Springer Medizin

Springer-Verlag 2018

www.memoinoncology.com

# 01/18

# memo – inOncology

# 特刊

## ASCO 2018 年大会报告

## 关于肺癌的全球大会摘要

来自 ASCO 2018 大会的报告，
芝加哥，2018 年 6 月 1 日至 5 日

**出版说明/出版商**

**媒体所有者和出版商：** Springer-Verlag GmbH, Professional Media, Prinz-Eugen-Straße 8 - 10, 1040 Vienna, Austria, **电话：** +43(0)1/330 24 15-0, **传真：** +43(0)1/330 24 26,
**网址：** www.springernature.com, www.SpringerMedizin.at.**版权：** 2018 Springer-Verlag GmbH Austria.Springer Medizin 隶属于 Springer Nature。
**董事总经理：** Joachim Krieger，Alois Sillaber 博士，Heinrich Weinheimer 博士。**医学作家：** Judith Moser 博士。**企业出版：** Elise Haidenthaller。**排版：** Katharina Bruckner。
**出版于：** 维也纳。**制作于：** 富尔达。**印刷商：** Druckerei Rindt GmbH & Co KG, Fulda, Germany;
《memo，欧洲肿瘤内科杂志》的编辑对此补充文件不承担任何责任。

出版商不对此处提供的信息的准确性、完整性或有用性承担任何法律责任或义务，也不对表达的任何意见承担任何法律责任。
出版商、其代理人和员工对因拥有、出版、使用或依赖从此份报告所获信息而直接或间接造成的任何损失或损害不承担任何责任。本报告出于善意提供，无任何内在保证。

对任何特定商业产品或服务的引用并不意味着出版商的认可或推荐。所有文章都经过同行审阅，并且不受任何商业影响。
本期刊仅适用于美国、英国、澳大利亚和加拿大以外的医疗保健专业人士。

# 目录


**3** 前言

**3** PD-（L）1 单独和联合抑制：近期对免疫疗法的见解

**8** 免疫检查点阻滞：治疗成功的决定因素

**10** 关于跨 3 世代的 EGFR 靶向 TKI 的新数据

**15** 访谈：“定序问题仍然存在”

**16** *ALK* 阳性疾病：推动可治疗性突破界限

**18** 近期小细胞肿瘤管理的基准

**21** 通过血浆游离 DNA 的全面测序进行非侵入性癌症检测

**22** 年轻肺癌患者的不同体细胞基因组变异





J. Moser

# 编委会：


**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

本期刊的讲座委员会：
Maximilian Hochmair, MD; Bruce E. Johnson, MD; Barbara Melosky, MD.



Boehringer Ingelheim

由 Boehringer Ingelheim 以非限制性经济补助的形式提供支持



© Springer-Verlag

# 前言

**尊敬的各位同仁，**

作为医师和研究人员，我们很幸运能够参与由精准医学带来的癌症研究和治疗的重大创新。虽然精准医学似乎是在一夜之间取得成功，但它实际上是一种经过深思熟虑的战略研究途径，基于来自世界各地的潜心研究的科学家数十年来艰苦、有素的工作。在肺癌中，精准医学帮助确定致癌基因，以便用靶向疗法进行有效治疗，而免疫疗法的兴起，也在过去 10 到 15 年内对许多患者的治疗发挥关键作用。这些努力的累积效应具有变革性。今天，近半数晚期肺癌患者可以予以口服靶向药物或免疫疗法的初始治疗，而非化疗。我乐观地认为，通过检查点抑制剂疗法来治愈一部分肺癌患者实际上是可能的。对于晚期常见实体瘤，开发潜在的治疗措施一直是肿瘤学的圣杯，而现在，至少对于我们的一些患者来说，它也许已经唾手可得。

此 memo inOncology总结了 2018 年 ASCO 大会上介绍的关于肺癌治疗领域的成果，并在很大程度上关注免疫治疗方法。目前正在大规模探索联合治疗以改善患者的预后，这同样适用于小细胞肺癌。另一个重要的研究领域是通过免疫疗法实现治疗成功率的决定因素。尽管如此，靶向疗法仍然发挥重要作用，并且会议上提供的大量数据反映了这一点。本期刊中提出的有关 EGFR 和 ALK 定向治疗的文章中概述了其中一些发现。

然而，扩大精准医学的范围仍需要不断努力。值得注意的是，精准医学旨在改善患者的生活，这不仅包括生存，还包括生活质量。作为研究人员，我们经常接触反应率和生存曲线，但最终测试应是这些药物能否在延长患者寿命的同时，让患者感觉更好。在癌症研究和癌症护理的关键时



作者版权所有

刻，我们需要广泛描述患者肿瘤的特征，用最有效的药物对其进行治疗，并支持强大的研究基础设施以提高药物疗效。

*Bruce E. Johnson, MD*
*美国临床肿瘤学学会主席*
*首席临床研究官，*

*达纳法伯癌症研究所，*

*美国马萨诸塞州波士顿*
*ASCO 转化研究教授*

# PD-(L)1 单独和联合抑制：近期对免疫疗法的见解

## 一线，单药派姆单抗：KEYNOTE-042

转移性非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者与化疗相比，使用抗-PD-1 单克隆抗体派姆单抗的单药疗法显著改善了临床疗效指标 [1,2]。除了无进展生存期 (PFS) 获益外，KEYNOTE-024 显示总生存 (OS) 有所提高；此外，接受派姆单抗治疗的患者比接受化疗的患者具有更好的安全性[2]。

由于对转移性 NSCLC 的更有效和可耐受的一线治疗方案未满足部分需求，KEYNOTE-042 研究了派姆单抗在表达 PD-L1 的任何组织学的先前未治疗、局部晚期或转移性肺肿瘤患者中的作用（肿瘤比例评分[TPS] ⩾1 %），但未发现致敏 *EGFR* 或 *ALK* 改变 [3]。患者每 3 周接受派姆单抗 200mg (Q3W)，最长 35 个周期，或者接受两种铂类化疗方案中的一种，最长 6 个周期：卡铂 AUC 5 或 6 Q3W 外加紫杉醇 mg/m$^2$ Q3W 或卡铂 AUC 5 或 6 Q3W 外加培美曲塞 500 mg/m$^2$ Q3W。无协议定义交叉。

每组包含 637 名患者，其中近 40% 有鳞状组织。在近 50% 的病例中，PD-L1 TPS ⩾50 %，且大约三分之一的 TPS 为 1 % 至 19 %。20 % 至 49 % 的 PD-L1 表


© Springer-Verlag

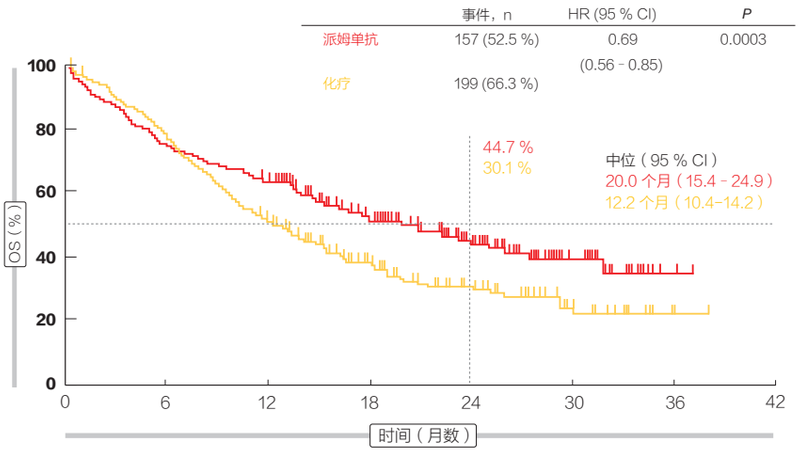



**图 1:** 在 KEYNOTE-042 的 TPS ⩾ 50 % 的同期群中，使用派姆单抗对比化疗获得的总生存

达在每组中约为 17%。PD-L1 TPS 亚组中 ⩾ 50 %，⩾ 20 %，且 ⩾ 1 % 的 OS 构成主要疗效指标。

## 与 PD-L1 表达相关的益处

KEYNOTE-042 是第一项具有 OS 主要疗效指标的研究，证明在上述人群中，派姆单抗优于铂类化疗。在所有预定义的 TPS 组中，派姆单抗显著提高了存活率。对于转移性 NSCLC 的先前试验，该分析在更高水平的 PD-L1 表达中产生更多与派姆单抗有关的益处。当 PD-L1 TPS ⩾ 50 %、⩾ 20 %, 和 ⩾ 1 时，OS 的 HR 为 0.69、0.77 和 0.81。在 TPS⩾50% 的小组中，分别使用派姆单抗和化疗 (p = 0.0003；图 1) 的中位 OS 为 20.0 个月对比 12.2 个月。在 24 个月时，分别有 44.7 % 对比 30.1 % 的患者存活率。对于 PFS，差异不符合协议指定的显著性边界。随着研究的继续，将根据其他后续行动重新评估这一结果。

派姆单抗组和化疗组之间的反应率没有显著差异（TPS⩾50%，39.5% 对比 32.0%；TPS 1% 至 49%，16.6% 对比 21.7%），尽管反应持续时间 (DOR) 在派姆单抗治疗组中更长（20.2 个月对比 8.3 个月）。对于所有 PD-L1 表达水平都是如此。

尽管治疗暴露时间较长，但免疫治疗的治疗相关不良事件（AE）发生率低于化疗。出色的安全特性表明，派姆单抗是任何 PD-L1 阳性水平的合适治疗选择。总之，这些数据证实并可能扩展派姆单抗单一疗法作为有 PD-L1 表达肿瘤的患者的标准一线治疗的作用。

## 派姆单抗在鳞状肿瘤中的作用评估

由于派姆单抗在非鳞状 NSCLC 中比单独化疗更显著地改善 OS[4]，因此在鳞状肿瘤中进行评估是合乎逻辑的下一步。KEYNOTE-407 试验测试了派姆单抗 200mg Q3W 加卡铂 AUC 6 Q3W 和紫杉醇 200 mg/m$^2$ Q3W 或 4 个周期的白蛋白结合紫杉醇 100 mg/m$^2$ Q1W，对比安慰剂联合相同的化疗方案治疗 IV 期鳞状组织 NSCLC 初治患者。完成该治疗后，持续给药派姆单抗或安慰剂长达 31 个周期。分别接受派姆单抗加化疗或安慰剂加化疗的 278 名和 281 名患者的数据被纳入第二次中期分析，这是对 PFS 和 OS 的首次分析[5]。在两组中，约 35% 的患者的 PD-L1 TPS < 1 %，而在 37% 的患者中，TPS 为 1% 至 49%。在每个治疗组中，仅 26% 的病例有较高的 PD-L1 表达 (⩾ 50 %)。

联合派姆单抗比化疗更为显著地改善 OS（15.9 个月对比 11.3 个月；HR，0.64；p = 0.0008）。无论 PD-L1 表达如何，都能够带来生存获益，并且所有 TPS 类别的 HR 均相似（约为 60 %）。接受检查点抑制剂治疗的患者在 PFS 方面的表现始终更好（ITT 群体中 6.4 个月对比 4.8 个月；HR，0.56；p < 0.0001），客观反应率（ORR；57.9% 对比 38.4%）和 DOR（7.7 个月对比 4.8 个月）。对于 PFS，受益程度与 PD-L1 表达相关，TPS ⩾ 50 % 的患者最高减少 63% 的风险。

尽管免疫相关的 AE 在试验组中更频繁地发生，但两个治疗组中 AE 的发生率和严重程度相似，这种情况也适用于治疗中断。免疫介导的 AE 的频率和严重程度与派姆单抗单一疗法的已知特征相匹配。作者得出结论，这些数据表明，派姆单抗加卡铂和紫杉醇或白蛋白结合型紫杉醇应成为转移性鳞状 NSCLC 一线治疗的新标准，与 PD-L1 表达无关。

## 阿特朱单抗治疗鳞状 NSCLC：IMpower 131

与KEYNOTE-407类似，IMpower 131 试验评估了在 4 或 6 个周期内使用 PD-L1 抑制剂阿特朱单抗加化疗对比单独化疗，对鳞状 IV 级 NSCLC 和任何 PD-L1 状态的化疗初治患者的效果。A 组接受了阿特朱单抗和卡铂加紫杉醇，而 B 组除了使用阿特朱单抗外，还使用了不同的化疗方案（卡铂加白蛋白结合型紫杉醇）。随机分配到 C 组（即对照组）的患者使用卡铂加白蛋白结合型紫杉醇进行治疗。试验组的维持治疗由阿特朱单抗组成，而 C 组则获得最佳


© Springer-Verlag

支持治疗。每组包含约 340 名患者。在 ASCO 大会上介绍的结果仅为 B 组和 C 组的对比[6]。

经研究人员评估的 ITT 群体的 PFS 支持基于阿特朱单抗的组合（6.3 个月对比 5.6 个月；HR，0.71；p = 0.0001）。在 12 个月时，试验组的 PFS 率是对照组的 2 倍（24.7% 对比 12.0%）。联合阿特朱单抗后，所有预先确定的亚组都表现更好。这包括 PD-L1 表达同期群，即使 PFS 益处在具有更高表达的同期群中得到了强化（图 2）。同样，B 组中的反应更明显，尤其在表达 PD-L1 的组中达到最高程度（ORR，60% 对比 33%）。所有 PD-L1 亚组的 DOR 均较长，并且最大差异在 PD-L1 高组产生（18.7 个月对比 5.3 个月）。该同期群中接受阿特朱单抗治疗的多数患者在评估时持续有反应。

第一次中期 OS 分析显示两组之间没有差异（B 组和 C 组分别为 14.0 个月和 13.9 个月）。当根据 PD-L1 表达状态进行分析时，对于高表达患者，基于阿特朱单抗的治疗存在 OS 优势，而低表达的患者在仅接受化疗的方案中表现更好。目前正在调查可能的原因。无 PD-L1 表达的患者在两种治疗之间没有差异。安全性分析表明，阿特朱单抗加化疗具有可控的安全性。未发现新的安全信号。将继续跟踪 OS，预计 2018 年后期进行下一次中期分析。

