Springer Medizin

© Springer-Verlag 2020

www.memoinoncology.com

02/20

memo – inOncology 特刊

2020年ESMO大会报告

晚期实体瘤治疗方法的全球文摘

ESMO大会报告，2020年9月19日-21日，
线上会议

IMPRESSUM/PUBLISHER

媒体所有者和出版机构： Springer-Verlag GmbH, AT, Prinz-Eugen-Straße 8–10, 1040 Vienna, Austria, **Tel.:** +43/(0)1/330 24 15-0, **Fax:** +43/(0)1/330 24 26, **Internet:** www.springer.at, www.SpringerMedizin.at. **所有者和版权：** © 2020 Springer-Verlag GmbH Austria, part of Springer Nature. **常务董事：** Joachim Krieger, Juliane Ritt, Dr. Alois Sillaber.
医学文案作者： Dr. Judith Moser. **企业出版：** Elise Haidenthaller. **编辑支持：** Anna Fenzl, PhD. **版面设计：** Alexander Svec. **出版地：** Vienna. **制作地：** Fulda.
印刷： Druckerei Rindt GmbH & Co KG, Fulda, Germany.
《memo, magazine of european medical oncology》杂志编辑对本副刊不承担任何责任。

本出版社不对在此提供信息的准确性、完整性或实用性，或者任何观点意见承担任何法律责任或义务。
本出版社、其代理商及雇员对因持有、出版、使用或依赖从本报告获得的信息而直接或间接造成的损失或破坏一律不承担任何责任。报告内容基于诚信提供，但不附带任何暗示保证。

本出版社不对提及的任何特定商品或服务作出认可或推荐。所有文章均经过同行评审，并且未受到任何商业影响。
本期内容仅针对美国、英国和澳大利亚以外的医疗专业人士。

目录

3 序言

3 胃癌和食管癌中PD-1抑制取得的里程碑式进展

7 专访Andrés Cervantes：将创新从实验室带入临床实践

8 卵巢癌：将PARP抑制更进一步

10 多种实体瘤中的新型组合方法

© scyther5 / Getty Images / iStock

咨询委员会成员：

Hendrik-Tobias Arkenau, MD, PhD, FRCP, Sarah Cannon Research Institute, London, UK
Paolo G. Nuciforo, MD, PhD, Molecular Oncology Group, Vall d'Hebron Institute of Oncology, Barcelona, Spain
Gert Schachtner, MD, Department of Urology, Medical University Innsbruck, Austria
Christian Schauer, MD, Department of Gynecology, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Graz, Austria

本期Lecture Board：
Emiliano Calvo, MD, PhD; Andrés Cervantes, MD, PhD; Ronan Kelly, MD, MBA; Christian Schauer, MD.

www.memo inoncology.com

Expert interviews at ESMO 2020

Andrés Cervantes, MD, PhD,
ESMO 2020

Eric van Cutsem, MD, PhD,
ESMO 2020

BeiGene

由BeiGene提供非限制性赞助

序言

亲爱的同事们，

2020年线上ESMO大会上讨论了在治疗实体瘤方面取得的显著进展，其中包括在胃食管肿瘤领域获得的引人注目的成果。对于患有转移性胃癌和食道癌的患者，长期结果仍然很差，并且最近几年进行的几项评估PD-(L)1抑制的临床试验显示出中等至阴性的结果。但是，免疫检查点抑制在这些难于治疗的肿瘤中的治疗作用已于2020年9月显现，2020线上ESMO举行的主席研讨会完全专注于可能改变临床实践的在可手术疾病的转移条件以及辅助条件（首次）下的III期试验。

与单独化疗相比，PD-1抑制剂纳武单抗（nivolumab）与化疗的组合在一线条件下进行的CheckMate 649和ATTRACTION-4研究中产生了改善的结果。对于晚期胃癌患者，传统上采用常规化疗治疗时的预期寿命不到一年，而在III期试验中首次将总生存期延长超过1年的界限。类似地，在食管癌中评价派姆单抗（pembrolizumab）加化疗的KEYNOTE-590试验显示出在多个终点方面的有意义的益处。这些方案将来很有可能会提供新的一线护理标准。另外，在CheckMate 577研究中成功探索了三联疗法后纳武单抗在II/III期食管/胃食管连接部癌中的辅助使用，与安慰剂相比，无病生存率提高了一倍。这项试验值得关注，不仅因为它是有史以来首个显示出对早期食管胃癌的新治疗有益处的研究；而且，在黑色素瘤之后，它是首个证明PD-1抑制剂在辅助条件下对任何实体瘤有益处的试验并标志着在早期恶性肿瘤中使用免疫治疗这一新时代的开启。

正在包括胃肠癌、妇科癌、乳腺癌、肺癌、肾细胞癌和尿路上皮癌等在内的各种实体瘤中进行新型组合方法的研究。在ESMO 2020上报告的研究评估了免疫检查点抑制剂与多激酶抑制剂的组合。还在PARP抑制的背景下进行了创新和完善，PARP抑制是治疗卵巢癌患者的主要手段。对于这种适应症，在MEDIOLA试验中，PARP抑制、免疫治疗和抗血管生成的联合给药已显示出作为无化疗选择的希望。对于研究性PARP抑制剂帕米帕利（pamiparib）已经产生了关键的II期结果，也正在将帕米帕利与替莫唑胺（temozolomide）联合来评估在各种局部晚期或转移性癌症中的作用。

© author's own

毫无疑问，在整个恶性肿瘤领域取得了进展，随着对不断变化的肿瘤的努力追赶，已经对免疫微环境的动态变化和免疫系统的演化有了更好了解。如果我们要在未来十年中继续取得令人瞩目的进步，就必须将其视为一个不可或缺的研究领域。

Ronan Kelly, MD, MBA
美国德克萨斯州达拉斯贝勒大学医学中心Charles A. Sammons癌症中心主任

胃癌和食管癌中PD-1抑制取得的里程碑式进展

胃癌、胃食管连接部（GEJ）腺癌和食道腺癌是全球范围内与癌症相关死亡的重要原因，并且在晚期被诊断出时其5年总生存率（OS）较差[1, 2]。对于晚期或转移性*HER2*阴性胃癌和GEJ癌，标准一线化疗的中位OS不到1年[3-6]。

