© Springer-Verlag 2016

SpringerMedizin.at/memo_inoncology

04/16

memo – inOncology 特刊

ESMO 2016 大会报告

肺癌全球大会文摘

2016 年 ESMO 大会报告，
哥本哈根，2016 年 10 月 7 日-11 日

IMPRESSUM/PUBLISHER

媒体所有者和出版机构: Springer-Verlag GmbH, Professional Media, Prinz-Eugen-Straße 8–10, 1040 Vienna, Austria, **Tel.:** +43(0)1/330 24 15-0, **Fax:** +43(0)1/330 24 26-260, **Internet:** www.springernature.com, www.SpringerMedizin.at. **Copyright:** © 2016 Springer-Verlag/Vienna. Springer Medizin is a Part of Springer Nature.
常务董事: Joachim Krieger, Dr. Alois Sillaber, Dr. Heinrich Weinheimer. **医学文案作者:** Judith Moser. **企业出版:** Elise Haidenthaller. **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、澳大利亚和加拿大以外的医疗专业人士。

目录

3 序言

3 免疫检查点抑制：图景正慢慢变得完整

7 克唑替尼（crizotinib）失效后，新一代 ALK 抑制剂表现优异

9 专访：“靶向抑制血管生成可以延长生命”

11 EGFR 靶向疗法：在正确的时间使用在正确的患者身上

14 罕见驱动突变：小患者人群中的可喜结果

16 SCLC：基因组改变为靶向方法铺平道路

18 在 *KRAS* 突变 NSCLC 中使用司美替尼（selumetinib）未取得 III 期获益



© Alexi TAUZIN / Fotolia

编委会成员：

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

本期 Lecture Board:
Maximilian Hochmair, MD; Anders Mellemgaard, MD, PhD; Silvia Novello, MD

Boehringer Ingelheim

由 Boehringer Ingelheim 提供非限制性赞助

序言

亲爱的同事们，

据世界卫生组织估计，世界各地每年有 137 万人死于肺癌。发病率和肺癌相关死亡率都十分巨大：到目前为止，原发性肺癌仍然是继非黑素细胞性皮肤癌之后最常见的恶性肿瘤，并且全球因其而致死的患者数量超过与任何其它恶性肿瘤相关的人数。

然而，过去几年的深刻变化已形成有关肺癌的令人瞩目的发展。一方面，在全球范围内可以观察到关于组织学的变化。在过去二十年中，小细胞肺癌患者所占比例在许多国家不断下降。非小细胞肺癌在同一时期经历了其主要亚型的相对重要性的转变。在美国，鳞状细胞癌减少，而腺癌在男性和女性中均有所增加。类似的趋势也适用于欧洲男性，而在女性中，鳞状细胞癌和腺癌目前都在上升。

当然，从临床医生的角度来看，治疗创新是肺癌相关变化中更引人注目的部分。新的方法所针对的靶标不再仅限于长期以来在治疗考虑中居中心地位的肿瘤细胞。在 10 月 7 日到 11 日于哥本哈根举行的 2016 年 ESMO 大会上，免疫疗法再次成为一个热门话题。在第二次主席研讨会上，几位知名演讲嘉宾介绍了有关晚期肺癌免疫治疗剂的四篇最新发表的摘要，吸引了大量与会者的关注。在本刊中介绍了这些试验的结果，以及免疫治疗领域的其它发现。

与此同时，关于肿瘤细胞内可药物治疗的遗传畸变的研究正在进行。凡德他尼（vandetanib）和乐伐替尼（lenvatinib）等酪氨酸激酶抑制剂已经在 *RET* 阳性肿瘤中显示出有前途的临床活性，并且利用下一代 ALK 抑制剂色瑞替尼（ceritinib）、艾乐替尼（alectinib）和 brigatinib 获得了令人信服的结果。最近对 EGFR 方面的观察揭示了精确使用 EGFR 靶



© Mohamed Bahr

向药物的前景。同时，小细胞组织学患者也能够享受到分子靶向治疗带来的益处。就此而言，极光激酶 A 抑制是一种有前途的方法，此外还有 PD-L1 抗体 atezolizumab。最后，破坏肿瘤血管生成有助于根据每位患者的需要来定制治疗。个体化治疗已成为现实，可以造福于现在和未来的大量患者。

Silvia Novello 博士，意大利都灵大学

免疫检查点抑制：图景正慢慢变得完整

KEYNOTE-024：一线 PD-L1 富集人群

抗 PD-1 抗体派姆单抗（pembrolizumab）已被批准用于治疗 PD-L1 表达晚期非小细胞肺癌（NSCLC）患者。KEYNOTE-024 研究的重点集中在派姆单抗与铂类双药化疗的一线比较[1]。化疗方案包括 5 种选择，其中两种（培美曲塞（pemetrexed）联合卡铂（carboplatin）；培美曲塞联合顺铂（cisplatin））仅用于非鳞状 NSCLC。总共 305 名患者在 16 个国家的 142 个地点随机分组。该人群在 PD-L1 表达方面富集，因为一个关键的资格标准是 PD-L1 肿瘤比例得分（TPS）≥ 50 %（即，在至少 50 %的肿瘤细胞上存在 PD-L1 表达）。大约 20 %的病人患有鳞状组织学肿瘤。

使用派姆单抗获得的无进展生存期（PFS）明显高于铂类双药化疗，体现为 50 %的风险降低（10.3 个月与 6.0 个月；HR：0.50；p < 0.001；**图 1**）。对于采用派姆单抗和化疗的患者，第 12 月的 PFS 分别为 48 %和 15 %。用派姆单抗治疗的患者还体验到显著的总生存率（OS）获益（HR，0.60；p = 0.005），尽管从化疗的总交叉率达 50 %。在两组中均尚未达到中位 OS。在第 12 月，分别有 70 %和 54 %的患者存活。同样地，在经确认客观反应率（ORR）差异方面，派姆

© Springer-Verlag

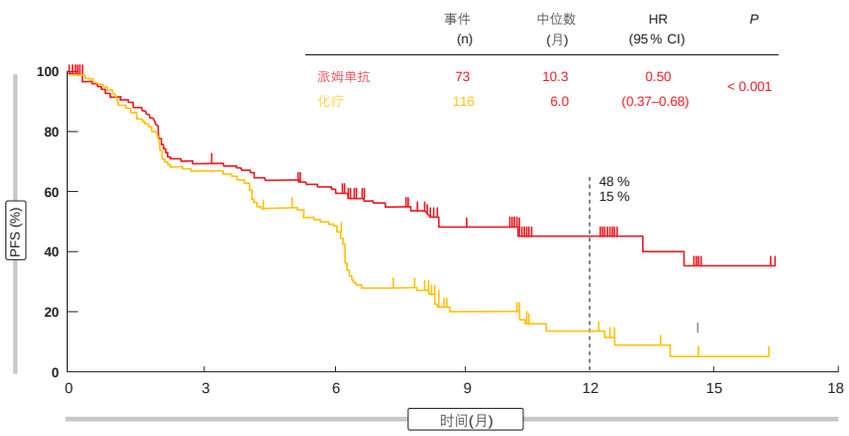


图 1： 在 KEYNOTE-024 中的无进展生存期：使用派姆单抗与化疗相比的获益

单抗高出 17 %（45 %与 28 %；p = 0.0011）。使用抗 PD-1 抗体观察到 6 例完全反应。尽管更长期暴露于派姆单抗（7.0 个月与 3.5 个月），但实验组各级别不良事件（AE）率都较低。由于派姆单抗的这一优异疗效，数据监测委员会建议停止试验。

根据作者说法，在约三分之一的晚期 NSCLC 患者中检测到 PD-L1 TPS ≥ 50%，而这标识出了最有可能从抗 PD-1 治疗中获益的患者。派姆单抗应当成为高 PD-L1 表达水平晚期 NSCLC 一线治疗的新护理标准。

派姆单抗联合化疗：KEYNOTE-021

有理由联合使用化疗和免疫疗法，因为化疗本身就具有一些免疫学作用，并且可以诱导肿瘤细胞上的 PD-L1 表达。多队列 I/II 期 KEYNOTE-021 试验提供了这一领域的临床数据，该项试验针对晚期 NSCLC 患者评价基于派姆单抗的联合治疗[2]。本研究的 G 队列中的病人患有未经治疗的 IIIB 或 IV 期非鳞状 NSCLC，他们被随机给予为期 2 年每 3 周 200 mg 派姆单抗联合卡铂或培美曲塞（n = 60），或者仅卡铂联合培美曲塞（n = 63）。允许进行培美曲塞维持治疗。

根据盲独立中央审查，通过向化疗添加派姆单抗，被定义为主要终点的客观反应率（ORR）几乎翻倍（55 %与 29 %；p = 0.0016；**图 2**）。在反应人群中，实验组中的显效时间短于对照组（1.5 个月与 2.7 个月），并且在实验组中有更高百分比的患者表现出持续反应（88 %与 78 %）。值得注意的是，仅有两名接受派姆单抗治疗的患者在 6 周的最初评估中经历原发性疾病进展（即，3 %，相比于对照组中的 17 %）。在派姆单抗组中，对于 < 1 %和≥ 1 %的 PD-L1 表达，ORR 相近。

派姆单抗组合的无进展生存期（PFS）较好，并且这里进展或死亡的风险几乎减半，其中派姆单抗联合化疗的 PFS 超过 1 年（13.0 个月与 8.9 个月；HR, 0.53；p = 0.0102 。两组间 OS 无差别。在第 6 月，采用这两种治疗方案的患者中有 92 %存活。派姆单抗组合的 3/4 级 AE 更频繁，但这并没有转化为更高的停药率。总体

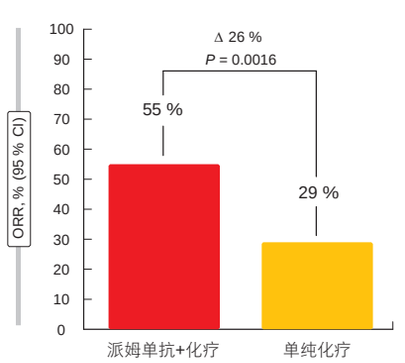


图 2： KEYNOTE-021 中的经确认客观反应率

上，派姆单抗联合卡铂和培美曲塞对于化疗初治晚期非鳞状 NSCLC 患者似乎是一种有效的治疗选择。

OAK 试验中使用 atezolizumab 获得长达 4 个月 OS 提高

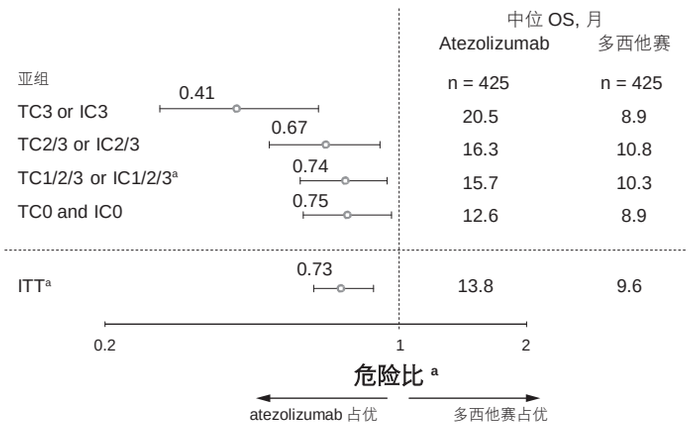
在 II 期 POPLAR 研究中，抗 PD-L1 抗体 atezolizumab 在晚期 NSCLC 患者中关于 OS 显示出相比多西他赛（docetaxel）的优势[3, 4]。在随机化 III 期条件下，OAK 试验在先前已接受包括至少一种铂基方案在内的一线或两线化疗的局部晚期或转移性 NSCLC 患者中，将每 3 周 1200 mg atezolizumab 与每 3 周 75 mg/m^2 多西他赛进行了比较[5]。患者招募与其 PD-L1 表达状态无关。不允许交叉。协同主要终点包括意向治疗（ITT）人群中的 OS 以及在≥ 1 %的肿瘤细胞（TC）或免疫细胞（IC）上存在 PD-L1 表达的患者中的 OS。OAK 数据是针对 PD-L1 导向性抗体获得的首个 III 期结果，预计共有 1225 名患者被招募进入研究。

