

■ 泌尿系统肿瘤评论



ASCO 2015 泌尿系统肿瘤进展评述

复旦大学附属肿瘤医院泌尿外科 顾成元 叶定伟

在前列腺癌方面,作为2015年美国临床肿瘤学会年会(ASCO 2015)的4项重点研究之一,STAMPEDE研究者报告了去势联合多西他赛化疗可使新诊断未接受内分泌治疗的转移性前列腺癌患者总体生存获益,这一研究结果再次有力地支持去势联合早期多西他赛化疗能够显著改善晚期前列腺癌生存。ASCO 2014公布的E3805-CHAARTED研究已经通过对790例转移性前列腺癌患者的研究表明,去势加早期化疗可使激素敏感性前列腺癌患者生存延长13.6个月,高肿瘤负荷的前列腺癌患者的生存获益则更多;2014年美国国立综合癌症网络(NCCN)前列腺癌指南基于此,已将去势治疗联合多西他赛化疗作为I类证据推荐用于高瘤负荷晚期前列腺癌的一线治疗。但法国GETUG-15研究则未能显示联合早期化疗具有生存优势。晚期前列腺癌早期联合化疗的观念在泌尿肿瘤界引起了一定的争议。与这两项研究相比,STAMPEDE研究样本量更大(第1阶段2962例),中位随访时间更长(42个月)。毒副反应方面,3~5级毒性反应在去势组发生率31%、去势联合多西他赛组50%、去势联合唑来膦酸组32%、去势联合多西他赛+唑来膦酸组52%,因毒副反应中断治疗少见。STAMPEDE研究结果的公布将为早期化疗在转移性前列腺癌治疗中的地位添上一枚重重的砝码。

值得注意的是,所有入组的转移性前列腺癌患者均为初诊转移且激素敏感的晚期前列腺癌患者,并不包含那些接受一线内分泌治疗后进展出现转移的患者。考虑到临床试验入组的患者通常一般情况较好,或许对于

年轻、Gleason评分高、腺癌伴有神经内分泌分化、合并内脏有转移者有选择地推荐内分泌治疗联合化疗不失为明智之举。国内前列腺癌初诊时转移患者居多、肿瘤负荷较大,如果能在早期联合化疗,可能改善这部分晚期前列腺癌患者的预后。

此外,以PD-1以及PD-L1为代表的肿瘤免疫治疗为晚期尿路上皮癌的治疗带来新的希望。Atezolizumab(MP-DL3280A)是一种PD-L1单抗,在atezolizumab的Ia期研究中,高表达PD-L1的既往化疗失败膀胱癌患者总体缓解率为50%,1年总生存(OS)率为57%。而低表达组总体缓解率17%,1年OS率38%。另一项PD-1单抗pembrolizumab的Ib研究结果显示,在29例可进行疗效评价的患者中,总体客观有效率为27.6%,其中完全缓解率为10.3%,近64%的患者肿瘤靶病灶出现过缩小,患者对治疗的耐受性良好,85%的患者没有或仅有1~2级不良事件。这两项研究的数据显示肿瘤免疫治疗的疗效优于目前晚期尿路上皮癌的二线治疗,为其提供了更多的选择可能。当然,这些研究结果都有待于进一步大样本临床试验来确认。

在肾癌方面,作为迄今为止最大的转移性非透明细胞肾癌一线治疗的II期随机对照研究,ASPEN研究结果表明,一线治疗中舒尼替尼较依维莫司可显著改善患者的中位无进展生存,但高危及嫌色细胞癌患者可从依维莫司治疗中得到生存益处。该研究对于转移性非透明细胞肾癌患者靶向药物的选择具有指导意义,对于低危和中危患者,一线治疗应优先选择舒尼替尼,但对于高危及嫌色细胞癌患者,一线选择应选择依维莫司。

泌尿系统肿瘤

摘要号 5001

未经激素治疗的晚期前列腺癌:早期联合化疗再添重磅证据

STAMPEDE是一项首次采用分阶段多组设计的随机对照试验来评估标准去势治疗(ADT)联合其他手段治疗高危局限性以及转移性前列腺癌的生存获益。本次ASCO年会报告的是ADT联合多西他赛化疗和(或)唑来膦酸治疗的生存分析。2962例患者按照2:1:1:1随机接受标准ADT、ADT联合多西他赛化疗、ADT联合唑来膦酸、ADT联合多西他赛+唑来膦酸治疗。所有ADT均超过3年。研究的主要终点为总生存(OS)。结果显示,中位随访42个月,ADT联合多西他赛化疗显著改善了24%的中位生存(77个月对67个月)和38%的无失败生存(FFS)[风险比(HR) 0.62],而ADT基础上联合唑来膦酸未能显著提高患者生存。

