

《自然》：迄今最大规模肺癌“伞式试验”结果公布 简化靶向基于基因型治疗的困境

近日，英国伯明翰大学发布了迄今为止规模最大的肺癌“伞式试验”——“国家肺癌矩阵试验”（NLMT）。结果显示，靶向EGFR T790M突变、MET14号外显子跳跃突变、ROS1融合三种受体酪氨酸激酶（RTK）异常的治疗，是所有分组中效果最好的，患者的客观缓解率（ORR）突破了60%，部分患者的无病进展期（PFS）甚至突破了12个月。（Nature.7月15日在线版）

靶向治疗虽然在不断进步，但只盯着一两个常见基因突变，很难实现治愈患者的目标。如EGFR突变的肺癌，一直到第三代靶向药物研发，晚期非小细胞肺癌（NSCLC）靶向治疗才在一线治疗中成功延长了患者的中位生存期（OS），二线治疗还能破解困住一、二代靶向药的T790M耐药突变。不难发现癌细胞对第三代靶向药物也有耐药机制，尤其是c-Met扩增的旁路耐药。要想进一步对耐药患者展开治疗，单纯针对一个EGFR突变显然不足，需要其它策略的配合。

而对于免疫治疗一线应用的获益虽然不错，但能够长期获益的患者毕竟还是少数。在这样的现状下，通过基因检测寻找潜在的敏感基因异常，按照

“伞式试验”的思路，分配到不同的精准靶向治疗组。试验研究者选定了28个肺癌中当时相对“冷门”的基因异常，如STK11缺失、MET扩增、NF1缺失等等，然后归类为A-H组，分别接受八种不同的靶向药物治疗。

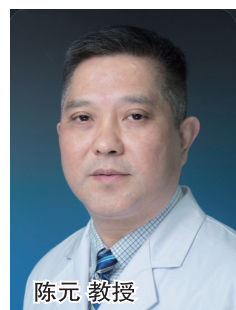
这8种药物里有已经上市，也有一些仍然在研的新药，既有直接针对某些基因异常的，也有因为缺乏直接治疗选择，退而求其次靶向上下游信号通路的。有一些组的靶向治疗，还会与化疗联合使用。总共有5467例患者接受了基因检测，但最终符合条件入组NLMT试验的患者只有302例。由于患者情况复杂，试验中认为达到以下几种情况，如中位PFS超过3个月，客观缓解率（ORR）/持续临床获益

率（DCB）超过30%，就算取得疗效。

结果显示，靶向EGFR T790M突变、MET14号外显子跳跃突变（MET exon 14+）、ROS1融合三种受体酪氨酸激酶（RTK）异常的治疗，是所有分组中效果最好的，患者的ORR都突破了60%，部分患者的PFS甚至突破了12个月！而且NLMT试验中，对MET exon 14+和ROS1融合患者使用的药物是克唑替尼，但克唑替尼并非专门针对这两个位点的药物。最近几年已经有专门的MET抑制剂和针对ROS1融合的新药获批。

NSCLC的大多数靶向疗法针对的是致癌性驱动因素，在接触烟草烟雾的患者中更为普遍。由于该组约占所有肺癌患者

的20%，因此烟草相关的NSCLC分层药物选择的发现已成当务之急。“伞式试验”旨在通过筛选肿瘤的多种基因组，改变并将患者分到几种基因型匹配的治疗药物之中，从而简化基于基因型的治疗研究。



陈元 教授

点评

华中科技大学同济医学院附属同济医院胸部肿瘤科主任陈元教授指出，NLMT发表的针对肺癌驱动基因靶向治疗的伞式研究把具有不同驱动基因的肺癌，如EGFR、ALK、ROS1、MET等28个肺癌中的相关的驱动基因，同时进行检测，并根据基因突变的不同给予其相应的靶向药物治疗，取得了较好的临床疗效，特别是在EGFR T790M、MET14号外显子跳跃突变、ROS1融合三种基因突变的治疗。“伞式试验”的最大优势，就是将不同的靶点检测在同一时间里完成，将非常少见的突变事件集中起来，这无论对加速少见疾病的临床试验还是对于某一个个体获得精准治疗的机会，都具有特别的意义。

《医师报》融媒体记者 秦苗 编译

免疫治疗相关不良反应出现后还能再挑战吗？

▲中国医学科学院肿瘤医院肿瘤内科 李峻岭

免疫治疗目前在肺癌领域已得到广泛的临床应用，但伴随发生的免疫治疗相关不良反应（irAE）也让大家十分担心。虽然大概有3%~12%的患者会因irAE停止抗PD-(L)1治疗，但很大一部分患者可通过激素（或）暂停免疫治疗来逆转irAE。但这部分发生irAE的患者不良反应好转后是否还有机会再接受免疫治疗呢？再挑战后效果和安全性如何呢？这是目前很多人关心的问题。在真实世界中的治疗中，我们也看到很多医生也基于自己的临床经验进行了一些再挑战的尝试。