对前 850 名患者的分析表明，OAK 达到了其协同主要终点。在 ITT 人群中，atezolizumab 治疗关联于显著而有临床意义的 OS 获益（13.8 个月与 9.6 个月；HR, 0.73；p = 0.0003）。生存曲线早在 3 个月时就已分离，并随时间推移保持分离。第 18 月时，atezolizumab 组中存活的患者几乎为多西他赛组的两倍（40 %与 27 %）。对于在≥ 1 %的 TC 或 IC（TC1/2/3 或 IC1/2/3）上存在 PD-L1 表达的患者人群的 55%，观察到可比的 OS 获益（15.7 个月与 10.3 个月；HR, 0.74；p = 0.0102）。然而，无 PD-L1 表达或者具有最少 PD-L1 表达（< 1 %；TC0 和 IC0）的患者亚组也有受益，具有 0.75 的相似 HR（12.6 个月与 8.9 个月；p = 0.0205）。最大 OS 提高发生在具有最高 PD-L1 表达（在≥ 50 %的 TC 或≥ 10 %的 IC 上存在 PD-L1 表达; TC3 或 IC3）的人群中，这部分人群占总人数

© Springer-Verlag

的 16 %。这里，使用 atezolizumab 治疗获得的 OS 获益转化为 59 %的死亡风险降低（中位 OS 为 20.5 个月与 8.9 个月；HR, 0.41；p < 0.0001）。

如根据 PD-L1 表达绘制的 OS 森林图所示（**图 3**），除了其中患者获得更大受益的最高表达亚组以外，HR 在所有的亚组中相似。随机分入化疗组中并在随后接受免疫治疗的 17 %的患者进一步支持由 atezolizumab 带来的 OS 获益。



[a]针对 ITT 以及 TC1/2/3 或 IC1/2/3 为分层 HR。针对亚组为非分层 HR。

图 3： OAK 试验：根据 PD-L1 表达，使用 atezolizumab 和多西他赛的 OS

补充分析

由于 OAK 试验中同时包含非鳞状和鳞状组织学亚型患者，研究者还评估了治疗在这些亚组中的 OS 作用。在两个队列中，atezolizumab 均在 HR 方面占优，达 0.73。不论性别、年龄、ECOG 机体表现状态、先前治疗线数量、吸烟史和基线中枢神经系统（CNS）转移，在大部分亚组中都观察到相似的 OS 优势。唯一的例外是带有 *EGFR* 激活突变的患者，他们没有从采用抗 PD-L1 抗体的这种治疗中受益。这种现象也已在其它 PD-L1 抑制剂中观察到。

如先前评估免疫治疗的试验中所显示，仅在具有最高 PD-L1 表达的患者群体中观察到显著的 PFS 获益。相应地，反应率仅在该高表达亚组中表现出使用 atezolizumab 的获益。总体上，在 atezolizumab 组中的的反应持续时间比多西他赛组中长得多（ITT 人群的中位反应持续时间为 16.3 个月与 6.2 个月）。在所有 PD-L1 亚组中都观察到这种效应。

尽管治疗的持续时间较长，atezolizumab 的耐受性良好。在试验组中，3/4 级 AE 的发生频率较低，而导致停药、剂量调整、延迟或中断的 AE 情况也是如此。只有肌肉骨骼疼痛和瘙痒在使用 atezolizumab 时发生率比使用多西他赛时更频繁；对于所有其它 AE，情况是相反的。报告的免疫介导 AE 发生率低至 1%以下。

来自关键性派姆单抗试验的消息

III 期 KEYNOTE-010 研究在 1034 名经先前治疗的 PD-L1 表达晚期 NSCLC 患者中证明了派姆单抗相比于多西他赛的疗效和安全性[6]。因此，这为欧洲批准派姆单抗用于该适应症提供了基础。在额外六个月的随访后进行的更新分析表明，在 TPS ≥ 50 %和≥ 1 %人群中，使用 2 mg/kg 和 10 mg/kg 派姆单抗获得的 OS 持续优于多西他赛[7]。PFS 与先前观察到的相似，并且反应持久。总体而言，这些研究结果证实了派姆单抗可作为经预先治疗的 PD-L1 表达晚期 NSCLC 患者的一种标准治疗。

Barlesi 等人在 KEYNOTE-010 中，使用 EORTC QLQ-C30、EORTC QLQ-LC13 和 EuroQoL-5D-3L 量表，评估了派姆单抗和多西他赛对健康相关生存质量的影响[8]。对于从基线到第 12 周的变化，派姆单抗与多西他赛相比，在 EORTC QLQ-C30 总体健康状况/生存质量得分方面有数字上的或显著的提高。相比于多西他赛，派姆单抗还延长了咳嗽、呼吸困难和胸痛的 EORTC QLQ-LC13 复合终点的恶化时间。这些发现，连同来自支持性患者自报结果分析的结果，表明在该人群中使用派姆单抗保持了患者健康相关生存质量和症状，或者相比于多西他赛产生了更大程度的改善。

两年数据：CheckMate 017 和 057

基于全球随机化开放标签 III 期 CheckMate 017 和 057 试验的结果，纳武单抗（nivolumab）成为经先前治疗的 NSCLC 患者的标准疗法。在这两项研究中，纳武单抗与多西他赛相比，显著延长了经先前治疗的鳞状 NSCLC 患者（CheckMate 017）[9]或非鳞状 NSCLC 患者（CheckMate 057）[10]的 OS。

在 ESMO 大会上展示了≥ 2 年随访后更新的疗效和安全性数据[11]。这些数据表明在全部两项试验中，纳武单抗相比多西他赛提高的总生存率从第 1 年到第 2 年保持一致。在反应者中，大约三分之一的纳武单抗治疗患者（而没有任何多西他赛治疗患者）有持续反应。持久反应的发生与 PD-L1 表达水平无关。针对纳武单抗治疗未发现新的安全信号。治疗相关选择的 AE 通过使用方案定义的毒性管理算法进行管理，并且在大多数患者中获得解决。

Reck 等人展示了纳武单抗与多西他赛对 CheckMate 057 中所治疗患者的整体健康状况的影响的相关数据[12]。EQ-5D VAS 和肺癌症状量表都表明纳武单抗与多西他赛相比更好地保持了健康状况、健康相关生存质量和症状控制。此外，这两项评估暗示了纳武单抗相比多西他赛在患者自报

© Springer-Verlag

结果中的改善，并且表明获益在生存曲线分离之前就已开始，纳武单抗再次占优。

在 CheckMate 026 中几乎没有任何一线获益

在 IV 期或复发性 PD-L1 阳性 NSCLC 患者中，一线纳武单抗得到了阴性结果。开放标签国际 III 期 CheckMate 026 研究在该人群中将一线纳武单抗与铂基双药化疗进行了比较[13]。PD-L1 表达≥ 1%为强制要求。在疾病进展情况下向纳武单抗交叉为可选项。根据独立放射学检查，在≥5 % PD-L1 阳性人群中 PFS 这一主要终点的结果在两种方案之间无显著差异（纳武单抗和化疗分别为 4.2 个月与 5.9 个月）。OS 也是如此（14.4 个月与 13.2 个月）。疾病进展在纳武单抗组中更常见（27.5 %与 9.9 %），但是当观察到反应时，纳武单抗的反应持续时间比化疗治疗人群长两倍以上（12.1 个月与 5.7 个月）。

总体上，亚组反映了整体研究人群。鳞状组织学患者在得到纳武单抗治疗时关于 PFS 和 OS 似乎有良好表现，而非鳞状组织学人群则似乎是相反情况；然而，由于置信区间重叠，无法得出明确结论。CheckMate 227 试验继续评价纳武单抗作为单一疗法以及与易普利姆玛（ipilimumab）或标准化疗联合使用，在 IV 期或复发性 NSCLC 一线条件下的作用。

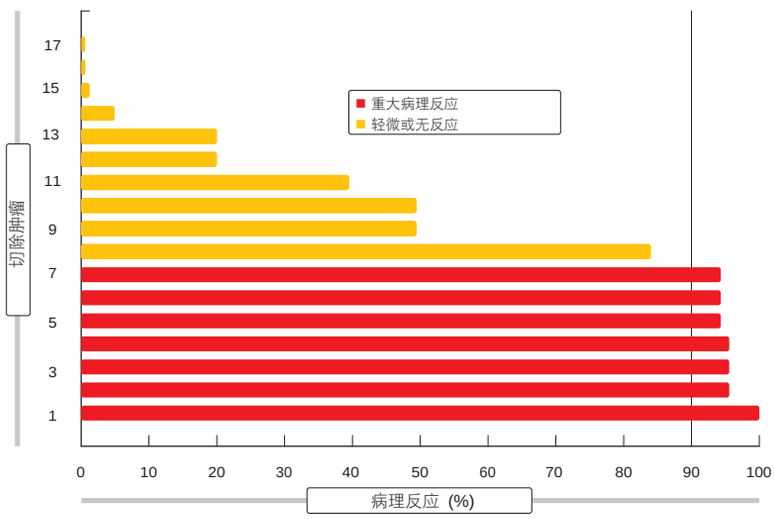


图 4： 在新辅助施用两个纳武单抗剂量后，17 名早期 NSCLC 患者的肿瘤病理反应

纳武单抗的新辅助应用

在招募 18 名新诊断患有可切除 I 期（> 2 cm）/II 期/IIIA 期 NSCLC 的患者的一项试验中，施用新辅助纳武单抗产生了初步但较理想的数据[14]。在早期 NSCLC 中新辅助使用抗 PD-1 策略的理由来自于这样的事实，即：I 至 III 期 NSCLC 尽管被认为是早期疾病，但预后不良，并且通过辅助化疗仅有较少的获益。在手术切除前 4 周和 2 周以 3 mg/kg 剂量施用纳武单抗。主要终点为安全性和耐受性。探索性终点包括血液和肿瘤的各种相关分析，以及病理反应等其它临床结果参数。

这两个新辅助剂量的纳武单抗没有延迟或干扰任何患者的手术切除。根据对反应的探索性分析，22 %的患者有影像学反应，并且有 7 名患者表现出从治疗前临床阶段的病理降期。重大病理反应定义为切除时残余活肿瘤细胞< 10 %。表现出重大病理反应的这 7 名患者中之一体验到病理完全反应（**图 4**）。这些患者的肿瘤显示出

参考文献

1 Reck M et al., KEYNOTE-024: pembrolizumab vs platinum-based chemotherapy as first-line therapy for advanced NSCLC with a PD-L1 TPS ≥50 %. ESMO 2016, abstract LBA8_PR

