Springer Medizin

© Springer-Verlag 2017

www.memoinoncology.com

03/17

memo – inOncology 特刊

ESMO 2017大会报告

肺癌全球大会文摘

2017年ESMO大会报告，
马德里，2017年9月8日-12日

IMPRESSUM/PUBLISHER

Medieninhaber und Verleger: Springer-Verlag GmbH, Professional Media, Prinz-Eugen-Straße 8–10, 1040 Wien, Austria, Tel.: 01/330 24 15-0, Fax: 01/330 24 26-260, **Internet:** www.springernature.com, www.SpringerMedizin.at. **Eigentümer und Copyright:** © 2017 Springer-Verlag GmbH Austria. Springer ist Teil von Springer Nature. **Leitung Professional Media:** Dr. Alois Sillaber. **Fachredaktion Medizin:** Dr. Judith Moser. **Corporate Publishing:** Elise Haidenthaller. **Layout:** Katharina Bruckner. **Erscheinungsort:** Wien. **Verlagsort:** Wien. **Herstellungsort:** Fulda. **Druck:** Druckerei Rindt GmbH & Co KG, Fulda, Germany;
Die Herausgeber der memo, magazine of european medical oncology, übernehmen keine Verantwortung für diese Beilage.

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

目录

3 序言

3 免疫疗法：再次处于进步前沿

8 免疫刺激作为有希望的SCLC疗法

9 早期NSCLC切除后基于CT随访的随机化结果

10 *EGFR*突变肺癌：排序根据新数据成为主要话题

12 专访：生存期受到多条治疗线的影响

13 获得前所未有规模的恶性间皮瘤结果

15 转化导致SCLC的特征和结果



© kasto / stock.adobe.com

16 *ALK*阳性NSCLC：克唑替尼（crizotinib）和艾乐替尼（alectinib）的更新数据

18 罕见驱动突变：*BRAF*和*HER2*突变NSCLC

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：
David R. Gandara, MD; Nicolas Girard, MD, PhD; Maximilian Hochmair, MD; Silvia Novello, MD, PhD; Michael Thomas, MD; Gérard Zalcman, MD.

Boehringer Ingelheim

由Boehringer Ingelheim提供非限制性赞助

序言

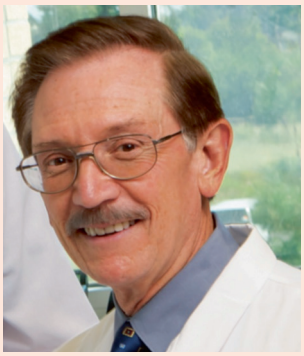
亲爱的同事们，

2017年9月8日至12日在西班牙马德里举行的2017年ESMO大会介绍了肺癌领域令人瞩目的数据，具有潜在的改变实践的影响。由于临床研究人员正在不懈地探索这些药物最佳使用的诸多条件和限制，因此免疫治疗方法再次成为重大课题。

本期《memo inOncology》描述了对OAK和POPLAR试验的分析，这些试验证实了无论PD-L1表达如何，PD-L1抑制剂atezolizumab均具有活性，并表明患者血液中的肿瘤突变负荷评估是可行的，并且与治疗获益相关。PD-L1抑制剂durvalumab在III期肺癌患者的PACIFIC试验中表现优异，从而为显著未满足的需求提供了解决方案。进一步的分析涉及PD-1抑制剂纳武单抗（nivolumab）在老年人中的活性以及采用纳武单抗的最佳治疗持续时间。

类似地，采用toll样受体9激动剂lefitolimod进行免疫刺激是对广泛疾病小细胞肺癌患者而言有前景的方法。适合使用免疫治疗剂的另一种适应症似乎是已知具有不良预后的间皮瘤。2017年ESMO大会上介绍的几项分析表明，各种免疫治疗剂在恶性胸膜间皮瘤患者中产生具有临床意义的获益。

在靶向疗法领域，有关药物排序的争论愈演愈烈，因为一对一比较已显示出有效的后代药物优于确定性一线化合物。EGFR酪氨酸激酶抑制剂奥希替尼（osimertinib）就是如此，其在*EGFR*突变肺癌中优于吉非替尼（gefitinib）和厄洛替尼（erlotinib），并且ALK抑制剂艾乐替尼也同样如此，其在*ALK*阳性环境下与克唑替尼相比，产生无进展生存期和中枢神经系统结果方面的改善。各治疗线中最佳药物接替次序对于实现最大生存获益至关重要，且仍需确定。



© authors own

最后，正在针对具有BRAF等罕见驱动突变的患者进行探究的靶向方法已取得进展。当以联合方式给予时，*BRAF*抑制剂达拉菲尼（dabrafenib）和MEK抑制剂曲美替尼（trametinib）作为一线策略在*BRAF*阳性肺癌患者中显示出显著的抗肿瘤活性。

David R. Gandara, MD
医学教授
美国加州萨克拉门托加州大学戴维斯分校综合癌症中心

免疫疗法：再次处于进步前沿

PACIFIC: III期NSCLC中的durvalumab

约三分之一的非小细胞肺癌（NSCLC）患者会出现III期局部晚期疾病。对于具有良好表现状态且不可切除肿瘤的患者，治疗标准为铂类双化疗伴随并行放疗。由于多年来对于该种环境没有发生重大进展，因此对于延长生存期的新型治疗途径存在显著的未满足需求。考虑到检查点抑制剂在转移性疾病中的功效，启动了全球性双盲PACIFIC试验作为首个随机化III期研究，用于评估III期、局部晚期、不可切除NSCLC患者的免疫检查点阻断。

PACIFIC在接受至少两个周期的根治性铂类伴随放化疗后未进展的患者中评估PD-L1抑制剂durvalumab。他们被随机分为接受每2周10 mg/kg durvalumab，长达12个月（n = 476）或接受安慰剂（n = 237）。这些患者是在PD-L1表达状态方面没有任何限制的全体参与人群。每组中的一半患者分别具有鳞状和非鳞状组织学。大多数患者在放化疗结束时获得部分反应（PR）或病情稳定（SD）。通过盲独立中央审查（BICR）使用RECIST v1.1的无进展生存期（PFS）和总生存率（OS）构成了共同主要终点。

© Springer-Verlag

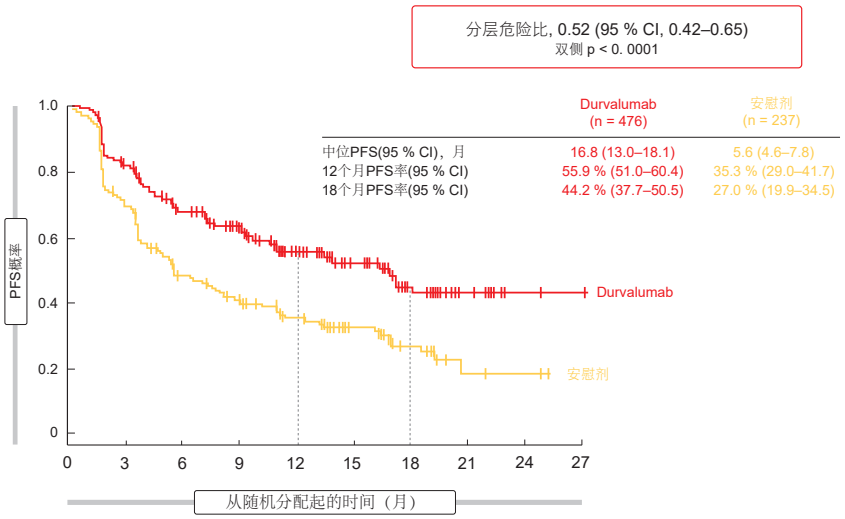


图1： PACIFIC试验中使用durvalumab与安慰剂的无进展生存期

超过11个月的PFS差异

在14.5个月的中位随访期后，在2017年ESMO大会上提出的PFS计划中期分析结果表明，durvalumab是III期环境下有希望的治疗选择[1]。与安慰剂相比，durvalumab表现出统计学显著且强健的PFS获益，其中位数提高了超过11个月（16.8与5.6个月；HR，0.52；p < 0.0001；**图1**）。PFS曲线在治疗启动后第二个月期间开始分离。无论组织学、放化疗治疗的最佳反应和PD-L1表达状态等特征如何，所有预先设定的亚组均获益于durvalumab治疗，且具有相似的量级。

同样地，durvalumab组的客观反应率（ORR）也获得了临床上有意义程度上的改善（28.4%与16.0%；p< 0.001）。这也适用于反应持续时间（未达到与13.8个月；HR，0.43）。相应地，任何位点处的新病灶（包括脑转移）在实验组中比安慰剂组中发生的频率均更低（20.4%与32.1%），并且根据BICR达到远端转移或死亡的时间显著延长（23.2与14.6个月；HR，0.52；p < 0.0001）。

durvalumab显示出良好的安全特性，与更晚期疾病的先前报告一致。咳嗽、局限性肺炎、发热、肺炎、皮疹和甲状腺功能减退是最常见的不良事件（AE）。放化疗治疗后未出现新的安全性信号。对于局限性肺炎/放射性肺炎来说，durvalumab组与安慰剂组之间的差异很小（任何级别，33.9%与24.8%）。由于AE停止治疗的患者分别为15%与10%。在24.2%与8.1%的患者中观察到任何级别的免疫相关AE，其中3/4级别事件的比例较低（3.4%与2.6%）。该研究仍未得出OS，因为OS的最终分析将在达到目标死亡人数后进行。

在PD-L1阴性患者中确定atezolizumab活性

随机化OAK [2]和POPLAR [3]试验显示，无论PD-L1表达或组织学如何，在二线及以上使用抗PD-L1抗体atezolizumab治疗与多西他赛（docetaxel）相比均引起临床相关的OS改善。根据OAK的初步分析，atezolizumab和多西他赛的中位OS分别为13.8和9.6个月（HR，0.73；p = 0.0003）[2]。OAK结果的一个明显特征是，atezolizumab改善所有PD-L1表达亚组的OS，包括根据SP142测定PD-L1状态为阴性的患者。在这一组中，OS的HR为0.75，与0.73的总体HR相似，atezolizumab和多西他赛的中位OS分别为12.6与8.9个月。

OAK试验的回顾性探索分析证实，无论PD-L1状态如何，atezolizumab都能在所有患者中提供生存获益，并且无论使用哪种测定都在具有PD-L1阴性肿瘤的患者中表现出OS改善[4]。为此，研究人员比较了两种FDA批准的PD-L1免疫组织化学（IHC）诊断测定SP142和22C3。使用22C3测定回顾性地分析了参与OAK的400名患者的肿瘤的PD-L1表达。将这些结果与原始SP142分析中400个肿瘤生成的PD-L1评分进行了比较。

研究人员发现，绝大多数（77%）SP142 PD-L1阴性患者根据22C3测定也是PD-L1阴性的。根据任一测定，atezolizumab显著改善具有PD-L1阴性肿瘤患者的生存率（使用SP142和22C3的HR分别为0.55和0.61）。两种测定均界定为PD-L1阴性的肿瘤患者使用atezolizumab与多西他赛相比显示出改善的OS（9.9与7.7个月；HR，0.63；p=0.0347）。这种OS获益与总体OAK试验结果一致。

基于血液的新型肿瘤突变负荷测定

基于OAK和POPLAR研究的另一分析证明，肿瘤突变负荷（TMB）可在血液中衡量（bTMB），并且bTMB与从免疫检查点抑制剂治疗中获得的PFS改善相关[5]。Gandara等人测试了基于血液的新型bTMB衡量测定，并评估了bTMB和atezolizumab疗效之间的联系。TMB先前在肿瘤组织中测量时显示与NSCLC中atezolizumab的疗效相关[6]，但是由于用于分子检测的组织在约三分之一新诊断的NSCLC患者中不足，因此需要替代的诊断材料来源。

