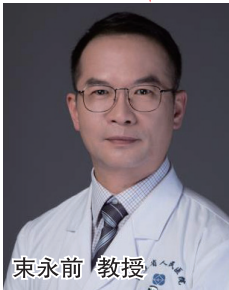


非小细胞肺癌免疫治疗进展 免疫治疗生存获益与毒性管理 喜忧参半

▲江苏省人民医院肿瘤科 束永前



束永前 教授

但凡对医学有所关注的人，都知道免疫治疗是一种很有前途的抗癌疗法。尤其对已确诊的肺癌患者，根据其肿瘤分型分期的不同，选择相应的药物进行个体化治疗获益显著。近年来，肿瘤免疫治疗逐步走向临床，成为与手术、放疗、化疗和靶向治疗并重的一种治疗方式，让人们看到了攻克肿瘤的希望。免疫治疗从实验室研究走向临床实践，经历了二线、一线、单药、联用的历程。但免疫治疗虽好，在大多数情况下，也不能单枪匹马，包打天下。



长期获益

相关链接

近日，由约翰·霍普金斯大学的免疫治疗专家领导的研究团队报告了一种PD-1抑制剂的长期随访研究结果。结果显示，这项研究随访270例成年男性和女性患者，5年生存率高于预期：黑色素瘤为34.2%，肾细胞癌为27.7%，非小细胞肺癌为15.6%。（JAMA Oncology.7月25日在线版）。

千万不要小看这些数字。因为在这项临床试验开始的时候，也就是2008年，如果对这些晚期癌症患者采用当时的标准治疗，那么晚期黑色素瘤的3年生存率约为5%，晚期非小细胞肺癌的5年生存率为6%。也就是说，免疫治疗大大提高了这些晚期癌症患者的5年生存率。



是药三分毒

相关链接

今年5月9日，日本共同网报道，据日本厚生劳动省安全司司长通知，根据上市后药物不良反应案例的积累，为引起医疗保健专业人员等的关注，纳武利尤单抗（商品名：Opdivo）包装说明书进行了更改，在“临床显著不良反应”项目中增加了“垂体功能障碍”的描述。

据报道，已有11例垂体功能障碍与Opdivo存在因果关系，包括3例黑色素瘤和8例非小细胞肺癌患者，2018年11月7日，日本共同网发布的消息称，有11名患者使用Opdivo脑部发病，其中1人已不治身亡，引发社会关注。



喜 免疫治疗为患者带来更多希望

既往研究显示，晚期非小细胞肺癌（NSCLC）5年生存率不足5%。Keynote 001是第一项评估帕博利珠单抗（K药）治疗晚期NSCLC患者的Ib期研究，共纳入未经治疗或经治NSCLC患者550例。

今年美国临床肿瘤学年会（ASCO）更新了患者5年长期随访结果，发现帕博利珠单抗治疗初治患者的5年总生存（OS）率为23.2%，其中PD-L1高表达患者（TPS ≥ 50%）达到了29.6%，PD-L1阳性患者（TPS 1% ~ 49%）达到了15.7%。对于非一线治疗的患者5年OS率为

15.5%。而此前，纳武利尤单抗（O药）也显示出长期生存的优势。

2017年美国癌症研究协会（AACR）年会上，CheckMate-003研究显示，纳武利尤单抗治疗晚期NSCLC的5年生存率为16%。不仅如此，3/4经过纳武利尤单抗治疗的长期生存者末次随访后未经任何治疗，存活>5年。

今年的AACR上，CheckMate-017/057/063/003汇总分析中，纳武利尤单抗用于晚期NSCLC的4年生存率为14%。CheckMate-017和057汇总分析显示，完全缓解（CR）/部分缓解（PR）

患者4年OS率58%，是化疗的5倍；疾病稳定（SD）的患者，4年OS率达19%，是化疗的10倍。

此外，本次ASCO大会也展示了PACIFIC研究三年的OS更新数据。PACIFIC研究是在不可切除III期NSCLC同步放化疗的基础上，观察患者接受Durvalumab巩固治疗后，能否提高无进展生存（PFS）和OS。结果显示超过半数的局晚期患者活过了3年，与安慰剂相比多出了13.5%的存活患者。

PACIFIC研究证明，通过Durvalumab的巩固治疗，可大幅度提高不

可切除III期NSCLC患者的整体生存率，让我们对5年生存数据更加期待。

尽管一部分患者获得了长期生存，这确实证实了针对PD-1/PD-L1的药物在癌症免疫治疗中的作用，但值得注意的是，这些药物作为单一疗法尚不能取代晚期实体瘤一线治疗中的标准治疗（除了黑色素瘤和表达高水平PD-L1的NSCLC之外）。在胃癌、食道癌、头颈部肿瘤和膀胱癌患者，新的研究结果也显示单一疗法只能局限于符合严格标准的一小部分患者。



