Springer Medizin

© Springer-Verlag 2019

www.memoinoncology.com

01/19

memo – inOncology 特刊

2019年ELCC大会报告

肺癌全球大会文摘

欧洲肺癌大会（ELCC）报告，
4月10日-13日，瑞士日内瓦

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, **Internet:** www.springernature.com, www.SpringerMedizin.at. **Copyright:** © 2019 Springer-Verlag GmbH Austria. Springer Medizin is a Part of Springer Nature.
常务董事： Joachim Krieger, Juliane Ritt, Dr. Alois Sillaber. **医学文案作者：** Dr. Judith Moser. **企业出版：** Elise Haidenthaller.
编辑支持： Stefanie Wurm, PhD. **版面设计：** Katharina Bruckner. **出版地：** Vienna. **制作地：** Fulda. **印刷：** Druckerei Rindt GmbH & Co KG, Fulda, Germany;
《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、英国和澳大利亚以外的医疗专业人士。

目录

3 序言

3 对于EGFR靶向治疗的当前观点

6 免疫疗法：分析阐明度伐鲁单抗（durvalumab）和派姆单抗（pembrolizumab）活性

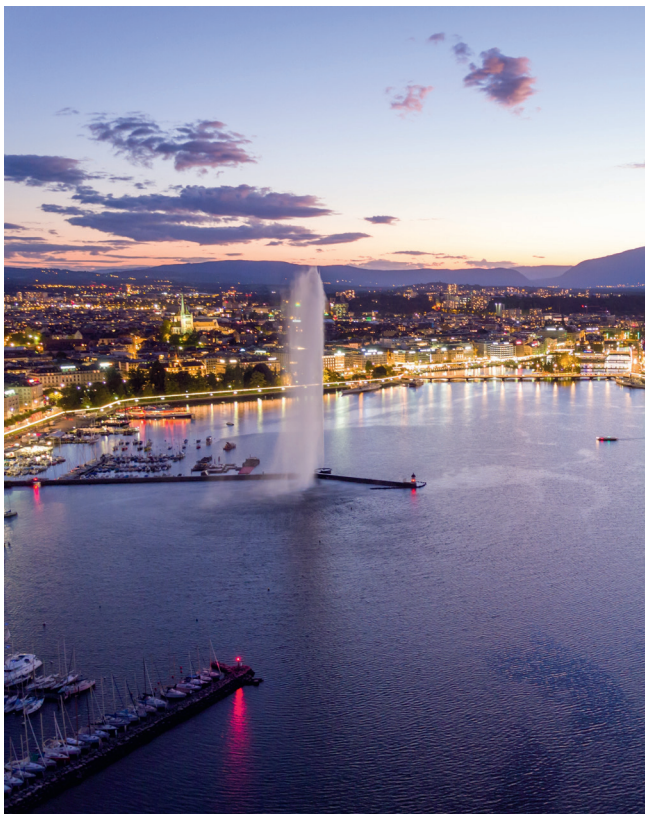
8 *NTRK*-、*ROS1*-和*ALK*-阳性肺癌中令人鼓舞的发现

11 专访：提高肺癌筛查的准确性

12 广泛期小细胞肿瘤：活性信号

14 专访：“当需要快速缓解时，化疗必不可少”

14 抗血管生成组合在后线中表现优异



© xenotar / Getty Images / iStock

咨询委员会成员：

Alex A. Adjei, MD, PhD, Mayo Clinic, Department of Oncology, Rochester, Minnesota, 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
Frau Vera Hirsh, MD, McGill University, Health Centre, Montreal, Quebec, Canada
Maximilian Hochmair, MD, 1. Interne Lungenabteilung, Otto-Wagner-Spital, Vienna, Austria
Herbert H F Loong, MD, The Chinese University of Hong Kong, Department of Clinical Oncology, Hong Kong
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：
Anne-Marie Dingemans, MD, PhD; Pilar Garrido, MD, PhD; Maximilian Hochmair, MD; Nir Peled, MD, PhD.

Boehringer Ingelheim

由Boehringer Ingelheim提供非限制性赞助

© Springer-Verlag

序言

亲爱的同事们，

一年一度的欧洲肺癌大会已成为全球性会议，吸引了世界各地肺癌领域专家的参与。本年度会议于4月10日至13日在日内瓦召开，超过120位发言人在会上与来自75个国家的约1,600名代表分享了他们的知识经验。此次综合性大会包括各种类型的会议并推介了210篇摘要，旨在传达范围广泛的现有知识，从筛查和非常早期的疾病到针对不同类型胸部肿瘤的当前和未来潜在治疗方法。在患者管理需要多种治疗策略并因此需要各领域专家共同努力的条件下，需要进行学科交叉。为大会召开做出贡献的各个胸部肿瘤学协会正反映了这一情况。欧洲肿瘤内科学会（ESMO）和国际肺癌研究协会（IASLC）组织了本次会议，并且得到了欧洲放射治疗与肿瘤学会（ESTRO）、欧洲胸外科医师协会（ESTS）和欧洲胸部肿瘤平台（ETOP）的协助。

本出版物总结了在2019年ELCC大会上针对肺部非小细胞肿瘤和小细胞肿瘤的靶向治疗和免疫疗法领域介绍的一系列摘要的精选。鉴于有效疗法的可用性，新靶标的重要性突显。此外，已经确立的靶向制剂显示出即使在预先治疗的条件下也可使具有罕见致癌基因驱动的肿瘤得到临床显著程度的改善。*ROS1*重排肺癌的更新结果显示出前所未有的生存率，这可能预示着如同在其他类型的癌症中已经观察到的慢性疾病病程的到来。在大会上介绍的针对探索PD-1和PD-L1抑制研究的几项分析证实了免疫检查点抑制剂的临床效用，特别是在没有致癌基因成瘾肿瘤的患者中。

最后，与知名专家进行的两个专访将详细阐述能够提高肺癌筛查准确性的标志物，并将讨论化疗在新疗法时代的潜在作用，这些新疗法已经深深改变了患者的前景，建立起肺癌治疗的新时代。



© author's own

Pilar Garrido, MD, PhD
西班牙马德里Ramón y Cajal大学医院内科肿瘤部胸部肿瘤科主任

对于EGFR靶向治疗的当前观点

评估阿法替尼（afatinib）的全球IIIb期研究

基于III期LUX-Lung 3和6试验，第二代不可逆ErbB家族阻断剂阿法替尼已被确定为*EGFR*突变NSCLC患者的一线标准选择，该试验显示出与铂双药化疗相比显著的无进展生存期（PFS）和客观缓解率（ORR）改善[1,2]。此外，IIb期LUX-Lung 7研究显示，与第一代EGFR酪氨酸激酶抑制剂（TKI）吉非替尼（gefitinib）相比，阿法替尼在PFS、ORR和至治疗失败时间方面有显著获益[3]。在欧洲、以色列和澳大利亚进行的开放标签多中心IIIb期试验目前正在现实条件下评估40 mg/天阿法替尼直至疾病进展。可基于个体耐受性进行至30 mg/天或20 mg/天的两种剂量减少。允许无症状的脑转移。

在2019年ELCC大会上介绍的中期分析共纳入479名患者[4]。在这些患者中，17 %有脑转移，18 %有罕见*EGFR*突变，其中外显子20插入代表最常见的类型，并且分别有57 %和8 %的ECOG表现状态为1和2。分别有78 %和17 %接受阿法替尼作为一线和二线治疗。因此，该人群反映了现实状况。安全性被定义为中期分析的主要终点，PFS、至有症状进展的时间（TTSP）、ORR和疾病控制率（DCR）被定义为疗效终点。

总体而言，结果与在LUX-Lung 3、6和7试验中观察到的针对阿法替尼的结果相一致。阿法替尼显示出可预测且可控的安全性特征。腹泻和皮疹是最常见的不良事件（AE）和剂量减少

© Springer-Verlag

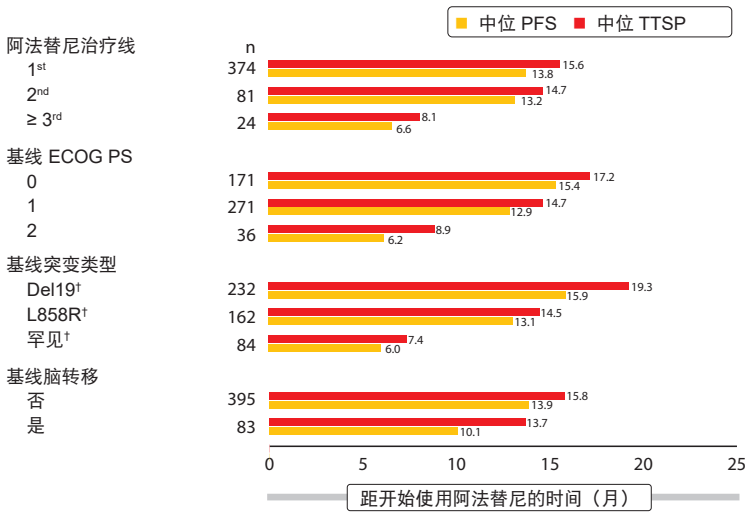
的主要原因，其中剂量减少在54 %的情况下是必要的。在8 %的情况下，患者的AE导致治疗中止，最常见为腹泻。导致中止的每种其他AE占这些情况的< 1 %。此外，中期分析显示出令人鼓舞的疗效结果，中位PFS为13.37个月，TTSP为14.91个月。阿法替尼在脑转移患者中的活性获得了确认；该组的中位PFS和TTSP分别为10.1和13.7个月（**图1**）。

