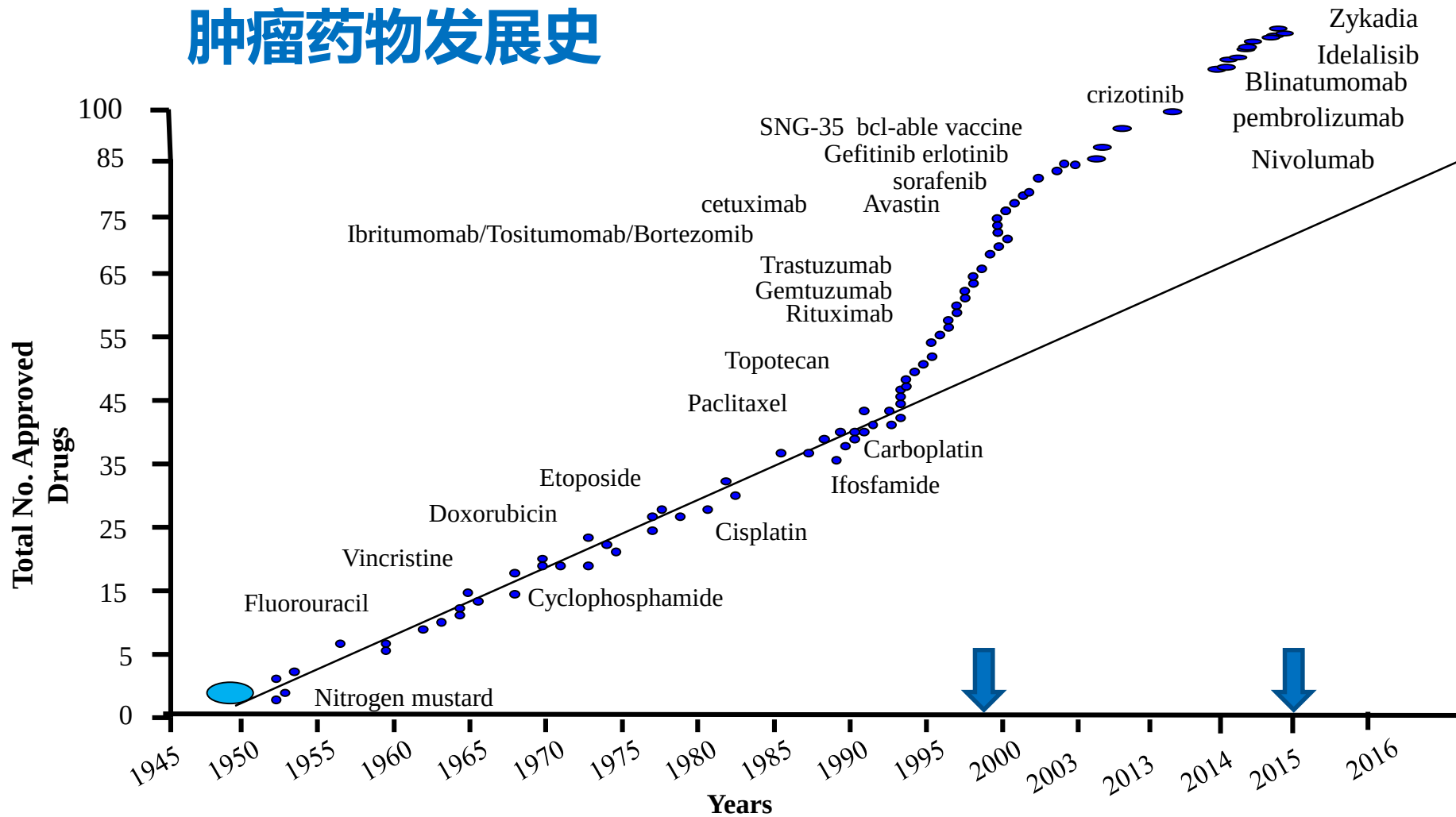


肿瘤内科药物治疗

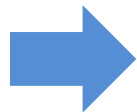
国家癌症中心
中国医学科学院肿瘤医院
邢锴元



肿瘤药物发展史



目录



1

化学治疗药物

2

靶向治疗药物

3

免疫治疗药物

4

辅助治疗药物

抗肿瘤化学药物分类

根据药物化学结构：

- 烷化剂：CTX、IFO、 HN_2 、MEL
- 抗代谢药：5-FU、6-MP、6-TG、Alimta
- 抗肿瘤抗生素：ADM、EPI、THP-ADM
- 植物类：VCR、VLB、VDS、NVB
- 激素类：皮质类固醇激素、孕激素等
- 杂类：铂类、亚硝脲类、PCB、HU

抗肿瘤化学药物分类

根据药物作用机制：

- 细胞周期特异性药物

G₁期特异性药物- L-ASP、肾上腺皮质类固醇激素

S期特异性药物- Ara-C、5-FU、TPT、CPT-11、VP-16

G₂期特异性药物- BLM、PYM

M期特异性药物- VCR、VLB、VDS、NVB、Taxol

- 细胞周期非特异性药物

烷化剂、抗肿瘤抗生素、亚硝脲类

药物剂型的发展

- 脂质体药物：脂质体紫杉醇
- 纳米药物：白蛋白纳米紫杉醇
- PEG-脂质体药物：楷莱
- 微囊药物： supertek 药物输送技术
- 抗体偶联技术： Zavalin, denileukin

肿瘤化学药物治疗水平

1. 可根治的肿瘤（治愈率>30%）

滋养细胞肿瘤

睾丸生殖细胞肿瘤

霍奇金病

Burkitt淋巴瘤

大细胞淋巴瘤

儿童急性淋巴细胞白血病

儿童神经母细胞瘤

Wilms瘤

2. 少数病人可能根治的肿瘤（治愈率<30%）

急性粒细胞白血病

成人急性淋巴细胞白血病

骨肉瘤

小细胞肺癌

乳腺癌

3. 姑息疗效

肾癌

黑色素瘤

子宫内膜癌

前列腺癌

慢性白血病

多发性骨髓瘤

头颈部癌

胃肠道癌

4. 配合手术/放疗可提高治愈率

乳腺癌

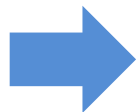
大肠

骨肉瘤

软组织肉瘤

部分卵巢癌

目录



1

化学治疗药物

2

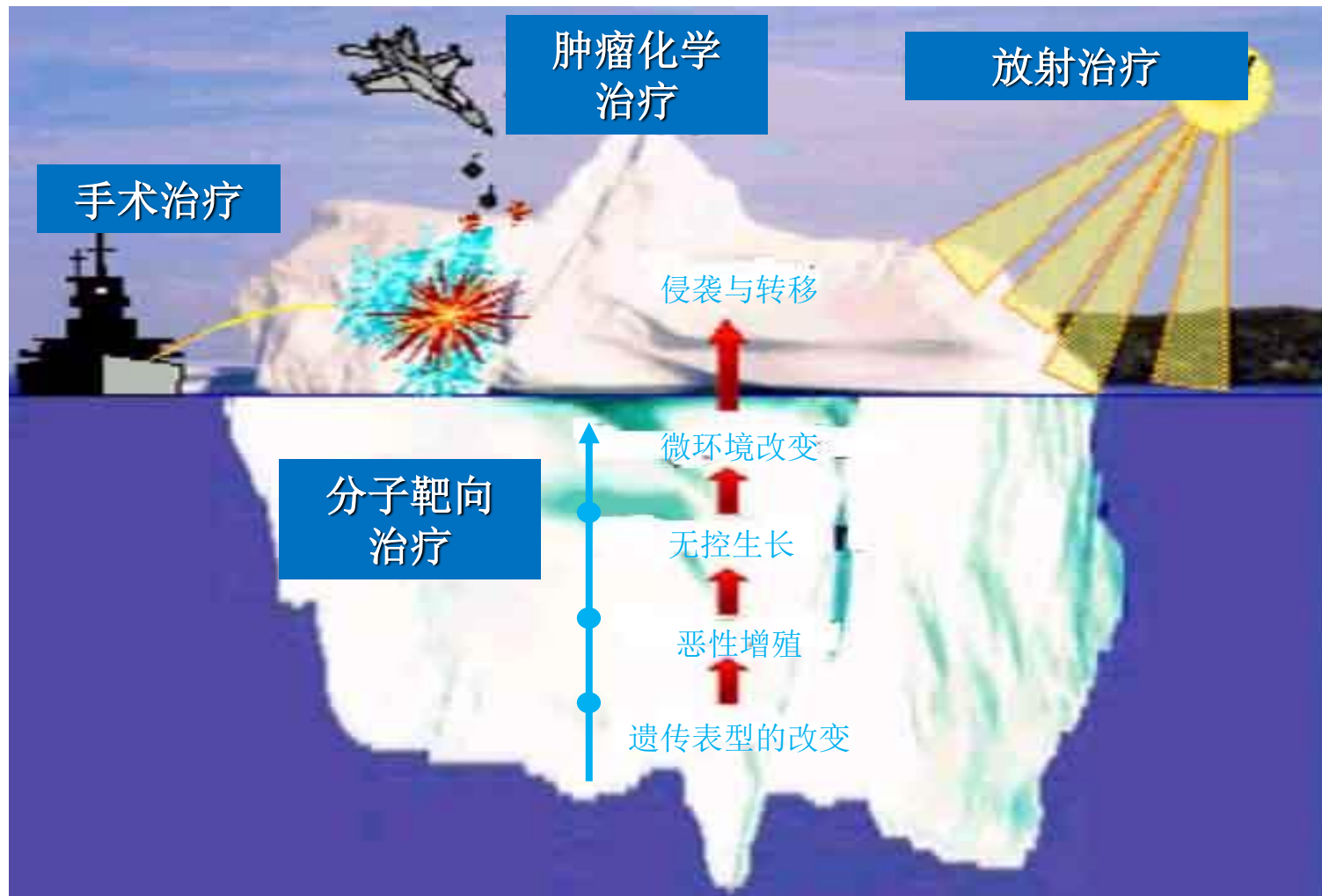
靶向治疗药物

3

免疫治疗药物

4

辅助治疗药物



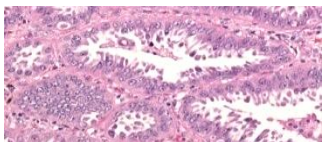
治疗选择正从基于组织学分类转为驱动基因指导

Treatment based
on morphology¹

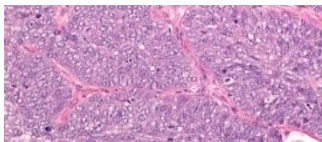


Oncogenic drivers in adenocarcinoma

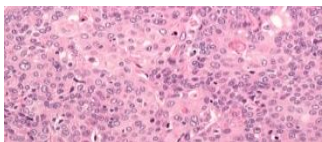
Adenocarcinoma



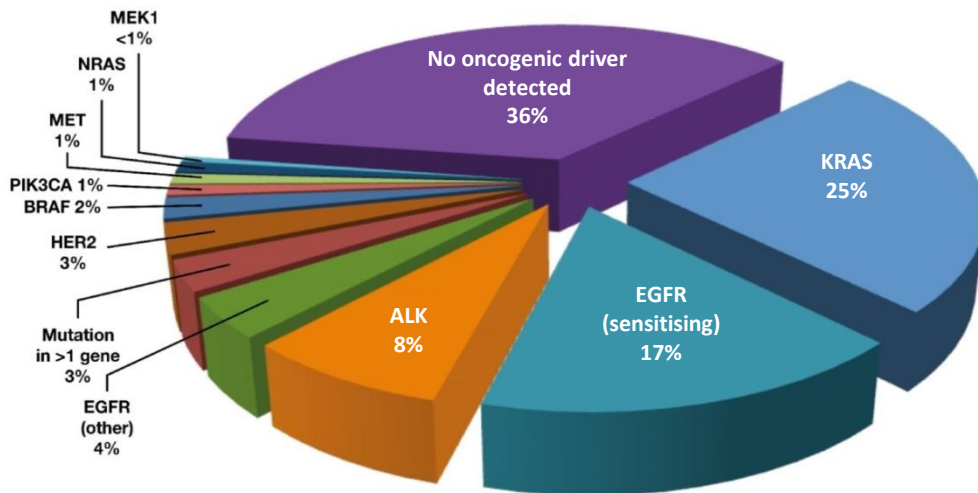
NSCLC NOS



Squamous cell
carcinoma



Genomic profiles observed in a
US-based lung cancer mutation consortium²



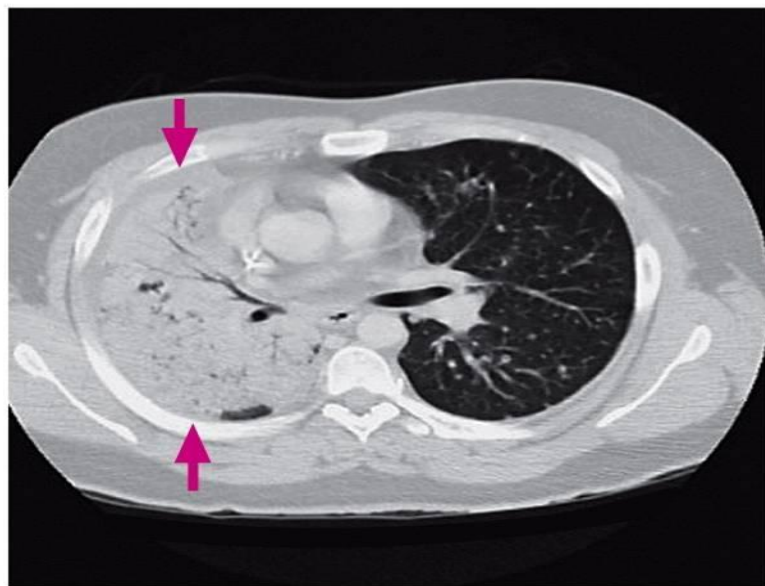
典型靶点

- 抑制或改变控制肿瘤细胞的信号转导通路
- 增强抑癌基因的功能
- 阻断过表达的原癌基因
- 直接作用于肿瘤细胞抗原或者激活针对肿瘤抗原的机体免疫
- 抑制肿瘤新生血管的生成

靶向药物分类

- 血管生成抑制剂
 - 抗VEGF (bevacizumab)
 - Interferon- α / β
 - Marimastat
 - ZD5416, ZD6474
 - LY317615 (内皮素抑制剂)
 - 内皮抑素 (血管抑素)
 - 沙利度胺
- 针对受体的治疗
 - 抗HER2
 - Trastuzumab
 - 抗EGFR
 - Gefitinib
 - Cetuximab
 - Erlotinib
 - EKB-569
 - Abgenix MAB
- 信号转导/细胞周期抑制剂
 - 酪氨酸激酶抑制剂
 - 法尼基转移酶抑制剂
 - 细胞周期素依赖性激酶抑制剂
 - 维甲类
- 基因治疗
 - GM-CSF
 - 野生型P53
 - 反义治疗
 - Bcl2; G3139 (oblimersen)
 - 特异性基因治疗
- 疫苗
 - 瘤苗
 - 多肽
 - 树突细胞
 - 病毒疫苗

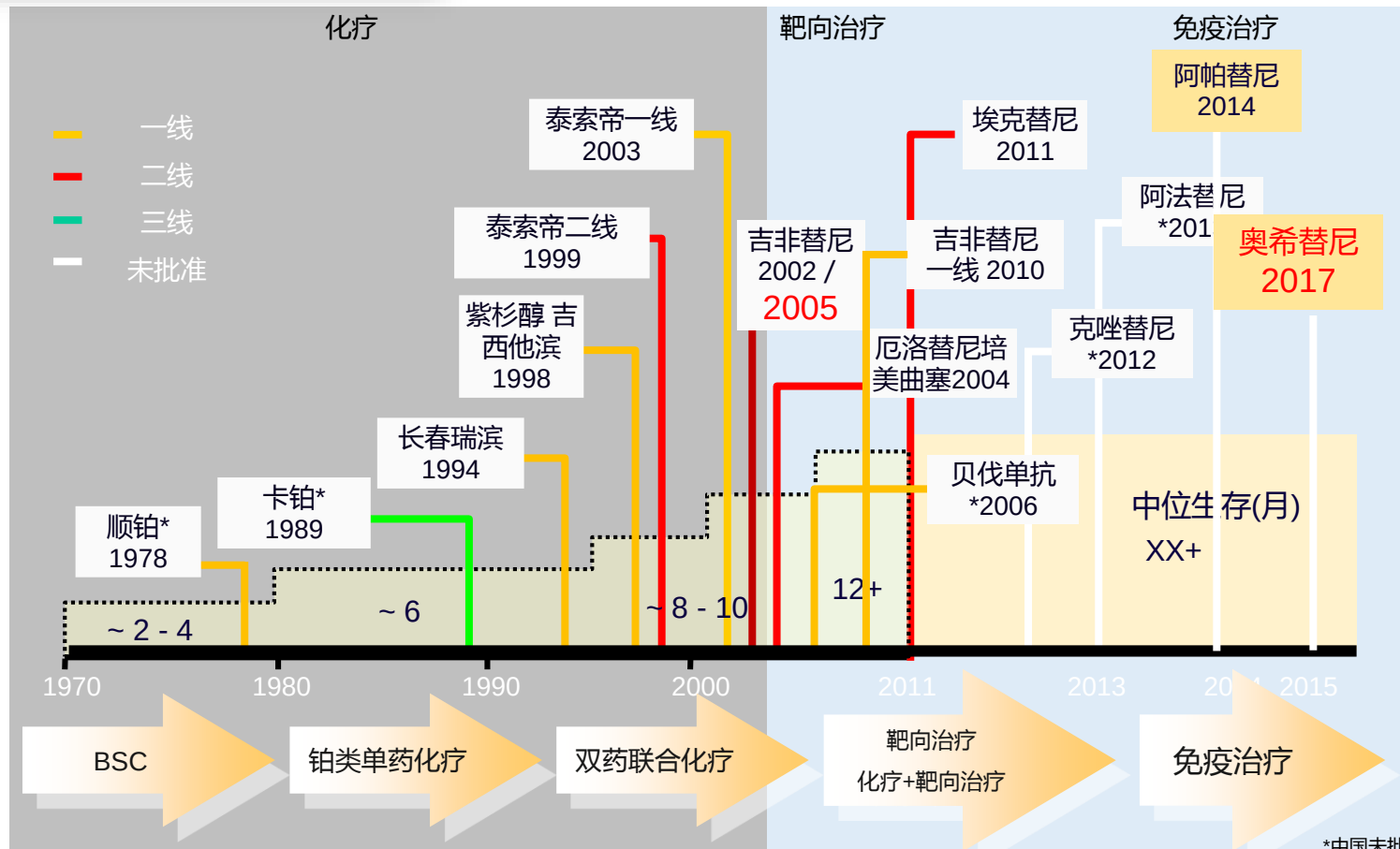
靶向治疗的临床疗效



6 weeks
→
gefitinib



肺癌靶向治疗药物发展



EGFR通路抑制剂

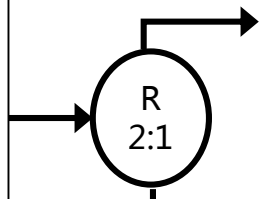
	代表	其他
一代TKI	Gefitinib、 Erlotinib	Icotinib
二代TKI	Afatinib	Dacomitinib
三代TKI	AZD9291	CO1686、 HM61713等

EGFR地位的确立

奠定EGFR突变地位的里程碑：IPASS

入组期：2006.3~2007.10

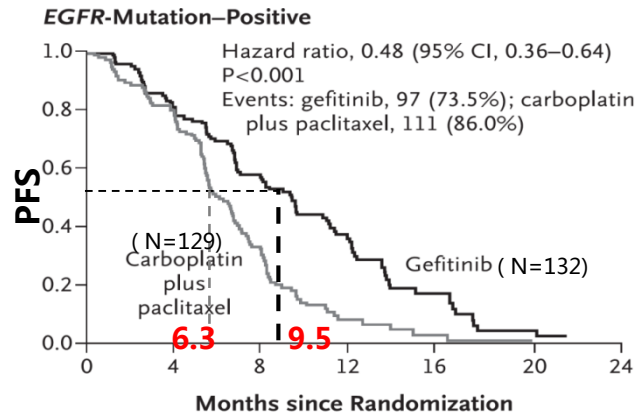
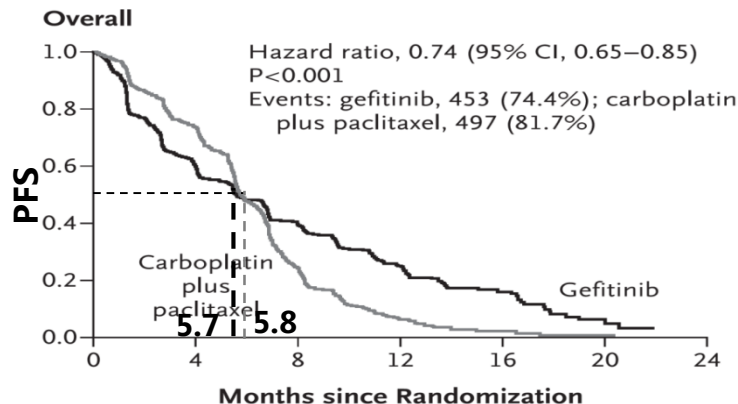
- IIIB/IV期NSCLC
- 具有可测量病灶
- 既往未接受化疗
- 年龄 ≥ 18 岁
- 腺癌
- 不吸烟或少吸烟*
- 生存预期 ≥ 12 周
- PS 0-2



吉非替尼
250 mg/d
n=609

卡铂(AUC5或6)
紫杉醇200mg/m²
每3周方案**
N=608

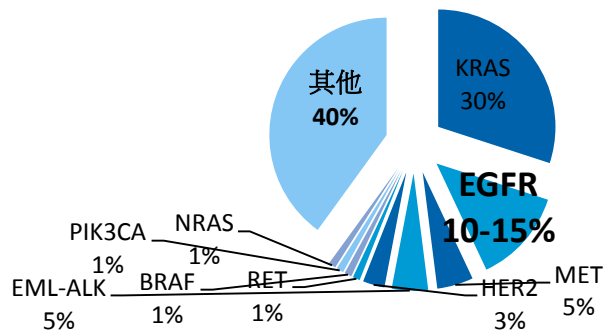
- 主要终点：PFS(非劣效性)
- 次要终点
 - 缓解率
 - 总生存
 - 生活质量
 - 疾病相关症状
 - 安全性和耐受性
- 探索性终点
 - 生物标记物(优先EGFR突变状态)



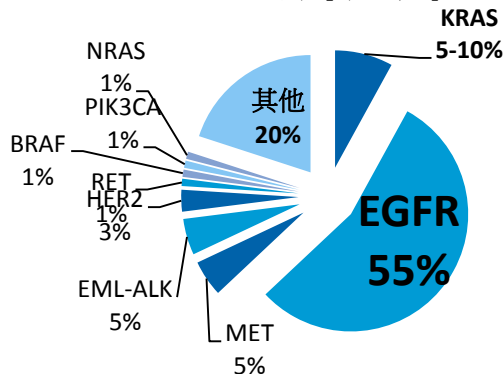
EGFR地位的确立

东西方肺腺癌突变差异及亚组突变比例

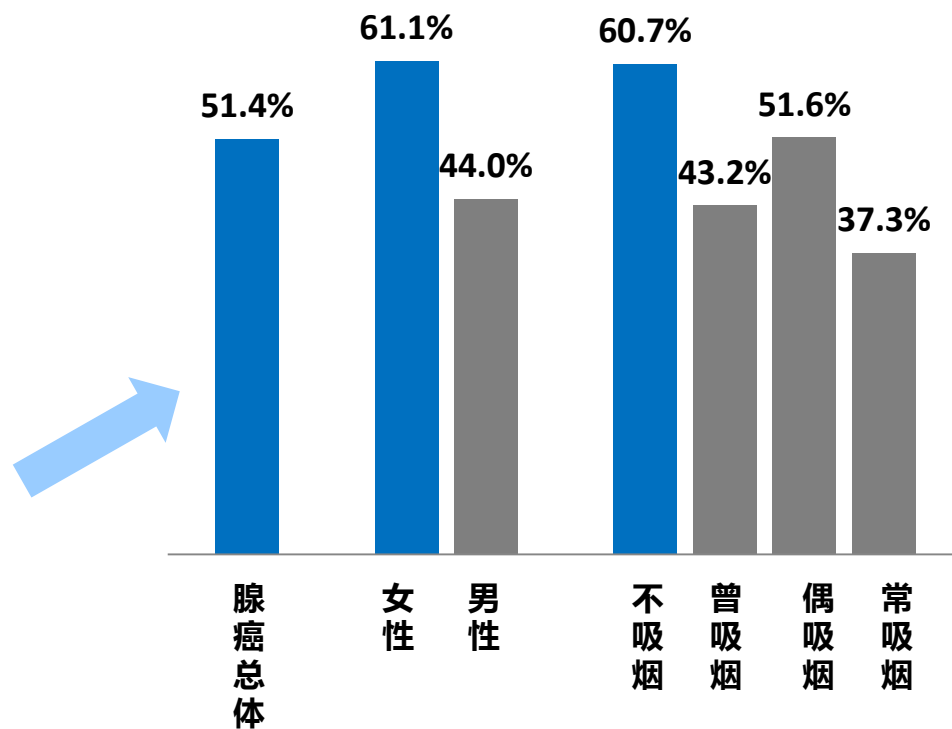
高加索肺腺癌



亚裔肺腺癌

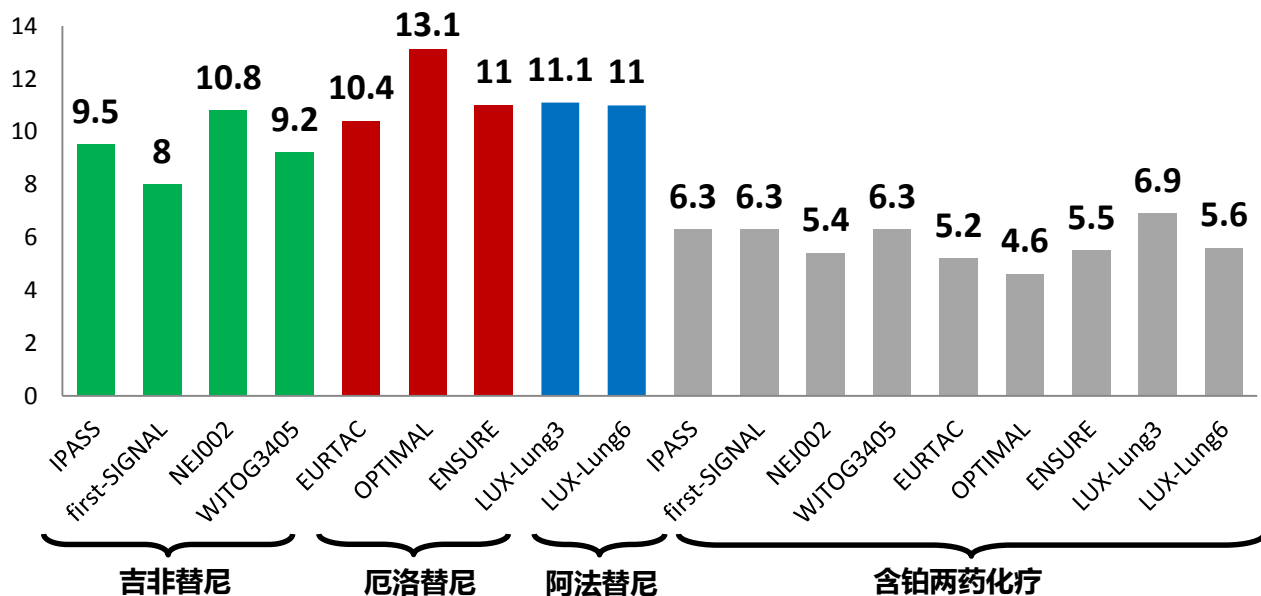


PIONEER：性别以及吸烟状态与EGFR突变



EGFR地位的确立

EGFR 突变阳性晚期NSCLC一线 III期研究



1.N Engl J Med 2009;361

4.Lancet Oncol 2010; 11: 121-28

7.Lancet Oncol 2012; 13: 239-46

2. J Clin Oncol 2012;1122-1128

5.J Clin Oncol. 2013;31(27):3327-34

8.Lancet Oncol.2011;12(8):735-42

3.N Engl J Med 2010;362:2380-8

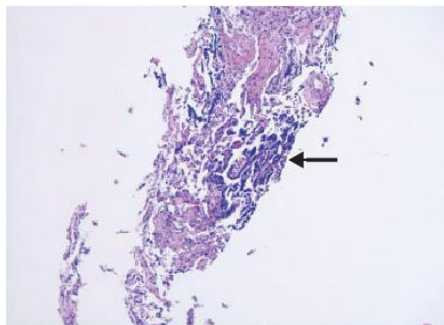
6.Lancet Oncol 2014; 15: 213-22

9.Ann Oncol. 2015 Jun 23

EGFR地位的确立

- T790M的首次发现：
 - TKI耐药患者再活检中发现

取材

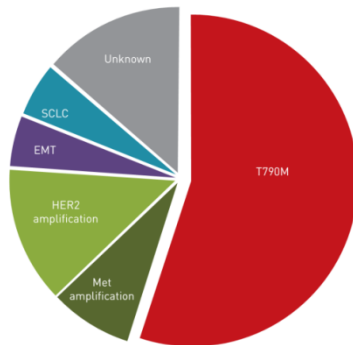
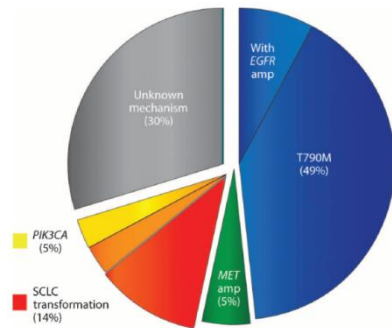


