Springer Medizin

© Springer-Verlag

SpringerMedizin.at/memo_inoncology

02/16

memo – inOncology 特刊

ASCO 2016 大会报告

非小细胞肺癌全球大会文摘

2016 年 ASCO 大会报告，芝加哥，2016 年 6 月 3 日-7 日

IMPRES SUM/PUBLIS HE R

Medieninhaber und Verleger: Springer-Verlag GmbH, Professional Media, Prinz-Eugen-Straße 8–10, 1040 Wien, Austria, Tel.: 01/330 24 15-0, Fax: 01/330 24 26-260,
Internet: www.springernature.com, www.SpringerMedizin.at. **Eigentümer und Copyright:** © 2016 Springer-Verlag/Wien. Springer ist Teil von Springer Nature.
Leitung Professional Media: Dr. Alois Sillaber. **Fachredaktion Medizin:** Martin bischoff. **Corporate Publishing:** Elise Haidenthaller. **Layout:** Katharina bruckner.
Erscheinungsort: Wien. **Verlagsort:** Wien. **Herstellungsort:** Wien. **Druck:** digitale druckwerkstatt, 1160 Wien;
Die Herausgeber der memo, magazine of european medical oncology, übernehmen keine Verantwortung für diese beilage.

本出版社不对在此提供信息的准确性、完整性或实用性，或者任何观点意见承担任何法律责任或义务。本出版社、其代理商及雇员对因持有、出版、使用或依赖从本报告获得的信息而直接或间接造成的损失或破坏一律不承担任何责任。报告内容基于诚信提供，但不附带任何暗示保证。

本出版社不对提及的任何特定商品或服务作出认可或推荐。所有文章均经过同行评审，并且未受到任何商业影响。
本期内容仅针对美国、英国、澳大利亚和加拿大以外的医疗专业人士。

目录

3 序言

3 免疫疗法：临床试验情况更新及其它洞见

7 扩展带有 ALK、ROS1、MET 和 BRAF 等罕见基因突变的非小细胞肺癌患者的治疗选择

10 专访：拉美地区肺癌医护：现代治疗演变与克服现有差距的挑战

11 探析既定和新型 EGFR 靶向药物

14 专访：“一线和二线靶向药物的重要性显而易见”

16 突变分析：在通向完善标准的道路上前行

17 新治疗方法为小细胞肺癌患者带来希望



© Judith Moser

20 ULTIMATE：在一线外采用化疗联合贝伐单抗

21 局部晚期非小细胞肺癌：口服长春瑞滨显示出比依托泊苷更好的安全性

21 寡转移性非小细胞肺癌中局部治疗产生的无进展生存期改善

22 采用四种以顺铂为基础的辅助化疗方案获得的相似结果

编委会成员：

Alex A. Adjei, MD, PhD, FACP, Roswell Park, Cancer Institute, New York, USA
Maria Rosario Garcia Campelo, MD, Lung Cancer and Thoracic Tumors, University Hospital Quirón A Coruña, La Coruña, Spain
Federico Cappuzzo, MD, Medical Oncology Department, Ospedale Civile di Livorno, Livorno, Italy
Wolfgang Hilbe, MD, Departement of Oncology, Hematology and Palliative Care, Wilhelminenspital, Vienna, Austria
Maximilian Hochmair, MD, 1. Interne Lungenabteilung, Otto-Wagner-Spital, Vienna, Austria
Massimo Di Maio, MD, National Institute of Tumor Research and Therapy, Foundation G. Pascale, Napoli, Italy
Filippo de Marinis, MD, PhD, Director of the Thoracic Oncology Division at the European Institute of Oncology (IEO), Milan, Italy
Barbara Melosky, MD, FRCPC, University of British Columbia and British Columbia Cancer Agency, Vancouver, Canada
Nir Peled, MD, PhD, Pulmonologist & Medical Oncologist, Thoracic Cancer Unit, Petach Tiqwa, Israel
Robert Pirker, MD, Medical University of Vienna, Vienna, Austria
Martin Reck, MD, Lungen Clinic Grosshansdorf, Grosshansdorf, Germany
Matthias Scheffler, MD, Lung Cancer Group Cologne, Universitätsklinikum Köln, Cologne, Germany
Riyaz Shah, PhD, FRCP, Kent Oncology Centre, Maidstone Hospital, Maidstone, UK
Yu Shyr, PhD, Department of Biostatistics, Biomedical Informatics, Cancer Biology, and Health Policy, Nashville, TN, USA
Masahiro Tsuboi, MD, Kanagawa Cancer Center, Yokohama, Japan
Gustavo Werutsky, MD, Latin American Cooperative Oncology Group (LACOG), Porto Alegre, Brazil
Yi-Long Wu, MD, FACS, Guangdong Lung Cancer Institute, Guangzhou, PR China

本期 Lecture Board：
Paul A. Bunn Jr., MD; Maximilian Hochmair, MD; Nir Peled, MD; Gustavo Werutsky; MD

Boehringer Ingelheim

由 Boehringer Ingelheim **提供无限制赞助**

序言

亲爱的同事们，

近年来，肺癌死亡率在男性和女性中均有下降。早期发现、对肿瘤生物学的完善理解，以及各种新型治疗选择使得这些进步成为可能。然而，肺癌仍是美国及世界各地癌症死亡的首要原因，这促使科学界坚持不懈开展研究工作，并将研究范围扩大到诸如小细胞肺癌等传统上被认为进展甚微的领域。

在 2016 年 6 月 3 日-7 日于芝加哥举行的美国临床肿瘤学会（ASCO）年会上，介绍了在小细胞肺癌方面，利用免疫治疗方法实现的可喜结果。像在非小细胞肺癌（NSCLC）中一样，一定比例接受治疗的患者看来能够期望长期生存。此外，关于 DLL3 靶向抗体偶联药物 rovalpituzumab tesirine 的 I 期数据表明，其在小细胞肺癌人群中具有临床相关活性。

在向今年的 ASCO 大会提交的摘要中，有四分之一集中在免疫疗法这一主题。根据关键性试验的信息更新，在少数采用这些药物的患者中可以预期持续获益。在任何组织学的晚期非小细胞肺癌中，由纳武单抗（nivolumab）和易普利姆玛组成的联合免疫疗法均可提供比纳武单抗单药疗法更好的获益。然而，针对具有驱动改变的患者，分子靶向治疗仍是优选的一线治疗选择。诸如 alectinib 和 brigantinib 等 ALK 抑制剂已被证明在 *ALK* 耐药突变肿瘤中具有疗效，并且新药 lorlatinib 和 olmutinib 已分别在 *ALK/ROS1* 阳性和 *EGFR*-T790M 突变非小细胞肺癌中得到测试。

在分子诊断领域中的不断完善是这种演进的基石。根据大规模分析，当考虑到所有的驱动突变时，靶向治疗改善了生存率。微创技术由于其明显优势正在取得进展。对通过常规血样获取的循环肿瘤 DNA 进行的评估使实体瘤分析成为可能，并且提高了组织分型的准确性。



© private

Paul A. Bunn Jr.，医学博士、FASCO，担任美国科罗拉多州奥罗拉市科罗拉多大学癌症中心特聘教授兼 James Dudley 主任。2016 年 David A. Karnofsky 纪念奖得主

免疫疗法：临床试验情况更新及其它洞见

纳武单抗联合易普利姆玛：CheckMate 012

除了针对驱动突变的靶向药物之外，免疫疗法代表了过去十年中，治疗转移性非小细胞肺癌（NSCLC）的最近两项重大进展之一。纳武单抗和易普利姆玛通过独特而互补的机制增强 T 细胞抗肿瘤活性。这两种药物的组合已在美国和欧盟获批用于转移性黑色素瘤。在非小细胞肺癌中，纳武单抗单药治疗已被批准作为局部晚期或转移性疾病的二线疗法，而同时一线标准疗法仍由铂双药化疗构成。对于改善一线治疗选择的进展在过去十年里趋于平稳，而对于这一临床环境中的改善的需求至关重要。

因此，3 组随机化 I 期 CheckMate 012 试验对联合免疫疗法在任何组织学的晚期非小细胞肺癌（IIIB / IV 期）患者身上的作用进行了检验。治疗包括每 2 周施用 1 mg/kg 纳武单抗结合每 6 周施用 1 mg/kg 易普利姆玛，每 2 周施用 3 mg/kg 纳武单抗结合每 12 周施用 1 mg/kg 易普利姆玛，或者每 2 周施用 3 mg/kg 纳武单抗结合每 6 周施用 1 mg/kg 易普利姆玛。先前数据表明，在接受 3 mg/kg 纳武单抗的两个组中疗效最大。在 ASCO 大会上介绍的最新分析是在这两组的长期随访之后进行的，两组分别包含 38 名患者（纳武单抗结合每 12 周施用易普利姆玛）和 39 名患者（纳武单抗结合每 6

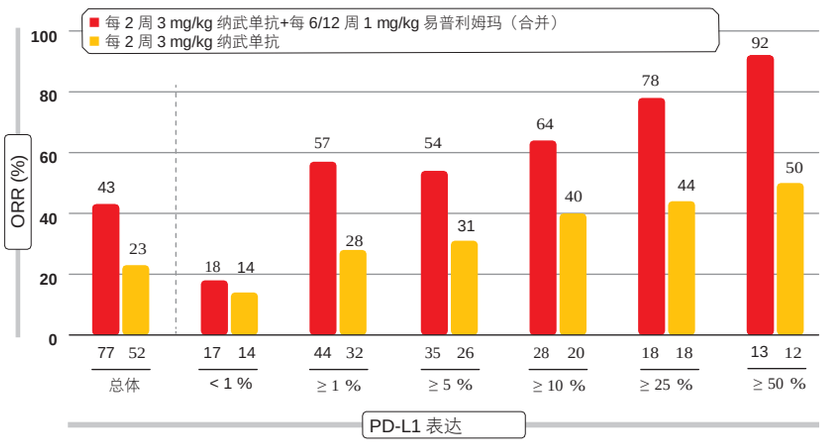


图 1： CheckMate 012：在不同 PD-L1 表达水平中，两项纳武单抗结合易普利姆玛方案对比纳武单抗单药疗法的合并 ORR 分析

周施用易普利姆玛）[1]。安全性和耐受性被定义为主要终点。

提高的耐受性和可喜的疗效

与 CheckMate 012 中包含的，施用更高或更频繁剂量的易普利姆玛的旧有组合方案相比，这些剂量方案显示出提高的耐受性和可控的安全性。治疗相关的 3/4 级不良事件（AE）发生率分别为 37%和 33%，并且导致停药为较早研究组的显示比例的三分之一（分别为 5%和 8%）。未观察到治疗相关的死亡。令人欣慰的是，3/4 级免疫相关不良事件的总发生率在全部治疗组中均为低水平。这些数据类似于 CheckMate 012 试验中每 2 周使用 3 mg/kg 纳武单抗单药治疗的一个单独组。

分析显示出可喜的疗效，其中总反应率（ORR）分别达 47%和 39%。这些 ORR 超过了采用纳武单抗单药治疗获得的 ORR。反应持续时间的中位数尚未获得。根据汇集生物标志物分析，疗效提高是因为 PD-L1 的表达得到增强，并且接受组合治疗的患者在所有的 PD-L1 表达水平中都比历史上的仅纳武单抗组表现得更好（**图 1**）。此外，在从不吸烟者和当前/曾经吸烟者中，该组合都一致地观察到相比纳武单抗单药治疗的优越性。带有 *EGFR* 突变的患者在使用纳武单抗加易普利姆玛的情况下，比单纯使用纳武单抗的情况显示出明显更高的 ORR。采用组合获得的反应趋向于既深入又持久，并且在大多数病例中在早期就已实现。包含每 2 周施用 3 mg/kg 纳武单抗结合每 6 周施用 1 mg/kg 易普利姆玛的方案现正在包括 III 期 CheckMate 227 试验在内的进一步研究中进行评估。

CheckMate 017 和 057 中纳武单抗的持久生存获益

在 III 期 Check-Mate 017（鳞状组织学）试验[2]和 CheckMate 057（非鳞状组织学）试验[3]中，纳武单抗单药疗法对晚期非小细胞肺癌展现出相比于多西他赛的显著总生存率（OS）获益。Borghaei 等人介绍了基于≥2 年的随访，来自这两项研究的最新 OS 和安全性结果。此外，针对这两种组织学类型进行了基线血清细胞因子谱与 OS 之间相关性的探索性分析。

在这两项试验中，相比多西他赛，纳武单抗展现出持久、长期的 OS 和无进展生存期（PFS）。在从 1 年到 2 年的时间中，纳武单抗组与多西他赛组之间的 OS 和 PFS 差异保持一致。在第二年，CheckMate 017 试验中纳武单抗组与多西他赛组患者的存活率分别为 23%和 8%（HR，0.62）。对于 CheckMate 057，该百分比为 29%和 16%（HR，0.75）。在 Check-Mate 057 中，如初步分析所显示，PD-L1 表达水平与 OS 获益的幅度相关。在这两项研究中，纳武单抗治疗患者报告的治疗相关不良事件均少于多西他赛治疗患者。总体上，第二年的不良事件率与第一年相似。

反映基线细胞因子谱的 cytoscore 评分在鳞状与非鳞状疾病中似乎都与预后相关，但这些结果只是提出假说，尚需前瞻性验证。Cytoscore 评分与纳武单抗和多西他赛的治疗效果不相关。

派姆单抗（pembrolizumab）的长期结果

基于大型多队列 Ib 期 KEYNOTE-001 研究中获得的结果[5, 6]，派姆单抗在美国获得加速批准，用于治疗表达了 PD-L1 并且施用含铂化疗和获批的 EGFR 或 ALK 抑制剂（*FGFR* 或 *ALK* 阳性情况）之后病情进展的晚期非小细胞肺癌。KEYNOTE-001 展现出较高 PD-L1 表达与效果改善之间的相关性。

对 KEYNOTE-001 的长期分析显示，派姆单抗单药疗法在晚期非小细胞肺癌患者中提供了持久的 OS 获益[7]。PD-L1 表达提高关联于生存获益提高。派姆单抗持续具有可控的安全性；在长期随访中未发生意外毒性。连同在先前接受治疗且对肿瘤细胞的 PD-L1 表达率≥1 %的非小细胞肺癌患者中展现出使用派姆单抗后 OS 改善的 KEYNOTE-010 试验，这些数据支持将 PD-L1 作为派姆单抗的预测性生物标志物，并且证实了该药物的可控安全性。

