

ASH 2013 热点关注 重大进展摘选(一)

□北京大学血液病研究所 杨中森 发自美国新奥尔良

时间:12月8日下午2:30-4:30
场次:全体大会报告(Plenary Session)
焦点:CLL11研究(摘要号6)

12月8日下午,全体大会报告(Plenary Session)召开,精选的6项口头报告让近1万人的会场爆满。压轴大戏就是obinutuzumab(GA101)+苯丁酸氮芥对比利妥昔单抗+苯丁酸氮芥治疗存在并发疾病的CLL患者的头对头比较性研究,即Ⅲ期CLL11临床试验的2期分析最新结果。报告者是德国科隆大学医院的瓦莱汀·柯德(Valentin Goede)博士。

CLL11研究共入组781例伴有并发症,不适于常规化疗的CLL患者,平均年龄73岁。随机分

在今年美国血液病学会(ASH)年会上,非霍奇金淋巴瘤(NHL)尤其是慢性淋巴细胞白血病(CLL)的进展成为了讨论的焦点。新药治疗的临床试验展示出更好的疗效,甚至达到微小残留病变(MRD)的清除,取得完全缓解(CR),以及更佳的耐受性。这些新进展不断给与会血液学同仁带来惊喜,因此也“当仁不让”地成为整个会议期间讨论最多的热点话题。

为3组:GA101+苯丁酸氮芥(Clb,GClb组,333例)、利妥昔单抗+CLB(RClb组,330例)和Clb单药治疗组(118例)。2期分析结果主要报告Clb组与RClb组的对比结果。

结果显示,GClb联合组较RClb组具有更高的

抗白血病活性,总体反应率(ORR)具有优势(78%对65%);反应深度方面也具有优势,GClb组治疗后MRD转阴比例显著高于RClb组;中位无进展生存(PFS)期在GClb组与RClb组分别为26.7个月和15.2个月,具有显著性差异

($P<0.0001$)。治疗毒性可接受,GClb组与RClb组总体3~5级不良反应的发生率分别为66%和47%,GClb组感染的风险并没有增加。

大会现场

会场新闻
速递

CLL患者发病年龄高,诊断时 ≥ 65 岁的人群占到70%。尽管“等待观察”仍然是部分疾病进展缓慢患者的治疗策略,而对于疾病快速进展的患者则需要立即开始治疗。氟达拉滨+环磷酰胺+利妥昔单抗(FCR)为主的化疗在前期研究中显示出卓越的疗效,但同时也带来了发生率高、程度重的化疗毒性——

时间:12月6日下午

在12月6日下午召开的“惰性B细胞淋巴瘤的分子靶向治疗”专场会前会上,美国M.D安德森(Anderson)癌症中心的苏珊·奥布莱恩(Susan O'Brien)博士重新回顾了确立FCR作为一线治疗基础的CLL8研究,强调了CLL8试验具有特定的研究人群:首先是健康状况良好,包含2个标准,CIRS ≤ 6 及血肌酐清除率 ≥ 70 ml/min;然后是年龄,作为CLL主要患病人群的 ≥ 70 岁的患者仅占

到全部研究对象的11%。基于这样的背景,一系列与B细胞受体(BCR)信号通路相关的小分子药物,如Bruton激酶抑制剂ibrutinib、PI3K抑制剂idelalisib和IPI-145、Bcl-2抑制剂ABT-199,以及新近批准用于CLL治疗的人源化CD20单克隆抗体obinutuzumab被研发并开始临床应用。这些药物带来的优效与低毒让众多ASH年会的讲者发出一致的声音:CLL治疗的新纪元诞生了!