2 Langer CJ et al., Randomized phase 2 study of carboplatin and pemetrexed ± Pembroli- zumab as first-line therapy for advanced NSCLC: EYNOTE-021 cohort G. ESMO 2016, LBA46_PR

3 Fehrenbacher L et al., Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multi- centre, open-label, phase 2 randomised con- trolled trial. Lancet 2016; 387(10030):1837-46

4 Smith DA et al., Updated survival and bio-marker analyses of a randomized phase II study of atezolizumab vs docetaxel in 2L/3L NSCLC (POPLAR). J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 9028)

5 Barlesi F et al., Primary analysis from OAK, a randomized phase III study comparing atezolizumab with docetaxel in 2L/3L NSCLC. ESMO 2016, abstract LBA44_PR

6 Herbst RS et al., Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEY-NOTE-010): a randomised controlled trial. Lancet 2016; 387: 1540-1550

7 Herbst RS et al., Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-expressiong NSCLC: updated outcomes of KEYNOTE-010. ESMO 2016, abstract LBA48

8 Barlesi F et al., Assessment of health-related quality of life in KEYNOTE-010: a phase 2/3 study of pembrolizumab versus docetaxel in pa- tients with previously treated advanced NSCLC. ESMO 2016, abstract 1219P

9 Brahmer J et al., Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2015; 373: 123-135

10 Borghaei H et al., Nivolumab versus Doc-etaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer.N Engl J Med 2015; 373: 1627-1639

11 Barlesi F et al., Long-term outcomes with nivolumab vs docetaxel in patients with ad-vanced NSCLC: CheckMate 017 and Check-Mate 057 2-y update. ESMO 2016, abstract 1215PD

12 Reck M et al., Overall health status in pa-tients with advanced non-squamous NSCLC treated with nivolumab or docetaxel in Check-Mate 057. ESMO 2016, abstract 1217PD

13 Socinski MA et al., CheckMate 026: A phase 3 trial of nivolumab vs investigator's choice of platinum-based doublet chemotherapy as first-line therapy for stage IV/recurrent programmed death ligand 1-positive NSCLC. ESMO 2016, abstract LBA7_PR

14 Forde PM et al., Neoadjuvant anti-PD-1, nivolumab, in early stage resectable NSCLC. ESMO 2016, abstract LBA41-PR

 © Springer-Verlag

免疫细胞浸润。毒性与针对纳武单抗进行的其它研究中观察到的安全特性一致，并且治疗耐受性良好。三分之一的患者经历了各级别治疗相关 AE，但只有一例为 3/4 级 AE。关于肿瘤浸润淋巴细胞的基因组学和功能方面的综合研究正在开展，并且更大规模的随访临床研究也在计划之中。 ■

克唑替尼（crizotinib）失效后，新一代 ALK 抑制剂表现优异

ALK 融合基因阳性肺癌在晚期非小细胞肺癌（NSCLC）患者中的发生率达 5 % [1]。ALK 抑制剂克唑替尼在 *ALK* 阳性晚期 NSCLC 患者身上显示出显著的初始疗效。

然而，大多数患者最终产生耐药性，其中中枢神经系统（CNS）是最常见的首先进展部位之一。这些患者中大约有一半人在克唑替尼治疗期间发展成 CNS 转移。新一代 ALK 抑制剂代表了在使用克唑替尼时发生疾病进展的患者的有效选择。

ASCEND-5

色瑞替尼（ceritinib）是一种效力比克唑替尼高 20 倍的新一代 ALK 抑制剂[2]。在 ASCEND-1 和 ASCEND-2 试验中已经证明色瑞替尼在经预先治疗患者中的抗肿瘤作用[3-5]。在 ASCEND-2 中，色瑞替尼治疗在经化疗和使用克唑替尼后发生疾病进展的 *ALK* 阳性 NSCLC 人群，包括脑转移患者中促发了持久反应[5]。

在 ESMO 大会上，Scagliotti 等人介绍了在经克唑替尼预先治疗条件下将色瑞替尼与二线化疗进行比较的验证性 III 期 ASCEND-5 研究[6]。在这项全球性随机化开放标签试验中，总共 231 名局部晚期或转移性 *ALK* 阳性 NSCLC 患者在 20 个国家的 99 个地点进行随机分组。进入研究之前，这些患者已接受过一种或两种用于晚期疾病的化疗方案，以及克唑替尼（在任意时间）。治疗包括 750 mg/日色瑞替尼或者培美曲塞（pemetrexed）或多西他赛（docetaxel）化疗。PFS 被定义为主要研究终点。在每组中，超过一半的患者有转移性脑部疾病，而在这些病例中有三分之一已对 CNS 施用放疗。

色瑞替尼治疗的丰富获益

这种 ALK 抑制剂治疗被证明是高效的。根据盲独立审查委员会，治疗在 PFS 方面促发了有统计显著性和临床意义的提高（BIRC；5.4 个月与 1.6 个月；HR, 0.49；$p < 0.001$）。这种效果在多个亚组中稳健而一致。临床获益得到了 ORR（39.1 %与 6.9 %）和 DCR（76.5 %与 36.2 %）的进一步支持。OS 数据在数据截止时尚不成熟。安全特性与先前色瑞替尼研究中的观察结果相符，主要表现为腹泻、恶心、呕吐和转氨酶升高。

对患者自报结果的分析表明，与化疗相比，色瑞替尼显著改善了肺癌特异性症状和总体健康状况。虽然使用 QLQ-C30 问卷进行评估的大多数症状都因色瑞替尼治疗而得到改善，但根据针对胃肠道症状（即，腹泻、恶心和呕吐）的两项量表，观察到采用这种 ALK 抑制剂时的一些恶化。作者结论认为，这些结果将色瑞替尼确立为耐克唑替尼 *ALK* 阳性 NSCLC 患者的优选治疗选择。

ASCEND-3 的长期随访：引人注目的发现

Felip 等人介绍了全球性 II 期单组开放标签 ASCEND-3 研究的长期随访，其中在 124 名未曾接受先前 ALK 抑制剂治疗的转移性 *ALK* 阳性 NSCLC 患者中对色瑞替尼进行了评估[7]。这些患者初次接受化疗（但仅有两名患者）或者已经用多达三线化疗进行了治疗，并在最近的化疗方案期间或之后遭遇疾病进展。在基线时允许无症状或神经稳定脑转移。40 %的患者在进入研究时有脑部病灶；53.1 %的患者已施用局部放疗。根据研究人员设定，主要终点为 ORR。

经过 25.9 个月的中位随访后，48.4 %的患者仍在接受治疗。就全身疗效而言，分析得出根据研究者为

© Springer-Verlag

表
根据研究者和盲独立审查委员会（BIRC），ASCEND-3 研究中使用色瑞替尼观察到的全身疗效

	研究者	BIRC
ORR, n (%)	84 (67.7)	79 (63.7)
最佳总体反应, n (%)		
CR	1 (0.8)	1 (0.8)
PR	83 (66.9)	78 (62.9)
SD	27 (21.8)	20 (16.1)
非 CR/非 PD *	1 (0.8)	8 (6.5)
PD	5 (4.0)	9 (7.3)
未知	7 (5.6)	8 (6.5)
DCR (CR + PR + SD + 非 CR/非 PD*), n (%)	112 (90.3)	107 (86.3)
中位 DOR, 月	22.1	23.9
估计 18 个月 DOR 率, %	55.7	60.4
中位 PFS, 月	16.6	18.4
估计 18 个月 PFS 率, %	49.1	51.7
中位 OS	数据截止时尚未达到	

* 包括根据 BIRC 评价在基线时没有目标病变的患者，以及既没有 CR 也没有疾病进展的患者
BIRC，盲独立审查委员会；ORR，客观反应率；CR，完全反应；PD，疾病进展；PR，部分反应；SD，病情稳定；DOR，反应持续时间

67.7 %以及根据 BIRC 为 63.7 %的有力 ORR 结果（**表**）。在 94.7 %的患者中发生了从基线的肿瘤负荷减少。根据研究者和 BIRC，分别在 90.3 %和 86.3 %的患者中获得了疾病控制。研究在中位 PFS（根据研究者和 BIRC 分别为 16.6 个月和 18.4 个月）和 OS 方面揭示了引人注目的结果：在第 24 月，67.5 %的患者存活，并且尚未达到中位 OS。色瑞替尼在脑转移患者中也显示出活性。在基线时有 CNS 病灶的患者实现了 57.1 %的全身 ORR 和 10.8 个月的中位 PFS。在 61.5 %的患者中获得了总体颅内反应。

在长达 29 个周期的随访中更新的患者自报结果与先前报告一致。患者表现出从基线的症状负荷改善，其中整体肺癌症状量表得分的平均变化范围在-3.39 至-14.83。生存质量在治疗时得到保持。

艾乐替尼（alectinib）：关键数据更新

高选择性且有效的口服 ALK 抑制剂艾乐替尼已被 FDA 批准用于治疗使用克唑替尼发生疾病进展或对克唑替尼不耐受的患者。形成此项批准基础的是两项关键 II 期研究：全球 NP28673 试验和北美 NP28761 试验[8-11]。试验总共招募了 225 名经先前治疗的局部晚期或转移性 *ALK* 阳性 NSCLC 患者，这些患者在以前的克唑替尼治疗之后已发生疾病进展。所有患者接受每日两次口服 600 mg 艾乐替尼。

在 ESMO 2016 大会上介绍了 NP28673 的更新安全性和疗效分析，这些数据证明了艾乐替尼的全身性和在 CNS 中的强大疗效和良好耐受性[12]。根据独立审查委员会，在可评价反应的患者中，ORR 为 50.8 %。化疗初治患者比已接受过先前化疗的患者获益程度更大（ORR 分别为 73.1 %和 44.8 %）。在可评价反应的个体中，DCR 为 78.7 %。在意向治疗人群中，中位 PFS 为 8.9 个月，而中位 OS 为 26 个月。在基线时患有可测量 CNS 疾病的患者具有 58.8 %的 CNS ORR。

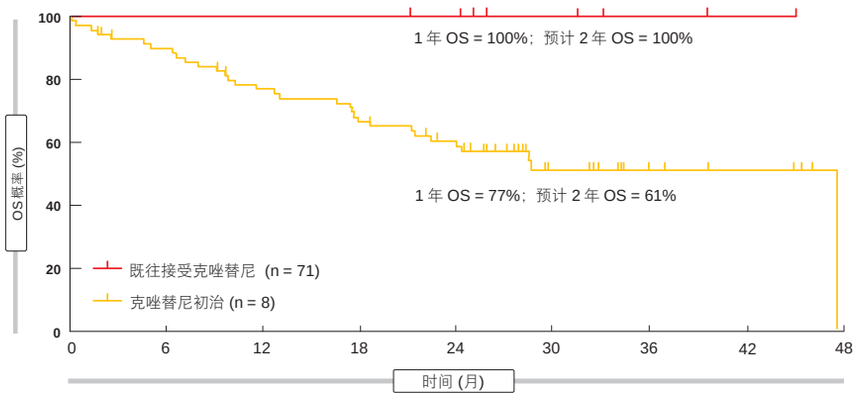
一项探索性分析评估了 NP28673 和 NP28761 中的显效时间[13]。确定患者能够从艾乐替尼获益的速度被评为针对有症状患者和即将出现症状（特别是 CNS 内的症状）患者的重要因素。此外，反应的快速性与患有活跃 CNS 疾病的患者相关，这是一个医疗需求远未得到满足的领域。研究结果显示，艾乐替尼治疗可以实现快速反应。在第一次评估时（NP28673 中为 8 周，NP28761 中为 6 周），所有人群中的大多数患者表现出 RECIST 反应。这也适用于患有可测量和/或不可测量 CNS 疾病的患者中的 CNS 反应开始时间，无论这些患者是否接受过先前放疗。针对早期临床获益（<6 周）的进一步调查对于评价艾乐替尼用于初始治疗 CNS 转移的作用是有必要的，且具有减少放射治疗的潜力。

brigatinib 的显著抗肿瘤活性

正在进行的 I/II 期、单组、多中心剂量递增、剂量扩大试验正在评价临床研究性下一代 ALK 抑制剂 brigatinib 在晚期恶性肿瘤患者中的作用。试验包含 79 名 *ALK* 阳性 NSCLC 患者，他们当中 90 %接受过先前克唑替尼治疗。

