

■ 肺癌评论



吴一龙

ASCO 2015 肺癌研究进展的思考

广东省人民医院 广东省医学科学院 广东省肺癌研究所 吴一龙

随着越来越多特定驱动基因突变的发现,越来越多的分子靶向药物在晚期肺癌的治疗中展示出了不俗的疗效,即使在令人头痛的靶向药物耐药领域,相关的研究也有了巨大的进展。但是,如果要把这些研究结果应用于临床,我们必须面临的一个问题就是,如何更好地安排这些药物的使用顺序。在美国临床肿瘤学会(ASCO)年会的肺癌口头报告专场,就有专家特别指出,如何更好地安排和应用这些有效药物,从而给患者带来更合适的治疗,需要我们特别加以注意。这也是今年ASCO年会提示我们需要考虑的第一个问题。例如,口头报告专场的第一个报告中(摘要号8000),AZD9291(一种新型突变选择性EGFR抑制剂)在EGFR突变阳性晚期非小细胞肺癌(NSCLC)一线治疗中显示了疗效;rociletinib(CO-1686)治疗T790M阳性NSCLC患者显示有持续的缓解(摘要号8001);alectinib研究(摘要号8008)显示,第二代的ALK抑制剂,不但对crizotinib耐药有效,而且在脑转移的患者中也表现出疗效。

由此可见,这些新药物单独应用都能很好地解决问题,现在面临新的问题是,药物选择越来越多,不要说EGFR抑制剂,连ALK抑制剂都已经有好几种,那么如何安排好这些药物的使用顺序呢?这一个急需解决的临床难题,至今未能很好地得到解决,我们必须谨慎地思考答案。现在围绕ALK抑制剂,美国已经开始了尝试,

试图观察哪些药物先用,哪些后用,而哪些不适用的问题。现在对肺癌的治疗已经不像过去,那时没有几个可用的药物因而肺癌患者的生存时间很短,到了今天,虽然患者预后仍不尽如意,但有效的药物还是在延长生命上起到了一定作用,这时候就存在具体在哪个阶段合理运用这些药物的问题。

从今年ASCO年会上最新的研究进展,我们思索的第2个问题,也是今年年会的特点之一——高度重视肺癌患者脑转移的问题。在临床实践中,脑转移的问题制约着患者预后,同时也制约着药物的疗效。一旦患者出现脑转移,就意味着其预后不佳。从这次年会的研究进展不难发现,学者们已经注意到这个问题并高度重视。Alectinib相关研究显示,其在脑转移患者中的有效率较高,而且接受治疗的脑转移患者的中位生存期与没有脑转移者相比无差异(11个月对10个月)。可见,现在肺癌领域对于药物的研发,不但要观察对总体人群的疗效,还要关注其对于像脑转移这样的特殊群体的疗效。再结合8016的壁报讨论,我们会进一步发现,现在开发的一些药物专门就是设计成能直接通过血脑屏障的。这样,除了前面提及的发生脑转移后的处理,这些药物是“未雨绸缪”、“防患于未然”,从多个方面来控制可能出现的脑转移,从而进一步改善肺癌患者的预后。希望大家特别关注。

胸部肿瘤·转移性肺癌



于金明

摘要号 LBA4

辅助全脑放疗,风险或大于获益

尽管在立体定向放射外科(SRS)治疗后行全脑放疗(WBRT)可以显著改善脑转移瘤控制,但是鉴于其在神经认知方面的风险,辅助WBRT的地位仍被质疑。这项由美国国立癌症研究所(NCI)赞助的多中心Ⅲ期N0574研究再次评估了SRS基础上增加WBRT治疗1~3个脑转移瘤的疗效,结果发现,增加WBRT导致患者认知(尤其是即时回忆、记忆和语言交流)功能的下降,且不改善OS。因此研究者建议,SRS治疗后密切监测应该是此类患者的治疗选择。

研究纳入213例增强磁共振成像(MRI)诊断的脑转移
(下转P35)

■外国专家点评·摘要号LBA4

从“矛盾”中找解释

美国哥伦比亚大学医学中心拉斯曼(Andre B. Lassman)博士在点评中指出,N0574研究发现,WBRT后持续神经系统损害可达12个月,且WBRT对认知功能产生的副作用可能更甚于复发脑转移,而既往的一些研究则显示相反的结果。对于这一看似矛盾的现象,可能的解释如下。

