Springer Medizin

© Springer-Verlag 2020

www.memoinoncology.com

01/20

memo – inOncology 特刊

2019年ESMO大会报告



晚期实体瘤治疗方法全球文摘

ESMO大会报告，2019年9月27日–10月1日，西班牙巴塞罗那

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:** Stefanie Wurm, PhD. **版面设计:** Katharina Bruckner. **出版于** Vienna. **制作于** Kienberg. **印刷:** F&W Druck- und Mediencenter GmbH, Kienberg, 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、肝细胞癌以及尿路上皮癌中的PD-1抑制

11 微生物组在癌变和对检查点抑制的应答中的潜在作用

13 妇科癌症中的PARP抑制：最新见解

18 PARP抑制剂的新应用

23 专访：通过多种作用机制提高PARP抑制剂活性



© Alexey Trifonenko / stock.adobe.com

编辑委员会成员:

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:
Hendrik-Tobias Arkenau, MD, PhD; Nicoletta Colombo, MD; Pascal Hammel, MD; Maha Hussain, MD; Paolo Nuciforo, MD, PhD; Bertrand Routy, MD, PhD; Gert Schachtner, MD; Christian Schauer, MD; Agostina Stradella, MD.

Expert interviews at ESMO 2019

www.memoinoncology.com



Markus Moehler, MD, PhD, presents novel findings on anti-PD-1 therapies and explains differences regarding the outcome of anti-PD-1 therapies in Asian and Caucasian populations.



Florian Lordick, MD, PhD, on the use of anti-PD-1 and other emerging therapies in gastric and oesophageal cancers.



Simon Chowdhury, MA, MBBS, MRCP, PhD, talks about the use of PARP inhibitors in prostate cancer as well as the impact of pamiparib in patients with advanced solid tumors.



Hendrik-Tobias Arkenau, MD, PhD, FRCP, discusses combination studies of novel PARP inhibitors with other drugs.

BeiGene

由BeiGene提供非限制性赞助

序言

亲爱的读者们，

借助“memo inOncology”，施普林格创建了一个能够全球访问的医学教育平台，向肿瘤学领域的医疗保健专业人士提供有价值的内容（**www.memoinoncology. com**）。在过去的四年中，我们报道了ASCO、ESMO、WCLC、ELCC或ESMO Asia等重大会议在肺癌领域的最新内容荟萃。我们的大会报告及其中文和日文译本在国际上受到了极大关注。因此，我们决定在该成功的基础上进行积极扩充，创建有关其他实体瘤的更多内容。本期内容涵盖有关抗PD-1治疗的新型临床研究、微生物组在肿瘤发生中的潜在作用以及PARP抑制在妇科癌症及其他领域中的作用。我们希望您会喜欢本报告并获得有用信息。

Alois Sillaber博士
常务董事
Springer-Verlag GmbH
Springer Nature

胃癌和食管癌、肝细胞癌以及尿路上皮癌中的PD-1抑制

胃癌和食管癌

胃和胃食管交界处（GEJ）发生的腺癌在全球最常见的恶性肿瘤中排名第五[1, 2]，在男性和女性中均为癌症相关死亡的第三大主要原因[3]。由于该疾病无早期症状的特征，因此大多数患者在晚期才得以诊断。尽管全球发病率下降且治疗取得显著进展，仍需进一步努力来改善预后[4]。

食管癌在全球最常见的癌症中排名第七[5]。2018年，食管癌在中国所有癌症类型中发病率排名第五，死亡率排名第四[6]。最常见的亚型是鳞状细胞癌（SCC）和腺癌（AC）[5, 7]。这些亚型在不同国家之间显示出不同的病因和患病率。转移性食管癌预后较差，5年相对生存率≤ 8 %[8, 9]。在胃癌/GEJ癌和食管癌中，晚期条件下的全身治疗包括一线和二线条件下的化疗、一线的抗HER2肿瘤，以及二线的抗VEGFR抗体雷莫芦单抗（ramucirumab）。然而，化疗的功效有限，且具有明显的毒性。医疗配置中目前正在扩展加入PD-1抑制剂，其已在临床试验中成功进行测试。

食管SCC中的二线纳武单抗（nivolumab）

随机化开放标签的III期ATTRACTION-3研究在对一种先前的氟嘧啶（fluoropyrimidine）/铂类化疗具有难治性或不耐受性的不可切除晚期或复发性食管SCC患者中评估了纳武单抗。实验组患者接受纳武单抗单药疗法（n=210），而对照组患者接受多西他赛（docetaxel）或紫杉醇（paclitaxel）治疗（n = 209）。总生存期（OS）构成主要终点。

根据在2019年ESMO大会上报告的最终分析，在预先治疗的晚期食管SCC中，与化疗相比，纳武单抗显示出统计上显著和临床上有意义的OS改善，死亡风险降低了23 %（10.9与8.4个月；HR，0.77；p=0.019；**图1**）[10]。两组的18个月OS率为31 %与21 %。亚组分析在各种预先指定的亚组中一致有利于纳武单抗，这些亚组也包括PD-L1表达。在无进展生存期方面，

© Springer-Verlag

纳武单抗与化疗之间无重要差异（PFS；HR，1.08）。此外，两种治疗方案产生相当的客观缓解率（ORR；19 %与22 %），但值得注意的是，纳武单抗组中的缓解证明更为持久（6.9与3.9个月）。

使用EQ-5D-3L视觉模拟量表评分来评估健康相关的生活质量（HRQol）。根据此项探索性分析，基于纳武单抗的治疗引起了显著的总体改善。这也可能是由于纳武单抗报告的治疗相关不良事件（TRAE）的比率较低。此外，相比于高等级AE，PD-1抑制剂产生更高百分比的低等级AE，而化疗则相反。对照组中3/4级AE的发生率为3倍以上（18 %与63 %）。两组中均有≤2 %的患者发生3/4级选定TRAE，这些选定TRAE包括内分泌、胃肠、肺和肾事件。作者在结论中指出，纳武单抗代表晚期食管SCC患者的潜在新标准二线选择。

胃癌：纳武单抗的现实结果

III期ATTRACTION-2研究已经确定了纳武单抗在预先治疗的胃癌或GEJ癌患者中的获益[11]。在2019年ESMO大会上，Sunakawa等人介绍了在198名晚期胃癌或GEJ癌患者中在任何线使用单药纳武单抗的现实数据[12]。此外，研究人员还研究了结果与宿主相关因素的关联。分别有92 %和80 %的患者已接受过紫杉烷（taxane）和雷莫芦单抗。约一半的病例存在腹膜转移和腹水。

在119名具有可测量病灶的患者中，5.6 %对治疗有应答，33.1 %实现了疾病控制。根据患者背景进行的亚分析显示，PS 0的疾病控制率（DCR）为38 %，PS 1的DCR为35 %，而PS 2的DCR为22 %。此外，具有腹膜转移和腹水的患者的DCR较低，而具有印戒细胞组织学的患者与其他组织学亚型相比DCR也较低。另一方面，*HER2*突变状态和中性粒细胞-淋巴细胞比未影响疾病控制。

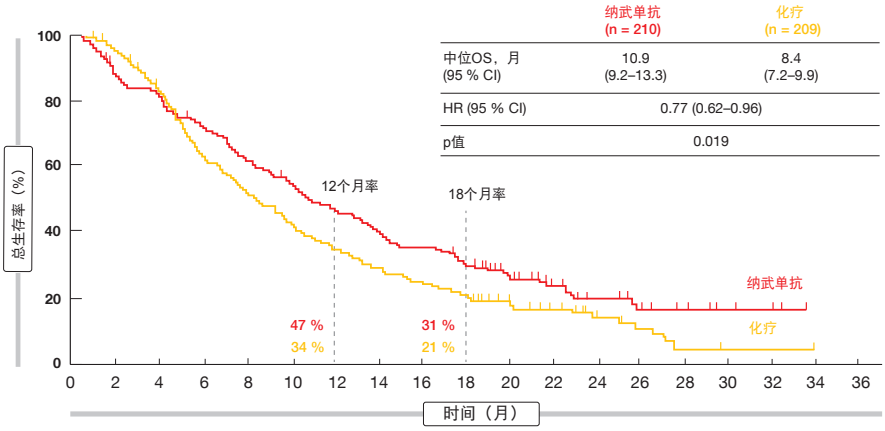


图1: 在食管鳞状细胞癌的总生存率方面，纳武单抗相比于化疗的优效性（ATTRACTION-3研究）

在105名可评价患者中，58.4 %的患者在引入纳武单抗后肿瘤生长率（即1个月内肿瘤体积的增加）降低。26名（24.8 %）患者被鉴定为患有超进展疾病（HPD），即与纳武单抗治疗之前相比，纳武单抗治疗期间肿瘤生长率为增加≥ 2倍。根据亚分析显示，HPD在体重指数≥ 25（40.0 %，BMI < 25的患者为24.0 %）和腹膜转移（33.3 %，无腹膜转移的患者为20.8 %）的患者中更经常发生。此外，与未接受相应药物的患者相比，HPD在先前使用紫杉烷（25.5 %与14.3 %）和伊立替康（irinotecan）（40.0 %与21.1 %）之后显示更高的发病率。年龄、PS、*HER2*状态和抗生素使用史与HPD率无关。具有印戒细胞组织学的患者均未经历HPD。

KEYNOTE-181：中国患者中的派姆单抗（pembrolizumab）与化疗

全球性随机化III期KEYNOTE-181试验评估了单药派姆单抗，该试验纳入一线治疗期间或之后发生进展的晚期食管AC或SCC或者GEJ的Siewert 1型AC患者。对照组根据研究人员的选择接受化疗，包括紫杉醇、多西他赛或伊立替康。每组中有314名患者接受治疗。Kojima等人报告了该试验的最终分析，显示在PD-L1综合阳性评分（CPS）≥ 10的患者中，派姆单抗相对于化疗显著改善了OS [13]。

考虑到SCC与AC之间的病因学差异以及中国患者中SCC压倒性的患病率，Chen等人集中关注KEYNOTE-181中国亚组（n = 123）中获得的结果[14]。这些患者中分别有62名和61名接受了派姆单抗和化疗。几乎整个队列都具有SCC组织学（每个治疗组中有97%）。派姆单抗和化疗组的PD-L1 CPS ≥ 10分别占40.3 %和47.5 %。

与PD-L1状态无关的有意义的OS活性

在PD-L1 CPS ≥ 10的患者（n = 54）、具有SCC组织学的患者（n = 119）和总人群（ITT；n = 123）中，主要终点是OS。事实上，在所有这些队列中，派姆单抗都导致与化疗相比的生存率改善，HR分别为0.34、0.55和0.55。在三组中，派姆单抗与化疗的12个月OS率分别为53.1 %与16.1 %、35.7 %与15.3 %、36.3 %与16.7 %。对于被定义为次要终点的PFS，派姆单抗未显示出优效性，两个治疗组的6个月率相似。在所有三个组中，实验组中的客观缓解率都大大超出对照组中所观察到的客观缓解率。总体而言，派姆单抗尚未达到中位缓解持续时间，而化疗的中位缓解持续时间为3.2个月。同

© Springer-Verlag

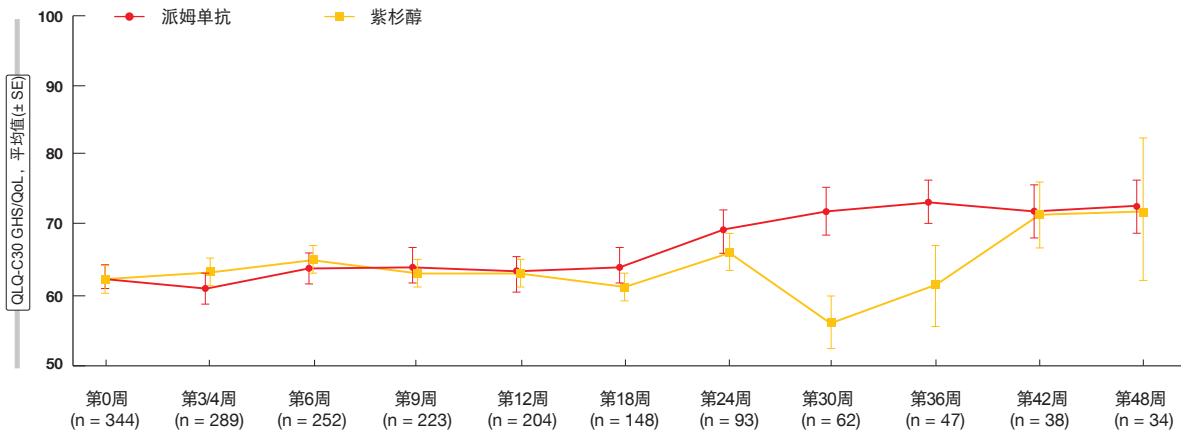


图2: KEYNOTE-061：使用派姆单抗和紫杉醇随时间的总体健康状态/生活质量评分

时，PD-1抑制剂显示出耐受性改善，经历任何等级TRAE、3-5级TRAE或导致中止的TRAE的患者较少。甲状腺功能减退、ALT升高和无力是最常见的AE。

作者在结论中指出，尽管中国队列中的大多数患者具有SCC组织学，但派姆单抗显示出与PD-L1状态无关的临床上有意义的OS改善。这与整个全球队列的亚洲亚组中注意到的OS延长是一致的。总体而言，这些结果表明，派姆单抗可能是中国晚期食管癌患者二线治疗的新型标准治疗药物。

KEYNOTE-061中的HRQoL

患有晚期胃腺癌或晚期GEJ腺癌且PD-L1 CPS ≥ 1的患者在随机化多中心开放标签的III期KEYNOTE-061试验中接受了派姆单抗或紫杉醇的二线治疗。其中，主要分析在OS或PFS方面未产生任何显著差异[15]。然而，与紫杉醇相比，派姆单抗治疗引起更持久的缓解和更好的安全性特征。Van Cutsem等人报告了在KEYNOTE-061的主要分析人群中进行的预先指定的探索性HRQoL分析的结果[16]。使用EORTC QLQ-C30和EORTC QLQ-STO22问卷评估了距基线HRQoL的变化。对于健康状态的表征，使用EuroQol EQ-5D-3L。HRQoL人群包括371名患者。

两个治疗组前12周的总体健康状态/QoL评分均恶化，但从第18周起，实验组相比于对照组有所改善**（图2）**。派姆单抗和紫杉醇的QLQ-C30和QLQ-STO22评分的中位至恶化时间相似，对于预先指定的QLQ-C30中的恶心/呕吐和食欲减退分量表以及QLQ-STO22中的疼痛分量表也是如此。作者指出，结合先前介绍的疗效和安全性数据，KEYNOTE-061研究的这些发现强调了有必要进行进一步研究，以鉴别可能获益于单药派姆单抗的患者。

