



ASCO2017 胃癌领域热点解读

免疫治疗探索研究振奋人心

▲ 北京大学肿瘤医院消化肿瘤内科 鲁智豪 张小田

亮点一

抗 CLDN 18.2 或为 HER2 阴性胃癌患者的新选择

Claudin 18.2 (CLDN 18.2, 一种胃黏膜紧密结合蛋白) 在多种肿瘤中异常表达。在 FAST II 期试验中, 一种抗 CLDN 18.2 单克隆抗体, 与 EOX 化疗联用时较单用 EOX 能延长进展期胃癌和食管癌患者(非曲妥单抗适应症)的生存。该研究旨在评价人群中的 CLDN 18.2 表达和 HER2 共表达情况。

研究对患者组织标本进行了 CLDN 18.2 免疫组化检测。在部分已知 HER2 状态的样本中, 进行 HER2 表达量与 CLDN 18.2 表达量的联合评估。730 例患者中, 685 例(94%)

进行了免疫组化, 其中 49% (N=333 例) 符合 FAST CLDN 18.2 表达标准。在 154 例已知 Her2 状态的样本中, 大多数(84%) 为 HER2 阴性。另外, 154 例样本中的 94 例(61%) 符合 FAST CLDN 18.2 表达标准, 其中 14% 共表达 HER2。

研究发现, 近一半患者符合 CLDN 18.2 表达标准。在已知 HER2 状态的样本中, CLDN 18.2 和 HER2 在 14% 的患者中共表达。这些数据显示 CLDN 18.2 可能在 HER2 阴性表达的胃癌和食管癌亚人群中起作用。

点评

我国晚期胃癌患者, HER2 阳性率仅 12%~13% 左右, 如何靶向 HER2 阴性的人群(87%~88%) 是目前治疗的难题。该研究同时分析了 CLDN 18.2 和 HER2 在晚期胃癌的表达情况, 发现二者共表达率低。前期 FAST 研究发现, IMAB 362 在 CLDN 18.2 高表达的胃癌人群中可以成倍的延长患者的无进展生存期(PFS)和总生存期(OS)。研究提示, 抗 CLDN 18.2 治疗可能为 HER2 阴性的胃癌患者提供新的和有效的治疗选择。

亮点二

PD-1 单抗在晚期胃癌中疗效令人鼓舞

I 期临床试验结果提示, Pembrolizumab 对化疗耐药的晚期胃癌患者具有抗肿瘤活性且安全性可控。

基于此, 开展 Pembrolizumab 治疗晚期胃癌或胃食管结合部肿瘤的 III 期临床试验。

队列 1 纳入 259 例二线以上化疗失败、复发或转移性胃/胃食管结合部腺癌患者。Pembrolizumab 200 mg, Q3W, 应用至

两年或疾病进展或不能耐受。主要终点为总反应率(ORR)、安全性和耐受性。队列 1 中, 51.7% 接受 Pembrolizumab 三线治疗, 48.3% 接受 Pembrolizumab 四线或以上治疗。57.1% PD-L1 阳性。

结果发现, 中位随访时间 5.4 个月, ORR 为 11.2% (95% CI, 7.6~15.7)。中位缓解持续时间 8.1 个月。三线治疗患者 ORR 为 14.9% (95% CI,

9.4~22.1), 四线及以上治疗患者 ORR 为 7.2% (95% CI, 3.3~13.2)。PD-L1 阳性患者中, ORR 为 15.5% (95% CI, 10.1~22.4); 在 PD-L1 阴性患者中, ORR 为 5.5% (95% CI, 2.0~11.6)。43 例患者(16.6%) 出现 3 到 5 级治疗相关不良反应。

该研究表明, Pembrolizumab 对二线以上晚期胃/胃食管结合部肿瘤具有令人鼓舞的疗效和可控的安全性。

点评

该研究主要分析了 KEYNOTE-059 研究的部分结果(队列 1), 再次证实单药 PD-1 单抗在晚期胃癌中的安全性可控, 且疗效比较令人鼓舞, 总体人群约为 10%~20% (三线及以后)。

未来需关注 2 个方向。

第一, PD-1 单抗的预测标志: 比如 PD-L1 阳性表达患者的 ORR 率仍较低(15.5%), 后续应进一步探讨肿瘤浸润淋巴细胞、突变负荷和微卫星不稳定性等与患者疗效的相关性等, 以期获得更好的疗效预测标志;

