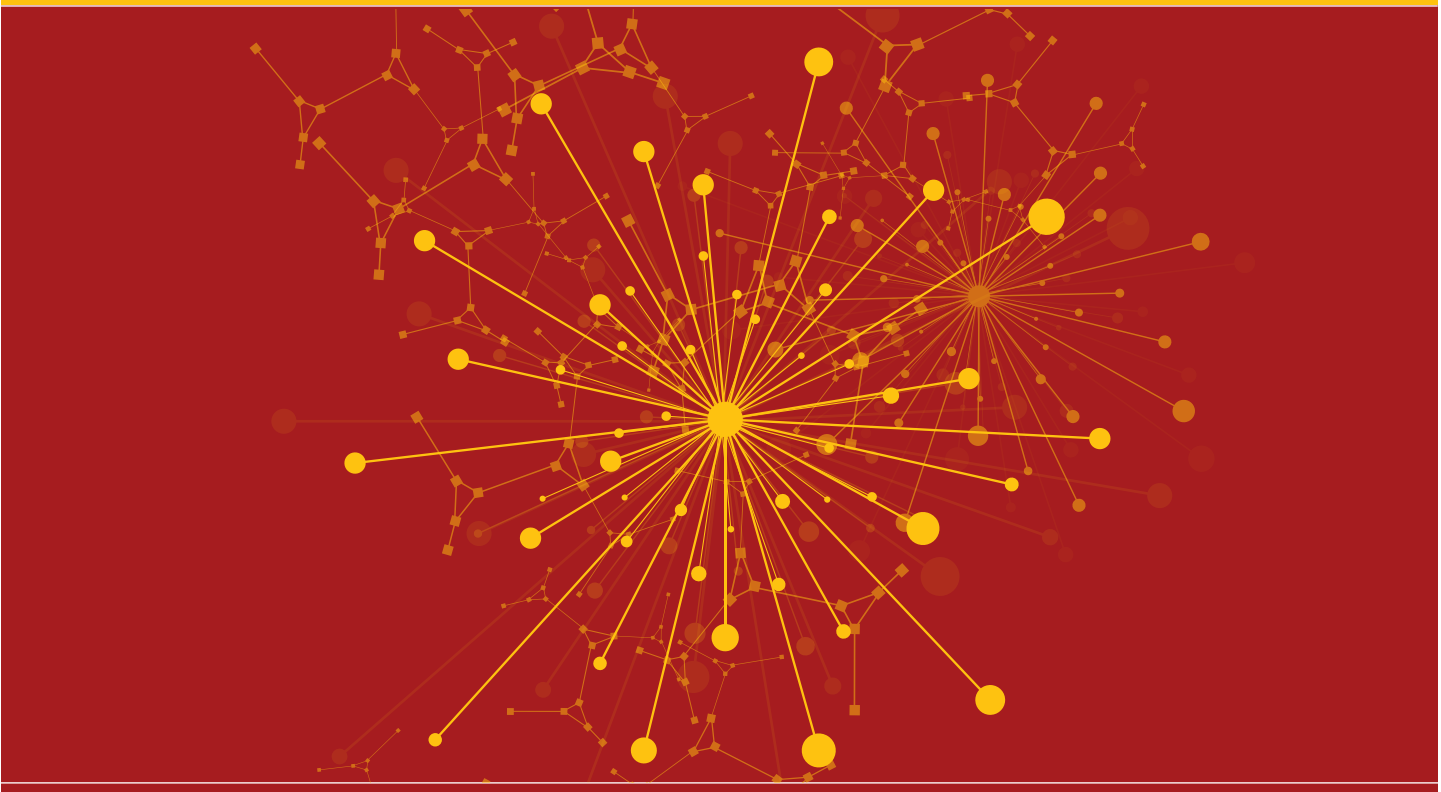
Springer Medizin

© Springer-Verlag 2018

www.memoinoncology.com

memo – inOncology 特刊

Preceptorship Shanghai 2018



晚期肺癌的现代化管理：免疫疗法和靶向药物

Lung Cancer International Preceptorship，2018年6月28日-29日，中国上海

IMPRESSUM/PUBLISHER

媒体所有者和出版机构：Springer-Verlag GmbH, Professional Media, Prinz-Eugen-Straße 8–10, 1040 Vienna, Austria, **Tel.:** +43(0)1/330 24 15-0, **Fax:** +43(0)1/330 24 26-260, **Internet:** www.springernature.com, www.SpringerMedizin.at. **Copyright:** © 2018 Springer-Verlag GmbH Austria. Springer Medizin is a Part of Springer Nature.
常务董事：Joachim Krieger, Dr. Alois Sillaber, Dr. Heinrich Weinheimer. 医学文案作者：Judith Moser. 校对：Stefanie Wurm. 企业出版：Elise Haidenthaller. 版面设计：Katharina Bruckner.
出版地和制作地：Vienna. 印刷：digitale druckwerkstatt, 1160 Vienna;
《memo, magazine of european medical oncology》杂志编辑对本副刊不承担任何责任。