SRS后的脑转移的复发率在不同研究间存在差异,在N0574研究中为50%左右,而在既往研究中为73%~78%(如JROSG 99-1研究、EORTC 22952-26001研究)。各研究均未将>3个月的认知功能障碍作为主要研究终点,因而用于分析的样本量均较小

(N0574 34例、JROSG 99-1 20例、MGd 9例)。最后,需要特别注意的,脑转移的部位是其对神经系统损伤的影响因素之一。因此对于N0574研究患者所提出的结论,可以有另一种表述方式:辅助WBRT可以在特定人群中改善生存;如果不进行WBRT,再次发生脑转移后,仍可能影响患者认知功能,当然N0574研究提示,相比之下,WBRT可能导致更差的结果;WBRT或可在经过选择的患者中使用,例如脑转移瘤危及生命时。

综上所述,无论是WBRT还是脑转移瘤复发,都可能是造成功能恶化的原因,因此需要有替代的方法。

■中国专家点评·摘要号LBA4

“临床中应注意个体化考量”

中国工程院院士 山东省肿瘤医院 于金明

针对1~3个脑转移是进行立体定向放射外科治疗、还是做辅助的全脑照射,是一个由来已久的话题,因为各有证据。

N0574研究的结果提示,WBRT提高了局部控制率,但是对OS没有帮助,这是意料之中的结果。研究者的态度很明确——不建议进行辅助WBRT,而讨论者的态度似乎是倾向于进行辅助WBRT,并列举了WBRT的诸多优点。我认为,在临床中,脑转移的治疗应该结合多因素(患者、疾病、治疗)进行个体化考量。

例如,一位年龄较大的患者、肿瘤类型预后较差、原发肿瘤控制不好,脑

转移治疗的原则是低姑息(只照射转移灶);但是,如果患者年轻、一般情况好、肿瘤类型预后较好,为了避免脑转移瘤病灶增多以及次生转移的发生,局灶治疗后如果患者的一般情况较好,可以考虑辅助WBRT。此外,除WBRT外,与SRS配合治疗脑转移瘤的可选方式还可以包括:药物,例如分子靶向药物、免疫治疗;特殊的放疗模式,海马保护WBRT(HA-WBRT);一些化学药物与放疗合用也可以起到保护作用。

总之,该研究结果不会过多地影响我们团队目前针对此类患者的临床决策。



范云

(上接P34)

瘤患者(1~3个,每个肿瘤直径<3 cm),随机分组,给予SRS或SRS+WBRT治疗,并在治疗前后进行认知功能的测试。研究的主要终点是认知进展[CP,3个月时6项认知测试中任一项较基线降低>1个标准差(SD)],同时估算至CP时间。患者的中位年龄为60岁,且肺部原发癌最为常见(68%)。结果显示,3个月时的CP发生率在WBRT+SRS组显著高于SRS组(88.0%对61.9%, $P=0.002$),其中即时回忆(31%对8%, $P=0.007$),延迟回忆(51%对20%, $P=0.002$),语言流畅性(19%对2%, $P=0.02$)受影响最明显。6个月和12个月的颅内肿瘤的控制率在SRS组为66.1%和50.5%,在联合治疗组为88.3%和84.9%($P<0.001$)。中位OS期为SRS组10.7个月对SRS+WBRT组7.5个月($HR=1.02$, $P=0.93$)。

■中国专家点评 • 摘要号8005、LBA4

NSCLC脑转移的治疗:处在变革的前夜

浙江省肿瘤医院内科 范云

囿于治疗手段的匮乏及临床研究的局限,有关NSCLC脑转移的治疗推荐,各大指南“着墨”不多,数年来鲜有改变。如NCCN指南仅指出,对寡转移的患者,可采用手术+全脑放疗(WBRT)、立体定向放射治疗(SRS)及SRS+WBRT;对广泛脑转移患者,则推荐系统放疗(WBRT)。近十年,随着精准医学的发展,晚期NSCLC的整体治疗理念已发生翻天覆地的改变;晚期患者,包括脑转移患者的生存时间明显延长。重新评价脑转移患者的治疗方式、关注这部分患者的生活质量已迫在眉睫。今年ASCO会议上报告的两项Ⅲ期随机对照研究就聚焦在这一方面。NCCTG N0574研究在213例脑部病灶≤3个的脑转移(肺癌患者占72%)患者中,随机比较SRS与SRS+WBRT治疗对患者认知功能的影响,结果显示联合治疗组患者3个月后认知功能恶化的比率显著高于单纯SRS,联合治疗虽能提高颅内病灶控制率,但不能延长总生存。UK MRC QUARTZ研究则在583例非小细胞肺癌的脑转移患者中,比较多西他塞+WBRT与单纯多西他塞治疗对患者生活质量的影响;根据生活质量评分表(EQ-5D)的评估,两组患者的生活质量无明显差异,生存时间基本一致,总体预后较差。从研究结果来看,第一项研究,对于脑部寡转移的患者,基本否定了在SRS治疗基础之上进行辅助

