



桐树基因
TONGSHU GENE
选择桐树 | 因为专业

封面故事-2019 ASCO

十大癌种研究成果

1

ASCO研究-中国研究

登ASCO最佳

21

ASCO研究-PD-1抗体

改善晚期肺癌生存率

24

ASCO研究-PARP抑制剂

延长“癌王” mPFS

27

ASCO研究-新药克服

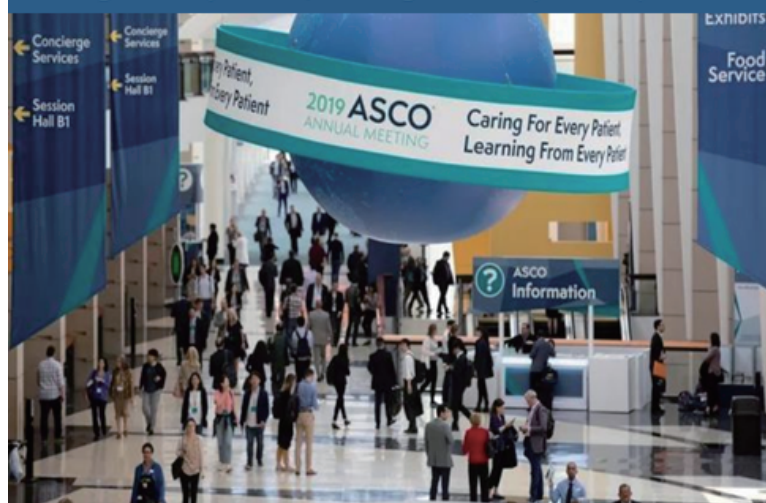
奥希替尼耐药

30

May 31 - June 4, 2019 • McCormick Place • Chicago, IL

2019 ASCO Annual Meeting

Caring for Every Patient, Learning from Every Patient | #ASCO19



桐树

精准医学期刊

选择桐树 | 因为专业

上海桐树生物科技有限公司（常州桐树生物科技有限公司）专注于肿瘤基因检测领域，具有按照国际标准搭建的临床基因检测实验中心，目前已形成基于高通量基因测序技术与生物信息分析的ctDNA精准检测体系，实现了对肿瘤无创、准确、动态的基因分析，为临床提供精准用药、疗效监测、术后复发监测、风险预测和早期检测等咨询服务。

2019年第4期 7~8月

主办：上海桐树生物科技有限公司 总第4期

上海市宝山区园康路300号B-C栋5楼
www.tongshugene.net

封面故事~2019ASCO 十大癌种研究成果

2019 ASCO 研究精华汇总

为时 5 日的 2019 年 ASCO 会议圆满闭幕，肿瘤领域收货颇丰，十大癌种均有进展。在此汇总研究精华，看看各肿瘤领域都有哪些进展。

一、非小细胞肺癌

1. AMG510 “神药”，肺癌后线有效率达 50%

一项多中心、开放 I 期研究评估一种新型小分子 KRAS^{G12C} 抑制剂 AMG510 用于晚期实体瘤的安全性、耐受性、药代动力学（PK）和疗效。该研究纳入了 35 例 KRAS^{G12C} 突变经治的晚期实体瘤患者，用 AMG510 治疗。最后有 29 例患者可评估疗效，包括 10 例 NSCLC 及 19 例 CRC。这些患者既往都接受过 ≥2 线的治疗方案。主要终点为安全性和耐受性，包括 AE 和 DLT 发生率；次要终点为 PK、最佳缓解率、ORR、缓解持续时间、SD 及 PFS 的持续时间。

结果显示，AMG510 安全性及耐受性良好，无 DLT，无累积毒性（图 1）。

Patient Incidence of Treatment Related TEAE

Adverse Event	Gr 1 n	Gr 2 n	Adverse Event	Gr 1 n	Gr 2 n	Grade 3 Adverse Event	n
Diarrhea	3		Proteinuria		1	Anemia ^a	1
Decreased appetite	2		Dry mouth	1		Diarrhea ^b	1
Nausea	2		Flatulence	1			
Elevated creatine phosphokinase	2		Vomiting	1			
Elevated or change in AST	1	1	Fatigue	1			
Elevated or change in ALT	1	1	WBC Decrease	1			
Elevated alkaline phosphatase	1	1	Pyrexia	1			
Cheilitis		1	Arthralgia	1			
Hyperkalemia		1	Hot Flush	1			

^aPatient had grade 2 anemia at baseline
^bLasting 2 days

None of the 35 patients reported:

- DLTs
- Grade 4 related AEs
- Serious related AEs

图 1 治疗相关不良事件

总体人群的 ORR（客观有效率）为 17.24%，DCR（疾病控制率）为 79.31%，并且疗效持续长久。重点是，在 10 例 NSCLC 患者中，ORR 创下历史新高，达到 50%，而 DCR 更是满分 100%（图 2）！对于无药可用的 KRAS 突变 NSCLC 患者，AMG510 即将带来救赎。

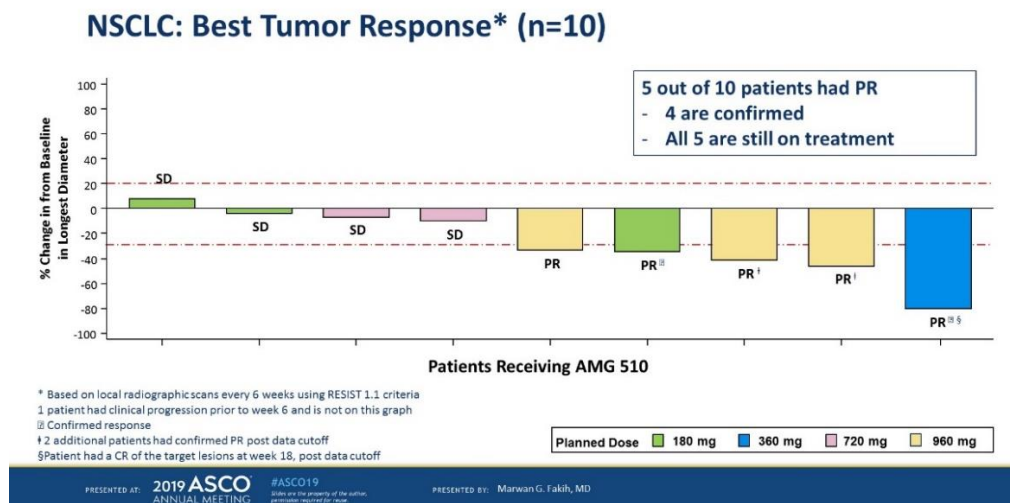


图2 NSCLC 患者的最佳缓解

其中一个 NSCLC 女性 61 岁患者在接受了放化疗、PD1 治疗进展后，使用 AMG510（180mg）治疗，达到了 PR，持续了 27.4 周以上。另一个患者既往接受过五线治疗失败（包括化疗、厄洛替尼、PD1、dasatinib、M3541）后用 AMG510（360mg），肿瘤缩小了 67%，并且在用药 18 周时达到完全缓解 CR。

2. HER3 靶点新药 U3-1402 挽救 EGFR 耐药，控制率 100%

在 57%-67% 的 EGFR 突变患者中都发现到了不同水平的 HER3（ERBB3）表达，对此研发了新药 U3-1402。一项 I 期临床研究中纳入了 EGFR 突变的晚期 NSCLC 患者，患者在既往接受 EGFR-TKI（包括 1/2 代 TKI 及奥希替尼）治疗后疾病进展，在该研究中接受 U3-1402 治疗。

结果表明，在能够接受评估的 16 例患者中，所有患者的肿瘤都有减小，中位减小比例为 29%，DCR 达到 100%！重点是，U3-14-2 对 EGFR-TKI 耐药后继发的不同通路激活（包括 C797S、HER2、CDK4）都有疗效（图 3）。

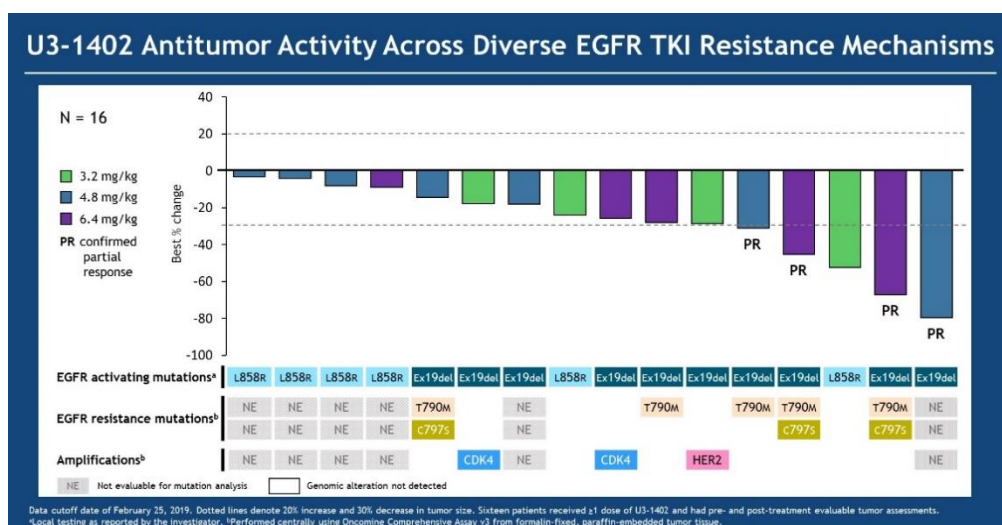


图3 HER3 靶点新药 U3-1402 的抗肿瘤活性

3. K 药 5 年生存率最高 29.6%！免疫在肺癌又增添一疗效铁证

传统化疗治疗肺癌患者的 5 年生存率在 5%-10% 之间。今年 ASCO 公布的 K 药 (pembrolizumab) 单药的 5 年 OS (总生存期) 率。

Keynote 001 研究显示，**晚期初治肺癌患者的 5 年生存率为 23.2%，其中 PDL1 高表达 (TPS ≥ 50%) 的生存率逼近 30% (29.6%)**！PDL1 表达 1-49% 患者的 5 年生存率为 15.7%。

对于经治患者，后线用 K 药的生存时间略显逊色，总体 5 年生存率 15.5%，PDL1 高表达人群达到 25%，PDL1 1%-49% 生存率为 12.6%，而 PDL1 阴性 (<1%) 只有 3.5% (图 4)。毋庸置疑，K 药的疗效还是依赖于 PDL1 这一金指标来预测，非获益人群的生存期短了好几倍。

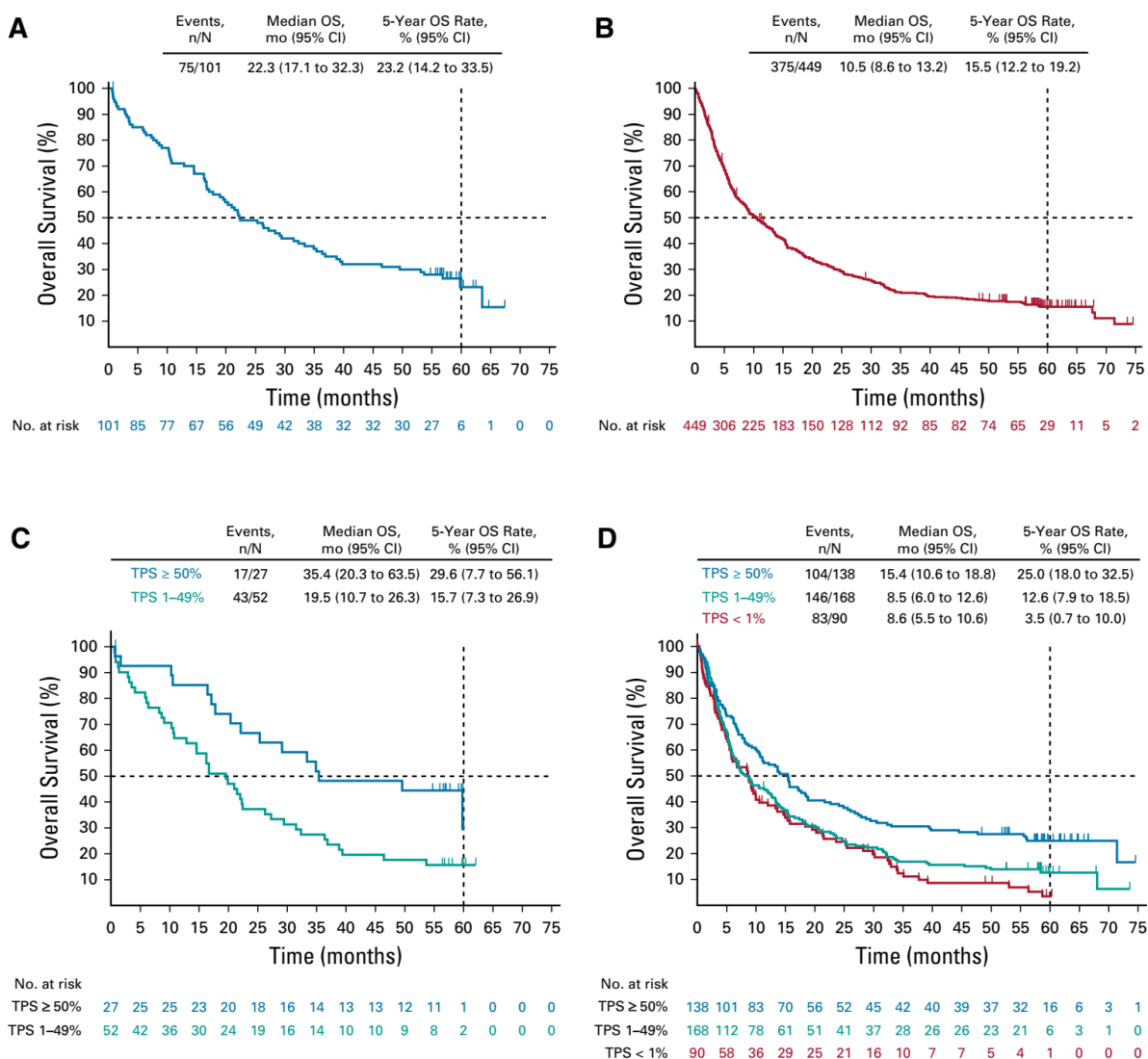


图 4 OS (A 既往未经治疗的患者, B 既往接受过治疗的患者, C 既往未经治疗的患者根据 PD-L1 TPS 分层, D 既往接受过治疗的患者根据 PD-L1 TPS 分层)

4. PACIFIC 研究：超过半数患者活过 3 年！局晚期患者福音！

PACIFIC 研究分析了 III 期不可手术切除的局部晚期 NSCLC 患者，在同步放化疗后使用 PDL1 单抗 I 药（Imfinzi，德瓦鲁单抗）巩固治疗 1 年的疗效。本次 ASCO 会议展示了 3 年 OS（总生存期）的更新结果。

结果显示，I 药（durvalumab）组的中位 OS 明显比安慰剂组更长，为 NR（未达到）vs 29.1 个月。两组 3 年 OS 率分别为 I 药 57% vs 安慰剂 43.5%，这意味着超过半数的局晚期患者用 I 药成功活过了 3 年，与安慰剂相比多出了 13.5% 的存活患者（图 5）！

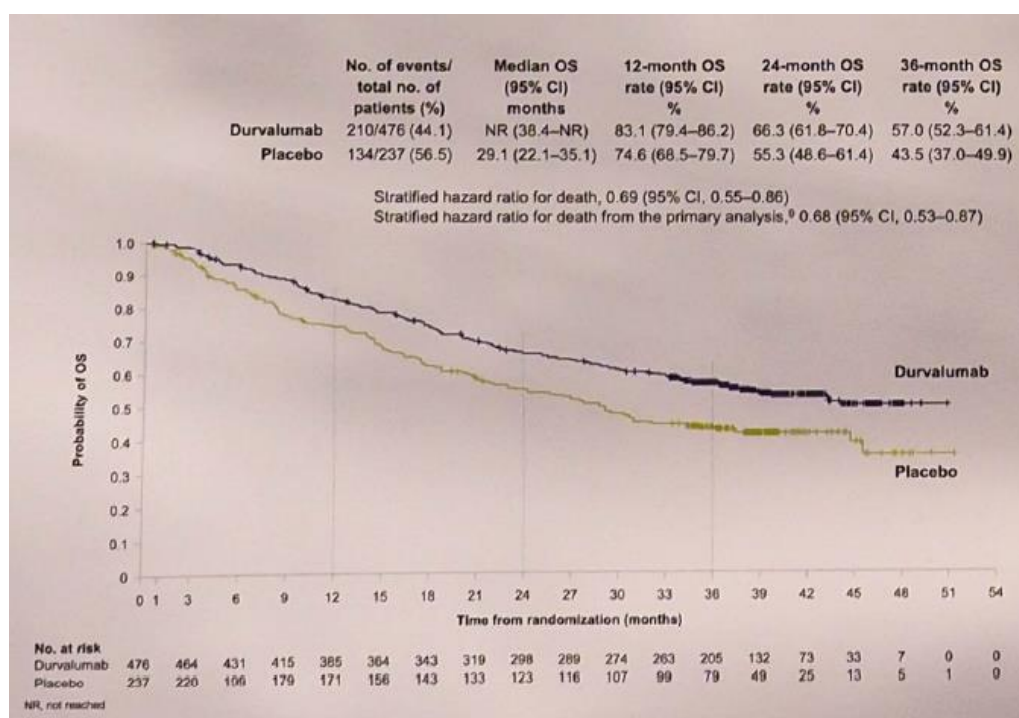


图 5 ITT 人群的 OS

相比安慰剂组，I 药组患者接受后线治疗或死亡的时间得到延长，其中接受第 1 次后续治疗时间增加了一倍（I 药 21.2 个月 vs 安慰剂 10.4 个月），接受第 2 次后续治疗时间为 I 药 30.2 个月 vs 17.8 个月。