GIDEON：来自德国的现实证据

前瞻性非干预性GIDEON研究在德国调查了一线阿法替尼当在常规临床实践中使用时的疗效和耐受性。GIDEON招募了很高比例的年龄在≥ 70岁的患者，因此提供了研究阿法替尼在老年个体中现实使用的机会。12个月时的PFS构成主要终点，而PFS、总生存期（OS）、ORR和DCR是次要结果。总体而言，151名患者接受了治疗，其中67名（44 %）患者≥ 70岁。在这些老年患者中，22 %在入选时具有脑转移，18 %存在罕见突变。

Brückl等人报告了该研究第一次中期分析中包括的老年患者的事后分析的结果[5]。这些发现支持阿法替尼在老年人中的使用，因为结果甚至优于在整个研究人群中获得的结果。12个月的PFS率达到62 %（整个人群的12个月PFS，54.6 %），中位PFS为17.3个月（相比于12.9个月）。ORR和DCR分别为78 %和93 %（分别相比于73 %和90 %）。

此外，阿法替尼在老年患者中的安全性特征与在年轻患者中的结果相当。在≥ 70岁和< 70岁的患者中，≥ 3级治疗急性AE相似，最常出现腹泻。老年患者中的起始剂量有较低的趋势，其中在62 %的情况下使用40 mg作为起始治疗，而年轻队列为83 %，但需要剂量减少的患者百分比似乎在不同年龄组之间相当（55 %与58 %）。



PFS，无进展生存期
TTSP，至有症状进展的时间

图1： 根据治疗线、表现状态、突变类型和是否存在脑转移，阿法替尼在现实实践中的中位PFS和TTSP

奥希替尼（osimertinib）的一线结果

评价第三代不可逆EGFR TKI奥希替尼的一线治疗的AURA研究的两个I期扩展队列在局部晚期或转移性*EGFR*突变NSCLC患者中产生了强效的ORR和延长的PFS [6]。30名患者的顺序患者队列各自接受80 mg/天或160 mg/天奥希替尼直至进展。Yang等人在2019年ELCC大会上介绍了这些扩展队列的最终疗效和安全性数据[7]。

80 mg奥希替尼显示出持久的临床活性和可控的耐受性。对于80 mg和160 mg队列，确认的ORR分别为67 %和87 %。中位缓解持续时间分别为19.3和16.7个月，中位PFS分别为22.1和19.3个月。80 mg奥希替尼的安全性特征与先前的报道一致。促使剂量减少的AE总体在35 %的患者中发生，并且在160 mg队列中比在80 mg队列中更常见（53 %与17 %）。共有12 %的患者由于AE中止治疗。研究人员得出结论认为，最终结果支持使用奥希替尼作为*EGFR*突变NSCLC患者的一线治疗。80 mg剂量被确认是最佳的，因此作为推荐剂量。

EGFR TKI失败后四种药物的活性

在一线EGFR TKI失败后存在迫切的未满足的需求，因为这些患者治疗选择有限。潜在途径是在化疗以外伴随使用抗血管生成剂和免疫疗法。随机化三组IMpower150试验评估了抗PD-L1抗体阿特朱单抗（atezolizumab）、卡铂（carboplatin）/紫杉醇（paclitaxel）和抗VEGF抗体贝伐珠单抗（bevacizumab）的组合（B组）与阿特朱单抗加化疗（A组）和化疗加贝伐珠单抗（C组）的比较。IMpower150在所有参与者都具有IV期或复发性转移性非鳞状NSCLC的人群（n = 1,202）中进行，并且B组的PFS和OS相比于C组均显示显著获益[8,9]。

该研究包括经历过对至少一种批准的靶向药物治疗进展或不耐受的*EGFR*突变患者（n = 124）。其中，分别有45、34和45人在A组、B组和C组中进行治疗。在2019年ELCC大会上，Reck等人介绍了*EGFR*阳性患者中疗效结果的探索性分析[10]。该分析表明，阿特朱单抗、卡铂、紫杉醇和贝伐珠单抗四种药物的组合改善了*EGFR*突变组的临床结果。B组相比于C组经历了延长的PFS（10.2与6.9个月），OS

© Springer-Verlag

也是如此（中位OS，未达到与18.7个月）。在贝伐珠单抗和化疗之外添加阿特朱单抗在*EGFR*阳性患者的所有亚组中均增加了PFS和OS获益。此外，B组患者在ORR（71 %与A组和C组分别为36 %和42 %；**图2**）和缓解持续时间（11.1个月与分别5.6和4.7个月）方面表现最佳。相比之下，A组和C组之间的比较并未在PFS或OS方面产生任何显著差异。

在*EGFR*阳性患者中观察到的安全性特征与在ITT群体中观察到的相当，在免疫相关AE方面也是如此。与A组和C组相比，B组的治疗相关AE的发生率略高。根据这些结果，阿特朱单抗、贝伐珠单抗和铂类化疗的组合可能代表着EGFR TKI治疗失败的*EGFR*突变肺癌患者的潜在新选择。

耐药性机制

PD-L1不仅负性调节T细胞功能，还导致NSCLC条件下对EGFR TKI的获得性耐药。Zhang等人评价了PD-L1在对EGFR TKI治疗的原发性耐药中的机制作用[11]。基于体外研究和异种移植小鼠模型，研究人员发现PD-L1导致对吉非替尼的原发性耐药。PD-L1的过表达减弱对吉非替尼的体内敏感性。总之，似乎PD-L1助长了*EGFR*突变NSCLC中对EGFR TKI的原发性耐药，这可能通过诱导上皮-间充质转化而介导。该数据表明，PD-L1靶向免疫疗法是在原发性耐药情况下恢复对EGFR TKI治疗敏感性的大有前景的策略。

安罗替尼（anlotinib）是一种新型的多靶点受体TKI，其显示出抑制肿瘤血管生成和生长的活性。对EGFR TKI难治的晚期NSCLC患者的子集对安罗替尼治疗敏感。Lian等人使用不同类型的肺癌细胞系和异种移植模型阐明了这种效应背后的机制[12]。他们发现FGFR1助长获得性耐药，而安罗替尼通过抑制FGFR1信号通路抑制增殖、凋亡和细胞周期。因此，FGFR1可能是*EGFR*突变NSCLC和获得性耐药患者中的潜在治疗靶点。

对第三代治疗的耐药性

Fassunke等人提供了对第三代EGFR TKI治疗的获得性耐药机制的新见解[13]。研究人员分析了对早代EGFR TKI治疗产生了T790M耐药性并接受了第三代TKI治疗的124名患者的治疗前和治疗后样品。有可能介导对第三代药物的先天性和获得性耐药的其他遗传异常的发生率很高。在75 %的样品中发现了共同出现的异常。其中*TP53*突变最为常见，但对第三代TKI治疗没有影响。

在对第三代EGFR TKI具有获得性耐药的样品中，遗传变化出现在*EGFR*基因（例如，T790M丢失、获得C797S）和其他基因（例如，*MET*扩增、KRAS突变）中。*MET*扩增显示出与初始治疗失败的强关联，因此是先天性耐药的最强因素。T790M丢失和*MET*扩增代表第三代TKI治疗后最常见的异常。第三代TKI治疗后新发*EGFR*耐药性突变为G724S。作者指出，使用第二代EGFR酪氨酸激酶抑制剂有可能克服由G724S引起的获得性耐药。 ■

