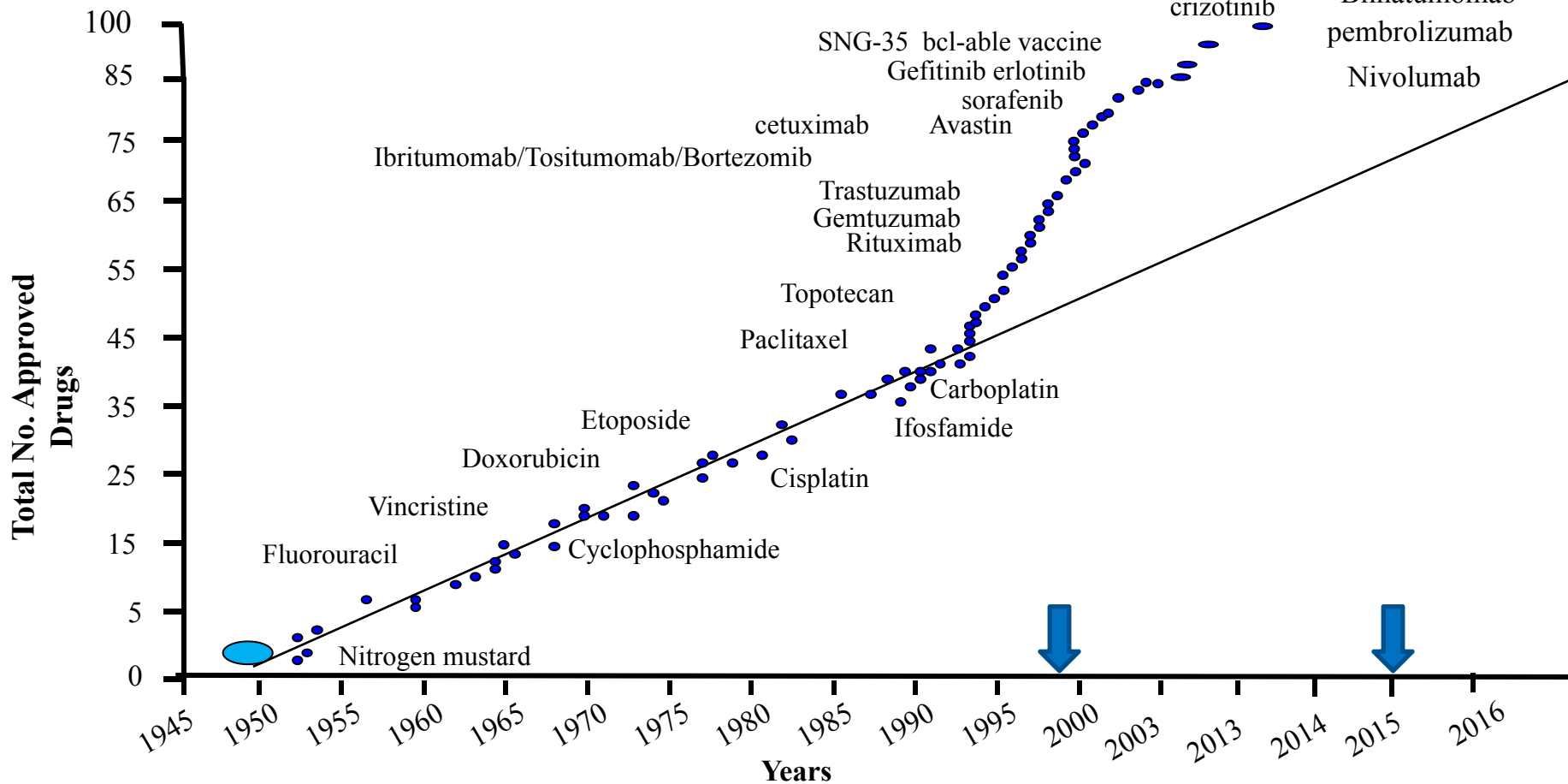


肿瘤内科药物治疗

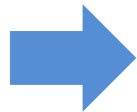
国家癌症中心
中国医学科学院肿瘤医院
邢锴元



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、HN₂、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

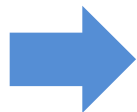
大肠

骨肉瘤

软组织肉瘤

部分卵巢癌

目录



1

化学治疗药物

2

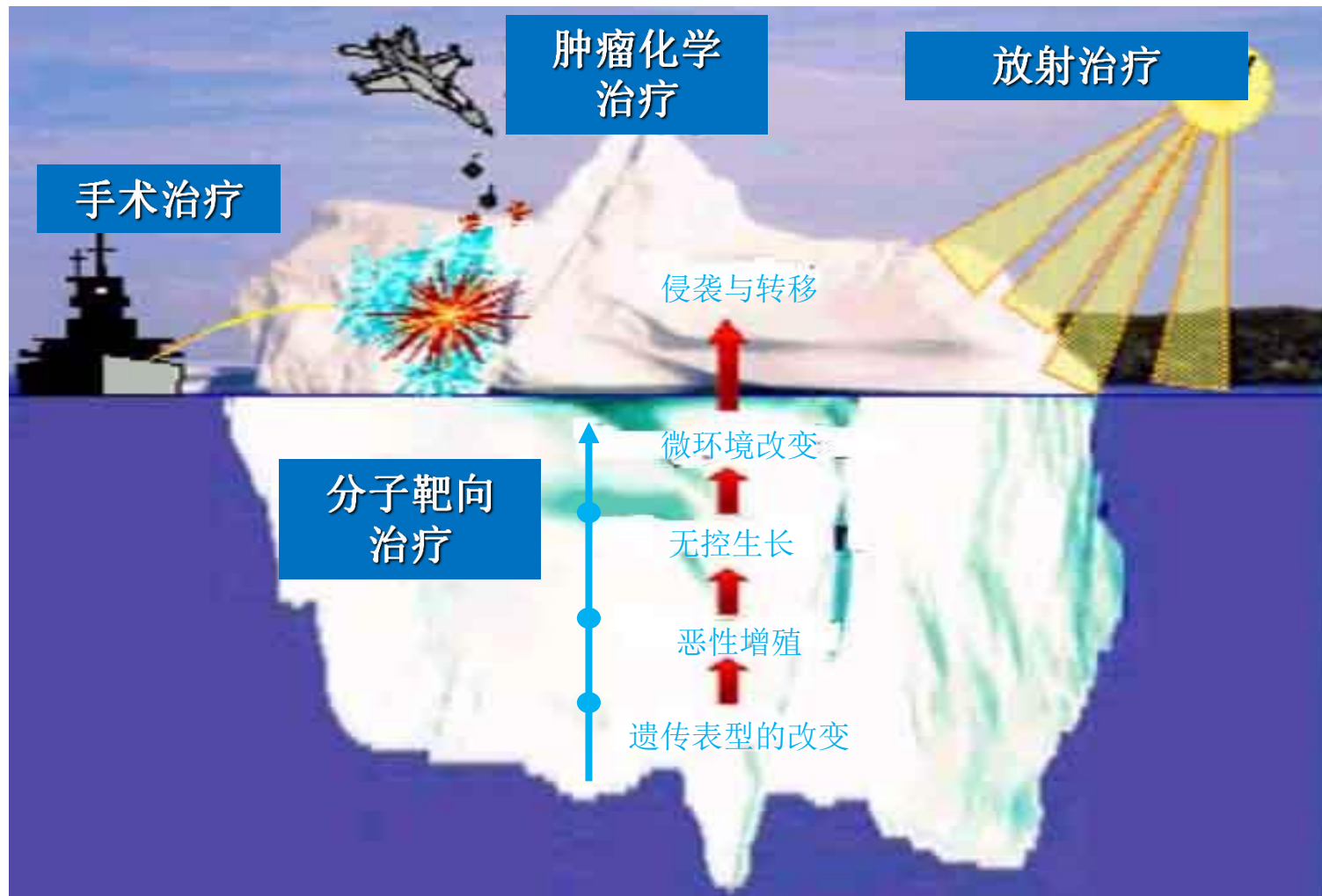
靶向治疗药物

3

免疫治疗药物

4

辅助治疗药物



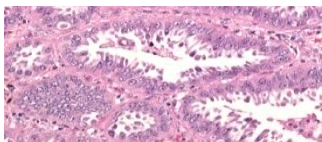
治疗选择正从基于组织学分类转为驱动基因指导

Treatment based
on morphology¹

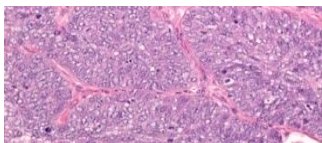


Oncogenic drivers in adenocarcinoma

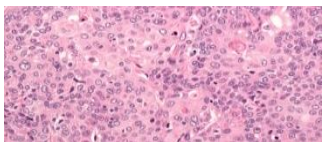
Adenocarcinoma



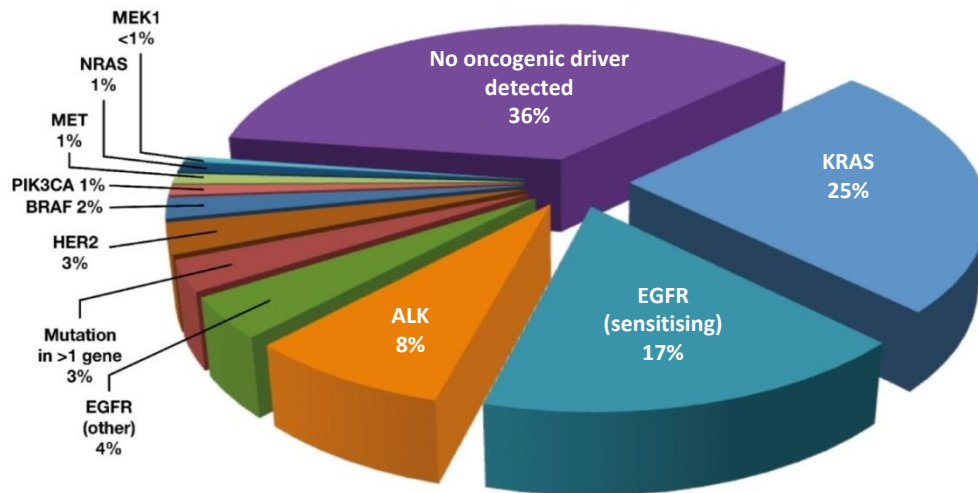
NSCLC NOS



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

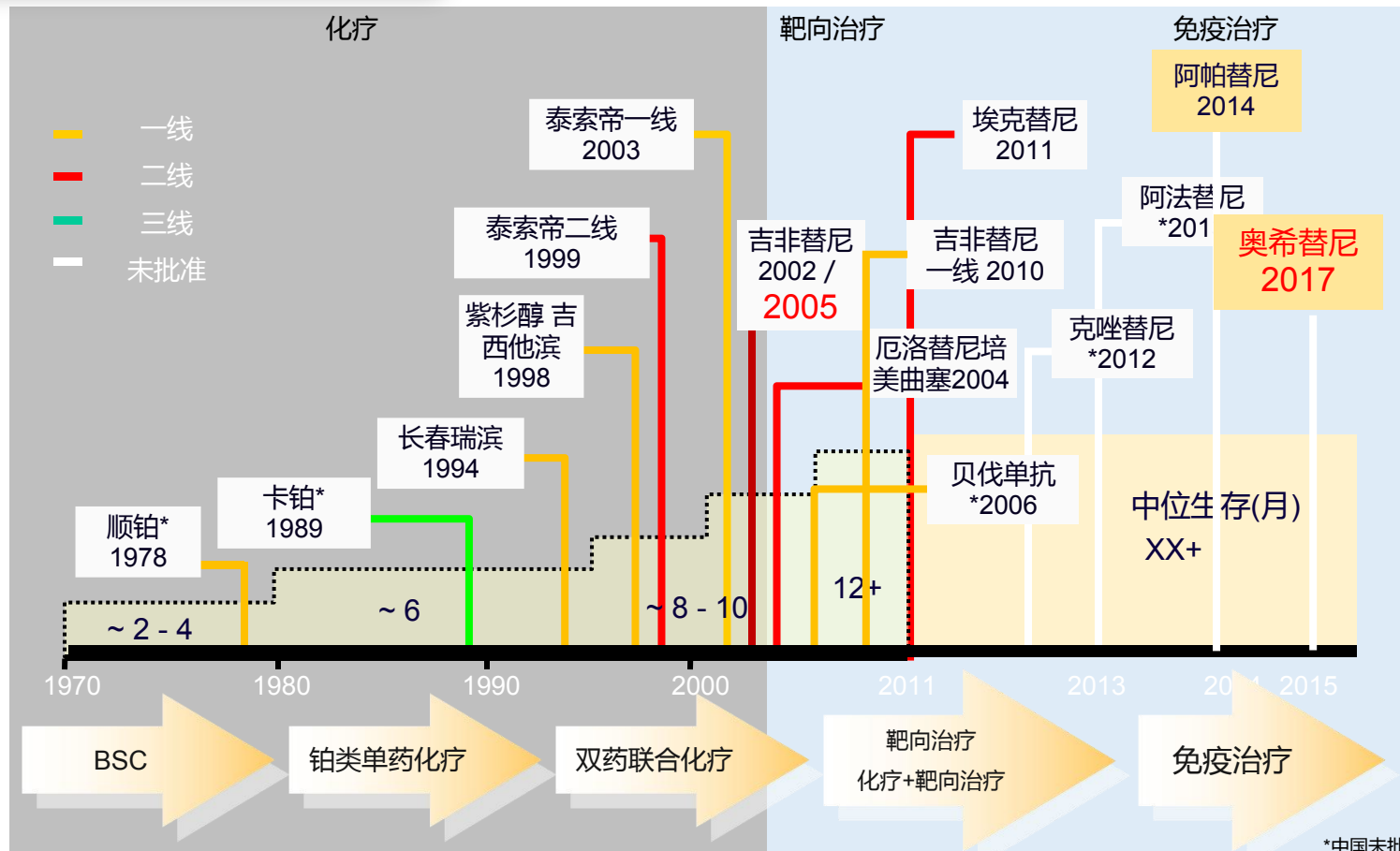
靶向治疗的临床疗效



6 weeks
→
gefitinib



肺癌靶向治疗药物发展



EGFR通路抑制剂

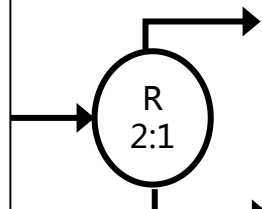
	代表	其他
一代TKI	Gefitinib、 Erlotinib	Icotinib
二代TKI	Afatinib	Dacomitinib
三代TKI	奥希替尼	阿美替尼、伏美替尼 CO1686、HM61713等

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

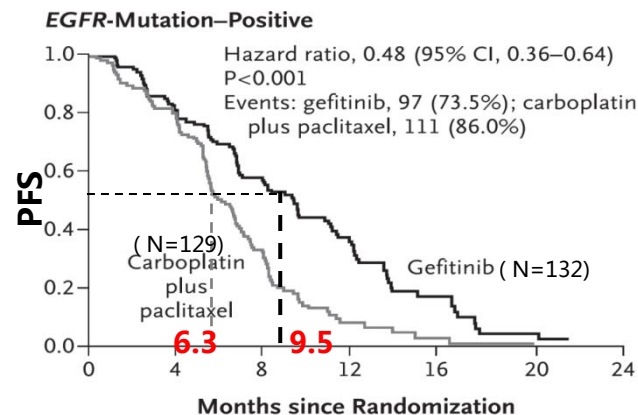
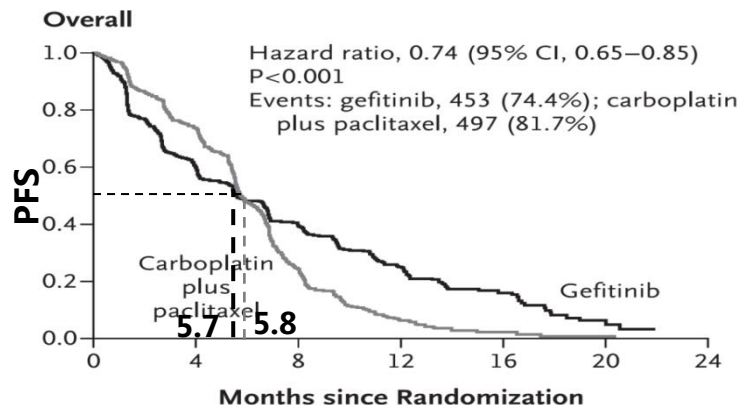
- IIIB/IV期NSCLC
- 具有可测量病灶
- 既往未接受化疗
- 年龄 ≥ 18 岁
- 腺癌
- 不吸烟或少吸烟*
- 生存预期 ≥ 12 周
- PS 0-2



吉非替尼
250 mg/d
n=609

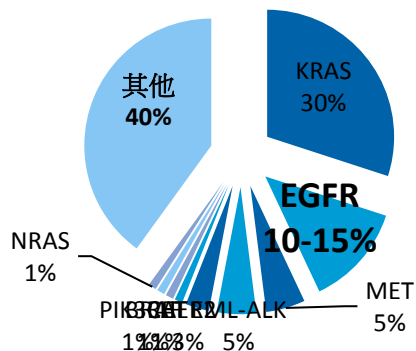
卡铂(AUC5或6)
紫杉醇200mg/m²
每3周方案**
N=608

- 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)

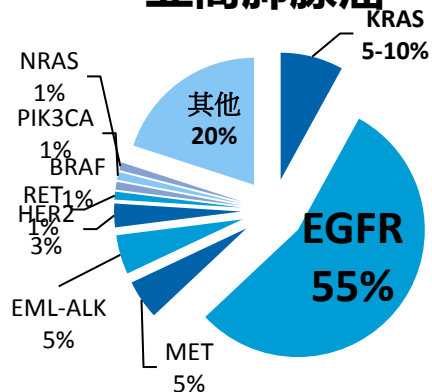


东西方肺腺癌突变差异及亚组突变比例

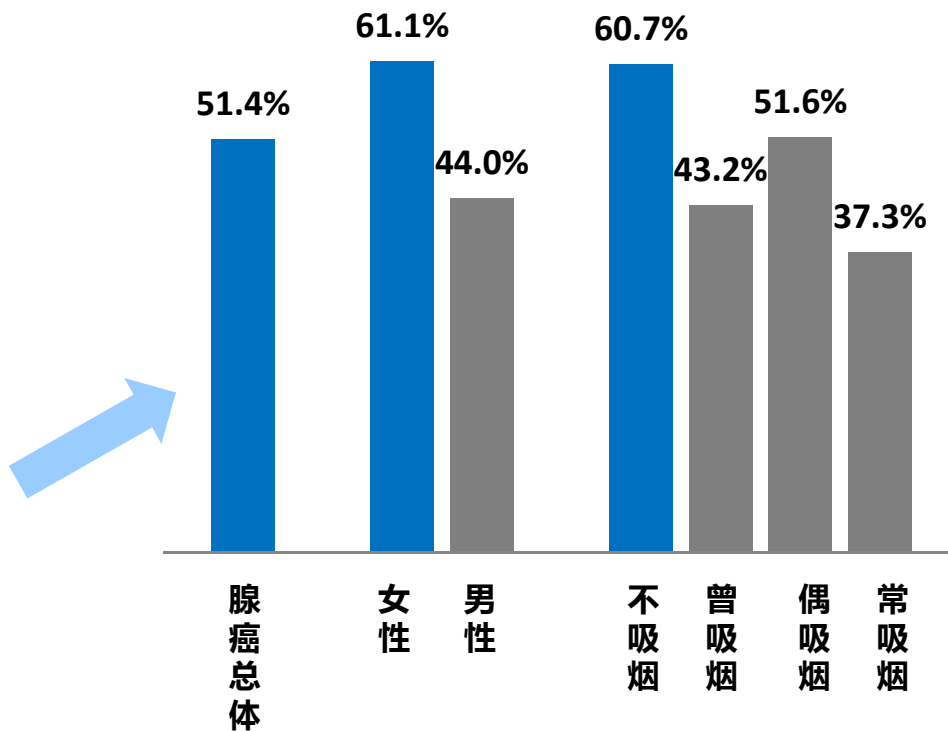
高加索肺腺癌



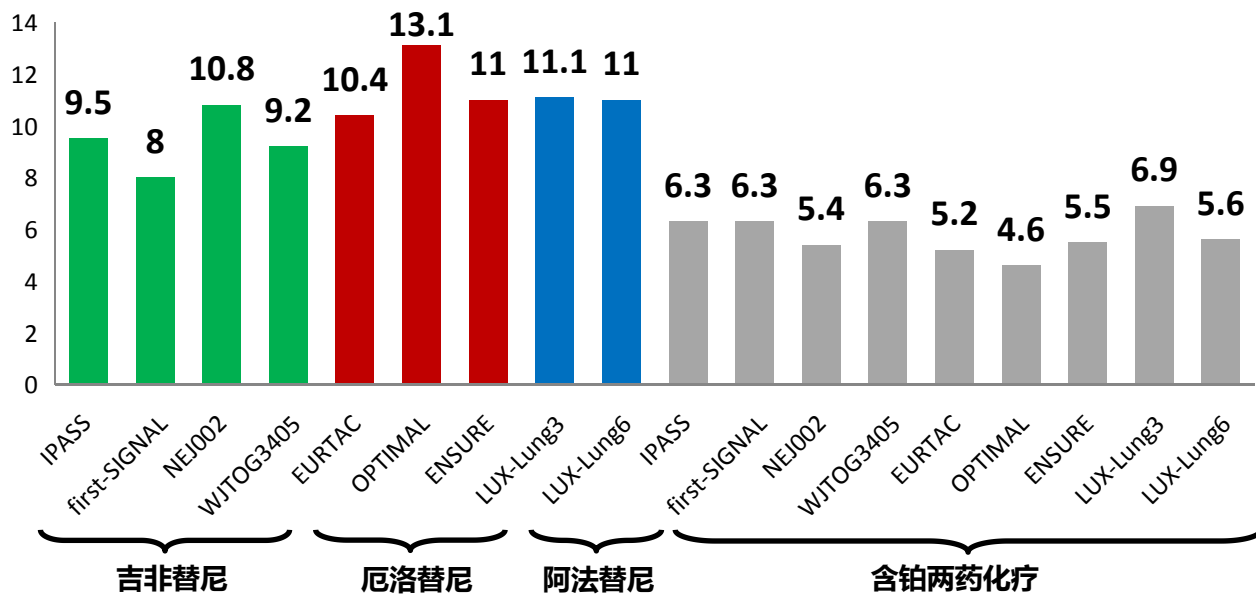
亚裔肺腺癌



PIONEER：性别以及吸烟状态与EGFR突变



EGFR 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

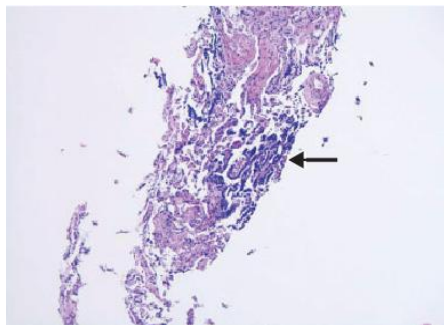
9.Ann Oncol. 2015 Jun 23

难以避免的宿命：耐药

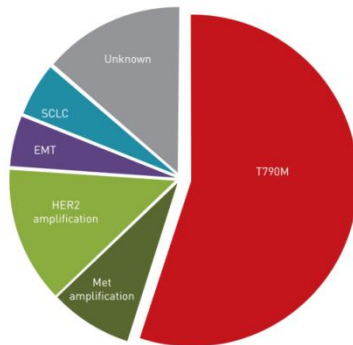
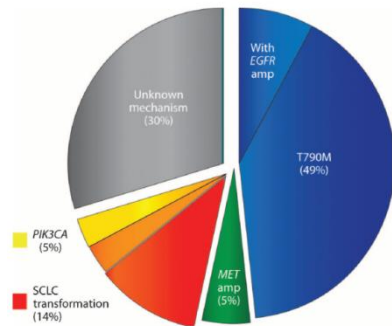
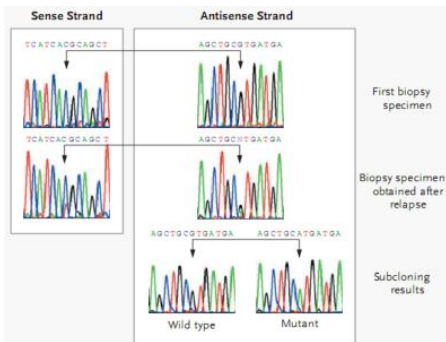
- T790M的首次发现：
 - TKI耐药患者再活检中发现