第二, 联合化疗是否能提高 PD-1 单抗的疗效, 根据临床前研究, 化疗有可能通过降低肿瘤负荷、释放新抗原等, 转换“非炎症反应型”肿瘤为“炎症反应型”肿瘤, 进而提高免疫治疗的疗效。期待后续队列 2 的研究结果。

亮点三

联合免疫治疗在 PD-L1 人群中疗效更佳

ONO-12 III 期研究显示, 亚洲进展期胃癌/胃食管结合部癌患者中, 三线或更多线应用 Nivolumab 单抗与安慰剂对比, 可延长患者的生存时间。CheckMate 032 研究显示在西方、化疗失败的、胃/食管/胃食管结合部癌患者中, Nivolumab ± Ipilimumab 有可靠的抗肿瘤活性。

研究给予患者 Nivolumab (N3), Nivolumab+Ipilimumab (N1+I3), Nivolumab+Ipilimumab (N3+I1)。

主要终点为 ORR。研究同样评估了肿瘤的 PD-L1

状态和有效性。

结果发现, 160 例患者(79% 已接受 ≥ 2 线治疗) 入组 (N3, N=59 例; N1+I3, n=49 例; N3+I1, N=52 例), 其中 24% 为 PD-L1 阳性 (≥ 1%)。ORR 在 N3 组为 12%, 在 N1+I3 组为 24%, N3+I1 组为 8%。

在 PD-L1 阳性患者中, ORR 在 N3 组为 19% (3/16), 在 N1+I3 组为 40% (4/10), 在 N3+I1 组为 23% (3/13)。

在 PD-L1 阴性患者中, ORR 分别为 12% (3/26)、22% (7/32)、0% (0/30)。中位 DOR

在 N3 组为 7.1 个月, 在 N1+I3 组为 7.9 个月, N3+I1 组未得到。≥ 10% 患者出现 3~4 级治疗相关不良反应。

该研究表明, Nivolumab ± Ipilimumab 在西方进展期胃、食管、胃食管结合部癌患者中可获得持续的治疗反应及长期 OS, 这与在亚洲人中的 ONO-12 研究结果相一致。安全性也与之前的报道一致。

这些研究结果支持 Nivolumab ± Ipilimumab 在进展期胃/食管/胃食管结合部癌患者中开展进一步的研究。

点评

这是一项联合免疫治疗(不同免疫检查点抑制剂)在胃癌中的研究。结果显示, 与其他瘤种, 如黑色素瘤

等类似, 联合免疫治疗(N1+I3 治疗)在 PD-L1 人群中疗效更佳, 支持其在晚期胃癌中开展进一步研究。联合免

疫治疗的 3~4 级不良反应明显提高(14% 与 3%), 我们应关注, 尤其联合免疫治疗在亚洲胃癌人群中的不良反应。

亮点四

微卫星不稳定的临床意义有待探索

微卫星不稳定性(MSI)在胃癌中的临床意义仍不确定。研究旨在探讨 MSI 状态在 II / III 期胃癌患者辅助化疗中的意义。

研究发现, 纳入 592 例标本, 36 例(6.1%) 为微卫星高度不稳定(MSI-H), 其余为微卫星低度不稳定(MSI-L)或微卫星稳定(MSS)。在 286 例未接受辅助化疗的患者中, MSI-H 比 MSI-L/MSS 有更好的无病生存率(HR 0.244,

95% CI, 0.069~0.867, P=0.0292)。在 306 例接受辅助化疗的患者中, MSI-H 的状态与无病生存率无关(HR 0.561, 95% CI, 0.190~1.654, P=0.2946)。患者能否从辅助化疗中获益与 MSI 状态相关, 辅助化疗可提高 MSI-L/MSS 患者的无病生存率, 并不能使 MSI-H 的患者生存。

结果表明, 在 II / III 期胃癌患者中, MSI-H 患者的预后更好, 而

MSI-L/MSS 患者比 MSI-H 患者更能从辅助化疗中获益。

点评

胃癌中微卫星不稳定性的临床意义与大肠癌类似, MSI-H 是预后较好的标志; 但这部分的患者术后的治疗尚需进一步详细探讨, 比如 III 期胃癌患者术后辅助化疗是否能获益? 辅助免疫治疗是否疗效更佳等。

编译 / 袁家佳 葛赛 姬智