



“这必将是一场变革临床实践的盛会！”2016年欧洲肿瘤内科学会(ESMO)主席、来自意大利的Fortunato Ciardiello教授毫不掩饰对于会议的期望，本届会议主题为“从关注治疗到全程关爱”，强调肿瘤患者的全程管理，特别是生活质量的提升，通过多方协作，实现以患者为中心，将各种资源相结合。值得一提的是，多项临床研究发表在《新英格兰医学杂志》《柳叶刀·肿瘤》《美国医学会杂志·肿瘤学》等。分别是Ⅲ期黑色素瘤研究EORTC 18071；卵巢癌领域里程碑式的研究ENGOT-OV16/NOVA；晚期非小细胞肺癌(NSCLC)Keynote-024；晚期乳腺癌研究Monaleesa 2等。研究结果必将实现患者的全面获益，意义非凡。



## ESMO 2016 重磅研究点评

# 一场变革临床实践的盛会

▲ 华中科技大学同济医学院附属同济医院肿瘤科 程熠

### EORTC 18071 研究：

#### 伊匹单抗辅助治疗黑色素瘤获明显生存获益

来自法国 Alexander Eggermont 教授公布了研究结果，纳入 951 例 3 期黑色素瘤患者，行完成切除术，之后随机分入试验组（伊匹单抗 10mg/kg，q3w，4 周期，随后每 3 月 1 次直至术后满 3 年）或安慰剂组。主要研究终点为达到无复发生存期

（RFS），随访 5.3 个月。结果显示，RFS 获益转换为生存获益，试验组死亡风险下降 28%（总生存期 HR 0.72，95%CI 0.58~0.88，P=0.001），远处转移风险下降 24%（HR 0.76，95%CI 0.64~0.92，P=0.002）。5 年生存率（OS）试验组为 65%，安慰剂组

为 54%，提高 11%。试验组 3~4 级胃肠道反应为 16%，肝脏不良反应为 11%，内分泌不良反应为 8%。

#### 研究解析——

另一项研究比较伊匹单抗不同剂量对于未接受过 BRAF 或免疫检查点抑制剂治疗的 3~4 级黑色

素瘤患者的疗效。研究分为高剂量组伊匹单抗（10 mg/kg，q3w，4 周期）与低剂量组（3 mg/kg）。结果显示，高、低剂量组中位 OS 为 15.7 个月和 11.5 个月。在高剂量组中不良反应更重，但效果更佳。由此可见，伊匹单抗疗效与剂量相关。

### ENGOT-OV16/NOVA 研究：

#### Niraparib 显著提高铂类敏感的复发性卵巢癌的无进展生存

丹麦哥本哈根大学医院 Mansoor Raza Mirza 教授公布了该Ⅲ期研究结果，研究纳入 553 例对铂类敏感的复发性卵巢癌患者，其中 203 例为 BRCA 突变，350 例无突变。按照 BRCA 突变状态分层，分为试验组和安慰剂组。结果显示，Niraparib

在突变或无突变的患者中均取得效果。在 BRCA 突变者中，试验组与安慰剂组中位 PFS 为 21.0 个月和 5.5 个月。BRCA 无突变者中，两组中位 PFS 为 9.3 个月和 3.9 个月。在 BRCA 无突变，担忧同源重组 DNA 修复缺陷（HRD）中，两组中位 PFS 为 12.9 个月和

3.8 个月。

Niraparib 组有超过 10% 的患者有 3~4 级不良反应。剂量调整后治疗可继续。试验组症状控制更好，生存质量更高。

#### 研究解析——

Niraparib 提高了总体和各层中第二次 PFS 时

间，接受后续第 1 次治疗时间间隔，无化疗时间间隔等。鉴于铂类敏感的复发性卵巢癌占有卵巢癌患者的 70%，而该研究中 Niraparib 延长 PFS 的效果与 BRCA 基因突变状态无关，明显延长的 PFS 表明 PPAR 抑制剂在卵巢癌患者治疗中的重要作用。

### Keynote-024 研究：

#### 帕姆单抗或为晚期非小细胞肺癌一线治疗

德国 Martin Reck 教授公布了这一Ⅲ期临床试验结果，帕姆单抗（Pembrolizumab）显然已成为 PD-L1 高表达进展期肺癌的一线治疗新选择。

高 PD-L1 表达的晚期 NSCLC 占总体晚期 NSCLC 的 27%~30%。研究比较了初诊高 PD-L1 表达（≥ 50% 的肿瘤细胞表达）的晚期 NSCLC 患者帕姆单抗对比标准含铂方案化疗疗效。EGFR 突变或 ALK 转座被排除在外。

