© Springer-Verlag 2016

SpringerMedizin.at/memo_inoncology

1/16

memo – inOncology 特刊

2015 年 ESMO 亚洲大会报告

非小细胞肺癌全球大会文摘

2015 年 ESMO 亚洲大会报告，新加坡，2015 年 12 月 18 日-21 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.springer.at, www.SpringerMedizin.at. **Eigentümer und Copyright:** © 2016 Springer-Verlag/Wien. Springer ist Teil von Springer Science + Business Media, springer.at. **Leitung Professional Media:** Dr. Alois Sillaber. **Fachredaktion Medizin:** Dr. Judith Moser. **Corporate Publishing:** Elise Haidenthaller. **Layout:** Katharina Bruckner. **Erscheinungsort:** Wien. **Verlagsort:** Wien. **Herstellungsort:** Wien. **Druck:** digitale druckwerkstatt, 1160 Wien;
Die Herausgeber der memo, magazine of european medical oncology, übernehmen keine Verantwortung für diese Beilage.

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

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

目录

2 序言

4 *EGFR* 突变阳性非小细胞肺癌：扩大用于既定治疗方案的数据池

7 使用 EGFR TKI 疗法后的疾病进展：在埃罗替尼、吉非替尼和阿法替尼之后还有哪些手段？

9 寡转移疾病患者的风险与机会

11 免疫疗法：大量预治疗之后令人瞩目的抗肿瘤活性

14 专访：“PD-L1 表达具有噩梦般的复杂性”

16 免疫疗法：毒性管理

17 在经克唑替尼预治疗和未经过克唑替尼治疗的 *ALK* 阳性非小细胞肺癌患者体内色瑞替尼的颅内活性



© Judith Moser

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 oracic 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 erapy, Foundation G. Pascale, Napoli, Italy
Filippo de Marinis, MD, PhD, Director of the oracic 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, oracic Cancer Unit, Petach Tiqwa, Israel
Robert Pirker, MD, Medical University of Vienna, Vienna, Austria
Martin Reck, MD, Lungen Clinic Grosshansdorf, Grosshansdorf, Germany
Matthias Sche er, 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:**
Maximilan Hochmair MD. Robert Pirker MD. Martin Reck MD. Suresh Senan. MD. Frances Shepherd MD.

Boehringer Ingelheim

由 **Boehringer Ingelheim** 提供无限制赞助

 © Springer-Verlag

序言

亲爱的同事们，

我在肺癌治疗领域的职业生涯开始之初，正值虚无主义盛行之时，而针对晚期疾病的标准方法还是由各种最佳支持性措施构成。那时尚没有任何受益大于毒性的治疗方法。化学疗法的到来终于使得生存的可能性得以提高；此外，这一策略还能够缓解症状和改善患者的生存质量。自此以后，以铂类为基础的化学疗法业已成为首选一线治疗方案。

在至少十年里，人们在各种试验中对双药化疗进行了比较，但是都没有得出相比而言更优异的临床疗效。最值得注意的是，对于晚期疾病患者而言，治愈仍然遥不可及。然而，我们必须清楚，所有这些试验都是在对驱动突变的分子检测出现之前进行的。另外，基于组织学亚型的选择是随着血管内皮生长因子（VEGF）抑制剂贝伐单抗的引入才产生的，而这种药物在鳞状细胞癌患者的身上引起了严重的毒性反应。针对先前进行的培美曲塞试验的复检显示该化学疗法在非鳞状细胞疾病中效果显著，而培美曲塞在鳞状细胞癌患者亚组的表现甚至劣于对比组。这是首次定性相互作用实验，与描述不同疗法疗效程度的定量相互作用形成对照。

今天看来，许多分子变化都可促使肺癌的发展已成为广为人知的常识。我们已经识别出一些关键路径，而靶向药物已成为我们的医疗手段中不可或缺的一员。现在，患者可以期望通过一线化疗、二线化疗和三线分子靶向治疗而在生存期方面获益。