KEYNOTE-062：一线派姆单抗单药疗法

通过全球性随机化安慰剂对照的三组KEYNOTE-062研究评估了两种不同的一线派姆单抗方案，该研究招募了晚期PD-L1阳性（CPS ≥ 1）胃腺癌或GEJ腺癌患者[17]。派姆单抗作为单药疗法给予长达35个周期（n = 256），或与化疗一起给予（n = 257）。对照组中的患者（n = 250）接受安慰剂加化疗。CPS评分≥10的发生率分别为79%、65%和53%。分别有5%、7%和8%发现高微卫星不稳定性（MSI-H）状态。超过三分之二的患者被诊断患有胃癌。OS和PFS被定义为共同主要终点。

与化疗相比，派姆单抗单药疗法在总人群中未增加中位OS（HR，0.91），但使CPS ≥ 10患者的死亡风险降低了31 %（17.4与10.8个月；HR，0.69），但这仅作为探索性分析。MSI-H表达提高了整个组（未达到与8.5个月）和CPS ≥ 10队列（未达到与13.6个月）的OS获益。无论PD-L1表达如何，均未观察到PFS获益。然而，MSI-H组中派姆单抗治疗的患者确实得到了PFS改善（11.2与6.6个月；HR：0.72）和ORR改善（57.1 %与36.8 %），以及更长的缓解持续时间（21.2与7.0个月）。在总人群中，派姆单抗的缓解率相对低于对照组（CPS ≥ 1：14.8 %与37.2 %；CPS ≥ 10：25.0 %与37.8 %），但缓解证明显著更加持久。派姆单抗组中经历任何等级AE的患者少于化疗组。

派姆单抗加化疗的发现

关于派姆单抗/化疗组与仅化疗组之间的比较，组合的额外获益通常不大。无论CPS评分如何，派姆单抗加化疗均未带来任何OS改善。对于PFS，仅CPS ≥ 10队列的结果表明有所改善（HR，0.73）。组合的ORR相对高于化疗（CPS ≥ 1：48.6 %与37.2%；CPS≥10：52.5%与37.8%），CPS≥10人群的缓解持续更长时间（8.3与6.8个月）。

疗效结果在MSI-H存在下得到增强，而与CPS状态无关。与仅接受化疗的患者相比，接受派姆单抗和化疗治

© Springer-Verlag

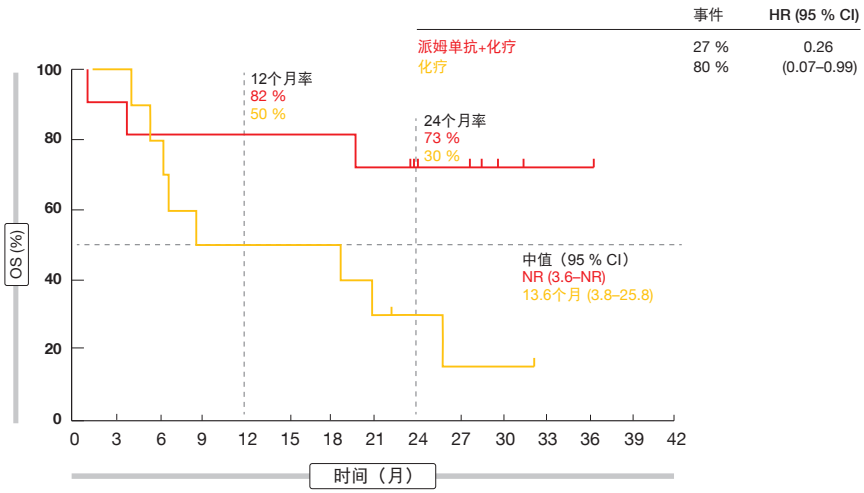


图3: KEYNOTE-062研究中的MSI-H队列：胃癌或胃食管癌患者中派姆单抗加化疗与化疗

疗的MSI-H患者得到显著降低的死亡风险（CPS ≥ 1的中位OS：未达到与8.5个月；HR，0.37；CPS ≥ 10的中位OS：未达到与13.6个月；HR：0.26；**图3**）。此外，MSI-H人群在PFS（未达到与6.6个月；HR，0.45）和ORR（64.7 %与36.8 %；缓解持续时间，未达到与7.0个月）方面得到了显著获益。两组的3-5级AE率相似（73 %与69 %）。免疫相关事件在实验组中更为常见，但大多为1级或2级。

肝细胞癌

肝癌在全球最常诊断的癌症中排名第六，肝细胞癌（HCC）占其中的75 %至85 %[5]。当前的晚期全身治疗选择包括酪氨酸激酶抑制剂，即一线的索拉非尼（sorafenib）和乐伐替尼（lenvatinib）及二线的瑞格非尼（regorafenib）和卡博替尼（cabozantinib），以及针对血清甲胎蛋白水平较高患者的单克隆抗体雷莫芦单抗。然而，在延长生存期和改善耐受性方面仍然存在未满足的需求。研究关注PD-1抑制剂派姆单抗和纳武单抗的一线和二线使用，以及诸如患者选择和生活质量等其他方面。

CheckMate 459：纳武单抗与索拉非尼

单组I/II期CheckMate 040试验已经使用纳武单抗在具有或不具有慢性病毒性肝炎的晚期HCC中产生了持久的客观缓解和有前景的长期生存[18]。基于这些见解，纳武单抗已被FDA批准用于治疗先前接受过索拉非尼的HCC患者。随机化CheckMate 459研究被设计用于在先前未经治疗的晚期HCC患者中比较纳武单抗与索拉非尼。总体而言，743名患者参与其中，这些患者患有无法接受手术切除和/或局部区域治疗（LRT）的晚期HCC，或者在手术和/或LRT后发生进展。PD-L1肿瘤染色阳性（> 1 %）仅占约20 %。

关于主要结果OS，Checkmate 459未达到统计显著性的预定阈值，但认为纳武单抗组的OS改善是临床上有意义的（16.4与14.7个月；HR，0.85；p = 0.0752）[19]。同样，中位PFS在两组间无差异（3.7与3.8个月；HR，0.93），但24个月时，纳武单抗治疗患者有更大比例保持无进展（14 %与6 %）。客观缓解的发生率为15 %与7 %（OR，2.41），包括更高的完全缓解率（4 %与1 %）。

总体生存结果不依赖于PD-L1基线

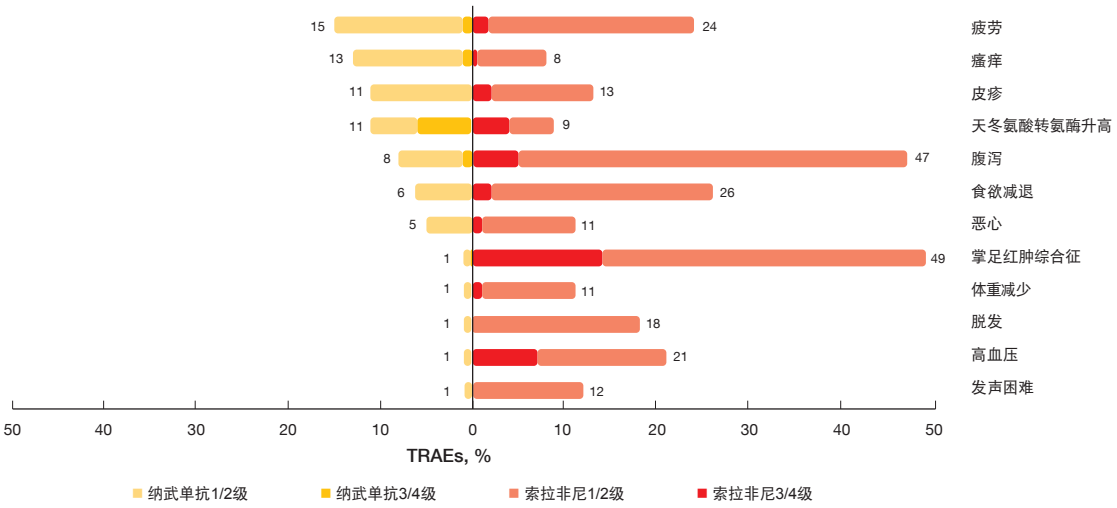


图4: 在肝细胞癌的一线纳武单抗与索拉非尼的CheckMate 459研究中观察到的治疗相关不良事件

© Springer-Verlag

表达状态，PD-L1 ≥ 1 %的患者有OS更佳的趋势（HR，0.80）。纳武单抗证明了与先前报告一致的有利且可控的安全性特征。与索拉非尼相比，3/4级TRAE的发生率较低（22 %与49 %；**图4**），对于导致中止的TRAE也是如此。同样，该分析证明，根据FACT-Hep问卷的HRQoL有所改善，在第113周产生有利于纳武单抗的具有临床意义的差异。实验组的治疗负荷有所减小；到第89周，与索拉非尼相比，接受纳武单抗的患者较少经历副作用恶化。尽管CheckMate 459未达到其主要终点，但作者总结认为，该研究证实了CheckMate 040中在二线纳武单抗方面观察到的发现。

表1
REFLECT试验：通过独立影像学检查，根据修改版RECIST，不可切除肝细胞癌中的乐伐替尼加派姆单抗

参数	n = 67
最佳客观缓解，n（%）	
完全缓解	5 (7.5)
部分缓解	26 (38.8)
疾病稳定	26 (38.8)
疾病进展	5 (7.5)
客观缓解率，n（%）	31 (46.3)
中位缓解持续时间（缓解者），月	9.0
中位至缓解时间（缓解者），月	2.4
疾病控制率，n（%）	57 (85.1)
中位无进展生存期，月	9.7
中位至进展时间，月	11.8
中位总生存期，月	20.4

纳武单抗的现实经历

在相似的情况下，在纽约西奈山医院使用纳武单抗收集的现实数据类似于在CheckMate 040研究中获得的数据[20]。104名HCC患者接受了纳武单抗，其中67名和37名分别在一线和后线接受治疗。在后线患者中，27名在索拉非尼治疗后发生进展。在31 %的患者中同时进行LRT。中位治疗持续时间为26周，中位随访为17个月。

在一线和后线接受治疗的患者的中位OS分别为23和12个月。该差异未达到统计学差异（p = 0.1013）。中位PFS估计分别为16个月和6个月。10%的患者达到完全缓解；所有这些患者均在应用纳武单抗之前或期间接受了LRT。分别在11 %和38 %的患者中观察到了部分缓解和疾病稳定。在完全缓解者和部分缓解者中，在分析时尚未达到中位OS，而获得疾病稳定的患者的中位OS为23个月。

KEYNOTE-240试验中的HRQoL

与纳武单抗相同，派姆单抗已受到FDA的加速批准，用于治疗索拉非尼预先治疗的HCC患者；这项批准基于开放标签II期KEYNOTE-224研究的结果[21]。在III期条件下，双盲随机化安慰剂对照的KEYNOTE-240试验在413名显示在索拉非尼后发生进展或对索拉非尼不耐受的晚期HCC患者中测试了最佳支持治疗加派姆单抗或安慰剂。该试验的OS和PFS确实有利于派姆单抗，尽管结果并未达到根据预先指定的统计学计划的显著性[22]。

在2019年ESMO大会上，Merle等人报告了在KEYNOTE-240中使用EORTC QLQ-C30和EORTC QLQ-HCC18问卷进行的预先指定的探索性HRQoL分析[23]。鉴于不良的患者预后，治疗对生活质量的影响是HCC的重要考虑因素。HRQoL人群包括398名患者，分别有271名和127名被随机分配为派姆单抗和安慰剂。

两个治疗组的EORTC QLQ-C30总体健康状态/生活质量评分均保持稳定。在第12周，派姆单抗和安慰剂之间的EORTC QLC-C30和EORTC QLQ-HCC18评分以及所有功能和症状领域评分均相似。根据EORTC QLQ-HCC18，对于腹部肿胀、疲劳和疼痛等预先指定的症状，至恶化时间无差异。作者得出结论认为，这些数据以及KEYNOTE-240的疗效和安全性结果表明，派姆单抗在二线条件下具有良好的风险获益平衡。

乐伐替尼加派姆单抗

基于III期REFLECT研究获得的发现，抗血管生成多激酶抑制剂乐伐替尼已在全球许多国家被批准用于不可切除HCC的一线治疗[24]。考虑到乐伐替尼与派姆单抗之间潜在的协同作用，开放标签Ib期研究在患有不可切除HCC的患者中评估了12 mg/d或8 mg/d（取决于体重）乐伐替尼加派姆单抗。在第1部分（n = 6）未显示剂量限制性毒性后，该方案进行了修改，向第2部分扩展队列中招募了约94名患者。在2019年ESMO大会上介绍的随访分析纳入了67名患者，其中近一半在数据截止时仍在接受研究治疗[25]。

事实上，结果证明乐伐替尼加派姆单抗具有强抗肿瘤活性，其中根据修改版RECIST和独立影像学检查（**表1**）的确认的ORR为46.3 %，中位PFS为9.7个月。疾病控制的发生率为85.1 %。大多数患者经历的肿瘤大小减小似乎是持久的。中位OS达到20.4个月。未观察到意外的安全性信号，并且毒性通

© Springer-Verlag

过剂量修改和中断是可控的。乐伐替尼和派姆单抗的组合已被授予突破性疗法认定，面向无法接受局部区域治疗的晚期不可切除HCC患者。

新型PD-1抑制：替雷利珠单抗（tislelizumab）

研究性人源化IgG4单克隆抗体替雷利珠单抗经工程改造，以最大程度减少与巨噬细胞上Fc γ R的结合，从而消除抗体依赖性吞噬作用，这种吞噬作用是T细胞清除和对于抗PD-1疗法潜在耐药性的机制。替雷利珠单抗相比于派姆单抗和纳武单抗显示出对PD-1更高的亲和力，离解速率分别低约100倍和50倍[26]。这种新型PD-1抑制剂目前正在临床研究中以每3周200 mg的剂量进行测试。在2019年ESMO大会上介绍的分析旨在确定延长给药方案的可行性，并开发针对替雷利珠单抗的群体药代动力学（PK）模型。

支持6周方案的数据

在诸如分别可以每4周或6周给予一次的纳武单抗和派姆单抗等其他PD-1抑制剂中，延长给药方案已被证明是可行的。Wu等人在晚期肿瘤患者中进行了替雷利珠单抗的暴露-反应分析，以提供获益-风险评估的信息并探索替代方案的可行性[27]。使用从三项临床研究BGB-A317-001、BGB-A317-102和BGB-A317-203收集的数据测试了替雷利珠单抗暴露与疗效和安全性终点之间的关系。这些试验共纳入745名实体瘤（例如，胃/食管癌、HCC、卵巢癌、非小细胞肺癌、尿路上皮癌）患者和70名典型霍奇金淋巴瘤患者。用作暴露量度的单个模型预测的PK参数包括稳态谷值和峰值浓度，以及前42天和稳态下的时均浓度。对于缓解量度，ORR被定义为疗效终点。安全性终点包括免疫相关AE、输注相关AE、≥ 3级AE、导致剂量修改的AE和导致药物中止的AE。

这项分析显示，在测试的实体瘤和霍奇金淋巴瘤的范围内，ORR和安全性终点均缺乏临床上显著的暴露-反应关系，这支持在未来的临床试验中对每6周400 mg的方案进行评价。就安全性和疗效结果而言，预计该方案在临床上与每3周200 mg的方案没有差异。