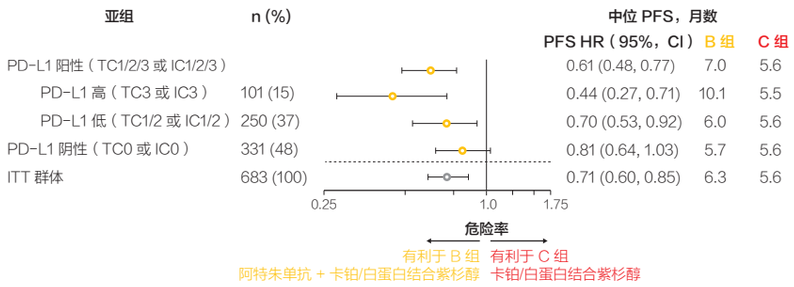



**图 2:** IMpower131：经研究人员评估的预定义 PD-L1 表达亚组的无进展生存数

## VEGF 抑制加抗 PD-L1 活性

假设免疫检查点抑制、化学疗法和抗血管生成发挥协同作用。例如，由阿特朱单抗引起的 T 细胞介导癌细胞杀伤可通过发挥免疫调节作用的 VEGF 抑制剂贝伐单抗得到增强[7]。

因此，IMpower150 研究将阿特朱单抗加卡铂和紫杉醇（A 组）与阿特朱单抗、化疗和贝伐单抗（B 组）以及化疗加贝伐单抗（对照组，C 组）组成的治疗方案进行了比较。每种治疗用药 4 或 6 个周期。维持治疗包括阿特朱单抗（A 组），阿特朱单抗加贝伐单抗（B 组）或贝伐单抗（C 组）。400 名 IV 期或任何 PD-L1 状态的复发性、转移性、非鳞状 NSCLC 的化疗初治患者参与了试验。在所有随机化患者（ITT 群体）中，87% 没有 *EGFR* 或 *ALK* 突变（ITT-WT 群体）。已经确定了各种协同主要和次要疗效指标。在 2017 年，根据 IMpower150 试验报告，B 组与 C 组的 PFS 结果呈阳性[8]，在 2018 年 3 月，另一项与 OS 相关的分析显示阳性结果[9]。

## 特定亚组的新治疗标准

在 ASCO 2018 大会上介绍的 ITT-WT 群体的更新 PFS 分析表明，B 组与 C 组的中位数结果为 8.3 个月对比 6.8 个月（HR，0.59；p <0.0001）[10]。在 12 个月时，PFS 率为 38% 对比 20%，在 18 个月时，为 27% 对比 8%。同样，除了化学疗法和贝伐单抗之外，以阿特朱单抗为特征的方案在 ITT-WT 群体中产生显著且具有临床意义的生存益处，风险降低 22%（中位 OS，19.2 对比 14.7 个月；HR，0.78；p = 0.0164）。24 个月的 OS 率为 43% 对比 34%。

对关键亚组的分析表明，所有 PD-L1 表达同期群均存在生存获益（图 3）。此外，联合贝伐单抗延长了肝转移患者和所有关于 *EGFR*/*ALK* 突变的关键亚组的 OS。对于 A 组（阿特朱单抗加化疗）和 C 组之间的 OS 比较，观察到有利于 A 组的趋势（19.4 个

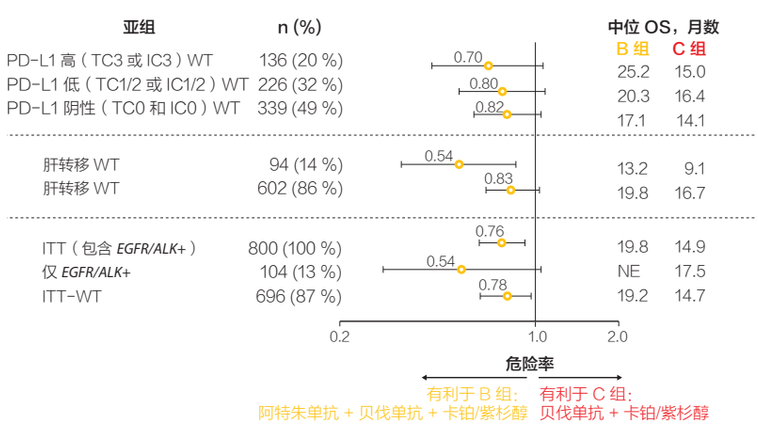



**图 3:** B 组和 C 组的 IMpower150 的关键亚组总生存数结果比较：由于联合阿特朱单抗而具有一致的优势


© Springer-Verlag

月对比 14.7 个月；HR，0.88）。在最终分析时将再次试验该结果。在存在肝转移或 *EGFR*/*ALK* 阳性的情况下，ITT-WT 群体中 A 组和 C 组之间的进一步比较未显示任何显著的生存获益。这些结果似乎是由于抗 VEGF 治疗和抗 PD-L1 治疗之间的相互作用。

对于 ORR，B 组的表现优于其它两组，在显示高 PD-L1 表达的患者同期群中出现最高 69% 的反应率。据作者称，IMpower150 试验产生的数据表明，阿特朱单抗联合贝伐单抗和化疗的组合，提供了一种新的治疗标准，特别是对于该试验研究的关键群体。

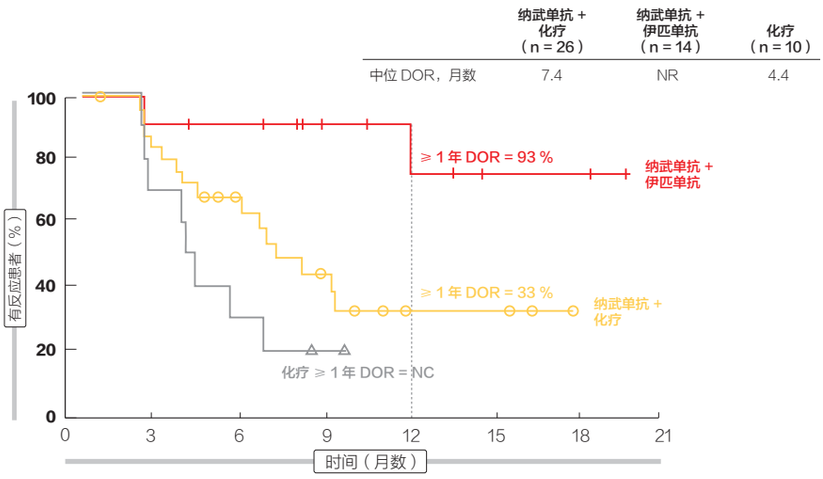



**图 4:** 对 PD-L1 表达 <1% 且 TMB 高的患者使用纳武单抗加伊匹单抗，纳武单抗加化疗和仅使用化疗的反应持续时间

## CheckMate 227: PD-L1 阴性患者的纳武单抗

大型、随机、III 期、多部分 CheckMate 227 试验将一线纳武单抗治疗与晚期 NSCLC 化疗相比较。协同主要疗效指标已达到，并且纳武单抗加伊匹单抗延长了患者的 PFS，表现在 ⩾ 10 个每兆碱基突变 (mut/Mb) 的高肿瘤突变负荷 (TMB)[11]。在 PD-L1 表达 <1% 的患者中，最近两项研究表明，与单独化疗相比，化疗联合抗-PD-(L)1 疗法可改善预后，PFS 的 HR 为 0.75 和 0.77 [4,12]。

因此，对 2018 年 ASCO 大会介绍的 CheckMate 227 试验的分析侧重于比较 PD-L1 阴性同期群（PD-L1 表达 <1 %）中的纳武单抗 360mg Q3W 加上基于组织学的化疗 (n = 177) 和单独基于组织学的化疗（n=186）[13]。包括鳞状和非鳞状肿瘤患者。

## TMB 作为预测因子

实际上，在总群体中观察到的 PFS 获益与上述研究一致（纳武单抗加化疗对比化疗的中位 PFS，5.6 个月对比 4.7 个月；HR，0.74）。在 1 年时，PFS 率分别为 26% 和 14%。另外，联合 PD-1 抑制剂可改善 ORR（36.7% 对比 23.1%），尽管反应似乎不会更持久（28% 对比疗效超过 1 年的患者的 24%）。亚组分析表明，该组合对于非鳞状组织和 TMB 较高 (⩾ 10 mut/Mb) 的患者特别有益。

对于 TMB 较高的患者，1 年 PFS 率为 27%，对比纳武单抗加化疗和化疗分别为 8%（HR，0.56）。然而，当在探索性分析中并列时，在 CheckMate 227 中使用纳武单抗加伊匹单抗的双检查点抑制剂方案获得的 PFS 优于这些结果（1 年 PFS 率，45%；HR，0.48 对比化疗）。重要的是，经证明，接受两种免疫检查点抑制剂的患者的反应非常持久，因为在分析时尚未达到中位数 DOR。纳武单抗加伊匹单抗和纳武单抗加化疗超过 1 年的 DOR 率分别为 93% 和 33% (图 4)。另一方面，在具有低 TMB 的患者中，添加任何免疫疗法（即单独使用纳武单抗或纳武单抗加伊匹单抗）与 PFS 益处无关。

在其结论中，作者指出 TMB 测试可能与 PD-L1 阴性组中的患者选择具有临床相关性，因为由纳武单抗产生的 PFS 益处在高 TMB 的环境中得到增强。同时，低 TMB 患者似乎并未从纳武单抗与化疗或伊匹单抗的联合使用中获益。

## 早期和持续的 PRO 改善

Reck 等人介绍了在 CheckMate 227 中用纳武单抗加伊匹单抗治疗 TMB⩾10mut/Mb 患者的初步患者报告结果（PRO）[14]。使用肺癌特异性和通用仪器评估 PRO 作为探索性疗效指标，包括平均症状负荷指数（ASBI）、肺癌症状量表 (LCSS)、最小重要差异 (MID) 和视觉模拟量表 (VAS)。此外，还进一步特征化了检查点抑制剂组合的安全性，以便为临床实践提供信息。

分析显示，接受纳武单抗和伊匹单抗治疗的患者在症状和整体健康状况方面经历了快速、持久和有临床意义的改善。根据 LCSS ASBI，与接受化疗的患者相比，这些患者在接受治疗时，出现疾病相关症状恶化所经过的时间更长（未达到对比 6.3 个月，HR，0.43）。使用检查点抑制剂组合时，第 12 周治疗期间或治疗后有临床意义的疾病相关症状恶化的患者比例低于化疗患者（根据 LCSS ASBI，22.3% 对比 35.0%）。在最初的 12 周内，接受纳武单抗加伊匹单抗治疗后，症状得到改


© Springer-Verlag

善，并且在接受治疗的大部分时间内，与基线相比的症状负荷减少超过了 MID。另一方面，接受化疗的患者，其症状平均与基线相似。根据 EQ-5D VAS，患者的整体健康状况在前 12 周内通过免疫治疗方案得到改善，并且在治疗期间保持不变。相比之下，接受化疗的患者的健康状况在最初的 12 周内没有任何改善，仅在完成 4 个化疗周期后才得到改善。

在三项研究中使用纳武单抗加低剂量伊匹单抗观察到的毒性(CheckMate 227，CheckMate 012，CheckMate 568；n = 941）是一致且可控的。与治疗相关的 AE 导致低停药率。在治疗相关的选择性 AE 中，大多数事件得到解决，解决的中位时间 < 10 周。NICOLAS：检查点抑制加 chemo-RT的安全性联合化学放疗（chemo-RT）和同期 PD-1 抑制的可行性具有很高的科学意义。由于从未在临床试验中对同期免疫检查点抑制和根治性胸部放疗 (RT) 进行评估，单组、II 期 NICOLAS 研究是对不可切除、局部晚期 IIIA/B NSCLC 患者接受一线化学疗法加纳武单抗的安全性的首次评估。

给予三个周期的化学疗法（即，顺铂加长春瑞滨，顺铂加依托泊苷或顺铂加培美曲塞），以及物理剂量 ⩾ 60 Gy 的 RT。前四剂纳武单抗由 360 mg Q3W 组成。此后，纳武单抗治疗开始，剂量为 480 mg Q4W，持续时间长达 1 年。在 RT 后 6 个月内的任何时间观察到的无肺炎率（⩾ 3 级）被定义为主要疗效指标。

2017 年 9 月进行的临时安全性分析包括 21 例完成 RT 后达到 3 个月随访期的患者，未发生 ⩾ 3 级的肺炎[15]。对安全同期群进行随访直至 2018 年 2 月（n = 62），未观察到意外的 AE 或安全风险提高。最常见的 AE 包括疲劳、贫血和恶心。将在 2019 年对 74 名患者的扩大同期群进行 1 年的 PFS 评估。

## 正在进行的研究

治疗鳞状组织的肺部肿瘤的一种有希望的方法是将派姆单抗与 ErbB 族抑制剂阿法替尼联合使用，因为 *EGFR* 过表达在鳞状肿瘤中比在腺癌中更常见。临床前证据表明，PDR-L1 的免疫微环境和肿瘤表达可能受到 *EGFR* 突变 NSCLC 中的 EGFR 信号的调节[16,17]。已开始的二期、开放性、非随机、单组 LUX-Lung IO/KEYNOTE 497 研究，旨在评估阿法替尼联合派姆单抗治疗其病情在以铂类药物为基础的一线治疗期间或之后出现变化的局部晚期或转移性鳞状 NSCLC 患者的效果[18]。ORR是主要疗效指标。

在越来越多的证据表明肿瘤微环境可能干扰有效免疫识别的背景下（即使使用检查点抑制剂[19]），正在进行的 I/II 期试验评估三联激酶抑制剂尼达尼布联合纳武单抗和伊匹单抗治疗晚期 NSCLC 患者的效果[20]。这项研究的基本原理是，由尼达尼布抑制的癌相关成纤维细胞代表了肿瘤微环境的重要组成部分，并知晓可通过改变免疫细胞浸润来促进病毒转移[21]。除了确定 I 期部分的最大耐受剂量和所需的 II 期剂量外，该研究旨在确认同期使用纳武单抗、伊匹单抗和尼达尼布对初治和预治疗患者的 ORR 是否有效。 ■