■ 外国专家点评·摘要号 5001、LBA 5002

前列腺癌临床研究设计和化疗

纠正旧错误时别出现新错误

加拿大多伦多大学Ian F Tannock教授在现场围绕前列腺癌化疗、临床研究设计及如何将临床研究结果用于临床实践等3个方面进行了点评。

化疗在未经激素治疗前列腺癌中的作用

2013年公布的法国随机、开放标签Ⅲ期研究GETUG-15显示,ADT+多西他赛对ADT无生存获益;而2014年公布的针对前列腺癌广泛期患者的美国E3805-CHAARTED研究中期分析结果显示,随访29个月,ADT+多西他赛组与ADT组中位OS差异显著(57.6个月对44.0个月),本次大会上STAMPEDE研究首个生存结果的公布则打破了这个僵局。

Tannock教授通过对比这3个研究中所纳入男性患者的相似之处揭示了这些研究所代表的人群。3个研究中患者的中位年龄相近(63~65岁),GETUG-15和E3805-CHAARTED患者诊断时的转移率相近(分别为71%、75%)、高危患者比例均超过50%(分别为52%、65%);Tannock教授称通过与STAMPEDE研究者的沟通,得知大部分患者在诊断时都有转移,尽管高危患者比例未知,但通过大部分诊断时就有转移推测高危患者也不少。因此,Tannock教授认为,这些研究中的研究对象不能代表进展缓慢(确诊几年后才发生转移)的患者(不论接受/不

接受局部治疗);而对于高危转移性前列腺癌(特别是确诊时或确诊后很快出现转移的患者),Tannock教授推荐给予化疗,应该在ADT治疗基础上增加多西他赛6周期治疗。

高危局限性前列腺癌(M0)放疗后化疗的作用

Tannock教授对RTOG 0521研究中对对照组(未联合化疗组)与化疗组的死因进行了对比分析,他认为结果有些“奇怪”:对照组(未联合化疗组)比化疗组多出16例死亡病例,但在前列腺癌死因上只比化疗组多出7例;多西他赛化疗组由于毒性或未知原因较对照组多出6例死亡,死于其他原因或第二原发癌的病例较对照组减少,多西他赛这种减少其他原因或第二原发癌死亡的效果看起来似乎更可能是统计学造成的假象。

考虑到当前的相关研究中只有RTOG-0521报告了OS差异(93%对89%,单侧 $P=0.04$),那么该研究的结果是否足以推荐多西他赛+ADT用于M0期患者放疗后呢?为了回答此问题,Tannock教授接下来又提出了一个新的问题——如何看待无疾病生存(DFS)[或无复发生存(RFS)或FFS]作为终点的重要性?他回答,当一种积极治疗方案(多西他赛)增加到其他治疗(放疗+ADT)时,将会被预期能改善DFS,但是,DFS改善并不一定能带来



何志嵩

生存的获益,例如,那些未接受多西他赛治疗的患者在第1次复发后生存时间可能更长。由此,不得不考虑的一个问题是,局限性的M0期前列腺患者,如果(增加化疗)对OS没有影响,那么推迟化疗也就意味着毒性反应发生推迟,而这是一个首选的策略。因此,Tannock教授推荐,在当前2015年,接受放疗局部治疗的M0患者不应该在ADT基础上增加化疗,但他也指出,该观点有可能随着GETUG-12、STAMPEDE以及RTOG-0521研究以后更长期的随访结果的公布而发生改变。

研究设计

Tannock教授对于RTOG-0521将OS的风险比(HR)目标定为0.49(风险降低51%)提出了质疑,通过回顾文献,他表示,至今没有一项关于前列腺癌的Ⅲ期研究显示年度全因死亡率下降超过50%,所以他认为该研究中的

HR目标不可能达到。

对于STAMPEDE研究设计,他称赞确实具有创新性,包括分阶段、多组对照,不断加入新治疗策略作为对照组,及时终止无效组,样本量大使得亚组分析也能具有统计学意义,从Ⅱ期研究平滑过渡到Ⅲ期研究,研究终点也相应地由Ⅱ期研究的早期终点[如前列腺特异性抗原(PSA)应答]转变为Ⅲ期研究的患者获益终点(如OS)。