本出版社不对在此提供信息的准确性、完整性或实用性，或者任何观点意见承担任何法律责任或义务。
本出版社、其代理商及雇员对因持有、出版、使用或依靠从本报告获得的信息而直接或间接造成的损失或破坏一律不承担任何责任。报告内容基于诚信提供，不附带任何暗示条件。
本出版社不对提及的任何特定商品或服务作出认可或推荐。所有文章均经过同行评审，并且未受到任何商业影响。
本期内容仅针对美国、英国、澳大利亚和加拿大以外的医疗专业人士。

咨询委员会成员



Caicun Zhou, MD, PhD
Department of Oncology, Shanghai Pulmonary Hospital, Director of the Cancer Institute of Tongji University, Shanghai, China



Terufumi Kato, MD
Department of Thoracic Oncology, Kanagawa Cancer Center, Yokohama, Japan



Keunchil Park, MD, PhD
Division of Hematology/Oncology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine Seoul, Korea



Kenneth O'Byrne, MD, PhD
Consultant Medical Oncologist, Princess Alexandra Hospital, Professor of Medical Oncology at the Queensland University of Technology Brisbane, Australia

目录

免疫疗法：新兴的治疗范例.....3

EGFR和ALK靶向治疗：当下与将来.....5



© S. Wurm

序言

亲爱的同事们，

2018年6月28日和29日，面向肿瘤内科医师的Lung Cancer International Preceptorship在中国上海召开。场地提供方为同济大学附属上海市肺科医院。在这两天的时间里，我们举办了讲座和研讨会，旨在提高与会者对中国以及国际肺癌管理的了解。参加指导会议的24名代表中，绝大多数在中国医院工作。会议主题范围涵盖了肺部恶性肿瘤的筛查、诊断和病理学以及各种类型的治疗。会议最后环节为参观上海市肺科医院。

由于诸如工业和交通废气导致的严重空气污染以及吸烟等各种风险因素，肺癌的发病率和死亡率不断攀升，并由此成为中国国内的一个主要健康问题。2/3的男性和15%的女性是吸烟者。而且，中国社会老龄化正在加剧，这在某种程度上解释了肺癌发病率上升的原因。鉴于这些因素以及我国庞大的人口基数，世界新发肺癌病例中，中国占三分之一。

对这种疾病进行控制面临着巨大的挑战，需要在包括筛查、诊断和治疗在内的多个层面加以解决。在本期《memo inOncology》特刊中，我们总结了关于免疫疗法和EGFR/ALK靶向药物治疗数次会议中的演讲。这两个领域在过去几年都取得了巨大进展，在面对肺癌这一毁灭性疾病方面取得了前所未有的成果。特别是，一些患者使用免疫疗法有希望达到临床治愈，而EGFR和ALK靶向疗法也在应答的患者中产生了惊人的效果。虽然战胜肺癌仍然任重而道远，对某些药物的研究也才刚刚开始，但我们可以期待在未来几年内将出现更多改变实践的数据。



周彩存，MD, PhD
上海市肺科医院
中国上海同济大学肿瘤研究所所长

© Springer-Verlag

Terufumi Kato

免疫疗法：新兴的治疗范例

15至20年前分子靶向药物的引入标志着一个新时代的开始。今天，免疫检查点抑制剂也已开启另一治疗模式。由于化疗和靶向药物直接作用在肿瘤上，这意味着耐药性最终会出现，而免疫疗法针对免疫系统，使一定比例的患者能够生存更长时间。在治疗开始后2年仍存活的晚期非小细胞肺癌（NSCLC）患者有些生存超过5年的。因此，晚期癌症治疗的新范例已经出现。

当前使用的三类免疫检查点抑制剂为：抗CTLA-4抗体（例如，易普利姆玛（ipilimumab），tremelimumab）、抗PD-1抗体（例如，纳武单抗（nivolumab）、派姆单抗（pembrolizumab））以及抗PD-L1抗体（例如，atezolizumab、durvalumab、avelumab）。

一线治疗的优势

在KEYNOTE-010研究中，抗PD-1抗体派姆单抗优于多西他赛（docetaxel）化疗，在化疗进展后患者中[1]，至少50%的肿瘤细胞表达PD-L1的亚组（肿瘤比例得分[TPS]≥50%）得到了最大获益。其中，派姆单抗治疗使总生存率（OS）和无进展生存期（PFS）有显著改善。

在一线条件下，KEYNOTE-024试验在305名PD-L1 TPS≥50 %的患者中评估了每3周200 mg派姆单抗治疗两年与铂类双药化疗4-6个周期的比较[2]。在疾病进展的情况下，允许从对照组交叉到试验组；此时，患者继续接受试验组中派姆单抗的治疗方案。

分析显示，有利于派姆单抗的显著PFS差异（10.3与6.0个月；HR，0.50；$p < 0.001$；**图1**）。尽管存在交叉，但试验组患者的OS明显优于对照组患者（两组均未达到；HR，0.60；$p = 0.005$）。根据KEYNOTE-024的更新结果，尽管有效交叉率为60%，但OS曲线仍保持较高程度的分离[3]。所有这些都表明应从一开始，而非在化疗后给予免疫疗法。

