

2020ASCO 系列报道⑤之淋巴瘤、晚期肠癌新进展  
淋巴瘤个体化联合治疗花落谁家

▲天津医科大学肿瘤医院淋巴瘤科 张会来 李维



张会来 教授

弥漫性大 B 细胞淋巴瘤（DLBCL）是一种高度异质性的侵袭性疾病，约 40% 的 DLBCL 患者在一线 R-CHOP 治疗后复发或进展为复发/难治性淋巴瘤，这是每个临床医生都会面临的严峻挑战。随着精准治疗研究的深入，在 R-CHOP 方案的基础上结合患者的分子免疫特性，从而制定特异性更高的个体化联合治疗方案以期进一步提高一线治疗的有效率和生存获益。

## 联合治疗方案安全可控

该研究为 Venetoclax 联合 R-DA-EPOCH 方案治疗初治侵袭性 B 细胞淋巴瘤的 I 期临床研究。（摘要号：8003 NCT03036904）联合治疗的 ORR 为 97%，其中

27 例（90%）达到 CR，2 例（7%）达到 PR；1 例无法进行疗效评估。15 例 DHL 患者的 ORR 和 CRR 分别为 93% 和 80%。最常见的 3~4 级血液学毒性为中性粒细胞减

少。最常见的非血液学毒性包括低血钙、恶心、腹泻、低血钾和疲劳。该研究提示 Venetoclax 联合 R-DA-EPOCH 治疗原发高危 DLBCL 患者具有良好的疗效及安全性。

该研究为 Venetoclax 联合剂量调整的 R-EPOCH 方案（V+R-EPOCH）治疗 Richter 综合征患者的单臂多中心 II 期临床研究。（摘要号：8004 NCT0305489）8 例患者既往接受过伊布替尼治疗。中位随访 9.3 个

月（0.6~30 个月），中位 PFS 和 OS 均为 16.3 个月。在接受联合治疗的 21 例患者中，ORR 为 76%，CR 率为 62%。仅有 1 例达到 CR 患者出现疾病进展。

接受 Venetoclax 维持治疗患者中，CR 维持

时间最长可达 2 年。8 例患者进行了 alloHCT，2.5 年时仍维持 CR。≥3 级血液学毒性包括：中性粒细胞减少（58%）、贫血（50%）、血小板减少（50%）。该研究提示，V+R-EPOCH 方案治疗 RS 疗效良好，安全性可控。

## 点评

我们知道，BCL-2 蛋白过表达与肿瘤复发进展相关，往往提示预后不良。Venetoclax 是 BH3 类似物，可以选择性抑制 Bcl-2。2018 年 ASH 会议公布了 CAVALLI 研究结果：Venetoclax 与 R-CHOP 联合治疗初治 DLBCL 患者的疗

效与 GOYA III 期研究 R-CHOP 组中匹配的群体相比，联合治疗可延长 BCL-2+DLBCL 患者的 PFS。

本次 ASCO 会议上公布的结果为高危 DLBCL 患者的治疗提供了新的治疗方向。Venetoclax 联合 R-DA-EPOCH 方

案治疗 15 例 DHL 患者的 ORR 和 CRR 可高达 93% 和 80%，甚至在 Richter 综合征患者中的 CR 率仍可达到 62%。虽然这两个研究为 I、II 期研究，样本例数较少，但为提高 BCL-2 蛋白过表达的高危患者的生存进行有价值的探索。

## 筛选 CAR-T 治疗优势人群是未来之路

AUTO3（首个 CD19/22 双靶点 CAR-T 细胞）联合 Pembrolizumab 治疗 R/R DLBCL 患者 I 期研究。（摘要号：8001 NCT03287817）在可评估

的 18 例患者中，11 例患者输注数  $>50 \times 10^6$ ，ORR 和 CR 率分别为 64% 和 55%，获得 CR 的患者目前仍处于缓解状态（1~12 个月）。在 B 治疗组中，有 3 例患者接受  $450 \times 10^6$

CAR-T 细胞治疗，其中 2 例获得 CR。在所有剂量组均无严重 CRS 发生。临床数据仍在随访中。结果表明 AUTO3 联合 Pembrolizumab 治疗 R/R DLBCL 患者安全有效。

ALLO-501（抗 CD19 的同种异体 CART-T）和 ALLO-647（CD52 单抗）治疗 R/R 大 B 细胞淋巴瘤、FL 患者的疗效分析。（摘要号：8002 NCT03939026）5 例患者为 LBCL，3 例为

原发耐药，3 例既往接受过自体干细胞移植。中位随访 2.7 个月，ORR 为 78%；3 例患者达到 CR，4 例患者达到 PR。4 例患者仍维持缓解，3 例患者分别在 2、4、6 个月时病情进展。

目前尚未出现剂量限制性毒性或 GvHD。最常见的 ≥3 级不良事件为中性粒细胞减少和贫血。2 例患者（22.2%）发生 CRS。因此 ALLO-501 联合 ALLO-647 治疗安全性可控。

