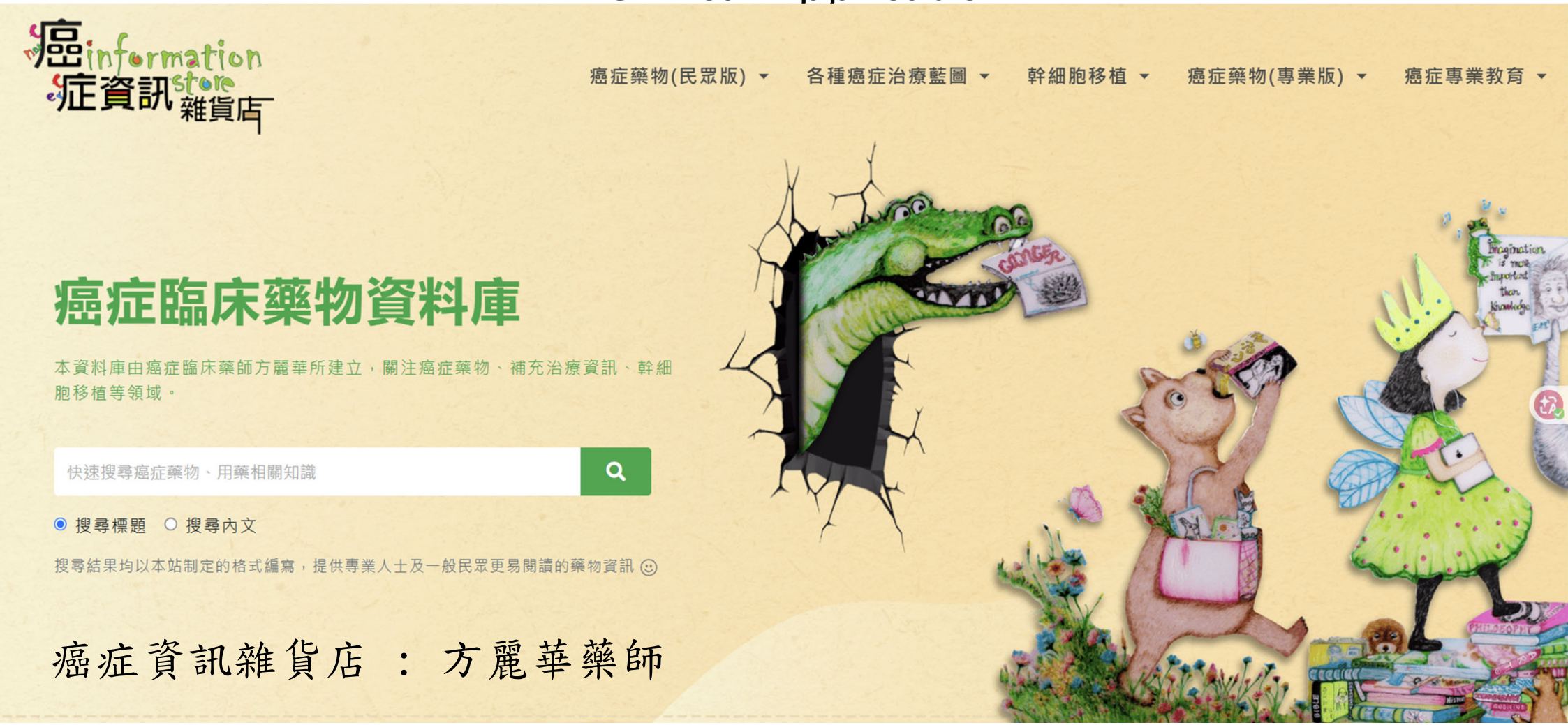
PD-1免疫檢查點抑制劑發展與臨床應用
immune check point Inhibitors: Advances in Development and Clinical Application



大綱

- 發展歷史
- 機轉、現有藥物及 FDA 核准的適應症
- 引用文獻與癌症類型關鍵臨床研究
- 誰將獲得最大效益
- 最佳療效時機（輔助治療、新輔助治療、復發）與聯合治療策略
- 副作用監測與管理
- 未來發展（例如雙特異性抗體）
- 結論

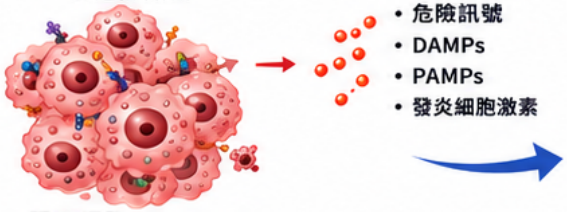
發展史

癌細胞免疫概論：抗腫瘤免疫流程

Cancer Immunity Overview: Antitumor Immune Process

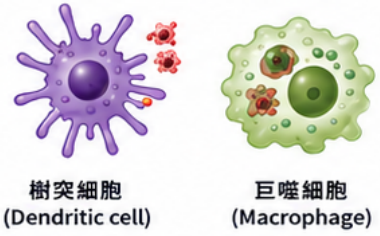
1 癌細胞產生異常抗原

腫瘤細胞因基因突變、
壓力或微環境炎症等，
產生抗原 (Neoantigens)
與危險訊號。



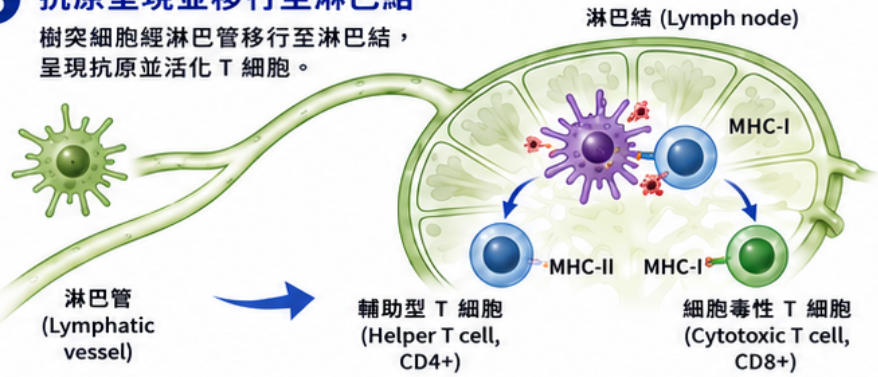
2 樹突細胞與巨噬細胞辨識並吞噬

先天免疫細胞辨識異常抗原
與危險訊號，吞噬腫瘤碎片。



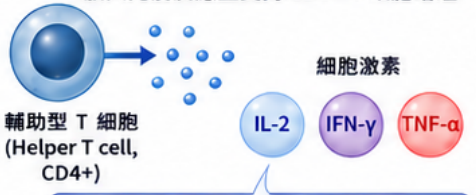
3 抗原呈現並移行至淋巴結

樹突細胞經淋巴管移行至淋巴結，
呈現抗原並活化 T 細胞。



4 啟動免疫訊號／細胞激素

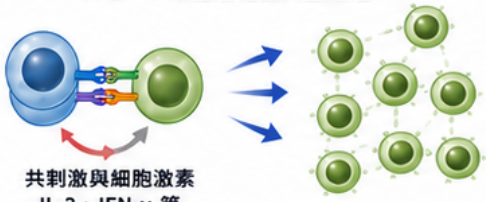
輔助型 T 細胞分泌細胞激素，
放大免疫反應並支持 CD8+ T 細胞增殖。



細胞激素可強化活化、增加存活率，
並促進細胞毒性 T 細胞增殖與功能發揮。

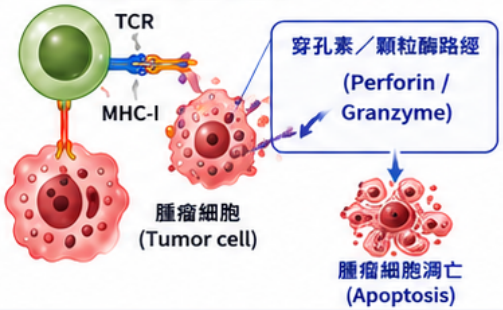
5 細胞毒性 T 細胞活化與增殖

在輔助型 T 細胞與細胞激素的幫助下，
CD8+ T 細胞活化並大量增殖。



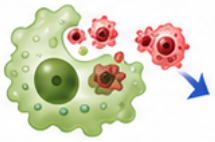
6 回到腫瘤部位進行殺傷

活化的 CD8+ T 細胞對腫瘤細胞
並透過多種機制殺傷。



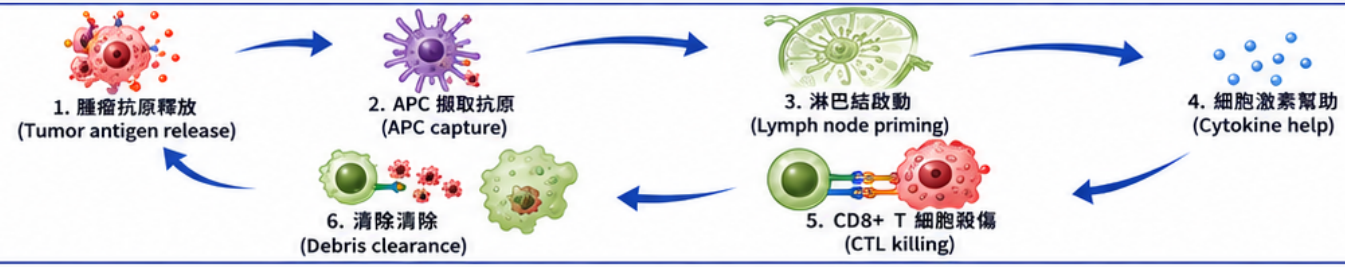
7 巨噬細胞收拾戰場

巨噬細胞吞噬死亡腫瘤細胞與碎片，
清理微環境並可能進一步再呈現抗原，
強化後續免疫反應。



- ✓ 吞噬清除細胞
- ✓ 分泌抗發炎因子，修復組織
- ✓ 再呈現抗原，強化免疫記憶

免疫循環小結 (Immune Cycle)



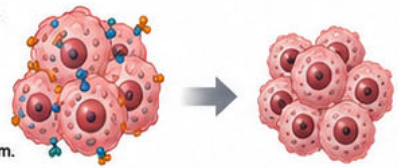
癌細胞免疫概論：腫瘤細胞如何逃脫免疫監視？

Cancer Immunity Overview: How Tumor Cells Escape Immune Surveillance

1 降低抗原表現 / 抗原喪失
Reduced Antigen Presentation / Antigen Loss

腫瘤減少或喪失抗原呈現，降低被免疫系統辨識的機會。

Tumor cells reduce or lose antigen presentation, decreasing the chance of being recognized by the immune system.



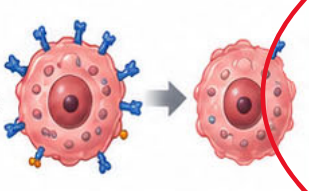
高抗原表現
High antigen expression

低抗原表現 / 抗原喪失
Low antigen expression / Antigen loss

2 下調 MHC-I
Downregulation or Loss of MHC-I

腫瘤下調或喪失 MHC-I 分子，使 CD8+ T 細胞無法有效辨識。

Tumor cells downregulate or lose MHC-I molecules, preventing effective recognition by CD8+ T cells.



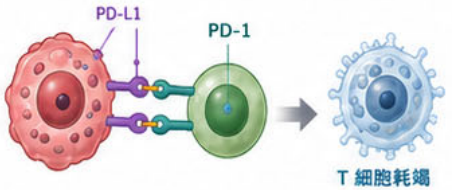
正常 MHC-I 表現
Normal MHC-I expression

下調 MHC-I
Loss of MHC-I

3 表現 PD-L1・抑制 T 細胞
PD-L1 Expression Leading to T-cell Suppression and Exhaustion

腫瘤表現 PD-L1 與 T 細胞上的 PD-1 結合，傳遞抑制訊號，導致 T 細胞耗竭與功能下降。

Tumor-expressed PD-L1 binds to PD-1 on T cells, delivering inhibitory signals that lead to T-cell exhaustion and functional decline.

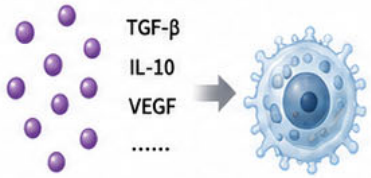


T 細胞耗竭
T-cell Exhaustion

4 分泌免疫抑制因子
Secretion of Immunosuppressive Factors

腫瘤分泌 TGF-β、IL-10、VEGF 等，抑制免疫活化、阻礙效應細胞功能並促進血管新生。

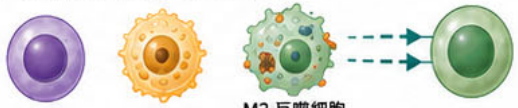
Tumor cells secrete factors such as TGF-β, IL-10, and VEGF that suppress immune activation, impair effector cell function, and promote angiogenesis.



5 招募抑制性細胞
Recruitment of Immunosuppressive Cells

腫瘤招募 Treg、MDSC、M2 巨噬細胞 (TAM) 等，抑制 T 細胞活化與殺傷。

Tumors recruit Treg, MDSC, and M2 macrophages (TAM), which suppress T-cell activation and cytotoxic function.



Treg

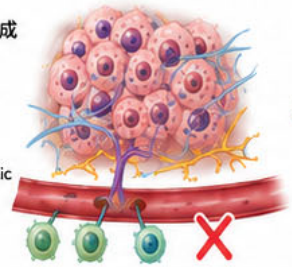
MDSC

M2 巨噬細胞 (TAM)
M2 Macrophage (TAM)

6 形成腫瘤微環境屏障
Formation of Tumor Microenvironment Barrier

致密基質、缺氧與異常血管等形成物理與代謝屏障，阻礙 T 細胞浸潤與藥物到達。

Dense stroma, hypoxia, and abnormal vasculature create physical and metabolic barriers that prevent T-cell infiltration and drug delivery.



- 致密基質（CAF）Dense stroma (CAF)
- 缺氧（Hypoxia）Hypoxia
- 代謝缺氧（乳酸）Metabolic acidosis (Lactate)
- 異常血管 Abnormal vasculature

重點 (Key Point)：抗腫瘤免疫需要「辨識癌細胞 → 抗原呈現 → 淋巴結啟動 → 細胞激素放大 → CD8+ T 細胞殺傷 → 巨噬細胞清除殘骸」；腫瘤則透過抗原隱藏、PD-L1、免疫抑制微環境與招募抑制性細胞來逃避免疫監視。

Effective anti-tumor immunity follows “recognition → antigen presentation → lymph node priming → cytokine amplification → CD8+ T-cell killing → macrophage clearance”. Tumors escape immune surveillance through antigen hiding, PD-L1, an immunosuppressive microenvironment, and recruitment of suppressive cells.

1992

發現 PD－1

本庶佑教授及其團隊在京都大學
首次克隆並鑑定出 PD-1 基因。
當時他們推測它可能參與凋亡
（程序性細胞死亡）過程，
因此得名。



1999

明確免疫剎車功能

本庶佑教授的實驗室發現，
缺乏 PD-1 基因的敲除小鼠會自發性
發展出自身免疫疾病。這證明了
PD-1 並非促進細胞死亡，而是
免疫系統中至關重要的負向調節因子
（剎車）。



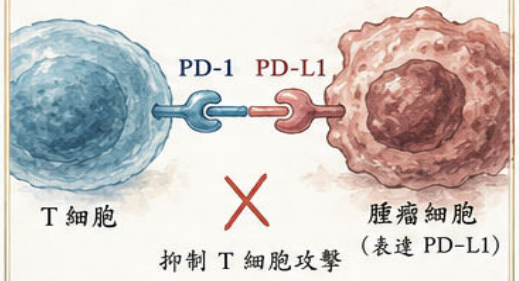
正常小鼠

PD-1 敲除小鼠
（自發性自身免疫疾病）

2000－2001

發現配體與腫瘤免疫逃脫機制

高登·弗里曼、阿琳·夏普與本庶佑教授
發現 PD-L1 與 PD-L2 是 PD-1 的配體。
他們進一步證實，許多癌細胞會表達
PD-L1，藉此躲避免疫系統中 T 細胞
的攻擊。



T 細胞

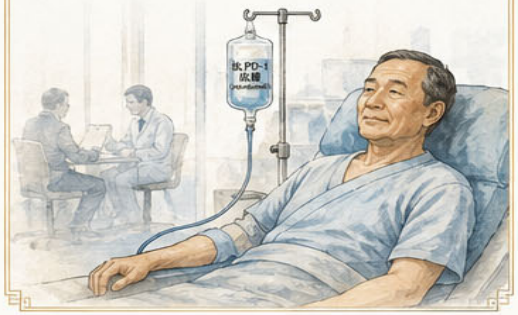
抑制 T 細胞攻擊

腫瘤細胞
（表達 PD-L1）

2006

首次人體臨床試驗

首個全人源抗 PD-1 單株抗體
（後來為 nivolumab）進入臨床試驗，
在晚期實體瘤患者中展現出
前所未見且持久的腫瘤緩解效果。



2014

首波 FDA 核准上市

美國 FDA 歷史性地加速核准pembrolizumab
(Keytruda)與 nivolumab (Opdivo) 用於
晚期黑色素瘤，正式開啟抗 PD-1
免疫治療的時代。



2017

組織無關的革命性突破

Pembrolizumab 成為首個根據遺傳生物標記
（MSI-H / dMMR 狀態）核准，
而非依據腫瘤發生部位的抗癌藥物，
開創了「組織無關」的治療新時代。



2018

諾貝爾生理醫學獎

本庶佑教授與詹姆斯·P·艾利森教授
因在癌症免疫治療領域的開創性貢獻，
共同榮獲諾貝爾生理醫學獎。



本庶佑 教授

詹姆斯·P·艾利森 教授

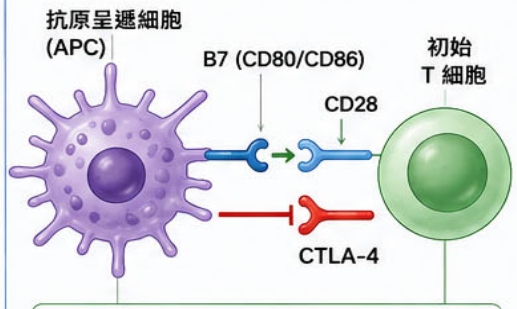
諾貝爾生理醫學獎

機轉、現有藥物及 FDA 核准的適應症

CTLA-4 與 PD-1 路徑與免疫監控癌症

(Ribas A. N Engl J Med. 2012;366:2517-2519)

CTLA-4 路徑
(淋巴結中的初始階段)



刺激訊號

B7 與 CD28 結合 →
促進 T 細胞的活化與增殖

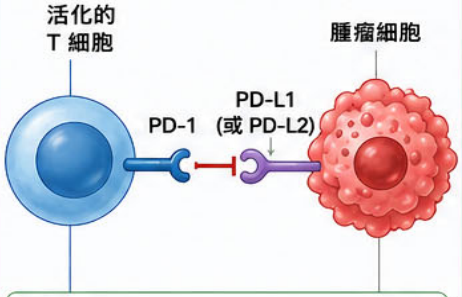
抑制訊號

CTLA-4 (在活化後上調) 與 B7 競爭結合，
親和力更高 → 抑制 T 細胞的活化與增殖

阻斷

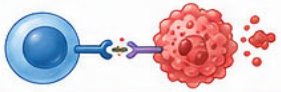
抗 CTLA-4 抗體 (例如：ipilimumab)
阻斷 CTLA-4 與 B7 的結合 →
增強 T 細胞的初始活化與擴增