## 参考


**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: 1540-1550
**2 Reck M et al.,** Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2016; 375: 1823-1833
**3 Lopes G et al.,** Pembrolizumab vs platinum-based chemotherapy as first-line therapy for advanced/metastatic NSCLC with a PD-L1 TPS ≥ 1 %: open-label, phase 3 KEYNOTE-042 study. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr LBA4)
**4 Gandhi L et al.,** Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2018; 378: 2078-2092
**5 Paz-Ares L et al.,** KEYNOTE-407: phase 3 study of carboplatin-paclitaxel/nab-paclitaxel with or without pembrolizumab for metastatic squamous NSCLC. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 105)
**6 Jotte RM et al.,** Primary PFS and safety analysis of a randomised phase III study of atezolizumab + carboplatin + paclitaxel or nab-paclitaxel vs carboplatin + nab-paclitaxel as 1L therapy in advanced squamous NSCLC. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr LBA9000)
**7 Hegde PS et al.,** Predictive markers of anti-VEGF and emerging role of angiogenesis inhibitors as immunotherapeutics. Semin Cancer Biol 2017 Dec 8. pii: S1044-579X(17)30204-3
**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 Socinski MA et al.,** Overall survival (OS) analysis of IMpower150, a randomised Ph 3 study of atezolizumab (atezo) + chemotherapy (chemo) ± bevacizumab (bev) vs chemo + bev in 1L nonsquamous (NSQ) NSCL. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 9002)
**11 Hellmann MD et al.,** Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden. N Engl J Med 2018; 378: 2093-2104
**12 Kowanetz M et al.,** IMpower150: Efficacy of atezolizumab (atezo) plus bevacizumab (bev) and chemotherapy (chemo) in 1L metastatic nonsquamous NSCLC (mNSCLC) across key subgroups. AACR 2018, abstract CT076
**13 Borghaei H et al.,** Nivolumab + ipilimumab, nivolumab + chemotherapy, and chemotherapy in chemo-naïve patients with advanced non-small cell lung cancer and < 1 % tumor PD-L1 expression: results from CheckMate 227, J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 9001)
**14 Reck M et al.,** Nivolumab + ipilimumab vs platinum-doublet chemotherapy as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer: safety analysis and patient-reported outcomes from CheckMate 227. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 9020)
**15 Peters S et al.,** NICOLAS: safety evaluation of nivolumab added concurrently to radiotherapy in a standard first line chemo-RT regimen in unresectable locally advanced NSCLC – the ETOP NICOLAS phase II trial. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 8510)
**16 Chen N et al.,** Upregulation of PD-L1 by EGFR Activation Mediates the Immune Escape in EGFR-Driven NSCLC: Implication for Optional Immune Targeted Therapy for NSCLC Patients with EGFR Mutation. J Thorac Oncol 2015; 10: 910-923
**17 Akbay EA et al.,** Activation of the PD-1 pathway contributes to immune escape in EGFR-driven lung tumours. Cancer Discov 2013; 3: 1355-1363
**18 Levy B et al.,** Afatinib in combination with pembrolizumab in patients with stage IIIB/IV squamous cell carcinoma of the lung. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr TPS9117)
**19 Li H et al.,** Tumor microenvironment: the role of the tumor stroma in cancer. J Cell Biochem 2007; 101: 805-815
**20 Puri S et al.,** Phase I/II study of nivolumab and ipilimumab combined with nintedanib in advanced NSCLC. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr TPS9112)
**21 Harper J et al.,** Regulation of the anti-tumor immune response by cancer-associated fibroblasts. Semin Cancer Biol 2014; 25: 69-77



© Springer-Verlag

# 免疫检查点阻滞：治疗成功的决定因素

PD-L1表达之外的各种临床因素，已作为对免疫检查点抑制产生反应的预测因子经过探索。具体而言，分析将缺少烟草暴露与 NSCLC 中 PD-1 通路阻滞的反应性降低相关联[1,2]。出现这种情况的一种可能解释是，从不吸烟或很少吸烟的肺癌患者通常显示低 TMB [3]。随着吸烟暴露的增加，每兆碱基的突变数量也会增加。TMB 已被确定为免疫检查点抑制剂反应的独立预测生物标志物，高 TMB 表示更有利的反应 [4,5]。

在回顾性评论中，Gainor 等人探讨了 PD-(L)1 抑制对晚期 NSCLC 和高 PD-L1 表达（TPS ⩾ 50 %）的从不吸烟或轻度吸烟者的治疗作用 [6]。由于在随机研究中，从不吸烟/轻度吸烟者的登记有限，以及在 PD-(L)1 抑制剂的一线临床试验中通常排除特定分子亚群（例如，*EGFR* 或 *ALK* 突变），因此迄今尚未明确定义。总共评估了来自 4 个机构的 283 名接受检查点抑制剂治疗的患者；其中 69 人为从不吸烟或轻度吸烟者，33 人为从不吸烟者（一生吸烟少于 100 支），36 人为轻度吸烟者（年吸烟量 ⩽10 包；中位年吸烟量，1.13）。大多数患者在一线接受 PD-(L)1 抑制剂治疗。

## 吸烟习惯会影响 DOR

从不吸烟/轻度吸烟者中最常见的致癌驱动突变包括 *KRAS* 和 *EGFR* 突变以及 *MET* 外显子 14 跳跃。PD-L1 表达在从不吸烟/轻度吸烟者和重度吸烟者之间没有差异。根据吸烟状况评估 TMB；正如预期的那样，重度吸烟者 (8.2 mut/Mb) 的 TMB 高于从不吸烟/轻度吸烟者 (4.1 mut/Mb；

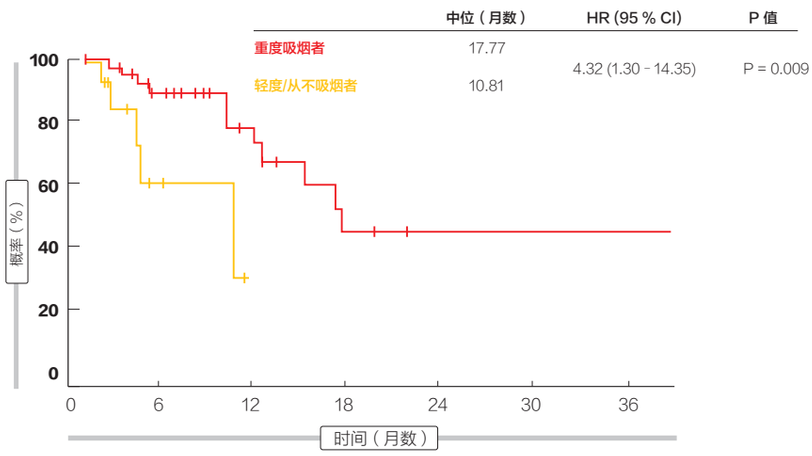



**图 1:** 重度吸烟者*对比*轻度/从不吸烟者的反应持续时间显著延长

p = 0.002), 对于从不吸烟者和轻度吸烟者，TMB 中位数相同。

就抗-PD-(L)1 的抗肿瘤活性而言，从不吸烟/轻度吸烟者和重度吸烟者之间没有统计学上显著的 ORR 差异（31.9% 对比 39.6%；p = 0.386）。在基线状态下，有 24 名从不吸烟者患有可评估的疾病，ORR 在数值上低于 25%，无统计学显著性。多个致癌驱动突变发生反应，尽管 8 例 *EGFR* 突变 NSCLC 患者中只有 1 例有反应（12.5%），而 11 例 *KRAS* 突变疾病患者中有 4 例有反应（36.3%）。然而，应谨慎地看待这些结果，因为此类别的患者人数很少。TMB 不会影响从不吸烟/轻度吸烟者对检查点抑制剂的反应。PFS 分析显示有利于重度吸烟者的轻微趋势（从不吸烟/轻度吸烟者为 4.8 个月对比 3.29 个月；HR，1.32；p = 0.105）。

然而，一个引人注目的结果是，与从不吸烟/轻度吸烟者相比，尽管 ORR 相似，观察到重度吸烟者的 DOR 显著改善（17.77 个月对比 10.81 个月；HR 4.32；p = 0.009；图 1）。作者总结说，确定初始反应*对比*反应持久性的免疫生物学特征可能不同。鉴于使用 PD-(L)1 单一疗法的 DOR 较短，应在具有高 PD-L1 表达的从不吸烟/轻度吸烟者中考虑化学疗法加 PD-1 组合。

## 基线类固醇的用途是什么？

皮质类固醇通常用于癌症治疗，因为它们可以减轻并迅速缓解许多癌症相关症状，并且它们是免疫相关 AE 的主要治疗方法。在这种情况下，类固醇似乎不会减少免疫检查点阻滞的活性。然而，PD-(L)1 抑制剂在接受基线类固醇治疗的患者中的疗效曾经是未知的，因为这些患者通常不符合研究免疫疗法的临床试验的资格。

Arbour 等人对来自凯特琳癌症中心（MSKCC）和古斯塔夫鲁西癌症中心（GRCC）的 455 名和 185 名患者的数据进行了回顾性分析，目的是评估 PD-(L)1 抑制对接受基线类固醇治疗的患者（治疗第 1 天使用 ⩾ 10mg 泼尼松或同等剂量药物）的效果[7]。在这两个


© Springer-Verlag

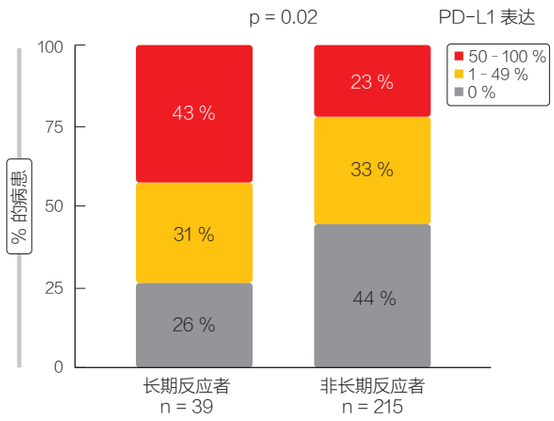



**图 2:** LTR 患者中高 PD-L1 表达的比例更高

机构中，共有 90 名患者在开始 PD-(L)1 抑制治疗时接受了类固醇治疗。

## 两个独立同期群中的活性减少

数据清楚地证明了基线类固醇治疗对 PD-(L)1 阻滞的不利影响，例如较低的 ORR。在 MSKCC 同期群中，类固醇组和无类固醇组中发生的完全和部分缓解分别为 6% 对比 19 % (p = 0.02)。对于 GRCC 同期群，分析显示出 8 % 对比 18 % (p = 0.2) 的类似结果。在两个同期群中观察到接受基线类固醇的患者的 PFS 结果较差（MSKCC: HR, 1.7；p < 0.0001；GRCC: HR, 1.5；p < 0.0001）。同样，在两个机构的类固醇组中，OS 在开始 PD-(L)1 阻滞治疗后显著降低（MSKCC：HR, 2.1；p < 0.0001；GRCC: HR, 2.0；p < 0.001）。使用来自两个同期群的汇总数据的亚组分析显示，在几乎每个亚组中，接受基线类固醇的患者的 PFS 和 OS 结果更差。当然，对有脑转移或状态不佳的患者，类固醇通常用于姑息治疗。然而，根据多变量分析，在调整消极的预后变量后，基线类固醇使用的有害 PFS 和 OS 效应仍然存在。

研究人员指出，观察到的效应是否具有预测性和/或预后性尚不确定。基于这些结果，他们建议在计划接受 PD-(L)1 抑制治疗的患者中谨慎使用类固醇。这包括考虑用于治疗癌症症状的非类固醇替代品，但不应拒绝为患者提供医学上必需的类固醇（例如，用于治疗脑转移瘤）。由于该分析仅包括接受单药 PD-(L)1 抑制治疗的患者，因此对接受化疗和与检查点抑制剂组合治疗的患者的影响尚不明确。

## 预测长期反应的特征

在选定病例中，使用抗-PD-(L)1 疗法获得的缓解可能持续数年，但预测长期反应 (LTR) 的特征尚未得到描述。因此，Rizvi 等人分析了从 2011 年至 2016 年在 MSKCC 接受抗-PD-(L)1 治疗的 766 例晚期 NSCLC 患者[8]。LTR 被定义为持续超过 18 个月的 PFS。对于 62 名患者（总同期群的 8%），情况确实如此。其中，47 例（76%）达到完全或部分缓解，15 例（24%）达到疾病稳定。在分析时，68% 仍然没有进展。

作者确定了 LTR 的一些典型特征。长期反应者的 TMB 明显高于无 LTR 的患者（12.24 对比 6.34 mut/Mb；p <0.001），并且 PD-L1 高表达患者的比例更高 (p = 0.02；图 2)。此外，吸烟者绝大多数是 LTR 患者，而从不吸烟者是例外；对于没有 LTR 的患者，这种分布更加平衡。在这方面，该分析得出了两组之间的显著差异 (p = 0.03)。*EGFR* 突变状态显示与 LTR 呈负相关：长期反应者均未携带 *EGFR* 突变，而 12% 无 LTR 的患者亦是如此 (p = 0.002)。

长期和短期反应者的直接对比表明，两组之间的 TMB（但并非 PD-L1）表达存在显著差异。此外，结果表明缓解深度与 LTR 相关，但与肿瘤负荷无关。长期和短期反应者的基线肿瘤负荷相似。

作者得出结论，预测持久反应的特征可能确实与生物标记物通常关注的预测初始反应的特征不同。 ■

## 参考

**1 Borghaei H et al.,** Nivolumab versus docetaxel in advanced non-squamous non-small cell lung cancer. N Engl J Med 2015; 373(17): 1627-1639
**2 Gainor JF et al.,** EGFR mutations and ALK rearrangements are associated with low response rates to PD-1 pathway blockade in non-small cell lung cancer: a retrospective analysis. Clin Cancer Res 2016; 22(18): 4585-4593
**3 Gibbons DL et al.,** Smoking, p53 mutation, and lung cancer. Mol Cancer Res 2014; 12(1): 3-13
**4 Rizvi H et al.,** Molecular determinants of response to anti-programmed cell death (PD)-1 and anti-programmed death-ligand 1 (PD-L1) blockade in patients with non-small-cell lung cancer profiled with targeted next-generation sequencing. J Clin Oncol 2018; 36(7): 633-641
**5 Hellmann M et al.,** Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden. N Engl J Med 2018; 378(22): 2093-2104
**6 Gainor JF et al.,** Response and durability of checkpoint blockade in never- or light-smokers with NSCLC and high PD-L1 expression. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 9011)
**7 Arbour KC et al.,** Deleterious effect of baseline steroids on efficacy of PD-(L)1 blockade in patients with non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 9003)
**8 Rizvi H et al.,** Clinical and molecular features predicting long-term response (LTR) to anti-PD-(L)1 based therapy in patients with NSCLC. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 9022)


