

开辟 NSCLC 免疫疗法新前沿

免责声明

- 团队可能会就未经批准的产品或未经核准使用已批准产品的情况进行商讨；这些情况可反映一个或多个司法管辖区的批准状况。
- touchIME建议当前团队确保公开任何未贴标签或未经核准使用的参考信息。
- 在touchIME的活动中提及或使用这些产品并不意味着或暗示touchIME认可这些未经批准的产品或未经核准的使用。
- touchIME不承担因错误或遗漏而产生的任何责任。

未来肺癌免疫疗法评估

Marina Garassino 医师

胸腔肿瘤科主任，
米兰国家癌症研究所，
意大利米兰



抗肿瘤免疫力¹⁻³

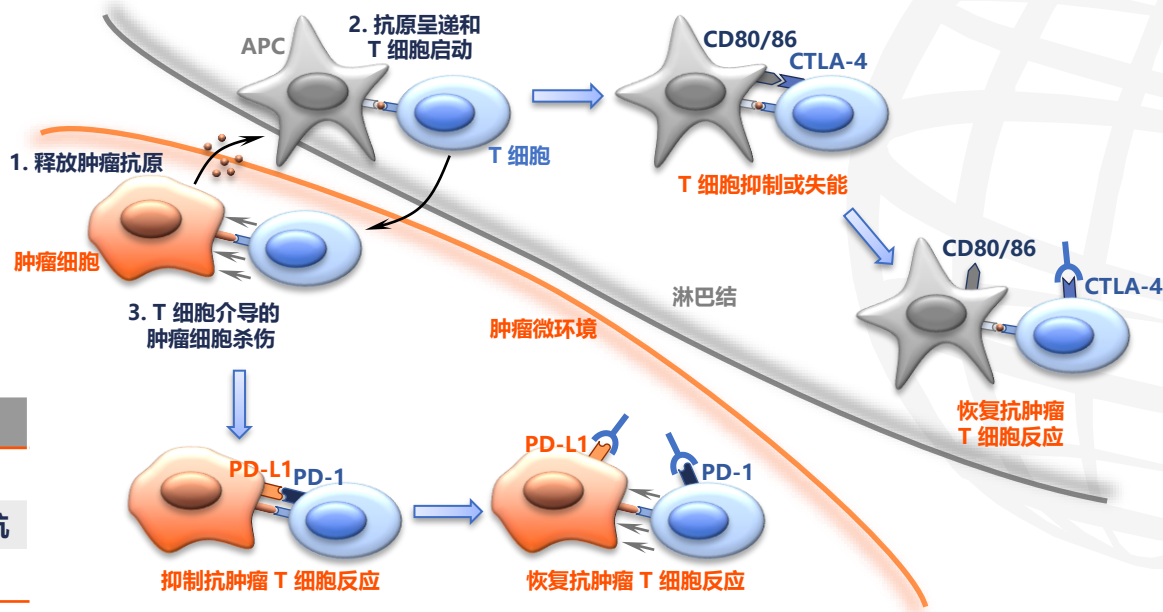
PD-L1, PD-1 和 CTLA-4

- PD-1 和 CTLA-4 是在 T 淋巴细胞表达的免疫调节受体
- CD80/86 作用于 CTLA-4 和 PD-L1 作用于 PD-1 抑制 T 细胞的反应，以防止免疫介导的组织损坏

PD-1/PD-L1 和 CTLA-4 途径有助于肿瘤免疫逃逸，并且可作为免疫疗法的目标

靶向目标	药物
PD-1	纳武单抗、派姆单抗、西米单抗
PD-L1	阿特珠单抗、阿维鲁单抗、杜鲁玛单抗
CTLA-4	易普利姆码单抗

肿瘤免疫逃逸和检查点抑制剂



APC: 抗原呈递细胞; CD: 分化群; CTLA-4: 细胞毒性 T 淋巴细胞抗原-4; PD-1: 程序性死亡-1; PD-L1: 程序性死亡-配体-1.

1. Kim HC 等. 结核菌呼吸系统疾病. 2020; 83:14-9; 2. Seidel JA 等. 前沿肿瘤学. 2018; 8:1-14; 3. Katoh M. 胸部疾病期刊. 2018; 10:5178-83.

晚期NSCLC一线治疗中的检查点抑制剂（CPI）

针对无可操作癌症驱动基因患者的ESMO指南

派姆单抗¹

- 单药疗法
- 结合培美曲塞和铂基化疗
- 结合卡铂、紫杉醇或纳布紫杉醇

！ 针对PD-L1水平
≥50%的肿瘤

阿特珠单抗¹

- 结合贝伐珠单抗、紫杉醇和卡铂
- 结合纳布紫杉醇和卡铂
- 结合培美曲塞和铂基化疗（未经EMA批准）

纳武单抗 + 易普利姆玛 单抗¹

- 对于高TMB患者
(未经EMA批准)

当前免疫疗法治疗晚期阶段 NSCLC 的局限性

不可靠预测性生物标志物

- PD-L1可作为预测NSCLC免疫疗法疗效的次要标志物¹
- 对FDA批准的45项CPI主要研究的评估(跨15个类型肿瘤)发现PD-L1可预测<30%的病例的反应²