性WBRT;第二项研究,从疗效上质疑WBRT的治疗价值。但是,就像大会主题所提出的“将数据转化为学识”,我们能否将这两项研究应用于临床实践?“一石激起千层浪”,这两项研究,尤其是N0574研究引起了大家广泛地关注及热评,各种观点精彩纷呈。

最有代表性的是N0574研究的述评专家——美国哥伦比亚大学医学中心Lassman教授所提出的观点,即诸多因素可能会影响辅助性WBRT的研究结果。

首先,SRS治疗后脑转移的复发率在不同研究之间存在差异;其次,各项研究中使用的认知功能评估工具不统一;第三,再次发生脑转移也可能影响患者的认知功能;最后,脑转移的部位也是神经系统损伤的影响因素之一。因此,他提出辅助性WBRT在特定人群中仍可改善生存。确实,WBRT对脑部病灶及症状的控制作用毋庸置疑;但一直为大家所诟病的缺陷“认知功能损伤”同样不可小觑。因此,在选择辅助性WBRT治疗前,应该充分评估,权衡治疗的“利”与“弊”。在精准医学日新月异的年代,脑转移的治疗是否也需要与时俱进。根据患者有无颅脑症状及不同分子基因特征进行分类治疗;对于靶向药物治疗有效的患者,探讨最佳的局部治疗时机;应用新的放疗模式“海马保护”以保证患者的生活质量;开展更多的相关临床研究。

摘要号 8005

伴脑转移的NSCLC: WBRT的价值仍待证实

一项Ⅲ期随机非劣性UK MRC QUARTZ试验以生活质量校正生命年(QALY)为主要转归指标,将英国69家中心和澳大利亚3家中心共538例伴NSCLC脑转移的患者(不适宜接受手术切除或立体定向放疗),随机分配至包括地塞米松在内的最佳支持治疗(OSC)联合WBRT(OSC+WBRT)组或单纯OSC组。结果显示,OSC+WBRT组与OSC组患者的中位OS期(分别为65天和57天,HR=1.05)、总体生活质量或激素应用均无显著差异;平均QALY的差异为-1.9天(43.3天对41.4天),提示WBRT对此类患者未能带来显著的临床益处。



■ 外国专家点评 • 摘要号 8005

晚期或复发疾病的处理:挑战常规

美国加州戴维斯综合癌症中心的David R. Gandara教授进行了摘要号8004和8005的研究的现场讨论。他特别使用了“挑战常规(Challenging Convention)”来作为讨论的题目。

按既往常规,对于晚期NSCLC的一线化疗,顺铂或卡铂为基础的双药方案是标准治疗;WJOG5208L研究(摘要号8004)则是一项探讨了nedaplatin联合多西他赛对比顺铂联合多西他赛治疗晚期鳞癌的Ⅲ期研究。

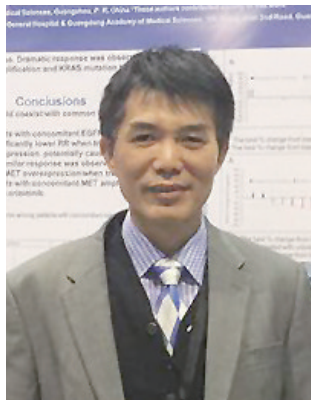
而对于发生脑转移的NSCLC, WBRT既往被认为是标准治疗。这次ASCO会上的英国MRC QUARTZ研究(摘要号为8005)结果则提供了WBRT治疗脑转移的生活质量及总生存(OS)数据。

因此,看到这两项研究,我们不免

会发出这两个疑问:①这些研究数据是否支持其预想结论?②这些研究结果是否会改变现有标准治疗或临床实践?我们主要看一下第2项研究。

其实,QUARTZ研究带来的问题和它带来的结果不相上下。两组的中位OS结果令人沮丧;研究中,不同RTOG预后分级的患者生存结果也不同;究竟哪些患者适合接受WBRT也不得而知。