在 20 个月的中位治疗时间之后关于 brigatinib 对 *ALK* 阳性 NSCLC 患者的活性和安全性的更新数据显示，利用 brigatinib 在几乎所有病例中都获得了肿瘤减小[14]。72 名可评价患者中有 33 %获得了靶病灶 100 %减小。在所有 brigatinib 剂量下，经证实 ORR 达 62 %。100 %的克唑替尼初治患者获得了经证实客观反应，包括三例完全缓解。87 %的患者实现了疾病控制。中位 PFS 在克唑替尼初治人群中尚未达到，而在先前接受过克唑替尼的患者中为 12.9 个月。OS 方面，这两组的 1 年总生存率分别为 100 %和 77 %（**图**）。根据对脑转移患者的分析（n = 50），brigatinib 在 CNS 中

© Springer-Verlag



图： 使用 brigatinib 获得的总生存期（ITT 人群）

具有高活性。在患有可测量基线疾病的患者中，颅内 ORR 为 67 %。最常见的治疗突发不良事件为恶心、疲劳、腹泻、头痛和咳嗽。

来自这项 I/II 期研究的结果支持对以 90 mg/日和 180 mg/日施用的 brigatinib 的进一步评价。国际随机化剂量评价 ALTA 试验表明，brigantinib 有潜力作为克唑替尼耐药条件下的一种新的治疗选择[15]。已经在患有晚期 *ALK* 阳性 NSCLC 的 ALK 抑制剂初治患者中启动了随机化 III 期 brigatinib 与克唑替尼对比试验（ALTA-1L; NCT02737501）。 ■

参考文献

1 Dearden S et al., Mutation incidence and co-incidence in non small-cell lung cancer: meta-analyses by ethnicitiy and histology (mutMap). Ann Oncol 2013; 24(9): 2371-2376
2 Friboulet L et al., The ALK inhibitor certinib overcomes crizotinib resistance in non-small lung cancer. Cancer Discov 2014; 4: 662-673
3 Shaw AT et al., Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. Engl J Med 2014; 370: 1189-1197
4 Kim DW et al., Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-1): updated results from the multicentre, open-label, phase 1 trial. Lancet Oncol 2016; 17: 452-463
5 Crinò L et al., Multicenter Phase II Study of Whole-Body and Intracranial Activity With Ceritinib in Patients With ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Chemotherapy and Crizotinib: Results From ASCEND-2. J Clin Oncol 2016; 34: 2866-2873
6 Scagliotti G et al., Ceritinib versus chemotherapy in patients with advanced ALK+ NSCLC previously treated with chemotherapy and crizotinib: results from the confirmatory phase III ASCEND-5 study. ESMO 2016, abstract LBA_42
7 Felip E et al., Phase II study of ceritinib in previously treated ALKi-naïve patients with ALK+ NSCLC: whole-body efficacy in all patients and in patients with baseline brain metastases. ESMO 2015, abstract 1208O
8 Ou SH et al., Alectinib in crizotinib-refractory ALK-rearranged non-small-cell lung cancer: A phase II global study. J Clin Oncol 2016; 34: 661-668
9 Barlesi F et al., Updated efficacy and safety results from a global phase 2, open-label, sin- gle-arm study (NP28673) of alectinib in crizo- tinib-refractory ALK+ non-small-cell lung cancer (NSCLC). Eur J Cancer 2015; 51(Suppl. 3): abstr 3101
10 Shaw AT et al., Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. Lancet Oncol 2016; 17: 234-242
11 Shaw AT et al., J Thorac Oncol 2015; 10 (Suppl. 2): abstr 1261
12 Barlesi F et al., Updated efficacy and safety from the global phase II NP28673 study of alectinib in patients with previously treated ALK+ non-small-cell lung cancer (NSCLC). ESMO 2016, abstract 1263P
13 Gandhi L et al., Time to response in patients with ALK+ NSCLC receiving alectinib in the phase II NP28673 and NP28761 studies. ESMO 2016, abstract 1209PD
14 Bazhenova LA et al., Brigatinib in patients with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer in a phase 1/2 trial. ESMO 2016, abstract 1207PD
15 Kim D-W et al., Brigatinib in patients with crizotinib-refractory ALK+ non-small cell lung cancer: first report of efficacy and safety from a piv- otal randomized phase 2 trial (ALTA). J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 9007)

专访： Anders Mellemgaard, MD, PhD, Clinical Associate Professor, Department of Oncology, Herlev University Hospital, Copenhagen, Denmark

“靶向抑制血管生成可以延长生命”

在肺癌治疗概念中抗血管生成有多重要？

血管生成是非常重要的癌症进展驱动因素。一些癌症特别依赖于新血管系统的发育才能够生长和转移，因此靶向抑制血管系统是非常有用的。已经有贝伐单抗（bevacizumab）等主要用于一线治疗的抗血管生成化合物可供使用，而现在我们还拥有了与化疗一起应用从而提高疗效的二线药物。当向多西他赛等常用化疗剂添加抗 VEGFR-2 抗体雷莫卢单抗（ramucirumab）和三重血管激酶抑制剂尼达尼布（nintedanib）时，它们确实可以提高总生存率（OS）。这两种化合物之间存在施用和毒性特征方面的差异，但它们也是靶向抑制血管生成的重要性以及这样可以延长转移性肺癌患者

© Springer-Verlag

寿命的概念证明。

考虑到免疫疗法等众多新治疗方法，您认为抗血管生成药物在未来将如何发展？

这是一个很好的问题，因为当大家在两年前思考未来时，我想任何人都不会预料到今天我们会如此多地谈论免疫疗法。但是我相信，我们需要认识到的是任何癌症，当然也包括肺癌，都存在从生物学角度看有所不同的许多亚组。在这些亚组中，有一些适于免疫治疗，而对于另一些亚组而言，其它种类的疗法更加合适。看起来在一线治疗后发生快速进展的情况下，免疫疗法所起的作用不是很好。在 CheckMate 057 试验[1]中，纳武单抗（nivolumab）在从最近一次先前治疗起间隔时间较长的患者中最有效。另一方面，对 LUME-Lung 1 研究的分析显示，尼达尼布联合多西他赛的 OS 作用在一线治疗后经历较短无病期的患者中更强（**表**）[2]。在作为最佳反应仅表现出疾病进展或者一线条件下化疗难治的人群中，存在明显的 OS 获益。在我看来，从一线到二线治疗的时间间隔因此对于治疗方法的选择十分重要。在讨论对患者的进一步行动方案时必须考虑到这一点。如果间隔较长，那么免疫疗法可能是最佳选择；而如果间隔较短，则优选使用抗血管生成化合物。



© private

Anders Mellemgaard, MD, PhD
Clinical Associate Professor, Department of Oncology, Herlev University Hospital, Copenhagen, Denmark

在分子意义上，是否已经有任何针对抗血管生成药物的生物标志物？

鉴别生物标志物的研究仍在进行当中，但是到目前为止，还没有可在实验室中检测的参数意义上的经典标志物。问题在于血管生成是身体的正常功能，而只是在癌症中受到了上调。我们无法在癌细胞本身中寻找生物标志物，因为在这些药剂的作用机制中涉及到的不是细胞，而是肿瘤微环境。我们所拥有的是临床指标，就是从一线到二线治疗的时间间隔。 ■

参考文献

1 Borghaei H et al., Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non–small-cell lung cancer. N Engl J Med 2015; 373: 1627-1639
2 Heigener D et al., Efficacy and safety of nintedanib/docetaxel in patients with lung adenocarcinoma: further analyses from the LUME-Lung 1 study. ESMO 2016, abstract 1276P

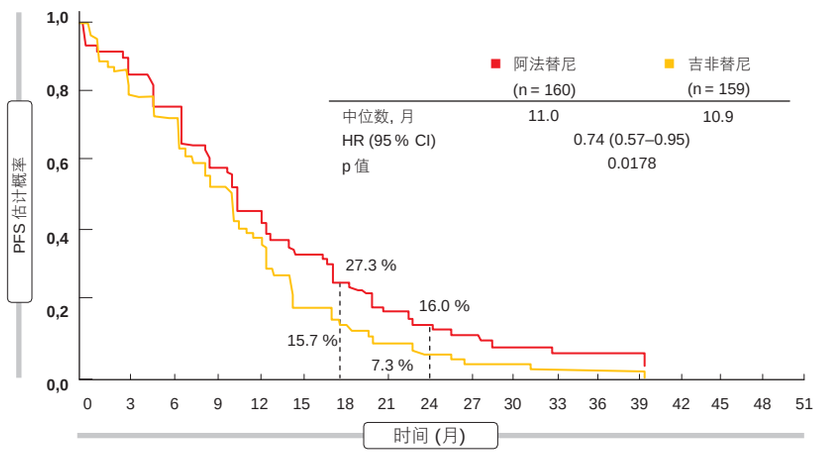
表
根据从一线治疗起的时间，使用尼达尼布联合多西他赛与安慰剂联合多西他赛的腺癌人群总生存期

	尼达尼布联合多西他赛的 OS (月)	安慰剂联合多西他赛的 OS (月)	OS 差异 (months)	HR	P 值
所有患者	12.6	10.3	2.3	0.83	0.0359
从一线治疗开始起的时间*					
< 9 个月	10,9	7.9	3.0	0.75	0.0073
< 6 个月	9.5	7.5	2.0	0.73	0.0327
早期进展者					
化疗难治患者**	9.1	6.9	2.2	0.72	0.0456
PD-FLT	9.8	6.3	3.5	0.62	0.0246
从一线治疗结束起的时间*					
< 3 个月	11.0	8.0	3.0	0.74	0.0120
3–6 个月	12.0	10.6	1.4	0.84	0.3768
> 6 个月	18.2	15.8	2.4	0.94	0.7321
≤ 6 个月	11.3	8.2	3.1	0.75	0.0047

* 对于 7 名腺癌患者（尼达尼布组 4 名，安慰剂组 3 名），缺少关于从一线治疗起时间的信息。
** 定义为从一线治疗开始 5 个月内随机分组的腺癌患者；这一截止点基于来自公开研究的标准一线化疗的大致中位 PFS 和 95% CI。
PD-FLT，对一线治疗的最佳反应为疾病进展