PD-1 路徑
(周邊組織中的效應階段)



刺激訊號

T 細胞受體辨識由腫瘤細胞 (經由 MHC)
呈現的抗原 → 促進 T 細胞對腫瘤細胞的殺傷



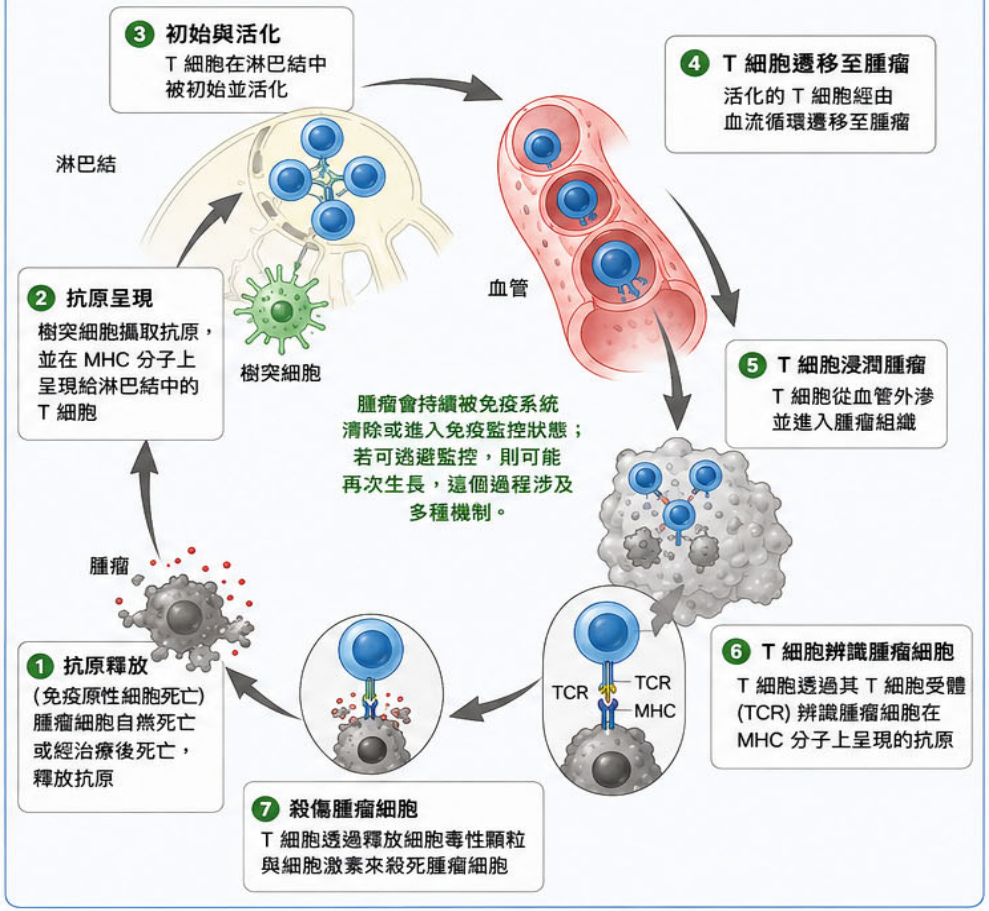
抑制訊號

PD-1 在 T 細胞上結合 PD-L1/PD-L2
(存在於腫瘤細胞或腫瘤微環境中的其他細胞)
→ 抑制 T 細胞的功能、減少細胞激素產生，
並導致 T 細胞耗竭

阻斷

抗 PD-1 (例如：nivolumab, pembrolizumab)
或抗 PD-L1 (例如：atezolizumab, durvalumab)
抗體阻斷此交互作用 → 恢復 T 細胞功能，
促進腫瘤殺傷

癌症免疫週期 (免疫監控癌症的循環)



重點整理

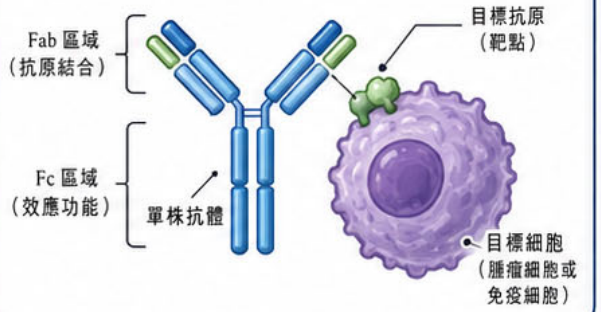
- CTLA-4 主要在淋巴結中調節早期 T 細胞活化；PD-1 主要在周邊組織中調節 T 細胞活性。
- 腫瘤會利用這些抑制性路徑來抑制抗腫瘤免疫反應。
- 阻斷 CTLA-4 或 PD-1/PD-L1 可解除免疫系統的「煞車」，恢復抗腫瘤免疫反應。

單株抗體（Monoclonal Antibody）機轉圖

How monoclonal antibodies work

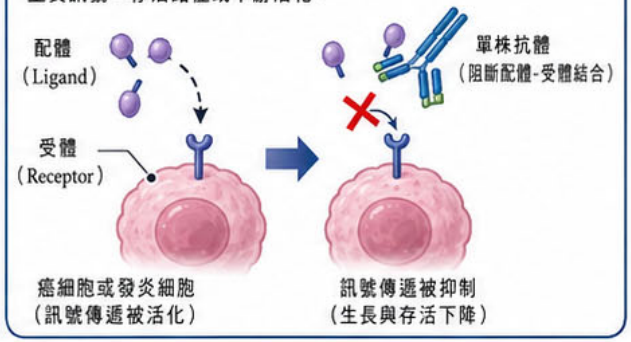
1. 精準辨識靶點

單株抗體可精準辨識並結合腫瘤細胞或免疫目標表面上特定的抗原（靶點）。



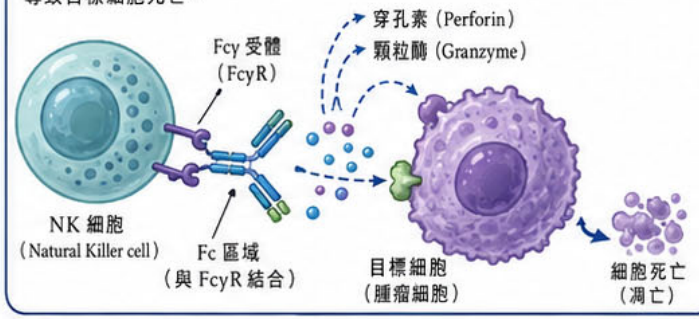
2. 阻斷受體／配體訊號

單株抗體可阻斷配體與受體的結合，進而抑制生長訊號、存活路徑或下游活化。



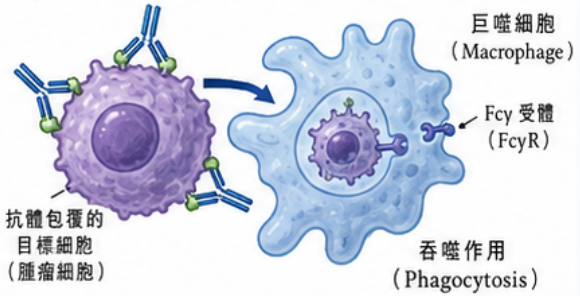
3. 抗體依賴性細胞毒殺作用（ADCC）

單株抗體的 Fc 區域與自然殺手細胞（NK cell）上的 Fcγ 受體（FcγR）結合，活化 NK 細胞並釋放細胞毒顆粒，導致目標細胞死亡。



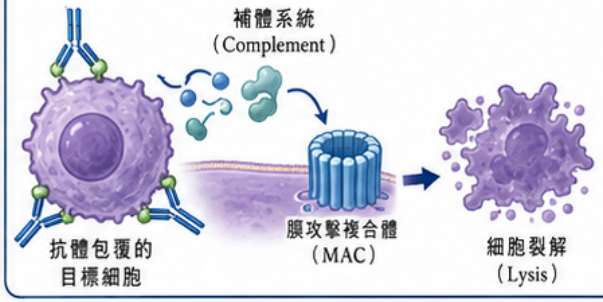
4. 抗體依賴性吞噬作用（ADCP）

單株抗體的 Fc 區域與吞噬細胞（如巨噬細胞）上的 Fcγ 受體結合，促使吞噬細胞吞噬並清除目標細胞。



5. 補體依賴性細胞毒殺（CDC）

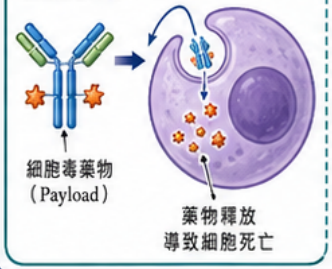
單株抗體活化補體系統，造成膜攻擊複合體（MAC）形成，破壞目標細胞膜並導致細胞裂解。



6. 其他延伸機轉

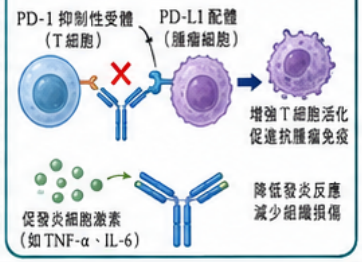
(a) 藥物遞送（ADC）

抗體藥物複合體（ADC）將細胞毒藥物精準遞送至目標細胞內，釋放藥物後殺死腫瘤細胞。

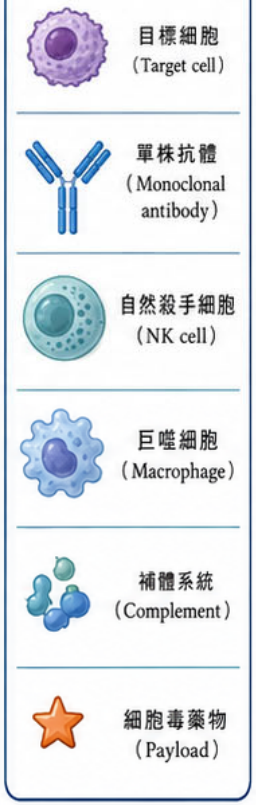


(b) 免疫調節

單株抗體可阻斷抑制性免疫檢查點或中和促發炎細胞激素，達到增強免疫反應或降低發炎的效果。



圖例（Legend）



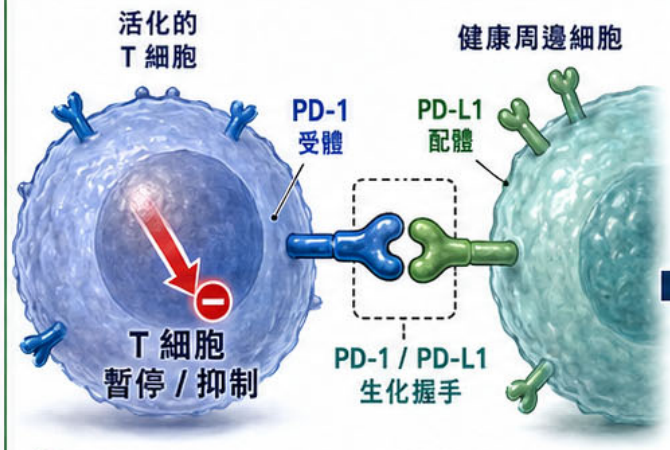
重點

1. **單株抗體具有高度專一性：**
   可精準辨識特定抗原（靶點），減少對正常細胞的影響。
2. **不同單株抗體可透過不同機轉或多種機轉組合發揮作用：**
   包括阻斷訊號、誘導免疫細胞殺傷、活化補體，或進行藥物遞送與免疫調節。
3. **臨床應用廣泛：**
   涵蓋癌症、免疫自體疾病與發炎性疾病等多種治療領域。

PD-1 / PD-L1 免疫檢查點機轉與抗 PD-1 治療作用

Step-by-step 機轉示意圖

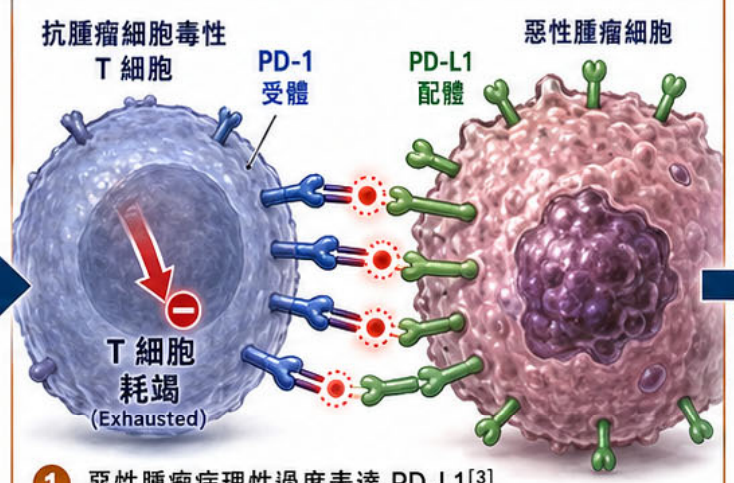
1. 正常生理條件：保護健康組織



1. 活化的 T 細胞表達 PD-1 受體[1,2]
2. 健康周邊細胞表達 PD-L1，與 PD-1 結合形成「生化握手」[1]
3. 抑制訊號啟動，避免自體免疫傷害健康組織[2,4]

Peripheral tolerance 周邊耐受

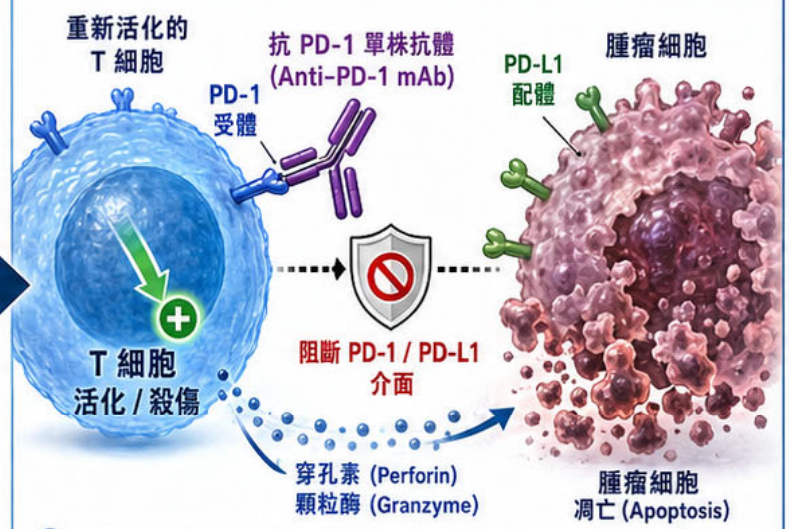
2. 腫瘤免疫逃脫：T 細胞耗竭



1. 惡性腫瘤病理性過度表達 PD-L1[3]
2. 抗腫瘤細胞毒性 T 細胞接近時，PD-1 / PD-L1 交互作用被強化[1,3]
3. T 細胞進入「T 細胞耗竭」（T-cell exhaustion）狀態，無法有效殺傷癌細胞[3]

Tumor immune evasion 腫瘤免疫逃脫

3. 抗 PD-1 治療：解除煞車、恢復殺傷



1. 抗 PD-1 單株抗體直接結合 T 細胞上的 PD-1 受體[3]
2. 阻斷 PD-1 / PD-L1 介面，中和腫瘤的偽裝機制[3]
3. 解除免疫煞車，重新活化 T 細胞，辨識並攻擊癌細胞[3]

Immune checkpoint blockade 免疫檢查點阻斷

重點：PD-1 / PD-L1 在正常情況下有助於維持免疫耐受；腫瘤則利用此路徑抑制 T 細胞。抗 PD-1 治療可阻斷此煞車訊號，恢復抗腫瘤免疫反應。

參考文獻 References

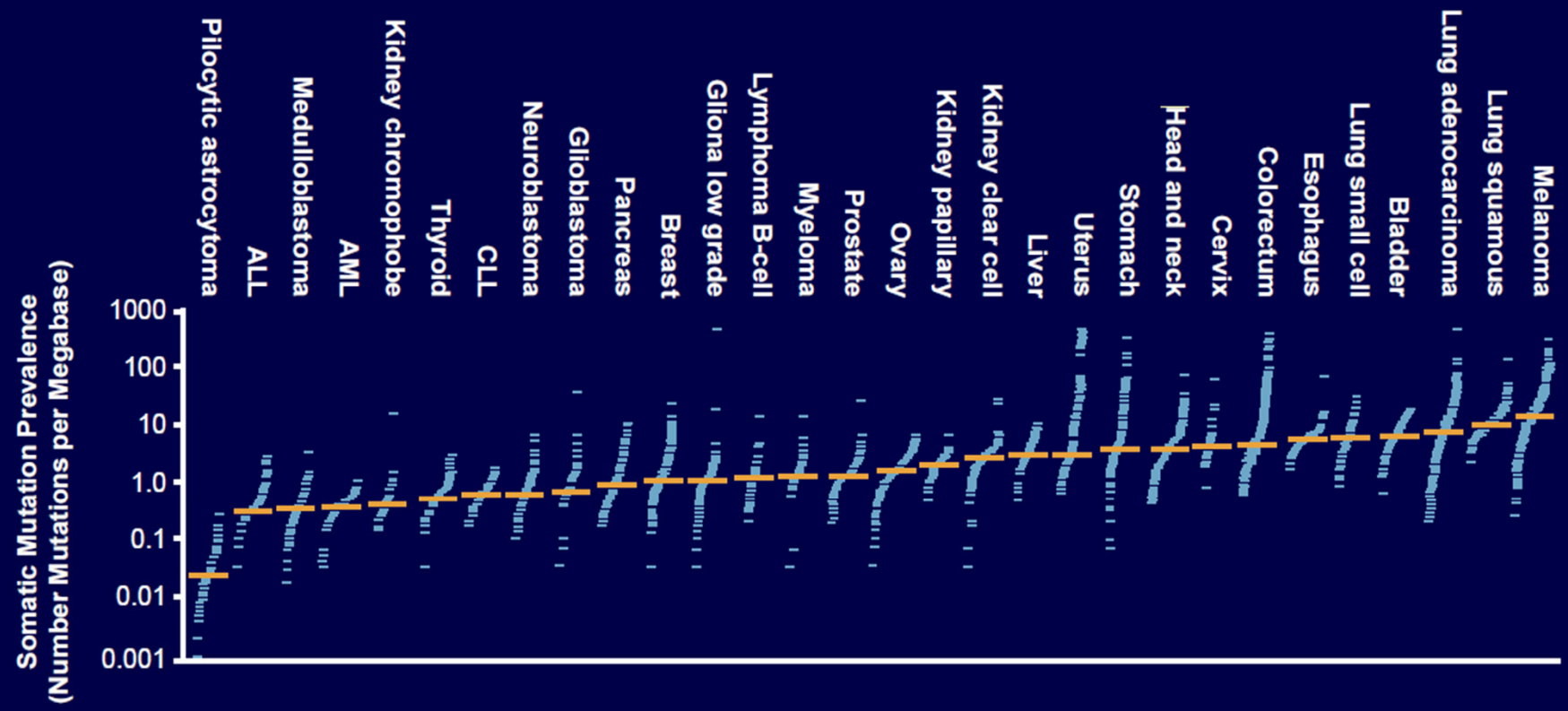
[1] Freeman GJ, Long AJ, Iwai Y, *et al. J Exp Med.* 2000;192:1027–1034.