对于带有表皮生长因子受体（EGFR）激活突变的患者，首选一线治疗方案并非化疗，而是使用埃罗替尼、吉非替尼或阿法替尼进行的 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂疗法。然而，耐药性总是不可避免地出现，原因经常是由于出现 T790M 突变。研究已经发现针对这一现象的对策，目前有许多药物正在 T790M 突变条件下经受测试，结果表现出良好的前景。

尽管如此，既定的可施药分子靶点几乎仅限于腺癌，而且往往局限于终生非吸烟者所患癌症；而对于鳞状细胞癌患者，目前尚缺少切实有效的靶向疗法。由于对样品的回顾性分析已经不再适宜，因此要求科学界挺身而出应对挑战，致力鉴别驱动突变和耐药突变的研究前沿。

免疫疗法代表着一种激动人心的新选择，特别是对于鳞状细胞癌患者以及既往和现时吸烟者尤为如此。在 CheckMate 017 试验中，PD-1 抑制剂纳武单抗（nivolumab）在经先前治疗的晚期鳞状细胞肺癌患者群体中显示出与 PD-L1 表达无关的具有临床意义和统计显著性的总生存期获益。在另一 PD-1 抑制剂派姆单抗（pembrolizumab）和一种 PD-L1 抑制剂 atezolizumab 的试验中有报告相似的结果，但是在这些研究中，疗效似乎仅限于带有表达 PD-L1 的肿瘤的患者。

这些新检查点抑制剂被证实有效



© privat

标志着治疗格局中巨变的开始。在当前，免疫疗法正在前线治疗中，甚至在辅助治疗中接受评估，并以提高治愈率为目标。

肺癌治疗领域在过去十年中取得的发展使我们有充分的理由感到乐观。虚无主义已烟消云散，取而代之的是巨大的进步和革新。早期发现、增强患者甄选以及分子靶向有望将治愈的希望转变成为众多患者的现实选择。

Frances A. Shepherd，医学博士，加拿大皇家内科医师学会会员，现任玛格丽特公主癌症中心首席肺癌研究专家，兼加拿大多伦多大学医学教授

© Springer-Verlag

EGFR 突变阳性非小细胞肺癌：扩大用于既定治疗方案的数据池

LUX-Lung 3 和 6 的亚群分析

伴有激活的表皮生长因子受体（*EGFR*）突变的非小细胞肺癌（NSCLC）代表了肺癌的一个确定的分子亚型，该亚型能够用 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂（TKI）疗法进行靶向治疗。埃罗替尼（erlotinib）、吉非替尼（gefitinib）和阿法替尼（afatinib）都已被批准作为 *EGFR* 突变阳性 NSCLC 的一线治疗选择。第一代 TKIs 埃罗替尼和吉非替尼通过可逆抑制 EGFR 来发挥效用，而第二代 TKI 阿法替尼则通过不可逆抑制更广泛的信号级联来起到 ErbB 家族阻断剂的作用。在一线治疗中使用的阿法替尼，其疗效已被两项 III 期试验 LUX-Lung 3 和 6 所证实，这些试验一致显示，与标准的铂类双药化疗相比，使用阿法替尼实现了优异的无进展生存期（PFS）[1, 2]。在具有缺失 19 突变的患者中，总生存期（OS）也得到了显著提高[3]。

根据 ESMO 亚洲大会上介绍的对于 LUX-Lung 3 和 6 试验的亚群分析，OS 结果在亚裔、非亚裔和日本患者间保持一致[4]。在所有种族亚群中，具有缺失 19 突变的患者身上均得到 10 至 15 个月的显著 OS 提高（**表**），而在携带 L858R 突变的患者身上，治疗组之间中位 OS 无显著差异。

同样地，对 LUX-Lung 3 和 6 的进一步亚群分析确定了阿法替尼治疗在年龄 ≥ 65 岁患者及一般研究人群中的相似疗效[5]。在 LUX-Lung 3 中，当存在缺失 19 突变时，老年患者获得了显著 OS 提高（阿法替尼疗法和化学疗法的中位 OS 分别为 41.5 月与 14.3 月；危险比[HR]为 0.39；p=0.0073）。对于 LUX-Lung 6，这些结果也支持阿法替尼（34.1 月与 21.1 月），但显著性没有那么大。不良事件（AE）分布与整体人群相若。基于这些结果，还可以考虑将阿法替尼用于患有晚期 *EGFR* 突变阳性 NSCLC 的年龄≥65 岁患者。