2018年美国MSKCC的医生总结了近500例NSCLC患者接受抗免疫治疗的经验，68例患者因irAE停药，医生对38例患者进行了再应用的尝试。2019年日本医生基于187例nivolumab治疗的NSCLC患者数据也进行相关经验的总结，49例患者因irAE停药，其中对21例患者进行了再应用的尝试，我们来看一下这些真实世界的经验。



李峻岭 教授

1 最常见的导致停药的irAE类型是什么？

免疫相关肺炎是最常见的导致治疗终止的因素。

在美国队列中导致停药的irAE前几位分别为：肺炎（19%）、结肠炎（17%）、皮疹（16%）和肝酶异常（10%）；在日本队列中前几位分别为：肺炎（59.2%）、肾上腺功能不全（8.2%）、肝功能不全（8.2%）、肾功能不全（8.2%）、结肠炎（6.1%）、甲状腺功能减退（4.1%）和皮疹（2.0%）。

2 再挑战后是否会再发生irAE？与之前的irAE相同吗？

有一定可能会再次发生irAE，且部分患者与之前不良反应类型不同。

在美国队列中38例患者再挑战后18例（47%）患者没有再次发生免疫相关不良反应；10例发生了跟之前类似的irAE，10例患者发生了新的irAE；而日本队列中21例患者再挑战后6名没有再次发生irAE，15例再次发生irAE。

3 再挑战后再发生的irAE会更严重吗？

再次发生的irAE以轻中度为主，并且也大多数可以治疗控制。

在日本队列中15例再次发生irAE患者中14例均为1~2级不良反应。在美国队列中20例再挑战后再次发生irAE的有12例（60%）为1~2级；有8例（40%）为3~4级；13例（65%）发生在再治疗后90天内，17例（85%）可以解决或改善到1级，但仍有2例与irAE相关的死亡。

4 因3级及以上irAE停药后的患者有再挑战的机会吗？

有机会。两国研究者均对一定比例的3级及以上irAE患者进行了再挑战。其中美国队列中13例3级以上irAE再挑战的患者中，5例没有再次发生任何级别irAE，3~4级和1~2级的患者复发/新的irAE发生率相似（61%比48%）。

5 什么样的患者更容易再挑战后再次发生irAE？

根据美国队列的结果，之前治疗达到完全或部分缓解的患者复发/新irAE的频率更高（72%）；irAE表现为关节痛或肌痛的患者复发/新irAE的频率更高（4/6，67%）。

6 免疫治疗后再挑战是否能让更多能生存获益？

日本队列并没有发现再挑战组和停止治疗组生存的差异。但根据美国队列中通过统计学校正发现，在初始irAE发生前获得部分缓解的患者中，再挑战组和停药组的PFS和OS相似，无明显获益，考虑到再次发生的irAE的风险，不鼓励这部分患者进行再治疗。对于irAE发生前对治疗没有响应的患者，与停止治疗的患者相比，再挑战后的PFS和OS均有明显改善。目前再挑战组的中位数OS尚未达到，但从IV期诊断到的估计2年生存率为64%。

7 我们的经验是什么？

我们团队对2例NSCLC患者发起过再挑战。2例患者均在PD-1治疗后发生了2度免疫相关性肺炎并停药。在经过激素治疗好转后，两例患者再次进行了免疫治疗，患者没有再次发生irAE，且现在仍在免疫治疗中。这两例患者前期的治疗非常有效，因不良反应停药后，疾病进展时用其它方案治疗效果不理想，因此要求再次使用免疫检查点抑制剂，谨慎权衡利弊后再次使用，取得较好疗效。

专家观点

虽然根据《CSCO免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南》或《NCCN免疫疗法相关毒性的管理指南》原则上对于3级或4级（严重或危及生命）的免疫相关毒性反应，应永久停用检查点抑制剂治疗及并予以积极药物治疗，但在真实世界中因为患者个体差异不同且免疫治疗确实能给患者带来更多的获益可能，医生们也在进行更多再挑战的尝试。我们相信随着对于irAE的治疗理念的更新，在更全面的团队合作模式下，将有更多的患者能够有机会从再挑战中获得更好的获益。但在具体实施中要非常的谨慎，要与患者进行充分的沟通。