR、至疾病进展的时间（time to progression, TTP）、DoR、患者报告结局和安全性。2019 年 ESMO-Asia 会议上 Ann-Lii Cheng 报告了第一次中期分析结果，OS 和 PFS 均达到预设的统计学界值。阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗组 mOS 尚未达到，索拉非尼组 mOS 为 13.2 个月（10.4, NE），联合组可使死亡风险降低 42%（HR 0.58；95% CI 0.42~0.79； $P=0.0006$ ）；联合组的 mPFS 为 6.8 个月，索拉非尼组为 4.3 个月，疾病进展风险降低 41%（HR 0.59；95% CI 0.47~0.76； $P<0.0001$ ）。联合组 ORR（RECIST v1.1-IRF）达到 27%，其中 CR 18 例（6%），PR 71 例（22%）；索拉非尼组 ORR 为 12%，其中 CR 0 例（0%），PR 19 例（12%）。此外，联合疗法还能延缓患者报告生活质量发生恶化的时间（TTD：11.2 个月 vs 3.6 个月；HR 0.63；95% CI 0.46~0.85）。在安全性结果方面，接受阿替利珠单抗与贝伐珠单抗联合疗法的患者中，36% 发生 3~4 级与 TRAE，17% 发生治疗相关性 SAE；索拉非尼组

中 46% 发生 3~4 级与 TRAE, 15% 发生严重 TRAE。联合疗法普遍耐受性良好且毒性可管理, 除阿替利珠单抗和贝伐珠单抗已知安全性事件外, 没有发现新的安全性问题。在 2020 年初欧洲肝脏病学会 (EASL) 肝癌峰会上, 进一步报告了中国患者的亚组数据^[2]: 共有 194 例患者 (137 例来自 IMbrave150 全球研究, 57 例来自中国扩展研究队列), 其中联合组 133 例, 索拉非尼组 61 例治疗; 联合治疗组的 mOS 尚未达到, 索拉非尼组 mOS 为 11.4 个月 (HR 0.44); mPFS 是 5.7 个月 vs 3.2 个月 (HR 0.60)。可以看到, 对于预后相对更差的中国人晚期 HCC 患者, 联合治疗同样能带来有临床意义的 OS 和 PFS 的改善。2020 年 10 月 28 日, 阿替利珠单抗和贝伐珠单抗联合一线治疗中晚期 HCC 的适应证获得 NMPA 批准。2021 年 ASCO-GI 会议上, IMbrave150 研究报告了最终的 OS 更新^[3], 此次更新较首次分析, 增加随访时间 12 个月, 中位随访时间达到 15.6 个月。结果显示, 联合组对比索拉非尼组的 mOS 分别为 19.2 个月 vs 13.4 个月 (HR 0.66), 中国亚组的 mOS 分别为 24.0 个月 vs 11.4 个月 (HR 0.53); 联合组 ORR (RECIST v1.1-IRF) 达到 29.8%, 其中 CR 25 例 (8%), PR 72 例 (22%); 索拉非尼组 ORR 为 11.3%, 其中 CR 0 例 (0%), PR 17 例 (11%)。

- d 在 2020 年 ESMO-Asia 会议上, 我国学者任正刚教授报告了信迪利单抗联合贝伐珠单抗类似物 (IBI305) 一线治疗 HCC 的 III 期临床研究 (ORIENT-32) 的结果^[4]。该研究一共纳入 571 例患者, 主要的人组人群为未经系统治疗的晚期 HCC 患者, 包括 BCLC C 期, 以及不可手术或局部治疗的 B 期, 患者按 2:1 的比例随机分为 2 组, 一组为信迪利单抗 (200mg d1, i.v. q3w.) 联合贝伐珠单抗类似物 (15mg/kg d1, i.v. q3w.) 进行治疗, 对照组为索拉非尼单药治疗 (400mg,

bid), 均治疗直至疾病进展或者不可耐受。主要终点为 OS 和独立影像学评审委员会评估的 PFS; 次要终点包括 ORR、研究者评估的 PFS 等。截至 2020 年 8 月 15 日, 中位随访时间为 10.0 个月, 联合组共 380 例, 对照组 191 例患者纳入分析。mOS 分别为未达到 vs 10.4 个月 (HR 0.569, 95% CI 0.431~0.751, $P<0.0001$), 死亡风险较对照组降低 43%; mPFS 分别为 4.6 个月 vs 2.8 个月 (HR 0.565, 95% CI 0.455~0.701, $P<0.0001$), 疾病进展风险较对照组降低 43%; 联合组在不同临床亚组 OS、PFS 均有获益; 按 RECIST v1.1 标准, 联合组的 ORR 为 20.5%, 显著高于对照组的 4.1% ($P<0.0001$)。整体不良事件发生率与索拉非尼相当, 而 TRAE、3~4 级 TRAE 发生率较索拉非尼更低 (33.7% vs 35.7%), 耐受性良好。ORIENT-32 提供了最大规模乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 相关 HCC 患者接受免疫联合治疗的数据, 更符合中国临床实践, 再次验证了免疫联合抗血管生成一线治疗晚期肝癌的显著疗效, 为中国晚期肝癌患者一线治疗带来了新选择。

- e 2019 年 1 月, 卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼治疗晚期肝癌、胃癌和食管胃结合部癌的 I 期临床研究结果公布^[5]。研究表明, IA 阶段确定的阿帕替尼的 RP2D 为 250mg。在接受 RP2D 联合治疗的 16 例可评估 HCC 患者中, 8 例获得 PR, ORR 和 DCR 分别为 50.0% 和 93.8%。在 2020 年 ESMO 年会上, 卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼治疗晚期 HCC 的开放标签、多中心、II 期研究 (RESCUE) 结果公布^[6]。该研究在中国 25 个中心进行, 纳入未经治疗或经索拉非尼或多纳非尼治疗失败的晚期 HCC 患者。所有患者接受卡瑞利珠单抗 200mg (体重 ≥ 50 kg) 或 3mg/kg (体重 <50 kg) 20~60min, q2w., 联合阿帕替尼 250mg/d。自 2018 年 3 月 13 日至 2019

年1月3日，共纳入70例一线患者和120例二线患者接受联合治疗。一线队列和二线队列，IRC根据RECIST v1.1评估的ORR分别为34%和23%，PFS分别为5.7个月和5.5个月；根据mRECIST评估的ORR为46%和25%，PFS分别为6.4个月和5.5个月；中位随访时间18.9个月和18.5个月，一线队列的中位OS为20.3个月，二线队列的中位OS未达到。47例（77%）患者发生 ≥ 3 级TRAE，最常见的是高血压（34%）和 γ -谷氨酰转肽酶升高（12%），55例（28.9%）患者发生SAE，23例（12%）患者因此中止任一药物治疗，2例（1.1%）治疗相关的死亡发生。目前卡瑞利珠单抗+阿帕替尼 vs 索拉非尼一线治疗晚期HCC的随机、对照、国际多中心III期临床研究（NCT03764293）正在进行中。

- f 在仑伐替尼联合帕博利珠单抗的IB期KEYNOTE-524研究中^[7]，仑伐替尼口服12mg/d或8mg/d（依据体重），联合帕博利珠单抗200mg q3w。26例患者中，所有级别AE达100%，3级以上AE达60%（其中高血压16.7%、AST升高16.7%）。ORR为42.3%，其中确认的ORR为26.9%，平均至疾病恶化时间（time to deterioration, mTTR）1.41个月，mPFS为9.69个月。在2020年ASCO年会上，入组人数增加到104例，相应数据进行了更新^[8]。中位随访时间10.6个月，mRECIST IIR（独立影像学评估）达到46%（其中CR 11%，PR 35%），mOS 22.0个月，mPFS 9.3个月，没有观察到新的安全性事件。仑伐替尼+帕博利珠单抗 vs 仑伐替尼+安慰剂作为晚期HCC患者一线治疗的安全性和疗效的III期临床研究（LEAP-002, NCT03713593）目前正在进行中。
- g 2020年ASCO-GI报告仑伐替尼联合纳武利尤单抗一线治疗不可切除的进展期HCC患者的IB

期研究（117 研究）：口服仑伐替尼（体重 $\geq 60\text{kg}$ ：12mg/d； $<60\text{kg}$ ：8mg/d），联合纳武利尤单抗 240mg q2w。主要终点：联合治疗的耐受性和安全性；次要终点：研究者评估的 ORR。分为两部分，Part 1：剂量限制性毒性（DLTs）评估；Part 2：入组的没有接受过系统治疗的 HCC 患者。结果：截至 2019 年 6 月 28 日，共 30 例患者接受了仑伐替尼联合纳武利尤单抗治疗（Part 1：n=6；Part 2：n=24）。患者包括：BCLC 分期、为 B（n=17）或 C（n=13），Child-Pugh 评分 5 分（n=23）或 6 分（n=7）。安全性方面，Part 1 中没有患者报告 DLT。2 例（6.7%）患者因出现 TEAE 导致仑伐替尼停药，4 例（13.3%）患者出现 TRAE 导致纳武利尤单抗停药。30 例患者均发生了 TRAE，最常见的是手足异常感觉（56.7%）和发声困难（53.3%），但 AE 总体可控。有效性方面，研究者依据 mRECIST 标准评估，总 ORR 为 76.7%，DCR 为 96.7%，CBR 为 83.3%；而 IRC 依据 RECIST1.1 标准评估，总 ORR 为 54.2%，DCR 为 91.7%，CBR 为 62.5%。

- b 卡瑞利珠单抗 + FOLFOX4/GEMOX 一线治疗晚期 HCC 或胆道细胞癌是一项正在进行中的、单臂、中国多中心、II 期研究。2019 年 ASCO 年会上（Abs4074）秦叔逵教授公布了研究结果。在 34 例可评估的 HCC 患者中，确认的 ORR 为 26.5%；确认的 DCR 为 79.4%，mTTR 为 2.0 个月，6/9 例缓解者继续接受治疗，mDoR 未达到，mPFS 为 5.5 个月。85.3% 的 HCC 患者发生了 3 或 4 级 TRAE，5.9% 发生了 3 或 4 级 irAE（表现为脂肪酶增加）。卡瑞利珠单抗联合 FOLFOX4 比较标准治疗（索拉非尼或 FOLFOX4）一线治疗晚期 HCC 的随机、开放标签、多中心 III 期研究（NCT03605706）目前正在进行中。

中晚期 HCC 免疫治疗二线策略选择^a

分层	I 级专家推荐	II 级专家推荐	III 级专家推荐
肝功能 Child-Pugh A 级或较好的 B 级 (≤7 分); HBV DNA < 500IU/ml; PS 0-1	纳武利尤单抗 ^b 、帕博利珠单抗 ^c 、卡瑞利珠单抗 ^d 等 (2A 类)	既往使用过索拉非尼者可考虑卡瑞利珠单抗联合 FOLFOX4 (2A 类) ^e 既往使用过 FOLFOX4 方案者可考虑卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼 (2A 类) ^f	纳武利尤单抗联合伊匹木单抗 (2A 类) ^g

【注释】

- a 迄今为止，晚期 HCC 的治疗效果有了明显的进步，但是仍然不尽如人意，应该鼓励患者积极参加新药临床试验。
- b CheckMate 040 研究是一项多中心、非比较性、开放标签、剂量递增及扩展研究^[9]，纳入 262 例伴或未伴 HCV 或 HBV 感染的晚期 HCC 患者，剂量递增期接受纳武利尤单抗 0.1~3.0mg/kg 治疗，q2w (ESC, n=48)，扩展期接受纳武利尤单抗 3mg/kg 治疗，q2w. (EXP, n=214)；剂

国人晚期 HCC 患者，采用卡瑞利珠单抗进行二线及以上治疗的有效性较高。即使在患者基线状态更差的情况下，卡瑞利珠单抗表现出与其他 PD-1 抑制剂可比的疗效（ORR：14.7% vs 14.3%~18.3%），6 个月的生存获益（6 个月 OS 率：74.7% vs 77.9%~82.0%）及中位生存时间（13.8 个月 vs 12.9~15.1 个月），且两周给药与三周给药疗效无明显差异。至数据截止日，中位随访时间 12.5 个月，大部分获益的患者仍在持续缓解中 [BICR：18/32（56.3%）]，缓解开始时间较早（BICR：中位 TTR 2.0 个月），显示出持久的抗肿瘤活性。②安全性分析显示，TRAE 发生率与其他 PD-1 抑制剂相当（3~4 级：21.7% vs 18%~25%；5 级：0.9% vs 0.4%~1%；药物相关 SAE：11.1% vs 15%）。TRAE 发生谱与同类药物类似，RCCEP 发生率高，但大多数患者（144 例，66.4%）为 1~2 级，只有 1 例为 3 级，RCCEP 的发生与临床客观疗效密切相关。③进展后继续使用卡瑞利珠单抗的患者仍可获益：进展后 6 个月 OS 率：74.0% vs 54.5%。卡瑞利珠单抗已于 2020 年 3 月 4 日通过 NMPA 评审，正式获批中晚期 HCC 二线适应证。

- e 参考中晚期肝癌一线免疫治疗策略章节注释^h。
- f 参考中晚期肝癌一线免疫治疗策略^e。
- g 2019 年 ASCO 年会上报告了 CheckMate 040 研究的双重免疫联合治疗队列 4（纳武利尤单抗 + 伊匹木单抗）二线治疗晚期 HCC 的 II 期研究结果^[14]，入组患者为索拉非尼治疗不耐受或进展的晚期 HCC，按 1:1:1 分为三组：A 组为纳武利尤单抗 1mg/kg+ 伊匹木单抗 3mg/kg q3w.（4 次）；B 组为纳武利尤单抗 3mg/kg+ 伊匹木单抗 1mg/kg q3w.（4 次）；C 组为纳武利尤单抗 3mg/kg q2w.+ 伊匹木单抗 1mg/kg q6w.；A、B 两组随后进入纳武利尤单抗 240mg q2w. 固定剂量，

所有患者均治疗至疾病进展或毒性不可耐受。结果：经过至少 28 个月的随访，有 33% (16/49; 95% CI 20~48) 的患者对免疫联合治疗有反应；BICR 根据 RECIST v1.1 标准评估，8% (4/49) 达到 CR，24% (12/49) PR；DoR 为 4.6~30.5 个月，其中 88% 持续至少 6 个月，56% 至少持续 12 个月，31% 至少持续 24 个月。BICR 使用 mRECIST 评估的 ORR 为 35% (17/49; 95% CI 22~50)，12% (6/49) CR，22% (11/49) 报告 PR。接受索拉非尼治疗半年以上的患者，纳武利尤单抗治疗的总体 OS 相对较好^[15, 16]。安全性方面^[17, 18]，采用纳武利尤单抗 1mg/kg 联合伊匹木单抗 3mg/kg 治疗，59% 的患者出现了 SAE；29% 的患者中断治疗，65% 的患者因 AE 延迟治疗。患者报告 $\geq 4\%$ 的 SAE 为发热、腹泻、贫血、AST 升高、肾上腺功能不全、腹水、食管静脉曲张破裂出血、低钠血症、血胆红素升高，以及非感染性肺炎。最常见的 AE (超过 20% 患者报告) 为皮疹 (53%)、瘙痒 (53%)、肌肉及骨骼疼痛 (41%)、腹泻 (39%)、咳嗽 (37%)、食欲下降 (35%)、疲劳 (27%)、发热 (27%)、腹痛 (22%)、头痛 (22%)、恶心 (20%)、头晕 (20%)、甲状腺功能减退 (20%) 和体重下降 (20%)。基于上述结果，特别是总体缓解率和缓解持续时间，2020 年 3 月 11 日，美国 FDA 加速批准纳武利尤单抗 1mg/kg+ 伊匹木单抗 3mg/kg (q3w) 用于既往接受过索拉非尼治疗的晚期 HCC 患者。2021 年 ASCO-GI 报告了该队列长期随访的结果^[19]，中位随访时间 46.5 个月，结果显示 A 组患者 mOS 明显长于 B、C 组 (22.2 个月 vs 12.5 个月 vs 12.7 个月)，并且 A 组患者按 AFP >400ng/ml 和 <400ng/ml 分层后，mOS 差异显著 (10.8 个月 vs 46.1 个月)，长期随访未发现新的不良事件。

参考文献

- [1] CHENG AL, QIN S, MASAFUMI IKEDA, et al. Atezolizumab + bevacizumab vs sorafenib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: Phase 3 results from IMbrave150. 2019 ESMO Asia: LBA03.
- [2] QIN S, REN Z, FENG Z, et al. Efficacy and safety of atezolizumab + bevacizumab vs sorafenib in Chinese patients with unresectable HCC in the phase III IMbrave150 study. Liver Cancer Summit 2020: abstract OP02-03.
- [3] RICHARD SF, SHUKUI Q, MA SI, et al. IMbrave150: Updated overall survival (OS) data from a global, randomized, open-label phase III study of atezolizumab (atezo) +bevacizumab (bev) versus sorafenib (sor) in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). 2021 ASCO GI: abstract 267.
- [4] FAN J, REN Z, XU J, et al Sintilimab plus IBI305 as first-line treatment for advanced hepatocellular carcinoma. ESMO Asia Virtual Congress 2020. LBA2.
- [5] XU J, ZHANG Y, JIA R, et al. Anti-PD-1 antibody SHR-1210 combined with apatinib for advanced hepatocellular carcinoma, gastric, or esophagogastric junction cancer: an open-label, dose escalation and expansion study. Clin Cancer Res, 2019, 25 (2): 515-523.

