



2017 ASCO 会议黑色素瘤热点解读

探索免疫治疗、靶向治疗的远期疗效

▲ 北京大学肿瘤医院肾癌黑色素瘤内科 郭军 毛丽丽

2017年美国临床肿瘤学会(ASCO)于6月2~7日在美国芝加哥举行。距离PD-1单抗首次在ASCO会议黑色素瘤专场暂露头角,已过去5个年头。免疫治疗也从最初的神秘,逐渐被科学家们揭去了面纱。如今,免疫治疗、靶向治疗度过了蜜月期。人们开始思索免疫治疗、靶向治疗的远期疗效,以及如何针对对脑转移等疑难问题的进行解决。新一届的ASCO会议上,对这些问题进行了解答,而沉寂多时的辅助治疗亦再度引起人们的关注。



郭军 教授

免疫、靶向药物对脑转移是否有效?

研究一

D+T 治疗 BRAF V600 突变的黑色素瘤脑转移患者的 II 期单臂研究,采用标准 D+T 标准治疗方案。分 4 组: A.V600E, 未接受过局部治疗的无症状性脑转移患者; B.V600E, 接受过局部治疗; C.BRAF V600D/K/R, 有无局部治疗均可; D. 有症状的患者, BRAF V600D/K/R, 有无局部治疗均可。

纳入 125 例患者(A 组 76 例; B 组 16 例; C 组 16 例; D 组 17 例)。截至 2016 年 11 月,中位随访时间 9 个月, A 组颅内缓解率达 58%, 颅内疾病控制率 78%。ERR 和客观有效率(ORR)分别为 55%、58%,中位无进展生存(PFS)为 5.6 个月。不良反应同既往其他研究的报道。

结果表明, 颅内有效率高; 疗效不及无脑转移者持久。

研究二

Nivo+Ipi 联合治疗脑

转移的疗效和安全性分析是一项来自美国的 II 期研究。脑转移患者接受 Nivo (1 mg/kg) + Ipi (3 mg/kg, Q3Wx4), 此后 Nivo (3 mg/kg, Q2W) 维持治疗。对于单转移灶进展的患者可行立体定向放疗(SRT)。主要终点是颅内临床获益率。纳入 90 例患者, 现有 75 例患者可评价。颅内客观有效率 56%, 19% 的患者获得 CR。颅内和颅外的缓解率大致相同。3~4 度的治疗相关不良反应发生率 48%, 8% 为神经系统毒性。

结果表明, Nivo+Ipi 对无症状性脑转移患者有效, 这为脑转移患者提供了新的治疗模式, 可能使患者免于或延迟进行全面放疗或立体定向放疗。

研究三

Nivo 或 Nivo+Ipi 治疗脑转移的 II 期临床研究中, 66 例受试者随机分入 A 组, Nivo (1 mg/kg) + Ipi (3 mg/kg, Q3Wx4), 此

后 Nivo (3mg/kg, Q2W) 和 B 组, Nivo (3 mg/kg, Q2W)。并另设 C 组(预后不良的脑转移患者), 亦接受单药治疗。允许纳入 BRAF 抑制剂失败的患者。主要终点是 12 周颅内缓解率(ICR)。

结果显示, 随访 14 个月, 全组患者中位年龄 60 岁, 男性占 77%, 三组中 LDH 升高患者占比分别为 48%、58% 和 19%。V600 突变率分别为 44%、56% 和 81%。既往接受 BRAF 抑制剂的比例为 24%、24% 和 75%。A 组(联合组)中初治患者 ICR 为 53%, BRAF 失败患者仅为 16%。三组中治疗相关不良反应发生率分别为 8%、40% 和 56%。

结果表明, 单药和联合治疗在脑转移患者中均有一定作用; BRAF 抑制剂失败患者再接受联合治疗疗效降低; 有神经系统症状、脑脊膜转移、局部治疗失败的患者 Nivo 单药疗效欠佳。

免疫、靶向药物的远期疗效如何

研究一

D+T 治疗 BRAF V600 突变的晚期黑色素瘤患者的 II 期研究中, 患者随机分为 3 组(各 54 例), 分别接受单药 D、D+T (1 mg, QD)、D+T (2 mg, QD) 的治疗。5 年生存数据显示, D+T 优于单药 D。D+T 组患者的 4、5 年生存率分别为 30% 和 28%, 4、5 年 PFS 率均为 13%, 显示生存率趋于稳定。瘤负荷小的患者 OS 最佳。在第 5 年时还有 1 例患者由 PR 转为 CR。