[2] Nishimura H, Nose M, Hiai H, Minato N, Honjo T. *Immunity.* 1999;11:141–151.

[3] Iwai Y, Ishida M, Tanaka Y, Okazaki T, Honjo T, Minato N. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99:12293–12297.

[4] Nishimura H, Okazaki T, Tanaka Y, *et al. Science.* 2001;291:319–322.

High Mutational Tumors



Alexandrov LB, et al. Nature. 2013;500:415-421.

Slide credit: clinicaloptions.com

TYPES OF CANCERS THAT CAN RESPOND TO IMMUNE CHECKPOINT INHIBITORS

Immune checkpoint inhibitors (ICIs) help the immune system recognize and attack cancer cells. Several types of cancers have shown clinical benefit from these therapies.



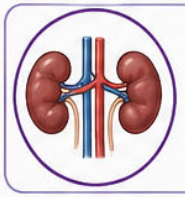
1. NON–SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC)

Especially in tumors with PD-L1 expression ≥1% or high tumor mutational burden (TMB).



2. MELANOMA

Advanced (unresectable or metastatic) melanoma shows robust and durable responses.



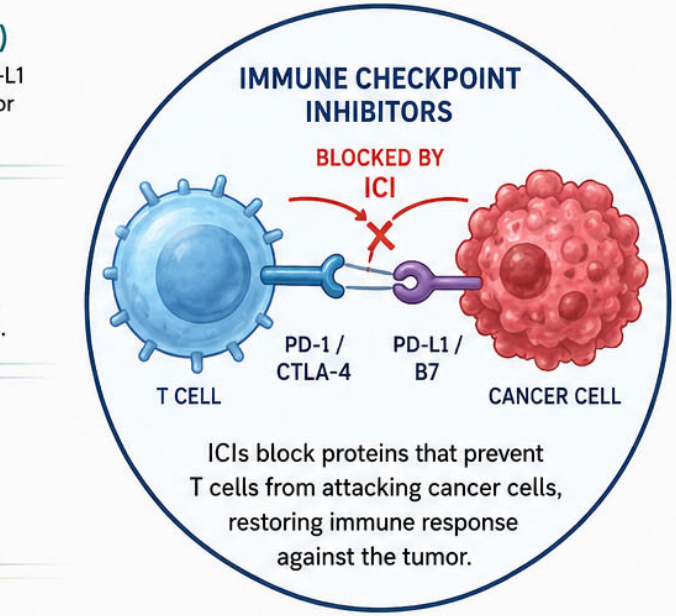
3. RENAL CELL CARCINOMA (RCC)

Clear cell RCC and other histologies can respond to ICIs.



4. UROTHELIAL CARCINOMA

Includes bladder, ureter, and renal pelvis cancers.





5. MICROSATELLITE INSTABILITY–HIGH (MSI-H) OR MISMATCH REPAIR DEFICIENT (dMMR) CANCERS

Includes colorectal, endometrial, gastric, small intestine, pancreatic, biliary tract, and other solid tumors.



6. COLORECTAL CANCER

Primarily MSI-H or dMMR metastatic colorectal cancers respond to ICIs.



7. HEPATOCELLULAR CARCINOMA (HCC)

Advanced HCC can benefit, especially in combination therapies.



8. HEAD & NECK SQUAMOUS CELL CARCINOMA

Recurrent or metastatic disease shows improved survival with ICIs.



9. CERVICAL CANCER

Advanced or recurrent cervical cancer can respond to ICIs, alone or in combination.

NOTE: Response to ICIs depends on factors like PD-L1 expression, tumor mutational burden (TMB), MSI status, and individual patient factors. Treatment should be guided by a healthcare professional.

FDA 核准之抗 PD-1 藥物與主要適應症

學名	品牌名稱	FDA 核准的主要適應症
Pembrolizumab	Keytruda	黑色素瘤、非小細胞肺癌 (NSCLC)、頭頸部鱗狀細胞癌 (HNSCC)、腎細胞癌 (RCC)、三陰性乳癌 (TNBC)、膀胱癌、子宮頸癌、胃癌、MSI-H/dMMR 實體腫瘤、高 TMB 實體腫瘤。
Nivolumab	Opdivo	黑色素瘤、非小細胞肺癌 (NSCLC)、惡性胸膜間皮瘤、腎細胞癌 (RCC)、霍奇金氏淋巴瘤、大腸直腸癌、胃癌、食道鱗狀細胞癌 (ESCC)。
Cemiplimab	Libtayo	皮膚鱗狀細胞癌 (cSCC)、基底細胞癌 (BCC)、晚期非小細胞肺癌 (NSCLC)。
Dostarlimab	Jemperli	dMMR/MSI-H 子宮內膜癌、dMMR 復發性/晚期實體腫瘤（包含直腸癌）。
Toripalimab	Loqtorzi	復發性或轉移性鼻咽癌 (NPC)。
Tislelizumab	Tevimbra	不可切除或轉移性食道鱗狀細胞癌 (ESCC)。
Retifanlimab	Zynyz	轉移性或復發性默克細胞癌 (MCC)。
Penpulimab	Anniko	晚期/轉移性非角化性鼻咽癌。

PD-1 inhibitors 有何不同？各藥特別之處比較

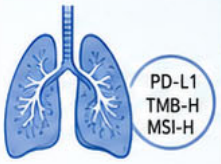
What is the difference between pembrolizumab, nivolumab, cemiplimab, penpulimab, retifanlimab, dostarlimab, serplulimab, toripalimab, and tisseluizmab?

共同點：皆為 anti-PD-1 monoclonal antibodies，阻斷 PD-1 與 PD-L1 / PD-L2 交互作用，恢復 T 細胞抗腫瘤活性。

主要差異：抗體來源（humanized / fully human）、Fc 設計、代表性適應症、合併治療定位、給藥節奏。

註：核准適應症依國家 / 地區而異；本圖重點為「各藥特別之處」。

Pembrolizumab



抗體類型 / 設計	Humanized IgG4κ；含 S228P 穩定化設計。
特別之處	全球證據最完整、適應症最廣；單藥與合併治療皆非常成熟。
代表性臨床定位	PD-L1 高表達 NSCLC、Melanoma、TNBC、Urothelial cancer、MSI-H / dMMR 與 TMB-H 腫瘤。

Nivolumab



抗體類型 / 設計	Fully human IgG4。
特別之處	長期追蹤資料最成熟之一；是重要的合併治療 backbone。
代表性臨床定位	Melanoma、RCC、HCC、胃 / 食道癌；常與 ipilimumab 或 relatlimab 合併。

Cemiplimab



抗體類型 / 設計	Recombinant fully human IgG4。
特別之處	皮膚腫瘤辨識度高，尤其 cutaneous SCC。
代表性臨床定位	Cutaneous squamous cell carcinoma、Basal cell carcinoma、NSCLC 等。

Penpulimab



抗體類型 / 設計	Fc-engineered humanized IgG1。
特別之處	Fc 區經工程化，去除 FcγR 與 C1q 結合，降低 ADCC / ADCP / CDC 與巨噬細胞活化。
代表性臨床定位	NPC 特色明確；用於 recurrent / metastatic non-keratinizing nasopharyngeal carcinoma。

Retifanlimab



抗體類型 / 設計	Humanized hinge-stabilized IgG4κ。
特別之處	聚焦罕見腫瘤適應症；4 週一次給藥辨識度高。
代表性臨床定位	SCAC（肛管鱗狀細胞癌）與 MCC（Merkel cell carcinoma）。

Dostarlimab



抗體類型 / 設計	Humanized IgG4。
特別之處	dMMR / MSI-H 身分最鮮明；在子宮內膜癌與 dMMR solid tumors 定位突出。
代表性臨床定位	Endometrial cancer、dMMR recurrent / advanced solid tumors。

Serplulimab



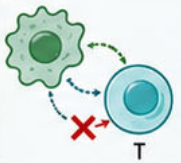
抗體類型 / 設計	Anti-PD-1 monoclonal antibody。
特別之處	在 extensive-stage SCLC 的一線治療地位最具代表性；是此領域的重要突破。
代表性臨床定位	ES-SCLC，常與 carboplatin + etoposide 合併。

Toripalimab



抗體類型 / 設計	Humanized IgG4。
特別之處	NPC 身分最強；是 FDA 核准用於 NPC 的代表性 PD-1 inhibitor。
代表性臨床定位	Nasopharyngeal carcinoma，一線合併 cisplatin + gemcitabine，或鉑類復單藥。

Tislelizumab



抗體類型 / 設計	Humanized IgG4，Fc 經工程化。
特別之處	刻意降低與巨噬細胞 FcγR 結合，以減少 PD-1+ T 細胞被 ADCP（antibody-dependent cellular phagocytosis）吞噬。
代表性臨床定位	ESCC / 胃癌 / GEJ / NSCLC 等多癌別；「降低 ADCP」是最關鍵特色。

快速看重點

1. 適應症最廣：Pembrolizumab
2. 合併 backbone 最強：Nivolumab
3. 皮膚腫瘤代表：Cemiplimab
4. NPC 代表：Toripalimab、Penpulimab
5. ADCP 設計修飾代表：Tislelizumab（以及 Fc-engineered Penpulimab）
6. 罕見腫瘤聚焦：Retifanlimab
7. dMMR / MSI-H 特色鮮明：Dostarlimab
8. ES-SCLC 突破：Serplulimab

重要校正：Retifanlimab 不是 NPC 藥物；其 FDA 核准重點為 SCAC 與 MCC。Tislelizumab 的關鍵特色是降低 FcγR 結合、減少 ADCP。

主要資料來源

- Official prescribing information / FDA labels: KEYTRUDA, OPDIVO, LIBTAYO, JEMPERLI, ZYNYZ, LOQTORZI, penpulimab-kcqx.
- Tislelizumab: TEVIMBRA product information and published reviews on FcγR / ADCP engineering.
- Serplulimab: ASTRUM-005 / ES-SCLC publications and regulatory product information.
- Penpulimab engineering: Huang Z et al. Front Immunol. 2022.

重要臨床研究 (1)｜非小細胞肺癌 NSCLC KEYNOTE-024

Reck M, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2016

1. 研究類型

PD-L1 高表達（TPS ≥ 50%）
且未經治療的晚期非小細胞肺癌。

2. 核心設計

Phase III 隨機對照試驗，
比較 pembrolizumab 單藥與
含鉑雙藥化療。

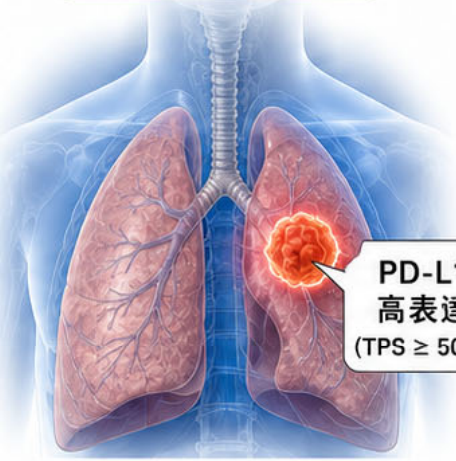
3. 重要影響

確立 pembrolizumab 單藥治療
優於含鉑雙藥化療，
成為標準一線治療方案。

4. 臨床重點

- 改善無惡化存活期 (PFS) 與整體存活 (OS)
- 適用於 PD-L1 高表達族群
- 整體安全性優於傳統化療

研究對象



Pembrolizumab 單藥治療



Pembrolizumab
靜脈輸注
每 3 週一次

VS.

含鉑雙藥化療



含鉑雙藥化療
靜脈輸注
每 3 週一次

一線治療標準的轉變

免疫治療突破
驗證 PD-1 抑制劑
一線治療價值

存活獲益顯著
改善 PFS 與 OS，
臨床意義重大

精準治療實踐
適用於 PD-L1
高表達族群

安全性優勢
整體安全性優於
傳統化療

KEYNOTE-024 改寫晚期 PD-L1 高表達 NSCLC 的一線治療標準。

參考文獻 | [1] Reck M, et al. *N Engl J Med.* 2016.

根據 KEYNOTE-024 試驗（NEJM 發表）之結果摘要

試驗名稱 （且病人數量）	適應症 （研究族群）	比較方案 （試驗組 vs. 對照組）	客觀緩解率 (ORR) （比較）	無惡化存活期 (PFS) （比較） 中位數（月）	總生存期 (OS) （比較） 中位數（月）	劑量與給藥時程	常見不良事件 （≥20%）	文獻來源
KEYNOTE-024 (N=305)	先前未接受治療之轉移性非小細胞肺癌 (NSCLC) PD-L1 表達 ≥50%	**Pembrolizumab** 轉藥治療 vs. 鉑類化學治療 (含培美曲塞或紫杉醇)	**45.0%** vs. **28.2%** (p=0.0018)	**10.3** vs. **6.0** (HR 0.50; p<0.001)	**26.3** vs. **13.4** (HR 0.62; p=0.0003)	Pembrolizumab 200 mg 靜脈輸注 每3週一次	任何級別： 疲倦 (33%)、皮疹 (27%)、 瘙癢 (23%)、腹瀉 (21%)、 食慾下降 (20%) ≥ 3級治療相關AE： 26% vs. 53%	Reck M, et al. N Engl J Med. 2016;375: 1823-1833.
KEYNOTE-042 (N=1,274)	先前未接受治療之轉移性非鱗狀 NSCLC PD-L1 表達 ≥1%	**Pembrolizumab** 單藥治療 vs. 鉑類化學治療 (含培美曲塞)	27.3% vs. 26.9% (p=0.84)	5.4 vs. 6.1 (HR 0.81; p<0.0008)	16.7 vs. 12.1 (HR 0.81; p<0.001)	Pembrolizumab 200 mg 靜脈輸注 每3週一次	任何級別： 疲倦 (32%)、咳嗽 (25%)、 皮疹 (22%)、食慾下降 (20%)、 呼吸困難 (20%) ≥ 3級治療相關AE： 18% vs. 41%	Mok TSK, et al. N Engl J Med. 2019;380: 2020-2031.
KEYNOTE-189 (N=616)	先前未接受治療之轉移性非鱗狀 NSCLC (無論 PD-L1 表達)	**Pembrolizumab** + 培美曲塞 + 鉑類化療 vs. 安慰劑 + 培美曲塞 + 鉑類化療	**48.3%** vs. **19.8%** (p<0.001)	**8.8** vs. **4.9** (HR 0.52; p<0.001)	**22.0** vs. **10.7** (HR 0.56; p<0.001)	Pembrolizumab 200 mg 靜脈輸注 每3週一次 (合併化療4個週期後 持續單藥治療)	任何級別： 疲倦 (67%)、噁心 (57%)、 食慾下降 (40%)、貧血 (40%)、 便秘 (33%) ≥ 3級治療相關AE： 67% vs. 66%	Gandhi L, et al. N Engl J Med. 2018;378: 2078-2092.
KEYNOTE-407 (N=559)	先前未接受治療之轉移性鱗狀 NSCLC (無論 PD-L1 表達)	**Pembrolizumab** + 卡鉑 + 白蛋白紫杉醇 或紫杉醇 vs. 安慰劑 + 卡鉑 + 白蛋白紫杉醇 或紫杉醇	**57.9%** vs. **38.4%** (p<0.001)	**6.4** vs. **4.8** (HR 0.56; p<0.001)	**15.9** vs. **11.3** (HR 0.64; p<0.001)	Pembrolizumab 200 mg 靜脈輸注 每3週一次 (合併化療4個週期後 持續單藥治療)	任何級別： 疲倦 (62%)、脫髮 (50%)、 噁心 (40%)、周邊神經病變 (38%)、 食慾下降 (35%) ≥ 3級治療相關AE： 69% vs. 68%	Paz-Ares L, et al. N Engl J Med. 2018;379: 2040-2051.
KEYNOTE-010 (N=1,034)	先前接受治療之局部晚期或轉移性 NSCLC PD-L1 表達 ≥1%	**Pembrolizumab** (2 mg/kg 或 10 mg/kg) vs. Docetaxel	18.0% (2 mg/kg) 18.3% (10 mg/kg) vs. 9.5% (10 mg/kg vs. 對照 p=0.002)	3.9 (2 mg/kg) 4.0 (10 mg/kg) vs. 4.0 (HR 0.71 vs. 對照; p<0.001)	10.4 (2 mg/kg) 12.7 (10 mg/kg) vs. 8.5 (10 mg/kg vs. 對照; p=0.0008)	Pembrolizumab 2 mg/kg 或 10 mg/kg 靜脈輸注 每3週一次	任何級別： 疲倦 (31%)、瘙癢 (20%)、 食慾下降 (17%)、皮疹 (16%)、 腹瀉 (13%) ≥ 3級治療相關AE： 16% (2 mg/kg)；18% (10 mg/kg) vs. 35% (Docetaxel)	Herbst RS, et al. N Engl J Med. 2016;375: 1823-1833.

縮寫：ORR = 客觀緩解率；PFS = 無惡化存活期；OS = 總生存期；HR = 危險比；AE = 不良事件；NSCLC = 非小細胞肺癌。

註：數據為期中分析之中位隨訪時間結果，可能隨後續追蹤更新而變動。請以原始文獻為準。

重要臨床研究 (2) | 晚期黑色素瘤 Advanced Melanoma

CheckMate-067

Wolchok JD, et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med. 2017

1. 研究類型

未經治療的第三／四期黑色素瘤。

2. 核心設計

Phase III 隨機對照試驗，評估 nivolumab、ipilimumab 與兩者合併治療。

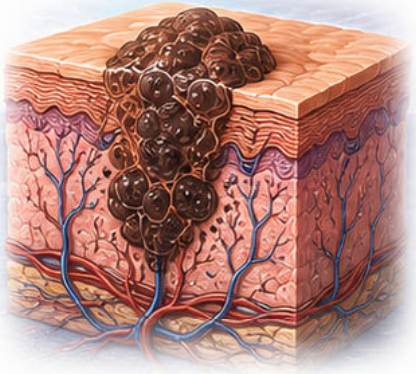
3. 重要影響

證實抗 PD-1（nivolumab）合併抗 CTLA-4（ipilimumab）可帶來深度且持久的存活獲益。

4. 臨床重點

- 雙重免疫檢查點阻斷成為關鍵策略
- 長期追蹤顯示 10 年存活率超過 50%
- 改變晚期黑色素瘤治療史

晚期黑色素瘤



雙重免疫檢查點阻斷（研究重點）

Nivolumab（抗 PD-1） + Ipilimumab（抗 CTLA-4）

每 3 週一次

VS.