针对PD-L1/PD-1阻断的抗性

原发性或获得性抗性的多种机制^{3, 4}

- 低抗原水平或缺乏抗原呈递
- 其他免疫检查点
- 免疫抑制细胞

CPI：检查点抑制剂；FDA：美国食品药品监督管理局；NSCLC：非小细胞肺癌；PD-L1：程序性死亡配体-1。

1. Wang L等。《肿瘤学快报》2020;20:139; 2. Davis AA和Patel VG。《癌症免疫治疗杂志》2019;7:278; 3. Sharma P等。《细胞杂志》2017;168:707-23;

4. Chocarro de Erauso L等。《前沿药理学》2020；11:1-13。

治疗 NSCLC 免疫疗法的前景

在 NSCLC 早期疾病阶段应用检查点抑制剂¹

- 持续进行的切除阶段 IB–IIIA NSCLC 的辅助性抗 PD-1/PD-L1 的临床试验作为辅助化疗后的维持，或单独进行，或结合放射治疗

分子靶向目标，而非免疫检查点^{2,3}

- 腺苷途径
- 血管生成途径
- Trp–kyn–aryl 碳氢化合物受体途径
- PI3K/AKT/mTOR 途径
- 肿瘤相关巨噬细胞
- 炎症介质 (IL-1)

未开发的肿瘤微环境潜力

Sebastian Kobold 教授

医学和实验免疫肿瘤学教授，
路德维希-马克西米利安-慕尼黑大学，
德国慕尼黑



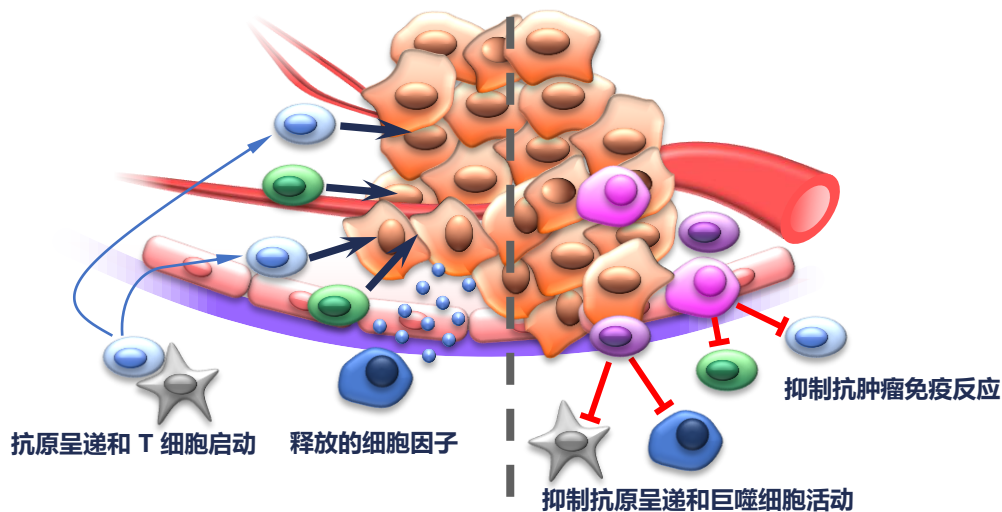
肿瘤微环境¹⁻⁴

抗肿瘤免疫反应

在生理条件下，微环境的免疫细胞限制了原发性肿瘤的培植

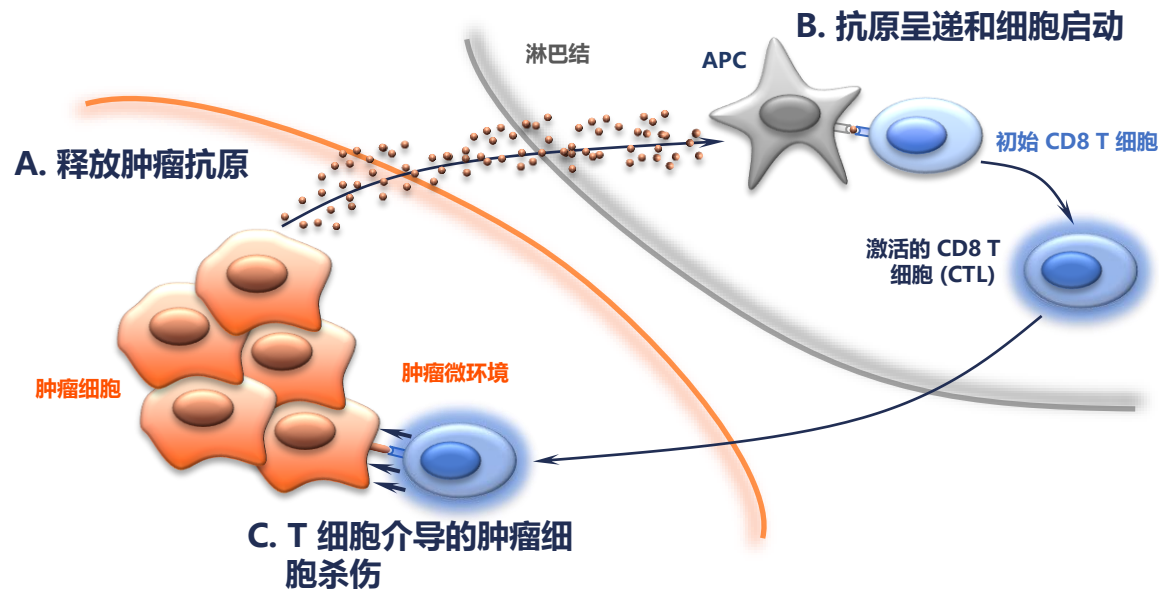
免疫逃逸

在肿瘤发展期间，局部环境的变化影响周围细胞的显形，这抑制了对抗肿瘤的有效免疫反应



1. Quail DF, Joyce JA. 癌症自然评论. 2017: 发布人; 2. Quail DF, Joyce JA. 自然医学. 2013; 19:1423-37; 3. Maher J 等. 英国癌症期刊. 2004; 91:817-21; 4. Zhang C 等. 前沿免疫学. 2020; 11:1-20.