该研究是迄今为止随

访最长的一项研究, 显示患者可获得超过 5 年的总生存期(OS)和无疾病进展(PFS)。

研究二

晚期黑色素瘤患者接受 Pembro 与 Ipi 一线治疗的长期随访, 836 例患者随机分入 Pembro (10 mg/kg, Q2W), Pembro (10 mg/kg, Q3W) 和 Ipi (3 mg/kg, Q3W4)。截至 2016 年 11 月 3 日, 中位随访 33.9 个月, Pembro 组和 Ipi 组总生存(OS)分别为 50% 和 39%, PFS 分别为 31%

和 14%。ORR 分别为 44% 和 16%。两组患者的中位疗效持续时间均未达到, 但两组中各有 68% 和 58% 的患者疗效持续时间超过 30 个月。有 104 例患者已完成 2 年的治疗, 98% 均生存。治疗结束 9.7 个月, 大多数 PD-1 治疗患者疗效持续, 在 CR 患者中占 95%, PR 中 91 占%, SD 中 83 占%。

结果表明, 结束试验方案要求的治疗周期后, 疗效仍可持续。估计的 10 个月进展风险为 10%, 获得 CR 和获得 SD 的患者疗效持续并无差别。

专家点评

以上两项研究分别报道了靶向药物和免疫药物长期随访的生存结果。初步显示, 这些新型药物可使部分患者获得长期的生存, 且耐受性良好。在接受靶向药物治疗的患者中, 如何预测可能获得长期生存的人群将是未来研究的方向。而在免疫治疗的患者中, 目前 3 年的随访结果令人振奋, 期待更长的随访时间来验证免疫治疗的优势。

辅助治疗的谜底揭晓

研究一

贝伐珠单抗辅助 II B、II C 和 III 期黑色素瘤患者的临床研究, 纳入 III B~IV (M1b) 期的高危患者, 随机分入 Ipi 3 mg/kg 或 10 mg/kg 和 IFN 组。主要终点为无复发生存(RFS)和总生存(OS)。共计入组 1670 例患者, 其中 Ipi10 组 511 例, HDI 组 636 例, Ipi3 组 523 例。

结果显示, Ipi10 组因不良反应中断, 发生率达 57%, 中断用药率 53.8%, 8 例死亡。Ipi 两组 RFS 无差异, 3 年 RFS 率分别为 54% (Ipi10) 和 56% (Ipi3)。因随访时间问题, 此次大会报告并未给出干扰素的数据。

专家点评

该研究一直备受关注, 因为其将解答 Ipi 和 IFN 孰优孰劣以及 Ipi 最优剂量的问题。然而初步结果表明, Ipi 两组 RFS 并无差别, Ipi 10 组的不良反应较为显著。而且由于随访时间尚未达到, 此次报告未给出 IFN 的 RFS, Ipi 与 IFN 孰强孰弱依然是个谜。

研究二

福莫司汀对照观察组辅助治疗葡萄膜恶性黑色素瘤的 III 期临床研究。在高危患者中采用福莫司汀辅助治疗 (100 mg/m², 6 个周期) 3 年, 对照组为观察。主要终点为 MFS。最终纳入 244 例患者。

两组的 3 年 MFS 分别为 60.3% (试验组) 和 60.7% (观察组), 3 年 OS 为 79.4%, 两组间无差异。这是首个基于基因分型的眼的辅助研究, 虽然结果为阴性, 但显示多中心模式有利于罕见瘤种的临床试验的开展。

专家点评

眼的黑色素瘤一直是治疗的难点, 在辅助治疗方面的临床研究更是凤毛麟角。该研究尝试采用福莫司汀进行辅助治疗, 虽未获得阳性结果, 但却为这种罕见亚型验证了多中心临床研究的实施可能。眼黑色素瘤的治疗始终是个难题, 还需要不断地探索 and 尝试。

专家点评

对于无症状的初治患者, Nivo 联合 Ipi 颅内有效率可达 50%, 同样对于 BRAF 突变的脑转移患者, 其颅内有效率亦类似。这样的数据显示免疫、靶向药物对于脑转移灶的疗效和颅外病灶的疗效相仿, 提示这些新型药物对脑转移灶同样有效。但脑转移的有效率还收到诸多因素影响, 包括是否接受过局部治疗, 是否伴有神经系统症状和(或)脑脊膜转移, 是否联合治疗, 既往治疗线数等。这些不良因素越多, 患者的预后越差。