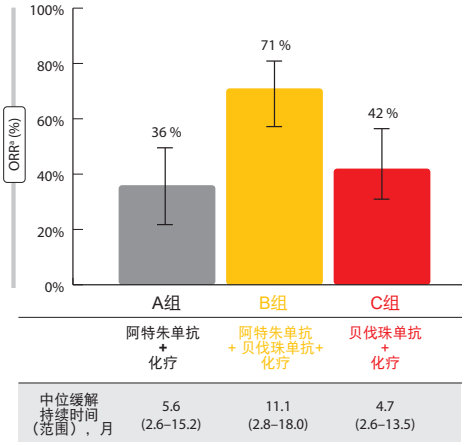


图2： 与其他治疗组相比，使用阿特朱单抗加贝伐珠单抗和化疗的缓解率和缓解持续时间翻倍

参考文献

1 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 2012; 31(27): 3327-3334
2 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
3 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
4 Passaro A et al., Afatinib in EGFR TKI-naïve patients with locally advanced/metastatic NSCLC harbouring EGFR mutations: an interim analysis of a phase IIIB trial. ELCC 2019, abstract 1150
5 Brückl WM et al., Elderly patients treated with afatinib in clinical practice – results from the prospective non-interventional study GIDEON. ELCC 2019, abstract 125P
6 Ramalingam SS et al., Osimertinib as first-line treatment of EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2018; 36(9): 841-849
7 Yang JCH et al., Osimertinib as first-line (1L) treatment for epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): final efficacy and safety results from two phase I expansion cohorts. ELCC 2019, abstract 122P
8 Reck M et al., Primary PFS and safety analyses of a randomised phase III study of carboplatin + paclitaxel ± bevacizumab, with or without atezolizumab in 1L non-squamous metastatic NSCLC (IMpower150). ESMO 2017, LBA1_PR
9 https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2018-03-26.htm
10 Reck M et al., IMpower150: an exploratory analysis of efficacy outcomes in patients with EGFR mutations. ELCC 2019, abstract 1040
11 Zhang Y et al., PD-L1 confers primary resistance to EGFR TKI in EGFR mutant non-small cell lung cancer via inducing EMT phenotype. ELCC 2019, abstract 138P
12 Lian Z et al., Anlotinib can overcome acquired resistance to EGFR-TKIs via FGFR1 signaling in non-small cell lung cancer. ELCC 2019, abstract 129P
13 Fassunke J et al., New insights into acquired resistance mechanisms to third-generation EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy in lung cancer. ELCC 2019, abstract 132P

© Springer-Verlag

免疫疗法：分析阐明度伐鲁单抗和派姆单抗活性

PACIFIC：后续免疫疗法后的OS

III期随机化双盲国际PACIFIC试验在根治性铂类同步放化疗后未经历进展的III期无法切除NSCLC患者中确立了度伐鲁单抗治疗。在放化疗后6周内，将患者随机分配为每2周（Q2W）10 mg/kg 度伐鲁单抗达最多12个月（n = 476）或匹配安慰剂（n = 237）。PFS和OS被定义为主要终点。度伐鲁单抗对这两种结果提供了前所未有的临床改善。在初步分析时，实验组尚未达到中位OS，对照组为28.7个月（HR，0.68；p = 0.0025）[1, 2]。尽管治疗持续时间有限，但生存曲线在早期分离并予以保持，这表明PD-L1抑制剂具有长期获益。

Ouwens等人探索了后续免疫疗法是否会影响PACIFIC试验中的OS发现这一问题[3]。在度伐鲁单抗和安慰剂组中，分别有8 %和22 %的患者在研究治疗中止后接受免疫疗法。分别有33 %和32 %的患者给予其他抗癌治疗。分别有59 %和46 %的患者不给予后续治疗。使用秩保持结构失效时间模型（RPSFTM）来调整PACFIC中后续免疫疗法的OS。

在统计上去除后续免疫疗法后，OS结果与意向治疗（ITT）分析一致。曲线事实上是可重叠的，并且度伐鲁单抗与安慰剂之间差异的HR仅有0.1的变化（RPSFTM和ITT分别为0.67和0.68；**图1**）。总体而言，PACIFIC试验的此项探索性分析增加了数据的稳健性，证明了度伐鲁单抗在无法切除的III期NSCLC患者中的活性。

PD-L1表达对PRO的作用

在PACIFIC研究的ITT人群中，与安慰剂相比，度伐鲁单抗治疗并未导致患者症状、机能或总体健康/生活质量的恶化[4]。在2019年ELCC大会上介绍的回顾性分析研究了肿瘤PD-L1表达对患者报告结果（PRO）的影响，以增加对度伐鲁单抗在所有PD-L1亚组中获益/风险特征的理解[5]。使用EORTC QLQC30和QLQ-LC13问卷评估PRO（即症状、机能和总体健康状态/生活质量）。有临床意义的PRO差异被定义为评分的10分变化。在713名随机分配的患者中，451名（63 %）可评价PD-L1状态；其中，303名（67.2 %）的PD-L1表达≥ 1 %，而148名（32.8 %）为PD-L1阴性。在262名患者（37 %）中，PD-L1状态未知。

与ITT人群相似，大多数PRO在所有PD-L1亚组（包括未知PD-L1状态的亚组）中随时间推移距基线保持稳定，度伐鲁单抗与安慰剂没有临床上有意义的差异。PD-L1亚组与ITT人群结果的一致性表明，无论PD-L1表达如何，都维持了症状、机能和总体健康状态/生活质量。作者得出结论认为，这些数据进一步支持在伴随放化疗后使用度伐鲁单抗作为治疗标准。

MYSTIC：调整生存期

全球性随机化开放标签III期MYSTIC试验在转移性NSCLC患者中评价了一线度伐鲁单抗（n = 374）、度伐鲁单抗

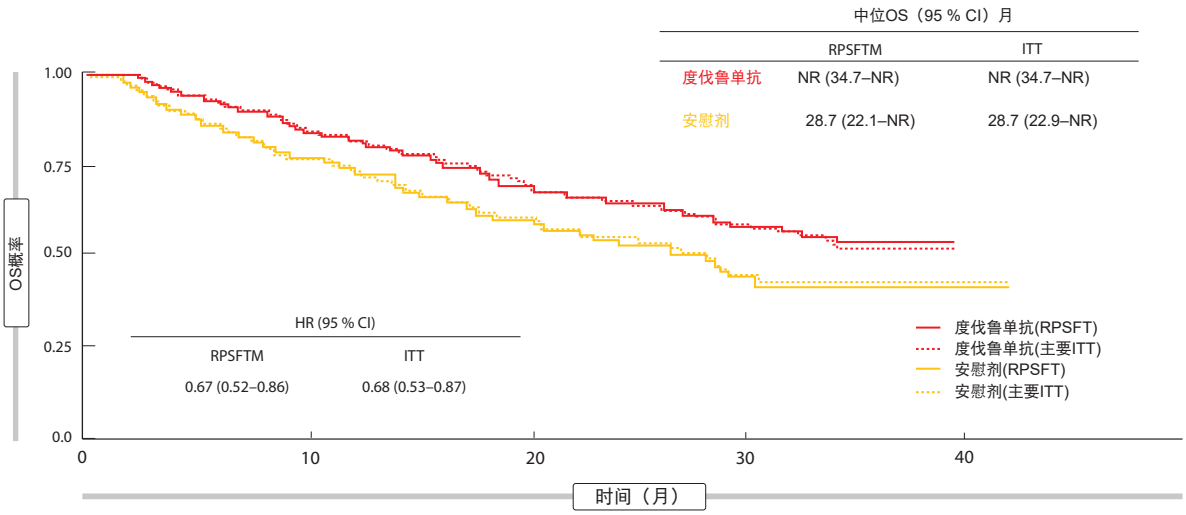


图1： PACIFIC试验中针对后续免疫疗法调整的总生存期：根据ITT和RPSFT分析，度伐鲁单抗和安慰剂的曲线可重叠

© Springer-Verlag

加tremelimumab（n = 372）和铂类化疗（n=372），而不考虑患者的PD-L1表达状态如何。在PD-L1表达≥ 25 %的患者中评估主要终点，并且主要终点包括组合与化疗的PFS，度伐鲁单抗与化疗的OS，以及组合与化疗的OS。尽管由于多次检测，度伐鲁单抗与化疗的OS差异没有达到统计学意义，但其具有临床意义，HR为0.76（16.3与12.9个月；p = 0.036）[6]。在两年时，38.3 %与22.7 %的患者存活。同样，度伐鲁单抗加tremelimumab并未导致优于化疗的显著OS获益（11.9与12.9个月；HR，0.85），但2年OS率有利于组合（35.4 %与22.7 %）。

Reinmuth等人探索了后续免疫疗法对度伐鲁单抗相比于化疗在入选MYSTIC的PD-L1表达≥ 25 %的人群中的OS结果的影响[7]。分别向14 %和67 %的度伐鲁单抗和化疗治疗的患者给予后续免疫疗法。使用2阶段模型来调整这些不平衡，研究人员发现，度伐鲁单抗相对于化疗的OS获益比初步分析更为明显，HR为0.66（中位OS，16.2与11.5个月；p = 0.002）。

因此，该探索性分析表明，对照组中较高比率的后续免疫疗法混淆了在MYSTIC研究中获得的主要OS发现。

根据患者特征的结果

在ELCC上介绍的MYSTIC试验的另一项分析与临床上相关的患者亚组（即性别、年龄、表达PD-L1 ≥ 25 %与< 25 %的肿瘤相关免疫细胞的百分比、组织学、吸烟史、种族、ECOG表现状态）的治疗效果有关[8]。肿瘤细胞PD-L1表达≥ 25 %的患者被纳入OS分析，其在确定的亚组中始终显示出度伐鲁单抗相比于化疗的有利HR。这与初步分析一致。对于度伐鲁单抗加tremelimumab，与化疗相比，HR在各亚组中不太占优。由于对患者的肿瘤细胞PD-L1表达≥ 25 %的限制和较小的样本量，根据免疫细胞PD-L1表达对发现进行的解释受到限制；因此，在这方面需要进一步研究。