QUARTZ研究的作者在结论中指出,QALY提示WBRT未能给研究中患者提供进一步的临床显著益处。对此,Gandara教授表示赞同,尤其是对于研究中这组低KPS评分、高RPA分级的患者。但是,由于这项研究本身存在着很多尚待解决的问题,其结果目前尚不足以改变临床实践。



杨衿记

摘要号 8001

血浆检测 T790M 阳性晚期 NSCLC:

三代 TKI 初显效

由美国麻省总医院 Sequist 等开展的一项研究显示,对于 345 例接受过 ≥ 1 种 EGFR 抑制剂治疗的 T790M 阳性 EGFR 突变 NSCLC 患者,口服 EGFR 突变抑制剂 rociletinib (CO-1686) 的客观有效率 (ORR) 为 60%; 据目前不成熟的估算,中位无进展生存 (PFS) 期为 8.0 个月,无中枢神经系统转移者为 10.3 个月;血浆检测 T790M 突变是一种有力的初筛手段,T790M 阴性患者的 ORR 为 32%~39%。在 15% 及以上患者中出现的所有级别不良事件为:高血糖 (40%)、腹泻 (28%)、恶心 (23%)、疲乏 (21%)、食欲减退 (17%)。

■ 外国专家点评 • 摘要号 8001

瞄准“靶点”

来自美国纽约纪念斯隆-凯特琳癌症中心的 Gregory J. Riely 教授指出,在 EGFR TKI 耐药突变中,T790M 突变约占 2/3 (63%)。与阿法替尼为二代 TKI 不同,rociletinib 作为三代 TKI 可同时抑制 EGFR L858R 突变、19 外显子缺失和 T790M 耐药突变。探索其在 EGFR 突变肺癌中的治疗作用的关键性研究已经发表于《新英格兰医学杂志》(N Engl J Med)。

由于同一患者的不同部位活检标本存在异质性的问题,血浆标本能够作为耐药患者适合的标本来源,同时也为生物标志物研究提供可能。这是这项研究特别值得赞赏的一点。不过,虽然作为三代 TKI,rociletinib 表现出了有前景的治疗结果,但我们仍需要等待更多疗效数据。可以说,这项研究的结果离改变临床实践还有很长的路要走。

■ 中国专家点评 • 摘要号 8001

三代 EGFR TKI 的探索仍在继续

广东省人民医院 杨衿记

继克服 T790M 耐药取得有前景的疗效后,今年 ASCO 年会上 AZD9291 单组的初步研究显示,第三代 EGFR TKI 一线治疗 EGFR 突变晚期 NSCLC 患者似乎也“愈战愈勇”,欲在一线治疗中“大显身手”。但 AZD9291 和 rociletinib 是否需要与第一、二代 EGFR TKI 争夺一线治疗的地位?

首先,必须通过与第一、二代 EGFR TKI 进行头对头随机对照试验 (FLAURA、TIGER-1 研究正在设计中),才能确定第三代 EGFR TKI 的疗效优势:若疗效相当则无优势;若显著占优则可作为一线治疗。但问题就来了——第一、二代 EGFR TKI 要退至二线治疗吗? 这样的二线治疗来克服一线 AZD9291 和 rociletinib 治疗后的耐药 (如 C797S) 会有效吗? 从逻辑思维和现有的研究证据来看显然走不通。

第二,部分初治晚期 EGFR 敏感突变 NSCLC 存在 T790M 突变,这可能是原发耐药 (T790M 高丰度时) 或继发耐药 (T790M 低丰度时)。既然 AZD9291 和 rociletinib 治疗继发 T790M 耐药者约 60%

有反应,那么,一线治疗这部分合并 T790M 的 EGFR 突变患者或单纯 T790M 突变患者是否更有效? 此外,AZD9291 和 rociletinib 治疗 EGFR TKI 耐药后 T790M 阴性者也有 20%~30% 左右的有效率,除检测敏感性、肿瘤异质性、IGF1-R/IR 活性和 TKI 再治疗疗效等可能解释的原因外,是否应探索更精准的分子机制?