© Springer-Verlag

# 关于跨 3 个世代的 EGFR 靶向 TKI 的新数据

## 厄洛替尼加贝伐单抗

EGFR TKI 治疗已成为晚期、*EGFR* 突变阳性 NSCLC 患者的标准一线治疗策略。药物包括第一代药物吉非替尼和厄洛替尼，第二代药物阿法替尼和达克替尼，以及第三代 TKI 奥希替尼。EGFR TKI 与其他药物的组合可以优化预后，例如抗血管生成药物额外用药，如贝伐单抗和雷莫芦单抗。

NEJ026 试验是研究一线厄洛替尼联合抗 VEGF 抗体贝伐单抗的一项 III 期研究[1]。在 II 期试验中，随机化 JO25567 试验已表明厄洛替尼加贝伐单抗与厄洛替尼单药治疗相比具有显著的 PFS 获益[2]。为证实这些结果，开展了 NEJ026 研究。非鳞状、IIIB/IV 期或术后复发的具有敏感 *EGFR* 突变的 NSCLC 日本患者接受贝伐单抗 15mg/kg Q3W 加每日一次厄洛替尼 150mg (QD; n = 112) 或单独接受厄洛替尼（n = 112）治疗。病情进展后，试验组患者接受铂类药物和培美曲塞治疗，然后接受培美曲塞维持治疗，对照组接受铂类药物加培美曲塞和贝伐单抗治疗，然后接受培美曲塞和贝伐单抗维持治疗。允许无症状的中枢神经系统（CNS）转移，并且每组中存在 32.1% 的转移。

独立审查的 PFS 是主要疗效指标。根据预先计划的 PFS 中期分析，联合贝伐单抗导致 PFS 显著延长（16.9 个月对比 13.3 个月；HR，0.605；p = 0.01573）[1]。该联合使有外显子 19 缺失和外显子 21 L858R 突变的患者获益。独立审查的 ORR 在治疗组中没有显著差异（72.3% 对比 66.1%）。贝伐单抗组更常发生高血压、蛋白尿和出血，但可控。正如研究人员指出的那样，厄洛替尼加贝伐单抗代表了 *EGFR* 突变 NSCLC 的新标准一线治疗。生物标志物分析和 OS 随访正在进行中。

## 吉非替尼和化疗的联合使用

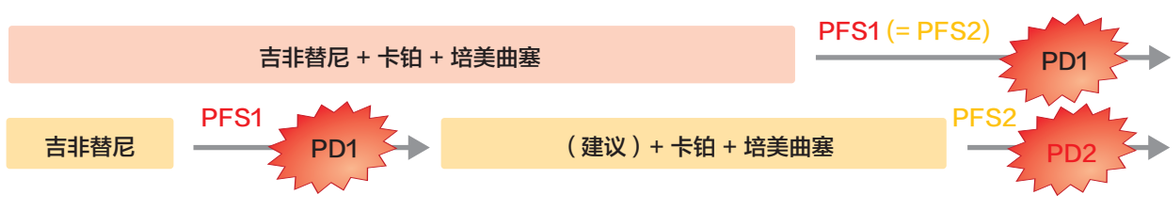
在 NEJ002 试验中，与标准化疗相比，吉非替尼治疗有 PFS 获益（10.8 个月对比 5.4 个月；HR，0.30；p <0.001）[3]，但 OS 没有显著差异。此外，吉非替尼组中只有 70% 的患者接受铂类药物-双联化疗，这是接受 TKI 治疗后的标准治疗方案。因此，预计 EGFR TKI 治疗和化疗的全面使用将有助于改善 OS。

事实上，II 期 NEJ005 研究表明，与顺序方案相比，同时使用吉非替尼和化疗取得了较好的疗效[4]。III 期 NEJ009 试验评估了 4 至 6 个周期的吉非替尼 QD 加卡铂和培美曲塞临床联合用药[5]。诱导期后的维持治疗为每日吉非替尼加培美曲塞 Q3W 直至发生疾病进展。另一方面，对照组患者接受吉非替尼 QD 直至病情恶化；进展后，建议采用以铂类药物为基础的二线方案。

评估了多个主要疗效指标，包括 PFS、PFS2（即对照组中第二次疾病进展[PD2]和试验组中的第一次进展[PD1]时的 PFS 比较；图）和 OS。在日本，有 345 名非鳞状、初治 IIIB/IV 期或复发性 NSCLC 患者在 47 所机构进行登记。

## 第一次恶化的时间很重要

正如预期的那样，对于 PFS1（20.9 个月对比 11.2个月；HR，0.494；p <0.001）和 ORR（84.0% 对比 67.4%），联合治疗优势明显。这些影响很可能是由于试验组中相对较长的吉非替尼治疗暴露（730 天对比 462 天）。在 PD1 时，患者的临床状态（即，ECOG PS、转移器官的数量、脑转移）在试验组中是相当的。但是，PD2 的情况并非如此；在这里，按顺序接受治疗的患者情况要差得多。PFS2 分析得出两种方案之间没有差异的结论（20.9 个月对比 20.7 个月；HR，0.966；p = 0.774）。




PD1，第一次病情恶化；PD2，第二次病情恶化

**图：PFS 结果如 NEJ009 研究中的定义**


© Springer-Verlag

表格 1

**第二代和第一代 EGFR TKI 的一线试验比较**

| | LUX-Lung 7 | ARCHER 1050 | FLAURA |
|---|---|---|---|
| **中位 OS** | 27.9 个月对比 24.5 个月 | 34.1 个月对比 26.8 个月 | 未成熟 |
| **期** | IIb (n = 319) | III (n = 452) | III (n = 556) |
| **组** | 阿法替尼对比吉非替尼 | 达克替尼对比吉非替尼 | 奥西替尼对比吉非替尼/厄洛替尼 |
| **RR** | 70 % 对比 56 % | 75 % 对比 71.2 % | 80 % 对比 76 % |
| **PFS（所有人）** | 11 个月对比 10.9 个月（BIRC）<br>HR, 0.73 (0.57–0.95)<br>p = 0.017 | 14.7 个月对比 9.2 个月（BIRC；无脑转移患者）<br>HR, 0.59 (0.47–0.74)<br>p < 0.0001 | 17.7 个月对比 9.7 个月（BIRC）<br>HR, 0.45 (0.36–0.57)<br>p < 0.001 |
| **PFS（无脑转移患者）** | | 16.6 个月对比 11.0 个月（INV）<br>HR, 0.62 (0.50–0.78)<br>p < 0.0001 | 19.1 个月对比 10.9 个月（INV）<br>HR, 0.46 (0.36–0.59)<br>p < 0.001 |

BIRC，盲法独立审查委员会；INV，调查员

OS 分析表明组合方案的显著优势（52.2 个月对比 38.8 个月；HR，0.695；p = 0.013）。PD1 的存活率没有差异（19.3个月对比23.0个月；HR，1.037；p = 0.812），尽管单独使用吉非替尼的大多数患者在第一次进展后接受了铂类药物治疗。这表明本研究中的 OS 与 PFS1 密切相关，而非与 PFS2 密切相关。作者得出结论，延长至第一次恶化的时间对于有 *EGFR* 突变 NSCLC 的患者至关重要，并且 PFS 是 OS 的良好替代标志。

血液学 AE 在联用组中更常见。然而，在两个治疗组中，只有少数患者由于毒性而停止治疗。总体而言，在初治的晚期 *EGFR* 突变 NSCLC 中加入卡铂和培美曲塞显著改善了 PFS 和 OS，并具有可接受的毒性。因此，在这种情况下，联合治疗方案可能是有效的一线选项。

## ARCHER 1050 的 OS 结果

在 III 期、随机、开放性 ARCHER 1050 研究中研究了第二代不可逆 EGFR TKI 达克替尼。Wu 等人报告使用达克替尼显著改善 PFS，*对比*使用吉非替尼作为 *EGFR* 突变、晚期 NSCLC 患者的一线治疗方案取得的结果（14.7 个月对比 9.2 个月；HR，0.59；p <0.0001）[6]。共有 452 名患者接受达克替尼 45 mg QD 或吉非替尼 250 mg QD。该试验不允许预先存在的 CNS 转移，因为在研究纳入时，达克替尼在脑损伤患者中的功效是未知的。两组中的群体中有 70% 至 80% 是亚洲人。大约 60% 的人年龄小于 65 岁。

在 ASCO 2018 大会上介绍的 ARCHER 1050 的预先设定最终 OS 分析表明，这是第一项比较两个一线 EGFR TKI 以证明 OS 改善的随机 III 期试验[7]。达克替尼和吉非替尼的中位 OS 结果分别为 34.1 个月对比 26.8 个月（HR，0.76；p = 0.0438）。在 30 个月时，存活患者比例为 56.2% 对比46.3%。亚组分析得出在外显子 19 缺失（HR，0.88；p = 0.4862）或外显子 21 L858R 突变（HR，0.707；p = 0.0805）的患者接受的两种治疗之间没有 OS 差异，尽管该研究无法记录这些亚组的生存差异。同样，亚洲患者的 OS 分析未表明存在显著的治疗获益（HR，0.812；p = 0.1879）。接受达克替尼治疗并继续接受第三代 EGFR TKI 治疗的患者的中位 OS（占群体的 9.7%）为 36.7 个月。作为后续治疗的其他 EGFR TKI 的 OS为 34.7 个月。

达克替尼的 EGFR 抑制活性增强导了致典型的 AE；≥3 级的痤疮性皮炎，发生率为 13.7%；≥3 级的腹泻。发生率为 8.8%；≥3 级的甲沟炎，发生率为 7.5%。另一方面，吉非替尼仅为 ≥3 级的肝酶升高略有提高。因 AE 经常在试验组中进行必要的剂量调整（使用吉非替尼时为 66.5% 对比 8.0%）。作者得出结论，达克替尼应作为 *EGFR* 突变晚期 NSCLC 患者的一线治疗新选择。

## 正确解读 ARCHER 1050 数据

正如新加坡国立癌症中心的 Daniel Tan 博士在讨论 ARCHER 1050 和 NEJ009 数据时指出的那样，尽管问题仍然存在，这是两项 III 期试验，最终证明了相比标准 EGFR TKI 的 OS 益处[8]。所有之前的 EGFR TKI 被批准用于一线治疗有 PFS 获益，但在 OS 中未发现显著差异，这可能是由于交叉引起的。比较 ARCHER 1050 与调查第二代和第三代 EGFR TKI 的其他关键一线试验时，Tan 博士指出，LUX-Lung 7 研究（对照吉非替尼测试阿法替


© Springer-Verlag

表 2

**在 ASCENT 试验中接受新辅助阿法替尼的外科患者的病理反应**

| 外科患者 | 术前 TNM 阶段 | 术后 TNM 阶段 | % 细胞结构或类似评论 |
|---|---|---|---|
| **1** | T2N2 | ypT1N0 | < 5 % |
| **2** | T1N2 | ypT1N0 | 肿瘤细胞的病灶 |
| **3** | T3N2 | ypT1N0 | < 1 % |
| **4** | T2N2 | ypT2N1 | 50 % |
| **5** | T2N2 | ypT1N2 | 分散细胞 |
| **6** | T3N2 | ypT0N0 | 全面反应 |
| **7** | T3N3 | ypT3N1 | 分散细胞 |

尼对[9]）的样本量（n = 319）小于 ARCHER 1050（n = 452；表 1）。此外，这是一项 IIb 期研究，可能会限制其检测 OS 差异的能力。虽然脑转移患者包括在 LUX-Lung 7 中，但 ARCHER 1050 并非如此。达克替尼的长期耐受性是一个潜在问题，因此需要确定最佳的药理学活性剂量。另一个未解决的问题是第二代和第三代 TKI 的定序。

此外，在何种情况下使用奥希替尼仍是一个问题。来自 FLAURA 试验的 OS 数据尚未成熟，并且阻力机制仍未完全特征化，具有不确定的成药性。Tan 博士强调，*EGFR* 突变型肺癌是一种临床和基因组异质性疾病。初始前期治疗可以增强其自然史；因此，为使前期治疗合理化，确定疾病进展的个体风险越来越重要。根据 Tan 博士的说法，有必要辩证地评估这些潜在治疗标准的风险-收益比，并根据个体患者偏好进行调整。

## 关于阿法替尼的实际循证

阿法替尼的耐受性指导剂量调整降低了 AE 的发生率和严重程度，并且未影响 LUX-Lung 研究中的疗效。Halmos 等人报告阿法替尼剂量改变对该治疗在现实环境中的疗效和安全性的影响[10]。来自 13 个国家的 228 名接受一线阿法替尼治疗的患者被纳入这项非介入性、观察性研究。

与 LUX Lung 试验一样，阿法替尼剂量调整可降低 AE 的频率和强度而不影响疗效。无论改变剂量或减少起始剂量，治疗时间和恶化时间都相似。起始剂量 ⩾ 40 mg 的患者中有 67% 减少了剂量，其中 86% 的患者在前 6个月内减少剂量。12% 的患者剂量有所增加。AE 是更改剂量的主要原因。女性、老年患者、东亚患者和体重较轻者的剂量调整更为频繁。分析结果表明没有新的安全信号。这些结果突出了基于个体患者特征和 AE 来定制阿法替尼剂量，以优化结果的益处。

在实际操作中，使用阿法替尼获得的临床结果是日本分析 128 名患者的重点，其中 76 名患者接受一线阿法替尼，而 52 名患者在再次激发环境中接受治疗[11]。使用阿法替尼产生了与先前试验相当甚至更好的结果。在一线环境中，PFS 和 OS 分别为 17.8 个月和 39.5 个月。尽管 AE 导致 58 名患者（76.3 %）需要减少剂量，但这并未影响 OS 结果（减少组为 39.5 个月，对比未减少组尚未达到月数；p = 0.37）。此外，比起并非这种情况的患者，剂量减少的患者甚至经历了更长的 PFS（18.0 对比 7.9 个月；p = 0.016）。ORR 为 64%。在再次激发环境中，分析得出 24% ORR 的结果。

