

2017 ASCO 泌尿生殖系肿瘤新进展

免疫治疗与靶向治疗仍是重头戏

▲ 天津医科大学第二医院肿瘤科 王海涛

2月16~18日, 2017年美国临床肿瘤学会生殖泌尿肿瘤研讨会(ASCO-GU)召开。数据显示, 我国男性泌尿生殖系统肿瘤的发病率低于西方国家, 但近年随着生活方式的改变, 发病率与死亡率均显著上升, 防控局面异常严峻, 治疗也较为棘手! 本次会议报道了多项重要研究进展, 其中免疫治疗与靶向治疗仍可圈可点。



肾癌领域

肾癌辅助治疗曙光初现

肾癌术后辅助治疗是临床的热点问题之一, 以往细胞因子治疗、内分泌治疗和放疗没有阳性的临床研究结果。ESMO 2016 公布了首个肾癌靶向辅助治疗的阳性临床研究(S-TRAC)结果, 证实

舒尼替尼可延长高危肾癌患者术后1年的无疾病进展(DFS), 肾癌的辅助治疗自此迎来新格局。此后, 更多肾癌术后靶向辅助治疗的研究也如雨后春笋般涌现出来。

目前, 至少还有4项

评估 VEGF 和 mTOR 抑制剂的临床研究已完成入组。未来, 这些研究结果的揭晓, 有望为肾癌辅助治疗提供进一步参考。当然, 如何权衡选择剂量与优化人群, 都是存在争议的地方。

肾癌免疫治疗的时代已经到来

2016年, Nivolumab 二线治疗晚期转移性肾癌的临床研究取得了实质性突破。基于该研究, Nivolumab 入选指南成为晚期肾癌患者的标准二线治疗选择。

年会上公布了 PD-L1 单抗 Atezolizumab 联合贝伐珠单抗对比舒尼替尼一线治疗晚期肾癌的 II 期随机对照试验。

结果显示, Atezolizumab 联合贝伐珠单抗组 PD-L1

阳性患者的无进展生存期(PFS)达15个月, 舒尼替尼组仅7.8个月。若该试验 III 期临床结果能带来更明显的临床获益, 那么其很可能成为晚期肾癌的标准一线治疗选择。

肾癌辅助治疗与新辅助治疗崭露头角

两项动物实验证实, 采用 PD-1 抗体的新辅助治疗能够引起 CD8⁺T 细胞快速升高。而手术切除后 PD-1 阳性效应淋巴细胞快速下降, 说明手术切除

可以降低机体抗肿瘤的免疫能力。

目前, 已经有几项肾癌辅助治疗试验正在进行, 如 NCTN PROSPER 研究。治疗组选择的患者

于术前接受 PD-1 单抗治疗, 术后予以 NIVO 单抗维持辅助治疗。该免疫治疗的模式或成为未来高危肾癌新辅助与辅助治疗的新模式。



膀胱癌领域

免疫治疗在泌尿上皮癌再添新证

近年, 晚期膀胱尿路上皮癌的免疫治疗开辟了膀胱癌治疗的新模式。ESMO 2016 公布的研究结果显示, 免疫治疗在转移性尿路上皮癌一线和二线治疗中具有良好前景, 此次 ASCO-GU 大会再次掀起了免疫疗法的浪潮。

2016年5月18日, 基于临床研究 IMvigor210, 美国食品药品监督管理局(FDA)批准首个 PD-L1 抑制剂 Atezolizumab 用于治疗局部晚期或转移性尿路上皮癌患者。

该试验纳入 315 例患者, 总体客观反应率(ORR)为15%, 其中

PD-L1 阳性患者 ORR 为 26%; PD-L1 阴性患者 ORR 仅 9.5%。鉴于 PD-L1 表达与 Atezolizumab 治疗反应的相关性, FDA 批准免疫组化 VENTANA PD-L1 检测试剂盒(SP142)作为晚期尿路上皮癌患者进行 Atezolizumab 治疗前的临床补充诊断。年会上更新了 IMvigor 210 研究的最新数据, 截至 2016 年 7 月 4 日, 患者 ORR 为 16%, 中位总生存期(OS)为 7.9 个月。

今年 2 月 2 日, 基于一项 270 例患者的单臂临床研究, FDA 批准 PD-1 抑制剂 Nivolumab 用于治

疗局部晚期或转移性尿路上皮癌。这是继 PD-L1 抗体 Atezolizumab 之后, FDA 批准的第二个用于铂类化疗失败或进展的晚期膀胱癌的免疫治疗药物。但是, 指南中并没有要求患者在使用 Nivolumab 治疗以前进行 PD-L1 表达的检测。

