

2021 美国临床肿瘤学会-泌尿生殖系统肿瘤研讨会(ASCO-GU)在线召开 二线免疫联合治疗初露锋芒

▲北京大学肿瘤医院泌尿外科 盛锡楠 鄢谢桥

靶向治疗

新型靶向药物成为候选

2020 ASCO GU 会议报告了 HIF 抑制剂 (MK-6482) 应用于晚期实体瘤治疗的首项 II 期研究中肾癌扩展队列的研究结果。本次大会公布该研究的更新随访数据: 中位随访 27.7 个月时, 客观缓解率 (ORR) 为 25%, DCR 为 80%。中位缓解持续时间 (DOR) 尚未达到, 77% 缓解患者的 DOR $\geq$ 6 个月, 中位 PFS 时间更新至 14.5 个月, IMDC 风险评分分层的亚组分析显示: 低危和中/

高危患者的 ORR 分别为 31% 与 24%, DCR 分别为 92% 与 76%。低危患者的中位 PFS 未到达, 中高危患者的中位 PFS 为 11.0 个月。

这项临床研究中的疗效数据相当不错, 尤其是大部分患者既往接受至少三线及以上治疗, 入组患者 80% 均接受过免疫治疗。对于免疫治疗失败后人群, MK-6482 可以作为治疗选择, 目前正在开展 MK-6482 对比依维莫司用于晚期肾癌

2 月 11~13 日, 美国临床肿瘤学会-泌尿生殖系统肿瘤研讨会 (ASCO-GU) 在线召开。

近几年来, 免疫联合对比靶向药物用于晚期肾癌一线治疗的一系列大型随机对照 III 期临床研究均显示出免疫联合治疗的获益。因此, 免疫联合治疗, 无论是双免疫治疗, 还是免疫联合抗血管靶向药物, 已经成为晚期肾癌一线治疗的主要选择, 这些患者治疗失败后的二线治疗选择, 以及常规靶向药物一线治疗失败后, 如何进行后续治疗选择, 成为临床关注的问题。目前二线治疗推荐大多基于靶向时代的相关证据, 而尚无基于免疫时代关于二线治疗的高级别循证医学证据。



盛锡楠 教授

大会报道了 PD-1 单抗联合 CTLA-4 单抗用于免疫治疗失败后两种二线治疗模式的 Meta 分析结果。一种模式是, 在一线免疫治疗失败后接受标准二线纳武利尤单抗联合

免疫治疗

双免疫治疗并非免疫治疗失败后优选

伊匹木单抗治疗; 第二种模式是, 一线接受纳武利尤单抗治疗, 客观缓解者继续使用单药方案, 疾病稳定 (SD) 或进展者接受纳武利尤单抗 + 伊匹木单抗治疗。

模式一纳入了 2020 年 3 项回顾性研究和 1 项前瞻性研究中的 125 例患者数据, 仅 26 例获得客观缓解, ORR 为 21%。模式二纳入了 2019-2020 年 3 项前瞻性研究中的 185 例患者数据, 18 例获得客观缓解, ORR 为 10%。总人群中, 纳武利尤单抗联合伊匹木单抗二线治疗较一线给药时客观有效率, 且与一线免疫治疗的疗效无关。总体来说, 将双

免疫治疗作为二线治疗整体有效率偏低, 不是免疫治疗失败后二线治疗的优先选择。

大会也报道了一项法国真实世界研究, 16 个医学中心纳入一线免疫治疗失败后继续二线免疫用药的 45 例患者, 单药纳武利尤单抗和纳武利尤单抗联合伊匹木单抗一线免疫治疗的 ORR 为 78% 和 11%, 二线免疫治疗的 ORR 为 93% 和 7%。二线治疗的总体 ORR 为 16%, 与 Meta 分析结果类似, 二线免疫治疗效果与一线免疫治疗效果关系不大。

现有靶向药物优于 TKI 客观缓解率更高

大会报道了真实世界中免疫治疗失败后二线卡博替尼与其他 VEGF-TKI 的疗效差异。NCT04353765 是一项回顾性观察性研究, 纳入美国肿瘤网络 iKnowMed 数据库 2016 年 5 月至 2019 年 9 月期间, 真实世界 247 例免疫治疗失败的晚期肾细胞癌患者。主要终点为 6 个月 ORR, 次要终点为 ORR、OS、治疗持

续时间 (TTD), 因不良反应导致的减量和停药。

研究显示, 更多的患者在免疫治疗失败后选择卡博替尼治疗 (187 例与 60 例)。相对于其他 TKI 药物, 选择卡博替尼治疗的患者既往治疗线数、转移部位更多, MSKCC 高危、ECOG>1 分的患者比例更多, 但差异无统计学意义。在 6 个月 ORR

方面, 相对于其他 TKI, 卡博替尼数据上几乎为 2 倍 (50.8% 与 33.3%, $P<0.001$)。总体 ORR 为 53.5% 与 38.3%。在中位 TTD 方面, 卡博替尼组显著延长 (6.2 个月与 3.1 个月, $P=0.0052$), 卡博替尼组的中位 OS 也更长, 两组分别为 19.1 个月和 17.3 个月, 但无统计学意义 ($P=0.8185$)。