肿瘤免疫周期^{1,2}



APC: 抗原呈递细胞; CD: 分化群; CTL: 细胞毒性 T 淋巴细胞。

1. Kim HC, Choi C-M. 结核菌呼吸系统疾病。2020; 83:14-9; 2. Pio R 等。前沿免疫学。2019; 10:774。

肿瘤免疫周期的免疫疗法靶向目标

PD-1/PD-L1

肿瘤细胞上调 PD-L1 以回应 IFN- γ 。PD-L1 结合 T 细胞上的 PD-1 导致 T 细胞凋亡、失能和衰竭。¹⁻³

CTLA-4

CTLA-4 由 Treg 表达，并且可由 T 细胞上调。CTLA-4 抑制了对感染和肿瘤的免疫反应。³

LAG-3

LAG-3 由 Treg 和失能的 CD4 T 辅助细胞表达。LAG-3 结合 MHC II 类并抑制 CD4 T 细胞活化。⁴

IL-1 β

IL-1 β 的过度表达增加了炎症相关的肿瘤侵袭，支持细胞增殖和血管生成。⁵

TGF- β

TGF- β 在肿瘤微环境的信号传导是肿瘤 T 细胞排斥和对 PD-1/PD-L1 阻塞反应不良的决定因素。⁶

CCL21

CCL21 是一个趋化因子，促进肿瘤微环境中的免疫细胞定位。⁷

CCL21: C-C 趋化因子配体 21; CD: 分化群; CTLA-4: 细胞毒性 T 淋巴细胞抗原 4; IFN- γ : 干扰素- γ IL-1 β , 白细胞介素-1 贝塔; LAG: 淋巴细胞活化基因;

MHC: 主要组织相容性复合体; PD-1: 程序性死亡-1; PD-L1: 程序性死亡-配体-1; TGF- β : 转化生长因子贝塔; Treg: 调节性 T 细胞。

1. Pio R 等。前免疫学。2019; 10:774; Zou W 等。科学转化医学。2016; 8:328rv4; 3. Seidel JA 等。肿瘤学前沿。2018;8:1-14; 4. He Y 等。癌症科学。2016; 107:1193-7;

5. Garon EB 等。胸肺肿瘤期刊临床研究报告。2020; 1:100001; 6. Ganesh K 等。免疫力。2018; 48:626-8; 7. Tang H 等。癌症通讯。2016; 370:85-90。

“好”与“坏”的炎症

急性“好”的炎症^{1,2}

细胞因子如 IL-2 和 IL-15 促进:

- T 细胞增殖
- 生成细胞毒性 T 淋巴细胞 (CTL)
- 维持自然杀伤 (NK) 细胞

延长了免疫反应刺激因素
“坏”的炎症³

长期慢性“坏”的炎症^{3,4}

炎症细胞因子, 包括 IL-1 β 、IL-6、IL-10 和 TGF- β , 诱导:

- 调节性 T 细胞 (Treg) 的分化
- 髓系来源的抑制细胞 (MDSC) 的分化
- 抑制 T 细胞增殖和活动

肿瘤特异
适应性免疫³

通过抑制肿瘤特异免疫反应, “坏”的炎症
促进肿瘤生长和疾病发展³

IL-1 β : 白细胞介素-1 贝塔; IL-2: 白细胞介素-2; IL-6: 白细胞介素-6; IL-10: 白细胞介素-10; IL-15: 白细胞介素-15; TGF- β : 转化生长因子贝塔。

1. Waldmann TA. 癌症免疫学研究. 2015; 3:219–27; 2. Zhang C, Liu Y. 前沿免疫学. 2020; 11:1–20; 3. Wang D, DuBois RN. 致癌作用. 2015; 36: 1085–93;

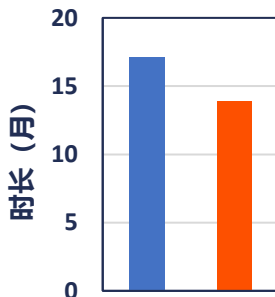
4. Mantovani A 等. 免疫学评论. 2018; 281:57–61.

NSCLC 中新兴的免疫疗法靶向目标

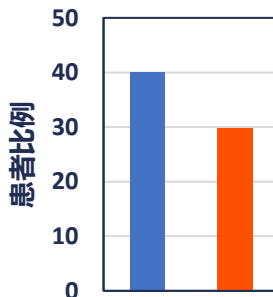
细胞相关的靶向目标

PD-1 + CTLA-4¹

中位总生存期 (OS)



2 年总生存期比率



一线治疗用药:

■ 纳武单抗 + 易普利姆单抗

■ 化疗

- 纳武单抗结合易普利姆单抗正在临床试验中得到研究, 患者对象为不同阶段的 NSCLC 且之前伴有不同疗法的历史^{2,3}

LAG-3⁴

- 结合 NSCLC 中派姆单抗来评估 LAG-3 阻塞疗效的 II 期临床试验正在招募中 (TACTI-002 研究, NCT03625323)

CTLA-4: 细胞毒性 T 淋巴细胞抗原 4; LAG-3: 淋巴细胞活化基因 3; NSCLC: 非小细胞肺癌; OS: 总体生存期; PD-1: 程序性死亡-1。

1. Hellmann MD 等。新英格兰医学周刊。2019; 381:2020-3; 2. Remon J 等。癌症治疗和研究。2019; 11:4893-904; 3. Kooshkaki O 等。国际分子科学期刊。2020; 21:4427;

4. NCT03625323. 标识符列出的临床试验网址: ClinicalTrials.gov (评估日期: 2020 年 8 月 17 日)。

NSCLC 中新兴的免疫疗法靶向目标

可溶性靶向目标

TGF- β

- I/II 期试验 NCT02581787 正在评估结合放射疗法对早期 NSCLC 的抑制作用¹

IL-1 β

- 在心血管风险 (CANTOS, NCT01327846) 的 III 期试验中，抑制的 IL-1 β 途径减少了肺癌的发病率和死亡率^{2,3}
- III 期多次试验正在评估 IL-1 β 阻塞，对象患者患有 NSCLC⁴