- 随后研究发现：
 - 在耐药患者中突变频率超过50%

取材



测序

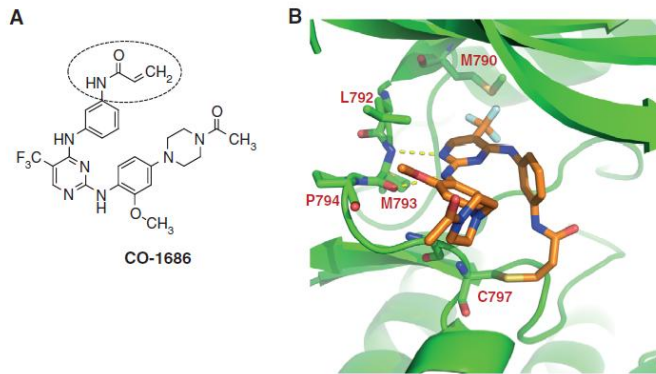


第三代EGFR-TKI—CO-1686、AZD9291

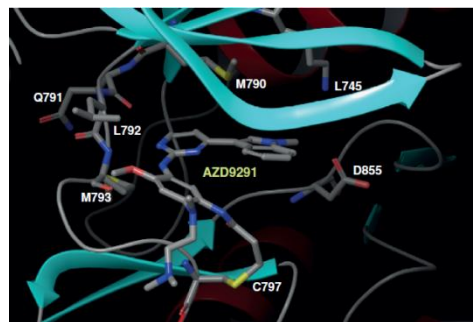
CO-1686(Rociletinib)

AZD9291

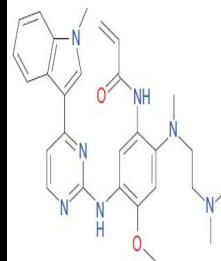
- 不可逆
- EGFR及T790M双相抑制剂
- 对EGFR野生型抑制作用微弱，皮疹副反应少



CO-1686



AZD9291



三代TKI：真正克服耐药的希望

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

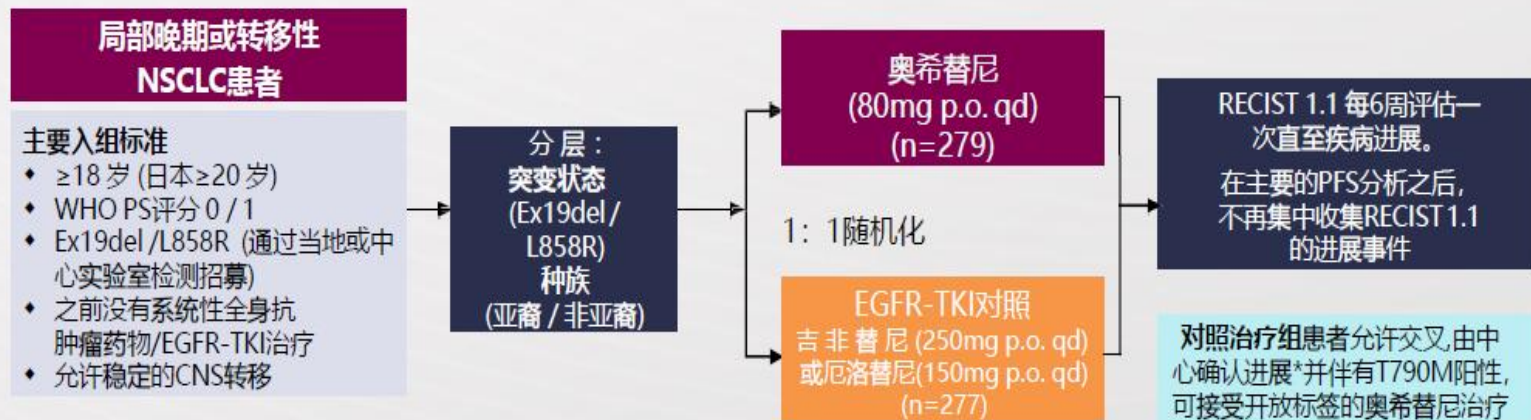
Efficacy Parameter	Study 1 (N=201)	Study 2 (N=210)	Overall ² (N=411)
Objective Response Rate ¹ (95% CI)	57% (50, 64)	61% (54, 68)	59% (54, 64)
Complete Response	0	1%	0.5%
Partial Response	57%	60%	59%

- 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

三代TKI：真正带来OS延长的希望

一项国际多中心、随机、双盲的三期临床试验



主要研究终点: Investigator-assessed PFS

次要研究终点: OS, ORR, DoR, DCR, Depth of response, 安全性和生活质量评分

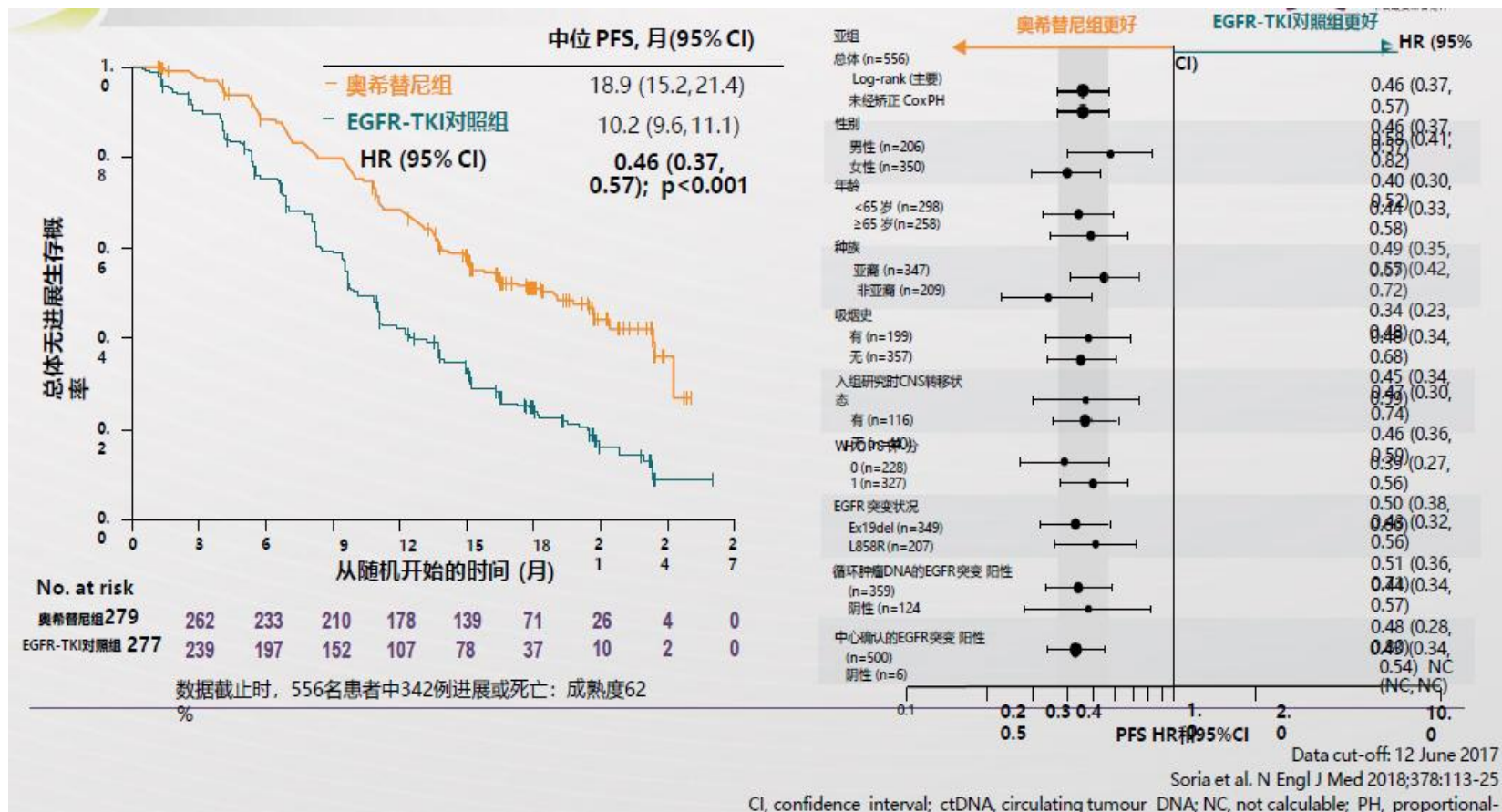
Data cut-off: 25 June 2019

Soria et al. N Engl J Med 2018;378:113-25

*By investigator assessment if disease progression occurred after the primary analysis data cut-off

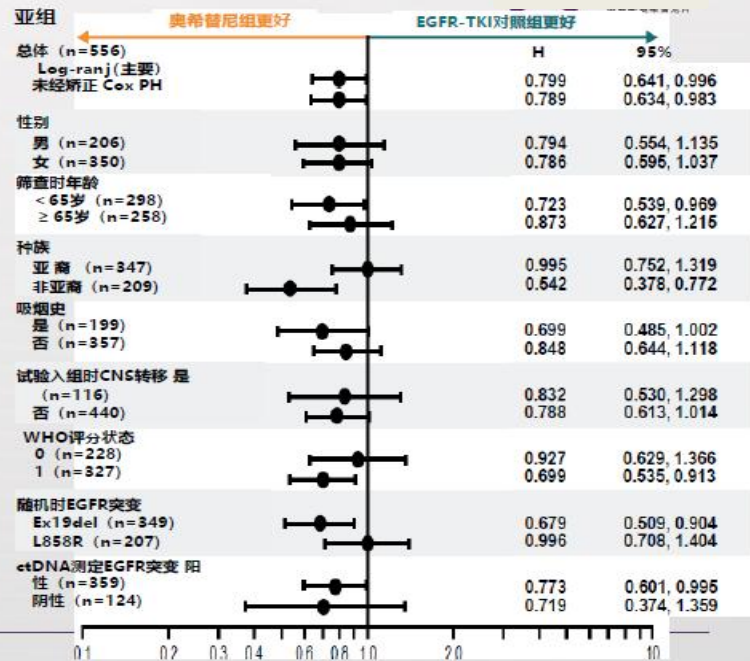
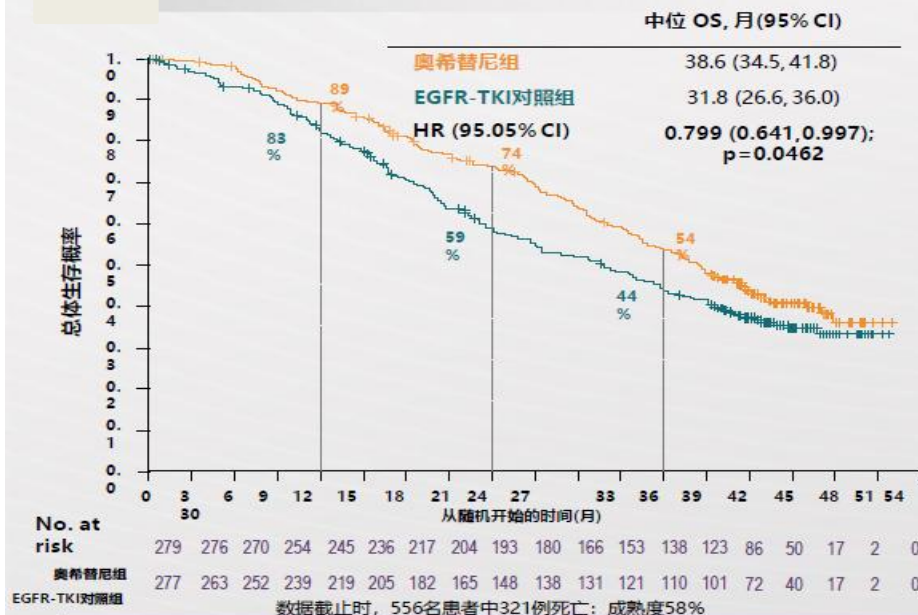
p.o., orally; qd, once daily; RECIST 1.1, Response Evaluation Criteria In Solid Tumors version 1.1; WHO, World Health Organization

三代TKI：真正带来OS延长的希望

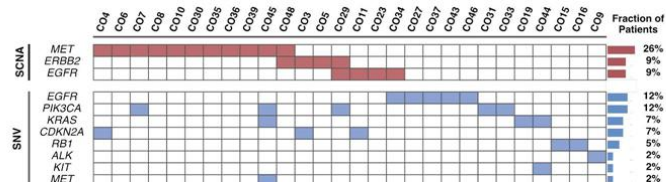


三代TKI：真正带来OS延长的希望

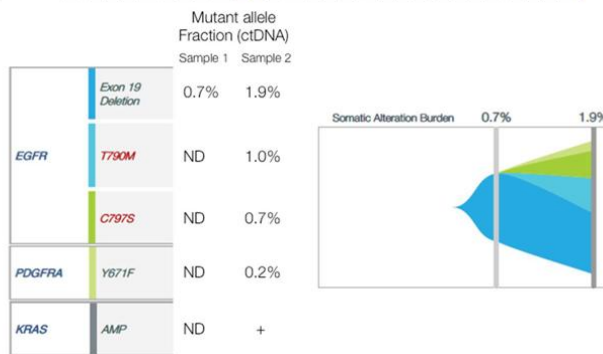
次要终点OS获得阳性结果



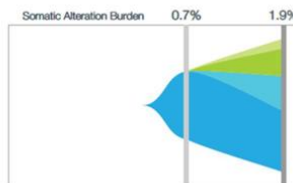
三代EGFR TKI耐药机制更为复杂



CO-1686



ND = Not Detected; T790M and C797S in cis



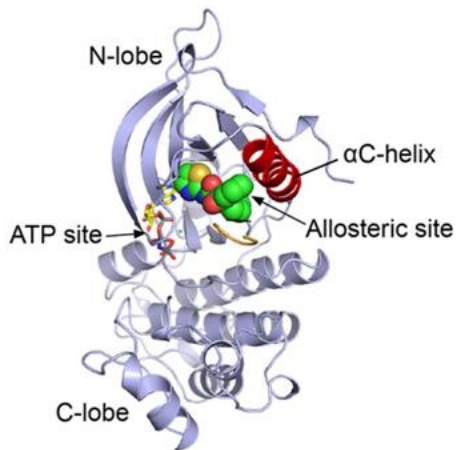
AZD9291

- 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。

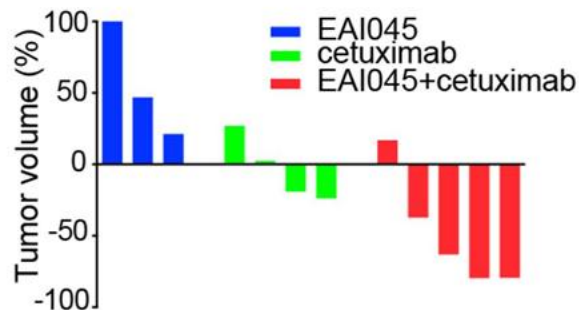
针对三代TKIs耐药突变EGFR C797S的药物 EAI045已经出现

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

Yong Jia¹, Cai-Hong Yun^{2,3†}, Eunyoung 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



晚期EGFR M (+) 肺癌生存获益汇总

2009-2017

2017-2019

2020-2021

九项临床研究显示，EGFR-TKI带来**PFS显著获益**，
但**OS未见获益**^{1,2}

→ 仅**达可替尼**和**奥希替尼**带来**OS获益**^{3,4}

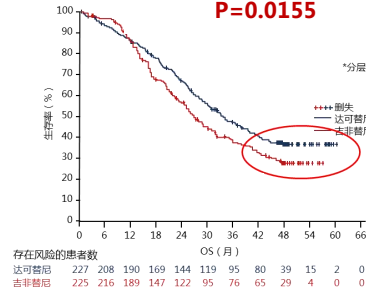
→ 新的TKI研发中

		中位PFS (月)	中位OS(月)
吉非替尼	IPASS	6.3	21.6 vs 21.9 P=0.990
	WJTOG3405	6.3	34.8 vs 37.3 P= 0.153
	NEJ002	5.4	27.7 vs 26.6 P=0.483
厄洛替尼	OPTIMAL	4.6	22.8 vs 27.2 P= 0.266
	EURTAC	5.2	19.3 vs 19.5 P= 0.87
	ENSURE	5.5	26.3 vs 25.5 P=0.607
埃克替尼	CONVINC E	7.9	30.5 vs 32.1 P=0.8854
阿法替尼	LUX-Lung 3	6.9	28.2 vs 28.2 P= 0.39
	LUX-Lung 6	5.6	23.1 vs 23.5 P= 0.61

灰色柱子代表化疗，彩色柱子代表靶向药物治疗

ARCHER 1050研究

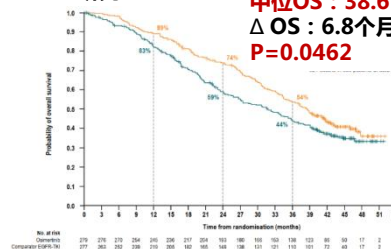
中位OS : 34.1 v 27个月
Δ OS : 7.1个月
P=0.0155



死亡风险下降
25.2%

FLAURA研究

中位OS : 38.6 v 31.8个月
Δ OS : 6.8个月
P=0.0462



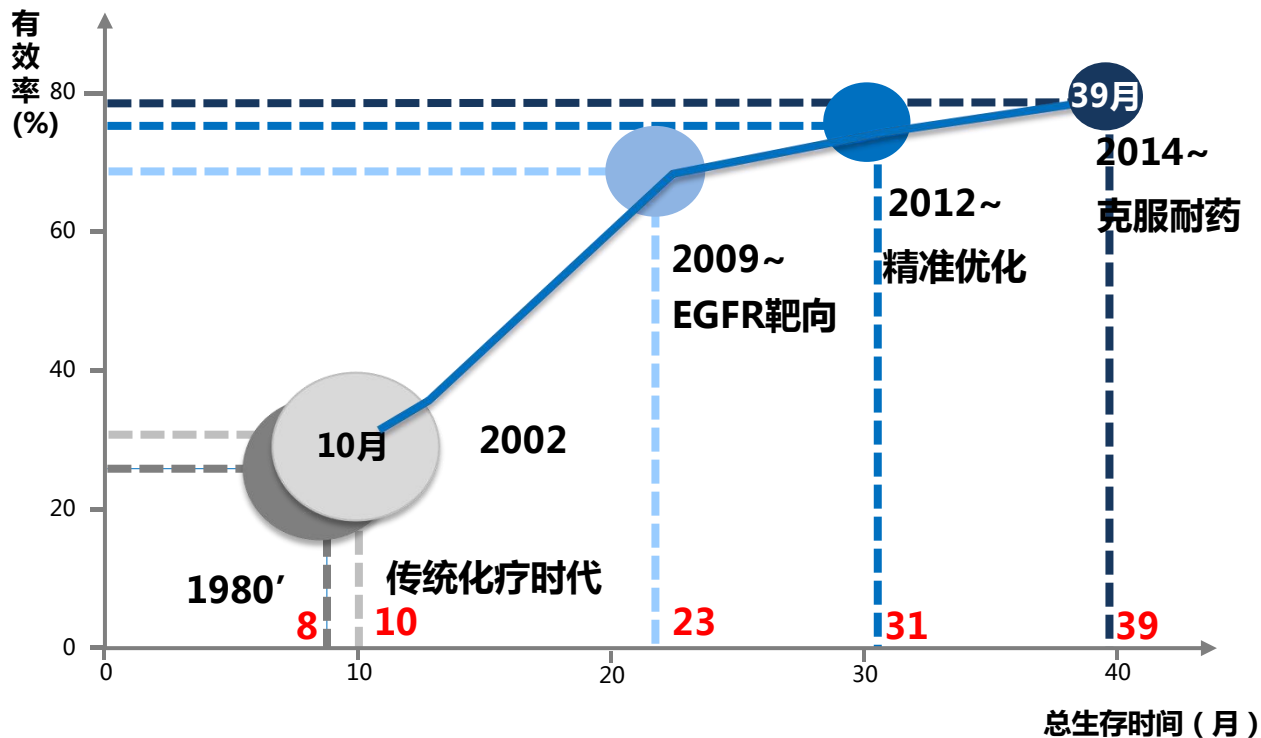
死亡风险下降
20.1%

TKI在不断研发，未来将有更多新药物应用于EGFR突变阳性NSCLC⁵⁻¹⁰：

- Almonertinib
- Lazertinib
- Nazartinib
- Alflutinib
- Amivantamab
- Mefatinib
- EAI001
- EAI045

1. Lee DH. Pharmacol Ther 2017;174:1-21.;2. Shi YK, et al. Ann Oncol 2017;28(10):2443-2450.;3. Mok TS, et al. 2019 ESMO Asia LBA 19.;4. Ramalingam SS, et al. 2019 ESMO LBA5_PR.;5. Sang-We Kim, et al. 2020 ASCO Abstract 9571. 6. Ki Hyeon Lee, et al. 2020 ASCO Abstract 9572. 7. Daniel Shao-Weng Tan, et al. 2020 ASCO Abstract 9574. 8. Yuankai Shi, et al. 2020 ASCO Abstract 9602. 9. Li Q, et al. ACS Med Chem Lett. 2019;10(6):869-873. 10. Wang PL, et al. presented at WCLC 2020.P76.28

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

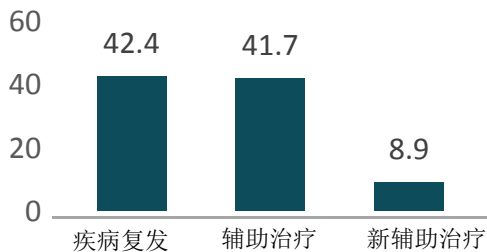


EGFR-TKI辅助治疗

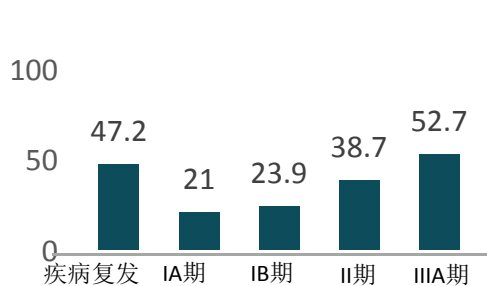
EGFR突变早期NSCLC术后复发率依然很高

基线特征	患者N=396
中位年龄，岁	64
性别，%	
女性	63.6%
男性	36.4%
临床分期，%	
IA	42.2%
IB	23.2%
II	15.6%
IIIA	18.7%
经典突变，%	
19del	48.7%
21L858R	37.9%
行肺叶切除术，%	
完全切除	88.9%
辅助化疗，%	
II期	53.2%
III期	73.0%
术后放疗，%	8.6%

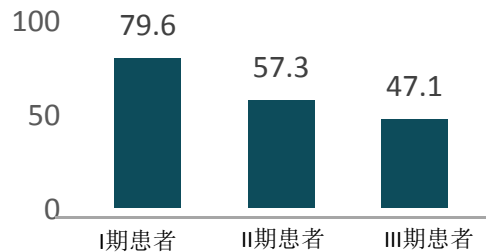
中位随访46个月时疾病复发情况，%



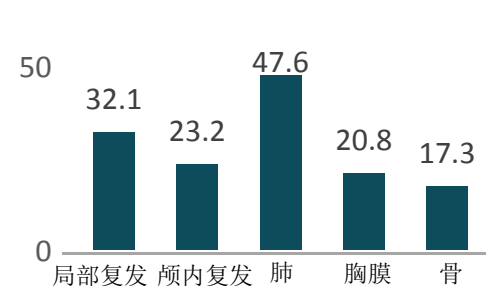
随访3年时疾病复发情况，%



2年DFS率，%



疾病复发部位，%



- 纳入在新加坡国家癌症中心手术的396例IA-III期EGFR突变NSCLC患者，分析复发相关的分子和临床特征。中位随访46个月，随访3年疾病复发近50%，即使I期病人复发率仍较高。

EGFR-TKI辅助治疗显著延长DFS

2018年

2020年

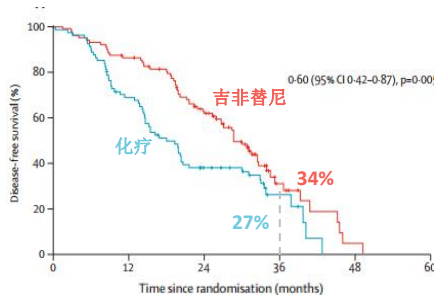
2021年

ADJUVANT研究

吉非替尼 vs 化疗

辅助治疗完全切除的II-III期（N1-N2）
EGFR突变NSCLC患者

ITT人群 DFS	中位DFS, 月	HR (95% CI)	P值
吉非替尼	28.7	0.60 (0.42-0.87)	0.0054
化疗	18.0		

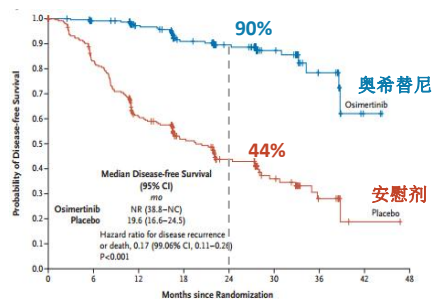


ADAURA研究

奥希替尼 vs 安慰剂

辅助治疗完全切除的IB/II/IIIA期EGFR
突变NSCLC患者

II/IIIA 期患者 DFS	中位DFS, 月	HR (99.06%CI)	P值
奥希替尼	NR	0.17 (0.11-0.26)	<0.0001
安慰剂	19.6		

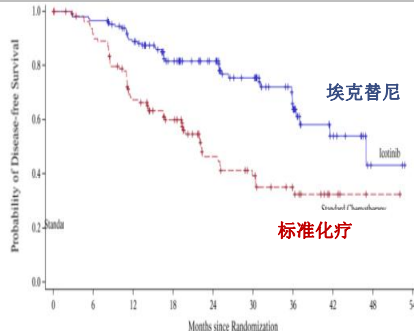


EVIDENCE研究

埃克替尼 vs 标准化疗

辅助治疗II-III期完全切除EGFR突
变NSCLC患者

	中位DFS, 月	HR (95% CI)	P值
埃克替尼	46.95	0.36 (0.24-0.55)	P<0.0001
标准化疗	22.11		



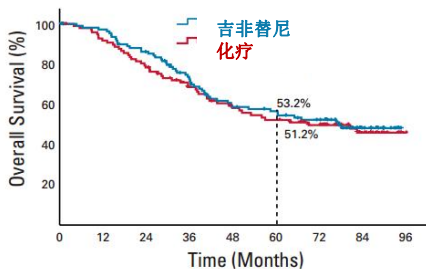
ADJUVANT研究

吉非替尼 vs 化疗

辅助治疗完全切除的II-III期（N1-N2）
EGFR突变NSCLC患者

两者OS无显著差异

	中位OS, 月	HR (95% CI)	P值
吉非替尼	75.5	0.92 (0.62-1.36)	0.674
化疗	62.8		

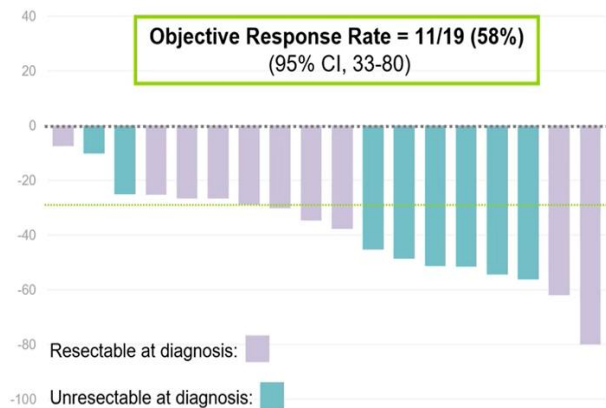


中位DFS为30.8个月 vs 19.8个月，**P=0.001**

1. Zhong WZ, et al. Lancet Oncol. 2018 Jan;19(1):139-148.
2. Wu YL, et al. N Engl J Med. 2020 Oct 29;383(18):1711-1723.
3. Caicun Zhou. presented at WCLC 2020. FP14.11
4. Zhong WZ, et al J Clin Oncol. 2021 Mar 1;39(7):713-722.