一些针对胃癌和GEJ癌的抗PD-(L)1单一疗法的临床研究得到了阴性结果。然而，在2017年的随机化、双盲、安慰剂对照的III期ATTRACTION-2试验中显示，在至少两条先前治疗线之后，纳武单抗改善胃癌和GEJ癌患者的生存率[7]。非随机化II期KEYNOTE-059研究证明了在相同条件下派姆单抗的活性[8]。在KEYNOTE-180 [9, 10]和KEYNOTE-181 [11]试验中，派姆单抗单一疗法在患有晚期/转移性食道腺癌或食道鳞状细胞癌的预治疗患者中也被证明是有益的。基于这些研究，美国食品和药物管理局（FDA）在2019年批准将派姆单抗用于经≥1个治疗线后的合并阳性评分（CPS）≥10的复发性、局部晚期或转移性食管鳞状细胞癌[12]。在ESMO 2020上介绍了大型III期研究，该研究评估纳武单抗或派姆单抗联合一线化

© Springer-Verlag

疗对晚期胃癌、GEJ癌和食道癌的益处。

ATTRACTION-4的III期部分

随机化、多中心、II/III期ATTRACTION-4研究评估了纳武单抗加化疗作为*HER2*阴性的晚期胃癌或胃食管连接部癌患者的一线治疗。在试验的II期部分显示出令人鼓舞的结果[13]后，Boku等人在2020 ESMO大会上报告了ATTRACTION-4的双盲、随机化、对照的III期部分的主要发现[14]。在日本、韩国和台湾的130个中心，在纳武单抗每3周360 mg（Q3W）或安慰剂的情况下，患者接受S-1加奥沙利铂（oxaliplatin）或卡培他滨（capecitabine）加奥沙利铂直至进展。每个组包含362名患者。无进展生存期（PFS）和OS被定义为主要终点。

对于PFS，与安慰剂加化疗相比，基于纳武单抗的疗法被证明更加优越，中位数为10.45与8.34个月（HR，0.68；p = 0.0007）。在1年时，分别有45.4%与30.6%的患者存活且无进展。所有亚组均受益于免疫检查点抑制剂的添加；该受益与PD-L1表达无关（≥1%与< 1%）。但是，根据最终分析，OS并没有显著改善。中位OS为17.45与17.15个月（HR，0.90；p = 0.257）。

在实验组中接受治疗的患者中有更大比例（57.5%比47.8%；p = 0.0088；**表1**）对于治疗发生缓解。与单独的化疗相比，纳武单抗加化疗的缓解持续时间更长（12.91与8.67个月）。该组合显示出可控的安全特性。在两个组中，导致终止或剂量延迟/减少的AE的频率相当。

正如作者在总结中所指出，根据方案，如果满足了至少一项主要终点，则该试验被视为阳性，因此ATTRACTION-4的III期部分的目标已经实现，证明有临床意义的疗效。对于不能切除的晚期或复发性胃癌或GEJ癌患者，纳武单抗加化疗可被视为新的一线治疗选择。

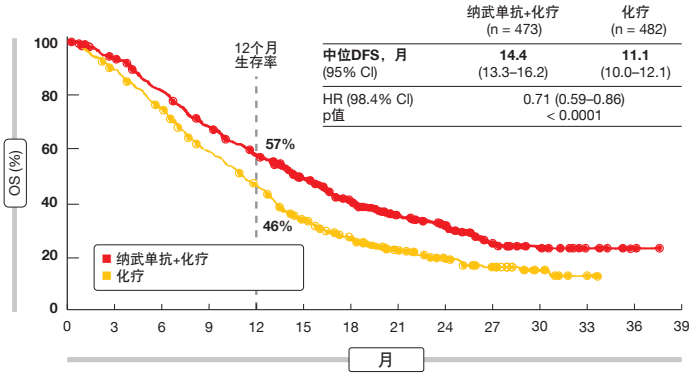


图1： CheckMate 649的主要终点：在CPS≥5人群中，使用纳武单抗加化疗与化疗的总生存率获益

CheckMate 649：基于近1600名患者的见解

CheckMate 649是针对晚期胃癌、GEJ癌和食道腺癌患者的，在一线条件下考察基于PD-1抑制剂的疗法的最大的随机化全球III期研究。Möhler等人在ESMO 2020上报告了化学免疫疗法与化疗之间比较的第一个结果[15]。大约790名患有无法切除的晚期或转移性*HER2*阴性肿瘤的患者被随机分到各个组。化学免疫疗法由纳武单抗360 mg加XELOX Q3W或者纳武单抗240 mg加FOLFOX Q2W组成，而对照组中的患者仅接受XELOX Q3W或FOLFOX Q2W。

基于观察到在胃癌、GEJ癌和食道癌中，CPS截止值≥5时的PD-L1表达显示出比肿瘤细胞PD-L1表达能更好地富集检查点抑制剂的功效[16]，分层次地进行了OS测试。统计计划规定，如果PD-L1 CPS ≥ 5人群中的OS被证明明显更优，则对PD-L1 CPS ≥ 1组中的OS进行测试，然后对所有随机化的患者进行OS测试。PD-L1 CPS ≥ 5的人群分别包括实验组和对照组中的473名和482名患者。对于PD-L1 CPS ≥ 1组，分别为641名和655名。此次没有介绍CheckMate 649研究的第三组的结果，该第三组评估了先用纳武单抗加易普利姆玛，后用纳武单抗单一疗法进行的双重检查点抑制。

不同组中的改善

CPS ≥ 5人群的总体生存率和PFS被定义为双重主要终点。在该组（14.4与11.1个月；HR，0.71；p < 0.0001；**图1**）以及CPS ≥ 1的人群（14.0与11.3个月；HR，0.77；p = 0.0001）和所有随机分组的患者（13.8与11.6个月；HR，0.80；p = 0.0002）中，添加

表1：
在ATTRACTION-4中使用纳武单抗加化疗相比于单独化疗获得的缓解

缓解，n (%)	纳武单抗+化疗 (n = 362)	安慰剂+化疗 (n = 362)
总缓解率	208 (57.5)	173 (47.8)
最佳总缓解		
完全缓解	70 (19.3)	48 (13.3)
部分缓解	138 (38.1)	125 (34.5)
疾病稳定	52 (14.4)	75 (20.7)
疾病进展	25 (6.9)	46 (12.7)
无法评估	77 (21.3)	68 (18.8)
疾病控制率	260 (71.8)	248 (68.5)