- [6] XU J, SHEN J, GU S, et al. Camrelizumab (C) in combination with apatinib (A) in patients with advanced hepatocellular carcinoma (RESCUE): An open-label, multi-center, phase II trial. ESMO Asia Virtual Congress 2020. 983P.
- [7] IKEDA M, SUNG MW, KUDO M, et al. A phase 1b trial of lenvatinib plus pembrolizumab in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. 2018 ASCO Annual Meeting Abstracts. J Clin Oncol, 2018, 36 (suppl, abstr 4076.
- [8] ANDREW XZ, RICHARD SF, MASAFUMI I, et al. A phase 1b trial of lenvatinib plus pembrolizumab in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. 2020 ASCO Abstract 4519.
- [9] EI-KHOUEIRY AB, SANGRO B, YAU T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. Lancet, 2017, 389 (10088): 2492-2502.
- [10] YAU T, PARK JW, FINN RS, et al. CheckMate 459: A randomized, multi-center phase III study of nivolumab (NIVO) vs sorafenib (SOR) as first-line (1L) treatment in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC). Ann Oncol, 2019, 30 (Supplement 5): LBA38.
- [11] ZHU AX, FINN RS, EDELINE J, et al. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial. Lancet Oncol, 2018, 19 (7): 940-952.
- [12] KUDO M, LIM HY, CHENG AL, et al. Phase III study of pembrolizumab (pembro) versus best supportive

- care (BSC) for second-line therapy in advanced hepatocellular carcinoma (aHCC): KEYNOTE-240 Asian subgroup. *J Clin Oncol*, 2020, 38 (4s): abstract 526.
- [13] QIN S, REN Z, MENG Z, et al. Camrelizumab in patients with previously treated advanced hepatocellular carcinoma: a multicentre, open-label, parallel-group, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2020, 21 (4): 571-580.
- [14] YAU T, KANG YK, KIM TY, et al. Nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) combination therapy in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC): Results from CheckMate 040. *J Clin Oncol*, 2019, 37 (S): abstract 4012.
- [15] U. S. Food and Drug Administration Approves Opdivo® (nivolumab) + Yervoy® (ipilimumab) for Patients with Hepatocellular Carcinoma (HCC) Previously Treated with Sorafenib. Retrieved [2020-03-11].
- [16] HE AR, YAU T, HSU C, et al. Nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) combination therapy in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC): Subgroup analyses from CheckMate 040. *J Clin Oncol*, 2020, 38 (4s): abstract 512.
- [17] Opdivo Prescribing Information. Opdivo U. S. Product Information. Last updated: March 2020. Princeton, NJ: Bristol Myers Squibb Company.
- [18] Yervoy Prescribing Information. Yervoy U. S. Product Information. Last updated: March 2020. Princeton, NJ: Bristol Myers Squibb Company.

- [19] ANTHONY BEK, THOMAS Y, YOONKOO K, et al. Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) combination therapy in patients (Pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC): Long-term results from CheckMate 040. 2021 ASCO GI: abstract 269.

九、晚期结直肠癌

治疗线数 ^{a, b, c}	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
dMMR/MSI-H 晚期结直肠癌 一线姑息治疗 (无论 <i>RAS</i> 和 <i>BRAF</i> 基因突变状态)	帕博利珠单抗 (1A 类) ^d		
dMMR/MSI-H 的晚期结直肠癌 二线姑息治疗 (一线未使用 ICIs, 无论 <i>RAS</i> 和 <i>BRAF</i> 基因突变状态及一线治疗方 案)		ICIs (PD-1 单抗) (2A 类) ^{a, e}	
dMMR/MSI-H 的晚期结直肠癌 三线姑息治疗 (一线、二 线未使用 ICIs, 无论 <i>RAS</i> 和 <i>BRAF</i> 基因突变状态及一线、 二线治疗方案)		ICIs (PD-1 单抗) (2A 类) ^{a, e}	

【注释】

- a 由于各种 PD-1 单抗在复治的 dMMR/MSI-H 患者上都有一些研究数据，因此在二线及二线治疗以上的患者中，本指南的推荐不限于某一种特指的 PD-1 单抗。国产已获批上市的 PD-1 单抗目前均无用于晚期结直肠癌患者的 III 期随机对照临床研究数据。对于 MSS 或 MSI-L/pMMR 的晚期结直肠癌患者，虽然目前有较多单臂的尝试性研究，或联合传统化疗，或联合抗血管靶向药物，均获得了一定程度的疗效，但因研究样本量小，且各研究的结果不一致，因此本指南对此类患者使用 PD-1/PD-L1 单抗暂不予推荐。
- b 2018 年 ESMO 会议曾报道纳武利尤单抗和伊匹木单抗联合用于可切除结肠癌的新辅助治疗研究，结果提示 dMMR/MSI-H 患者可以取得极大的病理学缓解^[1]，该结果已于 2020 年发表^[2]，但病例数有限，证据类别低，本指南暂未做任何水平的推荐，同时鼓励有经验的中心开展相关临床研究。
- c 对于接受根治手术后的 dMMR/MSI-H 的 III 期结肠癌患者的辅助治疗，阿替利珠单抗联合 FOLFOX 方案对照 FOLFOX 方案的随机对照试验正在进行中^[3]，结果尚未公布，因此本指南对辅助治疗中使用 PD-1/PD-L1 单抗暂不予推荐。
- d 帕博利珠单抗用于晚期一线治疗 dMMR/MSI-H 结直肠癌患者的证据来自 2020 年 12 月发表在新英格兰医学杂志的 KEYNOTE-177 研究结果^[4]。这项 III 期随机对照研究总共入组了 307 例初治的 dMMR/MSI-H 转移性结肠癌患者，1:1 随机到帕博利珠单抗单药组（n=153）和研究者选

择的化疗和靶向治疗组 (n=154), 以 PFS 和 OS 作为双主要研究终点。在两组入组人群中, 合并 KRAS/NRAS 突变的分别占 22% 和 27%, 合并 BRAF V600E 突变的分别占 22% 和 28%。中位随访 32.4 个月后, 该研究得到以下主要结果: ①主要研究终点 PFS 显示, 帕博利珠组较化疗和靶向组明显延长 (16.5 个月 vs 8.2 个月, HR 0.60, $P=0.0002$); 12 个月 PFS 率在两组中分别为 55.3% 和 37.3%, 24 个月的 PFS 率分别为 48.3% 和 18.6%。②基于 RECIST 1.1 标准评估的 ORR 在帕博利珠组为 43.8%, 在化疗和靶向组为 33.1%。③尽管两组的不良事件类型截然不同, 但都以 3 级为界分析, 两组的 ≥ 3 级不良事件发生率分别为 22% 和 66%, 帕博利珠组的生活质量保存更佳。因此尽管该药在中国尚无晚期结直肠癌适应证, 但基于 KEYNOTE-177 这个随机对照 III 期研究结果及该药在中国的可及性, 故将其作为 I 级推荐。

- e 基于 CheckMate 142 研究结果和伊匹木单抗尚未在国内上市的现状, 本指南推荐纳武利尤单抗单药可用于 dMMR/MSI-H 晚期结直肠癌的二线及三线治疗。CheckMate 142 研究是纳武利尤单抗单药或联合其他抗癌药物治疗复发或转移性 MSI-H 结直肠癌的 II 期探索性临床研究, 共有 6 个队列。其中一个队列采用纳武利尤单抗单药治疗复治患者^[5, 6], 一个采用纳武利尤单抗联合伊匹木单抗治疗复治患者^[7]。纳武利尤单抗单药队列共入组 74 位患者, 其中 16% 患者携带 BRAF 突变。盲法独立中心审查评定的 ORR 为 34%, 62% 患者达到疾病控制, 中位 PFS 为 4.2 个月, 中位 OS 尚未达到。纳武利尤单抗联合伊匹木单抗的队列共入组 119 位患者, 研究者评估的 ORR 为 55%, 中位 DoR 未达到, 9 个月和 12 个月的 PFS 率为 76% 和 71%, 9 个月和 12 个月 OS 率为 87% 和 85%。纳武利尤单抗联合伊匹木单抗的晚期一线治疗队列的最新更新结果^[8, 9]在

2020年ASCO大会发布，共入组45例患者，研究者评估的ORR高达69%，CR率13%，84%患者的肿瘤负荷较基线时降低。该队列的数据显示出纳武利尤单抗联合伊匹木单抗的高反应率，为dMMR/MSI-H晚期结直肠患者的一线治疗提供了一个有前景的新治疗选择，但因伊匹木单抗在国内尚不可及，故本指南暂未给予晚期一线治疗的推荐。

参考文献

- [1] CHALABI M, FANCHI LF, VAN DEN BERG JG, et al. Neoadjuvant ipilimumab plus nivolumab in early stage colon cancer. *Ann Oncol*, 2018, 29 (suppl_8): VIII731.
- [2] CHALABI M, FANCHI LF, DIJKSTRA KK, et al. Neoadjuvant immunotherapy leads to pathological responses in MMR-proficient and MMR-deficient early-stage colon cancers. *Nat Med*, 2020, 26 (4): 566-576.
- [3] SINICROPE FA, OU FS, SHI Q, et al. Randomized trial of FOLFOX alone or combined with atezolizumab as adjuvant therapy for patients with stage III colon cancer and deficient DNA mismatch repair or microsatellite instability (ATOMIC, Alliance A021502). *J Clin Oncol*, 2017, 35 (15_suppl): TPS3630.
- [4] ANDRÉ T, SHIU KK, KIM TW, et al. Pembrolizumab in microsatellite-instability-high advanced colorectal cancer. *N Engl J Med*, 2020, 383 (23): 2207-2218.

- [5] OVERMAN MJ, BERGAMO F, MCDERMOTT RS, et al. Nivolumab in patients with DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high (dMMR/MSI-H) metastatic colorectal cancer (mCRC): Long-term survival according to prior line of treatment from CheckMate 142. *J Clin Oncol*, 2018, 36 (4_suppl): 554.
- [6] OVERMAN MJ, MCDERMOTT R, LEACH JL, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*, 2017; 18 (9): 1182-1191.
- [7] ANDRE T, LONARDI S, WONG M, et al. Nivolumab + ipilimumab combination in patients with DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high (dMMR/MSI-H) metastatic colorectal cancer (mCRC): First report of the full cohort from CheckMate 142. *J Clin Oncol*, 2018, 36 (4_suppl): 553.
- [8] LENZ HJ, VAN CUTSEM E, LIMON ML, et al. Durable clinical benefit with nivolumab (NIVO) plus low-dose ipilimumab (IPI) as first-line therapy in microsatellite instability-high/mismatch repair deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC). *Ann Oncol*, 2018, 29 (suppl_8): VIII714.
- [9] LENZ HJ, LONARDI S, ZAGONEL EV, et al. Nivolumab plus low-dose ipilimumab as first-line therapy in microsatellite instability-high/DNA mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer: Clinical update. *J Clin Oncol*, 2020, 38 (4_suppl): 11.

十、晚期肾癌

肾透明细胞癌^a

治疗线数	风险分组 ^b	I级推荐	II级推荐	III级推荐
一线治疗	低风险组		帕博利珠单抗 + 阿昔替尼 (1A类) ^c 阿替利珠单抗 + 贝伐珠单抗 (1A类) ^e	Avelumab + 阿昔替尼 (1A类) ^d 纳武利尤单抗 + 卡博替尼 (1B类) ^j
一线治疗	中、高风险组	帕博利珠单抗 + 阿昔替尼 (1A类证据) ^c 阿替利珠单抗 + 贝伐珠单抗 (1A类) ^e 纳武利尤单抗 + 伊匹木单抗 (1A类) ^f		Avelumab + 阿昔替尼 (1A类) ^d 纳武利尤单抗 + 卡博替尼 (1B类) ^j
二线及以上治疗		纳武利尤单抗 (1A类) ^{g, h}	帕博利珠单抗 + 阿昔替尼 (2B类) ^c 纳武利尤单抗 + 伊匹木单抗 (1A类) ⁱ	Avelumab + 阿昔替尼 (3类) ^d

【注释】

- a 肾透明细胞癌（clear cell renal cell carcinoma, ccRCC）约占肾细胞癌（renal cell carcinoma, RCC）的80%，是最常见的肾癌病理类型^[1]。肾癌高危因素包括吸烟、肥胖、高血压等；2%~3%的肾癌由遗传因素导致，如 von Hippel-Lindau 综合征^[2]。
- b 纪念斯隆-凯特琳癌症中心（Memorial Sloan Kettering Cancer Center, MSKCC）预后模型曾是转移性肾癌风险评估的金标准，目前仍被广泛应用。MSKCC 模型的预后因素为5项，包括国际转移性肾癌数据库协会（International Metastatic RCC Database Consortium, IMDC）模型中的1、2、3、4项及“乳酸脱氢酶高于正常值上限1.5倍以上”；预后风险分为3组：低风险（无不良预后因素）、中风险（1~2项不良预后因素）、高风险（3个及以上不良预后因素）^[3]。在此基础上，IMDC 提出了 IMDC 标准^[4]，将预后影响因素扩增至6个，目前该标准已被 NCCN 指南、ESMO 指南采纳。本指南除特殊标示外，均采用 IMDC 标准，其评价指标包含以下6项因素：①疾病确诊至开始系统治疗的间隔时间不足1年；②生活质量评分（karnofsky performance score, KPS）低于80分；③血红蛋白低于正常值下限；④血钙高于正常值上限；⑤中性粒细胞绝对值计数高于正常值上限；⑥血小板计数高于正常值上限。预后风险分级：低风险（无任何不良预后因素）、中风险（1~2项不良预后因素）、高风险（3~6项不良预后因素）。
- c 在Ⅲ期 KEYNOTE-426 研究中，861 例既往未接受过治疗的进展期 ccRCC 患者根据风险等级分层后按 1:1 分组，分别接受阿昔替尼（5mg, b.i.d.）联合帕博利珠单抗（200mg, q21d）或舒

尼替尼（50mg, qd., d1~d28, q6w.）治疗。结果显示联合治疗组 12 个月 OS 率显著优于舒尼替尼组（89.9% vs 78.3%，HR 0.53，95% CI 0.38~0.74， $P<0.0001$ ），联合治疗组中位 PFS 同样显著占优（15.1 个月 vs 11.1 个月， $P<0.0001$ ）。对不同风险人群进行分层后发现：中、高风险 ccRCC 联合治疗的进展风险显著低于舒尼替尼，但低风险人群两组进展风险差异不显著。安全性方面，联合治疗组与舒尼替尼组 AE 发生率分别为，总 AE：98.4% vs 99.5%；3 级以上 AE：75.8% vs 70.6%。对中高风险、低风险 ccRCC 患者，本指南将帕博利珠单抗联合阿昔替尼分别作为一线治疗的 I 级推荐、II 级推荐^[5]。

- d III 期 JAVELIN Renal 101 研究对比了 avelumab 联合阿昔替尼与舒尼替尼用于晚期肾癌一线治疗的疗效。886 名进展期肾癌患者 1:1 随机接受 avelumab（10mg/kg, q2w）+ 阿昔替尼（5mg, bid; n=442）或舒尼替尼（50mg, qd., q6w.; n=444）治疗。主要研究终点是 PD-L1 阳性患者的 PFS 和 OS，关键次要研究终点是总人群的 PFS。560 名（63.2%）患者为 PD-L1 阳性，两组的中位 PFS 分别是 13.8 个月 vs 7.2 个月（HR 0.61， $P<0.001$ ），总人群 PFS 分别是 13.8 个月 vs 8.4 个月（HR 0.69， $P<0.001$ ）。PD-L1 阳性患者中，ORR 为 55.2% vs 25.5%。OS 数据尚未成熟。两组中位随访 11.6 个月和 10.7 个月，分别有 37 名和 42 名患者死亡。两组 AE 发生率是 99.5% vs 99.3%，3 级以上 AE 发生率分别是 71.2% vs 71.5%^[6]。但因 avelumab 在国内尚未上市，本指南暂将其列为 III 级推荐。
- e 在 III 期 IMmotion 151 研究中，既往未经治疗的 915 例肾癌患者分别接受阿替利珠单抗（1200mg）联合贝伐珠单抗（15mg/kg, q3w.）或舒尼替尼（50mg, qd., d1~d28, q6w.）治疗。362 例（40%）患者 PD-L1 表达阳性（SP142， $\geq 1\%$ 为阳性阈值）。结果显示，PD-L1 阳性患

者，联合治疗组 PFS 显著优于舒尼替尼组（中位 PFS：11.2 个月 vs 7.7 个月；HR 0.74，95% CI 0.57~0.96， $P<0.05$ ）；在整体人群中，联合治疗组 PFS 同样占优（中位 PFS：11.2 个月 vs 8.4 个月；HR 0.83，95% CI 0.70~0.97， $P<0.05$ ），各风险等级（注：此研究采用 MSKCC 风险分级模型）的患者 PFS 均可获益。两组 OS 在 PD-L1 阳性人群和整体人群中均未见显著差异。在 PD-L1 阳性患者中，联合治疗组、舒尼替尼组分别有 16 例（9%）、8 例（4%）达到 CR，60 例（34%）、56 例（30%）达到 PR；在整体人群中上述数据依次为 24 例（5%）、10 例（2%），142 例（31%）、143 例（31%）。在 AE 方面，91% 联合治疗患者和 96% 舒尼替尼组患者出现 AE。联合治疗组中 3 级以上 AE 发生率为 40%，5% 的患者因 AE 停止治疗；舒尼替尼组该数据分别为 54% 和 8%^[7]。