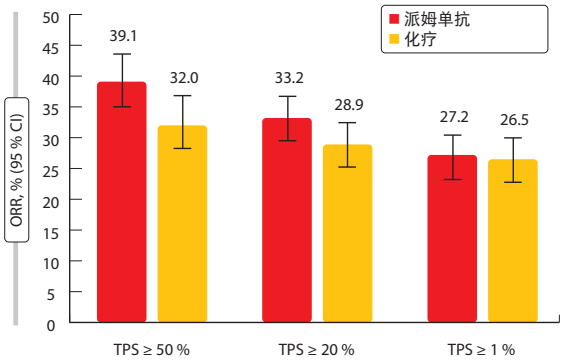


图2： KEYNOTE-042中根据PD-L1表达观察到的缓解率

此外，具体评价更高等级的治疗相关AE的安全性分析显示，这些AE在化疗中的发生率高于度伐鲁单抗或组合。导致中止治疗的AE在度伐鲁单抗加tremelimumab情况下比单独度伐鲁单抗或化疗更常见。与度伐鲁单抗单药疗法相比，组合中任何等级的免疫介导AE的发生率更高（28.3 %与13.6 %）。作者指出，度伐鲁单抗单药疗法和度伐鲁单抗加tremelimumab的安全性特征是可控的，并且与先前的结果一致。

KEYNOTE-042的最终分析

Mok等人报告了KEYNOTE-042研究的最终分析，其在表达PD-L1的局部晚期或转移性NSCLC患者中测试了派姆单抗与铂类化疗的影响[9]。两个治疗组均包含637名患者。初步分析显示，在所有预先指定的PD-L1分割点（即肿瘤比例评分[TPS] ≥ 50 %、≥20 %、≥1 %）处，与卡铂加紫杉醇或卡铂加培美曲塞（pemetrexed）达6个周期相比，派姆单抗200 mg Q3W达35个周期改善了OS [10]。

在6个月的额外随访后，相比化疗，派姆单抗治疗继续带来不依赖于PD-L1表达的显著OS改善。PD-L1 TPS ≥ 50 %（20.0与12.2个月；HR，0.70）、≥20 %（18.0与13.0个月；HR，0.77）、≥1 %（16.4与12.1个月；HR，0.82）的患者的中位OS均较长。然而，对TPS 1 %至49 %的患者的分析显示无统计学意义的OS获益（13.4与12.1个月；HR，0.91），这意味着该获益主要由具有最高PD-L1表达的组所推动。

对于任何PD-L1表达亚组，未观察到派姆单抗相对于化疗的PFS改善。就缓解率而言，结果表明在具有高PD-L1表达的患者中存在派姆单抗相关的优势（**图2**）。在所有PD-L1表达亚组中，与对照组相比，实验组的缓解持续时间更长。这意味着一旦患者获益于治疗，无论PD-L1状态如何，都可以预计持续约20个月的缓解。未发现新的安全性信号。总体而言，这些结果支持在表达PD-L1的NSCLC患者中一线使用派姆单抗单药疗法。

KEYNOTE老年患者汇总数据

鉴于年龄≥ 75岁的患者在临床研究中的数量普遍较少，Nosaki等人对派姆单抗在KEYNOTE-010、KEYNOTE-024和KEYNOTE-042试验纳入的老年患者中的疗效和安全性进行了汇总分析[11]。KEYNOTE-010在先前治疗过的晚期NSCLC中评估了2 mg/kg或10 mg/kg Q3W派姆单抗与多西他赛（docetaxel）的比较[12]，而KEYNOTE-024 [13]和KEYNOTE-042 [10]均评估了在一线条件下派姆单抗 200 mg

© Springer-Verlag

Q3W与铂类化疗的比较，其中在KEYNOTE-024和KEYNOTE-042中，所需的PDL1 TPS分别定义为≥ 50 %和≥ 1 %。总体而言，149名年龄≥ 75岁的患者在这些研究中接受了派姆单抗，而115名患者接受了化疗。两组中的中位年龄均为77岁。在年轻患者中，派姆单抗和化疗分别给予1,332名和1,016名个体。

在初治和经历先前治疗的条件下，老年患者均显示出与化疗相比，派姆单抗带来临床相关OS改善。在PD-L1 TPS ≥ 1 %和≥ 50 %组中观察到的OS获益与在三项研究中纳入的其他人群以及入选这些试验的年轻患者中观察到的获益一致。在PD-L1 TPS ≥ 1 %的组中，年龄≥ 75岁和< 75岁的患者在使用派姆单抗治疗的情况下均导致死亡风险降低24 %（HR，0.76）。对于PD-L1 TPS ≥ 50 %的组，老年组和年轻组的HR分别为0.40和0.67。根据对初治、高PD-L1表达人群（即TPS ≥ 50 %）的分析，老年患者的表现也更好；显示老年患者和年轻患者的HR分别为0.41和0.71。

派姆单抗显示出与年龄无关的类似且有利的安全性特征。在老年患者中，毒性没有增加，并且大多数免疫介导的AE和输液反应是1/2级。该队列中未发生5级的免疫介导AE。对于年龄≥ 75岁的患者，派姆单抗的中位治疗持续时间甚至比年龄< 75岁的患者更长（分别为5.6和4.3个月）。 ■

参考文献

1 Antonia SJ et al., Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2017; 377(20): 1919-1929
2 Antonia SJ et al., Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. N Engl J Med 2018; 379(24): 2342-2350
3 Ouwens M et al., Impact of subsequent post-discontinuation immunotherapy on overall survival in patients with unresectable, stage III NSCLC from PACIFIC. ELCC 2019, abstract 830
4 Hui R et al., Patient-reported outcomes with durvalumab after chemoradiation in locally advanced, unresectable NSCLC: data from PACIFIC. WCLC 2018, abstract PL02.02
5 Garassino MC et al., Patient-reported outcomes with durvalumab by PD-L1 expression in unresectable, stage III NSCLC (PACIFIC). ELCC 2019, abstract LBA2
6 Rizvi N et al., Durvalumab with or without tremelimumab vs platinum-based chemotherapy as first-line treatment for metastatic non-small cell lung cancer: MYSTIC. ESMO I-O 2018, abstract LBA6
7 Reinmuth N et al., Effect of post-study immunotherapy on overall survival outcome in patients with metastatic NSCLC treated with first-line durvalumab vs chemotherapy in the phase 3 MYSTIC study. ELCC 2019, abstract LBA4
8 Cho CB et al., Efficacy and safety of first-line durvalumab ± tremelimumab vs platinum-based chemotherapy based on clinical characteristics in patients with metastatic NSCLC: results from MYSTIC. ELCC 2019, abstract LBA3
9 Mok TS et al., Final analysis of the phase 3 KEYNOTE-042 study: pembrolizumab vs. platinum-based chemotherapy as first-line therapy for patients with PD-L1-positive locally advanced or metastatic NSCLC. ELCC 2019, abstract 1020
10 Mok TSK et al., Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. Lancet 2019 Apr 4 pii: S0140-6736(18)32409-7.
11 Nosaki K et al., Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in elderly patients with PD-L1 positive advanced NSCLC: pooled analysis from KEYNOTE-010, KEYNOTE-024, and KEYNOTE-042. ELCC 2019, abstract 1030_PR
12 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): 1540-1550
13 Reck M et al., Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. New Engl J Med 2016; 375: 1823-1833

NTRK-、*ROS1*-和*ALK*-阳性肺癌中令人鼓舞的发现

TRK抑制：拉罗替尼（larotrectinib）

神经营养受体酪氨酸激酶（*NTRK*）基因融合发生在包括诸如婴儿纤维肉瘤等罕见肿瘤的多种不同的癌症中，但也存在于包括黑素瘤、结肠癌和肺癌在内的常见肿瘤中 [1]。它们在肺癌中的发病率估计为0.2 %至3.3 %[1,2]。高选择性的口服CNS活性TRK抑制剂拉罗替尼已被美国食品药品监督管理局批准用于治疗患有显示*NTRK*融合的实体瘤的成人和儿童患者。Drilon等人介绍了来自11名*TRK*融合阳性肺癌患者的汇总数据，这些患者在针对晚期实体肿瘤进行的I期研究和II期篮子试验中接受了拉罗替尼[3]。5名患者先前接受过1种或2种全身治疗，5名患者曾经接受过3种或更多种治疗。治疗包括连续100 mg每日两次拉罗替尼。

事实上，该分析证明了拉罗替尼在携带*TRK*融合的晚期肺癌中的活性。7名患者（71 %）发生缓解，其中分别有1名和4名患者经历完全缓解（CR）和部分缓解（PR）。在2例病例中发生了疾病稳定。没有患者发生原发性疾病进展。在分析时尚未达到