Atezolizumab 带来的 OS 改善随时间逐渐变得明显

在多中心、随机化、开放标签式 II 期

© Springer-Verlag

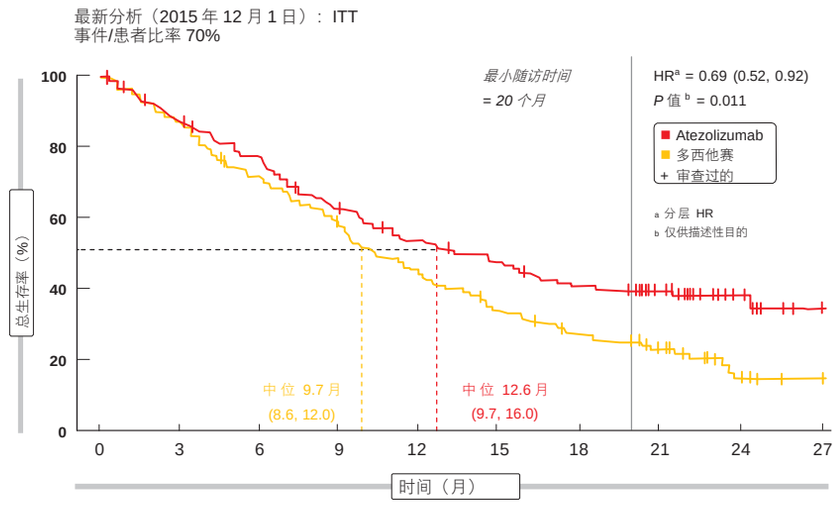


图 2： 在 POPLAR 试验中采用 atezolizumab 与多西他赛的更新 OS 研究结果

POPLAR 研究中，针对先前接受治疗并在基于铂的治疗期间或之后病情进展的局部晚期或转移性非小细胞肺癌患者，将工程化人源化抗 PD-L1 抗体 atezolizumab 与多西他赛进行了比较。在最少 13 个月的随访后，进行了初步分析，表明在非选择性患者和 PD-L1 选择性患者身上，atezolizumab 均具有超越多西他赛的 OS 获益[9, 10]。对肿瘤细胞和/或免疫细胞的 PD-L1 表达增加与 OS 获益增大相关联。生存曲线显示出后期分离，凸显出需要进行长期随访以充分反映这种抗 PD-L1 疗法的获益。

因此 Smith 等人介绍了在最少 20 个月的随访之后进行的更新分析[11]。该分析表明了生存曲线在 ITT 人群中的进一步分离（**图 2**）。与先前模式相一致，随时间推移，atezolizumab 改善了 OS 风险比（HR）。在全部 PD-L1 亚组中都观察到 OS 获益。此外，全部组织学亚组的生存曲线都显示出随时间推移的持续分立，而在鳞状非小细胞肺癌亚组中 HR 的改善更加明显。在 ITT 人群中，PFS 和 ORR 在 atezolizumab 与多西他赛组之间相似；这里，数据与初步分析相比没有显著变化。

正如作者所指出，OS 获益与 PFS 和 ORR 研究结果之间缺少相关性暗示着根据实体瘤疗效评价标准（RECIST），atezolizumab 带来的 OS 改善可能延伸到疾病进展之外。然而，采用 atezolizumab 观察到的反应是持久的（atezolizumab 与多西他赛的中位数分别为 18.6 与 7.2 个月）。这些结果共同提供了进一步证据表明，atezolizumab 带来的生存获益扩大到所有非小细胞肺癌患者。

Durvalumab 在鳞状疾病和非鳞状疾病中显示出疗效

多中心、开放标签式剂量递增和剂量扩大 I/II 期试验研究了 durvalumab 在晚期初治非小细胞肺癌患者中的安全性和临床疗效[12]。Durvalumab 是一种选择性、高亲和性、工程化人单克隆抗 PD-L1 抗体。我们对 PD-L1 表达进行了前瞻性评估（高：≥ 25 %肿瘤细胞染色；低或负：< 25 %肿瘤细胞染色）。对 59 名不曾接受过晚期疾病的前期全身疗法的患者进行了治疗，其中有 49 人表现出较高的 PD-L1 表达。

试验表明每 2 周施用 10 mg/kg 的 durvalumab 具有可控的安全性。ORR 为 27%；在 PD-L1 表达较高的患者中，反应发生率为 29%，而在表达较低或者为负的患者中反应发生率为 11%。一名表达较高的患者体验到完全缓解。在较高以及较低/负 PD-L1 表达的患者，以一名 PD-L1 表达状态未知的患者身上，均观察到目标病灶减少（**图 3**）。对于 PD-L1 表达较高的患者，ORR 与组织学（鳞状与非鳞状）无关。在患有非鳞状疾病且 PD-L1 表达较低或为负的 3 名患者身上，未发生反应。表达较高的目前或曾经吸烟者显示出> 30 %的 ORR。反应总体上快速而持久；到数据截止时，其为 69%且正在持续。正在针对初治晚期非小细胞肺癌患者的一系列研究中考察 durvalumab。

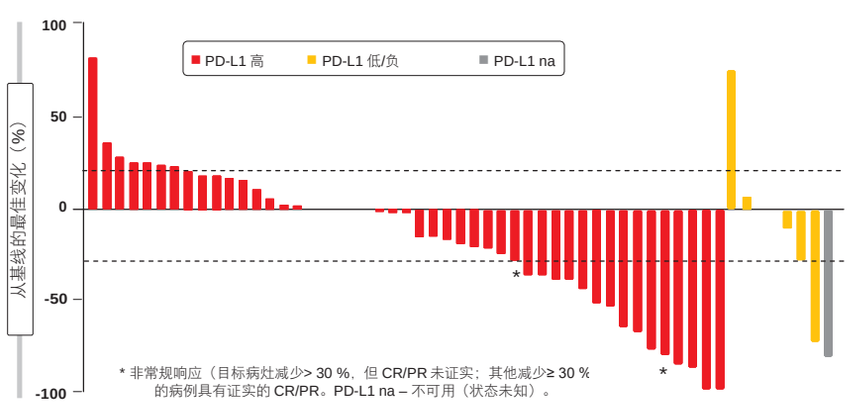


图 3： 根据 PD-L1 表达所获得的使用 durvalumab 时肿瘤尺寸距离基线的最佳变化

© Springer-Verlag

JAVELIN：avelumab 在化疗难治性间皮瘤中的作用

每年在美国确诊约 3000 例恶性间皮瘤。对于一线化疗后发生进展的患者，尚无 FDA 批准的治疗方案。国际性多队列剂量递增和剂量扩大 Ib 期 JAVELIN 试验基于 PD-L1 在间皮瘤细胞表面上的表达，考察了完全人抗 PD-L1 抗体 avelumab 在间皮瘤中的作用[13]。JAVELIN 总共招募了 1600 名各种肿瘤类型的患者。53 名患有晚期不可切除性胸膜或腹膜间皮瘤，且在用铂和培美曲塞（pemetrexed）治疗后病情进展的患者接受了每 2 周 10 mg/kg 的 avelumab 治疗。对 PD-L1 表达状态进行了评估，从而揭示出在 51.3 %的病例中任何染色强度的存在（≥ 1 %的肿瘤细胞）。

avelumab 单药治疗产生了 56.6 % 的疾病控制率，这主要是由于病情稳定（47.2 %）。5 名患者产生部分反应（9.4 %），并在其中 4 名患者的最近随访中仍然持续。尚未达到反应持续时间中位数。ORR 和 PFS 未随 PD-L1 表达水平而存在差异。总体上，中位 PFS 为 17.1 周。Avelumab 显示出可接受的安全性。大部分治疗相关 AE 都为 1 级或 2 级。在 13.2%的患者中观察到任何级别的免疫相关 AE，但 3 级事件发生率仅为 1.9 %。还在进行中的随访将会进一步表征临床活性的持久性。

超越 RECIST 进展的治疗是否可行?

在免疫疗法的情况下，在根据 RECIST 作为终点的肿瘤缩小上存在着不确定性，这是因为对缩小的评估似乎低估了在存活方面的真实获益幅度。这种担忧可能并不多余，因为常规反应标准基于传统细胞毒性化疗，并且肿瘤恶化或假性病情进展可能导致早期治疗中止。在最初 RECIST 定义病情进展之后肿瘤尺寸减小的故事性病例已导致人们开展允许在超过 RECIST 定义首次病情进展之后进行治疗的试验。

在 ASCO 大会上介绍的一项回顾性探索分析中，描述了在常规病情进展过后接受抗 PD-1 疗法（病情进展过后治疗，TPP）的转移性非小细胞肺癌患者身上的研究发现[14]。研究者汇集了已提交到 FDA 的，对初始治疗后病情进展的 535 名患者接受的抗 PD-1 单药治疗进行评价的 3 项多中心临床试验。从这些试验中，识别出了 121 名接受 TPP 的患者。对来自 RECIST 定义病情进展之后影像学肿瘤测量数据的肿瘤负荷变化进行了评价。

与接受抗 PD-1 治疗的全部患者（n = 535）相比，接受 TPP 的亚组表现出频率稍高的非鳞状细胞癌（59 % 与 54 %）。大多数患者仅接受过一种前线化疗，并且所有患者均具有 0 或 1 的 ECOG 行为状态评分，但 ECOG 0 在 TPP 组中频度更高（36 %与 25 %）。接受 TPP 的患者按 RECIST 标准最初病情进展，原因为非目标病灶明确进展（38 %）、出现新病灶（32 %），或者目标病灶从最低点出现≥ 20 %的增大。观察到 2 种原因或所有 3 种原因的重叠。

微小但不可忽视的作用

在接受 TPP 的 121 名患者中，有 10 人（8.3 %）经历额外的肿瘤缩小——定义为与基线相比≥ 30 %的后续目标病灶缩小。**下表**归纳了这些患者的特征。该组代表这些试验中接受抗 PD-1 药物治疗的全部患者的 1.9 %。在 TPP 期间，与基线相比的最佳肿瘤缩小范围从 35 % 到 100 %（中位数为 58 %）。对于 TPP，在≥ 30 %缩小之后的反应持续时间中位数尚未达到。

表
在 RECIST 病情进展之后继续接受抗 PD-1 治疗而获得额外肿瘤缩小的 10 名患者的特征

患者	此前最佳总体反应	RECIST 病情进展原因	PD-L1 表达（%）	采用 TPP 后距离基线的最佳变化（%）	新的反应持续时间（月）
1	SD	目标病灶 ≥ 20 %	0	-56	1.5
2	PR	新病灶	0	-56	14.0
3	SD	目标病灶 ≥ 20 %	50	-58	1.4
4	PR	非目标病灶进展	0	-73	14.2
5	PD	新病灶和非目标病灶	80	-50	1.3
6	PD	新病灶	90	-71	14.0
7	PR	新病灶	40	-100	1.4
8	PR	目标病灶 ≥ 20 %	0	-95	7.1
9	PD	非目标病灶进展	0	-35	5.8
10	PD	不明；接受辐射	n/a	-57	10.2

© Springer-Verlag

在数据采集时，10 名患者中至少有 5 名已有至少 6 个月的反应，并且 3 名患者持续反应超过 1 年。

此外，目标病灶的最佳缩小发生在与总体最低点测量值相比获得至少 30 %减少的患者之中。10 名患者中有 7 人满足这些条件。与最低点相比，最佳肿瘤缩小范围从 13 %到 100 %，中值为减小 35 %。新反应的持续时间表现出从 1.3 个月到>1 年的较宽范围。

根据作者的结论，目前尚不清楚观察到的肿瘤缩小是由于 TPP，还是由于患者曾接受过的免疫治疗的延迟效应。这意味着需要在首次病情进展之后持续治疗的风险（免疫相关不良反应）与进一步肿瘤缩小的可能性之间作出权衡。随着关于免疫疗法应用的知识不断积累，有可能能够更好地识别出更能从 TPP 获益的患者（例如，生物标志物、患者特征）。需要进行随机化对照试验来前瞻性地确立首次病情进展之后对患者进行治疗的获益。然而，TPP 并不太可能显著改变主要 FDA 监管终点结果或者获益/风险判定。 ■

参考文献

1 Hellmann MD et al., CheckMate 012: safety and efficacy of first-line nivolumab and ipilimumab in advanced NSCLC. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 3001)
2 Brahmer J et al., Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2015; 373: 123-135
3 Borghaei H et al., Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small- Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2015; 373: 1627-1639
4 Borghaei H et al., Nivolumab vs. docetaxel in patients with advanced NSCLC: CheckMate 017/057 2-year update and exploratory cytokine profile analyses. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 9025)
5 Garon EB et al., Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2015; 372: 2018-2028
6 Chatterjee M et al., Systematic evaluation of pembrolizumab dosing in patients with advanced non-small-cell lung cancer. Ann Oncol. 2016 Apr 26. pii: mdw174. [Epub ahead of print]
7 Hui R et al., Long-term overall survival for patients with advanced NSCLC enrolled in the KEYNOTE-001 study of pembrolizumab. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 9026)
8 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: 1540-1550
9 Vansteenkiste J et al., Eur J Cancer 2015; 51 (Suppl 3): 716-717
10 Fehrenbacher L et al., Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multi- centre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. Lancet 2016; 387(10030): 1837-1846
11 Smith DA et al., Updated survival and biomarker analyses of a randomized phase II study of atezolizumab vs. docetaxel in previously treated NSCLC (POPLAR). J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 9028)
12 Antonia S et al., Safety and clinical activity of durvalumab (MEDI4736), an anti-PD-L1 antibody, in treatment-naïve patients with advanced non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 9029)
13 Hassan R et al., Avelumab (MSB0010718C; anti-PD-L1) in patients with advanced unresectable mesothelioma from the JAVELIN solid tu- mor phase Ib trial: Safety, clinical activity, and PD-L1 expression. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 8503)
14 Kazandjian D et al., Characterization of patients treated with a programmed cell death protein 1 inhibitor (anti-PD-1) past RECIST progression from a pooled analysis of metastatic non-small cell lung cancer (mNSCLC) trials. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 3000)