除了PD-L1表达之外的生物标志物

Gettinger等人研究了在预先治疗条件下，纳武单抗I期CA209-003研究中存活5年的16名患者的特点[4]。治疗2年后已终止使用纳武单抗。显然，初始应答预测了长期生存，因为大多数患者（75 %）在研究开始后不久就达到了部分缓解（PR）。

然而，缺乏应答是免疫疗法背景下的一个主要问题。即使在存在高PD-L1表达的情况下，也有约三分之一的患者对治疗没有应答。肿瘤在大多数情况下生长迅速，并且预后较差。在这种情况下，PD-L1表达不能作为生物标志物，原因在于其由肿瘤细胞与免疫系统之间的相互作用而产生，因此缺乏稳定性。

一项日本研究发现T细胞上归巢分子CD62L的表达是一种潜在的生物标志物[5]。研究人员根据以下假设评估了这一选择：某些患者中不同的预先存在的抗肿瘤免疫力可能导致对抗PD-1治疗的不同应答。在接受纳武单抗治疗的50名连续就诊的NSCLC患者中，达到PR或稳定疾病（SD）的患者显示比疾病进展的患者具有明显更多的下调CD62L（即$CD62L^{low}$）的CD4阳性T细胞（$p = 4.1 \times 10^{-7}$）。CD4阳性T细胞中$CD62L^{low}$的百分比在预测进展方面提供了92.9 %的灵敏度和96.7 %的特异性。此外，SD患者的调节性T细胞亚群明显少于PR人群（$p = 0.0067$），

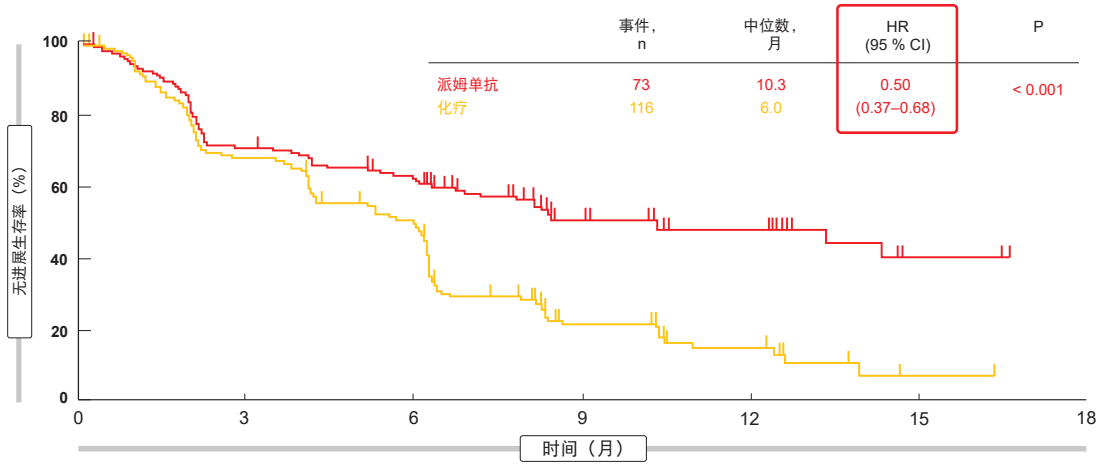


图1： 在KEYNOTE-024中，派姆单抗与化疗无进展生存率

© Springer-Verlag

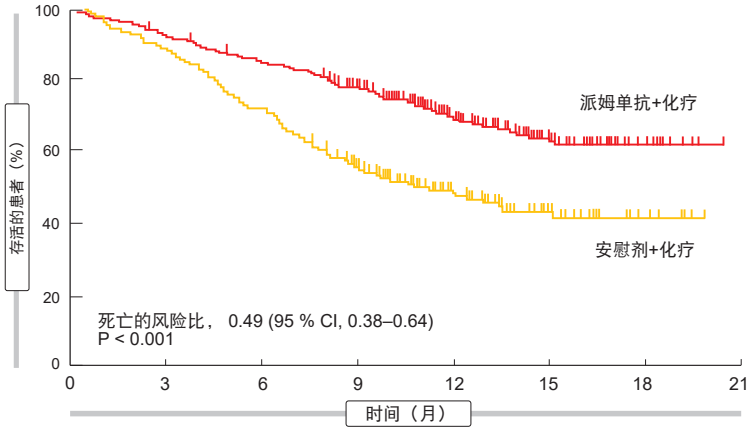


图2： KEYNOTE-189：接受派姆单抗加标准化疗治疗患者的总生存率

这意味着可以区别预测SD与PR。一项调查这些发现的前瞻性研究正在日本进行。

联合治疗

KEYNOTE-189试验在非鳞状NSCLC中评估了一线派姆单抗联合培美曲塞（pemetrexed）和顺铂（cisplatin）或卡铂（carboplatin）治疗4个周期[6]。对照组患者接受安慰剂代替派姆单抗以及试验组中的其他药物。方案没有根据PD-L1表达状态对富集进行规定，尽管这是一个分层因素。