EGFR-TKI新辅助治疗，ORR达50%以上

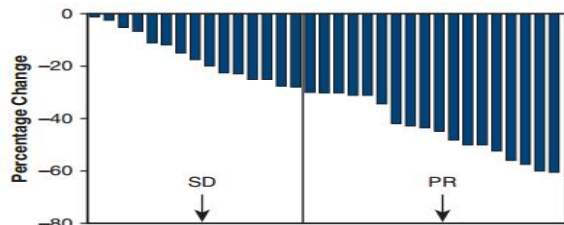
ASCENT研究 主要终点阿法替尼新辅助治疗的ORR：58%



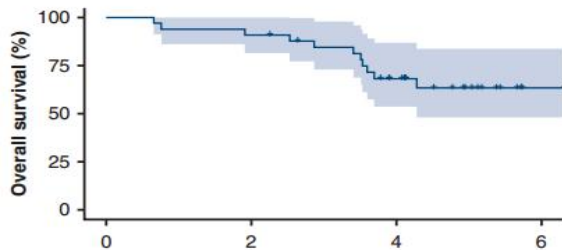
一项II期研究，2012年9月-2020年1月纳入19例既往接受放化疗±手术的III期EGFR突变NSCLC患者，接受新辅助/辅助阿法替尼治疗，新辅助阿法替尼治疗2个月后接受放化疗±手术，再接受辅助阿法替尼治疗2年。主要终点为新辅助阿法替尼治疗的ORR，次要终点为辅助治疗后的PFS、OS、远处转移率、安

吉非替尼2期研究 吉非替尼新辅助治疗

ORR=54.5% (95% CI, 37.7-70.7)



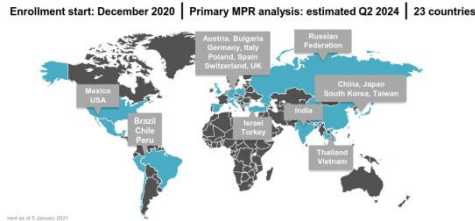
中位DFS=33.5 个月 (95% CI, 19.7-47.3)



一项单臂II期研究，2013年8月-2015年10月纳入35例可手术的III期EGFR突变NSCLC患者，接受新辅助吉非替尼治疗后进行手术治疗。手术后续治疗由医生决定。主要终点为新辅助吉非替尼治疗的ORR，次要终点为MRR、DFS、OS、安全性

NeoADAURA研究 新辅助奥希替尼±化疗 vs 化疗

一项比较新辅助奥希替尼±化疗与化疗治疗可切除EGFR突变NSCLC患者疗效的III期、随机、对照、多中心研究，目前正在进行中，预计2024年评估主要终点MPR。



1. 安全性 - Vallillo AJ, et al. presented at WCLC 2020. FP01.05
2. Zhang Y, et al. J Thorac Cardiovasc Surg. 2021 Feb;161(2):434-442. e2.
3. Masahiro Tsuboi, et al. presented at WCLC 2020. P03.02

2021NCCN指南对辅助治疗的推荐



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 3.2021 Non-Small Cell Lung Cancer

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

SYSTEMIC THERAPY REGIMENS FOR NEOADJUVANT AND ADJUVANT THERAPY

Preferred (nonsquamous)

- Cisplatin 75 mg/m² day 1, pemetrexed 500 mg/m² day 1 every 21 days for 4 cycles¹

Preferred (squamous)

- Cisplatin 75 mg/m² day 1; gemcitabine 1250 mg/m² days 1 and 8, every 21 days for 4 cycles²
- Cisplatin 75 mg/m² day 1; docetaxel 75 mg/m² day 1 every 21 days for 4 cycles³

Other Recommended

- Cisplatin 50 mg/m² days 1 and 8; vinorelbine 25 mg/m² days 1, 8, 15, and 22, every 28 days for 4 cycles⁴
- Cisplatin 100 mg/m² day 1; vinorelbine 30 mg/m² days 1, 8, 15, and 22, every 28 days for 4 cycles^{3,6}
- Cisplatin 75–80 mg/m² day 1; vinorelbine 25–30 mg/m² days 1 and 8, every 21 days for 4 cycles
- Cisplatin 100 mg/m² day 1; etoposide 100 mg/m² days 1–3, every 28 days for 4 cycles⁵

Useful in Certain Circumstances

Chemotherapy Regimens for Patients with Comorbidities or Patients Not Able to Tolerate Cisplatin

- Carboplatin AUC 6 day 1, paclitaxel 200 mg/m² day 1, every 21 days for 4 cycles⁷
- Carboplatin AUC 5 day 1, gemcitabine 1000 mg/m² days 1 and 8, every 21 days for 4 cycles⁸
- Carboplatin AUC 5 day 1, pemetrexed 500 mg/m² day 1 for nonsquamous every 21 days for 4 cycles⁹

All regimens can be used for sequential chemotherapy/RT.

Previous Adjuvant Chemotherapy or Ineligible for Platinum-Based Chemotherapy

- Osimertinib 80 mg daily¹⁰
 - ▶ Osimertinib for patients with completely resected stage IIB–IIIA or high risk stage IB–IIA *EGFR* mutation-positive NSCLC who received previous adjuvant chemotherapy or are ineligible to receive platinum-based chemotherapy.

- 2020年12月，第三代靶向药物获得美国FDA批准，并列入NCCN指南术后治疗推荐

ALK阳性非小细胞肺癌

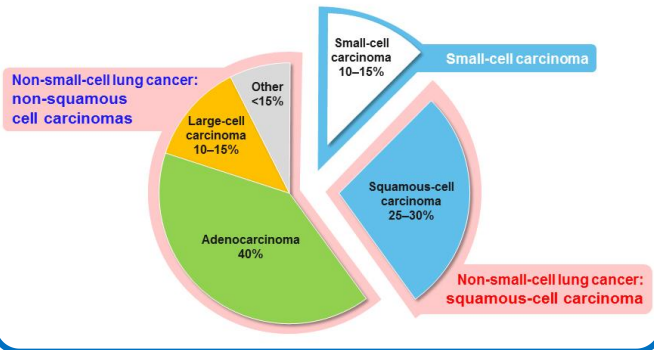
ALK+可见于约5%的晚期NSCLC病人¹⁻⁵

每年新确诊75,000以上例病人⁷

ALK+ NSCLC多见于下列病人：

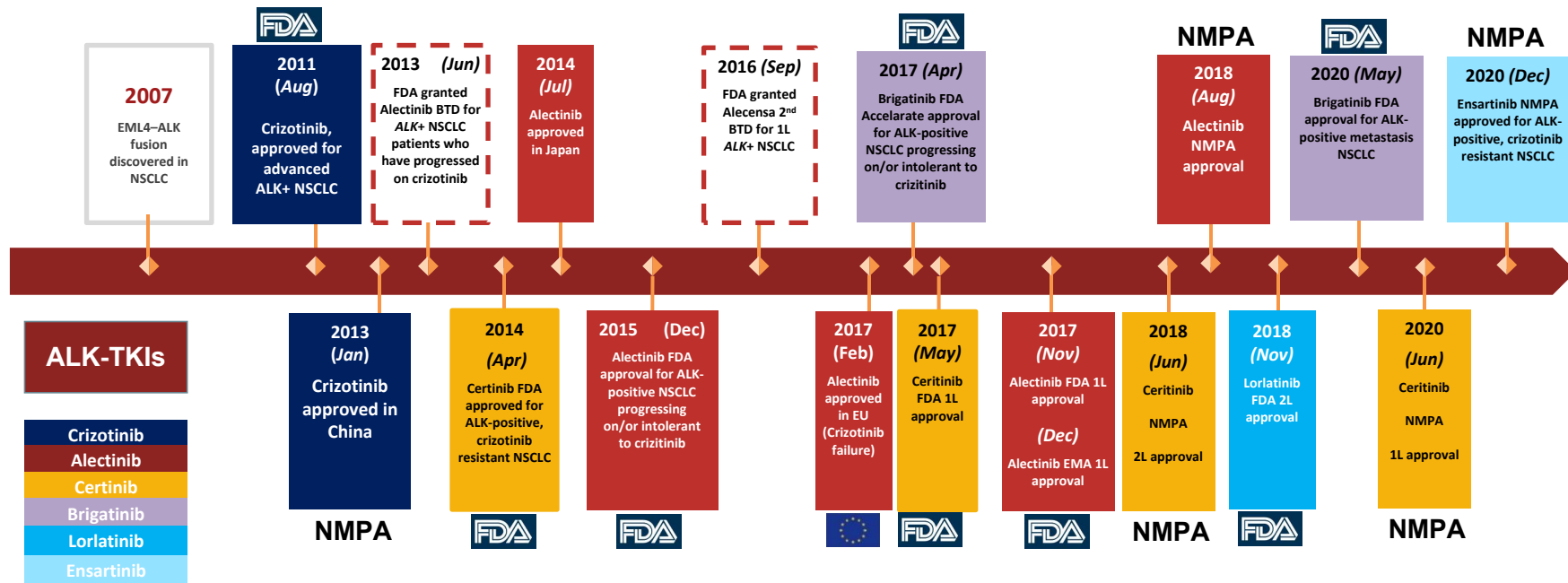
- 非鳞癌^{2,8}
- 从不吸烟或曾吸烟者^{2,8}
- 年轻^{2,8}
- 女性²
- 无EGFR 或 KRAS突变^{2,8}

肺癌组织学分型⁶



临床特征并不能预测病人是否为 ALK+ NSCLC，需做ALK检测证实^{9,10}

ALK药物发展简史

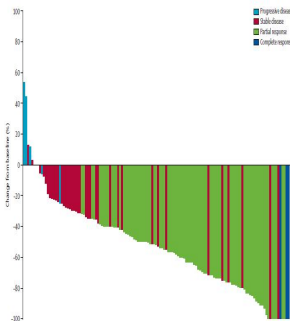


ALK药物发展简史

2线 or 3线

PROFILE 1001/5

(N =143/259)



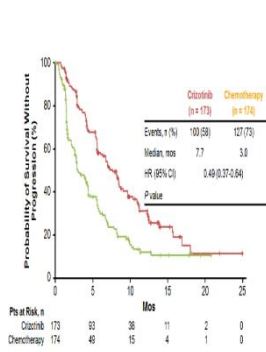
ORR 60.8%, 59.8%

PFS 9.7m, 8.1m

2线 or 3线

PROFILE 1007

(N = 173)



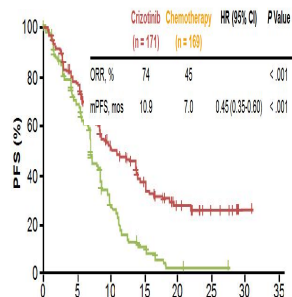
ORR 66.0% vs 20%

PFS 7.7m vs 3.0m

一线治疗

PROFILE 1014

(N = 343)



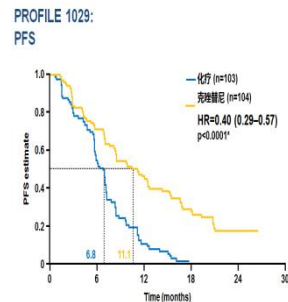
ORR 74 % vs 45%

PFS 10.9m vs 7.0m

一线治疗

PROFILE 1029

(N = 207)



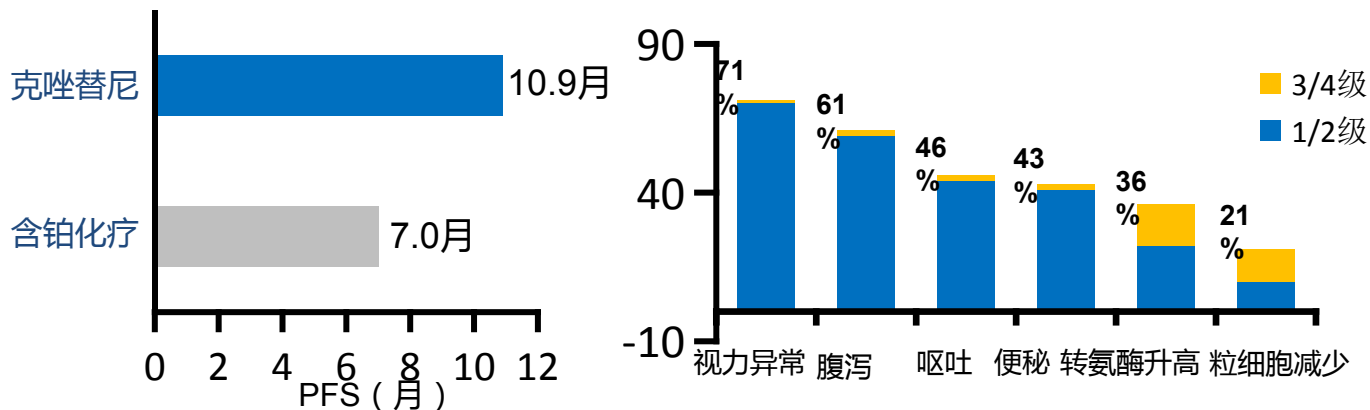
ORR 87% vs 46 %

PFS 11.1m vs 6.8m

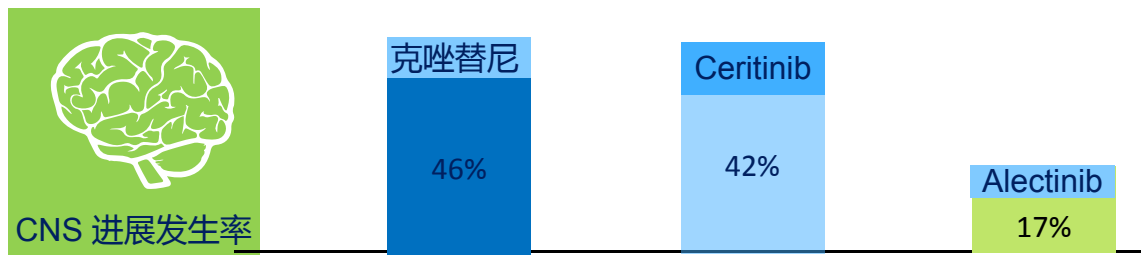
- Camidge DR, et al. Lancet Oncol. 2012;10:1011-1019;
- Kim DW, et al. ASCO 2012. Abstract 7533.
- Shaw AT, et al. N Engl J Med. 2013;368:2385-2394,
- Solomon BJ, et al. N Engl J Med. 2014;371:2167-2177
- Lu, et al. ASCO 2016

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

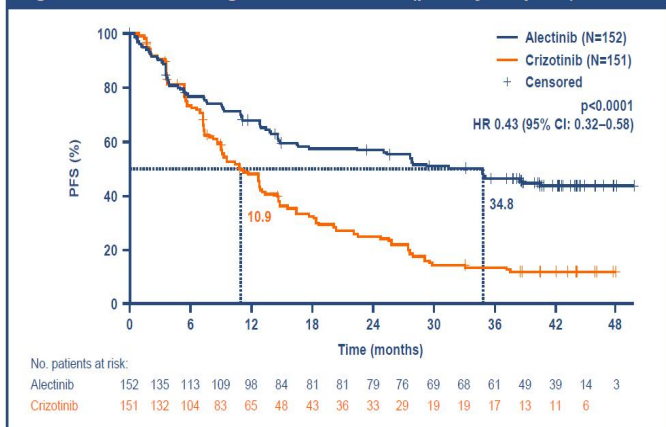


克唑替尼和ceritinib治疗后CNS进展的发生率高，影响病人的OS和QoL



阿来替尼一线PFS疗效优异

Figure 1. Mature investigator-assessed PFS (primary endpoint).

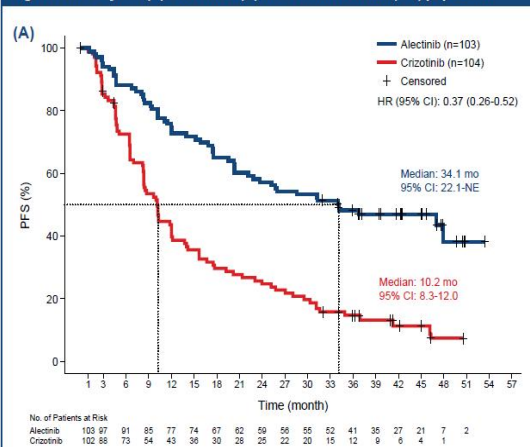


2019 ESMO

ALEX III期研究

研究者评估 PFS 34.8m

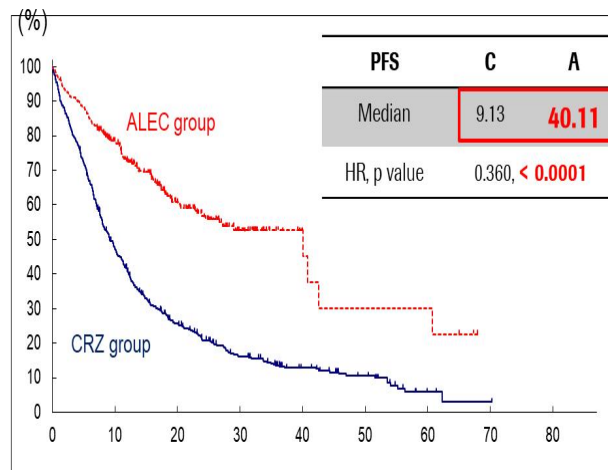
Figure 1. PFS by IRF (A) Interim OS (B) in the intent-to-treat (ITT) population



2019 ASCO

J-ALEX III期研究

IRC评估 PFS 34.1m



2019 WCLC

RWD (WJOG 9516L)

PFS 40.11m

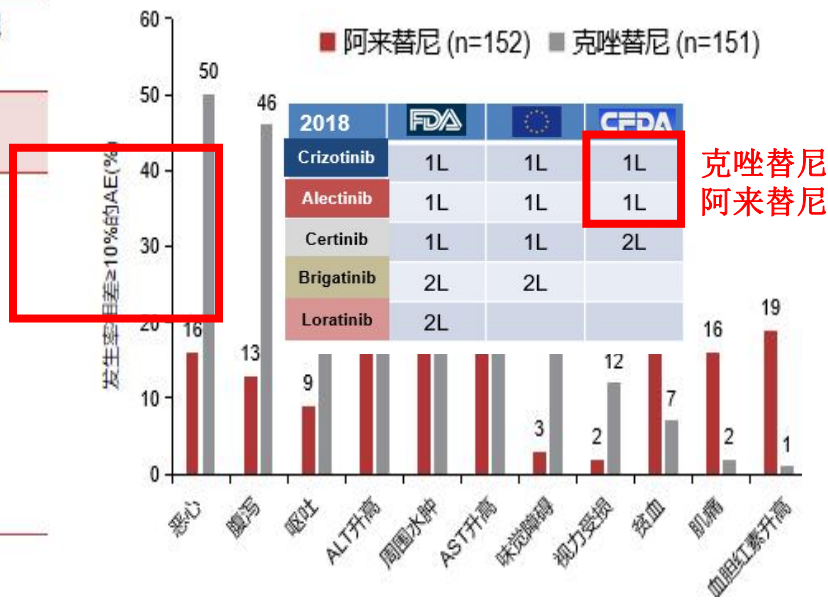
注：结果均为III期临床研究的主要研究终点

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

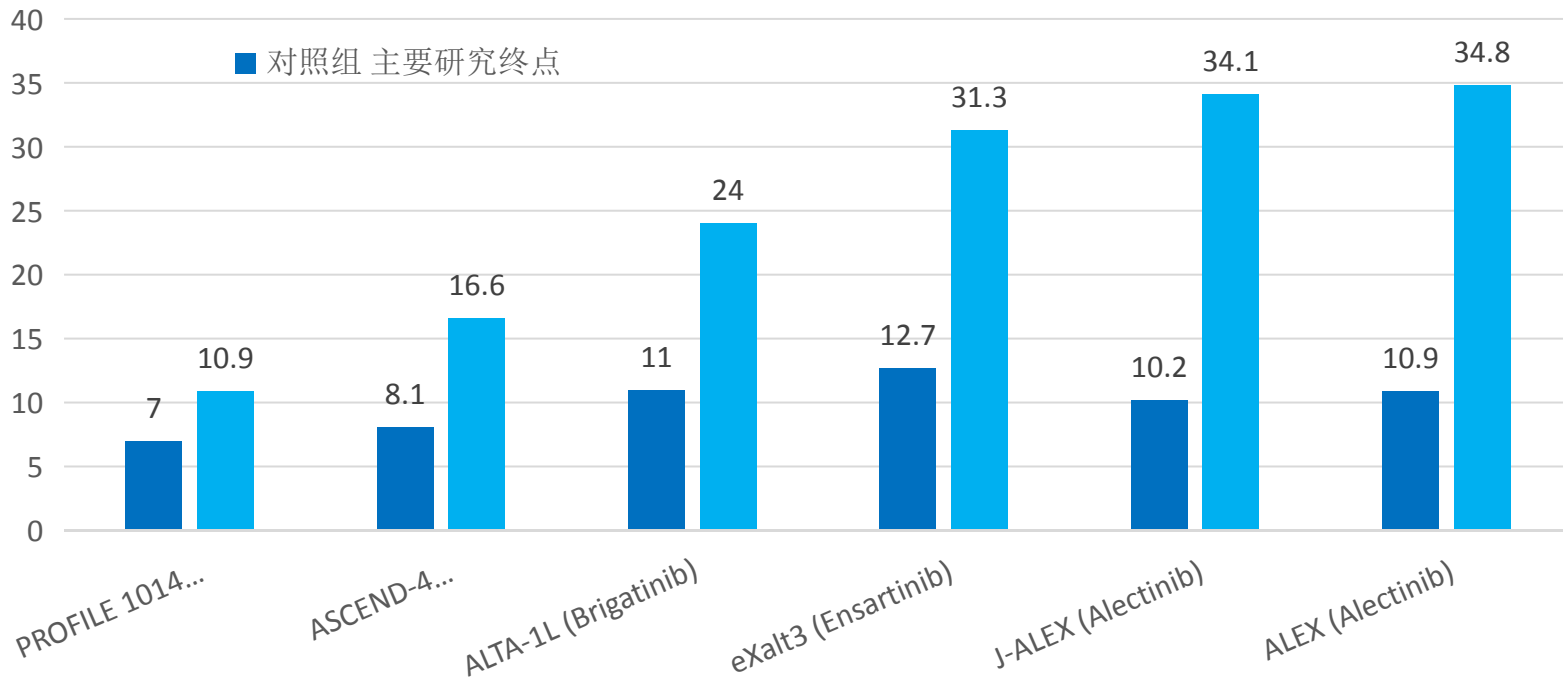
- ALEX研究：阿来替尼恶心、呕吐、腹泻等可感知的胃肠道不良反应比克唑替尼更低，且更少患者发生视力受损及转氨酶升高



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

2代ALK-TKI：一线PFS获益显著优于1代克唑替尼

三期临床研究PFS汇总

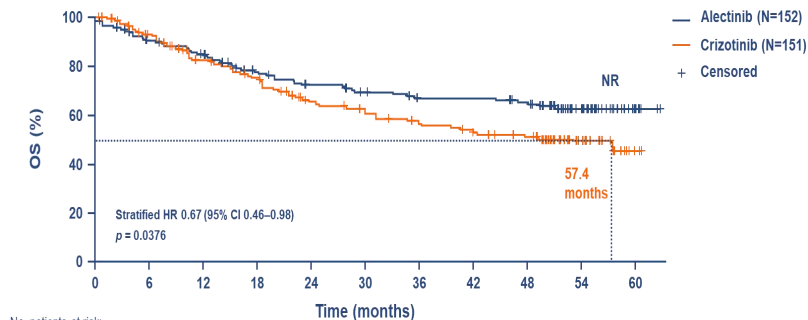


注：结果均为III期临床研究的主要研究终点，数据来源于不同研究，请谨慎解读

1、N Engl J Med 2014;371:2167-77.; 2、Solomon BJ, et al. J Clin Oncol. 2018 Aug 1;36(22):2251-2258.; 3、Soria JC, et al. Lancet 2017; 389: 917-29; 4、Annals of Oncology, 2020; 5、N Engl J Med 2017;377:829-38; 6、ALTA-1L 2019 ESMO ASIA; 7、N Engl J Med 2018;379:2027-39.