最后,对于 EGFR 不常见突变 (如外显子 20 插入突变、外显子 18 G719X 和外显子 21 L861Q 突变等),AZD9291 和 rociletinib 会比第一或二代 EGFR TKI 更优吗? 因此,不管对于 AZD9291 和 rociletinib,还是第一或二代 EGFR TKI,我们既要重视某一阶段 (一线或二、三线) 精准治疗的客观疗效和 PFS,更要全程把控各线精准治疗共同贡献的 OS,把驱动基因阳性肺癌逐步变成慢性病,让患者活得更长久、更舒服。第三代 EGFR TKI 虽然继续在肺癌精准医学中领先,但上述 3 方面的问题仍然值得慎重考虑和继续研究。

摘要号 8006

BRAF^{V600E} 突变晚期 NSCLC

BRAF抑制剂+MEK抑制剂显初步活性

法国 Gustave Roussy 癌症中心 Planchard 等开展的一项 II 期研究,纳入了 33 例至少某线化疗失败的晚期 BRAF^{V600E} 突变 NSCLC 患者,其中 24 例患者可评价。结果显示,BRAF 抑制剂 dabrafenib + MEK 抑制剂 trametinib 显示出早期抗肿瘤活性,ORR 为 63%,并且安全性可控。最常见(>20%)不良事件为发热、腹泻、恶心、呕吐、食欲减退、虚弱、周围水肿和皮疹,大部分为 1 或 2 级。3 级事件在 39% 的患者中出现,最常见为低钠血症(6%)、中性粒细胞减少(6%)和脱水(6%)。研究符合进行至第二阶段的标准。另一队列研究正在入组初治的患者。

■ 外国专家点评 • 摘要号 8006

少见基因突变的药物进展

来自美国纽约 Roswell Park 癌症研究所的 Alex A. Adjei 教授介绍,BRAF 突变常见于黑色素瘤患者,在约 2% 的肺癌(多为腺癌)患者中也存在 BRAF 突变。对于肺癌而言,BRAF 突变是一种少见驱动基因突变。其中,V600E 是 NSCLC 中最常见的 BRAF 突变类型——I ~ III_A 期 BRAF 突变率患者中为 41%,III_B ~ IV 期为 71%。而且,BRAF 突变在肺癌中还有预后预测的价值。

在去年的 ESMO 年会上,dabrafenib 单药报告了其应用于 BRAF^{V600E} 突变 NSCLC ≥ 2 线治疗的相关研究数据:总有效率(ORR)为 32%。此次在 ASCO

年会上报告的 dabrafenib+trametinib 治疗 BRAF^{V600E} 突变 NSCLC 的研究(24 例)提示,ORR 提高了 1 倍,达到 63%。

可见,我们正在解决基因组学中的首要挑战,即针对那些表达特定突变的小部分人群,开发针对 TKI 耐药的药物等。

但是,毕竟被发现的驱动基因数量仍然有限,即便是对于 BRAF 突变,现在 dabrafenib+trametinib 的探索也仅仅是针对 V600E 突变,这种联合治疗是否对所有 BRAF 突变的 NSCLC 有效尚不得而知。下一步,我们应该着手解决那些没有活性突变的野生型肺癌患者的治疗了。

■ 中国专家点评 • 摘要号 8006

肺癌精准医学“后有来者”

广东省人民医院 广东省医学科学院 广东省肺癌研究所 杨裕记

尽管 BRAF、RET、ALK 和 c-MET 这些驱动基因在 NSCLC 中的发生率远不如 EGFR 突变率那么高,且针对这些靶点的精准靶向治疗大都为单组的 II 期研究,但客观疗效显著,疾病控制率佳,中位无疾病生存(DFS)期较佳,药物安全性和患者耐受性较佳,与历史上传统化疗相比,具有明显的优势。所以,对于这些少见的特殊驱动基因阳性患者,精准治疗产生了巨大的作用,从而根本上改变了这些患者的临床实践。

一方面,精准靶向治疗耐药后,必须确定精准的耐药分子机制,从而选择下一个精准靶向药物来克服具体的获得性耐药,如克唑替尼治疗 ALK 阳性 NSCLC 耐药后又出现了 ALK 基因突变,这时候 alectinib 克服 ALK 基因突变的耐药的有效率超过 50%,体现了精准医学的理念。另一方面,alectinib 同时对初治 ALK 阳性 NSCLC 也可能是有效的,但一线 alectinib 治疗同样面临第三代 EGFR TKI 的问题,应谨慎和明智对待。

