

# 非小細胞肺癌病人使用 Anti-PD-1 與 Anti-PD-L1 抗體治療之比較

郭家佑<sup>1,2</sup> 洪仁宇<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> 高雄醫學大學附設醫院 胸腔內科

<sup>2</sup> 高雄醫學大學醫學院 內科學科

## 摘 要

非小細胞肺癌占了所有肺癌 80%，是世界上最常見的惡性腫瘤之一。在早期，化學治療是末期肺癌的唯一治療選擇，直到第一線上皮細胞生長因素受體酪胺酸酶抑制劑 (EGFR TKI) 的標靶藥物問世，這樣的狀況因而改變。免疫治療則是近年來的熱門話題，免疫檢查點抑制劑 (check point inhibitor) 是目前證實可以有效控制晚期非小細胞肺癌病情發展的治療方式，藉由抑制 PD-1 或 PD-L1 來調控 T 淋巴細胞的功能，以造成癌細胞的凋亡。Nivolumab 和 Pembrolizumab 是對抗 PD-1 之單株抗體，Atezolizumab 則是對抗 PD-L1 的單株抗體。在療效上，抗 PD-1 與抗 PD-L1 的單株抗體在無惡化存活期與反應率差異並不大。在一般副作用方面，兩種單株抗體並無明顯差異。根據近期的研究，在免疫相關副作用上，相較抗 PD-L1 單株抗體，抗 PD-1 單株抗體有相對稍高的肺炎與甲狀腺炎 / 甲狀腺機能低下的發生率，但差異並不顯著。如發生免疫相關副作用，類固醇是標準的第一線治療。使用時間長度與何時重啟免疫治療則有賴臨床醫師視病人情況判斷。

**關鍵詞：**非小細胞肺癌 (Non-small cell lung cancer)

抗細胞程式死亡受體 -1 (Anti- Programmed cell death protein 1)

抗細胞死亡配體 -1 (Programmed death-ligand 1)

## 前 言

非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 占了所有肺癌 80%，是世界上最常見的惡性腫瘤之一<sup>1</sup>。根據衛生福利部國民健康署每年所公布的國人男女兩性的癌症死亡率，近 10 年來第一名都是肺癌<sup>2</sup>。肺癌的病人當中，非小細胞肺癌大約佔有 8 成，包括鱗狀細胞癌 (Squamous cell carcinoma)、肺腺

癌 (Adenocarcinoma)、大細胞肺癌 (Large cell carcinoma) 與其他。但是有一半以上的非小細胞肺癌病人，在診斷時癌症分期已經是晚期，無法接受手術的根治性治療，必須依賴全身性的療法 (Systemic therapy)。在過去，鉑金類為基底的化學治療是晚期肺癌的唯一治療選擇<sup>3</sup>。直到西元 2000 年，上皮細胞生長因素受體 - 酪胺酸酶抑制劑 (Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI) 的標靶藥

物問世，進而發現了對腫瘤生長及生存有重要影響的基因突變，才開啟了肺癌治療新的里程碑。

免疫治療 (immunotherapy) 一直是個受期待的領域，在癌症治療上也是近年來最熱門的話題之一。免疫檢查點抑制劑 (Immune check point inhibitors) 在癌症的治療上是一個嶄新的突破，且可運用在多種不同的癌症上，包括非小細胞肺癌。細胞程式死亡受體-1 (programmed cell death protein 1, PD-1) 是表現在 T 淋巴細胞表面的一種免疫檢查點。當 PD-1 與其目標細胞上的抗細胞死亡配體-1 及-2 (programmed cell death ligand-1 and -2, PD-L1 and PD-L2) 接合，便可限制 T 淋巴細胞的作用，進而保護目標細胞免於因自體免疫作用造成的細胞凋亡 (apoptosis) 現象<sup>4</sup>。這條路徑可能提供了癌細胞一種自我保護機制而免於凋亡。過去的研究指出，癌細胞合併 PD-L1 的過度表現可以避免其受到 T 淋巴細胞的攻擊，腫瘤具有這類表現的病人通常預後也相對較差<sup>5-7</sup>。

針對 PD-1 與 PD-L1 的單株抗體已被證實對晚期且多線治療失敗的非小細胞肺癌有優異的療效。在過去的研究指出，無論是抗 PD-1 的 Nivolumab 與 Pembrolizumab 或是抗 PD-L1 的 Atezolizumab，在晚期非小細胞肺癌的治療效果都優於傳統的化學治療，甚至副作用與毒性也遠低於化學治療<sup>8-11</sup>。