与单独化疗相比，在标准化疗之外添加派姆单抗可显著改善PFS（HR，0.52；p<0.001）和OS（HR，0.49；p < 0.001；**图2**）。在12个月时，有69.2 %与49.4 %的患者存活。PFS曲线和OS曲线在治疗开始后即分开。PFS和OS获益在PD-L1表达≥50%的亚组中最为明显，较低PD-L1表达水平的患者同样在基于派姆单抗的方案中情况较好。

正在进行的KEYNOTE-407研究遵循KEYNOTE-189的步骤，在鳞状组织学肿瘤患者中对比了使用或不使用派姆单抗的一线化疗。在2018年ASCO大会上介绍了第二次中期分析的结果[7]。对于KEYNOTE-189，联合使用派姆单抗在PFS（6.4与4.8个月；HR，0.56；p < 0.0001）和OS（15.9与11.3个月；HR，0.64；p = 0.0008）方面均优于单独化疗。在该试验中，无论PD-L1表达如何，试验组获得的结果同样优于对照组的结果。

总体而言，无论组织学和PD-L1表达状态如何，免疫疗法联合化疗似乎都改善了临床结果。这些发现相比免疫检查点抑制剂单药治疗获得的结果是有利的，意味着一旦获得批准，大多数晚期NSCLC患者将会接受联合方案治疗。但是，必须牢记，这需要庞大的医疗费用。对于PD-L1表达较高的一些患者，单药治疗可能已经足够，尽管医生当然通常会更倾向于从患者安全性来考虑安全行事。

局部晚期NSCLC与新辅助条件

免疫疗法不但在转移性疾病中表现良好，而且在局部晚期条件下也具有优势。在PACIFIC研究中，在铂类放化疗后未发生进展的III期局部晚期不可切除NSCLC患者接受durvalumab或安慰剂治疗[8]。事实上，与安慰剂相比，durvalumab治疗显著改善PFS（16.8与5.6个月；HR，0.52；p < 0.001）和至远处转移或死亡时间（23.2与14.6个月；HR，0.52；p < 0.001）。

新辅助治疗代表着又更进一步接近最前线治疗。这里，一项探索研究在未经治疗的可手术切除的早期（I期、II期或IIIA期）NSCLC成人中评估了纳武单抗的两种术前剂量[9]。在首次给药后约4周进行手术。纳武单抗的新辅助给药似乎是可行的，具有可接受的副作用特征。这种给药并未延迟手术，并且在20名切除肿瘤患者中的9名（45 %）中引起主要病理反应。PD-L1阳性和PD-L1阴性肿瘤均发生应答。

具有预测能力的不良反应

免疫相关不良事件（irAE）不一定是坏消息。除了简单体现副作用外，它们还可能是患者免疫应答重新激活的标志。Haratani等人证明，与没有irAE的患者相比，具有irAE的患者的PFS（9.2与4.8个月；p = 0.04）和OS（未达到与11.1个月；p = 0.01）结果改善[10]。当然，irAE可能会危及生命，需要适当的管理。为此已经制定了详细的指南[11]。

小结

免疫检查点抑制代表着肺癌治疗的巨大进步，即使对晚期患者也带来了治愈的前景。在一线条件下，单药治疗比化疗更为有效（PD-L1表达≥50 %）。通过联合免疫疗法和化疗可以改善应答。此外，早期应答似乎表明了长期生存。免疫相关不良事件的出现暗示免疫应答的重新激活。在疾病的早期阶段使用免疫检查点抑制剂已显示出有前景的结果。

© Springer-Verlag

Keunchil Park

EGFR和ALK靶向治疗：当下与将来

用于晚期或转移性肺癌的化疗发展缓慢，在1948年至21世纪初期间进展有限。在此之前，仅有很少达到了长期OS获益，因此对于化疗的益处一直存在争议。幸运的是，分子靶向药物正在彼时兴起。过去二十年间取得了惊人的进展。如今，许多药物可用于治疗癌基因驱动的肺癌患者。

EGFR TKI治疗

起点：吉非替尼（gefitinib）和厄洛替尼（erlotinib）

靶向敏感*EGFR*突变的药物包括厄洛替尼、吉非替尼、阿法替尼（afatinib）、达克替尼（dacomitinib）、埃克替尼（icotinib）、奥希替尼（osimertinib）和nazartinib。2002年公开的II期数据首次证明，每日一次口服吉非替尼在化疗失败后有实质性应答[12，13]。2003年，吉非替尼获得了美国食品药品监督管理局（FDA）的加速批准，作为铂类和多西他赛化疗失败后的单药治疗。2004年，Lynch等人发现表皮生长因子受体的敏感突变是NSCLC对吉非替尼应答的基础[14]。这标志着实体瘤中精准肿瘤学的开端。

