

(上接第22版)

厄洛替尼用于治疗老年 NSCLC 患者

研究者筛选了 2008—2012 年被诊断为 NSCLC 的 1221 例患者的病历记录，以寻找 ≥ 75 岁患者及其人口统计学、临床数据和治疗具体情况。在被筛选患者中，233 例接受厄洛替尼治疗（无论作为几线治疗）；53 例（23%）≥ 75 岁，中位年龄为 79 岁。关于 NSCLC 亚型，31 例为腺癌，8 例为鳞状细胞癌，9 例为非鳞状细胞癌，5 例为其他类型。多数患者有并存疾病，46 例并存 ≥ 2 种疾病，4 例并存 1 种疾病。8 例患者接受 EGFR 突变检测：5 例为阴性，3 例为阳性。8 例体能状况好（ECOG 0~1），45 例体能状况差（ECOG 2~3）。8 例接受厄洛替尼 100 mg，45 例接受厄洛替尼 150 mg，但 12 例需减少剂量。46 例患者病历记录有完全随访数据。平均疗程为 79 d。17 例（37%）疾病得到控制。至进展时间（TTP）为 157 d，而 22 例的最佳应答为疾病进展（PD），其 TTP 仅为 49 d。7 例患者因不良反应停止治疗而无法被评估。所有 EGFR 阳性患者疾病均得到控制（2 例 PR，1 例 SD）。不良反应包括皮疹（29 例）、腹泻（17 例），其中 12 例因此中断治疗。肌酐清除异常患者（13 例）更易因不良反应中断治疗。



张力建教授在大会现场

北京大学肿瘤医院张力建教授表示，与较年轻患者相似，老年 NSCLC 患者或可从参与临床试验中获益。在有并存疾病的老年 NSCLC 患者中，尤其是携带 EGFR 突变时，厄洛替尼是一种有价值的治疗。在既往心血管病得到控制且体能状况良好的老年 NSCLC 患者中，应用贝伐珠单抗治疗或安全有效。

【小细胞肺癌】

复发难治性小细胞肺癌

紫杉醇联合贝伐珠单抗挽救治疗或可行、有效

希腊雅典空军总医院 Giannis Mountzios 报告的研究显示，对于曾接受多重治疗的晚期、化疗耐药的小细胞肺癌（SCLC）患者，紫杉醇 + 贝伐珠单抗联合治疗可行、有效。（摘要号 68P）复发、化疗耐药 SCLC 患者的治疗选择非常有限。在 SCLC 二线治疗中紫杉醇已显示单药活性，而且其疾病发病中血管生成似乎起重要作用，因此进行这项试验，以评估紫杉醇 + 贝伐珠单抗联合治疗对复发、化疗耐药患者的疗效和耐受性。患者入组标准包括：ECOG PS 评分为 0~2 分，完成一线 SCLC 化疗后 3 个月内出现复发。患者

接受紫杉醇（90 mg/m²，d1、8、15）与贝伐珠单抗（10 mg/kg，d1、15），28 d 为一个治疗周期。共入组 30 例患者，中位年龄为 64 岁。2 例 ECOG PS 评分为 0，25 例为 1，3 例为 2。入组时，63.3% 患者曾接受过至少 2 线治疗，56.7% 曾接受放疗，30% 有脑转移。结果显示，总体客观缓解率为 20%，疾病控制率为 36.7%。中位缓解持续时间为 2.5 个月，中位 PFS 为 2.7 个月，中位 OS 为 6.3 个月。3~4 级不良反应仅限于中性粒细胞减少、腹泻和乏力。研究者认为，紫杉醇联合贝伐珠单抗治疗晚期 SCLC 可行、有效，值得进一步评估。

【间皮瘤】

恶性胸膜间皮瘤：PD-L1 表达与生存相关
免疫治疗对间皮瘤有效？

作用于程序性细胞死亡通路的免疫治疗药物，在肺癌中取得令人兴奋的结果，基于此，间皮瘤患者或有望从这些试验性药物获益。美国梅奥诊所 Aaron Mansfield 报告的一项研究结果激起了人们的期望。（摘要号 127O）该项回顾性分析纳入 106 例恶性胸膜间皮瘤患者，通过免疫组化（IHC）检测患者组织样本程序性死亡配体 1（PD-L1）表达情况。结果显示，40%（42 例）样本 PD-L1 阳性，几乎所有肉瘤样间皮瘤样本 PD-L1 均为阳性。PD-L1 阳性的患者的生存期较 PD-L1 阴性患者短（5.0 个月与 14.5 个月，P<0.001），在校正年龄、组织学类型、治疗因素后结果仍然相同。

【转化研究】

免疫疗法迎来肺癌治疗新希望

意大利意大利托斯卡纳癌症研究所（Istituto Toscano Tumori）Armida D’Incecco 报告的研究显示，在非小细胞肺癌（NSCLC）患者队列中，PD-L1 表达与 EGFR 基