使用基于394个基因的下一代测序测定对来自POPLAR和OAK的血浆样品的bTMB进行回顾性评估。来自POP-

© Springer-Verlag

LAR的273个样品中的211个和来自OAK的797个样品中的583个可以进行生物标志物评估，并且构成了该研究的生物标志物可评估群体（BEP）。提取了循环无细胞DNA。计数了具有≥0.5%等位基因频率的所有碱基取代，同时去除了种系多态性和预测的驱动突变。整体而言，这些结果构成了bTMB评分。

在POPLAR研究中，在若干bTMB水平上均观察到PFS和OS增加，但在bTMB≥16的水平处进行的测定最佳（PFS的HR为0.57，OS的HR为0.56）。基于这些数据，在OAK试验中选择bTMB≥16进行验证性分析。bTMB≥16的群体占BEP的27%。

更高的bBMT预测更大的PFS获益

在OAK试验中无总体PFS改善之后，bTMB≥16的亚组使用atezolizumab与多西他赛相比显示出PFS获益。然而，未观察到任何预后作用，因为与bTMB＜16的患者相比，bTMB≥16组中多西他赛治疗的患者未经历任何PFS改善。对于OS，在bTMB ≥ 16和＜16组中相比多西他赛atezolizumab占据优势的危险比类似（分别为0.64和0.65）。这一结果可能反映了进展后后续治疗的影响，尤其是在多西他赛队列中。bTMB≥16亚组使用atezolizumab和多西他赛的中位OS分别为13.5与6.8。探索性分析发现，随着bTMB分界点的提高，PFS获益呈线性增长（**图2**）。对于OS，这种效果有所减轻。根据对基线特征与bTMB亚组之间相关性的分析，较高的bTMB评分与吸烟有关。如通过最长直径或转移性位点数之和所测量，bTMB和临床肿瘤体积之间也可能存在关联。

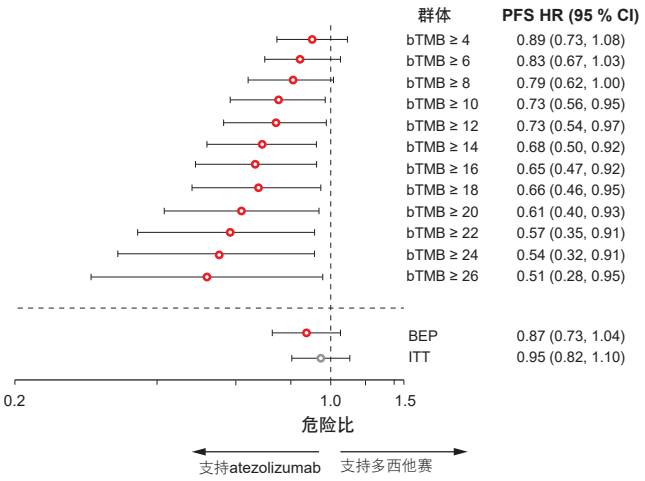


图2： OAK中随着bTMB分界点不断提高的atezolizumab增量PFS获益

基于组织的TMB测定与bTMB相比产生了64%的正百分比一致性（PPA）和88%的负百分比一致性（NPA）（Spearman相关性，0.59）。相对较低的PPA可能受到诸如肿瘤异质性、不同计算方法和不同样本采集时间等因素的影响。当使用相同的循环肿瘤DNA时，PPA和NPA得到改善，并支持使用bTMB ≥ 16的分界点。另一个问题与bTMB ≥ 16与PD-L1表达之间的潜在相关性有关。这里，重叠不显著，229名患者中仅30名同时显示出bTMB ≥ 16评分和通过IHC测量的最高水平PD-L1表达。

正如作者所总结，bTMB对于缺乏用于分子测试足够组织的高达30%的患者可能特别有用。在一线环境下使用bTMB测定的前瞻性研究正在进行中。

CheckMate 017和057的三年随访

基于全球随机化开放标签的CheckMate 017 [7]和CheckMate 057 [8] III期试验，抗PD-1抗体纳武单抗已在许多国家被批准用于在化疗期间或之后治疗具有晚期NSCLC和疾病进展的患者。CheckMate 017在鳞状组织学患者中研究了纳武单抗，而CheckMate 057则包括非鳞状NSCLC患者。与多西他赛相比，两项试验在纳武单抗组中均显示出显著改善的OS和良好的安全特性。Felip等人基于至少三年的随访，提供了来自CheckMate 017和CheckMate 057的更新疗效和安全性数据[9]。

纳武单抗继续表现出长期获益，两项试验中的OS和PFS曲线均稳定。CheckMate 017中的3年OS率对于纳武单抗和多西他赛分别为16%与6%。在CheckMate 057中，该值为18%与9%。众所周知，PD-L1表达预测了包

表1
至少3年随访期后CheckMate 017和CheckMate 057中的肿瘤反应

	CheckMate 017		CheckMate 057	
	纳武单抗 (n = 135)	多西他赛 (n = 137)	纳武单抗 (n = 292)	多西他赛 (n = 290)
ORR, %	20	9	19	12
中位反应持续时间，月	25.2	8.4	18.3	5.6
反应持续，n/N（%）	7/27 (26)	0/12 (0)	13/56 (23)	0/36 (0)

© Springer-Verlag

含在CheckMate 057中非鳞状组的OS获益，而该效果在具有鳞状组织学的CheckMate 017群体中较不明显。三年PFS率在CheckMate 017中为12%与不可计算，而在CheckMate 057中为10%与<1 %。

在反应者中，用纳武单抗治疗的患者比多西他赛组中患者经历更长的中位反应持续时间。在CheckMate 017和CheckMate 057中对纳武单抗产生反应的患者分别有26%和23%存在持续的肿瘤反应（**表1**）。在两项试验的多西他赛组中均未观察到持续反应。长期随访显示，纳武单抗不具有新的安全性信号，治疗相关AE的比率与过去相似。

老年人中的纳武单抗数据

来自正在进行的大型CheckMate 171研究的初步结果支持将纳武单抗作为先前经历过治疗的晚期鳞状NSCLC患者的治疗选择，包括年龄 ≥ 70岁或ECOG表现状态（PS）为2的患者[10]。大多数肺癌患者在高龄获得诊断，并因此频繁出现并发症。然而，关于这些患者中治疗选择的数据有限，因为他们在随机化临床试验中通常人数不足。单组II期CheckMate 171研究正在探索在铂类化疗进展后接受纳武单抗单药治疗的具有大量预先治疗的患者（n = 809）中的安全性和生存率结果，包括年龄 ≥ 70岁的患者（n = 279）和具有ECOG PS 2的患者（n = 98）。

分析显示，总人群和≥70岁患者中预计中位OS以及第3个月和6个月的OS率相类似（**表2**）。ECOG PS 2患者的结果稍差。总人群、≥70岁患者和ECOG PS 2患者在第9周的PR率分别为14 %、14 %和11 %。纳武单抗的安全特性在这三组中类似，包括3/4级治疗相关AE率、所有级别AE率和导致停药AE率。

表2
所有患者、年龄≥70岁患者和ECOG表现状态为2的患者使用纳武单抗获得的总生存率

	所有患者 (n = 809)	年龄≥ 70岁患者 (n = 279)	ECOG PS 2患者 (n = 98)
中位OS，月	9.9	11.2	5.4
3个月OS率，%	81	78	65
6-month OS rate, %	67	66	46

纳武单抗应使用多久？

使用PD-(L)1抑制剂治疗的最佳持续时间仍是重要问题。虽然大多数纳武单抗数据都是基于治疗直至发生疾病进展或不可接受毒性，但I期CheckMate 003研究的结果表明，约2年的纳武单抗单药治疗足以向先前接受过治疗的NSCLC患者提供长期临床获益[11]。CheckMate 153是评估PD-(L)1抑制剂治疗持续时间的首个随机化研究[12]。该研究比较了持续给予纳武单抗与限于一年的纳武单抗治疗。具有至少一次先前系统治疗的鳞状或非鳞状组织学晚期或转移性NSCLC患者符合资格。允许0-2的ECOG表现状态，以及经治疗的CNS转移。这是具有大量预先治疗的队列；每组中的四分之一已经接受过至少三次先前治疗，并且三分之一已经接受过两次治疗。

所有患者（n = 220）均接受1年的纳武单抗标准剂量（每2周3mg/kg）治疗。之后，他们被随机分为接受持续纳武单抗治疗或治疗中止，并有机会在进展时接受再次治疗。疗效分析中仅包含在随机分配时达到疾病控制（即完全反应[CR]、PR、SD）的患者。这适用于持续组中的76名患者和中止组中的87名患者。

结果支持持续治疗

在该组中，就随机分配以后的PFS而言，患者均从持续接受纳武单抗中获得了显著更大的获益（未达到与10.3个月；HR，0.42；**图3**）。在一年时，PFS率为65%与40%。此外，接受持续纳武单抗治疗显示出更大活性，而与随机分配时的反应状态无关：对于CR或PR患者，中位PFS为未达到与10.6个月（HR，0.45），而对于SD患者，中位PFS为未达到与9.6个月（HR，0.44）。即使在调整性别、组织学、最佳总体反应和PD-L1状态后，多变量分析也倾向于接受持续纳武单抗治疗（HR，0.43）。接受持续纳武

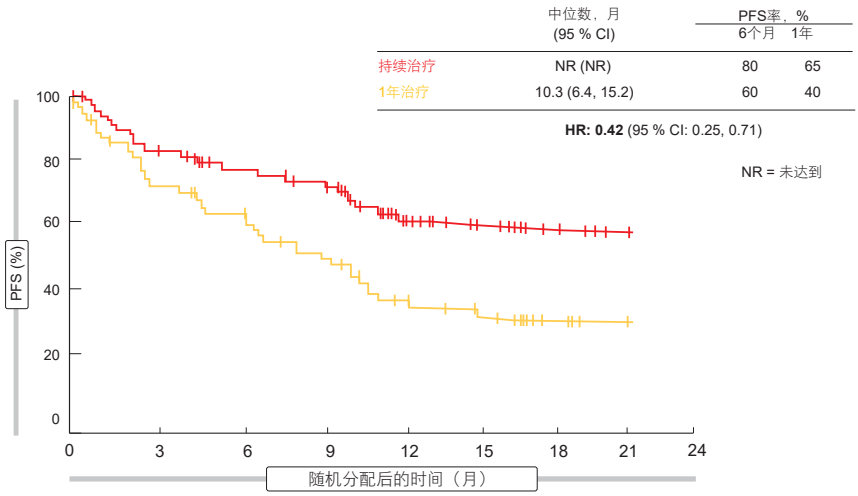


图3： 1年后持续使用纳武单抗与中止：无进展生存期

© Springer-Verlag

单抗治疗的OS更长，但未达到统计学显著的程度。

在随机分配为治疗中止的患者中，43名患者随后经历疾病进展。其中34名使用纳武单抗重新治疗。重新治疗的中位持续时间为3.8个月（范围为0.1-17.5个月）。虽然一些患者经历治疗获益，但是大多数患者显示出目标病灶大小增加。关于随机分配后的安全性，持续治疗组与1年治疗组相比，治疗相关（严重）AE的发生率普遍较高。一年后很少发生新发事件。在任一试验组中都未报告治疗相关死亡事件，总体队列中也未出现新的安全性信号。