二、小细胞肺癌

1. Lurbinectedin 二线有效率 35.2%，创造小细胞疗效新高

Lurbinectedin (PM1183) 以 1 期漂亮的数据于去年获得了 FDA 孤儿药认定，用于二线治疗 SCLC。本次 ASCO 大会进一步公布了后续结果。该研究共分析了 105 例既往一线化疗进展的广泛期 SCLC 患者，用 Lurbinectedin 治疗。

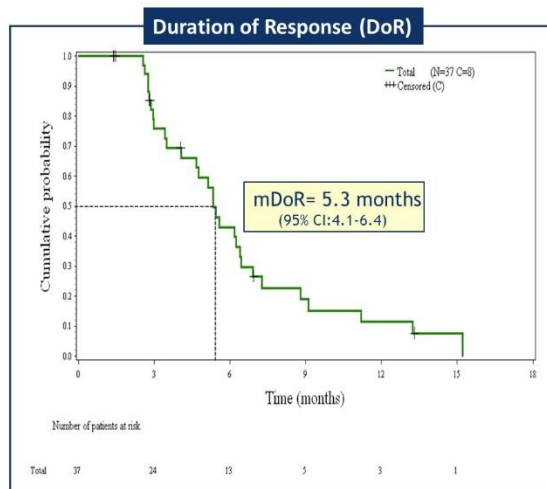
结果显示，二线治疗的 ORR 达到了 35.2%，DCR 为 68.6%，这在小细胞后先治疗中已经算是很不错的疗效了。另外，中位 DOR（反应持续时间）为 5.3 个月。有 65% 的患者用了 Lurbinectedin 后都出现了肿瘤体积的缩小。在生存时间方面，中位 OS 为 9.3 个月，1 年的 OS 率为 34.2%（图 6）。该药为难治的小细胞肺癌带来了新希望。

Antitumor Activity

	Overall (n=105)
ORR, % (95% CI)	35.2 (26.2-45.2)
Best response	n (%)
- PR (confirmed)	37 (35.2) *
- SD	35 (33.3)
- PD	28 (26.7)
- NE* (non- evaluable)	5 (4.8)
Disease Control Rate,% (95% CI)	68.6 (58.8-77.3)

* 5 of 8 patients who failed prior immunotherapy had confirmed response

* Treatment discontinuation without any tumor assessment performed



PRESENTED AT: 2019 ASCO ANNUAL MEETING #ASCO19

PRESENTED BY: Dr. Luis Paz Ares

图6 抗肿瘤活性

2. 新星 RRX-001 逆转铂类耐药，ORR 为 26.9%

RRx-001 是通过调节肿瘤相关巨噬细胞和肿瘤相关中性粒细胞的表观遗传学特性来影响肿瘤的微环境，从而逆转小细胞肺癌化疗耐药的一种表观-免疫抑制剂。该研究共纳入 26 例铂类耐药的 SCLC 患者。这些患者接受 RRx-001 治疗，每周一次，再继续用 EP 方案化疗。在进展的过程中停止使用 RRx-001，并且在停用的第一天对患者再次使用既往已经耐药的 EP 方案（依托泊苷+ 顺铂或卡铂）。

结果发现，接受 RRX-001 治疗后，再次重启 EP，1 人获得了 CR 完全缓解，6 人 PR 部分缓解，ORR 为 26.9%，中位 OS 为 8.6 个月，12 个月 OS 率为 44.1%，效果惊人。

三、肝癌

1. K 药折戟肝癌二线，令人深思！

本次 ASCO 大会报道了 KEYNOTE-240 研究的结果，K 药对比安慰剂二线治疗肝癌，中位 PFS 和 OS 并没有统计学意义的获益。K 药对比安慰剂组的中位 OS 分别为 13.9 个月 vs 10.6 个月，P=0.0238，没有达到预设的统计学差异（图 7）。

Overall Survival

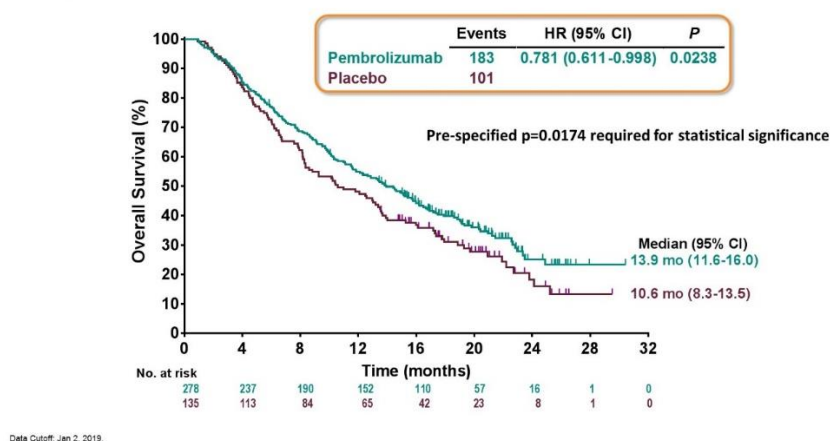


图 7 K 药对比安慰剂组二线治疗肝癌的 OS 比较

两组的中位 PFS 也没有统计学差异，分别为 3.0 个月 vs 2.8 个月（图 8）。

Progression-Free Survival

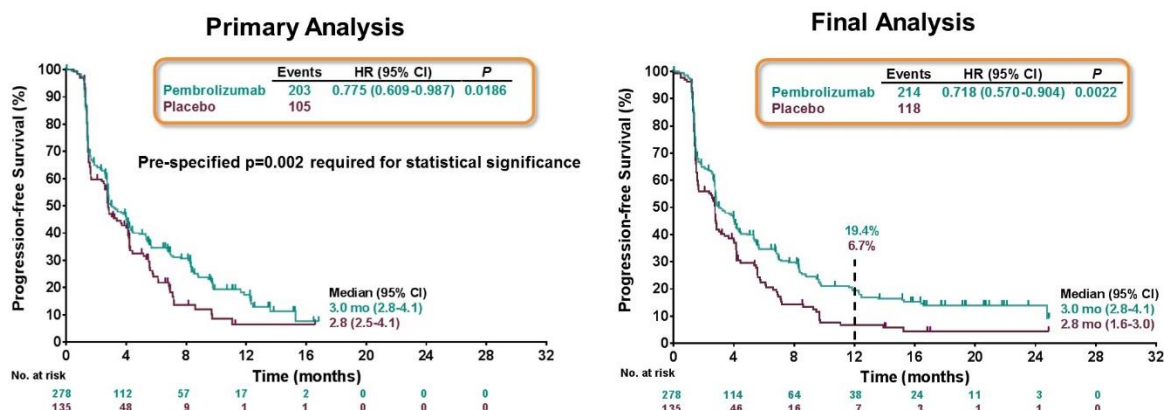


图 8 K 药对比安慰剂组二线治疗肝癌的 PFS 比较

K 药对比安慰剂的有效率分别为 18.3% vs 4.4%， $P=0.00007$ 。疾病控制率分别为 62.2% vs 53.3%。

2. 大惊喜！O+Y 联合治疗首次被证实可使晚期肝癌患者获益，ORR 31%

1/2 期 CheckMate-040 临床研究中 O 药（纳武利尤单抗）联合 CTLA4 抑制剂伊匹木单抗（Y 药）用于既往接受过索拉非尼治疗的晚期肝细胞癌患者的首个临床研究结果在 2019 ASCO 公布。该研究将患者随机分为三组，[A] O 药 1 mg/kg + 伊匹 3 mg/kg Q3W 或 [B] O 药 3 mg/kg + 伊匹 1 mg/kg Q3W，每组 O 药 240 mg Q2W，或 [C] O 药 3 mg/kg Q2W + 伊匹 1 mg/kg Q6W。

A 组患者的中位 OS 最长，达到 22.8 个月，30 个月总生存率为 44%。O+Y 联合治疗的 A 组，B 组和 C 组的疾病控制率（DCR）分别为 54%，43%和 49%。总人群 ORR 为 31%，包括 5%的 CR 及 26%的 PR（表 1）。无论 PD-L1 表达水平如何，均观察到客观缓解。

	Arm A NIVO1/IP13 Q3W ^a n = 50	Arm B NIVO3/IP11 Q3W ^b n = 49	Arm C NIVO3 Q2W/IP11 Q6W n = 49
ORR by BICR using RECIST v1.1, ^c n (%)	16 (32)	15 (31)	15 (31)
BOR, n (%)			
CR	4 (8)	3 (6)	0
PR	12 (24)	12 (24)	15 (31)
SD ^d	9 (18)	5 (10)	9 (18)
PD	20 (40)	24 (49)	21 (43)
Unable to determine	3 (6)	4 (8)	4 (8)
DCR, ^e n (%)	27 (54)	21 (43)	24 (49)
Median TTR (range), months	2.0 (1.1–12.8)	2.6 (1.2–5.5)	2.7 (1.2–8.7)
Median DOR (range), months	17.5 (4.6 to 30.5+)	22.2 (4.2 to 29.9+)	16.6 (4.1+ to 32.0+)
ORR by investigator assessment using RECIST v1.1, n (%)	16 (32)	13 (27)	14 (29)

^aNIVO1/IP13 Q3W × 4 followed by nivolumab 240 mg IV Q2W flat dose; ^bNIVO3/IP11 Q3W × 4 followed by nivolumab 240 mg IV Q2W flat dose; ^cDefined as CR + PR; ^dSD does not include 2 patients in Arm A and 1 patient in Arm B who were reported as non-CR/non-PD; ^eDefined as CR + PR + SD + non-CR/non-PD.
PR, partial response; SD, stable disease.

表 1 各个治疗组患者的疗效数据总结

3. 国产 PD1 联合 FOLFOX4 或 GEMOX 化疗一线治疗，DCR 为 79.4%

一项 II 期研究纳入未接受过全身治疗的晚期 HCC（肝癌）和 BTC（胆管癌）患者，给予恒瑞国产 PD1 卡瑞利珠单抗（3 mg/kg，静滴），联合经典的 FOLFOX4 方案（氟尿嘧啶+亚叶酸钙+奥沙利铂）或 GEMOX 方案（吉他西滨+奥沙利铂）治疗。

结果显示，在 34 例可评估的 HCC 患者中，确认的 ORR 为 26.5%，DCR 高达 79.4%；中位至缓解时间（TTR）为 2.0 个月。目前，9 例缓解者中有 6 例仍处于持续缓解，中位缓解持续时间（mDoR）尚未达到（表 2）。中位 PFS 为 5.5 个月。

32 例可评估的 BTC 患者中，中位治疗时间为 2.9 个月，确认的 ORR 为 9.4%，而 DCR 高达 90.6%。中位 TTR 为 1.9 个月，mDoR 为 5.3 个月（表 3）。中位 PFS 尚未达到。而 HCC 和 BTC 患者的中位总生存期（OS）均尚未达到。

HCC (n=34)	
Confirmed objective response, n	
Complete response	0
Partial response	9
Stable disease	18
Progressive disease	7
Not evaluable	0
ORR in evaluable patients (%; 95% CI)	9 (26.5; 12.9–44.4)
DCR in evaluable patients (%; 95% CI)	27 (79.4; 62.1–91.3)
TTR (mo), median (range)	2.0 (1.5–5.7)
DoR (mo), median (range)	Not reached
Ongoing, n/N (%)	6/9 (66.7)

表 2 HCC 患者的肿瘤缓解情况

BTC (n=47)	
Confirmed objective response, n	
Complete response	0
Partial response	3
Stable disease	26
Progressive disease	3
Not evaluable	15*
ORR in evaluable patients (%; 95% CI)	3 (9.4; 2.0–25.0)
DCR in evaluable patients (%; 95% CI)	29 (90.6; 75.0–98.0)
TTR (mo), median (range)	1.9 (1.8–2.1)
DoR (mo), median (range)	5.3 (3.7–7.0)
Ongoing, n/N (%)	1/3 (33.3)

表 3 BTC 患者的肿瘤缓解情况

四、消化道肿瘤（胃/食管/结直肠/胰腺）

1. 新突破！0 药联合瑞戈非尼治疗 MSS 型胃癌/结直肠癌有效率 40%

该研究一共纳入 50 例晚期胃癌或结肠癌患者，既往接受的中位治疗线数为 3 线，入组后接受瑞戈非尼+纳武单抗治疗。

研究发现，19 例患者 PR，1 例患者 CR，**总体 ORR 为 40%，DCR 为 88%**（图 9）。中位治疗持续时间为 6.1 月。

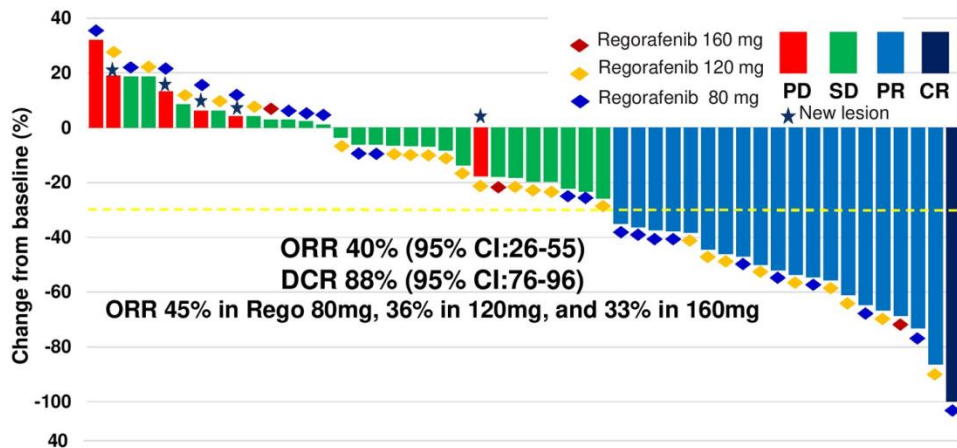


图 9 总体患者的肿瘤缓解情况

结直肠癌组的 ORR 为 36%，MSS（微卫星稳定型）结直肠癌患者的 ORR 为 33%。胃癌患者均为 MSS，ORR 为 44%（图 10）。

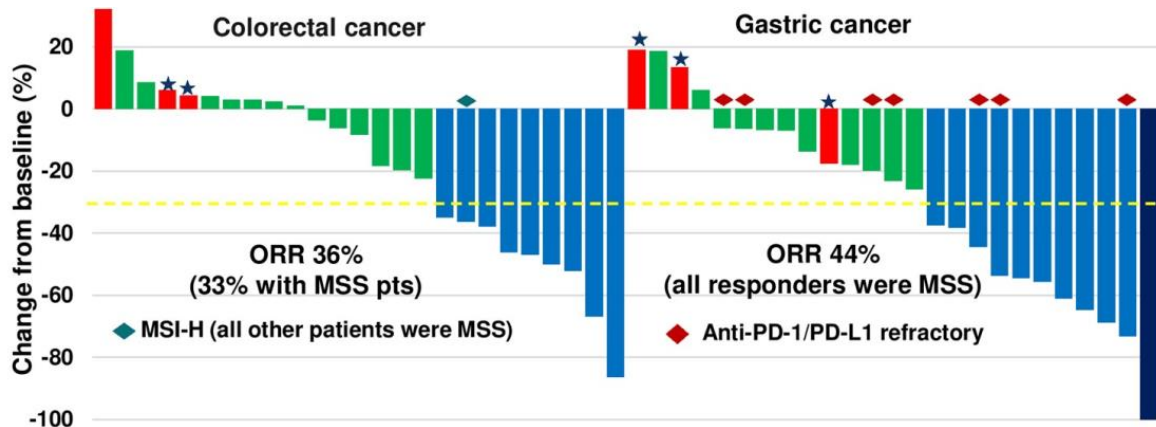


图 10 结直肠癌和胃癌患者的肿瘤缓解情况

总体中位 PFS 为 6.3 月，结直肠癌的中位 PFS 为 6.3 月，胃癌的中位 PFS 为 5.8 月。

2. 卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼和化疗一线治疗晚期食管鳞癌，ORR 为 80%

本次 ASCO 的海报公布了一项一线治疗晚期食管鳞癌（ESCC）的 II 期研究。该研究对于入组的 29 例（黄镜教授补充截止目前的最新数据应是 30 例）晚期 ESCC 患者，给予卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼和化疗（紫杉醇脂质体+奈达铂）治疗。随后用卡瑞利珠单抗、阿帕替尼或两者同时进行维持治疗。

目前入组的 30 例患者的总 ORR 高达 80%，DCR 高达 96.7%；PFS 和 OS 的数据尚未成熟，但是从近期结果显示出的良好获益来看，远期的结果也令人期待（表 4）。