© Springer-Verlag

缓解的中位持续时间。此外，拉罗替尼显示颅内活性。一名经历了确认PR的女性患者发生多个脑部病灶的几乎完全颅内缓解。

拉罗替尼在包括没有肺癌的患者在内的整个数据集中表现出良好的耐受性。最常发生疲劳、头晕和恶心。大多数AE是低等级事件。剂量减少在不超过9 %的总研究人群中是必要的，并且中止率低至<1%。总体而言，这些结果支持对NSCLC患者的*TRK*融合进行常规分子检测。

使用恩曲替尼（Entrectinib）获得的有意义缓解

另一种口服选择性CNS活性TRK抑制剂是恩曲替尼，其同样靶向ROS1和ALK。Paz-Ares等人报道了针对ALKA-372-001、STARTRK-1和STARTRK-2试验中纳入的具有*NTRK*融合阳性且TRK-抑制剂初治实体瘤的成年患者进行的综合分析[4]。ALKA-372-001和STAR-TRK-1是I期剂量递增研究，而全球性II期STARTRK-2试验评估了600 mg/天恩曲替尼。在入选这些试验的54名患有各种*NTRK*融合阳性实体瘤的患者中，10名患有肺癌。其中，6名患者在研究入选时显示脑转移。3名患者接受过一次先前全身治疗，另外3名患者接受过≥2次治疗。

恩曲替尼诱导了具有临床意义的持久全身和颅内缓解。根据盲独立中央审查，在具有不同*NTRK*融合阳性实体瘤的总人群中，ORR为57.4 %。对于NSCLC患者，ORR为70.0 %，并且尚未达到中位缓解持续时间。1名患者达到CR，6名患者获得PR，并且1名患者疾病稳定。中位PFS为14.9个月。对基线处具有脑转移的患者的分析显示颅内缓解率为66.7 %。2名患者获得CR（**表1**）。

恩曲替尼耐受性良好；AE主要为1级或2级。味觉障碍是最常见的毒性，发生率为47.1 %，其次是便秘、疲劳和腹泻。大多数AE借助剂量中断或减少来控制，中止率较低，为4.4 %。

表1
恩曲替尼在基线处具有CNS病灶的*NTRK*阳性患者中的颅内缓解（n = 6）

根据BICR的颅内缓解，n（%）	4 (66.7)
完全缓解，n（%）	2 (33.3)
部分缓解，n（%）	2 (33.3)
疾病稳定，n（%）	1 (16.7)
无法评价	1 (16.7)

BICR，盲独立中央审查

恩曲替尼在*ROS1*阳性疾病中的活性

在*ROS1*阳性肺癌中，ALK/ROS1/MET抑制剂克唑替尼（crizotinib）已被确定为治疗标准。然而，由于CNS是克唑替尼治疗的*ROS1*阳性NSCLC患者中常见的首个进展部位，因而需求未得到满足[5]。因此，在一线条件下引入CNS渗透性ROS1抑制剂似乎是可取的。与克唑替尼相比，恩曲替尼在临床前研究中显示出在ROS1抑制方面更高的效力[6]。恩曲替尼在多种肿瘤组织学中表现出临床活性，包括原发性脑肿瘤和继发性CNS转移[7]。

评价恩曲替尼的ALKA-372-001、STARTRK-1和STARTRK-2试验共纳入了53名ROS1抑制剂初治的*ROS1*阳性NSCLC患者。其中23名在基线处具有CNS病灶。对这53名患者进行的综合分析显示出使用恩曲替尼获得的有临床意义且持久的全身和颅内缓解[8]。全身缓解与基线脑转移的存在无关。有无CNS病灶的患者的客观缓解率分别为73.9 %和80 %。中位缓解持续时间分别为12.6和24.6个月，中位PFS分别为13.6和26.3个月。无CNS疾病的患者中有3名（10.0 %）达到CR。对于根据独立中央审查的颅内活性，显示20名具有基线脑转移的患者中有55 %发生缓解，其中20 %和35 %分别获得CR和PR。颅内缓解持续的中位时间为12.9个月。尚未达到中位OS。

汇总的安全性人群包括134名接受恩曲替尼的患者，TKI初治不是必需的。恩曲替尼在*ROS1*阳性条件下被证实是可耐受的，主要是低级别AE，这些AE通过剂量中断/减少显示出成功控制的可行性。最常见的治疗相关AE包括味觉障碍、头晕和便秘。仅在4.5 %的情况下由于AE必须中止治疗。

PROFILE 1001：OS的新基准

在2019年ELCC大会上，Shaw等人介绍了根据PROFILE 1001研究的*ROS1*扩展队列，克唑替尼在ROS1重排疾病中的更新结果[9]。在16个月的中位随访后，于2014年发表的PROFILE 1001试验的初步分析显示出显著的抗肿瘤活性[10]。克唑替尼250 mg BID导致ORR为72 %，中位缓解持续时间为17.6个月，中位PFS为19.2个月。尚未达到中位OS。基于这些数据，克唑替尼在许多国家被批准用于ROS1重排晚期NSCLC。

在针对OS的62.6个月的中位随访后，在共53名大多数在晚期条件下至少接受过一种先前治疗的患者中，PROFILE 1001扩展队列的中位OS为51.4个月。1年和4年的OS率分别为79 %和51 %。根据*ROS1*融合伴侣，生存期没有差异，但每种*ROS1*重排类型的患者数量很少，需要进一步研究。更新的ORR与初步分析时获得的结果一致，更新的PFS也是如此（**表2**）。

© Springer-Verlag

表2
克唑替尼在*ROS1*重排NSCLC中更新的抗肿瘤活性

	更新分析 (n = 53)	初步分析 (n = 50)
最佳总体缓解，n（%）		
完全缓解	6 (11.3)	3 (6)
部分缓解	32 (60.4)	33 (66)
疾病稳定	10 (18.9)	9 (18)
疾病进展	3 (5.7)	3 (6)
无法评价	2 (3.8)	2 (4)
客观缓解率，%	71.7	72
95 % CI	57.7- 83.2	58-84
中位无进展生存期，月	19.3	19.2
95 % CI	15.2-39.1	14.4-not reached
至缓解中位时间，周	7.9	7.9
范围	4.3-103.6	4.3-32.0
中位缓解持续时间，月	24.7	17.6
95 % CI	15.2-45.3	14.5-未达到

但是，更新的缓解持续时间为24.7个月，超过了之前报告的结果。此外，与初步分析相比，更大比例的患者达到了CR，这可能是由于暴露时间更长。长期克唑替尼治疗未产生任何新的安全性信号。没有患者发生需要永久性治疗中止的治疗相关AE。

作者指出，该分析为*ROS1*重排晚期NSCLC中的OS提供了新的基准。考虑到出色的生存率，其可能是少数几种可被视为慢性疾病的肺癌之一。此外，该数据支持继续使用克唑替尼治疗患有这种肺癌分子亚型的患者。

ALTA-1L研究的首次中期分析

随机化III期ALTA-1L试验在ALK抑制剂初治的晚期*ALK*阳性NSCLC患者中测试了新一代ALK/ROS1抑制剂布加替尼（brigatinib）与第一代TKI克唑替尼。允许晚期条件下的一次先前全身治疗。在以90 mg导入7天后，以180 mg/天的剂量给予布加替尼（n = 137）。在对照组中，138名患者接受了克唑替尼250 mg BID。Califano等人在2019年ELCC大会上介绍了首次中期分析[11]。

根据盲独立审查委员会的PFS被定义为主要终点，其非常有利于布加替尼（未达到与9.8个月；HR，0.49；p = 0.0007）。在一年时，分别有67 %与43 %的患者无进展。亚组分析证明了布加替尼在所有亚组中一致的PFS获益。与克唑替尼相比，布加替尼的ORR在数值上更高（71 %与60 %）；实验组尚未达到中位缓解持续时间，而对照组为11.1个月。

在基线处具有可测量脑转移的患者中，确认的颅内缓解发生率为78 %与29 %（OR，10.42；p = 0.0028）。在基线处具有任何脑部病灶的患者中，确认的颅内ORR为67 %与17 %（OR，13.00；p <0.0001）。所有接受布加替尼治疗的患者都达到了可测量CNS转移的收缩，而这种收缩不适用于克唑替尼治疗的队列（**图**）。因此，ITT人群（HR，0.42；p = 0.0006）和基线处具有任何脑转移的患者（未达到与5.6个月；HR，0.27；p <0.0001）的颅内PFS显著改善。对于没有基线脑转移的患者，颅内PFS的结果尚不成熟。

CNS进展显著延迟

根据竞争风险分析，在没有先前全身进展情况下，布加替尼引起至颅内CNS进展时间（CNS进展的原因特异性HR，0.30；p < 0.001）的显著改善，而在没有先前颅内CNS进展情况下的至全身进展时间（全身性进展的原因特异性HR，0.51；p = 0.017）同样如此。因此，与克唑替尼相比，布加替尼显著延迟了CNS进展和全身进展。

