

2017 ESMO 突破性研究不断涌现

肺癌 PACIFIC 研究

肺癌免疫治疗刮起新风暴



PACIFIC 研究显示，同步化放疗失败的局部晚期、不可切除非小细胞肺癌（NSCLC）患者，PD-L1 抑制剂 Durvalumab 免疫治疗有望成为新的标准治疗。研究结果同期发表在《新英格兰医学杂志》（N Engl J Med. 9 月 8 日在线版）。

35% 的 NSCLC 出现时为Ⅲ期局部晚期，多数不可切除。目前这类患者的标准治疗为含铂两药化疗同步放疗，患者中位 PFS 为 8~10 个月，仅 15%

的患者可 5 年生存。

该研究显示，放化疗失败后接受 Durvalumab 治疗可将 PFS 延长一倍。所有亚组获益一致，治疗毒性增加轻微。放化疗后 PD-L1 抑制剂治疗是这类患者新的治疗策略。

该国际多中心随机临床研究来自 26 个国家 / 地区，235 家中心，入组 713 例接受过 ≥ 2 个周期含铂方案化疗后疾病无进展且无法手术局部晚期（Ⅲ期）NSCLC 患者，2:1 的比例分为 Durvalumab

组（10 mg/kg, q14,473 例）和安慰剂组（236 例）。

结果显示，Durvalumab 组患者的中位 PFS 显著延长（16.8 个月与 5.5 个月，HR=0.52, P<0.0001）；12 个月 PFS 率分别为 55.9% 和 35.3%，18 个月 PFS 率分别为 44.2% 和 27.0%，缓解率分别为 28.4% 和 16.0%（P<0.001），18 个月的中位缓解率分别为 72.8% 和 46.8%，至死亡或出现远处转移的中位时间分别为 23.2 个月和 14.6 个月（P<0.001）。

在所有亚组中，均观察到 Durvalumab 的获益；Durvalumab 组患者新病灶的发生率显著降低，包括脑转移灶。Durvalumab 组 3~4 级不良反应的发生率略有升高（29.9% 与 26.1%），免疫相关不良反应发生率分别为 3.4% 和 2.6%，分别有 15.4% 和 9.8% 的患者因不良反应而停药。

研究点评

有评论者表示，该研究是这类患者中开展的最大规模临床研究，有望彻底改观我们的临床实践，不管生存数据还是毒性反应都值得称道。总生存数据尚需等待，不过目前的数据也提示该治疗有望成为新的标准治疗。未来研究需聚焦于免疫治疗的治疗时机和持续时间、最佳的同步化放疗联合方案、基于预测标志物遴选优势患者人群等。

（编译 张海峰）

黑色素瘤 CheckMate 067 研究

纳武单抗 + 伊匹单抗联合：3 年生存率较高

CheckMate 067 研究显示，纳武单抗联合伊匹单抗可为晚期黑色素瘤患者带来较高的 3 年生存率，研究结果同期发表在《新英格兰医学杂志》（N Engl J Med. 9 月 11 日在线版）。

该研究入组 945 例未接受过治疗的晚期黑色素瘤患者。伊匹单抗单药为 3 mg/kg 每 3 周 4 周期，纳武单抗为 3 mg/kg 每 2 周，联合用药时纳武单抗为 1 mg/kg，伊匹单抗 3 mg/kg 每 3 周 4 周期，继以纳武单抗 3mg/kg 每 2 周。

结果显示，治疗晚期黑色素瘤，纳武单抗单药治疗 3 年生存率 52%，伊匹单抗单药为 34%，两药联合可带来高达 58% 的 3 年生存率。最短随访 36 个月时，联合治疗组中位总生存未达到，纳武单抗

和伊匹单抗单药组分别为 37.6 个月和 19.9 个月（P<0.001）。伊匹单抗单药组、纳武单抗单药组、两药联合组完全缓解率分别为 5%、16%、19%，2 年总生存率分别为 45%、59%、64%，3 年总生存率分别为 37%、56%、68%。

值得注意的是联合治疗严重不良反应发生率也增加了 1 倍。三组 3~4 级不良反应发生率分别为 28%、21%、59%，最常见不良反应胃肠道反应发生率分别为 12%、4%、15%，皮肤反应分别为 56%、46%、62%。不良事件类型和程度与既往研究一致。遵循不良反应管理指南，则多数免疫相关不良反应可在 3~4 周内得到控制。