线性药代动力学

进行了另一项基于BGBA317-001、BGB-A317-102和BGBA317-203研究的分析，以开发针对替雷利珠单抗的群体PK模型，并量化人口统计学和疾病特征对替雷利珠单抗药代动力学的影响[28]。评估了癌症患者中PK参数的典型值和患者间变异性，并确定了人口统计学、病理生理学和疾病相关协变量对替雷利珠单抗PK的作用，以更好地了解可能影响个体患者暴露的临床因素。最终的群体PK模型开发自798名受试者组成的数据集。

在测试的剂量范围内，替雷利珠单抗PK证实是线性的。作者指出，可以通过具有线性清除率的三室处置模型对其进行充分描述。在该分析中未观察到清除率随时间变化。测试的协变量对替雷利珠单抗暴露不具有临床上有意义的影响。

敏感性分析结果支持使用每3周200mg的当前临床剂量。似乎没有必要根据患者年龄、体重、种族、性别、肿瘤类型和肿瘤大小进行剂量调整。

尿路上皮癌

尿路上皮癌是最常见的膀胱癌类型。直到最近，转移性尿路上皮癌患者的初始治疗选择仍仅限于铂类化疗方案。然而，由于肾功能不全、表现状态不佳或其他合并症，相当一部分晚期疾病患者无法接受标准化疗。因此，可用的附加选项属于高度未满足的医疗需求。

PD-1抑制剂在这方面提供了新的可能性。派姆单抗在对卡介苗无应答的晚期尿路上皮癌和非肌层浸润性膀胱癌中均显示出活性。新药替雷利珠单抗在中国人群中产生的II期数据表明，其是尿路上皮癌中有前途的药物。

KEYNOTE-045：后线派姆单抗

基于III期KEYNOTE-045研究，派姆单抗已获准用于局部晚期或转移性铂难治性尿路上皮癌的二线治疗。在该试验中，与根据研究人员选择的紫杉醇、多西他赛或长春氟宁（vinflunine）相比，派姆单抗带来延长的生存期和改善的耐受性（10.3与7.4个月）[29]。在一条或两条铂类化疗线后发生疾病进展或者在围手术期铂类治疗后12个月内复发的肾盂、输尿管、膀胱或尿道尿路上皮癌患者被随机分配为接受派姆单抗（n = 270）或化疗（n = 272）。即使在2年以后，这种PD-1抑制剂也显示出持久的临床获益。

在2019年ESMO大会上，Necchi等人介绍了来自KEYNOTE-045研究的3年随访[30]。根据该分析，与化疗相比，派姆单抗继续显示出显著改善。中位OS为10.1与7.2个月（p = 0.00030）。36个月时，20.7 %与11.0 %的患者存活。在各亚组中均观察到使用派姆单抗的OS获益。

尽管实验组的中位PFS并未改善（HR，0.96），但36个月PFS率有利于派姆单抗（9.8 %与2.0 %），这表明一些患者具有长期PFS获益。36个月时，派姆单抗组中有22名患者（10 %）保持无进展；在该组中，完全缓解和部分缓解的发生率分别为68.2 %和27.3 %。在总体队列中，ORR为21.1 %与11.0 %，观察到完全缓解的比例为9.6 %与2.9 %。在获得完全缓解或部分缓解的患者中，缓解持续时间为29.7与4.4个月，

© Springer-Verlag

并且发现缓解持续≥ 36个月的比例为44.0 %与28.3 %（**图5**）。派姆单抗的安全性特征优于化疗，TRAE的发生率（62.0 %与90.6 %）和3-5级TRAE的发生率（16.9 %与50.2 %）较低。

非肌层浸润性肿瘤：KEYNOTE-057

约有75 %的膀胱尿路上皮癌患者的肿瘤局限于粘膜和粘膜下层。在高危非肌层浸润性膀胱癌（HR NMIBC）患者中，标准治疗是经尿道切除术和膀胱内卡介苗（BCG）[31]，但缓解通常并不持久。由于疾病进展的风险较高，因此根治性膀胱切除术是对BCG无应答的NMIBC患者的推荐标准选择。然而，手术导致显著的发病率和死亡率，并对生活质量具有负面影响。对于降低复发风险并提高膀胱保留率的新疗法存在尚未满足的需求。

使用抗PD-1疗法存在合理性，原因在于PD-1途径与BCG耐药性有关[32]。De Wit等人假设使用派姆单抗会在对BCG治疗无应答的HR NMIBC中产生临床上有意义和持久的完全缓解率。因此，开放标签单组多中心II期KEYNOTE-057研究在有或无乳头状瘤的具有原位癌的HR NMIBC患者（A组）或无原位癌的HR NMIBC患者（B组）中测试了派姆单抗。在2019年ESMO大会上，报告了来自队列A的更新结果，包括HRQoL发现[33]。

引人注目的完全缓解率

入选该队列的患者（n = 102）患有伴有或不伴主要为移行细胞组织学的乳头状疾病（一种在充足BCG治疗下仍对BCG无应答的疾病）的组织学证实的原位癌，且无资格或拒绝进行根治性膀胱切除术。派姆单抗继续显示出令人鼓舞的抗肿瘤活性，具有惊人的41.2 %的完全缓解率。42名完全缓解者中有45 %在数据截止时仍存在缓解，而47.6 %在完全缓解后经历了复发性NMIBC。在研究治疗期间，未有患者发生肌层浸润性或转移性疾病或者死亡。CR的中位持续时间为16.2个月，且41.3 %的患者缓解持续至少18个月。尚未达到中位OS，且同样尚未达到中位至等级/分期恶化或死亡PFS以及至肌层浸润性或转移性疾病或死亡PFS。对于这两个PFS终点，12个月率分别为83.4 %和96.9 %。98 %的患者在12个月时存活。在从未达到完全缓解的患者中（n = 60），在最后一次派姆单抗给药后2.6个月的中位时间之后，46.7 %的患者接受了膀胱切除术。在疾病复发的初始完全缓解者的群组中（n = 23），中止后有43.5 %接受了膀胱切除术；其中从最后一次派姆单抗给药到手术的中位时间为4.2个月。

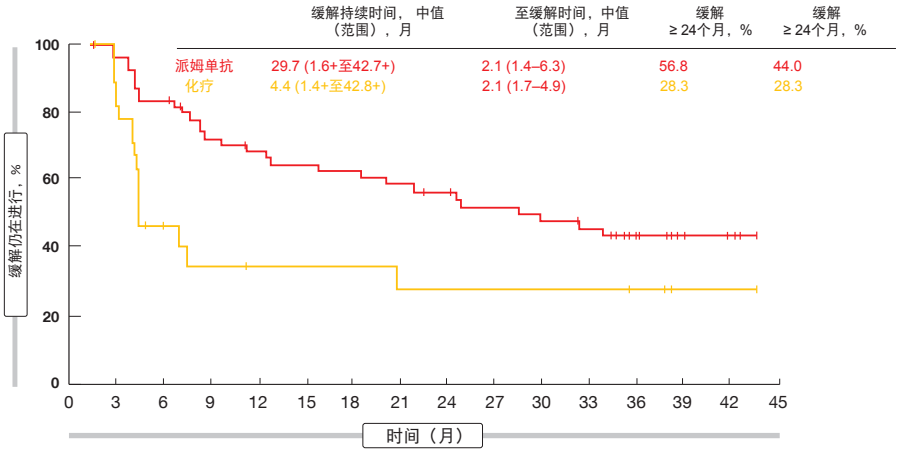


图5: 尿路上皮癌中在二线派姆单抗与化疗的情况下，具有完全缓解或部分缓解的患者的缓解持续时间和至缓解时间

派姆单抗显示出与先前研究的观察结果一致的AE特征。通过癌症治疗功能评估-膀胱癌（FACT-BI）和核心下尿路症状评分（CLSS）衡量HRQoL。两种患者报告结果的工具均显示，在派姆单抗治疗的患者中，HRQoL得以维持。从基线到51周，HRQoL和症状评分保持稳定。根据第39周进行的预定分析，超过70 %的患者的癌症特异性分量表和身体健康评分相较于基线得到改善或保持稳定。III期KEYNOTE-676研究目前正在BCG诱导后持续或已复发的HR NMIBC患者中评价派姆单抗加BCG。

II期数据证明替雷利珠单抗的活性

尿路上皮癌是中国最常见的泌尿系恶性肿瘤之一。根据中国癌症统计数据，2015年膀胱癌导致约80,500例新增癌症病例和32,900例死亡[34]。新型PD-1抑制剂替雷利珠单抗可能有助于扩充用于这一患者群组的免疫治疗配置。来自在尿路上皮癌患者中进行的两项I期研究（NCT02407990；CTR20160872）的最新数据表明，单药替雷利珠单抗通常耐受性良好，并证明了抗肿瘤活性（存档数据）。对于PD-L1阳性和PD-L1阴性/未知肿瘤均观察到临床缓解，ORR分别为24%和21 %。

在中国和其他亚洲国家进行了单组多中心II期CTR20170071研究，以在先前接受过≥ 1种含铂治疗的局部晚期或转移性PD-L1阳性尿路上皮癌患者中以每3周200 mg的推荐II期剂量评价替雷利珠单抗[35]。若≥ 25 %的肿瘤细胞或免疫细胞具有PD-L1表达，呈现PD-L1阳性。ORR被定义为主要终点。共有113名患者接受治疗。总体而言，104名患者的肿瘤缓解可评价。

© Springer-Verlag

三分之一患者中的疾病控制

在截止时，中位研究随访为7.6个月，30名患者仍在接受治疗。中位治疗持续时间为15.3周。根据独立审查委员会的评估，24名患者发生确认的客观缓解（23.1 %），包括8例完全缓解和16例部分缓解（**表2**）。疾病控制率和临床获益率分别达到36.5 %和27.9 %。亚组分析表明，缓解率并未受到基线因素的显著影响。正如作者所指出，此处报告的缓解率与在PD-L1阳性和PD-L1阴性/未知肿瘤中研究替雷利珠单抗的上述两项I期研究的合并数据相类似。

表2
至少一条先前治疗线后，PD-L1阳性尿路上皮癌患者中对替雷利珠单抗发生的缓解

疾病缓解	n = 104
最佳总体缓解，n（%）	
完全缓解	8 (7.7)
部分缓解	16 (15.4)
疾病稳定	14 (13.5)
疾病进展	49 (47.1)
缓解不可评价	17 (16.3)
客观缓解率，%（95 % CI）	23.1 (15.4, 32.4)
疾病控制率，%（95 % CI）	36.5 (27.3, 46.6)
临床获益率，%（95 % CI）	27.9 (19.5, 37.5)

参考文献

1 World Cancer Research Fund. http://www.wcrf.org/int/cancer-facts-figures/worldwide-data (accessed August 2018)
2 Torre LA et al., Global cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin 2015; 65(2): 87-108
3 GLOBOCAN Stomach Cancer Fact Sheet. http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/stomach-new.asp (accessed August 2018)
4 Pasechnikov V et al., Gastric cancer: prevention, screening and early diagnosis. World J Gastroenterol 2014; 20(38): 13842-13862
5 Bray F et al., Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. Cancer J Clin 2018; 68(6): 394-424
6 International Agency for Research on Cancer. Cancer Today 2018. https://gco.iarc.fr/today (accessed September 12, 2019)
7 Lin Y et al., Epidemiology of esophageal cancer in Japan and China. J Epidemiol 2013; 23(4): 233-242
8 https://cancerstatisticscenter.cancer.org/#!/ (accessed September 9, 2019)
9 https://ganjoho.jp/en/profressional/statistics/table_download.html (accessed September 9, 2019)
10 Cho BC et al., Nivolumab versus chemotherapy in advanced esophageal squamous cell carcinoma: the ATTRACTION-3 study. ESMO 2019, abstract LBA11
11 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 201; 390(10111): 2461-2471
12 Sunakawa Y et al., Interim analysis of an observational/translational study for nivolumab treatment in advanced gastric cancer: JACCRO GC-08 (DELIVER trial). ESMO 2019, abstract 820P
13 Kojima T et al., Pembrolizumab versus chemotherapy as second-line therapy for advanced esophageal cancer: Phase III KEYNOTE-181 study. J Clin Oncol 37, 2019 (suppl 4; abstr 2)
14 Chen J et al., Pembrolizumab versus chemotherapy in patients with advanced/metastatic adenocarcinoma of squamous cell carcinoma of the esophagus as second-line therapy, analysis of the Chinese subgroup in KEYNOTE-181. ESMO 2019, abstract 760P
15 Wainberg Z et al., KEYNOTE-059 update: efficacy and safety of pembrolizumab alone or in combination with chemotherapy in patients with advanced gastric or gastroesophageal (G/GEJ) cancer. ESMO 2017, abstract LBA28_PR
16 Van Cutsem E et al., Impact of pembrolizumab versus paclitaxel on HRQoL in patients with advanced gastric or gastroesophageal junction cancer that has progressed after first-line chemotherapy (KEYNOTE-061). ESMO 2019, abstract 791P
17 Shitara K et al., Pembrolizumab with or without chemotherapy vs chemotherapy in patients with advanced G/GEJ cancer including outcomes according to microsatellite instability-high status in KEYNOTE-062. ESMO 2019, abstract LBA44
18 El-Khoueiry AB et al., Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. Lancet 2017; 389(10088): 2492-2502
19 Yau T et al., CheckMate 459: a randomized, multi-center phase 3 study of nivolumab vs sorafenib as first-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma. ESMO 2019, LBA38
20 Dharmapuri S et al., Outcomes of hepatocellulcar carcinoma patients treated with nivolumab: the Mount Sinai Hospital (New York) experience. ESMO 2019, abstract 759P
21 Zhu AX et al., Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial. Lancet Oncol 2018; 19(7): 940-952
22 Finn RS et al., Results of KEYNOTE-240: phase 3 study of pembrolizumab (Pembro) vs best supportive care (BSC) for second line therapy in advanced hepatocellular carcinoma (HCC). J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 4004)
23 Merle P et al., Health-related quality-of-life impact of pembrolizumab versus best supportive care in previously systemically treated patients with advanced hepatocellular carcinoma: KEYNOTE-240. ESMO 2019, abstract 676PD
24 Kudo M et al., Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. Lancet 2018; 391(10126): 1163-1173
25 LLovet JM et al., A phase Ib trial of lenvatinib plus pembrolizumab in unresectable hepatocellular carcinoma: updated results. ESMO 2019, abstract 747P
26 Feng Y et al., The molecular binding mechanism of tislelizumab, an investigational anti-PD-1 antibody, is differentiated from pembrolizumab and nivolumab. 110th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, abstract 2382
27 Wu CY et al., Tislelizumab exposure-response analyses of efficacy and safety in patients with advanced tumors. ESMO 2019, abstract 482P
28 Wu CY et al., Population pharmacokinetics of tislelizumab in patients with advanced tumors. ESMO 2019, abstract 483P
29 Fradet Y et al., Randomized phase III KEYNOTE-045 trial of pembrolizumab versus paclitaxel, docetaxel, or vinflunine in recurrent advanced urothelial cancer: results of >2 years of follow-up. Ann Oncol 2019; May 3. pii: mdz127. doi: 10.1093/annonc/mdz127. [Epub ahead of print]
30 Necchi A et al., Three-year follow-up from the phase 3 KEYNOTE-045 trial: pembrolizumab versus investigator's choice (paclitaxel, docetaxel, or vinflunine) in recurrent, advanced urothelial cancer. ESMO 2019, abstract 919P
31 NCCN Clinical Practice Guidelines (NCCN guidelines): bladder cancer (Version 4.2019)
32 Fukumoto K et al., Clinical role of programmed cell death-1 expression in patients with non-muscle-invasive bladder cancer recurring after initial Bacillus Calmette-Guérin therapy. Ann Surg Oncol 2018; 25(8): 2484-2491
33 De Wit R et al., Health-related quality of life and updated follow-up from KEYNOTE-057: phase 2 study of pembrolizumab for patients with high-risk non–muscle-invasive bladder cancer unresponsive to Bacillus Calmette-Guérin. ESMO 2019, abstract 916P
34 Chen W et al., Cancer statistics in china, 2015. CA Cancer J Clin 2016; 66(2): 115-132
35 Dingwei Y et al., First report of efficacy and safety from a phase 2 trial of tislelizumab, an anti-PD-1 antibody, for the treatment of PD-L1+ locally advanced or metastatic urothelial carcinoma in Asian patients. ESMO 2019, abstract 920P