扩展带有 *ALK*、*ROS1*、*MET* 和 *BRAF* 等罕见基因突变的非小细胞肺癌患者的治疗选择

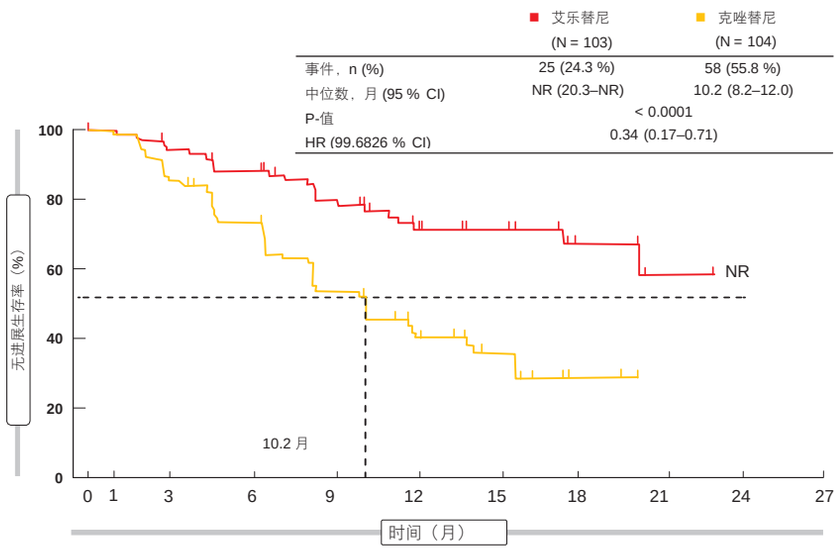
ALK 基因重排在所有高加索和亚裔晚期非小细胞肺癌（NSCLC）患者中的发生率约为 4 %到 5 %。克唑替尼（crizotinib）是第一种获得批准的 ALK 抑制剂，并且是针对 *ALK* 阳性 NSCLC 的当前一线标准治疗方法。然而，尽管这些患者最初对 TKI 治疗产生响应，但长期来讲所有人都遭遇复发。这主要是由于 *ALK* 或 *ROS1* 激酶结构域中的继发突变，或者由于中枢神经系统（CNS）药物渗透不良。在对克唑替尼有抗药性的患者中，有 25 %的人身上观察到继发突变[1, 2]。研究正集中在开发用于一线及耐药情况的新选择。

J-ALEX 一线试验：艾乐替尼与克唑替尼

艾乐替尼（alectinib）是一种具有抗 *ALK* 耐药突变活性的强效高选择性 CNS 活性 ALK 抑制剂。J-ALEX III 期研究在患有 IIIB/IV 期或复发性 *ALK* 阳性 NSCLC 的 ALK 抑制剂初治患者中对比了每日两次 300 mg 艾乐替尼（n = 103）与每日两次 250 mg 克唑替尼（n = 104）的效果[3]。经治疗或无症状的脑转移患者均符合要求。

J-ALEX 已经在由独立审查机构评估的预定中期分析中达到无进展生存期（PFS）这一主要终点。这些研究结果表明有利于艾乐替尼的非常显著的差异（未达到中位 PFS 对比于 10.2 个月

© Springer-Verlag



图： J-ALEX 研究：关于 PFS（ITT 人群），艾乐替尼相比克唑替尼的优越性

；HR, 0.34；p > 0.0001；**见图**）。根据亚组分析，几乎所有患者都从艾乐替尼治疗中得到了 PFS 获益。对于艾乐替尼和克唑替尼，通过独立审查机构评估得出的 ORR 分别为 91.6 %和 78.9 %。瀑布图指示出在艾乐替尼组中存在更多的肿瘤缩小。

艾乐替尼的耐受性良好，并且表现出有利的不良反应（AE）情况。两组中的患者均有报告便秘、鼻咽炎、味觉障碍、恶心、发热、腹泻和呕吐。所有这些 AE 的发生率在使用艾乐替尼时均低于使用克唑替尼时，有时甚至相差很大。对于肝酶升高，情况也是如此。艾乐替尼与克唑替尼相比，3/4 级 AE 率减半（26.2 %与 51.9 %），并且 AE 导致的停药和剂量中断在实验组中的发生率水平明显低于对照组。总体上，这些结果表明艾乐替尼有潜力成为 *ALK* 阳性 NSCLC 患者的新一线标准。

Brigantinib 在克唑替尼难治性患者中的作用：ALTA

brigantinib 是一种处于研究阶段的下一代 ALK TKI，其设计目的旨在针对耐药 *ALK* 突变具有强效而广谱的活性。在 ASCO 大会上介绍的 II 期数据展示了这种药物在使用克唑替尼而病情进展之后的活性。国际性随机化剂量评价 ALTA 试验评估了 brigantinib 在局部晚期或转移性 *ALK* 阳性 NSCLC 患者中的作用[4]。患者以随机化方式接受两种剂量的 brigantinib：每天一次，每次 180 mg（n = 110）并在此之前进行 7 天的 90 mg 先导治疗，或者每天一次，每次 90 mg（n= 112）。根据 RECIST 标准，主要终点为 ORR。

180 mg 和 90 mg brigantinib 组中的患者分别获得经证实的 54 %和 45 % ORR。大多数人经历了 PR。分别有 4 名和 1 名患者发生经证实的 CR。ORR 未因化疗史而存在区别。两组中的大多数患者都显示出肿瘤尺寸的减小。分别实现了 86 %和 82 %的疾病控制。中位 PFS 在 180 mg 剂量组中超过 1 年（12.9 个月），而在 90 mg 剂量组中仅为 9.2 个月。在 1 年时，患者中分别有 54 %和 39 %存活且无病情进展。在两组中都尚未达到中位 OS。在 1 年时存活的患者比例分别为 80 %和 71 %。

针对脑部病灶的活性

由独立审查委员会评定显示，在两个剂量组中均出现颅内反应。在带有可测量（≥ 10 mm）病灶的患者中，采用 180 mg 和 90 mg 的剂量组经证实颅内 ORR 分别为 67 %和 36 %。颅内疾病控制率分别为 83 %和 88 %（**表 1**）。在基线具有可测量的活跃脑转移（无既往放疗或者放疗后病情进展）的患者分别获得了 73 %和 37 %的颅内 ORR。颅内 PFS 在 180 mg 治疗中尚未获得，而在 90 mg 方案中为 15.6 个月。

brigantinib 在两组中都展现出可接受的安全性。最频繁报告的不良反应有恶心、腹泻、头痛、咳嗽和疲劳。3/4 级 AE 发生率低。作者得出结论认为，对于克唑替尼耐药性 *ALK* 阳性 NSCLC 患者，brigantinib 有潜力成为一种新的治疗选择。疗效和安全性结果支持选择 180 mg 方案开展进一步试验。一项随机化 III 期研究目前正在 ALK 抑制剂初治患者中对比 180 mg brigantinib 和克唑替尼的作用。

表 1
ALTA 试验中，采用 brigantinib 在患有可测量脑转移瘤（≥ 10 mm）的患者中获得的颅内反应

IRC 评定疗效参数	180 mg OD (n = 18)	90 mg OD (n = 25)
证实的颅内 ORR, n (%) [95 % CI]	12 (67) [41–87]	9 (36) [18–58]
最佳总体反应，n (%)		
- 证实的颅内 CR	0	2 (8)
- 证实的颅内 PR	12 (67)	7 (28)
- 有待证实的颅内 CR	0	0
- 有待证实的颅内 PR	0	3 (12)
颅内疾病控制率, n (%) [95 % CI]	15 (83) (88) [59–96]	22 [69–98]
IRC, 独立审查委员会		

© Springer-Verlag

新型 ALK-和 ROS1-抑制化合物：lorlatinib

lorlatinib 是一种能够渗透到中枢神经系统（CNS）的新型大环 ALK 抑制剂。它已经显示出针对造成 ALK 抑制剂抗药性的多种突变的活性，并且还是一种强效的 ROS1 抑制剂。

Solomon 等人介绍了一项进行中的 I/II 期研究的剂量递增部分，评价了在 54 名晚期 *ALK*/*ROS1* 阳性 NSCLC 患者中每日一次或每日两次 lorlatinib 的作用[5]。这些患者或者是初治患者，或者在曾经接受至少一种 ALK/ROS1 TKI 之后遭遇病情进展。任何既往化疗都被允许。必须存在可测量的颅外疾病。允许无症状 CNS 转移（经治疗或未经治疗）；72 %的患者有脑转移。使用 MRI 对 lorlatinib 的颅内活性进行了前瞻性评估。

lorlatinib 在 *ALK* 阳性和 *ROS1* 阳性患者中均表现出稳定的临床活性。这一治疗产生 3 例 CR 和 16 例 PR，从而导致 46 %的 ORR。曾接受一种 ALK TKI 的患者表现出 57 %的 ORR，而经至少两种 ALK TKI 之后的患者获得 42 %的 ORR。大部分人发生目标病灶尺寸缩小。在 20 名患者身上，反应在数据截止时仍在持续。对于全组病例，中位 PFS 为 11.4 个月。在 1 年时，有 41%的患者无病情进展。就 ORR 而言，先前仅接受过一种 ALK TKI 的组关于 PFS 比接受过两种或更多种 TKI 治疗的患者表现得更好（PFS 为 13.5 个月和 9.2 个月）。

lorlatinib 治疗引起了显著的颅内反应。根据前瞻性颅内评估，在 18 名患有可测量颅内疾病的患者中，发生 5 例 CR 和 2 例经证实 PR，相当于 39 %的经证实颅内反应率。4 名 *ROS1* 阳性患者中有 3 人经历肿瘤缩小。在患有软脑膜疾病的患者中也发生了反应。

高胆固醇血症是最常见的治疗相关 AE，但其无症状，并且易于用他汀类药物控制。在每日一次、每次 100 mg 的推荐 II 期剂量下，还观察到其他 AE，包括外周水肿、高甘油三脂血症和言语迟缓。此项研究的 II 期部分正在全球 57 个中心持续进行。

克唑替尼在带有 *MET* 改变的 NSCLC 中的作用

在约 3 %到 4 %的非鳞状 NSCLC 患者中发生已知原癌基因 *MET* 的突变，该突变导致了减少的 MET 退化。*MET* 外显子 14 改变代表一组异质突变。虽然这些突变中有许多会导致 *MET* 外显子 14 跳跃，但选择点突变或缺失产生相同的生物学效应而不造成外显子跳跃。在 15 %到 20 %的病例中能够鉴别出并发 *MET* 扩增。

克唑替尼最初被开发用作 MET 抑制剂，而目前在开放标签，多中心，I 期 PROFILE 1001 研究中，正在晚期 *MET* 外显子 14 改变的 NSCLC 患者中对其进行测试。在 ASCO 大会上介绍的结果表明在这些患者中，克唑替尼具有抗肿瘤活性和总体上可接受的 AE 情况，这与先前针对 *ALK* 阳性或 *ROS1* 重排 NSCLC 患者的报道一致[6]。

21 名患者入选，并以每日两次、每次 250 mg 的起始剂量接受克唑替尼。病人的肿瘤都不携带并发 *ALK* 或 *ROS1* 畸变。克唑替尼治疗在 PROFILE 1001 试验中产生了 44 %的 ORR。几乎所有患者都获得了肿瘤萎缩。通常在初期就观察到反应，并且大多数患者在研究中都保持反应，其中最长的持续反应达 1 年左右。在数据截止时尚未发生死亡或疾病进展，因此无法计算中位 PFS 和 OS。

主要的治疗相关 AE 为水肿、恶心、腹泻和视力障碍，这些 AE 中的大部分都被评定为 1 级或 2 级。根据试验作者观点，有必要在该患者人群中对克唑替尼做进一步研究。

以 *BRAF* 突变作为靶标

BRAF V600E 突变发生在 1 %到 2 %的肺腺癌患者中。在这些突变之中，有 70 %为 *BRAF* V600E 型。表现出 *BRAF* V600E 突变的 NSCLC 具有的组织学特征表明其为侵袭性肿瘤，而患者在接受铂基化疗时展现出不令人满意的结果。

在这一群体中的一种高效靶向治疗措施包括抑制 BRAF 的小分子达拉菲尼（dabrafenib）联合发挥 MEK1 和 MEK2 变构抑制剂作用的小分子曲美替尼（trametinib）。这些药物共同给予了对 MAPK 通路的双重抑制。在涉及 78 名 *BRAF* V600E 突变 IV 期 NSCLC 患者的多队列、非随机化、开放标签 II 期 BRF113928 研究中，针对晚期疾病，在之前≥ 1 种铂基疗法失败之后，达拉菲尼单药治疗取得 33 %的 ORR 和 5.5 个月的中位 PFS（队列

参考文献

1 Doebele RC et al., Mechanisms of resistance to crizotinib in patients with ALK gene rear- ranged non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res 2012; 18: 1472-1482

2 Zou HY et al., PF-06463922 is a potent and selective next-generation ROS1/ALK inhibitor capable of blocking crizotinib-resistant ROS1 mutations. PNAS 2015; 112: 3493-3498

3 Nokihara H et al., Alectinib versus crizotinib in ALK inhibitor naïve ALK-positive non-small cell lung cancer: primary results from the J- ALEX study. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 9008)

4 Kim D-W et al., Brigatinib in patients with crizotinib-refractory ALK+ non-small cell lung cancer: first report of efficacy and safety from a pivotal randomized phase 2 trial (ALTA). J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 9007)

5 Solomon BJ et al., Safety and efficacy of lorlatinib (PF-06463922) from the dose-escalation component of a study in patients with advanced ALK+ or ROS1+ non-small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 9009)

6 Drilon AE et al., Antitumor activity and safety of crizotinib in patients with advanced MET exon 14-altered non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 108)

7 Planchard D et al., Dabrafenib in patients with bRAF(V600E)-positive advanced non-small-cell lung cancer: a single-arm, multicentre, open-label, phase 2 trial. Dabrafenib plus trametinib. Lancet Oncol 2016; 17(5): 642-650

8 Planchard D et al., An open-label phase 2 trial of dabrafenib in combination with trametinib in patients with previously treated bRAF V600E–mutant advanced non-small cell lung cancer (BRF113928). J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; ab- str 107)