雖較輕微，免疫檢查點的抑制依舊會造成一些細胞毒性。免疫檢查點的抑制路徑可能會造成一些自體免疫的毒性，有些可能會對較虛弱或年長的病人造成較嚴重的副作用<sup>12,13</sup>。在眾多副作用中，影響最大的莫過於自體免疫造成的肺炎，嚴重者甚至可能造成病人的死亡<sup>14-16</sup>。據我們所知，抗 PD-1 與抗 PD-L1 在機轉上的差異是否對療效、毒性與副作用有所影響目前尚未可知。評估各個不同的免疫檢查點抑制劑對療效、毒性及副作用的影響便至為重要。本文將回顧非小細胞肺癌病人接受抗 PD-1 與抗 PD-L1 免疫治療的最新進展，進一步探討其療效與毒性上的差異。

## 免疫治療的療效

抗 PD-1 與 PD-L1 的單株抗體已是晚期非小細胞肺癌的後線標準治療之一，包括抗 PD-1 的 Nivolumab、Pembrolizumab 與抗 PD-L1 的 Atezolizumab。根據最近的幾篇臨床試驗 (CheckMate 017、CheckMate 057、KEYNOTE-010、OAK) 指出，各種藥物之間的無惡化存活期與反應率差異並不大<sup>8,9,10,17</sup>。在 CheckMate 017 中，針對晚期肺部的鱗狀上皮細胞癌，一線合併鉑類藥物之標準化學治療無效之後，病患分別接受 Nivolumab 或是歐洲紫杉醇治療，整體存活時間之中位數是 9.2 個月 vs 6.0 個月 (HR = 0.59,  $p < 0.001$ )；治療的反應率是 20% vs 9% ( $p = 0.008$ )；無惡化存活期 (Progression-free survival) 是 3.5 個月 vs 2.8 個月 (HR = 0.62,  $p < 0.001$ )<sup>8</sup>。在另一個針對一線標準治療無效之晚期非鱗狀非小細胞上皮細胞肺癌的研究 CheckMate 057 中，病患亦是分別接受 Nivolumab 或是歐洲紫杉醇，整體存活時間之中位數是 12.2 個月 vs 9.4 個月 (HR = 0.73,  $p = 0.002$ )；治療的反應率是 19% vs 12% ( $p = 0.02$ )；雖然在治療反應率的差異並不明顯，但在治療後第一年症狀無惡化的病患比率，Nivolumab 是高於歐洲紫杉醇的 (19% vs 8%)<sup>9</sup>。在 KEYNOTE-010 中，病人族群為一線化學治療惡化之晚期非小細胞肺癌病患，且檢體之癌細胞 PD-L1 表現  $\geq 1\%$ 。此試驗將病人分為三組，在一線合併鉑類藥物之標準化學治療無效之後，分別接受 Pembrolizumab 2mg/kg、Pembrolizumab 10mg/kg 及傳統歐洲紫杉醇治療，反應率三組分別是 18%、18%、9%；無惡化存活期中位數分別是 3.9 個月、4 個月、4 個月；整體存活中位數分別是 10.4 個月、12.7 個月、8 個月。若病人的癌細胞 PD-L1 表現  $\geq 50\%$ ，三組治療的反應率分別是 30%、29%、8%；整體存活中位數分別是 14.9 個月、17.3 個月、8.2 個月<sup>10</sup>。在 OAK 試驗中，一樣也是一線化學治療惡化之晚期非小細胞肺癌病患，分別接受 Atezolizumab 或是歐洲紫杉醇，反應率分別是 14%、13%；無惡化存活期中位數是 2.8 個月，4 個月 (HR = 0.95)；所有病人整

體存活中位數是 13.8 個月，9.6 個月 (HR = 0.73,  $p < 0.01$ )<sup>17</sup>。其中，使用抗 PD-1 Pembrolizumab 的病人，其癌細胞 PD-L1 之表現必須為陽性且大於 1%，抗 PD-1 的 Nivolumab 在療效上則較不受癌細胞 PD-L1 表現之影響<sup>8,9,10</sup>。學理上，Atezolizumab 是 PD-L1 的單株抗體，應該是有 PD-L1 表現的病人治療效果較好，但 OAK 的大型研究卻發現 PD-L1 很低或測不到的病人接受治療也會有效，目前仍不清楚詳細的原因為何<sup>17,18</sup>。對於晚期非小細胞肺癌後線免疫治療療效相關研究比較，整理如表一<sup>8,9,10,17</sup>。