- f III 期 CheckMate 214 研究比较了纳武利尤单抗联合低剂量伊匹木单抗和舒尼替尼一线治疗肾癌的效果。共纳入患者 1 096 例，1:1 分组。结果显示：中、高风险肾癌，与口服舒尼替尼（422 例，50mg/d，口服，d1~d28，q6w.）比较，联合治疗（425 例，纳武利尤单抗 3mg/kg + 伊匹木单抗 1mg/kg 静脉滴注，q3w.，4 个周期后纳武利尤单抗维持治疗，3mg/kg 静脉滴注，q2w.）的 ORR 及 CR 率均显著更优（ORR：42% vs 27%， $P<0.001$ ；CR：9% vs 1%， $P<0.001$ ），但联合治疗组 18 个月 OS 率和中位 PFS 未达到预设 $P<0.009$ 的显著性阈值（18 个月 OS 率：75% vs 60%；中位 PFS：11.6 个月 vs 8.4 个月， $P=0.03$ ）。TRAE 方面，93% 联合治疗患者及 97% 舒尼替尼患者出现 AE，其中 3~4 级 AE 的发生率分别为 46% 和 63%，两组各有 22% 和 12% 的患者因 AE 中断治疗^[8]。CheckMate 214 研究纳入 249 例低风险肾癌患者，125 例接受纳武利尤单抗联合伊匹木单抗治疗，124 例接受舒尼替尼治疗。结果显示：在低风险患者，联合治疗 18 个

月 OS 率、PFS、ORR 上均不及舒尼替尼 (18 个月 OS 率: 88% vs 93%; ORR: 29% vs 52%, $P<0.001$; PFS: 14.3 个月 vs 25.1 个月, $P<0.001$), 但联合治疗组 CR 率更高 (11% vs 6%)^[8]。

I 期 CheckMate 016 研究纳入 ccRCC 患者 100 例, 部分既往接受过其他治疗, 其中高风险 6 例、中风险 47 例、低风险 47 例。低风险患者 21 例 (44.7%) 接受纳武利尤单抗 3mg/kg+伊匹木单抗 1mg/kg (N3I1 方案)、21 例 (44.7%) 接受纳武利尤单抗 1mg/kg+伊匹木单抗 3mg/kg (N1I3 方案), 共 4 个周期, 21 天重复, 然后均接受纳武利尤单抗维持治疗 (3mg/kg, q2w.) 至疾病进展或毒性无法耐受。在总人群中, 两种治疗方案 2 年 OS 率分别为 67.3% 和 69.6%, 中位随访时间 22.3 个月, ORR 均为 40.4%。安全性方面, N3I1 方案 AE 发生率为 91.5%, N1I3 方案为 95.7%; 3~4 级 AE 发生率分别为 38.3% 和 61.7%。两种方案疗效无显著差异, 由于 N3I1 方案安全性更高, 本指南推荐使用 N3I1 方案。

- g 在 III 期 CheckMate 025 研究中, 821 例既往接受过一线或多线治疗的进展期 ccRCC 患者, 1:1 分组, 分别接受纳武利尤单抗 (3mg/kg, q2w.) 或依维莫司 (10mg/d) 治疗。纳武利尤单抗组的 ORR 显著优于依维莫司组 (25% vs 5%, $P<0.001$), OS 同样占优 (中位 OS: 25.0 个月 vs 19.6 个月)。纳武利尤单抗组 AE 发生率为 79%, 依维莫司组 88%; 两组的 3~4 级 AE 发生率分别为 19% 和 37%, 分别导致 8% 和 13% 的患者中止治疗, 其中依维莫司组有 2 例 AE 致死病例, 纳武利尤单抗组无死亡病例报道^[9]。在疾病相关症状量表问卷调查中, 纳武利尤单抗治疗者生活质量 (quality of life, QoL) 评分随时间逐渐升高。基于上述数据, FDA 已批准纳武利尤单抗作为进展期 ccRCC 的二线用药, 240mg, q2w.; 或 480mg, q4w; 输注时间不应少于 30 分钟,

治疗应持续至疾病进展或药物毒性无法耐受^[10]。

- h 一项独立研究对 CheckMate 025 研究所纳入患者按不同基线资料进行分组，包括转移情况、风险等级、治疗线数、纳武利尤单抗治疗前所接受的治疗等，研究结果表明在所有分组中纳武利尤单抗均显示出一致性的 OS 和 ORR 获益^[11]。免疫治疗机制不同于传统治疗，CheckMate 025 研究中免疫治疗后疾病进展的患者，首次进展后继续纳武利尤单抗治疗者 50% 出现肿瘤负荷降低，13% 的患者肿瘤负荷降低 $\geq 30\%$ ，AE 发生率较进展前低^[12]。
- i CheckMate 016 研究包含既往接受过其他治疗的患者，此部分患者有 22 例使用纳武利尤单抗 3mg/kg+ 伊匹木单抗 1mg/kg (N3I1 方案)、26 例使用纳武利尤单抗 1mg/kg+ 伊匹木单抗 3mg/kg (N1I3 方案)。两组的 ORR 分别为 45.5% 和 38.5%。该研究证实了纳武利尤单抗联合伊匹木单抗治疗进展期 ccRCC 持续有效性和安全性。尽管缺少二线及以上治疗中安全性数据对比，但结合注释 f 中的整体数据，本指南推荐二线及以上治疗使用 N3I1 方案。
- j III 期 CheckMate 9ER 研究^[13]纳入未经治疗的晚期或转移性 ccRCC 患者，分别接受纳武利尤单抗 (240mg, q2w.) 联合卡博替尼 (40mg, qd) 治疗或舒尼替尼 (50mg, qd., d1~28, q6w.) 治疗。截至 2020 年 3 月 30 日，研究共纳入 651 例患者，其中纳武利尤单抗联合卡博替尼组 323 例，舒尼替尼组 328 例。研究主要终点为 PFS。纳武利尤单抗联合卡博替尼组中位 PFS 为 16.6 个月，舒尼替尼组为 8.3 个月 (HR 0.51, 95% CI 0.41~0.64, $P < 0.0001$)。亚组分析中，各风险组人群均可从纳武利尤单抗联合卡博替尼组中获益。纳武利尤单抗联合卡博替尼组的 ORR 为 55.7%，舒尼替尼组为 27.1% ($P < 0.0001$)。截至 2020 年 3 月 30 日，两组 OS 均未达到。不

不良反应方面，纳武利尤单抗联合卡博替尼组不良反应发生率为 100%，其中 3 级以上不良反应发生率为 75%，常见为腹泻、手足皮肤反应、甲状腺功能减退和高血压等。舒尼替尼组不良反应和 3 级以上不良反应发生率分别为 99%、71%。

非透明细胞癌^a

治疗线数	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
非肾透明细胞癌		纳武利尤单抗（2B 类） ^b 阿替利珠单抗 + 贝伐珠单抗（肉瘤样癌， PD-L1 \geq 1%，SP142）（2B 类） ^c	

- a 非透明细胞肾细胞癌（non-ccRCC）约占肾癌的 20%，不同 non-ccRCC 的组织、细胞及基因特征存在差异^[14]。乳头状癌和嫌色细胞癌是 non-ccRCC 最常见的病理类型，约占 80%，此外还有梭形细胞癌、肉瘤样癌、肾集合管癌等^[1, 15, 16]。由于各病理类型发病率均较低，目前针对 non-ccRCC 药物治疗的临床数据有限，有效治疗策略少。non-ccRCC 的患者大多会被排除在 III 期临床研究之外，对 non-ccRCC 药物治疗的证据通常基于小规模回顾性分析，或大型临床研究的亚组分析，免疫治疗在 non-ccRCC 中的应用有待进一步前瞻性临床研究进行探索。

- b 一项多中心回顾性研究分析纳武利尤单抗在转移性 non-ccRCC 中的治疗效果。研究纳入 35 例患者，至少接受过 1 次纳武利尤单抗治疗，其中 PR 7 例（20%）、SD 10 例（29%），中位 PFS 为 3.5 个月，中位随访时间 8.5 个月。AE 发生率为 37%，主要为疲劳、发热和皮疹^[17]。另一项回顾性研究纳入 43 例接受 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗的转移性 non-ccRCC 患者，ORR 为 19%（8 例），其中 4 例仅接受 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗^[18]。考虑到 non-ccRCC 相关临床研究较少，本指南将纳武利尤单抗作为 non-ccRCC 系统性治疗的 II 级推荐。
- c IMmotion151 纳入了 86 例肾肉瘤样癌患者，在 PD-L1 $\geq 1\%$ 的肾肉瘤样癌，阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗治疗的 PFS 显著优于舒尼替尼组（HR 0.46，95% CI 0.28~0.78）^[7]。

参考文献

- [1] HSIEH JJ, PURDUE MP, SIGNORETTI S, et al. Renal cell carcinoma. Nat Rev Dis Primers, 2017, 3: 17009.
- [2] CHOW WH, DONG LM, DEVESA SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. Nat Rev Urol, 2010, 7 (5): 245-257.
- [3] MOTZER RJ, BACIK J, MURPHY BA, et al. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol, 2002, 20 (1): 289-296.
- [4] HENG DY, XIE W, REGAN MM, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with meta-

static renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol*, 2009, 27 (34): 5794-5799.

- [5] RINI BI, PLIMACK ER, STUS V, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 2019, 380 (12): 1116-1127.
- [6] MOTZER RJ, PENKOV K, HAANEN J, et al. Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 2019, 380 (12): 1103-1115.
- [7] RINI BI, POWLES T, ATKINS MB, et al. Atezolizumab plus bevacizumab versus sunitinib in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma (IMmotion151): a multicentre, openlabel, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet*, 2019, 393 (10189): 2404-2415.
- [8] MOTZER RJ, TANNIR NM, MCDERMOTT DF, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 2018; 378 (14): 1277-1290.
- [9] HAMMERS HJ, PLIMACK ER, INFANTE JR, et al. Safety and efficacy of nivolumab in combination with ipilimumab in metastatic renal cell carcinoma: the CheckMate 016 Study. *J Clin Oncol*, 2017, 35 (34): 3851-3858.
- [10] MOTZER RJ, ESCUDIER B, MCDERMOTT DF, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 2015, 373 (19): 1803-1813.
- [11] CELLA D, ESCUDIER B, RINI B, et al. Patient-reported outcomes for axitinib vs sorafenib in metastatic renal cell carcinoma: phase III (AXIS) trial. *Br J Cancer*, 2013, 108: 1571-1578.

- [12] ESCUDIER B, SHARMA P, MCDERMOTT DF, et al. CheckMate 025 randomized phase 3 study: outcomes by key baseline factors and prior therapy for nivolumab versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. *Eur Urol*, 2017, 72 (6): 962-971.
- [13] CURIGLIANO G. Recent eUpdate on cabozantinib and nivolumab for first-line clear cell renal cancer to the ESMO Clinical Practice Guidelines on renal cell carcinoma. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. *Ann Oncol*. 2020 Nov 30: S0923-7534 (20) 43171-0. doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.016.
- [14] ESCUDIER B, MOTZER RJ, SHARMA P, et al. Treatment beyond progression in patients with advanced renal cell carcinoma treated with nivolumab in CheckMate 025. *Eur Urol*, 2017, 72 (3): 368-376.
- [15] CANCER GENOME ATLAS RESEARCH NETWORK, LINEHAN WM, SPELLMAN PT, et al. Comprehensive molecular characterization of papillary renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 2016, 374 (2): 135-145.
- [16] DAVIS CF, RICKETTS CJ, WANG M, et al. The somatic genomic landscape of chromophobe renal cell carcinoma. *Cancer Cell*, 2014, 26 (3): 319-330.
- [17] ARGANI P, REUTER VE, ZHANG L, et al. TFE3-amplified renal cell carcinomas: an aggressive molecular subset demonstrating variable melanocytic marker expression and morphologic heterogeneity. *Am J Surg Pathol*, 2016, 40 (11): 1484-1495.
- [18] KOSHKIN VS, BARATA PC, ZHANG T, et al. Clinical activity of nivolumab in patients with non-clear cell renal cell carcinoma. *J Immunother Cancer*, 2018, 6 (1): 9.

十一、尿路上皮癌

【概述】

膀胱癌以移行细胞癌最常见，占膀胱癌的90%以上。移行细胞癌又分为乳头状移行细胞癌和浸润性移行细胞癌。乳头状移行细胞癌多为低级别，预后较好；浸润性移行细胞癌多为高级别，预后较差。膀胱癌的治疗以手术为主，辅以化疗、放疗和生物治疗。

治疗线数	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
晚期尿路上皮癌一线治疗			帕博利珠单抗 (3 类) ^a 阿替利珠单抗 (3 类) ^b
晚期尿路上皮癌二线或三线以后治疗	替雷利珠单抗 (1A 类) ^c	帕博利珠单抗 (1A 类) ^d	阿替利珠单抗 (3 类) ^e 纳武利尤单抗 (3 类) ^f 度伐利尤单抗 (3 类) ^g avelumab (3 类) ^h
维持治疗		Avelumab (1A 类) ⁱ	
辅助治疗 ^j			
新辅助治疗			纳武利尤单抗 + 伊匹木单抗 (3 类) ^k

【注释】

- a 基于 II 期 KEYNOTE-052 研究，FDA 批准帕博利珠单抗作为不适合接受顺铂治疗的局部晚期，以及不可切除的或转移性尿路上皮癌患者的一线治疗^[11]。由于 NMPA 尚未批准该适应证，

故本指南将其作为Ⅲ级推荐。这项研究中共招募了 374 名患者，370 名患者接受了至少一剂帕博利珠单抗。客观缓解 89/370 (24%，95% CI 20~29)，89 例中有 74 例 (83%) 持续缓解中。中位随访时间为 5 个月 [interquartile range (IQR): 3.0~8.6]。PD-L1 表达界值 10% 时与帕博利珠单抗的高 ORR 存在相关。PD-L1 CPS \geq 10% 的 110 名患者中 42 名 (38%，95% CI 29~48) 客观缓解。最常见的 3 级或 4 级 TRAE 是疲劳 (8/370, 2%)，碱性磷酸酶增加 (5/370, 1%)，结肠炎和肌肉无力 (均为 4/370, 1%)。SAE 36 例 (10%)。17 例 (5%) 发生与治疗无关的死亡事件，1 例死于 TRAE (肌炎合并 3 级甲状腺炎、3 级肝炎、3 级肺炎和心肌炎)。2020 年 8 月 ASCO 公布的长期随访显示，数据截止时间 (2018 年 9 月 26 日)，所有患者 ORR 28.6%，中位 DoR 为 30.1 个月 (95% CI 18.1~NR)。DoR 超 12 个月和 24 个月的患者分别为 67% 和 52%。完成 2 年治疗的 40 例反应患者中，持续反应有 32 例。中位 OS 11.3 个月 (95% CI 9.7~13.1)，12 个月和 24 个月总生存率为 46.9% 和 31.2%。110 例 CPS \geq 10 的患者与 251 例 CPS < 10 的患者中，ORR 为 47.3% 和 20.3%。中位 DoR 未达到 (95% CI 8.1~NR) 和 18.2 个月 (95% CI 9.7~NR)。持续反应 24 个月以上的患者分别为 57% 和 45%。中位 OS 为 18.5 个月 (95% CI 12.2~28.5) 和 9.7 个月 (95% CI 7.6~11.5)。24 个月总生存率为 47% 和 24%。在 51 例仅有淋巴结转移的患者与 315 例发生内脏转移的患者中，客观缓解率分别为 49.0% 和 25.1%。中位总生存期分别为 27.0 个月 (95% CI 12.4~NR) 和 10.6 个月 (95% CI 8.7~11.7) [2]。Ⅲ期 KEYNOTE-361 研究用于评估一线应用帕博利珠单抗单药或联合铂类化疗用于一线治疗晚期或无法手术切除的尿路上皮癌患者的疗效和安全性，2020 ESMO 大会公布了初步结果，研究共

纳入 1 010 例患者，分别接受帕博利珠单抗联合化疗、帕博利珠单抗单药，以及单纯化疗，数据截止至 2020 年 4 月 29 日，中位随访时间为 31.7 个月，研究主要终点为 PFS 和 OS，结果显示联合化疗组、单药组和化疗组中位 PFS 分别为 8.3、3.9 和 7.1 个月，中位 OS 分别为 17、15.6，以及 14.3 个月（*P* 值均未达到研究设计界定统计学差异），未达到主要终点。次要终点包括 DoR、DCR、ORR 和安全性，联合化疗组、单药组和化疗组 ORR 分别为 54.7%、30.3% 和 44.9%，DCR 分别为 80.3%、47.2% 和 75.9%。3~5 级 TRAE 发生率分别为 75.1%、16.9% 和 71.6%。