 © Springer-Verlag

EGFR 靶向疗法：在正确的时间使用在正确的患者身上



图： 根据独立数据审查在 LUX-Lung 7 中使用阿法替尼与吉非替尼取得的无进展生存期

大约 11 % 的非小细胞肺癌（NSCLC）白种人患者具有携带 *EGFR* 突变的肿瘤[1]，该突变发生于 *EGFR* 基因的外显子 18、19、20 和 21 中。常见的突变包括外显子 19 框内缺失和外显子 21 Leu858Arg 点突变（L858R）[2]。已知外显子 20 插入会介导耐药性[3]。对于其它更罕见的突变，可用数据很少。

激活的 *EGFR* 突变使肺肿瘤对 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂（TKI）疗法敏感。不可逆 ErbB 家族阻断剂阿法替尼（afatinib）以及可逆 EGFR TKI 吉非替尼（gefitinib）和埃洛替尼（erlotinib）已被批准用于晚期 *EGFR* 突变阳性 NSCLC 患者的一线治疗。IIb 期 LUX-Lung 7 研究是在此环境下以一对一方式比较两种 EGFR 靶向疗法（阿法替尼、吉非替尼）的第一个前瞻性全球随机试验。将共计 319 名未接受过任何晚期或转移性疾病在先治疗的 *EGFR* 突变 IIIB/IV 期肺腺癌患者随机分配为接受每日 40 mg 阿法替尼或每日 25 mg 吉非替尼。根据初步分析，与吉非替尼相比，阿法替尼显著提高了 PFS 的协同主要终点（危险比[HR]，0.73；p = 0.017）和治疗失败时间（TTF；HR，0.73；p = 0.007）[4]。相应地，阿法替尼组中的 ORR 显著优越（p = 0.008）。

LUX-Lung 7：OS 分析和其它更新结果

在 ESMO 大会上，Paz-Ares 等人介绍了 LUX-Lung 7 的初步 OS 分析，结论显示在这两种 TKI 之间存在有利于阿法替尼的 3 个月的差异（27.9 个月与 24.5 个月），尽管这种差异没有达到统计学显著性（HR 0.86；p = 0.2580）[5]。大部分预先设定的亚组从阿法替尼得到了优于吉非替尼的 OS 获益。阿法替尼的中位 OS 在各年龄亚组之间相似。此外，按突变亚型的 OS 分析显示，在同时存在 19 缺失和 L858R 突变的患者中阿法替尼占优，尽管没有达到统计学显著性。阿法替尼组中 46 %和吉非替尼组中 56 %的患者接受了后续 EGFR TKI 治疗。在随后使用第三代 EGFR TKI 进行治疗的患者中，阿法替尼和吉非替尼的中位 OS 相似。

有关 PFS 和 ORR 的更新结果与初始数据一致。相对于吉非替尼，阿法替尼显著改善了 PFS（11.0 个月与 10.9 个月；HR，0.74；p = 0.0178；**图**）和 ORR（73 %与 56 %；p = 0.002）。在第 24 个月，PFS 率为 16.0 %与 7.3 %。在 L858R 突变患者中，ORR 显著偏向阿法替尼（69 %与 42 %，p = 0.003），而在 19 缺失患者中，阿法替尼产生了数值上的 ORR 优势（75 %与 66 %，p = 0.150）。不良事件（AE）是可预测和可控的，这两种 TKI 都显示出同样的低治疗中止率。更新的生存质量数据在组间保持相似。研究人员得出结论认为，在多个临床相关终点之间大部分呈阳性的总体数据表明，在一线环境中阿法替尼是比吉非替尼更加有效的治疗选择。

LUX-Lung 7 中的 TTF

Schuler 等人报告了治疗失败时间（TTF）协同主要终点的结果，选择其反映实际临床实践和治疗指南[6]。TTF 定义为从随机分配到出于任何原因而中止治疗的时间，前述原因包括病情进展、治疗毒性和死亡。如果医生认为有益，患者可以在出现病情进展后继续治疗。取得临床获益的阿法替尼组中 35 %的患者和吉非替尼组中 29.6 %的患者在影像学显示进展之后继续其 TKI 治疗，中位持续时间分别为 2.7 个月和 2.0 个月。

在总体 LUX-Lung 7 人群中，阿法替尼与吉非替尼相比提供了优越的 TTF（13.7 个月与 11.5 个月；HR，0.73；p = 0.0073）。这些 TTF 获益在预先设定的亚组（即，*EGFR* 突变类型、存在脑转移、基线 ECOG 机体表现状态、性别、年龄、种族、吸烟史）之间基本一致。在阿法替尼组中明显更大比例的患者在第 24 个月（25 %与 13 %）和第 30 个月（15 %

© Springer-Verlag

表 1
阿法替尼在参与全球性指定患者使用项目的已在先接受治疗患者中获得的肿瘤反应

人群	N (%)
可获得数据的患者 [1]	2,862 (72.2[2])
报告反应评估的患者	1,141 (39.9[3])
- CR	7 (0.6[4])
- PR	260 (22.8[4])
- MR	8 (0.7[4])
- SD	506 (44.4[4])
- PD	360 (31.6[4])
DCR[5]	773 (67.8[4])

1 与 TTF 相同的子集；2 占总计 3,966 名患者的百分比；3 占报告 TTF 子集的百分比；
4 占报告反应评估子集的百分比；5 具有 PR、CR 或 SD 的患者
CR，完全反应；PR，部分反应；MR，混合反应；SD，病情进展

与 5 %）没有出现治疗失败。

这些结果补充了 LUX-Lung 7 中的 PFS 和 ORR 研究结果。根据作者观点，由阿法替尼改善的 TTF 证明了其普遍耐受性和相关 AE 的可控性，并且表明这种药物可在影像学上显示的病情进展之后继续治疗的患者中带来额外临床获益。

阿法替尼治疗患者的 VeriStrat®分层

III 期全球开放标签 LUX-Lung 8 研究在一线铂类双药化疗后病情进展的 IIIB/IV 期鳞状细胞 NSCLC 患者中比较了阿法替尼与埃洛替尼。在此项试验中，阿法替尼与埃洛替尼相比显著改善了 OS、PFS 和疾病控制率（DCR）[7]。

Goss 等人使用 OS 作为主要疗效变量，评价了 VeriStrat®血清蛋白测试在 LUX-Lung 8 中的预测价值[8]。VeriStrat®可以用于通过测量血液中的多种急性期反应蛋白来识别病人对其肿瘤的反应。这种测试根据区分“好”（VS-G）与“差”（VS-P）的独特归类算法将患者分类。关于总体人群中和预定义亚组中的患者 VeriStrat®状态对临床结果进行了分析了。获得了 675 个患者样本的结果，其中分别有 412 个和 263 个样本落入 VS-G 和 VS-P 类别。

VeriStrat®测试被证明对这些阿法替尼治疗的患者具有很强的独立分层效果。在 VS-G 组中，与埃洛替尼相比，阿法替尼产生了显著的 OS 改善（11.5 个月与 8.9 个月；HR，0.79）和 PFS 改善（3.3 个月与 2.0 个月；HR，0.73）。另一方面，在 VS-P 组中 OS 和 PFS 在这两种 TKI 之间没有显著差异。基于 VS-G 组对比 VS-P 组（每组 $p < 0.0001$），接受阿法替尼的患者体验到显著的 OS 和 PFS 获益。多因素分析表明，VeriStrat®是阿法替尼治疗患者的 OS 和 PFS 的独立预测指标，与 ECOG 机体表现状态、对一线治疗的最佳反应、种族和年龄无关。然而对于 OS 和 PFS，VeriStrat®分类与治疗组之间不存在显著的相互作用。

阿法替尼在更晚线中的实际证据

2010 年 5 月启动的指定患者使用（NPU）项目提供了全球临床实践中使用阿法替尼的实际证据 [9]。资格标准包括晚期或转移性 NSCLC、埃洛替尼/吉非替尼临床获益和/或存在激活 *EGFR* / *HER2* 突变后发生进展、用尽所有其它治疗选择以及不适于积极招募的阿法替尼试验。

截至 2016 年 1 月，有来自六大洲 41 个国家的 3966 名 NSCLC 患者的数据可供使用。这些患者接受过大量预先治疗。大约 50 %的患者接受阿法替尼作为其四线或更晚线治疗。

对于可获得数据的所有这些患者，中位 TTF 为 4.4 个月。对于具有任何 *EGFR* 突变、常见或罕见 *EGFR* 突变以及 *HER2* 突变的患者观察到相似的 TTF 结果。对于所有患者，ORR 为 23.4 %，DCR 为 67.8 %（**表 1**）。值得注意的是，具有任何 *EGFR* 突变的患者和具有常见或罕见 *EGFR* 突变的患者显示出相似的 ORR。对于携带 T790M 和外显子 20 插入突变的 NSCLC 患者分别观察到 19 %和 35 %的反应率。在 NPU 项目中没有观察到新的或未预见的安全性结果。

软脑膜病变患者中的效果

中枢神经系统（CNS）是 NSCLC 患者中常见的复发部位，原因可能是由于药剂向 CNS 中的渗透性较低。研究发现，EGFR TKI 吉非替尼和埃洛替尼的脑脊液（CSF）集中度较低[10]。然而，对 LUX-Lung 3 和 6 试验中脑转移患者的合并分析表明，阿法替尼在脑中起作用[11]。

Tamiya 等人指出，在其包括 11 名 *EGFR* 阳性 NSCLC 和软脑膜癌病患者的前瞻性多中心试验中[12]，使用 40 mg 推荐每日剂量的阿法替尼治疗显示出比先前报告更高的中位脑脊液（CSF）渗透率。中位血液和 CSF 水平分别为 88.2 ng/mL 和 1.4 ng/mL，且中位 CSF 渗透率为 1.65 %。总体上，中位 PFS 和 OS 分别为 2.0 个月和 3.8 个月。临床结果方面，携带罕见 *EGFR* 突变的患者似乎尤其获益于阿法替尼。

IMPRESS：继续使用吉非替尼有不利影响

在使用 EGFR TKI 治疗而病情进展后，鉴于产生耐药性时的潜在肿瘤异质性而认为继续该治疗并结合铂基双药化疗是有益的。这促使研究人员设计 IMPRESS 试验。IMPRESS 作为首

© Springer-Verlag

表 2
EGFR 突变患者的特征：组织学、吸烟史和按亚型的一线治疗

	所有患者 (n = 1,837)	外显子 18 (n = 102)	外显子 19 (n = 931)	外显子 20 (n = 102)	外显子 21 (n = 702)	p
组织学 (n = 1,837)						
鳞状	23 (1.3 %)	0	14 (1.5 %)	2 (2.0 %)	7 (1.0 %)	NS
腺癌	1,563 (85.1 %)	87 (85.3 %)	791 (85.0 %)	88 (86.3 %)	597 (85.0 %)	
大细胞	26 (1.4 %)	3 (2.9 %)	14 (1.5 %)	1 (1.0%)	8 (1.1 %)	
NOS	225 (12.2 %)	12 (11.8 %)	112 (12.0 %)	11 (10.8 %)	90 (12.8 %)	
吸烟史 (n = 1,158)						
吸烟者	142 (12.3 %)	9 (20 %)	68 (11.5 %)	10 (19.2 %)	55 (11.8 %)	0.02
曾经吸烟者	323 (27.9 %)	19 (42.2 %)	152 (25.6 %)	17 (32.7 %)	135 (28.8 %)	
从不吸烟者	693 (59.8 %)	17 (37.8 %)	373 (62.9 %)	25 (48.1 %)	278 (59.4 %)	
一线治疗 (所有患者, 1,173)						
适应突变	686 (59 %)	20 (43 %)	350 (59 %)	26 (47 %)	290 (61 %)	0.07
EGFR-TKI	530 (45 %)	11 (23 %)	275 (46%)	8 (15 %)	236 (49 %)	< 0.0001
化疗	292 (25 %)	16 (34 %)	149 (25 %)	23 (42 %)	104 (22 %)	0.01
其它	351 (30 %)	20 (43 %)	169 (28 %)	24 (44 %)	138 (29 %)	