IL-1 β : 白细胞介素-1 贝塔; NSCLC: 非小细胞肺癌; TGF- β : 转移性生长因子贝塔。

1. NCT02581787; 2. NCT01327846; 3. Ridker PM 等。柳叶刀。2017; 390:1833-42; 4. Litmanovich A 等。肿瘤和治疗。2018; 6:109-27。
标识符列出的临床试验网址: ClinicalTrials.gov (评估日期: 2020 年 8 月 17 日)。

IL-1 是取得实体肿瘤进展的关键所在吗？

Fabrice Barlesi 教授

医学教授，
医学和临床研究主管，
Gustave Roussy，
Villejuif，法国

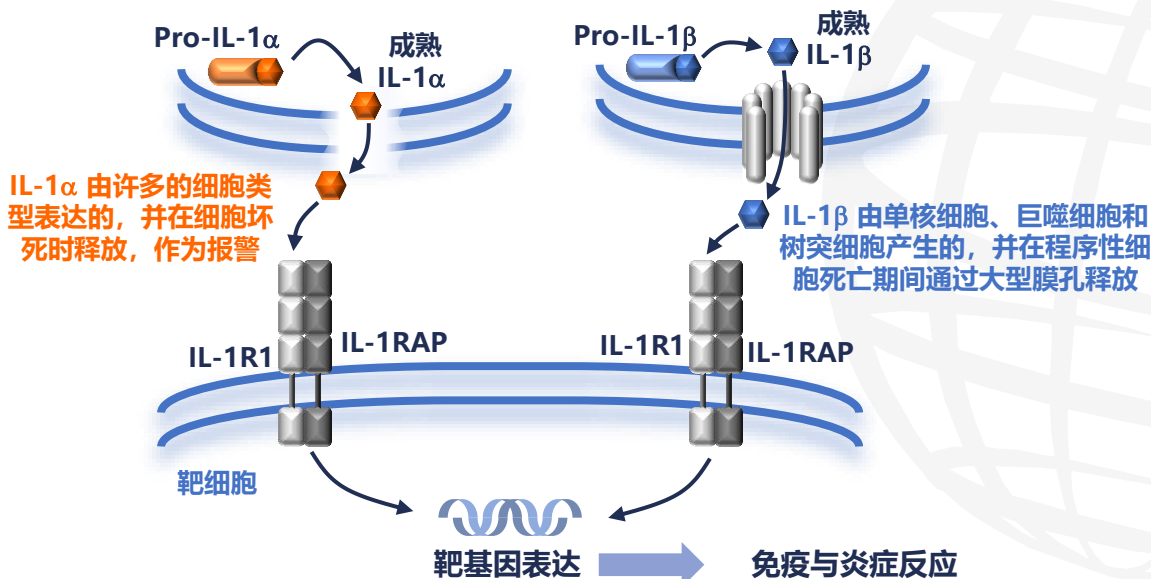


IL-1 家族蛋白质与其功能

IL-1 家族¹

IL-1 家族成员	对炎症的疗效
IL-1 α	+
IL-1 β	+
IL-1Ra	-
IL-18	+
IL-33	+
IL-36 α	+
IL-36 β	+
IL-36 γ	+
IL-36Ra	-
IL-37	-
IL-38	-

IL-1 α 和 IL-1 β 的产生²



IL-1: 白细胞介素-1; IL-1 α : 白细胞介素-1阿尔法; IL-1 β : 白细胞介素-1贝塔; IL-1R1: 白细胞介素-1 受体 1; IL-1Ra: 白细胞介素-1 受体拮抗剂; IL-1RAP: 白细胞介素-1 受体辅助蛋白; IL-1R3: 白细胞介素-1 受体 3; IL-18: 白细胞介素-18; IL-33: 白细胞介素-33; IL-36 α : 白细胞介素-36 阿尔法; IL-36 β : 白细胞介素-36 贝塔; IL-36 γ : 白细胞介素-36 伽马; IL-37: 白细胞介素-37; IL-38: 白细胞介素-38。

1. Dinarello CA. 免疫评论. 2018; 281:8-27; 2. Garon EB 等. 胸肺肿瘤期刊临床研究报告. 2020; 1:100001.

IL-1 在癌症¹⁻³中的调节异常

对肿瘤的疗效:	证据:
血管生成	纤维肉瘤、肺癌、胰腺癌、黑素瘤和乳腺癌
去分化	乳腺癌
侵袭和转移	头颈部鳞状细胞癌、胃癌、胰腺癌、乳腺癌、肺癌和结肠直肠癌
扩散	胰腺癌、乳腺癌和纤维肉瘤
肿瘤促进炎症（异变炎症）	胰腺癌和纤维肉瘤
TME（直肠全系膜切除术）调变	乳腺癌