Nivolumab（抗 PD-1）

每 2 週一次

Ipilimumab（抗 CTLA-4）

每 3 週一次

啟動免疫系統，辨識並攻擊黑色素瘤細胞

解除免疫抑制
阻斷 PD-1 與 CTLA-4 解除腫瘤免疫抑制

活化 T 細胞
增強 T 細胞活性與增殖能力

辨識腫瘤
精準辨識並攻擊黑色素瘤細胞

深度且持久反應
帶來長期的存活與治療獲益

長期存活獲益
10 年存活率超過 50%

CheckMate-067 證明雙重免疫治療可讓晚期黑色素瘤出現里程碑式長期存活。

參考文獻

[1] Wolchok JD, et al. *N Engl J Med*. 2017.
[2] Final 10-year follow-up update.

CheckMate-067 研究總覽：Nivolumab ± Ipilimumab vs Ipilimumab – Advanced Melanoma

- 研究設計： 國際多中心、隨機分配、雙盲、Phase III 試驗（1:1:1）
- 研究族群： Previously untreated unresectable Stage III 或 Stage IV melanoma（不含黏膜、眼部與原發不明）
- 隨機分組（N = 945）： Nivolumab + Ipilimumab（n=316） vs Nivolumab（n=316） vs Ipilimumab（n=313）

Trial Name (患者數)	Indication (適應症)	Comparative Protocol (比較方案)	ORR (客觀緩解率) [主要終點]*	PFS (無惡化存活期) [次要終點]*	OS (總體存活期) [次要終點]*	Dose & Schedule (劑量與給藥)	Adverse Events (≥ Grade 3)**	Source (Journal)
CheckMate-067 (N = 945)  Randomized, double-blind Phase III trial (1:1:1)	Previously untreated unresectable Stage III or Stage IV melanoma (不含黏膜、眼部與原發不明) (FDA 核准依據試驗)	Nivolumab + Ipilimumab (n = 316) vs Nivolumab (n = 316) vs Ipilimumab (n = 313)	58% vs 44% vs 19% (P < 0.001)	11.5 個月 vs 6.9 個月 vs 2.9 個月 (P < 0.001)	未達 (估計 5 年 OS 52%) vs 未達 (估計 5 年 OS 44%) vs 10.0 個月 (估計 5 年 OS 26%) (P < 0.001)	Nivolumab + Ipilimumab： • Nivolumab 1 mg/kg IV + Ipilimumab 3 mg/kg IV 每 3 週一次，共 4 劑 (Induction) • 之後 Nivolumab 3 mg/kg IV 每 2 週一次 (維持治療)	最常見 ≥Grade 3 不良事件 (組合治療組)： • 腹瀉 (9%) • 肝功能異常 (8%) • 皮疹 (7%) • 內分泌異常 (7%)	Wolchok JD, et al. N Engl J Med. 2015;372(4):320-330. (主要分析：ORR, PFS)
		Nivolumab (n = 316) vs Ipilimumab (n = 313)	44% vs 19% (P < 0.001)	6.9 個月 vs 2.9 個月 (P < 0.001)	未達 (估計 5 年 OS 44%) vs 10.0 個月 (估計 5 年 OS 26%) (P < 0.001)	Nivolumab： 3 mg/kg IV 每 2 週一次	最常見 ≥Grade 3 不良事件 (Nivolumab 組)： • 疲勞 (4%) • 皮疹 (2%) • 腹瀉 (2%)	Wolchok JD, et al. N Engl J Med. 2017;377(14):1345-1356. (5 年 OS 與安全性分析)
		Nivolumab + Ipilimumab (n = 316) vs Ipilimumab (n = 313)	58% vs 19% (P < 0.001)	11.5 個月 vs 2.9 個月 (P < 0.001)	未達 (估計 5 年 OS 52%) vs 10.0 個月 (估計 5 年 OS 26%) (P < 0.001)	Ipilimumab： 3 mg/kg IV 每 3 週一次，共 4 劑	最常見 ≥Grade 3 不良事件 (Ipilimumab 組)： • 腹瀉 (16%) • 皮疹 (12%) • 大腸炎 (7%) • 肝功能異常 (6%)	

★ 10 年長期追蹤（最終分析） – N Engl J Med. 2024;390(10):892-904.

- 10 年 OS 率：Nivolumab + Ipilimumab 43% vs Nivolumab 37% vs Ipilimumab 20%
- 結論：組合治療提供最持久的長期存活獲益。

* 主要分析之中位數追蹤時間：5.0 年（OS 分析）

** 安全性資料來自 5 年追蹤之整合分析

註：後續臨床實務中，Nivolumab 的給藥劑量可為 240 mg IV 每 2 週一次或 480 mg IV 每 4 週一次。
本表之數據為原始報告之主要分析（中位追蹤約 5 年），10 年 OS 率來自 2024 年最終分析。

重要臨床研究 (3) | 三陰性乳癌 TNBC

Triple-Negative Breast Cancer

KEYNOTE-522

Schmid P, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020

1. 研究類型

高風險早期三陰性乳癌 (TNBC)。

2. 核心設計

Phase III 隨機對照試驗，
評估圍手術期 pembrolizumab
結合前輔助化療。

3. 重要影響

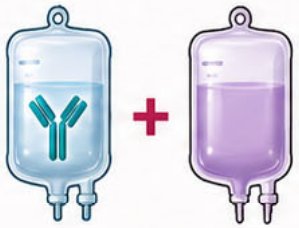
建立圍手術期 pembrolizumab
合併前輔助化療的全球標準
治療模式。

4. 臨床重點

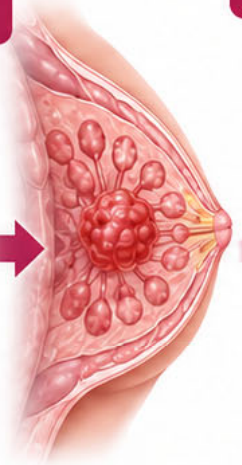
- 提升病理完全緩解率 (pCR)
- 改善早期高風險 TNBC 的治療成果
- 形成免疫治療結合化療的圍手術期策略

新輔助治療 (術前)
約 4–6 個月

化療 + Pembrolizumab



每 3 週一次



手術

手術切除腫瘤



圍手術期持續治療 (術後)
約 9 個月

Pembrolizumab



每 3 週一次

pCR 顯著提升，無事件存活期 (EFS) 與整體存活期 (OS) 改善

pCR 顯著提升
病理完全緩解率 (pCR)
顯著優於化療單獨治療

改善長期預後
無事件存活期 (EFS)
與整體存活期 (OS)
顯著延長

高風險患者受益最大
特別是淋巴結陽性或
腫瘤較大 (T2–T4)
患者

安全性可管理
不良事件多可逆，
與已知風險相符

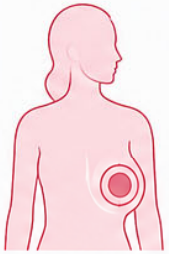
改變臨床實踐
成為早期高風險 TNBC
的圍手術期
全球標準治療

KEYNOTE-522 確立早期高風險 TNBC 的圍手術期免疫治療新標準。

參考文獻 | [1] Schmid P, et al. *N Engl J Med*. 2020.

KEYNOTE-522 試驗（NEJM 發表）結果總覽

Pembrolizumab 合併化療作為高風險早期三陰性乳癌之新輔助/輔助治療

試驗名稱（病人數量）	適應症（研究族群）	比較方案（試驗組 vs. 對照組）	比較療效結果				常見不良事件（≥20%）（試驗組）	文獻來源
			客觀緩解率（ORR）	無惡化存活期（PFS）（事件導向分析; 中位數）	總生存期 (OS)（中位數）	劑量與給藥時程		
KEYNOTE-522 **(N=1,174)**  隨機分配 **1:1**	高風險早期 三陰性乳癌 (TNBC) 第 II–IIII 期 （未轉移） ECOG PS 0–1 	**試驗組（Pembrolizumab 組）**  Pembrolizumab + 化療 (新輔助治療) → 手術 → Pembrolizumab 單藥 (輔助治療) **VS.** **對照組（安慰劑組）**  安慰劑 + 化療 (新輔助治療) → 手術 → 安慰劑 (輔助治療)	未作為主要終點，論文未報告 —	**84.5%** (95% CI, 78.8–89.2) at 36 個月 **[HR 0.63]** (95% CI, 0.48–0.82) p=0.00031	5 年 OS 率 **86.6%** (95% CI, 82.6–89.8) **[HR 0.66]** (95% CI, 0.50–0.87) p=0.002	Pembrolizumab 200 mg 靜脈輸注 (IV) 每 3 週一次 **新輔助治療：** 共 4 個週期 (併用化療) 手術 **輔助治療：** 共 13 個週期 (單用 Pembrolizumab)	• 貧血 (44.9%) • 噁心 (34.8%) • 腹瀉 (26.2%) • 掉髮 (25.4%) • 中性白血球減少症 (24.4%) • 疲倦 (23.7%) • 便秘 (20.6%) • 嘈中性白血球減少症伴發燒 (20.3%)	 Schmid P, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med. 2020;382(9): 810-821.
			未作為主要終點，論文未報告	**76.8%** (95% CI, 70.4–82.0) at 36 個月	5 年 OS 率 **81.7%** (95% CI, 77.1–85.6)	**安慰劑** 靜脈輸注 (IV) 每 3 週一次 **新輔助治療：** 共 4 個週期 (併用化療) 手術 **輔助治療：** 共 13 個週期 (單用安慰劑)		

試驗設計

多國多中心、隨機分配、雙盲、安慰劑對照之第 3 期臨床試驗
(2016 年 4 月 – 2019 年 4 月)
追蹤中位數：75.1 個月

新輔助治療階段 (Neoadjuvant)


Pembrolizumab 或
安慰劑 + 化療
每 3 週一次，共 4 個週期
(含蒽環類 + 紫杉醇類)


→ **手術**（依標準治療） 

→ **輔助治療階段 (Adjuvant)**


Pembrolizumab 或
安慰劑 單藥
每 3 週一次，共 13 個週期

→ **追蹤**
影像與安全性追蹤

其他重要療效結果

病理完全緩解率 (pCR)
(乳房與腋下淋巴結無侵襲性癌)
64.8% vs. **51.2%**
(差異 13.6%；95% CI, 7.5–19.6)
p<0.001

無事件存活期 (EFS)
(事件導向分析; 中位數)
84.5% vs. **76.8%** at 36 個月
[HR 0.63] (95% CI, 0.48–0.82)
p=0.00031

註：ORR = 客觀緩解率；PFS = 無惡化存活期；OS = 總生存期；pCR = 病理完全緩解率；EFS = 無事件存活期；HR = 危險比

本圖表僅摘要 KEYNOTE-522 試驗之主要結果，臨床應用請依臨床指引與醫師專業判斷。

重要臨床研究 (4) | 錯配修復缺陷大腸直腸癌
MSI-H / dMMR Colorectal Cancer

KEYNOTE-177

André T, et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability–High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 2020

1. 研究類型
第一線治療轉移性
MSI-H / dMMR 大腸直腸癌。

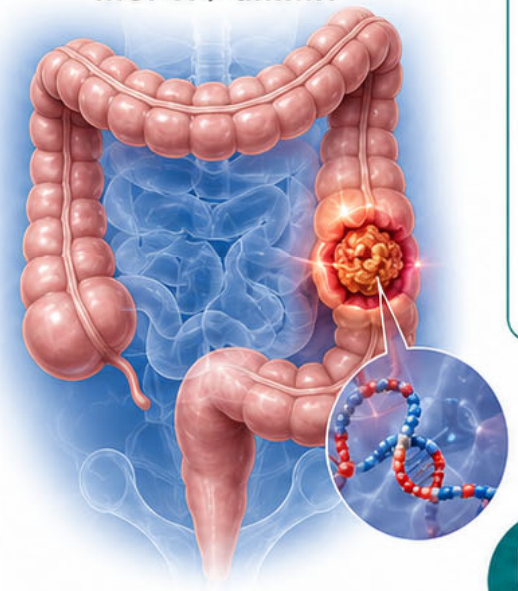
2. 核心設計
Phase III 隨機對照試驗，
比較 pembrolizumab 與
標準化療骨幹。

3. 重要影響
與傳統化療相比，
pembrolizumab 使無惡化存活期（PFS）明顯延長，並顯著降低全身毒性。

4. 臨床重點
- 建立第一線免疫治療標準
- MSI-H / dMMR 為關鍵生物標記
- 讓標準 PFS 近乎翻倍

研究對象

轉移性大腸直腸癌
MSI-H / dMMR



Pembrolizumab
單藥治療



Pembrolizumab
靜脈輸注
每 3 週一次

VS.

標準化療骨幹



標準化療骨幹
靜脈輸注
每 3 週一次

Pembrolizumab 顯著改善臨床預後

無惡化存活期 (PFS)
顯著延長
近乎翻倍

全身毒性
顯著降低
安全性更佳

KEYNOTE-177 讓 MSI-H / dMMR 轉移性大腸直腸癌進入第一線免疫治療時代。

參考文獻 | [1] André T, et al. *N Engl J Med.* 2020.

KEYNOTE-177 試驗（NEJM 發表）結果摘要

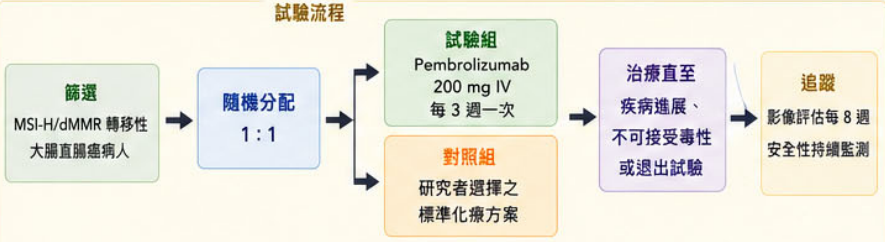
Pembrolizumab 一線治療微衛星高度不穩定轉移性大腸直腸癌之療效與安全性

試驗名稱（病人數量）	適應症（研究族群）	比較方案（試驗組 vs. 對照組）	客觀緩解率 (ORR)（主要終點）	無惡化存活期 (PFS)（次要終點）	總生存期 (OS)（次要終點）	劑量與給藥時程	常見不良事件（≥20%）	文獻來源
KEYNOTE-177 (N=307)  隨機分配 1 : 1	微衛星高度不穩定 (MSI-H) 或錯配修復基因缺陷 (dMMR) 之轉移性大腸直腸癌（未曾接受過全身性治療） 	**試驗組（Pembrolizumab 組）**  Pembrolizumab 200 mg 靜脈輸注，每 3 週一次 **VS.** **對照組（研究者選擇之化療組）**  FOLFOX 或 FOLFIRI 或 mFOLFOX6 或 5-FU/leucovorin 分層因素：地區緩準化組別 (0 vs. 1)、腫瘤部位（右側 vs. 左側）	**43.8%** (67/153) 95% CI, 35.6–52.2 p<0.001 **33.1%** (50/151) 95% CI, 25.8–41.1	**16.5 個月** 95% CI, 5.4–未達 [HR 0.60] 95% CI, 0.45–0.80 p=0.0002 **8.2 個月** 95% CI, 6.1–11.0	**未達** （中位數未達到） [HR 0.74] 95% CI, 0.54–1.07 p=0.0734 **未達** （中位數未達到） 備註：本試驗於第一次中期分析時，OS 數據尚未成熟	**試驗組** Pembrolizumab 200 mg 靜脈輸注 (IV) 每 3 週一次 直到疾病進展、不可接受毒性或病人退出 **對照組** 研究者選擇之標準化療方案 依各方案標準劑量與時程給予	任何級別 (試驗組 vs. 對照組) • 疲倦： 22% vs. 32% • 噁心： 21% vs. 46% • 腹瀉： 20% vs. 34% • 食慾下降： 20% vs. 32% • 貧血： 19% vs. 44% • 便秘： 18% vs. 28% • 嘔吐： 13% vs. 26% • 周邊神經病變： 7% vs. 25% 第 3–5 級治療相關不良事件： 22% (試驗組) vs. 66% (對照組) p<0.001	 Andre T, et al. N Engl J Med. 2020;383: 2207–2218.

試驗設計

- 多國、多中心、隨機分配、開放標籤、評估者盲性之第 3 期試驗
- 納入年齡 ≥18 歲，組織學確認之轉移性結直腸癌，具 MSI-H/dMMR，未曾接受過全身性治療
- 追蹤中位數：32.4 個月

試驗流程



試驗結論

與標準化療相比，Pembrolizumab 作為一線治療顯著提升 MSI-H/dMMR 轉移性大腸直腸癌病人的客觀緩解率與無惡化存活期，且具有可管理的安全性。

縮寫：ORR = 客觀緩解率；PFS = 無惡化存活期；OS = 總生存期；HR = 危險比；CI = 信賴區間；MSI-H = 微衛星高度不穩定；dMMR = 錯配修復基因缺陷；FOLFOX = Oxaliplatin + Leucovorin + 5-FU；FOLFIRI = Irinotecan + Leucovorin + 5-FU；mFOLFOX6 = Modified FOLFOX6；5-FU = 5-Fluorouracil；IV = 靜脈輸注。

Dostarlimab 於大腸直腸癌之關鍵臨床試驗結果總覽

抗 PD-1 抗體 Dostarlimab (Jemperli®) 大腸直腸癌關鍵試驗彙整

試驗名稱 (病人數量)	適應症 (研究族群)	比較方案 (試驗組 vs. 對照組)	客觀緩解率 (ORR) % (95% CI)	無惡化存活期 (PFS) 中位數 (月) (95% CI)	總生存期 (OS) 中位數 (月) (95% CI)	劑量與給藥時程	常見不良事件 (≥20%)	文獻來源
轉移性大腸直腸癌 (mCRC) — 錯配修復基因缺陷 (dMMR/MSI-H)								
GARNET Cohort A1 (N=153)	轉移性大腸直腸癌 dMMR/MSI-H (經標準治療失敗之晚期或轉移性疾病)	試驗組 (Dostarlimab 單一療法) Dostarlimab 500 mg 靜脈輸注，每 3 週一次 持續治療直到疾病進展或不可接受毒性	42.0% (34.2 – 50.1) 完全緩解率 15.0%	6.9 個月 (4.2 – 9.7)	18.1 個月 (13.7 – 22.0)	Dostarlimab 500 mg 靜脈輸注 (IV) 每 3 週一次	• 貧血 (28%) • 噁心 (26%) • 疲倦 (23%) • 腹瀉 (23%) • 食慾下降 (22%)	Oaknin A, et al. N Engl J Med. 2022;386: 2143-2155.
晚期或轉移性大腸直腸癌 (mCRC) — 含化療併用 (一線治療族群)								
GARNET Cohort A2 (N=119)	轉移性大腸直腸癌 dMMR/MSI-H (未曾接受過全身性治療之一線治療)	試驗組 (Dostarlimab + 化學治療) Dostarlimab 500 mg 每 3 週一次 + 化學治療 (依研究者選擇: FOLFOX 或 CAPOX) 持續治療直到疾病進展或不可接受毒性	78.2% (69.4 – 85.1)	14.2 個月 (9.1 – 未達)	尚未達到 (追蹤中)	Dostarlimab 500 mg IV 每 3 週一次 + 化學治療 (共 6 個療程後，可繼續 Dostarlimab 單一療法)	• 貧血 (66%) • 噁心 (59%) • 疲倦 (52%) • 中性白血球減少症 (45%) • 腹瀉 (34%)	Rossi G, et al. N Engl J Med. 2023;388: 1197-1208.
晚期或轉移性大腸直腸癌 (mCRC) — MSS (微衛星穩定) 族群 (對照組分析)								
GARNET Cohort B (N=132)	轉移性大腸直腸癌 MSS (pMMR) (經標準治療失敗之晚期或轉移性疾病)	試驗組: Dostarlimab 單一療法 Dostarlimab 500 mg 每 3 週一次 VS. 對照組: 化學治療 (依研究者選擇) FOLFIRI 或 mFOLFOX6 或 5-FU/LV	10.6% (5.5 – 17.9) 8.3% (4.0 – 15.3)	2.0 個月 (1.8 – 2.1) 3.7 個月 (2.1 – 4.2) (HR 1.48; 95% CI 1.02–2.14; p=0.039)	5.1 個月 (4.0 – 7.0) 6.2 個月 (5.0 – 9.2) (HR 1.10; 95% CI 0.74–1.64; p=0.64)	Dostarlimab 500 mg IV 每 3 週一次 (直到疾病進展或不可接受毒性) 對照組依方案給予化學治療	• 貧血 (25%) • 疲倦 (23%) • 腹瀉 (22%) • 噁心 (20%) • 食慾下降 (20%)	Le DT, et al. N Engl J Med. 2022;386: 2363-2376.