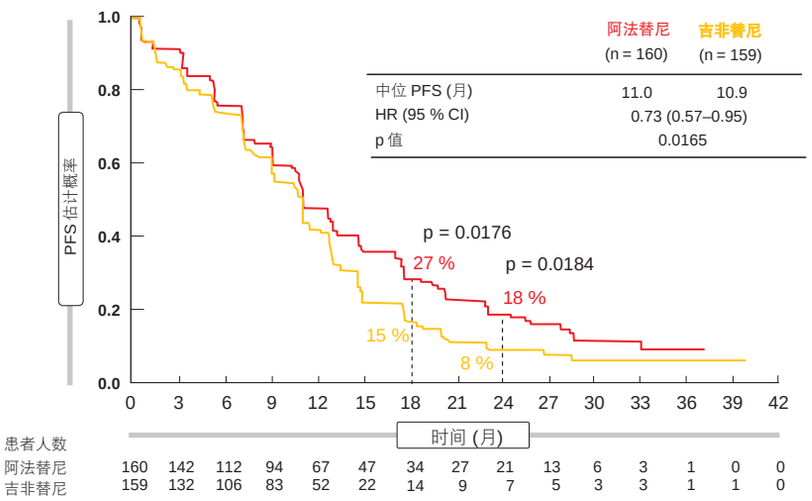


图 1: LUX-Lung 7 试验中阿法替尼与吉非替尼相比的 PFS 受益

LUX-Lung 7：阿法替尼与吉非替尼作为一线用药的对比

迄今为止，一直缺乏为临床决策制定提供指导的一线 TKI 直接比较。全球性的随机化 IIB 期 LUX-Lung 7 试验在患有 IIIB/IV 期肺腺癌并带有 *EGFR* 突变（缺失 19 及/或 L858R）的初治患者身上对阿法替尼和吉非替尼进行了比较[6]。在包括北美、欧洲、亚洲和澳大利亚在内的 13 个国家的 64 个中心里，参与者们被随机分配施用每日一次 40 mg 阿法替尼（n=160）或每日一次 250 mg 吉非替尼（n=159）。在研究者认为适宜的情况下，允许进行进展后的继续治疗。LUX-Lung 7 有三个协同主要终点：PFS、至治疗失败时间（TTF）和 OS。在 ESMO 2015 年亚洲大会上对该项试验的初步分析作了报告。

对于关键主要终点 PFS（经独立审查），结果显著支持阿法替尼（中位 PFS 为 11.0 月，相比于 10.9 月；HR 为 0.73；p = 0.0165；**图 1**）。在第 18 和 24 个月，两个治疗组之间出现了明显差异。阿法替尼相关 PFS 优势见于各亚群中，并且不受突变类型（缺失 19 突变与 L858R 突变）或其他因素的影响。关于第二协同主要终点 TTF，分析显示阿法替尼治疗的患者趋于保持更长时间的治疗（中值 13.7 月，相比于 11.5 月；HR 为 0.73；p=0.0073）。这一差异与 PFS 增益相

表
携带缺失 19 的患者中按种族划分的 OS

	中位 OS：阿法替尼与化疗 (月)	HR (95 % CI)	p 值
非亚裔	33.6 vs. 20.0	0.45 (0.21–0.95)	0.031
亚裔	31.7 vs. 21.1	0.61 (0.46–0.82)	0.001
日本裔	46.9 vs. 31.5	0.34 (0.13–0.87)	0.018