胸部肿瘤·其他

■外国专家点评·摘要号 7506

III期 NSCLC:新旧方案之对比

摘要号 7506

局部晚期非鳞 NSCLC: 培美曲塞 (Pem) + 顺铂 (Cis) 联合同步胸部放疗 (TRT) 未显示生存获益

此项 III 期 PROCLAIM 试验的最终总生存 (OS) 结果公布, 555 例不可切除非鳞非小细胞肺癌 (nsNSCLC) 患者随机接受了 Pem + Cis 联合同步 TRT 继之以 Pem 巩固治疗或者依托泊苷 (Eto) + Cis 联合同步 TRT 继之细胞毒化疗 (Cis + Eto 或 Cis + 长春瑞滨或紫杉醇 + 卡铂) 进行巩固治疗。结果显示, Pem + Cis 组患者的中位 OS (主要终点) 相对 Eto + Cis 组并未改善 (中位 OS 分别为 26.8 和 25.0 个月, $P=0.831$), 次要终点中位无进展生存 (PFS)、客观有效率 (ORR) 也无显著性差异; 但安全性优于 Eto + Cis 组, 可能相关的 3~4 级毒性反应发生率为 64.0% 对 76.8% ($P=0.001$), 可能相关的 3~4 级 (发热性) 中性粒细胞减少发生率为 24.4% 对 44.5% ($P=0.001$), 3~4 级肺炎/肺浸润和食管炎发生率分别为 1.8% 对 2.6% 以及 15.5% 对 20.6%。

美国 Pittsburgh 大学的 Mark A. Socinski 教授在现场点评中表示, 对于不可切除的 III 期 NSCLC, 放化疗治疗是十年前就已建立的标准, 且同步放化疗优于序贯化、放疗, 但最佳的化疗方案/策略仍不明确。

在过去的十年中, 对于不可切除的 III 期 NSCLC, 相关的 III 期研究也提出并探讨了许多问题, 包括诱导治疗的作用、巩固治疗的作用、放疗剂量以及“旧”方案与“新”方案的孰优孰劣等。而 PROCLAIM 研究便是一项对比“旧”方案与“新”方案的研究。

Socinski 教授称, PROCLAIM 研究中对对照组是一个已被接受的标准, 研究

结果显示了 Pem + Cis 联合放疗然后 Pem 巩固治疗的方案是可行的, 并且 3~5 级不良反应发生率更低, 与 EP (依托泊苷 + 顺铂) 联合放疗相比, (发热性) 中性粒细胞减少发生率减少。研究的不足之处包括没有分子信息, 与联合放疗相比, Pem + Cis 联合放疗组的黏膜炎和肺炎发生率 (多为 1~2 级) 增加, 费用大大增加而且并没有改善 OS 和 PFS 等。

最后, Socinski 教授提出他认为值得考虑的问题, 如, 单药 Pem 4 个周期的巩固治疗是否必要、Pem 巩固治疗与肺炎之间有这样的关系以及该方案是否会适用于 NSCLC 一些特定的亚组人群 (如 ALK 阳性患者) 等等。

■中国专家点评·摘要号 7506

局部晚期不可切除 NSCLC: EP 化疗联合同步胸部放疗的标准方案地位未被撼动

中国人民解放军第 307 医院 刘晓晴

局部晚期不可切除 NSCLC 的标准治疗是放化疗综合治疗, 对于能够耐受同步放化疗的患者, 标准方案应该是同步放化疗, 巩固化疗的作用还存在争议。近年随着新型化疗药物的应用, 许多研究比较了新型药物与标准 EP (依托泊苷 + 顺铂) 疗效的差异, 但迄今为止还没有发现疗效超过 EP 与放疗同步应用的药物。

今年 ASCO 年会 PROCLAIM 研究旨

在确定 Pem-顺铂 (Cis) 与 TRT 同步治疗后巩固 Pem 治疗与常用方案放化疗后选择性巩固治疗相比是否有生存获益, 研究结果显示 OS 未达到统计学显著性差异, 但 Pem-Cis 有延长 PFS 的趋势。另外在总体治疗阶段, Pem-Cis 组安全性较好, 显著降低药物相关 3~4 级不良事件发生率, 包括中性粒细胞减少。但此项研究选择方案为 Pem-Cis, 所以仅针对 nsNSCLC, 且在生存未得到改善的前