© Springer-Verlag

表2：
KEYNOTE-590：整个群组的24个月总生存率以及与PD-L1表达和组织学（食道鳞状细胞癌）的相关性

亚组	24个月OS率 (%) 派姆单抗+化疗	化疗	HR	p值
所有患者	28	16	0.73	< 0.0001
PD-L1 CPS≥10的患者	31	15	0.62	< 0.0001
患有ESCC的患者	29	17	0.72	0.0006
患有ESCC且PD-L1 CPS≥10的患者	31	15	0.57	< 0.0001

纳武单抗确实带来了统计学上显著且临床相关的OS优势。在多个亚组中，OS结果始终支持使用纳武单抗加化疗。同样，接受纳武单抗加化疗的CPS ≥ 5患者的PFS明显更长（7.7与6.0个月；HR，0.68；p < 0.0001）。对于CPS ≥ 1组（7.5与6.9个月；HR，0.74）和总随机化群体（7.7与6.9个月；HR，0.77），也观察到实验方案在PFS方面的优效性。经纳武单抗治疗的患者的缓解比例明显更高（60%与45%；p < 0.0001），而且更持久（9.5与7.0个月）。

没有新的安全性信号出现，并且该组合的安全特性与各个药剂的特性一致。两组中最常见的任何级别的治疗有关AE（TRAE）包括恶心、腹泻和周围神经病变。在CPS ≥ 5以及两组中治疗的所有患者中，TRAE的发生率相似；这也适用于选择潜在免疫病因的TRAE。在这里，在≤ 5%的患者中观察到3/4级事件。作者在其结论中强调，在此前未经治疗的晚期胃癌、GEJ癌和食道癌患者中，纳武单抗是首个在联合化疗时表现出与单独化疗相比更优越的OS和PFS的PD-1抑制剂。因此，这种组合代表了这种条件下新的潜在一线标准。

KEYNOTE-590：派姆单抗的益处

在食管癌患者中，随机化、双盲、安慰剂对照的III期KEYNOTE-590研究评估了200 mg Q3W派姆单抗（最大35个周期）加5-FU和顺铂（cisplatin）（n = 373）与安慰剂加化疗（n = 376）作为一线治疗的比较[17]。纳入人群患有局部晚期、不可切除或转移性食管腺癌、鳞状细胞癌或晚期/转移性食管胃连接部（EGJ）Siewert 1型腺癌。两组中，食管鳞状细胞癌（ESCC）约占73%。在患有腺癌的患者中，已诊断出食道或EGJ疾病的比例大致相等。两组中大约一半的研究参与者显示出PD-L1 CPS ≥ 10。

一线派姆单抗加化疗确实在多个终点方面提供了统计学上显著且具有临床意义的益处。总队列的中位OS分别为12.4与9.8个月（HR，0.73；p < 0.0001），风险降低了27%。PD-L1 CPS≥10的患者的死亡风险降低了38%（13.5与9.4个月；HR，0.62；p < 0.0001）。对于ESCC群组，OS为12.6与9.8个月（HR，0.72；p = 0.0006），而对于患有ESCC且PD-L1 CPS ≥ 10的群组，OS为13.9与8.8个月（HR，0.57；p < 0.0001）。24个月的OS率表明在实验组中具有持续的益处（**表2**）。关于PFS，在总人群（6.3与5.8个月；HR，0.65；p < 0.0001）、ESCC队列（6.3与5.8个月；HR，0.65；p < 0.0001）和PD-L1 CPS ≥ 10组（7.5与5.5个月；HR，0.51；p < 0.0001）中观察到改善。所有亚组在OS和PFS方面都受益于派姆单抗的添加。在整个队列中，接受派姆单抗治疗的患者中有45.0%的患者缓解，而对照组中有29.3%的患者缓解（p < 0.0001）。中位缓解持续时间为8.3与6.0个月。

报道的两个治疗组的安全特性相当。≥ 3级TRAE的比例为71.9%与67.6%，必须终止治疗的比例为19.5%与11.6%。免疫介导的AE和输注反应的比例分别为25.7%与11.6%，其中多数事件分级为轻度或中度。作者得出结论认为，对于包括EGJ腺癌在内的局部晚期和转移性食管癌患者，派姆单抗加化疗应成为新的一线治疗标准。

使用辅助纳武单抗的DFS翻倍

在可切除的局部晚期食管癌和GEJ癌条件下，先新辅助放化疗后手术（即三联疗法）是一种广泛使用的护理标准[18-20]。然而，三联疗法后复发的风险仍然很高，特别是在残余病理性疾病患者中，并且缺乏既定的辅助治疗[18-21]。

在CheckMate 577试验中研究了纳武单抗的辅助使用，该试验是评估三联疗法之后使用检查点抑制剂治疗食道癌/GEJ癌的首个全球性、随机化、双盲III期研究[22]。总计794名患有II/III期疾病且具有腺癌或鳞状细胞组织学的患者被随机分配为先纳武单抗240 mg Q2W 16周，后纳武单抗480 mg Q4W（n = 532）或安慰剂（n = 262）。这些患者在随机分组之前的4至16周内接受了新辅助放化疗和手术，并且残余病理疾病≥ ypT1或≥ ypN1。总治疗时间长达1年。

无疾病生存期构成主要结果。辅助纳武单抗在此具有显著益处，使复发或死亡的风险降低了31%（22.4与11.0个月；HR，0.69；p = 0.0003；**图2**）。在所有预先定义的亚组中的发现均支持该PD-1抑制剂优于安慰剂。纳武单抗具有良好的耐受性，并显示出可接受的安全特性。大多数TRAE为1级或2级，只有9%促使终止治疗。据报告，疲劳、腹泻、瘙痒和皮疹是最常见的TRAE。在纳武单抗组中，不到1%的患者发生3/4级TRAE。相应地，根据EQ-5D-3L量表，患者报告的结果分析显示，纳武单抗和安慰剂的总体健康状态相似。正如作者所指出，这