小结

最后,Tannock教授对于其演讲题目“correcting old mistakes, not making new ones”进行了如下阐述,①不要过于强调单个研究的结果,而是在改变临床实践前必须能重复重要结果;②不要将研究结果用于不被研究对象所代表的患者中;③在将临床研究结果用于常规实践时,我们应该提前想到,患者获益会减少而治疗毒性会增加。

■中国专家点评·摘要号5001

mCRPC早期联合化疗之争

北京大学第一医院泌尿外科 何志嵩

多西他赛联合泼尼松龙的方案在各大前列腺癌临床指南中都被推荐为有症状的转移性去势抵抗性前列腺癌(mCRPC)的治疗选择,而是否可以在患者体质状态良好时早期给予化疗则一直是人们关注的问题。

在ASCO 2014上公布的E3805-CHAARTED(以下简称E3805)研究结果显示,相较于单纯ADT,ADT联合6周期多西他赛化疗可以显著延

长对激素敏感的转移性前列腺癌患者OS期(57.6个月对40.0个月,HR 0.61);并且在该研究中此疾病阶段的患者对化疗有良好的耐受,87%的患者完成了计划中的全部6周期化疗。然而,E3805的结果受到2013年2月发表在《柳叶刀·肿瘤学》(Lancet Oncol)杂志上的一项设计相似的研究GETUG15的挑战。该研究结果表明,ADT联合9周期多西他赛化疗组患者的OS期并

摘要号 LBA5002

首个证实辅助化疗对高危局限性前列腺癌有效的研究

RTOG 0521 研究旨在评估在标准治疗(激素+放疗)基础上附加多西他赛+泼尼松化疗可否改善高危局限性前列腺癌患者生存,562例患者接受中位随访5.5年,标准治疗组和标准治疗+化疗组的4年总生存(OS)率分别为89%和93%(单边 $P=0.03$, $HR=0.68$),5年无疾病生存(DFS)率分别为66%和73%(双边 $P=0.05$, $HR=0.76$),死亡病例分别为52例和36例。标准治疗组发生1例5级不良反应(可能与治疗相关),而标准治疗+化疗组有2例可能与治疗相关的5级不良反应。

研究者称,这是首个证实在此类患者中化疗可能带来生存获益,还需要进一步随访以明确标准治疗方案上增加化疗的长期获益。

未显著优于单纯ADT组(58.9个月对54.2个月; $HR\ 1.01$)。

E3805研究纳入了更多的高危患者被认为是造成这两项研究结果差异的主要原因,但在2015年美国临床肿瘤学会泌尿生殖系统肿瘤论坛(ASCO-GU)上,GETUG15研究者将研究中完全符合E3805入组标准的患者单独进行分析,结论仍然不支持对激素敏感转移性前列腺癌患者早期进行多西他赛化疗。

实际上,在本次会议上公布的仅是从2005年开始、现已入组6500例患

者的STAMPEDE研究的一部分。此次发表的STAMPEDE研究结果使得上述争议的天平倾向于支持早期进行化疗一侧,证实ADT联合多西他赛化疗较单纯ADT可以显著延长OS期($P=0.003$)。该研究入组患者更多(2962例)、进入随机的患者临床分期更早、治疗方式更复杂(激素标准治疗、多西他赛化疗、双膦酸盐治疗、鼓励非转移患者进行放疗)、分组更多。当然结果也非常清晰,即ADT联合多西他赛化疗可以显著延长患者的OS。

■中国专家点评·摘要号 LBA 5002

多西他赛化疗或使局限型高危前列腺癌患者获得生存益处

复旦大学附属肿瘤医院 戴波

临床局限型高危前列腺癌采用单纯手术或放射治疗后有较高的复发和转移比例,因此需要综合应用手术、放疗和内分泌治疗等多种治疗手段。以往,由欧洲癌症研究治疗组织(EORTC)牵头开展的一系列研究已经证实,放疗联合内分泌治疗对比单用放疗可以使局限型高危前列腺癌患者获得生存获益,且放疗联合长期(3年)内分泌治疗的疗效要优于放疗联合短期(6个月)内分泌治疗的疗效。但长期以来,局限型高危前列腺癌患者是否可以得益于全身化疗一直没有循证医学证据的支持。

本次年会报道的LBA 5002研究发

现外放疗联合长期内分泌治疗再辅以6个周期的多西他赛化疗可以进一步提高局限型高危前列腺癌患者的长期疗效。LBA 5002研究显示,接受外放疗+内分泌治疗+多西他赛化疗患者的4年总生存率为93%,明显高于仅接受外放疗+内分泌治疗患者的89%,而且接受多西他赛化疗的患者其毒副作用并无明显上升。LBA 5002研究的结果说明部分局限型高危前列腺癌患者体内确实存在对内分泌治疗抵抗的肿瘤细胞,需要通过多西他赛化疗才能将这些肿瘤细胞杀灭,使患者获得生存获益。