然而，几年后，直到2009年报道了IPASS试验之后，TKI治疗才写进NSCLC一线管理的《NCCN实践指南》。在这项亚洲研究中，1,217名未经治疗的患者被随机分配到吉非替尼组或卡铂加紫杉醇（paclitaxel）组[15]。试验人群包含两组，一组有*EGFR*突变，而另一组没有。在*EGFR*突变组中，吉非替尼在PFS方面显著优于化疗（HR，0.48；p < 0.001）。另一方面，没有*EGFR*突变的患者在接受化疗时效果明显更好（HR，2.85；p < 0.001）。

从2010年开始，四项随机化一线试验在*EGFR*突变选择性患者中评估吉非替尼和厄洛替尼对比化疗的疗效。OPTIMAL研究发现，与化疗相比，使用厄洛替尼的PFS风险空前降低（HR，0.16；p <0.0001）[16]。2013年，NCCN指南（版本2.2013）提出了吉非替尼和厄洛替尼作为*EGFR*阳性NSCLC一线治疗的1类推荐。

第二代药物阿法替尼和达克替尼

阿法替尼是首个面世的第二代EGFR TKI。在LUX-Lung 3和6试验中，阿法替尼一线治疗与细胞毒化疗进行了比较[17,18]。两项试验均显示PFS改善，阿法替尼确定为等同于厄洛替尼和吉非替尼的一线选择，作为根据NCCN指南（版本3.2014）的1类推荐。值得注意的是，根据LUX-Lung 3和6的综合分析，脑转移患者也从阿法替尼获得显著的PFS获益（HR，0.50；p = 0.03）[19]。对于存在或不存在基线脑转移的患者，阿法替尼的至CNS进展中位时间均比化疗更长。

LUX-Lung 7试验证明第二代疗效优于第一代[20]。在这项头对头研究中，与吉非替尼相比，阿法替尼显著改善PFS和缓解率（**表**）。在ARCHER 1050试验中，第二代药物达克替尼同样得到了优于吉非替尼的PFS改善（14.7与9.2个月；HR，0.59；根据独立审查p < 0.0001；**表**），但脑转移患

表
LUX-Lung 7、ARCHER 1050和FLAURA的交叉试验比较

	LUX-Lung 7	ARCHER 1050	FLAURA
中位总生存期	27.9与24.5个月	34.1与26.8个月	不成熟
期	IIb (n = 319)	III (n = 452)	III (n = 556)
组	阿法替尼与吉非替尼	达克替尼与吉非替尼	奥希替尼与吉非替尼/厄洛替尼
缓解率	70 %与56 %	75 %与71.2 %	80 %与76 %
无进展生存期（所有参与者）	11与10.9个月（BIRC） HR, 0.73 p = 0.017	14.7与9.2个月（BIRC），无脑转移 HR, 0.59 p < 0.0001	17.7与9.7个月 (BIRC) HR, 0.45 p < 0.001
无进展生存期（无脑转移）		16.6与11.0个月（INV） HR, 0.62 p < 0.0001	19.1与10.9个月（INV） HR, 0.46 p < 0.001

BIRC，独立评审委员会
INV，研究人员

© Springer-Verlag

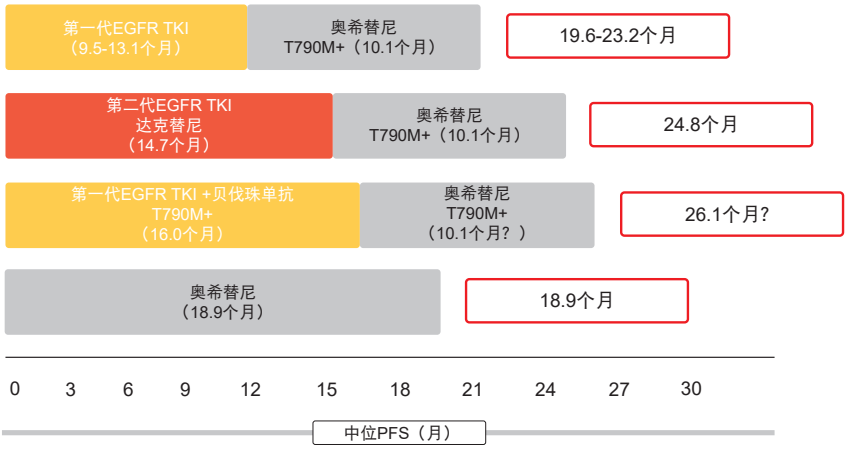


图3： 第一代和新一代EGFR TKI的顺序治疗策略和累积无进展生存期

者被排除在本研究之外[21]。

奥希替尼：AURA3和FLAURA

对EGFR TKI治疗的初始应答通常是急剧的，但耐药性随着时间推移而出现，导致复发。在一半的病例中，继发性*EGFR* T790M突变是获得性耐药的基础。第三代EGFR TKI奥希替尼被设计用于靶向这种突变。在一线EGFR TKI治疗后进展的有T790M突变的患者参与了比较奥希替尼与铂类化疗的III期AURA3试验[22]。使试验允许稳定的无症状CNS转移。