刘晓晴

摘要号 7507

淋巴结阳性可切除 NSCLC: 基于 BRCA1 选择辅助化疗方案未显示生存获益

在此项来自西班牙肺癌组的Ⅲ期多中心研究中,500例淋巴结阳性的可切除非小细胞肺癌(NSCLC)患者在术后按照1:3比例被随机分入顺铂(Cis)-多西他赛(Doc)对照组或试验组。研究者对进入试验组的患者依据BRCA1表达水平实施治疗(低:Cis-吉西他滨;中:Cis-Doc;高:仅Doc)。结果显示,截至2013年3月15日,试验组和对照组患者均未达到中位生存,并且总生存(OS)和无疾病生存(DFS)均无显著性差异。在BRCA1高水平对照组患者中,Cis-Doc优于仅Doc治疗患者。

提下,治疗持续时间延长,花费较高,值得从药效经济学方面进行考虑。再者,Pem巩固治疗4个周期是否必要、与肺炎发生率增加有无相关等这些问题应该被重视。

总之,从这项研究的结果来看,目前EP化疗联合同步胸部放疗仍是标准方案,其地位不可撼动。巩固治疗的意义和价值以及可行方案还需要进一步的探索研究。

■外国专家点评·摘要号 7507

BRCA1 能作为 NSCLC 辅助化疗的生物标志物吗?

美国匹兹堡大学的 Mark A. Socinski 教授在现场点评称,对于早期 NSCLC,辅助化疗已被认为对淋巴结阳性的患者是一种标准治疗方案,而对于淋巴结阴性的患者还存在争议;以顺铂为基础的治疗被认为是标准化疗方案,大多数有证据支持的方案为顺铂/长春瑞滨。Socinski 教授表示,还没有研究对早期 NSCLC 的辅助化疗方案进行对比,也没有明确的预示“化疗敏感”的生物标志物来指导化疗方案的选择。既往

研究提示了BRCA1对于顺铂治疗反应有预测作用,但结果并不一致。近期的一项荟萃分析显示,低BRCA1表达的患者接受顺铂化疗的总有效率及总生存均较好。

Socinski 教授认为,在这项小样本的4组对照的研究中,BRCA1似乎不是一个有力的生物标志物。该研究也给予了我们启示提出以下假设,不同的以顺铂为基础的化疗方案或许在不同的亚组中有不同的效果。

■中国专家点评·摘要号 7507

NSCLC: 个体化化疗前景仍不明

中国人民解放军第307医院 刘晓晴

近年在分子靶向个体化治疗浪潮的推动下,化疗相关的研究也正在如火如荼地进行。既往的多项研究显示,BRCA1、ERCC1、XPD、XRCC1、

XRCC3等可能是化疗敏感性预测或生存预后指标。但终因各研究的设计方法、研究目标有异;选择的生物标志物检测方法不同,各中心的检测结果判

摘要号 7500

贝伐珠单抗联合标准化疗显著改善恶性胸膜间皮瘤 OS

在此项法国多中心随机Ⅲ期研究中,448例恶性胸膜间皮瘤(MPM)患者按照1:1比例随机接受培美曲塞+顺铂联合(试验组)或不联合(对照组)贝伐珠单抗治疗。结果显示,试验组较对照组的总生存(OS)期显著改善(中位18.8个月对16.1个月, $P=0.012$),中位PFS为9.6个月对7.5个月, $P=0.0001$)。两组患者的3~4级血液系统毒性反应无显著差异。

断标准不一;再加之各研究涉及和观察的分子标志物反映肿瘤本质不同等诸多因素影响结果,让我们在众多可能不符或互为矛盾的结论中缺乏信心,或无所适从。而2013年ASCO两项关于化疗分子标志物前瞻性研究的阴性结果让该领域再蒙阴影。

为了进一步证实或明确BRCA1表达水平在指导早期NSCLC术后个体化辅助化疗中的作用,SCAT研究根据BRCA-1表达水平进行了试验组和对照组的随机Ⅲ期研究。初步结果显示,根据BRCA1水平个体化辅助化疗不改善淋巴结阳性已切除NSCLC的OS,但对于BRCA1高水平患者,多西他赛单药非劣效于顺铂/多西他赛,对

于BRCA1低水平患者,非紫杉类顺铂/吉西他滨方案优于顺铂/多西他赛,由于中位生存尚未得到,需要长期随访以验证目前的数据。该研究采用逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)检测BRCA1,是否能有效定量BRCA1功能?试验组3组患者影响预后的因素不平衡,以及不同化疗方案的生物学作用不同,使得不同治疗方案患者的依从性有差异,这些试验设计不足可能对研究结果产生影响。

总之,该研究说明BRCA1并不是一个有效的预测疗效生物标志物。所以无论早晚期NSCLC,目前个体化化疗前景仍渺茫,探索化疗相关生物标志物研究之路荆棘载途、任重道远!