（编译 冯晓燕）

肾细胞癌 CheckMate-214 研究

免疫疗法刷新晚期肾细胞癌一线治疗

CheckMate-214 研究显示，与标准舒尼替尼治疗相比，纳武单抗与伊匹单抗一线免疫治疗可显著改善晚期肾细胞癌患者总生存，中高危患者中可降低 37% 的死亡风险，有望改变目前的临床实践。

该研究入组 1082 例初治晚期或转移性肾细胞癌患者，终点在 847 例中高危患者中进行评估。免疫治疗组患者接受纳武单抗 3 mg/kg 和伊匹单抗 1 mg/kg 每 3 周 4 周期治疗，继以纳武单抗 3 mg/kg 每 2 周；对照组接受舒尼替尼 50 mg/qd，4 周休 2 周。免疫治疗组和对照组缓解率分别为 42% 和 27%（P<0.0001）；完全缓解率分别为 9.4% 和 1%；中位缓解持续时间分别为未达到和 18.2 个月；24 个月时缓解率分别为 72% 和 63%。

研究中缓解数据是目前晚期肾细胞癌Ⅲ期临床试验中表现最好的。中位总生存分别为未达到和 26 个月，最短随访 17.5 个



月时，免疫治疗降低 37% 的死亡风险（HR=0.63，P<0.0001）。中位无进展生存分别为 11.6 个月和 8.4 个月（HR=0.82，P=0.0331），缓解率和总生存获益显著，而无进展生存获益不显著，不过这是免疫治疗的常态。

免疫治疗组 3~5 级不良反应发生率较低（45% 与 63%），生活质量较好，症状控制较好。免疫治疗组出现 7 例治疗相关死亡，分别是肺炎、免疫介导支气管炎、下消化道出血、噬血细胞综合征、突然死亡、肝毒性、肺部感染。舒尼替尼组 4 例治疗相关死亡分别死于心脏骤停、心衰、多器官衰竭。

（编译 孙婷）

乳腺癌 LORELEI 研究

PI3KCA 新靶向药获证绝经后 HR 阳性 HER2 阴性早期乳腺癌

LORELEI 研究显示，新的试验性 PI3KCA 靶向药物 Taselisib，联合来曲唑用于治疗绝经后 HR 阳性 HER2 阴性早期乳腺癌，可显著改善缓解率，有 PI3KCA 突变的患者中获益更显著。

该研究从 22 个国家 85 个中心入组 334 例绝经后 ER 阳性 HER2 阴性可切除乳腺癌患者，MRI 病变不小于 2 cm。所有患者有可检测 PI3KCA 突变状态的肿瘤细胞标本，患者

根据肿瘤大小和淋巴结状态分层。

患者随机分组接受来曲唑联合 Taselisib（4 mg/d，用 5 d 休 2 d，16 周，166 例）或来曲唑联合安慰剂（168 例）治疗，有 PI3KCA 突变的患者中，试验组和对照组分别 73 例和 79 例。治疗 16 周后手术治疗。

Taselisib 联合来曲唑组 ORR 显著较高（50% 与 39.3%，OR=1.55，P=0.049），完全缓解率和部分缓解率分别为 4.8% 和 45.2%，对照组分别为 1.8% 和 35.5%。有 PI3KCA 突变的患者获益更显著（56.2% 与 38%，OR=2.03，P=0.033），试验组 CR 率和 PR 率分别为 6.8%

和 49.3%，对照组分别为 2.5% 和 35.4%。病理完全缓解率在所有患者和有 PI3KCA 突变患者中试验组和对照组均无显著差异。

PI3K 信号通路与细胞增殖相关，是 HR 阳性乳腺癌中最常见的出现下调的通路，40% 的患者有相关基因激活性突变，与 PI3K 抑制剂不同，Taselisib 作用于突变 PI3KCA，这使其区别于其他 PI3K 抑制剂。

该研究是第一项证实 PI3K 选择性抑制剂可显著提高 ER 阳性 HER2 阴性早期乳腺癌患者客观缓解率的临床研究，其他 PI3K 抑制剂获益较小。该研究