原致癌基因

抗肿瘤基因

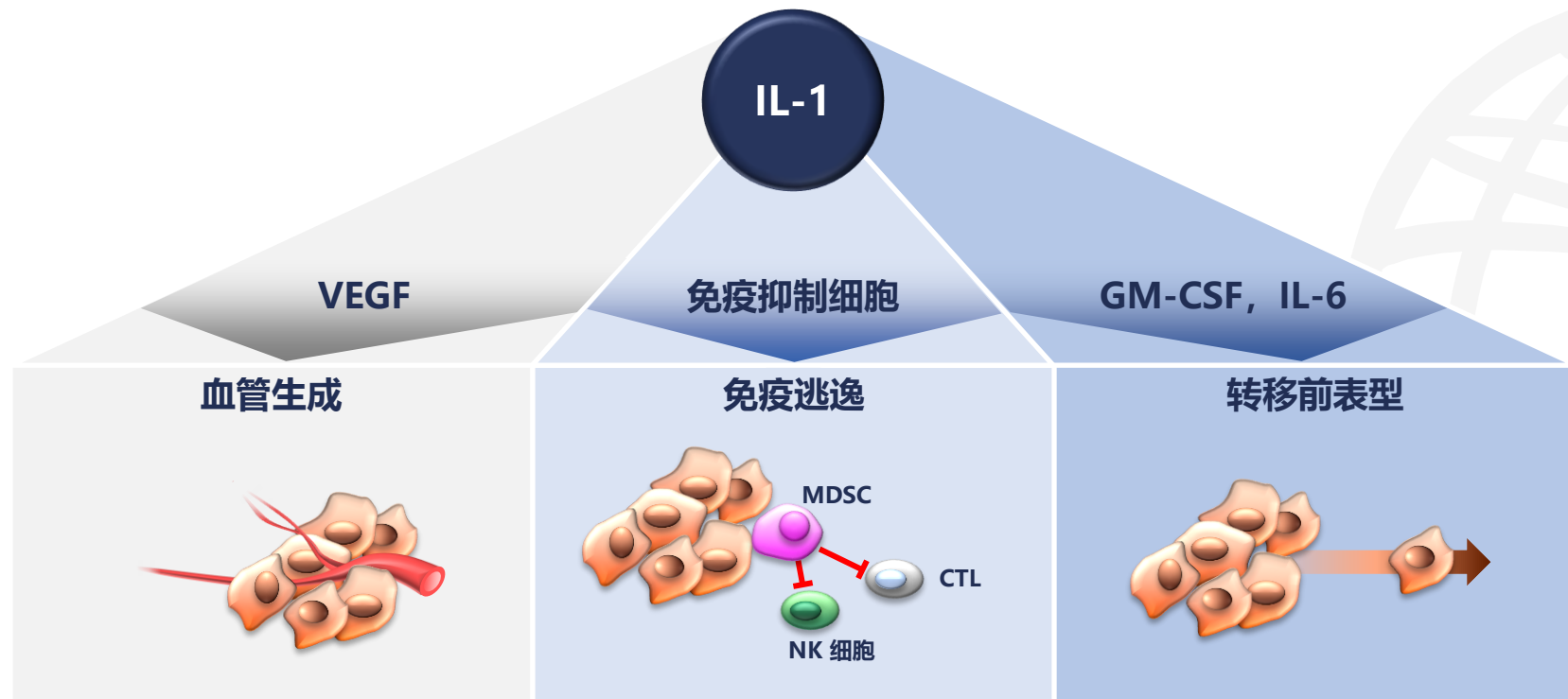
IL-1 α
IL-1 β

对肿瘤的疗效:	证据:
免疫细胞募集	纤维肉瘤、淋巴瘤和 B 细胞骨髓瘤
扩散	乳腺癌、黑素瘤和前列腺癌
转移	乳腺癌

IL-1: 白细胞介素-1; IL-1 α : 白细胞介素-1 阿尔法; IL-1 β : 白细胞介素-1 贝塔; TME: 肿瘤微环境。

1. Van Gorp H, Lamkanfi M. 欧洲分子生物学组织报告. 2019; 20:1-15; 2. Garon EB 等. 胸肺肿瘤期刊临床研究报告. 2020; 1:100001; 3. Baker KJ 等. 前沿免疫. 2019; 10:1197.

IL-1 在癌症¹中的异常调节



CTL: 细胞毒性 T 淋巴细胞; GM-CSF: 粒细胞 — 巨噬细胞集落刺激因子; IL-1: 白细胞介素-1; IL-6: 白细胞介素-6; MDSC: 髓系来源抑制细胞; NK: 自然杀伤细胞; VEGF: 血管内皮生长因子。

1. Van Gorp H, Lamkanfi M. 欧洲分子生物学组织报告. 2019; 20:1–15.

针对 IL-1 治疗实体肿瘤的研究药物

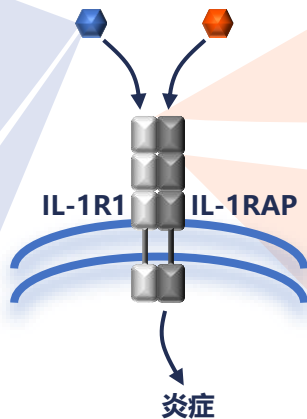
药物抑制 IL-1 β 信号传导

康纳单抗 mAb 针对 IL-1 β

- NCT03447769, III 期, NSCLC¹
- NCT03631199, III 期, NSCLC²
- NCT03626545, III 期, NSCLC³
- NCT03968419, II 期, NSCLC⁴
- NCT02900664, I 期, CRC, 乳腺癌, NSCLC⁵
- NCT03742349, I 期, 乳腺癌⁶
- NCT04028245, I 期, 肾细胞癌⁷

格沃珠单抗 mAb 针对 IL-1 β

- NCT03798626, I 期, 转移性结直肠癌, 胃食道和肾癌⁸



药物抑制 IL-1 α 和 IL-1 β 信号传导

阿那白滞素 (受体拮抗剂) 重组 IL-1R 拮抗剂

- NCT01624766, I 期, 晚期癌症⁹
- NCT02550327, I 期, 胰腺癌¹⁰

CAN04 mAb 针对 IL-1RAP

- NCT03267316, I/II 期, NSCLC, 胰腺导管腺癌, 三阴性乳腺癌, CRC¹¹
- NCT04452214, I 期, NSCLC, 尿路上皮癌, 恶性黑色素瘤, HNSCC¹²