© Springer-Verlag

34名患者（33 %）的目标病灶直径总和较基线减少≥ 30 %。在数据截止日期时，尚未达到缓解的中位持续时间，79 %的缓解者显示缓解仍在进行。中位PFS和OS分别为2.1和9.8个月。12个月时，分别有46.5 %和16.8 %的患者存活和无进展。替雷利珠单抗通常耐受性良好。在> 15 %的患者中出现的仅有的治疗突发性AE包括贫血（27 %）、食欲减退（19 %）和发热（17 %）。贫血（7 %）是在≥ 5 %的患者中报告的唯一3-4级治疗突发性AE。共有64 %的患者经历了免疫相关的治疗突发性AE，但>15 %的患者未发生≥ 3级免疫相关事件。基于该试验的初步结果，替雷利珠单抗已获得中国国家药品监督管理局的优先审查。 ■

微生物组在癌变和对检查点抑制的应答中的潜在作用

细菌对于人体的健康和功能具有至关重要的作用，人体含有的细菌比人体细胞更多，比例为1.3:1 [1, 2]。人体内已鉴定出超过10,000种不同的微生物物种。每个人都携带10至100万亿个共生微生物细胞，这些微生物主要在肠道中。它们的基因数量超过人类基因组的基因数量，比例大致为100:1。肠道微生物组完成了许多与免疫系统的代谢和调节有关的重要任务（**表**）[3]。

表
人体肠道微生物组的作用

消化复杂的碳水化合物（从食物中提取能量）
调节免疫系统
合成维生素
脂质代谢
控制血糖水平
介导脑–肠轴

在这里，生态失调的概念开始发挥作用，该概念是指宿主的共生微生物生态系统从健康相关的稳态状态向癌促进性和/或维持性表型的持续偏离[4, 5]。然而，生态失调似乎是个体、疾病和生态位特定的。在门水平（拟杆菌门（*Bacteroidetes*）和厚壁菌门（*Firmicutes*））上发现了相似的“核心微生物组”，但在较低的分类学水平上，在看起来健康的个体中普遍存在差异。

微生物与癌症

微生物可以既是共生体又是病原体，在癌症的发病机理中具有潜在作用。许多最常见的癌症至少部分归因于感染。该范围估计从淋巴瘤和白血病的20 %到宫颈癌的几乎100 %[6]。与感染相关性不太明显的其他类型的癌症也可能由功能异常的细菌生长引发或促使。指出微生物群在肠癌中重要性的报道于1969年首次发表[7]。同时，各种研究已在具核梭杆菌（*Fusobacterium nucleatum*）与大肠癌之间建立了联系。与正常组织相比，这种病原体显示在结直肠癌中富集[8, 9]。不同的肠道微生物组模式与共识分子亚型相关[10]，并且发现与特定的解剖学位置、分期和分子特征相关联[11, 12]。最近，还通过宏基因组测序在结直肠肝转移中检测到了梭杆菌，通过原位杂交使其可视化并通过培养进行了分离，表明结直肠肿瘤细胞为这种微生物提供了特定的生态位[13]。这些数据已促使对梭杆菌和总体肠道微生物组在CRC发生和发展中的致病作用进行研究。

潜在机制模型

特定微生物已显示通过多种机制调节癌症的众多特征[14]。所有这些机制导致延长的宿主细胞存活、增强的复制能力和去分化。已经提出了两个概念框架，恰当地描述了人类微生物组对癌变的促进作用。Alpha-bug假说指出，某些具有独特毒力特性的微生物组成员直接致癌，并且还能够重塑结肠细菌群落，最终诱发结肠癌[15]。另一方面，根据驾驶员-乘客（driver-passenger）假说，随着突变的积累和腺瘤向癌的转变，乘客细菌在与驾驶员细菌的竞争中占据上风[16]。

2019年，国际癌症微生物组协会发表了关于人类微生物组在癌变中作用的共识声明[17]。专家组得出结论认为，尽管有动物和人类研究的机理性

© Springer-Verlag

和支持证据，但目前尚无直接证据表明人类共生微生物组是癌症发病机理的关键决定因素。这其中一个首要决定因素是缺乏大型纵向队列研究。然而，与此同时，专家认为微生物组，与环境因素和表观遗传/遗传易感宿主一起，代表驱动癌变的三方多向相互作用组的一个顶点。

因此，来自大型国际纵向队列研究的数据应成为未来研究的重点，以确认人类微生物组在癌症发病机理中的作用。还需要更加关注介入研究、数据与其他肿瘤学研究的整合以及报告微生物组研究的标准化和透明度。

抗生素和对免疫疗法的应答

从治疗的角度来看，微生物组已成为免疫检查点抑制（ICI）应答的生物标志物。正如小鼠模型所指出，缺乏完整的肠道微生物组会对免疫疗法的疗效产生负面影响[18, 19]。这意味着抗生素的使用在其中起到重要作用。事实上，Elkrief等人最近发表的论文总结了包括超过1,800名患者在内的多项临床研究，证明了广谱抗生素对ICI治疗的患者具有负面的预测性影响[20]。数据表明，如果在免疫疗法之前（而非期间）开具抗生素处方，则有害作用尤为明显。因此，ICI前的抗生素治疗通过改变肠道微生物群的多样性和组成而代表耐药性的一个危险因素。微生物组谱分析显示，在对免疫疗法有应答的NSCLC和黑素瘤患者中，多样性更高和某些免疫原性细菌（如阿克曼氏菌（*Akkermansia*）、厚壁菌和双歧杆菌（*Bifidobacterium*））过量[18, 21, 22]。将这些免疫原性细菌与CD4 + 和CD8 + T细胞启动相连接的当前机制似乎与ICI活性降低有关。

生存结果可能会因抗微生物预先治疗而显著变化。Derosa等人展示，在肾细胞癌患者中，与不使用抗生素相比，使用抗生素与原发性疾病进展的风险增加（75 %与22 %；p < 0.01）、PFS缩短（1.9与7.4个月；p < 0.01）和OS缩短（17.3与30.6个月；p=0.03）相关联[23]。在肺癌患者中，PFS（1.9与3.8个月；p = 0.03）和OS（7.9与24.6个月；p < 0.01；**图**）均降低。然而，争议仍然存在，因为抗生素治疗可能仅构成不健康或免疫缺陷患者的替代标志物。

如何恢复微生物组健康?

尽管如此，肠道微生物组的修饰已被评价为免疫肿瘤学中的创新性治疗机遇。多项临床试验正在进行当中，以尝试有利地改变微生物组的组成。此处评估的方法包括来自ICI缓解者或健康供体的粪便微生物群移植（FMT）、细菌聚生体/混合物、高纤维/全食物饮食干预以及炭基胶囊与抗生素的共同给药。已经招募了具有包括黑素瘤、胃癌和肺癌在内的多种肿瘤类型的患者。一项在难治性转移性黑色瘤患者中评估FMT和抗PD-1治疗再诱导的I期试验发现FMT是安全的[24]。根据作者的结论，这种治疗可以改变接受者的肠道微生物群，以使其类似于缓解者供体的肠道微生物群，从而导致能够转化为临床和放射学获益的肿瘤内T细胞活性。

此外，肠道微生物组与免疫介导的结肠炎之间可能存在关联。Wang等人首次报道了用FMT成功治疗ICI相关性结肠炎的病例系列[25]。研究人员观察到肠道微生物组的重构以及结肠粘膜内调节T细胞比例的相对增加。这些初步数据提供了肠道微生物组的调节可能会消除ICI相关性结肠炎的证据。

一般性建议

Elkrief等人建议了各个步骤，提倡在ICI治疗的患者中合理使用抗生素[20]。如果在给定患者中高度怀疑存在细菌感染，则应在开具抗生素处方之前通过适当的测试（例如，血液培养、成像）来确认该诊断。应首选窄谱药物，并在可能的情况下应选择随后进行较短的疗程。可以考虑进行感染性疾病会诊以进行抗生素管理。免疫疗法前一个月应避免使用抗生素。

总体而言，尽管肠道微生物组的临床意义仍需进一步阐明，但其构成了需要纳入个性化免疫肿瘤学试验的潜在生物标志物。 ■

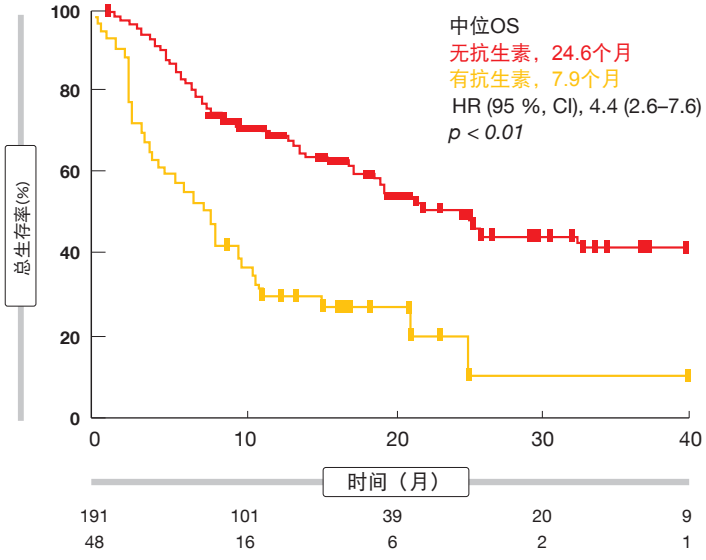


图: 使用抗生素对肺癌患者总体生存结果的影响

© Springer-Verlag

资料来源:

Lecture “The importance of the microbiome in cancer”, Paolo Nuciforo, MD, PhD, Vall d’Hebron Institute of Oncology, Barcelona, Spain; ESMO Congress 2019, 29th September

Lecture “Working on the microbiome”, Bertrand Routy, MD, PhD, University of Montreal Medical Center, Canada; ESMO Congress 2019, 28th September

参考文献

1 Sender R et al., Are we really vastly outnumbered? Revisiting the ratio of bacterial to host cells in humans. Cell 2016; 164(3): 337-340
2 Turnbaugh PJ et al., The human microbiome project: exploring the microbial part of ourselves in a changing world. Nature 2007; 449(7164): 804-810
3 Kinross JM et al., Gut microbiome-host interactions in health and disease. Genome Med 2011; 3(3): 14
4 Hall AB et al., Human genetic variation and the gut microbiome in disease. Nature Rev 2017; 18(11): 690-699
5 Gilbert JA et al., Current understanding of the human microbiome. Nature Med 2018; 24(4):392-400
6 www.cancer.org/canceratlas
7 Aries V et al., Bacteria and the aetiology of cancer of the large bowel. Gut 1969; 10(5): 334-335
8 Kostic AD et al., Genomic analysis identifies association of Fusobacterium with colorectal carcinoma. Genome Res 2012; 22(2): 292-298
9 Castellarin M et al., Fusobacterium nucleatum infection is prevalent in human colorectal carcinoma. Genome Res 2012; 22(2): 299-306
10 Purcell RV et al., Distinct gut microbiome patterns associate with consensus molecular subtypes of colorectal cancer. Scientific Reports 2017; 7(1): 11590
11 Mima K et al., Fusobacterium nucleatum in colorectal carcinoma tissue according to tumor location. Clin Transl Gastroenterol 2016; 7(11): e200
12 Mima et al., Fusobacterium nucleatum in colorectal carcinoma tissue and patient prognosis. Gut 2016; 65(12):1973-1980
13 Bullman S et al., Analysis of *Fusobacterium* persistence and antibiotic response in colorectal cancer. Science 2017; 358(6369): 1443-1448
14 Fulbright L et al., The microbiome and the hallmarks of cancer. PLoS Pathog 2017; 13(9): e1006480.
15 Sears CL & Pardoll DM, Perspective: alpha-bugs, their microbial partners, and the link to colon cancer. J Infect Dis 2011; 203(3): 306-311
16 Tjalsma H et al., A bacterial driver-passenger model for colorectal cancer: beyond the usual suspects. Nat Rev Microbiol 2012; 10(8): 575-582
17 Scott AJ et al., International Cancer Microbiome Consortium consensus statement on the role of the human microbiome in carcinogenesis. Gut 2019; 68: 1624-1632
18 Routy B et al., Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. Science 2018; 359(6371): 91-97
19 Vétizou M et al., Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. Science 2015; 350(6264): 1079-84
20 Elkrief A et al., The negative impact of antibiotics on outcomes in cancer patients treated with immunotherapy: a new independent prognostic factor? Ann Oncol 2019 Jul 3. pii: mdz206. doi: 10.1093/annonc/mdz206. [Epub ahead of print]
21 Matson V et al., The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients. Science 2018; 359(6371): 104-108
22 Gopalakrishnan V et al., Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. Science 2018; 359(6371): 97-103
23 Derosa L et al., Negative association of antibiotics on clinical activity of immune checkpoint inhibitors in patients with advanced renal cell and non-small-cell lung cancer. Ann Oncol 2018; 29(6): 1437-1444
24 Baruch EN et al. Fecal microbiota transplantation (FMT) and re-induction of anti-PD-1 therapy in refractory metastatic melanoma patients – preliminary results from a phase I clinical trial (NCT03353402). AACR Annual Meeting 2019, abstract CT042
25 Wang Y et al., Fecal microbiota transplantation for refractory immune checkpoint inhibitor-associated colitis. Nat Med 2019; 25(1): 188