## 阿法替尼用于罕见 *EGFR* 突变

一项回顾性、多中心研究评估了阿法替尼在西班牙临床实践中治疗有罕见 *EGFR* 突变的肺腺癌患者的疗效[12]。对 2012 年至 2017 年期间在 23 家西班牙机构接受阿法替尼治疗的 67 例 NSCLC 患者的医疗记录进行了审查。80 % 的患者接受阿法替尼作为一线治疗。作为复杂突变（A 组；n = 20），外显子 20 插入（B 组；n = 23）或单突变（C 组；n = 24）来分析罕见 *EGFR* 突变。

三组均未发现临床特征差异。18% 的患者以较低剂量开始使用阿法替尼，24% 的患者需要减少剂量。对阿瓦替尼的反应，A 组和 C 组（分别为 70% 和 54%）明显高于 B 组（13 %；成对比较分别为 p < 0.001 和 p = 0.013）。整个同期群的中位 OS 为 19.9 个月，A 组对比 C 组的 HR 分别为 0.27（p = 0.009）和 0.40（p = 0.037）。正如作者在其结论中所述，在临床实践中，阿瓦替尼在具有罕见的 *EGFR* 突变（特别是在复杂和单突变）的 NSCLC 中具有活性。但是，需要为外显子 20 插入的患者制定进一步策略。


© Springer-Verlag

## 使用新辅助疗法：ASCENT 试验

II期 ASCENT 研究，评估了新辅助疗法中的阿法替尼治疗 III 期 EGFR 突变 NSCLC 患者（其疾病负荷可承受放化疗）[13]。用阿法替尼 40mg QD 治疗 2 个月后，患者接受放化疗，接着接受切除手术或 2 年的阿法替尼 40mg QD 辅助治疗，前提是使用新辅助 TKI 时未发生疾病进展。手术后，可选择辅助化疗，然后接受阿法替尼辅助治疗。

虽然在该分析中仅有 13 名患者，但分析结果显示有利的新辅助疗法反应率为 75%。使用新辅助阿法替尼不会妨碍放化疗（无论有没有接受手术）。接受手术的 7 名患者当中，有 6 名出现临床上显著的病理反应（即，缺乏细胞，<5% 的细胞性；表 2）。中位 PFS 为 34.8 个月，其中 7 例患者在分析时无复发。该结果优于 PACIFIC 研究[14]的免疫治疗组中观察到的 16.8 个月的 PFS 结果，并支持基因型靶向方法。PACIFIC 在局部晚期、不可切除的 III 期 NSCLC 中测试了 PD-L1 抑制剂 durvalumab *对比*安慰剂的顺序治疗。研究人员指出，在 2 个月的新辅助治疗中使用阿法替尼的可行性可能超过使用辅助 TKI。ASCENT 试验入组正在继续。

## TMB 对于抗 EGFR 治疗的意义

肿瘤突变负荷 (TMB) 可能具有多种生物学意义，这取决于具体的治疗和疾病背景。对于免疫疗法，已经描述了 TMB 与改善疗效之间的关系。Offin 等人假设 TMB 可能与靶向治疗环境中的结果有明显（和反向）关系，其中 TMB 可能是存在抗性路径的替代物[15]。研究人员确定接受第一代和第二代 EGFR TKI 治疗的 153 例 *EGFR* 突变（外显子 19 缺失和外显子 21 L858R 突变）肺癌患者，并通过对预治疗组织执行肿瘤分析多重组 MSK-IMPACT™ 进行了二代测序。在单变量和多变量分析中，根据 TMB 评估了 OS 和初始 EGFR TKI 治疗的终止治疗时间 (TTD)。

结果表明 *EGFR* 突变肺癌具有广泛的分子异质性，即使在此特定的致癌基因定义疾病中也具有广泛的 TMB。正如研究人员推测的那样，TMB 与 EGFR TKI 治疗的疗效呈负相关。根据多变量分析（分别为 p = 0.025 和 0.009），OS 和 TTD 在显示高 TMB 的组中最短，HR 分别为 0.49 和 0.57。这种关系与通过免疫疗法形成的关系相反，后者突出了 TMB 的多变性和背景特异性影响。

## 对奥希替尼的抗性：有什么新发现？

与第一代或第二代 EGFR TKI 治疗进展后有 T790M 阳性 NSCLC 的患者接受的铂类-培美曲塞化疗相比，第三代 EGFR TKI 奥希替尼在 III 期 AURA3 研究中表现出显著的临床活性[16]。此外，与一线厄洛替尼或吉非替尼相比，奥希替尼在 III 期 FLAURA 试验中有显著的 PFS 益处[17]。

尽管奥希替尼在治疗 NSCLC 中的作用越来越大，但与该药物的耐药机制有关的数据有限。然而，仍需要全面了解这些机制，以制定克服奥希替尼耐药性的策略。因此，Le 等人基于 MD Anderson Lung Cancer Moon Shot GEMINI 数据库和 Moffitt 电子健康记录，临床基因组行动委员会数据库和焦磷酸定序数据库，对有 *EGFR* T790M 突变的 NSCLC 患者进行分析，分离了那些接受奥希替尼治疗的患者[18]。共有 118 名患者符合研究标准。几乎所有人 (95 %) 都曾接受过 EGFR TKI 治疗，主要是厄洛替尼治疗。

表 3
**根据 *EGFR* 突变的清除，使用奥希替尼在第 3 周和第 6 周的 PFS 和 ORR 结果**

| | 事件，n | 中位 PFS，月数 (95 % CI) | HR (95 % CI) | ORR, % (95 % CI) |
|---|---|---|---|---|
| **在 3 个月时** | | | | |
| **不可检测的血浆 EGFRm（n = 81）** | 43 | 10.9 (8.3, 12.7) | 2.05 (1.30, 3.22) | 81 (71, 89) |
| **可检测的血浆 EGFRm（n = 48）** | 34 | 5.7 (4.1, 9.7) | | 50 (35, 65) |
| **在 6 个月时** | | | | |
| **不可检测的血浆 EGFRm（n = 88）** | 46 | 10.9 (9.5, 12.7) | 2.65 (1.70, 4.14) | 81 (71, 88) |
| **可检测的血浆 EGFRm（n = 45）** | 35 | 4.6 (3.9, 6.9) | | 51 (35, 65) |

EGFRm、*EGFR* 激活突变


© Springer-Verlag

基因组分析表明，抗性机制各有不同，T790M 保存和 T790M 丢失各占大约一半的病例。在 T790M 保存的样本中，发现了 C797S/L792H 突变（58 %），以及 *MET* 扩增。这意味着 *EGFR* 的三级突变是该组的常见机制。在 T790M 丢失的样本中，抗性机制主要是 EGFR 非依赖性和非癌基因驱动介导的（即 *PIK3CA* 突变，*MET* 扩增，SCLC 转变）。细胞周期基因改变表明与较差的临床结果有关。

Zhang 等人在分析与 110 例有激活 *EGFR* 突变且临床上具有奥西替尼耐药性的患者的突变谱有关的差异时，观察到更可能在缺失组 19 中而非有 L8585R 突变的患者中识别出导致奥西米替尼耐药性的必要突变（62.5% 对比 39.1%；p = 0.015）[19]。

## 对奥西替尼反应的预测

之前在 AURA 计划中进行的纵向分析表明，接受奥西替尼的 T790M 阳性晚期 NSCLC 患者的血浆 *EGFR* 突变的早期清除是改善 PFS 的预后标志物[20]。Shepherd 等人研究了开始使用奥西替尼治疗后的 3 周和 6 周，来自 AURA3 的患者的血浆 *EGFR* 突变是否与临床结果相关[21]。

结果显示，接受奥西替尼治疗的患者，在其基线血浆样本中具有可检测到的 *EGFR* 突变，这是肿瘤脱落的特征，在 PFS（8.3 对比 14.0 个月）和 ORR（68% 对比 75%）方面，其预后比无肿瘤脱落的患者更差。研究人员得出结论，可检测到的肿瘤脱落可能反映了疾病负荷的增加，并可能成为较差预后的预后生物标志物。

此外，血浆 *EGFR* 突变的早期动态变化可能会预测接受 T790M 阳性 NSCLC 治疗的患者的 PFS，因为在第 3 周和第 6 周持续存在 *EGFR* 突变的循环肿瘤 DNA (ctDNA) 与较差的 PFS 和 ORR 结果相关（表 3）。因此，最早可以在开始使用奥西替尼的 3 周后识别可能经历次佳临床预后的 T790M 阳性 NSCLC 患者。监测 *EGFR* 突变的 ctDNA 可修改治疗方案以达到优化预后的目的。

预测对奥西替尼反应的另一个潜在的早期标志物是 $^{18}$F-氟脱氧葡萄糖（FDG）PET。Yoon 等人对 25 名患者进行了一项前瞻性、开放式、单中心前导性研究，该研究表明第一代 EGFR TKI 治疗的疾病进展[22]。ORR 为76%，代谢反应（定义为 ⩾ 20 % ΔSUVmax疾病）与中位 PFS 和 ORR 显著相关。即使在没有 T790M 突变的患者中，奥西替尼也显示出抗肿瘤活性。

## 雷莫芦单抗作为组合伴侣

持续进行的 I 期 JVDL 试验在一线 EGFR TKI 治疗进展后评估了奥西替尼与 *EGFR* 突变、T790M 阳性 NSCLC 中的单克隆抗 VEGFR-2 抗体雷莫芦单抗的组合。在对 25 名患者进行分析后，Planchard 等人认为该组合的安全性与作为单药治疗的每种药

## 参考


**1 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)
**2 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
**3 Maemondo M et al.,** Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. N Engl J Med 2010; 362(25): 2380-2388
**4 Sugawara S et al.,** Randomized phase II study of concurrent versus sequential alternating gefitinib and chemotherapy in previously untreated non-small cell lung cancer with sensitive EGFR mutations: NEJ005/TCOG0902. Ann Oncol 2015; 26(5): 888-894
**5 Nakamura A et al.,** Phase III study comparing gefitinib monotherapy to combination therapy with gefitinib, carboplatin, and pemetrexed for untreated patients with advanced non-small cell lung cancer with EGFR mutations (NEJ009). J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 9005)
**6 Wu YL et al.,** Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2017; 18(11): 1454-1466
**7 Mok TS et al.,** Improvement in overall survival in a randomized study comparing dacomitinib with gefitinib in patients with advanced non-small cell lung cancer harboring EGFR-activating mutations. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 9004)
**8 Tan DSW, Shifting Sands:** improving on first-generation EGFR TKIs. ASCO 2018 Congress, Discussion of abstracts 9004 and 9005
**9 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
**10 Halmos B et al.,** Real-world dose adjustment study of first-line afatinib in pts with *EGFR* mutation-positive (*EGFR*m+) advanced NSCLC. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr e21060)
**11 Tanaka H et al.,** Real world study of afatinib in first-line or re-challenge setting for patients with EGFR mutant non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr e211713)
**12 Domine M et al.,** Clinical activity of afatinib in a cohort of patients with lung adenocarcinoma harbouring uncommon *EGFR* mutations: A Spanish retrospective multicentre study. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr e21028)
**13 Sequist LV et al.,** The ASCENT trial: a phase II study of neoadjuvant afatinib, chemoradiation and surgery for stage III EGFR mutation-positive NSCLC. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 8544)
**14 Paz-Ares L et al.,** PACIFIC: a double-blind, placebo-controlled Phase III study of durvalumab after chemoradiation therapy (CRT) in patients with stage III, locally advanced, unresectable NSCLC, ESMO 2017, abstract LBA1_PR
**15 Offin M et al.,** Tumor mutation burden and efficacy of EGFR-tyrosine kinase inhibitors in patients with *EGFR*-mutant lung cancers. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 9042)
**16 Mok TS et al.,** Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. N Engl J Med 2017; 376: 629-640
**17 Soria JC et al.,** Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2018; 378(2):113-125
**18 Le X et al.,** Landscape of EGFR-dependent and -independent resistance mechanisms to osimertinib in EGFR-mutant NSCLC. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 9087)
**19 Zhang Y et al.,** Landscape of osimertinib resistant mutations between the two common subtypes of EGFR 19del or L858R in NSCLC. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 12108)
**20 Thress KS et al.,** Complete clearance of plasma EGFR mutations as a predictor of outcome on osimertinib in the AURA trial. J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 9018)
**21 Shepherd FA et al.,** Early clearance of plasma EGFR mutations as a predictor of response to osimertinib in the AURA3 trial. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 9027)
**22 Yoon S et al.,** The role of FDG-PET during osimertinib treatment to predict the responsiveness of tumor early in patients with stage IV non-small cell lung cancer: A pilot study. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr e21150)
**23 Planchard D et al.,** Efficacy and safety results of ramucirumab in combination with osimertinib in advanced T790M-positive *EGFR*-mutant NSCLC. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 9053)
**24 Kim D-W et al.,** Preliminary phase II results of a multicenter, open-label study of nazartinib (EGF816) in adult patients with treatment-naïve, *EGFR*-mutant NSCLC. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 9094)



© Springer-Verlag

物的安全性一致，并且无额外毒性[23]。高血压、腹泻、口腔炎、皮疹和血小板减少症是最常见的 AE。只有 4% 的患者因 AE 导致停药。

此外，结果表明存在刺激性抗肿瘤活性。完全或部分反应达到 76%，疾病控制达到 92%。在分析时尚未达到中位 DOR，这也适用于中位 PFS。在 12 个月时，57.5% 的患者存活且无恶化。

## 新面孔：纳扎替尼

纳扎替尼是试验性第三代、不可逆 EGFR TKI 选择性药剂，用于激活 *EGFR* 突变和 T790M 突变，同时保留野生型 *EGFR*。根据多中心、开放性 I/II 期首次人体研究的初步 II 期结果，纳扎替尼在 *EGFR* 突变、IIIB/IV 期 NSCLC 初治患者中表现出可接受的安全性和较好的疗效[24]。40% 的患者在筛查时有脑转移。