使用克唑替尼观察到的过量AE主要是胃肠道症状、转氨酶升高、心动过缓、水肿和视觉影响，而布加替尼相关的过量AE主要包括无症状的CPK、脂肪酶和淀粉酶增加。由于这些实验室异常，剂量减少主要由方案规定。两组均未发生胰腺炎的临床病例。治疗开始后2周内的早发性间质性肺病/肺炎似乎是ALK TKI中布加替尼所特有的，但发生率为3 %，较为罕见，且事件发生率低于后线试验[12]。基于这些数据，布加替尼显示为大有前景的*ALK*阳性晚期NSCLC一线治疗选择。

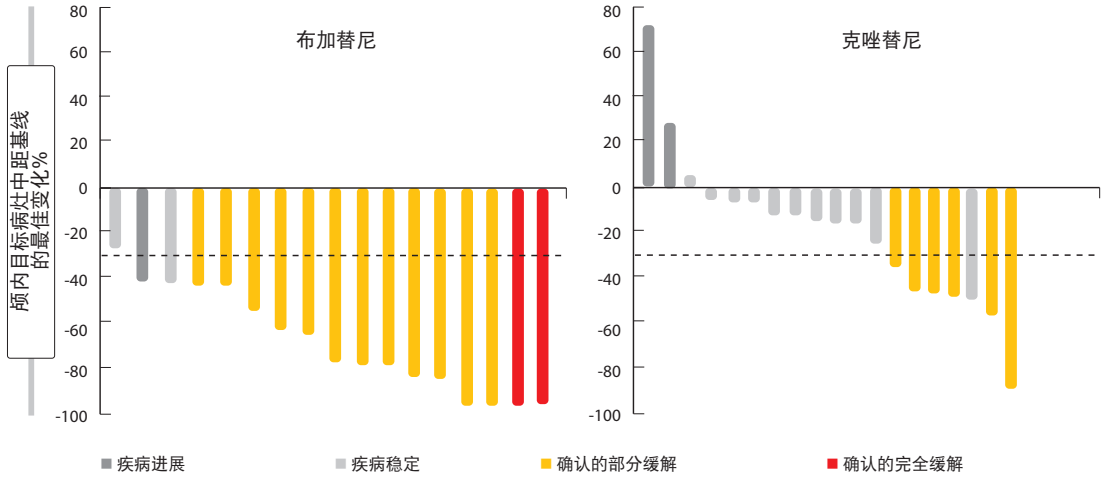
布加替尼的治疗持续时间

针对布加替尼的国际扩展使用计划（EAP）已于2016年7月开放，该计划纳入已用尽可用疗法或无法参与临床研究的*ALK*阳性的局部晚期或转移性NSCLC患者。在2016年7月至2018年11月，西欧、亚太和南美洲21个国家的604名患者加入EAP。他们在所有治疗线接受了布加替尼治疗。

在ELCC上介绍的患者结果分析旨在评价布加替尼在*ALK*重排NSCLC中的现实活性[13]。由于在EAP中没有定义临床结果终点，因此特别是在TKI中与PFS高度相关的至治疗中止时间被用作治疗耐受性和治疗功效的代表。

纳入分析的患者对≥ 1种先前ALK TKI具有耐药性或不耐受。在大多数情况下（67.2 %），布加替尼在三线或后线中给予。在ALK TKI中，在布加替尼之前最常使用色瑞替尼（ceritinib）、克唑替尼和艾乐替尼（alectinib）。尽管存在这种不同，但在所有治疗线中，至中止的中位时间均为将近一年（10.95个月）。6个月和12个月时继续使用的概率分别为67.1 %和48.6 %。当

© Springer-Verlag



图： ALTA-1L：具有可测量脑部疾病的患者中的颅内最佳目标病灶缓解

根据先前ALK TKI治疗的类型进行分析时，在艾乐替尼（n = 111；至布加替尼中止的中位时间，8.72个月）和色瑞替尼（n = 249；至中止的中位时间，10.33个月）后，观察到布加替尼的继续使用。在劳拉替尼（lorlatinib）后同样使用布加替尼，至中止的中位时间为7.5个月。随着先前ALK TKI治疗线的增加，继续使用布加替尼的概率和至布加替尼中止的中位时间均降低。

总计260名患者中止治疗。其中仅4名（0.7 %）报告因AE而中止。布加替尼治疗中止的主要原因是缺乏疗效（9.6 %）。总体而言，无论先前ALK抑制剂治疗如何，在现实条件下观察到的布加替尼治疗持续时间令人鼓舞，并且安全性特征证明是可控的。 ■

参考文献

1 Vaishnavi A et al., TRKing down an old oncogene in a new era of targeted therapy. Cancer Discov 2015; 5(1): 25-34
2 Stransky N et al., The landscape of kinase fusions in cancer. Nat Commun 2014; 5: 4846
3 Drilon A et al., Activity of larotrectinib in TRK fusion lung cancer. ELCC 2019, abstract 1110
4 Paz-Ares L et al., Entrectinib in *NTRK* fusion-positive non-small cell lung cancer (NSCLC): integrated analysis of patients enrolled in STARTRK-2, STARTRK-1 and ALK-372-001. ELCC 2019, abstract 1130
5 Patil T et al., The incidence of brain metastases in stage IV ROS1-rearranged non-small cell lung cancer and rate of central nervous system progression on crizotinib. J Thorac Oncol 2018; 13(11): 1717-1726
6 Ardini E et al., Entrectinib, a Pan-TRK, ROS1, and ALK inhibitor with activity in multiple molecularly defined cancer indications. Mol Cancer Ther 2016; 15(4): 628-639
7 Drilon A et al., Safety and antitumor activity of the multitargeted pan-TRK, ROS1, and ALK inhibitor entrectinib: combined results from two phase I trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1). Cancer Discov 2017; 7(4): 400-409
8 Barlesi F et al., Entrectinib in locally advanced or metastatic *ROS1* fusion-positive non-small cell lung cancer (NSCLC): integrated analysis of STARTRK-2, STARTRK-1 and ALKA-372-001. ELCC 2019, abstract 1090
9 Shaw AT et al., Crizotinib in advanced ROS1-rearranged non-small cell lung cancer (NSCLC): overall survival (OS) and updated safety from PROFILE 1001. ELCC 2019, abstract 1070
10 Shaw AT et al., Crizotinib in *ROS1*-rearranged non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2014; 371(21): 1963-1971
11 Califano R et al., Brigatinib vs crizotinib in the phase 3 ALTA-1L trial, ELCC 2019, abstract 1060
12 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
13 Lin HM et al., Treatment duration of brigatinib in patients enrolled in the international Expanded Access Program (EAP). ELCC 2019, abstract 1080

专访： Nir Peled，MD PhD，以色列贝尔谢巴遗产肿瘤学中心和拉里·诺顿博士研究所，索罗卡医疗中心和本·古里安大学

提高肺癌筛查的准确性

哪些用于肺癌早期检测的生物标志物可能在未来发挥作用？

毫无疑问，戒烟是初级预防的目标，但是一旦发现患者吸烟或曾经吸烟，应尽可能进行早期检测。目前经验证的用于此目的的平台之一是低剂量计算机断层扫描。然而，我们的目标是在该平台之外添加分子生物标志物以提高特异性甚至灵敏度。存在来自不同身体隔室的一系列大有前景的生物标志物。

我们最近发表了一篇综述，涵盖了所

© Springer-Verlag

有类型的生物标志物，包括微RNA、循环肿瘤DNA、血液蛋白质谱以及呼出气体生物标记物[1]。患者可以向设备中呼气，甚至通过电话交谈，而此时可以基于化学反应来检测挥发性化合物。这样产生的信号可警告患者有可能存在癌症并提示进行临床评估。

然而，目前，我们的几个平台主要基于从血液获得的标志物来工作，诸如包括蛋白质和循环DNA在内的肿瘤生物标志物的组合。最近，研究表明，将肿瘤DNA和蛋白质生物标志物组合产生非常高的灵敏度，能够支持这些工作[2]。

如何使肺癌早期检测即便在贫困国家也能实施？

低剂量CT对肺癌的早期检测不仅是有效的，而且非常有利于降低费用。当



© author's own

Nir Peled, MD PhD, 以色列贝尔谢巴遗产肿瘤学中心和拉里·诺顿博士研究所，索罗卡医疗中心和本·古里安大学

我们在早期发现肺癌时，我们可以省去与晚期疾病治疗有关的费用。大体上，我认为相较富裕国家，贫困国家应该更多地实施筛查，因为免疫疗法的花费和相关费用远高于低剂量CT扫描。

然而，在减少治疗一名肺癌患者所需的筛查数量方面仍有改进的余地。我会主要关注年龄来提高预测概率。目前，建议每年吸烟30包的患者从55岁开始筛查。如果将界限提高到60岁，特别是在贫困国家，费用可能会降低。在我看来，60岁是筛查的最高年龄截止值，因为肺癌诊断的平均年龄是67岁。因此，在贫困国家，60岁是一个很好的截止值，可以提高筛查对于有需要患者的实用性。 ■

参考文献

1 Seijo LM et al., Biomarkers in lung cancer screening: achievements, promises, and challenges. J Thorac Oncol 2019; 14(3): 343-357
2 Cohen JD et al., Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test. Science 2018; 359(6378): 926-930