该试验纳入 270 例铂类化疗失败的晚期膀胱癌患者。结果显示, 总 ORR 为 19.6% (53/270, 95% CI, 15.1, 24.9), 预计的中位反应时间为 10.3 个月。研究发现, PD-L1 阳性患者更容易从 Nivolumab 靶向治疗中获益。

解读

未来, 免疫治疗将在晚期肾癌的早期新辅助治疗、术后辅助治疗和晚期治疗等各阶段扮演极其重要的角色。各阶段的临床试验结果有可能改变临床实践, 颠覆肾癌治疗的临床观念, 为后续肾癌新辅助治疗与辅助治疗的药物带来曙光。

尤其是免疫治疗与现有靶向药物的联合使用, 在未来极有可能成为晚期肾癌患者的一线治疗选择, 例如阿昔替尼联合 PD-1 治疗、PD-1 联合贝伐珠单抗, 以及 PD-1 联合其它靶向治疗、免疫治疗药物 Ipilimumab (CTLA-4 抗体抑制剂) 以及联合其它疫苗等研究都在进行中。非常期待这些研究结果的公布, 能为临床提供更充分的证据。

解读

其他免疫治疗的临床研究也在如火如荼地进行。如 PD-1 单抗 Pembrolizumab。基于 2016 年年底公布的 KEYNOTE-045 中期研究结果, 独立数据监测委员会建议提前停止试验, 预计 Pembrolizumab 也能很快获 FDA 批准。

晚期膀胱癌治疗棘手, 预后较差, 5 年生存率仅 15%。但近年来, 免疫治疗已开始改变膀胱癌的治疗模式。随着免疫治疗在其他临床阶段和联合治疗的应用, 在未来数年有望看到更多振奋人心的改变!



前列腺癌领域

精准分子分型指明前列腺癌精准治疗未来方向

Siberstein 报道了转移性去势抵抗性前列腺癌(mCRPC)患者循环肿瘤细胞全长雄激素受体(AR-FL) mRNA 拷贝数与 AR-V7 突变状态、PSA 水平、Gleason 评分、阿比特龙/恩杂鲁胺治疗疗效等多因素相关分析的研究结果。

结果显示, AR-FL 与 AR-V7 显著相关, 并相互作用, 且 AR-FL 水平与阿比特龙/恩杂鲁胺治疗后 PSA50 反应率、PSA 无进展生存和患者 PFS、OS 呈负相关。

该研究证实, AR-FL mRNA 拷贝数是阿比特龙/恩杂鲁胺治疗 mCRPC 患者的预后指标, 且 AR-FL 的定量检测是继 AR-V7 之后的另一个阿比特龙/恩杂鲁胺治疗灵敏度的分子标记物。

DNA 修复基因突变是前列腺癌发病机制中的重要分子改变。Marc Dall'Era 教授检测了 936 个局部或转移性前列腺癌组织中的 DNA 修复基因突变情况。

结果显示, 内脏转

移灶(脑、骨、肝脏等)中 DNA 修复基因突变的概率较前列腺组织与骨转移组织高, 二者具有统计学差异(P<0.01)。其中最常见突变基因是 BRCA2 (11.43%)、ATM (5.77%)、MSH6 (2.46%)、MSH2 (2.14%)、ATR (1.28%) 和 BRCA1 (1.18%)。

越来越多的研究证实, BRCA2 的种系突变与转移性前列腺癌相关, 且 BRCA2 突变的 CRPC 患者可能对铂类为基础的化疗和 PARP 抑制剂的靶向治疗比较敏感。

悉尼 Thomas Jefferson 大学 Dr. Veda N Giri 教授报道了 BRCA1/2 基因突变与前列腺癌的关系。他指出, BRCA2 的突变与前列腺癌的恶性程度和不良的临床预后密切相关, BRCA1/2 基因突变检测不仅可以提供前列腺癌患病风险及发展侵袭风险信息, 而且还提供男性乳腺癌、胰腺癌和黑色素瘤等疾病的预估信息。

解读

CRPC 是一类分子水平上具有高度异质性的疾病, 分子分型可以反映疾病本身的免疫及基因表型, 为 CRPC 治疗策略的选择提供依据, 并提供重要的预后信息。因此, 在前列腺癌的不同阶段, 我们应该严密评估不同个体的体能状态和基因组学特征, 对于复杂 CRPC 患者进行二次活检非常必要。



王海涛 教授