

ESMO 2016 之胃食管癌研究深度解读

胃食管癌研究可圈可点

▲ 同济大学附属东方医院 李进 复旦大学附属肿瘤医院 朱晓东

GOLD 研究（LBA 25）

Olaparib 可改善胃癌总生存？

该研究为一项国际多中心Ⅲ期研究，旨在评估 PARP 抑制剂 Olaparib 联合紫杉醇在晚期胃癌（MGC）的二线治疗中是否优于紫杉醇单药。

此前Ⅱ期 Study39 研究发现，Olaparib 联合紫杉醇较单药紫杉醇明显提高 MGC 二线治疗的总生存（OS），且在毛细血管扩张性共济失调症突变基因（ATM）阴性者中生存获益更大。因此，在 GOLD 研究中，预设了两个共同

主要研究终点：FAS 集和 ATM 阴性患者中的 OS。

结果显示，FAS 集中，Olaparib 组较安慰剂组有 1.9 个月的 OS 提高（从 6.9 个月到 8.8 个月），但 $P=0.0262$ ，未达统计学差异（各组 $P<0.025$ 才达统计学差异），PFS 和有效率亦仅有优于对照的趋势。在 ATM 阴性亚组人群中，亦未见 OS 优势。Olaparib 联合紫杉醇后有延长生存趋势，但 3 度以上 AE 及 SAE 发生也较对照组更高。

深度解读——

Olaparib 在胃癌研究中的失利让人联想到 MET 单克隆抗体多项研究的失败。Onartuzumab，MET 的单克隆抗体，最初Ⅱ期研究发现，其联合厄洛替尼在 MET 阳性的非小细胞肺癌患者中 OS 远高于阴性患者，随后开展了肺癌的Ⅲ期研究。此后多个公司研发的 MET 单克隆抗体在 MET 阳性的胃癌患者中进行了Ⅲ期研究，结果研究均以失败而告终（包括 MetGASTRIC、RILOMET-1）。这说明Ⅱ期小样本研究尚存局限，即使出现非常好的研究结果也不能盲目乐观。对Ⅲ期临床试验的设计需要认真对待。

GOLD 中见到 Olaparib 在 FAS 人群中 OS 有获益趋势，说明该药存在某些适合的人群，该结果与贝伐珠单抗和 mTOR 抑制剂在胃癌中研究的结果相似。因此，在未来胃癌研究中更应该注重在不同的人群分别开展Ⅲ期临床试验，寻找可能获益的人群。

另外，Olaparib 在卵巢癌姑息治疗中获得的成功，表明不同肿瘤的驱动基因、肿瘤生物学行为不同，可能存在瘤种间疗效的差异。

FAST 研究

IMAB362 治疗胃癌的有效率进一步提升

FAST 研究即 IMAB362（紧密连接蛋白 CLDN18.2 的嵌合性单克隆抗体）联合 EOX 一线治疗 CLDN18.2⁺ 进展期胃、胃食管结合部腺癌的研究，是Ⅱ期多中心试验。

IMAB362 的 800/600 mg 联合化疗组 PFS 从 4.8 个月延长到 7.9 个月，OS 从 8.4 个月延长到 13.2 个月，同今年 ASCO 会议报道的结果一致，有效率从 28% 提高到 43%，比 ASCO 报道的有所提高。IMAB362 的 1000 mg 联合化疗组 PFS 和 OS 分别为 7.1 个月和 9.7 个月，同单纯化疗比也都达到了显著性差异，但显然提高 IMAB362 的剂量并没有带来更好的疗效。

研究亮点——

第一，ToGA 研究中，曲妥珠单抗也仅将 OS 从 11.1 个月提高到 13.8 个月，PFS 从 5.5 个月提高到 6.7 个月，而 FAST 中，IMAB362 在 ORR、PFS 和 OS 上提高的幅度较曲妥珠单抗更为明显。

第二，按 ToGA 试验 HER2⁺ 的入组标准，胃癌患者阳性率约 22%，实际最大获益者（IHC 3⁺，或 IHC 2⁺ 且 FISH⁺）仅 16%，而 FAST 研究中，高表达 CLDN18.2 者占 40%，抗 CLDN18.2 治疗的获益面显著为高。