OS方面：ALEX研究是头对头对比克唑替尼OS明显获益的研究

OS in the ITT population

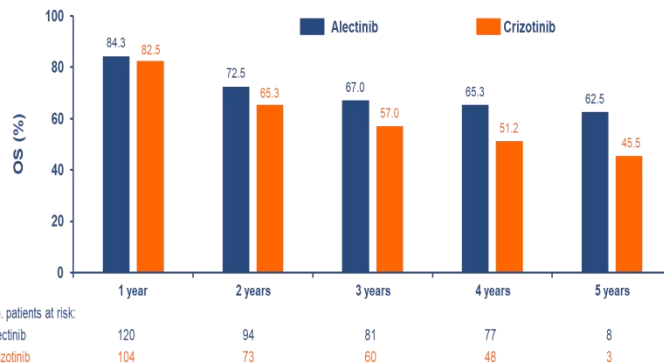


OS data remain immature, with 37% of events recorded (stratified HR 0.67, 95% CI 0.46–0.98)

Median OS was not reached with alectinib vs 57.4 months with crizotinib (95% CI 34.6–NR)

NR = not reached

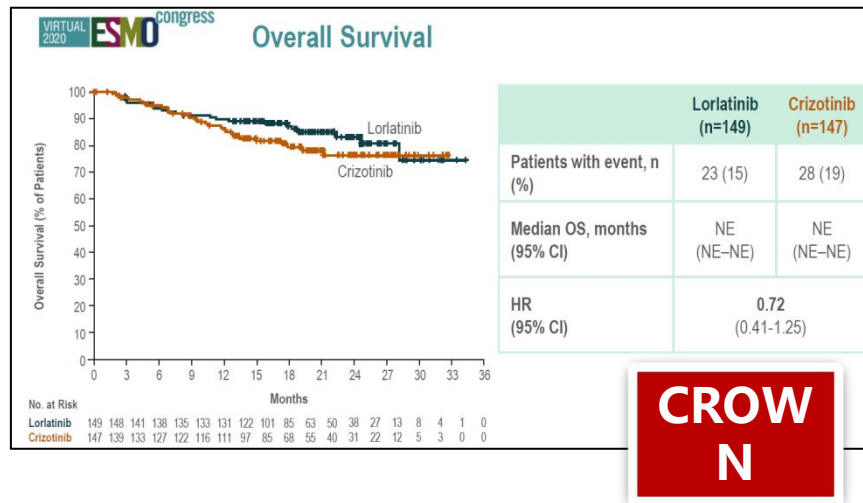
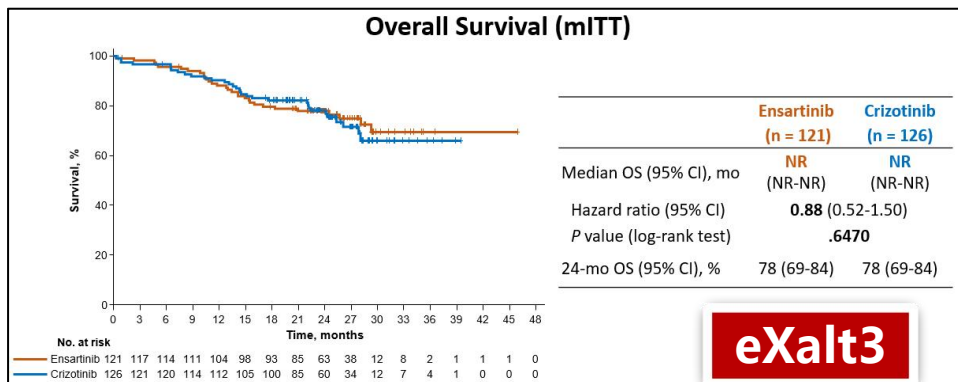
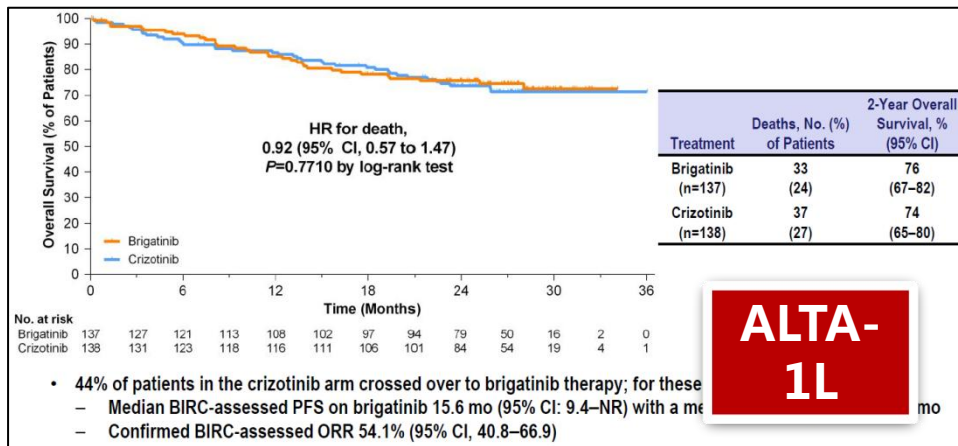
OS event-free rate



The 5-year OS rate was 62.5% (95% CI 54.3–70.8) with alectinib and 45.5% (95% CI 33.6–57.4) with crizotinib, with 34.9% and 8.6% of patients still on study treatment, respectively

约2/3 (62.5%) 的ALK+ NSCLC患者，阿来替尼一线治疗可存活5年！

ALTA-1L , eXalt3 , CROWN : OS尚未成熟



ALTA-1L研究OS数据两组暂时无明显差异；eXalt3 , CROWN : OS结果尚未成熟

新一代药物一线之争的新格局



MET原癌基因激活方式

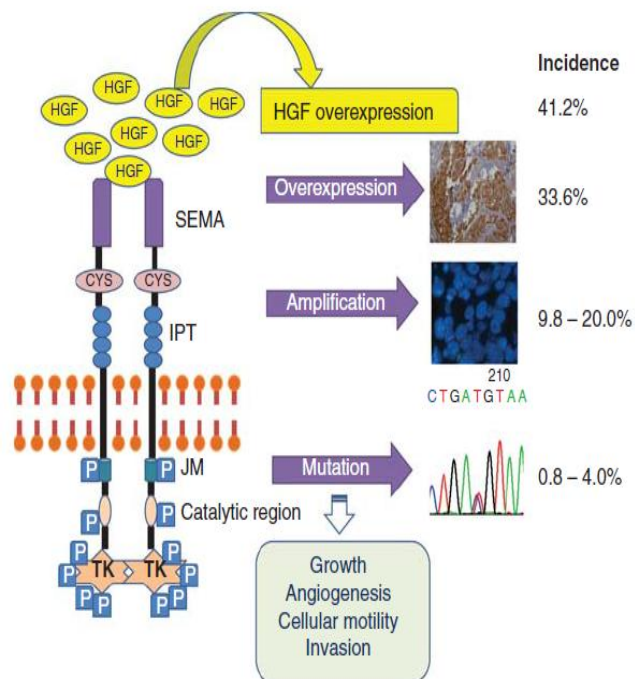
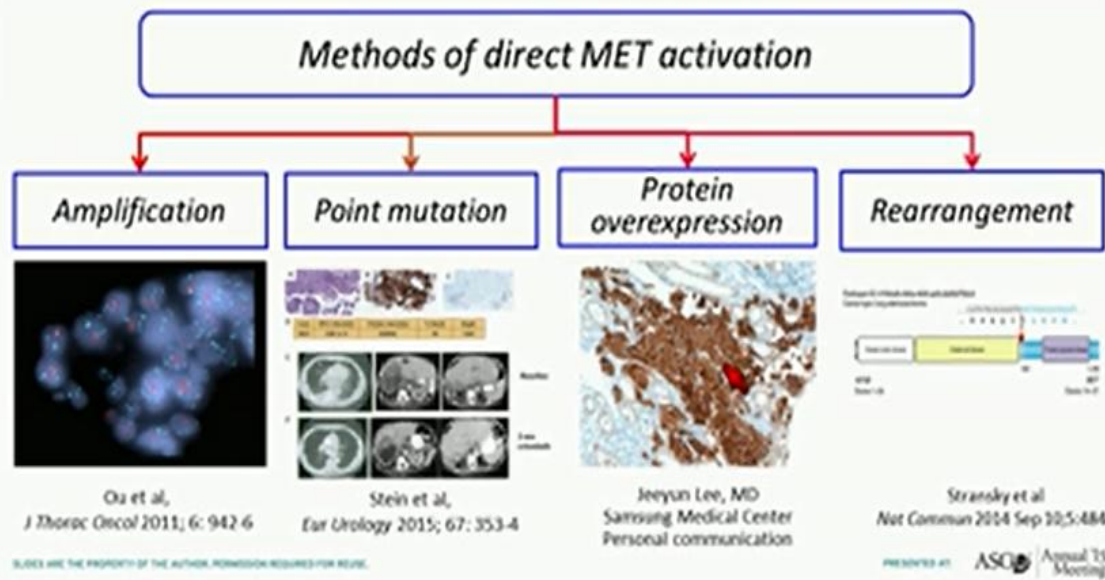


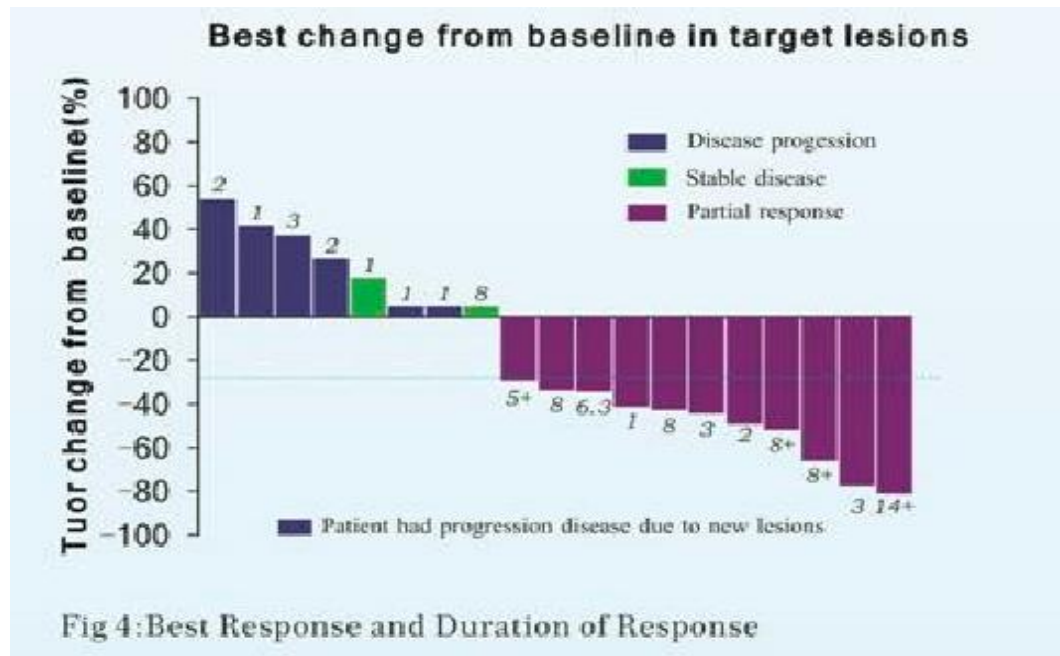
Figure 1. Abnormalities in mesenchymal-epithelial transition signaling in NSCLC.

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

Methods of direct MET oncogene activation

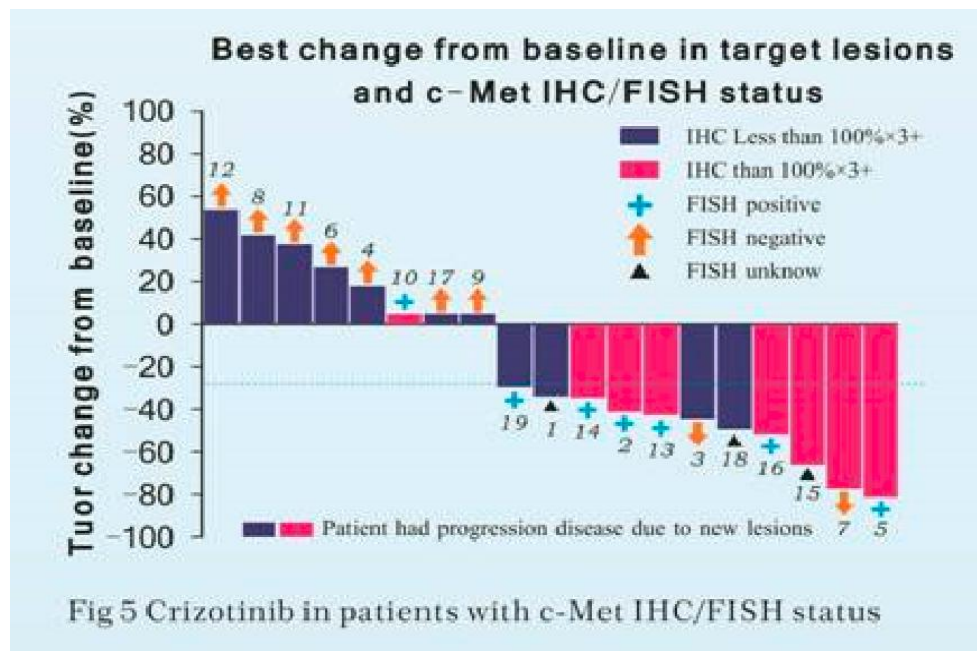


克唑替尼治疗原发性c-Met过表达的NSCLC



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

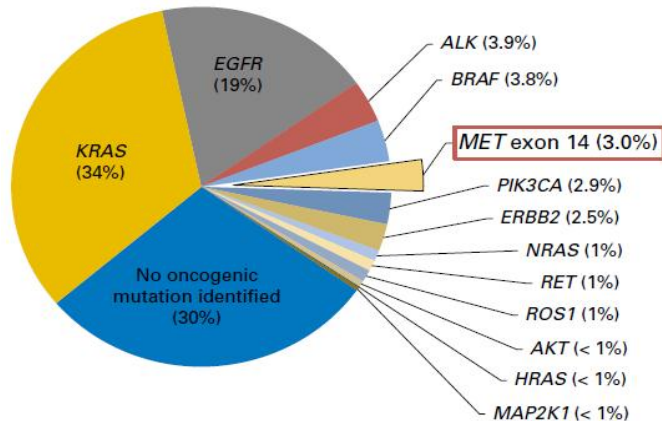
靶病灶的治疗反应与c-MET IHC/FISH状态



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

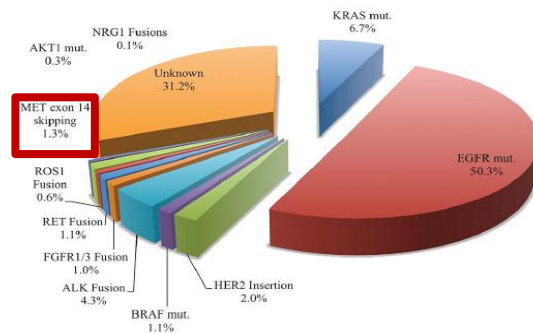


Non-squamous NSCLC (n=933)

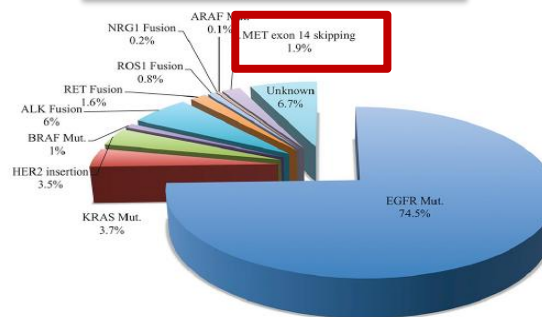
中国患者MET14外显子
突变率低于欧美人群

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

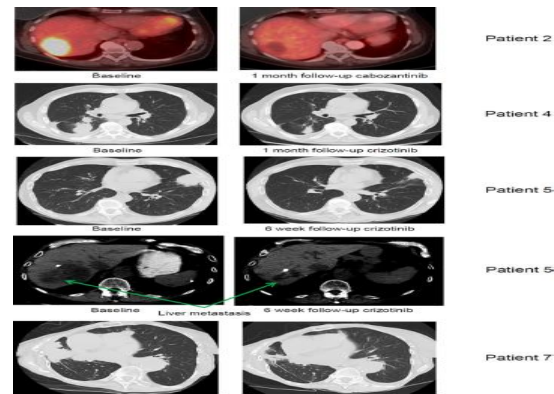


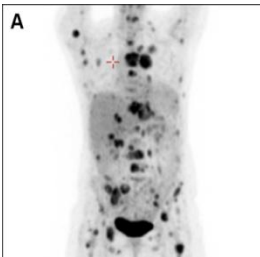
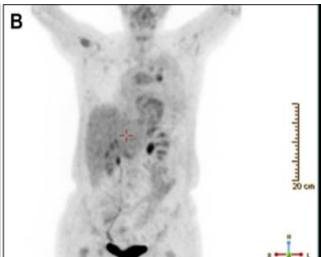
Published in final edited form as:
Cancer Discov. 2015 August ; 5(8): 842–849. doi:10.1158/2159-8290.CD-14-1467.

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 Rekhman², Michelle S. Ginsberg³, Laetitia Borsu², Nikolaus Schultz^{1,5}, 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



ORIGINAL ARTICLE		IASLC									Crizotinib response*
Characterization of 298 Patients with Lung Cancer Harboring MET Exon 14 Skipping Alterations				Patient case	Histology	METex14 alteration	MET amp	MDM2 amp	CDK4 amp	Biopsy timing	
		1	AdenoCA	3028+1_3028+1delG	Yes	No	Yes	Post-crizotinib	PR, 24 months		
		2	AdenoCA	D1010Y	No	No	No	Pre-crizotinib	PR, 7 months, ongoing		
		3	AdenoCA	3028+1delG	Yes	Yes	No	Pre-crizotinib	CR, 7 months, ongoing		
		4	AdenoCA	D1010H	No	N	No	Pre-crizotinib	SD, 4 months, ongoing		
		5	AdenoCA	2888-16_2888-3del14	Yes	Yes	No	Pre-crizotinib	PR, 10 months, ongoing		
		6	SqCC	11_2904del28	No	No	No	Pre-crizotinib	PR		
		7	AdenoCA	2888-16_2888-13delTTCT	No	No	No	Pre-crizotinib	CR, 3 months, ongoing		
		8	AdenoCA	3028 + 1G>A	No	No	No	Pre-crizotinib	Unresectable to resectable and NED after resection		

*investigator reported

METex14+NSCLC研究比较

	赛沃替尼 ^{1,a} (和记黄埔)	Tepotinib ^{2-4,b} (默克)	Capmatinib ^{5,6,c} (诺华)	克唑替尼 ⁸ (辉瑞)
机制 ⁹	METi I b	METi I b	METi I b	ALK/ROS1/METi I a
人群	100% 中国患者	25.0% 亚洲患者	23.7% 亚洲患者	16.0% 亚洲患者
脑转移比例	31.1%	15.1%	14.4%	未知
剂量	600mg (BW≥50kg), 或 400mg (BW<50kg) QD	500 mg QD	400 mg BID	250 mg BID
N	45	152	97	69
ORR	48.8%	44.7%	1L: 68% ; 2/3L: 41%	32.0%
DCR	95.1%	65.7%	1L: 96% ; 2/3L: 78%	NA
中位PFS, 月	9.7	8.9	1L: 12.4 ; 2/3L: 5.4	7.3
常见3/4级AE	AST升高 ALT升高 外周性水肿 (无间质性肺病发生)	外周性水肿 全身性水肿 生殖器水肿 呕吐 恶心 间质性肺病	外周性水肿 呼吸困难 疲劳 ALT升高 虚弱 肺炎	转氨酶升高 呼吸困难 低磷血症 淋巴细胞减少 肺栓塞 间质性肺病

- a. 患者数级脑转移患者比例基于总体其他类型NSCLC，其中ORR、DCR和中位PFS数据来源于疗效可评估集中其他类型NSCLC数据；安全性数据基于总体患者 (n=70) 的安全性分析；
- b. 患者人群、脑转移患者比例、ORR和PFS数据均来源于VISION研究队列A (n=152) 最新总体疗效分析，DCR数据来源于Paik PK, et al. N Engl J Med. 2020 Sep 3;383(10):931-943. Supplementary Appendix. 中联活检组患者(n=99)的DCR。其中ORR、DCR和中位PFS数据基于IRC评估；常见3/4级AE数据基于VISION研究队列A+队列C (n=252)最新安全性分析；
- c. 队列4和队列5b；ORR，DCR和中位PFS数据基于BIRC评估。

1.Lu S, et al. 2020 ASCO Abstract 9519.

2.Paik PK, et al. Presented at WCLC 2020. Abstract MA11.05.

3.Paik PK, et al. N Engl J Med. 2020 Sep 3;383(10):931-943. Supplementary Appendix

4.Veillon R, et al. Presented at WCLC 2020. Abstract FP14.09.

5.Wolf J, et al. N Engl J Med. 2020 Sep 3;383(10):944-957.

6.Wolf J, et al. N Engl J Med. 2020 Sep 3;383(10):944-957. Supplementary Appendix

7.Yang JJ, et al. 2020 AACR Abstract CT127.

8.Drilon A, et al. Nat Med. 2020 Jan;26(1):47-51.

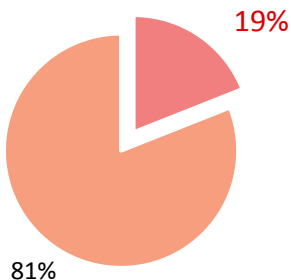
9.Fujino T, et al. J Thorac Oncol. 2019 Oct;14(10):1753-1765.