	Number of patients (%)
Best overall response	
Complete response	4 (13.3)
Partial response	20 (66.7)
Stable disease	5 (16.7)
Progressive disease	1 (3.3)
Objective response	24 (80.0)
Disease control	29 (96.7)

表 4 卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼和化疗一线治疗晚期食管鳞癌疗效

3. 三药联合创新纪录，结直肠癌新方案来袭！

本次 ASCO 展示了 III 期 BEACON 研究的数据，该研究头对头比较了 BRAF 抑制剂 encorafenib +MEK 抑制剂 binimetinib+西妥昔单抗对比 FOLFIRI+西妥昔单抗治疗 BRAF 突变结直肠癌患者的疗效！这些患者之前接受过 1-2 种治疗方案失败。

结果显示，三药联合的有效率高达 48%（图 11）！达到结肠癌 BRAF 史上最高！

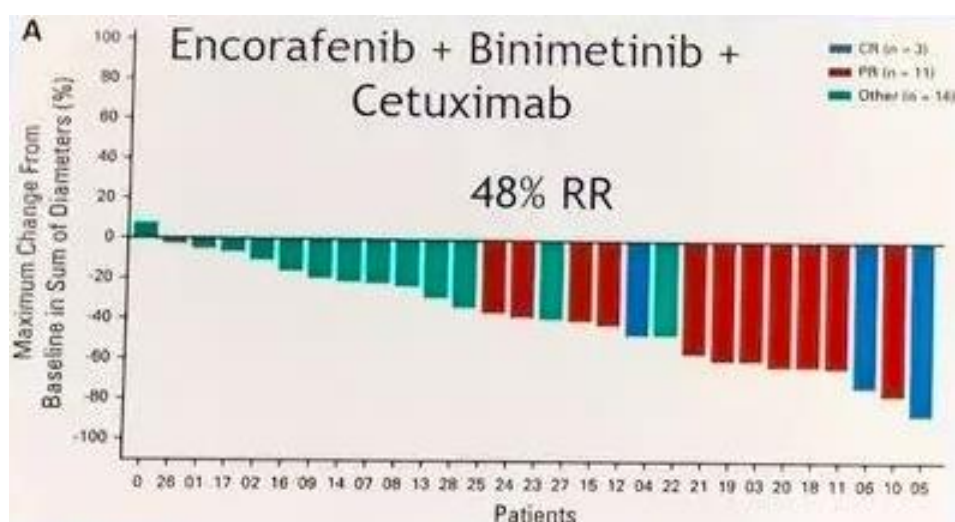


图 11 三药联合治疗结直肠癌的有效率

4. CAR-T 挑战实体瘤！治疗胃癌及胰腺癌有效率 33%

一项 CAR-T 治疗胃、胰腺癌实体肿瘤的临床数据在大会公布。研究者发现 Claudin-18 在胃癌和胰腺癌均有高表达，因此开发了靶向 Claudin-18 的 CAR-T 疗法（CAR-CLDN18.2）。共纳入了 12 例 Claudin-18 阳性的多线耐药后胃癌和胰腺癌患者。入组患者接受 1-5 个周期的

CAR-T 细胞疗法，最后 11 例患者可评估疗效，1 例 CR，3 例 PR（2 例胃癌，1 例胰腺癌），5 例病情稳定，2 例病情进展。总体 ORR 为 33.3%，DCR 为 75%，中位 PFS 为 130 天（图 12）。

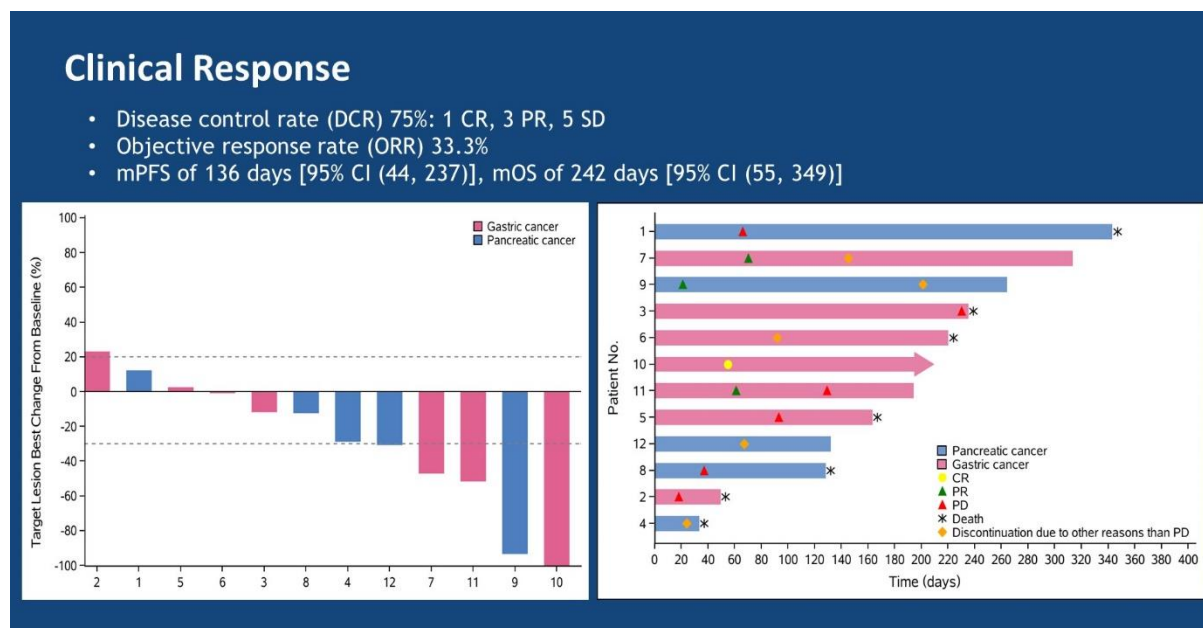


图 12 CAR-T 治疗胃、胰腺癌实体肿瘤的临床缓解率

5. K 药胃癌数据遭遇重击：单药不优于化疗！K 药联合化疗 OS 竟然也不优于化疗！

会上公布的 Keynote 062 是一项 K 药±化疗 vs 化疗一线治疗胃癌的 3 期大型研究。结果显示，对于 PDL1 阳性（CPS≥1）患者，K 药单药组（P）与化疗组（C）相比，中位 OS 无差异，10.6 个月 vs 11.1 个月（图 13）。将分析人群提高到 CPS≥10，K 药终于显示出优势，中位 OS 为 17.4 个月 vs 10.8 个月（图 14）。

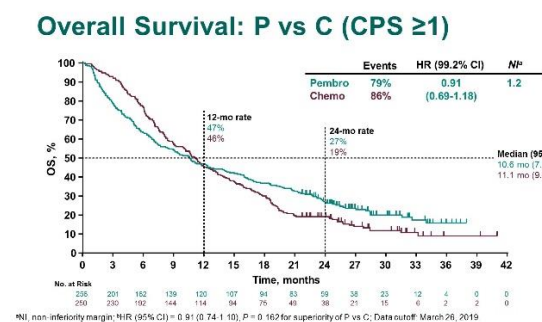


图 13 OS: P vs C (CPS≥1)

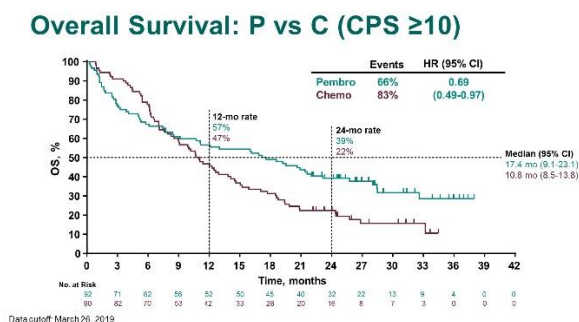


图 14 OS: P vs C (CPS≥10)

而最遗憾的是，K+化疗联合治疗组竟然未能在 CPS≥10 的人群展示获益（12.3 个月 vs 10.8 个月）（图 15），免疫+化疗并未优于化疗，1+1=1，胃癌的这场失利让人心惊。

Overall Survival: P+C vs C (CPS ≥10)

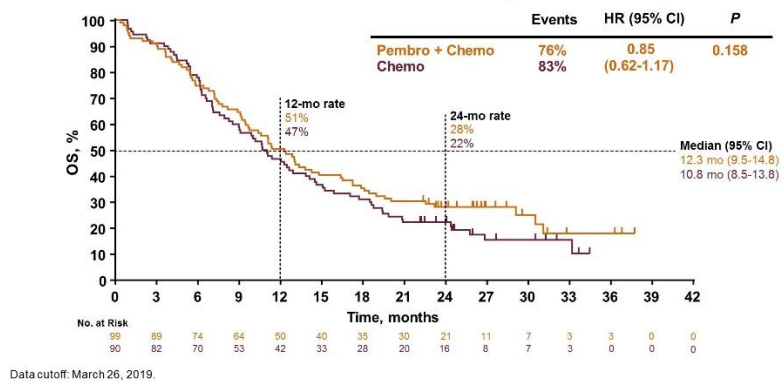


图 15 OS: PC vs C (CPS≥10)

6. 奥拉帕利一线维持治疗 gBRCA+胰腺癌，PFS 翻倍！

III 期 POLO 研究在 154 例接受一线铂类药物化疗后疾病未发生进展的胚系 BRCA 突变 (gBRCA+) 转移性胰腺癌患者中评估了奥拉帕利 300mg 每日 2 次单药使用作为一线维持疗法的疗效。

结果显示，奥拉帕利相比安慰剂显著延长了患者的中位 PFS (7.4 vs 3.8 个月)，使疾病进展和死亡风险降低了 47% (HR 0.53)，而且 1 年无进展生存率显著高于安慰剂组 (34% vs 15%)，2 年无进展生存率显著高于安慰剂组 (22% vs 10%) (图 16)。

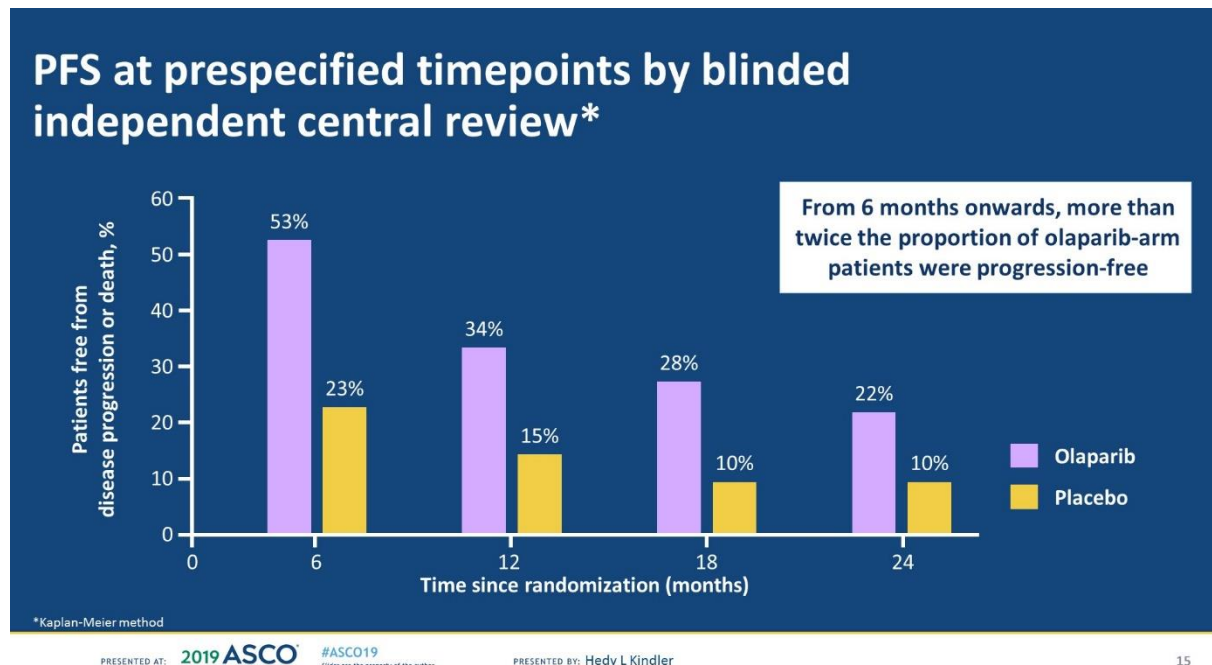


图 16 奥拉帕利一线维持治疗 gBRCA+胰腺癌，PFS 翻倍

7. K 药单药二线治疗转移性食管癌疗效显著

本次 ASCO 大会公布了 KEYNOTE-181 的 3 期试验数据，在晚期食管癌患者的二线治疗中头对头比较 K 药与研究选择的化疗。OS 方面，在 PD-L1 CPS $\geq$ 10% 的患者中，K 药组的中位 OS 达到 9.3 个月，而化疗组仅为 6.7 个月，死亡风险降低 31%，差异达到统计学意义（HR 0.69；P=0.0074）（图 17）。18 个月的 OS 率也更优，为 26%，化疗组为 11%。

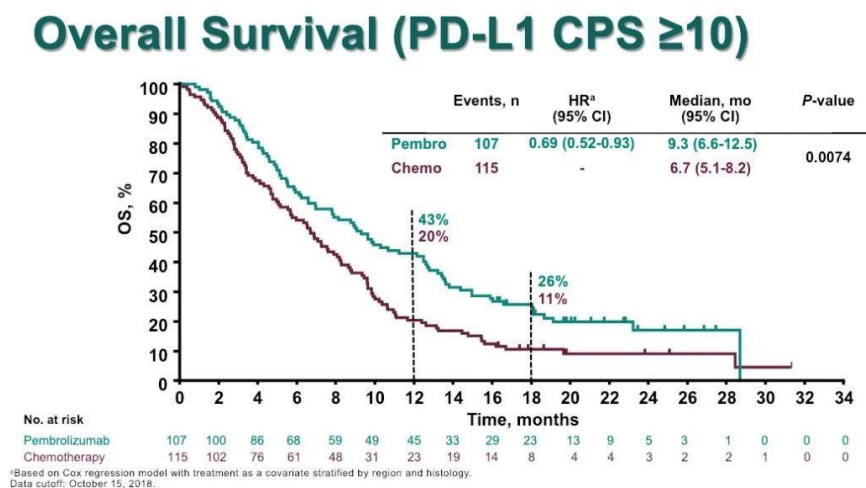


图 17 K 药单药二线治疗转移性食管癌，取得 OS 的显著改善（PD-L1 CPS $\geq$ 10）

在食管鳞癌总人群中，K 要组的 OS 也有临床意义上的改善，达到 8.2 个月，化疗组为 7.1 个月（HR 0.78；P=0.0095）。18 个月的 OS 率两组分别为 23% 和 12%。

在 ITT 人群中，K 药组的 OS 较化疗组虽然无统计学差异（中位 OS 都为 7.1 个月；P=0.0560），但有临床获益的趋势，18 个月的 OS 率分别为 18% 和 10%。在 PD-L1 阳性患者中，K 药组与化疗组的 ORR 分别为 21.5% 和 6.1%。

8. 胃/胃食管癌：替吉奥（S-1）联合奥沙利铂疗效优于 S-1 联合顺铂

一项 III 期研究纳入了 576 例胃腺癌/或胃食管交界部腺癌，随机至 SOX 组（S-1+奥沙利铂）或 SP 组（S-1+顺铂）。SOX 组相比于 SP 组显示出显著更优的 OS（13.0 个月 vs. 11.8 个月，HR=0.764）（图 18），PFS（5.7 个月 vs. 4.9 个月，HR=0.752）和 TTF（5.2 个月 vs. 4.7 个月，HR=0.763）（图 19）。

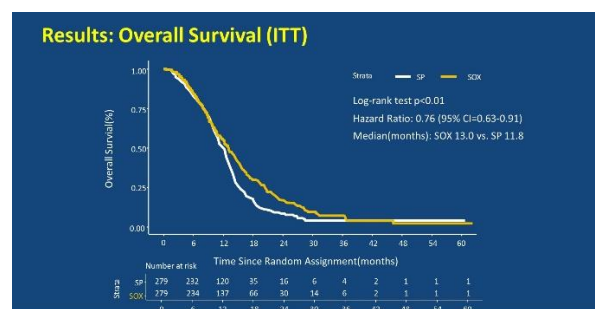


图 18 OS

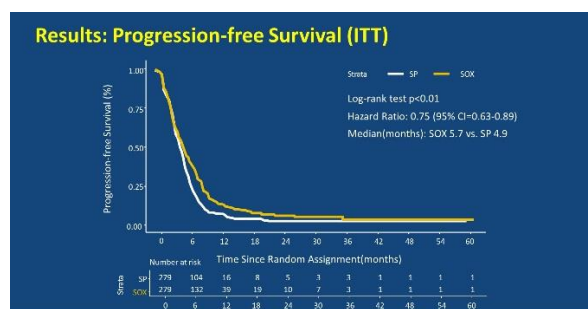


图 19 PFS

五、乳腺癌

1. 新药 Margetuximab 挽救 HER2 靶向耐药，PFS 成功获益

Margetuximab 是新型 HER2 单抗。SOPHIA 这项 III 期研究纳入了既往接受过 ≥ 2 线 HER2 靶向耐药（包括曲妥珠单抗、帕妥珠单抗、T-DM1）的 HER2 阳性晚期乳腺癌患者，随机分为 Margetuximab+化疗或曲妥珠单抗+化疗治疗。