十多年前的TAX327研究确立了



戴波

摘要号 4505

拉帕替尼维持治疗未改善晚期 TCC 患者转归

此项随机、双盲 II/III 期研究显示,在 HER1 或 HER2 阳性移行细胞癌(TCC)患者中,与安慰剂(P)相比,一线化疗后拉帕替尼(L)维持治疗未能改善转归。完成一线化疗后实现临床获益的 232 例 HER1/HER2 阳性晚期/转移性 TCC 患者随机接受 L 或 P 维持治疗。结果显示,L 组和 P 组的无进展生存(PFS)期为 4.6 个月对 5.3 个月($P=0.77$),总生存(OS)期为 12.6 个月对 11.9 个月($P=0.89$),3~4 级不良反应发生率为 24.3% 对 15.5%($P=0.09$)。亚组分析显示,HER1/HER2 (++)、HER1 阳性和 HER2 阳性患者均未从拉帕替尼治疗中实现 PFS 或 OS 显著获益。

多西他赛化疗治疗转移性、去势抵抗性前列腺癌的地位。去年 ASCO 上报道的 E3805-CHAARTED 研究发现多西他赛化疗联合内分泌治疗可以延长

转移性、激素敏感性前列腺癌患者的生存时间。本次报道的 LBA 5002 研究则为多西他赛化疗用于治疗临床局限性高危前列腺癌提供了有力的支持。

■ 外国专家点评·摘要号 4505

在膀胱癌患者中寻找铂以外的方案

英国华威大学的 Maria De Santis 在现场点评中提到,从 LaMB 研究中我们得知,这是在 HER1/HER2 表达丰富的转移性 TCC 患者中开展的首个随机安慰剂对照研究,研究结果为阴性,不论 HER1/HER2 表达水平如何,原发肿瘤组织中的 HER1/HER2 状态不能预测拉帕替尼治疗的预后和疗效。

针对该研究的阴性结果,Santis 先考虑的问题是,在治疗中,如何最好地靶向靶点?靶向 HER2 的药物通常与化疗同时使用,然后进行维持治疗,在乳腺癌和胃癌中便是如此应用。由此带来的一个问题是,如果靶向的是驱动靶点,那么为何不立刻使用?其次考虑的问题是生物标志物及使用的检测方法,HER1/HER2 与疾病进展的关系也未被确定,而且通过免疫组

化(IHC)和荧光原位杂交(FISH)技术检测的 HER2 在原发组织和转移灶中存在差异。

Santis 回顾了尿路上皮癌中 HER1/HER2 的历史,既往发表的多项研究显示 HER1/HER2 过表达作为预后和预测标志物还存在争议,首个关于拉帕替尼在 HER2 扩增患者中的“伞形研究(umbrella trial)”结果令人失望,当前还缺乏拉帕替尼在此类群体中的临床数据,因此,开展前瞻性的研究是必须的。

最后,Santis 将其点评总结为,还需要更好地探索可作为靶点的变异,原发肿瘤组织的变异可能不能完全代表转移灶中的变异。她推测,在尿路上皮癌中,可能只有 HER2 变异才是真正的作用点。

■ 中国专家点评·摘要号 4505

一线化疗失败的转移性膀胱尿路上皮癌患者未能得益于拉帕替尼的治疗

复旦大学附属肿瘤医院 戴波

长期以来,转移性膀胱尿路上皮癌在以顺铂为基础药物的一线化疗失

败后缺乏有效的治疗策略。紫杉醇、长春氟宁、奥沙利铂、白蛋白包裹紫杉



周芳坚

摘要号 5006

短期激素治疗联合放疗可改善前列腺癌根治术后生化复发患者预后

GETUG-AFU 16研究共纳入743例根治性前列腺切除术(RP)之后出现生化复发(BR)的前列腺癌患者,并随机给予单纯RT或RT+HT治疗,中位随访63.1个月,RT和RT+HT组5年无进展生存率分别为62.1%和79.6% ($P<0.0001$),5年总生存率分别为94.8%和96.2% ($P=0.18$),以疾病进展为死因的患者分别有2.1%和0.8%。RT+HT组的急性毒性反应发生更为频繁,但3级急性毒性反应和后期毒性反应两组并无差异。未观察到毒性反应所致死亡。

醇、帕唑帕尼等药物均被尝试用于二线治疗,但均疗效欠佳。寻找膀胱尿路上皮癌的新的治疗靶点迫在眉睫。

人表皮生长因子受体(HER)中的HER1和HER2在许多肿瘤中存在高表达,它们不仅与肿瘤的发生和进展密切相关,也是潜在的治疗靶点。

以往已有报告,膀胱癌中存在较高比例的HER1或HER2的过表达,且HER1或HER2的过表达与膀胱癌患者的不良预后明显相关。随之而来的问题是:膀胱癌患者是否能够得益于作用于HER1和HER2靶点的药物治

疗呢?