结语

对于晚期肾癌的二线治疗, 由于缺乏基于高级别循证医学证据的治疗选择, 预计很长一段时间内将缺乏标准治疗推荐, 临床需求强烈。从目前的临床数据看, 结合今年会议揭晓的仑伐替尼联合帕博利珠单抗 III 期临床研究数据, 以及 2020 年 ASCO 会议公布的帕博利珠单抗联合仑伐替尼用于免疫治疗失败后的 II 期临床数据。预计联合治疗将成为二线治疗选择的重要方向, 靶向药物联合 PD-1 单抗或者靶向药物联合, 如仑伐替尼联合依维莫司, 或者国内即将上市的 CM082 联合依维莫司可作为治疗选择。

MDT 病例小课堂



宋启斌 教授

目前, 早期可切除或潜在可切除非小细胞肺癌 (NSCLC) 的主要治疗手段仍然是外科手术, 但部分患者会出现术后复发或远处转移, 因此术前或术后辅助治疗十分必要。在术前新辅助治疗中, 传统的新辅助化疗已进入疗效瓶颈期而难以取得突破性进展, 因此, 迫切需要加入新的治疗手段。近年来, 陆续有关于新辅助免疫或免疫联合化疗治疗可切除 NSCLC 的报道, 但其联合方式、疗效和毒副反应等存在着较大的差异, 且尚有诸多问题有待探讨和明确。

病例介绍

武汉大学人民医院收治的 1 例潜在可切除左肺鳞癌病例采用多学科协作体系 (MDT) 诊治的病例。此病例临床诊断为左肺低分化鳞癌 (cT2N1M0, II B 期)。患者共接受 4 周期帕博利珠单抗联合吉西他滨 + 顺铂 (GP) 方案治疗; 期间复查胸部 CT 提示左肺下叶背段近肺门软组织团块及左肺下叶基底段

软组织团块较前片缩小。行第 5 周期帕博利珠单抗联合 GP 方案治疗。复查 PET-CT, 提示左肺下叶背段近肺门软组织团块, 左肺下叶基底段软组织团块, 代谢增高, 均较前片显著缩小。5 周期新辅助免疫联合化疗后, 疗效评价为临床部分缓解 (pPR)。患者术后病理示: 疗效评价为病理学完全缓解 (pCR)。

潜在可切除 NSCLC 新辅助免疫 + 化疗破瓶颈

▲武汉大学人民医院肿瘤中心 宋启斌 章必成

多学科讨论

肿瘤学专家组: 近年已陆续有研究报道 PD-1/PD-L1 抑制剂应用于 NSCLC 新辅助治疗使接受手术患者的主要病理学缓解 (MPR) 达新辅助化疗的 2 倍。虽然目前可切除 NSCLC 的新辅助免疫联合化疗尚无指南推荐, 临床研究证据尚不够充分, 但 II 期 NADIM 研究已经取得史无前例的成果, 并且多项正在开展的 III 期临床研究均采用新辅助免疫联合化疗。

影像学专家组: 有研究显示, NSCLC 根治术前 PET-CT 显像中的原发灶大小和 SUVmax 是预测术后总生存期及无进展生存期的独立危险因素。由于现有的常规影像学检查手段在肿瘤免疫治疗疗效评价方面存在一些不足, 如难以识别免疫治疗相关的假性进展或超进展, 建议在患者及家属知情同意的基础上行 PET-CT 复查以更准确地评价免疫治疗的疗效。

胸外科专家组: 当前患者肿瘤体积较大且同侧肺门淋巴结肿大, 若直接手术只能选择左肺全切, 但左肺全切对患者肺功能影响较大, 故推荐术前给予新辅助治疗减小患者肿瘤负荷后行解剖性肺叶切除。虽然 PET-CT 未提示明显纵隔淋巴结转移, 但对于此例患者, 依据指南仍应行纵隔淋巴结清扫, 以期降低术后复发率、延长患者生存期、提高患者生存质量。

病理学专家组: CT 引导下经皮肺穿活检 (TNB) 对肺内周围型占位的诊断有较大价值, 因为在 CT 引导下能清晰显示肺部病灶, 定位准确, 并可实时监测穿刺针的进针方向和位置, 有助于术者随患者呼吸运动调整穿刺针并避开肋骨, 成功率、安全性均较高, 同时可以获得足够的样本进行必要的病理组织。

结语

在近年来早期可切除 NSCLC 比例上升、OS 显著延长的背景下, OS 的观测需要更长时间才能完成, 某些情况下并不适宜作为主要终点指标。在肺癌中新辅助化疗 pCR 一般 $< 10\%$, 极大地限制了其作为替代终点的应用。MPR 指新辅助治疗后手术切除的肿瘤或淋巴结中残余活肿瘤细胞 $< 10\%$, 实际上 MPR 更适合作为 NSCLC 新辅助化疗研究终点的替代标准。鉴于多项研究, 2014 年 MPR 被较为正式地认定为 NSCLC 新辅助化疗临床研究中 OS 的替代指标。综上所述, 潜在可切除 NSCLC 患者的诊治需要多个科室共同参与、协作配合完成, MDT 模式能够提高潜在可切除 NSCLC 患者的诊治效果, 最大限度保证患者的生存期和生存质量, 增加早期 NSCLC 治愈的可能性。



关联阅读全文
扫一扫