註：資料截止時間依各研究發表時點；PFS 與 OS 為中位數。

ORR = 客觀緩解率；PFS = 無惡化存活期；OS = 總生存期；CI = 信賴區間；HR = 風險比；dMMR = 錯配修復基因缺陷；MSI-H = 微衛星高度不穩定；MSS = 微衛星穩定。

☆ 重點總結

- Dostarlimab 單一療法在 dMMR/MSI-H 轉移性大腸直腸癌展現持久且具臨床意義的抗腫瘤活性。
- 一線治療合併化療可進一步提升療效 (ORR 78.2%，中位 PFS 14.2 個月)。
- MSS 族群獲益有限，顯示生物標記的重要性。

Dostarlimab 主要關鍵臨床試驗結果總覽

抗 PD-1 抗體 Dostarlimab (Jemperli®) 於實體瘤之關鍵試驗

試驗名稱 (病人數量)	適應症 (研究族群)	比較方案 (試驗組 vs. 對照組)	客觀緩解率 (ORR) % (95% CI)	無惡化存活期 (PFS) 中位數 (月) (95% CI)	總生存期 (OS) 中位數 (月) (95% CI)	劑量與給藥時程	常見不良事件 (≥20%) (試驗組)	文獻來源
GARNET 試驗計畫（單一療法於 dMMR 實體瘤）								
GARNET Cohort A1 (N=153) 單臂、多中心、開放標籤、單一組試驗	dMMR (錯配修復基因缺陷) 之復發或晚期實體瘤 (子宮內膜癌為主，亦含其他實體瘤) 經標準治療後進展	**試驗組 (Dostarlimab 單一療法)** Dostarlimab 500 mg 靜脈輸注，每 3 週一次 (持續治療至疾病進展或不可接受毒性)	**42.0%** (34.2 – 50.1) 完全緩解率 15.0%	**6.9 個月** (4.2 – 9.7)	**18.1 個月** (13.7 – 22.0)	Dostarlimab 500 mg 靜脈輸注 (IV) 每 3 週一次	• 貧血 (28%) • 噁心 (26%) • 疲倦 (23%) • 腹瀉 (23%) • 食慾下降 (22%)	Oaknin A, et al. N Engl J Med. 2022;386: 2143-2155.
RUBY 試驗計畫（合併化療於子宮內膜癌）								
RUBY (Part 1) (N=494) 國際、多中心、隨機分配、開放標籤、第 III 期試驗	第一線治療之進展期或復發性子宮內膜癌 (dMMR/MSI-H) (FIGO stage III–IV 或復發) 未曾接受全身性治療	**試驗組 (Dostarlimab + 化療)** Dostarlimab 500 mg 靜脈輸注 每 3 週一次 + Carboplatin (AUC 5 或 6) 每 3 週一次 + Paclitaxel 175 mg/m² 每 3 週一次 共 6 個療程 之後以 Dostarlimab 1000 mg 每 6 週一次持續治療 **vs.** **對照組 (化療)** Carboplatin (AUC 5 或 6) 每 3 週一次 + Paclitaxel 175 mg/m² 每 3 週一次 共 6 個療程 之後觀察追蹤或依臨床需要治療	**75.5%** (68.7 – 81.3) **56.8%** (49.1 – 64.2)	**12.4 個月** (9.1 – 16.9) **7.8 個月** (7.0 – 9.5) HR 0.30 (95% CI 0.22–0.40) p<0.0001	**尚未達到** (追蹤中) **尚未達到** (追蹤中) HR 0.28 (95% CI 0.16–0.50) p<0.0001	Dostarlimab 500 mg IV 每 3 週一次 (併化療) 共 6 個療程 → 之後 Dostarlimab 1000 mg 每 6 週一次 (持續治療至疾病進展或不可接受毒性) Carboplatin + Paclitaxel 每 3 週一次，共 6 個療程 → 之後依臨床需要進行後續治療	任何級別 (試驗組) • 貧血 (68%) • 噁心 (57%) • 疲倦 (52%) • 中性白血球減少 (34%) • 腹瀉 (30%) • 周邊神經病變 (28%) 任何級別 (對照組) • 貧血 (64%) • 噁心 (58%) • 疲倦 (50%) • 中性白血球減少 (44%) • 周邊神經病變 (37%) • 腹瀉 (24%)	Mirza MR, et al. N Engl J Med. 2023;388: 2145-2158.

重點摘要

- Dostarlimab 單一療法於 dMMR 實體瘤展現持久且具臨床意義的抗腫瘤活性。
- RUBY 試驗為第一線治療子宮內膜癌中，合併 Dostarlimab 可顯著延長 PFS，並顯示 OS 趨勢獲益。
- 安全性與已知 PD-1 抑制劑一致，多為可處理之免疫相關不良事件與化療相關毒性。

名詞縮寫說明

ORR：客觀緩解率；PFS：無惡化存活期；OS：總生存期；CI：信賴區間；HR：風險比；dMMR：錯配修復基因缺陷；MSI-H：微衛星高度不穩定；IV：靜脈輸注

註：以上數據為各試驗之主要分析結果（中位追蹤時間：GARNET Cohort A1 約 15.2 個月；RUBY 約 24.7 個月）。

資料來源：1. Oaknin A, et al. Dostarlimab in Patients with Mismatch Repair–Deficient Advanced Solid Tumors. N Engl J Med. 2022;386:2143-2155.
2. Mirza MR, et al. Dostarlimab for Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. N Engl J Med. 2023;388:2145-2158.

重要臨床研究 (5) | 晚期膀胱癌／泌尿道上皮癌
Advanced Urothelial Carcinoma

EV-302 / KEYNOTE-A39

Powles T, et al. Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Untreated Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2024

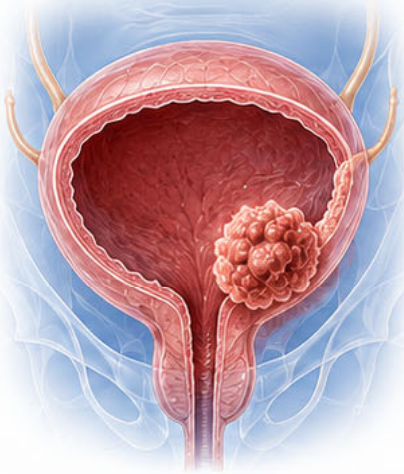
1. 研究類型
未經治療的晚期或轉移性泌尿道上皮癌。

2. 核心設計
Phase III 隨機對照試驗，比較 enfortumab vedotin + pembrolizumab 與含鉑化療。

3. 重要影響
以 ADC 搭配 PD-1 抑制劑，取代沿用數十年的鉑類化療標準療法。

4. 臨床重點
- 死亡風險降低 53%
- 建立全新的第一線治療標準
- 代表 ADC 與免疫治療整合的里程碑

晚期膀胱癌／泌尿道上皮癌



Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab



Enfortumab Vedotin (ADC) + Pembrolizumab (PD-1 抑制劑)

每 3 週一次

VS.

含鉑化療



順鉑或卡鉑為基礎化療方案

每 3 週一次

死亡風險降低 53%
(整體存活期的死亡風險比，HR = 0.47)

- 顯著延長整體存活期 具臨床與統計學意義
- 延線疾病惡化 改善無惡化存活期
- 提升腫瘤反應率 與反應持續時間
- 可管理的安全性 符合臨床可接受性

EV-302 / KEYNOTE-A39 重新定義晚期泌尿道上皮癌 的一線治療。

參考文獻 | [1] Powles T, et al. *N Engl J Med.* 2024.

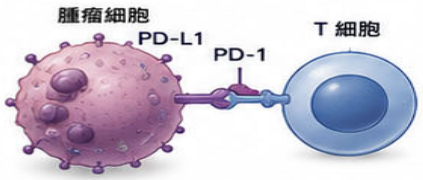
Retifanlimab 機轉作用（Mechanism of Action）

靶向 PD-1，解除免疫抑制，活化 T 細胞對抗腫瘤

1. PD-1/PD-L1 抑制途徑

腫瘤免疫抑制狀態（有煞車）

PD-1 與 PD-L1 結合，抑制 T 細胞活化

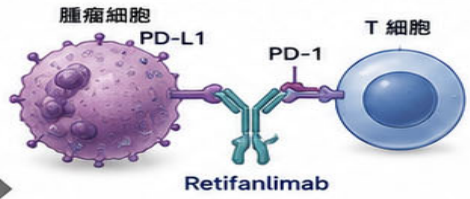


- T 細胞活化 ↓
- 細胞激素產生 ↓
- T 細胞增殖 ↓
- 殺死腫瘤能力 ↓

腫瘤持續生長

Retifanlimab 阻斷後（煞車解除）

阻斷 PD-1 與 PD-L1 結合，恢復 T 細胞功能

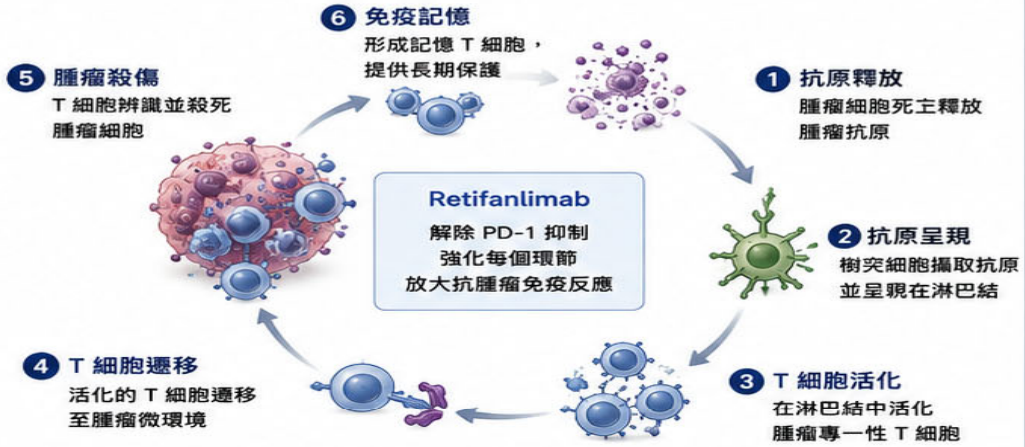


- T 細胞活化 ↑
  細胞激素產生 ↑（如 IFN-γ, IL-2）
- T 細胞增殖 ↑
- 殺死腫瘤能力 ↑

腫瘤縮小 / 抑制腫瘤生長

2. 免疫反應放大效應

促進整體抗腫瘤免疫循環，建立持久免疫記憶



Retifanlimab 有何特別？（What Makes Retifanlimab Special）

1. 高親和力與強效阻斷

Retifanlimab 與 PD-1 的結合親和力極高（KD 約 27 pM），能更有效阻斷 PD-1 與 PD-L1/PD-L2 的結合。



2. 完全人源化 IgG4 抗體

完全人源化 IgG4 單株抗體，降低免疫原性風險，副作用相對可控。



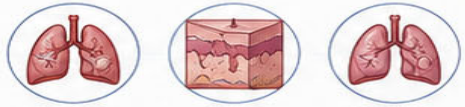
3. 長半衰期，給藥便利

半衰期約 22–24 天，可每 4 週給藥一次，提升病患治療便利性與順從性。



4. 廣泛腫瘤適應性

在多種腫瘤中展現療效，特別在 SCAC、MCC 與 NSCLC 具臨床獲益。



5. 顯著臨床效益

在關鍵性臨床試驗中，顯示出具臨床意義的 ORR、PFS 與 OS 改善。



總結

Retifanlimab 透過高效阻斷 PD-1，解除免疫抑制，活化 T 細胞並放大抗腫瘤免疫反應，具有高親和力、長半衰期與良好安全性，在多種腫瘤（SCAC、MCC、NSCLC）的臨床試驗中展現顯著且持久的療效。

主要參考文獻

- Schellens JHM, et al. ESMO Open. 2022;7(2):100351.
- Cohen EEW, et al. Lancet. 2023;401(10382):387–400.
- Spigel DR, et al. Lancet Respir Med. 2025;13(2):134–146.
- ZYNYZ (retifanlimab-dlwr) Prescribing Information. Incyte, 2025.

Retifanlimab-dlwr (ZYNYZ®) FDA 核准適應症之關鍵臨床試驗總覽

✅ Retifanlimab-dlwr (ZYNYZ®) 目前 FDA 核准適應症：僅「肛管鱗狀細胞癌 (SCAC)」與「默克氏細胞癌 (MCC)」。

試驗名稱 (病人數)	適應症 (FDA 核准)	比較方案 (Comparative Protocol)	ORR 客觀緩解率	PFS 中位無疾病惡化存活期	OS 中位總存活期	劑量與給藥時程 (Dose & Schedule)	常見 ≥ Grade 3 不良事件	主要文獻來源
POD1UM-303 / InterAACT-2 (N=494) 	局部晚期或轉移性 肛管鱗狀細胞癌 (SCAC) 第一線治療 (FDA 核准：併用含鉑化療作為第一線治療)	Retifanlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs Placebo + Carboplatin + Paclitaxel	57.8% vs 44.7% *p*=0.0014	9.7 個月 vs 7.5 個月 (HR=0.68) *p*=0.0006	23.1 個月 vs 15.4 個月 (HR=0.71) *p*=0.0057	Retifanlimab-dlwr 500 mg IV 每 4 週一次 或 375 mg IV 每 3 週一次 (併用含鉑 / 紫杉醇)	• 白血球減少 (46%) • 中性球減少 (34%) • 貧血 (17%) • 血小板減少 (15%) • 疲勞 (4%)	Cohen EEW, et al. Lancet. 2025;405(10478):1386-1397.
POD1UM-202 (N=112) 	局部晚期或轉移性 肛管鱗狀細胞癌 (SCAC) 含鉑治療後疾病進展 (單一療法) (FDA 核准：含鉑治療後單一療法)	Retifanlimab 單一療法 vs 研究者選擇化學治療 (多西紫杉醇 / 甲氨蝶呤 / 紫杉醇)	22.3% vs 8.3% *p*=0.038	2.7 個月 vs 1.4 個月 (HR=0.49) *p*<0.001	10.1 個月 vs 4.8 個月 (HR=0.45) *p*<0.001	Retifanlimab-dlwr 500 mg IV 每 4 週一次	• 貧血 (10%) • 白血球減少 (6%) • 中性球減少 (5%) • 血小板減少 (4%) • ALT 上升 (3%)	Schellens JHM, et al. ESMO Open. 2022;7(2):100351.
POD1UM-201 (N=103) 	轉移性或局部晚期 默克氏細胞癌 (MCC) (單一療法) (FDA 核准)	Retifanlimab 單一療法 (無對照組的單臂試驗)	59.2% (95% CI 48.9–68.8)	尚未達到 (12 個月 PFS 率 68.5%)	尚未達到 (12 個月 OS 率 81.4%)	Retifanlimab-dlwr 500 mg IV 每 4 週一次	• 疲勞 (9%) • 貧血 (7%) • 噁心 (3%) • 電解質異常 (3%) • 肝酵素上升 (3%)	Maubec E, et al. J Immunother Cancer. 2025;13(2):e010270.

重點總結

- Retifanlimab-dlwr 為 PD-1 抑制劑，可高親和力結合 PD-1，阻斷 PD-1/PD-L1 訊號，活化 T 細胞。
- 目前 FDA 核准適應症僅為：
  - 肛管鱗狀細胞癌 (SCAC)：一線併用含鉑化療 (POD1UM-303) 與含鉑治療後單一療法 (POD1UM-202)
  - 默克氏細胞癌 (MCC)：單一療法 (POD1UM-201)

劑量補充說明

- SCAC：可選擇 500 mg IV 每 4 週一次 或 375 mg IV 每 3 週一次（併用化療時），維持治療時兩種時程皆可。
- MCC：500 mg IV 每 4 週一次。
- 治療持續至疾病惡化、無法耐受之毒性或完成 24 個月治療為止。

重要提醒

- Retifanlimab-dlwr (ZYNYZ®) 目前沒有 NPC (鼻咽癌) 的 FDA 核准適應症。
- NPC 相關適應症請參考其他已核准藥物 (如 toripalimab-tpzi/LOQTORZI®)。

資料來源：1. ZYNYZ (retifanlimab-dlwr) Prescribing Information. Incyte Corporation. FDA Approved May 16, 2025.
2. Cohen EEW, et al. Lancet. 2025;405(10478):1386-1397. 3. Schellens JHM, et al. ESMO Open. 2022;7(2):100351. 4. Maubec E, et al. J Immunother Cancer. 2025;13(2):e010270.