妇科癌症中的PARP抑制：最新见解

聚(ADP-核糖)聚合酶（PARP）抑制剂已被确定为治疗晚期卵巢癌（OC）的重要药物类别，而晚期卵巢癌是女性癌症死亡的主要原因。奥拉帕尼（olaparib）和尼拉帕尼（niraparib）已被广泛批准用于对铂类化疗有应答的OC患者的维持治疗。在2019年ESMO大会上介绍的数据提供了有关在早期线中以及与其他药物类别组合使用PARP抑制的信息。此外，用维利帕尼（veliparib）进行的研究表明，该PARP抑制剂与化疗可在卵巢癌和乳腺癌中联合使用。

BAROCCO：奥拉帕尼加西地尼布（cediranib）

在铂耐药性OC的治疗中需要新的策略，这代表了高度未满足的医学需求。每周给予紫杉醇被认为是最有效的化疗方案，但其临床活性有限。一种新的潜在途径是PARP抑制剂奥拉帕尼和VEGFR酪氨酸激酶抑制剂西地尼布的联合给药，它们可能具有协同作用。通过随机化三组BAROCCO试验研究了该组合，该试验纳入具有任何种系*BRCA*突变状态的铂耐药性OC患者[1]。BAROCCO的另一个目标在于该组合的间歇给药是否将在腹泻的严重程度方面改善胃肠耐受性的问题。实验组由两组组成，这两组在任何治疗线和任何最后线接受连续方案（西地尼布20 mg/天，7天/周，加上奥拉帕尼每天两次300 mg，7天/周）或间歇性方案（西地尼布20 mg/天，5天/周，加上奥拉帕尼每天两次300 mg，7天/周）。对照组患者接受每周80 mg/m2紫杉醇治疗。三组各包括41名女性。在每种方案和比较方案之间，在PFS方面进行两次独立的主要比较，PFS被定义为主要终点。总体而言，这是一个难以治疗的人群，其中59 %已经接受了≥ 3条治疗线，所有组的中位无铂间隔＜ 3个月。大多数（89 %）具有BRCA野生型或未知的*BRCA*状态。BAROCCO是在铂耐药性OC中评价奥拉帕尼加西地尼布且含有对照组的首项试验。

间歇给药无有益作用

仅连续组合方案显示优于化疗，但这并不明显（中位PFS，5.7与3.1个月；HR，0.76）。对于间歇性方案，PFS为3.8个月（与化疗比较的HR，1.08）。根据亚组分析，在*BRCA*野生型或未知*BRCA*状态的患者中，连续给药所获得的PFS获益最大（5.8与2.1个月；HR，0.63；**图1**）。就缓解结果而言，连续治疗获得的临床获益为84.6 %，而间歇组和化疗组分别为62.8 %和54.1 %。相应地，连续治疗组的缓解持续时间最长（6.2个月，另两组为2.7和4.4个月）。

© Springer-Verlag

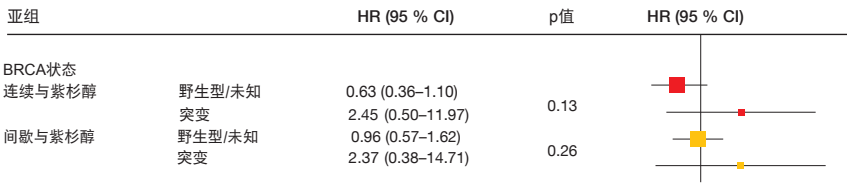


图1: BAROCCO：在*BRCA*野生型或未知状态的患者中，连续西地尼布加奥拉帕尼相比于每周紫杉醇在进展或死亡风险方面具有最大降低

同时，连续方案耐受性良好，几乎没有严重的副作用。≥ 3级腹泻仅在5 %的患者中发生（间歇性方案，3 %）。此外，在两个方案中，贫血、疲劳和高血压方面的任何等级不良事件（AE）和严重AE的发生率均无差异。作者得出结论认为，连续方案显示出PFS改善的有前途的趋势，尤其是在具有野生型种系*BRCA*的患者中。由于将西地尼布给药中断两天可能对PFS具有不利影响且不具有毒性方面的获益，因此每天20 mg西地尼布和每天两次300 mg奥拉帕尼的方案代表积极可行的口服方案，值得进一步研究。这些结果支持正在进行的在铂耐药性OC的条件下研究相同组合的试验。

向贝伐珠单抗（bevacizumab）维持治疗添加奥拉帕尼：PAOLA-1/ENGOT-ov25

PAOLA-1/ENGOT-ov25是在晚期OC患者中评价PPAR抑制剂维持治疗的首项II期研究，这些患者不考虑*BRCA*突变状态，且接受包括抗VEGF抗体贝伐珠单抗在内的一线标准治疗[2]。经过减瘤或非减瘤前期或中间性手术和铂类化疗加至少3个周期的贝伐珠单抗后获得完全缓解（CR）、部分缓解（PR）或无疾病证据的新诊断的患者被随机分配为奥拉帕尼加贝伐珠单抗（n = 537）或安慰剂加贝伐珠单抗（n = 269）的维持治疗，持续两年。每组中有30 %存在肿瘤*BRCA*突变。

该试验达到了其主要目标，证明了奥拉帕尼加一线标准治疗贝伐珠单抗维持治疗具有统计上显著的PFS改善（22.1与16.6个月；HR，0.59；p < 0.0001）。此外，该组合在至首次后续治疗时间方面具有显著优势（24.8与18.5个月；HR，0.59；p < 0.0001）。对于OS，数据仍不成熟。

组合的安全性特征与每种药物的先前试验大体一致。分别有54 %和24 %的患者由于AE必须中断剂量，而由于AE的治疗中止分别为20 %和6 %。添加奥拉帕尼并未降低贝伐珠单抗的耐受性。在针对奥拉帕尼的特别感兴趣的AE中，两组的新原发性恶性肿瘤的发生率相当（分别为1.3 %和1.1 %）。肺炎的发生率分别为1.1 %和0 %。添加奥拉帕尼并未降低健康相关的生活质量（HRQoL）。

根据*BRCA*和HRD状态的发现

预先指定的亚组分析显示，具有肿瘤*BRCA*突变的患者和具有阳性同源重组缺陷（HRD）状态的患者得到了最大的PFS获益（**表**）。在*BRCA*阳性组中，奥拉帕尼加贝伐珠单抗相比于仅贝伐珠单抗的PFS为37.2与21.7（HR，0.31），而非*BRCA*突变人群从添加奥拉帕尼获得的获益明显减少（18.9与16.0个月；HR：0.71）。在HRD状态方面，评估了数个人群。包括肿瘤*BRCA*突变的HRD阳性人群表现出67 %的风险降低（中位PFS：37.2与17.7个月；HR：0.33）。对于不包括肿瘤*BRCA*突变的HRD阳性人群，这一比例为57 %（28.1与16.6个月；HR，0.43）。具有HRD阴性和未知HRD状态的患者的组合分析显示，PFS方面无差异（16.9与16.0个月；HR，0.92），但在分别观察时，HRD未知亚组得到PFS获益（HR，0.71），而HRD阴性患者则无PFS获益（HR，1.00）。

作者指出，这些结果揭示了在肿瘤*BRCA*突变患者以外的患者人群，他们为HRD阳性，且经历来自奥拉帕尼和贝伐珠单抗维持治疗的显著获益。组合的活性在广泛的一线人群中显而易见，不受手术结果或*BRCA*突变状态限制。

MEDIOLA：奥拉帕尼加度伐鲁单抗（durvalumab）

将PARP靶向药物与免疫检查点抑制剂进行组合的基本原理是基于PARP抑制可能会上调PD-L1表达的观察结果[3]。因此，I/II期开放标签多中心MEDIOLA试验在≥ 1种铂类化疗后包括种系*BRCA*突变、铂敏感的复发性OC的晚

表
在PAOLA-1/ENGOT-ov25中进行的生物标志物亚组分析

	奥拉帕尼+贝伐珠单抗 (n = 157)	安慰剂+贝伐珠单抗 (n = 80)	风险比
根据肿瘤*BRCA*突变状态的PFS			
突变	37.2	21.7	0.31
未突变	18.9	16.0	0.71
根据肿瘤HRD状态的PFS			
HRD阳性，包括肿瘤*BRCA*突变	37.2	17.7	0.33
HRD阳性，不包括肿瘤*BRCA*突变	28.1	16.6	0.43
HRD阴性/未知	16.9	16.0	0.92

© Springer-Verlag

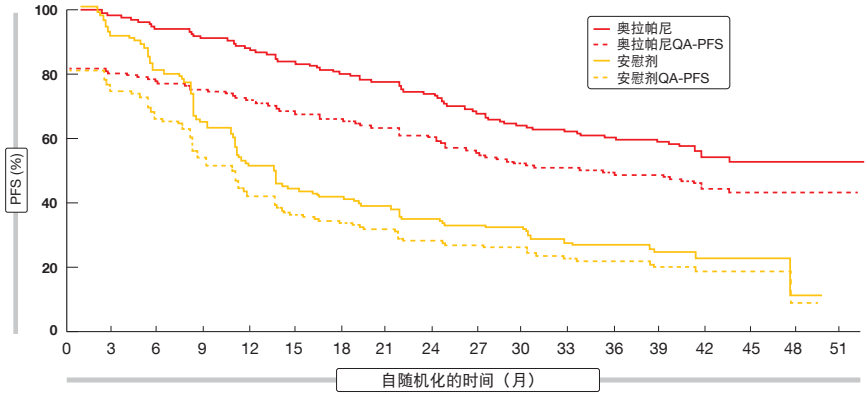


图2: 奥拉帕尼维持治疗与安慰剂相比，平均质量调整的无进展生存率（QA-PFS）显著改善

期实体瘤患者中评估了奥拉帕尼与PD-L1抑制剂度伐鲁单抗的组合。在使用奥拉帕尼单药疗法的初始4周治疗阶段后，患者接受奥拉帕尼加度伐鲁单抗，直至疾病进展。该研究的初步数据显示客观缓解率（ORR）为72 %[4]。在2019年ESMO大会上，Drew等人介绍了来自MEDIOLA的种系*BRCA*突变、铂敏感的复发性OC队列在一年额外随访后的新发现（n = 34）[5]。

12周时的疾病控制率为81.3 %，其构成主要终点。在28周时，这一比例仍达到65.6 %。中位PFS为11.1个月，而中位OS尚未达到。在数据截止时，ORR为71.9 %（n = 23），观察到CR为25.0 %（n = 8）。尽管ORR与先前的报道一致，但CR随着随访时间的延长而增加。中位缓解持续时间为10.2个月。仅接受过一条或两条先前治疗线的患者比接受至少3条治疗线的患者表现更好。预先治疗较少的组显示更长的PFS（在1条和2条治疗线后分别为15.4和12.0个月，而在≥ 3条治疗线后为8.3个月），并且包含8名完全缓解者中的7名。

在31名患者中分析了肿瘤细胞上的PD-L1表达。显示基线PD-L1表达阳性（≥ 1 %）与更长的PFS（13.6个月，PD-L1阴性患者为10.3个月）相关。该组合依然耐受性良好。自从一年前的最新分析以来，仅一名患者因AE而中止治疗。总体而言，这些发现表明，奥拉帕尼和度伐鲁单抗组合在早期治疗线的患者中最有效；随着时间推移，添加度伐鲁单抗可能引起更深的缓解。已批准在更大规模的患者群体中进行进一步分析，以评估PD-L1表达作为治疗获益的预测因素的作用。根据作者的观点，该方案是否有潜力在种系*BRCA*突变、铂敏感的复发性OC患者中代替化疗仍有待确定。早期治疗线条件下的扩展队列正在进行当中。

SOLO1试验的次要分析

随机化双盲国际性III期SOLO1试验在具有种系或体细胞*BRCA1*或*BRCA2*突变的新诊断晚期OC患者中评价了在一线化疗后使用奥拉帕尼（n = 260）与安慰剂（n = 131）的维持治疗。奥拉帕尼治疗相比于安慰剂导致显著的PFS获益（HR，0.30；p < 0.001）[6]，因此被广泛批准用于在一线铂类化疗达到CR或PR后的*BRCA*突变晚期OC患者的维持治疗。

在2019年ESMO大会上，Oaknin等人报告了来自SOLO1试验的从随机化到第二次疾病进展或死亡的时间（PFS2）以及从随机化到第二次后续治疗的时间[7]。根据该分析，与安慰剂相比，维持奥拉帕尼在首次进展后提供获益，增加了PFS2（未达到与41.9个月；HR，0.50；p = 0.0002）和至第二次后续治疗时间（尚未达到与40.7个月；HR，0.45）。这些获益具有临床意义，且表明奥拉帕尼并未降低患者接受后续治疗并对之产生应答的能力。

考虑到在大多数患者通常不具有OC相关症状的条件下维持治疗的高耐受性的重要性，Friedlander等人评价了质量调整的PFS和无疾病或毒性症状时间的以患者为中心的结果[8]。对于这两种结果，与安慰剂相比，奥拉帕尼维持治疗均显示以患者为中心的获益。质量调整的PFS的均值具有临床上有意义程度的改善，两组之间具有12.17个月的高度显著差异（**图2**）。同样，与安慰剂相比，奥拉帕尼的无疾病或毒性症状时间以临床上有意义的方式增加；其中组间差异为12.92个月，具有高度显著性。这些结果提供了进一步的支持，表明PFS延长并未在以毒性导致HRQoL降低为代价的情况下发生。

Gourley等人使用来自SOLO1试验中纳入的341名患者的肿瘤样品，发现在新诊断的*BRCA*突变的晚期OC中，*BRCA*基因特异性的杂合性丢失（LOH）和全基因组LOH评分并非可行的生物标志物，因为它们无法区分奥拉帕尼获益的程度[9]。在全基因组LOH评分高和低的患者中都观察到奥拉帕尼的显著获益。这种标志物在接受OC一线治疗的*BRCA*野生型患者中的效用还需进一步研究。

新诊断OC中的尼拉帕尼

尼拉帕尼是被批准用作患有*BRCA*突变和*BRCA*野生型复发性OC的所有患者的维持治疗的首个口服PARP抑制剂。考虑到许多新诊断的晚期OC患者在铂类化疗后较高的未满足需求，PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012试验在此条件下评估了尼拉帕尼[10]。总体而言，733名患者在对一线铂类化疗产生应答后以2:1的方式随机分配为接受尼拉帕尼或安慰剂。人群包括高复发风险的患

© Springer-Verlag

者。35%的病例存在IV期疾病，且近100 %的III期OC患者在初期减瘤手术后仍有残留病变。在67 %的病例中给予新辅助化疗。一线化疗分别产生69 %和31 %的CR和PR。在30 %的人群中鉴定有*BRCA*突变。分别有51 %和34 %的患者具有同源重组（HR）缺陷性和HR有效性肿瘤。PFS被定义为主要终点。

在所有患者中，尼拉帕尼在一线化疗后提供了临床上显著的PFS改善。在总人群中，PFS为13.8与8.2个月（HR，0.62；p<0.001）。HR缺陷性肿瘤患者从治疗中的获益更大，导致复发或死亡风险降低57 %（21.9与10.4个月；HR，0.43；p < 0.001；**图3**）。根据BRCA突变状态进行的亚组分析显示，在HR缺陷性人群中，*BRCA*突变和野生型患者使用尼拉帕尼获得的PFS获益相似（HR分别为0.40和0.50）。HR有效性亚组经历32 %的风险降低（HR，0.68）。