© Springer-Verlag

表 2
达拉菲尼结合曲美替尼相比于达拉菲尼单药治疗在 *BRAF* V600E 突变 NSCLC 中具有更大的临床活性

	达拉菲尼 + 曲美替尼 (n = 57)	达拉菲尼单药治疗 (n = 78)
ORR (95 % CI), %	63 (49–76)	33 (23–45)
疾病控制率(95 % CI), %	79 (66–87)	58 (46–67)
PFS，中位数 (95 % CI)，月	9.7 (6.9–19.6)	5.5 (3.4–7.3)
反应持续时间，中位数(95 % CI)，月	9.0 (6.9–18.3)	9.6 (5.4–15.2)

A）[7]。在 ASCO 大会上，Planchard 等人介绍了他们对该项试验的队列 B 的初步分析；这些患者在接受至少一种铂基化疗和不超过三种上一线治疗之后，接受每日两次 150 mg 达拉菲尼和每日一次 2 mg 曲美替尼的联合治疗 [8]。其主要目标为研究员评定的 ORR。

57 名患者的反应可评价，其中所有病人都具有非鳞状组织结构。在该人群中，ORR 为 63 %，疾病控制率为 79 %。反应持续的中位周期为 9.0 个月，并且在经证实的反应中有一半在分析时仍在持续。在中位 PFS 方面，分析得出 9.7 个月。相比于达拉菲尼单药治疗（BRF113928 研究的队列 A），达拉菲尼结合曲美替尼表现出更大的临床活性（**表 2**）。

AE 情况可控，并且类似于先前在黑色素瘤患者治疗中获得的观察结果。AE 包括发热、恶心、呕吐、腹泻、乏力、食欲下降、畏寒、外周水肿和皮肤干燥。总体而言，发现达拉菲尼与曲美替尼相结合为 *BRAF* V600E 突变 NSCLC 患者提供了一个重要的治疗选择。 ■

专访: Gustavo Werutsky, MD, Latin American Cooperative Oncology Group, Hospital São Lucas PUCRS University, Porto Alegre, Brazil

拉美地区肺癌医护：现代治疗演变与克服现有差距的挑战

拉美地区医生和政府在管理肺癌患者方面面临着哪些具体挑战？

很重要的一点是要认识到拉丁美洲是一块拥有约 6 亿居民的辽阔大陆。在这里，人口最多的四座城市有墨西哥城、里约热内卢、圣保罗和布宜诺斯艾利斯，其中仅生活在这四座城市的人口数量就与法国的居民总人数相当。

在当前，在拉美地区每年报告有约 85000 例新增肺癌病例。吸烟率在拉美地区总体呈渐增之势，在妇女中尤为如此，因此我们预计未来几年肺癌的发病率将不断上升。整体来看，即使在比较贫穷的国家，拉美地区居民的死亡原因也不再是因为传染病，而是肺癌等非传染性疾病。据估计，在今后几十年里，70 %的新增癌症病例将会出现在发展中国家。因此在不远的将来，应对该地区不断增加的癌症发病率将会是当地政府所面临的一个重大挑战。特别是就肺癌而言，其已成为拉美地区癌症所致死亡的主要原因。到目前为止，拉美在对抗癌症方面的投资仅为发达国家的十分之一到二十分之一。

约有 70 %到 90 %的肺癌患者在确诊时已是晚期或已有转移。在美国，大约 15 %的病例被诊断为 I 期肺癌，而在巴西，这个比例仅为 8 %到 9 %。这意味着，许多患者需要晚期疾病治疗，而这由于患者们需要更多辅助、药品和住院治疗使成本更加高昂，并且死亡人数也更高。这种情况对于拉美国家的经济造成非常大的困难。

戒烟是否正在得到推广？

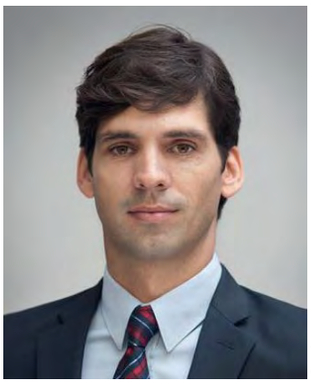
巴西已经开展戒烟宣传，并已取得成功。在过去 20 年里，吸烟率已从大约 40 %下降到 15 %。然而，这方面的努力在拉美地区非常不同。在一些其他国家，吸烟率还在增长。

诊断情况如何？

就影像而言，CT 扫描和 PET CT 扫描在拉美还不普及。这些设备主要存在于大城市，并且分布不均，在公立医院中的数量不足。居住在农村地区的许多患者无法获得这些检测，而这在相当大程度上延误了诊断。在确诊时，半数肺癌患者的 ECOG 活动状态评分达到 2 分或更高。这影响到了他们的治疗，因为许多人将不会接受全身性治疗。因此非常重要的是提高对肺癌和这种疾病症状以及其他方面的公众认识，从而鼓励患者及早寻求帮助。同时，卫生主管部门需要简化和促进这一过程以及获取快速诊断。

对于靶向治疗，很重要的是认识到其使用依赖于分子诊断。获得这些检测在拉美地区是一个真正的挑战。在很多国家，医疗服务是由免费的公共卫生系统提供的，或者由所谓的“私营机构”提供，在私营机构中患

 © Springer-Verlag



© private

Gustavo Werutsky, MD, Latin American Cooperative Oncology Group, Hospital São Lucas PUCRS University, Porto Alegre, brazil

者支付医疗保险。这两个系统所提供的服务之间存在很大的差异。例如在巴西，公共系统中 *EGFR* 突变检测率从 20 %到 30 %，而在私营机构中则高达 60 %。这些数字基本上可以外推到其他国家。显然，对分子检测的需求将会依赖于获得靶向药物。另外，由于设备昂贵，仅有少数实验室能进行这些检测。由于 ALK 靶向药物在我们国家未获批准，或者最近才刚获批，因此医生们不常要求 *ALK* 检测，而 *ROS-1* 检测几乎不存在。目前，此类检测基本上都是由制药企业通过补助项目而免费提供的。

关于治疗是否存在短缺？

由于不同卫生系统造成的差异对治疗也成立。例如，EGFR 抑制剂已在拉美国家获得批准，但有些药物还无法提供给大比例的患者。在像巴西这样位居世界第六或第七大医药市场的重要国家，这些药物在几年前就已获得批准，但只有私营机构的患者才能获得它们。举例而言，在巴西，ALK 抑制剂和免疫治疗剂将在今年获批，但还是无法让公共系统中的患者使用。这意味着虽然技术进步的速度在拉美非常迅速，但在这些新药中又以同样的速度产生了差异。在不同国家之间，以及不同城市内存在着巨大差距。拉美国家政府将必须迅速直面这一问题，并总体上针对肺癌制定策略，诸如开展筛查项目、优化早期/局部晚期疾病阶段的诊断和治疗，以及促进病人获得分子检测和转移性癌症治疗等。让患者能够接受对抗肺癌的最佳治疗将会是今后十年的主要挑战。 ■

探析既定和新型 EGFR 靶向药物

LUX-Lung 7 中的患者自报结果与剂量调整

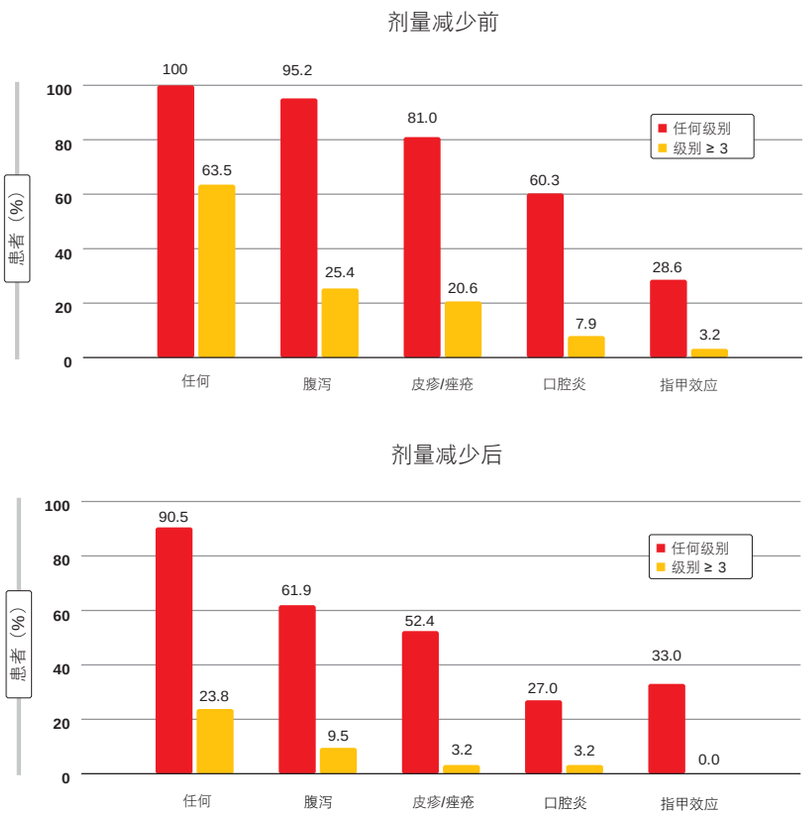
IIb 期 LUX-Lung 7 试验是在初治 *EGFR*-突变阳性晚期（IIIB/IV 期）肺腺癌患者中，针对第二代 ErbB 家族阻断剂阿法替尼（afatinib）与第一代可逆 EGFR TKI 吉非替尼（gefitinib）进行的一对一比较。根据初步分析，用阿法替尼治疗的患者与接受吉非替尼的患者相比，获得了显著的 PFS、ORR 和治疗失败前时间获益[1]。OS 数据目前尚不成熟。

在 ASCO 大会上，由 Hirsh 等人介绍了患者自报结果（PRO），以及有关阿法替尼剂量调整对 PFS、AE 控制和 PRO 的影响的事后分析[2]。根据预先指定的剂量调整方案，允许阿法替尼剂量增减。对从 40 mg 起减低剂量之前和之后常见 AE 的发生率和严重性进行了评估。此外，研究者在 6 个月内经历剂量减少和最初 6 个月内至少接受 40 mg 的患者之间比较了 PRO 和 PFS。

剂量减少情况下保持的疗效

阿法替尼比吉非替尼更常发生剂量减少。与阿法替尼（20 mg、30 mg、40 mg、50 mg）相反，吉非替尼仅以一种剂量强度使用。在用阿法替尼治疗的患者中，有 39 %的人剂量从 40 mg 减少到 30 mg，13 %的人剂量进一步减少到 20 mg。然而，在各组中因 AE 造成的药物相关停药率相似，从而表明剂量减少有效地控制了 AE。剂量调整的确导致药物相关 AE 发生率和严重性的降低（**见图**）。

就 PRO 而言，根据 EQ-5D™健康状况自我评估问卷，在全部两个研究组中观察到相似的改善。在平均 EQ-5D 或 EQ-VAS 得分方面，阿法替尼组与吉非替尼组之间无显著或临床上有意义的差异。阿法替尼剂量的减少并未削弱对 PRO 的治疗效果。此外，在最初 6 个月的治疗期间，接受< 40 mg 或≥ 40 mg 剂量的患者之间 PFS 无差



图： 通过阿法替尼剂量调整产生的治疗相关 AE 发生率和严重性降低

别。在经历和未经历剂量减少的患者中，中位 PFS 分别为 12.8 月和 11.0 月。与之相比，根据初步分析，吉非替尼组的中位 PFS 为 10.9 月[1]。

总体而言，阿法替尼剂量调节使患者能够维持治疗。如 LUX-Lung 3 和 LUX-Lung 6 试验中的观察[3]，耐受性引导的阿法替尼剂量减少构成了在不影响疗效的情况下减少治疗相关 AE 的一种有效措施。

对 LUX-Lung 8 试验的 VeriStrat 分析

在开放标签 III 期 LUX-Lung 8 试验中将阿法替尼与厄洛替尼（erlotinib）进行了比较。该项试验招募了 795 名晚期鳞状细胞肺癌患者，他们均在至少 4 个周期的铂基化疗之后出现了病情进展。用阿法替尼治疗的患者表现出 OS、PFS 和疾病控制上的显著获益[4]。Goss 等人展示了利用 VeriStrat 获得的数据[5]。VeriStrat 是一种血清-蛋白质质谱测试，其展现出 EGFR 靶向治疗在非小细胞肺癌（NSCLC）中的预后和预测效用[6]。研究者使用 OS 作为主要疗效变量，评估了 VeriStrat 在 LUX-Lung 8 中的预测能力。为此，基于预定参照组将取自 675 名患者的血清预处理样品归类为“好（VS-G）”或“差（VS-P）”。在整体人群和预定亚组中关于 VeriStrat 状态分析了临床结果。

在 VS-G 组（n = 412）中，阿法替尼和厄洛替尼的中位 OS 分别为 11.5 月和 8.9 月（HR, 0.79；p = 0.03）；中位 PFS 分别为 3.3 月和 2.0 月（HR, 0.73；p = 0.005）。对于归类为 VS-P 的患者（n = 263），阿法替尼和厄洛替尼的中位 OS 分别为 4.7 月和 4.8 月（HR, 0.90；差异不显著），并且中位 PFS 均为 1.9 月（HR, 0.96；差异不显著）。在用阿法替尼治疗的患者中，VS-G 组的 OS 和 PFS 均长于 VS-P 组（OS: HR, 0.40；p < 0.0001；PFS: HR, 0.56；p < 0.0001）。根据多因素分析，VeriStrat 是阿法替尼治疗患者的 OS 和 PFS 的独立预测指标，与 ECOG 活动状态、对一线治疗的最佳反应、年龄和种族无关。然而对于 OS 和 PFS，在 VeriStrat 归类与治疗组之间并未展现出任何相互作用。

总体而言，在 LUX-Lung 8 试验中，VeriStrat 在接受阿法替尼治疗的复发/难治鳞状细胞肺癌患者中提供了很强的独立分层作用。在这些难以治疗的患者中，阿法替尼疗法在 VS-G 组产生了显著优于厄洛替尼的 OS 和 PFS。