KEYNOTE-021的更新结果

KEYNOTE-021研究的G队列是一项开放标签的随机化II期试验，研究与单独培美曲塞（pemetrexed）/卡铂（carboplatin）相比抗PD-1抗体派姆单抗（pembrolizumab）与培美曲塞/卡铂化疗的组合。招募先前未经治疗的晚期非鳞状NSCLC患者。根据10.6个月的中位随访期后进行的初步分析，基于派姆单抗的组合在ORR（55%与29%；p = 0.0016）和PFS（HR，0.53；p = 0.010）方面具有显著改善[13]。在该时间点，OS的HR为0.90。在2017年ASCO大会上介绍的更新分析显示，ORR和PFS获益得到维持，而死亡风险降低（OS的HR为0.69；p = 0.13）[14]。主要和次要分析均显示该组合具有可控的安全特性。

在2017年ESMO大会上，Borghaei等人介绍了18.7个月中位随访期后的更新结果[15]。同样，ORR和PFS的显著改善得到维持。ORR为56.7%与31.7%。与预先设定的分析相比，观察到三例额外反应，一例在实验组中，两例在对照组中。每组中均出现一例CR。两组均尚未达到中位反应持续时间；50%与40%的患者显示出持续反应。派姆单抗和仅化疗组的PFS分别为19.0和8.9个月（HR，0.54）。对于OS，尽管对照组中有相当大比例的患者在交叉范围之内以及之外接受过抗PD-(L)1治疗（意向治疗人群的63%），但增量获益继续增加（HR，0.59）。然而，由于患者人数较少，因此OS差异不具有统计显著性。

同样，与上次更新相比，毒性变化有限。各组中均存在一例额外AE导致治疗中止。毒性特征与预期一致。未发生具有可能免疫病因的5级AE。

超进展的发生率和影响

在早期试验中用免疫疗法治疗的131名晚期癌症患者中，9 %的患者出现了免疫疗法背景下的超进展疾病（HPD）[16]。Lahmar等人报告，在89名NSCLC患者中，10%的患者出现肿瘤体积增加> 50% [17]。在五家法国机构中进行的回顾性研究在接受免疫疗法的晚期NSCLC患者组成的大型队列中评估了HPD发生率、其预后价值及其与临床特征的相关性[18]。在免疫疗法开始之前需要进行两次CT扫描，在治疗期间需要进行一次扫描; 基线CT扫描与治疗开始之间的间隔必须≤ 6周。根据RECIST1.1集中评估CT扫描。365名获得筛查的患者中纳入了242名（66%）。

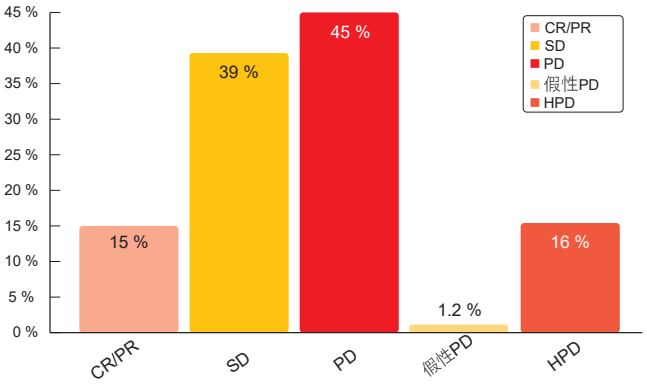
根据这一分析，使用免疫疗法加速了36 %患者中的肿瘤生长，而64%的患者显示消退或SD。40名患者（16%）发生HPD（**图4**），其被定义为治疗开始前后肿瘤生长率差异> 50%。1.2%的患者发生假性进展。

参考文献

1 Paz-Ares L et al., PACIFIC: a double-blind, placebo-controlled phase III study of durvalumab after chemoradiation therapy in patients with stage III, locally advanced, unresectable NSCLC. ESMO 2017, abstract LBA1_PR
2 Rittmeyer A et al., Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. Lancet 2017; 389(10066): 255-265
3 Fehrenbacher L et al., Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. Lancet 2016; 387(10030): 1837-1846
4 Gadgeel S et al., Clinical efficacy of atezolizumab in PD-L1 selected subgroups defined by SP142 and 22C3 IHC assays in 2L+ NSCLC: results from the randomised OAK trial. ESMO 2017, abstract 1296O
5 Gandara DR et al., Blood-based biomarkers for cancer immunotherapy: tumour mutational burden in blood (bTMB) is associated with improved atezolizumab efficacy in 2L+ NSCLC (POPLAR and OAK). ESMO 2017, abstract 1295O
6 Kowanetz M et al., Tumor mutation burden (TMB) is associated with improved efficacy of atezolizumab in 1L and 2L+ NSCLC patients. WCLC 2016, abstract OA20.01
7 Brahmer J et al., Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2015; 373: 123-135
8 Borghaei H et al., Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2015; 373: 1627-1639
9 Felip E et al., Three-year follow-up from CheckMate 017/057: nivolumab versus docetaxel in patients with previously treated advanced non-small cell lung cancer. ESMO 2017, abstract 1301PD
10 Popat S et al., Nivolumab in previously treated patients with metastatic squamous NSCLC: results of a European, single-arm, phase 2 trial (CheckMate 171) including patients aged ≥ 70 years or with poor performance status. ESMO 2017, abstract 1303P
11 Brahmer J et al., AACR Annual Meeting 2017, abstract 8356
12 Spigel DR et al., CheckMate 153: randomised results of continuous vs. 1-year fixed-duration nivolumab in patients with advanced non-small cell lung cancer. ESMO 2016, abstract 1297O
13 Langer CJ et al., Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. Lancet Oncol 2016; 17: 1497-1508
14 Papadimitrakopoulou P et al., First-line carboplatin and pemetrexed (CP) with or without pembrolizumab (pembro) for advanced nonsquamous NSCLC: updated results of KEYNOTE-021 cohort G. J Clin Oncol 2017; 35 (suppl; abstr 9094)
15 Borghaei H et al., Updated results from KEYNOTE-021 cohort G: a randomised, phase 2 study of pemetrexed and carboplatin with or without pembrolizumab as first-line therapy for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. ESMO 2017, abstract LBA49
16 Champiat S et al., Hyperprogressive disease is a new pattern of progression in cancer patients treated by anti-PD-1/PD-L1. Clin Cancer Res 2017; 23(8): 1920-1928
17 Lahmar J et al., Immune checkpoint inhibitors induce paradoxical progression in a subset of non-small cell lung cancer (NSCLC). Ann Oncol 2016; 27 (suppl_6): 1222P
18 Ferrara R et al., Hyperprogressive disease (HPD) is frequent in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients treated with anti PD-1/PD-L1 monoclonal antibodies (IO) and predicts poor survival. ESMO 2017, abstract 1306PD

© Springer-Verlag

根据进展状态对临床特征进行分析显示，在治疗开始前存在超过两个转移位点的情况下，HPD的风险增加。HPD被认为是负面预后因素：对于经历非HPD进展的患者，中位OS为5.7个月，而发生HPD患者的中位OS仅为3.3个月（HR，0.39；p=0.011）。 ■



CR/PR，完全反应/部分反应；SD，病情稳定；
PD，病情进展；假性PD，假性病情进展；HPD，超进展疾病

图4： 免疫疗法治疗的肺癌患者的反应模式

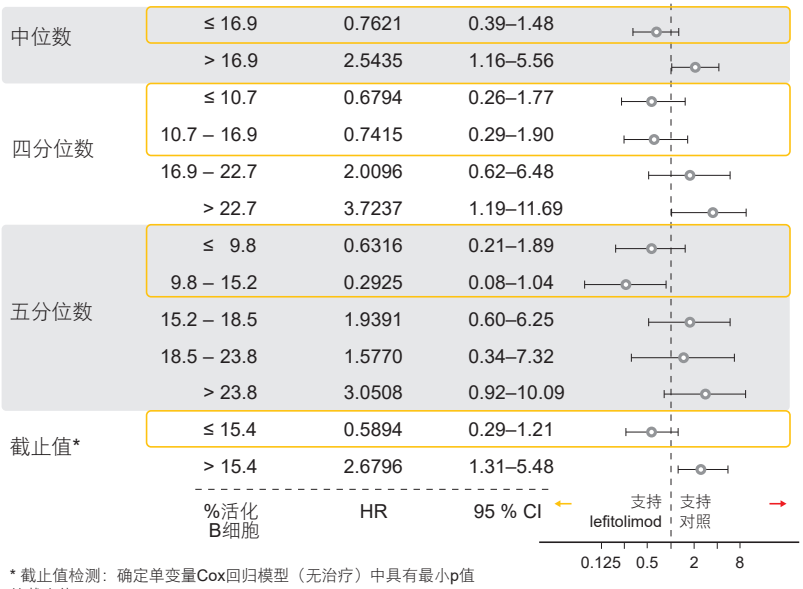
免疫刺激作为有希望的SCLC疗法

IMPULSE

关于广泛性疾病小细胞肺癌（SCLC）存在较高的未获满足医疗需求，该疾病显示出较差的结果，中位OS为9-11个月。一线化疗通常引起明显反应，而反应者通常仅经历有限的疾病控制期。

基于激活免疫系统可延长这些患者的病情稳定性，从而最终影响其生存期的假设，Thomas等人评估了toll样受体9（TLR9）激动剂lefitolimod的活性[1]。lefitolimod利用在化疗过程中降低的肿瘤负荷和释放的肿瘤抗原通过多种途径来广泛增强先天和获得性免疫系统而进行免疫监视[2-4]。

探索性随机化对照II期IMPULSE研究在比利时、奥地利、德国和西班牙的41个中心进行。招募在四周期铂类诱导化疗后已经发生PR或CR的广泛性疾病SCLC患者。他们以3：2的比例被随机分配至使用lefitolimod加铂类化疗（第5/6周期）治疗，然后用lefitolimod进行维持的实验组（n = 61）或对照组（n = 41）。这里，患者仅接受第5/6周期的化疗，随后根据当地实践进行后续治疗。lefitolimod以每周两次皮下注射60mg的剂量给予。意向治疗（ITT）人群的OS被定义为IMPULSE



* 截止值检测：确定单变量Cox回归模型（无治疗）中具有最小p值的截止值

图： 不同分析中具有低活化B细胞计数患者的总生存率

© Springer-Verlag

研究的主要终点。

确定作用方式

试验选择的次要终点包括药效动力学标记物的标准化检测（即单核细胞的激活和趋化因子IP-10的分泌），以确认lefitolimod的作用方式。在治疗开始前和此后至少4周以比较方式评估单核细胞和IP-10。事实上，与预期相同，发生CD169阳性单核细胞计数和IP-10水平的显著增加。IMPULSE证明lefitolimod在与化疗联合使用时所增加的毒性有限。与对照组相比，实验组中的咳嗽和头痛较多。3级AE很少发生，并且没有报告发生4级或5级AE。

虽然ITT人群的OS分析显示在生存率方面无显著差异（使用基于lefitolimod的方案和仅使用化疗分别为279.0与272.0天；HR，1.27；p=0.53），但根据预先计划的分析，在某些亚组中存在lefitolimod的活性信号。报告慢性阻塞性肺疾病（COPD）患者的死亡风险降低了46%（316.0与246.0天；HR，0.54）。