- b 基于 II 期 IMvigor210 研究，FDA 批准阿替利珠单抗用于不适合接受顺铂治疗的局部晚期或转移性尿路上皮癌一线治疗，由于 NMPA 尚未批准该适应证，故本指南将其作为 III 级推荐^[3]。这项单臂、多中心研究结果显示，123 名患者中 119 名接受了一剂或多剂剂量的阿替利珠单抗，ORR 为 23%（95% CI 16~31），CR 为 9%（*n*=11），19/27 持续缓解。IC 2/3 亚组 ORR 为 28%（95% CI 14~47），IC 1 亚组 21%（95% CI 10~35），IC 0 亚组 21%（95% CI 9~36）。中位 PFS 为 2.7 个月，中位 OS 为 15.9 个月（2018 ASCO 会议更新为 16.3 个月）。TMB 与药物反应相关。发生率超过 10% 的 TRAE 是疲劳（30%）、腹泻（12%）和瘙痒（11%）。发生了 1 例与治疗相关的死亡（败血症）。9 例（8%）患者出现 AE 导致治疗中止。免疫相关事件发生在 14 例（12%）患者中。IMvigor130 研究是一项 III 期多中心随机对照试验，对比阿替利珠单抗及联合铂类化疗一线治疗局部晚期，以及转移性尿路上皮癌患者的疗效。依据 2019 年 ESMO 会议公布的初步结果，研究实际入组了 1 213 名患者，联合化疗组、化疗组和单药阿替利珠组分别为 451 例，400 例，以及 362 例。主要研究终点为 PFS 和 OS，阿替利珠单抗组与化疗组中期分析

提示未改善 OS，联合化疗组和化疗组的中位 PFS 分别为 8.2 个月和 6.3 个月 (HR 0.82, 95% CI 0.70~0.96, $P=0.007$)，两组的 OS 分别为 16.0 个月和 13.4 个月，未达到统计学设定的显著性差异 (HR 0.83, 95% CI 0.70~1.00, $P=0.027$)。次要研究终点为 ORR，联合化疗组、化疗组和阿替利珠单抗组的 ORR 分别为 47%、44%、23%，DoR 分别为 8.5 个月、7.6 个月，以及未达到。安全性方面，联合治疗组安全性与单药已知的安全性一致，并未显著增加不良反应。

- c 基于 II 期 BGB-A317-204 研究，NMPA 批准替雷利珠单抗用于既往接受过治疗的局部晚期或转移性尿路上皮癌患者，故本指南将其作为 I 级推荐。这是一项单臂，多中心的 II 期临床研究，用于评估替雷利珠单抗治疗既往接受过 ≥ 1 线标准化疗的局部晚期或转移性尿路上皮癌患者，主要终点为 ORR，次要终点是缓 DoR、PFS 和 OS 等。研究共纳入 113 例患者，中位治疗时间为 15 周，中位随访时间为 8 个月。2019 ESMO 发布的研究数据，在可评估的 101 例患者中，ORR 达到 24.8%，9.9% 的患者 CR，14.9% 的患者 PR，SD 占 13.9%，DcR 为 38.6%。亚组分析显示，不同基线情况患者均存在临床缓解。安全性方面，大部分 AE ≤ 2 级，仅贫血、食欲下降、发热的发生率 $>15\%$ 。此外，BGB-A317-310 是一项随机、双盲、安慰剂对照的 III 期研究，旨在评估替雷利珠单抗联合标准化疗对比安慰剂联合标准化疗一线治疗局部晚期或转移性尿路上皮癌患者的疗效和安全性，正在入组中。
- d 基于 III 期 KEYNOTE-045 研究，FDA 批准帕博利珠单抗用于铂化疗后病情进展或复发的局部晚期，以及不可切除的或转移性尿路上皮癌的二线治疗^[4]。由于 NMPA 尚未批准该适应证，故本指南将其作为 II 级推荐。该研究随机分配了 542 名铂类化疗后复发或进展的晚期尿路上皮

癌患者，接受帕博利珠单抗或研究者选择紫杉醇、多西紫杉醇或长春氟宁化疗，结果显示帕博利珠单抗组中位 OS 为 10.3 个月（95% CI 8.0~11.8），而化疗组为 7.4 个月（95% CI 6.1~8.3）（HR 0.73；95% CI 0.59~0.91； $P=0.002$ ）。帕博利珠单抗组肿瘤 PD-L1 联合评分 $\geq 10\%$ 的患者中位 OS 为 8.0 个月（95% CI 5.0~12.3），而化疗组为 5.2 个月（95% CI 4.0~7.4）（HR 0.57；95% CI 0.37~0.88； $P=0.005$ ）。两组患者的 PFS 均无差异（总人群 HR 0.98；95% CI 0.81~1.19； $P=0.42$ ；肿瘤 PD-L1 CPS $\geq 10\%$ 的人群：HR 0.89；95% CI 0.61~1.28； $P=0.24$ ）。帕博利珠单抗组发生任何级别的 TRAE（60.9% vs 90.2%），3~5 级 SAE（15.0% vs 49.4%）均少于化疗组。

- e 基于 II 期 IMvigor210 Cohort2 研究，FDA 批准阿替利珠单抗用于铂类化疗后进展的局部晚期或转移性尿路上皮癌二线治疗，由于 NMPA 尚未批准该适应证，故本指南将其作为 III 级推荐^[5]。这项单臂、多中心研究结果显示，310 例接受了阿替利珠单抗治疗患者中，IC 2/3 人群 ORR 为 26%（95% CI 18~36），IC 1/2/3 人群为 18%（95% CI 13~24）和所有患者为 15%（95% CI 11~19）。中位随访时间为 11.7 个月（95% CI 11.4~12.2），38/48（84%）持续反应。IC 2/3 人群 OS 为 11.4 个月（95% CI 9.0~NE），IC 1/2/3 人群为 8.8 个月（95% CI 7.1~10.6）和所有患者为 7.9 个月。3~4 级 TRAE 16%，最常见的是疲劳 2%。3~4 级免疫相关 AE 5%，最常见有肺炎、转氨酶升高、皮疹和呼吸困难。研究期间未发生与治疗相关的死亡。探索性分析显示 TCGA 亚型和 TMB 是阿替利珠单抗疗效的独立预测因子。IMvigor211 是一项 III 期多中心随机对照试验，用于评价阿替利珠单抗治疗铂类化疗后进展的局部晚期或转移性尿路上皮癌的疗效和安全性^[6]。931 名患者接受阿替利珠单抗（ $n=467$ ）或二线化疗（长春氟宁、紫杉醇或 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 多西紫杉

醇, $n=464$)。在 IC 2/3 人群阿替利珠单抗组和化疗组 OS 无显著差异 (11.1 个月 vs 10.6 个月, $P=0.41$)。IC 2/3 人群 ORR 相似: 阿替利珠单抗组 23%, 化疗组为 22%。阿替利珠单抗组的 DoR 长于化疗组 (15.9 个月 vs 8.3 个月)。接受阿替利珠单抗治疗的患者与接受化疗的患者相比, 3~4 级 TRAE 发生率 20%, 化疗组 43%, 且 AE 较少导致治疗中断事件 (7% vs 18%)。其余正在进行的二线研究包括 NCT03179943、NCT03237780 等, 我们期待能有更多的结果支持阿替利珠单抗在尿路上皮癌的广泛应用。

- f 基于 II 期 CheckMate 275 研究, FDA 与 EMA 批准将纳武利尤单抗用于铂类化疗后进展的局部晚期不可切除或转移性尿路上皮癌患者的二线治疗, 由于 NMPA 尚未批准该适应证, 故本指南将其作为 III 级推荐^[7]。这项单臂多中心临床研究显示, 270 名患者接受了纳武利尤单抗, 其中 265 名患者接受了疗效评估。OS 中位随访时间 7 个月 (IQR: 2.96~8.77)。52 例 (19.6%; 95% CI 15.0~24.9) 确诊客观缓解。46% 患者肿瘤 PD-L1 $\geq 1\%$, 无论是 PD-L1 表达与否, 均观察到纳武利尤单抗具有良好疗效。PD-L1 $\geq 5\%$ 的患者 ORR 为 28.4% (95% CI 18.9~39.5); PD-L1 $\geq 1\%$ 的患者为 23.8% (95% CI 16.5~32.3), PD-L1 $<1\%$ 的患者为 16.1% (95% CI 10.5~23.1)。270 例患者中 3~4 级 TRAE 发生率 18%, 最常见的是 3 级疲劳和腹泻, 3 例治疗相关死亡 (肺炎、急性呼吸衰竭和心血管衰竭)。CheckMate 901 研究是一项随机、开放性、对照、多中心、全球 III 期研究, 比较纳武利尤单抗 (单免疫)、纳武利尤单抗联合伊匹木单抗 (PD-1+CTLA-4 双免疫) 对照标准化疗, 用于晚期尿路上皮癌患者的一线治疗, 目前尚无结果数据公布。

g 基于 I / II 期 Study 1108 研究, FDA 批准度伐利尤单抗用于经铂类化疗后进展的局部晚期或转移性尿路上皮癌二线治疗的适应证, 由于 NMPA 尚未批准该适应证, 故本指南将其作为 III 级推荐^[8]。研究中 191 例患者接受了治疗, 中位随访时间为 5.78 个月, 95.3% 接受过铂类化疗。

ORR 为 17.8% (34/191; 95% CI 12.7~24.0), 7 例为 CR。患者在治疗早期即出现疾病缓解, TTR 为 1.41 个月 (范围: 1.2~7.2), 并且缓解能够持续, 中位 DoR 未达到。PD-L1 高表达组和 PD-L1 低表达 / 阴性组中均观察到疾病缓解, ORR 分别为 27.6% (95% CI 19.0~37.5) 和 5.1% (95% CI 1.4~12.5)。中位 PFS 为 1.5 个月 (95% CI 1.4~1.9), 中位 OS 为 18.2 个月 (95% CI 8.1~NE), 1 年 OS 率为 55.0% (95% CI 43.9~64.7)。治疗相关的 3~4 级 AE 率低 (6.8%), 有 4 例患者 (2.1%) 发生 3~4 级 irAE, 2 例患者 (1.6%) 因 irAE 而中断治疗, 2 例患者出现免疫治疗相关的死亡 (自身免疫性肝炎和肺炎)。2020 ESMO 会议公布了 DANUBE 研究结果, 这是一项随机、开放性、对照、多中心、全球 III 期研究, 比较度伐利尤单抗 (单免疫)、度伐利尤单抗 + tremelimumab (PD-L1+CTLA-4 双免疫) 联合治疗对照标准化疗, 用于不可切除的 IV 期尿路上皮癌患者的一线治疗, 研究共入组 1 032 例患者, 按 1:1:1 随机分为度伐利尤单抗治疗组、度伐利尤单抗 + tremelimumab 治疗组和标准化疗组。主要终点是比较单免疫组较化疗组在 PD-L1 高表达患者中的中位 OS, 以及双免疫组较化疗组在 ITT 人群中的中位 OS, 数据截至 2020 年 1 月 27 日, 中位随访时间为 34 个月。结果显示 PD-L1 高表达患者人群中, 单免疫组和化疗组中位 OS 分别为 14.4 个月和 12.1 个月, 无统计学差异 (HR 0.89, 95% CI 0.71~1.11, $P=0.3039$); ITT 人群双免疫组和化疗组中位 OS 分别为 15.1 个月和 12.1 个月, 无显著统计学差异 (HR 0.85, 95% CI 0.72~1.02,

$P=0.0751$)。正在入组中的 NILE 研究是一项随机、开放性、对照、多中心、全球 III 期研究，比较度伐利尤单抗联合标准化疗和度伐利尤单抗联合 Tremelimumab 及标准化疗对照单用标准化疗，用于不可切除的局部晚期或转移性尿路上皮癌患者的一线治疗。

- h 基于 I 期 JAVELIN Solid Tumor 研究，FDA 批准 Avelumab 用于经铂类化疗后进展的局部晚期或转移性尿路上皮癌二线治疗的适应证，由于 NMPA 尚未批准该适应证，故本指南将其作为 III 级推荐^[9]。249 例患者符合条件接受 Avelumab 治疗，中位数为 12 周 (IQR: 6.0~19.7)，中位随访时间 9.9 个月 (4.3~12.1 个月)。数据截至 2016 年 6 月 9 日时评估了疗效及安全性。随访至少 6 个月的 161 名患者中，ORR 为 17% (95% CI 11~24)，CR、PR 分别为 6% 和 11%。最常见的 TRAE 是输注相关反应 (29%) 和疲劳 (16%)。发生 3 级以上 TRAE 8%，其中最常见的是疲劳 (2%)、乏力、脂肪酶升高、低磷血症和肺炎各 1%。Avelumab 治疗相关的 SAE 8%，发生了 1 例与治疗相关的死亡 (肺炎)。
- i JAVELIN Bladder 100 是一项随机、多中心 III 期临床研究，旨在评估 Avelumab 联合最佳支持治疗 (BSC) 作为一线维持治疗在局部晚期或转移性尿路上皮癌患者中的疗效^[10]。一线铂类化疗是晚期尿路上皮癌的标准治疗，缺点在于大部分患者一定时间内出现疾病进展，当这类人群疾病得到控制后，给予 Avelumab 进行巩固维持治疗。研究纳入无法手术切除的局部晚期或转移性尿路上皮癌初治患者，予标准化疗 4~6 个周期后，700 例无疾病进展的患者按照 1:1 随机给予 Avelumab (10mg/kg, q2w.) 联合 BSC 或单纯 BSC。主要终点为 OS。次要终点包括 PFS、ORR、DoR、DCR 和安全性。数据截止日期 2019 年 10 月 21 日，Avelumab 组 85 名患者

(24.3%) 和对照组 26 名患者 (7.4%) 仍在治疗, 中位随访期均超 19 个月。主要终点: 总人群中, $P < 0.001$ 中位 OS 为 21.4 个月优于对照组的 14.3 个月 (HR 0.69; 95% CI 0.56~0.86; $P = 0.001$)。PD-L1 阳性人群中, Avelumab 组相比对照组也显著延长了中位 OS, 分别为未达到和 17.1 个月 (HR 0.56; 95% CI 0.40~0.79; $P < 0.001$)。次要终点: 总人群中, Avelumab 组中位 PFS 为 3.7 个月, 对照组为 2.0 个月 (HR 0.62; 95% CI 0.52~0.75); PD-L1 阳性人群中, 两组中位 PFS 分别为 5.7 个月和 2.1 个月 (HR 0.56; 95% CI 0.43~0.73)。安全性: Avelumab 组中位治疗持续时间为 24.9 周, 对照组 13.1 周。两组所有级别 AE 分别为 98.0% 和 77.7%, 3 级以上 AE 的比例分别为 47.4% 和 25.2%; Avelumab 组发生 irAE 发生率为 29.4%, 3 级以上 irAE 为 7%。

- j 正在进行的 IMvigor010 是一项 III 期、开放标签的多中心随机研究, 对比阿替利珠单抗辅助治疗和随访观察在根治术后高危肌层浸润性尿路上皮癌患者中的疗效及安全性。患者在 RC 术 / RUC 术 + LN 清扫后 14 周内入组。入组分期: 新辅助化疗患者 (ypT2-4a 或 ypN+), 未行新辅助化疗 (pT3-4a 或 pN+)。将患者按 1:1 的比例随机分配, 给予阿替利珠单抗组 (1 200mg q3w) 或观察组 16 个周期或 1 年, 主要终点是 DFS, 次要终点是 OS 和安全性。2020 ASCO 会议对最终 DFS, 初次中期 OS 和安全性进行了报告。ITT 人群共 809 例患者, 平均中位随访时间 21.9 个月。阿替利珠组和观察组分别有 48% 和 47% 的患者接受了新辅助化疗, 其中 7% 和 6% 的原发疾病为上尿路尿路上皮癌; 两组各有 48% 的患者存在淋巴结转移。两组患者 DFS (HR 0.89, 95% CI 0.74~1.02; $P = 0.2446$) 和 OS (HR 0.85, 95% CI 0.66~1.09; $P = 0.1951$) 均无统计学差异。对患者按照 PD-L1 状态进行分层后, IC 0/1 的患者 (HR 0.81, 95% CI 0.63~1.05),

IC2/3 的患者 (HR 1.01, 95% CI 0.75~1.35)。不良反应方面阿替利珠组患者 3~4 级不良事件发生率为 16%。皮肤及胃肠道毒性是最常见的导致停药的不良事件。此外, CheckMate 274 研究是一项 III 期、双盲的多中心随机研究, 对比纳武利尤单抗与安慰剂辅助治疗在根治术后高危肌层浸润性尿路上皮癌患者中的疗效及安全性, 目前已经完成入组正在对数据进行全面评估, 将在不久的将来公布研究结果。

- k NABUCCO 是一项 I B 期研究, 评估纳武利尤单抗和伊匹木单抗在高风险可切除尿路上皮癌患者中进行短期术前新辅助治疗的安全性和有效性, 研究共纳入 24 例 III 期尿路上皮癌患者术前接受两剂纳武利尤单抗和伊匹木单抗治疗, 再行根治性手术切除。主要终点为治疗 12 周内根治性手术可行性。12 周内所有患者均达到终点, 其中 23 例接受了手术。3~4 级 irAE 发生在 55% 的患者和 41% 的排除临床可忽略的实验室异常的患者中。11 名患者 (46%) 为 pCR, 达到了次要终点。14 名患者 (58%) 没有残留浸润性疾病 (pCR 或 pTisN0/pTaN0)。与 PD-1/PD-L1 单药研究相比, 对纳武利尤单抗和伊匹木单抗的 CR 与基线 CD8⁺ T 细胞活性无关^[11]。2020 ASCO-GU 公布了 BLASST-1 前期数据, 肌肉浸润性膀胱癌 (MIBC) 患者应用纳武利尤单抗联合 GC 方案化疗进行新辅助治疗, 结果显示病理学非肌层浸润率 (PaR) 为 66%、pCR 为 49%, 联合治疗并未增加毒性或死亡, 且并未增加手术延迟及并发症, 其长期随访仍在进行中。正在进行的 PURE-01 是一项 II 期、开放标签的单臂临床研究, 用于评估术前接受 3 个周期帕博利珠单抗新辅助治疗在高风险可切除尿路上皮癌患者中的安全性和有效性, 总体而言, pT0 率为 37% (95% CI 28~46), pT ≤ 1 率为 55% (95% CI 46~65)^[12]。

参考文献

- [1] BALAR AV, CASTELLANO D. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*, 2017, 18 (11): 1483-1492.
- [2] VUKY J, BALAR AV, CASTELLANO D. Long-Term Outcomes in KEYNOTE-052: Phase II Study Investigating First-Line Pembrolizumab in Cisplatin-Ineligible Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer. *J Clin Oncol*. 2020, 38 (23): 2658-2666.
- [3] BALAR AV, GALSKY MD, ROSENBERG JE, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*, 2017, 389 (10064): 67-76.
- [4] BELLMUNT J, DE WIT R, VAUGHN DJ, et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med*, 2017, 376 (11): 1015-1026.
- [5] ROSENBERG JE, HOFFMAN-CENSITS J, POWLES T, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*, 2016, 387 (10031): 1909-1920.
- [6] POWLES T, DURAN I, VAN DER HEIJDEN MS, et al. Atezolizumab versus chemotherapy in

- patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*, 2018, 391 (10122): 748-757.
- [7] SHARMA P, RETZ M, SIEFKER-RADTKE A, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2017, 18 (3): 312-322.
- [8] POWLES T, O'DONNELL PH, MASSARD C, et al. Efficacy and safety of durvalumab in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: updated results from a phase 1/2 open-label study. *JAMA Oncol*, 2017, 3 (9): e172411.
- [9] PATEL MR, ELLERTON J, INFANTE JR, et al. Avelumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum failure (JAVELIN Solid Tumor): pooled results from two expansion cohorts of an open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol*, 2018, 19 (1): 51-64.
- [10] POWLES T, PARK SH, VOOG E. Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med*, 2020, 383 (13): 1218-1230.
- [11] VAN DIJK N, GIL-JIMENEZ A, SILINA K. Preoperative ipilimumab plus nivolumab in locoregionally advanced urothelial cancer: the NABUCCO trial. *Nat Med*, 2020, 26 (12): 1839-1844.
- [12] NECCHI A, RAGGI D, GALLINA A, et al. Updated results of PURE-01 with preliminary activity of neoadjuvant pembrolizumab in patients with muscle-invasive bladder carcinoma with variant histologies. *Eur Urol*, 2020, 77 (4): 439-446.