测序



难以避免的宿命：耐药

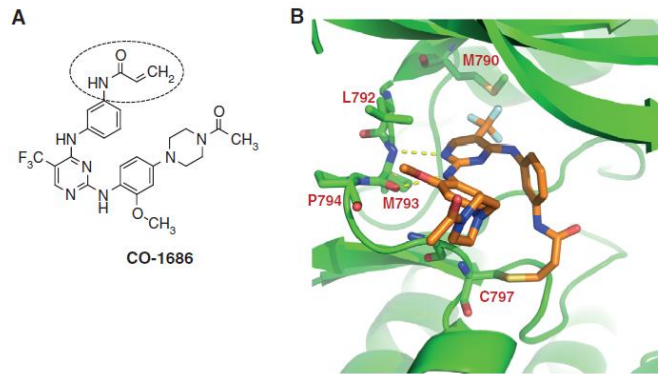
- 随后研究发现：
 - 在耐药患者中突变频率超过50%



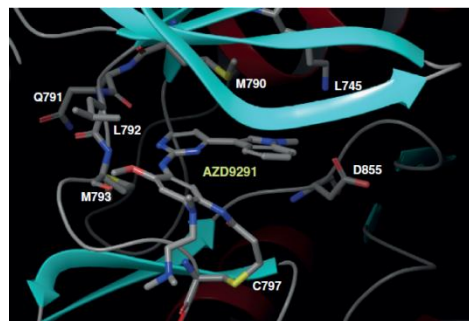
CO-1686(Rociletinib)

AZD9291

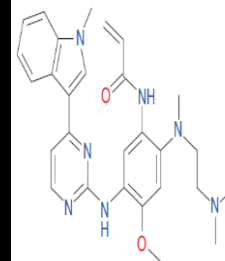
- 不可逆
- EGFR及T790M双相抑制剂
- 对EGFR野生型抑制作用微弱，皮疹副反应少



CO-1686



AZD9291



- 基于AURA/AURA2研究，2015年FDA批准AZD9291用于TKI耐药伴T790M突变患者

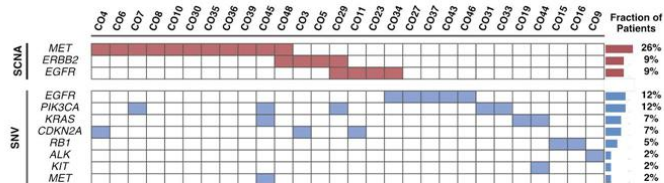
Efficacy Parameter	Study 1 (N=201)	Study 2 (N=210)	Overall ² (N=411)
Objective Response Rate ¹ (95% CI)	57% (50, 64)	61% (54, 68)	59% (54, 64)
Complete Response	0	1%	0.5%
Partial Response	57%	60%	59%

- 汇总数据更新

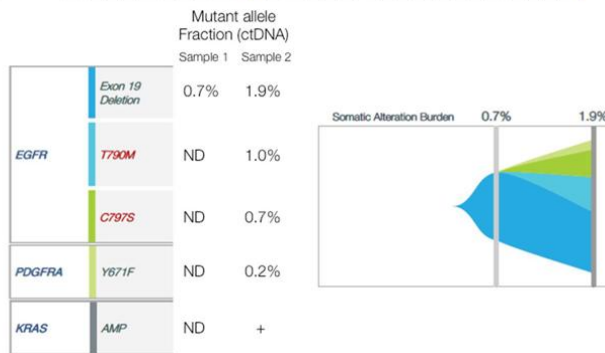
	AURA I 期数据 N=63	AURA II期合并数据 N=411
ORR	71%	66%
中位PFS	9.7 月	11.0 月
中位DOR	9.6 月	12.5 月

EGFR地位的确立

三代EGFR TKI耐药机制更为复杂



CO-1686



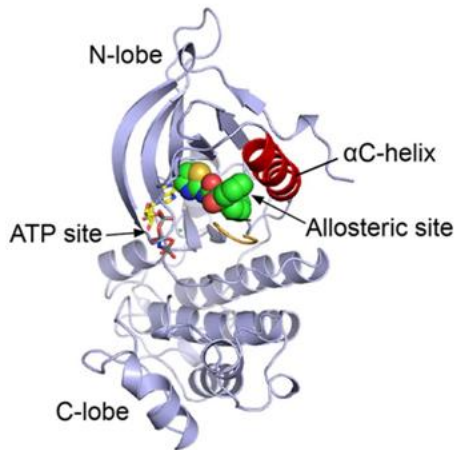
AZD9291

ND = Not Detected; T790M and C797S in cis

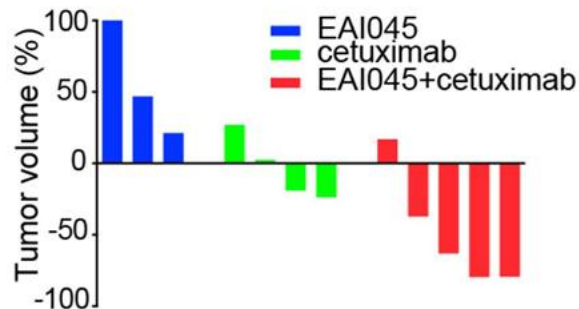
- 在65%的患者中发现耐药，耐药机制涉及9个基因；
- 21%患者存在多种耐药机制。

Overcoming EGFR(T790M) and EGFR(C797S) resistance with mutant-selective allosteric inhibitors

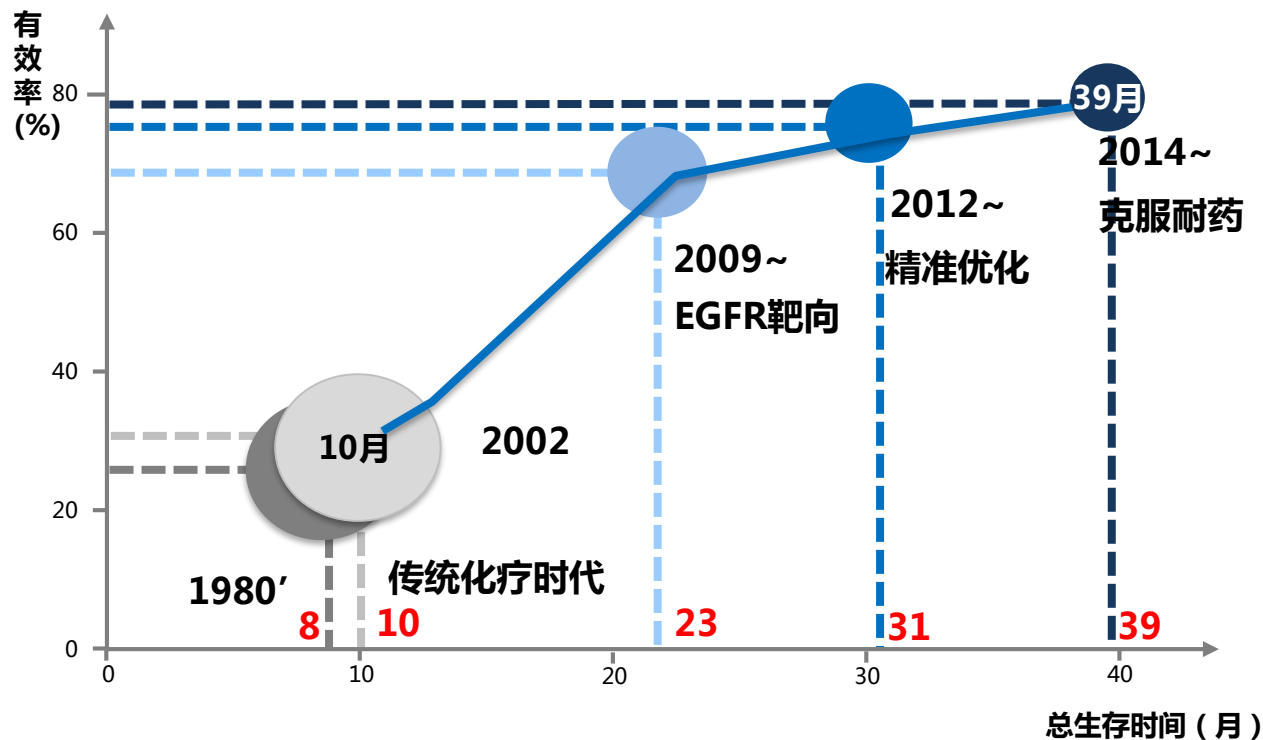
Yong Jia¹, Cai-Hong Yun^{2,3†}, Eunyong Park^{2,3}, Dalia Ercan⁴, Mari Manuia¹, Jose Juarez¹, Chunxiao Xu⁴, Kevin Rhee⁴, Ting Chen⁴, Haikuo Zhang⁴, Sangeetha Palakurthi⁵, Jaebong Jang^{2,3}, Gerald Lelais¹, Michael DiDonato¹, Badry Bursulaya¹, Pierre-Yves Michellys¹, Robert Epple¹, Thomas H. Marsilje¹, Matthew McNeill¹, Wenshuo Lu¹, Jennifer Harris¹, Steven Bender¹, Kwok-Kin Wong^{4,5}, Pasi A. Jänne^{4,5} & Michael J. Eck^{2,3}



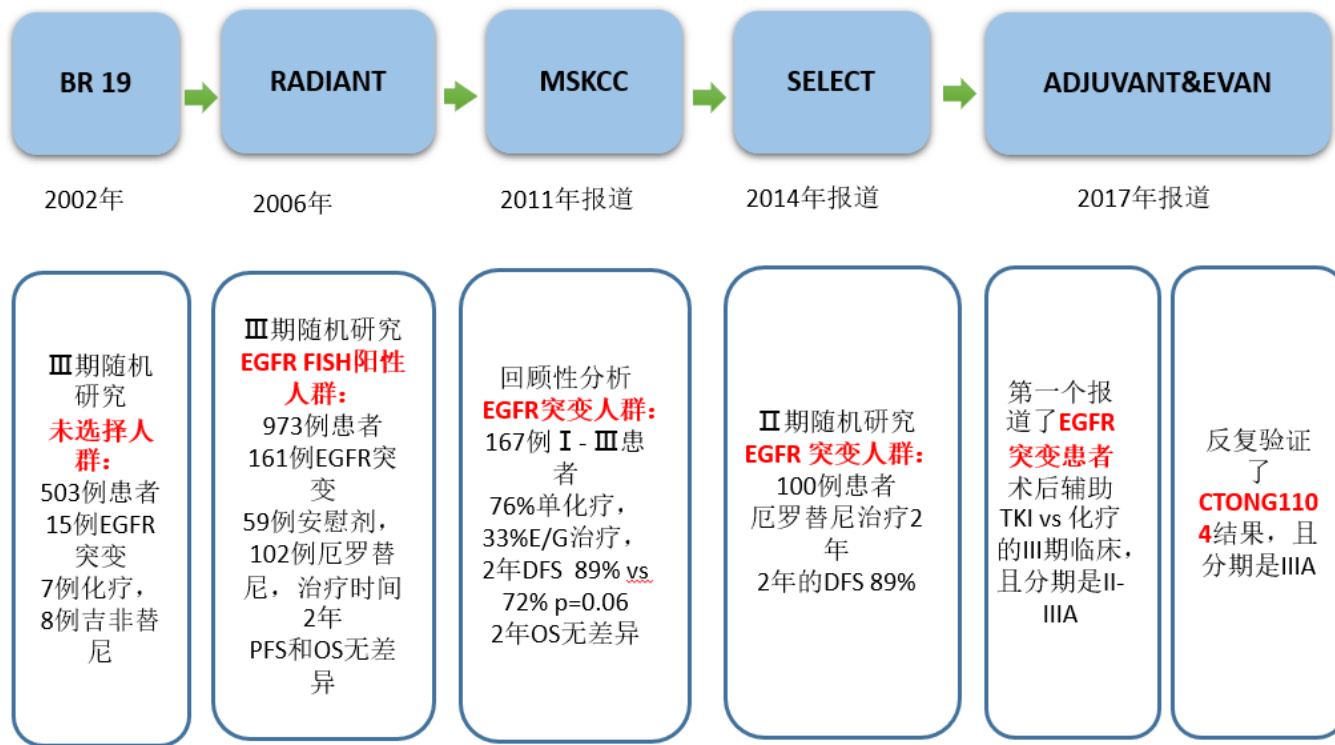
EGFR L858R/T790M/C797S



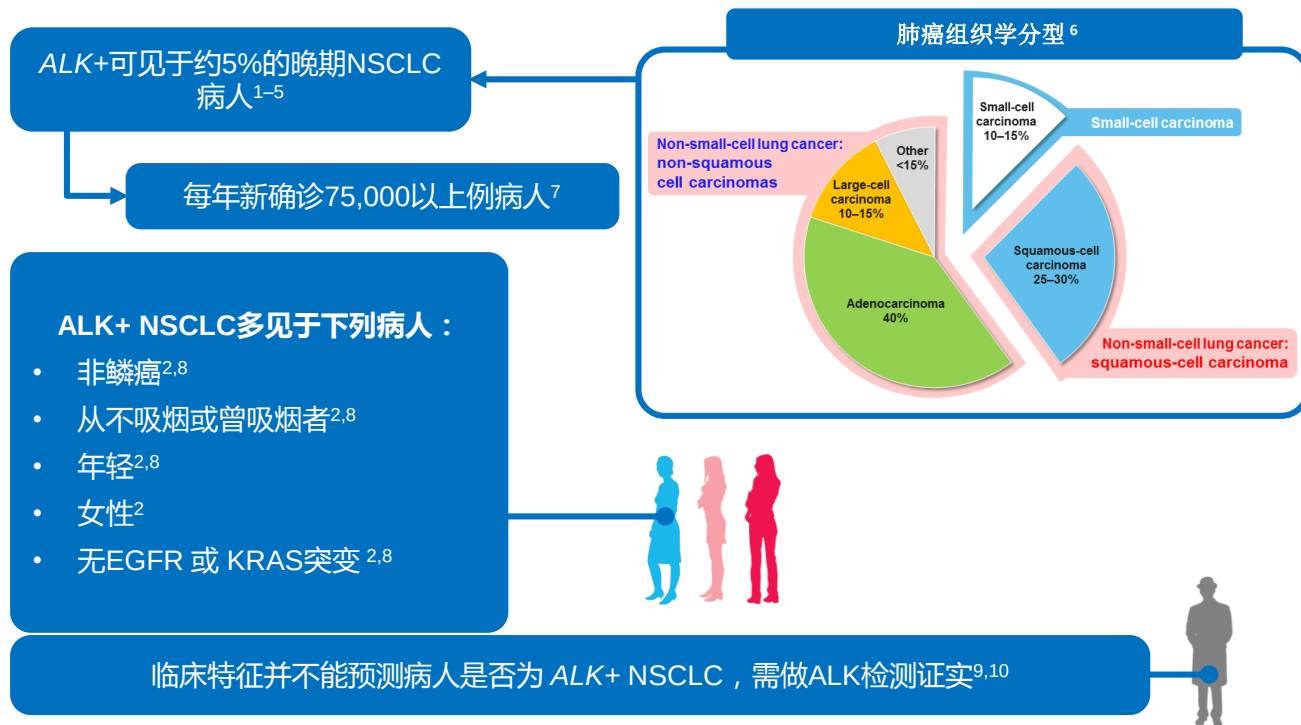
EGFR靶向治疗为患者带来的改变—— 驱动基因突变晚期肺癌逐渐成为临床可控的慢性疾病



EGFR-TKI辅助治疗

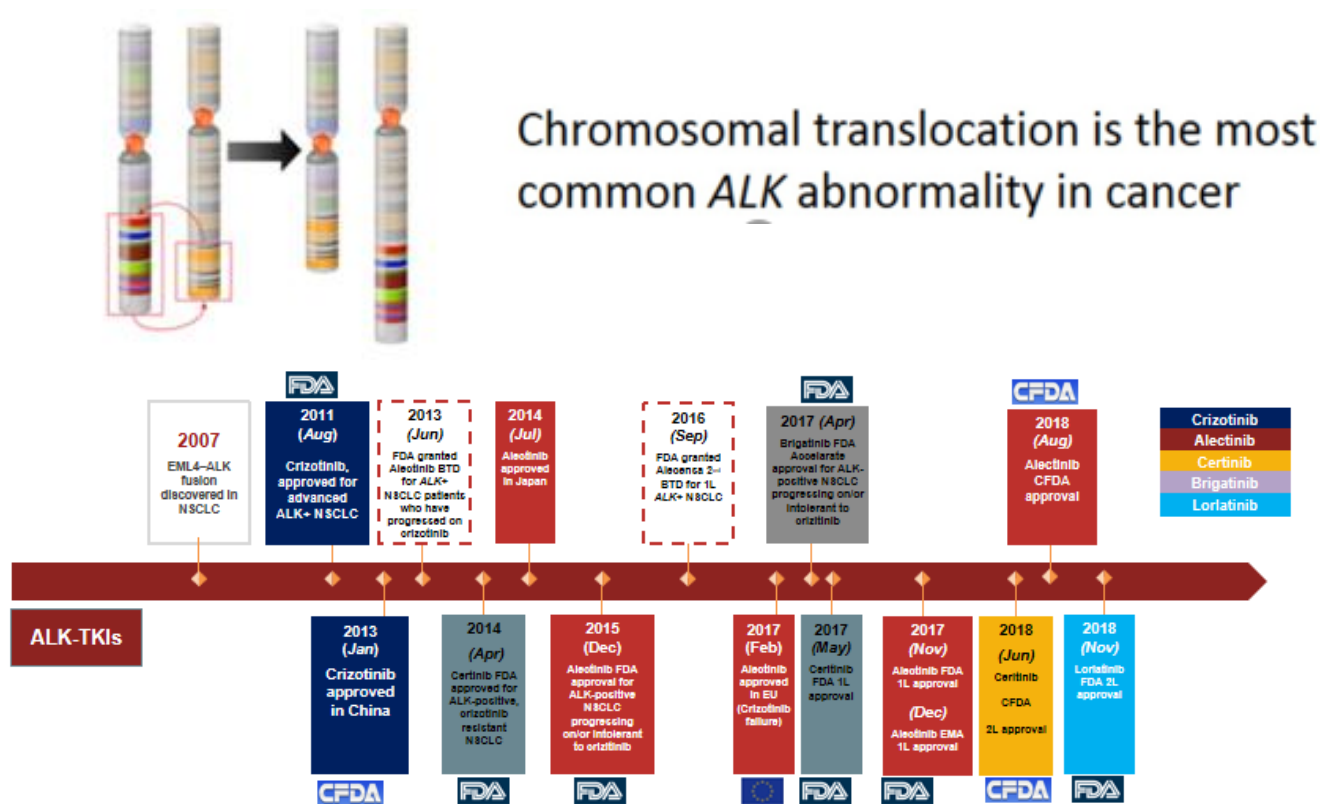


ALK阳性非小细胞肺癌



1. Dearden, et al. Ann Oncol 2013; 2. Gridelli, et al. Cancer Treat Rev 2014
3. Hallberg, et al. Nat Rev Cancer 2013; 4. Rikova, et al. Cell 2007
5. Soda, et al. Nature 2007; 6. American Cancer Society 2013
7. Torre, et al. CA Cancer J Clin 2015; 8. Perez, et al. Lung Cancer 2014
9. Lindeman, et al. J Thorac Oncol 2013; 10. Leighl, et al. J Clin Oncol 2014

短短几年：ALK通路的研究和药物快速发展

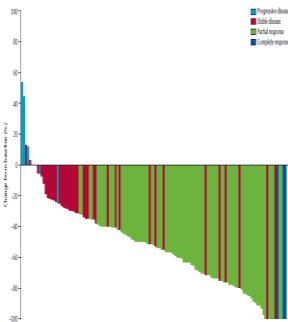


一代ALK抑制剂-克唑替尼

2线 or 3线

PROFILE 1001/5

(N =143/259)



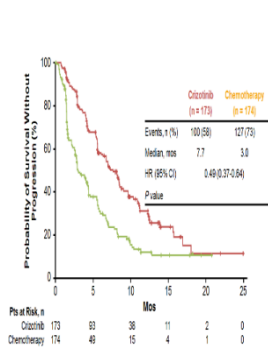
ORR 60.8%, 59.8%

PFS 9.7m, 8.1m

2线 or 3线

PROFILE 1007

(N = 173)



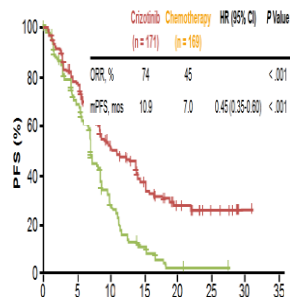
ORR 66.0% vs 20%

PFS 7.7m vs 3.0m

一线治疗

PROFILE 1014

(N = 343)



ORR 74 % vs 45%

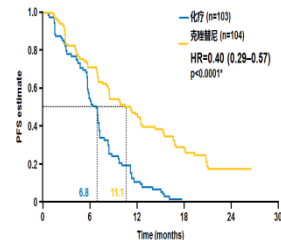
PFS 10.9m vs 7.0m

一线治疗

PROFILE 1029

(N = 207)

PROFILE 1029:
PFS



ORR 87% vs 46 %

PFS 11.1m vs 6.8m

- Camidge DR, et al. Lancet Oncol. 2012;10:1011-1019; .2. Kim DW, et al. ASCO 2012. Abstract 7533.
- Shaw AT, et al. N Engl J Med. 2013;368:2385-2394.
- Solomon BJ, et al. N Engl J Med. 2014;371:2167-2177
- Lu, et al. ASCO 2016

一代ALK抑制剂

克唑替尼在不同ALK变异体中的疗效差异

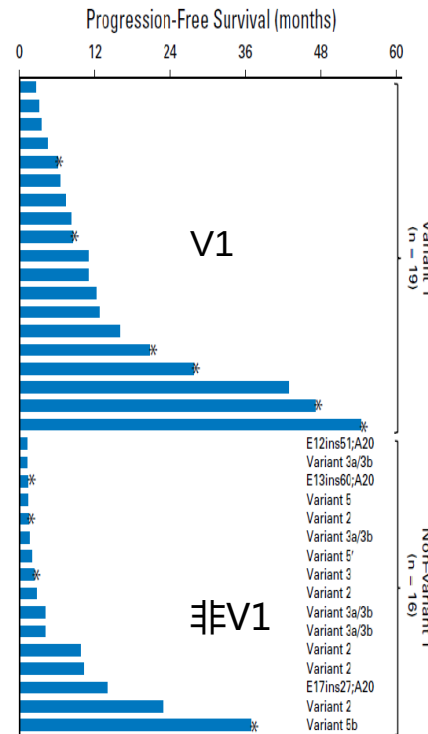
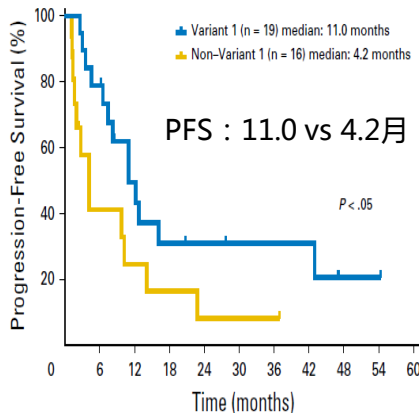
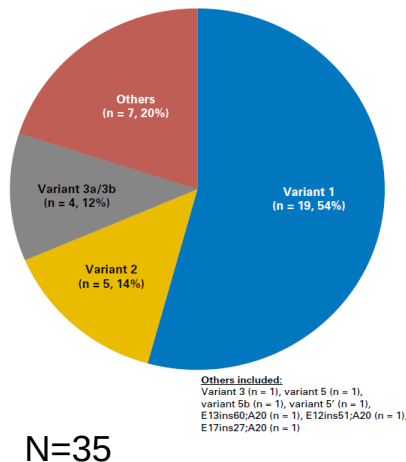