关于 rociletinib 的更新数据：TIGER-X

抑制 *EGFR* 基因的突变形式的 TKI 存在两种重要局限：对野生型 *EGFR* 的抑制导致皮肤毒性和腹泻，而治疗的功效在约 60 %的患者身上由于出现 *EGFR* T790M 获得性耐药突变而受到限制。因此，rociletinib 被设计成针对激活突变外显子 19 和外显子 21 中的 L858R 点突变以及获得性耐药突变 T790M 的口服、不可逆抑制剂。其对野生型 *EGFR* 只有最小的活性。

Goldman 等人报告了 I/II 期 TIGER-X 研究获得的更新结果，该研究考察 rociletinib 在患有晚期或复发性集中确诊 T790M-阳性 NSCLC 的病人中的作用[7]。在该试验的剂量扩大 I 期部分之后，经使用一种或两种 EGFR TKI 仍出现病情进展的患者进入到扩展队列（II 期）。在 548 名患者身上以 3 种剂量（每日两次每次 500 mg，每日两次每次 625 mg，每日两次每次 750 mg）对 rociletinib 进行了测试。针对所有 3 个剂量队列中的亚组评估了 N-乙酰转移酶 2（NAT2）基因型多态性。

根据研究人员报告，rociletinib 疗法产生了 33.9 %的经证实 ORR。这一数据低于此前报告的反应率[8, 9]。在 3 个剂量组中，均证明反应持久，中位数分别为 8.9 月、9.0 月和 7.1 月。PFS 分别为 5.7 月、5.0 月和 4.3 月。

© Springer-Verlag

在所有剂量中，各级别最常见 AE 包括高血糖、腹泻、恶心、疲劳和食欲减退。高血糖症、QTc 间期延长和疲劳为报告频率最高的 3/4 级 AE。研究发现，在长期接受 rociletinib 治疗的患者中常见白内障，这也是为什么要及时考察视觉症状。基于 NAT2 基因型结果，将患者归类为具有慢（n = 196）、中等（n = 148）或快（n = 38）乙酰化表型。慢乙酰化患者表现出患高血糖症、QTc 间期延长或其他心脏疾病的倾向。rocilitinib 的临床开发最近已被 Clovis Inc.停止。

创新型第三代 EGFR 突变特异性 TKI：olmutinib

olmutinib 是一种口服第三代 TKI，具有针对 19 缺失、L858R 和 T790M 点突变的 *EGFR* 突变特异性活性。该药物不抑制野生型 *EGFR*。在以 EGFR-TKI 预治疗的患有 NSCLC 的韩国病人为对象进行的开放标签、多中心 I/II 期试验中，评价了 olmutinib 的安全性、耐受性、药代动力学和初步活性。在此项研究的 II 期部分中，76 名带有 T790M 突变的患者接受了每日一次每次 800 mg 的 olmutinib。这些患者都在至少一种先前 EGFR TKI 治疗中病情出现了进展。

表
在带有 T790M 突变的患者中使用 olmutinib 获得的反应率

	反应, n (%)
客观反应（已证实和未证实）	43 (61)
疾病控制	63 (90)
经证实客观反应	38 (54)
病情稳定/未经证实部分反应	20 (29) / 5 (7)
病情进展	3 (4)
不可评价	4 (6)

有 61 %的患者实现了可认定为客观反应的肿瘤缩小（**表**）。在 84 %的病人中，肿瘤反应在第 6 周发生。在 90 %的病人身上观察到疾病控制。反应期中位数为 8.3 月。接受过一种先前全身治疗的患者获得 8.8 月的中位 PFS，而在接受过两种或更多种先前治疗的患者中，PFS 为 6.8 月。关于耐受性，患者最常报告的有腹泻、瘙痒、皮疹和恶心，主要是轻度到中等强度。4 名患者由于 AE（上腹痛和呕吐、间质性肺病、外周神经病变、表皮脱落）而中断治疗。未观察到 QT 间期延长和高血糖症。

作者得出结论认为，olmutinib 在推荐的每日一次每次 800 mg II 期剂量下表现出有意义的临床活性，并具有良好的安全性。进行中的全球 II 期试验 ELUXA 1 正在进一步评估 olmutinib 在 T790M-阳性 NSCLC 患者中的疗效和安全性。 ■

参考文献

1 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
2 Hirsh V et al., First-line afatinib versus gefi- tinib for patients with EGFR mutation-positive NSCLC (LUX-Lung7): patient-reported out- comes and impact of dose modifications on effi- cacy and adverse events. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 9046)
3 Schuler M et al., First-line afatinib versus chemotherapy in patients with non-small cell lung cancer and common epidermal growth fac- tor receptor gene mutations and brain metasta- ses. J Thorac Oncol 2016; 11(3): 380-390
4 Soria JC et al., Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial. Lancet Oncol 2015; 16(8): 897-907
5 Goss GD et al., Evaluation of VeriStrat, a serum proteomic test, in the randomized, open-label, phase 3 LUX-Lung 8 (LL8) trial of afatinib (A) versus erlotinib (E) for the second-line treatment of advanced squamous cell carcinoma (SCC) of the lung. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr e20510)
6 Gregorc V, et al., Predictive value of a proteomic signature in patients with non-small-cell lung cancer treated with second-line erlotinib or chemotherapy (PROSE): a biomarker-stratified, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2014; 15(7): 713-721
7 Goldman JW et al., Updated results from TIGER-X, a phase 1/2 open-label study of rociletinib in patients with advanced, recurrent T790M-positive non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 9045)
8 Sequist LV et al., Rociletinib in EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2015; 372: 1700-1709
9 Sequist LV et al., Efficacy of rociletinib (CO-1686) in plasma-genotyped T790M-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (pts). J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr 8001)
10 Park K et al., Olmutinib (BI 1482694; HM61713), an *EGFR* mutant-specific inhibitor, in T790M+ NSCLC: efficacy and safety at the RP2D. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 9055)

© Springer-Verlag

专访: Nir Peled MD, PhD, FCCP, Head of the Thoracic Cancer Unit, Davidoff Cancer Center, Petah Tikva, Israel

“一线和二线靶向药物的重要性显而易见”



© private

Nir Peled MD, PhD, FCCP, Head of the Thoracic Cancer Unit, Davidoff Cancer Center, Petah Tikva, Israel

关于在带有激活 *EGFR* 突变的肺癌患者中选用何种 EGFR TKI，应当将哪些参数纳入考虑？

当在一线环境下诊断出 *EGFR* 突变时，我们目前拥有 3 种之多的选择。然而，在不同类型之间加以区分是很重要的。*EGFR* 突变通常发生于外显子 18 至 21。大多数激活突变都将反应于所有 EGFR TKI；然而，例如外显子 18 等少见位置对阿法替尼（afatinib）的反应往往强于对吉非替尼（gefitinib）和厄洛替尼（erlotinib）等其他一线 TKI。外显子 20 上的异常一般导致对目前的药物缺乏反应。为带有外显子 20 突变的患者提供治疗选择确实是一个尚未满足的需求，因为这些患者对新的免疫疗法也响应不佳，从而意味着他们只能接受化疗。这些患者构成 *EGFR*-阳性人群的 4 %到 9 %，约占肺癌病例的 17 %，因此是患者中的相当大比例。

由于 EGFR TKI 在大型研究中显示出相仿的 PFS 结果，因此毒性成为一个选择标准。吉非替尼、厄洛替尼和阿法替尼具有相似的毒性特征，但根据我们的日常经验，在使用阿法替尼时倾向于更常发生腹泻和指甲病变，这可能成为许多患者的很大负担。我们可以控制腹泻和皮疹，但指甲问题和甲沟炎却不太容易控制；事实上，这常常迫使我们降低阿法替尼剂量。如果患者需要提高耐受性，可以换用另一种 EGFR TKI。然而，对阿法替尼和吉非替尼进行直接比较的 LUX-Lung 7 试验发现，与吉非替尼相比，使用阿法替尼可将病情进展或死亡风险降低 27 %[1]。另一个方面是，联合研究分析表明，带有外显子 19 异常的患者从阿法替尼治疗中得到了优于化疗的 OS 获益[2]，而对其他 EGFR TKI 进行的试验却无法显示出在一线环境下与化疗相比的 OS 改善。这也可能是一个考虑因素。

在日常实践中，我们会考虑到突变类型和患者的身体状况。如果患者是体重为 50 kg 的老年妇女，阿法替尼就不会是我的首选，而带有外显子 19 突变或其他突变的青年或中年人却可能从这种治疗中获益。我们有一些患者除了 *EGFR* 激活突变之外，还带有 *HER2* 异常，诸如扩增或突变。这些患者可能由于阿法替尼带来的双重 HER2 和 EGFR 阻断而受益。此外，阿法替尼覆盖罕见突变，特别是外显子 18 中的突变。另一考虑因素是脑转移。阿法替尼对于脑部病变表现出约 30 %的良好反应率。我会考虑对脑转移瘤患者采用阿法替尼，而不是其他 EGFR TKI。其他 TKI 也会引发脑反应，但不如阿法替尼。

那么二线环境又如何呢？

最常见的耐药突变是 T790M 突变，发生于约 60 %到 66 %的接受 EGFR-TKI 治疗患者中。到目前为止，只有 osimertinib 获准用于该患者人群。这种药物有非常好的耐受性，并且与以往的药物相比更少发生不良事件。反应率在 T790M 阳性患者中为 66 %[3]，并且在一小部分中还报告了脑反应[4]。PFS 约为 10 个月，因此重现了一线疗法的结果。关于其他药物的研究正在进行当中。有趣的是，我观察到几个周期的化疗有时能够恢复在抗 EGFR 疗法中病情出现进展的患者对其原有 EGFR TKI 治疗的敏感性。显然，耐药克隆被化疗所消除，并且因此使再治疗成为可能。当然，这并不是一种已获批准的方法。最近，国际肺癌研究联合会（International Association for the Study of Lung Cancer）已经公布了关于优化 *EGFR* 突变阳性 NSCLC 管理的建议[5]。

关于脑转移管理目前有哪些建议？

脑转移是个大问题。在我们的肺癌患者中有许多人患上脑部病变，特别是那些 *EGFR* 和 *ALK* 异常的患者；而他们中很多人死于软脑膜扩散和脑累及。目前我们正在尝试避免全脑放疗，因为这种治疗有长期副作用。如果存在多达 10 个或 12 个孤立病灶，我们会进行立体定向放射治疗。直到两年以前，所使用的上限还仅为 3 个病灶。如果影像显示更多的病灶，并且假如这些病灶是无症状的，那么我们可能开始 EGFR 或 ALK TKI 治疗并监测患者。如果转移灶出现症状，我们就会对造成症状的单个病灶进行放疗。只有当患者对 TKI 治疗没有反应并且病情出现进展时，才会考虑全脑放疗。

如果我们观察到颅外病灶反应，而同时又有脑部病情进展，那么这就意味着药物没有足够好地穿透血脑屏障。在这种情况下，施用贝伐单抗（bevacizumab）是一种选择，另外还可以施用脑部放疗。在一项有趣的 II 期研究中，晚期 *EGFR* 突变阳性 NSCLC 患者身上联合使用一线贝伐单

 © Springer-Verlag

抗和厄洛替尼产生了 16 月的中位 PFS[6]。另一项 II 期一线试验表明，贝伐单抗和吉非替尼联合用药产生了 14.4 月的中位 PFS [7]。这些结果超出了任何作为单一药物使用的 EGFR TKI 所获得的结果。从目前来看，这种方法仅基于 II 期数据，但我希望它会在不久得到 FDA 的批准。这对于很多患者是一种很有意思的选择。

重新活检的作用目前是如何定义的？

重新活检是个相关话题，因为病人不喜欢接受穿刺；这个过程是痛苦和侵入性的。很多时候，疾病以多样化的方式进展，这就是为什么单点活检不能足够好地反映出病情进展。另一方面，液体活检在耐药突变的检测中更具优势。该技术的灵敏度尚未达到 100 %，但我们时刻都在不断改进。如果无法获得组织，那么液体活检是一种非常好的选择，而且在前期环境下，特别是在阳性 *EGFR* 突变检测的情况下尤为如此。液体活检可以很好地用于各种主要突变；它对于扩增和易位的准确度较低。个人而言，我在采用液体活检上有很好的经验。在我们位于以色列的诊所中，我们用它作为针对一线 EGFR TKI 治疗后出现病情进展的患者的常规评估。我甚至认为不应该将它局限于二线，而是还可以用于一线。一般情况下，我们只有在已经获得两个阴性液体活检结果之后才会进行重新活检。活检将会根据 PET 扫描结果来进行，以便分离出耐药性最强的位点。

在分子诊断领域最近取得了哪些突出进步？

从分子分析领域的长足进展中获益最多的是肺癌患者。由于多年来增加的灵敏度和积累的知识，如今已经可以为这些患者中的近 30 %提供 TKI。下一代测序增多了被确诊带有 *EGFR* 阳性突变的患者人数。聚合酶链反应会漏掉很多阳性患者。在大约 4 %到 5 % 的腺癌人群中，除了 *EGFR*、*ALK* 和 *ROS-1* 异常之外，还可能诊断出和 *ALK* 重排一样常见的 *cMET* 扩增和突变（如外显子 14 跳跃）。有可能检测到 *RET* 易位和 *HER2* 阳性。*BRAF* 突变不仅在黑色素瘤中，而且在肺癌中也很常见。对于 *ALK* 检测，我们过去经常进行基于荧光原位杂交（FISH）的分析，而现在则出于多方面原因而转向使用更加灵敏的免疫染色。下一代测序让我们能够利用靶向性治疗的方法来诊断更多患者，并且因此能够以更好的方式服务于患者群体。使用一线和二线靶向药物进行治疗的重要性是显而易见的：它已在很多研究中不仅显示出生活质量改善，而且还显示出反应率和总生存率的提升。我们尽全力在决定进行化疗之前正确分析肿瘤。

我预计今后 1 到 2 年会在许多国家实施的一项技术是微滴数字 PCR。这项技术通过自动化系统发挥作用，所需的组织量比其他方法大为减少，并且具有高灵敏度、高特异性和低成本。在目前，只有当病情进展时才使用液体活检。而在将来，我们可能会在监测期间进行反复液体活检，并且一旦出现不同的克隆就改变疗法，但这种方法仍有待研究。 ■