1. 宫颈癌	宫颈癌	宫颈癌	宫颈癌
2. 宫颈癌	宫颈癌	宫颈癌	宫颈癌
3. 宫颈癌	宫颈癌	宫颈癌	宫颈癌
4. 宫颈癌	宫颈癌	宫颈癌	宫颈癌
5. 宫颈癌	宫颈癌	宫颈癌	宫颈癌
6. 宫颈癌	宫颈癌	宫颈癌	宫颈癌
7. 宫颈癌	宫颈癌	宫颈癌	宫颈癌
8. 宫颈癌	宫颈癌	宫颈癌	宫颈癌
9. 宫颈癌	宫颈癌	宫颈癌	宫颈癌
10. 宫颈癌	宫颈癌	宫颈癌	宫颈癌

【摘要】

十二、宫颈癌

宫颈癌是女性生殖系统常见的恶性肿瘤之一，其发病率在发达国家呈上升趋势。宫颈癌的发病与多种因素有关，包括人乳头瘤病毒（HPV）感染、吸烟、早婚、早育、多产、性生活紊乱等。宫颈癌的临床表现主要为接触性出血、不规则阴道流血、白带增多等。诊断主要依靠妇科检查、宫颈细胞学检查（TCT）和HPV检测。治疗方式包括手术、放疗和化疗。早期发现和治疗可显著提高生存率。

宫颈癌的预防主要通过接种HPV疫苗、定期进行宫颈细胞学检查（TCT）和HPV检测来实现。此外，保持健康的性生活、戒烟、避免过早性生活和过早生育也有助于降低宫颈癌的发病风险。

宫颈癌的预后与分期密切相关。早期宫颈癌（I期）的5年生存率可达80%以上，而晚期宫颈癌（IV期）的5年生存率则显著降低。因此，早期发现和及时治疗对于改善宫颈癌患者的预后至关重要。

参考文献：[1] 中国抗癌协会. 宫颈癌诊治指南（第2版）. 北京：人民卫生出版社，2015. [2] World Health Organization. Cervix cancer. In: Global health observatory data explorer. Geneva: WHO, 2020.

治疗线数	I级推荐	II级推荐	III级推荐
晚期宫颈癌一线治疗 ^a			
晚期宫颈癌二线及以上治疗 ^b		帕博利珠单抗(限 PD-L1 表达阳性或 dMMR/MSI-H 患者)(2A类) ^{c, d}	
局部晚期宫颈癌辅助治疗 ^e			

【注释】

- a NCT03614949 是一项 II 期临床研究，共纳入 26 例复发转移宫颈癌一线治疗患者，研究阿替利珠单抗联合放疗对比阿替利珠单抗单药的疗效；NCT03635567 (KEYNOTE-826) 和 NCT03556839 (BEATcc) 是两项 III 期临床研究，分别研究帕博利珠单抗和阿替利珠单抗联合贝伐单抗及含铂双药化疗在晚期宫颈癌一线治疗的疗效，以上研究结果尚未公布。
- b 已经公布或正在进行的 ICI 二线及以上治疗晚期宫颈癌的临床试验有近 20 项，包括 NCT01693783、NCT022257528、CheckMate 358 和 NCT03257267 等。NCT01693783 评估伊匹木单抗治疗复发或转移 HPV 相关宫颈癌的安全性及有效性，共纳入 42 例既往接受放疗或化疗的宫颈癌患者，34 例可评估患者中，1 例 PR，10 例病情稳定，23 例病情进展，中位 PFS 为 2.2 个月 (95% CI 2.1~3.2)，中位 OS 为 8.5 个月 (95% CI 3.6~未达到)^[1]。NCT022257528 (GY002)

首次评估了纳武利尤单抗对接受过一次全身化疗的转移性或复发性宫颈癌患者疗效。该研究中 77% 患者表达 PD-L1，在可评估疗效的 25 名患者中，只有一名患者 PR，RR 为 4%（95% CI 0.4~22.9），但该组的中位生存期为 14.5 个月（95% CI 8.3~26.8）^[2]。CheckMate 358 是一项多中心、I / II 期临床研究，评估纳武利尤单抗，以及纳武利尤单抗联合伊匹木单抗治疗 5 种病毒相关肿瘤的安全性及有效性。该研究中纳武利尤单抗单药治疗组 ORR 为 26.3%（95% CI 9.1~52.2）；第一个联合组治疗包括每 2 周 3mg/kg 的纳武利尤单抗和每 6 周 1mg/kg 的伊匹木单抗，持续 2 年，在未接受过全身治疗的患者中 ORR 为 31.6%（95% CI 12.6~56.6），而接受过全身治疗的患者中 ORR 为 23.1%（95% CI 9.0~43.6）；第二个联合组治疗纳武利尤单抗 1mg/kg 和伊匹木单抗 3mg/kg，每 3 周 1 次，共 4 次，随后每 2 周使用纳武利尤单抗 240mg，持续 2 年，在未接受过全身治疗的患者中 ORR 为 45.8%（95% CI 25.6~67.2），而接受过全身治疗的患者中 ORR 为 36.4%（17.2~59.3）^[3]。NCT03257267（GOG 3016）是一项开放标签的、随机的 III 期临床试验，旨在比较 PD-1 抑制剂 Cemiplimab 和化疗在铂类耐药的复发或转移宫颈癌中的疗效，目前该研究还在进行中，结果值得期待。

- c. 基于 II 期 KEYNOTE-158 研究，FDA 批准帕博利珠单抗用于治疗化疗过程中或化疗后疾病进展并且肿瘤组织 PD-L1 表达阳性的晚期或复发宫颈癌。由于 NMPA 尚未批准该适应证，故本指南将其作为 II 级推荐。在这项研究中，共纳入 98 例复发或转移性宫颈癌的患者，82 例患者（83.7%）为 PD-L1 阳性肿瘤，其中 77 例患者接受过 1 次或多次化疗。中位随访时间为 11.7 个月，在 PD-L1 阳性的患者中，ORR 为 14.6%；之前接受过一次或多次化疗患者的 ORR 为

14.3% (95% CI 7.4~24.1), 包括 2.6% 的 CR 和 11.7% 的 PR^[4]。KEYNOTE-028 研究是一个多中心、单臂的 Ib 期研究, 评估帕博利珠单抗用于 20 多种 PD-L1 表达阳性的晚期实体瘤。该研究纳入 24 例既往接受过至少两线化疗的复发转移宫颈癌, ORR 为 16.7%, PFS 为 2 个月, OS 中位数为 11 个月^[5]。

- d 基于 II 期 NCT01876511 研究及其扩展研究, FDA 批准了帕博利珠单抗用于治疗 MSI-H 或 dMMR 的不可切除的晚期实体瘤。这是首个按生物标志物而不是基于组织类型来批准的抗肿瘤药物。由于 NMPA 尚未批准该适应症, 故本指南将其作为 II 级推荐^[6]。
- e NCT04221945 (KEYNOTE-A18) 是一项 III 期随机安慰剂对照研究, 评估帕博利珠单抗联合同步放化疗治疗局部晚期宫颈癌的疗效。NCT03830866 是另一项 III 期随机安慰剂对照研究, 评估度伐利尤单抗联合同步放化疗治疗对比单纯同步放化疗在局部晚期宫颈癌的疗效。以上两项研究还在进行中, 结果值得期待。

参考文献

- [1] LHEUREUX S, BUTLER MO, CLARKE B, et al. Association of ipilimumab with safety and anti-tumor activity in women with metastatic or recurrent human papillomavirus-related cervical carcinoma. JAMA Oncol, 2018, 4 (7): e173776.
- [2] SANTIN AD, DENG W, FRUMOVITZ M, et al. Phase II evaluation of nivolumab in the treatment of per-

- sistent or recurrent cervical cancer (NCT02257528/NRGGY002). *Gynecol Oncol*, 2020, 157 (1): 161-166.
- [3] NAUMANN RW, HOLLEBECQUE A, MEYER T, et al. Safety and efficacy of nivolumab monotherapy in recurrent or metastatic cervical, vaginal, or vulvar carcinoma: results from the phase I/II Check-Mate 358 Trial. *J Clin Oncol*, 2019, 37 (31): 2825-2834.
- [4] CHUNG HC, ROS W, DELORD JP, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in previously treated advanced cervical cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol*, 2019, 37 (17): 1470-1478.
- [5] FRENEL JS, LE TOURNEAU C, O'NEIL B, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab in advanced, programmed death ligand 1-positive cervical cancer: results from the phase Ib KEYNOTE-028 trial. *J Clin Oncol*, 2017, 35 (36): 4035-4041.
- [6] LE DT, URAM JN, WANG H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med*, 2015, 372 (26): 2509-2520.

分期	定义	治疗	预后
IA	肿瘤局限于子宫体，无肌层穿透，无淋巴结转移	手术切除	5年生存率>90%
IB	肿瘤局限于子宫体，肌层穿透≥1/2，无淋巴结转移	手术切除	5年生存率70-80%
IC	肿瘤局限于子宫体，肌层穿透≥1/2，有淋巴结转移	手术切除+化疗	5年生存率50-60%
IIA	肿瘤累及宫颈内口，无淋巴结转移	手术切除	5年生存率70-80%
IIB	肿瘤累及宫颈内口，有淋巴结转移	手术切除+化疗	5年生存率50-60%
IIIA	肿瘤累及宫颈外口，无淋巴结转移	手术切除+放疗	5年生存率50-60%
IIIB	肿瘤累及宫颈外口，有淋巴结转移	手术切除+放疗+化疗	5年生存率30-40%
IV	肿瘤累及膀胱、直肠、盆壁、远处转移	姑息性治疗	5年生存率<10%

十三、复发或转移性子官内膜癌

【概述】

复发或转移性子官内膜癌是指经手术切除的原发性子官内膜癌患者在随访过程中再次出现与原发肿瘤相同的病理学改变。复发或转移性子官内膜癌的发生率约为15%-20%，其中约50%的患者在术后2年内复发，约30%的患者在术后5年内复发，约15%的患者在术后5年以上复发。复发或转移性子官内膜癌的治疗应根据患者的病情、复发或转移的部位、患者的身体状况等因素进行个体化治疗。治疗方式包括手术切除、放疗、化疗、靶向治疗等。预后较差，5年生存率约为10%-20%。

治疗线数	I 级专荐	II 级推荐	III 级推荐
复发或转移性子官内膜癌 ^a		仑伐替尼联合帕博利珠单抗 (2A 类) ^b 帕博利珠单抗 (限 TMB-H 或 dMMR/MSI-H 患者) (2A 类) ^{c, d, e} 纳武利尤单抗 (限 dMMR/MSI-H 患者) (2A 类) ^f	

【注释】

- a 目前正在进行的 ICIs 治疗子宫内腺癌的临床试验有 20 余项，但大部分启动时间较短，公布的临床数据有限。KEYNOTE-028 研究旨在评估帕博利珠单抗治疗 PD-L1 阳性晚期实体瘤患者的安全性和有效性。亚组分析显示，24 例 PD-L1 阳性的局部晚期或转移性子官内腺癌患者中，3 例部分缓解，ORR 为 13% (95% CI 2.8%~33.6%)，3 例患者病情稳定，13 例患者 (54.2%) 出现不良反应。帕博利珠单抗在 PD-L1 阳性晚期子宫内腺癌患者亚组中显示出较好的安全性及初步的抗肿瘤活性^[11]。
- b 基于 KEYNOTE-146/Study 111 (NCT02501096) 临床研究，FDA 批准仑伐替尼 + 帕博利珠单抗联合治疗方案，用于治疗既往接受系统治疗后病情进展、但不适合根治性手术或放射治疗的

非 dMMR/MSI-H 型晚期子宫内膜癌患者。该研究是一项正在进行的全球开放性单臂 I b/ II 期研究，旨在评估仑伐替尼联合帕博利珠单抗治疗多个经选择的实体肿瘤患者的有效性。针对晚期子宫内膜癌的最终分析结果显示，共纳入 118 例患者，其中 108 例被纳入分析，研究的中位随访时间为 18.7 个月，24 周时 ORR 为 38.0% (95% CI 28.8%~47.8%)；亚组分析显示，11 例 MSI-H 患者的 ORR 为 63.6% (95% CI 30.8%~89.1%)，94 例 MSS 患者的 ORR 为 36.2% (95% CI 26.5%~46.7%)^[2]。目前，III 期临床试验 KEYNOTE-775 (NCT03517449) 的数据正待公布，该研究旨在评估帕博利珠单抗联合仑伐替尼治疗晚期子宫内膜癌患者的有效性和安全性。

- c 基于 KEYNOTE-158 研究，FDA 批准帕博利珠单抗用于治疗 TMB 高 (TMB-H \geq 10 个突变/兆碱基)、既往治疗后病情进展且无满意替代治疗方案的不可切除或转移性实体瘤患者。针对该研究中 790 例可评估 TMB 患者的分析表明，TMB-H 组患者共 102 例，ORR 为 29% (95% CI 21%~39%)，TMB-L (<10 个突变/兆碱基) 组患者共 688 例，ORR 为 6% (95% CI 5%~8%)^[3]。
- d 子宫内膜癌患者 dMMR 发生率为 20%~30%，FDA 推荐复发转移性子宫内膜癌进行 dMMR/MSI-H 的检测。基于 II 期 NCT01876511 研究及其扩展研究，FDA 批准了帕博利珠单抗用于治疗 MSI-H 或 dMMR 的不可切除的晚期实体瘤。这是首个按生物标志物而不是基于组织类型来批准的抗肿瘤药物。由于 NMPA 尚未批准该适应证，故将其作为本指南 II 级推荐^[4, 5]。
- e KEYNOTE-158 研究是一项多中心、单臂、开放标签的 II 期篮子研究，旨在评价帕博利珠单抗治疗 11 种初治或经治的晚期实体瘤患者的有效性和安全性，对其中 233 例经治晚期非结直肠伴 dMMR/MSI-H 肿瘤患者的分析表明，中位随访时间为 13.4 个月，ORR 为 34.3% (95%

CI 28.3%~40.8%), 49 例子宫内膜癌患者中, 8 例 CR, 20 例 PR, ORR 为 57.1% (95% CI 42.2%~71.2%)^[6]。

- f NCI-MATCH (EAY131) 是一项多中心、多臂、开放标签的 II 期篮子试验, 针对该研究中 Z1D 臂的分析结果表明, 共纳入 42 例 dMMR 的非结直肠癌患者, 包括 13 例子宫内膜癌、5 例前列腺腺癌、4 例子宫癌肉瘤等, 中位随访时间为 17.3 个月, ORR 为 36% (90% CI 23.5%~49.5%), 其中 3 例 CR, 13 例 PR, 9 例 SD^[7]。

参考文献

- [1] OTT PA, BANG YJ, BERTON-RIGAUD D, et al. Safety and Antitumor activity of pembrolizumab in advanced programmed death ligand 1-positive endometrial cancer: results from the KEYNOTE-028 study. *J Clin Oncol*, 2017, 35 (22): 2535-2541.
- [2] MAKKER V, TAYLOR MH, AGHAJANIAN C, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced endometrial cancer. *J Clin Oncol*, 2020, 38 (26): 2981-2992.
- [3] MARABELLE A, FAKIH M, LOPEZ J, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol*, 2020, 21 (10): 1353-1365.
- [4] LE DT, URAM JN, WANG H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl*

J Med, 2015, 372 (26): 2509-2520.