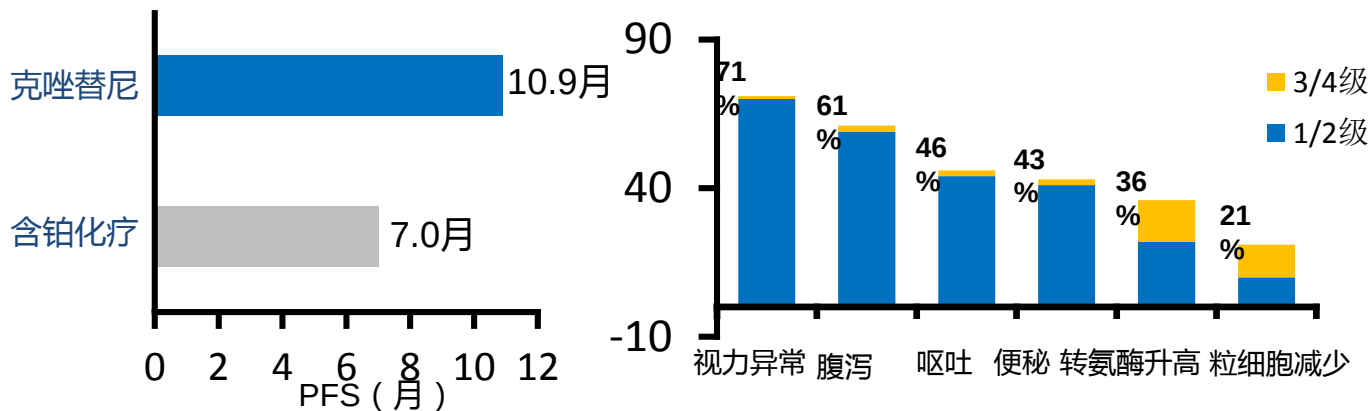
Table 3. Predictive Factors for Progression-Free Survival When Using Crizotinib (N = 35)			
Variable	Univariable Analysis, <i>P</i>	Multivariable Analysis	
		Hazard Ratio (95% CI)	<i>P</i>
Age (< v ≥ 70 years)	.339	—	—
Sex (male v female)	.128	0.936 (0.300 to 2.999)	.910
Performance status (0-1 v 2-3)	.032	0.727 (0.228 to 2.56)	.371
Smoking (yes v no)	.067	1.886 (0.538 to 6.743)	.322
Stage (IIIb, IV v postoperative recurrence)	.012	4.646 (1.381 to 21.750)	.009
Treatment line (first v nonfirst)	.155	0.591 (0.148 to 1.957)	.401
Brain metastasis (yes v no)	.190	1.743 (0.467 to 5.765)	.390
Variant (variant 1 v non-variant 1)	.046	0.350 (0.128 to 0.929)	.035

多变量分析：P=0.035

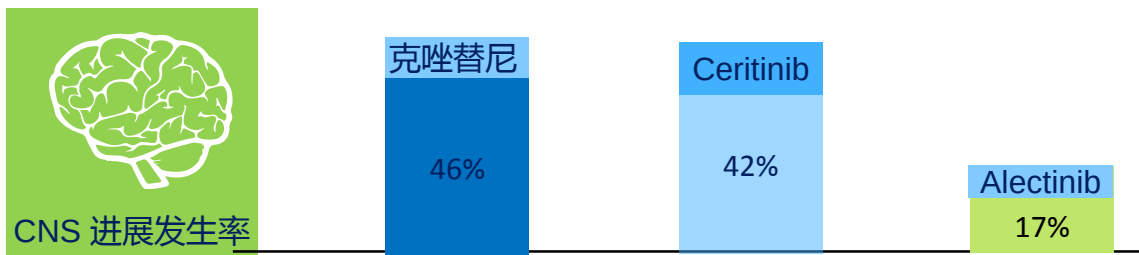
一代ALK抑制剂

克唑替尼治疗ALK+NSCLC：面临的问题

克唑替尼一线治疗后通常在1年内出现疾病进展，不良事件发生率较高



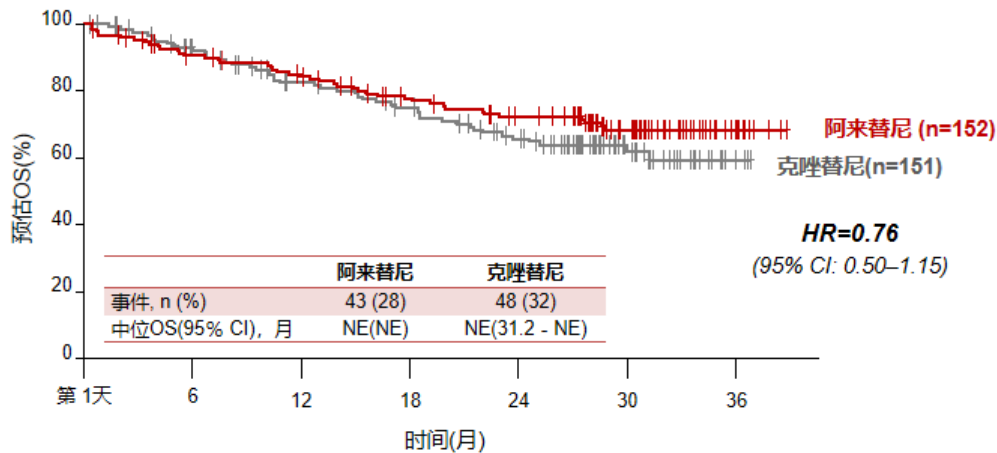
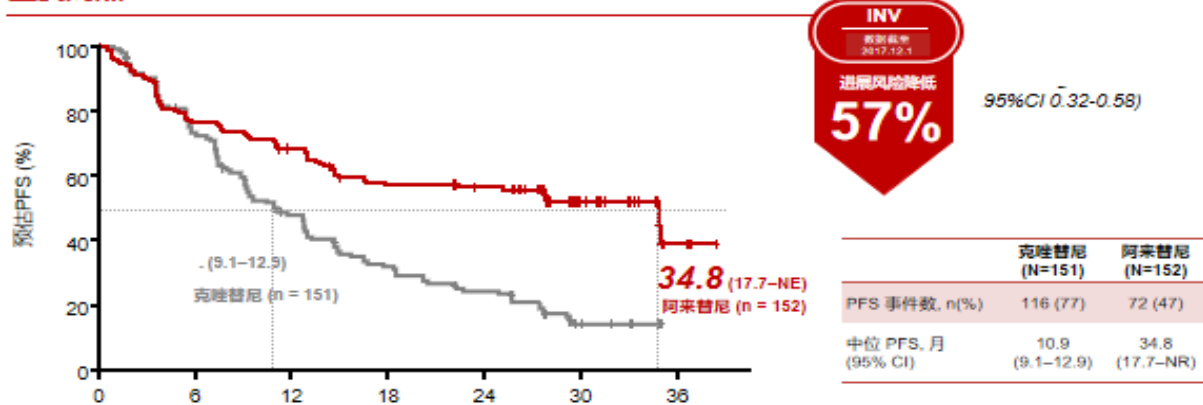
克唑替尼和ceritinib治疗后CNS进展的发生率高，影响病人的OS和QoL



二代ALK抑制剂

阿来替尼一线治疗ALK+NSCLC：ALEX研究

主要终点：PFS



OS数据未成熟
阿来替尼有延长趋势

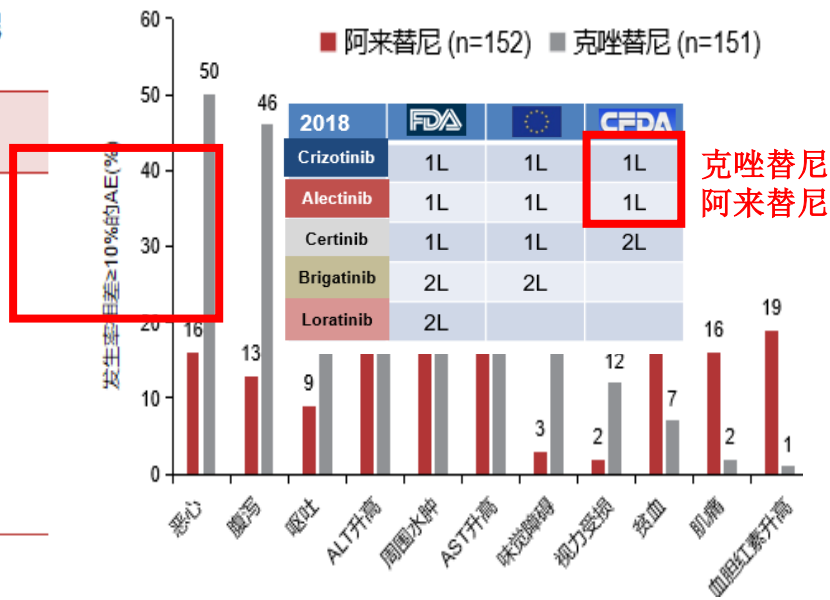
二代ALK抑制剂

阿来替尼具有更好的安全性

- ALEX研究：在中位给药时间比克唑替尼更长的情况下，阿来替尼的3-5级不良事件更低，且更少患者因不良事件调整剂量

事件, %	阿来替尼 (n=152)	克唑替尼 (n=151)
中位给药时间, 月	27.0	10.8
不良事件	97	97
3-5级不良事件	45	51
严重不良事件	30	31
不良事件致停药	13	13
不良事件致减量	16	21
不良事件致给药中断	22	25

- ALEX研究：阿来替尼恶心、呕吐、腹泻等可感知的胃肠道不良反应比克唑替尼更低，且更少患者发生视力受损及转氨酶升高



uki et al. ASCO 2017; Peters et al. NEJM 2017

ALK阳性NSCLC一线治疗

Printed by phoenix hu on 11/28/2018 10:14:44 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2018 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

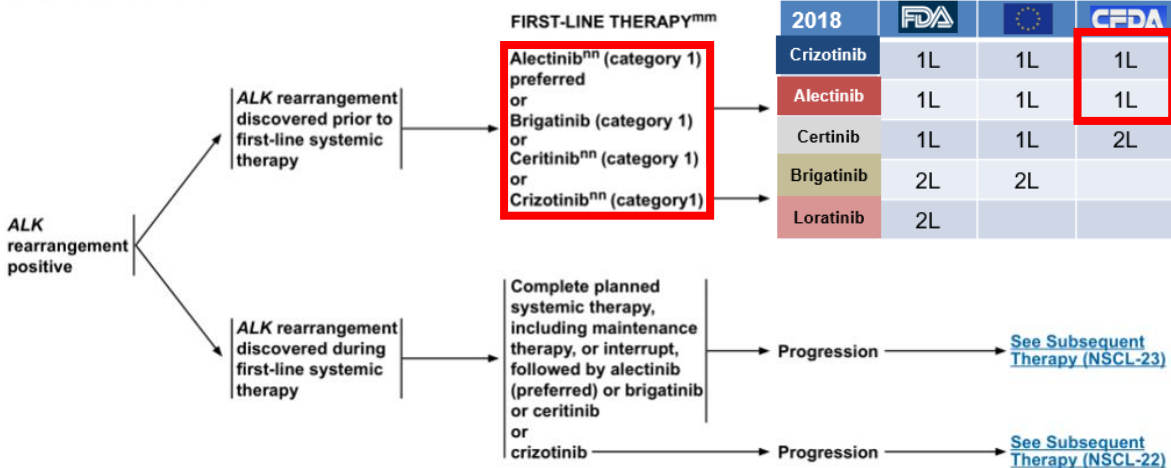


National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 2.2019 Non-Small Cell Lung Cancer

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

ALK REARRANGEMENT POSITIVE^{hh}



克唑替尼
阿来替尼

ALK kinase domain mutations – drug efficacy-

	1 st gen	2 nd gen			3 rd gen
	Crizotinib	Alectinib	Brigatinib	Ceritinib	Lorlatinib
G1123S	Res	Sens ²	N/D	Res ²	N/D
I1151Tins	Res	Res ³	N/D	Res ⁷	Sens ⁹
L1152P/R	Res	Sens	N/D	Res ⁷	Sens ⁹
C1156Y/T	Res	Sens	N/D	Res ⁷	Sens ⁹
I1171T/N	Res	Res ^{4,5}	N/D	Sens ^{4,5,7}	N/D
F1174C/L/V	Res	Sens	Sens ⁶	Res ⁷	Sens ⁹
V1180L	Res	Res ⁴	N/D	Sens ⁴	N/D
L1196M	Res	Sens ³	Sens ⁶	Sens ⁷	Sens ⁹
L1198F	Sens ¹	Res ¹	Res ¹	Res ¹	Res ¹
G1202R	Res	Res ³	N/D	Res ⁷	Sens ⁹
S1206C/Y	Res	Sens ³	Res ⁶	Sens ⁷	Sens ⁹
F1245C	Res ⁸	N/D	N/D	Sens ⁸	N/D
G1269A/S	Res	Sens	N/D	Sens ⁷	Sens ⁹

REFERENCES

1. Shaw NEJM 2016
2. Toyokawa JTO 2015
3. Katayama STM 2012
4. Katayama CCR 2014
5. Ou Lung Cancer 2015
6. Ceccon MCR 2014
7. Friboulet Cancer Discov 2014
8. Kodityal Lung Cancer 2016
9. Zou Cancer Cell 2015
10. Bayliss Cel Mol Lif Sci 2015

Courtesy- Dr. Christine Lovly

二代、三代ALK抑制剂

二代ALK抑制剂

	Ceritinib ¹ N= 163	Alectinib ² N=138	Brigatinib ³ N = 110
Design/ Assessment	Phase I/II Investigator/BIRC	Phase 2 BIRC	Phase 2 Investigator
PS 2	12%	9%	8%
Brain Mets	60%	61%	67%
Previous Rx	56% (≥ 3 prior)	80% (≥ 2 prior)	74% (≥ 2 prior)
ORR	56% (49-64)	50% (41 – 59)	54% (43-65)
CNS Response	36%* N = 28	57% N = 35	67% N = 12
Median PFS	6.9 m (5.6 – 8.7)	8.9 (5.6-11.3)	12.9 (11.1- NR)

三代ALK抑制剂

	Lorlatinib ⁴ N=54
Design/ Assessment	Phase II Investigator
PS 2	
Brain Mets	72%
Previous Rx	
ORR	50%
CNS ORR	31 % N=32
mPFS	11.4 (3.4-16.6)

1.Kim,Lancet Oncol,2016. 2.Ou, JCO, 2016

3. Kim, ASCO 2016, #9007 4.Solomon BJ, 2016 ASCO#9009

ALK+ NSCLC续贯治疗选择

研究名称	几期研究	研究设计	治疗线数	PFS	ORR	Ref.
色瑞替尼	ASCEND-1	I	255例患者, 246ALK+: 163例接受过TKI治疗; 83例无TKI治疗患者	≥3线 (84%)	6.93m	56.4% Lancet Oncol, 2016
	ASCEND-2	II	140例经1-3线化疗的患者, 71.4%有脑转移	≥3线 (100%)	5.7m	38.6% J Clin Oncol, 2016
	ASCEND-5	III	Ceritinib vs化疗治疗crizotinib进展的患者	≥3线 (100%)	5.4m	49% Lancet Oncol 2017
艾乐替尼	NP28761研究	II	美国和加拿大87例患者, 克唑替尼进展后	≥3线 (83%)	8.1m	47.8% Lancet Oncol, 2016
	NP28763研究	II	16个国家的163例患者, 克唑替尼进展后	≥3线 (62%)	8.9m	49.2% J Clin Oncol 2016
	NP28761&NP28763合并分析	II	—	≥3线 (77%)	8.3m	51.3% J Thorac Oncol, 2017
	ALUR研究	III	先前经化疗治疗, 克唑替尼耐药后, alectinib vs 化疗	≥3线 (100%)	9.6m	39.1% 2017 ESMO



克唑替尼治疗进展后二代ALKi治疗PFS



序贯方案	N	OS (月)	发表文献
克唑替尼> 塞瑞替尼	73	49.9 (35.5-63.1)	Gainor, CCR 2015
克唑替尼> 塞瑞替尼 / 阿来替尼	76	89.6 (53.5-NR)	Duruiseaus, Oncotarget, 2017
克唑替尼> 塞瑞替尼	37	45 (32.3-57.7)	Kron, ESMO 2017
克唑替尼> TKI/化疗	40	86 (3-125+)	Li, JTO 2018

既往一线克唑替尼序贯方案的OS结果

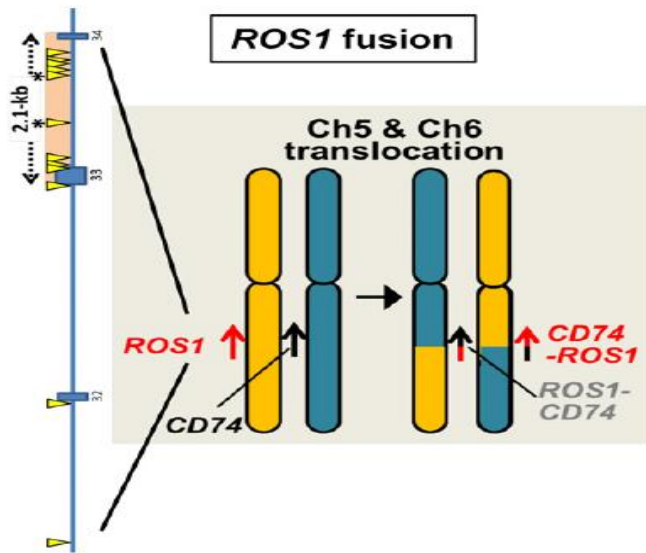
?未成熟

Median PFS (months)

1. Solomon, et al. N Eng J Med 2014; 2. Shaw, et al. Lancet 2017
3. Novello, et al. Ann Oncol 2018; 4. Huber, et al. ASCO 2018
5. Soria, et al. Lancet Oncol 2017; 6. Camidge, et al. ASCO 2018
7. Ferrara, et al. J Thorac. Oncol 2018

ROS1融合非小细胞肺癌

- ROS1融合基因在NSCLC中的发生率为1-2%
- 与ALK有高度结构同源性（49%激酶结构域，77%ATP结合位点）
- 临床特征与ALK相似：年轻，非吸烟，腺癌



2007

- 首次发现NSCLC患者和细胞株中存在ROS1融合

2008

- 发现ALK抑制剂TAE684和克唑替尼抑制ROS1融合NSCLC细胞株活性

2009

- 克唑替尼PROFILE 1001研究扩展了ROS1队列

2012

- 证实克唑替尼对ROS1融合NSCLC患者有抗肿瘤活性，将ROS1阳性定义为特定亚型

2014

- PROFILE 1001 ROS1队列研究结果发表

2016

- FDA批准克唑替尼治疗ROS1阳性NSCLC患者

2016

- 亚裔OO12-01研究结果在ASCO大会公布

PROFILE 1001 ROS1队列研究设计

以 FISH 或 RT-PCR 确诊的
ROS1融合基因阳性的晚期
NSCLC(n = 50)

入组时间：2010.10-2013.08

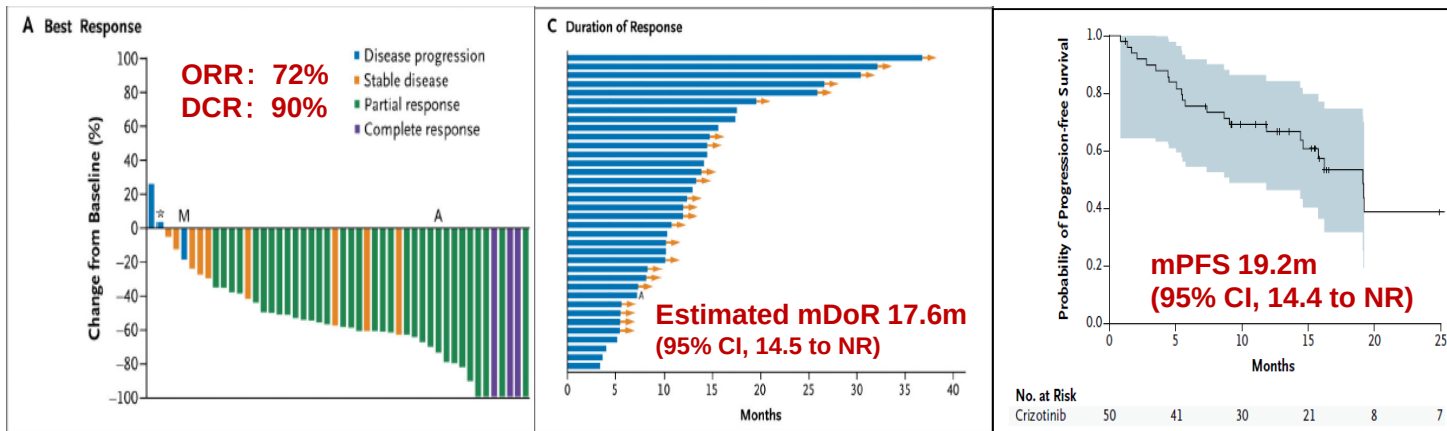
主要终点：肿瘤缓解率(ORR)

克唑替尼 250mg BID
连续口服

PD

退出/ 进展后继续使用
(由研究者决定)

疗效/ 安全性分析



OO-1201：克唑替尼治疗东亚人群^{ROS1}阳性NSCLC II期研究 (CTONG1309)

主要入组标准:

- RT-PCR检测的^{ROS1}阳性^a
- ALK阴性^b
- 局部晚期或转移性NSCLC
- ≤3线化疗
- ECOG PS 0 或1
- 可测量病灶
- 稳定的脑转移

N=127

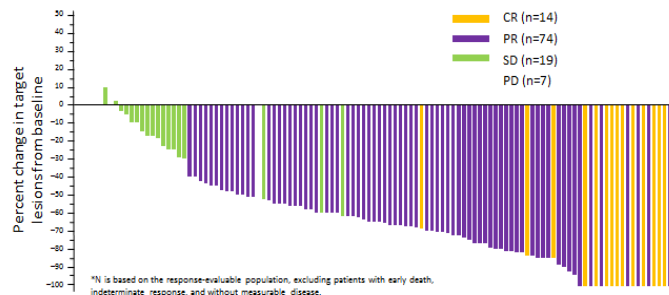
克唑替尼
250 mg BID PO,
持续给药

研究终点

- 主要研究终点
 - ORR (RECIST 1.1, by IRR)
- 次要研究终点
 - Duration of response
 - Time to response
 - Disease control rate
 - PFS
 - OS
 - Safety
 - Patient-reported outcomes (EORTC QLQ-C30)

ORR, % (95%CI)	69.3 (60.5, 77.2)
CR	11.0
PR	58.3
DOR, % (95%CI)	
8周	88.2 (81.3, 93.2)
16周	80.3 (72.3, 86.8)
mPFS, ^a 月 (95%CI)	13.4 (10.3, NR)
OS率, ^b % (95%CI)	
6月	92.0 (85.7, 95.6)
12月	84.4 (75.9, 90.2)
中位首次缓解时间, 月 (范围)	1.9 (1.6–7.5)

靶病灶最佳缓解*(IRR评审)



^a69 patients (54.3%) were still in follow-up for PFS; ^bNot assessed by IRR. CI, confidence interval; IRR, independent radiology review

MET原癌基因激活方式

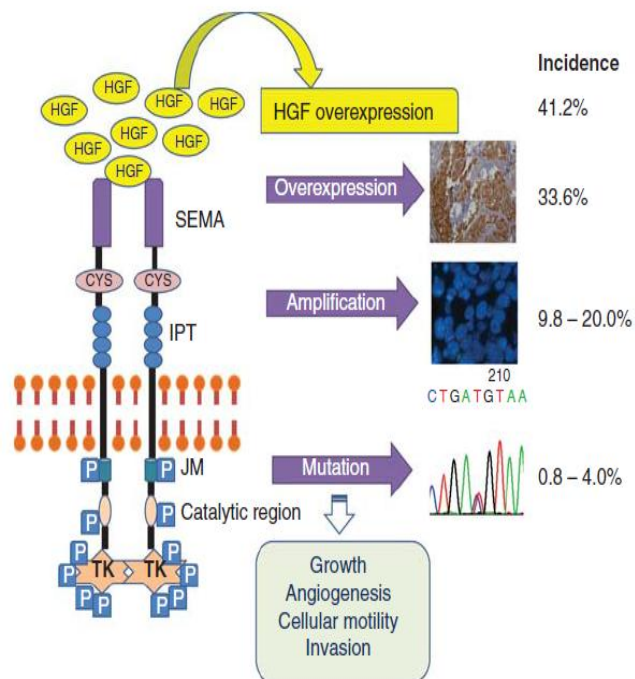
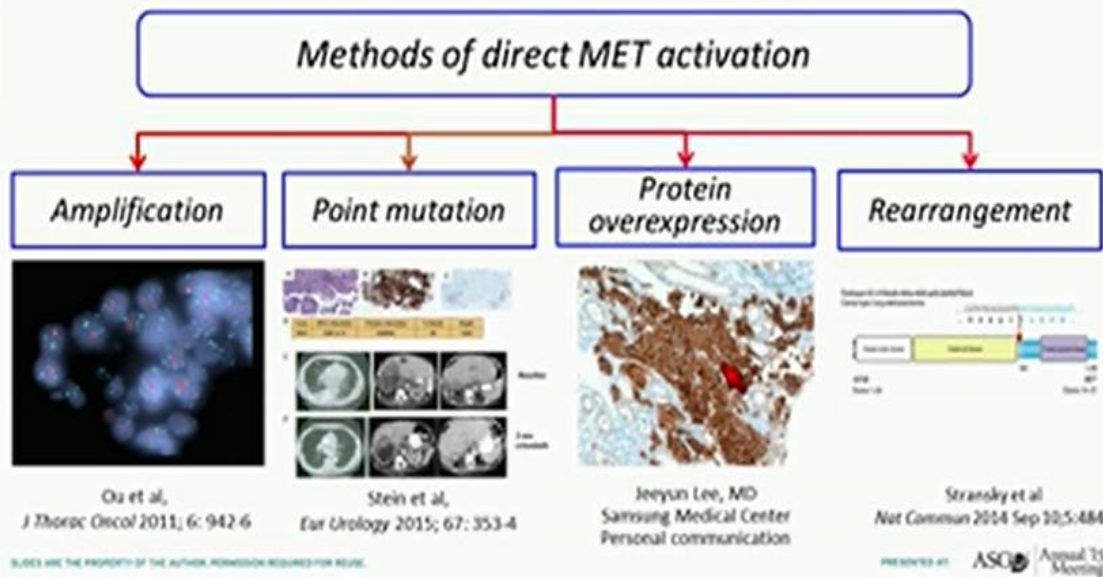


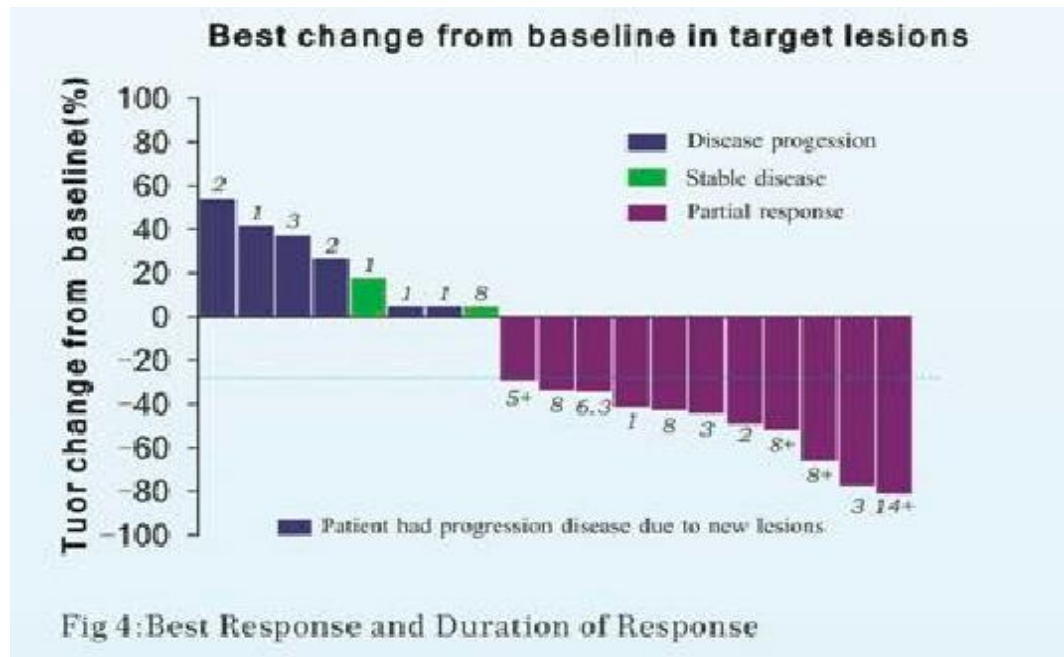
Figure 1. Abnormalities in mesenchymal-epithelial transition signaling in NSCLC.