MET扩增是EGFR-TKI耐药后除T790M外的最重要靶点之一

- 既往研究显示，一/二代EGFR-TKI获得性耐药患者MET扩增的发生率为~5-21%¹⁻³

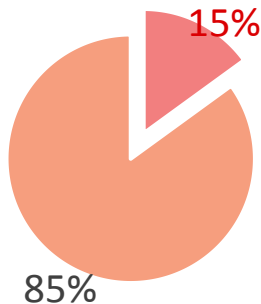
AURA3研究

- 三代EGFR-TKI**二线治疗**耐药后MET扩增比例达**19%**⁴



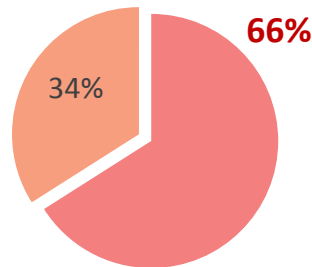
FLAURA研究

- 三代EGFR-TKI**一线治疗**获得性耐药，MET扩增(**15%**)为最常见的耐药机制⁵



既往研究

- 奥希替尼**二线治疗**耐药后MET扩增的发生率为**5-50%**⁶
- 奥希替尼**一线治疗**耐药后MET扩增的发生率为**7-15%**⁶
- 小样本分析：奥希替尼**一线治疗**获得MET扩增比例可高达**66%**⁷



1. Westover D, et al. Ann Oncol. 2018 Jan 1;29(suppl. 1):i10-i19.

2. Matikas A, et al. Clin Lung Cancer. 2015 Jul;16(4):252-61.

3. Bean J, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007 Dec 26;104(52):20932-7.

4. Papadimitrakopoulou V, et al. 2018 ESMO Abstract LBA51.

6. Leonetti A, et al. Br J Cancer. 2019 Oct;121(9):725-737.

一/二代EGFR-TKI后T790M-合并MET扩增患者目前化疗疗效有限

- INSIGHT II 期研究：一/二代EGFR-TKI耐药后T790M-合并MET阳性患者化疗疗效汇总^a

人群		化疗 (培美曲塞+铂类)
总体MET阳性	患者, n	24
	mPFS, 月 (90%CI)	4.4 (4.2-6.8)
	mOS, 月 (90%CI)	18.7 (15.9-20.7)
	ORR, n (%) [90%CI]	8 (33.3) [17.8-52.1]
MET IHC3+亚组	患者, n	15
	mPFS, 月 (90%CI)	4.4 (4.1-6.8)
	mOS, 月 (90%CI)	17.9 (12.0-20.7)
	ORR, n (%) [90%CI]	5 (33.3) [14.2-57.7]
MET扩增亚组	患者, n	7
	mPFS, 月 (90%CI)	4.2 (1.4-7.0)
	mOS, 月 (90%CI)	13.1 (3.3-NE)
	ORR, n (%) [90%CI]	3 (42.9) [12.9-77.5]

a. INSIGHT研究：一项多中心、开放标签、随机、I b/ II 期临床试验，评估Tepotinib联合吉非替尼用于EGFR-TKI耐药、MET过表达或MET扩增的EGFR突变NSCLC患者的疗效和安全性；数据截止日期为2018年12月12日；OS=总生存；PFS=无进展生存；ORR=客观缓解率；NE=无法评估

吉非替尼联合赛沃替尼治疗EGFR-TKI耐药后MET扩增NSCLC

- 一项多中心、开放标签的 I b 期研究，评估赛沃替尼联合吉非替尼治疗中国既往EGFR-TKI治疗

或转移性EGFR突变NSCLC的安全性和耐受性 (NCT02374645)¹

赛沃替尼 600mg 每日一次+
吉非替尼 250mg 每日一次
N=6

赛沃替尼 800mg 每日一次+
吉非替尼 250mg 每日一次
N=7

赛沃替尼 600mg 每日一次+
吉非替尼 250mg 每日一次
N=51

安全磨合阶段

- 3+3设计
- EGFR突变阳性
- 非选择的MET扩增
- RP2D: 赛沃替尼 600mg 每日一次+吉非替尼 250mg 每日一次, 21天/周期

扩展阶段* (本次研究)

- EGFR突变阳性
- MET扩增阳性

- MET扩增: $MET/CEP7 \geq 2$ 或 $MET\ GCN \geq 5$ (中心肿瘤组织FISH)²
- 主要终点: 安全性/耐受性, RP2D (安全磨合阶段)¹
- 次要终点: 抗肿瘤活性, 药代动力学, 中心血浆ctDNA检测确证的EGFR T790M突变状态与对赛沃替尼联合吉非替尼的反应之间的可能相关性¹

* 根据研究者的评估, 在扩展阶段, 如果患者继续从治疗中获益, 则可以继续接受联合治疗或仅接受吉非替尼治疗 (但不能单独接受赛沃替尼治疗)
RP2D: II 期推荐剂量

1. Yang JJ, et al. Invest New Drugs. 2020 Oct 14. doi: 10.1007/s10637-020-01010-4.

2. Yang JJ, et al. Invest New Drugs. 2020 Oct 14. doi: 10.1007/s10637-020-01010-4. Supplementary Material.

吉非替尼联合赛沃替尼治疗 MET扩增/EGFR T790M阴性患者也同样具有抗肿瘤活性

- 在扩展阶段赛沃替尼600 mg+吉非替尼250 mg 组中，根据T790M状态（中心ctDNA检测）的最佳客观缓解（安全性分析集）

RECIST v1.1评估 的缓解情况		T790M阳性 (n=23)	T790M阴性 (n=23)	T790M未知 (n=5)	总体患者 (N=51)
缓解	总体	2 (9)	12 (52)	2 (40)	16 (31)
	CR	0	0	0	0
	PR	2 (9)	12 (52)	2 (40)	16 (31)
未缓解	总体	21 (91)	11 (48)	3 (60)	35 (69)
	12周时达到SD	7 (30)	6 (26)	1 (20)	14 (27)
	未确证的CR或PR ^a	1 (4)	1 (4)	1 (20)	3 (6)
	RECIST进展	5 (22)	2 (9)	0	7 (14)
	死亡	5 (22)	1 (4)	0	6 (12)
	无法评估	3 (13)	1 (4)	1 (20)	7 (14)

a. 未确证的缓解：患者在较早的评估中达到完全缓解或部分缓解，但后续的评估并未确证，因为患者在后续评估中疾病恶化，或者在数据截止之前未进行后续评估。
数据截止日期为2017年10月18日

EGFR-TKI耐药后MET扩增研究汇总：赛沃替尼疗效佳，安全性好

	赛沃替尼 (和记黄埔) +奥希替尼 ¹	Tepotinib(默克) +吉非替尼 ²	Capmatinib(诺华) +吉非替尼 ³	化疗 (培美曲塞+铂类) ²	克唑替尼 (辉瑞) ^{4,#}
机制	cMETi	cMETi	cMETi	Chemo	ALK/ROS1/METi
研究	TATTON I b期 (一/二代TKI耐药后)	INSIGHT II期	II期	INSIGHT II期	AcSétrial II期
扩增/过表达	- FISH (MET GCN≥5或MET/CEP7≥2) ; - NGS (≥20%的肿瘤细胞, ≥200X测序深度, MET GCN≥5) ; - IHC 3+	- MET GCN≥5或MET/CEP7≥2 - MET IHC3+	- MET GCN≥6 - MET IHC3+	- MET GCN≥5或MET/CEP7≥2 - MET IHC3+	MET GCN≥6
ORR	62%–67%	- MET扩增: 67% - MET IHC3+: 68%	- MET GCN≥6: 47% - MET IHC3+: 32%	- MET扩增: 43% - MET IHC3+: 33%	32%*
中位DoR (月)	9.7–11.0	19.9 / 8.7	5.6	2.8	N/A
中位PFS (月)	9.0–11.1	- MET扩增: 16.6 - MET IHC3+: 8.3	- MET GCN≥6: 5.49 - MET IHC3+: 5.45	- MET扩增: 4.2 - MET IHC3+: 4.4	3.2
≥3级AE [†]	50%	52%	56%	52%	N/A

此研究纳入的为无标准或治愈性治疗方案的转移性NSCLC患者。其他所有研究均纳入了经EGFR-TKI治疗后进展的EGFR突变NSCLC患者。

* 克唑替尼治疗MET扩增的最佳总疗效 (BOR) 为32%。† 赛沃替尼II期研究中, D部分≥3级AEs的发生率为50%。

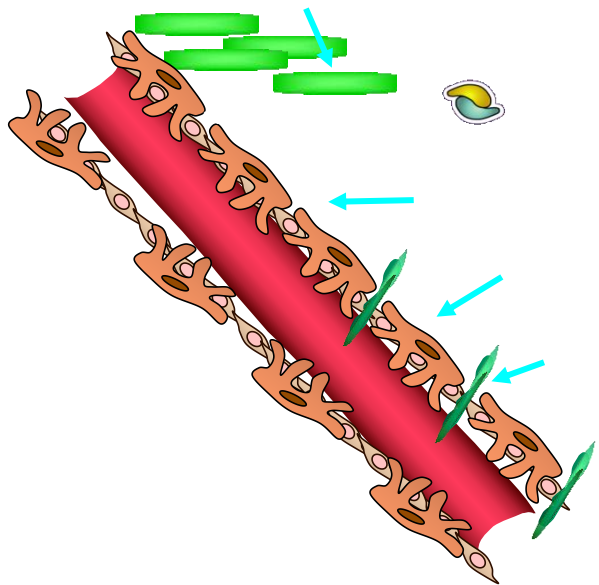
1.Ji-YounHan, presented at 2020 WCLC, FP14.03.

2.Wu YL, et al. Lancet Respir Med. 2020 Nov;8(11):1132-1143.

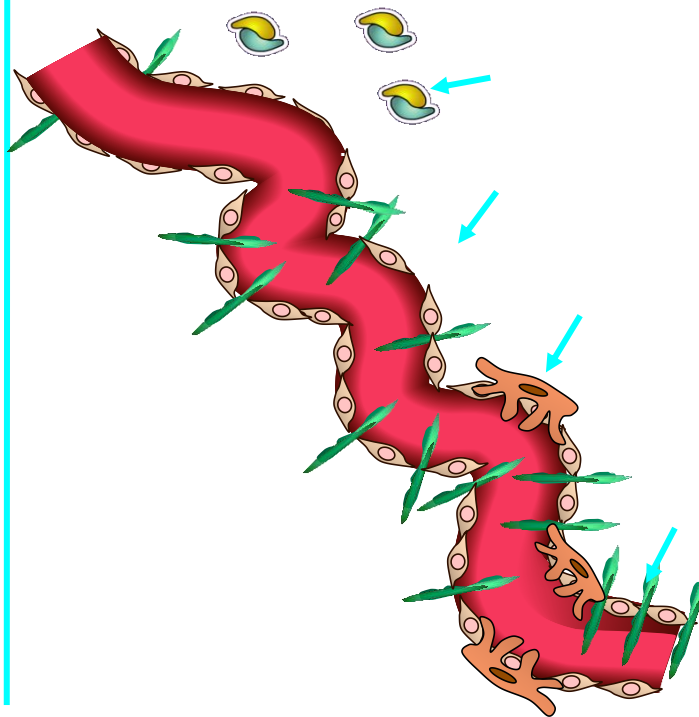
3.Wu YL, et al. J Clin Oncol. 2018 Nov 1;36(31):3101-3109.

4.Moro-Sibilot D, et al. Ann Oncol. 2019 Dec 1;30(12):1985-1991.

正常血管

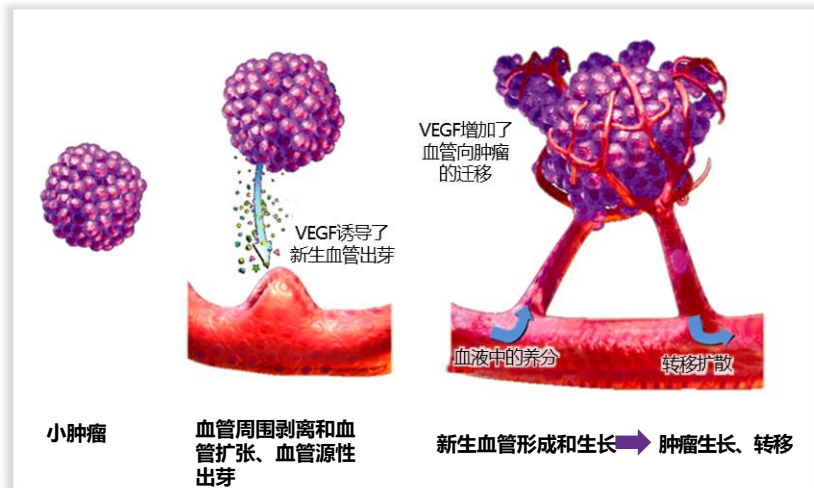


肿瘤血管

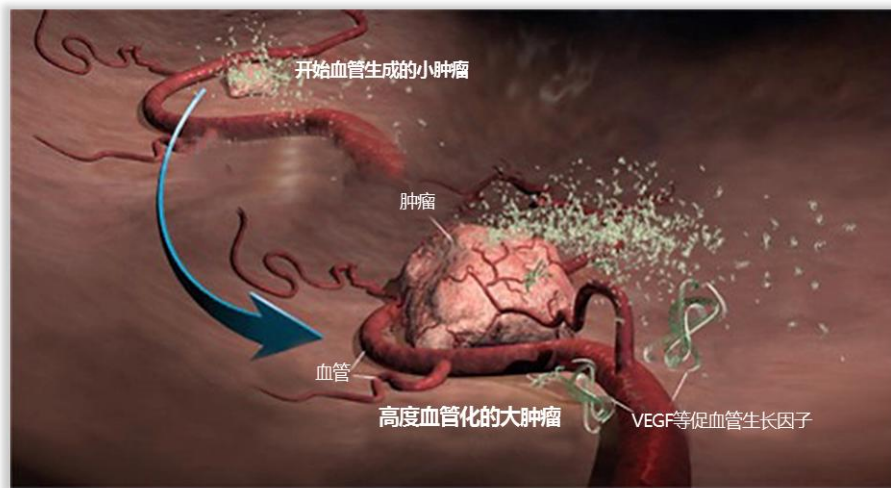


VEGF所致的肿瘤新生血管生成是肿瘤生长、转移的关键驱动因素

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

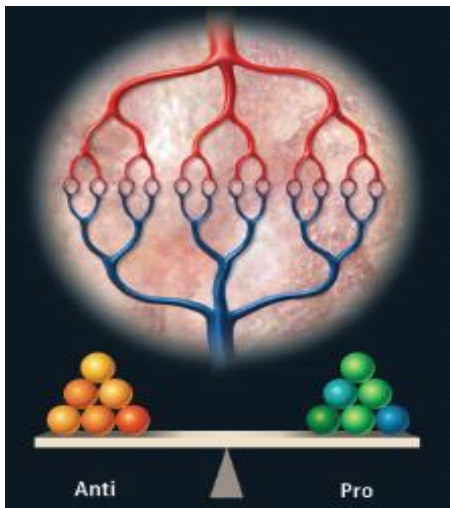


肿瘤的发生、进展和转移过程的开始被称为“血管生成开关”，肿瘤通过这一“开关”的开启获得生长和扩散至其原发灶以外部位的能力，且该“开关”可被缺氧、低血糖、机械性应激和炎症反应而激活

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

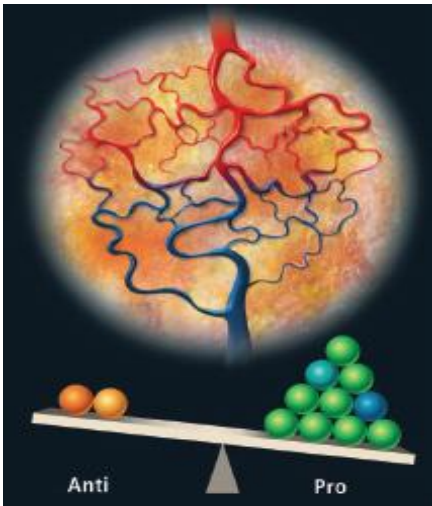
正常血管

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



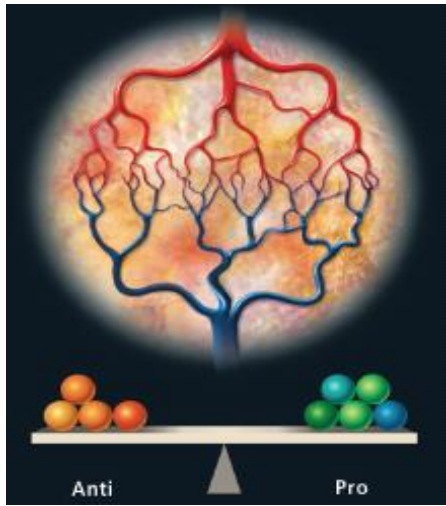
异常肿瘤血管

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

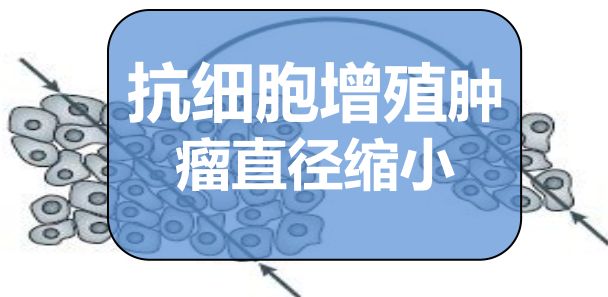
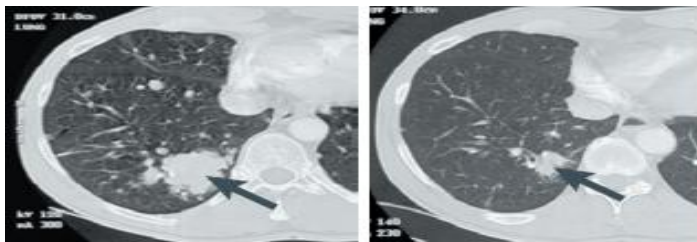


血管正常化

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

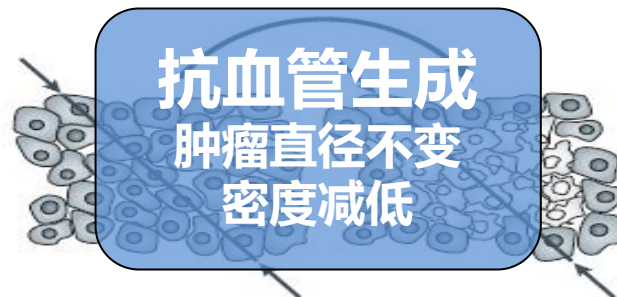
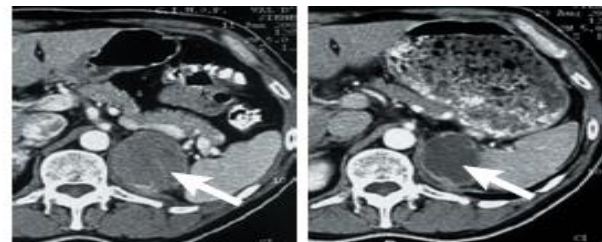


抗血管生成药物与抑制肿瘤细胞药物机制对比



Tumour shrinkage

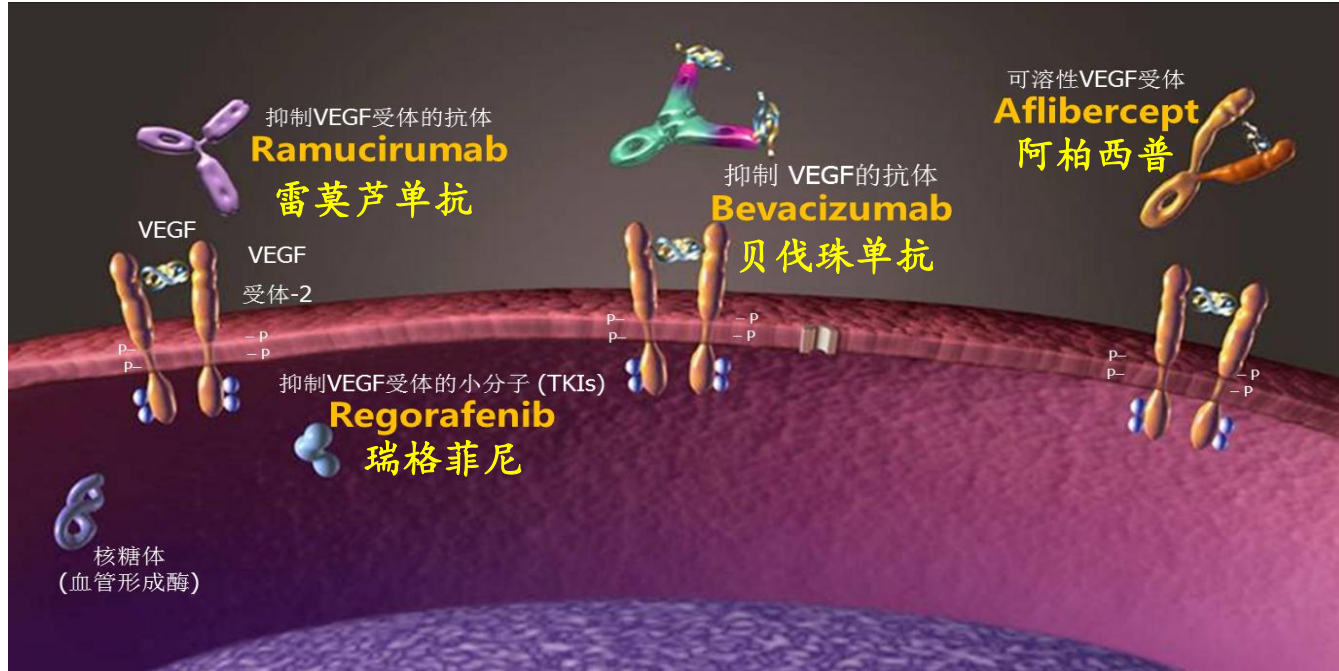
- More than 33% changes in tumour size qualifying for partial response according to RECIST criteria