製表日期：2025/05/20

Tislelizumab (TEVIMBRA®) FDA 核准適應症之關鍵臨床試驗總覽

Tislelizumab (TEVIMBRA®) 目前 FDA 核准適應症（依 pivotal studies）：

❶ ESCC 第一線合併含鉑化療　❷ ESCC 化療後單藥治療　❸ 胃或胃食道接合部腺癌（HER2 陰性）第一線合併化療（PD-L1 ≥1）

Trial Name （患者數）	Indication （適應症）	Comparative Protocol （比較方案）	ORR 客觀緩解率	PFS 中位無疾病進展存活期	OS 中位總存活期	Dose & Schedule （劑量與給藥時程）	Adverse Events (≥ Grade 3) 常見不良事件	Source (Journal)
RATIONALE-306 (N = 546) 	局部晚期 不可切除或轉移性 食道鱗狀細胞癌 （ESCC） 第一線治療	Tislelizumab + 含鉑化療 (n = 272) vs 安慰劑 + 含鉑化療 (n = 274) （含鉑：順鉑或卡鉑 + 5-FU 或卡培他濱）	74.5% vs 60.3% (P < 0.001)	6.9 個月 vs 4.3 個月 (HR = 0.56) (P < 0.001)	15.3 個月 vs 10.9 個月 (HR = 0.70) (P = 0.001)	Tislelizumab 200 mg IV 每 3 週一次 或 每 6 週一次 （合併化療至 6 週期， 之後 Tislelizumab 單藥維持治療）	最常見 ≥Grade 3 不良事件 （Tislelizumab 組）： • 中性球減少（38.7%） • 白血球減少（18.4%） • 貧血（9.6%） • 血小板減少（7.7%） • 疲勞（6.6%）	Lancet Oncol. 2023;24(3):329-340.
RATIONALE-302 (N = 512) 	局部晚期 不可切除或轉移性 食道鱗狀細胞癌 （ESCC） 二線（化療後） 單藥治療	Tislelizumab 單藥 (n = 256) vs 化療 * (n = 256) （選擇性化療：紫杉醇、 多西他賽或伊立替康）	21.0% vs 3.1% (P < 0.001)	2.8 個月 vs 1.6 個月 (HR = 0.57) (P < 0.001)	8.6 個月 vs 6.3 個月 (HR = 0.70) (P = 0.002)	Tislelizumab 200 mg IV 每 3 週一次 或 每 6 週一次 （直至疾病進展或 不可耐受毒性）	最常見 ≥Grade 3 不良事件 （Tislelizumab 組）： • 貧血（12.5%） • 中性球減少（5.5%） • 白血球減少（3.9%） • 血小板減少（3.1%） • 疲勞（2.7%）	J Clin Oncol. 2022;40(28):3186-3196.
RATIONALE-305 (N = 955) 	轉移性或局部晚期 胃或胃食道接合部 腺癌（HER2 陰性） 第一線治療 （PD-L1 ≥1）	Tislelizumab + 含鉑 + 氟嘧啶類化療 (n = 478) vs 安慰劑 + 含鉑 + 氟嘧啶類化療 (n = 477)	50.3% vs 38.0% (P < 0.001)	7.2 個月 vs 5.1 個月 (HR = 0.63) (P < 0.001)	15.0 個月 vs 11.5 個月 (HR = 0.74) (P < 0.001)	Tislelizumab 200 mg IV 每 3 週一次 或 每 6 週一次 （合併化療至 6 週期， 之後 Tislelizumab 單藥維持治療）	最常見 ≥Grade 3 不良事件 （Tislelizumab 組）： • 中性球減少（35.6%） • 白血球減少（17.4%） • 貧血（10.5%） • 血小板減少（7.7%） • 噁心（3.6%）	BMJ. 2024;384:e075874.

重點總結

- Tislelizumab 為抗 PD-1 單株抗體，透過 Fc 段修飾（YTE 技術）降低 ADCC 活性，提升治療安全性與持續性。
- 上述 3 項 pivotal studies 支持 FDA 核准之 3 項適應症。

建議劑量（依 FDA Label）

Tislelizumab 200 mg IV

可每 2 週 (Q2W) 或每 3 週 (Q3W) 或每 4 週 (Q4W) 或每 6 週 (Q6W) 給藥一次。

註：ORR 依 RECIST v1.1 評估；PFS 與 OS 為分層分析之中位數值。HR：Hazard Ratio；含鉑化療：順鉑或卡鉑 + 5-FU 或卡培他濱。

資料來源：1. Lancet Oncol. 2023;24(3):329-340.　2. J Clin Oncol. 2022;40(28):3186-3196.　3. BMJ. 2024;384:e075874.　4. TEVIMBRA® (tislelizumab-jsgr) Prescribing Information, BeiGene USA, Inc. (2024).

患者選擇：誰能獲得最大益處？

PD-1 inhibitors 的最佳受益族群與預測生物標記

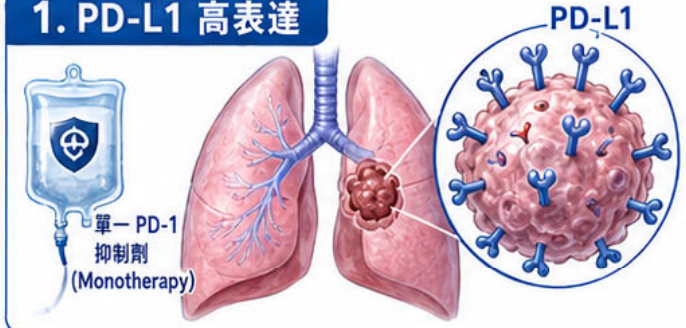
PD-1 抑制劑非常有效，但療效因人而異；特定生物標記可幫助預測較佳治療反應。

核心概念



當腫瘤更容易被免疫系統「看見」時，
PD-1 煞車解除後，T 細胞更能有效攻擊腫瘤。

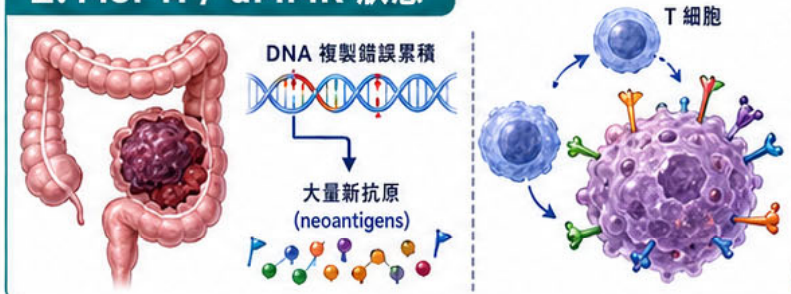
1. PD-L1 高表達



- 單一 PD-1 抑制劑在 PD-L1 高表達腫瘤中效果最佳
- 肺癌常用指標：Tumor Proportion Score (TPS) ≥ 50%
- 代表較高機率產生良好治療反應

例：NSCLC

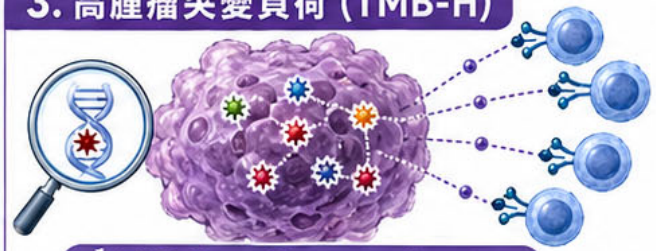
2. MSI-H / dMMR 狀態



- MSI-H / dMMR 腫瘤無法有效修復 DNA 複製錯誤
- 累積大量突變，產生許多新抗原 (neoantigens)
- 使腫瘤更容易被活化的免疫系統辨識

常見高反應族群

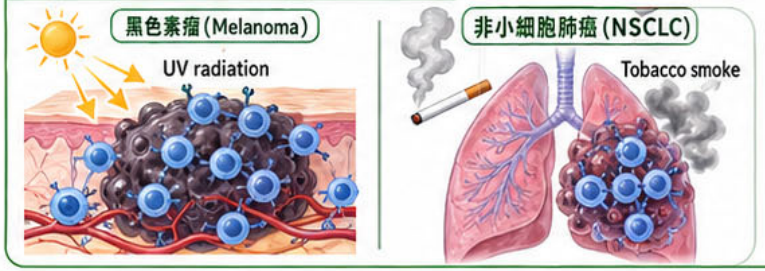
3. 高腫瘤突變負荷 (TMB-H)



- 突變越多，可供 T 細胞辨識的目標越多
- 當 PD-1 煞車解除後，免疫反應更容易被放大
- 可作為預測免疫治療反應的重要指標之一

TMB-H：≥ 10 mutations / megabase

4. 高免疫原性的「熱」腫瘤



- 由環境致癌物驅動的腫瘤，通常具有較高突變特徵
- 代表例：黑色素瘤（UV radiation）、非小細胞肺癌（tobacco smoke）
- 這類「熱」腫瘤往往對 PD-1 抑制劑反應較佳

重點　能從 PD-1 抑制劑獲得最大益處的患者，通常具有：**PD-L1 高表達**　**MSI-H/dMMR**　**TMB-H**　或 高免疫原性的『熱』腫瘤特徵。

名詞提示

- PD-L1：*Programmed Death-Ligand 1*
- MSI-H：*Microsatellite Instability-High*
- dMMR：*mismatch repair deficiency*
- TMB-H：*Tumor Mutational Burden-High*

最佳臨床時機

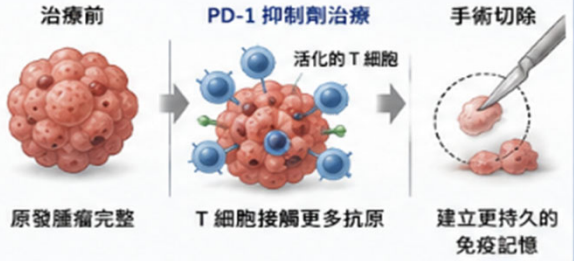
最佳臨床時機 Optimal Treatment Timing

1 前輔助治療（手術前）Neoadjuvant Setting (Before Surgery)

高效能 Highly Efficacious

在原發腫瘤主體仍完整時進行治療，讓 T 細胞接觸更廣泛的腫瘤抗原，訓練免疫系統並建立更持久的免疫記憶。

適用：早期 TNBC、NSCLC、dMMR 直腸癌等

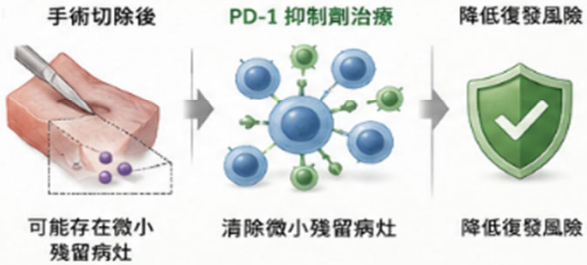


2 輔助治療（手術後）Adjuvant Setting (After Surgery)

標準預防 Standard Prevention

用於清除微小殘留病灶（影像檢查無法看見的殘留細胞），降低復發風險。

適用：已切除的第二/三期黑色素瘤、腎細胞癌、食道癌（化放療後）等



3 復發 / 轉移階段 Relapse / Metastatic Setting

全身性控制 Systemic Control

用於廣泛性疾病，通常與化療或標靶治療合併，在建立長期、持久免疫控制的同時，誘導腫瘤負荷快速下降。



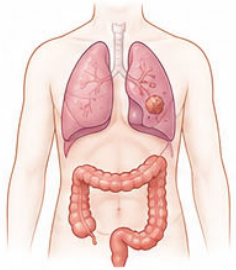
最佳臨床時機：前輔助治療（手術前）

Optimal Timing: Neoadjuvant Setting (Before Surgery)

在原發腫瘤主體仍完整時進行治療，能讓 T 細胞接觸到更廣泛的腫瘤抗原，訓練免疫系統並建立更持久的免疫記憶，達到高效能治療效果。

1 診斷與分期

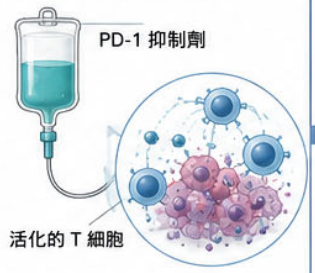
早期可切除的腫瘤



影像檢查確認
早期可切除癌症

2 前輔助 PD-1 治療

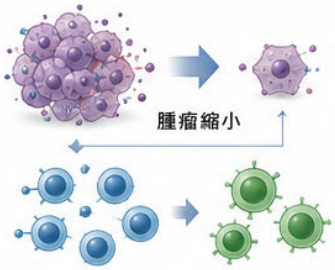
免疫治療在手術前給予



PD-1 抑制劑活化 T 細胞，
使其攻擊腫瘤並接觸更多抗原

3 腫瘤縮小與免疫訓練

腫瘤縮小，免疫系統被訓練



建立更廣泛的免疫記憶
（記憶 T 細胞）

4 手術切除

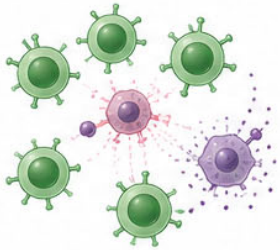
切除殘餘腫瘤



在腫瘤縮小後進行手術，
切除殘餘病灶

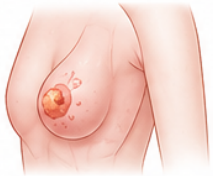
5 更持久的免疫保護

降低復發風險



記憶 T 細胞持續巡邏，
降低復發風險，達到長期控制

適用且效果顯著的癌別



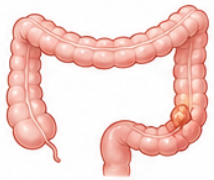
三陰性乳癌 (TNBC)

早期 TNBC 病人使用前輔助 PD-1 治療可顯著提高病理完全緩解 (pCR) 率



非小細胞肺癌 (NSCLC)

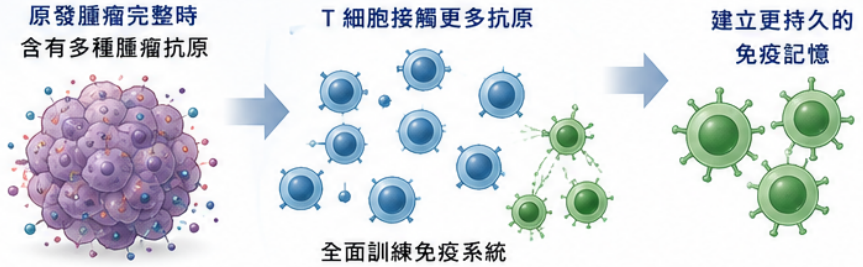
早期 NSCLC 病人使用前輔助 PD-1 治療可提高手術切除率並改善長期預後



錯配修復缺陷直腸癌 (dMMR)

早期 dMMR 直腸癌病人使用前輔助 PD-1 治療可顯著提高病理完全緩解率，部分病人可達到「非手術治療」的可能

機制重點：為什麼前輔助治療更有效？



更廣泛的抗原暴露 → 更強的免疫訓練 → 更持久的抗腫瘤保護

前輔助治療（手術前）= 高效能治療策略

在腫瘤尚未被切除前啟動免疫攻擊，為患者帶來更高的治癒機會與更長期的存活效益。

Cancer Type & Trial	Key Inclusion Criteria	Comparative Regimen	Pathological/Clinical Response Rate	(EFS/DFS)	Overall Survival (OS)
TNBC *(KEYNOTE -522)*	Stage II or III early-stage TNBC (high-risk, localized).	**Neoadjuvant:** Pembro + Paclitaxel/Carboplatin, followed by Pembro + Anthracycline/Cyclophosphamide **Adjuvant:** Pembro monotherapy vs. Placebo backbone.	**pCR Rate (ypT0/is ypN0):** • Pembro: **64.8%** • Placebo: **51.2%**	**5-Year EFS Rate:** • Pembro: **81.3%** • Placebo: **72.3%** (HR = 0.63)	**6-Year OS Rate:** • Pembro: **86.6%** • Placebo: **81.7%** (HR = 0.66; *Significantly prolonged*)
NSCLC *(KEYNOTE -671)*	Resectable Stage II, IIIA, or IIIB (N2) NSCLC.	**Neoadjuvant:** 4 cycles of Pembro + Cisplatin-based Chemotherapy **Adjuvant:** 13 cycles of Pembro monotherapy vs. Placebo backbone.	**pCR Rate:** • Pembro: **18.1%** • Placebo: **4.0%** **Major Path. Response (MPR):** • Pembro: **30.2%** vs. Placebo: **11.0%**	**36-Month EFS Rate:** • Pembro: **54.3%** • Placebo: **35.4%** (HR = 0.58)	**36-Month OS Rate:** • Pembro: **71.3%** • Placebo: **61.1%** (HR = 0.72; *Significantly prolonged*)
dMMR Rectal Cancer *(Cercek et al. / MSKCC)*	Stage II or III locally advanced mismatch repair-deficient (dMMR) rectal cancer.	Single-agent **Dostarlimab** (anti-PD-1) 500mg IV q 3 wks for 6 months (9 cycles). Intended to be followed by chemoradiation and surgery, but patients with a complete response skipped surgery for non-operative management.	**cCR Rate (No surgery required)** • Dostarlimab: **100%** (all initial evaluated patients achieved complete disappearance of tumor on MRI/PET/endoscopy).	**2-Year Recurrence-Free Survival:** • Dostarlimab: **96%** *(Median follow-up ~30 mos; zero patients required surgery or radiation).*	**Overall Survival:** • **100%** at mean follow-up timeframe. *(No cases of progression or disease recurrence reported during active follow-up).*

主要臨床觀察

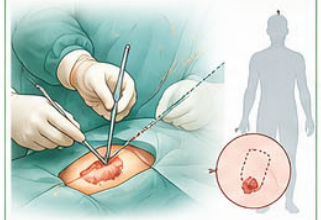
- pCR/cCR 的力量：在三種情境中，達到完全病理或臨床緩解的患者，其復發率幾乎為零。
- 器官保留：dMMR 直腸癌的數據代表了巨大的典範轉變。患者不再需要接受骨盆放療或進行常導致永久性腸道、膀胱或性功能障礙的手術，單一藥物的 PD-1 阻斷治療使患者能夠完全保留器官，局部臨床反應率達 100%。

最佳臨床時機：輔助治療（手術後） Adjuvant Setting (After Surgery)

標準預防（Standard Prevention）

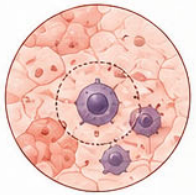
用於清除微小殘留病灶（影像檢查無法看見的殘留細胞），並降低復發風險。
這是已切除的第二/三期黑色素瘤、腎細胞癌，以及接受過化放療後的食道癌之標準臨床做法。