纳扎替尼耐受性良好，大多数 AE 为 1 级或 2 级。总体而言，安全性在所有典型毒性方面都显得有利，例如腹泻、痤疮样皮疹、皮肤干燥、口腔炎和甲沟炎。斑丘疹是最常见的 AE，但被证明是可控的。尽管在基线状态下脑损伤患者的比例很高，但根据盲法独立审查委员会的说法，新 TKI 引起的 ORR 为 66.7%。疾病控制的比例为 95.8%。大多数患者的目标病灶尺寸减少。纳扎替尼对有和无脑转移的患者均有效（表 4）。在数据截止时，PFS 和 DOR 数据仍然不成熟。预计在治疗初期调查纳扎替尼的 III 期研究将于 2018 年 7 月开始。 ■

表 4

**对基线状态时有和无脑转移的 24 例患者使用纳扎替尼治疗的最佳总体反应**

| | 存在脑转移 | 不存在脑转移 |
|---|---|---|
| **可评估的患者，n（%）** | 10 (41.7) | 14 (58.3) |
| **最佳总体反应，n（%）** | | |
| **全面反应** | 0 | 1 (7.1) |
| **部分回应** | 5 (50.0) | 10 (71.4) |
| **病情稳定** | 4 (40.0) | 2 (14.3) |
| **疾病进展** | 1 (10.0) | 0 |
| **非 CR/非 PD** | 0 | 1 (7.1) |
| **疾病控制率，n（%）[95 % CI]** | 9 (90.0) [55.5–99.7] | 14 (100) [76.8–100] |
| **总体反应率，n（%）[95 % CI]** | 5 (50.0) [18.7–81.3] | 11 (78.6) [49.2–95.3] |

CR，全面反应；PD，疾病进展

**访谈：** Barbara Melosky, MD, FRCPC, University of British Columbia and British Columbia Cancer Agency, Vancouver, Canada

# “顺序问题仍然存在”

**阿法替尼已获批用于肺鳞状细胞癌患者的二线治疗。一项正在进行的联合试验正在检验阿法替尼加派姆单抗。我们对此治疗方案有什么期望？**

我认为这是一个非常有意思的治疗方案。我们知道阿法替尼对治疗肺鳞状细胞癌确实有效。LUX-Lung 8 试验表明 PFS 和 OS 相较厄洛替尼有所改善[1]。我们的加拿大试验证明，在二线环境中，厄洛替尼确实在鳞状细胞癌中具有疗效[2]。我们知道阿法替尼是一种非常有效的药物，我们也知道派姆单抗在肿瘤表达 PD-L1 的患者接受含铂双联疗法后对鳞状细胞癌有效。因此，我认为这两种药剂相结合将会非常有意思。正在进行的研究是一项 II 期试验，旨在研究肿瘤尺寸的缩减[3]。该组合的耐受性应该很好，我也希望看到更高的反应率。



© 作者版权所有

**Barbara Melosky，医学博士，FRCPC，**
加拿大温哥华不列颠哥伦比亚大学和不列颠哥伦比亚省癌症机构

**是否有进一步的抗 EGFR 药物组合与其他可能值得探索的药物类别？**

在 EGFR TKI 治疗中加入血管生成抑制确实值得探讨。在今年的 ASCO 大会上，我们看到了通过厄洛替尼和抗 VEGF 抗体贝伐单抗联用获得的喜人数据[4]。这项 III 期研究证明厄洛替尼加贝伐单


© Springer-Verlag

抗优于单独使用厄洛替尼，具有超过 3 个月的 PFS 益处。

**根据 ARCHER 1050 试验，达克替尼能否会作为 *EGFR* 突变 阳性 NSCLC 患者的一线标准选择?**

去年，ARCHER 1050 研究让我们大吃一惊。当时，Mok 博士介绍了 PFS 结果，证明达克替尼相对吉非替尼的益处[5]。现在，呈现出的 ARCHER 1050 预先指定最终 OS 分析的结果是积极的[6]。这意味着我们现在有证明 OS 益处的第一项 EGFR TKI 研究。由于在任何其他试验中没有显著的 OS 差异，我认为，如果患者在基线状态下没有脑转移，则达克替尼可以被视为 *EGFR* 突变 NSCLC 的一线标准选择，因为 ARCHER 1050 研究不包括这些患者。

**从临床角度来看，与一线奥西替尼相比，您如何评定使用阿法替尼随后使用奥西替尼的顺序?**

根据 FLAURA 试验[7]的积极结果，肿瘤学家很快将决定他们是否预先使用奥西替尼，或者在第一代或第二代 EGFR TKI 患者（这些患者被发现有获得性 T790 突变）的疾病进展后使用它们。经研究人员评估的 PFS 超过 18 个月，加上有利的毒性特征，使得奥西替尼成为治疗目标不一定是 OS 的患者的理想选择。FLAURA 不会回答定序问题，因为对照组中的患者仅被随机分配到第一代 EGFR TKI，并且尽管允许交叉，但在此设计中并不理想。如果没有 FLAURA 的奥西替尼组或 AURA3 的奥西替尼组的已知 OS[8]，那么定序问题仍然存在。

我们现在有像阿法替尼这样的第二代 TKI，与 LUX-Lung 3 试验中包括的缺失 19 患者的化学疗法相比，它在 33 个月时表现出统计学上显著而令人印象深刻的 OS 优势[9]。在今年的 ASCO 大会上，ARCHER 1050 研究表明，与吉非替尼相比，达克替尼具有统计学上的 OS 益处[6]。没有完美的试验。我们是一开始就使用奥西替尼治疗所有患者，还是仅在一部分患者接受第一代或第二代 EGFR TKI 之后使用它？问题仍然存在。我们可能会使用个体患者因素，如年龄、突变类型、表现状态或脑转移来做出此类决定。好消息是，我们通过辩论提出了其他问题，而受益最大的人是患者。 ■

## 参考


**1 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

**2 Shepherd FA et al.,** Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2005; 353: 123-132

**3 Levy B et al.,** Afatinib in combination with pembrolizumab in patients with stage IIIB/IV squamous cell carcinoma of the lung. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr TPS9117)

**4 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)

**5 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)

**6 Mok TS et al.,** Improvement in overall survival in a randomized study comparing dacomitinib with gefitinib in patients with advanced non-small cell lung cancer harboring EGFR-activating mutations. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 9004)

**7 Soria JC et al.,** Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2018; 378(2): 113-112

**8 Mok TS et al.,** Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. N Engl J Med 2017; 376: 629-640

**9 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(2): 141-151


# *ALK* 阳性疾病：推动可治疗性突破界限

## 在 ALEX 中证实了艾乐替尼的 CNS 和非 CNS 疗效

*ALK* 阳性、晚期 NSCLC 患者的标准治疗包括第一代 ALK 抑制剂克唑替尼，以及新近的第二代 ALK TKI，如色瑞替尼和艾乐替尼。全球 III 期 ALEX 试验在 IIIB/IV 期 *ALK* 阳性 NSCLC 患者中测试了作为一线药物的高选择性、CNS 活性 ALK 抑制剂艾乐替尼，并与克唑替尼相比较。本研究允许无症状脑转移。根据初步分析，艾乐替尼治疗改善了研究人员评估的 PFS（不可评估对比 11.1 个月；HR，0.47；p <0.0001）[1]。由独立审查委员会评估时，PFS 也具有优势（IRC；25.7 个月对比 10.4 个月）。此外，实验组中的患者的 DOR 有所延长（不可评估对比 11.1 个月；HR，0.36）并且安全性得到改善。

在 ASCO 2018 大会上介绍的 ALEX 更新疗效和安全性分析证实了在经过研究人员评估的 PFS 方面，艾乐替尼优于克唑替尼（34.8 个月对比 10.9 个月；HR，0.43）[2]。无论是否存在基线 CNS 转移，都可获得 PFS 益处。脑缺血患者的中位 PFS 为 27.7 个月对比


© Springer-Verlag

7.4 个月（HR，0.35），而没有脑病变的患者为 34.8 个月对比 14.7 个月（HR，0.47）。尽管两组中的 ORR 相似（82.9% 对比 75.5%），但是接受艾乐替尼治疗的患者有或没有 CNS 转移表现出了更长的持续时间和更大的反应深度。总体而言，使用艾乐替尼和克唑替尼的反应分别持续 33.1 个月和 11.1 个月。在 ITT 群体中，用艾乐替尼和克唑替尼治疗的反应者分别为 43.7% 和 25.4%，证明肿瘤减少 > 75 %（表 1）。试验组中有和无 CNS 病变的患者均有更明显的肿瘤缩小。

表 1

**ALEX 试验：反应者（ITT 和 CNS 亚组）肿瘤减少**

| 反应者，n（%） | 艾乐替尼 (n = 126) | 克唑替尼（n = 114） |
|---|---|---|
| >50% 肿瘤缩小 | 114 (90.5) | 73 (64.0) |
| > 75 % 肿瘤缩小 | 55 (43.7) | 29 (25.4) |
| **在基线状态时有可测量和/或不可测量的 CNS 病变的反应者** | **艾乐替尼 (n = 52)** | **克唑替尼（n = 38）** |
| >50% 肿瘤缩小 | 45 (86.5) | 20 (52.6) |
| > 75 % 肿瘤缩小 | 18 (34.6) | 10 (26.3) |
| **在基线状态时无 CNS 病变的反应者** | **艾乐替尼 (n = 74)** | **克唑替尼（n = 76）** |
| >50% 肿瘤缩小 | 69 (93.2) | 53 (69.7) |
| > 75 % 肿瘤缩小 | 37 (50.0) | 19 (25.0) |

尽管治疗时间较长，但与克唑替尼相比，艾乐替尼具有始终如一、更好的耐受性。OS 数据仍然不成熟。这些数据强化了艾乐替尼作为 *ALK* 阳性 NSCLC 患者一线治疗的标准治疗地位。

## ALTA：有关布加替尼的新消息

然而，尽管使用第二代药物，由于耐药性和进展，仍需要开发其他药剂。一项正在进行的随机、II 期 ALTA 试验正在测试下一代 ALK 抑制剂布加替尼，该试验包括 222 名晚期 *ALK* 阳性 NSCLC 的患者，他们接受克唑替尼治疗后发生了疾病进展。患者接受格列替尼 90 mg QD（A 组）或西格替尼 90 mg 治疗，然后接受 180 mg QD（B 组）。在 ASCO 2018 大会上介绍的 ALTA 研究的最新数据和探索性分析强调了这种治疗的持续疗效[3]。

构成主要疗效指标的 ORR 确证经过研究人员评估，在 A 组和 B 组中为 46% 和 56%。疾病控制分别为 81% 和 86%。在 ⩾ 1 个基线 CNS 病变的患者中，ORR 分别为 43% 和 61%。根据 IRC，系统 PFS 为 9.2 个月和 16.7 个月。在 1 年时，45% 和 61% 的患者无恶化并存活。对于 OS，分析得出中位数结果为 29.5 个月和 34.1 个月。两年的 OS 概率为 55% 和 66%。

该治疗在 CNS 内部和 CNS 外部的靶病变中的反应深度相似。在可测量的基线脑转移患者中，每个 IRC 确证颅内反应发生率为 50% 和 67%，颅内疾病控制率为 85% 和 83%。颅内反应持续时间为 9.4 个月和 16.6 个月。在基线状态下有任何脑转移的患者中，颅内 PFS 为 12.8 个月和 18.4 个月。

作者指出，B 组的中位 PFS 为 16.7 个月，与在使用克唑替尼治疗的 *ALK* 阳性 NSCLC 患者中得到的 16.3 个月 PFS 具有高度可比性，这些患者在格列替尼 I/I期试验中接受了相同的治疗[4]。虽然交叉试验比较受到不同患者特征和评估方法的限制，但对于迄今

表 2

***ALK* 阳性患者接受 ⩾1 次 ALK TKI 预治疗后，使用洛林匹齐治疗的疗效**

| | 既往克唑替尼 ± 化疗 | 既往非克唑替尼 ALK-TKI ± 化疗 | ⩾2 次既往 ALK TKI ± 化疗 |
|---|---|---|---|
| **总体** | | | |
| N | 59 | 28 | 111 |
| 总反应率，% | 72.9 | 42.9 | 39.6 |
| 肿瘤反应时间，月数 | 1.4 | 1.4 | 1.4 |
| 反应持续时间，月数 | 未达到 | 5.6 | 9.9 |
| 无进展生存，月数 | 11.1 | 5.5 | 6.9 |
| **颅内** | | | |
| N | 37 | 13 | 81 |
| 颅内总反应率，% | 70.3 | 46.2 | 48.1 |
| 颅内反应时间，月数 | 1.4 | 1.4 | 1.4 |
| 颅内反应持续时间，月数 | 未达到 | 未达到 | 14.5 |


© Springer-Verlag

报告的任何下一代 ALK 抑制剂，这仍然是接受克拉唑替尼后的最长的中位 PFS。在 ALK 抑制剂初治、晚期、*ALK* 阳性的 NSCLC 患者中，与克唑替尼相比，评估格列替尼 180mg（含铅）的随机、III 期 ALTA-1L 试验已经完成入组。

### 劳拉替尼：II 期的深层和持久益处

一项正在进行的多中心、开放性、单组 I/II 期研究正在测试转移性、*ALK* 或 *ROS1* 阳性 NSCLC 患者使用第三代 ALK 和 ROS1 TKI 劳拉替尼的疗效。劳拉替尼具有 CNS 活性，对大多数已知的 *ALK* 耐药突变具有广谱效力，这些突变发生于第一代和第二代 TKI 治疗期间。在该试验中，允许基线状态下的无症状、未治疗或已治疗 CNS 转移。在 I 期部分，劳拉替尼在 *ALK* 阳性疾病患者中表现出临床意义和持久反应（ORR，46%；DOR，12.4 个月），其中许多患者在之前的 ALK TKI 治疗后出现 CNS 病变和疾病进展[5]。

Besse 等人报告了在使用 ⩾ 1 种 ALK TKI (n = 198) 进行预治疗的 *ALK* 阳性 NSCLC 患者中使用劳拉替尼 II 期部分的最新疗效结果[6]。在这 198 名患者中，131 名（66%）表现出中枢神经系统受累。提供了所有接受治疗的 II 期患者的安全性数据，即同时患有 *ALK* 阳性和 *ROS1* 阳性疾病的患者；这些患者均已接受预治疗和治疗（n = 275）。