- [5] LE DT, DURHAM JN, SMITH KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. Science, 2017, 357 (6349): 409-413.
- [6] MARABELLE A, LE DT, ASCIERTO PA, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study. J Clin Oncol, 2020, 38 (1): 1-10.
- [7] AZAD NS, GRAY RJ, OVERMAN MJ, et al. Nivolumab is effective in mismatch repair-deficient noncolorectal cancers: results from arm Z1D-a subprotocol of the NCI-MATCH (EAY131) study. J Clin Oncol, 2020, 38 (3): 214-222.

项目	内容	备注
姓名	张某某	
性别	女	
年龄	45岁	
职业	教师	
婚姻	已婚	
生育	2子1女	
既往史	高血压、糖尿病	
家族史	无	
现病史	发现盆腔包块3个月	
体格检查	子宫增大，附件区增厚	
辅助检查	CA125升高，影像学提示盆腔占位	
初步诊断	卵巢恶性肿瘤	
鉴别诊断	卵巢良性肿瘤、子宫内膜异位症	
治疗原则	手术切除+化疗	
随访计划	术后定期复查CA125及影像学	

【病例】

十四、复发性卵巢癌

卵巢癌复发是指患者在初次手术后，再次出现盆腔包块、CA125升高、影像学提示盆腔占位等表现。复发时间通常在术后2年内，但也有晚期复发的情况。复发部位多位于盆腔，也可累及腹腔、胸腔、远处淋巴结等。复发程度分为局限性复发和广泛性复发。治疗原则根据复发程度、患者身体状况、既往治疗史等因素综合制定。手术切除复发灶、化疗、放疗、靶向治疗等均为常用治疗手段。随访计划包括定期复查CA125、影像学检查、临床症状监测等。

治疗线数	I级专荐	II级推荐	III级推荐
复发性卵巢癌 ^{a, b}		帕博利珠单抗(限 MSI-H 或 dMMR 患者)(2A类) ^b	

【注释】

- a 目前，已经启动的卵巢癌 ICIs 治疗的临床试验近 60 项，其中 8 项已经进入 III 期临床试验阶段。治疗方案主要是 ICIs 单药或联合化疗、靶向治疗用于卵巢癌术后的一线治疗方案或用于复发性卵巢癌。从目前的研究结果看来，针对复发卵巢癌，PD-1/PD-L1 抗体治疗的总体效果并不理想^[1-3]。例如 JAVELIN 是一项非盲、I B 期临床研究，旨在评估 Avelumab 治疗复发或难治性卵巢癌的有效性及安全性，中位随访 26.6 个月结果显示，125 例患者中有 1 例 CR、11 例 PR，ORR 为 9.6% (95% CI 5.1%~16.2%)^[1]。但从详细的基于生物标志物或病理类型的数据分析看，部分复发患者可从单药免疫治疗中获益。例如，II 期临床试验 KEYNOTE-100 研究中，帕博利珠单抗治疗铂耐药复发患者的中位缓解期可达 8.2 个月，缓解期持续 6 个月以上者占 65.5%。该研究同时探索了与疗效相关的生物标志物研究，对 376 例患者的综合分析表明，ITT 人群的 ORR 为 8% (95% CI 5.4%~11.2%)，CPS<1 分的患者 ORR 为 5.0% (95% CI 2.0%~10.0%)，CPS ≥ 1 分的患者 ORR 为 10.2% (95% CI 6.3%~15.2%)，CPS ≥ 10 以上者缓解率更高达

17.5% (95% CI 9.7%~27.0%)^[4]。

- b. ICI联合治疗较单药相比显示出一定的优势。TOPACIO/KEYNOTE-162研究是评价帕博利珠单抗联合PARP抑制剂尼拉帕利治疗铂耐药的复发性卵巢癌的单臂、I/II期临床研究，共纳入62例患者，ORR为18% (90% CI 11%~29%)，包括3例CR，8例PR，疗效与BRCA1/2突变状态无关^[5]。NCT02853318研究是评价帕博利珠单抗联合贝伐单抗和口服环磷酰胺治疗复发性卵巢癌的单臂、II期临床研究，共纳入40例患者。结果表明3例CR，16例PR，ORR为47.5% (90% CI 34.9%~60.3%)；38例(95%)临床获益，10例(25%)持久应答^[6]。然而，针对初治III~IV期卵巢癌患者的一线治疗，III期随机对照研究JAVELIN Ovarian 100研究表明，与单纯化疗组（卡铂联合紫杉醇）相比，化疗序贯Avelumab维持治疗组，以及化疗联合Avelumab后Avelumab维持治疗组，均未观察到PFS获益，OS数据尚未成熟，中位OS尚未达到^[7]。2020年ESMO报道的III期IMagyn050研究表明（LBA31），针对初治的上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者，在一线含铂化疗+贝伐的基础上，联合阿替利珠单抗治疗并未延长ITT人群，以及PD-L1阳性人群的PFS，首次OS中期分析显示，联合免疫治疗未带来显著的OS获益。
- c. 基于II期NCT01876511研究及其扩展研究，FDA批准了帕博利珠单抗用于治疗MSI-H或dMMR的不可切除的晚期实体瘤。这是首个按生物标志物而不是基于组织类型来批准的抗肿瘤药物。由于NMPA尚未批准该适应证，故将其作为本指南II级推荐^[8, 9]。

参考文献

- [1] DISIS ML, TAYLOR MH, KELLY K, et al. Efficacy and safety of avelumab for patients with recurrent or refractory ovarian cancer: phase 1b results from the JAVELIN solid tumor trial. *JAMA Oncol*, 2019, 5 (3): 393-401.
- [2] HAMANISHI J, MANDAI M, IKEDA T, et al. Safety and antitumor activity of anti-pd-1 antibody, nivolumab, in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol*, 2015, 33 (34): 4015-4022.
- [3] VARGA A, PIHA-PAUL S, OTT PA, et al. Pembrolizumab in patients with programmed death ligand 1-positive advanced ovarian cancer: Analysis of KEYNOTE-028. *Gynecol Oncol*, 2019, 152 (2): 243-250.
- [4] MATULONIS UA, SHAPIRA-FROMMER R, SANTIN AD, et al. Antitumor activity and safety of pembrolizumab in patients with advanced recurrent ovarian cancer: results from the phase II KEYNOTE-100 study. *Ann Oncol*, 2019, 30 (7): 1080-1087.
- [5] KONSTANTINOPOULOS PA, WAGGONER S, VIDAL GA, et al. Single-arm phases 1 and 2 trial of niraparib in combination with pembrolizumab in patients with recurrent platinum-resistant ovarian carcinoma. *JAMA Oncol*, 2019, 5 (8): 1141-1149.

- [6] ZSIROS E, LYNAM S, ATTWOOD KM, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in combination with bevacizumab and oral metronomic cyclophosphamide in the treatment of recurrent ovarian cancer: a phase 2 nonrandomized clinical trial. *JAMA Oncol*, 2020, 7 (1): 78-85.
- [7] LEDERMANN JA, COLOMBO N, OZA AM, et al. Avelumab in combination with and/or following chemotherapy vs chemotherapy alone in patients with previously untreated epithelial ovarian cancer: results from the phase 3 JAVELIN ovarian 100 trial. 2020 SGO, abs LBA25-Scientific Plenary.
- [8] LE DT, URAM JN, WANG H, BARTLETT BR, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med*, 2015, 372 (26): 2509-2520.
- [9] LE DT, DURHAM JN, SMITH KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*, 2017, 357 (6349): 409-413.

十五、恶性黑色素瘤

皮肤黑色素瘤

分层			I级推荐	II级推荐	III级推荐
术后 辅助	III A、III B、 III C、III D期	可切除的淋巴结 转移、移行转移或 卫星灶		帕博利珠单抗1年 (1A类) ^a	特瑞普利单抗1年 (2A类) 纳武利尤单抗1年 (2A类) ^b 伊匹木单抗3年 (2B类) ^c
	IV期	单个转移病灶或 多个转移病灶可 完全切除		帕博利珠单抗1年 (1B类) ^a	特瑞普利单抗1年 (2B类)
晚期 一线	转移性或不可 切除III或 IV期			帕博利珠单抗1年 (1A类) ^d 特瑞普利单抗 (2A类)	纳武利尤单抗(2A类) ^{e, f} 纳武利尤单抗+ 伊匹木单抗(2A类) ^{e, f}
晚期 二线	转移性或不可 切除III或 IV期		如果一线未使用 过PD-1单抗, 二 线推荐帕博利珠 单抗(1A类) ^{g, h} 或特瑞普利单抗 (2A类) ⁱ		纳武利尤单抗(2A类)

肢端黑色素瘤^{j, k}

分层			I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
术后 辅助	III A、III B、 III C、III D 期	可切除的淋巴 结转移、移行 转移或卫星灶			帕博利珠单抗 1 年 (2B 类) ^a 纳武利尤单抗 1 年 (2B 类) ^b 伊匹木单抗 3 年 (2B 类) ^c 特瑞普利单抗 1 年 (2B 类)
	IV 期	单个转移病灶 或多个转移病 灶可完全切除			
晚期 一线	转移性或不可 切除 III 或 IV 期				帕博利珠单抗 (2B 类) ^{d, k} 特瑞普利单抗 (2B 类) 纳武利尤单抗 (2B 类) ^e 纳武利尤单抗 + 伊匹木单抗 (2B 类) ^{e, f}
晚期 二线	转移性或不可 切除 III 或 IV 期			帕博利珠单抗 (2A 类) ^{g, h} 或 特瑞普利单抗 (2A 类) ^{i, k}	纳武利尤单抗 (2B 类)

黏膜黑色素瘤^{l, m}

分层			I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
晚期	任何 T, 任何 N, M1			特瑞普利单抗 ± 阿昔替尼 (2A 类) ¹	帕博利珠单抗 (2B 类) ^m 特瑞普利单抗 (2B 类) ^m

【注释】

- 2019 年 2 月, FDA 批准帕博利珠单抗用于高风险 III 期黑色素瘤手术完全切除患者的辅助治疗, 此项批准是基于大型 III 期临床研究 KEYNOTE-054 的数据^[1]。该研究纳入完全切除的 III 期患者 (包括 IIIA、IIIB、IIIC 淋巴结转移 1~3 个, 以及 IIIC 淋巴结转移超过 4 个), 结果提示与安慰剂相比, 帕博利珠单抗辅助治疗 1 年能显著延长患者的无复发生存期 (recurrence-free survival, RFS)。帕博利珠单抗组 1 年 RFS 率为 75.4%, 安慰剂组为 61%, 无复发风险降低 43%。研究中未明确标注是否纳入肢端患者。
- 2017 年 12 月, FDA 批准 PD-1 抑制剂纳武利尤单抗作为 III B、III C 或者 IV 期完全切除的皮肤黑

色素瘤患者术后的辅助治疗，该获批是基于 CheckMate 238 III期随机对照试验^[2, 3]。该研究对比纳武利尤单抗（3mg/kg）与伊匹木单抗（10mg/kg）在III B、III C、IV期黑色素瘤患者的术后辅助治疗，12个月的RFS率分别为70.5%和60.8%，36个月的RFS率分别为58%和45%，纳武利尤单抗组复发或死亡风险较伊匹木单抗组下降35%（HR 0.65， $P<0.001$ ）；除M1c期的患者，按*BRAF*基因状态、PD-L1表达水平分层后，均看到了纳武利尤单抗组的生存获益；而纳武利尤单抗组3~4级AE发生率仅为14.4%。研究中纳入33例肢端患者，但纳武利尤单抗在国内缺乏黑色素瘤适应证，因此作为III级推荐。

- c 2015年10月，FDA批准伊匹木单抗用于III期黑色素瘤术后的辅助治疗^[4]。该III期随机对照试验（NCT00636168）纳入III期皮肤恶性黑色素瘤完全切除术后的患者，随机分为伊匹木单抗组和安慰剂组，伊匹木单抗组5年的无复发生存率是40.8%，安慰剂组是30.3%。伊匹木单抗组5年的OS率是65.4%，安慰剂组是54.4%。亚组分析显示，伊匹木单抗组可显著延长原发灶溃疡、淋巴结微小转移合并原发灶溃疡（相当于部分III A和III B期）或大于3个淋巴结受累的III C期患者的生存时间。但伊匹木单抗组3~4级irAE的发生率是41.6%，而安慰剂组是2.7%。2019年E1609研究结果表明伊匹木单抗3mg/kg组在辅助治疗中OS略优于干扰素，同时鉴于10mg/kg剂量的高毒副作用，2019年NCCN并未将其纳入辅助治疗方案。研究中未明确标注是否纳入肢端患者。
- d KEYNOTE-006研究是一项III期、开放、多中心研究^[5]，旨在对比帕博利珠单抗与伊匹木单抗治疗既往未接受过伊匹木单抗治疗的不可切除III期或IV期黑色素瘤的疗效。一线初治患者中，

帕博利珠单抗组 4 年 ORR 高达 47%，高于伊匹木单抗组。帕博利珠单抗对比伊匹木单抗显示出持久显著的 OS 获益，2019 年 AACR 年会公布的 5 年随访结果显示，接受免疫治疗作为一线治疗的患者，帕博利珠单抗组和伊匹木单抗组的中位 OS 分别为 38.7 个月 vs 17.1 个月（HR 0.73），PFS 分别为 11.6 个月和 3.7 个月（HR 0.54）。整体人群中接受帕博利珠单抗和伊匹木单抗治疗的患者分别有 38.7% 和 31.0% 的患者仍然存活，在接受一线治疗的人群中，接受帕博利珠单抗和伊匹木单抗治疗的患者分别有 43.2% 和 33.0% 的患者仍然存活。在完成 2 年帕博利珠单抗治疗的患者（18.5%）和取得 CR（无论是否完成 2 年治疗）的患者中，疗效非常持久：完成 2 年帕博利珠单抗治疗的患者，78.3% 仍未出现疾病进展，93.8% 在 3 年随访时仍存活；取得 CR 的患者，大多数（85%~86%）在停药后 2 年仍未进展。KEYNOTE-001 是一项大型开放标签、多中心扩展的 IB 期临床研究^[6]，2014 年 9 月，FDA 基于该项研究批准帕博利珠单抗用于晚期黑色素瘤治疗。该研究纳入 655 例确诊为晚期黑色素瘤的患者，75% 的患者之前接受过其他治疗，包括伊匹木单抗，其余为初诊患者。2018 年 ASCO 大会上 KEYNOTE-001 研究更新了 5 年生存数据，总体有效率 34%，总体中位 PFS 为 5.6 个月，中位起效时间 2.8 个月，总人群 5 年 OS 率为 34%，初诊患者 5 年 OS 率为 41%。首次证实了 PD-1 单抗治疗恶性黑色素瘤的长期获益。

- e CheckMate 066 研究是一项随机双盲 III 期研究。FDA 于 2015 年基于该研究批准了纳武利尤单抗一线治疗 *BRAF V600* 野生型不可切除性或转移性黑色素瘤。2019 年 CheckMate 066 更新了 3 年随访数据^[7]，在 *BRAF V600* 野生型晚期黑色素瘤患者中，与达卡巴嗪相比，纳武利尤单

抗明显提高3年OS率及PFS率。纳武利尤单抗组随访38.4个月，达卡巴嗪组随访38.5个月，纳武利尤单抗组的中位OS为37.5个月，达卡巴嗪为11.2个月（HR 0.46；95% CI 0.36~0.59； $P<0.001$ ）。纳武利尤单抗和达卡巴嗪组的3年OS率分别为51.2%和21.6%；中位PFS分别为5.1个月和2.2个月（HR 0.42；95% CI 0.33~0.53； $P<0.001$ ）；3年PFS率分别为32.2%和2.9%。纳武利尤单抗组的客观有效率42.9%，显著高于达卡巴嗪组14.4%。CheckMate 067是一项多中心随机双盲III期研究^[8, 9]，入组初治*BRAF V600*野生型或*BRAF V600*突变型晚期黑色素瘤，945例患者分为3组：纳武利尤单抗联合伊匹木单抗组、纳武利尤单抗单药组和伊匹木单抗单药组。2019年ESMO大会公布了随访5年的研究数据，联合组、纳武利尤单抗组和伊匹木单抗组的5年OS率分别为52%、44%和26%，联合组的中位OS仍未达到，纳武利尤单抗组和伊匹木单抗组的mOS分别为36.9个月、19.9个月；5年PFS率分别为36%、29%和8%，mPFS分别为11.5个月、6.9个月、2.9个月。联合组的ORR为58%，纳武利尤单抗组的ORR为45%。

- f CheckMate 069研究是一项双盲随机II期研究^[10]，在既往未接受治疗（初治）的不可切除性或转移性黑色素瘤患者中，对比纳武利尤单抗联合伊匹木单抗与伊匹木单抗单药用于一线治疗的疗效和安全性。结果显示，*BRAF V600*野生型晚期黑色素瘤，联合组取得了更高的ORR（61%， $n=44/72$ ），与单药组（ORR=11%， $n=4/37$ ）相比具有统计学显著差异（ $P<0.001$ ），针对*BRAF V600*突变型黑色素瘤，联合方案也获得相似结果，中位PFS显著延长（中位PFS：8.5个月 vs 2.7个月），疾病进展或死亡风险降低60%。FDA基于该项研究于2015年10月批准了纳武利尤