© Springer-Verlag

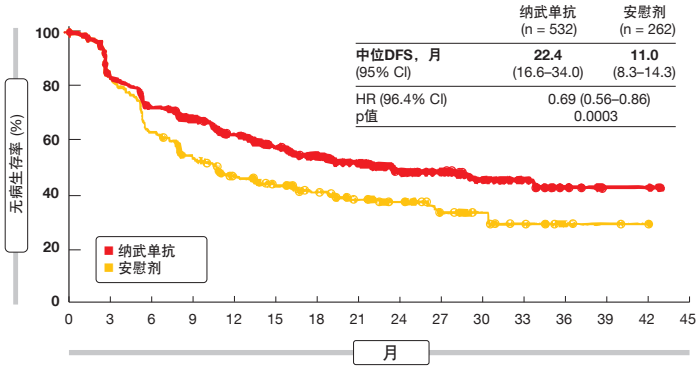


图2： 在CheckMate 577试验中使用辅助纳武单抗观察到的无病生存率

些结果代表了多年来在经切除的食道癌和GEJ癌患者中的首次进步，并有可能将辅助纳武单抗确定为新的治疗标准。

视觉估算的CPS与常规CPS

尽管已批准的PD-1抑制剂在胃食管腺癌患者中显示出令人鼓舞的生存期改善，但许多患者没有应答，这突出了预测性生物标志物的需求。可以使用CPS和Dako 22C3测定法评估PD-L1表达，不过这种评分方法的使用在临床实践中可能很困难。因此，已经开发出了一种基于对肿瘤和免疫细胞上的PD-L1表达进行视觉估计的耗时较少的算法，其被称为视觉估算的CPS（vCPS），用于VENTANA PD-L1（SP263）测定法。Chao等人基于首次人体BGB-A317-001研究的样本的事后分析比较了CPS（采用Dako 22C3）和vCPS（采用VENTANA PD-L1 SP263）的临床利用，BGB-A317-001研究研究测试了PD-1抑制剂替雷利珠单抗（tislelizumab）在胃食管腺癌患者中的效果[23]。在该组81名个体中，分别通过CPS和vCPS评估了49名和74名患者的福尔马林固定、石蜡包埋的肿瘤的PD-L1表达。四十五名患者可以使用这两种测定法评估。

根据统计分析、患病率和病理可行性，将vCPS ≥ 5%的截止值确定为最佳截止值。使用肿瘤样品对此进行了进一步开发和分析验证。在评估的截止值处，vCPS ≥ 5%的VENTANA PD-L1（SP263）测定法和CPS ≥ 1的商业化Dako 22C3测定法均有助于鉴定高PD-L1表达的患者，这些患者比那些患有低PD-L1肿瘤的患者更可能受益于治疗。通过不同病理学家、材料和实验室使用vCPS进行VENTANA PD-L1（SP263）测定法的可重复性表明，该测定法具有高度可训练性，并且在胃癌和GEJ腺癌中具有一致性。

对vCPS ≥ 5%的进一步临床验证正在一项III期研究中进行，该研究旨在比较替雷利珠单抗加铂/氟嘧啶与安慰剂加铂/氟嘧啶作为胃癌和GEJ癌的一线治疗的效果（RATIONALE 305；BGB-A317-305）。■

参考文献

1 Ajani JA et al., Gastric adenocarcinoma. Nat Rev Dis Primers 2017; 3: 17036
2 Rubenstein JH, Shaheen NJ. Epidemiology, diagnosis, and management of esophageal adenocarcinoma. Gastroenterology 2015; 149(2): 302-317
3 Lordick F et al., Capecitabine and cisplatin with or without cetuximab for patients with previously untreated advanced gastric cancer (EXPAND): a randomised, open-label phase 3 trial. Lancet Oncol 2013; 14 (6): 490-499
4 Catenacci DVT et al., Rilotumumab plus epirubicin, cisplatin, and capecitabine as first-line therapy in advanced MET-positive gastric or gastro-oesophageal junction cancer (RILOMET-1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2017; 18(11): 1467-1482
5 Shah MA et al., Effect of fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with or without onartuzumab in HER2-negative, MET-positive gastroesophageal adenocarcinoma: the METGastric randomized clinical trial. JAMA Oncol 2017; 3(5): 620-627
6 Fuchs CS et al., Ramucirumab with cisplatin and fluoropyrimidine as first-line therapy in patients with metastatic gastric or junctional adenocarcinoma (RAINFALL): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2019; 20(3): 420-435
7 Kang YK et al., Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2017; 390(10111): 2461-2471
8 Fuchs CS et al., Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in patients with previously treated advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: phase 2 clinical KEYNOTE-059 Trial. JAMA Oncol 2018; 4(5): e180013
9 Shah et al., Efficacy and safety of pembrolizumab for heavily pretreated patients with advanced, metastatic adenocarcinoma or squamous cell carcinoma of the esophagus: the phase 2 KEYNOTE-180 study. JAMA Oncol 2019; 5(4): 546-550
10 Kato et al., Pembrolizumab in previously treated metastatic esophageal cancer: longer term follow-up from the phase 2 KEYNOTE-180 Study. J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 4032)
11 Shah et al., Pembrolizumab versus chemotherapy as second-line therapy for advanced esophageal cancer: Phase 3 KEYNOTE-181 study. J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 4010)
12 https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-pembrolizumab-advanced-esophageal-squamous-cell-cancer#:~:text=On%20July%2030%2C%202019%2C%20the,FDA%2Dapproved%20test%2C%20with%20disease
13 Boku N et al., Safety and efficacy of nivolumab in combination with S-1/capecitabine plus oxaliplatin in patients with previously untreated, unresectable, advanced, or recurrent gastric/gastroesophageal junction cancer: interim results of a randomized, phase II trial (ATTRACTION-4). Ann Oncol 2019; 30(2): 250-258
14 Boku N et al., Nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with previously untreated advanced or recurrent gastric/gastroesophageal junction cancer: ATTRACTION-4 (ONO-4538-37) study. ESMO 2020, LBA7_PR
15 Möhler M et al., Nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy as first-line treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer/esophageal adenocarcinoma: first results of the CheckMate 649 study. ESMO 2020, LBA6_PR
16 Lei M et al., American Association for Cancer Research Annual Meeting 2019, abstract 2673
17 Kato K et al., Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy in patients with advanced esophageal cancer: the phase 3 KEYNOTE-590 Study. ESMO 2020, LBA8_PR
18 NCCN Esophageal Cancer Guidelines V1.2020
19 Lordick F et al., Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2016; 27(suppl 5): v50-v57
20 Shah MA et al., Treatment of locally advanced esophageal carcinoma: ASCO Guideline. J Clin Oncol 2020 28(23): 2677-2694
21 Blum Murphy M et al., Pathological complete response in patients with esophageal cancer after the trimodality approach: The association with baseline variables and survival-The University of Texas MD Anderson Cancer Center experience. Cancer 2017; 123(21): 4106-4113
22 Kelly RJ et al., Adjuvant nivolumab in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer following neoadjuvant chemoradiation therapy: first results of the CheckMate 577 study. ESMO 2020, LBA9
23 Chao Y et al., Investigation of PD-L1 expression and tislelizumab efficacy in gastroesophageal adenocarcinoma using a novel tumor and immune cell score with VENTANA PD-L1 (SP263) assay and combined positive score (CPS). ESMO 2020, 154P