时间:12月7日上午

12月7日,CLL教育专场正式在新奥尔良戏剧院召开时,场面宏大,座无虚席。会场正中打出的幻灯正是:“CLL治疗新纪元已诞生”。首位讲者德国科隆大学Hallek教授的题目是:“终结CLL的信号通路:新的一线治疗策略。”该话题完美地响应了本次会议上血液学同仁们的期待。讲座幻灯上展示的一线治疗方案不同于教育文

集的内容,对于初治一般状态不佳患者的治疗需要“小心慢行(Slow go)”,而对于伴有17p-/P53突变的患者,ibrutinib、CD52单克隆抗体或大剂量利妥昔单抗、ofatumumab则写入了治疗推荐;而对于难治复发患者的推荐,ibrutinib更是写入高危、状态良好患者异基因移植前的标准治疗中,成为通往移植的“桥梁”。

本次ASH年会可以说是新药开启CLL治疗新纪元的庆祝会,但远不是庆功会,在参会的血液病学医生看来更像是一场誓师会。CLL不象慢性粒细胞白血病,不是一个单基因疾病。怎样更好地应用这些“新武器”,什么是最优的治疗方案是亟待我们解决的新问题。[8320201]

在报告开始前,点评专家对该项研究给予了极高的评价,认为这是一个真正针对临床主要患者人群的研究。短期内迅速完成患者招募令人印象深刻。该研究开启了靶向治疗的新纪元,同时表明CLL的治疗目标可以由控制疾病转化为追求CR。

Goede博士说,GA101是比利妥昔单抗更强的CD20单克隆抗体,联合化疗方案的总疗程可能因此减少,从而降低治疗的总体毒性。同时他也表示,研究还将进行更长时间的随访。当前结果表明,GA101有可能最终取代利妥昔单抗治疗CLL患者。

时间:12月10日上午7:30-9:00
场次:最新进展报告(Late-Breaking Abstracts Session)
焦点:Idelalisib新药研究(摘要号LBA-6)

评价新药idelalisib联合利妥昔单抗治疗经治CLL患者疗效和安全性的Ⅲ期随机、双盲、安慰剂对照研究也是与会者关注的焦点之一。报告者是纽约韦尔康奈尔医学院的理查德·弗曼(Richard R. Furman)博士。

Idelalisib是一种新型的高度选择性口服PI3K δ

激酶抑制剂,PI3K通路的活化对CLL细胞和其他低度恶性B细胞淋巴瘤生存与活化至关重要。研究纳入220例成年CLL患者,主要包括由于并发症不适于接受细胞毒药物治疗的患者(定义为累积疾病评分CIRS > 6 ,肾功能不全或由于骨髓储备不足造成的血细胞减少的患者)。所

有患者在完成利妥昔单抗治疗8剂(8 doses)后,随机入组(110例,idelalisib 150 mg bid,持续用药)或B组(110例,安慰剂bid,持续用药)。

中位随访24周后,idelalisib组的PFS率为93%,安慰剂组为46%。在以已知危险因素分层的所有亚组中,idelalisib组

均获得了更优的PFS。与对照组相比,idelalisib组完成了至少1次治疗后病情评估的患者具有更优的ORR(81%对13%,OR=29.9, $P=3.0\times 10^{-19}$)。令人瞩目,idelalisib组患者总生存(OS)显著改善(HR=0.28, $P=0.018$)。终止治疗多因为疾病进展而非治疗毒性。

Furman博士在接受ASH《每日新闻》(Daily News)记者采访时说:“我们特别高兴地看到在既往重度治疗的、状况不佳的患者中取得了如此好的疗效,并且长期毒性低下。我们相信这种治疗方法可适用于所有的CLL患者,由此CLL治疗可能不再需要化疗。”

更多CLL、淋巴瘤相关的口头报告在ASH会议上报告,PI3K δ 、 γ 抑制剂IPI-145和Bcl-2抑制剂ABT-199(GDC-0199)等药物都在早期临床研究中显示出疗效与安全性。研究者们热切地期待着这些药物在治疗难治/复发CLL中有所作为。

新药的出现固然令人兴奋,但冷静的研究者也提出了深层次的思考。米歇尔·哈勒克(Michael Hallek)教授指出,新药应用需要走联合用药的发展方向,开始1~2个月应用温和的化疗药物如苯达莫斯汀、氟达拉滨降低肿瘤负荷,然后应用酶抑制剂、单抗或Bcl-2拮抗剂的联合方案完成6~12个月的诱导治疗,最后单用新药或来那度胺维持治疗大于1年用于清除MRD。另外,新药的价格也是专家们顾虑的内容之一。