CRC: 结肠直肠癌; HNSCC: 头颈部非鳞状细胞癌; IL-1: 白细胞介素-1; IL-1 α : 白细胞介素-1 阿尔法; IL-1 β : 白细胞介素-1 贝塔; IL-1R: 白细胞介素-1 受体; IL-1RAP: 白细胞介素-1 实体辅助蛋白; mAb: 单克隆抗体; NSCLC: 非小细胞肺癌。

1. NCT03447769; 2. NCT03631199; 3. NCT03626545; 4. NCT03968419; 5. NCT02900664; 6. NCT03742349; 7. NCT04028245; 8. NCT03798626; 9. NCT01624766; 10. NCT02550327; 11. NCT03267316; 12. NCT04452214. 标识符列出的临床试验网址: ClinicalTrials.gov (评估日期: 2020 年 8 月 25 日)。

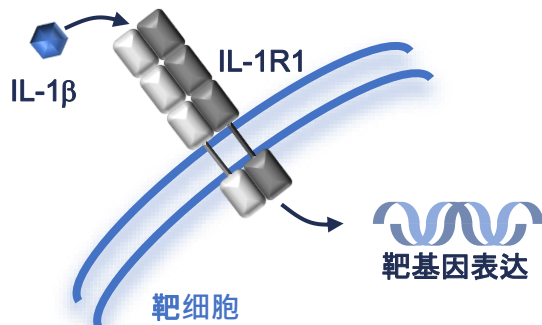
IL-1 β 作为 NSCLC免疫疗法的未来方案

Edward Garon医师

内科教授兼胸部肿瘤项目主任
大卫·格芬医学院
美国加利福尼亚州加州大学洛杉矶分校



IL-1 β 作为免疫疗法的靶点¹



IL-1靶向信号药物被批准用于治疗自身炎症综合征

利纳西普 重组IL-1R融合蛋白

阿那白滞素
(受体拮抗剂) 重组IL-1R拮抗剂

康纳单抗 IL-1 β 的单克隆抗体

- GM-CSF
- 趋化因子
- 白细胞黏附分子
- COX2-PGE2途径
- miRNA调节

- MDSC募集
- 提高肿瘤的侵袭性
- 免疫抑制和免疫逃避
- 凋亡抑制
- 促进血管生成

COX2 : 环氧合酶 2 ; IL-1 β , 白细胞介素-1 β ; IL-1R : 白细胞介素-1受体 ; GM-CSF : 粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 ; MDSC : 髓源性抑制细胞 ; miRNA : 微小核糖核酸 ; PGE2 : 前列腺素E2。

1. Garon EB 等。胸肺肿瘤期刊临床研究报告。2020 ; 1:100001。

CANTOS: 研究设计¹



N=10,061

- 心肌梗死史
- 血液hsCRP水平 ≥ 2 mg/L
- 无慢性感染、恶性肿瘤或免疫缺陷病史

安慰剂

加上标准治疗
(n=3,344)

康纳单抗 50 mg

加上标准治疗
(n=2,170)

康纳单抗 150 mg

加上标准治疗
(n=2,284)

康纳单抗 300 mg

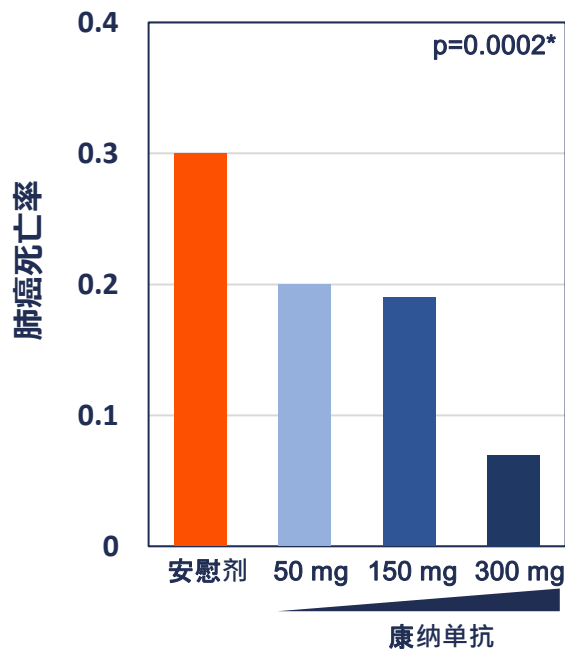
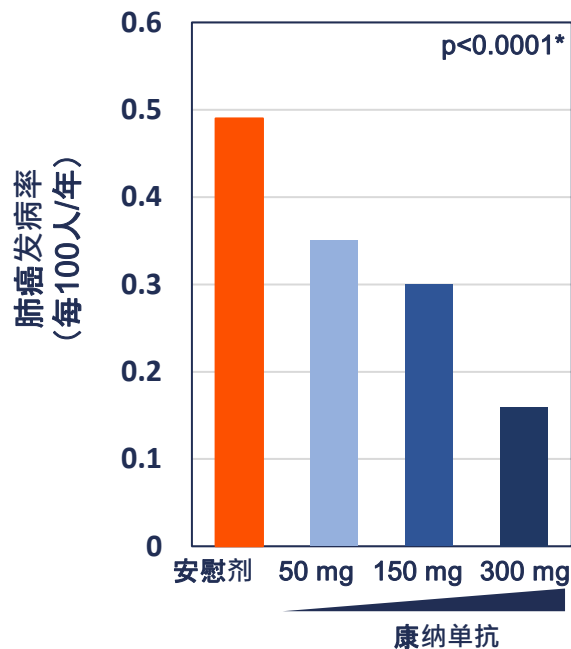
加上标准治疗
(n=2,263)