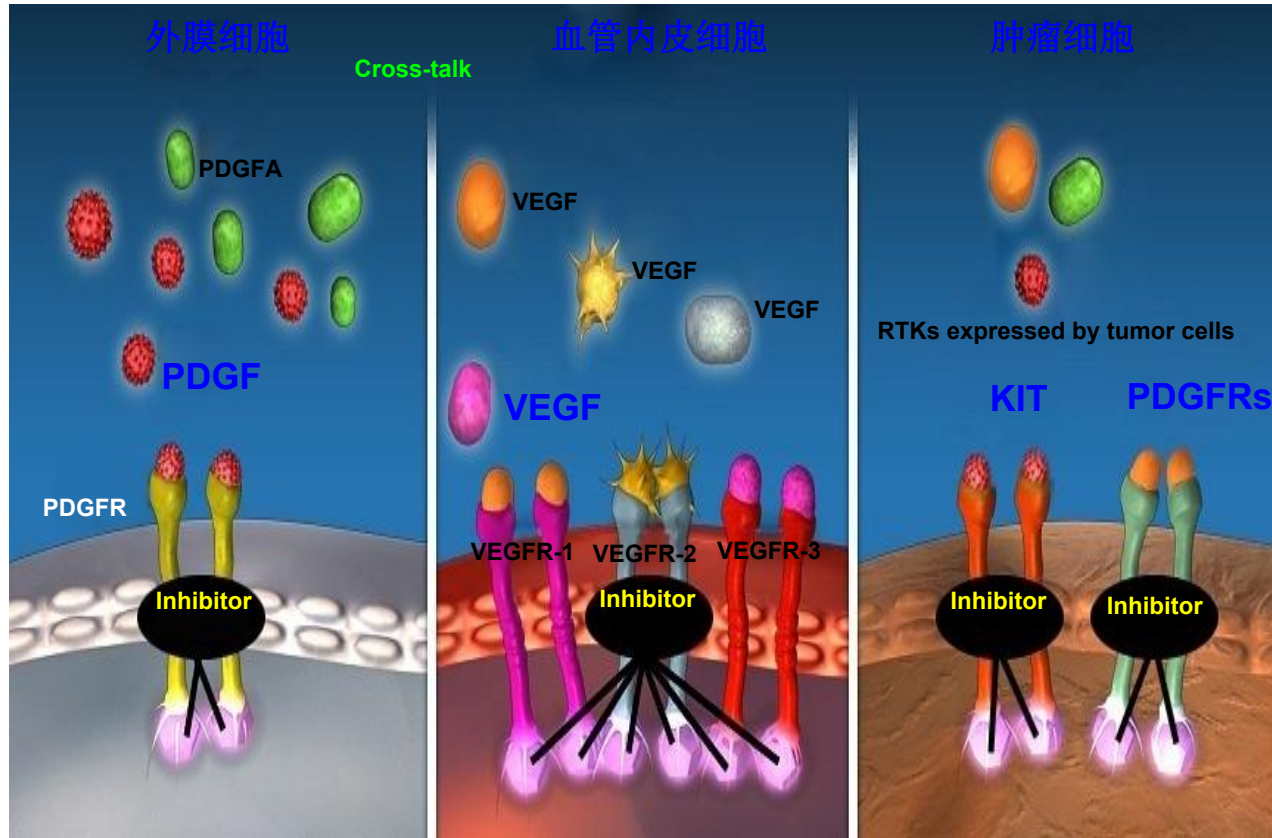
Tumour necrosis

- 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

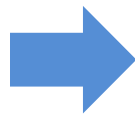


多靶点的靶向药物治疗



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

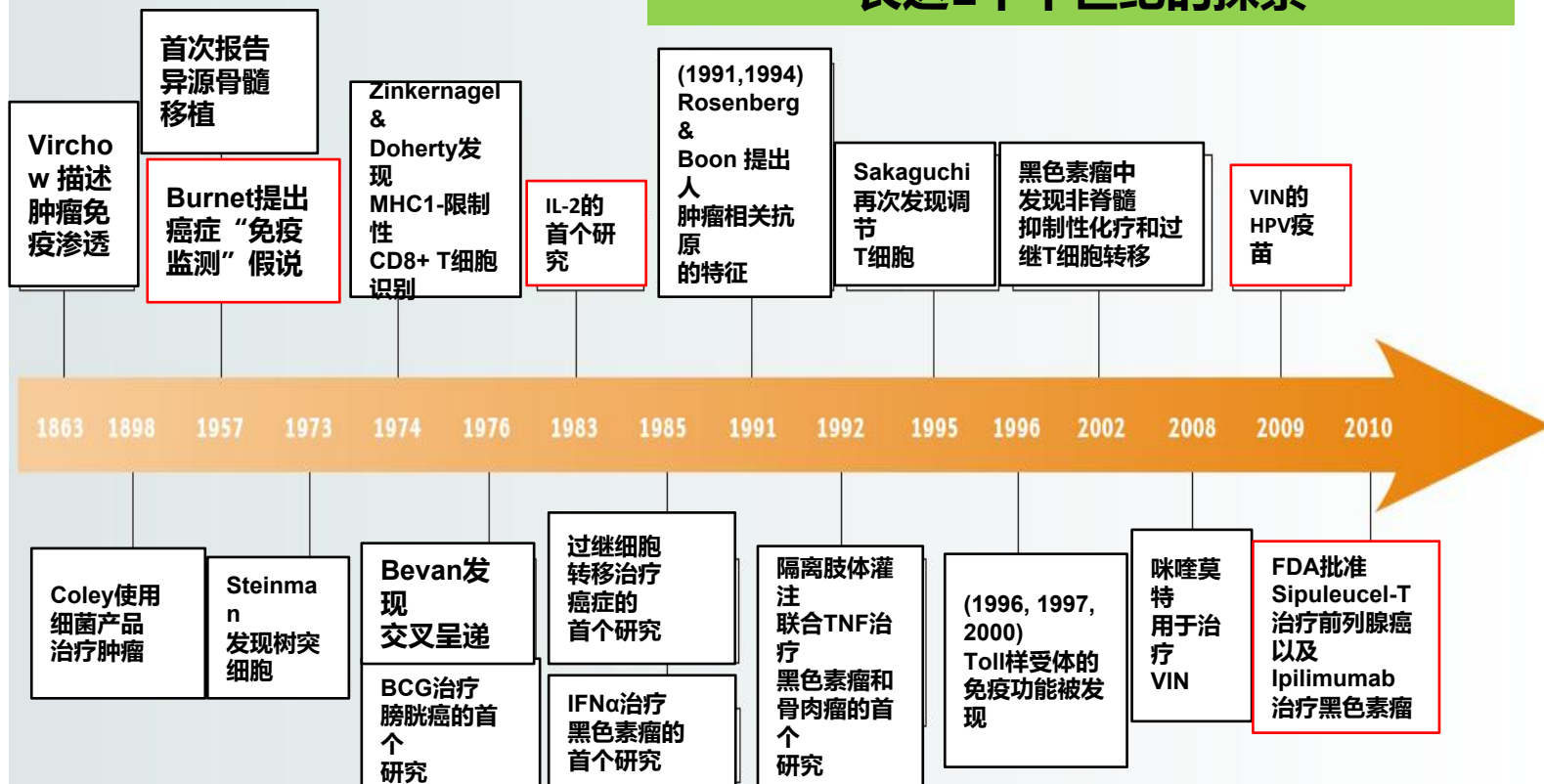
4

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

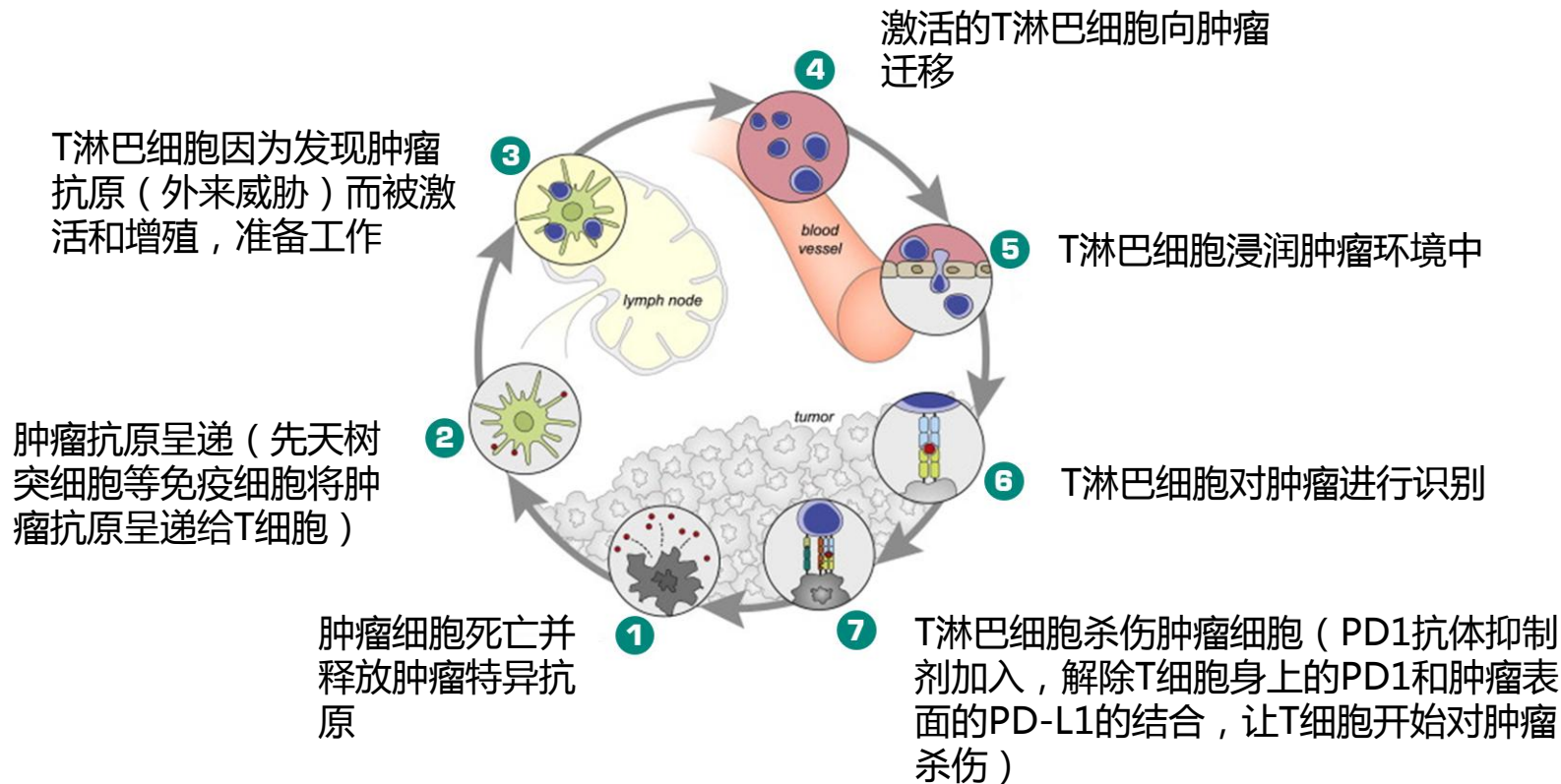


图中显示了重要的基础免疫学发现和关键临床研究。BCG=卡介苗；IFN=干扰素；IL-2=白介素2；MHC=主要组织相容性复合体；TNF=肿瘤坏死因子；VIN=外阴上皮内新生物

lr

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



“明星” 靶标PD-1/PD-L1

2012



2014



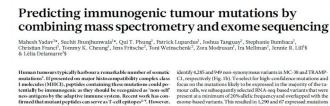
2013值得关注领域

2013



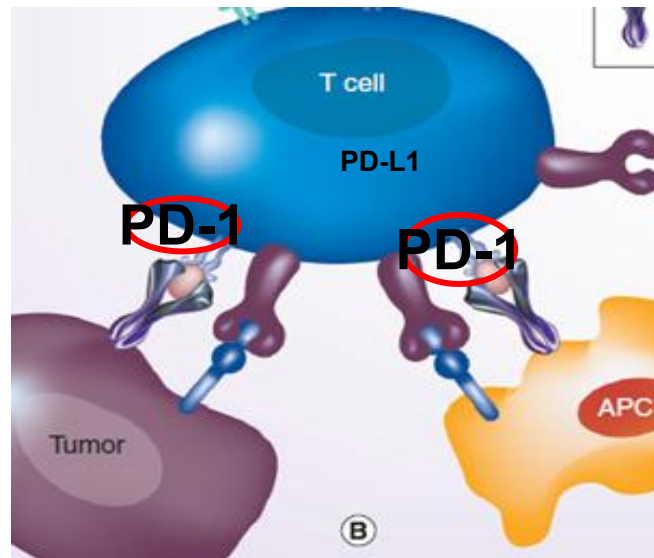
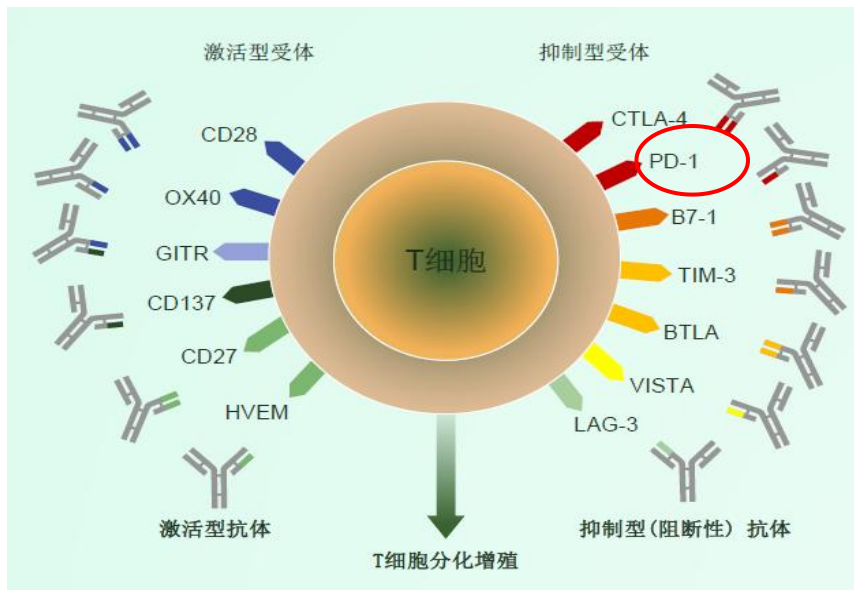
2014年科学突破

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, 2015

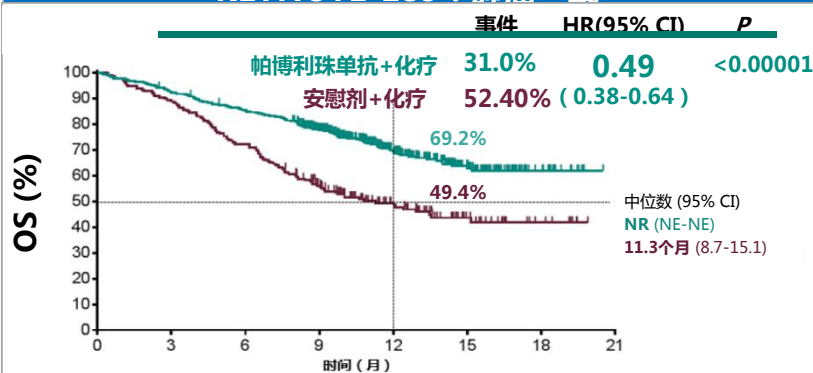


Demand for the cancer drug Keytruda has soared thanks to Jimmy Carter.
MARK HUMPHREY/AP

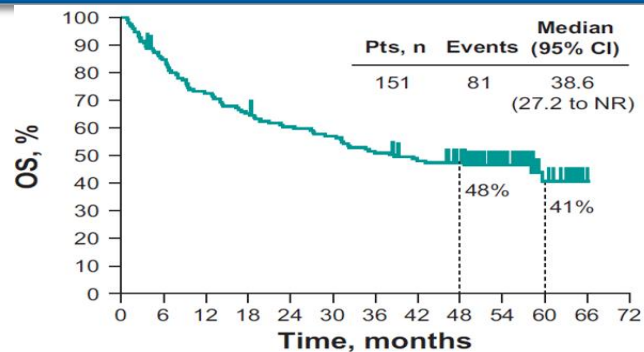
2015年8月，美国第39届总统吉米·卡特宣布罹患黑色素瘤，并进入PD-1抑制剂帕博利珠单抗的临床研究名单。同年12月，卡特总统宣布其肿瘤已“完全消失”

PD-1为代表的肿瘤免疫疗法在多瘤种显示出生存获益

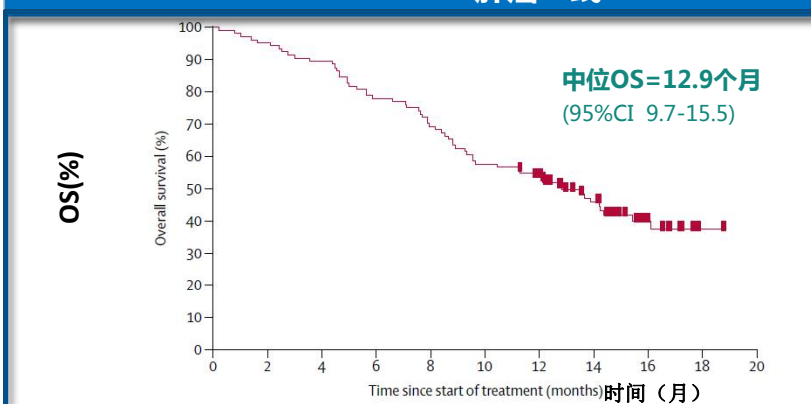
KEYNOTE-189：肺癌一线



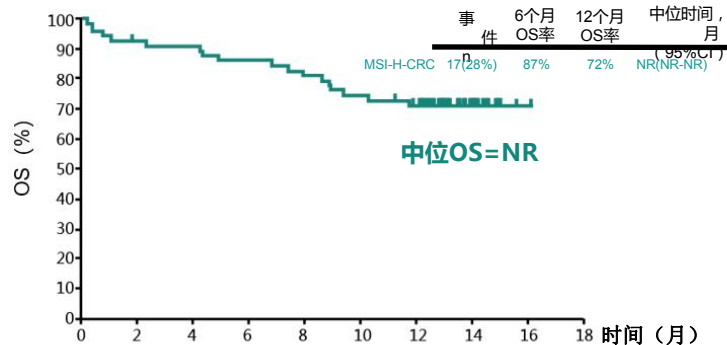
KEYNOTE-001：恶黑一线



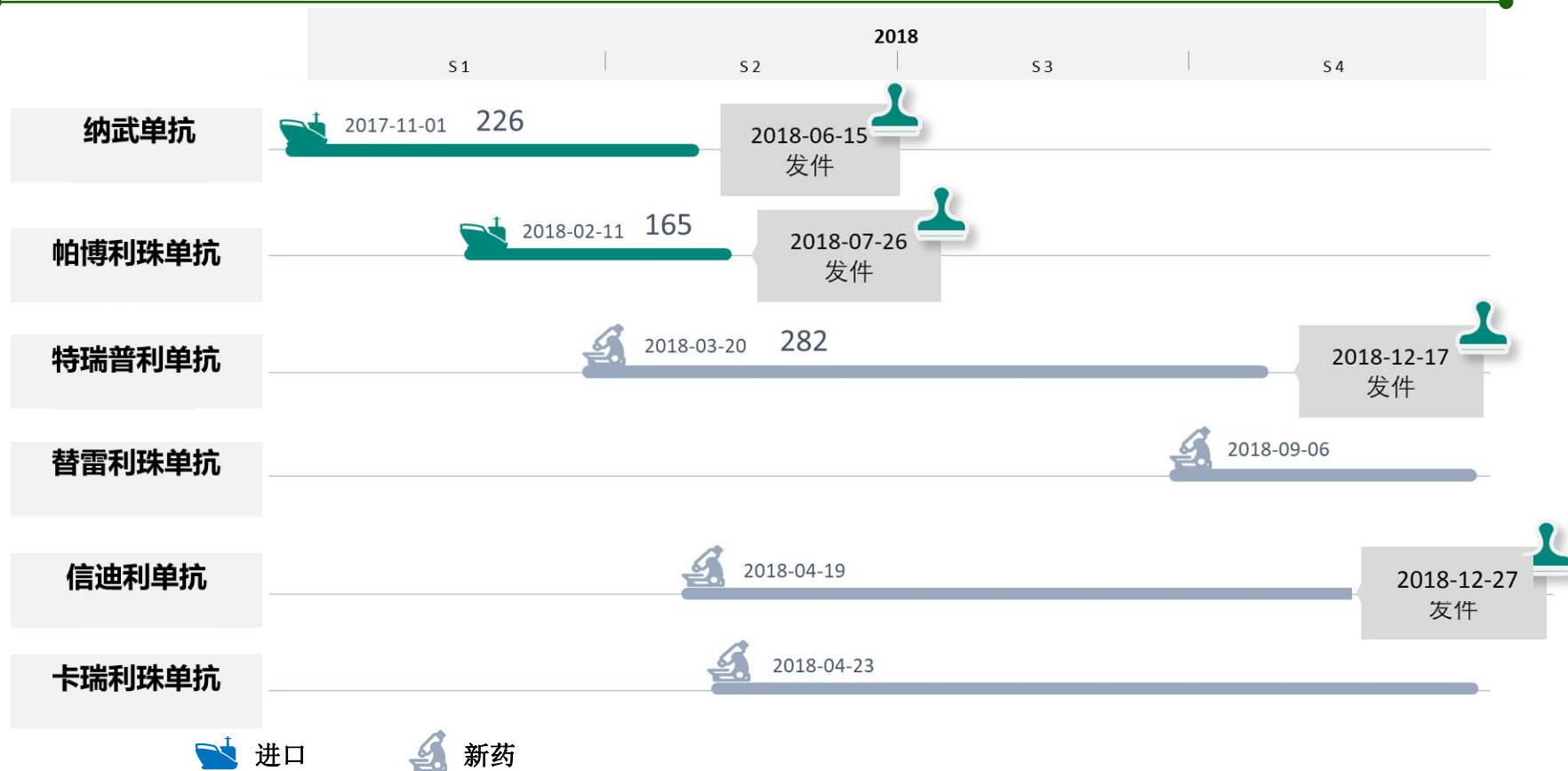
KEYNOTE-224：肝癌二线



KEYNOTE-164：MSI-H

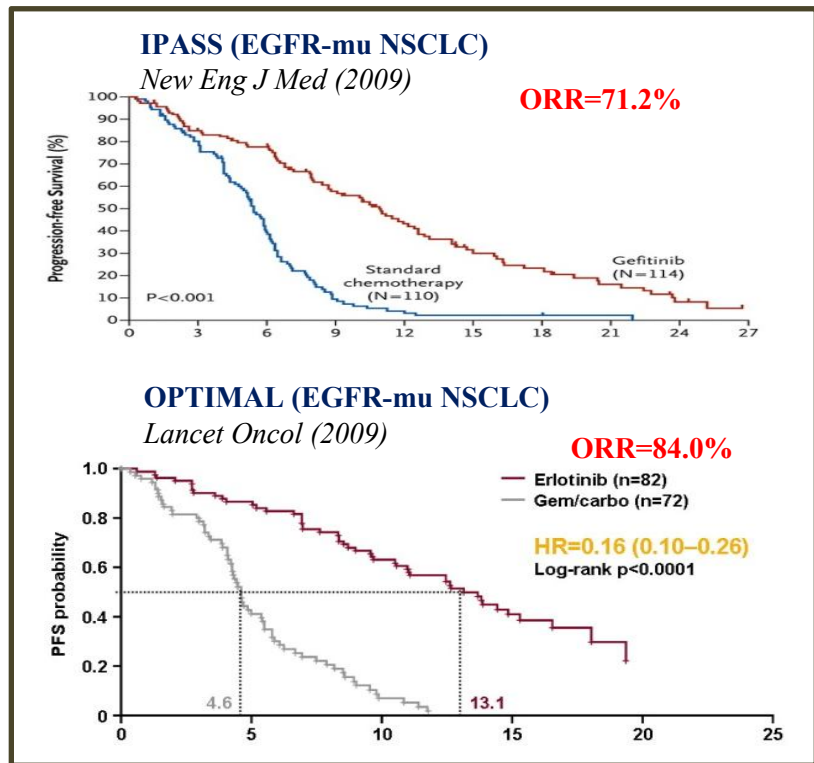


PD1/PDL1申报上市品种

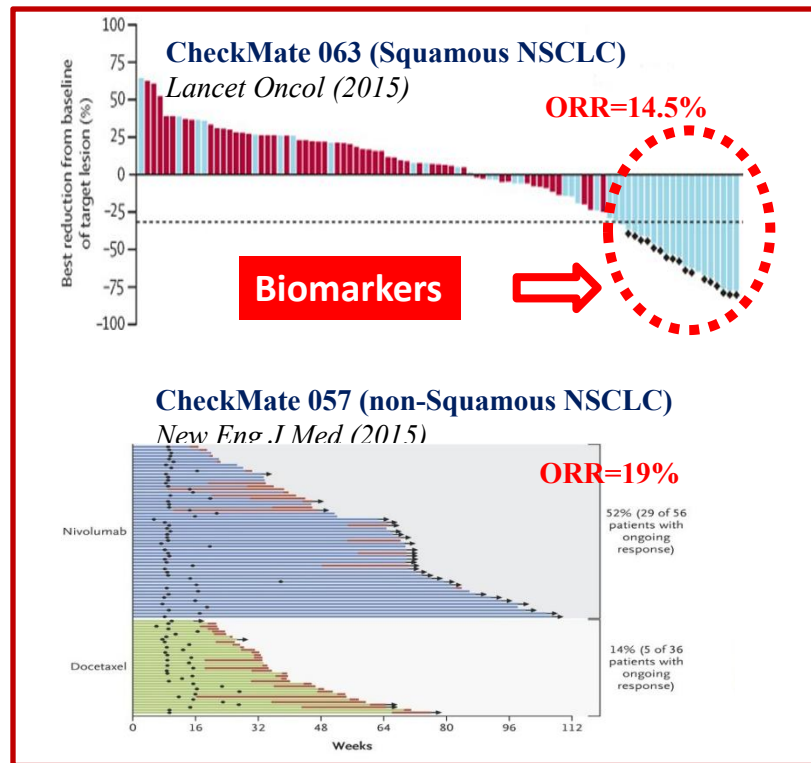


未选择患者，接受免疫治疗的疗效有限

Selected Patients

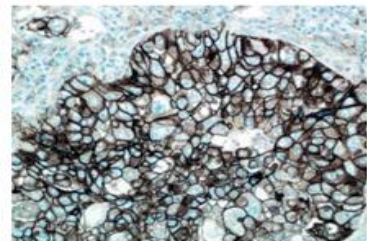


Unselected Patients

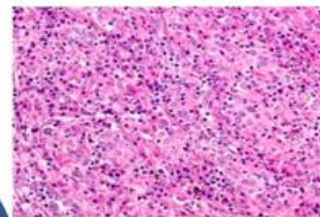


免疫治疗的Biomarker的三个方向:

PD-L1表达、突变负荷相关指标、局部免疫反应的标志物



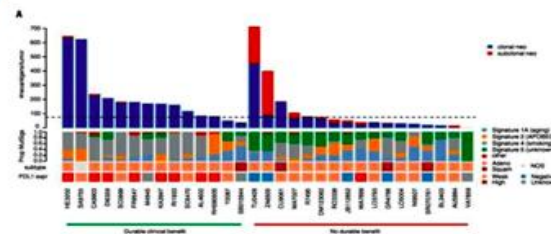
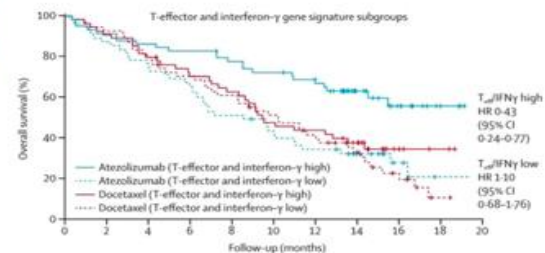
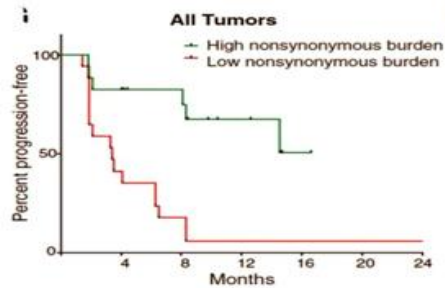
PD-L1 IHC