结果显示，Margetuximab 组的中位 PFS 得到延长，为 **5.8 个月 vs 4.9 个月**（ $P=0.033$ ）（图 20）。尤其在 CD16A 158F 突变患者中疗效更明显（中位 PFS 为 6.9 个月 vs. 5.1 个月， $P=0.005$ ）。

PFS Analysis in ITT Population

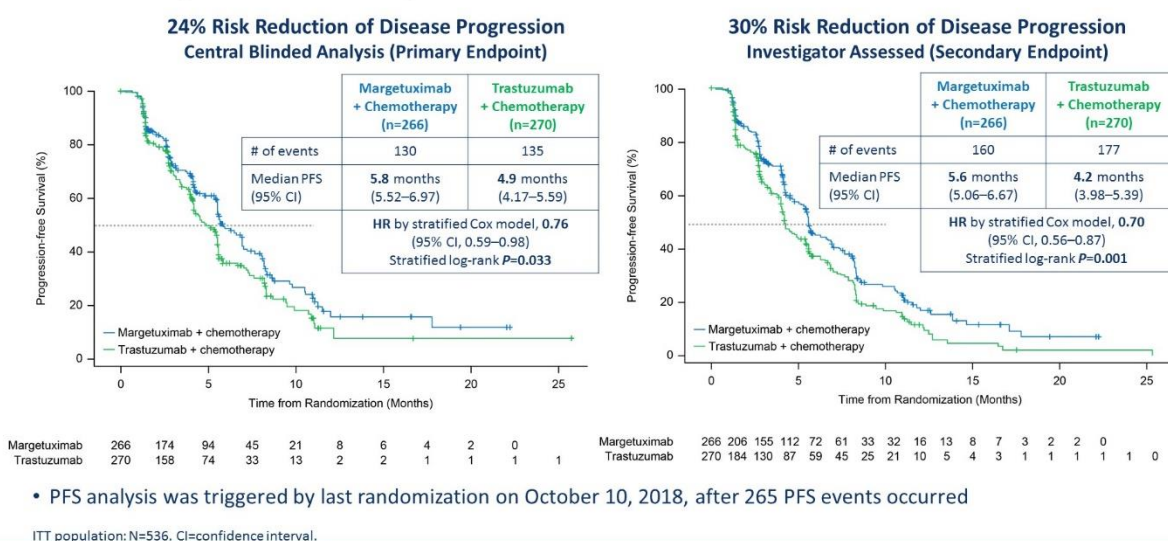


图 20 新药 Margetuximab 挽救 HER2 靶向耐药，PFS 成功获益

2. PD1 联合阿帕替尼治疗三阴乳腺癌，ORR 达到 47.4%！

一共入组了 34 例既往接受过三线以内系统治疗的晚期三阴性乳腺癌（TNBC）患者，并 1:1 随机接受阿帕替尼持续/间断给药联合卡瑞利珠单抗治疗。在 28 例疗效可评估患者中，**持续给药组的 ORR 为 47.4%，DCR 为 68.4%**，未达到 PFS；间断给药组则没有确认的 ORR，DCR 为 44.4%，PFS 为 2 个月。

3. Ribociclib 联合内分泌治疗绝经前 HR 阳性晚期乳腺癌，延长其生存时间！

III 期 MONALEESA-7 研究评估了内分泌治疗 $\pm$ ribociclib（CDK4/6 抑制剂）用于绝经前 HR+/HER2-晚期乳腺癌（ABC）的 OS 结果。**在 192 例可评估患者中，瑞博西尼+内分泌治疗（ET）**

对比安慰剂组显著延长 OS，两组 OS 分别为未达到 vs 40.9 个月（P=0.00973）。预计 42 个月时两组的 OS 率分别为 70.2%和 46.0% （图 21）。

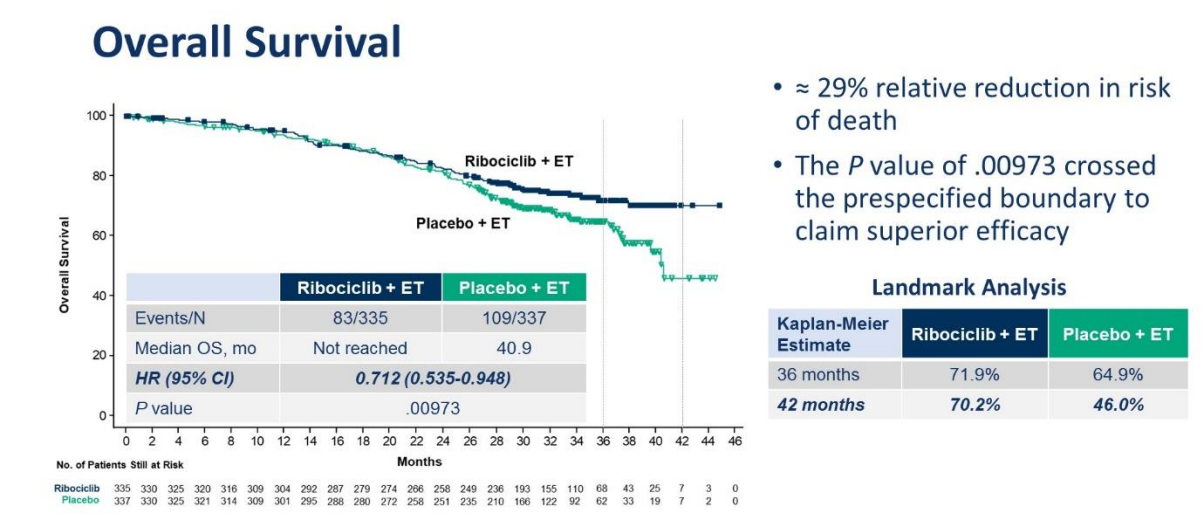


图 21 Ribociclib 联合内分泌治疗绝经前 HR 阳性晚期乳腺癌，延长 OS

4. 来那替尼+卡培他滨治疗局部治疗失败的乳腺癌，颅内有效率最高 44%！

来那替尼靶点包含 HER1、HER2、HER4。NALA 研究纳入了 HER2 阳性、进展的、具有可测性脑转移的晚期乳腺癌患者（92%接受过脑转移灶的手术或放疗）。所有患者接受来那替尼+卡培他滨，休息 7 天的治疗。按患者是否使用过拉帕替尼，分为拉帕替尼未治疗组（3A 组）及拉帕替尼治疗组（3B 组）。

结果显示，在 3A 组中，脑转移灶的有效率 ORR = 49%，3B 组脑转移灶的有效率 ORR = 33%。3A 组和 3B 组中位 PFS 分别为 5.5 个月和 3.1 个月，中位 OS 分别为 13.3 个月和 15.1 个月。

未使用过拉帕替尼的 3A 组的患者接受来那替尼+卡培他滨治疗后的脑转移的疗效如表 5。使用过拉帕替尼的 3B 组患者接受来那替尼+卡培他滨治疗后的脑转移疗效如表 6。

Best CNS Response	Composite Criteria,* No. (%)
Cohort 3A (n = 37)	
Complete response	—
Partial response	18 (49)
Stable disease six or more cycles†	7 (19)
Stable disease fewer than six cycles†	5 (14)
Progressive disease	
Progressive disease in CNS only	1 (3)
Symptomatic deterioration or clinical progression (CNS or non-CNS) before restaging	2 (5)
Progressive disease in CNS and non-CNS	—
Off treatment before restaging because of toxicity (n = 3) or MD discretion (n = 1)	4 (11)

表 5 3A 组的疗效

Cohort 3B (n = 12)	
Complete response	—
Partial response	4 (33)
Stable disease six or more cycles†	3 (25)
Stable disease fewer than six cycles†	1 (8)
Progressive disease	
Progressive disease in CNS only	1 (8)
Symptomatic deterioration or clinical progression (CNS or non-CNS) before restaging	3‡ (25)
Progressive disease in CNS and non-CNS	—
Off treatment before restaging because of toxicity	—

表 6 3B 组的疗效

5. Pyrotinib 联合化疗治疗赫赛汀耐药，成功延长 7 个月 PFS

PHENIX 这项 III 期研究纳入了接受过曲妥珠单抗和紫衫类治疗的 HER2 阳性患者，随机接受 pyrotinib+卡培他滨或安慰剂+卡培他滨治疗。结果显示，**pyrotinib 组的中位 PFS 延长了 7 个月，为 11.1 个月 vs 4.1 个月 (P<0.001)**（图 23）。两组 ORR 为 pyrotinib 组 68.6% vs 16%。

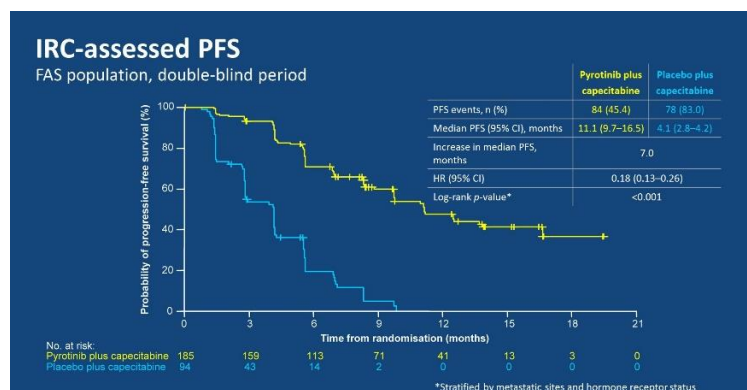


图 23 IRC 评估的 PFS

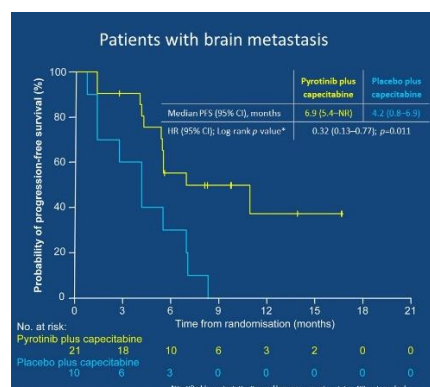


图 24 脑转移患者的 PFS

对于脑转移患者，**pyrotinib 组的中位 PFS 也更长，为 6.9m vs 4.2m (P=0.011)**（图 24）。

六、卵巢癌

1. 奥拉帕利后线单药治疗铂耐药卵巢癌患者，有效率是化疗的 3 倍！

CLIO 研究是一项随机 II 期研究，评估奥拉帕利单药对比标准化疗治疗铂敏感和铂耐药（最近一次铂类治疗后 6 个月内复发）的卵巢癌患者的疗效。今天我们主要分析铂耐药队列的研究结果。结果发现，**主要研究终点 ORR：奥拉帕利组为 18% (12/67)，化疗组为 6% (2/33)**（图 25）。

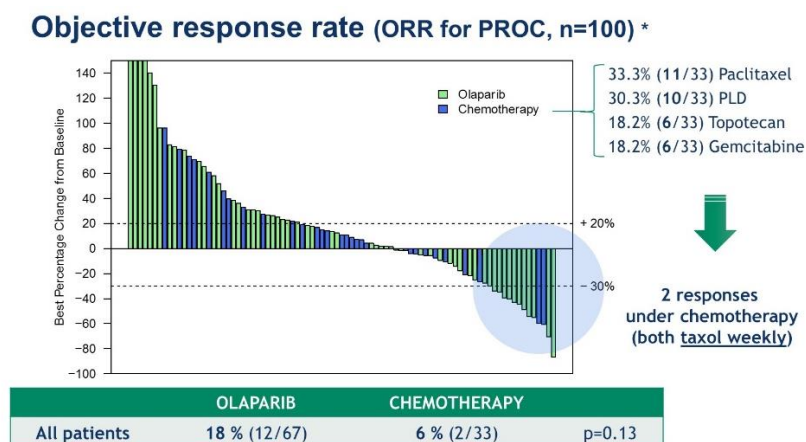


图 25 ORR

在 gBRCA 突变患者中，奥拉帕利组的 ORR 为 36%，gBRCA 野生型患者中为 13%。在 BRCA 野生型患者中，奥拉帕利组的 ORR 为 13%，gBRCA 野生型患者中为 6%。

奥拉帕利组的 DCR 为 35.8%（24/67），化疗组为 42%（14/33）。在 gBRCA 突变患者和 gBRCA 野生型患者中，奥拉帕利组的 DCR 分别为 62%和 30%。奥拉帕利组和化疗组的中位 DOR 和中位 PFS 相似。

2. K 药联合 Niraparib（尼拉帕利）治疗铂耐药卵巢癌，控制率 67%

本次 ASCO 报道了 TOPACIO 研究，该研究是 PARP 抑制剂 niraparib（Zejula）联合 K 药治疗铂耐药复发卵巢癌的研究。45%的患者既往接受过三线或以上治疗，97%的患者既往介绍过紫杉类药物化疗，63% 的患者接受过贝伐珠单抗治疗，29%的患者对铂类原发耐药。大多数的患者（73%）未携带 BRCA 突变。11 例患者有 BRCA 突变，6 例有未知 BRCA 状态。同源重组缺陷（HRD）检测结果为 22 例患者为阳性，31 例为阴性，9 例未知。总人群 ORR 为 24%，DCR 为 67%（图 26）。

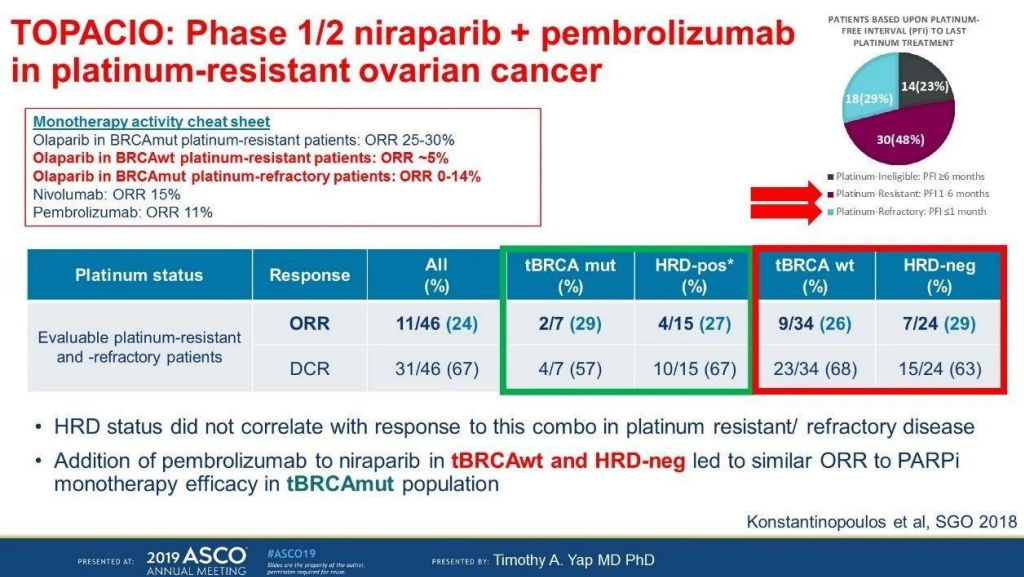


图 26 ORR 和 DCR

患者的疗效与标志物的状态无关：BRCA 野生型的患者中，ORR 为 26%（9/34），DCR 为 68%；BRAC 突变型患者的 ORR 为 29%（2/7），DCR 为 57%。HRD-阴性的患者中，ORR 为 29%（7/24），DCR 为 63%；HRD-阳性的患者中，ORR 为 27%（4/15），DCR 为 67%。

3. 非 BRAC 突变卵巢癌：奥拉帕利联合西地尼布显著延长 PFS 和 OS

既往研究报道已报道奥拉帕利联合西地尼布（抗血管生成药）能显著延长无 BRCAm 患者的 PFS，本次 ASCO 再更新 PFS 数据以及首曝 OS 数据。结果发现，奥拉帕利联合西地尼布治疗

BRAC 突变的铂敏感卵巢癌患者的 OS 比奥拉帕利单药要稍长，但是联合组治疗非 BRAC 突变的卵巢癌患者，显著优于奥拉帕利单药组，这个和更新的 PFS 数据也是一致。

七、前列腺癌

1. 缓解率最高达 83.3%，奥拉帕利强势开拓前列腺癌市场！

TOPARP-B 试验入组了 98 例患者，入组要求：≥1 轮紫杉类化疗后进展，肿瘤活检测序后在任意 DDR 基因中检测到如下改变：胚系/体细胞突变。所有的患者在雄激素剥夺治疗（ADT）后进展，分别 100%、89.8%和 37.8%处在多西他赛、阿比特龙/恩杂鲁胺和卡巴他赛治疗后。

试验将 92 例患者分成 300mg 剂量和 400mg 剂量组。

结果显示，总体人群的综合缓解率（composite response rate）为 46.7%，300mg 组的综合反应率为 39.1%，400mg 组的综合反应率为 54.3%（表 7）。

Results: Primary Endpoint Analyses									
• 98 randomized, 92 evaluable for primary endpoint analysis (6 found ineligible/not evaluable and excluded as per SAP/IDMC).									
	Total (n=92)			Dose group					
				300mg (n=46)			400mg (n=46)		
	resp/n	%	95% CI	resp/n	%	95% CI	resp/n	%	95% CI
Composite Response (confirmed)	43/92	46.7%	36.3-57.4	18/46	39.1%	25.1-54.6	25/46	54.3%	39.0-69.1
RECIST Response	14/70	20.0%	11.4-31.3	6/37	16.2%	6.2-32.0	8/33	24.2%	11.1-42.3
PSA Response ≥50%	30/89	33.7%	24.0-44.5	13/43	30.2%	17.2-46.1	17/46	37.0%	23.2-52.5
CTC conversion	28/55	50.9%	37.1-64.6	13/27	48.1%	28.7-68.1	15/28	53.6%	33.9-72.5
RECIST / PSA response	32/92	34.8%	25.1-45.4	13/46	28.3%	16.0-43.5	19/46	41.3%	27.0-56.8

Per design, ≥19 “composite responses” needed in either arm to recommend dose → 400 mg BID cohort meet threshold → biomarker identified in TOPARP-A is considered validated.