IL-1的效果β抑制动脉粥样硬化和心血管疾病的风险

已针对参与者的癌症诊断进行随访

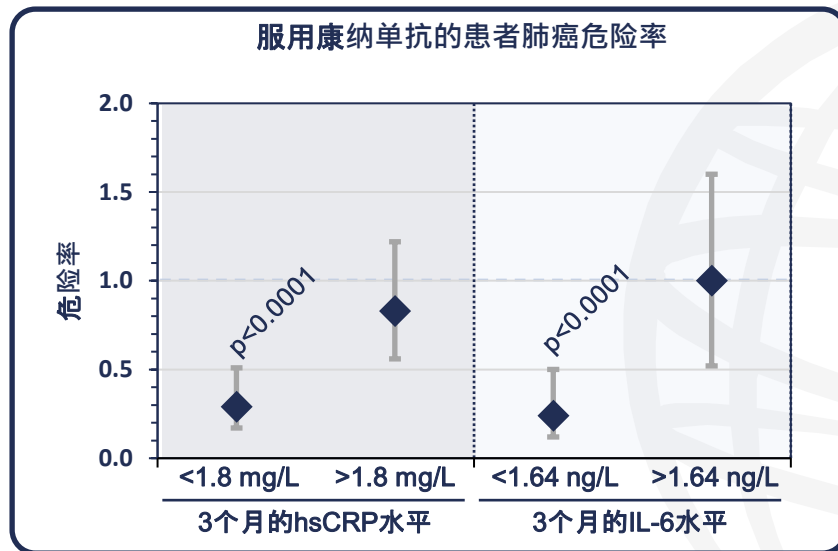
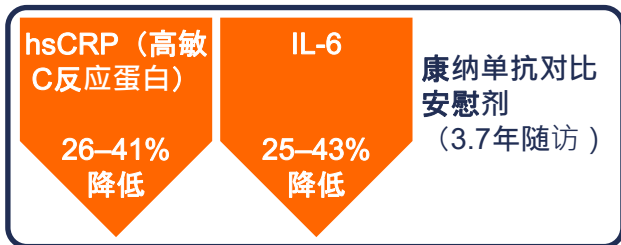
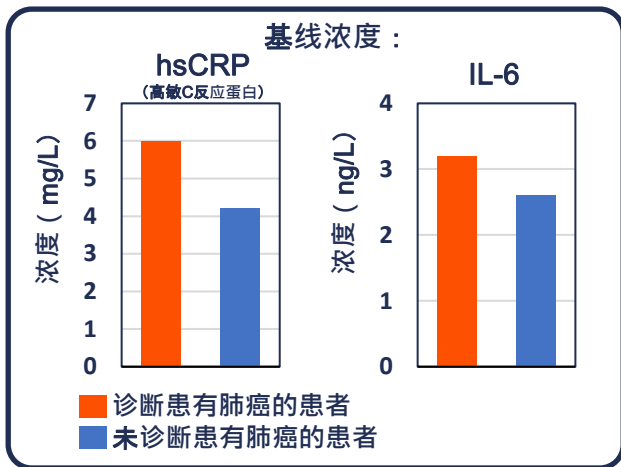
CANTOS: 临床结果¹



康纳单抗可降低
肺癌发生率和死亡率

1. Ridker PM 等。柳叶刀。2017;390:1833-42。

CANTOS: 生物标志物分析¹



康纳单抗对肺癌的疗效只在较低血浆hsCRP和IL-6水平的患者中观察到

临床试验测试IL-1 β NSCLC的抑制



CANOPY-A ¹ III期 NCT03447769	CANOPY-1 ² III期 NCT03631199	CANOPY-2 ³ III期 NCT03626545
• N=1,500 (估计 · 正在募集) • II-III A和III B期, 完全切除NSCLC	• N=673 (实际 · 不募集) • 晚期或转移性NSCLC • 无前序治疗	• N=245 (实际 · 不募集) • NSCLC • 使用PD-1或PD-L1抑制剂和铂基化疗 (Pt-chemo) 进行前序治疗
康纳单抗作为辅助治疗 对比 安慰剂	康纳单抗+ 派姆单抗 + 铂基化疗 对比 安慰剂 + 派姆单抗 + 铂基化疗	康纳单抗 + 多西他赛 对比 安慰剂 + 多西他赛

早期临床试验

CANOPY-N ⁴ II期 NCT03968419	CANFOUR ⁵ I/II期 NCT03267316	CAN04CLIN002 ⁶ I期 NCT04452214
• 早期非小细胞肺癌 • 康纳单抗单一药物治疗或结合派姆单抗进行治疗	• 实体肿瘤 · 包括非小细胞肺癌 • CAN04 (抗IL-1RAP的单克隆抗体) 单一药物治疗或结合化疗进行治疗	• 实体肿瘤 · 包括非小细胞肺癌 • CAN04 (抗IL-1RAP的单克隆抗体) 结合化疗进行治疗

IL-1 β : 白细胞介素-1贝塔; IL-1RAP : 白细胞介素-1受体相关蛋白; mAb : 单克隆抗体; NSCLC : 非小细胞肺癌; pembro : 派姆单抗; PD-1 : 程序性死亡因子-1 ; PD-L1 : 程序性死亡因子-配基-1 ; Pt-chemo : 铂基化疗。

1. NCT03447769; 2. NCT03631199; 3. NCT03626545; 4. NCT03968419; 5. NCT03267316; 6. NCT04452214。标识符列出的临床试验网址 : ClinicalTrials.gov (评估日期 : 2020年9月03日)。

2019 新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 和肺癌管理

Marina Garassino 医师

胸腔肿瘤科主任，
米兰国家癌症研究所，
意大利米兰



COVID-19 对肺癌患者的影响



TERAVOLT 研究^{1,2}:

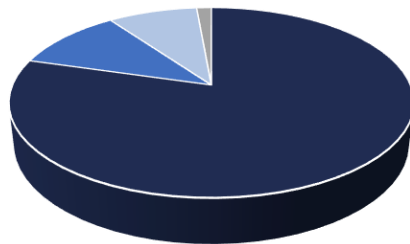
- 招募正在进行中
- 源于 400 例患有任何胸部癌症和 COVID-19 诊断患者的数据报告