该研究为 Axicabtagene ciloleucel（Axi-cel）对复发患者的二次治疗，Axi-cel 对 ZUMA-1 研究中复发的 B 细胞淋巴瘤患者的二次治疗疗效分析。（摘要号：345 NCT02348216）首次治疗

获得 CR 的患者中，二次治疗后有效率为 83%；首次治疗获得 PR 的患者中，有效率为 33%；首次治疗维持 SD 的患者未能从二次治疗中获益。

二次治疗患者的 CRS 发生率与首次治疗相似，

神经毒性发生率较低。二次治疗时 CAR-T 细胞扩增峰值低于首次治疗。该研究提示 Axi-cel 二次治疗可使部分患者再次获益（尤其是首次治疗达到 CR 的患者），但还需进一步研究。

## 点评

双靶点 CAR-T 联合免疫检查点抑制剂治疗 R/R DLBCL 患者的 ORR 和 CR 率分别为 64% 和 55%；ALLO-501 和 ALLO-647 治疗 R/R 大 B 细胞淋巴瘤、FL 患者的 ORR 为 78%；Axi-

cel 对 ZUMA-1 研究中复发的 B 细胞淋巴瘤患者的二次治疗的 ORR 为 54%。这些 I 期临床研究结果在 CAR-T 治疗方面进行了有益的探索，并得到一定的疗效，同种异体来源的 CAR-T 细胞也解

决了自体 CAR-T 细胞在制备运输、产品质量等方面的局限性。如何筛选能从 CAR-T 获益的患者、如何与新的靶点药物联合，以期改善这些患者的预后，是将来进一步探讨的主要问题。

## 肠癌之晚期非免疫治疗进展

## 姑息后线治疗道阻且长

▲浙江大学医学院附属第二医院肿瘤内科 袁瑛 胡涵光 钟晨菡 程怡

DESTINY-CRC01 研究是一项在 HER2 表达阳性的转移性结直肠癌患者中开展的评估 DS-8201 疗效的研究。（摘要号：4000）结果显示，A 组的 ORR 为 45.3%，包括 1 例完全缓解

和 23 例部分缓解，中位缓解持续时间尚未达到；而在 B 组或 C 组中均未观察到疾病缓解病例。安全性角度看到，5 例（6.4%）患者发生了间质性肺病，其中 2 例发生药物相关性死亡。

## 点评

该研究表明，DS-8201 在标准治疗无效的 HER2 阳性转移性结直肠癌患者中显示出较好的疗效，安全性尚可，但间质性肺病等严重不良反应需要及时准确的识别和干预。

CodeBreak 100 研究共入组 42 例 KRAS G12C 突变的、经标准治疗失败的 mCRC 患者，中位年龄 57.5 岁，其中 19 例患者接受过 3 线以上治疗，研究选择 AMG 510 单药

治疗。（摘要号：4018）研究的主要终点是安全性，其中 13 例（31.0%）死亡，20 例（47.6%）出现治疗相关不良反应（AEs），3 级以上 AE 发生率为 4.8%，分别为腹

泻和贫血。研究次要终点是 ORR、DCR、PFS 和 OS。因此对于 KRAS G12C 突变的 mCRC 患者的后线治疗，AMG 510 单药肿瘤退缩率一般，但疾病控制率尚可。

瑞戈非尼和 TAS 102 均是晚期结直肠癌三线治疗的标准选择，但是临床上如何选择，或者优先选择哪个药物尚无明确结论。（摘要号：4036）法国一项多中心观察性研究，旨

在比较真实世界中标准治疗失败后复发性 mCRC 患者接受瑞戈非尼或 TAS102 的临床疗效，研究终点为 OS 和 PFS。结果显示，两组中位 OS 和中位 PFS 区别并不明显。

## 点评

该 mCRC 的后线治疗的真实世界研究表明，作用机制不同的瑞戈非尼和 TAS102 可互为前后线使用，TAS 102 组似乎显示出一定优势，但是需要头对头对照研究来确认。

## 点评

在 RAS/BRAF 野生型患者的后线治疗中，如患者之前未接受过抗 EGFR 药物治疗，那么后线治疗可采用抗 EGFR 单抗单药或者抗 EGFR 单抗联合伊立替康。（摘要号：4082）那么在三线还可以选择瑞戈非尼或 TAS 102，

指南中这些平行推荐在临床实践中改如何抉择呢？本研究回顾性比较了 RAS/BRAF 野生型的 mCRC 患者，三线治疗时采用含抗 EGFR 单抗的方案和采用瑞戈非尼/TAS102（R/T）的疗效，主要研究终点是 PFS，次要终点是 OS 和 RR。

结果显示，在左半结肠癌患者中，抗 EGFR 单抗组的 PFS 和 OS 明显高于 R/T 组，而在右半结肠癌患者中，PFS 和 OS 均无显著差异。对于 RAS/BRAF 野生型的 mCRC 患者，选择三线治疗方案时，左半结肠癌患者应优选抗 EGFR 单抗的方案，右半结肠癌患者两种方案间无差别。