 © Springer-Verlag

专访

将创新从实验室带入临床实践

您认为ESMO 2020在胃癌、胃食管连接部腺癌和食道癌领域介绍的哪些数据可能会改变实践？

ESMO大会提供了胃食管癌方面令人惊喜的新数据，并介绍了世界各地不同作者的巨大贡献。接受常规化疗治疗的晚期胃癌患者的中位总生存期不到一年。由于检查点抑制的添加，该生存期首次延长到超过一年。在主席研讨会III上报告了两个随机化研究，表明在向常规化疗中加入纳武单抗后，胃癌和胃食管连接部癌患者的预后有所改善[1,2]。这些是令人惊喜的发现，特别是对于食管癌，这是一种非常难以治疗的疾病，并且在最近几年中尚未开发出新的治疗方法。在患有晚期或转移性食管癌的患者中，添加另一种检查点抑制剂派姆单抗可以提高缓解率、无进展生存期和总生存期[3]。我还想强调，纳武单抗作为术后治疗在手术前接受过新辅助放化疗的食管癌患者中所获得的发现[4]。这项辅助研究的初步数据显示，中位无病生存期显著延长了将近1年。

最近在肝细胞癌方面有何进展？

肝细胞癌的治疗格局正在迅速发展。在2019年的亚洲ESMO上，首次介绍了阿特珠单抗（atezolizumab）和贝伐单抗（bevacizumab）联合使用的结果，这种联合使用现在是晚期疾病患者一线治疗的护理标准[5]。今年在ESMO的胃肠道非大肠癌口头分会上，报道了在中国南方的广州大学评估的一种创新方法[6]。对于B期肝细胞癌患者，护理标准是经动脉化学栓塞，在300多名患者中，将其与采用FOLFOX的肝动脉内灌注化疗相比较。这项随机化研究的结果表明，动脉内化疗优于经动脉化学栓塞，这意味着一种新的护理标准。我确信这种方法将被纳入临床实践。

新型免疫治疗化合物带有哪些新发数据可能会影响未来的临床研究？

我建议观看ESMO 2020的研究性免疫疗法分会，因为它提供了有关新药和递送免疫疗法的新方法的大量信息。这些新型化合物中的大多数都与检查点抑制剂结合使用。新方法包括在患有不同癌症的患者中使用的白介素2与白介素2受体α的融合蛋白[7]以及肿瘤浸润淋巴细胞联合检查点抑制剂的过继性细胞疗法[8]。已经开发出具有针对新受体例如TIM-3的不同作用机理的化合物。

Andrés Cervantes, MD, PhD,
西班牙大学临床医院医学肿瘤学系,
生物医学研究所INCLIVA,
瓦伦西亚大学

我确实认为在I期研究中已经测试过的所有新可能性都值得一看。以我来看，这些新出现的可能性在未来几年都将在后期的试验中获得评估。存在希望和许多新数据，这些数据应进一步开发以在临床中建立新方法。将创新从实验室带入临床实践是我们工作的目标。

您个人在ESMO 2020上看到了哪些亮点？

参考文献

1 Boku N et al., Nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with previously untreated advanced or recurrent gastric/gastroesophageal junction cancer: ATTRACTION-4 (ONO-4538-37) study. ESMO 2020, LBA7_PR
2 Möhler M et al., Nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy as first-line treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer/esophageal adenocarcinoma: first results of the CheckMate 649 study. ESMO 2020, LBA6_PR
3 Kato K et al., Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy in patients with advanced esophageal cancer: the phase 3 KEYNOTE-590 Study. ESMO 2020, LBA8_PR
4 Kelly RJ et al., Adjuvant nivolumab in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer following neoadjuvant chemoradiation therapy: first results of the CheckMate 577 study. ESMO 2020, LBA9
5 Chen AL et al., IMbrave150: Efficacy and safety results from a phase III study evaluating atezolizumab + bevacizumab vs sorafenib as first treatment for patients with unresectable hepatocellular carcinoma. ESMO Asia 2019, LBA3
6 Shi M et al., Hepatic arterial infusion chemotherapy with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX) versus transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: A randomised phase III trial. ESMO 2020, 9810
7 Vaishampayan UN et al., ALKS 4230 monotherapy and in combination with pembrolizumab in patients with refractory solid tumours (ARTISTRY-1). ESMO 2020, 1027MO
8 Kverneland AH et al., Clinical potential of adoptive cell therapy with tumour infiltrating lymphocytes therapy in combination with checkpoint inhibitors in non-melanoma patients. ESMO 2020, 1022MO
9 Choueiri TK et al., Nivolumab + cabozantinib vs sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: first results from the randomized phase 3 CheckMate 9ER trial. ESMO 2020, 6960_PR
10 de Bono JS et al., IPATential150: Phase III study of ipatasertib plus abiraterone vs placebo plus abiraterone in metastatic castration-resistant prostate cancer. ESMO 2020, LBA4

© Springer-Verlag

首先是免疫疗法与靶向药物的组合。一个例子是在主席研讨会I上介绍的关于将纳武单抗和卡博替尼（cabozantinib）用于联合治疗肾细胞癌患者的研究[9]。与舒尼替尼（sunitinib）相比，该组合显示出优异的活性。其次，我想强调一下早期治疗在免疫疗法条件下的重要性。这些药物不应用于难治性疾病；它们在第一线甚至辅助条件下都获得了认可。食管癌中有关辅助纳武单抗的试验就是一个例子。另外，我想指出一些新的靶向药物，例如特异性AKT抑制剂ipatasertib，该药物已在III期试验中显示出可增加去势抵抗性前列腺癌患者的生存期[10]。 ■