HGF: Hepatocyte growth factor; IPT: Immunoglobulins, plexins, transcription factors; JM: Juxtamembrane; TK: Tyrosine kinase.

Methods of direct MET oncogene activation

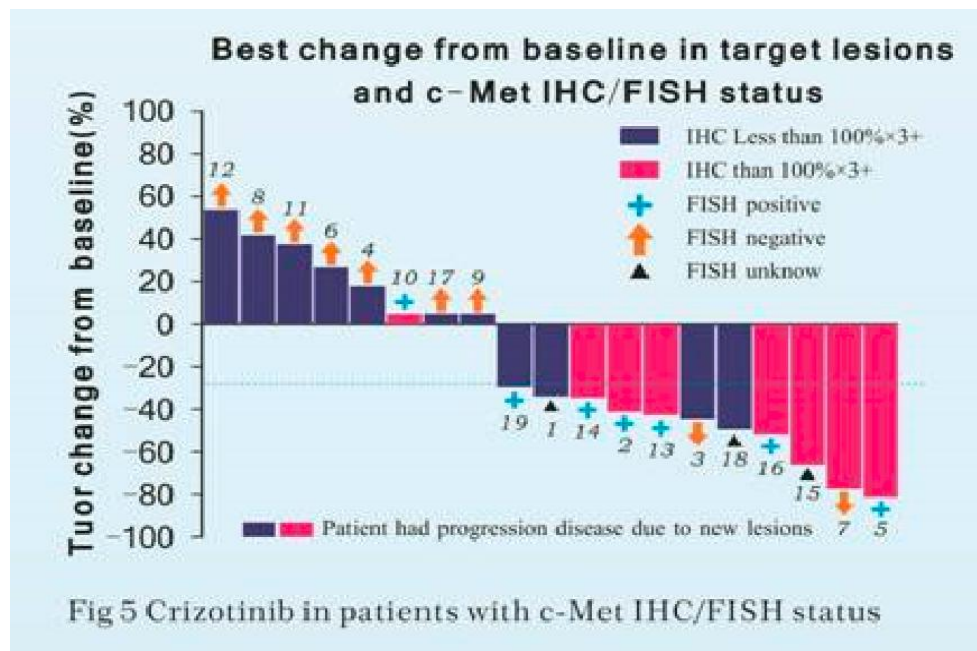


克唑替尼治疗原发性c-Met过表达的NSCLC



24例c-Met IHC过表达患者接受克唑替尼治疗，11例患者部分缓解（PR），ORR为46%，2例病情稳定，6例进展

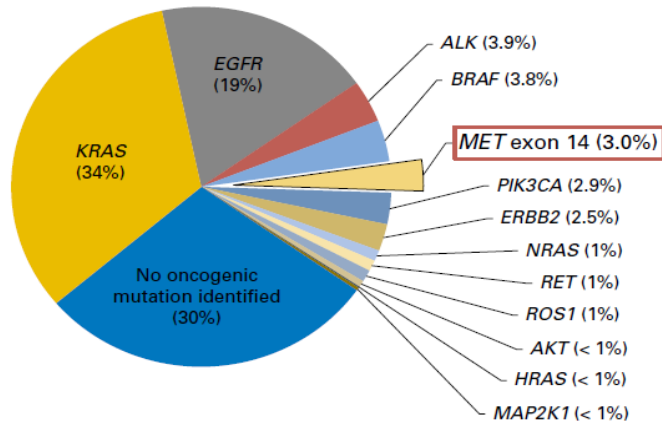
靶病灶的治疗反应与c-MET IHC/FISH状态



缓解的11例患者IHC c-Met都为高表达，其中有8例FISH检测为阳性。提示c-Met过表达可作为NSCLC c-Met de novo扩增的标志物

MET14外显子剪接突变率

欧美患者

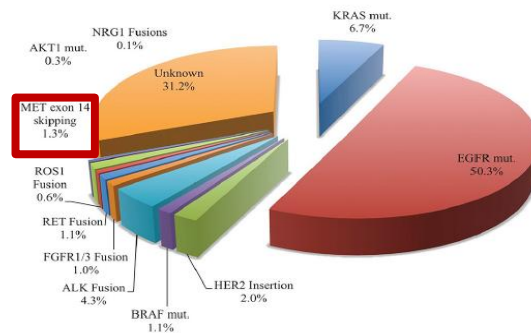


Non-squamous NSCLC
(n=933)

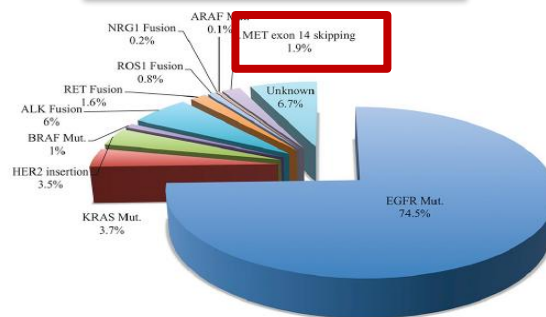
中国患者MET14外显子
突变率低于欧美人群

中国患者

Non-small cell lung cancer (n=1770)



Never smoking lung adenocarcinoma (n=904)



Met抑制剂对Met14外显子剪接突变NSCLC有效



HHS Public Access

Author manuscript

Cancer Discov. Author manuscript; available in PMC 2016 February 01.

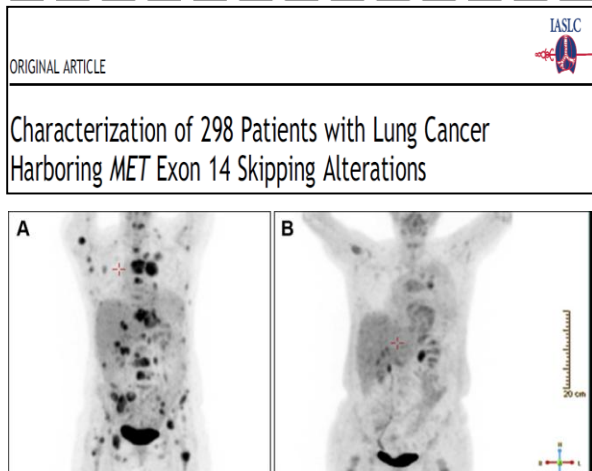
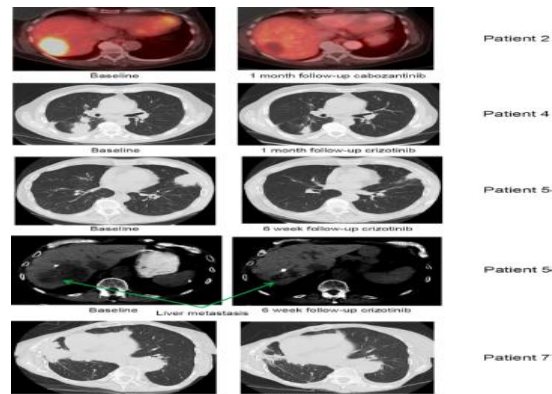
Published in final edited form as:

Cancer Discov. 2015 August ; 5(8): 842–849. doi:10.1158/2159-8290.CD-14-1467.

Response to MET inhibitors in patients with stage IV lung adenocarcinomas harboring MET mutations causing exon 14 skipping

Paul K. Paik^{1,3,*}, Alexander Drilon^{1,3}, Pang-Dian Fan², Helena Yu^{1,3}, Natasha Rekhtman², Michelle S. Ginsberg³, Laetitia Borsu², Nikolaus Schultz^{4,5}, Michael F. Berger^{2,3,4}, Charles M. Rudin^{1,3,7}, and Marc Ladanyi^{2,4,7}

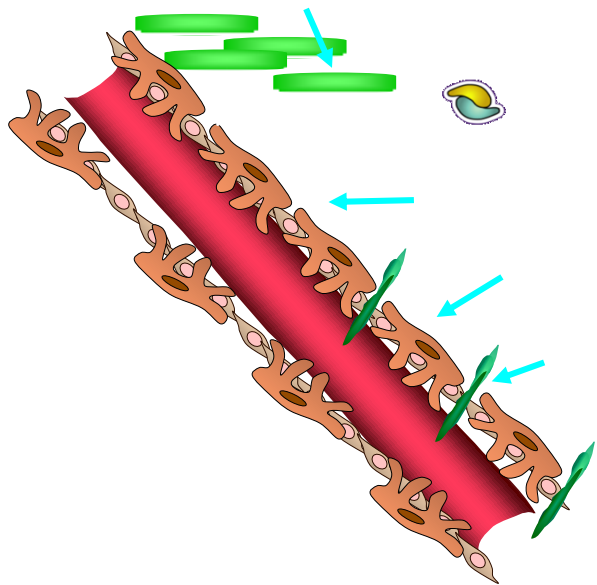
- 4例接受Met抑制剂(Crizotinib或Cabozantinib)
- 结果: 1例CR, 3例PR



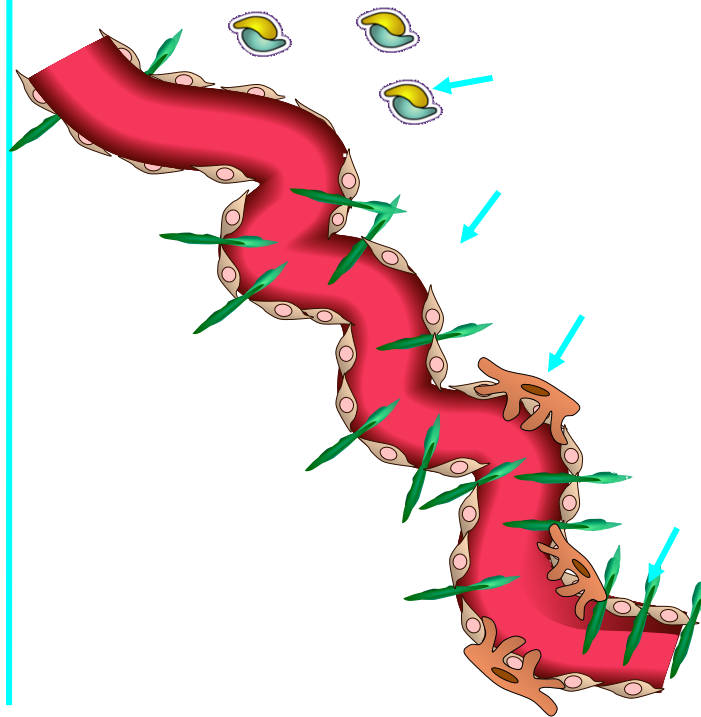
Patient case	Histology	METex14 alteration	MET amp	MDM2 amp	CDK4 amp	Biopsy timing	Crizotinib response*
1	AdenoCA	3028+1_3028+1delG D1010Y	Yes	No	Yes	Post-crizotinib	PR, 24 months
2	AdenoCA	3028+1delG	No	No	No	Pre-crizotinib	PR, 7 months, ongoing
3	AdenoCA	3028+1delG D1010H	Yes	Yes	No	Pre-crizotinib	CR, 7 months, ongoing
4	AdenoCA	2888-16_2888-3del14	No	N	No	Pre-crizotinib	SD, 4 months, ongoing
5	AdenoCA	2888-16_2888-3del14 2888-11_2904del28	Yes	Yes	No	Pre-crizotinib	PR, 10 months, ongoing
6	SqCC	2888-16_2888-13delTTCT	No	No	No	Pre-crizotinib	PR
7	AdenoCA	3028 + 1G>A	No	No	No	Pre-crizotinib	CR, 3 months, ongoing
8	AdenoCA		No	No	No	Pre-crizotinib	Unresectable to resectable and NED after resection

*investigator reported

正常血管

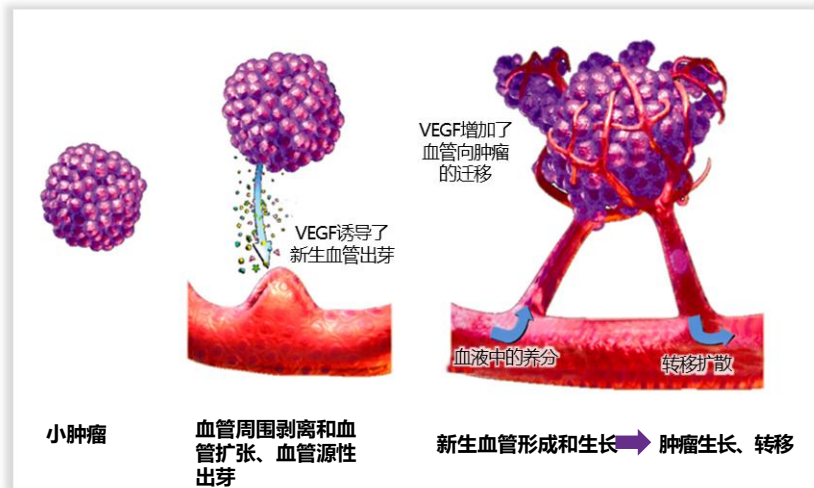


肿瘤血管

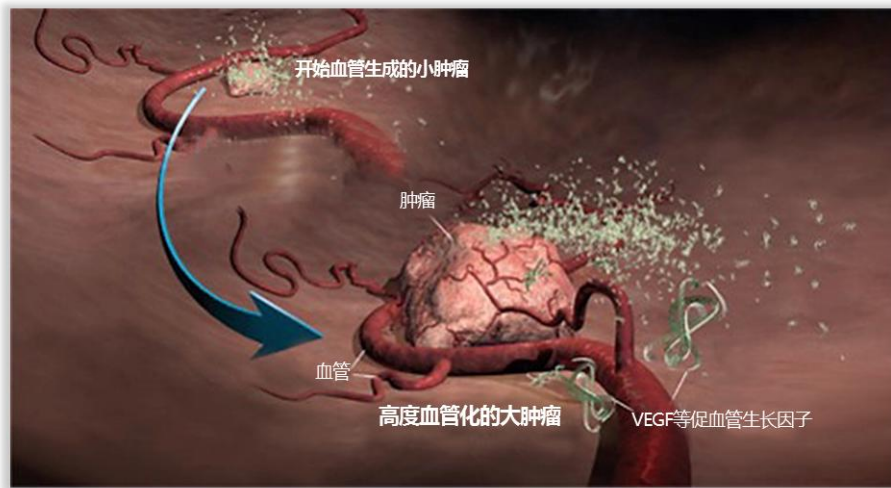


VEGF所致的肿瘤新生血管生成是肿瘤生长、转移的关键驱动因素

VEGF诱导的血管生成促进肿瘤生长



VEGF在肿瘤生长、转移的全过程中均发挥着重要作用

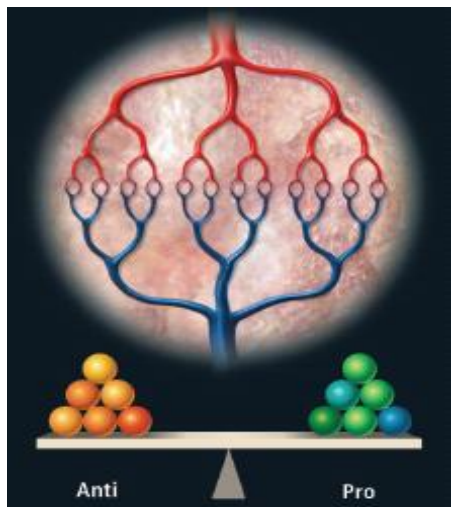


肿瘤的发生、进展和转移过程的开始被称为“血管生成开关”，肿瘤通过这一“开关”的开启获得生长和扩散至其原发灶以外部位的能力，且该“开关”可被缺氧、低血糖、机械性应激和炎症反应而激活

抗血管治疗促使肿瘤血管结构和功能正常化可抑制肿瘤发展、提高化疗疗效

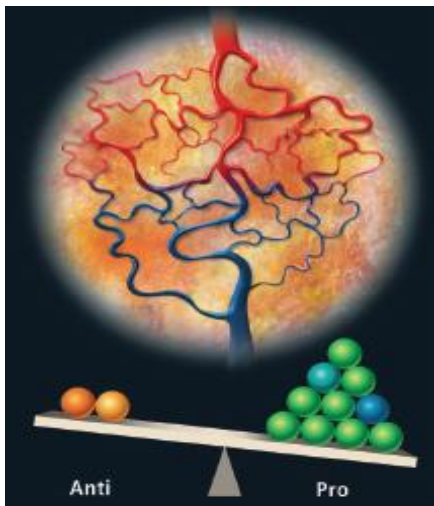
正常血管

促血管生成和抗血管生成信号通路的平衡致使生成规则的血管网络，大血管规则的逐级分流至小血管



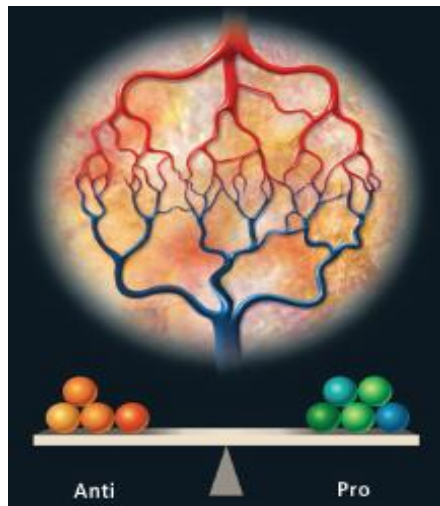
异常肿瘤血管

过量的促血管生成因子，主要是VEGF，导致血管过度生长，排列杂乱无章，血管直径增大，生成许多无功能的微血管

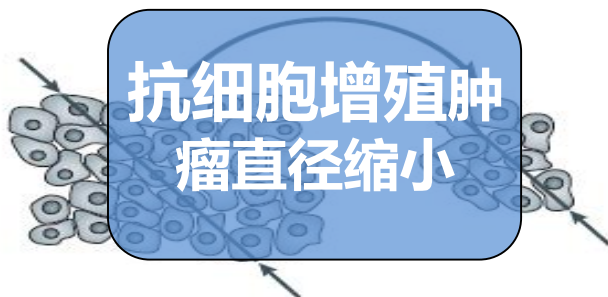
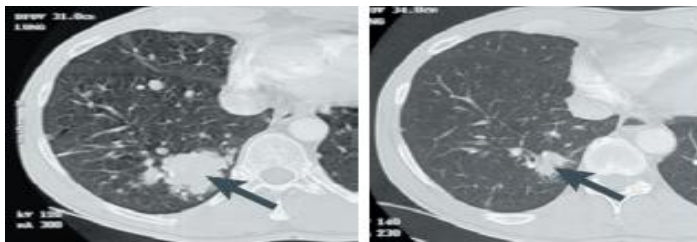


血管正常化

抑制VEGF等促血管生成信号可抑制未成熟血管，并使其余血管的排列、尺寸和功能正常化

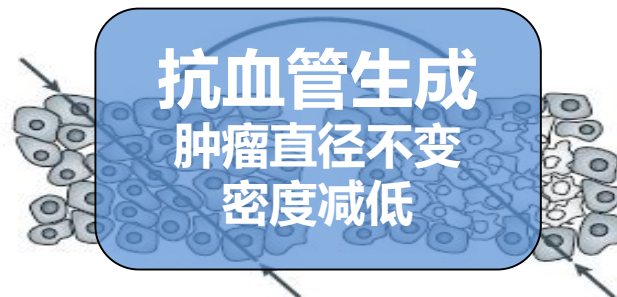
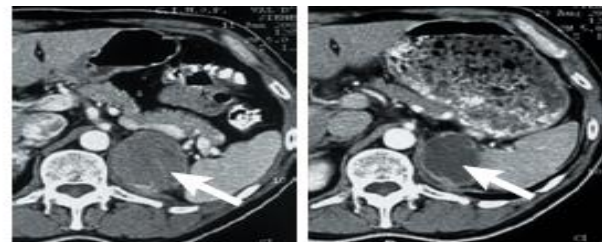


抗血管生成药物与抑制肿瘤细胞药物机制对比



Tumour shrinkage

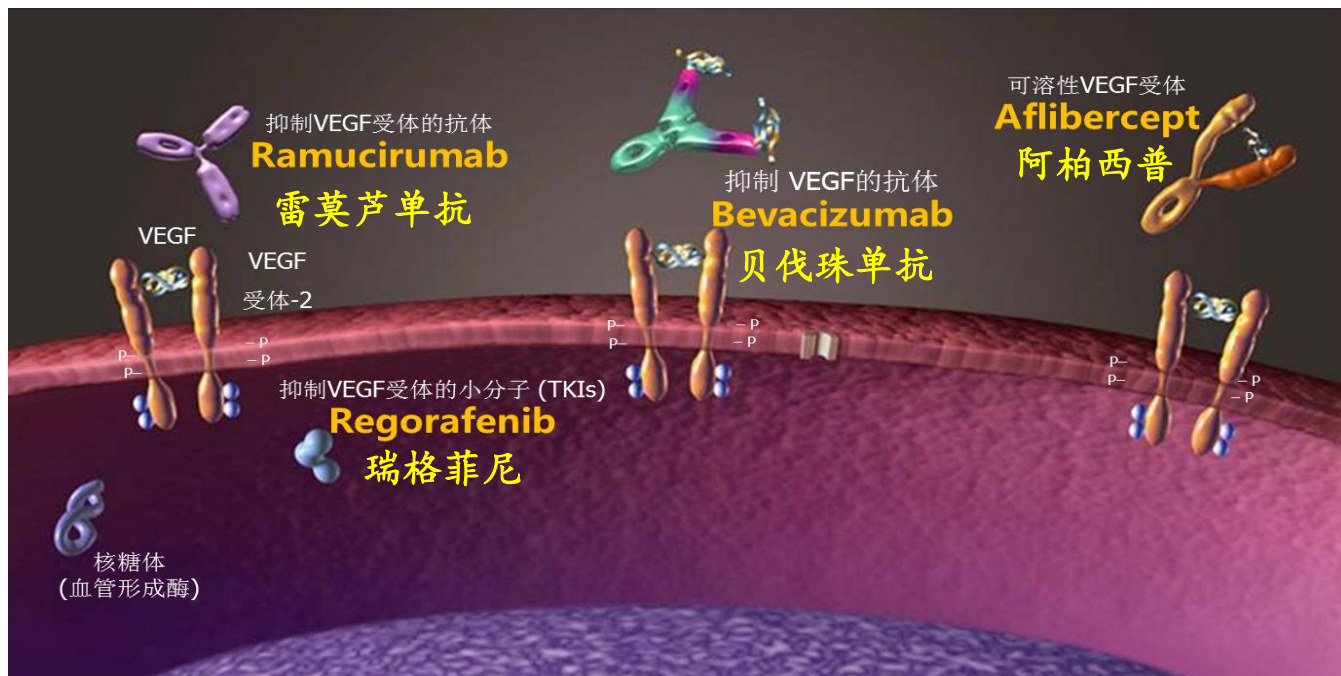
- More than 33% changes in tumour size qualifying for partial response according to RECIST criteria



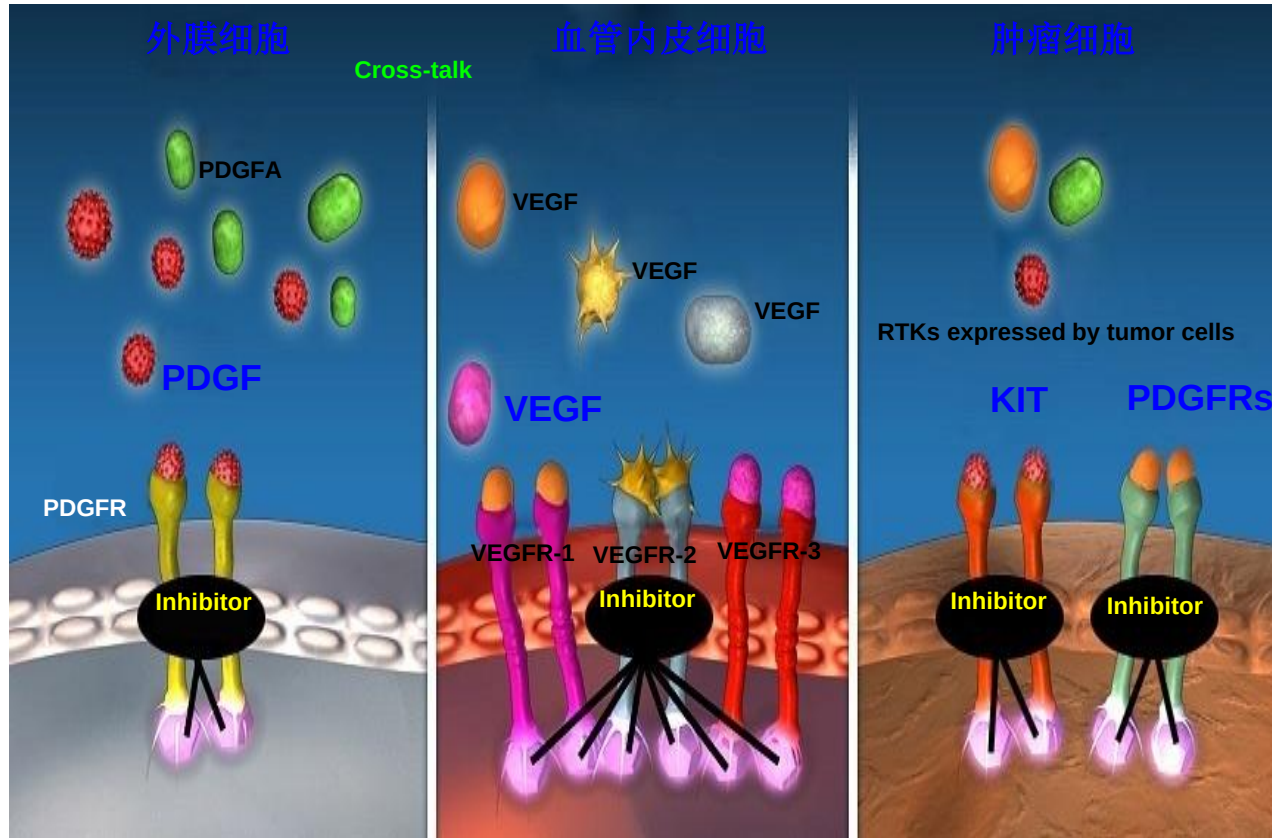
Tumour necrosis

- No change in tumour size
- Tumour cavitations
- Reduced central tumour density
- Decreased central tumour blood flow