广泛期小细胞肿瘤：活性信号

CheckMate 451：免疫疗法维持

大多数小细胞肺癌（SCLC）患者在广泛期（ED-SCLC）得以诊断。它们通常对一线铂类化疗反应良好；然而，反应并不持久，且预后较差[1, 2]。在二线及以后，NCCN指南建议患者参与临床试验，取决于患者的表现状态和无复发间隔持续时间的全身治疗，或姑息症状管理[1]。

目前没有可用的维持治疗来延长一线化疗获得的效果。CheckMate 451试验设计用于评估这种条件下的免疫疗法[3]。在4个周期的铂类一线化疗后经历CR、PR或SD形式持续缓解的共834名ED-SCLC患者随机分配为给予纳武单抗（nivolumab）加易普利姆玛（ipilimumab）（n = 279）、纳武单抗240 mg Q2W（n = 280）或安慰剂（n = 275）。在组合组中，纳武单抗以基于体重的方式（1 mg/kg Q3W）与易普利姆玛3 mg/kg Q3W一起给予最多4个剂量，然后给予纳武单抗 240 mg Q2W。治疗持续至进展或不可接受的毒性，但最多2年。

CheckMate 451未能显示纳武单抗加易普利姆玛与安慰剂相比的显著OS改善， OS改善被定义为主要终点（中位OS，9.2与9.6个月；HR，0.92）。12个月时的标志分析同样如此（41 %与40 %）。

短期无治疗间隔后的获益

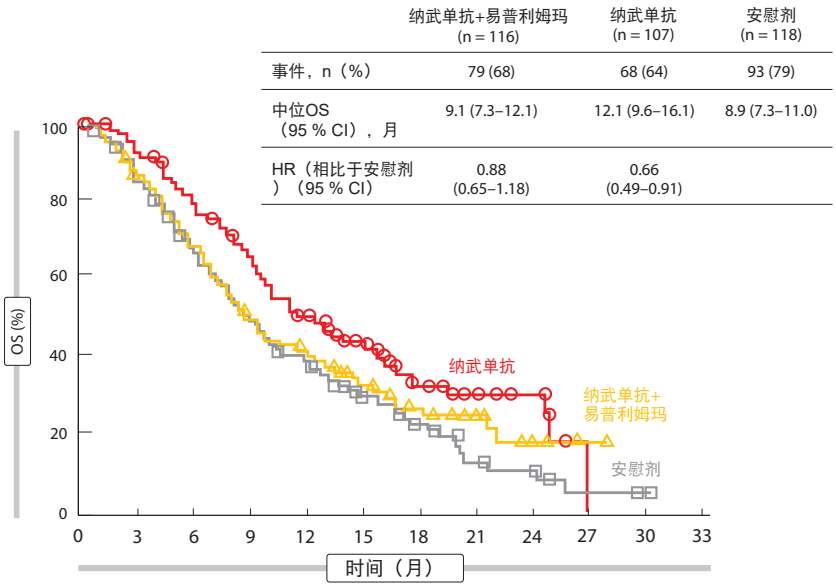
由于研究的分层测试要求，其他终点未进行统计显著性检验，而是仅针对描述性目的进行了分析。与组合相比，使用纳武单抗单药疗法与安慰剂在总人群中没有OS差异（10.4与9.6个月；HR，0.84）。然而，与安慰剂相比，在最后一剂前线化疗后5周内开始免疫疗法的患者中，亚组分析显示出显著的获益（中位OS，12.1与8.9个月；HR，0.66；**图**）。纳武单抗加易普利姆玛在该队列中未产生任何OS优势（HR，0.88）。另一方面，超过5周的间隔后接受免疫疗法的患者使用纳武单抗单药或组合均未显示生存期获益

© Springer-Verlag

（HR均为0.96）。

PFS分析显示，与安慰剂相比，纳武单抗加易普利姆玛（HR，0.72；6个月PFS率，20 %与10 %）和单独使用纳武单抗（HR，0.67；6个月PFS率，21 %与10 %）的结果均有改善。同样，实验组发生的缓解更为有利。临床获益（即CR加PR加SD）在使用组合、纳武单抗和安慰剂治疗患者中的发生率分别为45 %、47 %和35 %。中位缓解持续时间分别为10个月、11个月和8个月。免疫疗法方案的安全性特征符合针对相同剂量和时间表的先前报道。纳武单抗单药疗法证明比组合更耐受。

作者得出结论认为，PFS和缓解率数据表明免疫疗法在ED-SCLC维持治疗条件下的活性。纳武单抗可在从最后一剂一线化疗至开始治疗之间间隔较短的患者中提供改善的OS。



图： 在前线化疗后5周内开始免疫疗法的患者中，使用纳武单抗与安慰剂相比死亡率降低

Rova-T：三线条件

迄今为止，尚未批准任何药物用于ED-SCLC的三线治疗。抗体药物偶联物rovalpituzumab tesirine（Rova-T）靶向在SCLC和神经内分泌癌（NEC）中高度表达的δ样蛋白3（DLL3）[4]。单药Rova-T在I期和II期研究中进行治疗的SCLC患者中显示出令人鼓舞的抗肿瘤活性和可控的安全性特征[5, 6]。

在2019年ELCC大会上介绍的回顾性分析评估了现实条件下在至少两个周期全身治疗失败后的患者中使用Rova-T的DLL3检测结果和临床经验[7]。在其中包括61例SCLC病例和7例大细胞NEC病例的68名高等级NEC患者中进行DLL3免疫组织化学。大多数样品显示DLL3染色。49个样本（72.1 %）被分类为高度阳性，10个样本（14.7%）为阳性，9个样本（13.2 %）为阴性。16名没有其他治疗选择的患者接受两个计划周期0.3 mg/kg Rova-T中的至少一个。在该组中，2名患者为DLL3阴性，4名为DLL3阳性，10名为高度DLL3阳性。

向7名患者给予两个治疗周期，而9名患者由于疾病进展或发生AE仅接受一个周期。4名患者（25 %）经历了部分缓解，4名（25 %）具有疾病稳定，8名患者发生疾病进展（50 %）。常见的药物相关AE包括疲劳、光敏感、胸腔积液、外周性水肿和血小板减少症。AE通常是可控的。

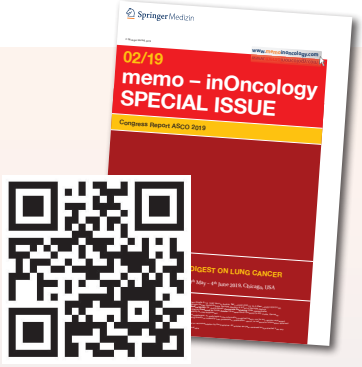
作者得出结论认为，Rova-T在选定患者中产生了临床获益，因此似乎是后线中针对ED-SCLC的一种选择。大部分SCLC患者检测为DLL3阳性，但需要进一步研究来评估DLL3该条件下作为生物标志物在的可行性。 ■

参考文献

1 National Comprehensive Cancer Network. Small Cell Lung Cancer. V 1.2019
2 Hurwitz JL et al., New advances in the second-line treatment of small cell lung cancer. Oncologist 2009; 14(10): 986-994
3 Owonikoko TK et al., Nivolumab plus ipilimumab, nivolumab, or placebo as maintenance therapy in patients with extensive disease small cell lung cancer after first-line platinum-based chemotherapy: results from the double-blind, randomized phase 3 CheckMate 451 study. ELCC 2019, abstract LBA1_PR
4 Deng SM et al., The Notch ligand delta-like 3 promotes tumor growth and inhibits Notch signaling in lung cancer cells in mice. Biochem Biophys Res Commun 2017; 483(1): 488-494
5 Carbone DP et al., Efficacy and safety of rovalpituzumab tesirine in patients with DLL3-expressing, ≥ 3rd line small cell lung cancer: results from the phase 2 TRINITY study. J Clin Oncol 2018; 36 (suppl; abstr 8507)
6 Lashari BH et al., Rovalpituzumab tesirine: a novel DLL3-targeting antibody-drug conjugate. Drugs R D. 2018; 18(4): 255-258
7 Hochmair M et al., Real-life experience with the implementation of DLL3 staining and the subsequent treatment with rovalpituzumab tesirine in heavily pretreated SLC patients. ELCC 2019, abstract 63P

Forthcoming Special Issue

This special issue will be offering a synopsis from the ASCO 2019 that will be held in Chicago, in June 2019. The report promises to make for stimulating reading, as the ASCO 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.