1 手術或放化療後
主要腫瘤已被清除



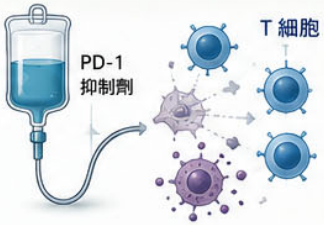
影像檢查（CT/PET）
顯示無可見病灶

2 可能存在
微小殘留病灶（MRD）
肉眼與影像檢查
無法偵測



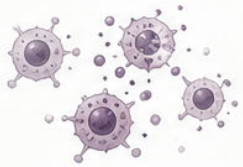
殘留的癌細胞
可能造成復發

3 輔助 PD-1 抑制劑治療
啟動並增強免疫系統



活化 T 細胞，搜尋並清除
殘留的癌細胞

4 清除微小殘留病灶
降低復發風險



消滅殘留癌細胞，
降低復發機會

5 降低復發，改善長期存活
建立長期免疫監控

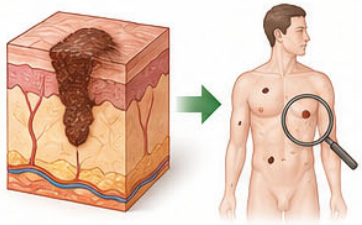


持續免疫監控，
預防癌細胞再次生長

標準臨床應用：適用於以下癌別

黑色素瘤（Melanoma）

已切除的第二/三期黑色素瘤（Stage II/III）

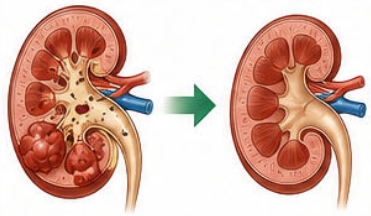


- 手術切除後
- 使用 PD-1 抑制劑
- 降低復發風險
- 延長無疾病存活期及總存活期

常用藥物：Pembrolizumab、Nivolumab

腎細胞癌（Renal Cell Carcinoma）

已切除的第二/三期腎細胞癌（Stage II/III）

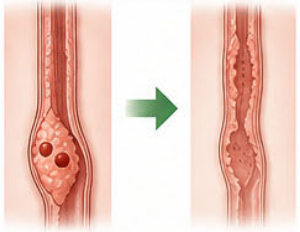


- 手術切除後
- 使用 PD-1 抑制劑
- 降低局部及遠端復發風險
- 改善長期存活

常用藥物：Pembrolizumab

食道癌（Esophageal Cancer）

接受化學放射治療後的食道癌



- 化放療後
- 使用 PD-1 抑制劑
- 清除殘留癌細胞
- 降低復發風險
- 改善存活率

常用藥物：Nivolumab、Pembrolizumab

目標 像看不到的地方發揮作用，
消除微小殘留病灶，達到「治癒」的最終目標。

臨床意義
輔助治療是降低復發風險的關鍵一步，
可顯著延長患者的無疾病存活期與總存活期。

PD-1 抑制劑在轉移性/復發性癌症：關鍵臨床試驗總覽（Pivotal Phase III Studies）

PD-1 抑制劑已在多種轉移性腫瘤中證實可延長存活期、改善無惡化存活期（PFS）及提升緩解率，改變標準治療模式，成為轉移性癌症的一線或重要治療選擇。

癌別	試驗（發表年） 主要參考文獻	試驗族群（轉移性設定）	治療比較	主要結果	關鍵數據	臨床意義
非小細胞肺癌（NSCLC） PD-L1 高表達（TPS ≥50%）	KEYNOTE-024 (2016) Reck M, et al. N Engl J Med. 2016;375:1823-1833.	未經治療之轉移性 NSCLC，PD-L1 TPS ≥50%	Pembrolizumab 單藥 vs 鉑類雙藥化療	Pembro 顯著改善 PFS 與 OS	中位 OS（月） Pembrolizumab 26.3 化療 13.4 中位 PFS（月） Pembrolizumab 10.3 化療 6.0	確立 Pembrolizumab 單藥為 PD-L1 高表達轉移性 NSCLC 的標準一線治療。
非小細胞肺癌（NSCLC） 非鱗狀細胞型	KEYNOTE-189 (2018) Gandhi L, et al. N Engl J Med. 2018;378:2078-2092.	未經治療之轉移性非鱗狀 NSCLC	Pembrolizumab + Pemetrexed + 鉑類 vs Pemetrexed + 鉑類	顯著改善 OS 與 PFS	中位 OS（月） Pembrolizumab 方案 22.0 化療 10.7 中位 PFS（月） Pembrolizumab 方案 8.8 化療 4.9	確立 Pembrolizumab 聯合化療為轉移性非鱗狀 NSCLC 標準一線治療。
黑色素瘤（Melanoma） 第 III/IV 期	CheckMate-067 (2017) Wolchok JD, et al. N Engl J Med. 2017;377:1345-1356.	未經治療之轉移性黑色素瘤	Nivolumab + Ipilimumab vs Nivolumab 單藥 vs Ipilimumab 單藥	聯合治療 OS 最佳，10 年存活率 >50%	10 年 OS 率（%） Nivolumab + Ipilimumab 52% Nivolumab 44% Ipilimumab 26%	雙重檢查點阻斷帶來長期存活獲益，改寫黑色素瘤治療史。
大腸直腸癌（MSI-H/dMMR）	KEYNOTE-177 (2020) André T, et al. N Engl J Med. 2020;383:2207-2218.	轉移性 MSI-H/dMMR 大腸直腸癌（第一線）	Pembrolizumab 單藥 vs 化療（研究者選擇方案）	顯著改善 PFS，並降低毒性	中位 PFS（月） Pembrolizumab 16.5 化療 8.2	確立 Pembrolizumab 單藥為 MSI-H/dMMR 轉移性大腸直腸癌一線標準治療。
腎細胞癌（RCC）	KEYNOTE-426 (2019) Rini BI, et al. N Engl J Med. 2019;380:1116-1127.	未經治療之轉移性腎細胞癌（透明細胞型）	Pembrolizumab + Axitinib vs Sunitinib	顯著改善 OS、PFS 與 ORR	中位 OS（月） Pembro + Axitinib 47.2 Sunitinib 40.0 中位 PFS（月） Pembro + Axitinib 15.1 Sunitinib 11.1	Pembrolizumab 聯合標靶治療成為轉移性 RCC 標準一線治療。
胃/胃食道接合部/食道腺癌	CheckMate-649 (2021) Janjigian YY, et al. N Engl J Med. 2021;384:27-40.	轉移性胃、GEJ 或食道腺癌（第一線）	Nivolumab + 化療 vs 化療	PD-L1 CPS ≥5 群組 OS 顯著改善	中位 OS（月）（PD-L1 CPS ≥5） Nivolumab + 化療 14.4 化療 11.1	擴大免疫治療至胃及食道腺癌第一線治療。
子宮頸癌	KEYNOTE-826 (2021) Tewari KS, et al. N Engl J Med. 2021;385:1856-1867.	轉移性、復發或持續性子宮頸癌（第一線）	Pembrolizumab + 化療 ± Bevacizumab vs 化療 ± Bevacizumab	顯著改善 OS 與 PFS	中位 OS（月） Pembrolizumab 方案 24.4 對照方案 16.5 中位 PFS（月） Pembrolizumab 方案 10.4 對照方案 8.2	Pembrolizumab 聯合治療成為轉移性子宮頸癌標準一線治療。
三陰性乳癌（mTNBC）	KEYNOTE-355 (2020) Cortes J, et al. N Engl J Med. 2020;382:810-821.	轉移性三陰性乳癌（PD-L1 CPS ≥10）	Pembrolizumab + 化療 vs 化療	顯著改善 PFS	中位 PFS（月） Pembrolizumab + 化療 9.7 化療 5.6	PD-L1 陽性 mTNBC 的重要治療選項。
尿路膀胱癌（UC）	EV-302 / KEYNOTE-A39 (2024) Powles T, et al. N Engl J Med. 2024;390:875-888.	未經治療之轉移性尿路上皮癌	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs 化療	顯著改善 OS 與 PFS，降低死亡風險 53%	中位 OS（月） EV + Pembrolizumab 31.5 化療 16.1 中位 PFS（月） EV + Pembrolizumab 12.5 化療 6.3	取代鉑類化療成為轉移性尿路上皮癌新標準一線治療組合。

總結：在多種轉移性癌症中，PD-1 抑制劑單藥或聯合治療均展現顯著的存活獲益，已成為改變治療格局的基石。選擇治療時需綜合考量 PD-L1 表達、MSI/dMMR、TMB、合併療法與患者整體狀況。

免疫治療方案　對照方案（化療或標準治療）

OS：總存活期　PFS：無惡化存活期　ORR：客觀緩解率

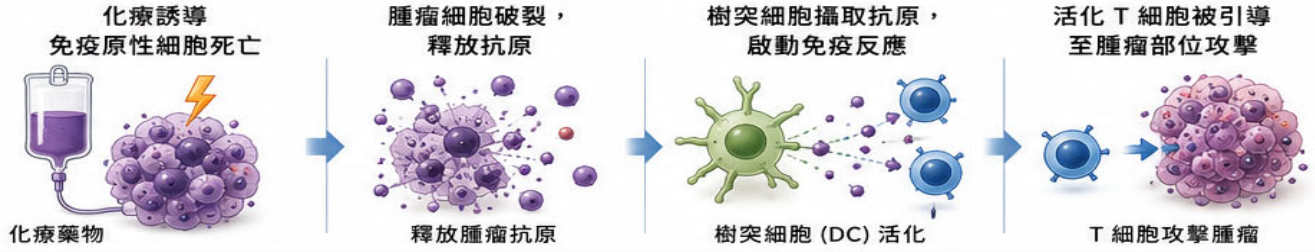
聯合治療策略

聯合治療策略（Combination Strategies）

為了克服冷腫瘤（對免疫療法無反應）的抗藥性，腫瘤學仰賴特定的合併療法：

1 免疫治療 + 化療

化療誘導免疫原性細胞死亡，釋放腫瘤抗原，作為即時警報，引導 T 細胞前往腫瘤部位。



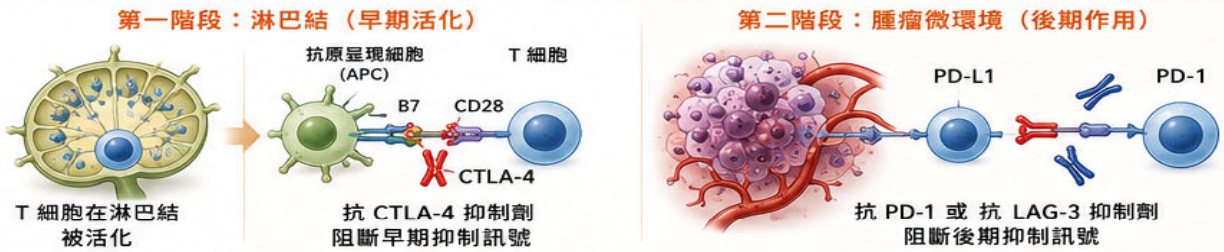
臨床範例



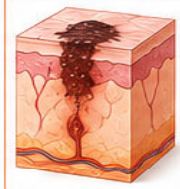
Pembrolizumab
+ 鉑類雙藥化療
用於非小細胞肺癌
(NSCLC)

2 雙重檢查點阻斷 (PD-1 + 抗 CTLA-4 或 抗 LAG-3)

同時阻斷 T 細胞上不同的抑制路徑，在淋巴結早期與腫瘤微環境後期階段雙重解除抑制。



臨床範例

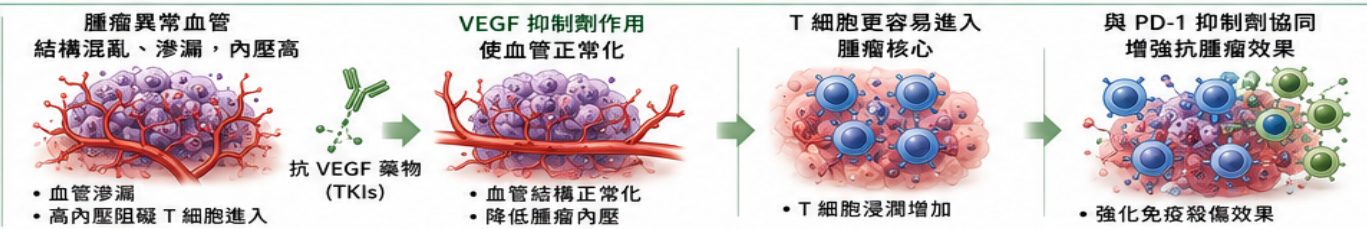


- Nivolumab
  + Ipilimumab
  或
- Nivolumab
  + Relatlimab

用於黑色素瘤
(Melanoma)

3 免疫療法 + 抗血管新生藥物 (VEFGR TKIs)

VEGF 抑制劑使腫瘤內的異常血管恢復正常，降低腫瘤內壓，讓 T 細胞更容易滲透到腫瘤核心。



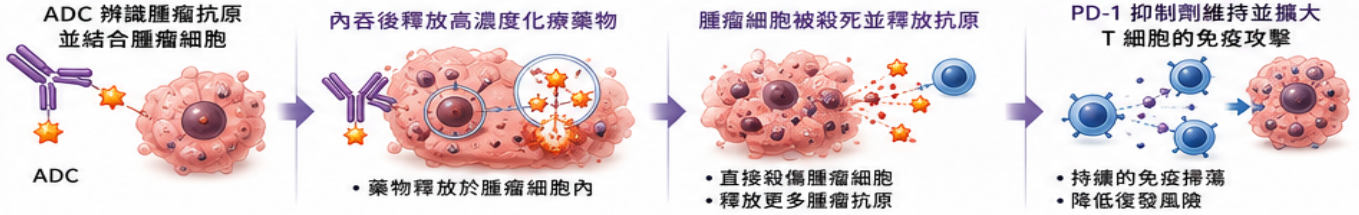
臨床範例



Pembrolizumab
+ Lenvatinib
用於腎細胞癌
(RCC)

4 免疫療法 + 抗體藥物複合體 (ADCs)

ADC 精準投遞高濃度化療藥物至腫瘤細胞內，直接殺傷；PD-1 抑制劑則維持更廣泛的免疫掃蕩。



臨床範例

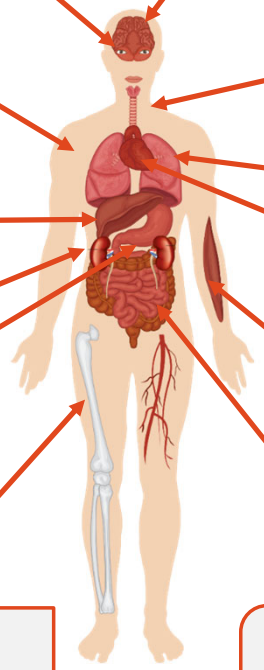


Pembrolizumab
+ Enfortumab Vedotin
用於尿路上皮癌
(Urothelial Carcinoma)

聯合治療的共同目標： 將「冷腫瘤」轉為「熱腫瘤」 → 增強 T 細胞浸潤與活化 → 克服抗藥性 → 達到更深層，更持久的腫瘤控制

藥物共同副作用

Immune-Related AEs Can Affect Any Organ System



Dermatologic
- Maculopapular rash
- Pruritus
- Bullous dermatitis
- Stevens-Johnson syndrome
- Toxic epidermal necrolysis

Ocular
- Uveitis
- Optic neuropathy
- Dry eye

CNS
- Neuropathy
- Guillain-Barre
- Myasthenia gravis
- Encephalitis

Endocrine
- Hypo- or hyperthyroidism
- Adrenal insufficiency
- Hypophysitis
- Type 1 diabetes

Hepatic
- Hepatitis, autoimmune
- Transaminitis
- ALT/AST ↑

Pulmonary
- Pneumonitis (<5% incidence)

Renal
- Nephritis
- Acute renal failure
- Serum creatinine ↑

Cardiac
- Myocarditis
- Pericarditis
- Cardiomyopathy/heart failure
- Cardiac arrest

Pancreatic
- Acute pancreatitis
- Amylase/lipase ↑

Skeletal
- Inflammatory arthritis

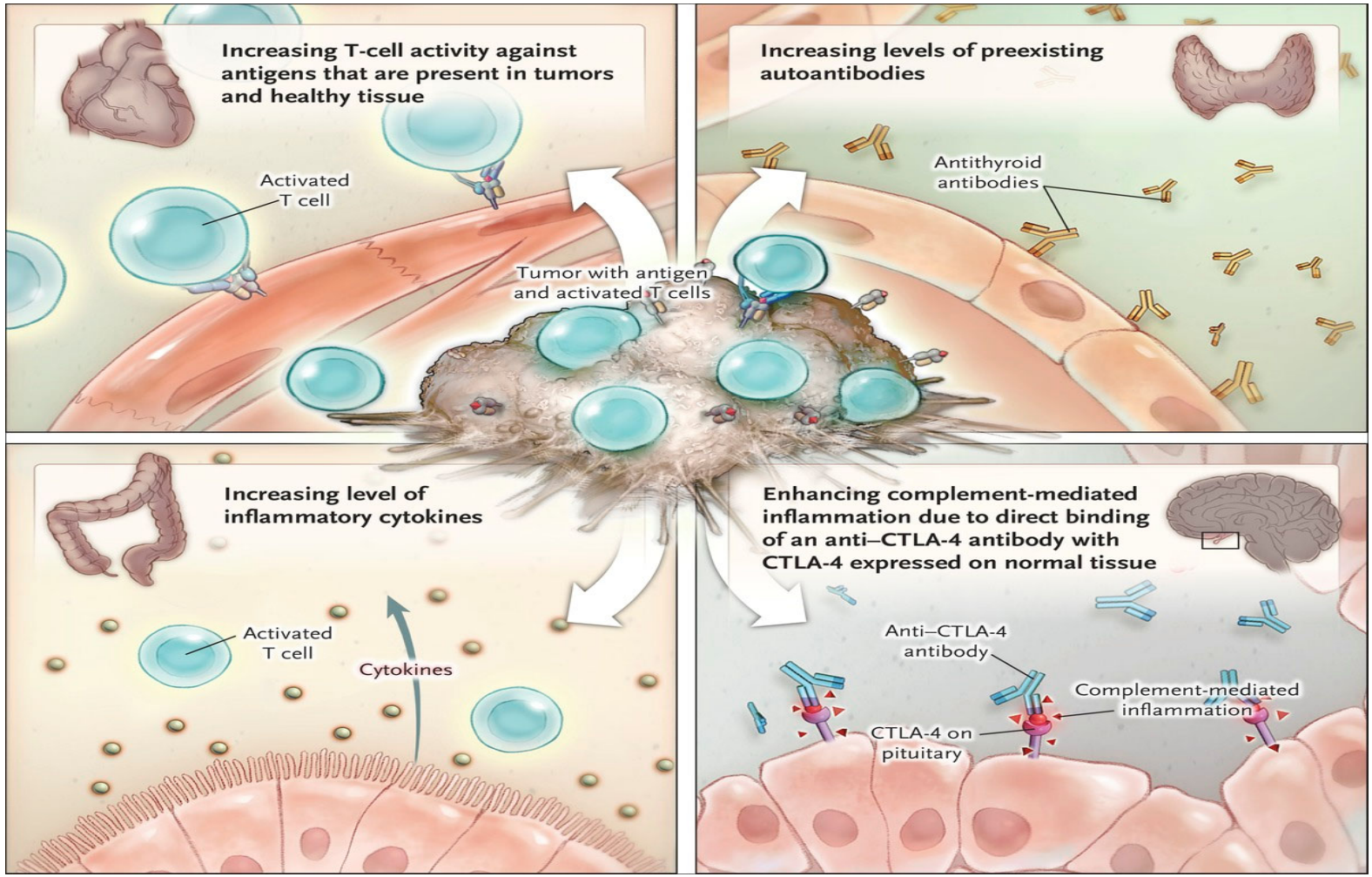
Gastrointestinal
- Colitis
- Diarrhea

Muscular
- Myositis
- Myalgia

Remon. J Thorac Dis. 2018;10:S1516. NCCN. Clinical practice guidelines in oncology: management of immunotherapy-related toxicities. v.3.2021. nccn.org.