卵巢癌：将PARP抑制更进一步

尼拉帕利（niraparib）的个性化用量

根据NOVA试验的结果，尼拉帕利已被批准作为铂敏感性复发性卵巢癌（OC）患者的维持治疗。NOVA中使用的起始剂量为每天口服300 mg。回顾性分析表明，基于基线体重和血小板计数的个性化起始剂量可能会改善尼拉帕利的安全特性，而不会影响疗效[2]。该方法通过NORA研究在铂敏感性复发性OC的中国患者中进行了测试，这些患者具有高级别浆液性或高级别主要浆液性的组织学或有种系*BRCA*突变[3]。这些妇女至少接受了2线含铂疗法，并且对最后一种治疗有部分或完全缓解。将她们随机分配为接受尼拉帕利（n = 177）或安慰剂（n = 88），直至疾病进展。基线体重≥77 kg且血小板计数≥150,000/µl的11名患者接受尼拉帕利的初始剂量为每天300 mg，而155名体重<77 kg且血小板计数<150,000/µl的患者每天接受200 mg治疗。由盲态独立中心审查确定的PFS构成主要结果。NORA是首个在中国OC患者中评估PARP抑制剂的全功率III期随机化对照研究。

该试验达到了其主要终点。在ITT人群的实验组中，PFS显著延长，死亡率和进展风险降低了68%（18.3与5.4个月；HR，0.32；p < 0.0001）。具有和不具有种系*BRCA*突变的患者均获得显著的PFS益处（二者p < 0.0001；**表1**）。此外，尼拉帕利组的患者在无化疗间隔期（18.5与9.7个月；HR，0.34；p < 0.0001）和至首次后续治疗时间方面（16.7与7.7个月；HR，0.35；p < 0.0001）表现更好。在分析时，OS尚不成熟。

在NORA中观察到的PFS益处与NOVA试验中报告的一致，而安全特性确实得到了改善（**表1**）。对血液学毒性更是如此。总体而言，作者指出，以个性化起始剂量使用的尼拉帕利有效且安全，应被视为OC患者维持治疗的标准临床实践。

表1：
NORA和NOVA中无进展生存期和选定3/4级不良事件的间接比较

结果	NORA		NOVA	
	尼拉帕利	安慰剂	尼拉帕利	安慰剂
无进展生存期				
g*BRCA*突变患者的PFS（月）	未达到	5,5	21.0	5.5
HR	0.22		0.27	
非g*BRCA*突变患者的PFS（月）	11.1	3.9	9.3	3.9
HR	0.40		0.45	
3/4级不良事件（%）				
贫血	14.7	2.3	25.3	0
血小板计数减少/血小板减少症	11.3	1.1	33.8	0.6
中性粒细胞计数减少/中性粒细胞减少症	20.3	8.0	19.6	1.7
高血压	1.1	0	8.2	2.2

MEDIOLA：奥拉帕尼（olaparib）加度伐鲁单抗（durvalumab）±贝伐单抗

VEGF抑制剂和奥拉帕尼的组合已显示出在铂敏感性复发性OC患者中与单独使用奥拉帕尼相比以及在新诊断的维持条件下与单独VEGF抑制相比增加PFS [4,5]。开放标签的II期篮子试验MEDIOLA研究奥拉帕尼加度伐鲁单抗的初步结果表明，该组合耐受性良好

© Springer-Verlag

并且对生殖系*BRCA*突变型铂敏感性复发性OC患者有活性[6]。后续招募了另外两个队列，以在最多进行2条化疗线后的*BRCA*野生型铂敏感性复发性OC患者中测试奥拉帕尼加度伐鲁单抗（n = 32）以及奥拉帕尼加度伐鲁单抗和贝伐单抗（n = 31）。主要终点定义为24周时的疾病控制率（DCR）和安全性/耐受性。Drew等人在ESMO大会上介绍了发现[7]。

根据该分析，奥拉帕尼、度伐鲁单抗和贝伐单抗的无化疗三联组合显示出有希望的疗效。在第24周时，DCR高达77.4%，中位PFS达14.7个月。在双联组合队列中，24周DCR和PFS分别为28.1%和5.5%。三联队列和双联队列的客观缓解率分别为87.1%和34.4%。探索性分析表明，使用三联方案获得的ORR不依赖于基因组不稳定状态（GIS）。根据定义，在杂合性丢失评分≥14、具有体细胞*BRCA*突变或13个同源重组修复基因之一中具有突变的患者中，GIS为阳性。该分析表明，无论GIS如何，整个三联队列中的缓解率始终很高，这表明高ORR不受基因组不稳定状态的差异驱动。总体而言，双联和三联方案的安全特性与预期的单一药物安全特性相符。奥拉帕尼、度伐鲁单抗和贝伐单抗的组合目前正在III期DUO-O研究中作为一线维持方案的一部分进行测试。

新药帕米帕利的关键II期结果

研究性的、有效的、选择性的口服PARP1/2抑制剂帕米帕利已在首次人体BGB-290-AU-002研究中证明了对OC患者的抗肿瘤活性，该研究还确立了每天两次口服60 mg作为推荐的II期剂量（RP2D）[8]。BGB-290-102，一项开放标签、多中心的I/II期研究，正在评估帕米帕利在中国晚期实体瘤成年患者中的安全性和抗肿瘤活性，这些患者接受过标准疗法但疾病仍然进展，或没有可用的标准疗法。Wu等人报告了针对患有*BRCA1/2*突变阳性铂敏感性（PSOC；n = 90）或铂耐药性（PROC；n = 23）疾病的OC患者的试验的RP2D扩展的初步结果[9]。根据独立审查委员会的ORR被定义为主要终点。

帕米帕利引起了临床上有意义且持久的缓解。PSOC队列中的大多数患者发生缓解（ORR，64.6%），其中9.8%达到了完全缓解（**表2**）。中位缓解持续时间为14.5个月，中位PFS为15.2个月。在PROC组中，ORR为31.6%。在PSOC和PROC队列中，分别有95.1%和94.7%的患者获得了疾病控制。在两组中，大多数患者的目标病灶均较基线减小。CA-125缓解率分别为79.7%和38.1%。

帕米帕利60 mg每天两次的耐受性总体良好，并显示出可接受的安全特性。与其他PARP抑制剂相似，血液毒性是观察到的最显著的安全性事件，不过已证明是可以控制的。使用主动修订计划和严密监控，优化了这些AE的管理。没有报告骨髓增生异常综合征，也没有发生潜在与血液毒性有关的重大并发症（例如，≥3级出血、发烧、感染）。总体安全特性在PSOC和PROC队列中总体上是一致的。 ■