预先计划的OS中期分析（OS代表关键次要终点）在数值上相比安慰剂更有利于尼拉帕尼。2年时，91 %与85 %的HR缺陷性肿瘤患者存活；HR有效组的这一比例为81 %与59 %。未观察到新的安全性信号，可逆的骨髓抑制是最常见的治疗突发性AE。FACT卵巢症状指数调整的健康效用指数评分评价显示，在整个试验过程中，尼拉帕尼和安慰剂的生活质量均得以保持。

基于这些发现，作者指出，尼拉帕尼是在前线铂类化疗后在各个生物标志物亚组的患者中均证明获益的首个PARP抑制剂。在早期疾病进展风险最高的患者中观察到显著活性。

维利帕尼（veliparib）在前线和维持中的整合

由于血液学毒性，PARP抑制剂与化疗的组合使用一直以来具有挑战性。然而，由于其特定结合特征，主要是PAR化修饰增加和PARP捕获减少，维利帕尼被认为可以与化疗一起使用[11, 12]。安慰剂对照的III期VELIA/GOG-3005试验在具有高等级浆液性上皮OC的女性中评估了维利帕尼与前线化疗和维持治疗的整合。这是被设计用于招募所有先前未经治疗的晚期高等级浆液性癌症患者的首项随机化研究，而不考虑*BRCA*状态、手术管理或对治疗的应答。总体上，1,140名患者被随机分配为三组（**图4**）。在维利帕尼贯穿组中，在卡铂（carboplatin）和紫杉醇之外添加每天两次150 mg维利帕尼，进行6个周期，然后在第7至36周期给予每天两次400 mg维利帕尼作为维持治疗（n = 382）。维利帕尼仅组合组接受每天两次150 mg维利帕尼加化疗，而在维持期间给予安慰剂（n = 383）。对照组中的患者接受化疗加安慰剂治疗，然后接受安慰剂治疗（n = 375）。

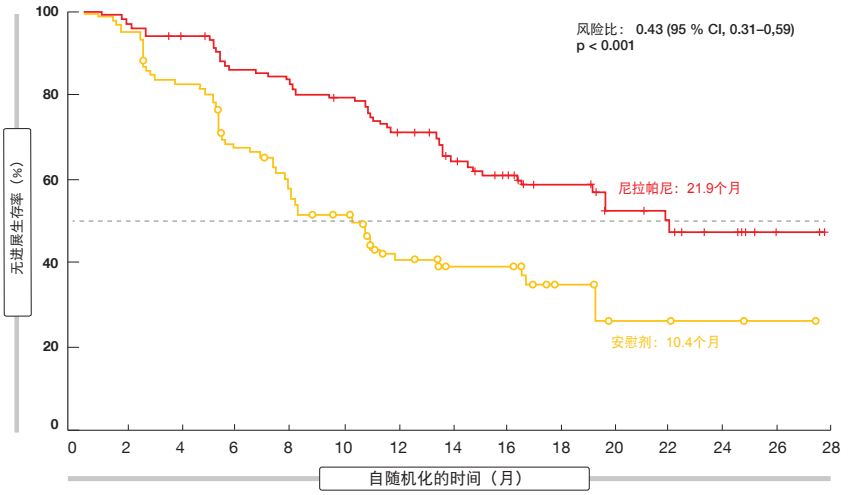


图3:尼拉帕尼与安慰剂：HR缺陷性人群的无进展生存率

维利帕尼贯穿方案与对照组相比的PFS被定义为主要终点，PFS包括组合和维持阶段。在2019年ESMO大会上，Coleman等人报告了该成果的结果[13]。两个组中*BRCA*突变的存在率约为30 %，且各有63 %观察到HRD阳性。

与生物标志物状态无关的获益

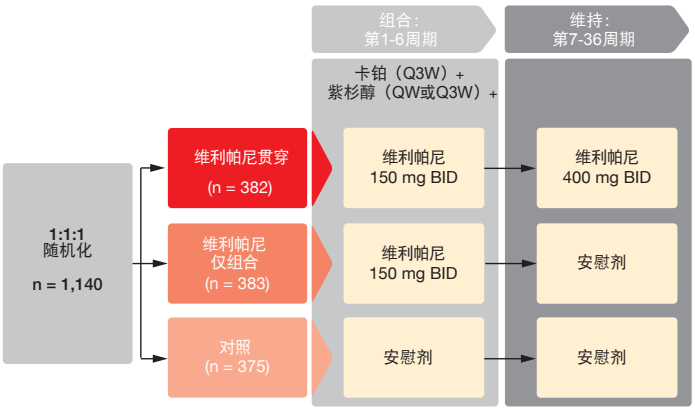


图4: VELIA/GOG-3005试验设计

© Springer-Verlag

分析显示，向化疗添加维利帕尼并继续作为维持治疗在所有患者队列中显著延长了PFS，与生物标志物、手术选择或紫杉醇方案无关。维利帕尼贯穿组与对照组中ITT人群的中位PFS为23.5与17.3个月（HR，0.68；p < 0.001）。*BRCA*突变人群的疾病进展和死亡的风险降低了56 %（34.7与22.0个月；HR，0.44；p < 0.001）。在HRD人群中，这一比例为43 %（31.9与20.5个月；HR，0.57；p < 0.001）。对于非HRD人群（HR，0.81）、*BRCA*野生型/HRD组（HR，0.74）和*BRCA*野生型患者（HR，0.80），观察到较小的PFS获益。此外，手术选择（初次手术与中间性手术）不影响结果，紫杉醇方案（每周一次与每3周一次）同样如此。

通过比较维利帕尼仅组合组与对照组的分析证明了维持治疗的重要性；这其中并未获得PFS获益（HR，1.07）。在*BRCA*突变、HRD和ITT人群中，这一发现是相似的。然而，在组合阶段结束时，两个含维利帕尼的组均显示在数值上比对照组更高的ORR（84 %和79 %与74%）。

维利帕尼可以与卡铂和紫杉醇一起安全地给予。组合阶段期间，使用维利帕尼观察到的AE与化疗一致，其中血细胞减少症占3级或4级AE中的大多数。在维持阶段期间，AE与已知的安全性特征保持一致。使用NCCN-FACT卵巢症状指数-18的疾病相关症状-身体评分类别来评估HRQoL。其中，组间及所有亚组内距基线的平均变化差异很小，并且不认为是临床上显著的。作者在结论中指出，对于具有新诊断的晚期浆液性OC的女性，应考虑将维利帕尼加化疗作为新的治疗选择。

乳腺癌中的维利帕尼加化疗：BROCADE3

随机化安慰剂对照的III期BROCADE3研究在≤ 2条先前的针对转移性疾病的细胞毒性治疗线后具有晚期*HER2*阴性乳腺癌和种系*BRCA1*或*BRCA2*突变的患者中测试了维利帕尼加化疗的使用[14]。将维利帕尼加卡铂/紫杉醇（n = 337）与安慰剂加卡铂/紫杉醇（n = 172）进行比较。允许至多1条先前的铂治疗线；此外，进展必须在化疗完成后至少12个月发生。大多数患者（每组中有81 %）先前未进行过针对转移性疾病的化疗。每组中约有70 %先前被给予过（新）辅助化疗。研究人员评估的PFS构成主要终点。

接受维利帕尼加化疗治疗的患者经历统计上显著和临床上有意义的PFS获益（14.5与12.6个月；HR，0.705；p = 0.002）。在24和36个月时，分别有34 %和26 %存活和无进展。这些结果得到了独立中央审查的证实，中位PFS为19.3与13.5个月（HR，0.695；p = 0.005），并且24个月和36个月率为44 %和37 %。更长的缓解持续时间（14.7与11.0个月）也显示出组合的持久获益，但各治疗组的ORR相似（75.8 %与74.1 %），24周时的临床获益率也相似（90.7 %与93.2 %）。此外，在PFS2方面，即从随机化到后续治疗后疾病进展或死亡的时间方面，在实验组接受治疗的患者经历了显著获益（21.3与17.4个月；HR，0.760；p = 0.020）。中期OS分析显示，在大量交叉后，维利帕尼治疗并无显著的优效性（中值，33.5与28.2个月；HR，0.945）。在仅接受化疗治疗的患者中，44 %选择接受开放标签的维利帕尼作为其首项后续治疗。

维利帕尼加化疗耐受性良好，小于

参考文献

1 Colombo N et al., Italian multicenter randomized phase II study of weekly paclitaxel vs. cediranib-olaparib with continuous schedule vs. cediranib-olaparib with intermittent schedule in patients with platinum resistant high-grade epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer. ESMO 2019, abstract LBA58
2 Ray-Coquard I et al., Phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25: maintenance olaparib with bevacizumab in patients with newly diagnosed, advanced OC treated with platinum-based chemotherapy and bevacizumab as standard of care. ESMO 2019, abstract LBA2_PR
3 Jiao S et al., PARP inhibitor upregulates PD-L1 expression and enhances cancer-associated immunosuppression. Clin Cancer Res 2017; 23(14): 3711-3720
4 Drew Y et al., 2018. Available at: https://www.sgo.org/wpcontent/uploads/2018/03/Late-Breaking-Abstracts-2018-SGOAnnual-Meeting-on-Womens-Cancer.pdf. Last accessed 2 August 2019
5 Drew Y et al., Phase II study of olaparib + durvalumab (MEDIOLA): updated results in the germline BRCA-mutated (BRCAm) platinum-sensitive relapsed (PSR) ovarian cancer (OC) cohort. ESMO 2019, abstract 1190PD
6 Moore K et al., Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. N Engl J Med 2018; 379(26): 2495-2505
7 Oaknin A et al., Time to second progression and second subsequent therapy for patients with newly diagnosed, advanced ovarian cancer and a BRCA mutation treated with maintenance olaparib – phase III SOLO1 trial. ESMO 2019, abstract 998PD
8 Friedlander M et al., Patient-centred outcomes with maintenance olaparib in newly diagnosed patients with advanced OC and *BRCA* mutations in the phase III SOLO1 trial to support the clinical benefit of prolongation of progression-free survival. ESMO 2019, abstract 996PD
9 Gourley C et al., Analysis of tumour samples from SOLO1: frequency of BRCA-specific loss of heterozygosity (LOH) and progression-free survival (PFS) according to homologous recombination repair (HRR) deficiency LOH score. ESMO 2019, abstract 998PD
10 González-Martin A et al., Niraparib therapy in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer (PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012). ESMO 2019, abstract LBA1
11 Donawho CK et al., ABT-888, an orally active poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor that potentiates DNA-damaging agents in preclinical tumor models. Clin Cancer Res 2007; 13(9): 2728-2737
12 Gray HJ et al., Phase I combination study of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin and gemcitabine in patients with advanced ovarian cancer and other solid malignancies. Gynecol Oncol 2018; 148(3): 507-514
13 Coleman RL et al., VELIA/GOG-3005: Integration of veliparib with front-line chemotherapy and maintenance in women with high-grade serous carcinoma of ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal origin. ESMO 2019, abstract LBA3
14 Diéras V et al., Phase 3 study of veliparib with carboplatin and paclitaxel in HER2-negative advanced/metastatic *gBRCA*-associated breast cancer: BROCADE3. ESMO 2019, abstract LBA9

© Springer-Verlag

10 %的患者因AE而中止治疗。维利帕尼的添加未显著改变卡铂/紫杉醇的毒性特征。对于特别感兴趣的选定AE，显示中性粒细胞减少症在14天内的感染率在各治疗组之间没有差异；血小板减少症和骨髓增生异常综合征14天内的出血也是如此。作者在结论中指出，BROCADE3是在晚期乳腺癌和种系*BRCA*突变患者中评价PARP抑制剂联合高活性铂化疗的首项III期试验。 ■

PARP抑制剂的新应用

转移性去势抵抗性前列腺癌

在雄激素受体（AR）靶向治疗（即恩杂鲁胺（enzalutamide）或阿比特龙（abiraterone））和紫杉烷类化疗后发生进展的转移性去势抵抗性前列腺癌（mCRPC）与预后不良相关联[1]。这些患者仅有很少的治疗选择。高达25 %的mCRPC男性在*BRCA1*、*BRCA2*、*ATM*或其他DNA损伤修复（DDR）基因中携带有害的种系和/或体细胞改变，包括在同源重组修复（HRR）中具有直接或间接作用的那些[2-4] 。这些改变与对PARP抑制的敏感性有关[5]。新兴数据表明了PARP抑制剂在具有mCRPC和DDR基因异常的患者中的临床活性[6-8]。PROfound、GALAHAD和TRITON2研究分别在晚期mCRPC中研究了使用奥拉帕尼、尼拉帕尼和芦卡帕尼（rucaparib）进行PARP抑制的临床获益。

奥拉帕尼：PROfound的主要分析

在恩杂鲁胺或阿比特龙后发生进展以及在HRR中起直接或间接作用的15种预定基因中的任一种具有改变的患者被纳入随机化开放标签的III期PROfound试验，该试验评估了奥拉帕尼与AR靶向治疗的比较。队列A包括245名具有*BRCA1*、*BRCA2*或*ATM*改变的患者，而队列B包括142名具有范围从*BRIP1*到*RAD54L*的12种其他HRR改变之一的患者。根据医师的选择，两个队列均以2:1的比例随机分配为奥拉帕尼或AR靶向治疗。在医师选择的治疗后发生进展的患者允许交叉到奥拉帕尼。主要终点是盲独立中央审查评估的队列A中的放射照相无进展生存期（rPFS）。

Hussain等人报告，在队列A中，与恩杂鲁胺或阿比特龙相比，奥拉帕尼确实提供了统计上显著的rPFS改善（7.39与3.55个月；HR，0.34；p < 0.0001；**图1**）[9]。在包括具有任何合格基因改变的两个队列的总人群中也观察到了这一点（5.82与3.52个月；HR，0.49；p < 0.0001）。在队列A中，具有可测量疾病的患者使用奥拉帕尼的客观缓解率（ORR）为33.3 %，而使用恩杂鲁胺或阿比特龙为2.3 %（优势比，20.86；p < 0.0001）。使用奥拉帕尼尚未达到中位至疼痛进展时间，而对于激素药物为9.92个月，代表56 %的降低（HR，0.44；p = 0.0192）。对于具有*BRCA1*、*BRCA2*或*ATM*改变的患者（18.5与15.11个月；HR，0.64；p = 0.0173）和总人群（17.51与14.26个月；HR，0.67；p = 0.0063），奥拉帕尼在总生存期（OS）方面显示出良好的趋势。这在超过80 %的交叉率的情况下仍得以实现。然而，OS数据仍不成熟。

奥拉帕尼耐受性良好。最常见的不良事件（AE）包括贫血（46.1 %与15.4 %）、恶心（41.4 %与19.2 %）、疲劳（41.0 %与32.3 %）和食欲减退（30.1 %与17.7 %）。作者得出结论认为，PROfound是在mCRPC男性患者中评价分子靶向治疗的首项实证性生物标志物选择的III期研究。此外，这些发现突出了在该人群中进行基因组测试的重要性。