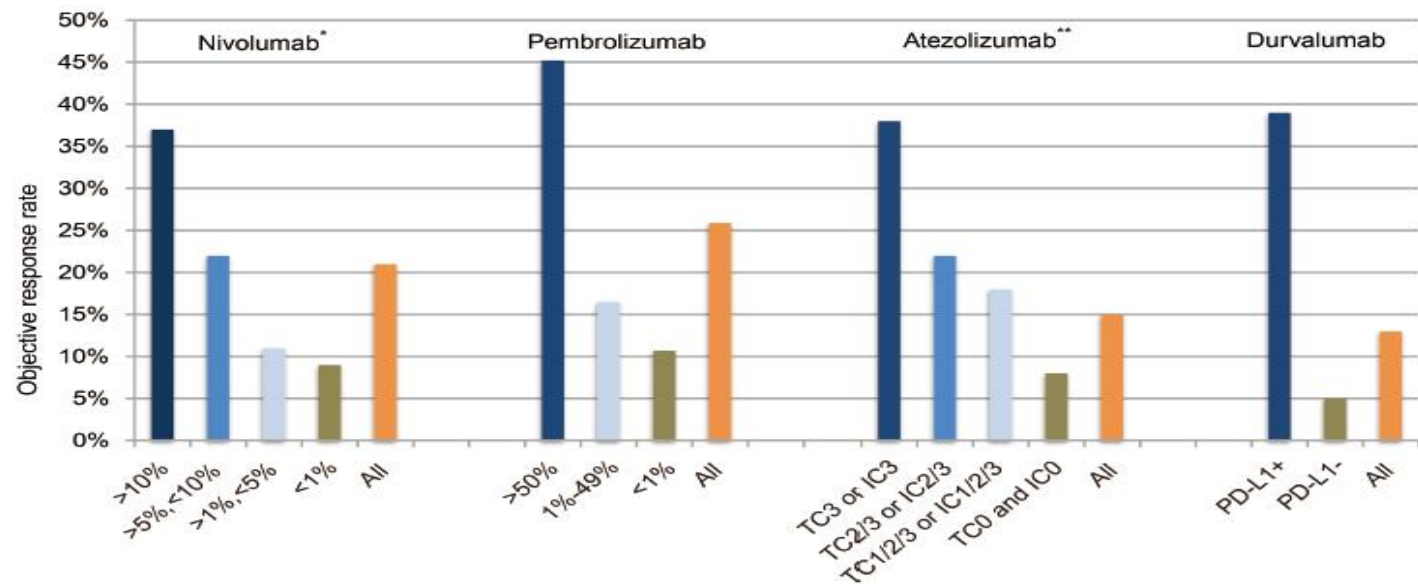
Surrogates of
immune response
Immune cells
Gene signature

Mutational burden
or surrogate

Microsatellite
instability



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

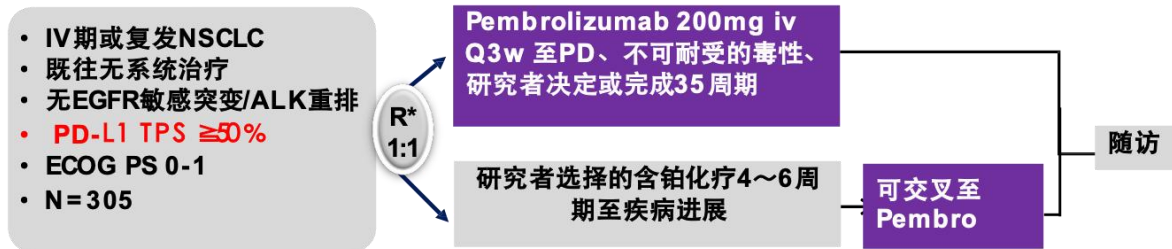
SP263 (Ventana)
Tumor cells

* 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

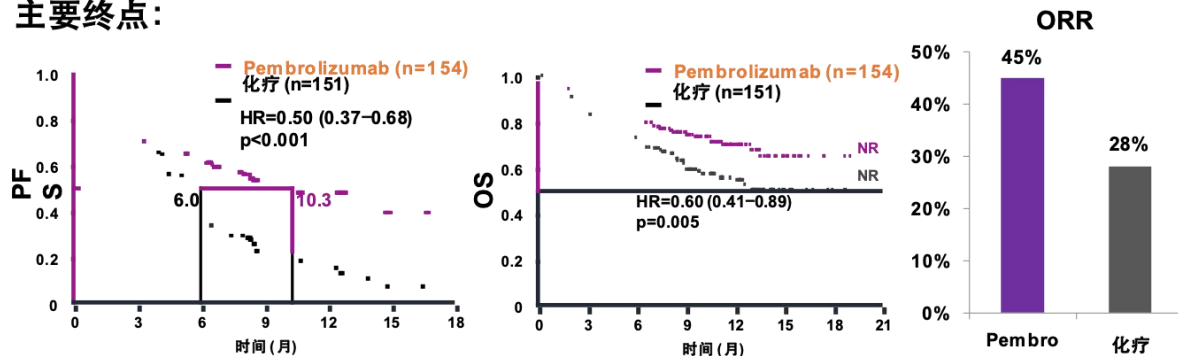
• 研究设计:



*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)

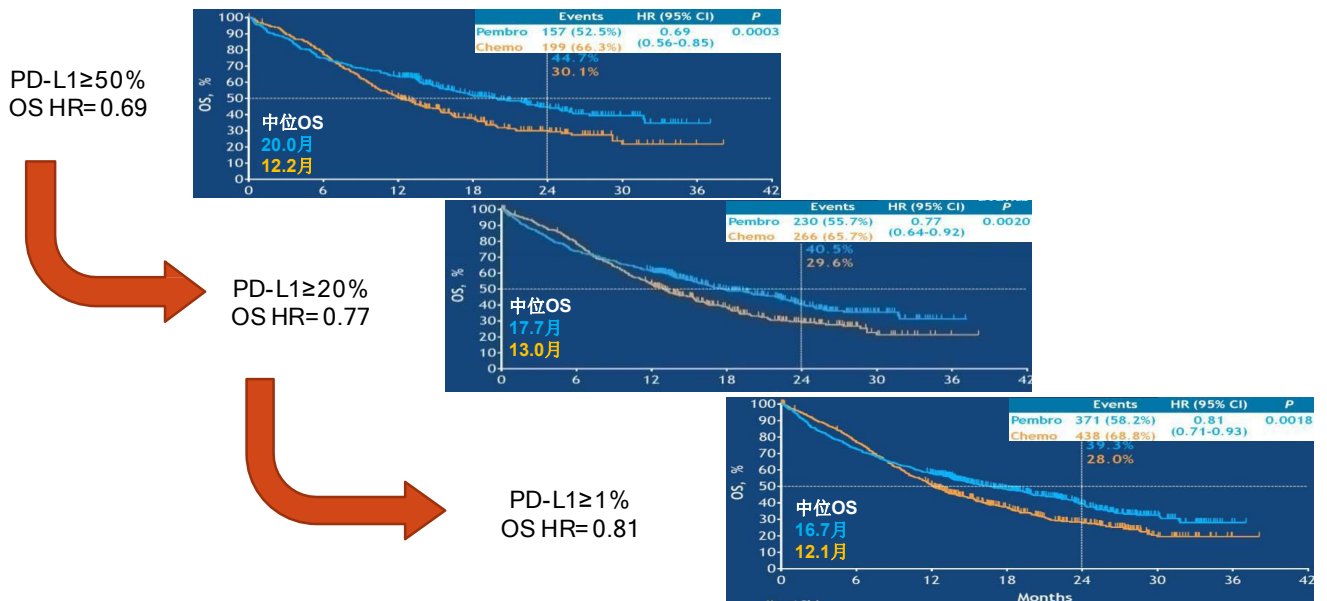
主要终点：PFS 次要终点：OS、ORR

• 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

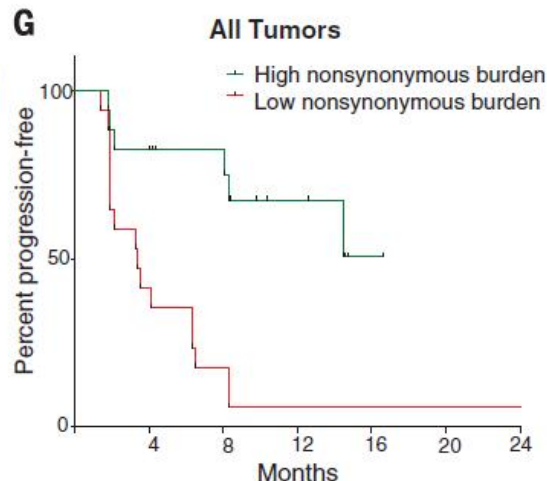
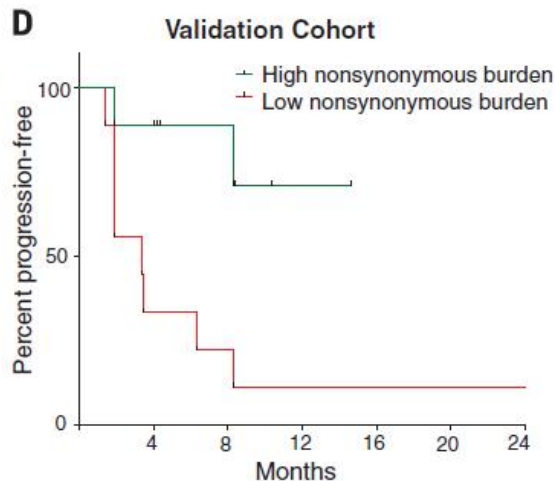
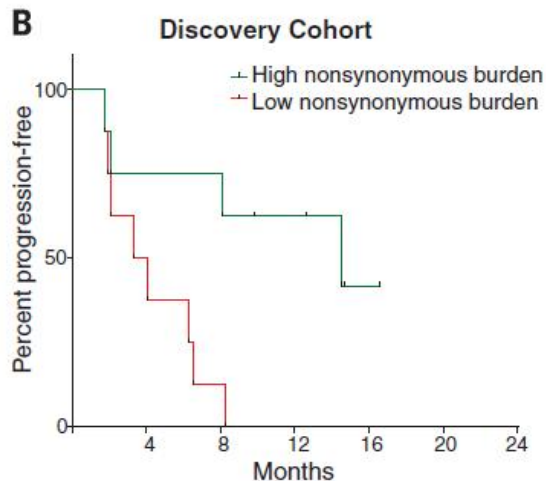


Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer

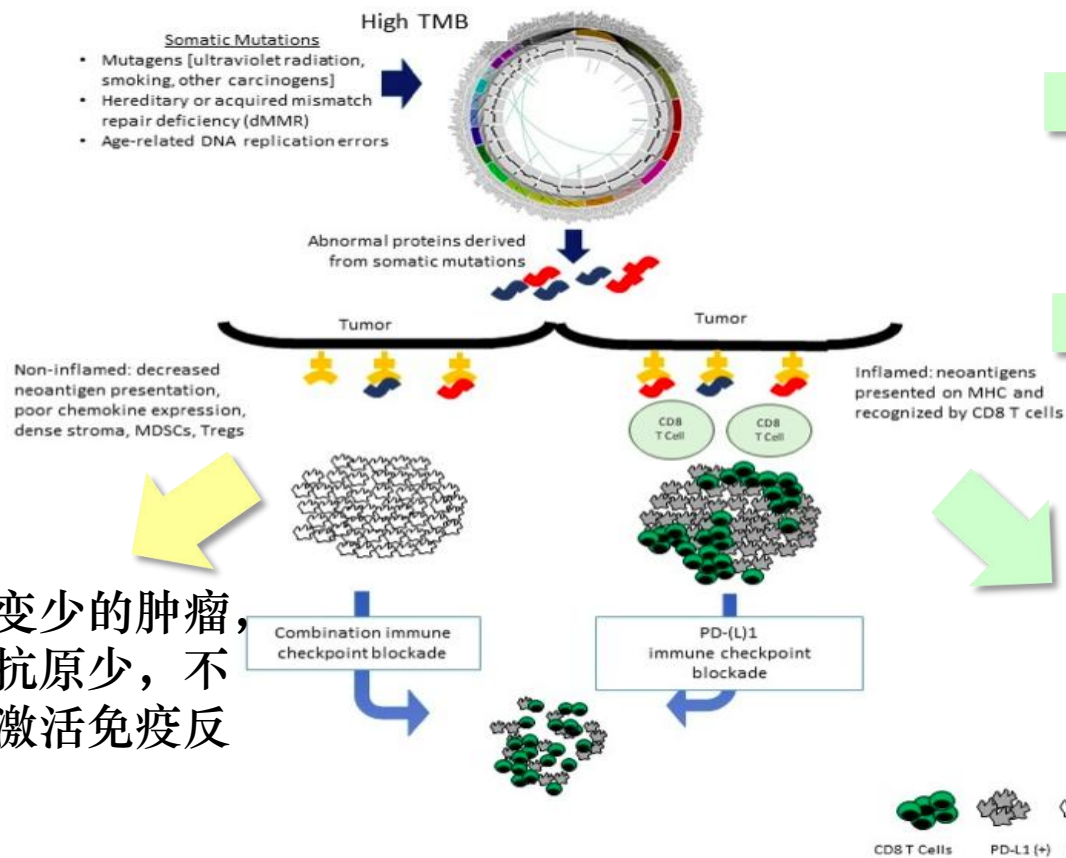
Naiyer A. Rizvi et al.

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

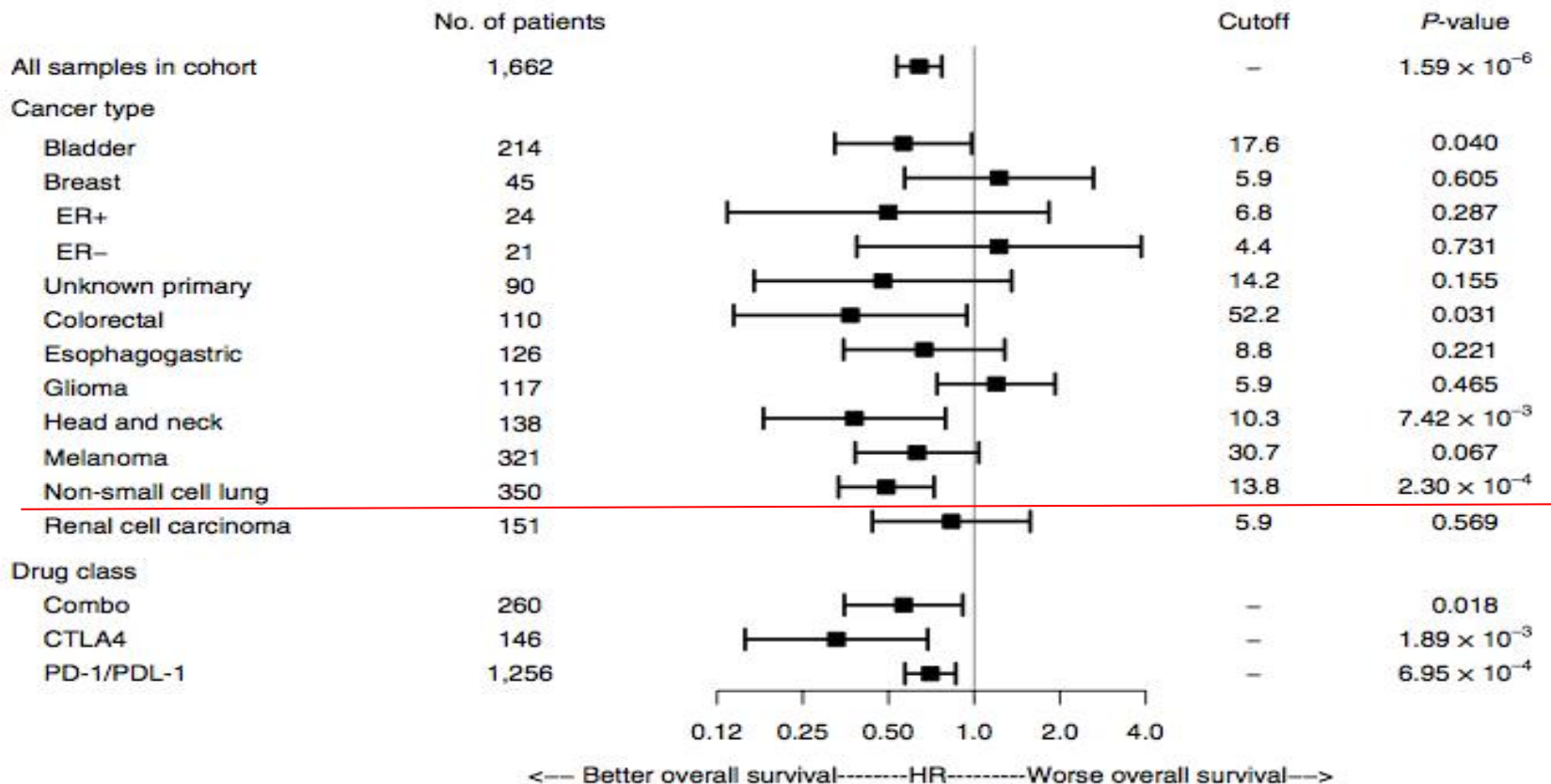


物理损伤、MSI/MMR、老年DNA损伤的积累，导致肿瘤中累积突变

这些突变，导致肿瘤释放很多异常蛋白质（新抗原），突变越多，新抗原越多

突变越多的肿瘤，新抗原越多，约容易引起CD8⁺T细胞的识别，激活免疫反应

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

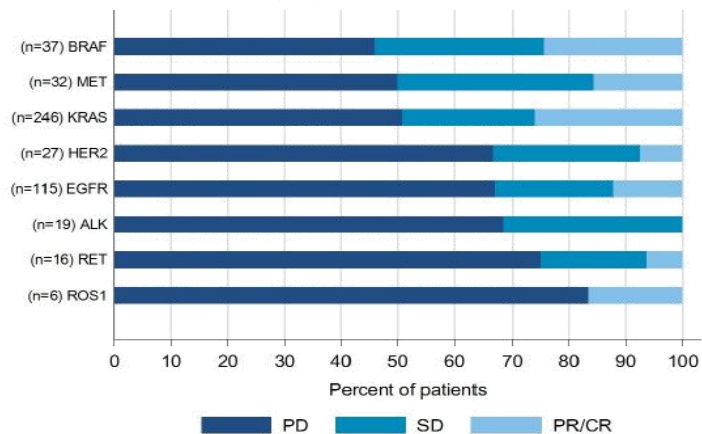
Genetic Alteration (ie, Driver event)	Available Targeted Agents with Activity Against Driver Event in Lung Cancer
High-level MET amplification or MET exon 14 skipping mutation	Crizotinib ¹⁻⁵
RET rearrangements	Cabozantinib ^{6,7} Vandetanib ⁸
ERBB2 (HER2) mutations	Ado-trastuzumab emtansine ⁹
Tumor mutational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

免疫治疗有明确驱动基因的肺癌患者疗效总体欠佳

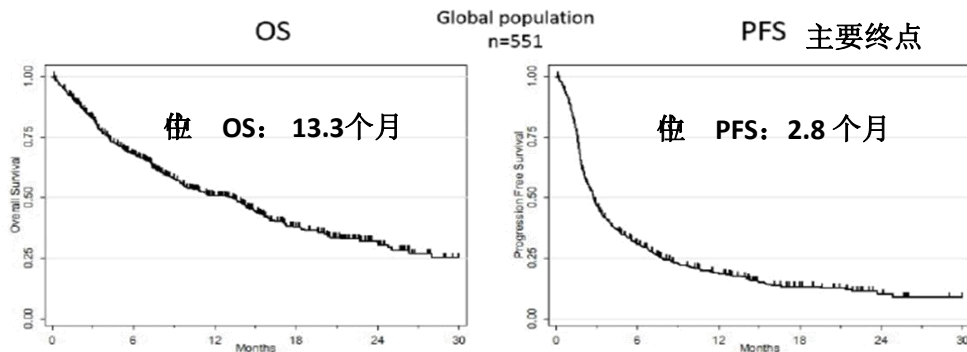
- 一项回顾性研究：纳入了来自10个国家，24个研究中心551例至少存在一个驱动基因突变的晚期NSCLC患者，患者接受免疫检查点抑制剂（ICI）单药治疗。主要终点为PFS，次要终点为最佳缓解率(RECIST 1.1)和OS。

- 最佳缓解率(RECIST 1.1)



最佳缓解率=19%

- OS和PFS



- 根据驱动突变的ORR: KRAS=26%, BRAF=24%, ROS1=17%, MET=16%, EGFR=12%, HER2=7%, RET=6%, ALK=0%

中位随访时间=16.1个月

PACIFIC研究:局晚期NSCLC同步放化疗后巩固治疗新标准

• 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

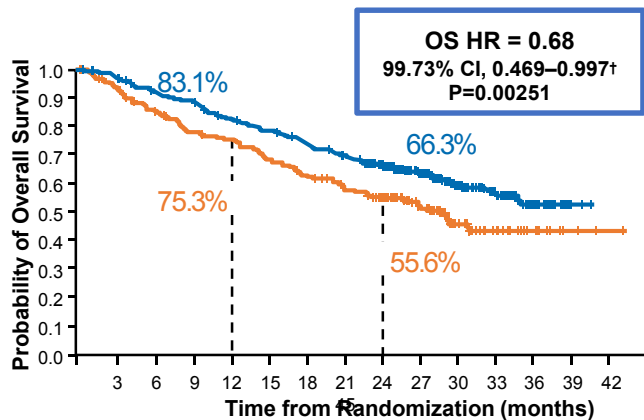
安慰剂

10 mg/kg q2w治疗长达12个月
N=237

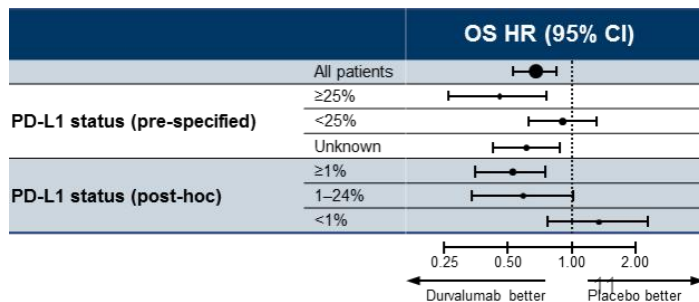
关键次要终点

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

• 研究结果:

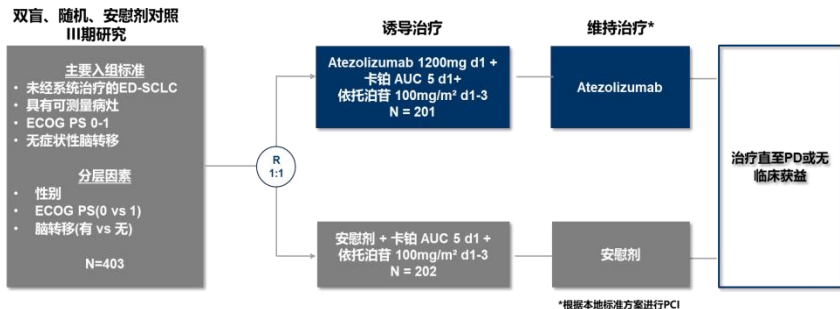


- EC批准Durvalumab用于PD-L1≥1%的III期NSCLC同步放化疗后的巩固治疗



ES-SCLC 1L :PD-L1抑制剂+化疗建立治疗新标准

IMpower 133

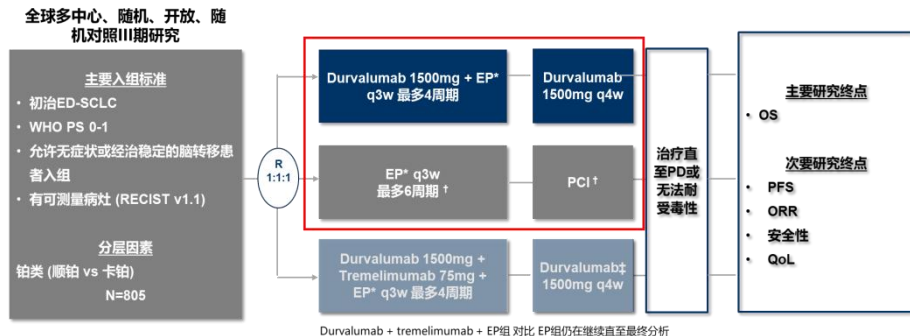


- 共同主要终点: OS, 研究者评估的PFS
- 次要研究终点: ORR, DoR, 安全性

Atezolizumab, 1200 mg IV, Day 1; Carboplatin, AUC 5 mg/mL/min IV, Day 1; Etoposide, 100 mg/m² IV, Days 1-3.