低活化B细胞计数情况下的活性

对于基线处活化B细胞数量较少的群体获得了有趣的结果。该队列包含38人，其中23人接受了lefitolimod。这些患者使用lefitolimod和仅使用化疗的中位OS为284.0与231.5天（HR，0.59）。活化B细胞被定义为CD19阳性B细胞的CD86阳性比例，截止值为15.4%。低活化B细胞计数的预测值在不同分析中相一致（即中位数、四分位数、五分位数、划定截止值；**图**）。

这种现象可能是由于通过活化/调节性B细胞对lefitolimod所引发抗肿瘤反应的抑制，意味着这些细胞的数量较少有利于lefitolimod治疗完全发挥作用。后续步骤包括在具有低活化B细胞计数的患者群体中验证lefitolimod。 ■

参考文献

1 Thomas M et al., Top-line data from the randomized phase 2 IMPULSE study in small-cell lung cancer (SCLC): immunotherapeutic maintenance treatment with lefitolimod. ESMO 2017, abstract 1527O

2 Kapp K et al., Genuine immunomodulation with dSLIM. Mol Ther Nucleic Acids 2014; 3: e710

3 Schmidt M et al., Design and structural requirements of the potent and safe TLR-9 agonistic immunomodulator MGN1703. Nucleic Acid Ther 2015; 25(3): 130-134

4 Wittig B et al., MGN1703, an immunomodulator and toll-like receptor 9 (TLR-9) agonist: from bench to bedside. Crit Rev Oncol Hematol 2015; 94(1): 31-44

早期NSCLC切除后基于CT随访的随机化结果

关于早期NSCLC术后的最佳随访，ESMO指南建议每六个月进行患者监控，持续2-3年，门诊包括病史和身体检查，优选在第12和24个月进行对比度增强螺旋胸部CT [1]。此后，应进行包括病史、身体检查和胸部CT在内的年度门诊，以检测第二原发肿瘤（SPC）。然而，这些建议并不基于随机试验，因此仅具有低至中等水平的证据。

多中心III期IFCT-0302试验是关于NSCLC术后随访的首个大型随机化研究，也是评估胸部CT作用的首个随机化试验 [2]。该试验比较了由包括病史和身体检查在内的临床门诊、胸部X射线以及仅在出现症状或异常胸部X射线情况下进行CT扫描组成的最小随访（Min）与最大随访（Max）。Max不仅包括病史和身体检查以及胸部X射线，还包括胸部和上腹部的对比度增强CT扫描。纤维支气管镜检查对于鳞状细胞癌和大细胞癌是强制性的。

在两组中，患者完成两年内每六个月一次，随后每年门诊一次的随访。共招募1,775名临床I、II或IIIA期以及T4 N0-2 NSCLC患者，他们处于解剖学完全切除后8周内。总生存率被定义为主要终点。

在8年10个月的中位随访期后，两组之间的OS无显著差异（Max和Min分别为123.6和99.7个月；HR，0.94；p = 0.37）。第八年时，54.6%与51.7%的患者存活。在Max队列中有无病症生存期更短的趋势（59.2个月与未达到；p = 0.07），这反映了通过CT扫描对复发和SPC的早期检测。根据探索性分析，在24个月时经历复发或SPC的患者采用两种监视策略达到相同的中位OS，而基于CT的监视在24个月时无复发或SPC的患者中显著改善了OS。

作者总结认为，术后前两年每六个月进行CT扫描可能不具有任何价值，但每年进行胸部扫描可能从长期角度而言是有用的。潜在能够经受根治性治疗的SPC高风险患者可经历长期获益。 ■

参考文献

1 Vansteenkiste J et al., 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer. early stage non-small cell lung cancer consensus on diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2014; 25(8): 1462-74

2 Westeel V et al., Results of the phase III IFCT-0302 trial assessing minimal versus CT-scan-based follow-up for completely resected non-small cell lung cancer (NSCLC) NCT001983431. ESMO 2017, abstract 1273O

© Springer-Verlag

*EGFR*突变肺癌：排序根据新数据作为主要话题

EGFR TKI失败后使用奥希替尼的长期结果

第一代表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂（EGFR TKI）厄洛替尼和吉非替尼以及第二代EGFR TKI阿法替尼（afatinib）是*EGFR*突变NSCLC患者的推荐一线选择[1]。然而，无论初始反应程度如何，超过60 %的患者产生T790M耐药突变[2]。对于激活*EGFR*突变和*EGFR T790M*耐药突变都具有选择性的第三代EGFR TKI奥希替尼最近在美国和欧洲被批准用于治疗晚期T790M阳性NSCLC患者。在两个关键的II期AURA延伸和AURA2研究中，T790M阳性NSCLC患者在先前EGFR TKI治疗发生疾病进展后就ORR和PFS而言获益于奥希替尼治疗[2,3]。

在2017年ESMO大会上，Mitsudomi等人报告了来自AURA延伸和AURA2试验汇总分析的长期随访和OS数据[4]。共计411名患者接受奥希替尼80mg/d，直至发生进展或研究中止。数据截止时，奥希替尼治疗的中位持续时间为16.4个月。中位OS和PFS分别为26.8和9.9个月，ORR为66%。反应的中位持续时间达到12.3个月。41%的患者在数据截止时通过研究者评估具有新病灶，最常见的位点为肺（13%）、CNS（8%）、骨骼（7%）和肝脏（7%）。

在使用奥希替尼发生进展的301名患者中，221名（73%）继续接受治疗，中位治疗持续时间为4.4个月。在中止奥希替尼后，69%的患者接受了其他抗癌治疗。这一分析也证实了奥希替尼可控的安全特性，其中级别≥ 3的AE比例非常低。总计4%的患者由于可能与AE相关的原因停止治疗。

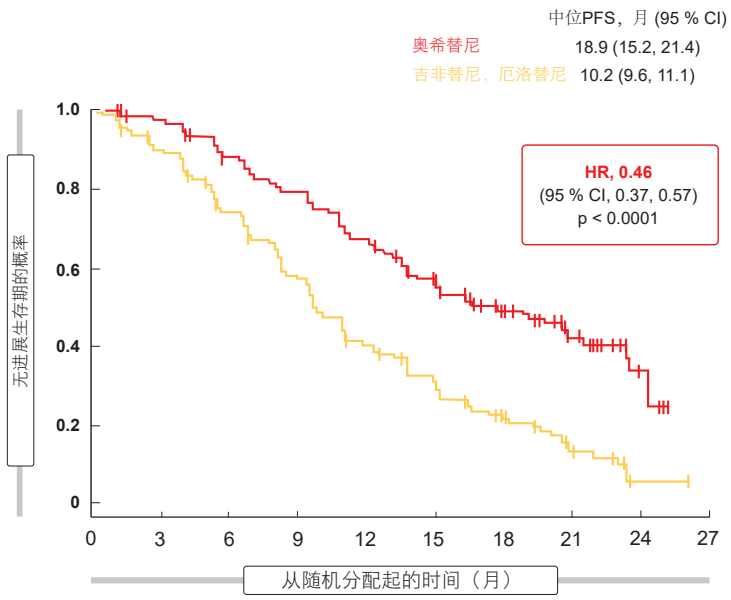


图1：FLAURA研究的主要终点：使用奥希替尼与吉非替尼和厄洛替尼的无进展生存期

FLAURA：一线奥希替尼

在奥希替尼被确定为T790M突变肺癌环境下的有效治疗选择后，FLAURA试验评估了该药剂在携带活化*EGFR*突变（即外显子19缺失或L858R突变）的晚期NSCLC患者中的一线使用[5]。FLAURA具有双盲安慰剂对照随机化III期设计。在实验组中，279名患者接受奥希替尼80 mg/d，而对照组（n = 277）的药物包括吉非替尼250 mg/d或厄洛替尼150 mg/d。对照组中三分之二的患者接受吉非替尼治疗。允许招募具有稳定中枢神经系统（CNS）转移的患者，并且在中心确认疾病进展和T790M阳性的情况下允许交叉至开放标签奥希替尼。根据RECIST 1.1基于调查员评估的PFS构成主要终点。

与对照组相比，奥希替尼治疗组经历显著的PFS改善（18.9与10.2个月；HR，0.46；p <0.0001；**图1**），表现出进展或死亡风险降低54%。PFS曲线在治疗早期分离，并在整个治疗过程期间保持分离。所有亚组从奥希替尼治疗中均得到比第一代EGFR TKI更有利的PFS结果。

反应持续时间翻倍

根据基线处存在脑转移的分析显示出整个队列中一致性的PFS获益：对于具有CNS转移的患者，PFS为15.2与9.6个月（HR，0.47；p = 0.0009），对于无CNS转移的患者，PFS为19.1与10.9个月（HR，0.46，p <0.0001）。CNS进展事件在整个群组中的发生率为6 %与15 %。

客观反应率在两组之间没有显著差异（80%与76%；p = 0.2335），但奥希替尼令反应持续时间翻倍（17.2与8.5个月）。在分析时，两组均未达到中位OS，但曲线暗示奥希替尼存在优势（HR，0.63）。p值等于0.0068;在目前到期时，由O'Brien-Fleming方法确

© Springer-Verlag

定的统计学显著性需要p值< 0.0015。

奥希替尼的安全特性与吉非替尼和厄洛替尼的安全特性能够相提并论，但≥ 3级AE的发生率较低（奥希替尼与吉非替尼/厄洛替尼分别为34%与45%），且中止率较低（13%与18%）。使用奥希替尼发生口腔炎的比率略高，而痤疮样皮炎和转氨酶升高显示出相对较低的比率。基于这些结果，作者得出结论认为，奥希替尼是EGFR突变晚期NSCLC患者一线治疗的新标准。

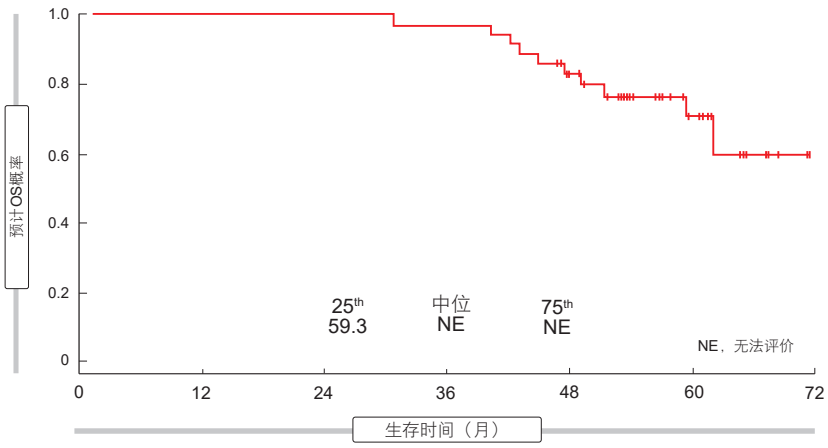


图2：最初接受阿法替尼治疗，随后接受后续任一线奥希替尼患者的生存期探索性分析

FLAURA批判

中国香港中文大学医学博士Tony Mok在讨论FLAURA试验结果时指出，FLAURA无疑是一项积极的研究，显示出一线奥希替尼的显著获益，但也提出了质疑，是否所有*EGFR*突变阳性患者都应接受一线奥希替尼[6]。需要注意试验设计的几个缺点。一方面，阿法替尼是标准治疗，而未用作比较药物。此外，FLAURA并未清楚地证明奥希替尼的CNS活性，因为在基线处呈现脑转移的患者中观察到的PFS优势反映了全身PFS而不是颅内PFS。CNS病灶的存在不是分层因素，这导致两组之间发病率略不平衡（奥希替尼和对照组分别为19%和23%），并且所有患者的CNS成像都不是强制性的。因此，研究人员未以前瞻性方式评估颅内CNS反应。此外，在对照组中汇总了使用吉非替尼和厄洛替尼获得的结果，尽管已知其CNS渗透率不同。