表2：
根据独立审查委员会，在铂敏感性（PSOC）和铂耐药性（PROC）队列中帕米帕利的肿瘤缓解

结果	PSOC (n = 82)	PROC (n= 19)
ORR，%	64.6	31.6
最佳总缓解，%		
完全缓解	9.8	0.0
部分缓解	54.9	31.6
疾病稳定	30.5	63.2
疾病进展	4.9	5.3
无法评估	0.0	0.0
疾病控制率，%	95.1	94.7
≥ 24周时的临床受益率，%	74.4	52.6
至缓解的中位时间，月	1.7	1.4

疾病控制率：完全加部分缓解；临床受益率：≥24周时完全和部分缓解以及疾病稳定

参考文献

1 Mirza MR et al., Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. N Engl J Med 2016; 375(22): 2154-2164
2 Berek JS et al., Safety and dose modification for patients receiving niraparib. Ann Oncol 2018; 29(8): 1784-1792
3 Wu X et al., Individualized starting dose of niraparib in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer (NORA): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. ESMO 2020, LBA29
4 Liu et al., Combination cediranib and olaparib versus olaparib alone for women with recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 study. Lancet Oncol 2014; 15(11): 1207-1214
5 Ray-Coquard I et al., Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer. N Engl J Med 2019; 381: 2416-2428
6 Drew Y et al., An open-label, phase II basket study of olaparib and durvalumab (MEDIOLA): Results in germline BRCA-mutated platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. Gynecol Oncol 2018; 149 Suppl 1: 246-247
7 Drew Y et al., Phase II study of olaparib plus durvalumab and bevacizumab (MEDIOLA): initial results in patients with non-germline BRCA-mutated platinum sensitive relapsed ovarian cancer. ESMO 2020, 814MO
8 Lickliter J et al., Dose escalation/expansion study to investigate the safety, pharmacokinetics, food effect, and antitumor activity of BGB-290 in patients with advanced solid tumors. Ann Oncol 2017; 28(suppl 5): v123
9 Wu X et al., Phase 2 study of pamiparib in Chinese patients with advanced ovarian Cancer. ESMO 2020, 820P

© Springer-Verlag

多种实体瘤中的新型组合方法

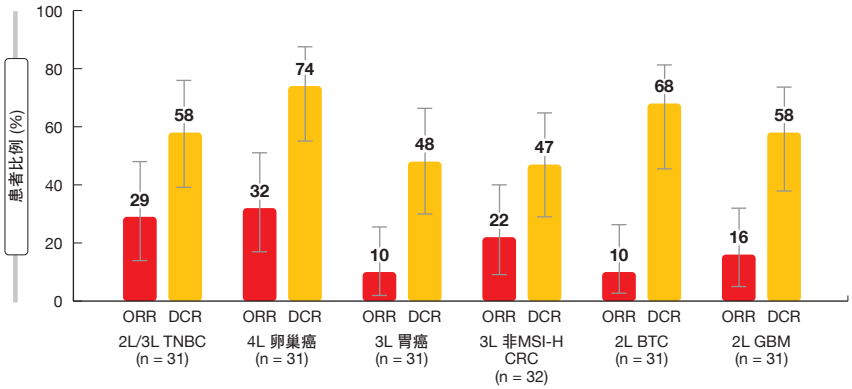
乐伐替尼（lenvatinib）加派姆单抗

抗血管生成多激酶抑制剂乐伐替尼已显示出发挥免疫调节作用，增强抗PD-1抗体的抗肿瘤活性[1]。在早期条件下，乐伐替尼加派姆单抗在不同肿瘤类型的患者中引起部分缓解[2]。正在进行的II期LEAP-005研究正在六种类型的经治疗晚期实体瘤中评估最多35个周期的乐伐替尼每日口服20 mg加派姆单抗200 mg Q3W。这些实体瘤包括三阴性乳腺癌（TNBC）、卵巢癌、胃癌、大肠癌（CRC）、胆道癌（BTC）和多形性胶质母细胞瘤（GBM）。ORR以及安全性和耐受性构成研究的主要目标。

Lwin等人在2020年ESMO大会上报告了在平均随访8.6个月后，LEAP-005中招募的首批187名患者的中期结果[3]。对于评估的每种肿瘤类型，分析中包括31名患者，但CRC队列例外，其包括32名患者。值得注意的是，在该群组中，肿瘤属于非高度MSI/错配修复完整类别。TNBC患者接受二线或三线治疗，卵巢癌患者接受四线治疗，胃癌和CRC患者接受三线治疗，而BTC和GBM患者接受二线治疗。

实质性疾病控制

针对队列扩展预设的无效用标准已达成，甚至被超过（图）。关于女性癌症，TNBC和卵巢癌患者的ORR分别为29.0%和32.3%。疾病控制率分别达到58.1%和74.2%。就胃肠道癌而言，CRC群组的ORR最高（21.9%）。患有胃癌和BTC的患者均获得9.7%的ORR。DCR分别为46.9%，48.4%和67.7%。GBM患者的缓解率为16.1%，疾病控制率达到58.1%。BTC和GBM队列的中位缓解持续时间分别为5.3和3.2个月，其他队列尚未获得中位缓解持续时间。



图：LEAP-005试验中纳入的所有队列的客观缓解率（ORR）和疾病控制率（DCR）

BTC（中位PFS为6.1个月）、卵巢癌（4.4个月）和TNBC（4.2个月）队列的中位PFS最长。对于其他类型的肿瘤，PFS介于2.3与2.8个月之间。TNBC和卵巢癌患者的6个月PFS率分别为48.9%和47.1%。对于胃癌、CRC和BTC，6个月PFS率分别为22.2%，30.5%和56.5%。在GBM队列中，有11.5%的患者在6个月时无进展。

在所有队列中，毒性均可控。每个队列中约有一半的患者出现3至5级的治疗相关AE，不过3至5级AE导致的终止率较低，仅为6%至13%。除BTC队列外，其他各群组均发生一例致命性AE。高血压通常是最常见的AE，另外还报告了疲劳、腹泻、食欲下降、甲状腺功能减退和恶心。

免疫介导的所有等级AE的发生率在26%至48%之间，而3至5级事件的发生率为3%至6%。在TNBC、卵巢癌和BTC队列中，各有一名患者出现了输液反应。总体而言，安全特性与先前使用派姆单抗加乐伐替尼的组合所观察到的一致。LEAP-005将继续在各100名患者的扩展队列中评估乐伐替尼加派姆单抗在先前接受过治疗的晚期实体瘤患者中的疗效和安全性。