不同的肿瘤血管生成阻断途径及相应药物

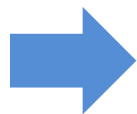


多靶点的靶向药物治疗



Sunitinib
Sorafenib
安罗替尼
阿帕替尼

目录



1

化学治疗药物

2

靶向治疗药物

3

免疫治疗药物

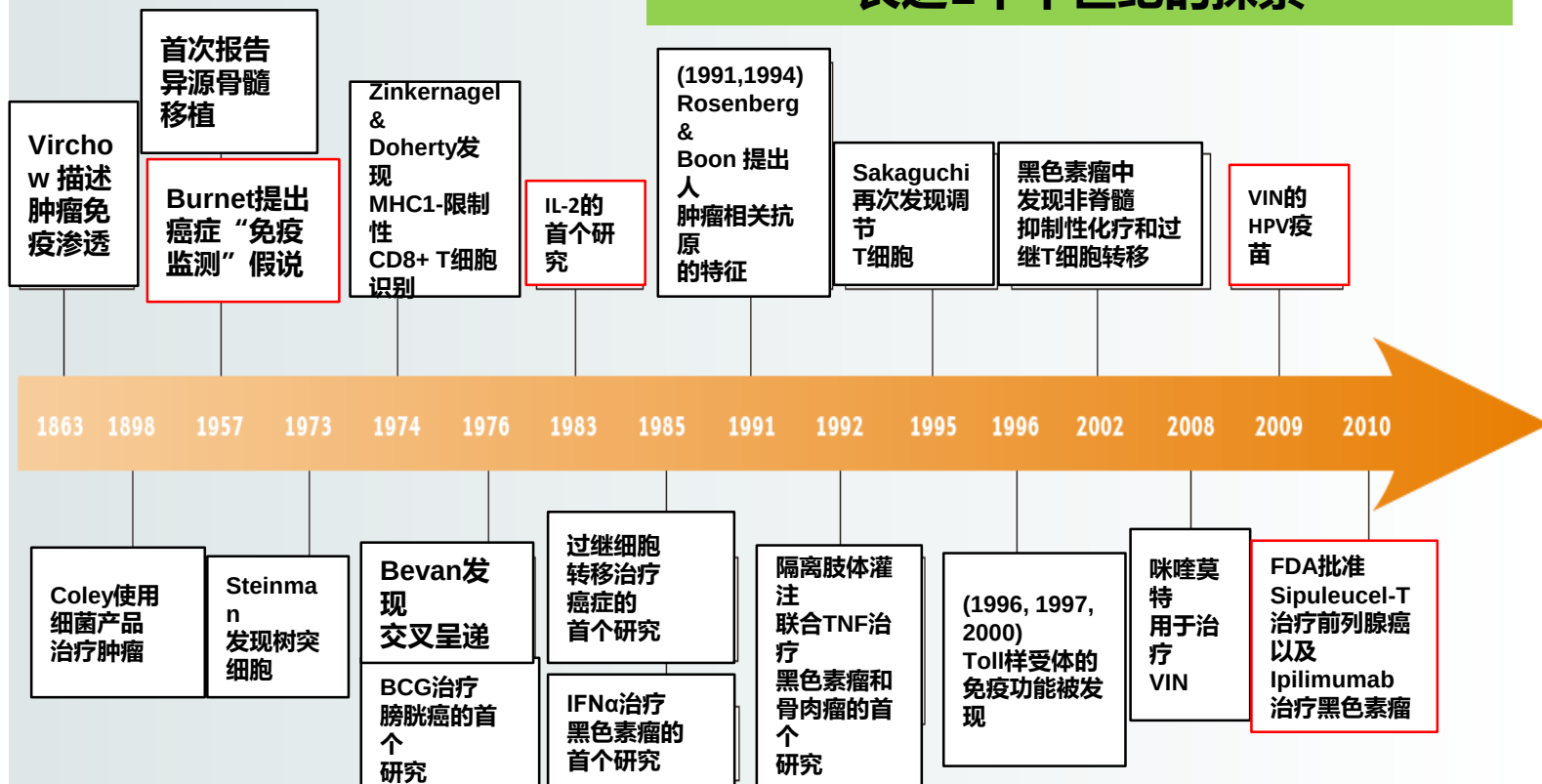
4

辅助治疗药物

时间表：癌症免疫治疗史

Timeline | The history of cancer immunotherapy

长达1个半世纪的探索

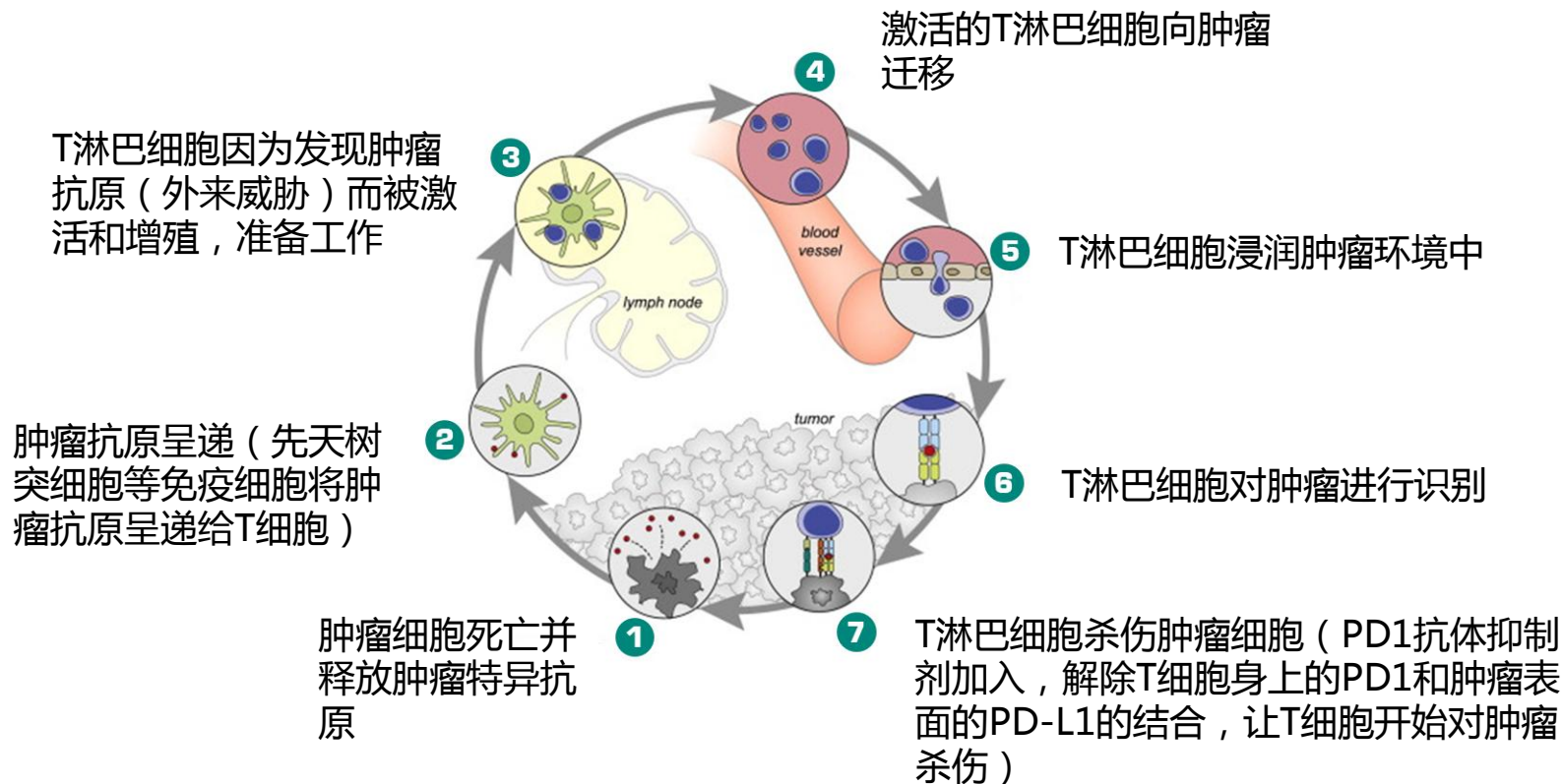


图中显示了重要的基础免疫学发现和关键临床研究。BCG=卡介苗；IFN=干扰素；IL-2=白介素2；MHC=主要组织相容性复合体；TNF=肿瘤坏死因子；VIN=外阴上皮内瘤变。

Ir

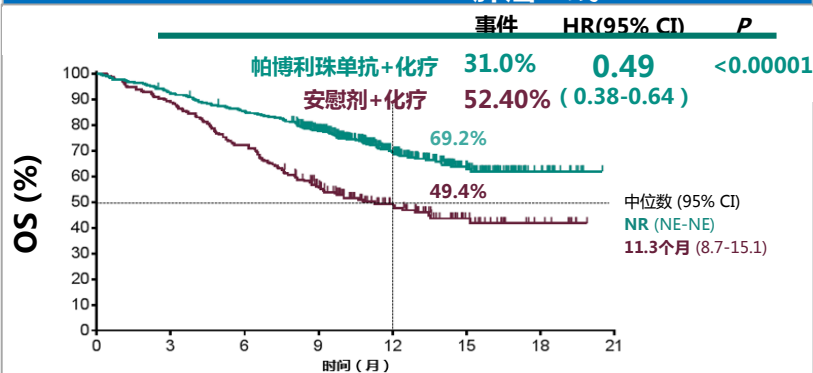
MHC, major histocompatibility complex; TNF, tumour necrosis factor; VIN, vulvar intraepithelial neoplasia.

免疫系统消灭肿瘤细胞的过程，类似于特异性免疫

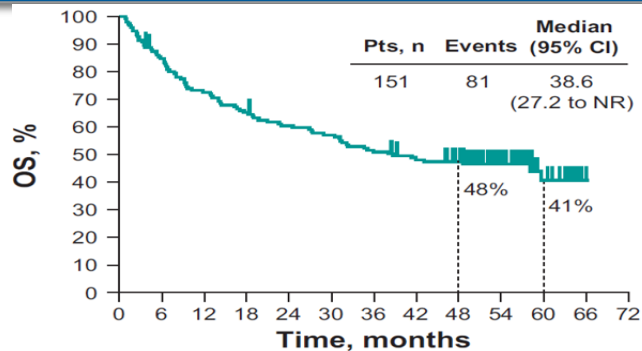


PD-1为代表的肿瘤免疫疗法在多瘤种显示出生存获益

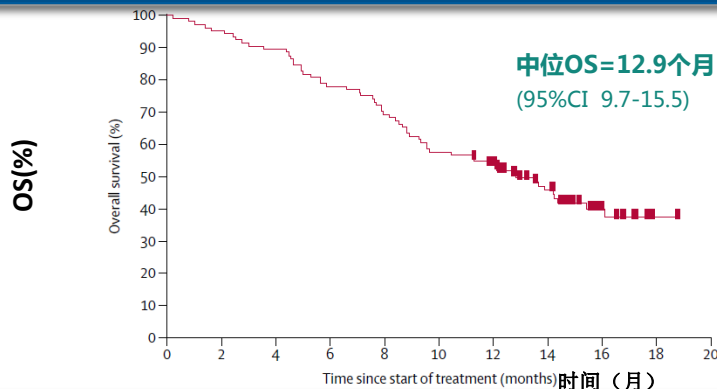
KEYNOTE-189：肺癌一线



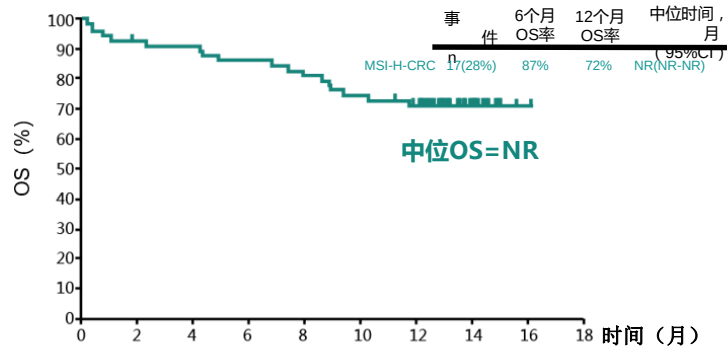
KEYNOTE-001：恶黑一线



KEYNOTE-224：肝癌二线



KEYNOTE-164：MSI-H



“明星” 靶标PD-1/PD-L1

2012



2014



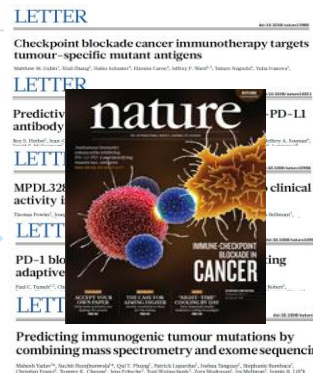
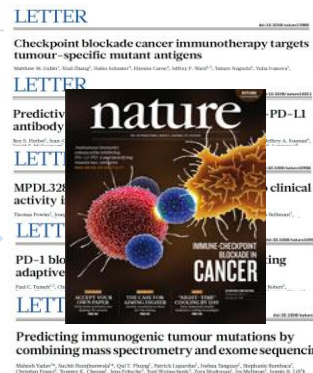
2013值得关注领域

2013



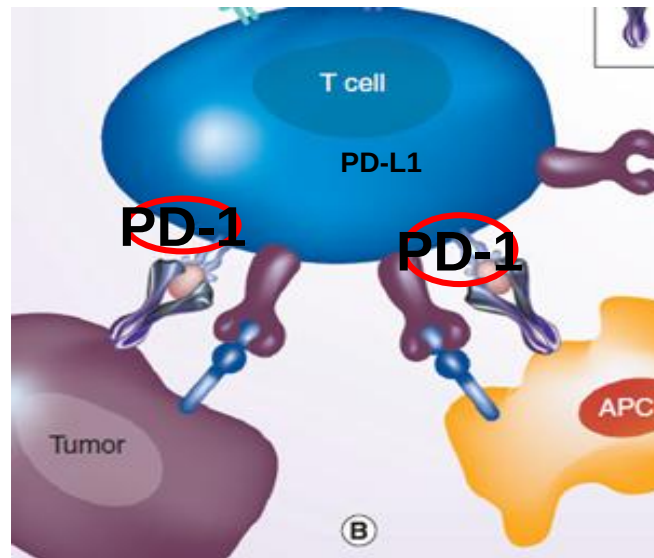
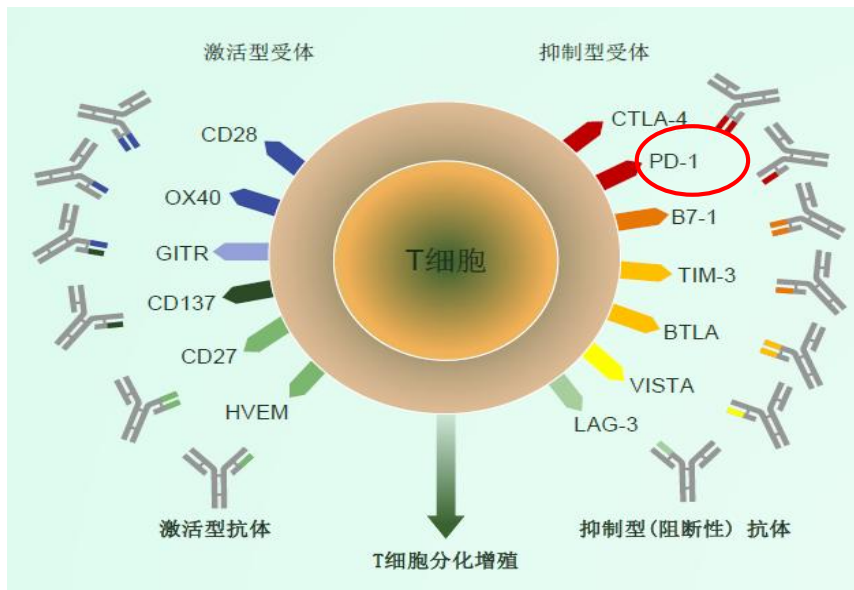
2014年科学突破

2015



PD-1/PD-L1

Programmed death-1,程序性死亡分子-1,为T细胞负性调控因子之一, 与其配体PD-L1(程序性死亡因子配体-1, 又称B7-H1)结合后诱导T细胞凋亡, 抑制T细胞活化和增殖



卡特总统使用帕博利珠单抗后肿瘤获得完全缓解

New immunotherapy drug behind Jimmy Carter's cancer cure

Former president given pembrolizumab, one of the most promising new drugs in the treatment of cancer



HEALTH

'I want what Jimmy Carter had': Patients clamor for the president's cancer drug

By IKE SWETLITZ @ikeswetlitz / DECEMBER 18, 2016

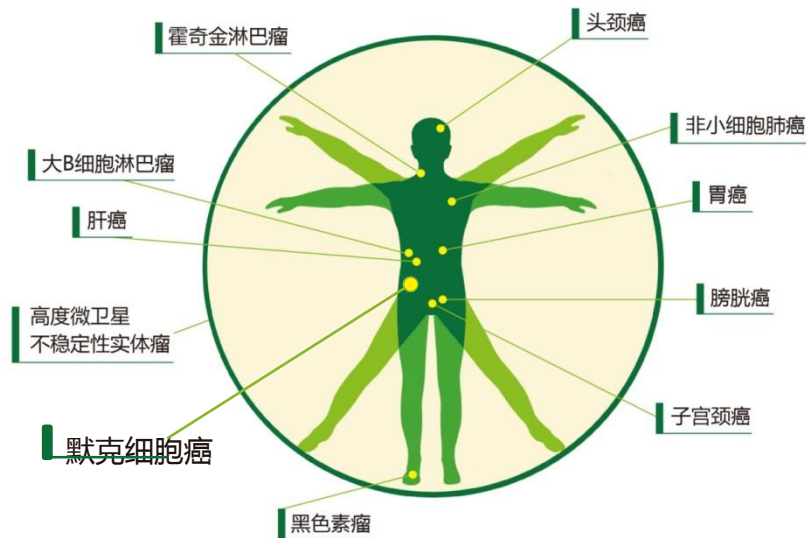


Demand for the cancer drug Keytruda has soared thanks to Jimmy Carter.
MARK HUMPHREY/AP

2015年8月，美国第39届总统吉米·卡特宣布罹患黑色素瘤，并进入PD-1抑制剂帕博利珠单抗的临床研究名单。同年12月，卡特总统宣布其肿瘤已“完全消失”

FDA加速审批PD-1上市, 全球已获批超过15个适应症

以帕博利珠单抗为例, 全球已获批 15 个适应症, 超过 10 个瘤种, 在美国获批时间远远短于同类药物

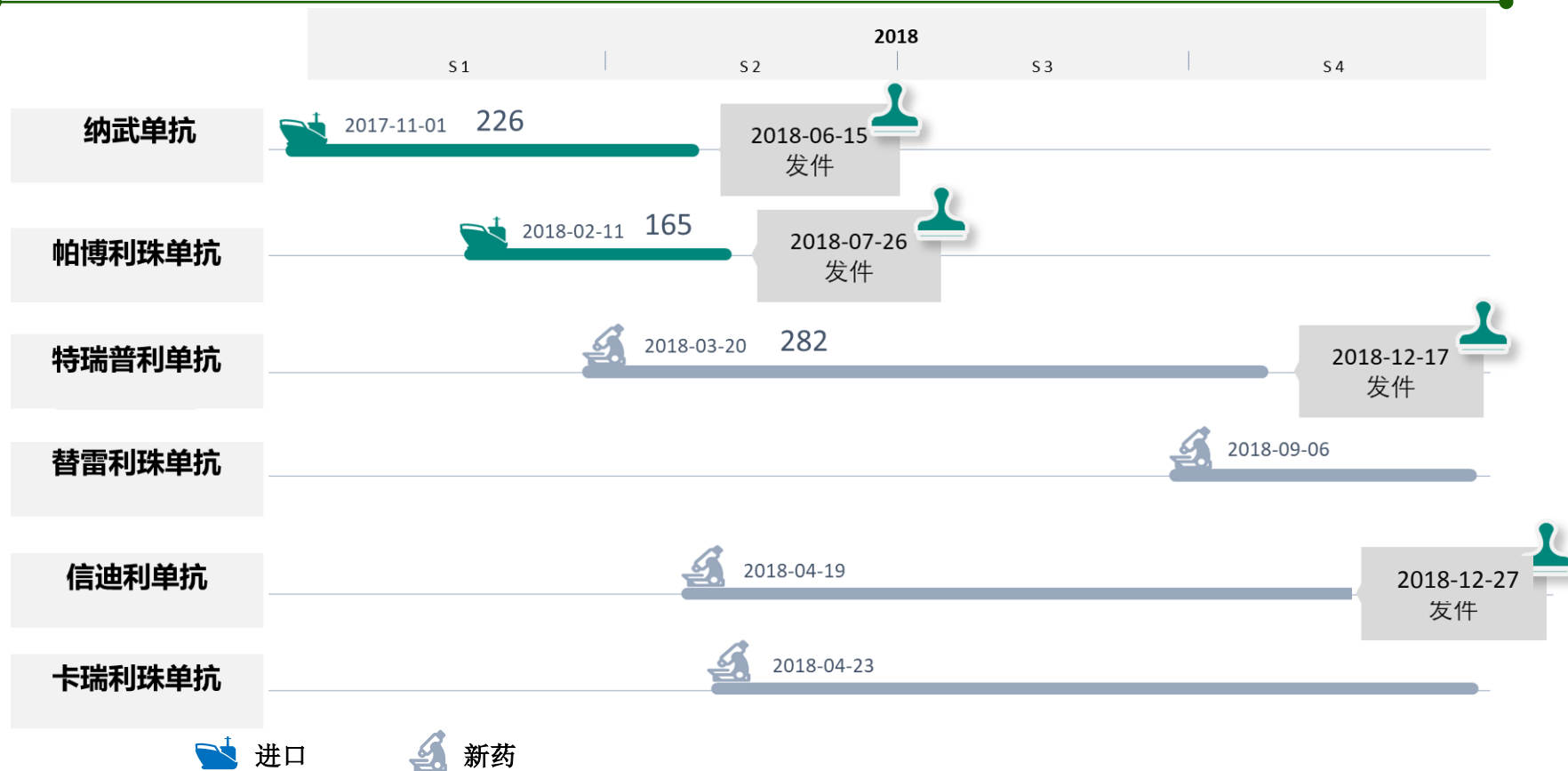


Source: www.Keytruda.com

已获批免疫治疗药物及适应症

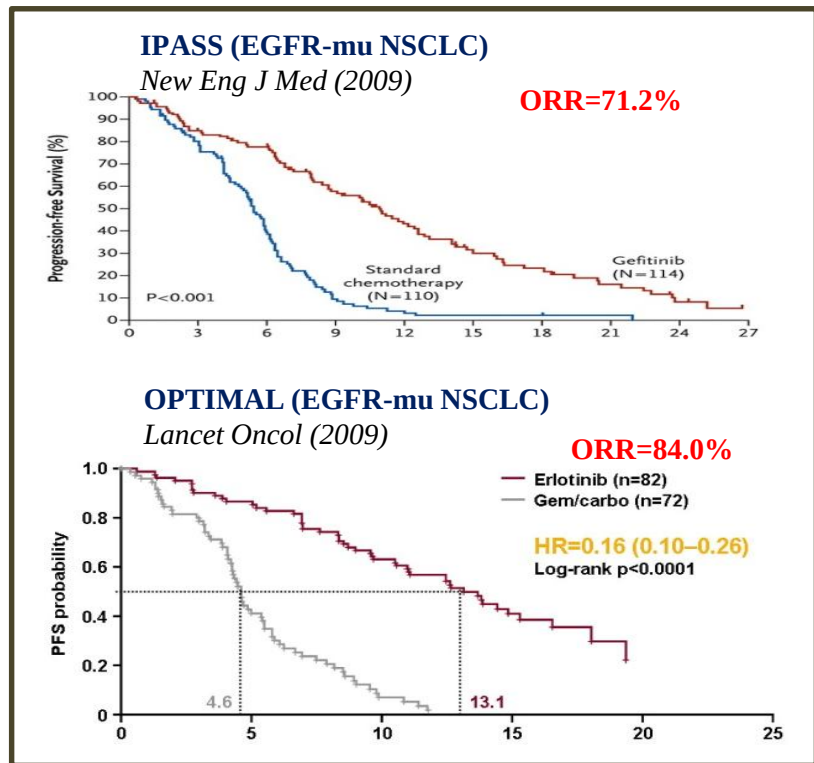
Drug	Indications	EMA/FDA approval
Ipilimumab	Metastatic melanoma	EMA + FDA
	Adjuvant therapy stage III melanoma	FDA
Nivolumab	Metastatic melanoma	EMA + FDA
	2 nd line metastatic NSCLC	EMA + FDA
	2 nd line metastatic RCC	EMA + FDA
	Classical Hodgkin's disease ^a	EMA + FDA
	Recurrent or metastatic SCCHN ^b	EMA + FDA
	Locally advanced or metastatic UCC ^c	EMA + FDA
Pembrolizumab	Metastatic melanoma	EMA + FDA
	2 nd line metastatic NSCLC (PD-L1 $\geq 1\%$)	EMA + FDA
	1 st line metastatic NSCLC (PD-L1 $\geq 50\%$)	EMA + FDA
	1 st line metastatic NSCLC in combination with pemetrexed + carboplatin	FDA
	Classical Hodgkin's disease	EMA ^a + FDA ^d
	Locally advanced or metastatic UCC ^c	FDA
	MSI-H or MMR deficient metastatic malignancies ^e	FDA
Atezolizumab	Locally advanced or metastatic UCC ^c	FDA
	2 nd line metastatic NSCLC	FDA
Avelumab	Locally advanced or metastatic UCC ^c	FDA
	Metastatic Merkel cell carcinoma	FDA
Durvalumab	Locally advanced or metastatic UCC ^c	FDA
Ipilimumab + nivolumab	Metastatic melanoma	EMA + FDA