因突变相关，程序性死亡分子 -1（PD-1）表达与 KRAS 突变相关。该结果支持对抗 PD-1 和抗 PD-1 药物与靶向治疗药物联合进一步研究。（摘要号 38O）

对 PD-L1 和 PD-1 表达的分析

研究队列包括 56 例（44.8%）EGFR 突变、29 例（23.2%）KRAS 突变、10 例（8.0%）ALK 易位、30 例（24.0%）EGFR / KRAS / ALK 野生型（三阴性）患者。在 122 例样本中评估 PD-1 表达，43 例（34.4%）为阳性。PD-1 阳性表达与 KRAS 突变显著相关（P=0.005），未发现与其他生物标志物有关。对 95 例接受吉非

替尼或厄洛替尼治疗的患者进行疗效分析发现，49 例（51.6%）呈阳性 PD-L1 表达，其与 PD-L1 阴性患者相比，缓解率更高（61.2% 与 34.8%，P=0.010），至疾病进展时间显著延长（11.7 个月与 5.7 个月，P<0.0001），总生存期更长（21.9 个月与 12.5 个月，P=0.087）。

PD-L1、PD-1 与 EGFR 突变的关联

在 55 例接受 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂治疗 EGFR 突变患者亚组，PD-L1 阳性患者（70.9%）至疾病进展时间更长（13.0 个月与 8.5 个月，P=0.011）。PD-L1 阳性与阴性患者的 OS 分别为 29.5 个月、21.0 个月，但无显著差异。虽然研究样本小，

但结果是有趣的，其提示 PD-L1 表达与 EGFR 突变，以及 PD-1 表达和 KRAS 突变之间存在关联，这支持进一步研究抗 PD-L1 或抗 PD-1 药物与靶向治疗药物的联合的想法。根据临床和生物学

PD-1 受体是其两个已知配体即 PD-L1 和 PD-L2 的抑制性 T 细胞受体。在这项研究中，研究者在纳入 125 例 NSCLC 患者的队列中评估 PD-L1 和 PD-1 表达。

特性 PD-1 和 PD-L1 表达差异：PD-1 阳性患者通常为男性、吸烟者、组织学类型为腺癌、KRAS 基因突变；而 PD-L1 阳性患者一般是女性、从未 / 曾吸烟者、组织学类型为腺癌、EGFR 突变或 ALK 易位。

研究者说
Mansfield 指出，肉瘤样间皮瘤在间皮瘤中预后最差，通常被认为最具侵袭性。大部分患者病灶广泛，不适合手术。肿瘤组织表达 PD-L1，为 PD-L1 阻断剂治疗这些患者带来了希望，一项相关临床试验正在开展。他还表示，研究使用的 IHC 检测方法是由梅奥诊所开发的，针对 PD-L1 的抗体是由梅奥诊所 Haidong Dong 及同事研发的。他的研究团队使用 5% 作为临界值，也就是说若组织中 5% 的恶性细胞检测 PD-L1 为阳性，肿瘤就被归为 PD-L1 表达阳性。

述评
美国科罗拉多大学丹佛分校 Fred Hirsch 评论说，“抗 PD-L1 治疗能为间皮瘤患者带来新的治疗机会？新的治疗方法当然需要。”然而，他把更多的讨论重点放在了 PD-1 和 PD-L1 检测方法 IHC 上。目前，每家开发这种药物的公司都有自己的 IHC 检测方法，但没有与其他研究者讨论检测细节，事实上，由于竞争原因是不允许相互讨论的。对于用的是什么抗体、临界值是多少并不清楚，导致无法将这些检测结果进行相互比较。Hirsch 认为，除非大家共同合作引入一些相同的标准，不然每家公司根据自己的标准来研发这些药物，将只会变成该领域的一场噩梦。



述评
美国科罗拉多大学丹佛分校 Fred Hirsch 认为，PD-L1/PD-1 免疫组化需要验证。此外，他还介绍了 NSCLC 中 PD-L1 表达和驱动突变“地图”，这一知识源自 2013 年世界肺癌大会上 Kowanetz M 等的报告并对之有所修改。在肺腺癌，免疫细胞浸润约 47% 是 PD-L1。约 70% 的 PD-L1 阳性肿瘤也表达 MET 阳性、KRAS 突变或 EGFR 突变。此外，PD-L1 阳性 NSCLC 也表达其他免疫检查点（immune checkpoint）如 TIM3、LAG-3、B7-H3、B7-H4 和 CTLA-4。Hirsch 总结道，D’Incecco 及同事的研究打开了一个有趣的假设：PD-L1 和 PD-1 表达的肿瘤是两种不同的疾病。