PRESENTED AT: 2019 ASCO ANNUAL MEETING #ASCO19
Slides are the property of the author; permission required for reuse.

PRESENTED BY: Joaquin Mateo, MD PhD

9

表 7 综合缓解率

亚组分析，发现 BRCA1/2+ 占 32.7%，ATM+ 占 21.4%，CDK12+ 占 21.4%，PALB2+ 占 7.1%，其他占 21.4%。BRCA1/2+ 组的综合反应率最高，达 83.3%。ATM+ 组的综合反应率为 36.8%，CDK12+ 组的综合反应率为 25.0%，PALB2+ 组的综合反应率为 57.1%，其他组的综合反应率为 20.0%。

2. 恩杂鲁胺联合治疗转移性激素敏感性前列腺癌（mHSPC），成功延长生存时间

ENZAMET 是首次报道恩杂鲁胺联合睾酮抑制（同时接受多西他赛治疗）OS 数据的 III 期研究。

mHSPC 男性患者按 1:1 随机分配至 TS 联合恩杂鲁胺（A 组）或标准 NSAA（B 组）。结果显示，TS+ENZA 组和 TS+NSAA 组的 3 年 OS 率分别为 0.80 和 0.72（HR，0.67，P= 0.002），恩杂鲁胺显著延长了总生存期，降低了 33%的死亡风险（图 27）。

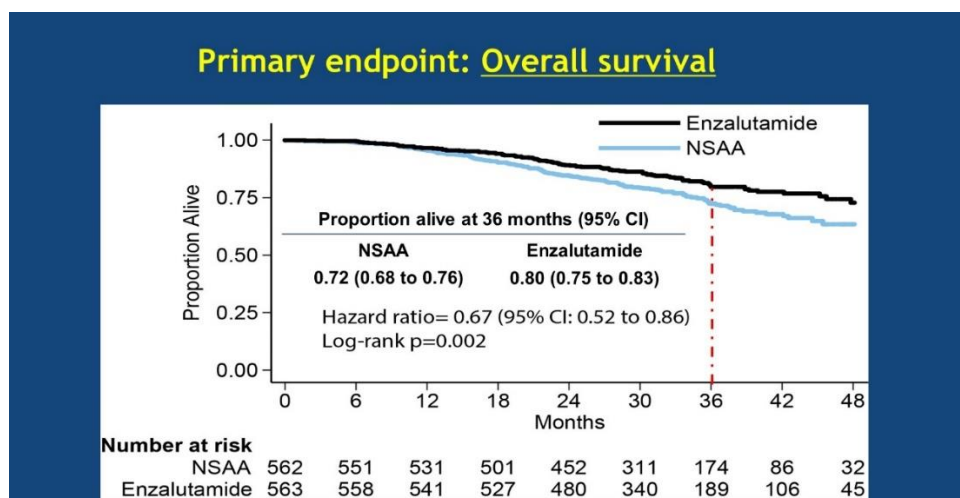


图 27 OS

亚组分析显示，“TS+ENZA+多西他赛”对比“TS+NSAA+多西他赛”在高负荷患者（n=503 例）中，临床 PFS 和 OS 的 HR 分别为 0.48 和 0.90；在低负荷患者（n=622）中，PFS 和 OS 的 HR 分别为 0.34 和 0.53。

八、尿路上皮癌

1. 新型 ADC（抗体偶联药）靶向 NECTIN-4 有效率达 44%，对 PD1 耐药后的患者仍有效

ASCO 上公布了靶向 Nectin-4 打败的抗体偶联药物（ADC）enfortumab vedotin 的 2 期临床初步数据。

结果显示，在 125 例患者中，患者的 ORR 为 44%，其中 CR 率为 12%（表 8）。

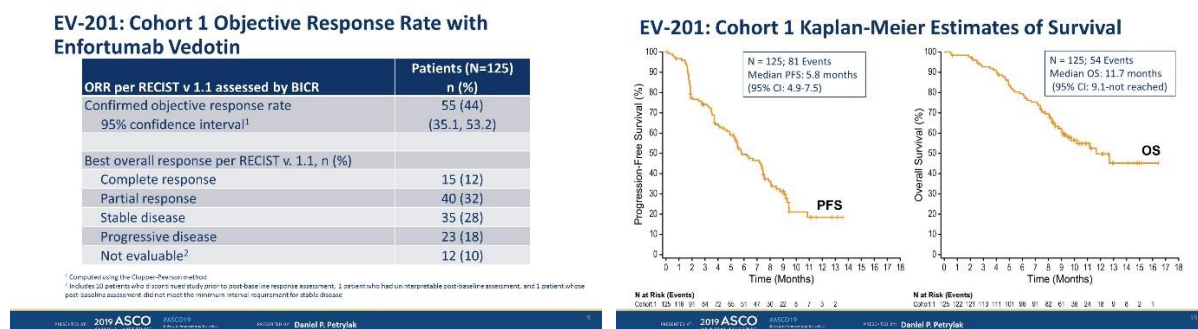


表 8 ORR

图 28 PFS 和 OS

中位 PFS 也达到 5.8 个月，中位 OS 达到 11.7 个月。

在先前至少接受过 3 种疗法的患者中，ORR 为 41%；在 PD-1 和 PD-L1 疗法无效的患者中，ORR 同样为 41%；甚至在发生肝脏转移的患者中，ORR 也能达到 38%。

2. ADC 新药 RC48 治疗 HER2 阳性转移性尿路上皮癌，缓解率高达 51.2%!

RC48 是一种靶向 HER2 的新抗体偶联药物（ADC），ASCO 报道了其治疗 HER2 阳性转移性尿路上皮癌的数据。

一项 II 期的研究入组 43 例既往接受过治疗的 HER2 阳性（IHC2+或 3+）转移性尿路上皮癌患者，入组后接受 RC48 治疗，研究发现总体 ORR 达到 51.2%，而在 IHC2+FISH+或者 IHC3+患者中，缓解率达到 58%，在 IHC2+FISH-患者中，缓解率达到 50%。总 DCR 为 90.7%，中位 PFS 为 7 个月，OS 未达到（图 29）。

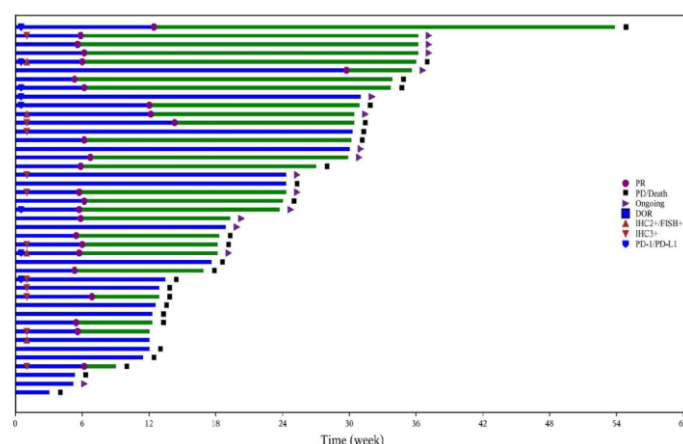


图 29 最佳缓解率

九、肾癌：PD1+抗血管 PK 双免疫联合

本次 ASCO 会上对比了 K 药联合阿昔替尼 vs 0 药+伊匹单抗治疗肾癌的疗效。一起来看看 PD1+抗血管 vs 双免疫的差异。

在中高危人群中，K+阿昔替尼，0+伊匹的两种联合方案都优于舒尼替尼单药。ORR、PFS 及 OS 方面，K 药似乎稍高一点，不过 0 药+伊匹的完全缓解（CR）率几乎比 K 药组高出了一倍（9% vs 4.8%）（表 9）。

Intermediate/Poor Risk Patients					
Keynote 426	Intermediate/Poor Risk		CheckMate 214	Intermediate/Poor Risk	
	Pembro+Axi (n=294)	Sunitinib (n=298)		Nivo+Ipi (n=425)	Sunitinib (n=422)
ORR*	55.8%	29.5%	ORR*	42%	27%
P value	-		P value	<0.001	
CR	4.8%	0.7%	CR	9%	1%
Median PFS, months	12.6	8.2	Median PFS, months	11.6	8.4
Hazard Ratio (95% CI)	0.67 (0.53-0.85)		Hazard Ratio (99.1% CI)	8.2 (0.64-1.05)	
P value	-		P value	0.03	
12-month OS	87%	71%	12-month OS	80%	72%
Hazard Ratio (95% CI)	0.52 (0.37-0.74)		Hazard Ratio (99.8% CI)	0.63 (0.44-0.89)	
P value	-		P value	<0.001	

*Per blinded independent radiology review committee by RECIST version 1.1.
Pembro+Axi=Pembrolizumab + axitinib; Nivo+Ipi=Nivolumab + ipilimumab; ORR=Objective response rate; CR=Complete response; PFS=Progression-free survival; CI=Confidence interval; OS=Overall survival.

Motzer et al, NEJM, 201

表 9 中高危患者的疗效

在低危人群中，K+阿昔的疗效优于舒尼替尼，O+伊匹疗效（ORR 及 PFS）劣于舒尼替尼，不过 O+伊匹的 CR 率达到了 11%之高，K+阿昔未见 CR（表 10）。

Favorable Risk Patients					
Keynote 426	Favorable Risk		CheckMate 214	Favorable Risk	
	Pembro+Axi (n=138)	Sunitinib (n=131)		Nivo+Ipi (n=125)	Sunitinib (n=124)
ORR*	66.7%	49.6%	ORR*	29%	52%
P value	-	-	P value	<0.001	
CR	-	-	CR	11%	6%
Median PFS, months	17.7	12.7	Median PFS, months	15.3	25.1
Hazard Ratio (95% CI)	0.81 (0.53-1.24)		Hazard Ratio (95% CI)	2.18 (1.29-3.68)	
P value	-		P value	<0.001	
12-month OS	95%	94%	12-month OS	94%	96%
Hazard Ratio (95% CI)	0.64 (0.24-1.68)		Hazard Ratio (99.8% CI)	1.45 (0.51-4.12)	
P value	-		P value	0.27	

*Per blinded independent radiology review committee by RECIST version 1.1.
Pembro+Axi=Pembrolizumab + axitinib; Nivo+Ipi=Nivolumab + ipilimumab; ORR=Objective response rate; CR=Complete response; PFS=Progression-free survival; CI=Confidence interval; OS=Overall survival.

Motzer et al, NEJM, 2018

表 10 低危患者的疗效

十、宫颈癌：TIL 疗法 ORR 达到 44%

本次 ASCO 公布的 innovaTIL-04 研究对 27 例复发、转移或持续性宫颈癌患者的数据显示，ORR 为 44%（3 例 CR 和 9 例 PR），DCR 为 85%（表 11）。中位随访时间 7.4 个月时，10 例患者维持了反应，而中位 DOR 尚未达到。没有任何严重的副作用发生。患者平均年龄为 45 岁，平均接受了 2.4 种先前的治疗方案。

Significant Response Observed in Patients with Limited Options														
- In heavily pretreated cervical cancer patients (2.4 mean prior therapies): • CR 11% • ORR 44% • DCR 85% • Median DOR has not been reached: • Median follow-up 7.4 months • Mean TIL cells infused: 28 x 10⁹ • Median number of IL-2 doses: 6.0	Responses N=27 (%)													
	<table> <tr> <td>Objective Response Rate</td><td>12 (44%)</td></tr> <tr> <td>Complete Response</td><td>3 (11%)</td></tr> <tr> <td>Partial Response</td><td>9 (33%)</td></tr> <tr> <td>Stable Disease</td><td>11 (41%)</td></tr> <tr> <td>Progressive Disease</td><td>4 (15%)</td></tr> <tr> <td>Non-Evaluable</td><td>0</td></tr> <tr> <td>Disease Control Rate</td><td>23 (85%)</td></tr> </table>	Objective Response Rate	12 (44%)	Complete Response	3 (11%)	Partial Response	9 (33%)	Stable Disease	11 (41%)	Progressive Disease	4 (15%)	Non-Evaluable	0	Disease Control Rate
Objective Response Rate	12 (44%)													
Complete Response	3 (11%)													
Partial Response	9 (33%)													
Stable Disease	11 (41%)													
Progressive Disease	4 (15%)													
Non-Evaluable	0													
Disease Control Rate	23 (85%)													

表 11 疗效

ASCO 研究~中国研究登 ASCO 最佳

鼻咽癌新疗法降低 57% 的 3 年死亡风险

Gemcitabine and cisplatin (GP) induction chemotherapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: primary analysis of a phase 3 RCT

Jun Ma,¹ Yuan Zhang,¹ Lei Chen,¹ Guo-Qing Hu,² Ning Zhang,³ Xiao-Dong Zhu,⁴ Kun-Yu Yang,⁵ Feng Jin,⁶ Mei Shi,⁷ Yu-Pei Chen,¹ Wei-Han Hu,¹ Zhi-Bin Cheng,⁸ Si-Yang Wang,⁸ Ye Tian,⁹ Xi-Cheng Wang,¹⁰ Yan Sun,¹¹ Jin-Gao Li,¹² Wen-Fei Li,¹ Yu-Hong Li,¹ Ling-Long Tang,¹ Yan-Ping Mao,¹ Guan-Qun Zhou,¹ Rui Sun,¹ Xu Liu,¹ Rui Guo,¹ Guo-Xian Long,² Shao-Qiang Liang,³ Ling Li,⁴ Jing Huang,⁵ Jin-Hua Long,⁶ Jian Zang,⁷ Qiao-Dan Liu,⁸ Li Zou,⁹ Qiong-Fei Su,¹⁰ Bao-Min Zheng,¹¹ Yun Xiao,¹² Ying Guo,¹ Fei Han,¹ Hao-Yuan Mo,¹ Jia-Wei Lv,¹ Xiao-Jing Du,¹ Cheng Xu,¹ Na Liu,¹ Ying-Qin Li,¹ Melvin L K Chua,¹³ Fang-Yun Xie,¹ and Ying Sun.¹

¹Sun Yat-sen University Cancer Center; ²Tongji Hospital and ³Union Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology; ⁴The First People's Hospital of Foshan; ⁵The Affiliated Cancer Hospital of Guangxi Medical University; ⁶Guizhou Cancer Hospital; ⁷XiJing Hospital of Forth Military Medical University; ⁸The Fifth Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University; ⁹The Second Affiliated Hospital of Soochow University; ¹⁰The First Affiliated Hospital of Guangdong Pharmaceutical University; ¹¹Peking University Cancer Hospital; ¹²Jiangxi Cancer Hospital; all in China & ¹³National Cancer Center Singapore

PRESENTED AT: 2019 ASCO ANNUAL MEETING #ASCO19
Slides are the property of the author; permission required for reuse.