第三，HER2⁺ 患者多属肠型胃癌，而 CLDN18.2 在弥漫型患者中高表达，IMAB362 和曲妥珠单抗将起到很好的互补作用。

第四，前期研究发现，IMAB362 介导的对 CLDN 18.2 阳性细胞的特异性免疫杀伤效应具有相当的独特性。

第五，若后续Ⅲ期研究能获得阳性结果，将显著改变目前的临床实践。

正是因为该研究如此令人瞩目，其后续的Ⅲ期研究至少有以下看点值得关注：（1）Ⅱ期研究仅选择了 CLDN18.2 阳性的患者入组，所以阴性患

者中的疗效不详。Ⅲ期研究是入组所有患者然后在 ITT 和 CLDN18.2 阳性人群中设定共同首要终点，还是仅入组 CLDN18.2 阳性人群；（2）CLDN18.2 的检测方法学尚待验证，而判断阳性的界值也需进一步验证，这些在Ⅲ期研究中是否有变更；（3）Ⅲ期研究以 PFS 还是 OS 为终点？因为有效的Ⅱ线治疗可能降低在一线治疗中 OS 获益的差异；（4）在全球两联方案治疗胃癌大行其道的当今，该Ⅲ期研究会否调整方案？（5）Ⅲ期研究会选择哪些预后因素作为分层因子？



本届 ESMO 会议上，尽管在胃食管癌方面没有轰动性效应的临床研究公布，但仍有不少亮点可圈可点。特别是在这个追求精准医学的时代，不容忽视的胃食管癌精准医学也取得不俗的研究结果。



PHOENIX-GC 研究

紫杉醇双途径给药治疗胃癌合并腹膜转移尚需探索

该研究在今年的 ASCO 和 ESMO 上都被接受作为壁报讨论。

尽管该研究总体为阴性结果，紫杉醇双途径给药（腹腔 + 静脉）联合替吉奥的治疗组在 FAS 人群中 OS 仅有优于替吉奥联合顺铂组的趋势，但

进一步分析显示，腹水是影响疗效的重要因素。在中等腹水的患者中，及 PCI 评分低（<20）的患者中都显示出腹腔联合给药的优势。

因此，这种双途径给药的方法需要进一步研究。

胃癌个体化精准治疗探索

这是一项采用二代测序方法探索特征性分子标识对 HER2 抑制剂，一线 FU/ 铂类和免疫调控点抑制剂疗效关系的研究。

尽管这不是随机对照研究，但在个体化精准治疗和研究方面做了很好的探索。该研究分析了 319 例食管、胃及胃食管交界处腺癌患者的 429 个肿瘤标本，其中 80 例患者 HER2⁺（IHC 3⁺，IHC2⁺/FISH⁺），71 例有曲妥珠单抗治疗前的标本，38 例有治疗后的标本，28 例有配对的治疗前后标本。在配对标本中，观察到治疗后有 16% 的病例 HER2 扩增丢失；一些患者则出现了新发基因扩增，表现在 MET（7%），EGFR（4%）和 IGF1R（4%）；一些出现新发突变，其中 ERBB4（14%），KRAS（11%），PIK3CA（7%），MTOR（7%）。

有意思的是，其中 20 例曲妥珠单抗治疗后的样本中，4 例发现有

EGFR/HER2 共扩增，这 4 例中 3 例接受 Afatinib 治疗后达到 PR。

319 例患者中 20 例检测到有害的 BRCA1/2 体细胞突变（15 例）或种系突变（5 例）。5 例有 BRCA1/2 突变的患者中，4 例有野生型等位基因的丢失，这 4 例在 FU/ 铂类治疗后肿瘤退缩非常明显，其中 2 例获得 CR（OS 18~35 个月）；而那 1 例没有 BRCA1 等位基因丢失的种系突变患者，则很快进展（OS 9 个月）。1 例有非活性体细胞 BRCA1 突变（种系为野生）和杂合性丢失（LOH）的患者，也显示出对 FU/ 铂类良好的敏感性，获得了 CR（28 个月时仍生存）。

在 319 例患者中，12 例为微卫星不稳定性（MSI）病例，3 例采用 PD-1 抑制剂治疗，1 例获得 CR，保持 14 个月，另 1 例 PR，1 例 SD 治疗 3 个月仍在继续；1 例 MSS/EBV⁺ 的患者接受 PD1/CTLA4 抑制剂后获得 CR。

深度解读——

该研究的重要性在于：首先，其发现的对曲妥珠单抗治疗耐药的患者中出现 HER2 扩增的丢失和 RTK/RAS/PI3K 通路基因的继发性改变，可能是曲妥珠单抗耐药的重要机制；第二，一些继发性的基因改变，如 EGFR/HER2 共扩增，可能预示了 Afatinib 疗效；第三，具有 BRCA1/2 的种系或体细胞突变的患者中，有等位基因丢失的，可能是铂类联合化疗高度有效的患者；第四，免疫治疗对 MSI 及 EBV⁺ 患者或有较好的疗效，这是胃癌个体化精准治疗研究中迈出的重要一步。