GALAHAD：关于尼拉帕尼的中期数据

正在进行的开放标签单组II期GALAHAD研究正在≥ 1条AR靶向治疗线和≥ 1条紫杉烷类化疗线后发生进展的具有mCRPC和DNA修复缺陷（DRD）的患者中评估尼拉帕尼的安全性和疗效。在2019年ESMO大会上，Smith等人介绍了预先指定的中期分析的结果[10]。总体上，筛查了223名患者的资格，并纳入了165名具有DRD（定义为*BRCA1/2 [BRCA]*，*ATM*、*FANCA*、*PALB2*、*CHEK2*、*BRIP1*或*HDAC2*[非*BRCA*]；单等位基因或双等位基因的致病突变）的患者。

研究发现表明，尼拉帕尼在mCRPC患者中具有较高的临床活性，尤其是在具有双等位基因*BRCA* DRD的患者中（n = 46）。该组显示ORR为41 %，客观缓解持续5.6个月。综合缓解率总计为63 %，其定义为RECIST 1.1的ORR，或者循环肿瘤细胞从≥ 5/7.5 mL血液向< 5/7.5 mL血液的转

© Springer-Verlag

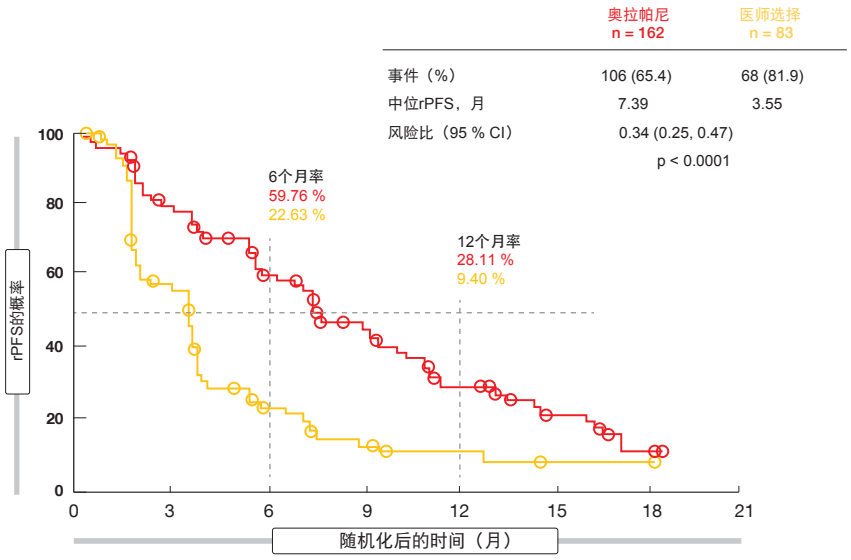


图1: 在具有*BRCA1*、*BRCA2*或*ATM*改变的mCRPC患者中，奥拉帕尼相比于恩杂鲁胺或阿比特龙的放射照相无进展生存期

化，或者≥ 50 %的PSA下降。具有可测量疾病的患者显示综合缓解率为66 %；对于具有不可测量疾病的患者，这一比例为59 %。中位rPFS和OS分别为8.2和12.6个月。另一方面，具有非*BRCA*双等位基因DRD的患者（n = 35）仅有9 %发生缓解，综合缓解率为17 %。该组的中位rPFS和OS分别为5.3个月和14.0个月。分别有50 %和3 %的具有BRCA和非BRCA双等位基因DRD的患者发生≥50%的PSA水平下降。

总体而言，尼拉帕尼治疗显示出可控的安全性特征，且未鉴定出新的安全性信号。最常见的3/4级AE包括贫血（29 %）、血小板减少症（15 %）和中性粒细胞减少症（7 %）。包括GALAHAD、MAGNITUDE和QUEST在内的正在进行的试验将继续在mCRPC和DRD患者中评价尼拉帕尼。

TRITON2中芦卡帕尼有前途的活性

TRITON2是在mCRPC条件下测试PARP抑制剂的另一项正在进行的II期试验。其中，在AR靶向治疗和化疗后发生进展的具有mCRPC和DDR改变（包括*BRCA1/2*、*ATM*、*CDK12*和*CHEK2*）的患者接受芦卡帕尼治疗。根据在2018年ESMO大会上介绍的分析，具有有害*BRCA1/2*改变的患者分别有44.0 %和51.1 %显示确认的ORR和PSA应答[11]。在2019年ESMO大会上，Abida等人介绍了在对总计190名患者进行13.1个月的中位随访后TRITON2的更新结果[12]。

与先前的报道一致，芦卡帕尼显示出有前途的疗效。在可评价的具有*BRCA1/2*改变的患者中，43.9 %经历了证实的研究人员评估的放射照相缓解。所有具有*BRCA1/2*突变的男性中有52 %具有确认的PSA缓解（即降低≥ 50 %）。具有种系和体细胞BRCA1/2改变的患者的缓解程度相似。此外，具有包括*ATM*、*CDK12*和*CHEK2*在内的其他DDR基因改变的组中也发生了确认的放射照相和PSA缓解（**表1**）。在显示确认的放射照相缓解的具有*BRCA1/2*改变的患者中，大多数（60.0 %）缓解超过24周。

芦卡帕尼的安全性特征与TRITON2的先前报道以及卵巢癌和其他实体瘤患者中所获得的经验一致[7, 13-15]。贫血是最常见的≥ 3级治疗突发性AE，发生率为17.9%。除了正在进行招募的TRITON2外，随机化III期TRITON3研究也正在一种先前AR靶向治疗后发生进展的具有*BRCA1*、*BRCA2*或*ATM*有害改变的化疗初治mCRPC患者中评价芦卡帕尼与二线AR定向治疗或多西他赛的比较。其中，rPFS已被定义为主要目标。

胰腺癌：POLO试验的分析

POLO是评价转移性胰腺癌中使用PARP抑制剂作为维持治疗的首项III期

表1
芦卡帕尼治疗的患者中确认的研究人员评估的总体和PSA缓解率

缓解	DNA损伤修复基因				
	BRCA 1/2	*ATM*	*CDK 12*	*CHEK2*	其他
客观缓解率，%	43.9	9.5	0	0	38.5
完全缓解，%	5.3	0	0	0	7.7
部分缓解，%	38.6	9.5	0	0	30.8
疾病稳定，%	45.6	47.6	55.6	60.0	46.2
疾病进展，%	8.8	38.1	33.3	40.0	7.7
不可评价，%	1.8	4.8	11.1	0	7.7
PSA缓解率，%					
所有可评价患者	52.0	3.5	7.1	14.3	35.7
具有可测量的疾病	59.6	9.5	11.1	20.0	38.5
不具有可测量的疾病	41.5	0	0	0	0
中位至PSA进展时间，月	6.5	3.1	3.5	5.6	5.8

© Springer-Verlag

试验。在这项随机化国际研究中，在一线铂类化疗后≥16周期间疾病未发生进展的具有种系*BRCA1*和/或*BRCA2*突变的胰腺癌患者接受奥拉帕尼或安慰剂。事实上，与安慰剂相比，奥拉帕尼治疗导致统计上显著和临床上有意义的PFS获益（7.4与3.8个月；HR，0.53；p = 0.004）[16]。在2019年ESMO大会上，介绍了研究预先指定的次要疗效分析结果以及健康相关的生活质量数据。

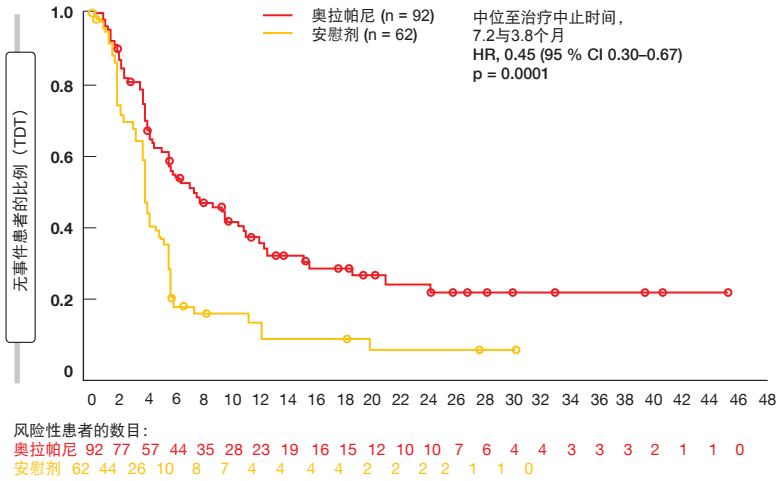


图2: 与安慰剂相比，奥拉帕尼维持治疗更优越的至治疗中止时间

至治疗中止和后续治疗的时间

POLO试验的次要终点包括至治疗中止时间以及至首次和第二次后续治疗的时间。由于使用奥拉帕尼的维持治疗提供了PFS获益，因此与安慰剂组相比，实验组的患者需要后续治疗的可能性较小。Van Cutsem等人证实，与安慰剂相比，奥拉帕尼维持治疗导致至治疗中止时间明显延长，这转化为55 %的风险降低（7.2与3.8个月；HR，0.45；p = 0.0001）**（图2）**[17]。此外，至开始首次后续治疗（8.6与5.7个月；HR，0.50；p = 0.0013）和第二次后续治疗（13.2与9.2个月；HR，0.68；p = 0.083）的时间明显增加。

在接受了后续治疗的患者中，两组中大部分接受细胞毒性化疗的治疗。因此，奥拉帕尼维持治疗可以有意义地延迟转移性胰腺癌的二线治疗的需要，并且数据表明，这种延迟作用可以维持到三线。作者得出结论认为，在一线铂类治疗后维持奥拉帕尼治疗可能提供机会，延迟后续使用具有相关毒性的标准细胞毒性化疗。

健康相关的生活质量

除了疗效获益之外，保持患者健康相关的生活质量（HRQoL）也是维持治疗条件下的主要治疗目标。POLO研究预先指定的次要目标是维持性奥拉帕尼对HRQoL的作用，特别是使用EORTC QLQ-C30问卷评价调整后的总体健康状态距基线的平均变化[18]。对奥拉帕尼组的92名患者中的89名和安慰剂组的62名患者中的58名进行了分析，这些患者具有可评价的基线形式（总体依从性分别为96.6 %和94.8 %）。

在成功进行一线化疗后，POLO研究中在两组接受治疗的患者均获得较高的基线总体健康状态评分（70.4与74.3）和身体功能评分（83.3与84.9）。随着时间的推移，两个治疗组的总体健康状态均保持相对稳定，总体组间调整后的距基线平均变化没有统计上显著或临床上有意义的差异。对于身体功能，两组的评分均随着时间的推移而增加**（图3）**，尽管两组之间调整后的距基线平均变化未达到认为具有临床意义的阈值。对于整体HRQoL，奥拉帕尼与安慰剂的至持续临床上有意义的恶化的时间没有差异（21.2与6.0个月；HR，0.72；p = 0.25）。总体而言，奥拉帕尼维持治疗显示保持了一线化疗所获得的HRQoL获益。

新型PARP抑制

晚期实体瘤中的pamiparib单药疗法

Pamiparib是一种有效的选择性口服PARP1/2抑制剂，在Ia期研究中已证明

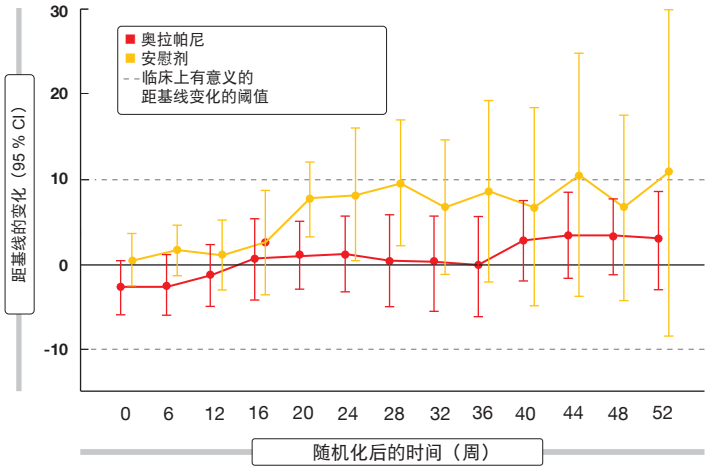


图3: POLO试验两组中身体功能随时间的改善

© Springer-Verlag

在卵巢癌中有前途的抗肿瘤活性[19]。在剂量递增部分，将推荐的单药II期剂量定义为每天两次60 mg。研究的剂量扩增部分在患有卵巢癌、乳腺癌、前列腺癌、胃癌和小细胞肺癌的患者中进行。Voskoboynik等人报告了来自该研究的更新安全性数据，以及来自卵巢癌和相关联肿瘤队列的更新疗效数据[20]。

截至2019年6月，共有101名患者参加了剂量递增（n = 64）和剂量扩增（n = 37）队列。其中63名患者患有卵巢癌、输卵管癌或腹膜癌，28名以推荐的II期剂量接受了pamiparib。在58名具有可评价的卵巢癌和相关联癌症的患者中，23名（39.7 %）观察到确认的完全缓解或部分缓解。中位缓解时间为14.9个月。在这58名可评价的患者中，31名具有种系或体细胞*BRCA*突变，27名具有种系或体细胞*BRCA*野生型或者未知的*BRCA*状态。与其他队列相比，pamiparib治疗在突变组中引起更高的ORR（61.3 %与14.8 %）。对于按照铂敏感性状态得到的ORR，铂敏感、铂抗性和铂难治性群体分别为77.3 %、17.4 %和8.3 %。在铂敏感群组中，*BRCA*突变患者中达到的ORR高于具有*BRCA*野生型或未知状态的群组（83.3 %与50.0 %；**表2**）。

在安全性人群（n = 101）中，在10 %或更多的患者中观察到治疗突发性不良事件，包括恶心、疲劳、贫血、腹泻、呕吐和食欲减退。最常见的≥ 3级治疗突发性AE是贫血。Pamiparib血浆暴露随剂量增加呈线性增加，中位终末半衰期约为13小时。因此，pamiparib可以不随食物摄取而单独给予。作者得出结论认为，在卵巢癌和相关联癌症患者中，pamiparib继续具有广泛的良好耐受性，并显示出有前途的抗肿瘤活性。

表2
根据*BRCA*/同源修复缺陷状态与铂敏感性状态，卵巢癌和相关联肿瘤患者的客观缓解率

	铂敏感	铂抗性	铂难治性	总计
***BRCA*状态（%）0**				
突变	83.3	20.0	50.0	61.3
野生型	50.0	25.0	0.0	15.4
未知	50.0	11.1	0.0	14.3
HRD状态（%）				
阳性	83.3	15.4	50.0	55.9
阴性	0.0	100.0	0.0	11.1
未知	66.7	11.1	0.0	20.0
总计	77.3	17.4	8.3	