本次年会报告的4505研究发现,一线化疗失败的、且肿瘤组织中存在HER1或HER2过表达的转移性膀胱尿路上皮癌患者不能得益于拉帕替尼(HER1和HER2抑制剂)的治疗。进一步的亚组分析发现,即使HER1或HER2强阳性表达(+++)的患者亦不能得益于拉帕替尼的治疗。

因此,在当前精准医疗的时代背景下,我们需要进一步运用基因组、蛋白质组等组学技术,分析、鉴定、验证出膀胱尿路上皮癌的新治疗靶点。

■中国专家点评·摘要号 5006

前列腺癌根治术后生化复发:放疗联合短期内分泌治疗优于单纯放疗

中山大学肿瘤防治中心泌尿外科 周芳坚

放疗作为前列腺癌根治术后生化复发的挽救性治疗的效果得到临床观察的肯定,通常放疗后不能控制前列腺特异性抗原(PSA)上升或下降后再升高才考虑应用内分泌治疗,也有生化复发一经诊断就采用长期内分泌治疗。但放疗联合内分泌治疗是否比单纯放疗或单纯内分泌治疗更能让根治术后生化复发的患者临床获益,目前尚不清楚。

GETUG-AFU16研究结果表明,与单纯放疗比较,放疗联合短期内分

泌治疗能改善根治术后生化复发患者的无复发生存。尽管联合治疗的急性毒性反应发生率高于单纯放疗,但并未增加严重(3级或3级以上)毒性反应发生率。5年总生存率改变不大,但10年总生存率如何?这是值得关注的。由于只加用短期(6个月)单纯去势治疗,又不增加严重副作用,却能显著改善根治术后生化复发患者放疗的无疾病进展生存率,故放疗联合短期去势治疗可望成为前列腺癌根治术后生化复发的标准选择。

摘要号 5007

立即 ADT 治疗较延迟 ADT 治疗或更有效改善 PSA 复发前列腺癌患者的 OS

此项随机、前瞻性Ⅲ期临床试验旨在评估与延迟去势治疗(ADT)方案(A组)相比,立即ADT治疗(B组)能否改善根治性治疗后生化复发的前列腺癌患者或在诊断时不适合根治性治疗又无症状患者的总生存(OS)。293例前列腺癌患者随机接受进入A组和B组。结果显示,在A组,34%的患者入组后2年内开始ADT治疗、49%的患者在入组后4年才开始或还未开始治疗。B组总(OS)显著好于A组,A、B组的6年生存率分别为79%和86%。B组相对A组的全因死亡风险比(HR)为0.54,B组的前列腺癌死亡风险降低,但无统计学差异。B组的局部和远处疾病进展显著减少。

结论为,与延迟治疗相比,立即ADT治疗组OS和至临床进展时间显著改善。



■中国专家点评·摘要号 5007

早期去势治疗可改善前列腺癌根治性治疗后 PSA 复发患者总生存

中山大学肿瘤防治中心 泌尿外科 周芳坚

对前列腺癌根治性治疗(包括根治术和根治性放疗)后出现PSA复发的患者是立即给予去势治疗还是延期给予去势治疗,备受争议。

Ⅲ期随机对照研究TROC 03.06和VCOG PR 01-03的结果表明,立即给予去势治疗可改善前列腺根治性治疗后PSA复发患者总生存、并明显降低死亡风险明显。

但是,该研究入组的患者中除根治性治疗后PSA复发的患者外,初诊无症状的不适合根治性治疗的前列腺

癌患者也被纳入该研究,而且比例不清楚。此外延迟治疗没有统一的标准,例如,在延迟治疗组中,只有34%的患者在入组后2年内接受去势治疗,将近半数患者在入组后4年内还未接受去势治疗,而且不清楚入组4年内未接受去势治疗这部分患者生存情况如何。

因此尽管该研究结论很明确,即立即去势治疗可明显改善前列腺癌根治性治疗患者生存,但实际上该研究存在不少质疑之处。