个随机化 III 期跨国研究，考察吉非替尼联合化疗对比单纯化疗在初始反应后对一线吉非替尼治疗获得耐药性的 *EGFR* 突变晚期 NSCLC 患者中的持续应用。初始分析已经表明，在这两种策略之间不存在 PFS、ORR 和 DCR 方面的统计学显著差异[13]。

与初步 OS 分析相一致，最终 OS 数据展现出吉非替尼组合的显著劣势[14]。中位 OS 在吉非替尼组中为 13.4 个月而在对照组中为 19.5 个月，这转化为增加吉非替尼的死亡风险上升近 50 %（HR 1.44；p = 0.016）。此外，所有亚组类别均偏向单纯化疗治疗。单纯化疗组中更大比例的患者在停止治疗后接受 EGFR TKI 治疗，这可能对其更长的生存期产生贡献。

探索性血浆生物标志物分析表明，这种与继续使用吉非替尼相关的 OS 下降由 T790M 阳性状态所驱动。在 T790M 阳性亚组中，吉非替尼和单纯化疗的中位 OS 分别为与 10.8 个月和 14.1 个月（HR，1.49）。然而，T790M 阴性亚组的结果尚无定论。对此必须谨慎，因为根据循环肿瘤 DNA 的 T790M 状态并不总是详实的。作者得出结论认为，由于在此发现继续治疗造成生存期恶化风险，因而需要在影像学上显示疾病进展时停止这种第一代 EGFR TKI 治疗。针对 T790M 阳性状态患者应考虑第三代 EGFR TKI 治疗。

吉非替尼和埃洛替尼在罕见突变中的活性

参考文献

1 Barlesi F et al., Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). Lancet 2016; 387(10026): 1415-1426
2 Riely GJ et al., Update on epidermal growth factor receptor mutations in non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res 2006; 12(24): 7232-7241
3 Beau-Faller M et al., Rare EGFR exon 18 and exon 20 mutations in non-small-cell lung cancer on 10 117 patients: a multicentre observational study by the French ERMETIC-IFCT network. Ann Oncol 2014; 25(1): 126-131
4 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: 577-589
5 Paz-Ares L et al., Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive NSCLC: overall survival data from the phase IIb trial LUX-LUNG 7. ESMO 2016, LBA43
6 Schuler M et al., Time-to-treatment failure with first-line afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced NSCLC: randomised phase IIb LUX-Lung 7 trial. ESMO 2016, abstract 1230P
7 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-la- bel randomised controlled phase 3 trial. Lancet Oncol 2015; 16: 897-907
8 Goss GD et al., Evaluation of VeriStrat®, a serum proteomic test, in the randomised, open-label, phase III LUX-Lung 8 trial of afatinib versus erlotinib for the second-line treatment of advanced squamous cell carcinoma of the lung. ESMO 2016, abstract 1238P
9 Cappuzzo D et al., Global named patient use programme of afatinib, an oral ErB family blocker, in heavily pretreated advanced NSCLC patients who progressed following prior therapies, including erlo-tinib or gefitinib. ESMO 2016, abstract 1236P
10 Togashi Y et al., Cerebrospinal fluid concentration of gefitinib and erlotinib in patients with non-small cell lung cancer. Cancer Chemother Pharmacol 2012; 70: 399-405
11 Schuler M et al., First-Line Afatinib versus Chemotherapy in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer and Common Epidermal Growth Factor Receptor Gene Mutations and Brain Metastases. J Thorac Oncol 2016; 11: 380-390
12 Tamiya A et al., Afatinib efficacy and cerebrospinal fluid concentration in NSCLC patients with EGFR mutations developing leptomeningeal carcinomatosis. ESMO 2016, abstract 1241P
13 Soria JC et al., Gefitinib plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer after progression on first-line gefitinib (IMPRESS): a phase 3 randomised trial. Lancet Oncol 2015; 16(8): 990-998
14 Soria JC et al., Gefitinib/chemotherapy versus chemotherapy in EGFR mutation-positive NSCLC after progression on first-line gefitinib (IMPRESS study): final overall survival analysis. ESMO 2016, abstract 1201O
15 Zhang Y et al., Efficacy of first-generation EGFR-TKIs in patients with NSCLC harbouring EGFR uncommon mutations: a pooled analysis. ESMO 2016, abstract 1231P
16 Leduc C et al., Clinical and molecular characteristics of non-small cell lung cancer (NSCLC) harbouring EGFR mutations. ESMO 2016, abstract 1202O

© Springer-Verlag

一项荟萃分析研究了第一代 EGFR-TKI 吉非替尼和埃洛替尼在罕见 *EGFR* 突变（S768I、L861Q、G719X、R705K 等）患者中的疗效[15]。来自所包含的 13 项试验的 6404 名患者中，466 名（7.3 %）被诊断出带有罕见 *EGFR* 突变。这些患者曾接受吉非替尼和埃洛替尼作为任一线治疗。

在单组合成中，罕见和常见突变的总体 ORR 分别为 34 %和 71 %。直接比较表明罕见突变患者中反应明显较低（比值比，0.30）。此外，比较还显示出劣势的 6 个月 PFS 率（比值比，0.44；$p < 0.001$）。然而，ORR 仍然相当可观，尤其是在复杂突变中，即，在两个或更多个罕见突变位点的突变（64.2 %）。作者因此指出，第一代 EGFR TKI 仍然是罕见突变患者的治疗选择，但决策需要谨慎。与每个突变位点相关的具体疗效值得未来进行更大样本量的研究。

EGFR 突变：大型法国队列中的特征

由于 *EGFR* 突变亚型的不同分子性质可能影响对 EGFR TKI 的反应和患者结果，因此法国全国性项目“法国生物标志物（Biomarkers France）”的一项观察性辅助研究基于代表 17664 名患者的 18679 项分析，评估了携带 *EGFR* 突变的非小细胞肺肿瘤的特征[16]。排除 *EGFR* 野生型和 T790M 突变以后，共分析了 1837 名 *EGFR* 突变患者。

分别有 52 %和 38 %的患者具有外显子 19 和外显子 21 突变。发现的外显子 18 和外显子 20 突变各自占 5 %。三分之二的患者为女性，且 85.1 %患有腺癌（**表 2**）。60 %的外显子 19 突变和外显子 21 突变患者无吸烟史，而这些比例在罕见突变人群中较低。外显子 19 突变和外显子 21 突变患者比其它两组更可能接受一线 EGFR TKI 治疗。

研究者得出结论认为，不论吸烟状况如何，都应当筛查 *EGFR* 突变。诊断时突变的特异性序列的精确度对选择适当的治疗至关重要。在罕见突变亚组中，结果相差很大：虽然外显子 18 突变患者从一线 EGFR TKI 治疗中获益（中位 PFS，7.8 个月；DCR，80 %），但这并不适用于肿瘤携带有外显子 20 突变的患者，该突变在这方面等同于 *EGFR* 野生型（中位 PFS，2.7 个月；DCR，20 %）。对于外显子 21 突变，L858R 与其它突变相比，EGFR-TKI 治疗的 OS 和 PFS 更长。

针对外显子 19 突变患者进行 TKI 治疗获得的 PFS 和 OS 优于所有其它突变，并且即使当与外显子 21 突变患者相比时，中位 OS 也明显更长（$p = 0.045$）。因此，尽管未必作为一线策略，但 EGFR-TKI 仍应当是治疗计划的一部分。 ■

罕见驱动突变：小患者人群中的可喜结果

除了 *ALK* 融合突变和 *EGFR* 突变，对 NSCLC 患者遗传谱的研究已经确定了其它可能用于额外靶向治疗的突变。其中，*ROS1* 和 *RET* 重排均发生在 1 %到 2 %的 NSCLC 患者身上。

PROFILE 1001 情况更新

克唑替尼（crizotinib）已知不仅靶向 ALK，还尤其靶向 ROS1。在进行中的 I 期开放标签 PROFILE 1001 研究中，*ROS1* 阳性晚期 NSCLC 患者接受每日两次 250 mg 克唑替尼治疗。初步结果证实，以 ROS1 为靶标是 *ROS1* 重排 NSCLC 中可行的策略[1]。2016 年，克唑替尼在美国和欧洲被批准用于治疗转移性 / 晚期 *ROS1* 阳性 NSCLC 患者。Shaw 等人介绍了来自 PROFILE 1001 扩展期的安全性和抗肿瘤活性更新结果[2]。这项分析包括 53 名患者。该人群中包含三名被回顾性确定为 *ROS1* 阳性的 *ALK* 阴性 NSCLC 患者。腺癌是最常见的 NSCLC 组织学（96.2 %），且大多数患者（75.5 %）无吸烟史。

根据分析，克唑替尼治疗产生的有临床意义的 ORR 率为 69.8 %。患者经历了快速反应，中位显效时间为 7.9 周，这对应于首次治疗中肿瘤扫描的大致时间。反应在各种患者人口统计学和基线特征间持久而一致。在研究过程中，几乎所有患者都有一定程度的肿瘤缩小（**图**）。克唑替尼一般耐受性良好，而安全特性与在 *ALK* 阳性 NSCLC 中观察到的相一致。

© Springer-Verlag

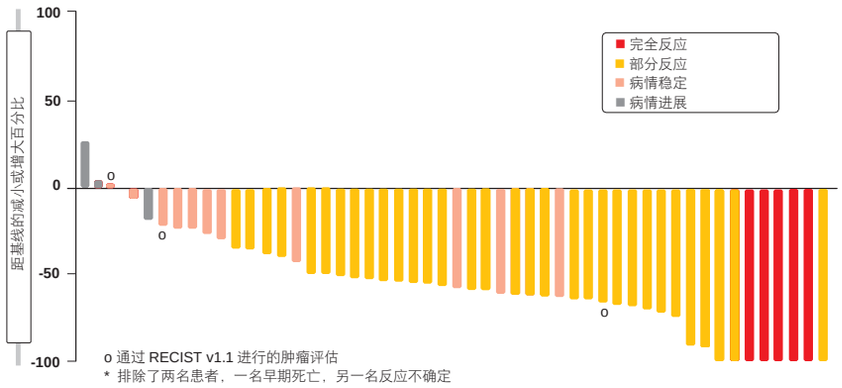
RET 阳性 NSCLC：关于凡德他尼的日本数据

日本和美国正在进行对 *RET* 融合突变患者的临床试验以评价包括凡德他尼（vandetanib）、艾乐替尼（alectinib）和卡博替尼（cabozantinib）在内的特异性药物。

凡德他尼为口服受体 TKI，其强有力地抑制 RET、EGFR 和 VEGFR。Horiike 等人在晚期非鳞状 *RET* 重排 NSCLC 患者中进行了每日 300 mg 凡德他尼的多中心 II 期试验[3]。这些患者已接受过至少一次既往化疗。根据独立放射审查委员会（Independent Radiological Review Committee），ORR 被定义为主要终点。在 1536 名接收筛查的患者中，34 名（2 %）具有 *RET* 融合。其中，19 名患者构成意向治疗（ITT）人群。在该组中，使用凡德他尼的 ORR 为 47 %，并且在 90 %的患者中实现了疾病控制。反应持续达 5.6 个月。中位 PFS 为 4.7 个月，并且 47 %的患者在第 1 年存活。