主要终点为研究人员评估的PFS。奥希替尼在该试验中优于化疗，其中风险降低70%（PFS 10.1与4.4个月；HR 0.30，p < 0.001）。克服T790M突变是肺癌治疗中另一项有意义的突破。此外，根据子集分析，奥希替尼治疗脑转移患者疗效令人鼓舞[23]。对于奥希替尼和化疗，CNS总缓解率分别为70 %和31 %（p = 0.015）。7名具有CNS病灶的患者在基线时有软脑膜转移；其中四名通过奥希替尼治疗后达到了CR或PR，三名为稳定疾病。与这些令人鼓舞的数据一致，NCCN指南（版本4.2017）建议将奥希替尼用于具有T790M突变以及无症状和有症状进展的患者。

FLAURA试验在常见*EGFR*突变患者中对奥希替尼一线治疗进行了评估[24]。对照组接受吉非替尼或厄洛替尼治疗。方案允许稳定的CNS转移。主要终点为研究人员评估的PFS，奥希替尼治疗的PFS更优（18.9与10.2个月；HR，0.46；p < 0.001）。独立中央审查得出了相当的PFS结果（17.7与9.7个月；**表**）。因此，NCCN指南（版本9.2017）将奥希替尼与吉非替尼、厄洛替尼和阿法替尼一起纳入一线选择。

一线治疗选择的问题

鉴于选择的多样性，个体治疗决策可能存在困难。LUX-Lung 7、ARCHER 1050和FLAURA试验的间接比较揭示了这些研究之间的一些差异（**表**）。有争议的是，FLAURA的对照组中使用的吉非替尼和厄洛替尼不是最优的药物。在另外两项研究——JO25567和NEJ026试验中获得的数据表明，除厄洛替尼外联合贝伐珠单抗（bevacizumab）相对于厄洛替尼单药治疗显著改善了PFS（JO25567：16.4与9.8个月；HR，0.52；p = 0.0005；NEJ026：16.9与13.3个月；HR，0.605；p = 0.0157），将中位结果提高到在ARCHER 1050和FLAURA中观察到的水平[25，26]。

此外，用药顺序问题仍然存在，因为在一线治疗失败后应当存在补救手段。Ferrara等人在综述中指出第一代或第二代EGFR TKI之后使用奥希替尼而不是首先使用奥希替尼，可以达到最长的PFS（**图3**）[27]。除了细胞毒性化疗之外，目前在奥希替尼治疗失败后尚存在不确定性的选择。在伴随或不伴随后续化疗的情况下，TKI相比于奥希替尼的用药顺序仍有待观察。

生存率可能是回答治疗选择问题的最佳替代指标。然而，来自AURA3和FLAURA的OS数据尚不成熟，而来自其它试验的数据往往令人感到困惑。到目前为止，唯一有生存获益的头对头试验是ARCHER 1050（达克替尼和吉非替尼分别为34.1与26.8个月；HR，0.76；p = 0.0438）[28]。JO 25567研究显示厄洛替尼加贝伐珠单抗与单独厄洛替尼之间的OS无差异。在比较吉非替尼加化疗与吉非替尼单药治疗的NEJ009试验中，联合组患者OS有改善（52.2与38.8个月；HR，0.695；p = 0.013）[29]。根据LUX-Lung 7的事后分析，约五分之一终止使用阿法替尼或吉非替尼的患者随后接受了第三代EGFR TKI，包括奥希替尼、olmutinib和rociletinib在内的治疗[30]。其中，两组的3年OS率均超过80%，且阿法替尼组尚未达到中位OS（吉非替尼组为48.3个月；HR，0.49）。

目前，一线治疗选择仍处于讨论之中，且必须就奥希替尼的使用顺序达成一致。II期EORTC 1613试验试图通过比较使用奥希替尼直至进展与吉非替尼随后使用奥希替尼的顺序来寻找答案。

具有*EML4-ALK*重排的肺癌

克唑替尼（crizotinib）：长期标准

第一代ALK TKI克唑替尼于2011年获得批准，多年来一直是晚期*EML4-ALK*重排NSCLC患者的唯一靶向一线选择。初步试验显示总缓解率为57 %，在6个