单抗联合伊匹木单抗一线治疗 *BRAF V600* 野生型晚期黑色素瘤患者。

- g KEYNOTE-002 是一项 II 期随机对照试验^[11, 12]。纳入 540 名伊匹木单抗治疗进展的黑色素瘤患者，随机接受帕博利珠单抗治疗（2mg/kg 或 10mg/kg q3w）或化疗。三组 6 个月 PFS 率分别为 34%、38% 和 16%；相比化疗，两个剂量组的帕博利珠单抗均显著改善 PFS（2mg/kg 组 HR= 为 0.57；10mg/kg 组 HR= 为 0.50）。三组中位 OS 时间分别是 13.4 个月、14.7 个月和 11.0 个月，2 年生存率分别是 36%、38% 和 30%。另外，无论之前接受过 0~1 次还是 >2 次治疗，是否有内脏转移，以及 PD-L1 表达水平，所有患者的 OS 率均一致。CheetMate-037 是一项随机、对照、开放标签的 III 期研究^[13]，接受过伊匹木单抗和 / 或 *BRAF* 抑制剂治疗的晚期黑色素瘤患者 405 例，按 2:1 随机分成两组，分别接受纳武利尤单抗（272 例）和化疗（133 例）。结果显示两组的 ORR 分别为 31.7%、10.6%，纳武利尤单抗显示出更长的 DoR 和更好的缓解情况。
- h 基于 KEYNOTE-151 研究，帕博利珠单抗于 2018 年 7 月 25 日获 NMPA 批准在国内上市，用于不可切除或转移性黑色素瘤的二线治疗。该研究为单臂研究^[14]，共纳入 103 例晚期黑色素瘤患者，给予帕博利珠单抗（2mg/kg，q3w）治疗 35 次（2 年）或直至确诊疾病进展，或毒性无法耐受，或患者 / 研究者决定停止。全组 ORR 为 16.7%，其中 CR 1 例，PR 16 例，22 例（21.6%）患者为疾病稳定。DCR 为 38.2%。肢端黑色素瘤亚型患者的 ORR 为 15.8%，黏膜亚型为 13.3%，*BRAF V600* 突变患者的 ORR 为 15.0%。在数据截止时，有效患者的中位 DoR 为 8.4 个月；5 例（65.6%）患者 DoR \geq 6 个月。中位 PFS 为 2.8 个月；预计 6 个月 PFS 率为 20.4%，

12 个月 PFS 率为 11.9%。中位 OS 为 12.1 个月；预计 6 个月 OS 率为 75.7%，12 个月 OS 率为 50.6%。

- i 基于 CT4 研究，特瑞普利单抗于 2018 年 12 月 17 日获 NMPA 批准在国内上市。该获批是该研究为既往接受全身系统治疗失败的不可切除或转移性黑色素瘤患者^[15]，特瑞普利单抗在二线治疗的 ORR 为 17.3% (22/127)、DCR 为 57.5% (73/127)，18 个月的 OS 率为 52.9%。肢端黑色素瘤的有效率为 14.0%，非肢端皮肤黑色素瘤患者有效率 31.3%。这两项研究均提示肢端黑色素瘤接受 PD-1 单抗有效率低于欧美患者皮肤黑色素瘤的有效率。
- j 一项针对韩国黑色素瘤患者回顾性分析发现^[16]，17 例肢端黑色素瘤与 9 例黏膜黑色素瘤患者接受 PD-1 抑制剂治疗，总体客观有效率为 11.5%。一项欧美学者回顾性分析了 7 个医学中心的临床研究^[17]，荟萃了 PD-1 抑制剂的 EAP 项目，以及多项临床研究，包括 NCT02083484、NCT01295827、NCT01295827、NCT01927419、NCT01024231，以及 NCT01721746，共纳入 35 例黏膜黑色素瘤，25 例肢端黑色素瘤。回顾性分析显示，肢端黑色素瘤接受 PD-1 抑制剂治疗 ORR 为 33%。上述结果提示，欧美患者肢端黑色素瘤与亚洲肢端黑色素瘤在基因背景及临床疗效上存在差异，仍需要大样本临床研究进行验证。
- k 由于目前全球没有针对肢端黑色素瘤的系统分期，以及标准治疗，故目前肢端黑色素瘤分期参照 AJCC 皮肤黑色素瘤分期，治疗大体原则参照皮肤黑色素瘤。
- l 黏膜黑色素瘤为亚洲人群黑色素瘤第二大亚型（占 22.6%），包括鼻腔/鼻窦/鼻咽、口腔、食管、直肠肛管、生殖道、泌尿道等部位来源的黑色素瘤。目前黏膜黑色素瘤的 TNM 分期正在建立中。

头颈部来源(鼻腔/鼻窦/鼻咽、口腔)的黏膜恶性黑色素瘤分期暂可参考AJCC分期。直肠、肛管、生殖道来源可暂按照有无肌层侵犯分为I期和II期,出现区域淋巴结转移为III期,远处转移为IV期。黏膜黑色素瘤的生物学行为有别于皮肤黑色素瘤,其更易侵及血管,更易出现复发转移,术后需要辅助治疗。目前已知PD-1单抗免疫治疗在黏膜黑色素瘤有效率低,故目前黏膜黑色素瘤辅助治疗以全身化疗为主。黏膜黑色素瘤辅助PD-1单抗比较大剂量干扰素的研究正在进行中。对于不可切除的局部晚期或远处转移的黑色素瘤,PD-1单抗联合阿昔替尼方案可获得较好疗效。特瑞普利单抗联合阿昔替尼一线治疗晚期黏膜黑色素瘤的IB期临床研究中^[18],共入组33例未接受过系统性抗肿瘤治疗的晚期黏膜黑色素瘤患者。研究采用传统的3+3剂量递增原则。爬坡阶段接受每2周1次的1.3mg/kg特瑞普利单抗静脉滴注,以及阿昔替尼5mg bid口服;ORR为48.3%,DCR达86.2%,mPFS延长至7.5个月,mOS未达到,总体AE可耐受。

- m KEYNOTE-151研究共纳入103例中国晚期黑色素瘤患者^[14],给予帕博利珠单抗(2mg/kg, q3w)治疗35个周期(2年)或直至确诊疾病进展,或毒性无法耐受,或患者/研究者决定停止。全组ORR为16.7%,黏膜黑色素瘤患者(14.6%)的ORR为13.4%。CT4研究评价了特瑞普利单抗在中国黑色素瘤患者二线治疗的有效率,总体人群ORR为17.3%(22/127)、DCR为57.5%(73/127)。黏膜黑色素瘤的有效率为0,DCR为40.9%,但是在I期临床研究中仍有特瑞普利单抗治疗有效的黏膜黑色素瘤患者。这两项研究均提示黏膜黑色素瘤接受PD-1单抗有效率显著低于皮肤黑色素瘤。一项针对韩国黑色素瘤患者的回顾性分析发现,17例肢端黑色素瘤与9例黏膜黑色素瘤患者接受了PD-1抑制剂治疗,总体客观有效率为11.5%。一项欧美

学者回顾性分析了 7 个医学中心的临床研究^[17]，荟萃了 PD-1 单抗的 EAP 项目，以及多项临床研究，包括 NCT02083484、NCT01295827、NCT01295827、NCT01927419、NCT01024231，以及 NCT01721746，一共纳入了 35 例黏膜黑色素瘤，25 例肢端黑色素瘤。回顾性分析结果显示，黏膜黑色素瘤接受 PD-1 单抗治疗有效率为 23%。欧美另一项回顾性分析，荟萃 KEYNOTE-001、002、006 三大研究中 1 567 例黑色素瘤患者，其中 84 例黏膜黑色素瘤接受帕博利珠单抗治疗，ORR 为 19%，而对于未经过伊匹木单抗治疗患者有效率为 22%。

参考文献

- [1] EGGERMONT AMM, BLANK CU, MANDALA M, et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma. *N Engl J Med*, 2018, 378 (19): 1789-1801.
- [2] WEBER J, MANDALA M, DEL VECCHIO M, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III/IV melanoma. *N Engl J Med*, 2017, 377 (19): 1824-1835.
- [3] JEFFREY W, MICHELE D, MARIO M, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III/IV melanoma: 3-year efficacy and biomarker results from the phase 3 checkmate 238 trial. *ESMO 2019*.
- [4] EGGERMONT AM, CHIARION-SILENI V, GROB JJ, et al. Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy. *N Engl J Med*, 2016, 375 (19): 1845-1855.
- [5] SCHACHTER J, RIBAS A, LONG GV, et al: Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced mela-

- noma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet*, 2017, 390 (10105): 1853-1862.
- [6] HAMID O, ROBERT C, DAUD A, et al. Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. *Ann Oncol*, 2019, 30 (4): 582-588.
- [7] ASCIERTO PA, LONG GV, ROBERT C, et al. Survival outcomes in patients with previously untreated braf wild-type advanced melanoma treated with nivolumab therapy: three-year follow-up of a randomized phase 3 trial. *JAMA Oncol*, 2019, 5 (2): 187-194.
- [8] WOLCHOK JD, CHIARION-SILENI V, GONZALEZ R, et al. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*, 2017, 377 (14): 1345-1356.
- [9] HODI FS, CHIARION-SILENI V, GONZALEZ R, et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multi-centre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2018, 19 (11): 1480-1492.
- [10] HODI FS, CHESNEY J, PAVLICK AC, et al. Combined nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced melanoma: 2-year overall survival outcomes in a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2016, 17 (11): 1558-1568.
- [11] HAMID O, PUZANOV I, DUMMER R, et al. Final analysis of a randomised trial comparing pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory advanced melanoma. *Eur J Cancer*, 2017, 86: 37-45.

- [12] RIBAS A, PUZANOV I, DUMMER R, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2015, 16 (8): 908-918.
- [13] LARKIN J, MINOR D, D'ANGELO S, et al. Overall survival in patients with advanced melanoma who received nivolumab versus investigator's choice chemotherapy in CheckMate 037: a randomized, controlled, open-label phase III trial. *J Clin Oncol*, 2018, 36 (4): 383-390.
- [14] SI L, ZHANG X, SHU Y, et al. A phase I b study of pembrolizumab as second-line therapy for chinese patients with advanced or metastatic melanoma (KEYNOTE-151). *Transl Oncol*, 2019, 12 (6): 828-835.
- [15] CHI Z, TANG B, SHENG X, et al. A phase II study of JS001, a humanized PD-1 mAb, in patients with advanced melanoma in China. *J Clin Oncol*, 2018, 36 (15_suppl): 9539.
- [16] CHO J, AHN S, YOO KH, et al. Treatment outcome of PD-1 immune checkpoint inhibitor in Asian metastatic melanoma patients: correlative analysis with PD-L1 immunohistochemistry. *Invest New Drugs*, 2016, 34 (6): 677-684.
- [17] HAMID O, ROBERT C, RIBAS A, et al. Antitumour activity of pembrolizumab in advanced mucosal melanoma: a post-hoc analysis of KEYNOTE-001, 002, 006. *Bri J Cancer*, 2018, 119 (6): 670-674.
- [18] SHENG X, YAN X, CHI Z, et al. Axitinib in combination with toripalimab, a humanized immunoglobulin g monoclonal antibody against programmed cell death-1, in patients with metastatic mucosal melanoma: an open-label phase I b trial. *J Clin Oncol*, 2019, 37: 2987-2999.

十六、复发 / 难治性恶性淋巴瘤

疾病名称	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
经典型霍奇金淋巴瘤 (cHL) ^a	信迪利单抗 (1A 类) ^b 卡瑞利珠单抗 (1A 类) ^e 替雷利珠单抗 (1A 类) ^g	纳武利尤单抗 (1A 类) ^c 帕博利珠单抗 (1A 类) ^f	卡瑞利珠单抗 + 地西他滨 (2B 类) ^d
原发纵隔大 B 细胞淋巴瘤 (PMBCL) ^{h, i}		帕博利珠单抗 (1A 类) ^h	
结外 NK/T 细胞淋巴瘤 (NKTCL) ^j			信迪利单抗 (3 类) ^k 帕博利珠单抗 (3 类) ^l

【注释】

- a 霍奇金淋巴瘤 (Hodgkin's lymphoma, HL) 包括经典型和结节性淋巴细胞为主型两大类型。其中, 经典型霍奇金淋巴瘤 (classical Hodgkin lymphoma, cHL) 为 HL 最常见组织学类型, 约占所有 HL 的 90%。研究显示, 初诊 cHL 几乎均可检测到 9p24.1 异常, 包括多体性 (5%)、PD-L1/PD-L2 的拷贝数增加 (58%) 或扩增 (36%)^[1]。基于 9p24.1 的高频率改变和 PD-1 配

体的表达增加，PD-1/PD-L1 成为了 cHL 的独特治疗靶标。

- b ORIENT-1 研究显示，信迪利单抗治疗复发/难治性 cHL 的 ORR 高达 80.4%，安全性良好^[2]。基于此研究，2018 年 12 月 NMPA 批准信迪利单抗用于治疗难治性或三线及以上治疗后复发的 cHL。
- c I 期 CheckMate 039 研究评估了纳武利尤单抗治疗 23 例复发/难治性 HL [本妥昔单抗 (brentuximab vedotin, BV) 和自体干细胞移植 (autologous stem-cell transplantation, ASCT) 治疗后复发进展] 的疗效，结果显示 DCR 高达 100%，其中 ORR 为 87%，CR 率为 17%^[3]。后续的多中心、单臂临床 II 期 CheckMate 205 研究进一步评估了纳武利尤单抗的临床疗效。该研究纳入经活检确认的自体造血干细胞移植 (autologous hematopoietic cell transplantation, auto-HCT) 失败后的复发/难治性 cHL 患者，在中位随访 18 个月时，仍有 40% 患者持续用药；总体 ORR 为 69%，各队列的 ORR 为 65%~73%，总体的 DoR 为 16.6 个月，中位 PFS 为 14.7 个月；患者耐受性良好，只有 7% 的患者因 TRAE 而停止治疗^[4]。基于 CheckMate 039 和 CheckMate 205 研究 B 队列研究的总响应率数据，FDA 于 2016 年 5 月批准纳武利尤单抗用于治疗患有复发性或在 HSCT 治疗后使用 BV 出现疾病进展的 cHL 患者。
- d 韩为东等发起的一项卡瑞利珠单抗联合地西他滨对比卡瑞利珠单抗单药治疗复发/难治性 cHL 的 I / II 期临床研究结果显示，在既往未使用过 PD-1 抑制剂的患者中，联合用药的 CR 率高达 71% (单药组：32%)，6 个月时的反应持续率为 100% (单药组：76%)；在既往使用过 PD-1 抑制剂的患者中，联合用药的 CR、PR 率分别为 28% 和 24%^[5]。

- e 在 2018 年第 11 届霍奇金淋巴瘤国际研讨会上，报道了关于卡瑞利珠单抗治疗复发/难治性 cHL 的 II 期研究成果。结果显示，ORR 约为 84.8%，CR 率达 30.3%，且毒性反应和副作用可控^[6]。2019 年 5 月，基于此研究，NMPA 批准卡瑞利珠单抗用于复发/难治性 cHL 的三线治疗。
- f 多中心、开放性 I B 期 KEYNOTE-013 研究评估了帕博利珠单抗在复发/难治性 cHL 患者中的安全性和有效性。该研究招募了 31 名经 BV 治疗失败的患者，帕博利珠单抗治疗后 ORR 达 58%，中位 PFS 为 11.4 个月，6 个月和 12 个月的 PFS 率分别为 66% 和 48%；中位 OS 尚未达到，6 个月和 12 个月的 OS 率分别为 100% 和 87%^[7]。之后，KEYNOTE-087 研究（单臂 II 期）共纳入了 210 例复发/难治性 cHL 患者，结果显示，ORR 可达 69%，9 个月的 OS 率和 PFS 率分别达到 97.5% 和 63.4%^[8]。2016 年 4 月，基于当时正在进行的 KEYNOTE-013 研究和 KEYNOTE-087 研究的数据，FDA 授予帕博利珠单抗治疗复发/难治性 cHL 的突破性药物资格。2017 年 3 月，基于 KEYNOTE-087 研究的应答率和应答持续期数据，FDA 批准帕博利珠单抗用于治疗难治性或三线及以上治疗后复发的成人或儿童 cHL。然而，作为一项单臂临床研究，KEYNOTE-087 无法证实不同疗法在复发/难治性 cHL 患者中是否存在疗效差异。2018 年，Keeping 等报道了帕博利珠单抗与传统标准疗法之间的疗效比较，展示了帕博利珠单抗在治疗复发/难治性 cHL 方面的优势作用^[9]。
- g 基于一项单臂、多中心的 II 期 BGB-A317-203 研究，2019 年 12 月，NMPA 批准替雷利珠单抗用于治疗至少经过二线系统化疗的复发或难治性 cHL。该研究结果显示，在 9.8 个月随访之后，ORR 为 87.1%，其中 CR 率为 62.9%^[10]。