PD1/PDL1申报上市品种

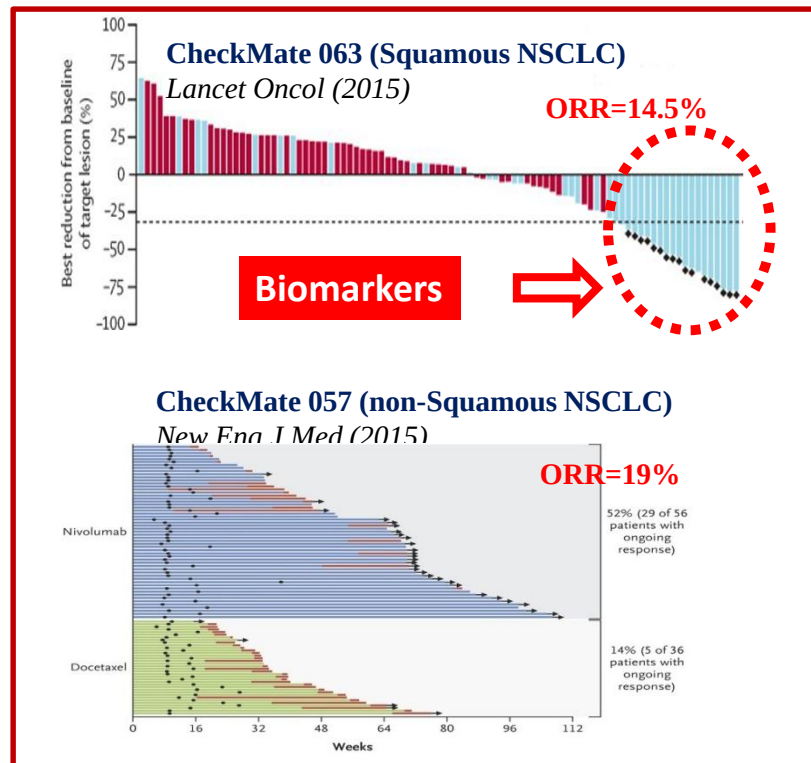


未选择患者，接受免疫治疗的疗效有限

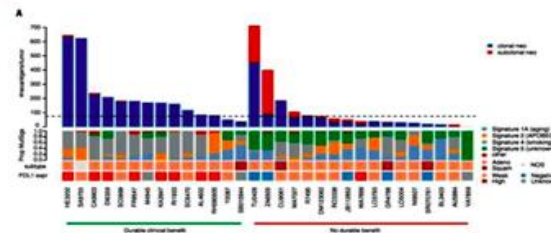
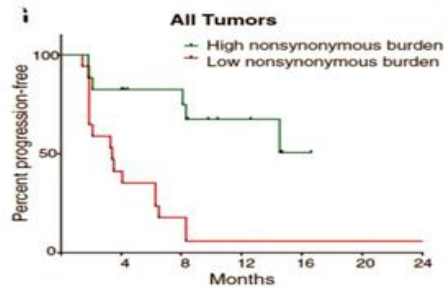
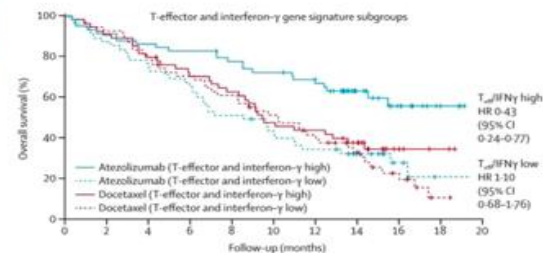
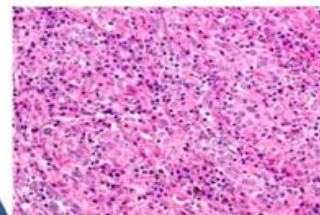
Selected Patients



Unselected Patients

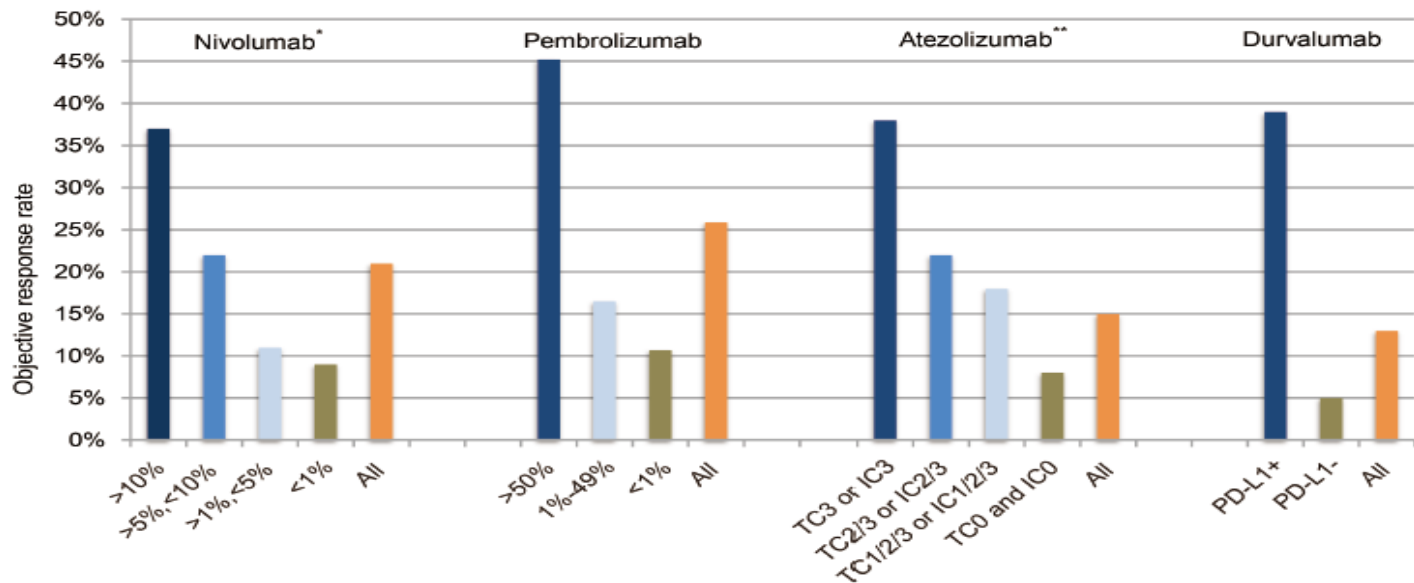


PD-L1表达、突变负荷相关指标、局部免疫反应的标志物



Rizvi, Science 2015; Fehrenbacher, Lancet 2016; McGranahan, Science 2016; Kerr, ASCO 2016

PD-L1表达情况与NSCLC临床获益相关



Antibody
Scoring

28-8 (Dako)
Tumor cells

22c3 (Dako)
Tumor cells

SP142 (Ventana)
Tumor and immune cells

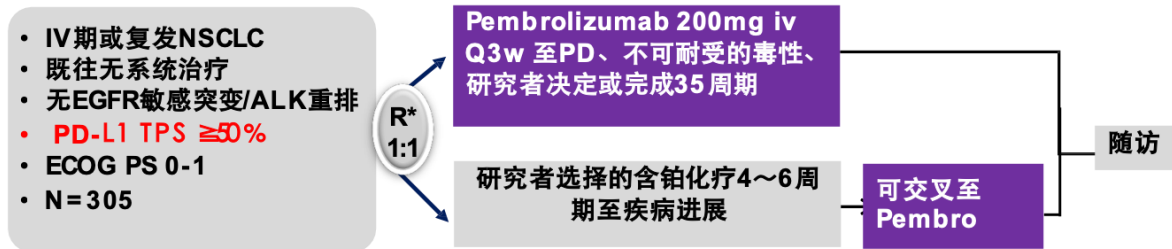
SP263 (Ventana)
Tumor cells

* Nonsquamous NSCLC

** TC: tumor cells, IC: immune cells

Keynote-024 : Pembro一线单药治疗PDL1高表达晚期N SCLC

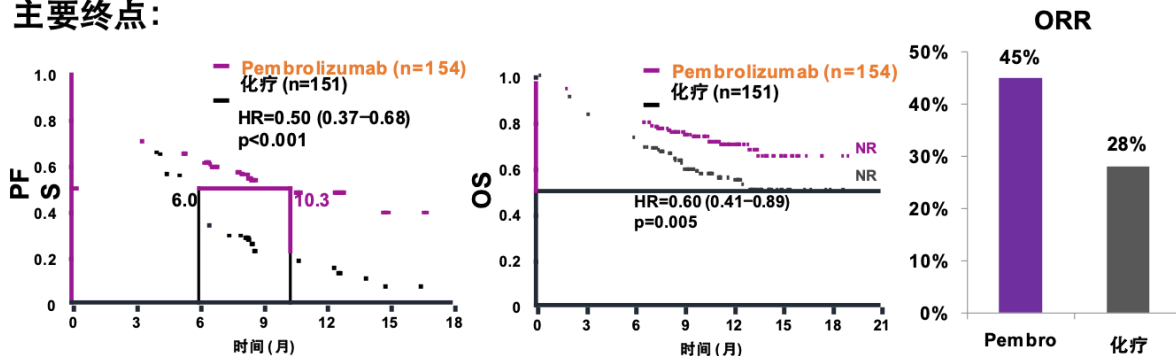
• 研究设计:



*分层因素：PS(0 vs 1)、区域 (东亚 vs 非 - 非东亚)、组织类型 (鳞癌 vs 非鳞癌)

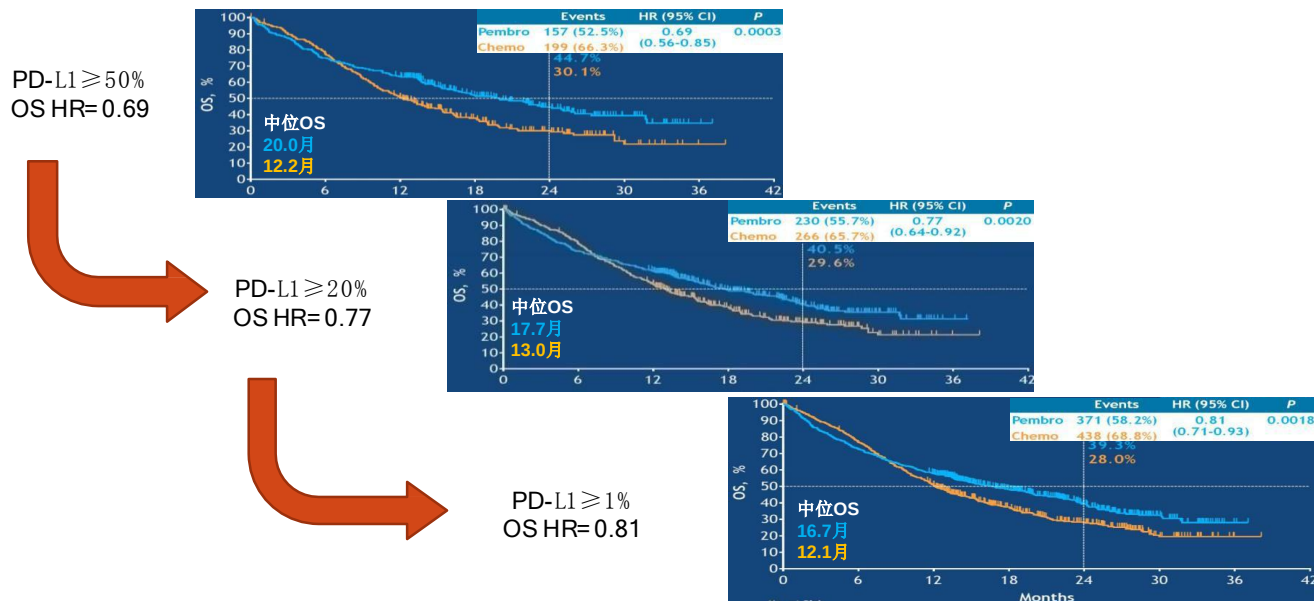
主要终点：PFS 次要终点：OS、ORR

• 主要终点:



Keynote-042主要终点：各PD-L1 TPS 人群的OS

扩大到PD-L1阳性人群后，Pembro单药治疗获益减少。



Presented By Robert Jotte at 2018 ASCO Annual Meeting

2015年: SCIENCE首次报道TMB与PD-1抑制剂疗效相关

TMB (tumor mutation burden)

High vs Low:

ORR: 63% vs 0%

PFS: 14.5m vs 3.7m

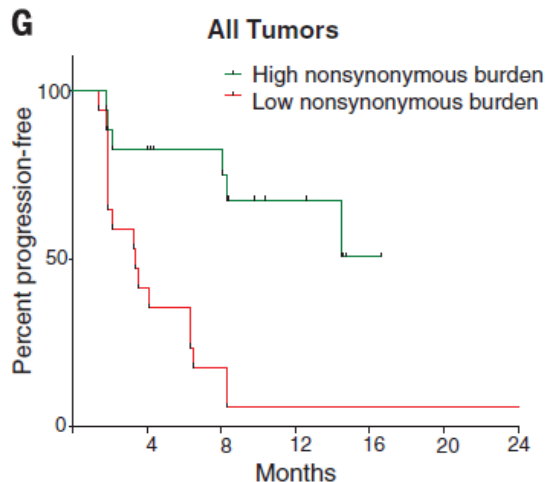
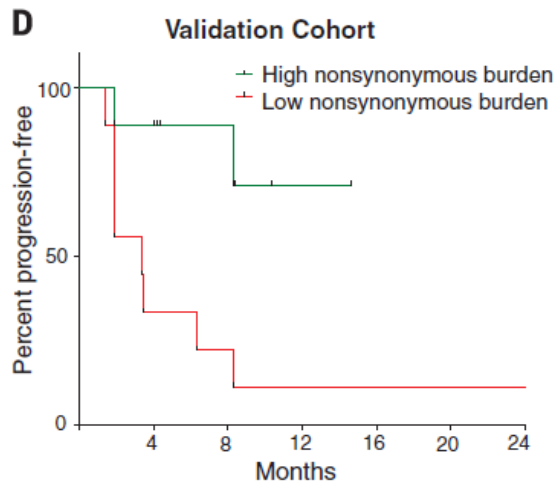
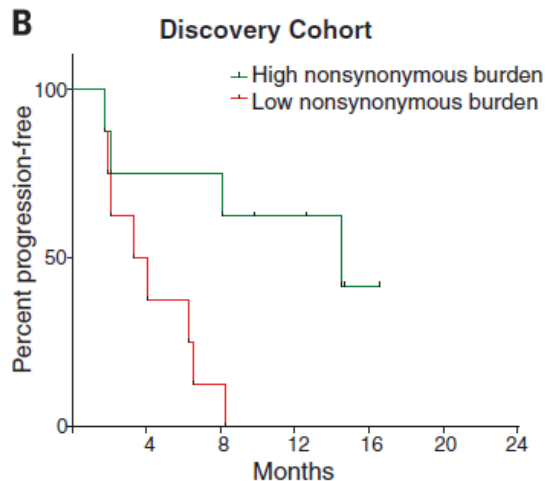


Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer

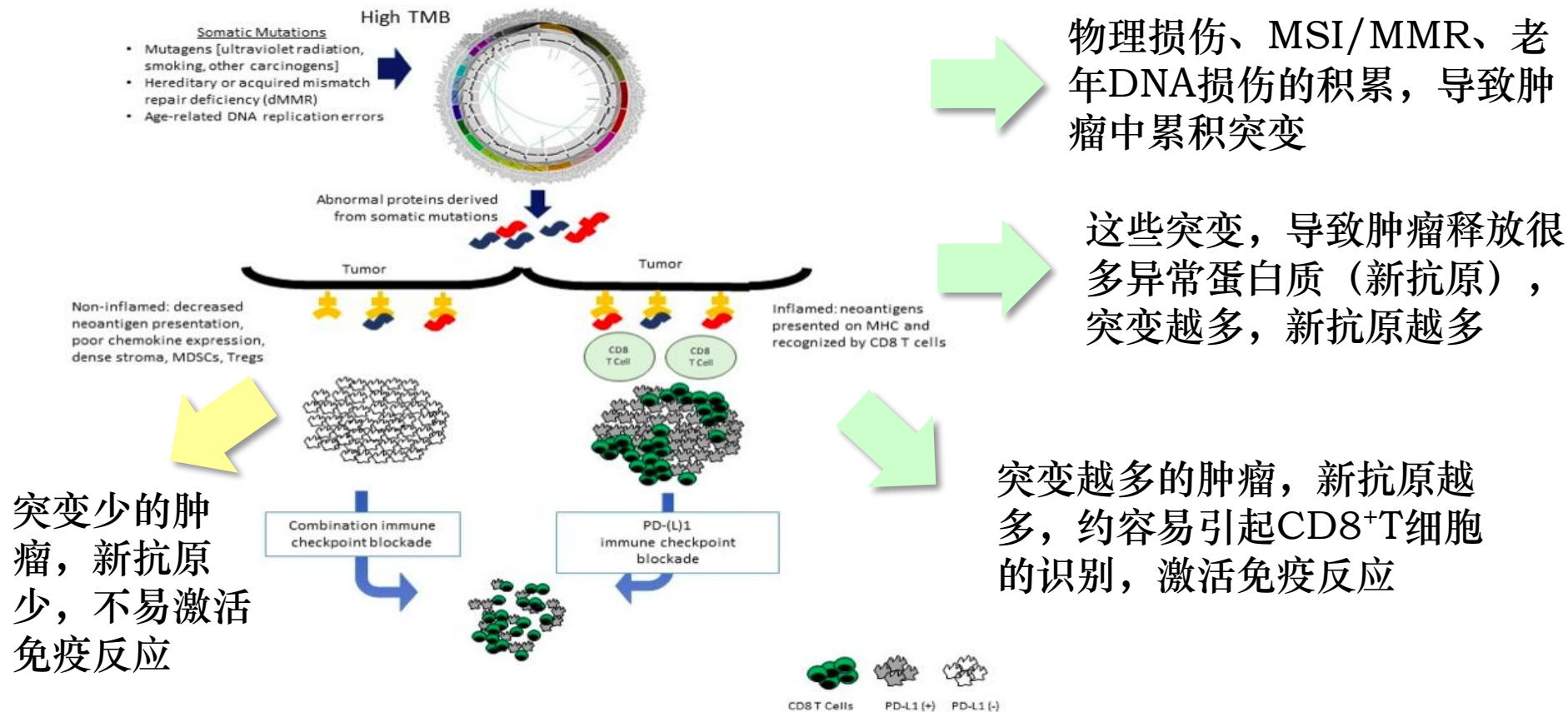
Naiyer A. Rizvi et al.

Science 348, 124 (2015);

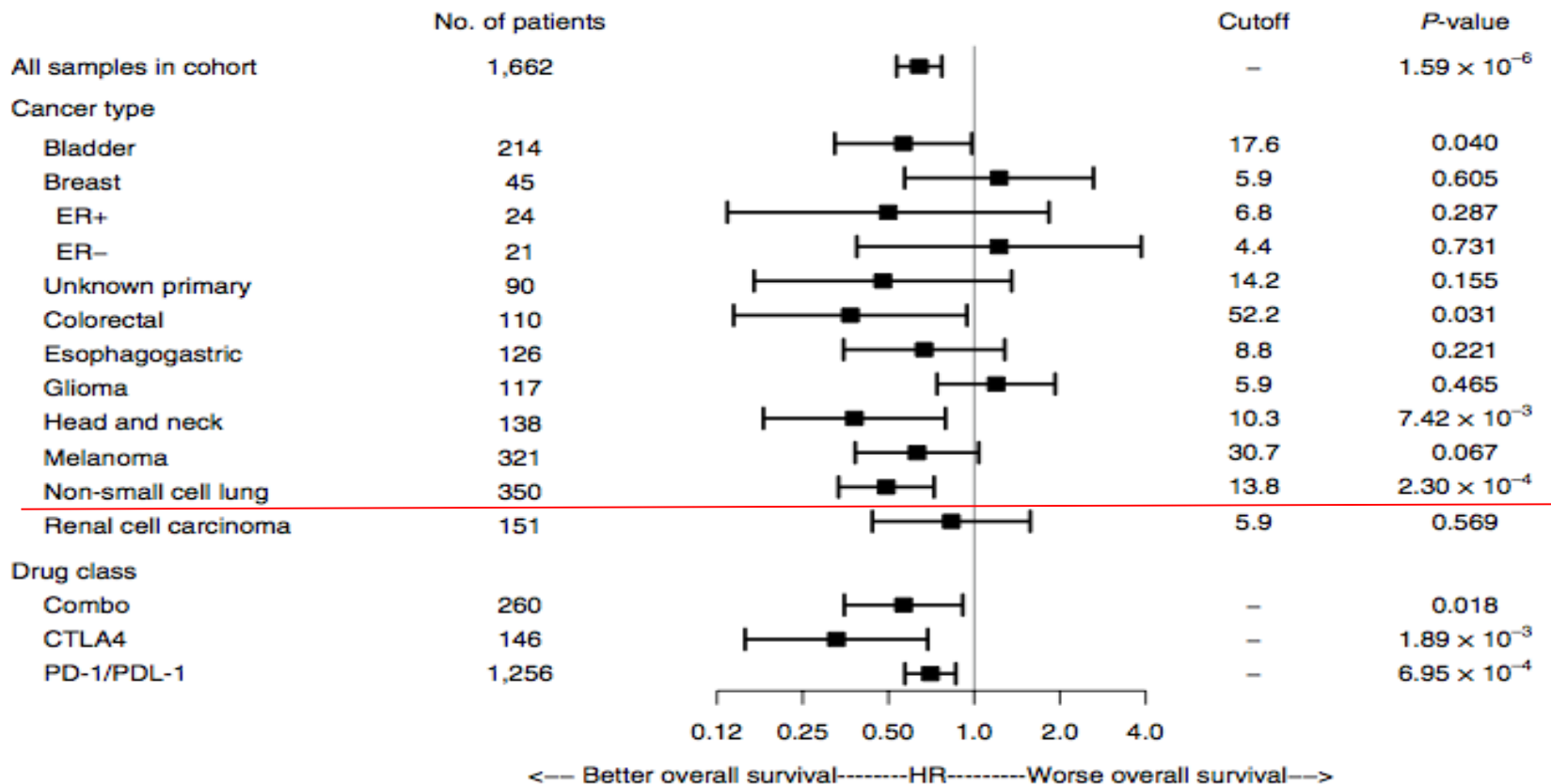
DOI: 10.1126/science.aaa1348



2015年：TMB高的肿瘤更容易激活免疫反应，提高免疫治疗的疗效



TMB在不同肿瘤里抗PD-1治疗的OS相关，特别是NSCLC



NCCN指南推荐TMB检测



NCCN Guidelines Version 1.2019 Non-Small Cell Lung Cancer

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

EMERGING BIOMARKERS TO IDENTIFY PATIENTS FOR THERAPIES

Genetic Alteration (ie, Driver event)	Available Targeted Agents with Activity Against Driver Event in Lung Cancer
High-level MET amplification or MET exon 14 skipping mutation	Crizotinib ¹⁻⁵
RET rearrangements	Cabozantinib ^{6,7} Vandetanib ⁸
ERBB2 (HER2) mutations	Ado-trastuzumab emtansine ⁹
Tumor mutational burden (TMB)*	Nivolumab + ipilimumab ¹⁰ Nivolumab ¹¹

*TMB is an evolving biomarker that may be helpful in selecting patients for immunotherapy. There is no consensus on how to measure TMB.

PACIFIC:

Durvalumab巩固治疗同步放化疗后的局晚期NSCLC

• 研究设计:

- 根治性含铂cCRT (≥2个周期) 后未进展的III期、局部晚期、不可切除的NSCLC患者
- ≥18岁
- WHO PS为0或1
- 预期寿命≥12周
- 对存档组织样本进行了收集

cCRT后
1-42天

R
2:1

分层因素: 年龄、
性别和吸烟史

Durvalumab

10 mg/kg q2w治疗长达12个月
N=476

主要复合终点

- BICR采用RECIST v1.1标准
*对PFS进行评估
- OS

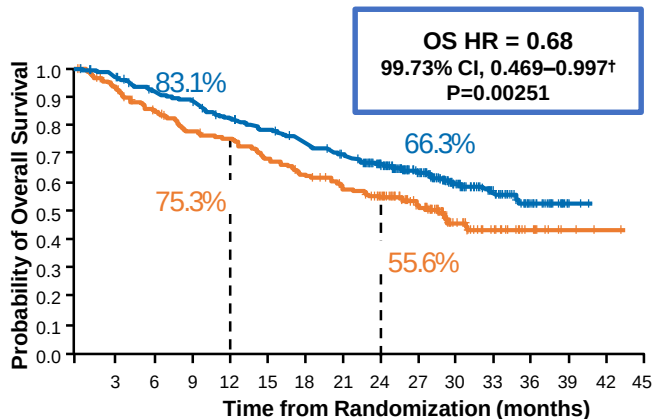
安慰剂

10 mg/kg q2w治疗长达12个月
N=237

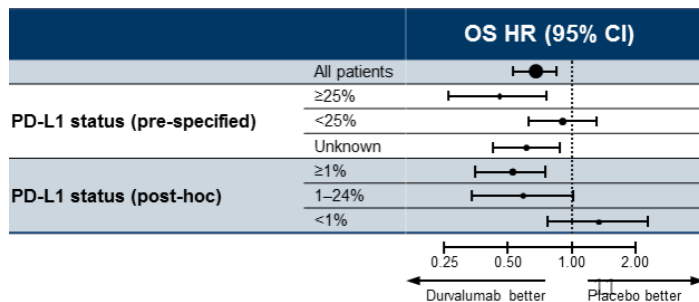
关键次要终点

- ORR (BICR评估)
- DoR (BICR评估)
- 安全性和耐受性
- PRO

• 研究结果:



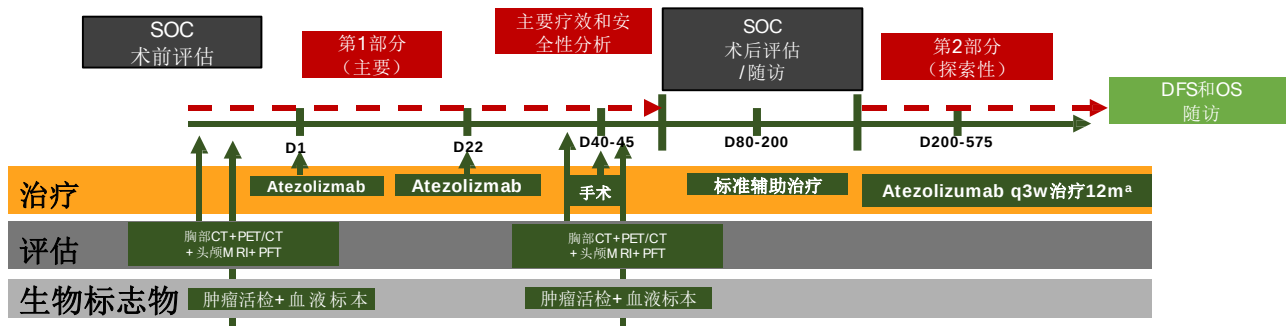
- EC批准Durvalumab用于PD-L1≥1%的III期NSCLC同步放化疗后的巩固治疗