参考文献

1 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 Volume 17, No. 5, p577–589, May 2016

2 Yang JC et al., Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR-mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. Lancet Oncol 2015; 16: 141-151

3 Yang J et al., Osimertinib (AZD9291) in pretreated pts with T790M-positive advanced NSCLC: updated phase 1 (P1) and pooled phase 2 (P2) results. J Thorac Oncol 2016; 11(4 Suppl): S152-3

4 Ricciuti B et al., Osimertinib (AZD9291) and CNS response in two radiotherapy-naïve pa- tients with EGFR-mutant and T790M-positive advanced non-small cell lung cancer. Clin Drug Investig 2016 May 13 [Epub ahead of print]

5 Tan DS et al., The International Association for the Study of Lung Cancer consensus statement on optimizing management of EGFR mutation positive non-small cell lung cancer: status in 2016. J Thorac Oncol 2016; 11(7): 946-963

6 Seto T et al., Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutations (JO25567): an open-label, randomized, multicenter, phase II study. Lancet Oncol 2014; 15(11): 1236-1244

7 Ichihara E et al., Phase II trial of gefitinib in combination with bevacizumab as first-line therapy for advanced non-small cell lung cancer with activating EGFR gene mutations: the Okayama Lung Cancer Study Group Trial 1001. J Thorac Oncol 2015; 10(3): 486-491

© Springer-Verlag

突变分析：在通向完善标准的道路上前行

LCMC II

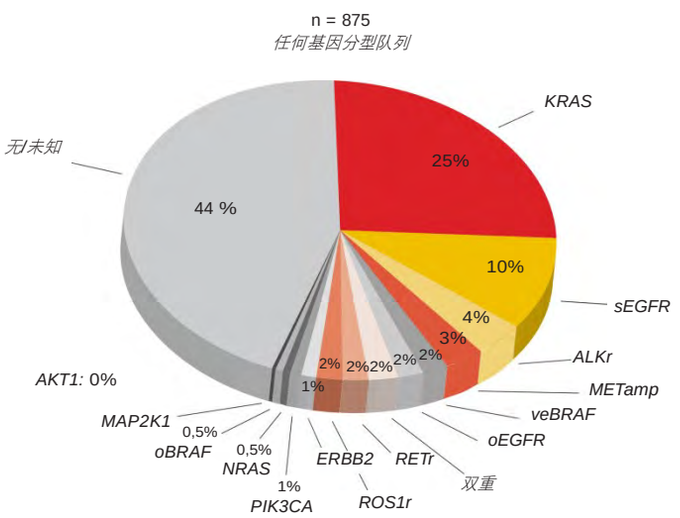
肺癌突变联盟（LCMC）是一个旨在研究肺腺癌驱动突变的多机构联盟。参与合作机构支持鉴别出相对大量带有不常见和罕见变异的患者，从而有助于分析其临床特征，并为靶向治疗试验打下基础。

LCMC II 作为第二轮 LCMC，从 2012 年开始[1]。首轮 LCMC I 启动于 2009 年，并证明了基因组分析可以在多机构努力下共同进行，以使患者获益。16 个机构参与到 LCMC II 中，并对 14 种选定的基因变异进行了分析。到项目结束时，所有的机构都实现了向用于突变鉴定的下一代测序的转型，而这正是 LCMC II 的目标之一。

在 LCMC II 中研究的基因包括 *AKT1* 、 *BRAF* 、 *EGFR* 、 *HER2* 、 *KRAS*、*MAP2K1* (*MEK*)、*PIK3CA* 和 *NRAS* 中的点突变，以及 *ALK*、*RET* 和 *ROS1* 中的重排，另外还有包含 *METamp*、PTENexp 和 METexp 等在内的其他变异。IV 期肺腺癌患者参加了该项目。基因分析的结果被报给 LCMC 虚拟数据库以及主治医生，使他们能够利用这些结果来选择疗法作为标准医护，或者推荐临床药物特异性试验或标签外治疗。随后，所获得的患者结果被回报给 LCMC 数据库。在 875 名患者中进行了基因分型；其中有 242 人表现出可作为靶标的驱动变异。最后，131 名患者接着继续进行靶向治疗。

因扩大的基因组分析产生的生存改善

图中示出了 LCMC II 中所定义的突变分布。未包含 PTEN 缺失和 MET 表达；对于这些情况，分别有 15 %和 59 %的病例为阳性。如前所述，重叠变异不常发生（占全部病例的 4.1 %）。



sEGFR = 增敏，oEGFR = 其他，veBRAF = V600E，oBRAF = 其他，r = 重排

图： LCMC II 中，在 875 名肺腺癌患者身上观察到的突变频率

在 LCMC II 中观察到了许多与患者结果有关的已知关联，例如由于在 *EGFR*-突变人群中采用 GFR TKI 治疗而产生的获益。此外，如预期那样，吸烟状况与特定基因变异彼此相关。当考虑所有驱动突变时，靶向疗法产生了生存改善。总体而言，*TP53* 和/或 *PTEN* 和/或 *PIK3CA* 中的伴随突变不影响靶向治疗的效果。然而，有一些调节因子被鉴别出来。在用 TKI 疗法治疗的 *EGFR*-阳性患者组中，*TP53* 的存在对靶向治疗的获益有调节作用。如果该突变不存在，则生存概率较高。*KRAS* 突变被证明会在从不吸烟人群中造成较差的预后。

作者得出结论认为，扩大的分子检测和相关的靶向治疗会提供生存获益，但测定系统代表了一个重要方面。用不同检测系统获得的突变率可能差别很大。例如，*TP53* 突变状况最可能观察不足，而这限制了检测受影响患者和开发治疗选择的能力。随着检测与疗法共同演进，可以预期更多的改进。

循环肿瘤细胞反映现实

循环肿瘤 DNA（ctDNA）下一代测序（NGS）支持对实体瘤的无创分析。到目前为止，液体活检研究仍局限于中等规模队列和案例研究。一项大规模基因组分析现已确定，通过液体活检检测到的基因变化模式能够密切反映通过传统肿瘤活检鉴别出的变化[2]。从 15000 多名患有 50 种不同类型晚期癌症的病人身上获得了血样。37 %的病人患有肺癌。使用以 70 种基因为靶标的高精确度、深覆盖率 ctDNA NGS 检测进行了体细胞基因组分析。这是迄今为止进行的最大规模癌症基因组学研究之一。

除 *EGFR* T790M 等耐药突变之外，在主要驱动变异（通过 ctDNA 评

© Springer-Verlag

估）中的癌症类型特异性频率和互斥性模式在很大程度上类似于组织变异模式。当 ctDNA 对于 *EGFR*、*BRAF*、*KRAS*、*ALK*、*RET* 和 *ROS1* 中的关键异常呈阳性时，在组织中报告相同突变的概率在 94% 到 100%。大多数 ctDNA 变异被检测到处于非常低的水平。这些改变中有一半的发生频率低于循环中的总 DNA 的 0.4 %。即使在这样的低水平下，液体活检的准确度仍保持较高。总体而言，ctDNA 检测显示了对于近三分之二被测患者的潜在靶向治疗选择。

在 NSCLC 子集中，除了通过组织基因分型检测到的病例之外，还使用 ctDNA NGS 检测到了 51 例驱动异常。因此，可操作生物标志物产率增加达 42 %。总体而言，该项分析阐明了利用血浆突变检测来增强或补充组织分析的能力。

以 ctDNA 作为预后标志物

Lin 等人假设 ctDNA 中的肿瘤特异性变异可对肿瘤异质性进行量化，并且能够充当用以判断用根治性放化疗治疗的不能手术切除的 III 期 NSCLC 患者中的预后和复发的非侵入性手段 [3]。肿瘤异质性与治疗抗性和预后不良相关。研究人员评估了 156 名接受根治性放疗（XRT）或化疗 XRT 的不能手术切除 NSCLC 患者中的 ctDNA。在治疗之前、之中和之后采集了血液。过去经常使用 NGS 测定来检测 70 个基因中的单核苷酸变异、16 个基因中的扩增，以及选择融合和插入缺失。

根据期中分析，跨序列时间点发现四种主要的 ctDNA 改变模式：在整个 XRT 期间持续的特异性改变（n = 9）、在 XRT 后样品中无改变（n = 14）、从基线水平增高（n = 10），以及在整个治疗期间波动的改变（n = 11）。在 PFS/OS 与这些 ctDNA 变化模式之间未观察到任何显著相关性。这还适用于 PFS/OS 与 XRT 前到 XRT 后的 ctDNA 水平的变化百分比。但是，这些结果受样本量的限制。

尽管如此，特定突变的存在看来与结果相关。治疗后启动子突变的再次出现关联于较短的 PFS。在针对肿瘤组织学和分期的调整之后，存在于 XRT 后血样中的 *APC*/*ARID1A* 突变与较短的 PFS 相关。同样地，在针对肿瘤组织学和分期的调整之后，在 XRT 后样品中鉴别出的 *NF1* 突变关联于较短的 OS。可能需要对更大队列进行最终分析以获得对其他预后模式的意义。 ■

参考文献

1 Aisner DL et al., Expanded genomic testing in lung adenocarcinomas expands the survival benefit. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 11510)

2 Zill OA et al., Somatic genomic landscape of over 15,000 patients with advanced-stage can- cer from clinical next-generation sequencing analysis of circulating tumor DNA. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr LbA11501)

3 Lin SH et al., Circulating tumor DNA as a non-invasive tool to identify patients at risk for recurrence after chemoradiotherapy in stage III non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 8553)

新治疗方法为小细胞肺癌患者带来希望

小细胞肺癌（SCLC）在肺癌病例中占比高达 10 %到 15 %，但在过去 30 到 40 年里对这种疾病的治疗方面进展不大。SCLC 对放射敏感，但大约 70 % 的病人具有无法包含在一个放疗野中的扩大的病变。大部分患者对一线化疗有反应。然而，这些反应几乎总是暂时性的，而使用二线治疗的结果普遍较差。在广泛性病变中，从确诊起的中位生存期通常不超过 10 个月。

针对广泛期 SCLC 的当前治疗方案是一线联合化疗（铂-依托泊苷），随后针对复发/病情进展利用拓扑替康（topotecan）、伊立替康（irinotecan）、紫杉醇（paclitaxel）、多西他赛（docetaxel）以及多种其他药物选择进行化疗。所有这些药物只能产生微薄的反应。到目前为止，拓扑替康是唯一获得 FDA 批准的复发性疾病治疗药物。患者加入临床试验，或者仅接受支持治疗。针对这一患者人群尚未确认任何生物标志物驱动疗法。

在开发新的活性治疗选择方面存在尚未满足的需求，特别是在复发性疾病方面情况尤为如此。然而与此同时，对 SCLC 生物学的进一步完善的了解已经导致能够鉴别出可施药靶标；几十年来，第一次有可能采用合适的药物来开始改变这种疾病的进程。

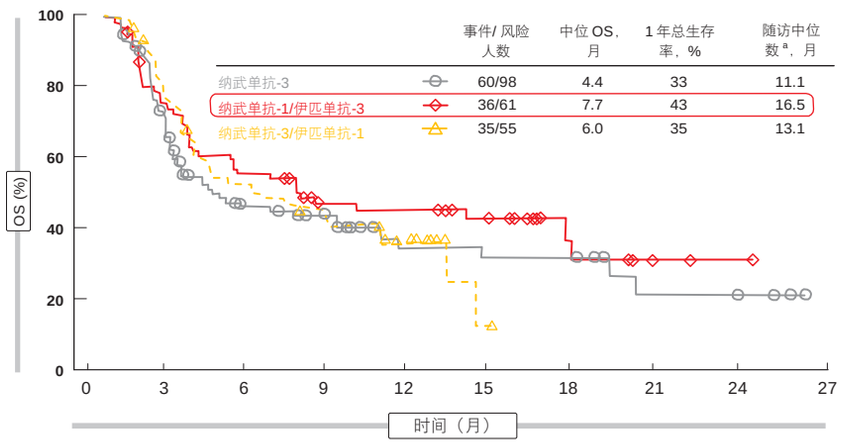
CheckMate 032

从免疫治疗的角度来看，SCLC 是一种“冷”肿瘤，因为肿瘤浸润 T 细胞数量较低。这基本上限制了诸如纳武单抗（nivolumab）等 PD-1 抗体的功效，但这一问题可以通过使用组合策略来克服。抗 CTLA-4 抗体伊匹单抗（ipilimumab）增加肿瘤反应性 T 细胞的数量，从而增强

© Springer-Verlag

纳武单抗的活性。

3 组 CheckMate 032 试验招募了 216 名患有 SCLC 并在包括一线铂基方案在内的至少一种前一线治疗之后发生疾病进展的病人[1]。患者不是基于 PD-L1 表达而选择的。他们被随机分为每 2 周静脉注射 3 mg/kg 纳武单抗作为单药治疗（n = 98），每 3 周静脉注射 1 mg/kg 纳武单抗加 3 mg/kg 伊匹单抗连用 4 个周期（n = 61），或者每 3 周静脉注射 3 mg/kg 纳武单抗加 1 mg/kg 伊匹单抗连用 4 个周期（n = 54）。此后，每 2 周施用 3 mg/kg 单药纳武单抗作为维持治疗。



[a] 定义为从首次剂量到 DBL 的时间，随访对于在 DBL 之前死亡的患者较短

图 1： 与纳武单抗-3/伊匹单抗-1 和纳武单抗单药治疗相比，纳武单抗-1/伊匹单抗-3 在复发性 SCLC 患者总生存率方面的优势

采用纳武单抗加伊匹单抗达到的最佳效果

纳武单抗加伊匹单抗表现出比单独使用纳武单抗更大的功效。采用单药纳武单抗的 ORR 为 10 %，而采用纳武单抗-1 加伊匹单抗-3（23 %）和纳武单抗-3 加伊匹单抗-1（19 %）的 ORR 则要高出一倍。对于非小细胞肺癌（NSCLC）患者，反应既迅速又持久，并且即使在带有大体积肿块的患者身上也出现了反应。反应既不取决于铂敏感性，也不取决于 PD-L1 表达。在 OS 方面，纳武单抗-1/伊匹单抗-3 组合显露出最有效的作用，中位 OS 达 7.7 月（相比之下，纳武单抗-3/伊匹单抗-1 为 6.0 月，单独使用纳武单抗为 4.4 月；**图 1**）。尽管还需要更长的随访期，但分析已经表明一定比例的患者表现出能够长期生存，而这是免疫治疗剂的已知效果。