在非小細胞肺癌的第一線治療中，抗 PD-1 的單株抗體也占有一席重要的地位。在 KEYNOTE-024 中，病人族群為 PD-L1 表現  $\geq 50\%$  之晚期非小細胞肺癌病患，此試驗將病人分為二組，分別接受每三週 Pembrolizumab 200mg 及合併鉑類藥物之標準化學治療。相較接受傳統化學治療的病患，接受 Pembrolizumab 治療的病患具有明顯較高的無惡化存活期 (中位數 10.3 個月 vs. 6 個月, HR = 0.50,  $p < 0.001$ )、6 個月存活率 (80.2% vs. 72.4%, HR = 0.60,  $p = 0.005$ ) 與治療反應 (44.8% vs. 27.8%)<sup>19</sup>。在 KETNOTE-189 中，探討的是在傳統的第一線化療上追加 Pembrolizumab 的療效。在這篇研究當中，所有病患皆接受 Pemetrexed 合併鉑類藥物之化學治療，其中三分之二的病人加上每三週 Pembrolizumab 200mg 的治療，剩餘三分之一的病人則無。相較僅接受化療的病患，合併 Pem-

brolizumab 的病患有較高的無惡化存活期 (中位數 8.8 個月 vs. 4.9 個月, HR = 0.52,  $p < 0.001$ ) 與 12 個月存活率 (69.2% vs. 49.4%, HR = 0.49,  $p < 0.001$ )，且 PD-L1 的表現並不影響療效<sup>20</sup>。在 CheckMate 017 中，主要是比較 Nivolumab 與合併鉑類藥物之標準化學治療在非小細胞肺癌的第一線療效。病人族群為 PD-L1  $\geq 5\%$  之晚期非小細胞肺癌病患，分別接受 Nivolumab 3mg/kg 或合併鉑類藥物之標準化學治療，其結果在無惡化存活期 (中位數 4.2 個月 vs. 5.9 個月, HR = 1.15,  $p = 0.25$ ) 與整體存活時間 (中位數 14.4 個月 vs. 13.2 個月, HR = 1.02) 上並無明顯差異。回溯分析此研究的病人族群，發現如果以腫瘤突變負荷量 (tumor mutation burden, TMB) 為預測因子，在 TMB 高的病人族群中，Nivolumab 有相對較好的治療反應 (47% vs. 28%) 及無惡化存活期 (9.7 個月 vs. 5.8 個月)。此研究結果也顯示出，PD-L1 的表現並非免疫治療的唯一治療預測因子<sup>21</sup>。因此，在 CheckMate 227 中以高腫瘤突變負荷量的病人為目標，比較 Nivolumab 加上抗 CTLA4 單株抗體 Ipilimumab 與傳統化學治療的療效與副作用。此試驗將病人分為三組，分別接受 Nivolumab、Nivolumab 加上 Ipilimumab 與合併鉑類藥物之標準化學治療。相較接受傳統化學治療的病患，接受 Nivolumab 加上 Ipilimumab 治療的病患具有明顯較高的無惡化存活期 (中位數 7.2 個月 vs. 5.5 個月, HR = 0.58,  $p < 0.001$ ) 與治療反應 (45.3% vs. 26.9%)<sup>22</sup>。

表一：非小細胞肺癌後線免疫治療療效研究整理表<sup>8,9,10,17</sup>

藥物種類	Nivolumab	Nivolumab	Pembrolizumab	Atezolizumab
研究編號	CheckMate 017	CheckMate 057	KEYNOTE-010	OAK
作用機轉	PD-1 抗體	PD-1 抗體	PD-1 抗體	PD-L1 抗體
治療時機	第二線治療	第二線治療	第二線治療	第二線治療
比較化療藥物	歐洲紫杉醇	歐洲紫杉醇	歐洲紫杉醇	歐洲紫杉醇
是否需要 PD-L1 陽性	否	否	是	否
反應率	20%	19%	18%	14%
無惡化存活期中位數	3.5 個月	2.3 個月	3.9 個月	2.8 個月
整體存活期中位數	9.2 個月	12.2 個月	10.4 個月	13.8 個月
試驗結果	成功	成功	成功	成功