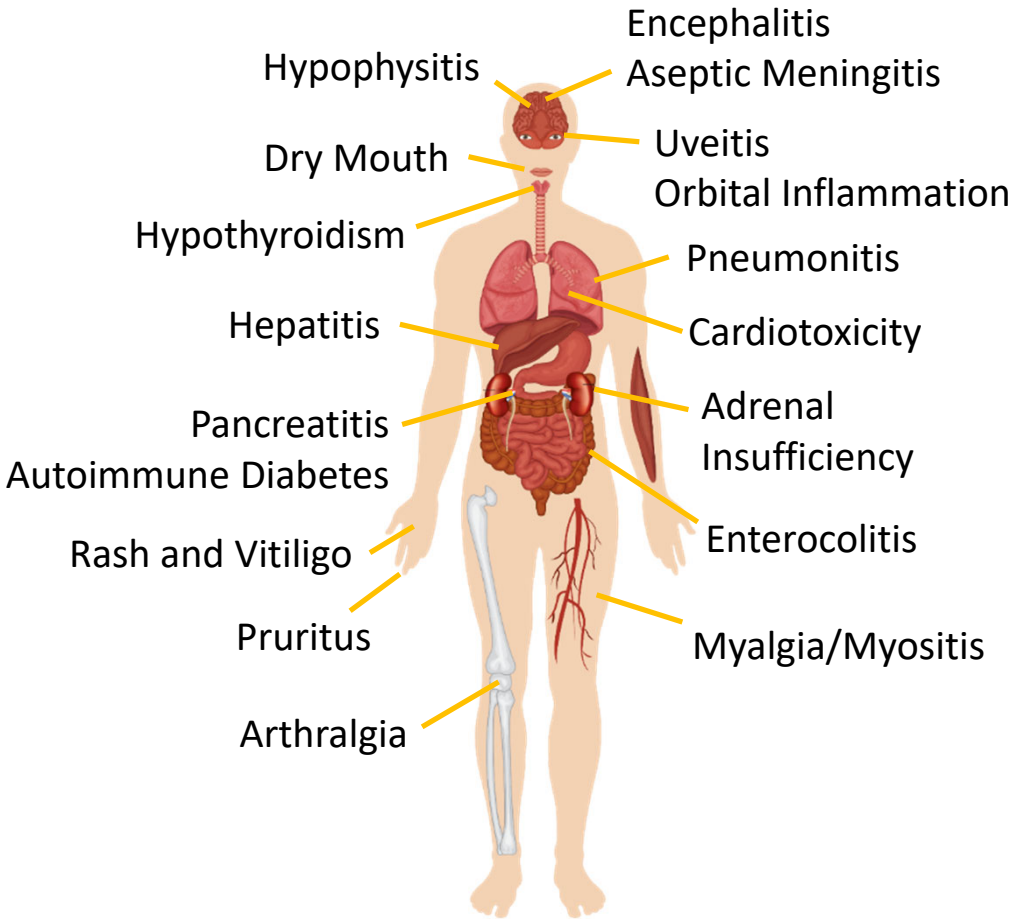
Slide credit: clinicaloptions.com

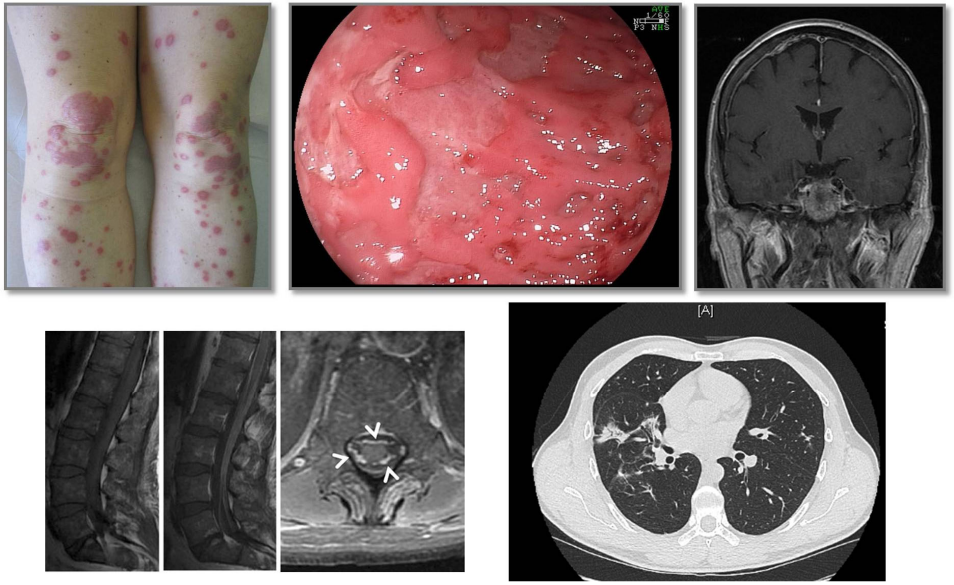
Possible Mechanisms Underlying Immune-Related Adverse Events.



Postow et al. N Engl J Med 2018;378:158-168.

A New Spectrum of Adverse Events

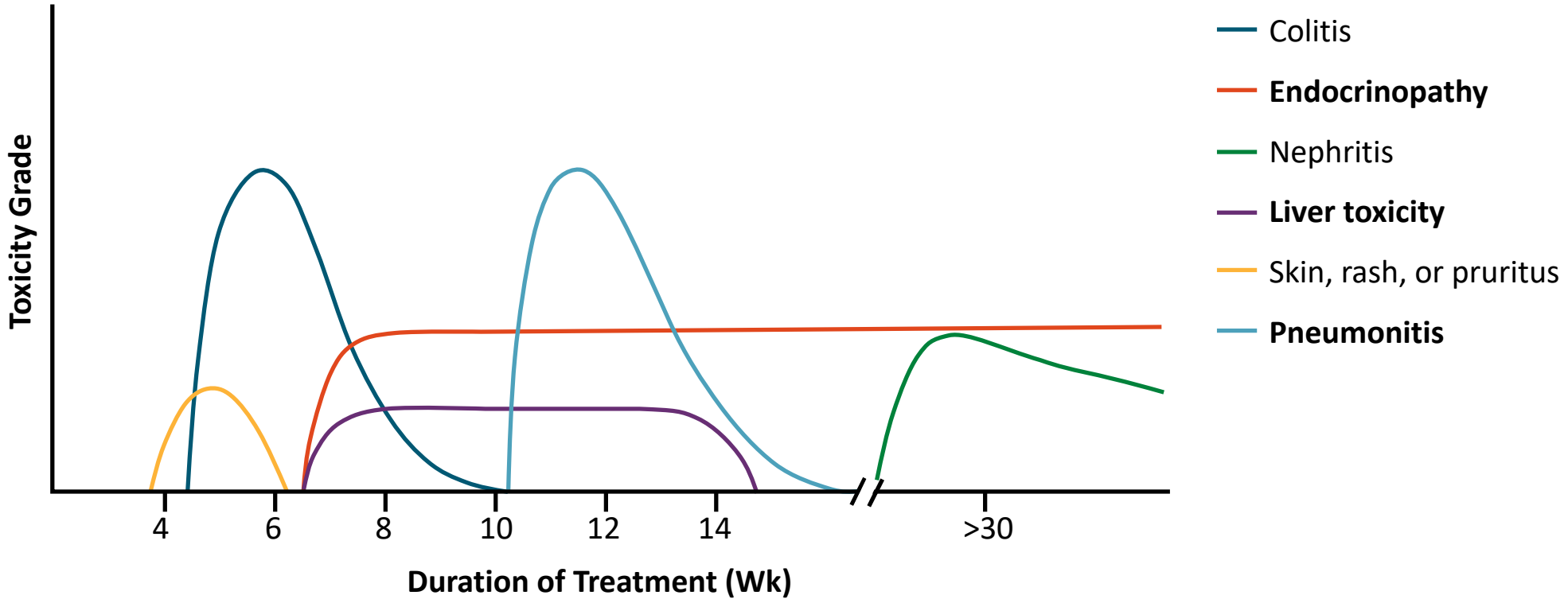




Michot. Eur J Cancer. 2016;54:139. Steven. Rheumatology (Oxford). 2019;58(Suppl 7):vii29. Robert. ASCO 2017. Education session: Checkpoint inhibitor immunotherapy. Clinical images reproduced with permission of Dr. Caroline Robert, MD, PhD.

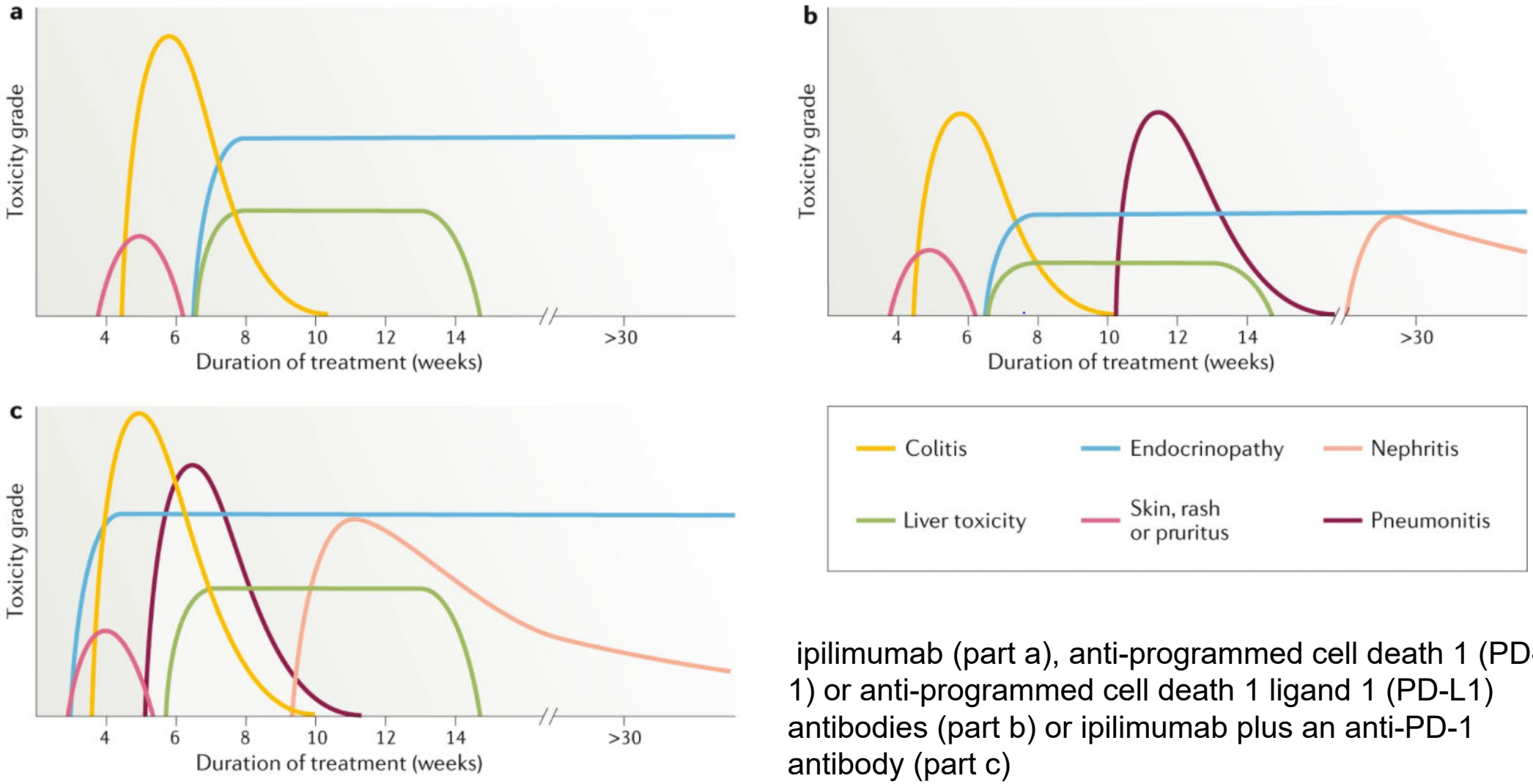
Slide credit: clinicaloptions.com

Time of Onset and Toxicity Grade of Immune-Related Adverse Events in Patients Receiving PD-L1 Antibodies



Martins. Nat Rev Clin Oncol. 2019:16;563.

Slide credit: clinicaloptions.com



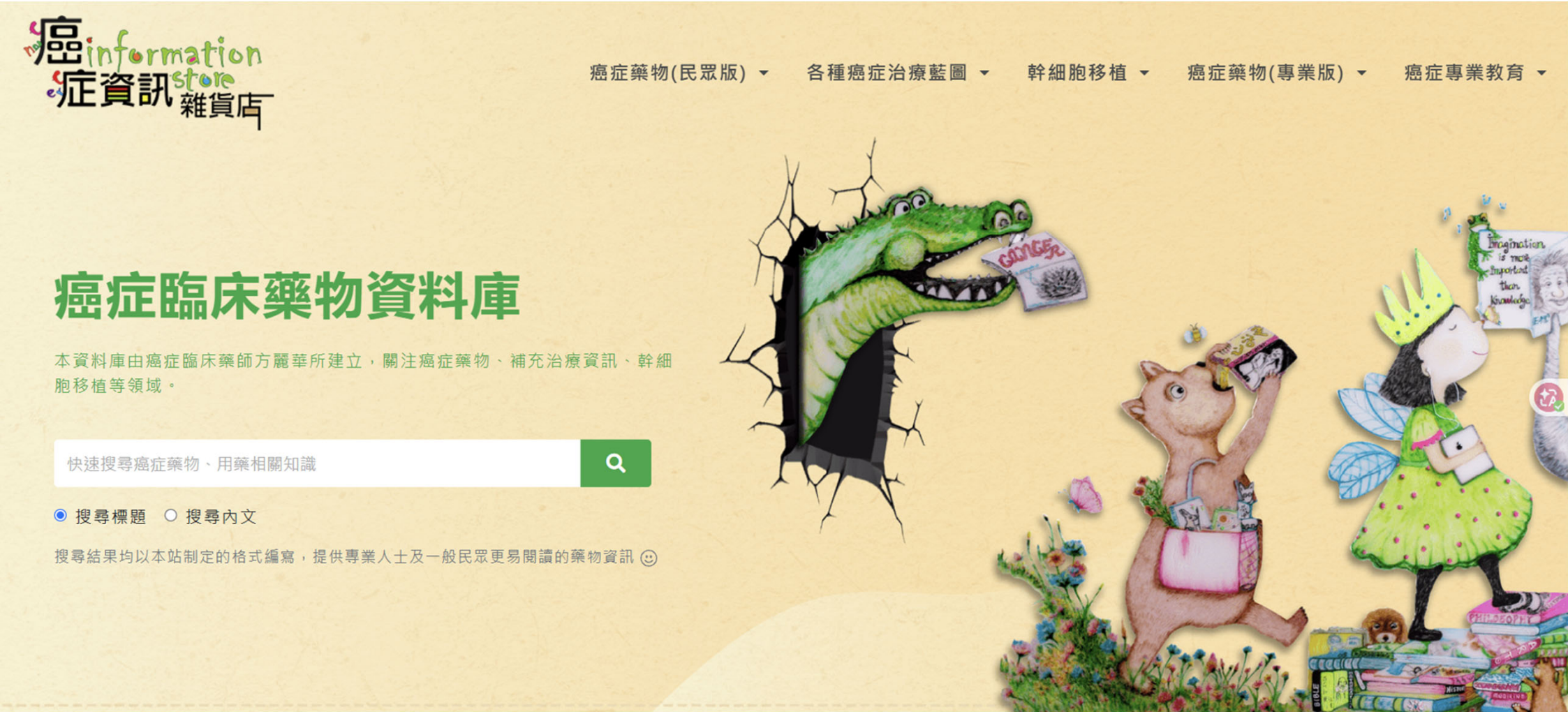
ipilimumab (part a), anti-programmed cell death 1 (PD-1) or anti-programmed cell death 1 ligand 1 (PD-L1) antibodies (part b) or ipilimumab plus an anti-PD-1 antibody (part c)

- PD-1／PD-L1 路徑原本是維持周邊免疫耐受、避免自體免疫傷害的重要「免疫煞車」。抗 PD-1 治療的核心價值，就是解除這個煞車，使 T 細胞重新辨識、攻擊並清除癌細胞。
- 從臨床發展來看，PD-1 抑制劑已不再只是晚期癌症的最後救援治療，而是逐步前移到第一線、輔助治療與新輔助治療，甚至進入「根治意圖」治療場景。
  - 新輔助治療可利用完整原發腫瘤提供更多抗原以訓練免疫系統；輔助治療則用於清除微小殘留病灶、降低復發；復發／轉移階段則以全身控制與長期免疫壓制為目標。
- 臨床試驗證據已證明，PD-1 抑制劑在多種癌別中改善 ORR、PFS 與 OS，包括 NSCLC、黑色素瘤、MSI-H/dMMR 大腸直腸癌、RCC、胃／食道癌、子宮頸癌、TNBC 與尿路上皮癌等，並逐漸改寫多項癌症的一線標準治療。
- 最大的受益族群通常具有可被免疫系統辨識的特徵，例如 **PD-L1 高表達、MSI-H/dMMR、TMB-H，或高免疫原性的** hot tumor；臨床決策必須結合癌別、分期、biomarker、治療線別與病人整體狀況。
- 面對冷腫瘤或抗藥性，未來策略將更依賴聯合治療：免疫治療加化療可釋放腫瘤抗原；PD-1 加 CTLA-4／LAG-3 可解除多重免疫煞車；抗血管新生藥物可改善 T 細胞滲透；ADC 則可精準殺傷腫瘤並放大抗原釋放。這些策略的共同方向，是把「冷腫瘤」轉為「熱腫瘤」，提高免疫反應深度與持久性。
- PD-1 抑制劑帶來長期存活機會，也帶來免疫相關不良反應可影響肺、腎、內分泌、眼、腸胃、皮膚、心臟、肌肉、神經、肝臟等多個器官系統；因此成功使用免疫治療的關鍵，不只是選對病人與藥物，也包括早期辨識、分級處理與跨團隊監測 irAEs。

結論

- PD-1 抑制劑代表癌症治療從「直接殺死癌細胞」走向「重啟病人自身免疫系統」的新時代；未來真正的核心不是單一藥物，而是以 biomarker、治療時機、聯合策略與毒性管理整合出的精準免疫治療。

多謝聆聽


癌information症資訊store雜貨店
癌症藥物(民眾版)
各種癌症治療藍圖
幹細胞移植
癌症藥物(專業版)
癌症專業教育
癌症臨床藥物資料庫
本資料庫由癌症臨床藥師方麗華所建立，關注癌症藥物、補充治療資訊、幹細胞移植等領域。
快速搜尋癌症藥物、用藥相關知識
搜尋標題
搜尋內文
搜尋結果均以本站制定的格式編寫，提供專業人士及一般民眾更易閱讀的藥物資訊
CANCER
Imagination is more important than knowledge