这里，安全性类似于在其他疾病中使用纳武单抗和伊匹单抗时观察到的情况。采用联合治疗时有较高的不良事件（AE）发生率；而且还有 3 例治疗相关死亡（肺炎、重症肌无力、肾衰竭恶化）。采用既定的安全指南对免疫相关 AE 进行了控制。然而，仅有 10 %的患者因毒性而停止治疗。

1 mg/kg 纳武单抗加 3 mg/kg 伊匹单抗被选择用于 III 期调查。三项研究预计会确认和扩大这些数据。除了目前正在进行的 CheckMate 032 扩展研究，CheckMate 331 将会在复发性 SCLC 患者中比较纳武单抗与化疗，而 CheckMate 451 将会在患有广泛性病变的病人中对比测试单独使用纳武单抗、纳武单抗加伊匹单抗、安慰剂，作为铂基一线治疗之后的巩固/维持疗法。

Rova-T：SCLC 中第一种生物标志物定向策略

δ 样蛋白 3（DLL3）已被确立为神经内分泌肿瘤中的新靶点。该蛋白是由关键神经内分泌转录因子 ASCL1 诱导的非典型抑制性 Notch 配体。在 SCLC 中，DLL3 高度上调并过量表达；在癌症干细胞和肿瘤细胞上均存在细胞表面表达（但在正常成体组织中无表达），这使它适合于抗体-药物偶联物（ADC）方法。DLL3 不是预后标志物，并且不能预测对细胞毒性化疗的反应。

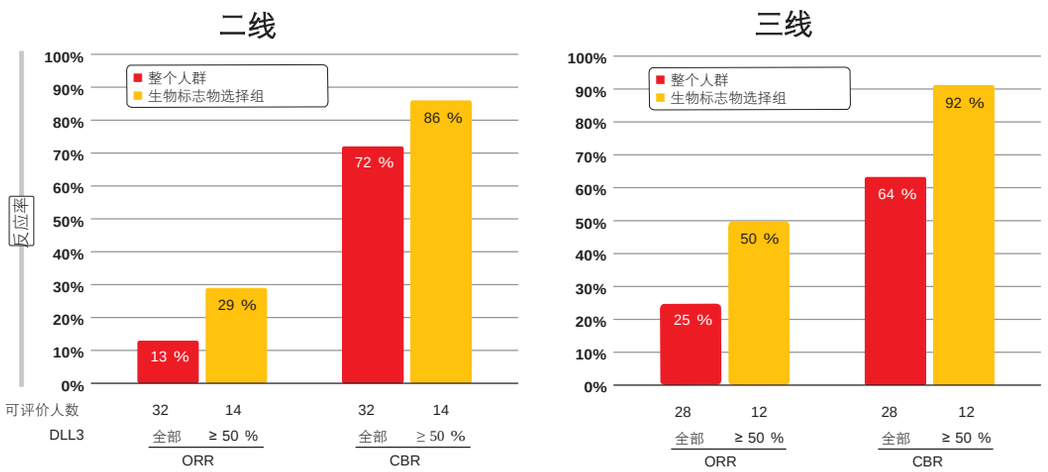
rovalpituzumab tesirine（Rova-T™，SC16LD6.5）被设计为一种 DLL3 靶向 ADC。在该分子内，抗 DLL3 单克隆抗体连接到吡咯并苯并二氮杂䓬（PBD）二聚体毒素，这会导致 DNA 链断裂并且以与细胞周期无关的方式具有高细胞毒性。由于抗体的选择性结合，毒素仅在癌细胞内释放。

首次在人类身上进行的 I 期剂量递增 SCRX16-001 试验包含 74 名 SCLC 患者[2]。两个扩大队列接受每 3 周 0.2 mg/kg 或每 6 周 0.3 mg/kg 治疗。最终，试验确定了每 6 周施用两次 0.3 mg/kg 作为推荐 II 期剂量。采用免疫组织化学法对 DLL3 表达进行评估，并将其评级为低（≥ 1 %的肿瘤细胞，88 %的患者）或高（≥ 50 %的肿瘤细胞，67 %的患者）。

无关于先前治疗线数量的获益

SCRX16-001 试验表明了 Rova-T 的重要临床活性，而 DLL3 表达可预测反应。每一研究者的 RECIST 证实反应率在全部人群中为 18 %，而在生物标志物选择组中为 39 %；后者包含 DLL3 表达 ≥ 50 %的患者。临床获益率分别为 68 %和 89 %。在一个患者子集中，进行了中央审查并确认了每一研究者反应。分析揭示了无关于先前治疗线数量的重要获益，其中反应率在二线和三线环境下相仿（**图 2**）。根据瀑布图，所有的反应都发生在具有高

© Springer-Verlag



ORR: 客观反应率（部分反应+完全反应）
CBR: 临床获益率（病情稳定+部分反应+完全反应）

图 2: Rova-T 在复发性/难治性 SCLC 二线和三线环境下相仿的证实反应

DLL3 表达的组中。高 DLL3 表达人群显示出 5.8 月的中位 OS 和 32 %的 1 年生存率。总体而言，安全性被证实可控。在 3 级或更高等级 AE 中，12 %的患者发生血小板减少症，11 %的患者发生浆膜腔积液，并有 8 %的患者发生皮肤反应。

历史比较表明，采用 Rova-T 获得的二线和三线结果优于标准医护疗法。然而，参与 SCRX16-001 试验的患者数量较少；就目前而言，这些数据只是产生假说，但却很有希望，并且有理由进行进一步的临床开发。II 期单组 TRINITY 试验正在加入三线环境中，而这将会作为 SCRX16-001 的验证性试验。附加研究，例如对 Rova-T 在表达 DLL3 的其他肿瘤类型中的活性进行调查的一线篮子试验等，也在规划阶段。

除化疗外的 PARP 抑制

一项多中心随机化双盲 II 期研究在一种或两种先前方案失败后的复发敏感性和难治 SCLC 患者中，对除替莫唑胺（temozolomide）之外每日两次每次 40 mg 剂量连用 7 天的口服 PARP-1/2 抑制剂 veliparib 进行了测试[3]。敏感性疾病定义为在完成一线铂基化疗后 60 天复发，而难治性患者未对最初铂基治疗发生任何反应，或者在完成治疗后 60 天内病情进展；此外，该定义包含任何需要三线治疗的患者。55 名患者除替莫唑胺之外接受 veliparib，并且 40 名患者接受安慰剂加替莫唑胺治疗。选择 veliparib 的原因是，SCLC 以参与 DNA 损伤修复的基因和蛋白质的异常表达为特征。因此，DNA 修复通路代表了 SCLC 中一个有吸引力的靶标。

在 veliparib 组与安慰剂组之间，PFS 和 OS 无显著区别，但在 ORR 方面则存在显著差异（39 %与 14 %；p = 0.016）。对诸如 PARP-1、SLFN11 和 MGMT 等涉及 DNA 修复的蛋白的表达进行了评估并将其关联于结果。这里，在 veliparib 组内，高 SLFN11 表达情况下观察到更佳 OS 的趋势。对额外生物标记物的分析正在进行当中。另外，这些发现表明，在基线和 1 个疗程之后循环肿瘤细胞数量的增加与较差的生存率相关联。此项研究中观察到的 ORR 改善支持对 SCLC 中 PARP1 抑制剂和替莫唑胺的进一步试验。

利用贝伐单抗（bevacizumab）和帕唑帕尼（pazopanib）实现抗血管生成

由于血管生成在 SCLC 中十分丰富并且与不良预后相关，因此另一有希望的方法包括使用抗 VEGF 抗体贝伐单抗来抑制 VEGF。在一项多中心 III 期研究中，在广泛期 SCLC 一线治疗中向铂和依托泊苷添加贝伐单抗与仅含顺铂（cisplatin）和依托泊苷的对照方案相比，产生了显著的 PFS 改善（1 年 PFS 率为 18.4 %与 11.5 %；HR, 0.72）[4]。在每一组中治疗了大约 100 名患者。对于被定义为主要结果的 OS，分析显示出基于贝伐单抗疗法的不显著优势（1 年 OS 率为 36.7 %与 24.9 %；HR, 0.78）。反应率在两组之间无显著差异。时间依赖性分析揭示了维持治疗对 OS 的显著作用（HR, 0.60）。毒性特征可以接受。正如作者所指出，有必要在 SCLC 的抗血管生成治疗领域开展进一步研究。

直接针对 VEGFR、PDGFR、FGFR 和 c-KIT 的多激酶抑制剂帕唑帕尼也引发抗血管生成作用。希腊肿瘤研究小组开展了一项非随机化、开放标签 II 期试验，在患有化疗耐药性/化疗难治性和化疗敏感性 SCLC 的患者中以每日 800 mg 剂量使用单药帕唑帕尼作为二线治疗[5]。敏感复发患者被包含在队列 A 中（n = 39），而耐药性或难治性疾病患者则被包含在队列 B 中

© Springer-Verlag

（n = 19）。主要目标是第 8 周时的无进展率（PFR）。

这项试验达到了队列 A 的主要终点；这里，PFR 为 59 %。队列 B 中的招募由于期中分析时功效欠佳而提前终止（PFR 为 26.3 %）。在队列 A 中，中位 PFS 和中位 OS 分别为 3.7 月和 8.0 月。在 1 年时，这些患者中有 26.5 %存活。帕唑帕尼的耐受性良好。

这项研究首次证明酪氨酸激酶抗血管生成抑制剂在 SCLC 患者中作为挽救治疗的可观和临床相关疗效。作者得出结论认为，应当将帕唑帕尼作为单一疗法或与其他药物联用，以进行进一步评价。

CONVERT：放化疗在局限期疾病中的作用

大约三分之一的 SCLC 患者所患为局限期疾病。在那些拥有良好活动状态的患者中，医护标准是同步放化疗（CTRT）。记录在案的最佳结果为每日两次（BD）CTRT；然而，由于毒性和组织方面的问题，仅五分之一的患者实际定期使用 BD 治疗。关于局限期 SCLC 标准放疗方案缺乏一致性，这导致了开发多国 III 期 CONVERT 试验[6]。

这里，患者被随机分配为在 3 周中以每日两次（BD）每次 30 份接受 45 Gy（n = 274），或者在 6.5 周中以每日一次（OD）每次 33 份接受 66 Gy（n = 273）。化疗包含 4 到 6 个疗程的顺铂和依托泊苷。放疗在第 1 疗程的第 22 天开始。OS 被定义为 CONVERT 试验的主要终点。

表
局限期疾病中采用的每日一次与每日两次放化疗：第 1、2、3 年时的生存率

总生存率 (n = 543)	每日两次	每日一次	对数秩
中位数 (月)	30 (24-34)	25 (21-31)	p = 0.15
1 年 (%)	83 (78-87)	76 (71-81)	
2 年 (%)	56 (50-61)	51 (45-57)	
3 年 (%)	43 (37-49)	39 (33-45)	

尽管放射治疗用量在 BD 组中较高，但 OS 在这两个组中相仿，BD 组和 OD 组的 2 年生存率分别为 56 %和 51 %（HR 1.17；p = 0.15；**表**）。OD 放疗没有导致比 BD 放疗更严重的毒性。除了采用 BD 治疗造成显著增高的 3/4 级中性粒细胞减少比率之外，毒性在两组中相仿。在全部两组中，3/4 级急性食管炎发生率为 19 %，而 3/4 级急性放射性肺炎一般比较罕见（BD 与 OD 治疗分别为 2.5 %和 2.2 %）。总体上，辐射相关毒性出现频率少于预期，这可能是由于采用了现代放疗技术。CONVERT 的结果支持使用这两种方案中任一种作为拥有良好活动状态的局限期 SCLC 患者的标准医护疗法。 ■

参考文献

1 Antonia SJ et al., CheckMate 032: nivolumab alone or in combination with ipilimumab for the treatment of recurrent small cell lung cancer. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 100)
2 Rudin CM et al., Safety and efficacy of single agent rovalpituzumab tesirine (SC16LD6.5), a delta-like protein 3 (DLL3)-targeted antibody- drug conjugate (ADC) in recurrent or refractory small cell lung cancer (SCLC). J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr LbA8505)
3 Pietanza MC et al., A multi-center, randomized, double-blind phase II study comparing temozolomide plus veliparib, a PARP-inhibitor, or placebo as 2nd or 3rd-line therapy for pa- tients with relapsed small cell lung cancers. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 8512)
4 Tiseo M et al., Italian multicentre phase III randomised study of cisplatin-etoposide with or without bevacizumab as first-line treatment in extensive small cell lung cancer (SCLC): GOIRC-AIFA FARM6PMF JM trial. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 8513)
5 Kotsakis A et al., Salvage treatment of relapsed/ refractory small cell lung cancer with pazopanib: a Hellenic Oncology Research Group's (HORG) phase II study. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 8561)
6 Faivre-Finn C et al., Concurrent ONce-daily Versus twice-daily RadioTherapy: a 2-arm randomised controlled trial of concurrent chemo-radiotherapy comparing twice-daily and once-daily radiotherapy schedules in patients with limited-stage small cell lung cancer and good performance status. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 8504)

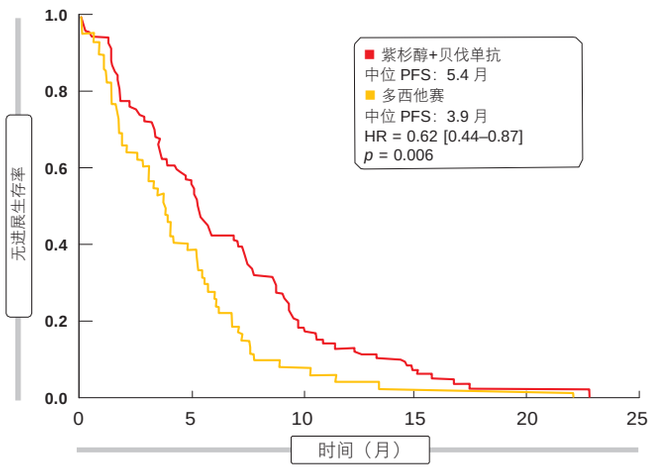
ULTIMATE：在一线外采用化疗联合贝伐单抗

由于化疗在二线或三线非小细胞肺癌（NSCLC）环境下表现得疗效有限，因此 III 期随机化 ULTIMATE 试验在接受一线或两线治疗后病情进展的晚期非鳞状 NSCLC 患者中对化疗与贝伐单抗（bevacizumab）的联合治疗进行了测试。先前铂基或培美曲塞（pemetrexed）疗法是必含的，并且允许在先前进行贝伐单抗治疗。对照组患者（n = 55）每三周接受多西他赛（docetaxel），而实验组患者（n = 109）则接受每周紫杉醇加每四周贝伐单抗治疗。治疗持续进行至疾病进展或发生毒性。