334 例患者住院

33 例患者送进 ICU

20 例患者接受机械
通气

141 例死亡 (35.5%)



■ 仅有 COVID-19 并发症

■ 仅有癌症发展

■ 源于 COVID-19 和癌症发展的并发症

■ 未知

COVID-19: 新型冠状病毒肺炎; ICU: 重症监护室; TERAVOLT: 胸部癌症国际间 COVID-19 合作。

1. Garassino MC 等。柳叶刀肿瘤学。2020; 21:914-22; 2. Horn L 等。2020 年 ASCO20 虚拟会议提供 [摘要 LBA111]。

COVID-19 相关死亡的风险因素

	患有胸部癌症的患者 (TERAVOLT) ¹	一般黑色人种 (英国数据) ²
高龄 (≥65 岁)	✓	✓
性别 (男性)	✗	✓
合并症	✓	✓
种族 (人群/南亚人)	✗	✓
吸烟	✗	未经评估
ECOG 体力状态	✓	不适用
癌症阶段	✗	不适用

COVID-19: 新型冠状病毒肺炎; ECOG: 美国东部肿瘤协作组; TERAVOLT: 胸部癌症国际间 COVID-19 合作。

1. Horn L 等。2020 年 ASCO20 虚拟会议提供 [摘要 LBA1111]; 2. Williamson EJ 等。自然。2020. doi: 10.1038/s41586-020-2521-4 [提前在线出版]。

COVID-19 与肺癌患者护理



欧盟



英国



日本

该指导要求在维持高标准护理时应最大程度地减少接触¹⁻³

就医

- 如非必要，尽量避免
- 如果可行，请使用远程医疗和电话咨询

治疗

- 应用预约可减少医院等待时间
- 如果患者疗效不确定，请延迟治疗

筛查

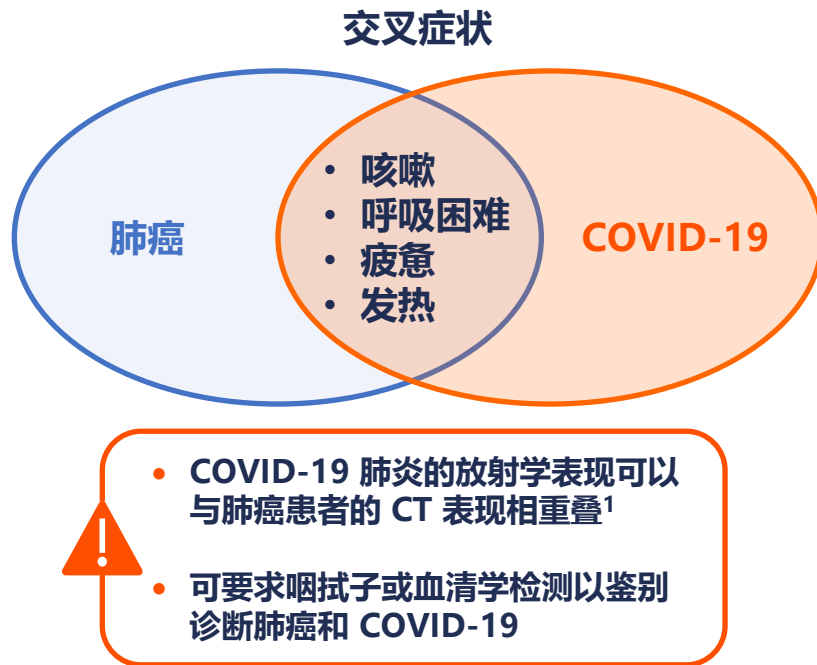
- 疫情期间推迟
- 当重新开始筛查时，应考虑逐个患者筛查为基础

COVID-19, 新冠病毒肺炎。

1. (ESMO) 欧洲肿瘤医学协会。ESMO 在 COVID-19 期间管理和治疗调整的建议：肺癌。请访问：www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic/lung-cancer-in-the-covid-19-era（评估日期：2020 年 8 月 26 日）；2. 英国胸科协会。COVID-19 疫情期间肺癌与间皮瘤服务指导，请访问：www.brit-thoracic.org.uk/document-library/quality-improvement/covid-19/lung-cancer-pathway-guidance-covid-19/（评估日期：2020 年 8 月 26 日）；

3. Mori M 等。今日外科手术。2020；50:794–808。

COVID-19 和肺癌影像¹⁻⁴



ESMO: 欧洲肿瘤医学协会; COVID-19: 新型冠状病毒肺炎; CT: 计算机断层扫描。

1. Calabrò L 等。柳叶刀呼吸医学。2020; 8:542-4; 2. (ESMO) 欧洲肿瘤医学协会。ESMO 在 COVID-19 期间管理和治疗调整的建议: 肺癌。请访问: www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic/lung-cancer-in-the-covid-19-era (评估日期: 2020 年 8 月 26 日); 3. 英国胸科协会。肺癌 C 细胞的分化: 癌症与 COVID。请访问: www.btog.org/latest/covid-19-information-for-thoracic-oncology-healthcare-professionals/ (评估日期: 2020 年 8 月 26 日); 4. Pasikhova Y 等。癌症控制。2017; 24:193-7。

COVID-19 之后肺癌管理

疫情之后可利用远程治疗以限制不必要的医院就医

- 需要考虑使用因特网和必要的技术,特别是老年患者
- 诊断的中位年龄患者大约 70 岁

新的指导意见需要考虑化疗对 COVID-19 的潜在影响

- 预先接受化疗与增加的死亡风险有关,但免疫疗法则无此风险¹