忧 不仅要活的长 更要活得好

免疫检查点抑制剂尽管临床获益很明显，但治疗的同时也会出现和作用机制相关的不良反应，有别于以往的化疗。往往多器官受累，最常见的有皮肤、胃肠道、内分泌、甲状腺、肾上腺、脑垂体、骨骼肌肉、肾脏、肺、肝脏，还有少见但严重的致死性疾病可能，如免疫性心肌炎、重症肌无力等。

免疫检查点抑制剂治疗的过程中需高度怀疑治疗相关改变是否为irAE，轻度不良反应需密切监测，中到重度的不良反应有可能导致器官功能衰竭，影响生活质量，甚至死亡。因此，免疫治疗不良反应管理的关键则在于

早发现、早诊断和早干预。大多数irAE通过暂停给药、皮质类固醇激素治疗可缓解或逆转。

目前国内可及的免疫检查点抑制剂有5种：帕博利珠单抗、纳武利尤单抗、卡瑞利珠单抗、特瑞普利单抗、信迪利单抗，其不良反应谱虽类似但仍有不同。目前我们的数据多来自于欧美国家。今年ASCO有一项回顾性研究（Abstract 9025）探索了真实世界中患者种族与免疫检查点抑制剂疗效的关系，这项研究中的亚裔人群仅占5%。真实世界中，亚洲人群对免疫治疗的不良反应仍需交给时间来回答。

《医师报》：所有NSCLC患者中约50%在整个病程中的某个阶段会出现肝转移，请问NSCLC伴肝转移的患者，一线治疗如何选择？

束教授：肺癌免疫治疗要打好组合拳，阿特珠单抗+卡铂/紫杉醇+贝伐单抗。

今年ASCO公布了IMpower150研究中基线肝转移NSCLC患者的特征与缓解率。研究中共有162例基线肝转移患者。与BCP组（Atezolizumab+卡铂+紫杉醇组）相比，ABCP（Atezolizumab+贝伐珠单抗+卡铂+紫杉醇）组患者的PFS和OS均有延长。无论基线是否伴肝转移，ABCP方案均耐受性良好。因此，ABCP是晚期非鳞NSCLC患者一种重要的新治疗选择，特别是伴肝转移的患者。

《医师报》：对于PD-L1阴性或<1%的转移性NSCLC，免疫+化疗VS化疗，哪个更优？束教授：免疫+化疗更优。

KeyNote189是一项比较帕博利珠单抗联合化疗对比安慰剂联合化疗一线治疗转移性非鳞癌总生存与后线治疗后进展时间的大型临床研究。结果显示，无论患者的PD-L1 TPS表达与否和表达高低，帕博利珠单抗联合化疗组均观察到帕博利珠单抗联合化疗的PFS和OS获益。中位OS、PFS、PFS2（随机开始到二线治疗进展或死亡的时间）较对照组几乎翻倍。

另有一项Mata分析比较PD-1/PD-L1抑制剂联合化疗与化疗一线治疗PD-L1阴性或<1%的转移性NSCLC。共纳入8项研究（Keynote 021G、Keynote 401、Keynote189、Checkmate 227、IMpower 130、IMpower131、IMpower132、IMpower 150）共2037例患者。其中PD-L1阴性1246例，PD-L1<1%791例，绝大部分患者为男性、吸烟者，非鳞癌69.8%，鳞癌30%。对于初治PD-L1低表达（<1%）或阴性患者，PD-1/PD-L1抑制剂联合化疗较单纯化疗显著改善OS、PFS、ORR。

医问医答



束永前

仍亟需回答三个问题

问题一：免疫治疗合适的疗程

需多久？

CheckMate 153研究认为至少要两年以上，但合适的疗程究竟是多长，更长的生存后能否延长给药间隔，这些问题都还有待回答。

问题二：探索更优的联合治疗方案：免疫+化疗，免疫+免疫，免疫+抗血管生成药物。目前，以PD-1/PD-L1抑制剂类药物作为骨干的

联合疗法研究正在呈指数式增长。有科学家在一篇文章列举了超过2250项免疫治疗试验，其中1716项是研究PD-1/PD-L1检查点抑制剂，共有240多种组合药物。

问题三：生物学标志物的探索：预测疗效与生存，预测不良反应，预测超进展。