對於非小細胞肺癌第一線免疫治療療效相關研究比較，整理如表二<sup>19,20,21,22</sup>。

## 免疫治療的副作用

回顧上述臨床試驗，比起傳統的化學治療，免疫治療依舊會有部分一般性的副作用，包含噁心、嘔吐、疲倦、食慾不振及腹瀉等等，大多較化學治療要來的輕微。一般的副作用在各種單株抗體之間差異性並不大，常見者為疲倦、噁心及食慾不振<sup>23</sup>。

除一般常見的副作用以外，免疫治療因藥物作用的關係，亦會造成免疫調控後併發的相關副作用，稱為免疫相關副作用 (Immune-Related Adverse Events, irAEs)。可能原因來自於免疫細胞攻擊自己的器官，造成類似自體免疫疾病的表現，又或是單株抗體造成自體免疫調節的失常，影響末端的器官<sup>19</sup>。還有一些相關的機轉包括促進了 T 細胞對癌細胞及一般健康細胞的免疫機制，導致發炎性細胞因子的增生，進而加強了補體調控的發炎機制而影響到周邊健康的器官與組織<sup>20</sup>。一旦發生了，可能會波及多種身體器官，包括皮膚、消化道、呼吸道、心血管器官及甲狀腺等等。儘管有類似自體免疫疾病的反應，其副作用相較起傳統的系統性化療是較為輕微的，甚至在針對副作用治療後，通常可以獲得明顯的改善。

## PD-1 及 PD-L1 在免疫相關副作用上的差異

相較接受抗 PD-L1 單株抗體的病人，免疫相關副作用似乎在使用抗 PD-1 單株抗體的病人身上有較高的發生率<sup>23</sup>。回顧目前已完成的臨床試驗，常見的免疫相關副作用有皮膚炎、甲狀腺炎、肺炎、肝炎、腸炎、胰臟炎、血管炎、心肌炎及部分腎臟疾病<sup>24</sup>。根據最近的臨床試驗及 2018 年的一篇系統性回顧，免疫相關副作用在各種單株抗體間發生率差異性並不大。相對有所差異的免疫相關副作用就是自體免疫失調造成的肺炎 (抗 PD-1 vs 抗 PD-L1, 4% vs 2%) 和甲狀腺炎 / 甲狀腺功能低下 (抗 PD-1 vs 抗 PD-L1, 6.7% vs 4.2%)，在抗 PD-1 單株抗體的發生率要稍高於抗 PD-L1<sup>23,25,26</sup>。相較於抗 PD-1 的單株抗體會抑制包括 PD-1–PD-L1 和 PD-1–PD-L2 的交互作用，抗 PD-L1 的單株抗體僅僅抑制 PD-1–PD-L1 之間的交互作用，並不影響 PD-1–PD-L2 之間的功能，因此在免疫的影響上可能相對較為輕微。雖然機制尚未明確，推測併發甲狀腺疾病的原因，可能是因為使用抗 PD-1 單株抗體反而誘發自體抗甲狀腺抗體的反應，進而引起自體免疫甲狀腺疾患。此外，PD-1 可能與自體免疫耐受性有關，可避免自體的免疫系統攻擊主體，抗 PD-1 單株抗則改變了

表二：非小細胞肺癌第一線免疫治療療效研究整理表<sup>19,20,21,22</sup>

藥物種類	Nivolumab	Nivolumab + Ipilimumab	Pembrolizumab	Pembrolizumab + Pemetrexed 合併鉑類藥物
研究編號	CheckMate 026	CheckMate 227	KEYNOTE-024	KEYNOTE-189
作用機轉	PD-1 抗體	PD-1 抗體 + CTLA4 抗體	PD-1 抗體	PD-1 抗體
治療時機	第一線治療	第一線治療	第一線治療	第一線治療
預測因子	PD-L1 $\geq$ 5%	TMB 表現高	PD-L1 $\geq$ 50%	無
比較治療	Pemetrexed 合併鉑類藥物	含鉑類藥物傳統化療	含鉑類藥物傳統化療	Pemetrexed 合併鉑類藥物
反應率	26%	42.6%	44.8%	47.6%
無惡化存活期中位數	4.2 個月	7.2 個月	10.3 個月	8.8 個月
試驗結果	失敗	成功	成功	成功