LCMC3

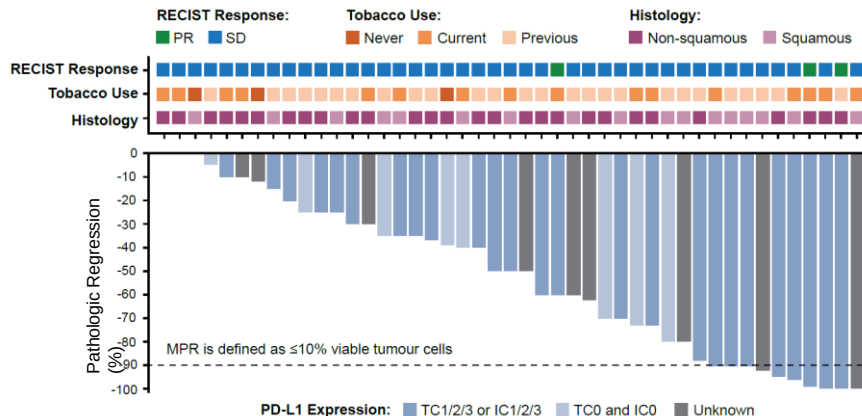
Atezo用于可切除非小细胞肺癌的新辅助治疗

此项研究为II期开放多中心单臂研究（NCT02927301），评估atezolizumab用于IB到经选择的IIIB期NSCLC患者接受根治性切除手术的新辅助和辅助治疗的疗效和安全性

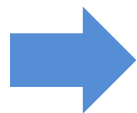


研究结果:

- 共45例患者进行评估，3例患者实现pCR（病理CR），10例(22%)患者达到主要病理缓解（肿瘤细胞 $\leq 10\%$ ）
- PD-L1阴性亚组无pCR或MPR
- 影像学缓解和病理缓解不相关, PR:7%, SD:93%。



目录



1

化学治疗药物

2

靶向治疗药物

3

免疫治疗药物

4

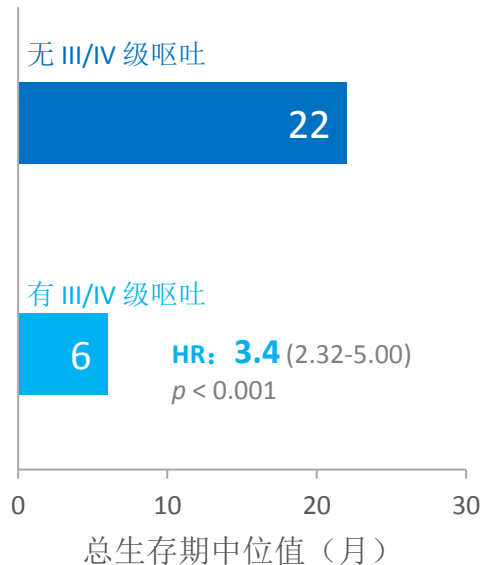
辅助治疗药物

化疗引起的恶心与呕吐 (CINV) 是肿瘤患者最害怕的抗癌治疗不良反应之一

CINV 可显著影响患者的生活质量，导致后续治疗依从性差

严重的 CINV 甚至会显著缩短肿瘤患者的总生存期 (OS)

- 脱水
- 代谢失衡
- 自理功能减退
- 营养耗竭和厌食症
- 生理和心理状态下滑
- 食道撕裂和伤口开裂
- 拒绝后续抗癌治疗



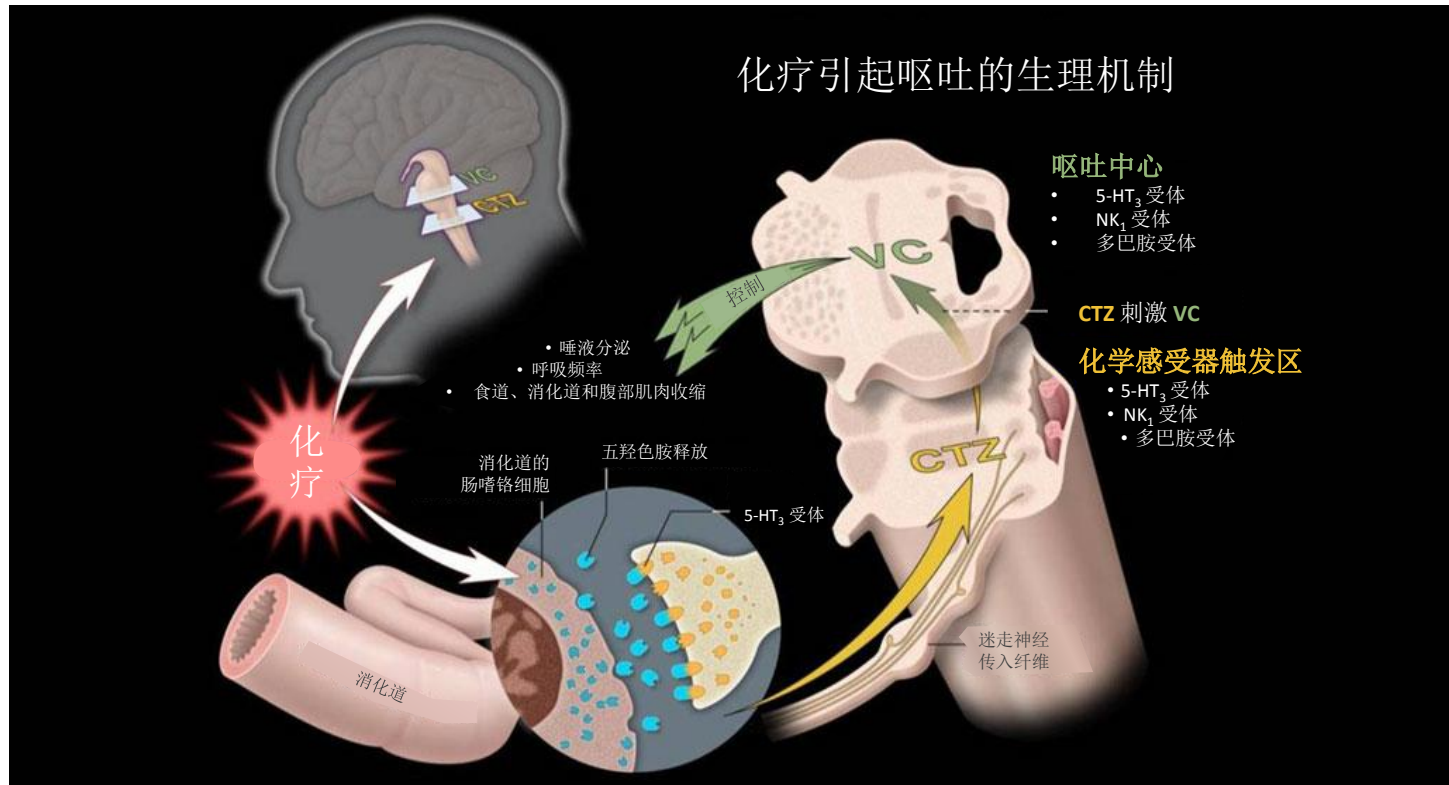
[1] NCCN Guidelines. Antiemesis v3.2018

[2] Aapro M. Support Care Cancer. 2018;26(Suppl 1):5-9

[3] Woopen H, et al. ASCO Abstract JCO.2017.35.15(suppl.):e17062

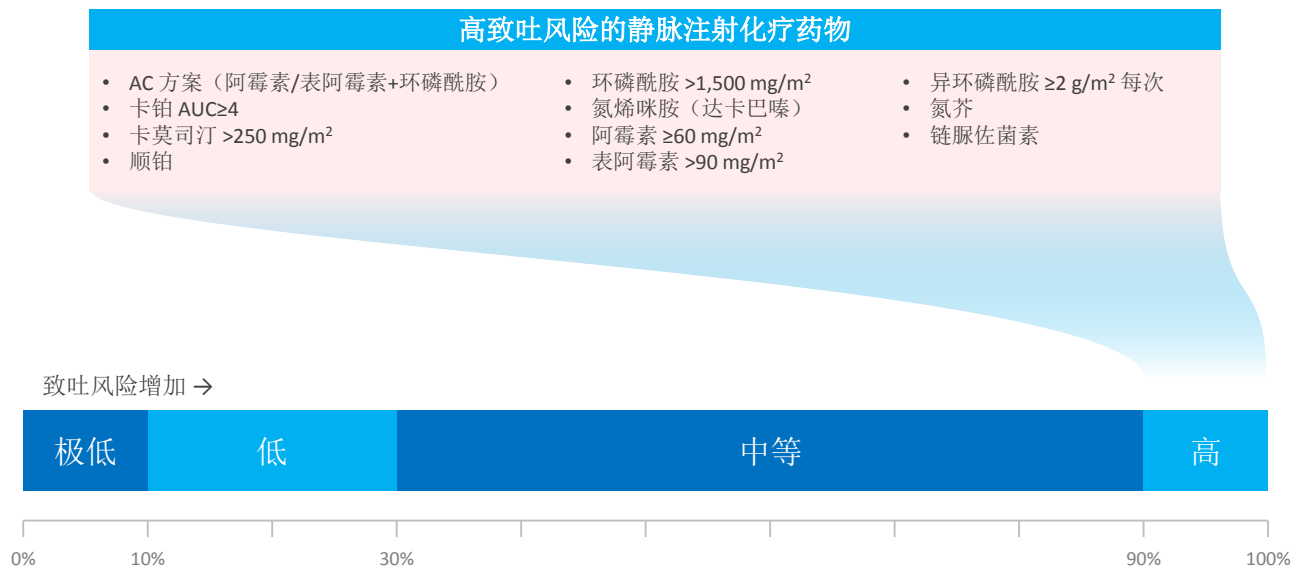
止吐药物

化疗引起呕吐的生理学机制 存在于中枢和肠道的“呕吐中心”受到化疗刺激



止吐药物

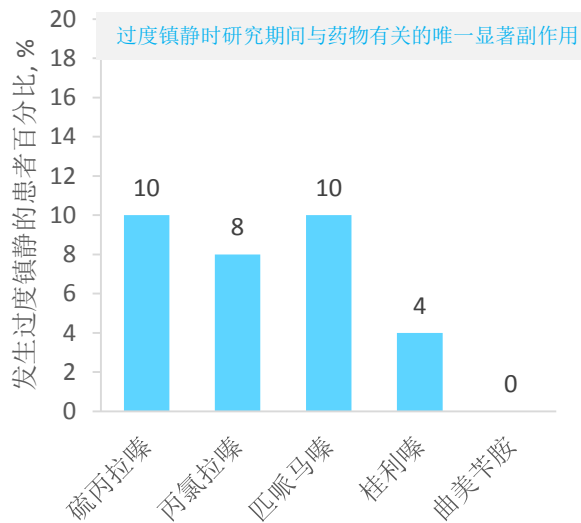
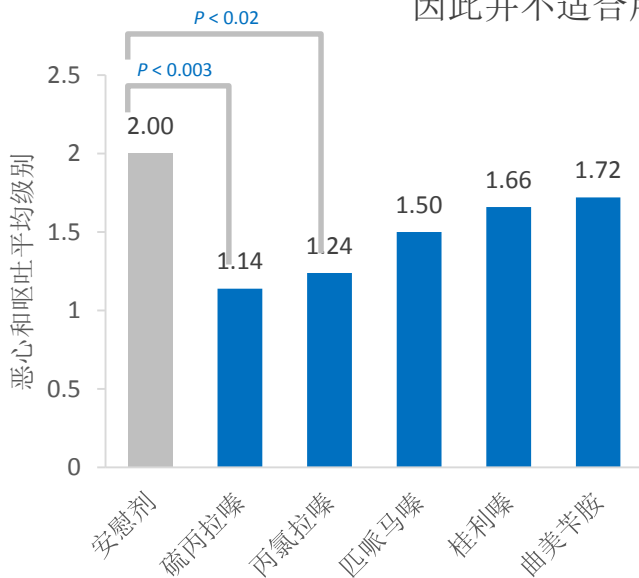
化疗药物根据其致吐性分为四级 高致吐化疗药（HEC）引发呕吐的风险>90%



止吐药物

最早的止吐策略：多巴胺受体拮抗剂

低剂量多巴胺受体拮抗剂应用效果有限
而多巴胺受体广泛抑制又会导致过度镇静等问题
因此并不适合用于呕吐的预防



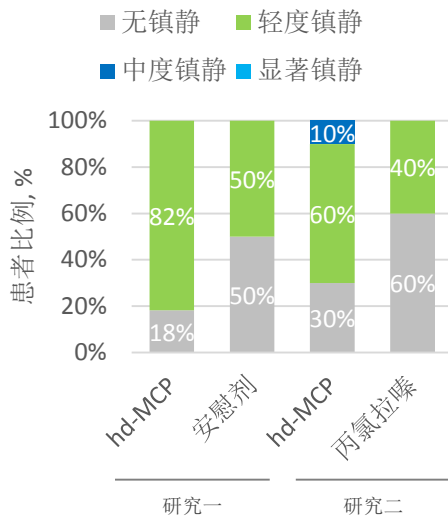
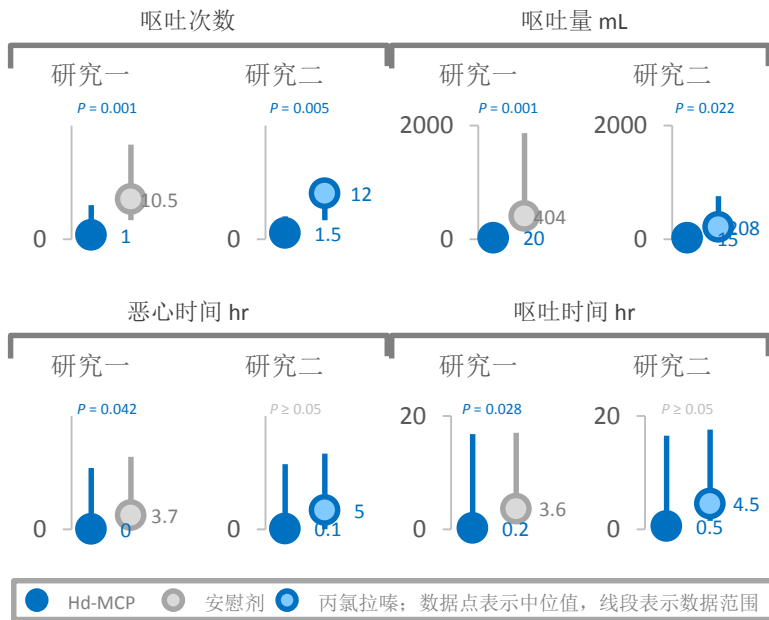
一项旨在研究五种口服抗呕吐药物相比安慰剂的疗效和安全性的对照双盲研究，入组患者为使用氟尿嘧啶治疗晚期消化道肿瘤的成年患者。共180例接受第一轮和120例接受第二轮氟尿嘧啶治疗的患者被随机分入（1）安慰剂、（2）丙氯拉嗪 5mg、（3）硫丙拉嗪 10mg、（4）匹哌马嗪 10mg、（5）桂利嗪 10mg，以及（6）曲美苾胺 200mg治疗组，每个治疗组由30个第一轮和20个第二轮氟尿嘧啶治疗者构成，抗呕吐治疗给药频率为每天3次。恶心呕吐的疗效评估根据如下分级进行判断：0-无恶心呕吐；1-轻度恶心，仅在直接问及时承认；2-严重恶心，作为显著症状主动提出；3-不频繁呕吐，研究期间任意一天内不超过一次；4-频繁呕吐，研究期间任意一天呕吐两次或更多次。

止吐药物

高剂量甲氧氯普胺 (hd-MCP) 的成功与短板

hd-MCP 抑制顺铂引起的呕吐效果优于安慰剂，也优于传统多巴胺受体抑制剂药物

但会带来更显著的镇静作用并有可能导致锥体外系反应*



研究一 hd-MCP 组有 1 例患者出现锥体外系反应*。

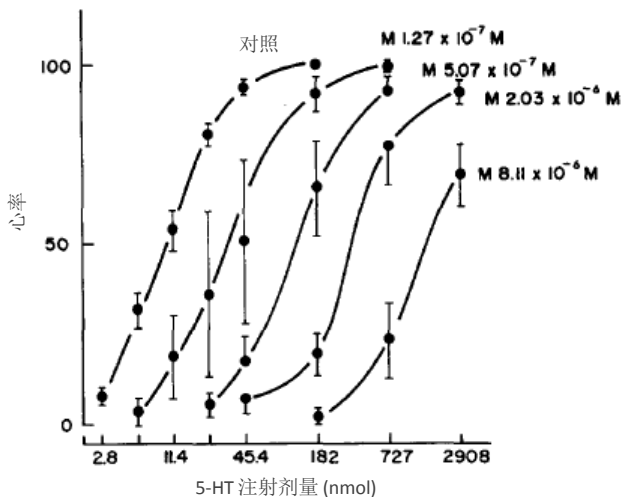
两项研究高剂量甲氧氯普胺 (hd-MCP) 抗呕吐疗效的随机研究, 其中第一项为hd-MCP与安慰剂进行比较, 而第二项为hd-MCP与丙氯拉嗪比较。所有受试者均为住院接受顺铂治疗的患者, 顺铂剂量为120mg/m²体表面积, 在20分钟内静脉输注给药。疗效评估指标包括呕吐发作的次数、呕吐的量、恶心的持续时间, 以及呕吐的持续时间, 观察期包括顺铂给药后的24小时, 不良反应包括镇静、肠运动 (排便) 次数以及锥体外系反应。

* 锥体外系反应: 由多巴胺减少和/或乙酰胆碱增多时出现的胆碱能神经亢进症状, 包括肌张力异常、帕金森综合征样表现、肢体僵硬或静坐不能等现象;

[7] Gralla RJ, et al. N Engl J Med. 1981;305(16):905-9

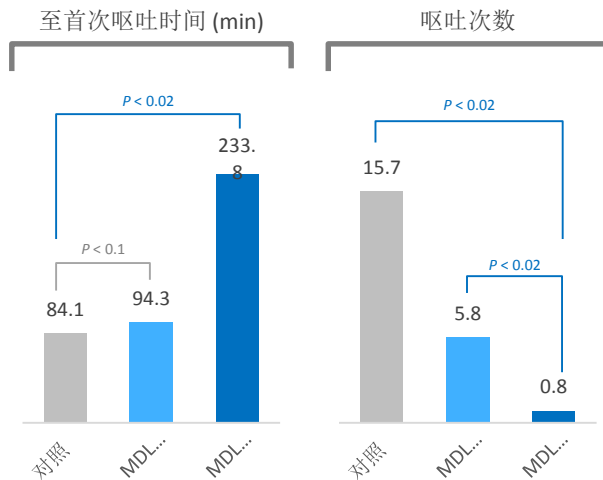
多巴胺受体？5羟色胺受体？ 一系列动物研究让人们意识到新靶点的价值

MCP 能够选择性地、剂量依赖性地抑制 5-HT 加速心率的生理作用，提示其高剂量下的靶点可能包括 5-HT 受体。



一项离体动物学研究。新鲜取出的家兔心脏在离体灌注条件下注射不同剂量 5-HT，观察灌注液中不同浓度 MCP 对 5-HT 心率量效曲线的影响。同时使用去甲肾上腺素和 DMPP（一种烟碱受体激动剂）作为对照，以评估 MCP 作用的选择特异性。

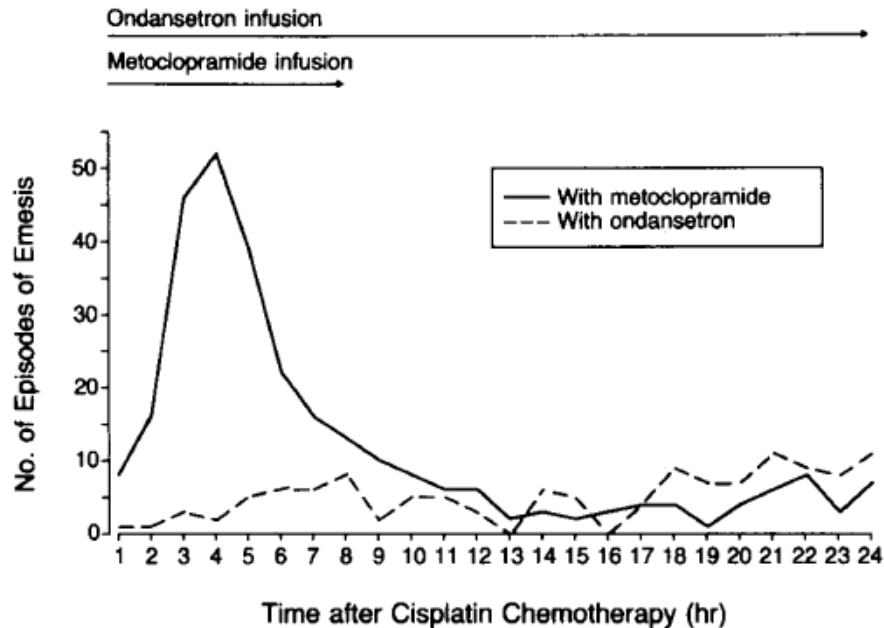
选择性 5-HT M 受体拮抗剂 MDL 72222 在动物实验中能够剂量依赖性地抑制由顺铂引起的呕吐。



一项离体动物学研究。新鲜取出的家兔心脏在离体灌注条件下注射不同剂量 5-HT，观察灌注液中不同浓度 MCP 对 5-HT 心率量效曲线的影响。同时使用去甲肾上腺素和 DMPP（一种烟碱受体激动剂）作为对照，以评估 MCP 作用的选择特异性。

止吐药物

特异性**五羟色胺受体拮抗剂**（5-HT₃ RA）的崛起
昂丹司琼预防 CINV 的效果显著优于 hd-MCP



止吐药物

地塞米松被证明是一种有效的止吐药

在1979年NEJM的一篇通讯文章中，Baker 等人首次报道地塞米松可减少化疗引起的呕吐。

抑制顺铂引起的呕吐效果优于传统多巴胺受体抑制剂药物

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

Sept. 27, 1979

To the Editor: We read with interest the recent article by Herman et al. on the antiemetic activity of nabilone. Although their results were impressive, it was disturbing that most patients had somnolence and dizziness and that many showed incoordination, disorientation and orthostatic hypotension. We recently completed a pilot study comparing the antiemetic efficacy of 10 mg of dexamethasone in 20 patients with nausea and vomiting associated with chemotherapy. Various chemotherapy regimens were used, including methyl CCNU, cyclophosphamide, doxorubicin, nitrogen mustard and mitomycin. The patients were randomly assigned to receive 10 mg of dexamethasone or placebo by intramuscular injection at the time of chemotherapy. At least four double-blind cross-over trials were conducted in each patient. Each patient completed a questionnaire that rated the degree of nausea and vomiting associated with each drug. Fourteen of 20 patients reported marked to moderate relief of nausea and vomiting when given dexamethasone. No patient showed any benefit or improvement with placebo. None reported any side effects, such as somnolence, dizziness or disorientation. We do not have an explanation for this observation except to postulate that the euphoria associated with high-dose corticosteroids may be alleviating the nausea and vomiting. We are encouraged by these results and are presently undertaking another study of the efficacy of dexamethasone as compared with prochlorperazine.

Table 1. Dexamethasone ($\pm$ neuroleptics) control nausea/vomiting caused by anticancer drug therapy

Prior antiemetic therapy	Neuroleptic Rx (+ or -)	No. of patients and response ^{a, b}					
		Total	Excellent	Good	Excellent and good	Poor	None
Yes	+	6	2 (2, 6)	1 ^c (1)	50%	1 (3)	2 (2, 2)
	-	4	1 (2)	1 (2)	50%	1 (2) + 1 ^c (2)	0
	Subtotal	10	3	2	50%	3	2
No	+	13	3 (1, 2, 2) + 2 ^c (2, 2)	3 (2, 2, 2)	62%	1 (2)	2 (1, 2) + 2 ^c (1, 2)
	-	11	8 (1, 1, 2, 2, 2, 3, 3, 4)	1 (6)	82%	1 (1)	1 (2)
	Subtotal	24	13	4	71%	2	5
All patients		34	16	6	65%	5	7

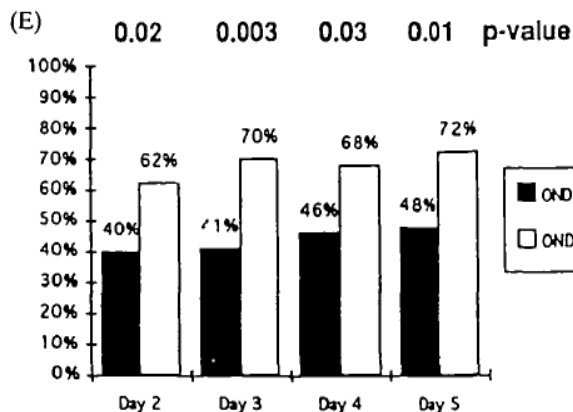
^a Response criteria: Excellent, no symptoms or slight nausea; good, one or two episodes of vomiting and nausea for less than 6 h; poor, three to five episodes of vomiting and nausea for less than 6 h; no response, more than five episodes of vomiting or nausea for more than 6 h.

^b () = Number of courses

^c Rx did not include cis-platinum

协同作用：昂丹司琼联合地塞米松效果更好

首次接受化疗的患者



有化疗呕吐史的患者

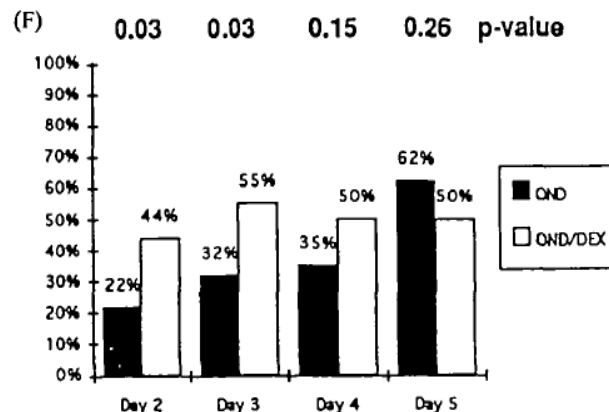
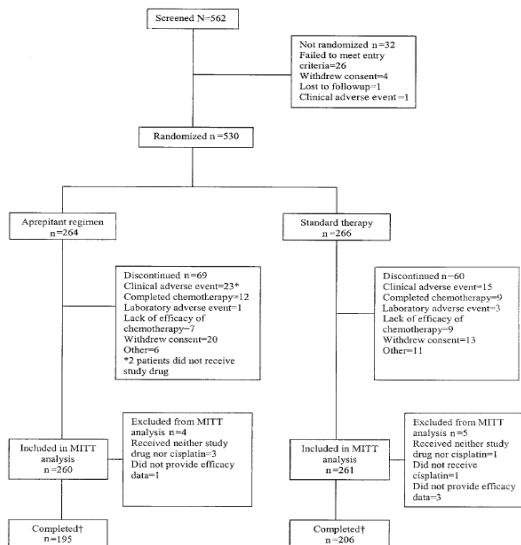


Fig. 1. Protection from nausea and vomiting from the second to the fifth day. Left: Chemotherapy-naïve patients; Right: Established vomiters. A, B – Complete protection from nausea day 2–5; C, D – Complete protection from emesis day 2–5; E, F – Complete protection from nausea, retching and vomiting day 2–5.