如莫博士所指出，肺癌治疗的最终目标是通过有效药物的最佳按序使用来延长OS。FLAURA试验两组中的生存率仍不确定，因为奥希替尼的OS数据尚不成熟，并且对照组中的64名患者仍在接受吉非替尼或厄洛替尼，这意味着他们随后可能会转用奥希替尼。未反映交叉到使用奥希替尼的影响，因为迄今为止213名发生进展的患者中仅有62名接受了二线奥希替尼治疗。最后，目前尚不清楚一线奥希替尼治疗失败患者的耐药机制和潜在的治疗策略。各种可靶向的突变正在研究中，但仍需要确立有效的治疗方法。

来自LUX-Lung试验的排序数据

在III期LUX-Lung 3和6研究中，将IIIB/IV期EGFR突变NSCLC初治患者随机分为接受阿法替尼或铂双重化疗[7,8]。这些试验中，阿法替尼与化疗相比显著改善了PFS和ORR。在肿瘤具有19缺失的亚组中，OS显著延长[9]。另一方面，IIb期LUX-Lung 7试验中包含的患者以随机方式接受阿法替尼或吉非替尼。就PFS、治疗失败时间和ORR而言，他们显著获益于阿法替尼[10]。两组之间未观察到OS差异[11]。

参考文献

1 Novello S et al., Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2016; 27(suppl 5): v1-v27

2 Yang JC et al., Osimertinib in pretreated T790M-positive advanced non-small-cell lung cancer: AURA study phase II extension component. J Clin Oncol 2017; 35: 1288-1296

3 Goss G et al., Osimertinib for pretreated EGFR Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol 2016; 17: 1643-1652

4 Mitsudomi T et al., Overall survival in patients with EGFR T790M-positive advanced non-small-cell lung cancer treated with osimertinib: results from two phase II studies. ESMO 2017, abstract 1348P

5 Ramalingam SS et al., Osimertinib vs. standard-of-care EGFR-TKI as first-line treatment in patients with EGFRm advanced NSCLC: FLAURA. ESMO 2017 Congress, abstract LBA2_PR

6 Mok T, The winner takes it all, ESMO 2017 Congress, Discussion of abstract " Osimertinib vs. standard-of-care EGFR-TKI as first-line treatment in patients with EGFRm advanced NSCLC: FLAURA. ESMO 2017 Congress, abstract LBA2_PR"

7 Sequist LV et al., Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. J Clin Oncol 2013; 31: 3327-3334

8 Wu YL et al., Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2014; 15: 213-222

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: 141-151

10 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

11 Corral J et al., Afatinib (A) vs gefitinib (G) in patients with EGFR mutation-positive (EGFRm+) NSCLC: updated OS data from the phase IIb trial LUX-Lung 7 (LL7). Ann Oncol 2017; 28(suppl_2): ii28-ii51

12 Sequist LV et al., Subsequent therapies post-afatinib among patients with EGFR mutation-positive NSCLC in LUX-Lung (LL) 3, 6 and 7. ESMO 2017 Congress, abstract 1349P

13 Wu Y-L et al., First-line erlotinib versus gemcitabine/cisplatin in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: analyses from the phase III, randomized, open-label, ENSURE study. Ann Oncol 2015; 26: 1883-1889

14 Maemondo M et al., Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. N Engl J Med 2010; 362: 2380-2388

© Springer-Verlag

Sequist等人对LUX-Lung 3、6和7中具有常见EGFR突变患者随后的治疗结果进行了回顾性分析，目的在于为EGFR突变NSCLC患者确定最佳治疗顺序做出贡献[12]。在579名被随机分配使用阿法替尼的具有常见突变的患者中，553名在分析时已经中止了阿法替尼治疗。其中有71%接受后续任一线治疗，其大部分为铂类化疗（50%）、第一代TKI单药治疗（34%）、单一化疗（33%）或其他治疗（22%）。用后续疗法进行治疗的患者比例与用其他EGFR TKI进行治疗试验中观察到的类似[13,14]。在19缺失和L858R *EGFR*突变亚组之间无治疗持续时间相关差异。

共有37名中止阿法替尼的患者接受了后续奥希替尼治疗，主要是在三线及以上环境下。对于这些患者，任何治疗线中奥希替尼的中位使用时间长达20.2个月，并且在超过4年的中位随访期后尚未达到OS（**图2**）。

根据作者的观点，这些令人鼓舞的结果表明，有理由在更大规模的队列中进一步调查这种治疗顺序。总体而言，这些结果支持使用一线阿法替尼，随后使用后续疗法（包括奥希替尼）的治疗排序。 ■

专访：Nicolas Girard, MD, PhD：**法国巴黎居里研究所，居里-蒙苏里胸部研究所**

生存期受到多条治疗线的影响

在EGFR突变晚期NSCLC患者中探究奥希替尼一线使用的FLAURA试验的数据将在多大程度上改变临床实践？

FLAURA是阳性试验，因为其结果表明奥希替尼优于吉非替尼和厄洛替尼。现在我们必须考虑将其纳入可用于*EGFR*突变肺癌一线治疗的多重选择中。除了奥希替尼之外，还有第一代TKI厄洛替尼和吉非替尼以及第二代TKI阿法替尼，但或许不久之后还可能有达克米替尼（dacomitinib），这些数据在最近一期ASCO会议上已有介绍[1]。

在开始治疗*EGFR*突变肺癌患者之前，有必要考虑总体顺序。我们需要考虑后续治疗选择，包括化疗和其他选择，并考虑耐药机制。了解针对每名患者的最佳顺序尤为重要。基于AURA3数据，是奥希替尼在前，还是按照第一代或第二代TKI然后紧随奥希替尼的顺序？

不同EGFR靶向剂的排序如何影响生存期？



© Uriel Chantraine

Nicolas Girard, MD, PhD
法国巴黎居里研究所，
居里-蒙苏里胸部研究所

抗EGFR治疗排序的最终目标是改善生存期。我们无疑需要增加PFS，但我认为一线和二线治疗的中位PFS结果相加不一定与患者的实际OS相符。在这次大会上，Sequist博士等人报道了LUX-Lung 3、6和7试验中使用阿法替尼之后的后续治疗，其显示患者的OS远远超过若干线治疗后中位PFS结果的总和[3]。显然，先前治疗对后续治疗效果具有影响。这主要是由肿瘤生物学和T790M耐药突变的出现所引起，但也可能由尚未鉴定出的对奥希替尼的其他耐药机制引起。

对临床实践有何影响？

我们无疑需要更多关于临床试验中药物排序的数据。此外，为了指导我们的临床决策，我们需要对患者进行密切的临床和放射学随访，还要进行分子层面的随访。一个要点是安全性。尽管经过10年使用EGFR TKI的经验，我们知道如何预防和管理这些副作用，但我们意识到采用第二代TKI的副作用可能更频繁地出现。因此，这是关于全球患者生活质量而言需要考虑的因素。 ■

参考文献

1 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 2017; 35 (suppl; abstr LBA9007)
2 Mok TS et al., Osimertinib or platinum–pemetrexed in EGFR T790M–positive lung cancer. N Engl J Med 2017; 376: 629-64
3 Sequist LV et al., Subsequent therapies post-afatinib among patients with EGFR mutation-positive NSCLC in LUX-Lung (LL) 3, 6 and 7. ESMO 2017 Congress, abstract 1349P

 © Springer-Verlag

获得前所未有规模的恶性间皮瘤结果

恶性胸膜间皮瘤（MPM）是一种罕见、侵袭性且预后不良的癌症。虽然使用铂类和培美曲塞化疗联合或不联合贝伐单抗（bevacizumab）是一线治疗标准，但迄今为止尚未确定批准的二线策略[1]。吉西他滨（gemcitabine）或长春瑞滨（vinorelbine）常常用于这种情况，但它们仅显示出有限的活性[2]。

然而，在MPM患者中评估免疫疗法有理有据。这些肿瘤的炎症表型暗示了T细胞的参与，并且MPM细胞在相当大比例的病例中表达PD-L1 [3-6]。此外，PD-L1表达与MPM的更差预后相关[7, 8]。

MAPS2：联合免疫疗法

随机化非比较性II期MAPS-2试验独立评估了每2周一次3 mg/kg纳武单抗（n = 63），以及纳武单抗联合每6周一次1 mg/kg抗CTLA-4抗体易普利姆玛（ipilimumab）（n = 62），直到出现疾病进展或毒性，最长2年。招募患有不可切除MPM并且被记录在一种或两种前线化疗（包括培美曲塞/铂类双药）后发生进展的患者。在各组中，可在79%的患者中观察到PD-L1表达状态。

根据统计方案，12周时的疾病控制率（DCR）被定义为主要终点，并在两组中均达到。在首批108名符合条件的患者中，分别有50.0%采用联合治疗，44.4%采用纳武单抗单药治疗，如之前所报道，在12周时经历疾病控制[9]。在ITT群体中，DCR分别达到51.6%和39.7%。与历史数据和先前非免疫治疗临床试验相比，这些数据代表了有意义的增加。

表
MAPS2中PD-L1表达与反应之间的关系（采用纳武单抗以及纳武单抗加易普利姆玛治疗患者的汇总分析）

	阴性（n = 58）	阳性≥1%（n = 41）	p值
客观反应	12.1 % (n = 7)	39.0 % (n = 16)	0.003
疾病控制	41.4 % (n = 24)	53.7 % (n = 22)	0.26
	阴性（n = 92 ）	**阳性≥25%（n = 7）**	**p值**
客观反应	19.6 % (n = 18)	71.4 % (n = 5)	0.007
疾病控制	43.5 % (n = 40)	85.7 % (n = 6)	0.047
进展	44.6 % (n = 41)	14.3 % (n = 1)	0.23

Zalcman等人在2017年ESMO大会上介绍了MAPS-2试验的更新发现[10]。根据对具有可见PD-L1状态的患者的汇总分析，PD-L1表达（1%）与反应显著相关，高PD-L1表达（25%）与客观反应和疾病控制相关（**表**）。中位反应持续时间分别为7.9个月和7.4个月。观察到所有组织学亚型（即上皮样、双相、肉瘤样）的长期缓解。

中位生存期延长超过15个月

在15个月的中位随访期之后，中位OS在联合组和单药治疗组分别为未达到和13.6个月。正如最近的分析中所显示[9]，在延长的随访期显示出这种分析成熟之后，纳武单抗加易普利姆玛和单独采用纳武单抗的PFS分别为5.6个月和4.0个月。探索性森林图显示，当采用联合治疗时，具有肉瘤样/双相组织学的患者在OS方面表现更好，而采用纳武单抗单药治疗则表现更差。这也适用于那些在三线与二线中接受免疫疗法的患者。相反，具有PD-L1表达（1 %与< 1 %）的患者从纳武单抗中获益，而这两个亚组同样从纳武单抗加易普利姆玛中获益。纳武单抗的最大获益仅出现在经培美曲塞治疗后进展超过3个月的患者中（HR，0.25；p = 0.002）。然而，由于患者人数较少，这些结果仅通过假设产生。