劳拉替尼在接受预治疗的患者中产生了有临床意义的益处，包括那些曾接受过克唑替尼治疗、仅接受过 1 次第二代 ALK TKI 或最多 3 次 ALK TKI 治疗的患者(表 2)。观察到快速、深度和持久的全身和颅内反应。转化分析表明，45 名患者具有 ⩾1 可检测的 *ALK* 激酶结构域突变。劳拉替尼在多种 *ALK* 激酶结构域抗性突变中显示出抗肿瘤活性，包括最常见的 *G1202R/del* 突变。在没有可检测 *ALK* 激酶结构域突变的患者中也发生了反应。该治疗通常被证明是耐受的，因为毒性导致永久停药的发生率较低。通过剂量调整和/或支持疗法可以控制 AE。 ■

### 参考


**1 Peters S et al.,** Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2017; 377: 829-838
**2 Camidge DR et al.,** Updated efficacy and safety data from the global phase III ALEX study of alectinib (AL) versus crizotinib (CZ) in untreated advanced *ALK*+ NSCLC. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 9043)
**3 Huber RM et al.,** Brigatinib in crizotinib-refractory ALK+ non-small cell lung cancer: efficacy updates and exploratory analysis of CNS ORR and overall ORR by baseline brain lesion status. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 9061)
**4 Bazhenova L et al.,** Brigatinib in anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small cell lung cancer: long-term efficacy and safety results from a phase 1/2 trial. Ann Oncol 2017; 28 (suppl_5): v460-v496
**5 Shaw AT et al.,** Lorlatinib in non-small-cell lung cancer with ALK or ROS1 rearrangement: an international, multicentre, open-label, single-arm first-in-man phase 1 trial. Lancet Oncol 2017; 18: 1590-1599
**6 Besse B et al.,** Lorlatinib in patients with previously treated ALK+ advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): updates efficacy and safety. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 9032)


## 近期小细胞肿瘤管理的基准

### KEYNOTE-158

广泛期小细胞肺癌 (ED-SCLC) 对一线治疗反应高，但经常发生早期复发，预后较差。迄今为止，仍未确定生物标志物驱动疗法。

基于免疫系统参与 SCLC 的病理生理学和该疾病的高突变负荷，免疫疗法具有作为一种新型治疗的可能[1-3]。KEYNOTE-158 是一项针对 10 种肿瘤类型的 II 期篮式研究，包括具有高微卫星不稳定性的癌症（MSI-H），它评估了晚期 SCLC 中抗 PD1 抗体派姆单抗，生物标志物状态不予以考虑[4]。具有不可切除和/或转移性 SCLC 且经历标准治疗进展或不耐受的预治疗患者接受派姆单抗 200mg Q3W 治疗 2 年或直至恶化。ORR 构成主要疗效指标。在 107 名患者中，16 名（15%）有稳定的脑转移。该同期群包括一名有类癌组织的患者和七名有神经内分泌肿瘤的患者。

三分之一的群体已经接受了 2 种治疗方案，并且在 23% 的治疗中，已经实施了 ⩾ 3 种疗法。在基线状态下，39% 和 47% 的肿瘤分别是 PD-L1 阳性和 PD-L1 阴性，并有 14% 不可评估。此外，生物标志物分析了 91% 的非 MSI-H 状态（即微随体稳定性和低微随体不稳定性），并有 9% 不可评估。

### PD-L1阳性组的优异结果

总体而言，反应发生率为 18.7%，疾病控制率为 30%。PD-L1 阳性肿瘤患者的反应率为 35.7%，而 PD-L1 阴性组的患者仅为 6.0%。疾病控制率分别为 43% 和 20%。作者指出，这些发现与 IB 期 KEYNOTE-028 试验的 SCLC 同期群一致，该试验评估了对以前接


© Springer-Verlag

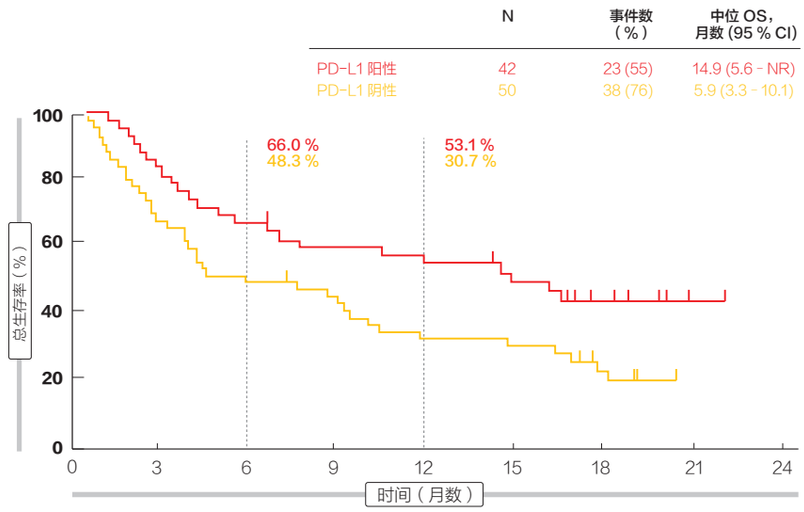



**图 1:** 接受派姆单抗治疗的 PD-L1 阳性患者组的较好存活结果

受表达 PD-L1 广泛期肿瘤治疗的患者使用派姆单抗的效果 [5]。值得注意的是，反应被证明是持久的；在分析时尚未达到其中位持续时间，并且 12 名患者（73%）的反应 ⩾1 年。PD-L1 阳性和 PD-L1 阴性患者的中位 PFS 分别为 2.1 个月和 1.9 个月。相应的 OS 结果分别为 14.9 个月和 5.9 个月 (图 1)。在 12 个月时，分别有 53.1% 和 30.7% 的患者存活。

安全性特征与先前在其他肿瘤类型中使用派姆单抗单一疗法的安全性特征相一致。对新诊断 ED-SCLC 的患者进行的 III 期 KEYNOTE-604 研究中，派姆单抗加标准化疗（即依托泊苷/铂类药物）的效果评估正在进行。

## 单独使用 durvalumab 及与 tremelimumab 合用

在 SCLC 中研究的另一种检查点抑制剂是抗 PD-L1 抗体 durvalumab。该试剂表现出作为单一试剂和与抗-CTLA-4 抗体 tremelimumab 组合的活性。在单一疗法试验中（这是 1108 研究的多中心、开放性 ED-SCLC 扩展同期群），使用 durvalumab 10mg/kg Q2W 长达 12 个月，证明在某些患者中具有持久的临床活性[6]。

在 21 例患者当中，只有 2 例有反应（ORR，9.5%），但这些反应分别持续了 14.6 和 29.5 个月。第二名患者属于铂类药物难治人群，并已接受过 3 种治疗方案。中位 PFS 和 OS 分别为 1.5 个月和 4.8 个月。12 个月的 OS 率为 27.6%。Durvalumab 耐受性良好，未观察到 3/4 级的 AE。

在多中心、开放性联合试验中（这是一项 I 期剂量探索/扩展研究），在先前治疗的有选择性晚期实体瘤的患者中测试了 4 剂量的 durvalumab 20mg/kg Q4W 和 tremelimumab 1mg/kg Q4W。在联合治疗后，患者接受 durvalumab 10 mg/kg Q2W 直至完成 12 个月的治疗。在 ASCO 2018 年大会上，Cho 等人介绍了 ED-SCLC 剂量扩展同期群的第一份临床活动和安全性报告（n = 30）[7]。

与 NSCLC [8]的发现一致，durvalumab 加 tremelimumab 具有显著活性。经确认的 ORR 为 13.3%，包括 2 个完全和 2 个部分缓解。三名铂类耐药/难治性患者对治疗有缓解。反应发生在早期并且持久（中位 DOR，18.9个月）。6 个月的 PFS 率为 16.3%，12 个月的 OS 率为 41.7%。未发生因治疗相关 AE 导致的停药或死亡。3/4 级治疗相关 AE 的发生率为 23.3%。作者得出结论，结合单药治疗数据，这些结果表明 durvalumab 对 ED-SCLC 患者具有活性。正在进行的试验包括研究 durvalumab 加 tremelimumab 对铂类药物难治性患者的疗效的 II 期、开放性 BALTIC 研究，以及调查一线 durvalumab 联合或未联合 tremelimumab 加铂类化疗*对比*单独化疗疗效的 III 期 CASPIAN 试验。

## 二线 lurbectedin 单药治疗具有令人信服的活性

Lurbinectedin 是一种新的抗癌药物，可阻断转录并诱导 DNA 双链断裂，从而导致细胞凋亡。Trigo 等人介绍了 61 例 SCLC 患者在多中心、II 期篮式试验中的结果，该试验评估了 lurbi-

表
**根据无化疗间隔，使用 lurbenectedin 治疗获得的结果**

| 反应 | CTFI < 90 天 (n = 27) | CTFI ⩾ 90 天 (n = 34) | 合计 (n = 61) |
|---|---|---|---|
| **ORR (95 % CI; %)** | 33.3 (16.5–54) | 44.1 (27.2–62.1) | 39.3 (27.1–52.7) |
| **临床益处 (95 % CI; %)** | 44.4 (25.5–64.7) | 55.9 (37.9–72.8) | 50.8 (37.7–63.9) |
| **DCR (95% CI; %)** | 63 (42.4–80.6) | 82.4 (65.5–93.2) | 73.8 (60.9–84.2) |
| **DOR (95 % CI; %)** | 4.1 (1.3–5.1) | 6.2 (5.3–NR) | 6.2 (3.0–8.8) |
| **PFS (95 % CI; %)** | 3.4 (1.2–5.7) | 4.2 (2.6–7.4) | 4.1 (2.6–5.7) |
| **OS (95% CI; %)** | 8.1 (4.4–14.0) | 15.8 (9.6–17.6) | 11.8 (9.6–15.9) |

CTFI、无化疗间期；ORR、总体反应率；DCR、疾病控制率；DOR、反应持续时间；PFS、无进展生存；OS、总生存率；NR、未达到


© Springer-Verlag

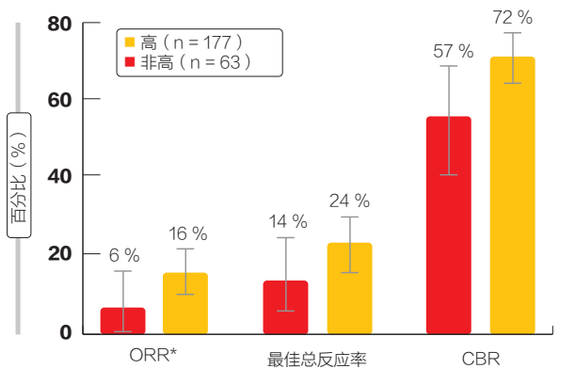
nectedin 3.2 mg/m$^2$ Q3W 在几种类型的晚期实体肿瘤中的疗效和安全性[9]。SCLC 组已接受过一次化疗。不允许脑转移。对于该分析，根据无化疗间隔（CTFI）分层；34 和 27 名患者的 CTFI 分别为 ≥90 天和 <90 天。

具有延长 CTFI 的组在 ORR、临床获益、疾病控制率、DOR、PFS 和 OS 方面表现更好(表)。在 6 个月时，总群体中 36.3% 的患者存活且无进展；CTFI ≥90 天和 <90 天，这些比例分别为 42.8% 和 28.1%。同样，在 12 个月时，OS 率分别为 59.1% 和 22.9%。在该群体中观察到的安全性是可接受的，并且耐受性良好，没有意外的毒性或与药物有关的死亡现象。根据研究人员的说法，这些结果表明单药 lurbinectedin 可作为复发性 SCLC 患者的替代疗法。

## 三线环境中的 Rova-T

神经内分泌肿瘤中的新靶标是非典型抑制性 Notch 配体δ样蛋白 3（DLL 3）。它表达于癌症干细胞和肿瘤细胞，但在正常成人组织上不表达。超过 85% 的 SCLC 表达 DLL3，尽管它并非标准治疗结果的预后。抗体-药物偶联物 rovalpituzumab tesirine(Rova-T$^{TM}$) 已被开发用于靶向 DLL3。I 期研究显示 56 例复发性 SCLC 患者的 ORR 为 16%；这里，那些具有最高 DLL3 表达的反应率为 31%，并且经历了 5.8 个月的中位 OS [10]。

II 期、单组 TRINITY 试验在 339 例有 DLL3 表达、复发或难治性 SCLC 的患者中测试了 Rova-T 0.3mg/kg（2 剂，间隔 6 周），这些患者之前已接受 ≥2 次治疗，并至少含有 1 次基于铂类药物的治疗[11]。允许进展时再治疗。参与 TRINITY 的患者中有 70% 被定义为 DLL3 高，即其肿瘤中 ≥75% 的细胞表达 DLL3。允许稳定的




OOR，总反应率；CBR，临床受益率

**图 2:** ORR、DLL3 高和 DLL3 非高患者的最佳总体反应和临床益处

CNS 转移。在登记参加实验的 339 名患者中，23% 的患者对一线铂类药物疗法有耐药性或难治性。77% 已经接受 2 次预治疗。40% 存在脑转移，25% 存在胸腔积液史。

## > 70 % 的临床益处

ORR 为主要疗效指标。研究人员表示，整个同期群的 ORR 为 18.0%，DLL3-高亚组的 ORR 为 19.7%。这些结果按 IRC 则为 12.4% 和 14.3%。整组和 DLL3-高患者的中位 OS 分别为 5.6 个月和 5.7 个月。在三线和四线的情况下，反应率似乎更高（根据研究人员所说，三线和四线分别为 29% 和 23%）。重要的是，根据研究人员和 IRC，三线和四线的临床受益率（完全和部分反应加上疾病稳定）> 70%。这些反应似乎在具有高 DLL3 表达的组中得到加强。与那些具有低但阳性 DLL3 表达的患者相比，DLL3 高患者的 ORR、最佳总体反应率和临床受益率有改善趋势(图 2)。约 40% 的反应发生在治疗开始 10 周后。在三线和四线情况下，IRC 的 DOR 分别为 4.1 个月和 2.8 个月。全线中，DLL3 高患者经 IRC 评估的 PFS 和 OS 分别为 3.8 个月和 5.7 个月。