■外国专家点评·摘要号 7500

恶性胸膜间皮瘤的治疗新方向

澳大利亚查尔斯·盖尔德纳爵士医院的Anna K. Nowak博士在现场点评中表示,既往研究显示,VEGF-A、VEGF-C、VEGFR在所有的MPM中高表达,VEGF可能是MPM的一种自分泌生长因子;有研究提示组织中VEGF高表达可能是与MPM预后不良相关的一种独立预后因子,也有研究提示血清和(或)胸膜液中高水平VEGF预示MPM预后不良。尽管VEGF在MPM中高表达,但多数研究显示单用抗血管生成药物的客观有效率不到10%。

之前已有3项研究是关于贝伐珠单抗联合化疗在MPM中的应用,其中有1项为随机研究,结果非常一致,中位PFS期约为6.9个月,中位OS期约为15个月;但是,在这项随机研究中,也未显示在顺铂和吉西他滨基础上增加贝伐珠单抗带来显著的生存获益。

MAPS是一项随机、开放标签、多中心的Ⅱ/Ⅲ研究,随机分组的设计使其具备检测有临床意义的OS差异,并且分层因素也非常合理。该研究达到了预定的入组目标,所用的化疗方案为当前的标准治疗,更重要的是,不允



卢铀

许交叉至另一组。结果非常令人兴奋,即使是未联合贝伐珠单抗的对照组从一线化疗(顺铂联合培美曲塞)中获得的生存期也长于之前任何一项研究的结果,而且试验组的PFS和OS

都较对照组延长。Nowak博士称,该研究有望改变临床实践,但我们也应注意到增加贝伐珠单抗带来的费用问题,也希望研究者能提供有力的生物标志物数据指导如何选择患者。

■ 中国专家点评 • 摘要号 7500

恶性胸膜间皮瘤:仍有待探索经济、有效的方案

四川大学华西医院 卢铀

今年ASCO上公布的一项有关恶性胸膜间皮瘤(MPM)Ⅲ期临床试验(MAPS研究)结果表明,贝伐珠单抗联合标准化疗(培美曲塞+顺铂)能显著提高MPM的OS。MAPS研究共入组非手术适应证MPM患者共448例。随机按照1:1的比例接受标准化疗或贝伐珠单抗联合标准化疗。在意向性治疗人群中,研究组的中位OS为18.82个月,明显优于对照组的16.07个月($P=0.0127$)。中位PFS也明显获益,分别为9.59个月和7.48个月($P<0.0001$)。除外预后很差的患者,所有亚组分析显示均有利于试验组。作者认为,联合贝伐珠单抗的培美曲塞+顺铂方案治疗MPM,能获得更长的生存而增加的毒性反应是可接受的。

MPM是原发于胸膜、侵袭性高的恶性肿瘤,既往治疗手段和药物疗效十分有限。Kindler等曾进行了首个贝伐珠单抗联合Gem+DDP化疗(吉西他滨+顺铂)治疗MPM的随机研究(J Clin Oncol, 2012),结果显示, Gem+

DDP+贝伐珠单抗的PFS期仅比对照组Gem+DDP延长0.9个月(6.9个月对6.0个月, $P=0.88$);中位OS也仅延长0.9个月(15.6个月对14.7个月, $P=0.91$)。既往研究提示单纯利用抗血管生成药物贝伐珠单抗治疗MPM获益有限,而MPM治疗优效药物培美曲塞是值得与贝伐珠单抗联合应用的。早期Strizzi L等(J Pathol, 2001)研究发现MPM高表达VEGF和VEGFR,这也是MAPS研究设计的重要基础,最终结果验证了试验的假设。

值得注意的是,一方面,放疗依然是非手术MPM患者的有效治疗手段;另一方面,从卫生经济学和我国国情角度考虑,加入贝伐珠单抗后,换来了PFS和MST各延长约2.1个月和2.8个月的益处,而治疗经费不菲。但考虑到针对MPM的化疗药物培美曲塞似乎不可替代,使得晚期MPM治疗陷于较尴尬的境地。这也提示,晚期MPM治疗仍需要制药企业和临床医生进一步开展深入研究。