该研究纳入 305 例患者，随机分入帕姆单抗组和化疗组。44% 的化疗组患者疾病进展后可进入帕

姆单抗组作为二线治疗。试验组和化疗组 PFS 分别为 10.3 个月与 6.0 个月（HR 0.50，图 1），帕姆单抗提高了 4 个月。OS 也有所提高，帕姆单抗组 6 月生存率为 80%，化疗组为 72%（HR 0.60）。由于 44% 的化疗组患者以帕姆单抗为二线治疗，因此帕姆单

抗所带来的总生存获益实际上更显著。研究表明，帕姆单抗总缓解率高于化疗组（45% 与 28%），缓解时间更长，所有 3/4 级不良反应发生率更低。

#### 研究解析——

《新英格兰医学杂志》

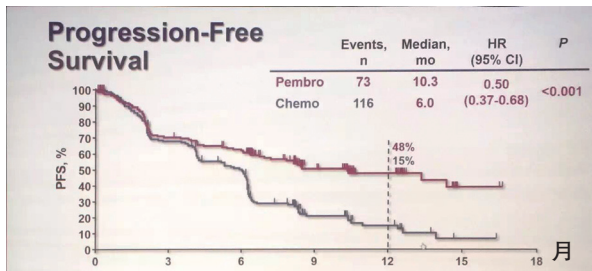


图 1 Keynote-024 研究主要终点

### Monaleesa 2 研究：

#### Ribociclib 联合来曲唑一线治疗 HR<sup>+</sup>HER2<sup>-</sup> 乳腺癌获明显临床获益

主要研究者 Gabriel Hortobagyi 教授介绍，目前 CDK4/6 抑制剂已上市药物有 Palbociclib、Abemaciclib、Ribociclib（LEE011）。前两种药物已经获批，Monaleesa 2 研究的公布，使得 Ribociclib 联合来曲唑一线治疗 HR<sup>+</sup>HER2<sup>-</sup> 晚期或转移性乳腺癌也被 FDA 授予突破性药物资格。

该研究纳入 668 例 HR<sup>+</sup>HER2<sup>-</sup> 乳腺癌患者。患者既往未接受任何系统性治疗，随机分为 Ribociclib+ 来曲唑联合治疗（Ribociclib 600mg/d，3w 休息 1 周，来曲唑 2.5 mg/d，持续用药）或安慰剂+ 来曲唑组治疗。主要终点是 PFS，次要终点包括 OS、ORR、临床获益率（CBR）等。

结果显示，安慰剂+ 来曲唑组患者中位 PFS 为 14.7 个月，Ribociclib+ 来曲唑治疗组中位 PFS

未达到，但 95%CI 不小于 19.3 个月，说明 PFS 至少提高 44%（HR 0.556，P=0.00000329）。Ribociclib+ 来曲唑治疗组客观反应率更高（53% 与 37%，P=0.00028），临床获益率更高（80% 与 72% P=0.02）。

研究表明，两组严重不良反应发生率均低于 5%。但 Ribociclib+ 来曲唑治疗组的常见不良反应发生率更高。OS 终点均未达到。

#### 研究解析——

该研究是继 PALOMA2 后 CDK4/6 抑制剂在 HR+HER<sup>-</sup> 晚期绝经后乳腺癌治疗领域的又一突破，颠覆了过去数十年间 HR<sup>+</sup>HER<sup>-</sup> 晚期绝经后乳腺癌单一内分泌治疗的陈旧模式。CDK4/6 抑制剂联合其他信号通路抑制剂或成为乳腺癌特定亚型治疗的研究热点。

### Checkmate 141 研究：

#### Nivolumab 可缓解复发转移性头颈部肿瘤的症状并维持其功能

研究纳入 361 例铂类耐药的复发头颈部肿瘤患者。分为 Nivolumab 组和标准化疗组（按医生要求使用 MTX，多西他赛或西妥昔单抗）。Nivolumab 能提高 2.5 个月的总生存时间。129 例患者完成基线，用药 9 周和间隔 6 周后的调查问卷。结果显示，Nivolumab 组功能和症状在 9 周和 15 周时得到维持甚至改善，化疗组较差。比较 9 周和 15 周的评分时，Nivolumab 组在绝大多数功能和症状评分显著优于化疗组。

#### 研究解析——

Nivolumab 不仅能带来生存获益，且能维持头颈部肿瘤患者的功能，改善其症状。这可能与其药物不良反应减少有关。免疫治疗向传统的“*No pain, No gain*”的治疗模式提出了挑战。头颈部肿瘤患者通常有很多症状的困扰，如颈部肿块引起的疼痛、进食受限和言语受限。选择不良反应更少的药物有其独特的优势。Nivolumab 仅对 1/3 的晚期头颈部肿瘤患者有益，需有生物标记物帮助辨别这些患者以减少不良反应及不必要的医疗费用。