只有经过治疗的脑转移患者才可以入组。

CASPIAN

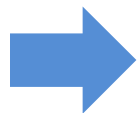


*EP : 依托泊苷80-100mg/m², 联合卡铂AUC 5-6或顺铂75-80mg/m², durvalumab 1500mg, tremelimumab 75mg

†患者可以接受额外2个周期的EP (总共至多6个周期) ; 根据研究判定选择PCI治疗

‡患者在EP治疗结束后, 接受一次额外的 tremelimumab 治疗; § 由研究者根据RECIST v1.1标准进行评估

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

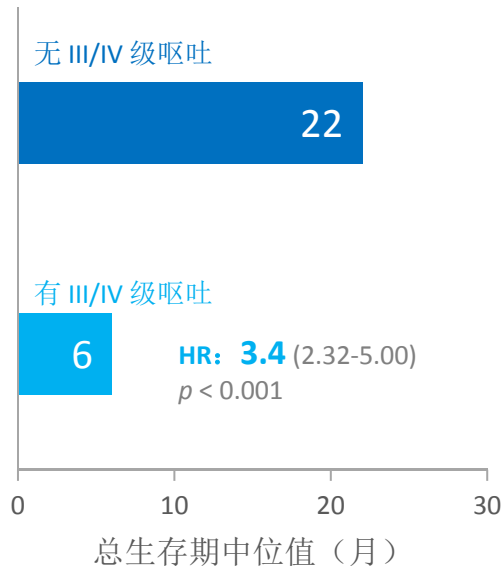
止吐药物

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



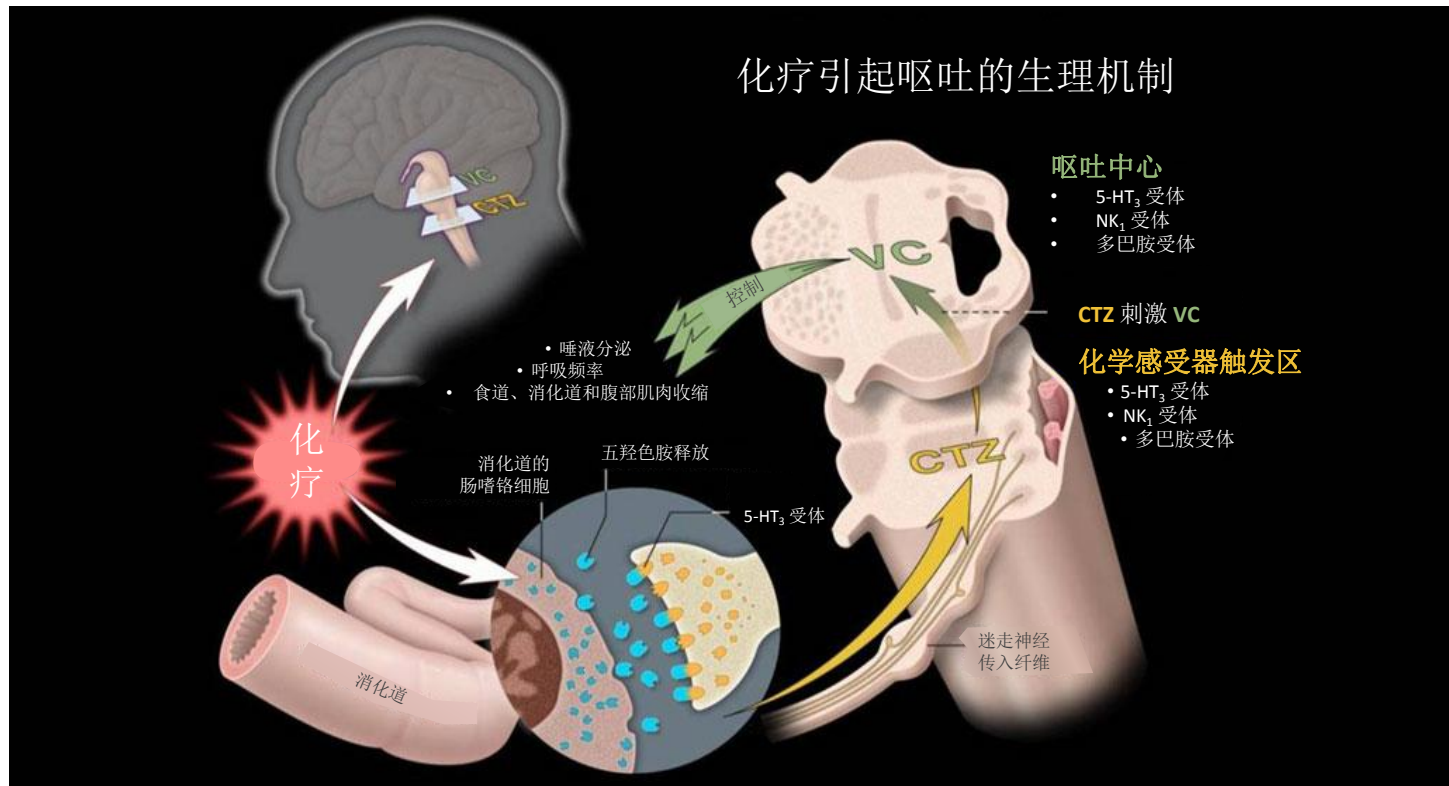
[1] NCCN Guidelines. Antiemesis v3.2018

[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

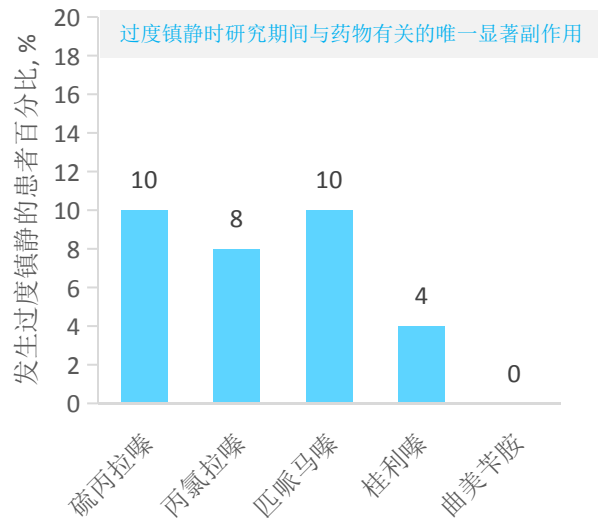
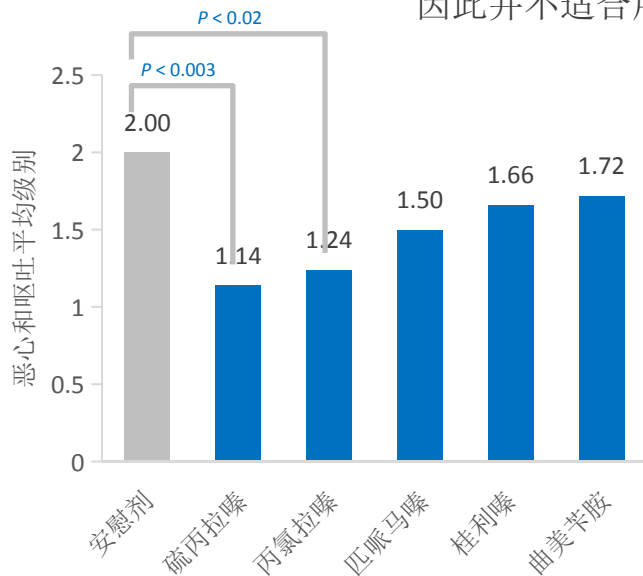
化疗药物根据其致吐性分为四级 高致吐化疗药（HEC）引发呕吐的风险>90%



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



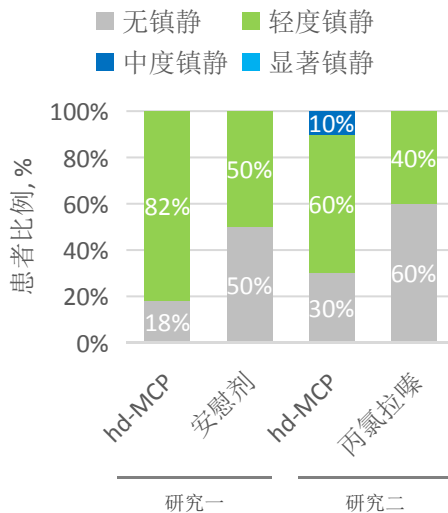
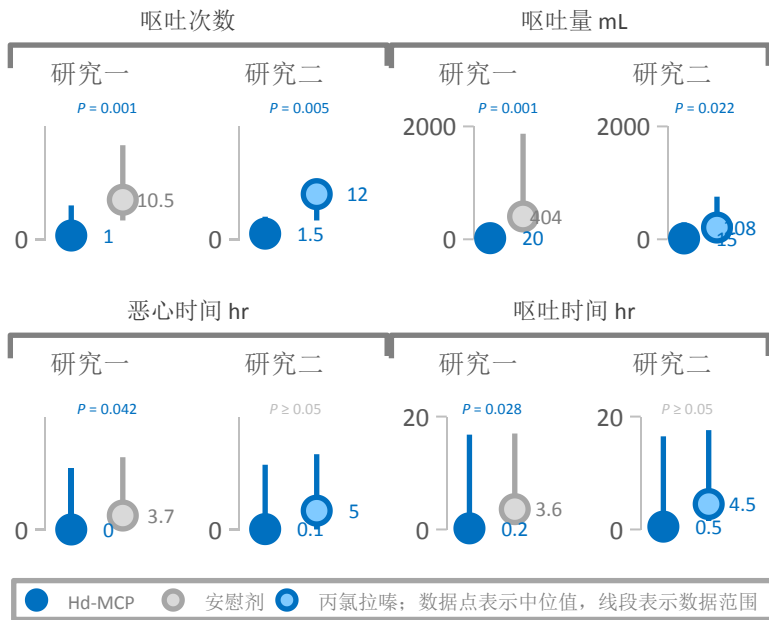
一项旨在研究五种口服抗呕吐药物相比安慰剂的疗效和安全性的对照双盲研究，入组患者为使用氟尿嘧啶治疗晚期消化道肿瘤的成年患者。共180例接受第一轮和120例接受第二轮氟尿嘧啶治疗的患者被随机分入（1）安慰剂、（2）丙氯拉嗪 5mg、（3）硫丙拉嗪 10mg、（4）匹哌马嗪 10mg、（5）桂利嗪 10mg，以及（6）曲美苄胺 200mg治疗组，每个治疗组由30个第一轮和20个第二轮氟尿嘧啶治疗者构成，抗呕吐治疗给药频率为每天3次。恶心呕吐的疗效评估根据如下分级进行判断：0-无恶心呕吐；1-轻度恶心，仅在直接问及时承认；2-严重恶心，作为显著症状主动提出；3-不频繁呕吐，研究期间任意一天内不超过一次；4-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

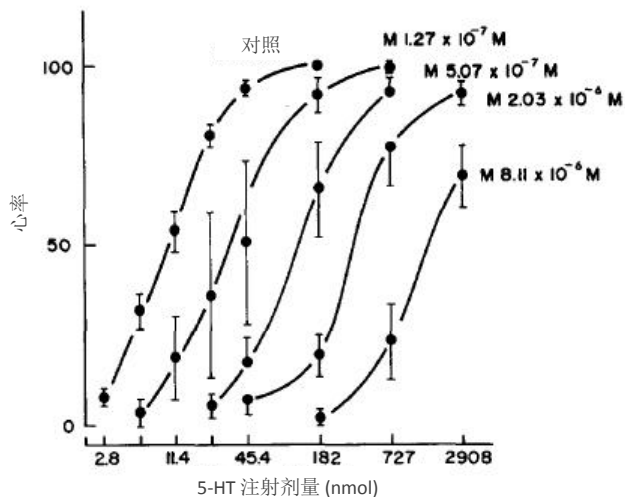
两项研究高剂量甲氧氯普胺 (hd-MCP) 抗呕吐疗效的随机研究，其中第一项为hd-MCP与安慰剂进行比较，而第二项为hd-MCP与丙氯拉嗪比较。所有受试者均为住院接受顺铂治疗的患者，顺铂剂量为120mg/m²体表面积，在20分钟内静脉输注给药。疗效评估指标包括呕吐发作的次数、呕吐的量、恶心的持续时间，以及呕吐的持续时间，观察期包括顺铂给药后的24小时，不良反应包括镇静、肠运动（排便）次数以及锥体外系反应。

* 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

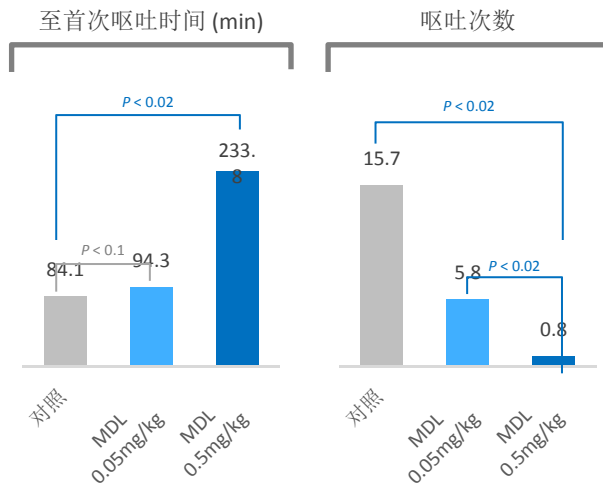
多巴胺受体？五羟色胺受体？ 一系列动物研究让人们意识到新靶点的价值

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。

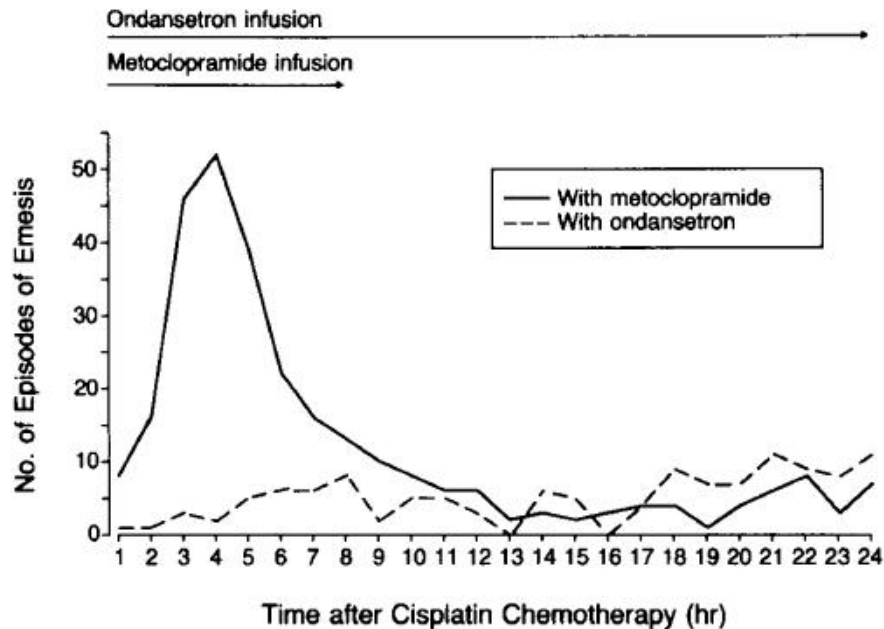
选择性 5-HT M 受体拮抗剂 MDL 72222 在动物实验中能够剂量依赖性地抑制由顺铂引起的呕吐。



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 crossover 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

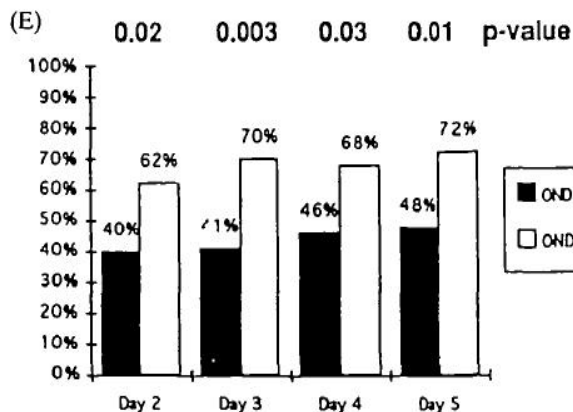
^a Response criteria: Excellent, no symptoms or slight nausea; good, one or two episodes of vomiting and nausea for less than 6 h; poor, three to five episodes of vomiting and nausea for less than 6 h; no response, more than five episodes of vomiting or nausea for more than 6 h.

^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

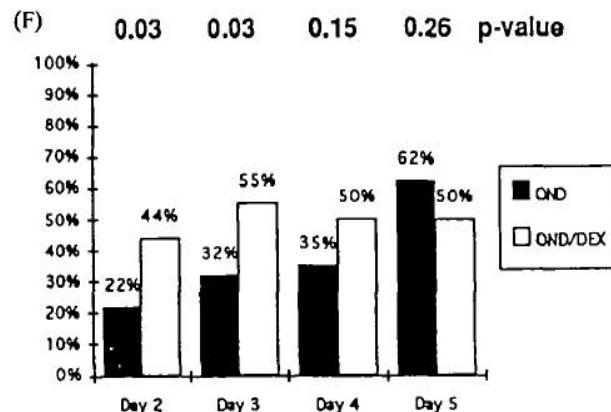
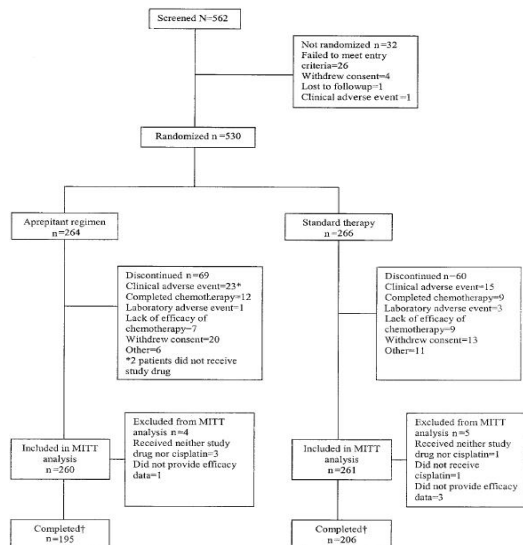


Fig. 1. Protection from nausea and vomiting from the second to the fifth day. Left: Chemotherapy-naïve patients; Right: Established vomiters. A, B – Complete protection from nausea day 2–5; C, D – Complete protection from emesis day 2–5; E, F – Complete protection from nausea, retching and vomiting day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

止吐药物

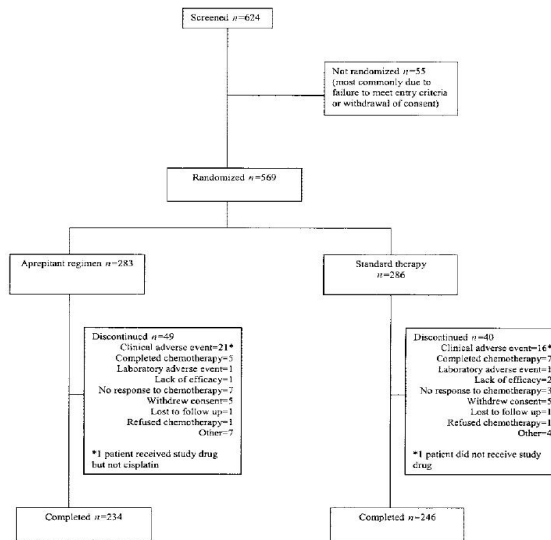
阿瑞匹坦：首个上市的NK1受体拮抗剂（NK1 RA） 用于控制 HEC 方案治疗患者 CINV 的 III 期研究

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



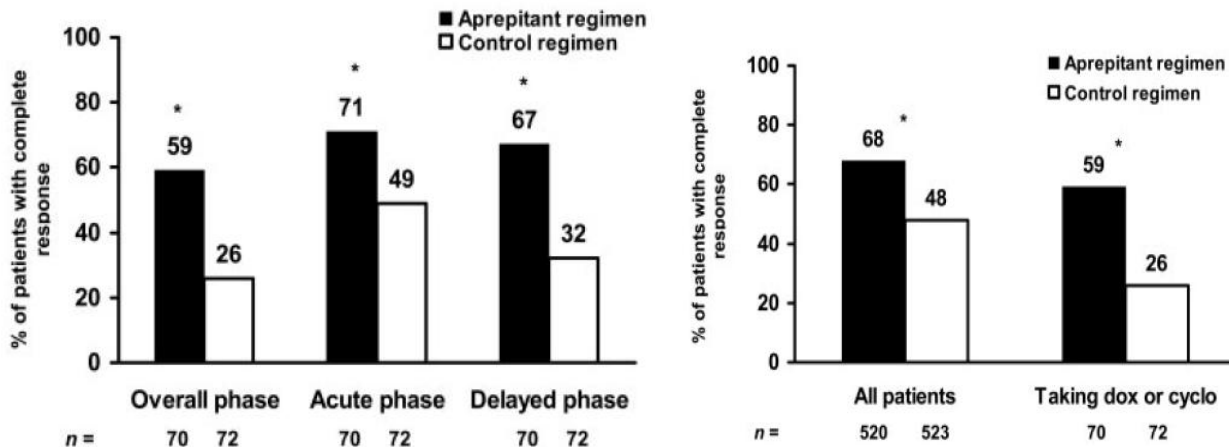
Addition of the Neurokinin 1 Receptor Antagonist Aprepitant to Standard Antiemetic Therapy Improves Control of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting

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。

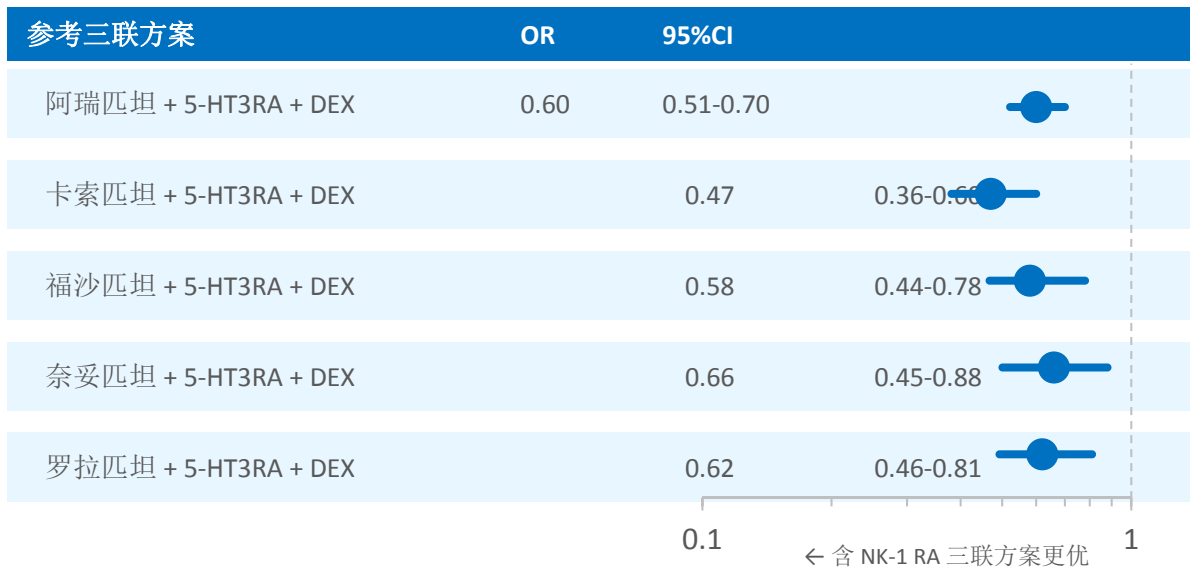


本研究为基于2项含阿瑞匹坦三联止吐方案的III期临床研究数据进行的荟萃分析，共纳入1043例接受顺铂（ $\geq 70\text{mg/m}^2$ ）治疗患者的数据。与阿瑞匹坦联合的止吐药物为昂丹司琼（ 32mg IV ）及地塞米松（首日 20mg ，此后第2-4日为 8mg 每日两次）。两项III期研究的主要终点均为完全缓解率（即无呕吐也无挽救治疗）。

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

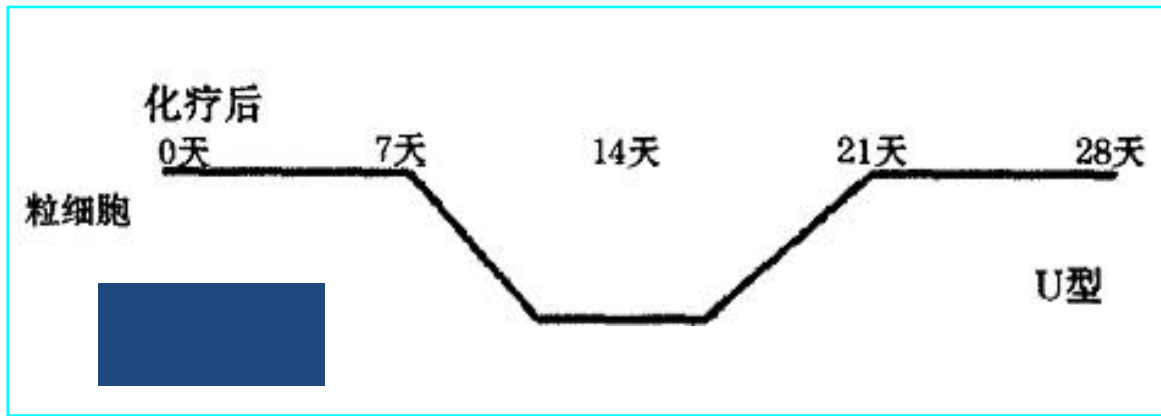
...对于HEC分类，**三药方案（NK1 RA 加 5-HT₃拮抗剂加激素地塞米松）**是所有患者的优选方案。

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/中性粒细胞减少、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

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

规范治疗 合理用药



感谢聆听！

Thank You for Your Attention!