联合替莫唑胺（temozolomide）

一项剂量递增/扩增研究正在局部晚期和转移性肿瘤患者中评估pamiparib联合口服低剂量替莫唑胺。该组合的基本原理是基于低剂量替莫唑胺引起的DNA损伤与PARP抑制协同作用的假设。这种协同作用可能通过增强的PARP依赖性肿瘤细胞杀伤而导致抗肿瘤活性增加。PARP抑制致使高度细胞毒性的加合物积累，从而导致细胞死亡。

在剂量递增期间，患者在每个28天周期接受每天两次60 mg pamiparib，加上在第1-7天每天递增剂量的替莫唑胺（组A；脉冲）或连续的替莫唑胺（组B；连续平坦）。根据初步分析，每天两次60 mg pamiparib联合脉冲或连续平坦剂量的替莫唑胺显示出抗肿瘤活性，并且通常耐受性良好，具有预期的骨髓抑制毒性[21]。

Stradella等人介绍了该Ib期研究的更新结果，包括有关推荐的II期剂量和组合方案的数据，确定为在第1-28天每天两次60 mg pamiparib，并在第1-7天每天60 mg脉冲替莫唑胺[22]。共招募了113名实体瘤患者，其中剂量递增和剂量扩增队列分别包括66名和47名患者。

高达80 %SCLC患者中的疾病控制

在扩增阶段招募的广泛期小细胞肺癌患者（n = 22）中发现有前途的初步疗效。在该群组中，在19名可评价缓解的患者中，31.6 %显示出对治疗的缓解，疾病控制率为78.9 %（**图4**）。20名胃癌/胃食管交界处癌症患者也在扩增阶段被纳入，其中15名可评估缓解。该队列中有33.3 %的患者实现了疾病控制。

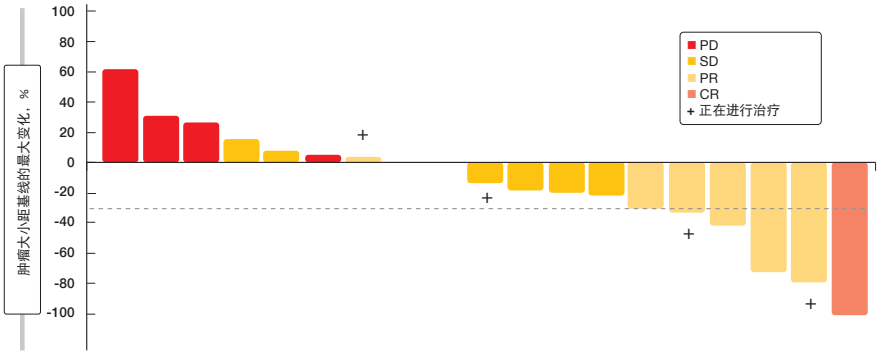


图4: 在可评价的广泛期小细胞肺癌患者中，使用pamiparib加替莫唑胺获得的最大肿瘤减小

© Springer-Verlag

剂量递增阶段招募所有参与者，66名患者中有57名可评估缓解（其中52名具有可测量的疾病）。该组的ORR和疾病控制率分别为19.3 %和64.9 %。缓解持续的中位时间为6.4个月。

剂量递增阶段纳入了8名具有同源重组缺陷（HRD）肿瘤的患者。他们显示62.5 %的缓解率，与*BRCA*突变状态无关。根据作者的结论，对于对pamiparib加低剂量替莫唑胺治疗的敏感性，HRD状态可能是有前途的生物标志物，而与肿瘤类型无关。组合显示可控的安全性特征，其中血细胞减少症代表最常见的≥3级事件。

晚期实体瘤患者中的氟唑帕利（fluzoparib）

氟唑帕利（SHR3162）是一种选择性口服PARP1抑制剂，在细胞系和异种移植模型中均显示出抗肿瘤活性[23]。Li等人介绍了在晚期实体瘤患者中研究氟唑帕利的首个人体I期临床试验[24]。在中国的五个中心，分别向剂量递增和剂量扩增组招募48名和31名患者。卵巢癌代表最大比例的肿瘤类型（59.5 %），其次是乳腺癌（20.3 %）、结直肠癌（10.1 %）和其他类型的癌症（10.1 %）。在剂量递增阶段，氟唑帕利以10 mg/天至400 mg/天的11种剂量水平每天给予一次或两次。剂量扩增阶段在卵巢癌患者中评价每天两次80 mg、100 mg或150 mg的氟唑帕利。在两名接受400 mg/天的患者中报告了剂量限制性毒性。最大耐受剂量为每天两次150 mg，该剂量确定为推荐的II期剂量。

在该研究期间，所有患者均经历了AE。所有等级的血液学AE包括贫血（53.2 %）、血小板减少症（17.7 %）和中性粒细胞计数下降（24.1 %）。主要的非血液学AE包括疲劳（48.1 %）、呕吐（17.7 %）、恶心（34.2 %）和食欲减退（29.1 %）。约42 %的患者经历3/4级AE，最常见的是贫血（8.9 %）和中性粒细胞计数下降（5.1 %）。3名患者因AE而中止治疗。未发生治疗相关的死亡。t

使用氟唑帕利观察到的ORR对于卵巢癌为8.1 %，而对于乳腺癌为7.7 %。在结直肠癌和胃癌或其他肿瘤类型中未发生缓解。对于11名具有*BRCA*突变的卵巢癌患者，中位PFS为8.5个月。在接受≥120 mg/天氟唑帕利治疗的患者中，铂敏感队列的中位PFS为10.2个月。作者在结论中指出，在晚期实体恶性肿瘤中，每天两次150 mg剂量的氟唑帕利耐受性良好。这种选择性PARP1抑制剂在乳腺癌和卵巢癌中，特别是在*BRCA*突变和铂敏感性卵巢癌中表现出单药抗肿瘤活性。■

参考文献

1 Rathkopf DE et al., Safety and antitumor activity of apalutamide (ARN-509) in metastatic castration-resistant prostate cancer with and without prior abiraterone acetate and prednisone. Clin Cancer Res 2017; 23(14): 3544-3551

2 Robinson D et al., Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. Cell 2015; 161(5): 1215-1228

3 Pritchard CC et al., Inherited DNA-repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2016; 375: 443-453

4 Abida W et al. Prospective genomic profiling of prostate cancer across disease states reveals germline and somatic alterations that may affect clinical decision making. JCO Precis Oncol 2017. doi: 10.1200/PO.17.00029

5 Mateo J et al., DNA-repair defects and olaparib in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2015; 373(18): 1697-1708

6 Smith MR et al., Phase II study of niraparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and biallelic DNA-repair gene defects (DRD): Preliminary results of GALAHAD. J Clin Oncol 37, 2019 (suppl 7S; abstr 202)

7 Abida W et al., Preliminary results from TRITON2: a phase 2 study of rucaparib in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) associated with homologous recombination repair (HRR) gene alterations. ESMO 2018, abstract 793PD

8 Mateo J et al., TOPARP-B: A phase II randomized trial of the poly(ADP)-ribose polymerase (PARP) inhibitor olaparib for metastatic castration resistant prostate cancers (mCRPC) with DNA damage repair (DDR) alterations. J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 5005)

9 Hussain M et al., PROfound: Phase III study of olaparib versus enzalutamide or abiraterone for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with homologous recombination repair (HRR) gene alterations. ESMO 2019, abstract LBA12_PR

10 Smith MR et al., Pre-specified interim analysis of GALAHAD: A phase 2 study of niraparib in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and biallelic DNA-repair gene defects (DRD). ESMO 2019, abstract LBA50

11 Abida et al., Preliminary results from TRITON2: a phase 2 study of rucaparib in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) associated with homologous recombination repair (HRR) gene alterations. ESMO 2018, abstract 793PD

12 Abida W et al., Preliminary results of the TRITON2 study of rucaparib in patients with DNA damage repair (DDR)-deficient metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC): updates analyses. ESMO 2019, abstract 846PD

13 Kristeleit R et al., A Phase I-II study of the oral PARP inhibitor rucaparib in patients with germline BRCA1/2-mutated ovarian carcinoma or other solid tumors. Clin Cancer Res 2017; 23(15): 4095-4106

14 Swisher EM et al., Rucaparib in relapsed, platinum-sensitive high-grade ovarian carcinoma (ARIEL2 Part 1): an international, multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol 2017; 18(1): 75-87

15 Coleman RL et al., Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2017; 390(10106): 1949-1961

16 Golan T et al., Maintenance olaparib for germline BRCA-mutated metastatic pancreatic cancer. N Engl J Med 2019; 381: 317-327

17 Van Cutsem et al., POLO: Time to treatment discontinuation and subsequent therapies following maintenance olaparib for patients with a germline BRCA mutation and metastatic pancreatic cancer. ESMO 2019, abstract 693P

18 Hammel P et al., Health-related quality of life in patients with a germline BRCA mutation and metastatic pancreatic cancer receiving maintenance olaparib. Ann Oncol 2019 Sep 28. pii: mdz406. doi: 10.1093/annonc/mdz406. [Epub ahead of print]

19 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. ESMO 2017, abstract 368PD

20 Voskoboynik M et al., Safety, antitumor activity, and pharmacokinetics of pamiparib (BGB-290), a PARP1/2 inhibitor, in patients with advanced solid tumors: Updated phase 1 dose-escalation/expansion results. ESMO 2019, abstract 452PD

21 Johnson M et al., Preliminary results of pamiparib (BGB-290), a PARP1/2 inhibitor, in combination with temozolomide in patients with locally advanced or metastatic solid tumors. ESMO 2018, abstract 421P

22 Stradella A et al., Updated results of the PARP1/2 inhibitor pamiparib in combination with low-dose temozolomide in patients with locally advanced or metastatic solid tumors. ESMO 2019, abstract 451PD

23 Wang L et al., Pharmacologic characterization of fluzoparib, a novel poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor undergoing clinical trials. Cancer Sci 2019; 110(3): 1064-1075

24 Li H et al., Phase I dose-escalation and expansion study of the PARP inhibitor, fluzoparib (SHR3162), in patients with advanced solid tumors. ESMO 2019, abstract 345P

© Springer-Verlag

专访：Hendrik-Tobias Arkenau，MD，PhD，FRCP，英国伦敦萨拉•坎农研究所

通过多种作用机制提高PARP抑制剂活性

关于在实体瘤中使用PARP抑制剂，您从2019年ESMO大会中获得了哪些键信息？

在本年度ESMO大会上报告了若干项研究，显示使用PARP抑制剂获得了有利结果。特别是，PAOLA研究的结果可以认为是一项重大突破[1]。一线化疗后在卵巢癌患者的贝伐珠单抗维持治疗之外添加奥拉帕尼不仅在*BRCA*突变肿瘤患者中带来无进展生存期改善，而且在*BRCA*野生型患者中也是如此。在总人群中，PFS增加了6个月。对于具有*BRCA*突变的患者，奥拉帕尼加贝伐珠单抗与贝伐珠单抗的PFS分别为37.2与21.7个月。此外，在药物开发治疗会议上还讨论了新的PARP抑制剂，例如pamiparib，其在小细胞肺癌（SCLC）以及胰腺癌和其他癌症中均显示出令人感兴趣的结果。

在局部晚期或转移性肿瘤中研究pamiparib联合低剂量替莫唑胺的试验有哪些最为重要的结果[2]？

我们知道，单药PARP抑制剂在*BRCA*突变患者中非常成功，显著改善了生存期。它们已被广泛批准用于治疗卵巢癌和乳腺癌，并且在最近还被批准用于*BRCA*突变的胰腺癌和前列腺癌。我认为，如何将PARP抑制扩展应用到*BRCA*突变状态之外这一领域正在向前发展，在这种情况下，ESMO大会上介绍的研究令人非常感兴趣。从理论上讲，低剂量替莫唑胺是一种强大的DNA损伤剂，而PARP抑制剂pamiparib通过诱导细胞凋亡来增强这种作用。该组合已被证明是安全的。然而，我们通常不将PARP抑制剂用于其中的肿瘤，特别是SCLC，也发生了缓解。广泛期SCLC患者显示缓解率> 30 %，总体疾病控制率超过70 %。



© author's own

Hendrik-Tobias Arkenau，MD，PhD，FRCP，英国伦敦萨拉•坎农研究所

生物标志物是否将有助于为患者选择提供信息？

这项研究的临床前工作和生物标志物研究显示，同源修复缺陷（HRD）有效预测了具有较高HRD评分的患者中的缓解；因此，HRD或许是有用的生物标志物，但需要在未来的更大型研究中进行验证。重要的是，该治疗甚至超出了*BRCA*突变的范围。在具有*ATR*、*PALB-2*、*P53*、*RAD-1*等突变的患者的治疗选择中，这些其他基因改变也必须加以考虑。

此外，通过将PARP抑制剂与其他药物（例如抗血管生成化合物，如贝伐珠单抗）进行组合，我们可以获得所谓的“化学BRCAness”，这意味着在没有*BRCA*突变的患者中，有可能通过低氧诱导的过程有效地模拟BRCAness表型。这种策略在PAOLA研究中得到了很好的证明。我认为这是组合疗法的未来所在。

然而，在ESMO和其他会议上还介绍了其他有趣的组合，例如PARP抑制剂加其他DNA损伤修复途径药物，诸如ATR和CHCK 1或CHCK 2抑制剂。在这些研究中进行的转化性工作表明，缓解在包括*ATR*、*CHCK 1/2*和其他异常在内的路径改变的存在下有所增加，从而支持在此情况下使用pamiparib加替莫唑胺。有趣的是，单药使用PARP抑制剂后继发性耐药的风险通常由*ATR*畸变所驱动，这意味着将PARP抑制剂与ATR抑制剂组合是克服耐药性的潜在策略。

在PARP抑制剂联合其他药物的情况下可能会出现哪些挑战？

PARP抑制与经典化疗的组合带来了潜在的重叠毒性，特别是骨髓重叠毒性的风险。低血红蛋白、中性粒细胞减少症和血小板减少症经常发生。在ESMO大会上介绍的研究中，这些不良事件证明是可控的。当然，一个大问题是如何将PARP抑制与免疫疗法相结合。我们知道免疫检查点抑制剂通常在表达PD-L1的肿瘤中引起更高的应答，并且有很好的临床前证据表明PARP抑制能够在实际上增加PD-L1表达[3]。PARP抑制剂与DNA损伤修复定向疗法、细胞毒性药物、抗血管生成剂和免疫疗法的潜在组合代表着令人兴奋的研究领域。这些药物的理想组合和用药顺序仍有待研究。 ■

参考文献

1 Ray-Coquard I et al., Phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25: maintenance olaparib with bevacizumab in patients with newly diagnosed, advanced OC treated with platinum-based chemotherapy and bevacizumab as standard of care. ESMO 2019, abstract LBA2_PR

2 Stradella A et al., Updated results of the PARP1/2 inhibitor pamiparib in combination with low-dose temozolomide in patients with locally advanced or metastatic solid tumors. ESMO 2019, abstract 451PD

3 Jiao S et al., PARP inhibitor upregulates PD-L1 expression and enhances cancer-associated immunosuppression. Clin Cancer Res 2017; 23(14): 3711-3720

© Springer-Verlag