這個自體免疫耐受的平衡，進而引發自體免疫性的發炎<sup>24</sup>。對於一般副作用與免疫相關副作用在抗 PD-1 與抗 PD-L1 之間差異的比較，整理如表三<sup>23</sup>。

## 多久會發生免疫相關副作用

免疫相關副作用通常發生在初次接受治療的數周到數個月內。然而，其副作用也有可能發生在接受治療後的任一個時間點，甚至在停止免疫治療以後都有可能發生。過去的臨床試驗指出，無論使用哪種單株抗體，皮膚相關的副作用通常是最早出現的<sup>27</sup>。雖然抗 PD-1 與抗 PD-L1 單株抗體通常在使用上會持續數月甚至數年，持續及長期的使用並不會增加相關免疫副作用的發生率<sup>28</sup>。

## 免疫相關副作用的治療

大多數免疫相關副作用皆導因於使用免疫檢查點抑制劑，造成免疫調控失常及過度表現所造成，因此多數副作用可以延遲或暫停免疫治療來獲得改善。如果在副作用較嚴重的病人甚至可以考慮使用短暫的免疫抑制劑，例如口服或是針劑的類固醇。此外，也有許多免疫抑制劑可供選擇來緩解相關副作用。Infliximab 是一種抗腫瘤壞死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 的抗體，通常是用在治療克隆氏症或是潰瘍性結腸炎。近期的研究指出，Infliximab 對於因免疫治療造成的結腸炎也有明顯的療效，可考慮使用在類固醇治療無效的病

表三：治療相關副作用在抗 PD-1 與抗 PD-L1 間的比較<sup>23</sup>

	抗 PD-1 抗體	抗 PD-L1 抗體
一般副作用	64%	66%
疲倦	19%	21%
腹瀉	9%	12%
皮膚紅疹	9%	7%
免疫相關副作用	16%	11%
甲狀腺炎 / 甲狀腺功能低下	6.7%	4.2%
肺炎	4%	2%
結腸炎	1.7%	1%

人身上<sup>29</sup>。嚴重且危及生命的免疫相關副作用例如肺炎及心肌炎等，則有賴多方醫療專家及團隊共同治療。

副作用改善後是否繼續原有的治療亦是一個重要的議題。根據 2017 年一篇針對使用抗 PD-1 與抗 PD-L1 單株抗體後產生免疫相關副作用的回顧性研究，這些病人因副作用的產生暫時中斷免疫治療並使用類固醇。在副作用改善後，一共 38 位病人再次延續之前接受的免疫治療。其中有 50% 的病人並未再發生免疫相關副作用，有 24% 的病人再發相同的副作用，而有 26% 的病人則是併發新的副作用<sup>30</sup>。根據以上結果顯示，在副作用改善後重啟治療還是有機會引發原有的副作用，甚至有可能誘發新的副作用產生。因此，重啟免疫治療的時機有賴臨床醫師依病人的狀況及癌症控制的情形做出全盤的考慮。如病人發生的副作用是嚴重且危及生命，例如嚴重的心肌炎、肺炎或神經相關毒性，則重新啟動免疫治療為相對的禁忌症。

## 結語

抗 PD-1 與 PD-L1 的單株抗體已是晚期非小細胞肺癌的後線標準治療之一，各種藥物之間的療效差異並不大。在副作用上，大多副作用發生率並無顯著差異，即使在免疫相關副作用上，兩者差異亦不大。根據過去的研究指出，相較抗 PD-L1 單株抗體，接受抗 PD-1 單株抗體治療的病人較有機會併發肺炎與甲狀腺炎，但差異並不顯著。如發生免疫相關副作用，類固醇是標準的第一線治療。使用時間長度與何時重啟免疫治療則有賴臨床醫師視病人情況判斷。

## 參考文獻

1. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 2011; 61: 69-90.
2. 行政院衛生福利部 (2017)，民國 105 年主要死因分析。
3. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2002; 346: 92-98.
4. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. Nature reviews. Cancer 2012; 12: 252-264.
5. Tokito T, Azuma K, Kawahara A, et al. Predictive relevance of