根据探索性亚组分析，*RET* 融合的类型有一定影响，因为带有 CCDC6-RET 的患者（n = 6）似乎比带有 KIF5B-RET 的患者（n = 10）在 ORR（分别为 83 %与 20 %）、中位 PFS（8.3 个月与 2.9 个月）和 1 年 OS 率（67 %与 42 %）方面更大程度上获益于凡德他尼治疗。安全特性对应于使用凡德他尼的以往经验。主要不良事件（AE）为高血压、腹泻和痤疮样皮疹。

作者得出结论认为，凡德他尼在晚期 *RET* 重排 NSCLC 患者中显示出临床抗肿瘤活性，尽管现在还需要大型筛查项目。这些项目中之一是名为 LC-SCRUM-Japan 的全国性基因组筛查项目。该项目会同本研究在日本启动，并且涉及使用多重 RT-PCR 和分离 FISH 测定识别 *RET* 重排。截至 2016 年 8 月，超过 200 家机构和 14 家制药公司已经参与 LC-SCRUM-Japan。



图： PROFILE 1001：使用克唑替尼在 *ROS1* 重排 NSCLC 患者中获得的目标病灶大小距基线最佳百分比变化*

乐伐替尼在 *RET* 阳性肿瘤中的作用

口服多激酶抑制剂乐伐替尼（lenvatinib）以 VEGFR、FGFR 和 PDGFR-α 以及 *RET* 和 *KIT* 原癌基因为靶标。2015 年，乐伐替尼被批准用于治疗放射性碘难治性分化型甲状腺癌。由于 RET 激酶是乐伐替尼的靶标，这似乎是 *RET* 阳性肺腺癌患者的一种治疗选择。

事实上，ESMO 大会上介绍的一项 II 期开放标签全球性概念验证研究显示出每天 24 mg 乐伐替尼在 25 名 *RET* 阳性 NSCLC 患者中的可喜临床活性[4]。这些患者接受过最多三次先前全身治疗，并且还逐例视具体情况而定招募了接受过三次以上治疗的患者。ORR 被定义为主要结果，并达到 16 %；而所有这些均证实为部分反应。在 76 %的患者中获得了疾病控制（在≥7 周时 CR 加 PR 加 SD），并且 48 %的患者实现临床获益（在≥23 周时 CR 加 PR 加 SD）。在大多数患者中发生肿瘤缩小。重要的是，无论是否先前接受过卡博替尼或凡德他尼 RET 靶向治疗，患者均显示出相似的 ORR、疾病控制率和临床获益率（**表**）。中位 PFS 为 7.3 个月。

对于大多数患者，乐伐替尼毒性可以通过剂量调整而得到控制。最常见的 AE 包括高血压、恶心、食欲下降、腹泻、蛋白尿和呕吐。这些数据为进一步研究乐伐替尼在 *RET* 阳性肺腺癌治疗中的作用提供了支持。 ■

表
根据先前使用 RET 靶向治疗的乐伐替尼疗效结果

先前 RET 靶向治疗	n	结果 [n (%)]		
		客观反应*	疾病控制**	临床获益***
是	7	1 (14.3)	6 (85.7)	4 (57.1)
否	18	3 (16.7)	13 (72.2)	8 (44.4)

*客观反应：所有确认的反应
**疾病控制：≥7 周时的 CR 加 PR 加 SD
***临床获益：≥23 周时的 CR 加 PR 加 SD

参考文献

1 Shaw AT et al., Crizotinib in ROS1-arranged non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2014; 371: 1963-1971
2 Shaw AT et al., Crizotinib in advanced ROS1-rearranged non-small cell lung cancer (NSCLC): updated results from PROFILE 1001. ESMO 2016, abstract 1206PD
3 Horiike A et al., Phase 2 study of vandetanib in patients with advanced RET-rearranged non-small cell lung cancer (NSCLC). ESMO 2016, abstract 1203PD
4 Velcheti V et al., Phase 2 study of lenvatinib in patients with RET fusion-positive adeno-carcinoma of the lung. ESMO 2016, abstract 1204PD

© Springer-Verlag

SCLC：基因组改变为靶向方法铺平道路

转移性疾病的快速生长和早期发展是小细胞肺癌（SCLC）的特征，而小细胞肺癌占到所有肺癌病例的大约15 %[1]。局限期疾病有可能通过放化疗获得治愈。然而，68 %的患者存在广泛期 SCLC（ES-SCLC）。虽然观察到对铂基化疗和放疗的高初始反应，但通常会发生化疗难治性疾病复发。

目前，缺乏对复发性 SCLC 的有效疗法是肺癌患者治疗中未得到解决的最大需求之一。几乎所有 SCLC 病例均可归因于吸烟，这暗示了这些病例的突变情况，并从而对某些治疗的潜在使用具有意义。

SCLC 患者的基因组谱分析

Ali 等人使用综合基因组谱分析方法考察了 883 名 SCLC 患者[2]。重要的是，鉴定了所有类型的基因组改变（即，碱基对取代、插入/缺失、拷贝数改变、重排）。这项研究描述 SCLC 患者在临床护理过程中的基因组谱，是迄今为止规模最大的同类研究。

这些结果表明，SCLC 中存在频繁的基因组改变。包括 *MYCL1* 融合在内的基因组改变与已发表文献中的情况一致。最常见发生改变的基因是 *TP53*（90 %）、*RB1*（69 %）、*MLL2*（12.0 %）、*LRP1B*（10.9 %）、*PTEN*（8.5 %）、*MYCL1*（8.0 %）、*RICTOR*（6.5 %）和 *MYC*（6.1 %）。局灶扩增频繁发生，包括 8 号染色体上的 *RICTOR*/*FGF10* 和 1 号染色体上的 *MYCL1*。在 68 名（7.8 %）患者中发现 *MYCL1* 扩增。7 名患者携带 *MYCL1* 融合，其中 5 名同时具有 *MYCL1* 扩增。

这些患者中包括一名从不吸烟者的独特指标病例，其肿瘤携带 *JAZF1-MYCL1* 但不具有 *MYCL1* 扩增。当利用处于研究阶段的极光 A 激酶抑制剂 alisertib（MLN8237）治疗时，该患者体验到超过 18 个月的持久完全缓解，以及对纳武单抗（nivolumab）的持久部分反应。这种情况的生物学意义在于 *JAZF1-MYCL1* 可能使功能性 MYCL1 表达异位稳定，从而超激活下游靶标极光激酶，以及超抑制下游靶标 PD-L1。*MYCL1* 扩增可能代表下游活性较不明显的升高，但其仍然带来针对极光激酶抑制剂和 PD-1 抑制剂的敏感性。因此，一些患者，特别是携带 *MYCL1* 扩增的患者，可能从极光激酶抑制剂和免疫治疗药物的组合中获益。

据计算，SCLC 中的肿瘤突变负荷（TMB）为 9.9 突变/兆碱基。相比之下，黑色素瘤的 TMB 为 12.6 突变/兆碱基，而在其它肿瘤中 TMB 则较低。假设 TMB 与 PD-1/PD-L1 抑制剂的疗效相关，TMB 在 SCLC 中的分布表明与 NSCLC 中的免疫治疗相似的反应。

极光 A 激酶抑制联合紫杉醇

极光 A 激酶（AAK）是有丝分裂的关键调节子。它可以在一系列实体瘤和血液系统恶性肿瘤中过度表达或扩增。对 AAK 的抑制导致有丝分裂中断和细胞死亡，从而使得 AAK 成为抗癌治疗的潜在靶标。AAK 抑制剂似乎在 SCLC 细胞系中有效，特别是在具有 *Myc* 扩增和/或高表达的细胞系中有效[3，4]，而 *Myc* 是许多癌症中的主要致癌驱动基因。过度表达的 *Myc* 扩增发生在 18 %至 31 %的 SCLC 中，并且在化疗难治性疾病中更加常见[3]。

在一项随机化 II 期研究中，将处于研究阶段的口服选择性小分子 AAK 抑制剂 alisertib 与紫杉醇组合进行测试[5]。之前已经接受一种铂基化疗方案治疗，并且在完成治疗后未满 180 天内遭遇复发的 SCLC 患者参与这项研究。对照组的患者接受安慰剂加紫杉醇。每个研究组招募 88 名患者。

c-Myc 表达肿瘤中的活性

对于定义为主要终点的 ITT 人群 PFS，分析揭示了 alisertib 组合的显著优势（3.32 个月与 2.17 个月；HR，0.71；p = 0.038）。患有耐药性或难治性复发的患者也体验到了显著的 PFS 获益（2.86 个月与 1.64 个月；HR，0.659；p = 0.037）。对于 OS、DCR 和 ORR，结果暗示使用 alisertib 组合可获得有利结果，但差异未达到显著性。

alisertib 和紫杉醇具有重叠的毒性。alisertib 联合紫杉醇更频繁发生≥3 级 AE（76 %与 51 %），药物相关严重 AE 也是如此（32 %与 7 %）。使用 alisertib 组合最常见的 AE 包括腹泻、疲劳、中性粒细胞减少、贫血和口腔炎。在≥3 级 AE 中以中心粒细胞减少为主（38 %与 6 %）。实验组中所有≥3 级 AE 的发生频率比对照组至少高 2 倍。AE 相关停药在实验组中更频繁发生（15 %与 6 %），AE 所致剂量减少也是如此（38 %与 10 %）。

在认为 c-Myc 蛋白表达可用作生物标志物的情况下，预先设定的探索性分析产生了与 PFS 的强关联。在本研究中，添加 alisertib 在 c-Myc 阳性患者中产生了明显优于单纯使用紫杉醇的临床 PFS 获益（HR，0.29），而在 c-Myc 阴性亚组中则观察到相反的模式（HR，11.8；**图 1**）。需要进行前瞻性研究以进一步验证 c-Myc 的预测价值。

© Springer-Verlag

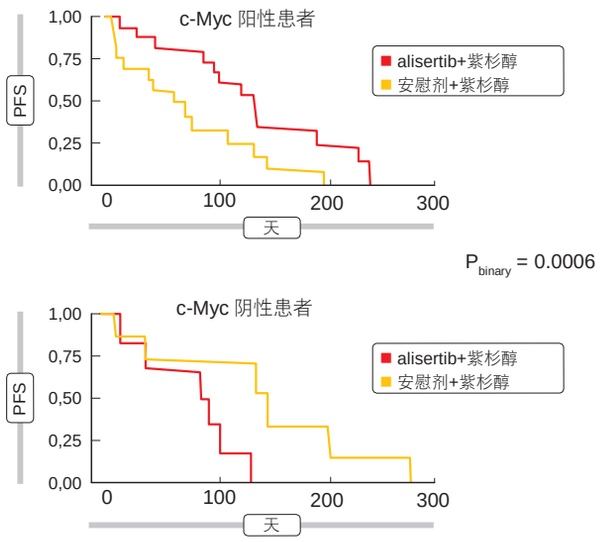


图 1： 根据 c-Myc 蛋白表达，向紫杉醇中添加 alisertib 对 PFS 的影响

使用 atezolizumab 的初步结果

人源化单克隆抗 PDL1 抗体 atezolizumab 已经在多项 NSCLC 临床试验中显示出喜人的临床活性和可承受的安全特性。由于 SCLC 表现出高频率的体细胞突变，因此这些肿瘤可能适于用 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗。Sequist 等人介绍了针对 ES-SCLC 队列获得的结果，该队列是研究局部晚期或转移性实体瘤中 atezolizumab 作用的更大规模 Ia 期临床试验的一部分[6]。前五名患者是根据 PD-L1 选定的；此后，招募继续进行而与 PD-L1 表达状态无关。在安全性和疗效分析中对 17 名患者进行了评价。