© Springer-Verlag

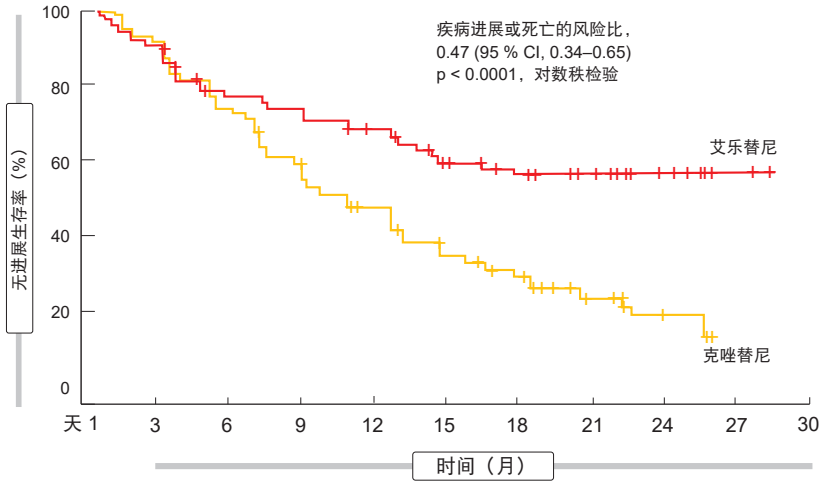


图4： ALEX试验中研究人员评估的无进展生存率（克唑替尼与艾乐替尼）

月时，72 %的患者无进展[31]。III期PROFILE 1007和PROFILE 1014研究提供了进一步的证据，分别在二线和一线条件下成功地比较了克唑替尼与化疗[32，33]。

色瑞替尼（ceritinib）和艾乐替尼（alectinib）

然而，对于抗EGFR治疗而言，耐药性总会出现，这需要有效的后线治疗选择。CNS衰竭是*EML4-ALK*重排肺癌患者中广为人知的复发模式。

第二代ALK TKI色瑞替尼在同时招募ALK抑制剂初治和ALK抑制剂经治的患者的I期ASCEND-1试验中表现出明显的抗肿瘤活性[34]。2014年，NCCN指南（版本4.2014）推荐在克唑替尼治疗失败后使用色瑞替尼。三年后，根据在未经治疗的患者中比较色瑞替尼与化疗的ASCEND-4研究，色瑞替尼获得了针对*ALK*阳性NSCLC的一线治疗的1类推荐（版本6.2017）[35]。根据独立审查，试验组的PFS是化疗PFS的两倍（16.6与8.1个月；HR，0.55；p <0.00001）。

同样，使用第二代ALK TKI艾乐替尼也观察到令人印象深刻的结果。该治疗在I/II期条件下引起55 %的客观缓解率，即使在接受过大量预先治疗的患者中也显示出CNS活性[36]。基于这些数据以及确认艾乐替尼的强效疗效的II期NP28673和NP28761试验[37]，2015年FDA批准授予在克唑替尼失败后使用艾乐替尼。最后，全球性III期ALEX研究确定艾乐替尼作为一线药物[38]。与克唑替尼相比，其带来令人印象深刻的PFS改善（未达到与11.1个月；HR，0.47，p < 0.001；**图4**），并且在具有脑部病灶的患者中同样显示尤佳的活性。在基线时具有可测量CNS转移的患者中有81 %在CNS水平上缓解（克唑替尼为50 %）。NCCN指南（版本7.2017）推荐艾乐替尼作为优选的一线选择。

治疗顺序：改变的时代

在一线艾乐替尼、克唑替尼或色瑞替尼失败后，可考虑后续使用色瑞替尼、艾乐替尼或brigatinib。Brigatinib经克唑替尼治疗后进展的在II期ATLA研究中治疗的患者中显示出实质性缓解[39]。仍需确定后线选择。迄今为止，在前瞻性临床试验中尚未发现ALK TKI治疗的理想顺序。一线艾乐替尼似乎是最佳疗法，因为它在PFS方面优于包括贯序方案的其他TKI [27]。然而，仍需等待测试新一代ALK TKI（brigatinib、lorlatinib、ensartinib）的三项一线研究的结果。需要进行临床前和临床试验以确定延迟或防止对ALK TKI治疗出现耐药性的最佳组合方案。

小结

自2002年以来，已在临床实践中确定了第一代至第三代EGFR TKI。目前，它们被推荐作为一线药物。关于理想治疗顺序的辩论正在进行当中。第一代或第二代EGFR TKI随后使用奥希替尼可以达到最长的PFS。来自AURA3和FLAURA试验的生存率结果将有助于澄清情况。此外，EGFR TKI与抗血管生成剂的组合也显示出有前景的PFS。在*EML4-ALK*重排肺癌患者中，一线选择包括艾乐替尼、克唑替尼和色瑞替尼。关于进展后新一代ALK TKI的疗效的数据有限。最佳治疗顺序尚未确定，但正在进行的试验可能会在不久的将来改变目前这种情况。

参考文献

1 Herbst RS et al., Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. Lancet 2016; 387(10027): 1540-50
2 Reck M et al., Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2016; 375(19): 1823-1833
3 Brahmer JR et al., Progression after the next line of therapy (PFS2) and updated OS among patients with advanced NSCLC and PD-L1 TPS >=50% enrolled in KEYNOTE-024. J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 9000)
4 Gettinger S et al., Five-year follow-up of nivolumab in previously treated advanced non-small-cell lung cancer: results from the CA209-003 Study. J Clin Oncol 2018; 36(17): 1675-1684
5 Kagamu H et al., CD4+ T cells in PBMC to predict the outcome of anti-PD-1 therapy. J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 11525)
6 Gandhi L et al., Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2018; 378: 2078-2092
7 Paz-Ares LG et al., Phase 3 study of carboplatin-paclitaxel/nab-paclitaxel (chemo) with or without pembrolizumab (pembro) for patients (pts) with metastatic squamous (sq) non-small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 105)