- PD-L1 expression combined with CD8+ TIL density in stage III non-small cell lung cancer patients receiving concurrent chemoradiotherapy. *EJC* 2016; 55: 7-14.
6. Shimoji M, Shimizu S, Sato K, et al. Clinical and pathologic features of lung cancer expressing programmed cell death ligand 1 (PD-L1). *Lung cancer* 2016; 98: 69-75.
  7. Sun JM, Zhou W, Choi YL, et al. Prognostic Significance of PD-L1 in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer: A Large Cohort Study of Surgically Resected Cases. *J Thorac Oncol* 2016; 11: 1003-11.
  8. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 123-35.
  9. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 1627-39.
  10. Herbst RS, Baas P, Kim DW, 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: 1540-50.
  11. Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 1837-46.
  12. Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *EJC* 2016; 54: 139-48.
  13. Champiat S, Lambotte O, Barreau E, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol* 2016; 27: 559-74.
  14. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 2443-54.
  15. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 2018-28.
  16. Gettinger SN, Horn L, Gandhi L, et al. Overall Survival and Long-Term Safety of Nivolumab (Anti-Programmed Death 1 Antibody, BMS-936558, ONO-4538) in Patients With Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2004-12.
  17. Rittmeyer 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: 255-65.
  18. 施穎銘、洪淑滂、張純琪。非小細胞肺癌的免疫治療。 *內科學誌* 2017; 28: 271-8。
  19. 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: 1823-33.
  20. 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: 2078-92.
  21. Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L, et al. First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017; 376: 2415-26.
  22. Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. *N Engl J Med* 2018; 378: 2093-104.
  23. Pillai RN, Behera M, Owonikoko TK, et al. Comparison of the toxicity profile of PD-1 versus PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer: A systematic analysis of the literature. *Cancer* 2018; 124: 271-7.
  24. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med* 2018; 378: 158-68.
  25. Abdel-Rahman O, ElHalawani H, Fouad M. Risk of endocrine complications in cancer patients treated with immune check point inhibitors: a meta-analysis. *Future Oncol* 2016; 12: 413-25.
  26. Naidoo J, Wang X, Woo KM, et al. Pneumonitis in Patients Treated With Anti-Programmed Death-1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. *J Clin Oncol* 2017; 35: 709-17.
  27. Weber JS, Hodi FS, Wolchok JD, et al. Safety Profile of Nivolumab Monotherapy: A Pooled Analysis of Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol* 2017; 35: 785-92.
  28. Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1020-30.
  29. Yanai S, Nakamura S, Matsumoto T. Nivolumab-Induced Colitis Treated by Infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: e80-e81.
  30. Santini FC, Rizvi H, Plodkowski AJ, et al. Safety and efficacy of re-treating with immunotherapy after immune-related adverse events in patients with NSCLC. *Cancer Immunol Res* 2018.

# PD-1 Versus PD-L1 Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer

Chia-Yu Kuo<sup>1</sup>, and Jen-Yu Hung<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>*Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine,  
Kaohsiung Medical University Hospital;*

<sup>2</sup>*Department of Internal Medicine, School of Medicine, College of Medicine,  
Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, Taiwan*

Non-small-cell lung cancer (NSCLC), accounts for 80% of lung cancer, is one of the most common carcinoma in the world. Chemotherapy was the preferred option for advanced NSCLC before, until the first epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitor (TKI) was used for cancer therapy. Immunotherapy is a popular topic in recent years, and immune check point blockade is proven effective immunotherapy in NSCLC, which adjusts the function of T lymphocyte by blocking PD-1 or PD-L1 and induces the tumor cell apoptosis. Nivolumab and Pembrolizumab are monoclonal antibody for PD-1, and Atezolizumab is monoclonal antibody for PD-L1. In the treatment efficacy in recent study, anti-PD-1 and anti-PD-L1 monoclonal antibody had no significant difference in progression free survival and response rate. In general adverse effect, there was no significant difference in two types of monoclonal antibody. However, in immune-related adverse events (IRAE), compared to anti-PD-L1 monoclonal antibody, anti-PD-1 antibody had higher incidence rate for pneumonitis and thyroiditis / hypothyroidism, but the difference is not very significant. If the patients encountered IRAE, corticosteroid was the first line standard therapy. The usage of duration of corticosteroid and the timing to re-start immunotherapy are dependent on the judgement of the doctor and according to the condition of the patient. (J Intern Med Taiwan 2018; 29: 210-216)