使用 atezolizumab 的治疗一般耐受性良好，大多数 AE 为 1 级或 2 级。atezolizumab 显示出令人鼓舞的单一药物活性。**图 2** 中描绘的蜘蛛图显示根据免疫相关反应标准（irRC）实现的反应。在 17.6 % 的患者中发生了根据 irRC 的客观反应。在 41.2 %的患者中获得了疾病控制。在所有患者中，根据 irRC 的中位 PFS 为 2.9 个月，中位 OS 为 5.9 个月。在表达 PD-L1 的肿瘤中，*PD-L1* mRNA 和 T 效应基因标签的更高表达对应于改善的 PFS（根据 irRC）和 OS 的趋势。atezolizumab 的临床获益在典型影像学进展发生后继续存在。一项针对 ES-SCLC 患者中 atezolizumab 或安慰剂联合卡铂（carboplatin）/依托泊苷（etoposide）作用的 III 期随机化研究正处在招募阶段（NCT02763579）。

其它新型药物

Chu 等人介绍了关于以 fucosyl-GM1 为靶标的单克隆抗体 BMS-986012 的令人鼓舞的数据；fucosyl-GM1 在化学上被定义为一种单唾液酸神经节苷脂，其在正常组织中表现出有限表达，而在 SCLC 肿瘤细胞表面高度表达[7]。BMS-986012 被开发作为首创全人免疫球蛋白 G1 单克隆抗体。该药物的抗肿瘤活性基于抗体依赖性细胞介导的细胞毒性、补体依赖性细胞毒性和抗体依赖性细胞吞噬作用。

I/II 期剂量递增和剂量扩大 CA001-030 研究在复发性和难治性 SCLC 患者中开展。根据来自该试验 I 期单药治疗部分的初步数据，BMS-986012 耐受性良好，并且患者对治疗有反应。然而，由于这部分研究中患者数量少及其异质性，尚不能得出关于 BMS-986012 疗效的明确结论。BMS-986012 的药代动力学与单克隆抗体预期可能的药代动力学一致，并且在接受治疗的患者中没有检测到抗药物抗体。该试验的 II 期单药治疗部分的招募正在进行当中。进一步研究目前正在探究采用 BMS-986012 作为与纳武单抗和化疗的组合方案的一部分。

相比之下，使用针对细胞周期蛋白依赖性激酶的口服高效小分子抑制剂 roniciclib 获得了阴性试验结果[8]。在 ES-SCLC 患者中进行的 II 期随机化双盲安慰剂对照研究将顺铂（cisplatin）/依托泊苷与卡铂/依托泊苷进行比较，与 roniciclib 或安慰剂组合用作一线疗法。就 PFS、OS、ORR 和进展时间而言，添加 roniciclib 未观

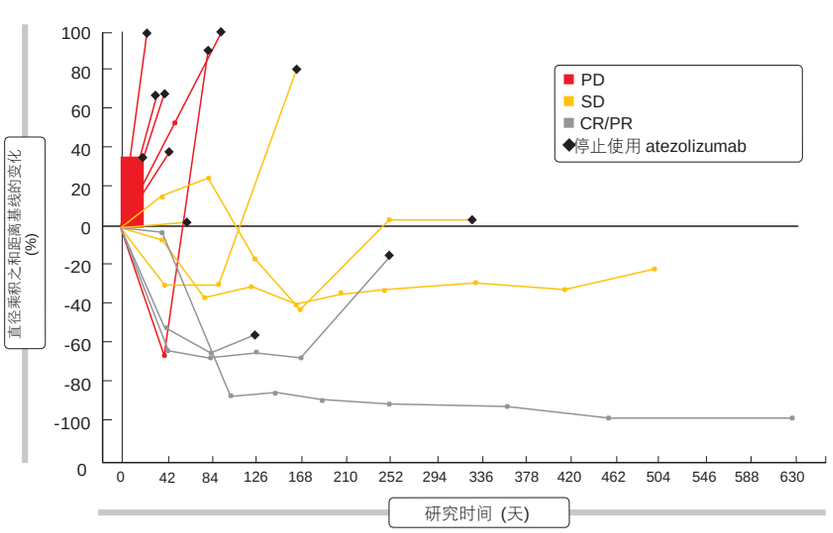


图 2： ES-SCLC 患者对 atezolizumab 的经证实反应（根据 irRC）

© Springer-Verlag

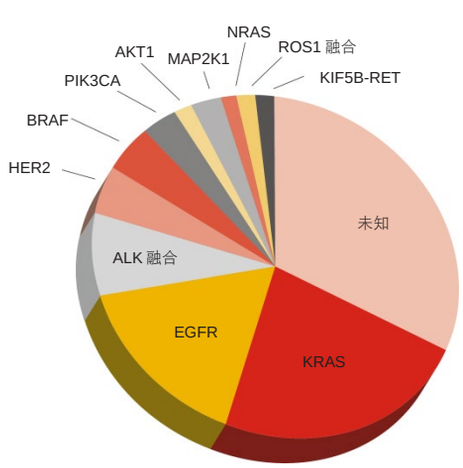
察到改善。此外，该组合耐受性差，接受 roniciclib 的患者相对于对照组患者表现出更高的临床重要 AE 和致命 AE 发生率。该研究在初步完成后终止。 ■

参考文献

1 Alvarado-Luna G, Morales-Espinosa D, Treatment for small cell lung cancer, where are we now? -a review. Trans Lung Cancer Res 2016; 5: 26-38
2 Ali S et al., Small cell lung carcinoma harbors gene fusions including MYCL1 fusions which can respond to aurora kinase inhibitors. ESMO 2016, abstract 14240
3 Sos ML et al., A framework for identification of actionable cancer genome dependencies in small cell lung cancer. PNAS 2012; 109: 17034-17039
4 Hook et al., AACR 2010, abstract 2615
5 Owonikoko TK et al., Randomized phase 2 study of the investigational aurora A kinase (AAK) inhibitor alisertinb (MLN8237) + paclitaxel versus placebo + paclitaxel as second-line therapy for small cell lung cancer (SCLC). ESMO 2016, abstract 14230
6 Sequist LV et al., Clinical activity, safety and predictive biomarker results from a phase Ia atezolizumab trial in ES-SCLC. ESMO 2016, abstract 1425PD
7 Chu Q et al., A phase 1/2 trial of a monoclonal antibody targeting fucosyl-GM1 in relapsed/refractory small cell lung cancer (SCLC): safety and preliminary efficacy. ESMO 2016, abstract 1427PD
8 Reck M et al., Phase II study of roniciclib in combination with cisplatin/etoposide or carboplatin/etoposide as first-line therapy in patients with extensive-disease small-cell lung cancer. ESMO 2016, abstract 1426PD

在 *KRAS* 突变 NSCLC 中使用司美替尼（selumetinib）未取得 III 期获益

KRAS 的致癌突变界定了 NSCLC 中最大的基因组亚型（**图**）。该患者群组从化疗得到的临床获益似乎低于总体 NSCLC 人群。目前没有针对 *KRAS* 突变肺肿瘤患者的特异性靶向治疗。然而，*KRAS* 突变与收敛于 MEK1/2 的 RAS/RAF/ MEK/ERK 通路的激活相关，使得 NSCLC 中的 *KRAS* 突变成为口服 MEK1/2 抑制剂司美替尼的潜在标靶。实际上，在 II 期试验中，与安慰剂加多西他赛（docetaxel）相比，司美替尼与多西他赛组合使用显示出令人鼓舞的活性，显著提高了 PFS 和 ORR [1]。



图： 肺腺癌的分子亚型

因此，III 期 SELECT-1 研究在一线治疗失败后的 *KRAS* 突变晚期 NSCLC（IIIB-IV 期）患者中测试了每日两次 75 mg 司美替尼联合多西他赛相比安慰剂加多西他赛的作用[2]。研究者评估的 PFS 被定义为主要终点。总体上，对 510 名患者进行了随机分配。SELECT-1 是针对 *KRAS* 突变 NSCLC 患者的二线治疗首次开展和规模最大的前瞻性 III 期随机化双盲试验。

然而，PFS 在治疗组之间没有显著差异（使用司美替尼联合多西他赛和单纯使用多西他赛分别为 3.9 个月与 2.8 个月；HR，0.93）。这也适用于 OS（分别为 8.7 个月与 7.9 个月；HR，1.05）。关于 PFS 和 OS，没有证据表明亚组治疗具有统计学显著的相互作用。在实验组中，ORR 得到数值上的改善（证实反应，13 %与 9 %）；然而，反应仅持续 2.9 个月（相比对照组为 4.5 个月）。司美替尼联合多西他赛的安全特性与多西他赛的历史数据和司美替尼的新增数据一致。

目前，关于 II 期结果没有转化为阳性 III 期研究的原因尚无明确定论。针对不同 KRAS 密码子突变以及 PD-L1、LKB1 和 TP53 状态的探索性分析正在进行或计划当中。 ■

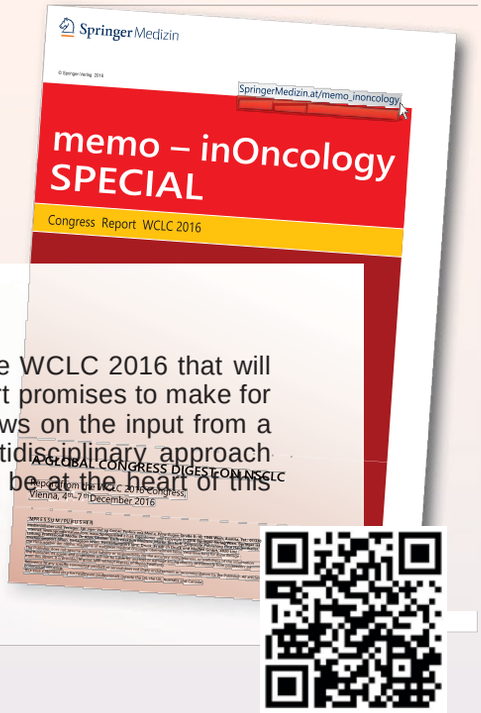
参考文献

1 Jänne PA et al., Selumetinib plus docetaxel for KRAS-mutant advanced non-small-cell lung cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 2 study. Lancet Oncol 2013; 14: 38-47
2 Jänne PA et al., Selumetinib in combination with docetaxel as second-line treatment for patients with KRAS-mutant advanced NSCLC: results from the phase III SELECT-1 trial. ESMO 2016, abstract LBA47_PR

© Springer-Verlag

Forthcoming Special Issue

This special issue will be offering a synopsis from the WCLC 2016 that will be held in Vienna, in December 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 2016
Annual Meeting
VIENNA, 4–7 DECEMBER 2016



www.springermedizin.at/memo_inoncology

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

Springer Medizin