- h 非霍奇金淋巴瘤 (non-Hodgkin lymphoma, NHL) 分型众多, 主要包括 B 细胞淋巴瘤 (B-cell lymphoma, BCL) 和 T 细胞淋巴瘤 (T-cell lymphoma, TCL), 不都具备对 ICIs 敏感的遗传学特征; 仅少数 NHL 类型常见 9p24.1 遗传性改变, 而导致 PD-L1 和 PD-L2 表达增加。原发纵隔大 B 细胞淋巴瘤 (primary mediastinal large B-cell lymphoma, PMBCL) 具有许多与 cHL 类似的组织学和遗传学特征, 通常存在 9p24.1 染色体变异 (扩增和异位) [11]。
- i KEYNOTE-170 研究证实了帕博利珠单抗对既往接受过强化治疗的复发/难治性 PMBCL 患者的临床有效性。该研究入组 53 例患者, 中位随访 9.7 个月时, ORR 为 45%; 在 24 例对治疗有应答的患者中, 中位 DoR 尚未达到 (1.1~19.2+ 个月), 实现客观缓解的中位 DoR 为 2.8 个月 (2.1~8.5 个月); 安全性方面, 因 AE 中断或停止帕博利珠单抗治疗比率分别为 15%、8%。2018 年 6 月, 基于 KEYNOTE-170 研究的数据, FDA 批准帕博利珠单抗用于治疗难治性或既往二线及以上疗法治疗后复发的 PMBCL [12]。
- j 结外 NK/T 细胞淋巴瘤 (NK/T cell lymphoma, NKTCL) 最常见的发病部位是鼻腔、鼻咽和腭部, 其次为口咽、喉咽和扁桃体等。早期结外 NKTCL 以放疗为主, 可酌情给予全身化疗, 晚期则以含左旋门冬酰胺酶的化疗为主。对于以含左旋门冬酰胺酶的化疗失败的复发/难治性患者, 可以考虑 ICIs 治疗。
- k ORIENT-4 研究显示, 信迪利单抗治疗复发/难治性 NKTCL 的 ORR 为 67.9%, CR 率为 7.1%, DCR 为 85.7%, 1 年 OS 率为 82.1% [13]。
- l 一项回顾性分析报告了 7 例复发/难治性男性 NKTCL, 经帕博利珠单抗治疗后, 5 例达 CR, 2

例达 PR；中位用药 7 个周期（范围 2~13 个周期）时，5 例 CR 的患者均处于无病生存状态^[14]。此外，国内亦有类似的小样本研究报道^[15]。

参考文献

- [1] ROEMER MG, ADVANI RH, LIGON AH, et al. PD-L1 and PD-L2 genetic alterations define classical Hodgkin lymphoma and predict outcome. *J Clin Oncol*, 2016, 34 (23): 2690-2697.
- [2] SHI Y, SU H, SONG Y, et al. Safety and activity of sintilimab in patients with relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (ORIENT-1): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol*, 2019, 6 (1): e12-e19.
- [3] ANSELL SM, LESOKHIN AM, BORRELLO I, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*, 2015, 372 (4): 311-319.
- [4] ARMAND P, ENGERT A, YOUNES A, et al. Nivolumab for relapsed/refractory classic Hodgkin Lymphoma after failure of autologous hematopoietic cell transplantation: extended follow-up of the multicohort single-arm phase II CheckMate 205 Trial. *J Clin Oncol*, 2018, 36 (14): 1428-1439.
- [5] NIE J, WANG C, LIU Y, et al. Addition of low-dose decitabine to anti-Pd-1 antibody camrelizumab in relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*, 2019, 37 (17): 1479-1489.

- [6] SONG Y, WU J, CHEN X, et al. A single-arm, multicenter, phase 2 study of camrelizumab in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma. *Clin Cancer Res*, 2019, 25 (24): 7363-7369.
- [7] ARMAND P, SHIPP MA, RIBRAG V, et al. Programmed death-1 blockade with pembrolizumab in patients with classical Hodgkin Lymphoma after brentuximab vedotin failure. *J Clin Oncol*, 2016, 34 (31): 3733-3739.
- [8] CHEN R, ZINZANI PL, FANALE MA, et al. Phase II study of the efficacy and safety of pembrolizumab for relapsed/refractory classic Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol*, 2017, 35 (19): 2125-2132.
- [9] KEEPING S, WU E, CHAN K, et al. Pembrolizumab versus the standard of care for relapsed and refractory classical Hodgkin's lymphoma progressing after brentuximab vedotin: an indirect treatment comparison. *Expert Rev Hematol*, 2018, 11 (6): 503-511.
- [10] SONG Y, GAO Q, ZHANG H, et al. Treatment of relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma with the anti-PD-1, tislelizumab: results of a phase 2, single-arm, multicenter study. *Leukemia*, 2020, 34 (2): 533-542.
- [11] GREEN MR, MONTI S, RODIG SJ, et al. Integrative analysis reveals selective 9p24. 1 amplification, increased PD-1 ligand expression, and further induction via JAK2 in nodular sclerosing Hodgkin lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood*, 2010, 116 (17): 3268-3277.
- [12] FDA approves pembrolizumab for treatment of relapsed or refractory PMBCL. <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm610670.htm> [Z]

- [13] TAO R, FAN L, SONG Y, et al. Sintilimab for relapsed/refractory (r/r) extranodal NK/T cell lymphoma (ENKTL): A multicenter, single-arm, phase 2 trial (ORIENT-4). ASCO Annual Meeting; May 31-June 4, 2019; Chicago, IL.; Abstract 7504.
- [14] KWONG YL, CHAN TSY, TAN D, et al. PD1 blockade with pembrolizumab is highly effective in relapsed or refractory NK/T-cell lymphoma failing l-asparaginase. *Blood*, 2017, 129 (17): 2437-2442.
- [15] LI X, CHENG Y, ZHANG M, et al. Activity of pembrolizumab in relapsed/refractory NK/T-cell lymphoma. *J Hematol Oncol*, 2018, 11 (1): 15.

十七、皮膚癌（非黑色素瘤）

类别	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
转移性或复发 默克尔细胞癌 ^a	Avelumab (2A 类) ^b	帕博利珠单抗 (2A 类) ^c 纳武利尤单抗 (2B 类) ^d	
皮肤鳞癌	Cemiplimab (2A 类) ^e 帕博利珠单抗 (2A 类) ^f		纳武利尤单抗 (3 类) ^g

【注释】

- a 默克尔细胞癌是一种皮肤神经内分泌肿瘤，也称为 trabecular carcinoma，非常罕见，在美国每年新诊断的病例大约为 2 488 例。默克尔细胞癌是一种侵袭性很高的皮肤癌，预后差，5 年 OS 率 <20%。NCCN 指南推荐转移性默克尔细胞癌一线选择 avelumab、帕博利珠单抗或纳武利尤单抗^[1]。
- b avelumab 是一种 PD-L1 单抗，于 2017 年 3 月获得 FDA 批准用于一线治疗成人和 12 岁以上儿童转移性默克尔细胞癌。该药物获批是基于一项名为 JAVELIN Merkel 200 的单臂、多中心的 II 期临床研究。该研究共纳入 88 例转移性默克尔细胞癌患者，结果显示：ORR 为 33%，CR 患者占 11%，PR 患者占 22%，86% 的患者缓解时间 > 6 个月；1 年的 PFS 率和 OS 率分别为 30% 和 52%，mOS 为 12.9 个月^[2]。

- c 2018年12月19日，FDA加速批准帕博利珠单抗用于治疗局部复发晚期或转移性默克尔细胞癌，此次获批是基于KEYNOTE-017研究。该研究是一项多中心、非随机、开放标签的Ⅱ期临床试验，共纳入了50例复发的局部晚期或转移性默克尔细胞癌初治患者，14%（n=7）为复发局部晚期默克尔细胞癌，86%（n=43）为远处转移默克尔细胞癌；结果显示帕博利珠单抗组的ORR为56%，CR患者占24%，有应答的患者中，96%应答时间>6个月，54%应答时间>12个月；帕博利珠单抗组2年PFS率为48.3%，mPFS为16.8个月，高于化疗对照组；2年OS率为68.7%，mOS未达到^[3]。一项多中心、非对照的Ⅱ期研究纳入了26例晚期默克尔细胞癌初治患者，一线接受帕博利珠单抗治疗，ORR为56%，6个月的PFS率为67%；15%的患者发生了3-4级药物相关AE^[4]。
- d CheckMate 358是一项非比较性、多队列、开放标记的Ⅰ/Ⅱ期临床研究，该研究的初步结果提示纳武利尤单抗对默克尔细胞癌有效，晚期默克尔细胞癌患者的ORR为64%^[5]。
- e 皮肤鳞癌是仅次于基底细胞癌的第二常见皮肤癌，95%的患者可以通过手术切除达到治愈，对于少数转移和局部进展无法手术的患者，PD-1单抗成为新的治疗选择。2018年9月29日，cemiplimab获FDA批准用于一线治疗晚期或局部进展无法切除的皮肤鳞癌。cemiplimab是一种高亲和力的PD-1单抗，一项多中心Ⅰ期临床研究入组了26例皮肤鳞癌患者，其中15例（58%）既往接受过系统治疗，ORR为50%，DCR为65%，中位反应时间2.3个月。拓展的Ⅱ期临床研究增加至59例患者，ORR为47%，DCR为61%，中位反应时间1.9个月，其中6例患者反应持续时间>6个月。AE主要为腹泻、乏力、恶心、便秘、皮疹^[6]。

- f 2020年6月24日, FDA批准了帕博利珠单抗用于治疗无法进行根治性手术或放疗的复发转移性皮肤鳞癌。此次批准是基于一项名为KEYNOTE-629的II期临床研究。研究数据显示, 帕博利珠单抗表现出有意义的疗效和持续缓解。经治疗后患者的ORR为34%, 包括4%的CR和31%的PR。中位随访9.5个月后, 中位DoR仍未达到^[7]。
- g 帕博利珠单抗、纳武利尤单抗用于治疗皮肤鳞癌主要基于临床经验及个案报道。据报道, 局部复发进展的皮肤鳞癌的ORR约50%, 远处转移的皮肤鳞癌ORR约17%, mPFS约5.5个月^[8]。

参考文献

- [1] NCCN Guideline Version 2. 2019 Merkel Cell Carcinoma.
- [2] KAUFMAN HL, RUSSELL JS, HAMID O, et al. Updated efficacy of avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma after ≥ 1 year of follow-up: JAVELIN Merkel 200, a phase 2 clinical trial. *J Immunother Cancer*, 2018, 6 (1): 7.
- [3] NGHIEM P, BHATIA S, LIPSON EJ, et al. Durable tumor regression and overall survival in patients with advanced merkel cell carcinoma receiving pembrolizumab as first-line therapy. *J Clin Oncol*, 2019, 37 (9): 693-702.
- [4] NGHIEM PT, BHATIA S, LIPSON EJ, et al. PD-1 blockade with pembrolizumab in advanced merkel-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 2016, 374 (26): 2542-2552.

- [5] TOPALIAN SL, BHATIA S, HOLLEBECQUE A, et al. Abstract CT074: non-comparative, open-label, multiple cohort, phase 1/2 study to evaluate nivolumab (NIVO) in patients with virus-associated tumors (CheckMate 358): efficacy and safety in Merkel cell carcinoma (MCC). Am Assoc Cancer Res. 2017, 77 (13 Supplement): CT074.
- [6] MIGDEN MR, RISCHIN D, SCHMULTS CD, et al. PD-1 blockade with cemiplimab in advanced cutaneous squamous-cell carcinoma. N Engl J Med, 2018, 379 (4): 341-351.
- [7] MAUBEC E, BOUBAYA M, PETROW P, et al. Phase II study of pembrolizumab as first-line, single-drug therapy for patients with unresectable cutaneous squamous cell carcinomas. J Clin Oncol, 2020, 38 (26): 3051-3061.
- [8] TRAN DC, COLEVAS AD, CHANG ALS. Follow-up on programmed cell death 1 inhibitor for cutaneous squamous cell carcinoma. JAMA Dermatol, 2017, 153 (1): 92-94.

(T S I O E P I) 数 科 份 册 放 行 册 册 实 行 册 册 册

(册) (T S I O E P I) 册 册 册 册 册 册

(* T S I O E P I) 册 册 册 册 册 册

附录

免疫治疗实体瘤疗效评价标准 (iRECIST)

实体瘤疗效评价标准 (RECIST) (略)

免疫治疗实体瘤疗效评价标准 (iRECIST^a)

重要参数	描述
病灶测量	单径测量 (同 RECIST1.1)
基线靶病灶大小要求	≥ 10mm (淋巴结 ≥ 15mm) (同 RECIST1.1)
基线靶病灶数量限制	最多 5 个靶病灶, 每个器官最多 2 个靶病灶 (同 RECIST1.1)
非靶病灶	参与定义 iCR 和 iUPD
新病灶	新病灶中的靶病灶总数不超过 5 个 (每个器官不超过 2 个), 计入直径求和 (sum of diameter, SoD), 但不计入基线 SoD 新病灶中的非靶病灶系其他所有新病灶 (含可测量或不可测量)
iCR	所有病灶消失 (同 RECIST1.1 对 CR 定义)
iPR	靶病灶 SoD 缩小程度 ≥ 30% (同 RECIST1.1 对 PR 定义)
iSD	未达到 iUPD, 也未达到 iPR 标准 (同 RECIST1.1 对 SD 定义)

免疫治疗实体瘤疗效评价标准 (iRECIST) (续表)

重要参数	描述
iUPD	<p>定义</p> <ul style="list-style-type: none"> 靶病灶 SoD 增加程度 $\geq 20\%$, 最小 5mm (同 RECIST1.1 对 PD 定义) 非靶病灶进展 (同 RECIST1.1 对 PD 定义) 出现新病灶 (同 RECIST1.1 对 PD 定义) <p>所有的 iUPD 均需要在 4-8 周进行确认^b 如果 iUPD 没有确认, 需要明确原因^c 确认后的 iUPD, 只要肿瘤不是快速进展, 患者存在临床获益、耐受性好、签订知情同意书后可以继续接受免疫治疗^d</p>
iCPD ^{e, f}	<p>原 iUPD 病灶上进行的 iCPD</p> <ul style="list-style-type: none"> 原 iUPD 靶病灶基础上靶病灶 SoD 增加程度 $\geq 5\text{mm}$ 原 iUPD 非靶病灶基础上出现非靶病灶进展 原 iUPD 新病灶基础上出现新的靶病灶、或新的非靶病灶、或伴有新病灶 SoD 增加程度 $\geq 5\text{mm}$ <p>其他 iCPD</p> <ul style="list-style-type: none"> 原 iUPD 靶病灶基础上出现非靶病灶进展, 或出现新病灶 原 iUPD 非靶病灶基础上, 靶病灶 SoD 增加程度 $\geq 5\text{mm}$, 或出现新病灶

【注释】

a 免疫治疗实体瘤疗效评价标准 (immunotherapy response evaluation criteria in solid tumors, iRECIST) 是在 irRC、irRECIST 和 imRECIST 基础上发展的免疫治疗疗效评价标准^[1-4]。

iRECIST 只是一个国际上认可的疗效评价标准共识, 还不能替代 RECIST1.1 来评价真实世界中免疫治疗的疗效。一般地, 在晚期临床试验中, RECIST1.1 仍然作为主要评价标准, 用以获取主要研究终点, 包括 ORR、PFS, 而 iRECIST 是探索性评价标准; 在早期临床试验中, iRECIST 可作为主要评价标准。

b 如果确认了免疫确认的进展 (immune confirmed progression, iCPD), 患者出现 PD 的时间是在初次评价免疫未确认的进展 (immune unconfirmed progression, iUPD) 时的时间^[1, 5]。

c 对于疑似快速进展的患者, 如果免疫治疗是一线治疗, 评价 iUPD 后需要 4 周后确认 [肿瘤生长速度 (tumor growth rate, TGR) 大于以前]; 如果是二线治疗, 因评价 iUPD 时即可识别超进展 (TGR 大于以前), 因此常不需要再确认^[6]。

d 参加临床试验的患者, 如果没有确认 iUPD, 需要明确原因^[1]。

e iRECIST 可作为免疫治疗临床应用决策的参考, 确认后的 iUPD 患者需要综合临床表现来决定是否继续使用免疫治疗。

f 部分患者可能经过多次 iCPD 后仍可从免疫治疗中获益。

参考文献

- [1] SEYMOUR L, BOGAERTS J, PERRONE A, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol*, 2017, 18 (3): e143-e152.
- [2] WOLCHOK JD, HOOS A, O'DAY S, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res*, 2009, 15 (23): 7412-7420.
- [3] NISHINO M, GIOBBIE-HURDER A, GARGANO M, et al. Developing a common language for tumor response to immunotherapy: immune-related response criteria using unidimensional measurements. *Clin Cancer Res*, 2013, 19 (14): 3936-3943.
- [4] HODI FS, BALLINGER M, LYONS B, et al. Immune-modified response evaluation criteria in solid tumors (imrecist): refining guidelines to assess the clinical benefit of cancer immunotherapy. *J Clin Oncol*, 2018, 36 (9): 850-858.
- [5] BORCOMAN E, KANJANAPAN Y, CHAMPIAT S, et al. Novel patterns of response under immunotherapy. *Ann Oncol*, 2019, 30 (3): 385-396.
- [6] CHAMPIAT S, FERRARA R, MASSARD C, et al. Hyperprogressive disease: recognizing a novel pattern to improve patient management. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15 (12): 748-762.