PRESENTED BY: Dr. Jun Ma (ORCID: 0000-0002-1137-93)

1

在 2019 ASCO 上，来自中山大学肿瘤防治中心的马骏教授，口头报告了由中国医生和科学家主导、研究对象为中国肿瘤患者的临床研究成果。

在这项研究成果中，马骏和孙颖教授等创新地在同期标准放化疗前，增加利用吉西他滨+顺铂（简称 GP）方案诱导化疗治疗局部晚期鼻咽癌。这是首次有大型前瞻性 III 期临床试验证实，GP 方案诱导化疗治疗局部晚期鼻咽癌有效。

这项重要的研究成果不仅获得 ASCO 的最佳研究（Best of ASCO）殊荣，还同步刊登于顶级医学期刊《新英格兰医学期刊》（NEJM）。这也是中国内地学者主导的肿瘤学研究第一次问鼎该杂志，以及第一次在 ASCO 会议期间同步发表的 NEJM 论文。

ORIGINAL ARTICLE

Gemcitabine and Cisplatin Induction Chemotherapy in Nasopharyngeal Carcinoma

这是一项平行组、多中心、随机、对照、III 期研究，共入组 480 例中位年龄在 18-64 岁之间、初诊无远处转移的 III 期到 IVB 期的鼻咽癌患者，按 1: 1 分配，两组患者分别接受吉西他滨+顺铂（GP 方案）诱导化疗+同步放化疗，或单纯接受放化疗。主要终点为无复发生存率，次要终点包括总生存（OS）、治疗依从性和安全性（入组流程见图 1，患者基线特征见表 1）。

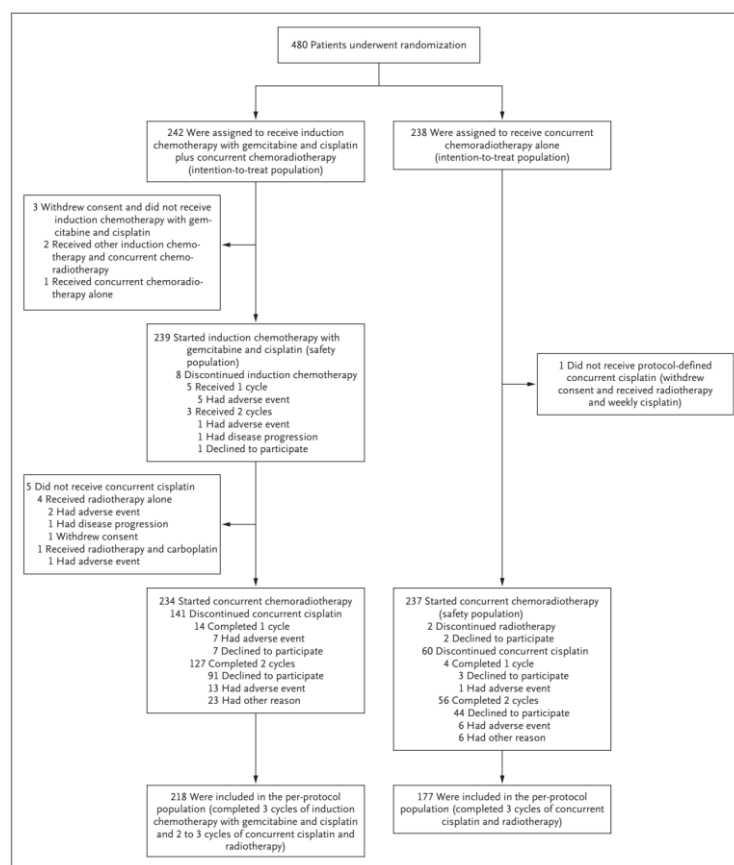


图 1 入组流程

Characteristic	Induction Chemotherapy (N=242)	Standard Therapy (N=238)
Median age (range) — yr	46 (18–64)	45 (20–64)
Sex — no. (%)		
Male	182 (75.2)	164 (68.9)
Female	60 (24.8)	74 (31.1)
Karnofsky performance-status score†		
100	10 (4.1)	10 (4.2)
90	189 (78.1)	198 (83.2)
80	36 (14.9)	21 (8.8)
70	7 (2.9)	9 (3.8)
Tumor category — no. (%)‡		
T1	2 (0.8)	3 (1.3)
T2	16 (6.6)	16 (6.7)
T3	115 (47.5)	116 (48.7)
T4	109 (45.0)	103 (43.3)
Node category — no. (%)‡		
N1	114 (47.1)	106 (44.5)
N2	101 (41.7)	108 (45.4)
N3A	12 (5.0)	8 (3.4)
N3B	15 (6.2)	16 (6.7)
Disease stage — no. (%)‡		
III	111 (45.9)	120 (50.4)
IVA	104 (43.0)	94 (39.5)
IVB	27 (11.2)	24 (10.1)

表 1 患者基线特征

Variable	Induction Chemotherapy (N=242)	Standard Therapy (N=238)	Hazard Ratio (95% CI)
Recurrence-free survival			
Recurrence or death — no. (%)	37 (15.3)	63 (26.5)	
Percentage of patients alive and without recurrence at 3 yr (95% CI)	85.3 (80.0–89.3)	76.5 (70.4–81.5)	0.51 (0.34–0.77)
Overall survival			
Death — no. (%)	18 (7.4)	35 (14.7)	
Percentage of patients alive at 3 yr (95% CI)	94.6 (90.6–96.9)	90.3 (85.6–93.5)	0.43 (0.24–0.77)
Distant recurrence-free survival			
Distant metastasis or death — no. (%)	23 (9.5)	40 (16.8)	
Percentage of patients alive and without distant metastasis at 3 yr (95% CI)	91.1 (86.4–94.2)	84.4 (79.1–88.5)	0.43 (0.25–0.73)
Locoregional recurrence-free survival			
Locoregional recurrence or death — no. (%)	17 (7.0)	22 (9.2)	
Percentage of patients alive and without locoregional recurrence at 3 yr (95% CI)	91.8 (87.3–94.7)	91.0 (86.2–94.0)	0.77 (0.42–1.41)
Response to induction chemotherapy†			
Complete response — no./total no. (%)	24/239 (10.0)	—	
Partial response — no./total no. (%)	202/239 (84.5)	—	
Stable disease — no./total no. (%)	10/239 (4.2)	—	
Progressive disease — no./total no. (%)	3/239 (1.3)	—	
Response to whole treatment — no. (%)			
Complete response	235 (97.1)	230 (96.6)	
Partial response	2 (0.8)	5 (2.1)	
Progressive disease	1 (0.4)	1 (0.4)	
Could not be assessed	4 (1.7)	2 (0.8)	

表 2 生存率和缓解率

在中位随访 42.7 个月后，研究人员发现，同期放化疗前增加 GP 方案诱导化疗，可将 3 年无瘤生存率从 76.5% 提高到 85.3%（复发或死亡的分层 HR= 0.51，95% CI=0.34–0.77，P = 0.001），3 年总生存率从 90.3% 提高到 94.6%（死亡的分层 HR=0.43，95% CI=0.24–0.77）（表 2，图 2）。

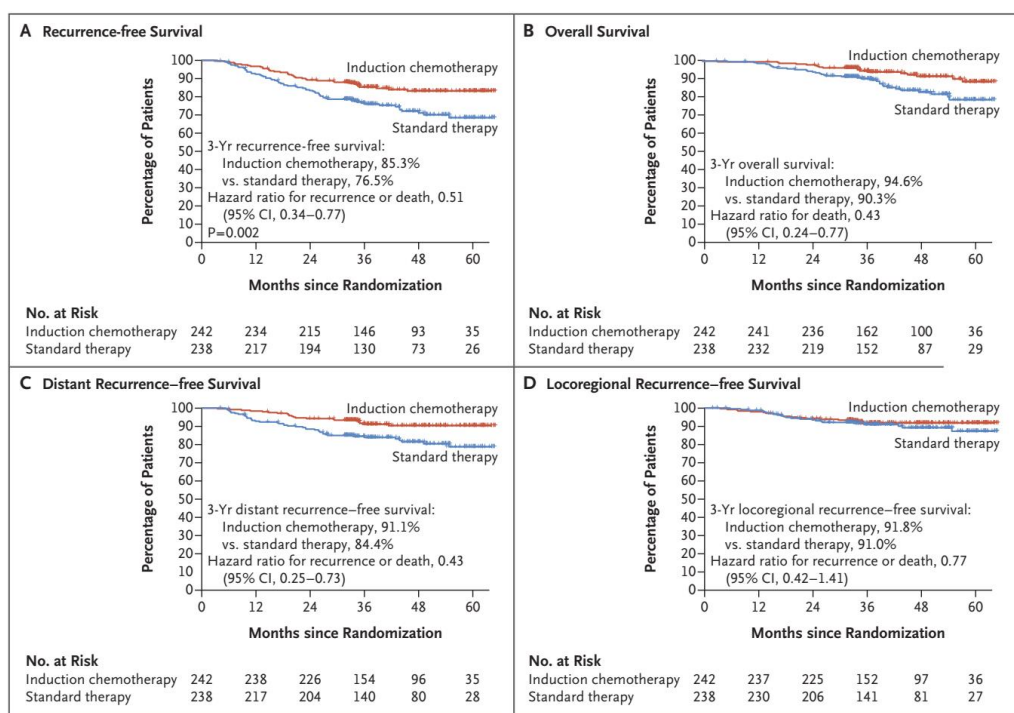


图 2 无复发生存率，总生存率，无远处复发生存率，无局部复发生存率（意向治疗人群）

共有 96.7% 的患者完成 3 周期诱导化疗。诱导化疗组合标准治疗组的 3/4 级急性 AE 发生率分别为 75.7% 和 55.7%，诱导化疗组的中性粒细胞减少、血小板减少、贫血、恶心和呕吐发生率较高；诱导化疗组和标准治疗组的 3/4 级迟发性毒性反应分别为 9.2% 和 11.4%（表 3）。

Table 3. Adverse Events, According to Trial Group and Grade.^a

Event	Induction Chemotherapy (N=239)		Standard Therapy (N=237)	
	Grade 1 or 2	Grade 3 or 4	Grade 1 or 2	Grade 3 or 4
<i>number of patients with event (percent)</i>				
Any acute adverse event	58 (24.3)	181 (75.7)	105 (44.3)	132 (55.7)
Leukopenia	168 (70.3)	63 (26.4)	178 (75.1)	48 (20.3)
Neutropenia	135 (56.5)	67 (28.0)	147 (62.0)	25 (10.5)
Febrile neutropenia	0	1 (0.4)	0	0
Neutropenic infection	0	0	0	0
Anemia	178 (74.5)	23 (9.6)	157 (66.2)	2 (0.8)
Thrombocytopenia	91 (38.1)	27 (11.3)	54 (22.8)	3 (1.3)
Mucositis	139 (58.2)	69 (28.9)	154 (65.0)	76 (32.1)
Vomiting	85 (35.6)	54 (22.6)	52 (21.9)	33 (13.9)
Nausea	176 (73.6)	55 (23.0)	188 (79.3)	33 (13.9)
Dry mouth	168 (70.3)	12 (5.0)	166 (70.0)	6 (2.5)
Diarrhea	18 (7.5)	6 (2.5)	15 (6.3)	4 (1.7)
Dermatitis	141 (59.0)	5 (2.1)	152 (64.1)	9 (3.8)
Weight loss	148 (61.9)	5 (2.1)	145 (61.2)	4 (1.7)
Deafness or otitis	172 (72.0)	0	178 (75.1)	0
Nephrotoxic event	46 (19.2)	6 (2.5)	27 (11.4)	1 (0.4)
Hepatotoxic event	68 (28.5)	6 (2.5)	53 (22.4)	0
Any late adverse event	203 (84.9)	22 (9.2)	208 (87.8)	27 (11.4)
Symptomatic temporal-lobe necrosis	14 (5.9)	0	19 (8.0)	2 (0.8)
Cranial neuropathy	6 (2.5)	2 (0.8)	8 (3.4)	2 (0.8)
Peripheral neuropathy	21 (8.8)	3 (1.3)	4 (1.7)	0
Eye damage	3 (1.3)	0	2 (0.8)	0
Deafness or otitis	60 (25.1)	13 (5.4)	65 (27.4)	16 (6.8)
Dry mouth	179 (74.9)	7 (2.9)	190 (80.2)	5 (2.1)
Neck tissue damage	62 (25.9)	1 (0.4)	74 (31.2)	3 (1.3)
Bone necrosis	4 (1.7)	0	6 (2.5)	2 (0.8)
Trismus	7 (2.9)	0	9 (3.8)	0
Nephrotoxic event	7 (2.9)	0	5 (2.1)	0

表 3 不良事件发生率

总体而言，在同步放化疗前加上 GP 方案诱导化疗，可以改善局部晚期鼻咽癌的无瘤生存率，且治疗毒性较低，患者对治疗耐受良好。

ASCO 研究~PD-1 抗体改善晚期肺癌生存率

晚期肺癌患者使用 PD-1 抗体治疗，5 年随访达到临床“治愈”

Meeting Abstracts

2019 年的 ASCO 上，PD-1 抗体 pembrolizumab 公布了一份历时 5 年的临床数据，引起了大家的广泛关注：经过 5 年随访，晚期肺癌患者使用 PD-1 抗体 pembrolizumab 治疗，15.5-23.2% 的患者依然健在，达到临床“治愈”。

2019 ASCO pembrolizumab 研究

该研究 Keynote 001 共入组 550 例晚期非小细胞肺癌患者，包括 101 例初治患者和 449 例经治患者。pembrolizumab 剂量为 2 或 10mg/kg 三周一次，或 10mg/kg 两周一次。主要疗效终点为 ORR，次要终点为 OS。

中位随访 60.6（范围 51.8-77.9）个月，82%（450/550）患者死亡。针对初治患者，使用 pembrolizumab 作为一线药物，总体 5 年生存率 23.2%。其中，PD-L1 高表达患者（大于 50%）的 5 年 OS 为 29.6%，PD-L1 中表达患者为 15.7%。

针对经治患者，使用 pembrolizumab 作为二线及后线药物，总体 5 年生存率 15.5%。其中，PD-L1 高表达患者（大于 50%）5 年 OS 为 25%，PD-L1 中表达患者（1-49%）为 12.6%，PD-L1 低表达患者（小于 1%）为 3.5%（表 1）。

表 1 不同 PD-L1 TPS 患者的 OS

OS by PD-L1 TPS.				
	n	Median OS (95% CI), mo	36-mo OS rate, %	60-mo OS rate, %
Treatment-naïve	101*	22.3 (17.1-32.3)	37.0	23.2
- TPS ≥50%	27	35.4 (20.3-63.5)	48.1	29.6
- TPS 1%-49%	52	19.5 (10.7-26.3)	27.5	15.7
Previously treated	449†	10.5 (8.6-13.2)	20.9	15.5
- TPS ≥50%	138	15.4 (10.6-18.8)	30.4	25.0
- TPS 1%-49%	168	8.5 (6.0-12.6)	16.9	12.6
- TPS <1%	90	8.6 (5.5-10.6)	11.1	3.5

*PD-L1 TPS was <1% in 12 pts (data not reported due to small pt numbers) and was unknown in 10 pts. †PD-L1 TPS was unknown in 53 pts.

总体而言，对晚期肺癌患者来说，使用 pembrolizumab 作为一线或者后线药物，能使 23.2% 和 15.5% 的患者活过 5 年，尤其是对于 PD-L1 表达大于 50% 的患者，5 年生存率更是达到惊人的 29.6% 和 25%。

2018 JCO nivolumab 研究

除 pembrolizumab，另外一个 PD-1 抗体 nivolumab 在 2018 年也公布了一份临床数据：**多线治疗失败的晚期肺癌患者使用 PD-1 抗体 nivolumab 治疗，5 年生存率高达 16%。**

多中心、I 期的 CA209-003 研究报告了 nivolumab 在经治晚期 NSCLC 中的 5 年随访结果，并描述这些 5 年存活患者的特征。既往接受治疗的晚期 NSCLC 患者接受 nivolumab 1、3 或 10mg/kg 每两周治疗，最长治疗时间为 96 周。

该研究结果显示，5 年 OS 为 16% (N=129)，鳞癌和非鳞癌患者的 5 年 OS 率相似，分比为 16%和 15% (图 1)。

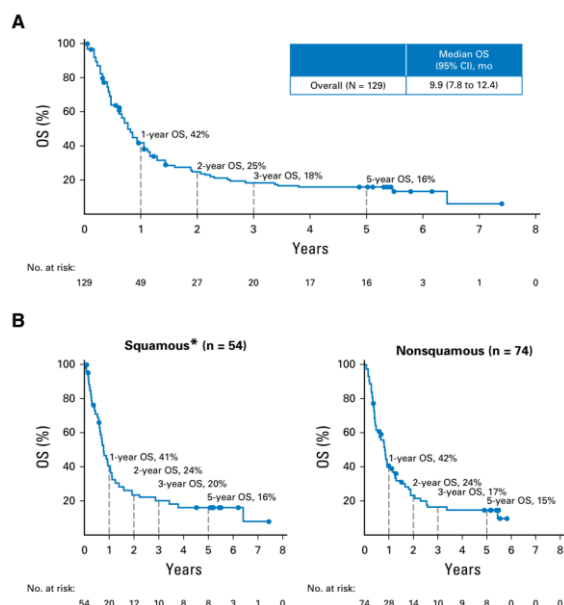


图 1 总人群、鳞癌、非鳞癌患者的 OS

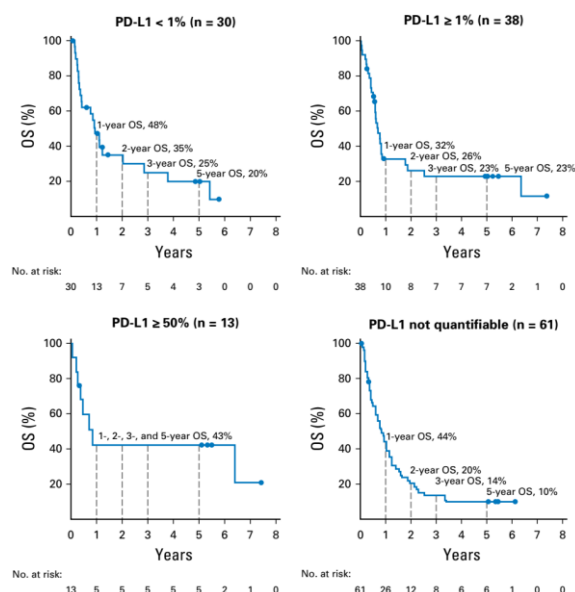


图 2 不同 PD-L1 水平患者的 OS

对于 PD-L1 表达量超过 50%的 13 例患者，5 年生存率高达 43%，意味着接近一半的患者可以活过 5 年；对于 PD-L1 表达大于 1%的 38 例患者，5 年生存率是 23%；对于 PD-L1 表达小于 1%的 30 例患者，5 年生存率是 20% (图 2)。