所评估方案的毒性通常是可控的。采用联合治疗中更频繁发生3级AE，尽管未达到显著水平（22.9%与12.7%）。采用纳武单抗加易普利姆玛，由于暴发性肝炎、脑炎和急性肾功能衰竭，两名患者经历4级AE，3例死亡被认为与治疗有关，均发生在试验过程早期。接受纳武单抗单药疗法的所有患者均未出现4/5级AE。联合组患者更频繁地报告腹泻、瘙痒、皮肤干燥。对于绝大多数已记录的免疫相关AE，注意到更大的比率是由采用纳武单抗加易普利姆玛引起，但其中大多数为1级和2级。

对于12周时的生活质量评估，在总体、疼痛、厌食和干扰项目方面纳武单抗单药疗法占优势，尽管并不显著。另一方面，采用联合治疗的患者报告了在一般项目和症状痛苦量表方面的优势。长期纵向生活质量研究有待启动。作者得出结论认为，MAPS-2结果支持近期NCCN小组推荐单药疗法或联合疗法作为复发性MPM患者二线或三线选择的决定。

© Springer-Verlag

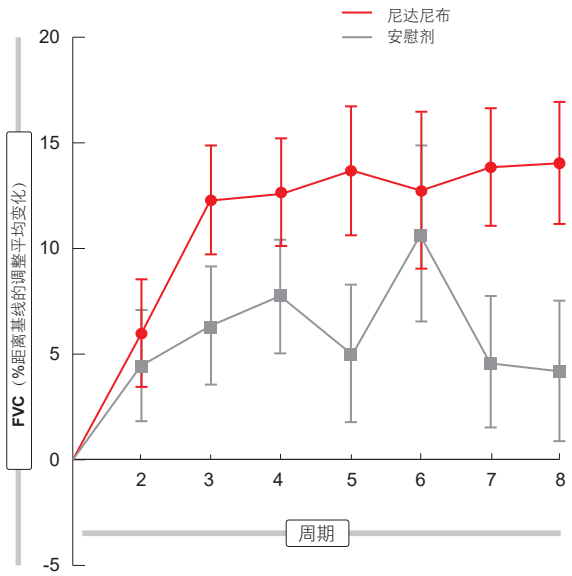
瑞士注册中心所获得的派姆单抗活性

在间皮瘤患者中探究抗PD-1抗体派姆单抗的早期试验已经取得了可喜的结果。在KEYNOTE-028研究中，DCR为72%，中位OS为18个月[11]。芝加哥队列显示出80%的DCR和11.9个月的中位数OS [12]。基于这些试验，派姆单抗开始在瑞士用于复发性MPM的标签外治疗。瑞士注册中心的目的在于在现实生活环境中评估派姆单抗在复发性MPM中的活性。瑞士13个癌症中心贡献了他们的数据。PD-L1定量在中心实验室进行，而临床反应由当地研究人员确定。

根据对注册中心数据的回顾性分析，直到2017年4月才纳入诊断时中位年龄为68.5岁的48名患者[13]。绝大多数（73%）患有携带上皮样组织学的肿瘤。在10%的患者中，组织学为肉瘤样，17%为混合型。几乎所有患者都接受过先前化疗。派姆单抗剂量范围为每3周一次2 mg/kg至每2周一次10 mg/kg。大多数患者接受过每3周一次200 mg规定剂量的派姆单抗。

基于PD-L1表达的结果

在该分析中包含的48名患者中，1名和11名患者分别达到CR和PR，总计达到25%的ORR。这与采用PD-(L)-1抑制剂的早期临床试验数据类似[11, 12, 14]，并且与目前的化疗选择相比占优势。另外13名患者达到SD，DCR为52%。整个队列的中位PFS和OS分别为3.6个月和7.2个月。采用派姆单抗改善生存期的预测因素包括良好的表现状态、早期治疗线和肉瘤样组织学。在这些选定群组中获得的生存期结果与从KEYNOTE-028试验和芝加哥队列中获得的结果类似[11, 12]。另一方面，包含在该注册中心数据中所有群体的结果明显劣于在试验中观察到的结果。



图： 接受尼达尼布或安慰剂的具有上皮样组织学患者的FVC距离基线的调整平均百分比

对于PD-L1表达，可获得37名患者的结果。其中67%被定义为PD-L1阴性（即PD-L1表达< 5%），而22%和11%分别具有5-49%和50%的PD-L1表达。发现组织学与PD-L1表达之间存在显著的相关性，因为PD-L1在上皮样肿瘤中呈阴性表达，而高PD-L1表达与肉瘤样组织学相关。PD-L1阳性亚组显示出比PD-L1阴性队列高4-5倍的ORR。具有50% PD-L1表达的患者达到100%的DCR。类似地，PFS和OS也随着PD-L1表达的增加而得到改善。值得注意的是，获得完全缓解的单个患者既具有肉瘤样组织学又具有高PD-L1表达。作者得出结论认为，这两个特征可能预示着派姆单抗治疗带来的改善结果。

14名患者发生15例治疗相关AE和5例3/4级AE，其中4例在数据截止时已经缓解。7名患者（15 %）由于AE而中止派姆单抗治疗。正在进行的前瞻性随机化对照试验将确定检查点抑制在MPM中的作用。

来自尼达尼布（nintedanib）治疗的一线获益

在随机化双盲安慰剂对照II/III期LUME-Meso试验中，正在对具有未切除MPM的患者进行口服多激酶抑制剂尼达尼布的研究。化疗初治患者采用每日两次200 mg尼达尼布加培美曲塞/顺铂（n=44），或安慰剂加培美曲塞/顺铂（n = 43）进行治疗。实验组无疾病进展的患者接受尼达尼布维持治疗。在2017年ESMO大会上，报告了来自该试验II期部分的成熟OS和用力肺活量（FVC）结果[15]。

对于整个队列而言，在OS改善方面尼达尼布治疗占优的趋势显而易见（18.3个月与14.2个月；HR，0.77；p=0.3193）。尼达尼布治疗所产生的生存期获益在具有上皮样组织学的患者中达到最大值（20.6个月与15.2个月；HR，0.70；p = 0.1965）。FVC被列为终点，因为其反映了患者在MPM中的表现和生活质量。更高的基线FVC和治疗期间FVC的增加与更好的患者报告结果相关[16, 17]。实际上，根据这一分析，对于所有患者和具有上皮样组织学的患者而言，从第2周期开始，FVC距离基线的调整平均百分比变化结果显示尼达尼布优于安慰剂（**图**）。第8周期时同样如此；这里，所有患者的平均治疗差异率为7.2%，

© Springer-Verlag

具有上皮样组织学的群组则为9.9%。

初步PFS分析确认

对于初始分析，更新的PFS数据显示，与安慰剂相比，尼达尼布治疗改善PFS（9.4个月与5.7个月；HR，0.54；p = 0.0103）。这一改善在具有上皮样组织学的患者中达到最大值（9.7个月与5.7个月；HR，0.49；p = 0.0056）。与安慰剂组患者相比，尼达尼布组患者出现更高的客观反应率（56.8%与44.2%）。所有客观反应均为部分反应。

尼达尼布治疗的安全特性证明是可控的，并且与先前研究一致。通常与抗血管生成剂相关的AE在治疗组之间是平衡的，或者报告相比对照组更少出现在尼达尼布组患者中。此外，与采用安慰剂相比，采用尼达尼布发生AE的频率更低，该AE导致最后研究药物的永久性研究中止（6.8%与17.1%）。尼达尼布不损害主要治疗手段化疗的递送。LUME-Meso研究的III期部分目前正在招募具有上皮样组织学的患者。 ■

参考文献

1 Baas P et al., Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015; 26 Suppl 5: v31-v39
2 Zauderer mg et al., Vinorelbine and gemcitabine as second- or third-line therapy for malignant pleural mesothelioma. Lung Cancer 2014; 84(3): 271-274
3 Thapa B et al., The immune microenvironment, genome-wide copy number aberrations, and survival in mesothelioma. J Thorac Oncol 2017; 12(5): 850-859
4 Lanteajoul S et al., PD-L1 Testing for Immune checkpoint inhibitors in mesothelioma: for want of anything better? J Thorac Oncol 2017; 12(5): 778-778
5 Mansfield AS et al., B7-H1 expression in malignant pleural mesothelioma is associated with sarcomatoid histology and poor prognosis. J Thorac Oncol 2014; 9(7): 1036-1040
6 Khanna S et al., Malignant mesothelioma effusions are infiltrated by CD3+ T cells highly expressing PD-L1 and the PD-L1+ tumor cells within these effusions are susceptible to ADCC by the anti-PD-L1 antibody avelumab. J Thorac Oncol 2016; 11(11): 1993-2005
7 Cedrés S et al. Analysis of expression of programmed cell death 1 ligand 1 (PD-L1) in malignant pleural mesothelioma (MPM). PLoS One 2015; 10(3): e0121071
8 Combaz-Lair C et al., Immune biomarkers PD-1/PD-L1 and TLR3 in malignant pleural mesotheliomas. Hum Pathol 2016; 52: 9-18
9 Scherpereel A et al., Second or third-line nivolumab versus nivolumab plus ipilimumab in malignant pleural mesothelioma patients: results of the IFCT-1501 MAPS-2 randomized phase 3 trial. ASCO 2017, abstract LBA8507
10 Zalcman G et al., Second or 3rd line nivolumab (nivo) or nivo plus ipilimumab in malignant pleural mesothelioma (MPM) patients: up-dated results of the IFCT-1501 MAPS1 randomized phase 2 trial. ESMO 2017, abstract LBA58_PR
11 Alley E et al., Clinical safety and activity of pembrolizumab in patients with malignant pleural mesothelioma (KEYNOTE-028): preliminary results from a non-randomised, open-label, phase 1b trial. Lancet Oncol 2017; 18: 623-630
12 Kindler H et al., Phase II trial of pembrolizumab in patients with malignant mesothelioma (MM): interim analysis. WCLC 2016, abstract OA13.02
13 Mauti LA et al., Pembrolizumab as second or further line treatment in relapsed malignant pleural mesothelioma; a Swiss registry. ESMO 2017, abstract 1615O
14 Quispel-Janssen J et al., A phase II study of nivolumab in malignant pleural mesothelioma NivoMes): with translational research (TR) biopsies. WCLC 2016, OA13.01
15 Novello S et al., Overall survival and forced vital capacity results from the LUME-Meso study of nintedanib + pemetrexed/cisplatin versus placebo + pemetrexed/ciuspiatin in chemotherapy-naïve patients with malignant pleural mesothelioma. ESMO 2017, abstract 1618PD
16 Krug LM et al., Forced vital capacity (FVC) as a reproducible measure of pulmonary function (PF) in chemotherapy-pretreated patients with malignant pleural mesothelioma (MPM). J Clin Oncol 29: 2011 (suppl; abstr 7028)
17 Nowak AK et al., Assessing quality of life during chemotherapy for pleural mesothelioma: feasibility, validity, and results of using the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire and Lung Cancer Module. J Clin Oncol 2004; 22: 3172-3180

转化导致SCLC的特征和结果

在获得对EGFR TKI疗法的耐药性时，少量但显著比例的*EGFR*突变腺癌转化为SCLC [1]。此外，报道存在自始携带*EGFR*突变的SCLC病例 [2]。由于SCLC转化*EGFR*突变肺癌的临床特征和临床进程在很大程度上尚不可知，Marcoux等人回顾性分析了2006年至2017年间16名EGFR突变SCLC患者的记录[3]。根据这一分析，肿瘤维持其初始*EGFR*突变，并与T790M相互排斥。这也适用于之前呈T790M阳性的病例。与自始SCLC相同，*EGFR*突变SCLC转化的肿瘤通常携带*TP53*、*RB1*和*PIK3CA*突变。