专访：Anne-Marie C. Dingemans，MD，PhD，荷兰马斯特里赫特，马斯特里赫特大学医学中心肺病学部

“当需要快速缓解时，化疗必不可少”



© Appie Derks

Anne-Marie C. Dingemans, MD, PhD,
荷兰马斯特里赫特，马斯特里赫特大学医学中心肺病学部

由于化疗在NSCLC管理中的相对重要性正在发生变化，化疗药物如何在新疗法的背景下帮助提高疗效？

在过去几年中，由于引入了诸如靶向药物等新药物和免疫疗法，肺癌患者的治疗得到了极大改善。然而，所有数据都显示这些治疗并不适用于所有患者。因此，我们仍然需要化疗。例如，在多线治疗后发生多重耐药时，化疗对于诱导具有驱动突变患者的全身反应可能必不可少。我们还观察到，在免疫疗法领域，这些患者中有一部分根本不出现缓解或者没有迅速缓解。对于低PD-L1表达的患者或者具有高疾病负荷，特别是高症状负荷因而需要快速缓解的患者，化疗可能非常有用。

从长远来看，化疗是否会被完全取代？

不，我不这么认为。我们需要化疗，与放疗一起使用，并且由于患者原因而需要快速缓解时，化疗必不可少。人们总是说免疫疗法的副作用较小。事实上，对于3/4级不良事件从数字角度而言是没错。然而，在化疗的情况下，3/4级毒性主要是中性粒细胞减少症，其负荷对于患者并不特别严重。此外，这些副作用是短暂的。免疫疗法的罕见副作用可能长期存在，患者会受长期问题的困扰。因此，我认为将会一直需要化疗作为组合选择，特别是与放疗一起使用，以及用于没有可用靶向药物的患者。

目前，化疗药物与其他药物类别的哪些组合看起来很有前景？

化疗与免疫疗法的组合看起来是大有前景的，但我们需要确定哪种类型的化疗对此是理想的，因为尚不清楚每种组合是否具有相同的疗效。例如，可以给予不含铂的化疗方案，由此可以减小毒性。这可能是一个有趣的研究焦点。 ■

抗血管生成组合在后线中表现优异

VARGADO：免疫疗法后的尼达尼布（nintedanib）

正在进行的前瞻性非干预性VARGADO研究在常规临床实践中评估血管激酶抑制剂尼达尼布加多西他赛在一线化疗后晚期肺腺癌患者中的作用。VARGADO在德国的约100个地点进行，包括3个队列。队列A分别在一线和二线条件下接受化疗和尼达尼布加多西他赛；对于队列B，免疫检查点抑制（ICI）构成化疗后的二线治疗，然后接受尼达尼布组合；在队列C中，在一线给予化疗加ICI治疗，并且在二线给予尼达尼布加多西他赛（**图1**）。

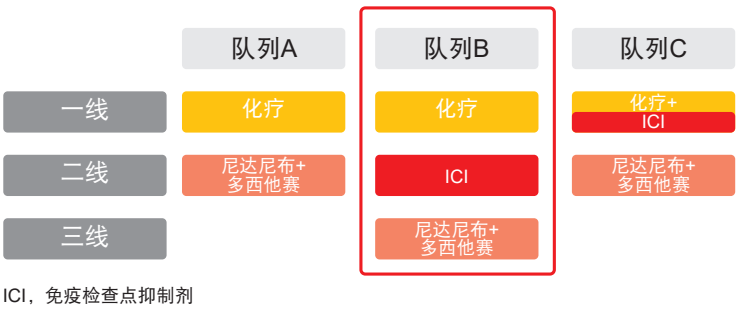


图1： 非干预性VARGADO试验的设计

在2019年ELCC大会上，Grohé等人介绍了队列B中包括的22名患者的初步分析[1]。结果支持了尼达尼布加多西他赛在ICI治疗后发生进展患者中的临床获益和可控的安全性特征。12名缓解的患者中有10名达到疾病控制

 © Springer-Verlag

（83 %），其中7名发生PR（58 %），3名发生SD（25 %）。观察到的尼达尼布加多西他赛的临床获益对于缓解和中位PFS（5.5个月）而言是一致的。此外，安全性特征与尼达尼布组合的已知特征相匹配。药物相关治疗急性AE主要包括口炎、白细胞计数减少和恶心。

对微环境的影响

人们猜测血管-免疫原性转换可能代表在VARGADO中观察到的治疗活性的潜在机制。已经表明，与ICI抗性密切联系的免疫抑制性肿瘤微环境与VEGF介导的血管生成有关[2]。异常血管系统可能助长ICI抗性。在该条件下，抗血管生成疗法可支持血管正常化并促进免疫细胞接近肿瘤，使平衡向免疫支持性肿瘤微环境倾斜[3]。以这种方式靶向微环境可重新激活甚至增强ICI疗法的效果。

作者指出，这些初步数据在迄今为止只有极少临床证据的晚期肺癌人群中提供了宝贵的临床见解。VARGADO正在进行当中，并已经扩展了患者招募。

贝伐珠单抗加EGFR TKI

抗VEGF抗体贝伐珠单抗与第一代EGFR TKI厄洛替尼的组合在一线条件下进行的II期JO25567试验[4]和III期NEJ026研究[5]中显示出大有前景的疗效。然而，EGFR TKI治疗加贝伐珠单抗在*EGFR*突变NSCLC和脑转移患者中的疗效尚未确定。因此，Jiang等人进行了多中心回顾性研究，以研究第一代EGFR TKI厄洛替尼、吉非替尼和埃克替尼（icotinib）联合贝伐珠单抗在多发性（> 3）脑转移患者中与单独使用TKI相比是否能够提高生存率[6]。总体而言，208名*EGFR*突变NSCLC和CNS疾病患者被纳入分析。其中59名接受过TKI和贝伐珠单抗治疗，149名接受过TKI单药疗法。厄洛替尼是最常用的EGFR TKI。

颅内PFS、全身PFS和OS被定义为主要终点。对于所有这些结果，与TKI单药疗法相比，组合产生显著优效的结果。贝伐珠单抗加TKI治疗的中位颅内PFS为14.0个月，单独TKI为8.2个月（HR，0.56；p < 0.001）；全身PFS的结果为14.4与9.0个月（HR，0.55；p < 0.001）。更重要的是，贝伐珠单抗的添加导致死亡风险降低近50 %，中位OS为29.6与21.7个月（HR，0.51；p < 0.001）。同样，组合组在颅内缓解（p = 0.001）和全身缓解（n = 0.019；**图2**）方面得到了更大的获益。

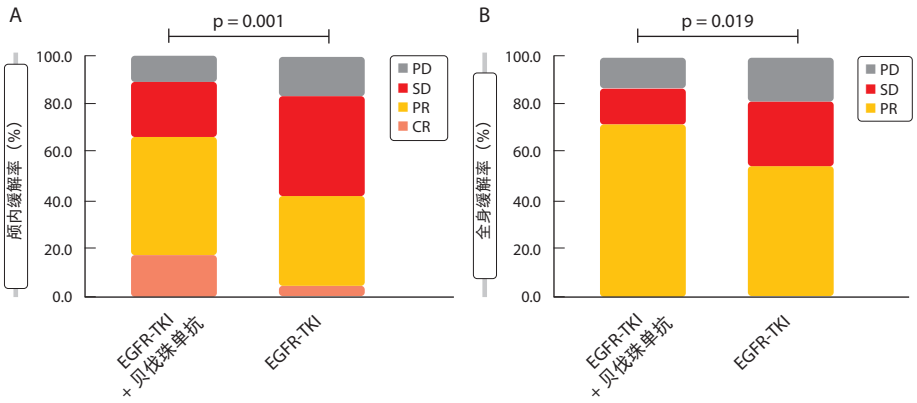


图2： 与单独EGFR TKI相比，在EGFR TKI治疗之外添加贝伐珠单抗的颅内（左）和全身（右）缓解

总体而言，这些发现表明，EGFR TKI与贝伐珠单抗的组合是*EGFR*突变NSCLC和多发性脑转移患者的选择。这甚至可以适用于一线条件，但此方面需要前瞻性数据。 ■

参考文献

1 Grohé C et al., Efficacy and safety of nintedanib plus docetaxel in lung adenocarcinoma patients following treatment with immune checkpoint inhibitors: first results of the ongoing non-interventional study VARGADO (NCT02392455). ELCC 2019, abstract 1190

2 Fukumura D et al., Enhancing cancer immunotherapy using antiangiogenics: opportunities and challenges. Nat Rev Clin Oncol 2018; 15(5): 325-340

3 van der Woude LL et al., Migrating into the tumor: a roadmap for T cells. Trends Cancer 2017; 3(11): 797-808

4 Seto T et al., Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (JO25567): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study. Lancet Oncol 2014; 15(11): 1236-1244

5 Naoki F 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)

6 Jiang T et al., EGFR TKIs plus bevacizumab demonstrated survival benefit than EGFR TKIs alone in EGFR-mutant NSCLC patients with multiple brain metastases. ELCC 2019, abstract 1890

Expert interviews at ELCC 2019 – www.memoinoncology.com





Prof. Garrido gives an overview of the management of patients with stage III NSCLC, novel treatments in stage III disease and recent insights concerning immune modulatory vaccination in patients with NSCLC.

Dr. Newsom-Davis on the treatment algorithm for *ALK*-positive NSCLC and future developments for patients with *ALK/ROS1*-positive tumors.