多数患者 (88%) 正吸烟或曾吸烟。12 例 5 年存活者 (75%) 达到部分缓解，2 例 (12%) 患者疾病稳定，2 例 (12%) 疾病进展。4 例患者 (25%) 因不良事件停止治疗，3 例 (19%) 因疾病进展停药 (图 3)。

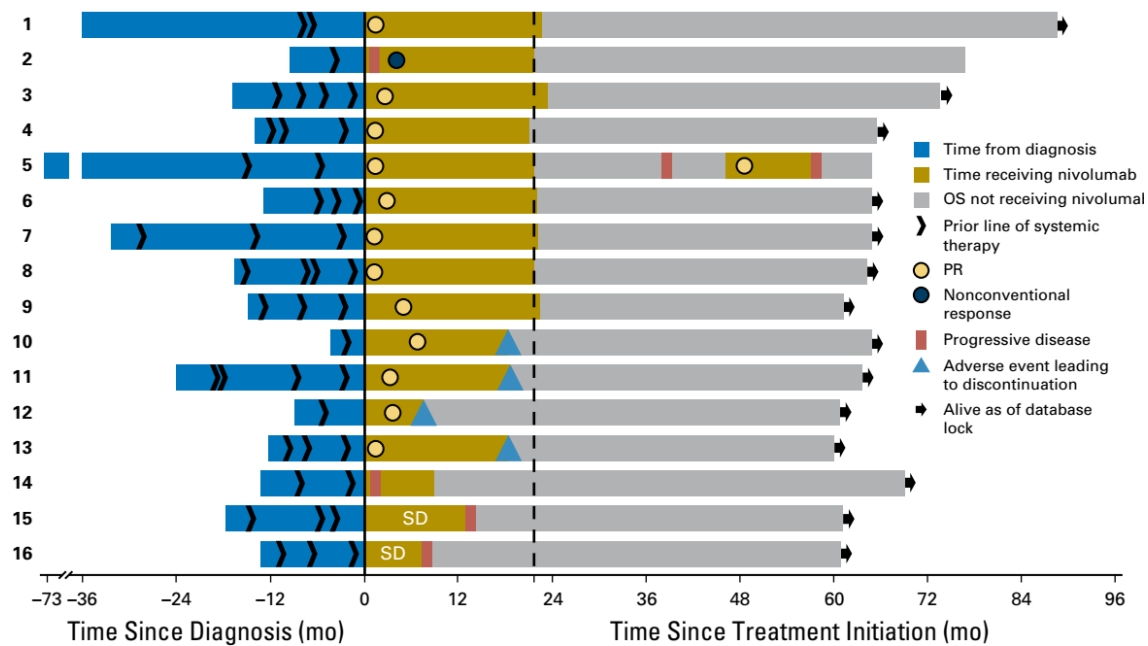


图3 5年存活者的结果

5 年存活者（75%）没有继续接受后续治疗且在最后随访时无疾病进展证据。该研究证实，nivolumab 治疗可以延长晚期 NSCLCL 患者的长期 OS，并取得长久缓解。

综上，对于无突变的晚期肺癌患者而言，PD-1 抗体药物可以极大地延长患者的生存期，给广大患者提供了更好的选择。

ASCO 研究~PARP 抑制剂延长“癌王” mPFS

第一个 III 期胰腺癌研究证实疗效的 PARP 抑制剂

Olaparib as maintenance treatment following first-line platinum-based chemotherapy in patients with a germline BRCA mutation and metastatic pancreatic cancer: Phase III POLO trial

Hedy L Kindler,¹ Pascal Hammel,² Michele Reni,³ Eric Van Cutsem,⁴ Teresa Macarulla,⁵
Michael J Hall,⁶ Joon Oh Park,⁷ Daniel Hochhauser,⁸ Dirk Arnold,⁹ Do-Youn Oh,¹⁰
Anke Reinacher-Schick,¹¹ Giampaolo Tortora,¹² Hana Algül,¹³ Eileen M O'Reilly,¹⁴
David McGuinness,¹⁵ Karen Y Cui,¹⁶ Katia Schlienger,¹⁷ Gershon Y Locker,¹⁶ Talia Golan¹⁸

¹The University of Chicago, Chicago, IL, USA; ²Hôpital Beaujon (AP-HP), Clichy and University Paris VII, Paris, France; ³IRCCS Ospedale, San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy; ⁴University Hospitals Gasthuisberg and KU Leuven, Leuven, Belgium; ⁵Vall d'Hebron University Hospital and Vall d'Hebron Institute of Oncology, Barcelona, Spain; ⁶Fox Chase Cancer Center, Philadelphia, PA, USA; ⁷Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, South Korea; ⁸University College London Cancer Institute, London, UK; ⁹Asklepios Tumorzentrum Hamburg AK Altona, Hamburg, Germany; ¹⁰Seoul National University Hospital, Seoul, South Korea; ¹¹St Josef-Hospital, Ruhr University Bochum, Bochum, Germany; ¹²Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona, Verona and Fondazione Policlinico Universitario Gemelli IRCCS, Rome, Italy; ¹³Klinikum Rechts der Isar, Department of Internal Medicine II, Technische Universität München, Munich, Germany; ¹⁴Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY, USA; ¹⁵AstraZeneca, Cambridge, UK; ¹⁶AstraZeneca, Gaithersburg, MD, USA; ¹⁷Merck & Co, Inc, Kenilworth, NJ, USA; ¹⁸The Oncology Institute, Sheba Medical Center at Tel-Hashomer, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel
ClinicalTrials.gov identifier: NCT02184195. This study was sponsored by AstraZeneca and is part of an alliance between AstraZeneca and Merck Sharp & Dohme Corp, a subsidiary of Merck & Co, Inc, Kenilworth, NJ, USA (MSD)

PRESENTED AT: 2019 ASCO ANNUAL MEETING

#ASCO19
Slides are the property of the author; permission required for reuse.

PRESENTED BY: Hedy L Kindler

1

ASCO 大会上公布了一项重磅结果：PARP 靶向药奥拉帕利（Olaparib）针对胰腺癌的 III 期临床研究取得了成功。研究相关文章也同步发表在了 NEJM 杂志上。

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer

该 POLO 研究为随机、双盲、安慰剂对照的多中心、前瞻性研究，入组 BRCA 基因胚系突变且铂类治疗获益的晚期胰腺癌患者。患者以 3:2 的比例接受奥拉帕利或安慰剂治疗（图 1）。研究的主要终点是无进展生存（PFS），次要终点包括总生存期（OS）和客观缓解率（图 2）。

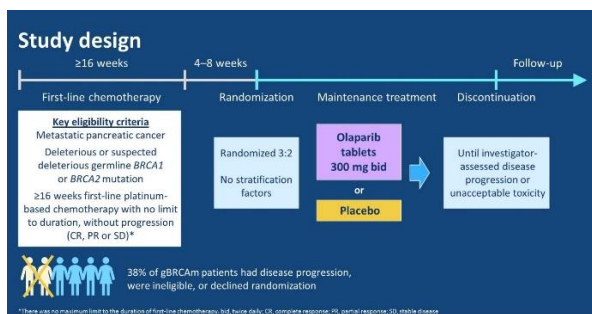


图1 研究设计

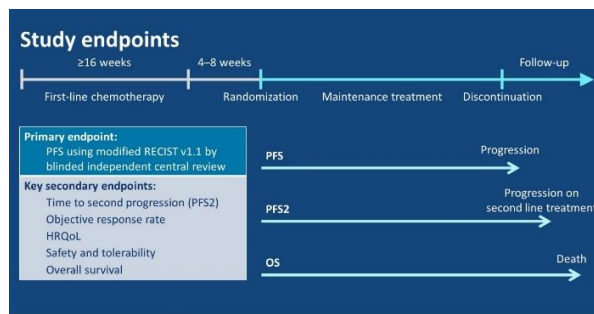


图2 研究终点

研究共入组 145 例 BRCA 基因胚系突变的晚期胰腺癌患者。结果表明，对于具有 gBRCA 突变的晚期转移性胰腺癌患者，在一线含铂化疗之后，采用 PARP 抑制剂奥拉帕利维持治疗，相比安慰剂对照组显著延长了无进展生存（mPFS: 7.4 个月对 3.8 个月；HR=0.53），即使得疾病进展风险降低了 47%（图 3）。

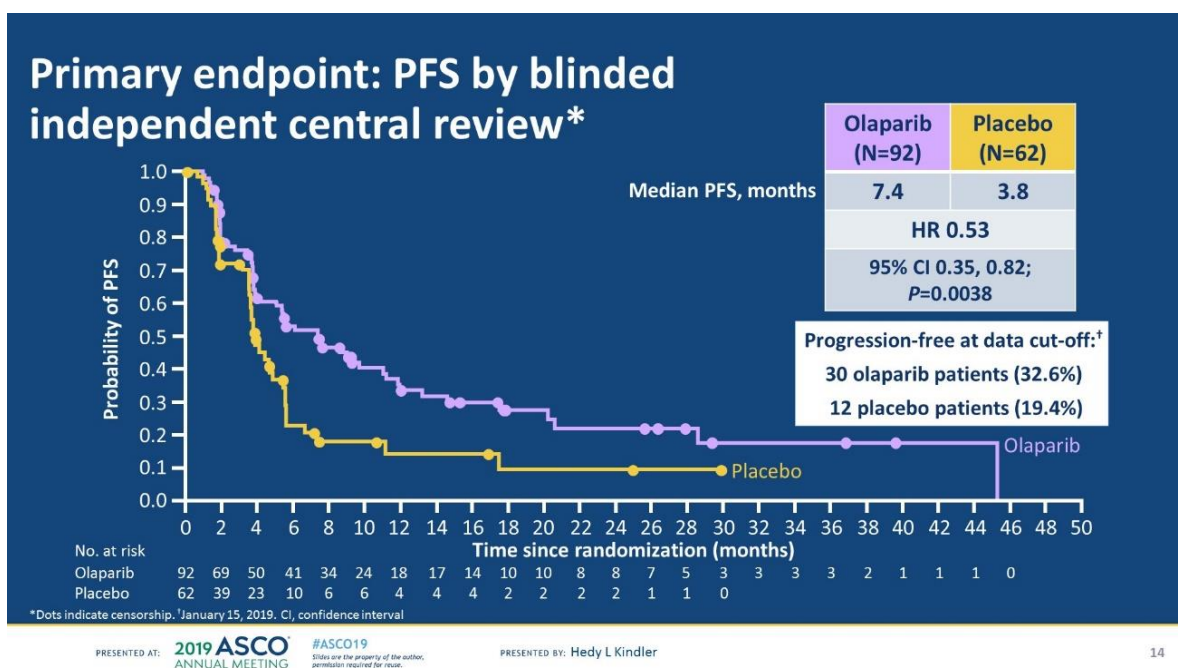
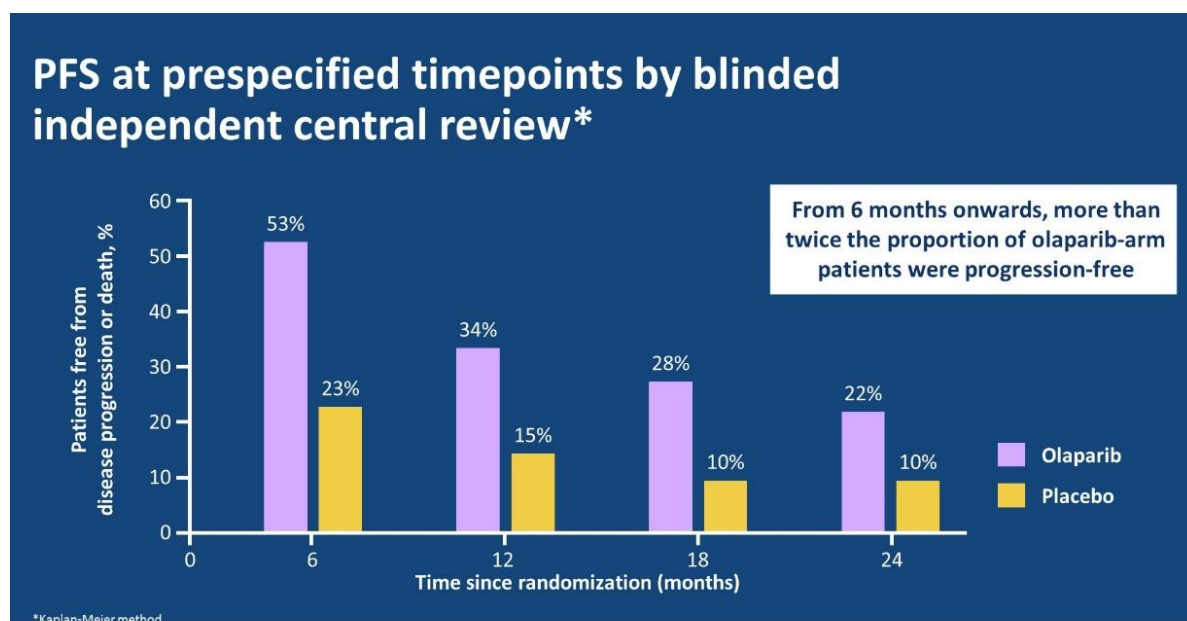


图3 主要终点 PFS

此外，奥拉帕利组较安慰机组的 2 年无进展生存率提高了 2 倍，分别为 22%和 10%（图 4）。对于胰腺癌这种高度恶性且缺少有效治疗手段的肿瘤而言，这种提高幅度是巨大的，因此对于 BRCA 基因胚系突变且铂类敏感的晚期胰腺癌，化疗以后采用奥拉帕利维持可以大幅度延长疾病控制时间。



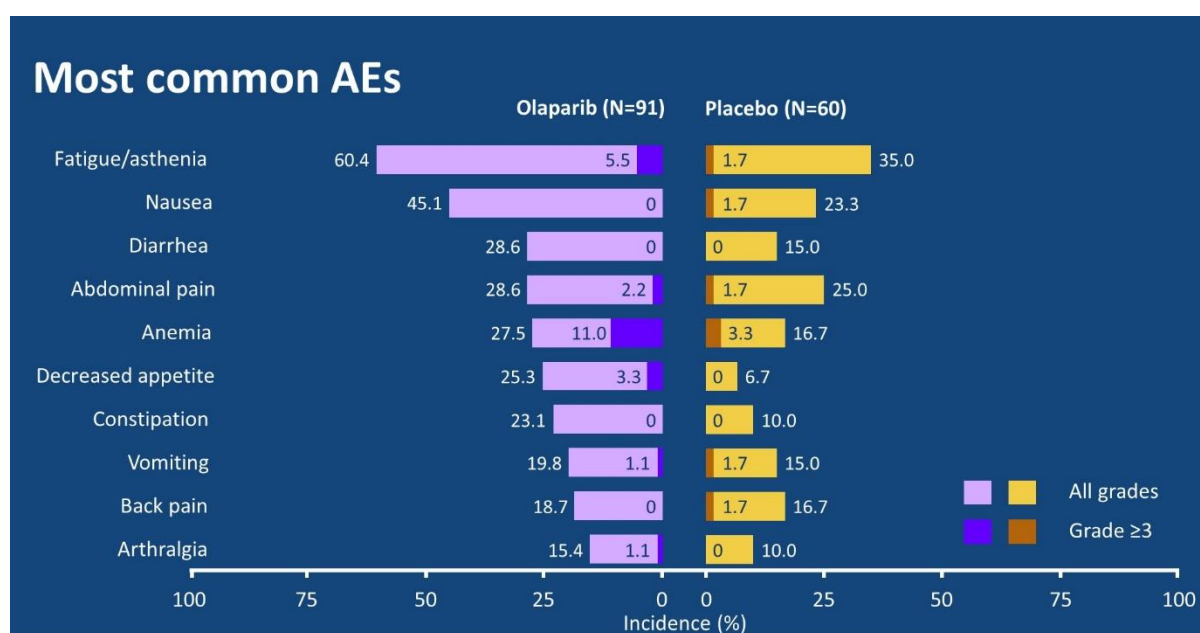
PRESENTED AT: 2019 ASCO ANNUAL MEETING #ASCO19

PRESENTED BY: Hedy L Kindler

15

图4 PFS率

该研究中奥拉帕利的安全性与既往研究观察到的情况一致，最常见的不良反应包括乏力、消化道反应（如恶心、呕吐、腹泻）以及贫血，最常见的3级不良反应是贫血和乏力，但发生率并不高，贫血发生率为11%，3度乏力发生率为5%（图5）。



PRESENTED AT: 2019 ASCO ANNUAL MEETING #ASCO19

PRESENTED BY: Hedy L Kindler

28

图5 常见不良事件

POLO 研究成为全球第一项依据生物标记物针对晚期胰腺癌实施精准治疗获得成功的大型 III 期临床研究。另外，还需要思考对于 BRCA 突变之外的胰腺癌患者，如何进行研究，以明显改善治疗获益。

ASCO 研究~新药克服奥希替尼耐药

新药 U3-1402 对所有奥希替尼耐药类型均有

Safety and preliminary antitumor activity of U3-1402, a HER3-targeted antibody drug conjugate, in EGFR TKI-resistant, EGFRm NSCLC

