



5月5-8日, 2017年欧洲肺癌大会(ELCC)在瑞士召开, 来自欧洲及全球2000余名肺癌及胸部肿瘤领域的学者共聚一堂, 交流肺癌及胸部肿瘤领域最新学术进展和理念。大会制定了多学科合作计划, 旨在推动科学进步、加强继续教育、改善全球肺癌临床实践。会上有哪些研究值得关注, 本报呈现部分精彩内容, 以飨读者。

# 2017年欧洲肺癌大会热点解读

大会主题: 推进科学进步、加强继续教育、改善全球肺癌临床实践

## SCLC 同步化放疗时使用 G-CSF 有了初步证据

英国研究者 Fabio Gomes 报告的 III 期研究 CONVERT 研究亚分析显示, 在小细胞肺癌 (SCLC)

的同步化放疗过程中, 使用促白细胞药物 (升白药) 粒细胞集落刺激因子 (G-CSF) 是安全的。

### 研究结果

Gomes 介绍, 局限期 SCLC 的最优治疗方案为同步化放疗, 但该强化治疗的疗效受毒性作用的限制较大, 主要是血液学不良反应、食管和肺部的不良反应。因此, 并非每 1 例患者都可选用该治疗。G-CSF 有促进中性粒细胞生长和分化的作用, 常被用于支持治疗, 以期改善生存。但在同步化放疗中, 是否联合 G-CSF 仍存在争议。

一项 1989-1991 年开展的随机研究入组 215 例患者。结果显示, 同步化放疗时添加 GM-CSF 显著增加了严重血小板减少症、贫血、肺部并发症和毒性相关死亡事件的发生率。基于此, 目前的美国临床肿瘤学会 (ASCO) 推荐就反对常规应用 GM-CSF。

不过, 1995 年之后, 相继有两项大的改变: 一是有研究证实 GM-CSF

不只对红系有作用, 因此目前不被常规使用了, 常用针对粒系特异性更强的 G-CSF; 二是现代放疗技术取得了巨大进步, 治疗越来越精准, 可进一步降低毒性作用的发生风险。

CONVERT 研究入组 547 例局限期 SCLC 患者, 给予同步化放疗, 放疗方案为随机给予每日 1 次或每日 2 次, 最终得出了两组患者的总生存期间没有显著差异的结论。

该研究中, 44% 的患者在相同的治疗点使用了 G-CSF。后续亚分析显示, 在治疗期间, 接受 G-CSF 治疗患者发生严重血小板减少症或严重贫血几乎增加了 1 倍, 分别约为 30% 和 20%, 但这些数据低于既往报道。后续的输血和输注血小板等支持治疗的应用率也显著增加, 但未见肺部合并的发生率和生存情况受此影响。

### 研究者说

Gomes 认为, 亚组分析证实了胸部放疗使用 G-CSF 是安全的, 有助患者按计划接受全疗程的同步化放疗, 可能获得最佳的生存益处。该亚组分析结果增强了医生使用 G-CSF 的信心。他们将在年内发布完整的分析结果, 期望有助目前指南的修订。研究者表示, 肿瘤医

生确实需要使用 G-CSF 来改变粒细胞减少症的发生、增加化疗的应用及患者对治疗的依从性, 但需要及时权衡获益与风险间的关系。根据该亚分析得出的结果, 使用 G-CSF 进行发热性粒细胞减少症的一级预防和二级预防虽获证, 但应警惕患者发生血小板减少症风险增高。

## ROS1 基因重排检测方法研究

加拿大玛格丽特公主癌症中心 Tsao 报告的研究提示, 用于检测 ROS1 重排肺癌的新型免疫组化 (IHC) 检测方法有高敏感性和特异性, 可用于临床实践。

ROS1 基因重排所致的 ROS1 融合酪氨酸激酶是一个新靶向癌症驱动基因, 可在 1%-2% 的肺腺癌患者中检出。克唑替尼

近期已获美国 FDA 批准用于治疗携带 ROS1 重排的肺癌患者。

荧光原位杂交 (FISH) 为检出 ROS1 重排的金标准。免疫组化 (IHC) 被视为确定 ROS1 重排肺癌的筛查方法, 但近期发表报告提示 ROS1 IHC 敏感性较高但特异性中等, 导致较高比例的患者需要由 FISH 方法予以确认。