止吐药物

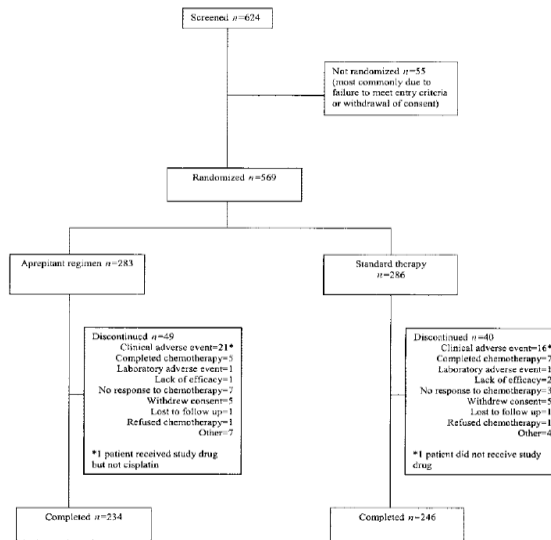
阿瑞匹坦：首个上市的NK1受体拮抗剂（NK1 RA） 用于控制 HEC 方案治疗患者 CINV 的 III 期研究

The Oral Neurokinin-1 Antagonist Aprepitant for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: A Multinational, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial in Patients Receiving High-Dose Cisplatin—The Aprepitant Protocol 052 Study Group



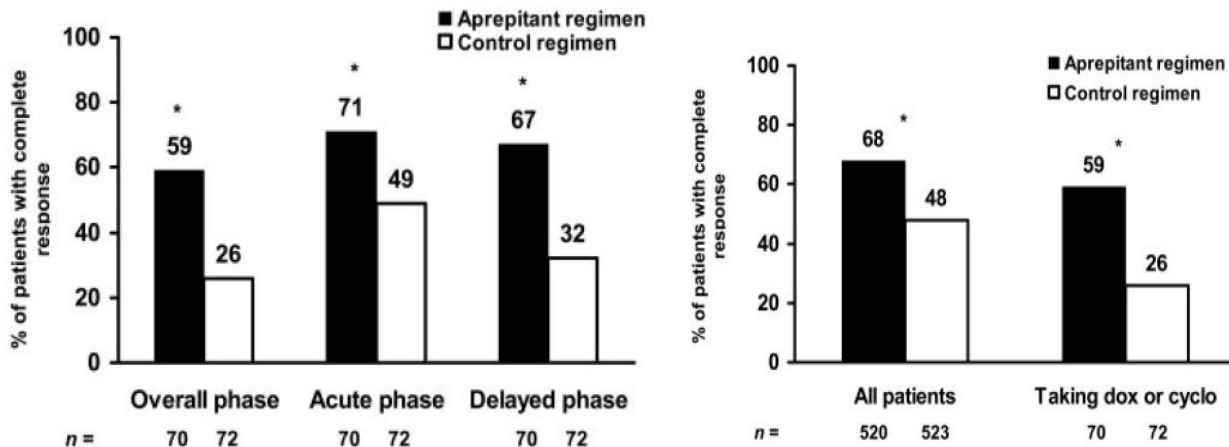
Addition of the Neurokinin 1 Receptor Antagonist Aprepitant to Standard Antiemetic Therapy Improves Control of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting

Results from a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial in Latin America



含阿瑞匹坦的三联方案具有更高的完全缓解率

联合阿瑞匹坦的止吐方案具有显著更高的 CR 率，在接受阿霉素或环磷酰胺治疗的患者中获益比总体人群更加显著。

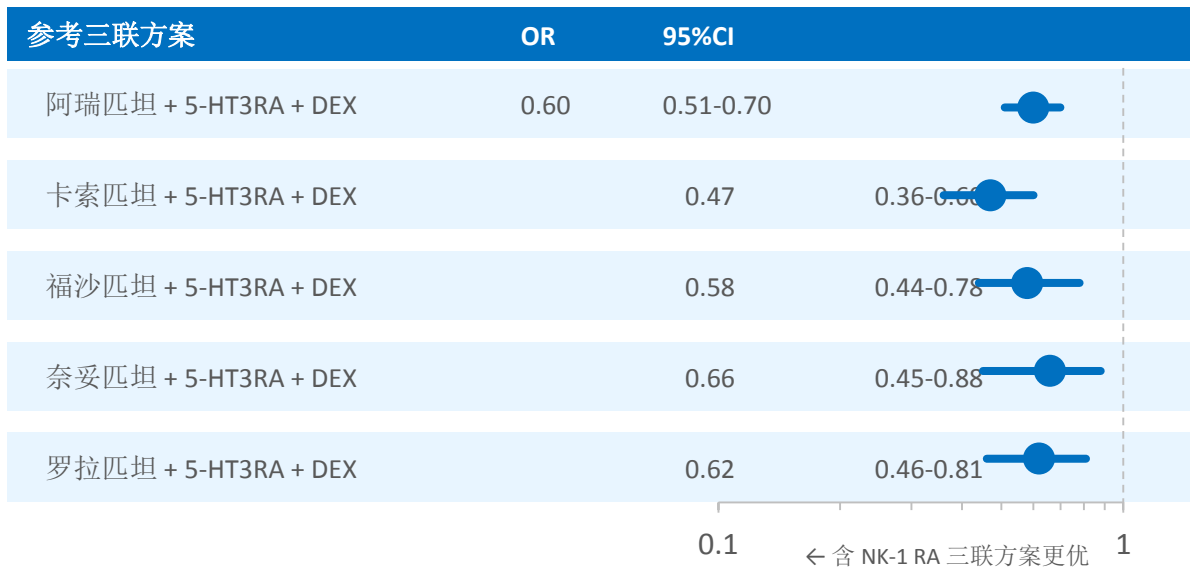


本研究为基于2项含阿瑞匹坦三联止吐方案的III期临床研究数据进行的荟萃分析，共纳入1043例接受顺铂（ $\geq 70\text{mg/m}^2$ ）治疗患者的数据。与阿瑞匹坦联合的止吐药物为昂丹司琼（ 32mg IV ）及地塞米松（首日 20mg ，此后第2-4日为 8mg 每日两次）。两项III期研究的主要终点均为完全缓解率（即无呕吐也无挽救治疗）。

止吐药物

一项纳入 36 项研究数据的最新荟萃分析结果显示：
用于 HEC 时，含NK1RA三联均优于二联

5-HT3 RA + DEX 二联方案在实现 CR 方面的机会比



当前管理标准：欧美两大指南一致推荐 HEC治疗患者应在首次化疗前即开始三联预防

MASCC 与 ESMO 关于化放疗引起的恶心与呕吐及晚期癌症患者恶心与呕吐的防治指南 2016 更新版

关于HEC抗呕吐治疗的时机

MASCC/ESMO 共识指南推荐在**高致吐风险化疗前**使用...三药方案以预防急性恶心和呕吐...

抗呕吐治疗最有效的使用方式为预防性用药。因此，建议将最有效的抗呕吐方案作为一线治疗，而非将其留至抗呕吐失败后再使用。

关于HEC抗呕吐治疗的方案

MASCC/ESMO 共识指南推荐...使用**含一种 5-HT₃受体拮抗剂（RA）、地塞米松以及阿瑞匹坦**的**三药方案**以预防急性恶心和呕吐，并且使用**地塞米松加阿瑞匹坦**或**阿瑞匹坦单药**来分别预防顺铂和AC方案治疗患者的延迟性恶心和呕吐。



NCCN肿瘤病学临床实践指南：抗呕吐指南 Version 3.2018

关于HEC抗呕吐治疗的时机

防止恶心呕吐是抗呕吐治疗的目标。高致吐药物的呕吐风险在末次给药后还会持续至少3天...患者需要在**整个风险阶段都进行保护**。

总体而言，为了最大程度防止化疗引起的呕吐，**抗呕吐治疗应当在化疗前就启动**，并且在具有致吐性的药物使用期间持续进行抗呕吐治疗。

关于HEC抗呕吐治疗的方案

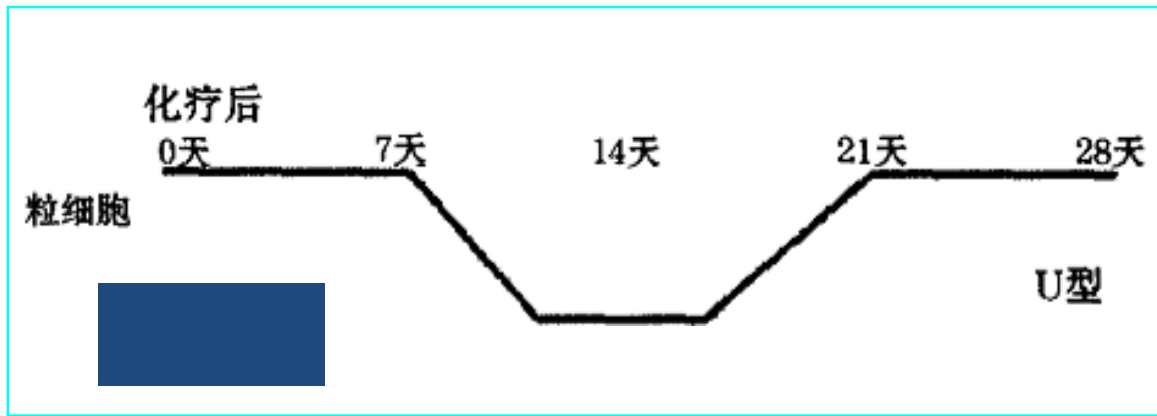
...对于HEC分类，**三药方案（NK1 RA 加 5-HT₃拮抗剂加激素地塞米松）**是所有患者的优选方案。

NCCN 指南为 HEC 治疗患者推荐了几种不同的抗呕吐方案^[详见指南推荐]。如果需要，H2 阻断剂劳拉西泮或质子泵抑制剂也可加入上述方案。

化疗所致血液学毒性

- 放化疗最常见的剂量限制性毒性反应为骨髓抑制，表现为白细胞减少、血小板减少、贫血等，易导致：
 - 感染、出血倾向
 - 对输血的需求增加
 - 影响化疗的耐受性，影响临床疗效
 - ✓ 延长化疗周期
 - ✓ 降低化疗剂量
 - ✓ 甚至终止化疗
 - 增加治疗费用，与发病率、死亡率相关

化疗后粒细胞减少的一般规律



- 一般认为，粒细胞的减少通常开始于化疗停药后1周，至停药10~14日达到最低点，在低水平维持2-3天后缓慢回升，至第21~28天恢复正常，呈U型

短效粒细胞集落刺激因子

- 促进骨髓造血、刺激贮存池粒细胞释放
 - 选择性地作用于骨髓中性粒细胞系的造血祖细胞，促进其分化和增殖
 - 加速成熟中性粒细胞的生成
 - 促进成熟中性粒细胞从骨髓向外周血释放
 - 增强成熟中性粒细胞的功能、游走能力和吞噬杀菌能力
 - 增加外周血中性粒细胞数量，增强其生理功能，提高机体抵抗力，减少感染机会
- 用药后连续复查血象通常可看到粒细胞增加的双峰
 - 第一个峰一般认为是储存池粒细胞释放形成的
 - 第二个峰是骨髓功能开始恢复，真正的造血增加形成的
 - 第二峰一般比第一峰高

短效粒细胞集落刺激因子



与内源性的G-CSF相似，它能够通过与中性粒细胞的特异细胞膜表面受体结合，从而选择性地刺激中性粒细胞祖细胞增殖和分化

提高中性粒细胞的趋化作用以及在趋化因子刺激下增加过氧化物的产生。

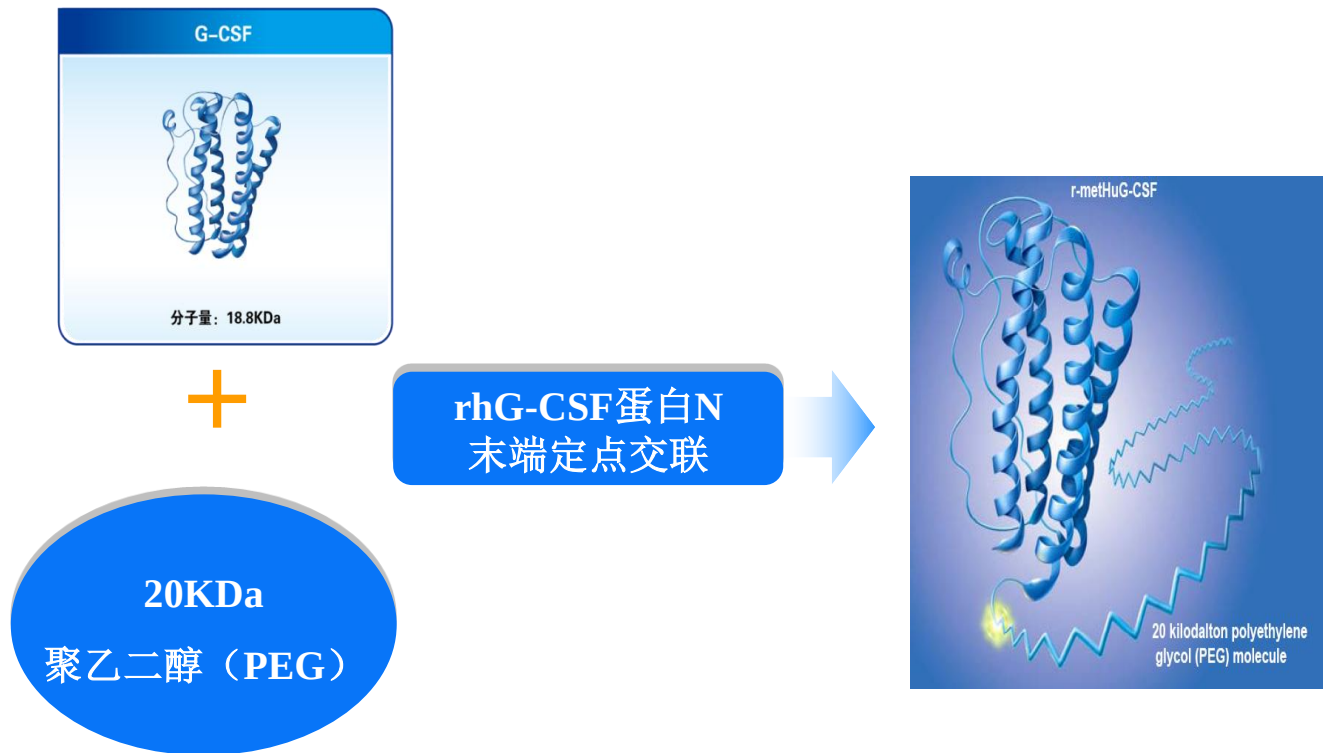
非格司亭：瑞白、惠尔血
来格司亭：格拉诺赛特
沙格斯亭：GM-CSF

瑞白治疗后白细胞数在72h内的变化

- 研究显示，单剂量皮下注射瑞白100 μ g后可见外周血中性粒细胞数量，迅速升高，于12h达高峰，然后细胞数开始逐渐下降，至72h后达到稳定水平
- 提示：临床用药72h内外周血中白细胞数不可作为患者化疗的参考依据，必须等到72h后白细胞数达到稳定水平后，再次化疗
- 使用G-CSF期间，每两天复查血常规1次，直至白细胞计数连续两次大于 $10 \times 10^9/L$ ，或ANC两次大于 $5 \times 10^9/L$ 停药

长效粒细胞集落刺激因子

聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子



长效粒细胞集落刺激因子

聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子PEG-rhG-CSF



特点	长效G-CSF	普通G-CSF	优势
清除方式	在血液中清除受ANC的介导	肾小球过滤清除+ANC介导的清除	机体自我调节清除机制，更加智能高效
半衰期	血浆半衰期47-72小时	血浆半衰期1.3-4.7小时	一个化疗周期一次用药即可
血药浓度	血药浓度更持续稳定	峰浓度与谷浓度差异大	更有效预防FN，减少3、4度粒细胞减少的持续时间
给药频率	每个化疗周期仅注射一次	每天注射	用药方便，患者依从性更好

三大学会骨髓生长因子指南重视放化疗 导致FN的全程管理



重视FN
预防

评估FN
风险

合理应
用G-CSF

➤ 初级预防

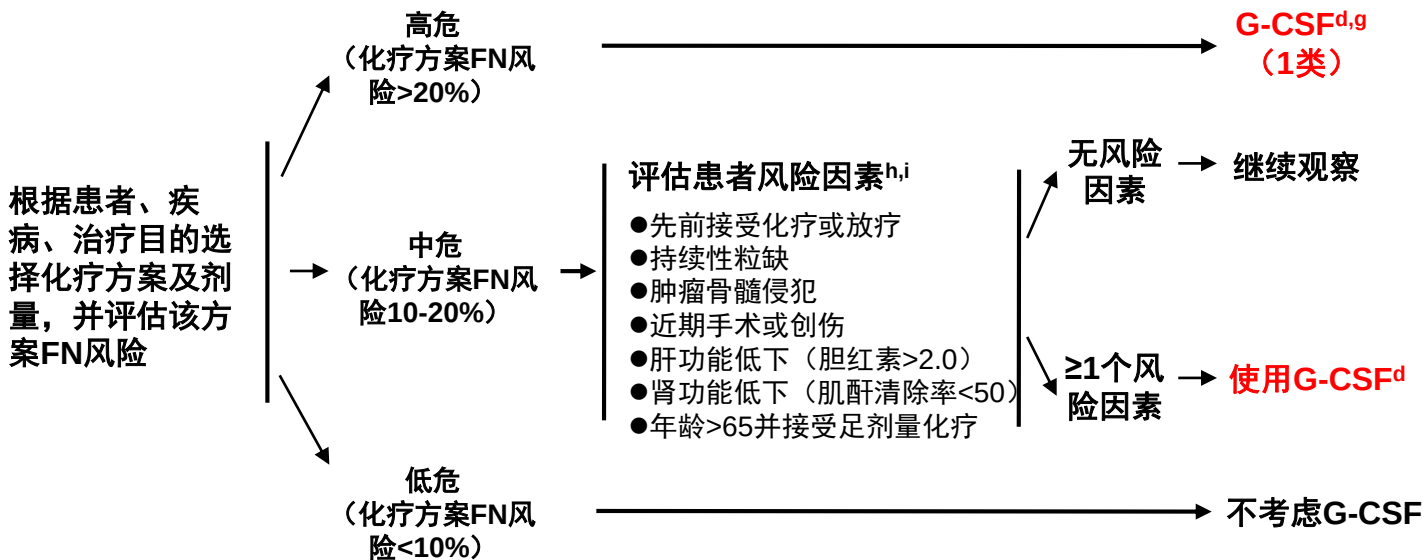
评估患者化疗发生FN的风险，若发生FN风险 $>20\%$ ，则需预防性使用PEG-rhG-CSF。发生FN风险在 $10\%-20\%$ 风险因素评估后考虑使用PEG-rhG-CSF。

➤ 次级预防

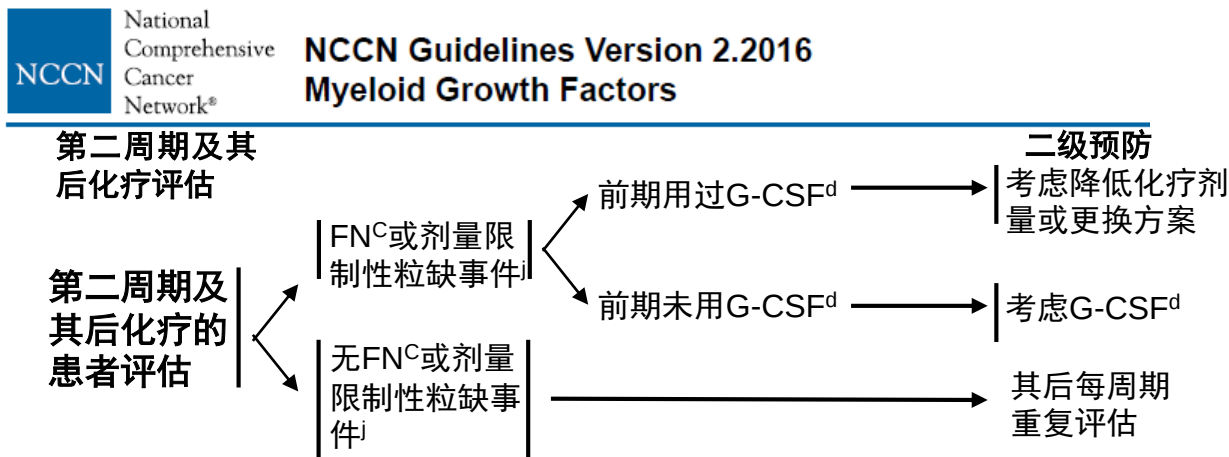
对先前化疗周期进行评估，如果前一周期发生患者FN或剂量限制性中性粒细胞减少事件，则下一周期需预防性使用PEG-rhG-CSF。保证足剂量足疗程标准化疗。

➤ 治疗性应用

CSFs的一级预防(NCCN指南)

National
Comprehensive
Cancer
Network®NCCN Guidelines Version 2.2016
Myeloid Growth Factors成人实体瘤和非髓性恶性肿瘤患者首次化疗前FN风险评估^f

CSFs的二级预防(NCCN指南)



- 对于非初次化疗的实体瘤患者及非髓系血液系统肿瘤患者，在化疗前应对患者的情况进行评估
- 如上次化疗出现了FN 或剂量限制性中性粒细胞事件，且上次化疗前已使用了G-CSF，则此次须考虑调整剂量或调整方案
- 如上次没应用G-CSF，则此次须预防性使用G-CSF
- 出现过一次FN 的患者下次化疗后再次发生FN 的几率为50%~60%，而使用G-CSF可使再发风险降低50%
- 出现FN 后在下个疗程中预防性使用G-CSF 的主要目的是维持化疗药物的剂量

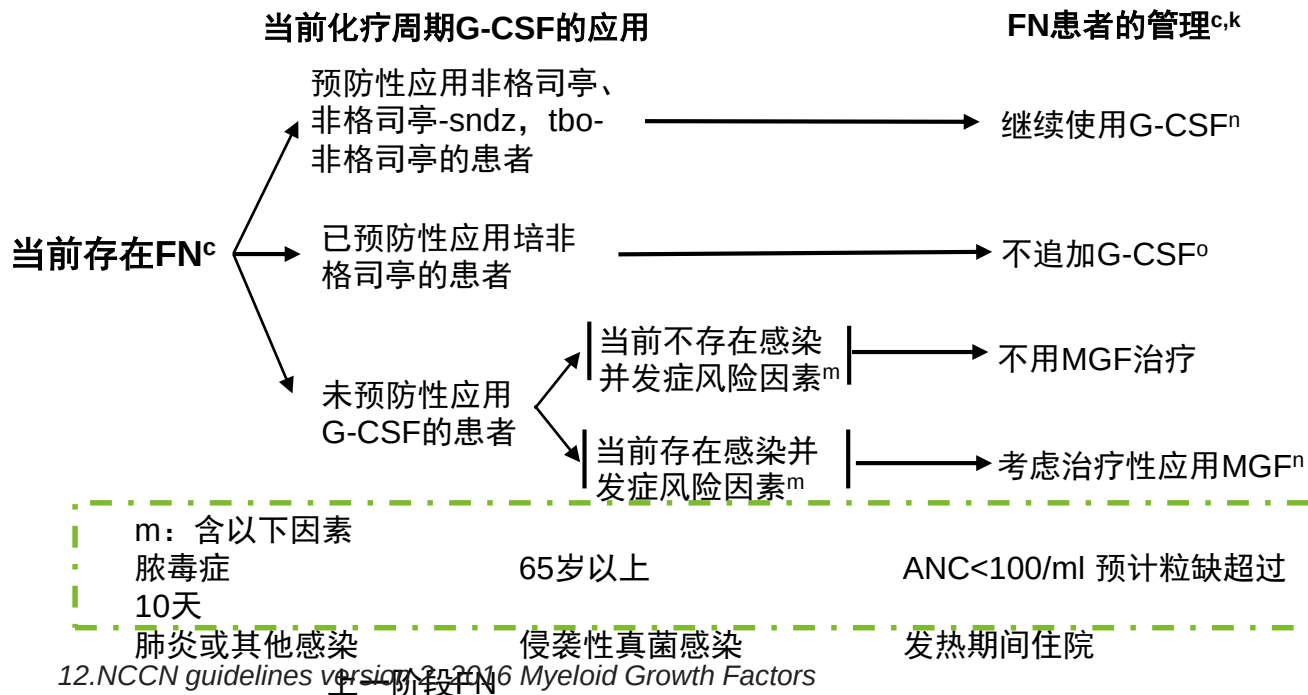
CSFs的治疗性应用(NCCN指南)



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 2.2016
Myeloid Growth Factors

针对FN治疗性应用骨髓生长因子^{c,k,l}



预防/治疗FN用药推荐PEG-rhG-CSF (1类)



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 2.2016 Myeloid Growth Factors

[NCCN Guidelines Index](#)
[MGF Table of Contents](#)
[Discussion](#)

G-CSF FOR PROPHYLAXIS OF FEBRILE NEUTROPENIA AND MAINTENANCE OF SCHEDULED DOSE DELIVERY

- Filgrastim (category 1), tbo-filgrastim^a (category 1), or filgrastim-sndz^b (category 1)
 - ▶ Daily dose of 5 mcg/kg (rounding to the nearest vial size by institution-defined weight limits) until post-nadir ANC recovery to normal or near-normal levels by laboratory standards.
 - ▶ Start the next day or up to 3–4 days after completion of chemotherapy and treat through post-nadir recovery.
- Pegfilgrastim (category 1)¹⁻⁸
 - ▶ One dose of 6 mg per cycle of treatment.
 - ◊ The majority of trials administered pegfilgrastim the day after chemotherapy (category 1).
 - ◊ Beginning pegfilgrastim the day after chemotherapy is preferred. Although same-day administration of pegfilgrastim can be considered in certain circumstances, the results are mixed and better options now exist.^{c,1-8}
 - ◊ Administration of pegfilgrastim up to 3–4 days after chemotherapy is also reasonable based on trials with filgrastim.
 - ▶ There is evidence to support use for chemotherapy regimens given every 3 weeks (category 1).
 - ▶ There are phase II studies that demonstrate efficacy for chemotherapy regimens given every 2 weeks.
 - ▶ There are insufficient data to support use for weekly chemotherapy regimens; therefore, use of pegfilgrastim cannot be recommended.

PEG-rhG-CSF (共识级别1)

- 每个周期使用6 mg治疗，大多数试验在化疗给药结束后一天给予PEG-rhG-CSF (1类)。
- 化疗给药当天给予PEG-rhG-CSF是可以考虑的，目前已有优效结果。
- 有试验表明在化疗给药结束后3-4天给予PEG-rhG-CSF也是合理的。
- 有证据支持适用于三周化疗方案 (1类)。二期临床研究表明对于两周化疗方案有效。
- 还没有足够的证据表明可以支持单周化疗方案，因此不推荐使用。

规范治疗 合理用药



感谢聆听！

Thank You for Your Attention!