© Springer-Verlag

8 Antonio SJ et al., Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non–small-cell lung cancer. N Engl J Med 2017; 377: 1919-1929
9 Forde PM et al., Neoadjuvant PD-1 blockade in resectable lung cancer. N Engl J Med 2018; 378: 1976-1986
10 Haratani K et al., Association of immune-related adverse events with nivolumab efficacy in non-small-cell lung cancer. JAMA Oncol 2018; 4(3): 374-378
11 Haanen JBAG et al., Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2017; 28 (Supplement 4): iv119-iv142
12 Fukuoka M et al., Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (the IDEAL 1 Trial) [corrected]. J Clin Oncol 2003; 21: 2237-2246
13 Kris MG et al., Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial. JAMA 2003; 290(16): 2149-2158
14 Lynch TJ et al., Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. N Engl J Med 2004; 350(21): 2129-2139
15 Mok TS et al., Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. N Engl J Med 2009; 361: 947-957
16 Zhou C et al., Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. Lancet Oncol 2011; 12: 735-421
17 Sequist LV et al., Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. J Clin Oncol 2013; 31(27): 3327-3334
18 Wu YL et al., Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2014; 15(2): 213-222
19 Schuler M et al., First-line afatinib versus chemotherapy in patients with non-small cell lung cancer and common epidermal growth factor receptor gene mutations and brain metastases. J Thorac Oncol 2016; 11(3): 380-390
20 Park K et al., Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with *EGFR* mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. Lancet Oncol 2016; 17(5): 577-589
21 Mok T et al., Dacomitinib versus gefitinib for the first-line treatment of advanced EGFR mutation positive non-small cell lung cancer (ARCHER 1050): A randomized, open-label phase III trial. J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr LBA9007)
22 Mok TS et al., Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. N Engl J Med 2017; 376(7): 629-640
23 Mok TS et al., CNS response to osimertinib in patients (pts) with T790M-positive advanced NSCLC: Data from a randomized phase III trial (AURA3). J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 9005)
24 Soria J-C et al., Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2018; 378: 113-125
25 Yamamoto N et al., Erlotinib plus bevacizumab (EB) versus erlotinib alone (E) as first-line treatment for advanced EGFR-mutation–positive non-squamous non–small-cell lung cancer (NSCLC): Survival follow-up results of JO25567. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 9007)
26 Furuya N et al., Phase III study comparing bevacizumab plus erlotinib to erlotinib in patients with untreated NSCLC harboring activating EGFR mutations: NEJ026. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 9006)
27 Ferrara R et al., Progress in the management of advanced thoracic malignancies in 2017. J Thorac Oncol 2018; 13(3): 301-322
28 Mok T et al., Dacomitinib (daco) versus gefitinib (gef) for first-line treatment of advanced NSCLC (ARCHER 1050): Final overall survival (OS) analysis. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 9004)
29 Nakamura A et al., Phase III study comparing gefitinib monotherapy (G) to combination therapy with gefitinib, carboplatin, and pemetrexed (GCP) for untreated patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with EGFR mutations (NEJ009). J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 9005)
30 Corral J et al., Afatinib (A) vs gefitinib (G) in patients with EGFR mutation-positive (EGFRm+) NSCLC: Updated OS data from the phase IIb trial LUX-Lung 7 (LL7). Ann Oncol 2017; 28 (suppl_2): ii28-ii51
31 Kwak EL et al., Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2010; 363(18): 1693-1703
32 Shaw AT et al., Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. N Engl J Med 2013; 368: 2385-2394
33 Solomon BJ et al., First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. N Engl J Med 2014; 371(23): 2167-2177
34 Kim DW et al., Activity and safety of ceritinib in patients with *ALK*-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-1): updated results from the multicentre, open-label, phase 1 trial. Lancet Oncol 2016; 17(4): 452-463
35 Soria JC et al., First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced *ALK*-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet 2017; 389(10072): 917-929
36 Gadgeel SM et al., Safety and activity of alectinib against systemic disease and brain metastases in patients with crizotinib-resistant *ALK*-rearranged non-small-cell lung cancer (AF-002JG): results from the dose-finding portion of a phase 1/2 study. Lancet Oncol 2014; 15(10): 1119-28
37 Yang JC et al., Pooled systemic efficacy and safety data from the pivotal phase II studies (NP28673 and NP28761) of alectinib in *ALK*-positive non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol 2017; 12(10): 1552-1560
38 Peters S et al., Alectinib versus crizotinib in untreated *ALK*-positive non–small-cell lung cancer. N Engl J Med 2017; 377: 829-838
39 Kim DW et al., Brigatinib in patients with crizotinib-refractory anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer: A randomized, multicenter phase II trial. J Clin Oncol 2017; 35(22): 2490-2498

© Springer-Verlag