与药物有关的严重 AE 发生率为 30%，≥3 级的 AE 发生率为 40%。因全身性水肿、肺炎、腹水、药物性肝损伤、胸腔积液、气胸、呼吸衰竭和败血症，研究期间发生 10 例致死性 AE（3%）。导致停药的 AE 发生率为 5%。最常见的 AE 包括光敏反应（35%）、胸腔积液（28%）、疲劳（28%）、外周性水肿（26%）和血小板减少症（22%）。在治疗前已经出现渗出的患者当中，高度浆膜渗出的风险似乎有所增加。

研究人员得出结论，在尚未批准任何治疗方案的情况下，Rova-T 是二线治疗以外的 SCLC 的活性药物。MERU 和 TAHOE III 期研究正在评估 Rova-T，这些研究分别在一线维持和二线环境中评估该药物。多项 I 期试验也在进行中；这些试验正在测试 Rova-T 与化疗、纳武单抗，及纳武单抗/伊匹单抗的组合。

## SCLC 转变后会发生什么？

对 TKI 治疗产生获得性耐药后，3% 至 10% 的 *EGFR* 突变型腺癌转变为高级神经内分泌癌，包括 SCLC[12]。已经报告有 *EGFR* 突变的 *de novo* SCLC 病例[13]。由于 SCLC 转变 *EGFR* 阳性肺癌的特征和临床过程在很大程度上是未知的，Marcoux 等人回顾性分析了 67 例 *EGFR* 突变 SCLC 患者[14]。在转移性癌症的初步诊断中，58 例（87%）的病理学与 NSCLC 一


© Springer-Verlag

致，9 例（13%）有 SCLC 证据。5 例有纯粹 SCLC，并且 4 例有包括 SCLC 组分的混合组织。转变前患者平均接受 2 次系统治疗。在转变时，93% 的患者接受 EGFR TKI 治疗。转移性 NSCLC 的初始诊断与首个 SCLC 证据之间的中位时间为 17.8 个月。

转变时，所有基因分型患者都保留其基础 *EGFR* 突变。转变时，大多数先前 T790M 阳性患者（79%）不再检测到 T790M。*TP53*、*RB1* 和 *PIK3CA* 突变是排在第二位的常见遗传改变。初始诊断转移性肺癌（31.5 个月）的中位 OS 与从未转变为 SCLC 的 *EGFR* 突变患者的预期 OS 相似，并且从 *EGFR* 突变 SCLC（10.9 个月）的一手证据得到的中位 OS 与通过 *de novo* SCLC 观察到的 OS 相似。对铂-依托泊苷和紫杉烷类药物的反应是频繁的，但却是短暂的。重要的是，该分析表明对检查点抑制剂治疗没有反应。作者总结说，需要进一步研究以更好地阐明这些 *EGFR* 突变肿瘤的最佳诊断和治疗方法。 ■

## 参考


**1 George J et al.,** Comprehensive genomic profiles of small cell lung cancer. Nature 2015; 524(7563): 47-53
**2 Maddison P et al.,** Favourable prognosis in Lambert-Eaton myasthenic syndrome and small-cell lung carcinoma. Lancet 1999; 353(9147): 117-118
**3 Peifer M et al.,** Integrative genome analyses identify key somatic driver mutations of small-cell lung cancer. Nat Genet 2012; 44: 1104-1110
**4 Chung HC et al.,** Phase 2 study of pembrolizumab in advanced small-cell lung cancer: KEYNOTE-158. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 8506)
**5 Ott PA et al.,** Pembrolizumab in patients with extensive-stage small-cell lung cancer: results from the phase Ib KEYNOTE-028 study. J Clin Oncol 2017; 35(34): 3823-3829
**6 Goldman JW et al.,** Safety and antitumor activity of durvalumab monotherapy in patients with pretreated extensive disease small-cell lung cancer. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 8518)
**7 Cho D et al.,** Safety and clinical activity of durvalumab in combination with tremelimumab in extensive disease small-cell lung cancer. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 8517)
**8 Antonia S et al.,** Safety and antitumour activity of durvalumab plus tremelimumab in non-small cell lung cancer: a multicentre, phase 1b study. Lancet Oncol 2016; 17; 299-308
**9 Trigo JM et al.,** Efficacy and safety of lurbinectedin (PM1183, Zepsyre®) in small cell lung cancer (SCLC): results from a phase 2 study. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 8570)
**10 Rudin CM et al.,** Rovalpituzumab tesirine, a DLL3-targeted antibody-drug conjugate, in recurrent small-cell lung cancer: a first-in-human, first-in-class, open-label, phase 1 study. Lancet Oncol 2017; 18(1): 42-51
**11 Carbone DP et al.,** Efficacy and safety of rovalpituzumab tesirine (Rova-T™) in patients with DLL3-expressing, ≥ 3rd line small cell lung cancer: results from the phase 2 TRINITY study. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 8507)
**12 Sequist LV et al.,** Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. Sci Transl Med 2011; 3(75): 75ra26
**13 Okamoto I et al.,** EGFR mutation in gefitinib-responsive small-cell lung cancer. Ann Oncol 2006; 17(6): 1028-1029
**14 Marcoux N et al.,** Outcomes of EGFR-mutant lung adenocarcinomas that transform to small cell lung cancer. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 8573)


# 血浆游离 DNA 的全面测序可检测非侵入性癌症

早期检测肺癌是亟待解决的医疗问题。尽管低剂量计算机断层扫描（LDCT）已被证明可以改善高危人群的肺癌死亡率[1]，但临床采用率仍然很低，仅为 1.9% [2,3]。根据 ASCO 大会上介绍的循环无细胞基因组图谱（CCGA）研究的初步结果，游离细胞 DNA（cfDNA）检测可能替代 LDCT 作为筛查工具 [4]。

CCGA 是一项前瞻性纵向同期群研究，专为早期癌症检测而设计。将有大约 15,000 名参与者登记参加研究，其中 70% 的人患有癌症，而 30% 的人没有癌症。在非癌症参与者中，为使其成为真实世界的群体，将不排除良性共病症状。癌症患者被诊断出患有任何恶性肿瘤。非癌症和癌症参与者在相同的机构登记，以控制由于地理分布导致的分析前变异。将从所有参与者收集血液样本和临床数据；组织样品获自癌症患者。

## 表征癌症特异性 cfDNA 信号

基于基因组的筛选需要概括方法。研究人员对血液样本进行广泛测序，包括 cfDNA 和白细胞（WBC）的靶向和全基因组测序、cfDNA 的靶向和全基因组亚硫酸氢盐测序，以及无细胞 RNA 的全转录组测序。这允许描述所有主要的体细胞和表观遗传 cfDNA 的特征。执行 WBC 变体的校正，因为它们是干扰的主要来源。肿瘤组织经过全基因组测序。在为期 5 年的随访期间，对癌症患者进行了与治疗、复发和死亡率有关的随访；在非癌症组中，评估了任何新的癌症诊断，以及治疗和死亡率。

迄今为止，已有超过 12,000 名参与者在美国和加拿大的 142 个站点进行登记。ASCO 大会上呈现了一项由 2,800 名参与者组成的预先指定的病例对照亚研究取得的结果。将该群体分为训练组（n = 1406；118 名肺癌患者）和用于验证结果的独立测试组（n = 834；46 名肺癌患者）。实际上，血浆 cfDNA 的全面测序表明可在整个基因组特征谱中生成高质量数据，从而进行非侵入性癌症检测。使用的分析可检测跨阶段、组织学


© Springer-Verlag

和群体的肺癌。重要的是，WBC衍生的突变和拷贝数变异被证明是潜在假阳性的主要来源，必须加以考虑以实现高特异性。总之，这些早期结果支持使用基于cfDNA 的测序以开发具有高特异性的早期癌症检测测试的前景。目前正在进一步分析并通过大规模临床研究进行临床开发。 ■

## 参考


**1 National Lung Screening Trial Research Team,** Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. N Engl J Med 2011; 365(5): 395-409

**2 Pham D et al.,** Lung cancer screening rates: Data from the lung cancer screening registry. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 6504)

**3 Jemal A, Fedewa SA,** Lung cancer screening with low-dose computed tomography in the United States-2010 to 2015. JAMA Oncol 2017; 3(9): 1278-1281

**4 Oxnard GR et al.,** Genome-wide sequencing for early stage lung cancer detection from plasma cell-free DNA (cfDNA): the Circulating Cell-free Genome Atlas (CCGA) Study. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr LBA8501)

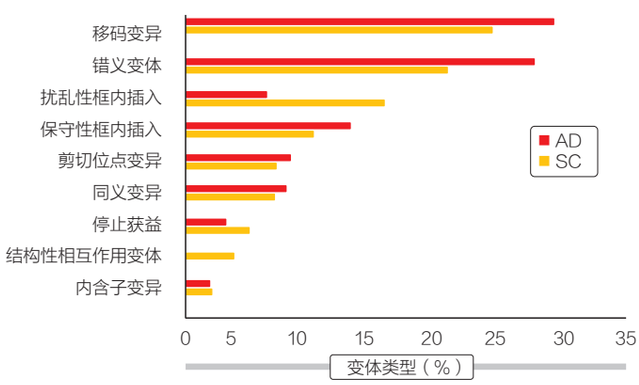

# 年轻肺癌患者的不同体细胞基因组变异

青壮年肺癌相对罕见，但它被认为是具有独特生物学的独特亚组[1]。在 ≤40 岁的患者中，肺癌的发病率为 4%[2]，而年龄 ≤45 岁的患者为 5.3%[3]。从特征上讲，女性比男性更容易受到影响；腺癌占绝大多数，并且诊断时疾病经常已发展到晚期。当然，这些患者通常接受积极治疗。

根据最近对年轻肺癌患者的研究，*EGFR* 和 *ALK* 畸变等可抑制基因组靶标可能在群体中更为富集[2]。此外，还存在有关 *HER2* 和 *ROS1* 改变的趋势。Hsu 等人发现有和无 *EGFR* 突变的年轻肺癌患者的生存率没有显著差异[4]。但是，尚未完全了解更广泛的基因组景观和相关的致癌途径。

## 与 TCGA 基因重叠

因此，Wu 等人基于成对正常血液 DNA 和福尔马林固定、石蜡包埋的基因组 DNA，对 27 名年龄 ≤45 岁的中国 NSCLC 患者（中位数，40；范围，31-45）进行全外显子组测序 [5]。18 例患者患有腺癌，并且 21 例为女性。所有这些人从不吸烟或在诊断时未吸烟。研究人员确定了腺癌（AD）和鳞状细胞癌（SC）体细胞变异，它们分别以 288 和 151 AD 和 SC 变体结束。在基因组变体类型中，移码变异和错义变体在 AD 和 SC 中占主导地位（图）。对于两种组织，约 60% 存在插入或缺失多态性（插入缺失），约 40% 存在 SNP。两个同期群中的大多数突变基因，与在每个疾病亚型的年轻人 NSCLC 癌症基因组图谱（TCGA）同期群中获得的突变基因重叠（即，94 个 AD 突变基因中的 86 个和 48 个 SC 突变基因中的 41 个）。




**图：** 年轻患者的基因组变异类型与肺腺癌（AD）或鳞状细胞癌（SC）有关

选择具有预测高影响突变的基因用于途径分析，产生在组织学上不同的体细胞改变候选途径。例如，ERK/MAPK 信号传导和 PTEN 细胞周期停滞在 ER 中而非在 SC 中改变。反之，Trk/PI3K 信号传导和 ADP 核糖基化/DNA 修复在 SC 而非在 AD 中改变。正在进行进一步的生物信息学分析，以比较年轻患者与年龄较大的 TCGA 同期群的突变基因和途径。 ■

## 参考


**1 Luo W et al.,** Characteristics of genomic alterations of lung adenocarcinoma in young never-smokers. Int J Cancer 2018 Apr 18. doi: 10.1002/ijc.31542. [Epub ahead of print]

**2 Sacher AG et al.,** Association between younger age and targetable genomic alterations and prognosis in non-small-cell lung cancer. JAMA Oncol 2016; 2(3): 313-20

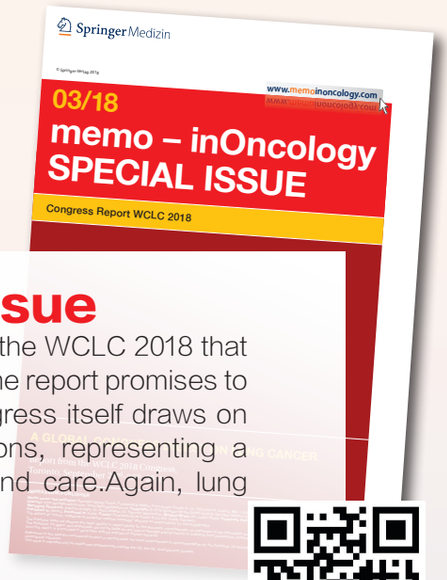
**3 Zhang J et al.,** Multicenter analysis of lung cancer patients younger than 45 years in Shanghai. Cancer 2010; 116(15): 3656-3662

**4 Hsu CL et al.,** Advanced non-small cell lung cancer in patients aged 45 years or younger: outcomes and prognostic factors. BMC Cancer 2012; 2012 Jun 13; 12: 241

**5 Wu X et al.,** Whole exome sequencing (WES) to define the genomic landscape of young lung cancer patients (pts). J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 12005)



© Springer-Verlag




## Forthcoming Special Issue

This special issue will be offering a synopsis from the WCLC 2018 that will be held in Toronto, in September of this year.The report promises to make for stimulating reading, as the WCLC 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.

# WCLC 2018
# 年度会议

**加拿大多伦多，2018 年 9 月 23 日至 26 日**




有关肺癌的更多有趣信息和教育材料，请访问我们的 memo-inoncology 网页 (**www.memoinoncology.com**)

在这里，您将找到有关 ASCO、ESMO 和 WCLC 2018 的最新备忘录期刊，并可选择英语、日语和普通话版本！

阅读备忘录 - ASCO、ESMO 和 WCLC 2018 的 inOncology 会议报告，并观看重要意见领袖的视频采访！

了解新的备忘录 - 医学教育系列，该系列提供来自指导和临床试验培训的信息。

在 **memoinoncology.com** 上注册备忘录 - inOncology 时事通讯，了解有关肺癌的所有令人兴奋的新闻和发展。

SpringerMedizin