对于转化后的初始治疗而言，整个队列的平均PFS为3.3个月。在SCLC确诊后，使用铂-依托泊苷（etoposide）是最常见的方案。对铂类化疗的反应频繁而短暂。在所有考虑中的转化后治疗线中，首先使用铂类方案显示出72 %的临床反应率，和4.6个月的中位PFS。5名接受免疫检查点抑制剂的患者未发生反应。

初步确诊转移性肺癌的中位OS为38个月，其与未经历SCLC转化患者的预期OS类似。从发生SCLC转化始，中位OS为8.8个月，其与在自始SCLC患者中观察到的类似。需要进一步研究，以便更全面地阐明针对该类患者的最佳诊断方法和治疗策略。 ■

参考文献

1 Sequist LV et al., Genotyping and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. Sci Transl Med 2011; 3(75): 75ra26
2 Okamoto I et al., EGFR mutation in gefitinib-responsive small-cell lung cancer. Ann Oncol 2006; 17(6): 1028-1029
3 Marcoux N et al., Clinical outcomes for EGFR-mutant adenocarcinomas that transform to small cell lung cancer. ESMO 2017, abstract 1531PD

© Springer-Verlag

*ALK*阳性NSCLC：克唑替尼和艾乐替尼的更新数据

PROFILE 1014是用以确定ALK抑制剂克唑替尼在*ALK*阳性肺癌患者一线治疗中作用的首个研究。其在一线环境下，在*ALK*阳性局部晚期复发或转移性非鳞状NSCLC患者中比较了每日两次250 mg克唑替尼（n = 172）与培美曲塞加顺铂（n = 171）。达到主要疗效终点（即克唑替尼相比化疗在PFS方面的优势），并且HR值为0.454（克唑替尼与化疗的中位PFS分别为10.9个月与7.0个月；p < 0.0001）[1]。采用克唑替尼的ORR显著高于化疗（74%与45%；p < 0.001）。当时，在数据截止时两组均未达到中位OS。

PROFILE 1014中的长期OS优势

在两组约46个月的中位随访期之后，Mok等人介绍了更新的OS和安全性分析[2]。根据这些数据，克唑替尼相比化疗将死亡风险降低了24%（HR，0.76），尽管这一差异不具有统计显著性（p = 0.0978）。克唑替尼尚未达到中位OS，并具有45.8个月的较低边际，这与化疗所获得的47.5个月的中位OS相似。四年OS率为56.6%与49.1%。这是迄今为止任何TKI疗法在IV期NSCLC患者中所得到的最高4年生存率之一。

由于在PROFILE 1014中允许交叉，因此被随机分配到化疗组并接受后续克唑替尼TKI治疗的患者比例相当大。使用针对交叉调整的秩保持结构失效时间模型（RPSFTM），据估计如果未进行交叉，OS的HR将为0.346（中位OS，59.8个月与19.2个月）。关于后续治疗的影响，结果显示，接受克唑替尼随后接受另一ALK TKI治疗的患者具有最长的OS，而被随机分配到化疗随后未接受ALK TKI或其他治疗的患者表现最差（**图1**）。采用长期克唑替尼治疗未显示意料不到的毒性。

ALEX：一对一比较

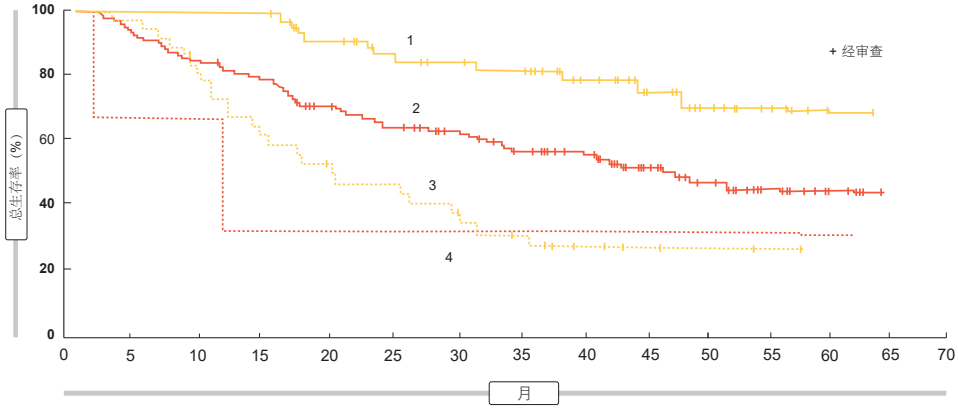
然而，由于采用第一代ALK抑制剂克唑替尼进行治疗的患者发生进展不可避免，因此可以使用进一步的靶向选项。第二代ALK抑制剂艾乐替尼已在两项关键的II期试验中显示出对先前采用克唑替尼进行治疗患者的全身和CNS疗效[3，4]。基于这些研究，艾乐替尼被批准用于治疗对克唑替尼发生进展或不耐受的*ALK*阳性NSCLC患者。

在一线环境下，在ALEX试验中比较艾乐替尼与克唑替尼，研究这两种药物在*ALK*阳性IIIB / IV期NSCLC患者中的全身和CNS疗效。总体而言，303名患者参加了ALEX，其中152名和151名患者分别接受每日两次600 mg艾乐替尼和每日两次250 mg克唑替尼。达到ALEX研究的主要终点：与克唑替尼相比，艾乐替尼显著改善PFS（未达到与11.1个月；HR，0.47；p < 0.001）[5]。

CNS是*ALK*阳性NSCLC患者转移和疾病进展的常见部位。多达30 %的患者在初始诊断时就已经具有CNS病灶[6]，而在多达50 %接受克唑替尼的患者中，CNS是发生进展的首个部位[7,8]。无症状脑转移患者允许纳入ALEX试验中，而无论其是否被给予治疗。所有患者在进入研究前和此后每8周均进行脑成像。在2017年ESMO大会上，Gadgeel等人介绍了在约18个月的中位随访期之后ALEX试验的CNS疗效结果[9]。

跨越多个CNS终点的活性

在总研究群体中，122名个体在基线时患有CNS疾病。这里，64名被随机分配至接受艾乐替尼，58名被随机分配至接受克唑替尼。各组中约60 %在进入研究前未接受过任何脑转移治疗。与克唑替尼相比，艾乐替尼在具有（未达到与7.4个月；HR，0.40；p < 0.0001）和不具有（未达到与14.8个月；HR，0.51；p = 0.0024）基线CNS转移的患者中均显著改善PFS。还在具有基线CNS转移的患者中通过先前放疗对PFS进行了评估。无论是否给予放



1：克唑替尼随后任何ALK TKI
2：化疗随后任何ALK TKI
3：克唑替尼随后除ALK TKI之外的任何后续治疗
4：化疗随后除ALK TKI之外的任何后续治疗

图1：各种治疗顺序对总生存率的影响

© Springer-Verlag

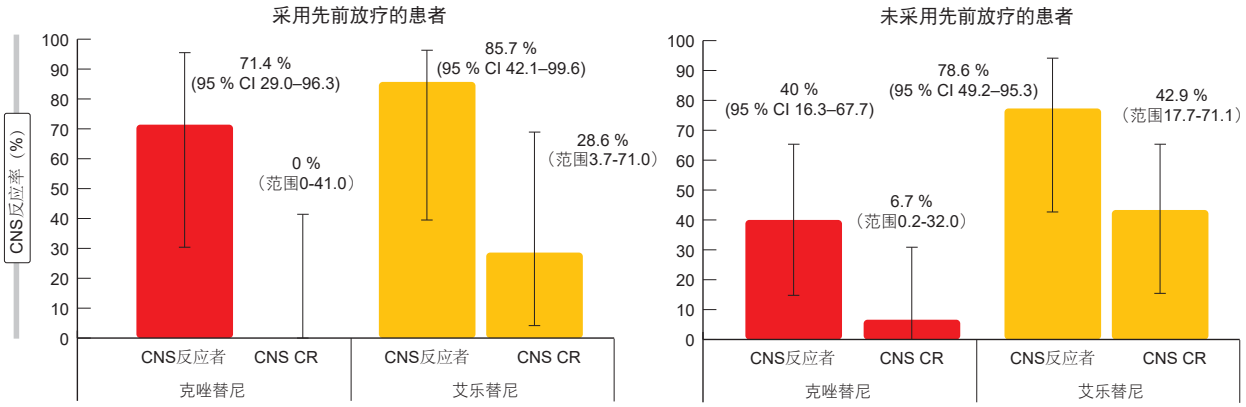


图2：ALEX试验中患有可测量CNS疾病患者的CNS反应：采用（左）和未采用（右）先前放射的患者

疗，艾乐替尼均引起显著的PFS延长（HR分别为0.34和0.44）。

在基线时具有和不具有CNS转移的患者中，与采用克唑替尼相比，采用艾乐替尼在第一次进展时发生CNS进展的频率较低。这也适用于具有基线病灶的患者，并且与先前放疗无关。ALEX试验的关键次要终点是发生CNS进展的时间。基于竞争风险分析，其显示艾乐替尼显著延迟在基线时具有（采用艾乐替尼和克唑替尼在12个月时累积发生率分别为16.0%与58.3%；病因特异性HR，0.18； $p < 0.0001$）和不具有（12个月时累积发生率分别为4.6%与31.5%；病因特异性HR，0.14； $p < 0.0001$）CNS转移患者的CNS进展。这表明，艾乐替尼对CNS进展的发生具有预防作用。此外，就CNS进展累积发生率而言，采用和未采用先前放疗的患者均可从艾乐替尼治疗中获益（HR分别为0.11和0.22）。

颅内反应方面的优势

在采用和未采用先前放射且在基线时具有可测量CNS疾病的患者中分别评估根据RECIST得到的CNS反应。在接受过放疗的患者中，艾乐替尼的CNS ORR为85.7%，CNS的完全缓解发生率为28.6%（**图2**）。对于克唑替尼，这些比率分别为71.4%和0%。未采用先前放射的患者显示出对于艾乐替尼的CNS总体反应率和完全反应率分别为78.6%和42.9%，对于克唑替尼则分别为40.4%和6.7%。在采用和未采用先前放射的患者中，采用艾乐替尼获得的反应持续时间也超过了采用克唑替尼所观察到的相应结果。

在基线时患有可测量和不可测量CNS疾病患者的CNS反应产生相似的结果。未采用先前放疗的群组表现最好；这里，CNS总体反应率和完全缓解率分别为74.4%和61.5%。对于克唑替尼，这些百分比分别为24.3%和10.8%。此外，在采用和未采用先前放疗的患者中，艾乐替尼在反应持续时间方面表现更好。

在ALEX试验中，还通过使用RANO标准来评估疗效。分析显示，根据RECIST和RANO标准生成的数据是一致的。根据RANO标准，采用艾乐替尼在12个月时CNS进展的累积发生率相比于克唑替尼显著降低（8.0%与2.2%；病因特异性HR，0.18；$p < 0.0001$）。这些发现连同全身结果一起强化了以艾乐替尼作为先前未经治疗的晚期*ALK*阳性NSCLC患者的治疗新标准。

ALUR：艾乐替尼与化疗

直到最近，仍没有研究在克唑替尼治疗失败的*ALK*阳性NSCLC患者中对艾乐替尼与标准化疗进行直接比较。随机化III期ALUR试验填补了这一空白。该研究招募的患者曾接受过克唑替尼和一种线的铂类化疗。根据研究人员的选择，患者被随机分配为接受每日两次600 mg艾乐替尼（n = 72）或者采用培美曲塞或多西他赛进行化疗（n = 35）。