在第 8 周 ORR（22.5 %与 5.5 %；p = 0.006）和中位 PFS（5.4 与 3.9 月；p = 0.006）方面，每周紫杉醇加贝伐单抗用药的表现均显著优于多西他赛单药治疗。在添加贝伐单抗后，疾病进展或死亡风险降低 38 %。PFS 曲线在早期即已分开（**图**）。根据亚组分析，只有那些先前接触到贝伐单抗和活动状态评分为 2 的患者未从这一联合治疗中获益。OS 在两组间相似。

与此同时，基于贝伐单抗的方案与多西他赛相比表现出显著降低的血液毒性，并且保持了患者的生存质量

© Springer-Verlag



图：采用紫杉醇加贝伐单抗与单用多西他赛的无进展生存率

。作者得出结论认为，ULTIMATE 引入了每周联合使用紫杉醇和贝伐单抗，作为非鳞状 NSCLC 肿瘤患者的一种新的二线或三线治疗选择。 ■

参考文献

Cortot AB et al., Weekly paclitaxel plus bevacizumab versus docetaxel as second or third-line treatment in advanced non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): results from the phase III study IFCT-1103 ULTIMATE. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 9005)

局部晚期非小细胞肺癌：口服长春瑞滨显示出比依托泊苷更好的安全性

进行的随机化、多中心、开放标签 II 期 RENO 试验的目标在于建立局部晚期非小细胞肺癌（NSCLC）放化疗环境下的规范化疗方案。总共有 134 名不能手术的 III 期 NSCLC 患者接受了口服长春瑞滨（vinorelbine）加顺铂或依托泊苷（etoposide）加顺铂治疗。

尽管分析显示在 PFS（主要终点；采用长春瑞滨和依托泊苷分别为 11.4 月和 11.8 月）和反应（ORR，分别为 64 %和 66.7 %）方面没有差异，但长春瑞滨显示出更好的安全性。在长春瑞滨组（19.7% 和 62.6%；p<0.001）中，由于对血液和非血液反应的耐受性更高，因此 3/4 级事件显著减少。非血液事件包括食管炎、肺炎和败血症。RENO 试验正趋成熟，以评估这些方案对总生存率的影响。 ■

参考文献

Provencio M et al., Randomized phase II trial (RENO): efficacy results of oral vinorelbine or etoposide combined with cisplatin in chemo-radiotherapy treatment of locally advanced NSCLC (LA-NSCLC). SLCG 10/02. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 8538)

寡转移性非小细胞肺癌中局部治疗产生的无进展生存期改善

有证据表明存在一种“有限转移性”的非小细胞肺癌（NSCLC）表型。然而，针对这些患者的最佳治疗类型和积极局部治疗作用仍然存在争议。

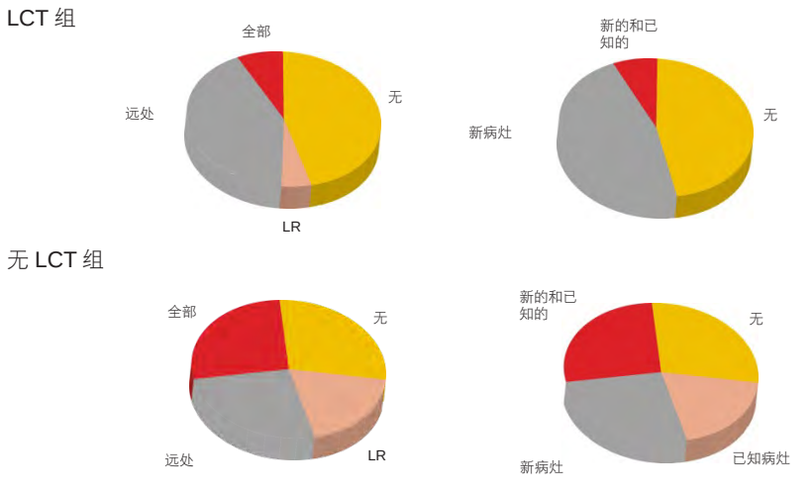
Gomez 等人介绍了旨在解决这一问题的第一项前瞻性随机化试验。参与试验的病人患有 IV 期疾病，并且在一线全身治疗（FLST）后无 RECIST 进展且最多有 3 处转移。恶性胸腔积液为排除标准。FLST 定义为≥ 4 个周期的铂类双药化疗，在 *EGFR* 突变情况下≥ 3 个月厄洛替尼、阿法替尼或吉非替尼治疗，或者对于 *EML4-ALK* 融合患者≥ 3 个月克唑替尼治疗。患者被随机分为接受局部巩固治疗（LCT；对原发瘤和转移瘤进行手术±放射治疗，随后根据医生选择进行标准维持或监测），或者不接受 LCT

© Springer-Verlag

（根据医生选择进行标准维持或监测）。PFS 被定义为主要结果。在每组中有 24 名患者可供评估。

用 LCT 治疗的患者表现显著优于无 LCT 组。中位 PFS 分别为 11.9 月与 3.9 月（p = 0.005）。同时，毒性没有很大差别。存在趋向于有显著性的失败模式差异（p = 0.09）（**图**）。无 LCT 组中的患者出现相对较高比例的仅局灶性且已知（对比新部位）失败，而 LCT 组中的患者显示出相对较高比例的仅转移性和新失败。局灶性和转移性失败在无 LCT 组中更为常见（29 %与 8 %）。到新部位失败的时间显著偏向于 LCT（11.9 月与 5.7 月；p = 0.0497），从而表明转移扩散减少。

在整个队列中，还鉴别出与 PFS 相关的两个其他因素：在 FLST 后有 2 到 3 处转移瘤的患者比仅有一处病灶的患者结果更差（p = 0.043），无 *EGFR*/ *ALK* 变异的患者与 *EGFR*-阳性或 *ALK*-阳性患者相比结果也更差（p = 0.035）。在任一组中都未达到中位 OS。由于数据尚不成熟，因此还需针对这一终点对患者进行持续随访。 ■



LCT：局部巩固治疗，LR：局部复发

图：按治疗组划分的失败模式差异（局部巩固治疗或者无局部巩固治疗）

参考文献

Gomez D et al., Local consolidative therapy (LCT) improves progression-free survival (PFS) in patients with oligometastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) who do not progress after front line systemic therapy (FLST): results of a multi-institutional phase II randomized study. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 9004)

采用四种以顺铂为基础的辅助化疗方案获得的相似结果

III 期 E1505 试验被设计用于调查在早期完全切除非小细胞肺癌（NSCLC）患者中向辅助化疗添加贝伐单抗（bevacizumab）的作用。该项试验所基于的理由是，以顺铂为基础的辅助化疗在这一人群中的获益不明显。E1505 包含 1501 名完全切除 IB 期 NSCLC 患者。他们被随机分为仅接受 4 个周期的以顺铂为基础的化疗，或者接受同样的化疗外加贝伐单抗达 1 年。允许实施四种按研究人员选择的化疗方案：顺铂/长春瑞滨（vinorelbine）、顺铂/多西他赛、顺铂/吉西他滨（gemcitabine）以及顺铂/培美曲塞（pemetrexed）。

E1505 仅以 OS 作为主要终点，并且因无用而提前终止。在 ASCO 大会上介绍的更新结果证实了在两个治疗组之间关于 OS 和 DFS 缺乏差异；两个终点的危险比均为 0.99。

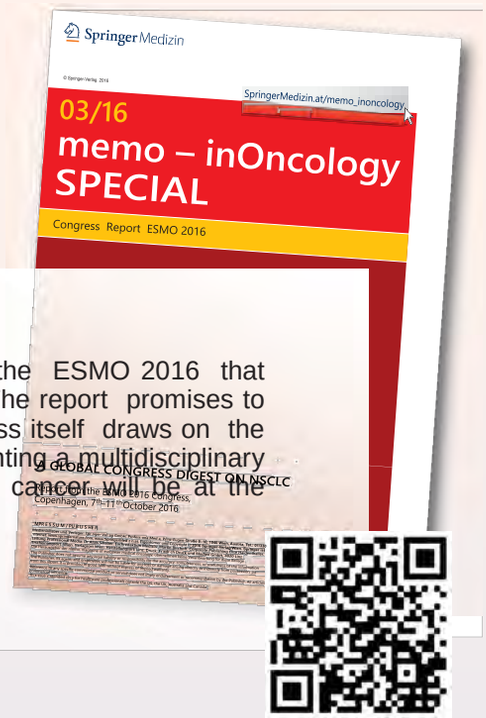
这一分析还集中在基于化疗亚组的结果。患者不分治疗组（采用或不采用贝伐单抗）按所采用的方案合并，并且被分为非鳞状细胞癌和鳞状细胞癌队列，以说明非鳞状细胞癌患者施用培美曲塞的限制。针对每个化疗组计算了 DFS 和 OS。

此项事后非随机化亚组分析得出，在治疗鳞状细胞瘤和非鳞状细胞瘤方面，所有四种以顺铂为基础的辅助化疗方案之间无 OS 和 DFS 差异。此外，使用长春瑞滨作为对照计算了危险比，因为顺铂/长春瑞滨已被用作先前辅助性试验中的方案。同样，对于具有这两种组织学的患者未发现显著差异。 ■

参考文献

Wakelee HA et al., Adjuvant chemotherapy bevacizumab for early stage NSCLC: Outcomes based on chemotherapy subsets. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 8507)

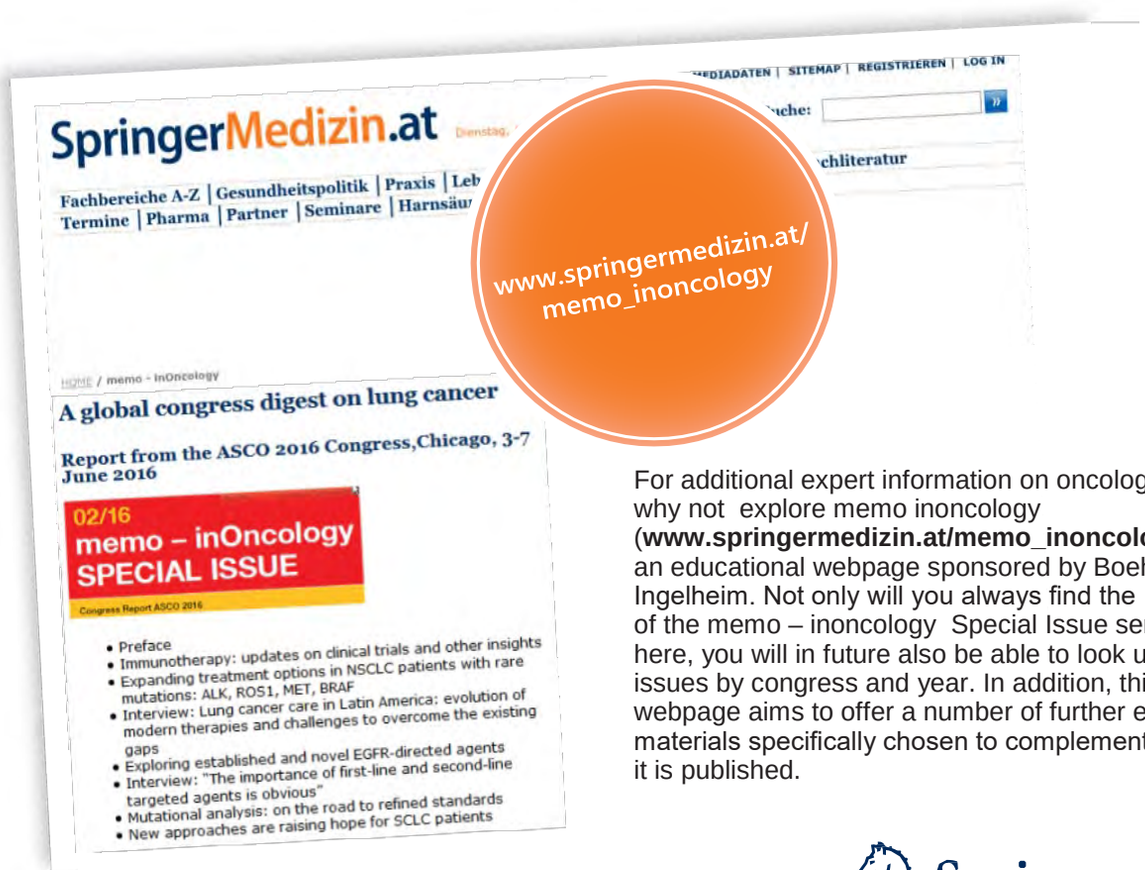
© Springer-Verlag



Forthcoming Special Issue

This special issue will be offering a synopsis from the ESMO 2016 that will be held in Copenhagen, in October of this year. The report promises to make for stimulating reading, as the ESMO Congress itself draws on the input from a number of partner organizations, representing a multidisciplinary approach to cancer treatment and care. Again, lung cancer will be at the heart of this special issue.

ESMO 2016
Annual Meeting
COPENHAGEN, 7–11 OCTOBER 2016



www.springermedizin.at/memo_inoncology

For additional expert information on oncology topics, why not explore memo inoncology (**www.springermedizin.at/memo_inoncology**), an educational webpage sponsored by Boehringer Ingelheim. Not only will you always find the latest issue of the memo – inoncology Special Issue series here, you will in future also be able to look up previous issues by congress and year. In addition, this webpage aims to offer a number of further educational materials specifically chosen to complement each issue as it is published.

Springer Medizin