PD-1/PD-L1协同作用：替雷利珠单抗和BGB-A333

一直以来都有假设同时阻断PD-1和PD-L1来提供协同抗肿瘤作用[4]。一项开放标签的I/IIB期临床试验评估了PD-1抑制剂替雷利珠单抗（目前正在III期条件下测试）与研究性抗PD-L1抗体BGB-A333的组合[5]。在15名患者中进行的研究的剂量递增部分期间，BGB-A333的II期推荐剂量为静脉注射1.350 mg Q3W。随后是剂量扩展阶段IIB部分，该阶段涉及12名局部晚期或转移性尿路上皮癌患者，这些患者在至少一种含铂方案治疗后发生进展。他们接受了替雷利珠单抗200 mg加BGB-A333 1.350 mg Q3W。经过10个月的中位随访后，在ESMO 2020上介绍了该组合所获得的结果。各有六名患者属于高PD-L1和低PD-L1类别。四人患有仅限于淋巴结的疾病。

中位治疗持续时间为6.2个月。总体而言，有42%的患者缓解（表）。高PD-L1肿瘤群组的ORR（67%）高于低PD-L1肿瘤群组的ORR（17%）。但是，鉴于样本量较小，应谨慎解释这些差异。缓解持久并且持续的中位时间为9.1个月。总队列中的中位PFS达6.1个月，高PD-L1肿瘤患者的表现再次好于

© Springer-Verlag

表
BGB-A333加替雷利珠单抗在尿路上皮癌患者中获得的缓解

确认的缓解	高PD-L1 (n = 6)	低PD-L1 (n = 6)	合计 (n = 12)
完全缓解	2	1	3
部分缓解	2	0	2
疾病稳定	2	2	4
疾病进展	0	2	2
无法评估	0	1	1
客观缓解率，% (95 % CI)	67 (22.3, 95.7)	17 (0.42, 64.1)	42 (15.2, 72.3)
疾病控制率，% (95 % CI)	100 (54.1, 100.0)	50 (11.8, 88.2)	75 (42.8, 94.5)

低PD-L1肿瘤患者（分别为10.0和4.1个月）。

替雷利珠单抗加BGB-A333总体耐受性良好，大多数AE表现为轻度或中度严重程度。在整个研究中，疲劳构成了最常报告的治疗相关AE。没有发生致命事件。IIB期有2名患者经历了4起免疫相关AE，包括3级内分泌失调、3级垂体炎、2级肌肉骨骼和结缔组织疾病以及2级肌炎。作者在其结论中指出，这些数据为将替雷利珠单抗与抗PD-L1抗体治疗相结合提供了见解。

帕米帕利加替莫唑胺：生物标志物分析

患有不同的局部晚期或转移性实体瘤的患者参与了正在进行的IB期BGB-290-103研究，该研究正在评估研究性PARP抑制剂帕米帕利与低剂量给药的烷化剂替莫唑胺的组合。剂量递增和剂量扩展阶段总结招募114名患者。其中大多数都经过了大量的预治疗，平均有3条先前的治疗线。第1至第28天60 mg帕米帕利和第1至第7天60 mg替莫唑胺被确定为II期推荐剂量。

在ESMO 2020上介绍了来自一项回顾性生物标志物分析的发现，该分析基于来自研究的两个阶段中纳入的患者的样品[6]。在基线获得的档案组织样品中进行了同源重组缺乏症（HRD）测试，并使用基因组不稳定性评分（GIS）进行表示，该评分根据大规模转变、端粒等位基因失衡和杂合性丢失而确定。GIS≥33的样品被定义为GIS阳性。在基线获得的血液样品中进行循环肿瘤DNA新一代测序，重点关注16个核心DNA损伤反应（DDR）基因，包括*ATM*、*BRCA1*、*BRCA2*、*CDK12*、*PALB2*和*RAD51B*。DDR阳性突变状态定义为这16个DDR基因之一中有≥1突变。研究人员试图在GIS/DDR状态与总体缓解/疾病控制率之间建立关联性。

GIS的强大结果

在34名经*HRD*分析的患者中，有32%为GIS阳性。无论*BRCA1/2*突变状态如何，这些阳性患者的ORR和DCR都比GIS阴性个体高。GIS阳性队列的ORR和DCR分别为81.8%和90.9%，而GIS阴性组的ORR和DCR分别为13.0%和56.5%。在评估了DDR状态的86名患者的队列中，有26%证明为DDR阳性。在这里，阳性患者的ORR也高于阴性队列（27.3%与14.1%），不过缓解的发生频率与GIS阳性队列相比要低得多，并且取决于*BRCA1/2*状态。多数缓解的DDR阳性患者都携带*BRCA1/2*突变，而不是*BRCA1/2*野生型。DDR阳性患者和DDR阴性患者的DCR相似。

正如作者所总结，作为对基因组不稳定性的总体衡量标准，GIS状态似乎是预测对帕米帕利加低剂量替莫唑胺的应答的强大生物标志。而且，该分析证实了以下观察：除*BRCA1/2*以外，DDR基因中的突变在预测对PARP抑制剂的响应中的效用有限。该研究的队列6目前正在评估帕米帕利加低剂量替莫唑胺在患有GIS阳性的NSCLC、头颈部肿瘤、食道肿瘤和软组织肉瘤肿瘤的患者中的抗肿瘤活性。 ■

参考文献

1 Kimura T et al., Immunomodulatory activity of lenvatinib contributes to antitumor activity in the Hepa1-6 hepatocellular carcinoma model. Cancer Sci 2018; 109(12): 3993-4002

2 Taylor M et al., A phase 1b trial of lenvatinib plus pembrolizumab in patients with selected solid tumors. Ann Oncol 2016; 27(Suppl 6): 266-295

3 Lwin Z et al., LEAP-005: phase 2 study of lenvatinib plus pembrolizumab in patients with previously treated advanced solid tumors. ESMO 2020, LBA41

4 Naing A et al., Anti-PD-1 monoclonal antibody MEDI0680 in a phase I study of patients with advanced solid malignancies. Immunother Cancer 2019; 7(1): 225

5 Martin-Liberal J et al., BGB-A333, an anti-PD-l1 monoclonal antibody, in combination with tislelizumab in patients with urothelial carcinoma. ESMO 2020, 535MO

6 Stradella A et al., Clinical benefit in biomarker-positive patients with locally advanced or metastatic solid tumors treated with the PARP1/2 inhibitor pamiparib in combination with low-dose temozolomide. ESMO 2010, 530MO

© Springer-Verlag