根据研究人员评估，达到主要终点，即ITT群体中的PFS，并且HR为0.15 [10]。中位PFS为9.6个月与1.4个月（$p < 0.001$）。所有亚组从艾乐替尼治疗中的PFS获益明显优于化疗。类似地，根据独立审查委员会（IRC）的分析显示出艾乐替尼的明显优势，中位PFS为7.1个月与1.6个月（HR，0.32；$p < 0.001$）。对于总体反应率的差异观察到相似的效应程度；由研究人员评估的该数值分别为37.5%与2.9%，由IRC评估的该数值分别为36.1%与11.4%。根据研究人员评估，获得的疾病控制率为80.6%与28.6%，反应持续时间为9.3个月与2.7个月。

CNS反应仅限于艾乐替尼组

在ALUR中，各组中约70 %的患者在进入研究时具有CNS转移。由IRC评估的具有可测量CNS病灶患者在基线时的CNS总体反应率被定义为该试验的关键次要终点。艾乐替尼就这一结果提供了显著获益，因为54.2%的实验组患者对治疗产生反应（**表**）。1名患者出现CR，12名患者出现PR。相比之下，

© Springer-Verlag

对照组包含的所有患者均未经历任何CNS缓解（p < 0.001）。

采用艾乐替尼的治疗中位时间比采用化疗多3倍（分别为20周与6周）。尽管接受更长时间的治疗，但采用艾乐替尼的所有等级AE发生频率比采用化疗更低（77.1%与85.3%）。这也适用于3-5级AE（27.1%与41.2%）。此外，在导致治疗中止的AE（5.7%与8.8%）和导致剂量减少的AE（4.3%与11.8%）方面，艾乐替尼治疗显示出优势。总体而言，ALUR试验结果进一步证实了先前所证明的艾乐替尼对*ALK*阳性晚期或转移性NSCLC患者的益处。 ■

表
ALUR试验：采用艾乐替尼和化疗获得的CNS反应

	艾乐替尼(n = 24)	化疗(n = 16)
根据IRC的CNR ORR，%	54.2	0
p值	< 0.001	
CNS最佳总体反应率，n（%）		
完全反应	1 (4.2)	0
部分反应	12 (50.0)	0
病情稳定	6 (25.0)	5 (31.3)
病情进展	3 (12.5)	8 (50.0)
无法评价	2 (8.3)	3 (18.8)

参考文献

1 Solomon BJ et al., First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. N Engl J Med 2014; 371: 2167-2177
2 Mok TS et al., Overall survival (OS) for first-line crizotinib versus chemotherapy in ALK+ lung cancer: updated results from PROFILE 1014 ESMO 2017, abstract LBA50
3 Ou et al., Alectinib in crizotinib-refractory ALK-rearranged non-small-cell lung cancer: a phase II global study. J Clin Oncol 2016; 34(7): 661-668
4 Shaw A et al., Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. Lancet Oncol 2016; 17(2): 234-242
5 Peters S et al., Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2017; 377(9): 829-838
6 Johung KL et al., Extended survival and prognostic factors for patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and brain metastasis. J Clin Oncol 2015; 34(2): 123-129
7 Weickhardt AJ et al., Local ablative therapy of oligoprogressive disease prolongs disease control by tyrosine kinase inhibitors in oncogene-addicted non-small-cell lung cancer. J Thorac Oncol 2012; 7(12): 1807-1814
8 Yoshida et al., Clinical impact of crizotinib on central nervous system progression in ALK-positive non-small lung cancer. Lung Cancer 2016; 97:43-47
9 Gadgeel S et al., Alectinib vs. crizotinib in treatment-naïve ALK+ NSCLC: CNS efficacy results from the ALEX study. ESMO 2017, abstract 12980_PR
10 Novello S et al., Primary results from the phase III ALUR study of alectinib versus chemotherapy in previously treated ALK+ non-small-cell lung cancer (NSCLC). ESMO 2017, abstract 12990_PR

罕见驱动突变：*BRAF*和*HER2*突变NSCLC

一线达拉菲尼加曲美替尼

*BRAF*驱动突变在NSCLC中十分罕见，仅占2％[1, 2]，但具有BRAFV600E突变的肿瘤具有暗示侵袭性生物学的组织学特征[3]。当采用铂类化疗进行治疗时，这些患者表现出较为不利的结果[3, 4]。

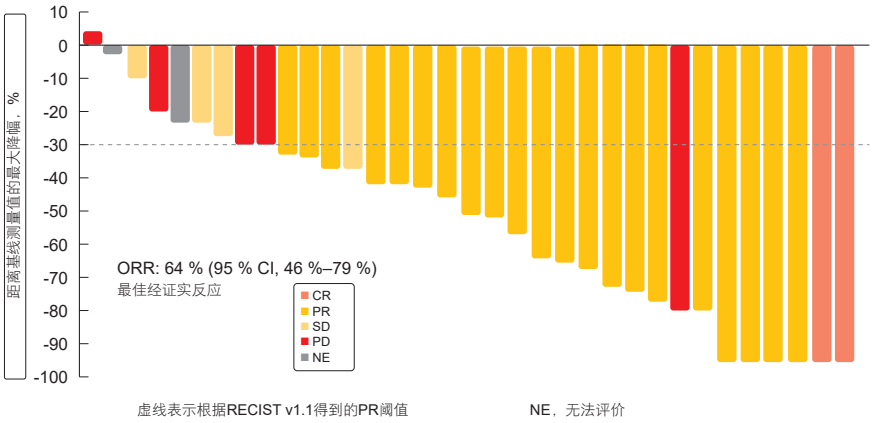
多队列非随机化II期BRF113928研究使用BRAF抑制剂达拉菲尼和MEK抑制剂曲美替尼在晚期*BRAF*V600E突变NSCLC患者中探究了靶向方法。该试验包括达拉菲尼单药治疗组（队列A）以及接受每日两次150 mg达拉菲尼加每日一次2 mg曲美替尼的两个联合组（队列B和队列C）。队列B由经过预先治疗的患者组成，而队列C包含初治群体。各队列的主要终点是研究人员评估的ORR。独立审查委员会（IRC）根据RECIST对反应进行了审查。

队列A与队列B之间的间接比较表明，在经过预先治疗的患者中，采用达拉菲尼和曲美替尼联合给药比采用达拉菲尼单药治疗获得更高的ORR和更长的中位PFS [5, 6]。在2017年ESMO大会上，Planchard等人介绍了在由36名IV期NSCLC患者组成的初治队列C中获得的结果[7]。这是对BRAF和MEK抑制剂组合作为*BRAF*V600E突变转移性NSCLC患者的一线疗法进行的首个研究。

2年时51%存活

达拉菲尼加曲美替尼方案产生显著的抗肿瘤活性和持久的反应。根据研究人员和IRC评估，ORR为64%。根据研究人员和IRC审查，连同显示SD的患者比

© Springer-Verlag



图：研究人员评估的采用达拉菲尼加曲美替尼联合治疗的目标病灶最大变化

例，该方案达到的DCR分别为75%和72%。两名患者经历CR，21名患者达到PR（图）。根据研究人员和IRC评估，反应持续时间分别为10.4个月和15.2个月。中位PFS分别为10.9个月和14.6个月。在第6个月，分别有72%和69%的患者无进展。该联合方案产生了24.6个月的初步中位OS。51%的患者在2年时仍存活。ORR、反应持续时间和PFS与先前在BRF113928中接受过联合治疗的队列所报告的结果类似[5, 6]。

安全特性证明是可控的，并且与先前采用联合治疗的经验相似。所有等级AE需要中止治疗的比率为19%，剂量减少的比率为31%。发热、恶心和腹泻是最常见AE。未观察到新的安全性信号。基于这些结果，达拉菲尼加曲美替尼近期被EMA和FDA批准用于表达*BRAF*V600E突变的转移性NSCLC患者，而不考虑先前治疗史如何。

接受过大量预先治疗的*HER2*突变患者中的阿法替尼

约1-4%的肺腺癌携带*HER2*突变[8]，但这些患者仍缺乏经批准的靶向疗法。阿法替尼通过不可逆地抑制来自所有ErbB家族受体同源二聚体和异源二聚体（包括HER2）的信号传导而发挥作用[9, 10]。2010年发起的全球性指定患者使用计划正在提供关于在无确定性治疗选择的NSCLC患者的全球临床实践中使用阿法替尼的真实数据。Peters等人报道了*HER2*突变NSCLC队列的治疗结果[11]。

在指定患者使用计划中进行治疗的患者接受每天50 mg阿法替尼；较低的起始剂量允许由医师自行决定。截至2017年4月，可获取28名患者的数据。其中一半以上曾接受过三种或更多种前线全身治疗。第一代EGFR TKI单药疗法的给予率达到36%。7名患者曾接受过HER2靶向药物。在外显子20中鉴定出所有特定HER2突变，其中最常见的突变类型是2325/YVMA插入（n = 8）。

分析显示出阿法替尼具有临床意义的疗效。中位治疗失败时间（TTF）为2.9个月；这里，与具有其他特定*HER2*突变的患者（1.9个月）相比，显示2325/YVMA插入的患者经历显著改善的TTF（9.9个月）。在总群体中，32%的患者TTF > 1年。在16名具有可用反应数据的患者中，ORR和DCR分别为19%和69%。这与来自另一探究阿法替尼在*HER2*突变NSCLC中作用的国际多中心研究的结果相一致[12]。具有2325/YVMA插入的患者获得100%的疾病控制。未发生意料之外的AE。基于这些结果，在*HER2*突变NSCLC患者早期治疗线中对阿法替尼进行评估可能是必要的。 ■

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: 1415-1426
2 Kris MG et al., Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs. JAMA 2014; 311: 1998-2006
3 Marchetti A et al., Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer harboring BRAF mutations. J Clin Oncol 2011; 29: 3574-3579
4 Cardarella S et al., Clinical, pathologic, and biologic features associated with BRAF mutations in non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res 2013; 19: 4532-4540
5 Planchard D et al., Dabrafenib in patients with BRAF(V600E)-positive advanced non-small-cell lung cancer: a single-arm, multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol 2016; 17: 642-650
6 Planchard D et al., Updated survival of patients (pts) with previously treated BRAF V600E–mutant advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) who received dabrafenib (D) or D + trametinib (T) in the phase II BRF113928 study. J Clin Oncol 2017; 35(suppl) abstract 9075
7 Planchard D et al., Phase 2 trial (BRF113928) of dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAFV600E-mutant metastatic non-small cell lung cancer. ESMO 2017, abstract LBA51
8 Peters S & Zimmermann S, Targeted therapy in NSCLC driven by HER2 insertions. Transl Lung Cancer Res 2014; 3(2): 84-88
9 Solca F et al., Target binding properties and cellular activity of afatinib (BIBW 2992), an irreversible ErbB family blocker. J Pharmacol Exp Ther 2012; 343(2): 342-350
10 Li D et al., BIBW2992, an irreversible EGFR/HER2 inhibitor highly effective in preclinical lung cancer models. Oncogene 2008; 27(34): 4702-4711
11 Peters S et al., Activity of afatinib in heavily pre-treated patients with HER2 mutation-positive advanced NSCLC: findings from a global NPU programme. ESMO 2017, abstract 1355P
12 Lai W-C V et al., Afatinib in patients with metastatic HER2-mutant lung cancers: An international multicenter study. J Clin Oncol 2017; 35(suppl) abstr 9071

© Springer-Verlag