研究者在 14 家病理实验室中, 评估了利用 D4D6 抗体检测 ROS1 基因重排的 IHC 方法的敏感性和特异性。9 例经确认 ROS1 FISH 阳性 (+) 和 15 例 ROS1 FISH 阴性 (-) 肿瘤样本纳入验证过程。

结果显示, 在完成 FISH 检测的 10 家实验室中, 检测失败率为 4.6%。实验室检出 FISH 阳性病

例的总体敏感性为 88.9%, 错误分类率为 3.5%。以 80 为 H- 评分阈值时, 检出 FISH 阳性样本的总体敏感性为 97%, 特异性为 94%, 阳性预测值为 91%, 阴性预测值为 98%。8 家实验室实现了 100% 敏感性, 仅 1 家实验室的特异性低于 90%。ROS1 IHC 阳性肿瘤在所有肿瘤细胞中均显示出均一染色。

## PD-1/PD-L1 抑制剂治疗后患者对挽救性化疗的效果最好

瑞士巴塞尔大学附属医院肿瘤内科 Sacha Rothschild 报告的一项研究表明, 与既往未接受过 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗的非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者相比, 既往接受过 PD-1/PD-L1

治疗的患者后续挽救性化疗的部分缓解率可能高出 20%。

“该研究的初期发现可能打开一扇序贯性治疗癌症的大门, 该结果对 NSCLC 患者来说是至关重要的。”Rothschild 表示。

### 研究结果

该回顾性研究入组 82 例 IV 期 NSCLC 患者, 包括 63 例腺癌、18 例鳞癌以及 1 例大细胞癌。

共有 67 例患者既往接受过 PD-1/PD-L1 抑制剂的治疗, 包括 56 例接受了 Nivolumab 的患者、7 例接受了 Pembrolizumab 的患者以及 4 例接受了 Atezolizumab 的患者。

其余 15 例未接受过 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗的患者被作为对照组。

所有患者均接受过化疗, 试验组中每例患者平均接受了 2.37 个化疗方案, 而对照组中每例患者平均接受了 1.93 个方案。

挽救性化疗药物包括: 多西他赛 (62%)、培美曲塞 (20%)、紫杉

醇 (6%) 以及其他。

在治疗后第 1 个月内行 CT 扫描, 以后每隔 6 周行 CT 扫描。结果显示, 与对照组患者相比, 试验组患者对挽救性治疗的部分缓解率更高 (27% 与 7%; OR=0.3, P<0.0001)。

试验组中有 51% 获得疾病稳定 (SD), 22% 发生疾病进展 (PD), 而对照组中 53% 患者获得疾病稳定, 40% 发生疾病进展。

多因素 Logistic 回归分析表明, 年龄、性别、既往接受过化疗方案的个数、肿瘤的病理学类型、患者的吸烟状态、以及不同的挽救性化疗方案对患者获得部分缓解的可能性均无显著相关关系。

### 研究者说

Rothschild 表示: “基于回归分析结果, 我们只能推测, 试验组患者相比对照组患者获得更高部分缓解率的原因在于其既往接受过检查点抑制剂的治疗。抑制检查点而使免疫系统激活, 可能会使肿瘤细胞对化疗更敏感。或者化疗可帮助肿瘤微环境并发挥其功能。”

Rothschild 介绍, 他们正在研究肺癌患者对这种挽救性化疗产生反应所持续的时间, 以及挽救性化疗对患者的毒性作用。未来尚需样本量更大的前瞻性研究。

意大利米兰国家癌症研究所 Marina

者, 该如何治疗目前尚不清楚。常规化疗在此种情况下的作用也尚无研究。

因此, 本研究的结果对那些接受过免疫治疗后又发生疾病进展的、且仍能耐受进一步姑息性治疗的患者而言无疑是福音。

Garassino 表示, 他对该项研究潜在的影响十分乐观。这是第一项表明在免疫治疗之后化疗的作用可能会更好的研究。所有对患者进行过免疫治疗的医生都有此感觉。的确在一些患者身上看到了出乎意料的结果。

但这是第一项描述了该现象的研究。尽管研究的结果还只是初期的, 但其提示医生们免疫治疗可能会改变肺癌的自然病程以及肿瘤的微环境, 因此使其对化疗更加敏感。这可能意味着新的研究领域和新的治疗顺序。