Pasi A. Jänne¹, Helena Alexandra Yu², Melissa Lynne Johnson³, Conor Ernst Steuer⁴, Michele Vigliotti⁵, Corinne Iacobucci⁵, Shuquan Chen⁵, Channing Yu⁵, Dalila Sellami⁵

¹Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA; ²Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY; ³Sarah Cannon Research Institute, Nashville, TN; ⁴Winship Cancer Institute of Emory University, Atlanta, GA; ⁵Daichi Sankyo Inc., Basking Ridge, NJ

PRESENTED AT: 2019 ASCO ANNUAL MEETING #ASCO19
PRESENTED BY: Paul A. Jänne, MD, PhD

在 2019 年 ASCO 大会上，困扰医学界的奥希替尼耐药的世界性难题有了重大突破：新药 U3-1402 对抗 EGFR-TKI 耐药患者的控制率达到 100%。

随着奥希替尼一线及二线的广泛应用，奥希替尼耐药的问题日渐显著，患者会出现复杂繁多的基因突变，比如 C797S、MET、HER2、KRAS 等，甚至发生多重突变。奥希替尼耐药成为众多 NSCLC 患者的噩梦和世界性难题，亟待解决（图 1）。

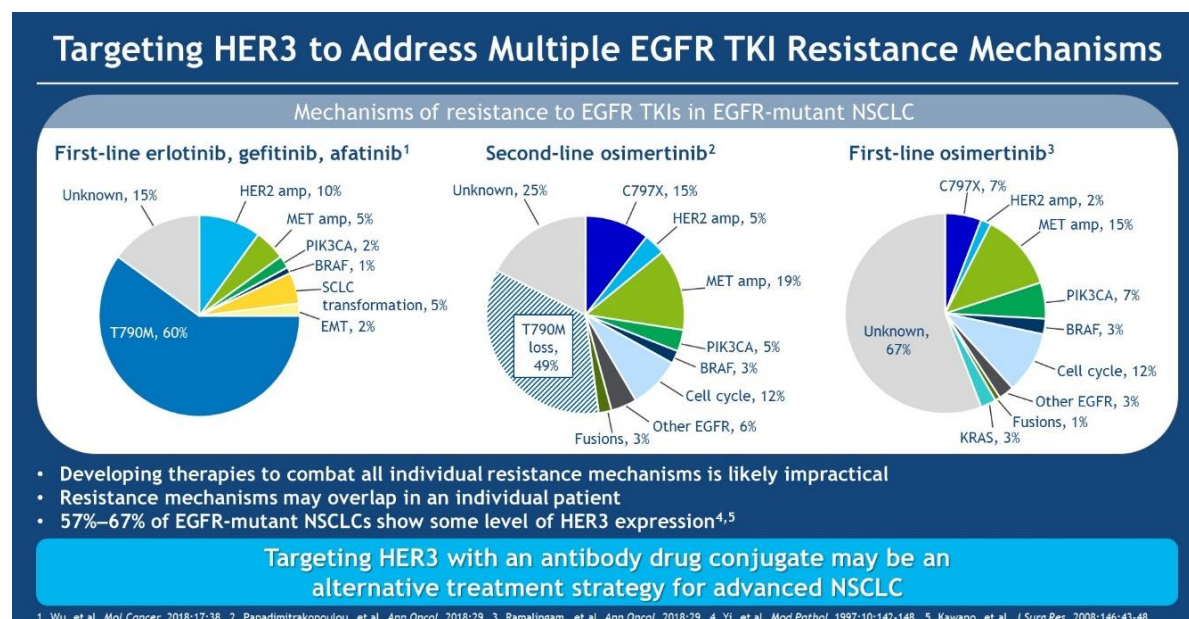


图 1 EGFR 突变 NSCLC 中 EGFR TKIs 耐药机制

HER3 表达广泛存在于奥希替尼耐药的患者，新药 U3-1402 应运而生。这款日本第一三共制药研发的 HER3 抗体偶联体药物公布了最新数据。

U3-1402 是基于约 57%-67% 的 EGFR 突变 NSCLC 患者均携带 HER3 蛋白表达而研发的。它是一种靶向 HER3 的抗体偶联药物，让靶向 HER3 的单抗与一种新型的细胞毒素手拉手连起来，单抗那只“手”是“带路党”，将 U3-1402 精准广泛的邀请进肿瘤细胞内，然后 U3-1402 在肿瘤细胞里和单抗“分手”，释放出携带大量细胞毒素的另一只“手”，杀灭肿瘤细胞（图 2）。

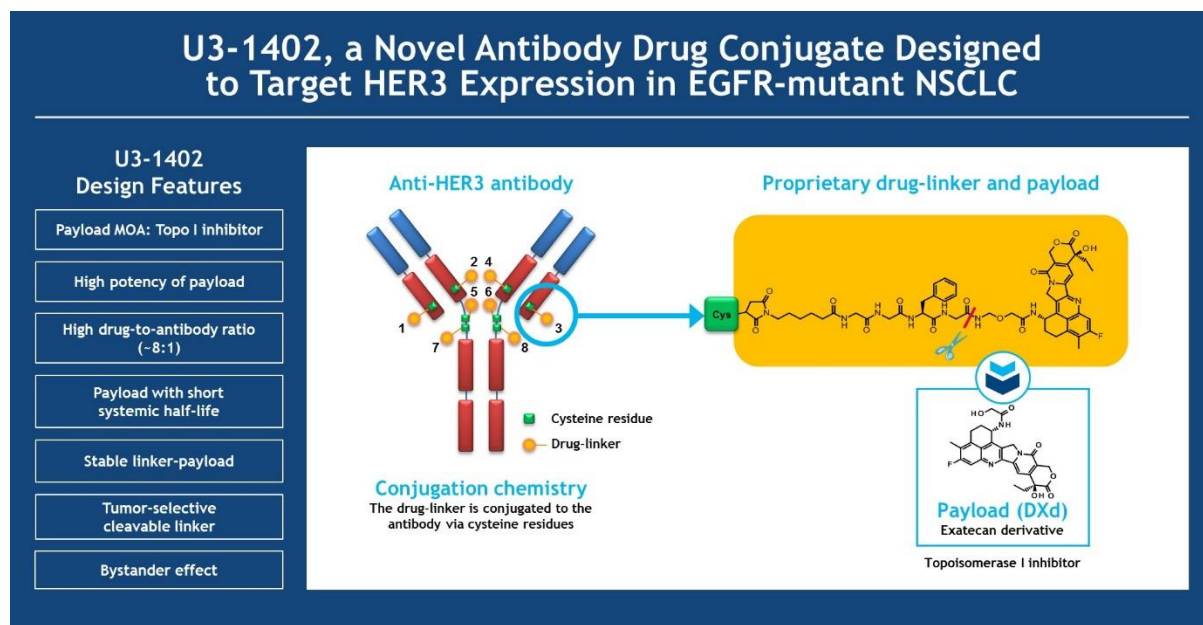


图 2 U3-1402 分子结构

为研究 U3-1402 的疗效和安全性，科学家针对 EGFR-TKI（包括 1/2 代 TKI 及奥希替尼）耐药的 23 例患者进行了全球性 I 期临床研究。23 例患者分别接受了 U3-1402 四个剂量（3.2，4.8，5.6，6.4 mg/kg）的治疗（图 3）。

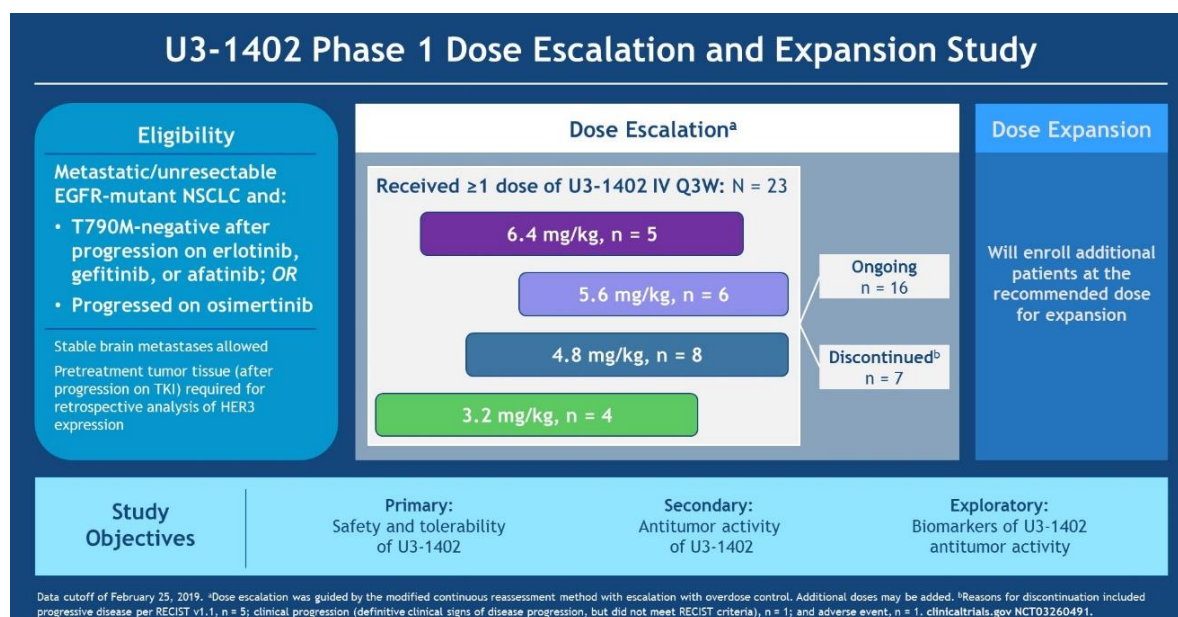


图 3 研究设计

U3-1402 Antitumor Activity Across Diverse EGFR TKI Resistance Mechanisms

N = 16

Legend: 3.2 mg/kg (green), 4.8 mg/kg (blue), 6.4 mg/kg (purple)

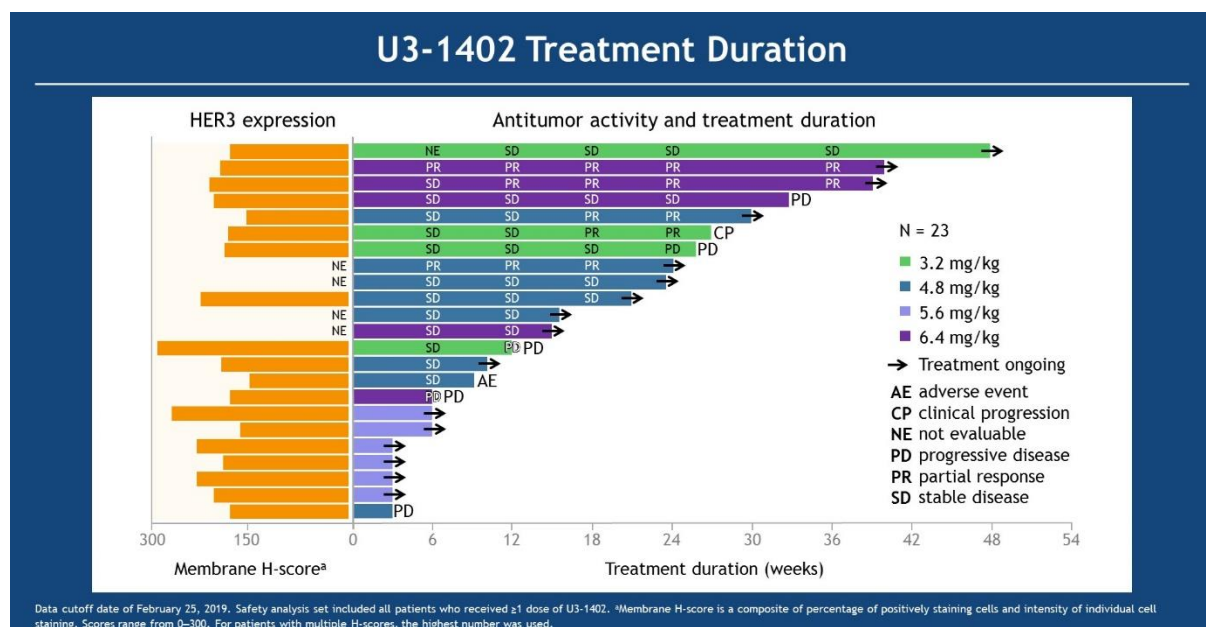
PR confirmed partial response

EGFR activating mutations ^a	EGFR resistance mutations ^b	Amplifications ^b
L858R	NE	NE
L858R	NE	NE
L858R	NE	NE
L858R	NE	NE
Ex19del	T790M	CDK4
Ex19del	c797s	NE
Ex19del	NE	NE
L858R	NE	NE
Ex19del	T790M	CDK4
Ex19del	NE	NE
Ex19del	NE	HER2
Ex19del	T790M	NE
Ex19del	T790M	NE
L858R	c797s	NE
Ex19del	T790M	NE
Ex19del	c797s	NE

NE: Not evaluable for mutation analysis.
 Genomic alteration not detected

Data cutoff date of February 25, 2019. Dotted lines denote 20% increase and 30% decrease in tumor size. Sixteen patients received ≥1 dose of U3-1402 and had pre- and post-treatment evaluable tumor assessments.
^aLocal testing as reported by the investigator. ^bPerformed centrally using OncoPrint Comprehensive Assay v3 from formalin-fixed, paraffin-embedded tumor tissue.

该项研究目前开展了4年，截至2019年2月25日，16位（70%）患者仍在接受U3-1402治疗。有三例患者有效时间已经超过9个月，中位无进展有效期PFS和总生存期OS仍未到达（图5）。



各种突变类型亚组中可评估的患者都有不同程度的 HER3 表达，说明 U3-1402 靶向 HER3 的作用原理可行性高。但试验结果显示，HER3 表达程度的高低与 U3-1402 疗效持续时间可能并无直接关系，U3-1402 疗效的生物预测标志物究竟是什么，还待未来大规模的临床试验探索。

接受 U3-1402 治疗的患者，大部分仅发生 1-2 级轻度的不良反应，常见不良反应为胃肠道不适、便秘、腹泻、血小板下降、脱发、皮肤溃烂、记忆力下降、言语障碍、低血钾和体重下降等。只有 1 例患者因不良反应停药，4 例患者发生 4 级血小板减少，1 例患者产生粒细胞减少性发热，未发生导致死亡的严重的不良反应（图 6）。

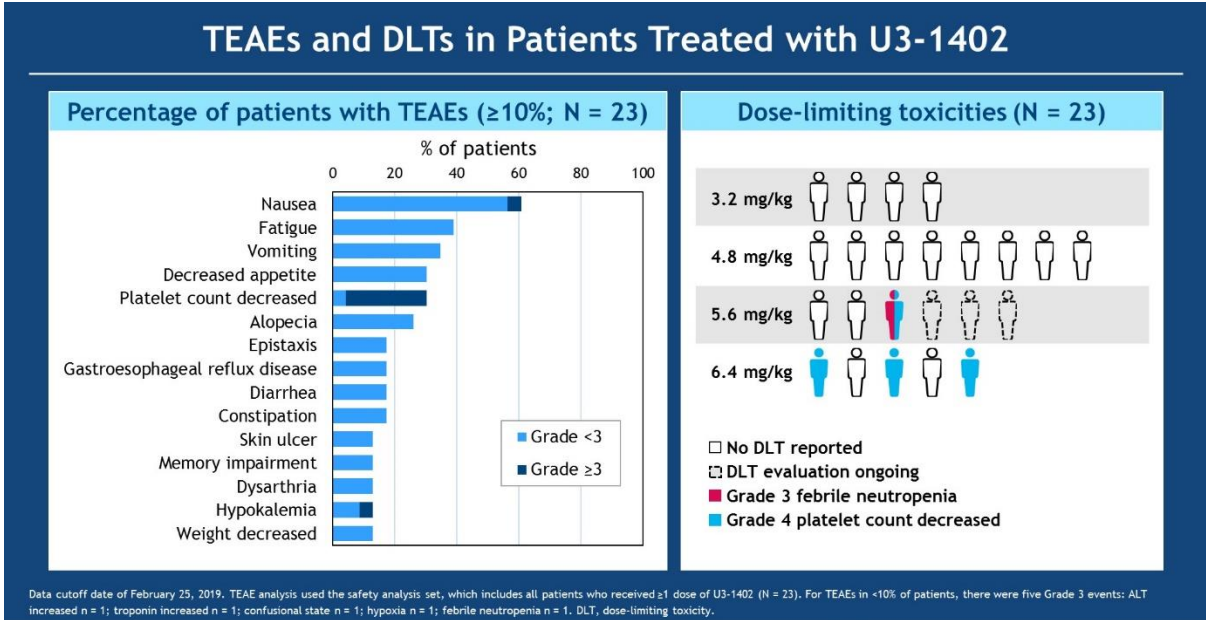


图 6 治疗相关不良事件

从 I 期数据来看，U3-1402 对抗 EGFR-TKI 耐药的患者疗效潜力十足，其拥有 100%的控制率，对 EGFR-TKI 不同耐药机制均有响应，有望成为 EGFR-TKI 不同耐药机制的治疗新突破，尤其是为奥希替尼耐药患者带来新希望。该项临床试验仍在持续招募患者入组中，样本量更大的 II 期、III 期临床试验也会进行。