

# 对于PD-L1表达低或阴性的晚期非鳞状非小细胞肺癌的患者，目前首选治疗方案是什么？

主讲： Millie Das, MD  
Clinical Associate Professor  
Stanford University

翻译： Jenny J Li, MD

# 首选治疗方案

- KEYNOTE-189 试验

- Platinum
- Pemetrexed
- Pembrolizumab  
(这是一种 PD1 抗体)

- IMpower150 试验

- Carboplatin
- Paclitaxel
- Atezolizumab
- Bevacizumab

# KEYNOTE-189

- Keynote-189 是一项随机，双盲的3期临床试验
  - 600多名患者参加
- 这个试验排除了具有EGFR或ALK突变的患者
- 这是一项前线治疗试验，因此患者必须之前没有接受过任何治疗

# KEYNOTE-189

- 入组的患者被随机分为两个治疗组

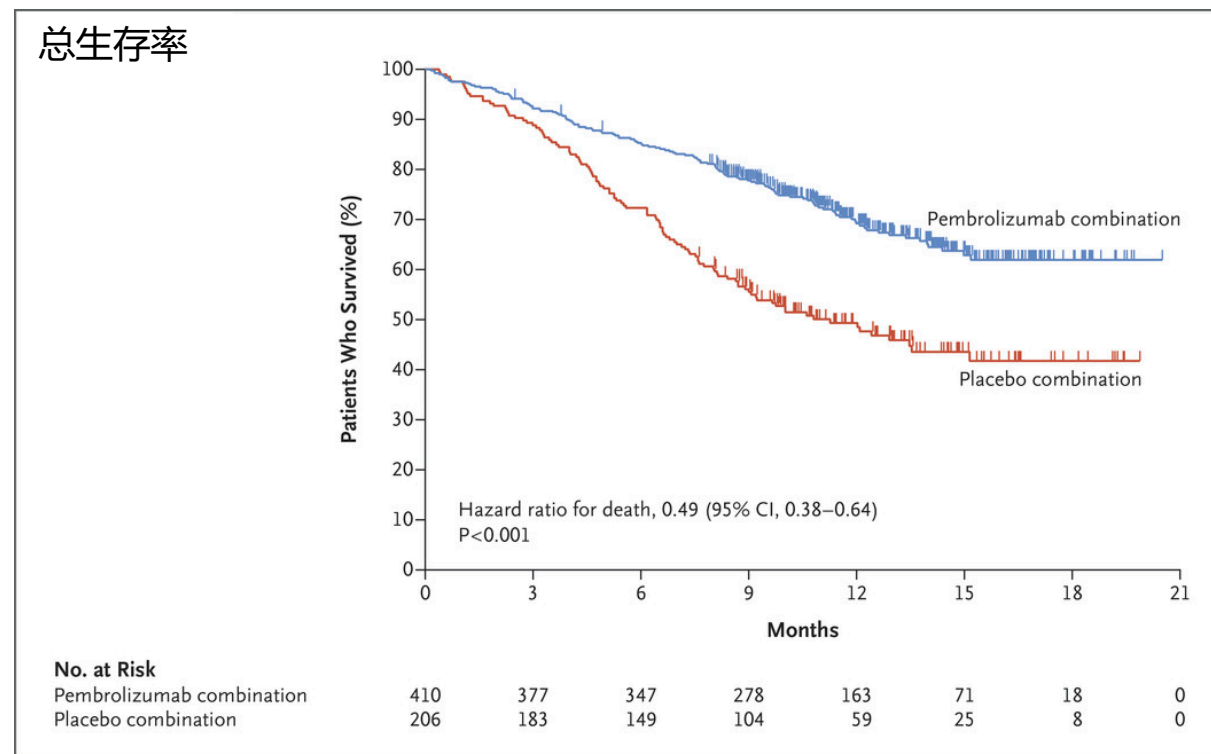
Platinum  
+  
Pemetrexed  
+  
安慰剂

Platinum  
+  
Pemetrexed  
+  
Pembrolizumab

- Pembrolizumab 是每三周静脉注射一次，每次200毫克

# KEYNOTE-189

- 接受 pembrolizumab 治疗的患者在12个月的总生存率为69%，而接受安慰剂治疗的患者总生存率为49%
- 无论 PD-L1 的表达水平如何，患者均可受益于 pembrolizumab 的治疗



Pembrolizumab combination : 化疗+pembrolizumab Placebo combination : 化疗+安慰剂

# KEYNOTE-189

- 治疗反应率

- 接受pembrolizumab治疗的患者的有效反应率为47.6%，而安慰剂组的有效反应率为18.9%

- 疾病控制率和中位无进展生存期也有利于接受pembrolizumab 治疗的患者

# KEYNOTE-189

- Pembrolizumab 没有导致患者3级或更高级别的不良事件的增加
- 但是免疫介导的不良事件的发生率更高一些
  - 接受pembrolizumab治疗的患者中，约22.7%出现跟自身免疫性相关的不良反应
  - 接受安慰剂治疗的患者中，此反应的频率只接近12%
- 基于Keynote-189的试验结果，FDA在2017年5月批准了这个组合治疗法

# IMpower150

- IMpower150 是一项多中心，随机，对照的3期临床研究
- 包括了具有EGFR和ALK突变的患者，只要他们在之前的TKI或靶向治疗中发现病情恶化
- 对于转移性非鳞状非小细胞肺癌的一线疗法



# IMpower150

- 入组的患者被随机分为三个治疗组

Carboplatin  
+  
Paclitaxel  
+  
Bevacizumab

Carboplatin  
+  
Paclitaxel  
+  
Atezolizumab

Carboplatin  
+  
Paclitaxel  
+  
Bevacizumab  
+  
Atezolizumab

# IMpower150

- 接受四种药物治疗方案的患者的中位总体生存率最好，反应率也更高，应答持续时间以及中位无进展生存期也更长
- 在这次试验中没有发现新的安全信号
- 基于这些数据，FDA在2018年12月批准了这四种药物的联合疗法

# 如何选择用哪一个方案？

- 这些治疗方案还没有进行过正面比较
- 在现实中，许多人都在使用 platinum + pemetrexed + pembrolizumab，而不是前面所提到的四种药物联合治疗
  - Pemetrexed 更容易使用 (输液时间要短得多)
  - Paclitaxel 有更多副作用

# 如何选择用哪一个方案？

- IMPower150 (carboplatin, paclitaxel, bevacizumab, atezolizumab)
  - 包括了具有 EGFR 和 ALK 突变的患者
- Keynote-189 (platinum, pemetrexed, pembrolizumab)
  - 排除了具有 EGFR 和 ALK 突变的患者
- 四种药物联合治疗方案的作用可能更有益于那些具有 EGFR 或 ALK 突变，且在之前的 TKI 治疗中病情恶化的患者

# 联合免疫疗法?

- Checkmate-227
  - 联合使用 **nivolumab (Opdivo) + ipilimumab (Yervoy)**
    - Nivolumab 是一种 PD1 抗体
    - Ipilimumab 是一种 CTLA-4 抗体
  - 接受nivolumab + ipilimumab联合治疗的患者的生存率得到改善
- 可能是未来病人的治疗选择之一，尤其是那些不希望接受传统的细胞毒性化疗作为一线治疗的病人