© Springer-Verlag

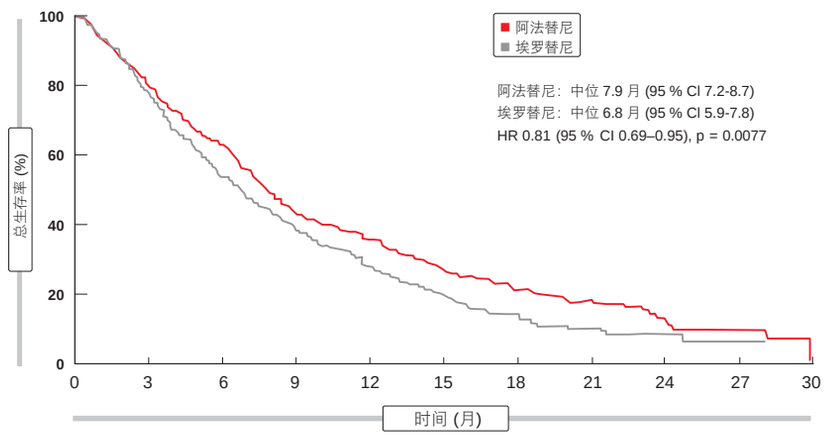


图 2: LUX-Lung 8 试验中阿法替尼与埃罗替尼相比的 OS 提高

一致。OS 数据尚不成熟，但有望于 2016 年间发布。

LUX-Lung 7 中的反应及耐受性结果

在阿法替尼和吉非替尼治疗组之间，客观反应发生率分别为 70 %和 56 %（p = 0.0083）。并且，反应期中位数在阿法替尼组中比吉非替尼组更长（分别为 10.1 月与 8.4 月）。在带有缺失 19 突变的患者中，阿法替尼疗法在 PFS（HR 为 0.76）、反应率（73 % 比 66 %）和肿瘤缩小方面提供了显著受益。然而，这些受益在带有 L858R 突变的患者身上甚至更加突出（PFS: HR 为 0.71；反应率为 66 %，相比于 42 %）。

同时，试验结果还证实了这些药物的副作用在总体上可控制。AE 是可预测和可控制的，并且在发生率和严重度方面未偏离已知的毒性分布。尽管大多数患者都经历了某种类型的 AE，但因 AE 而导致的停药率在两个治疗组中相同且较低，均为 6.3 %。在阿法替尼组中，腹泻是停药的首要原因，其次是疲劳和毒性皮疹。在吉非替尼治疗组中，最常见的停药原因是转氨酶升高和间质性肺病。总体而言，LUX-Lung 7 证实了在 *EGFR* 突变阳性 NSCLC 的治疗中，阿法替尼产生的不可逆 ErbB 阻断作用与吉非替尼产生的可逆 EGFR 抑制作用相比更具优势。这些研究结果可以用于支持临床实践中在一线 TKI 之间作出治疗决策。

LUX-Lung 8 更新

LUX-Lung 7 在一线条件下，比较了阿法替尼和吉非替尼对于 *EGFR* 阳性腺癌患者的治疗效果，而全球性、随机化、开放标签的 III 期 LUX-Lung 8 试验独立于突变状态，将阿法替尼与埃罗替尼在患有鳞状细胞癌的二线患者身上进行了比较。据初步分析，阿法替尼相比于埃罗替尼，在 PFS 和 OS 方面实现了显著改善[7]。

在 ESMO 亚洲大会上，研究人员报告了在 632 例死亡后的初步 OS 分析，以及更新的 PFS 结果和探索性肿瘤遗传学研究结果[8]。与埃罗替尼相比，阿法替尼的 OS 显著提高（中位数为 7.9 月，相比于 6.8 月；HR 为 0.81；p=0.0077；**图 2**）。显著的 PFS 优势也得到保持，中位数结果为 2.6 月和 1.9 月（HR 为 0.81；p=0.0103）。分子畸变的发生率与先前由癌症基因组图谱研究网络所观察到的相似。TP53、LRP1B、MLL2 SVs、SOX2、KLHL6、PIK3CA 和 MAP3K13 CNAs 是最频繁出现的畸变。阿法替尼相关受益见于所有临床亚群和分子亚群。未发现遗传学改变与 OS 或 PFS 之间存在预测性联系。这些数据支持将阿法替尼作为肺鳞状细胞癌患者二线治疗中的首选 TKI。

阿法替尼的生物标志物研究发现

吉非替尼和埃罗替尼单药治疗的疗效可通过皮疹的早期发展情况予以预测。为确定这一关系是否也适用于阿法替尼治疗，Bessho 等对在 2009 至 2015 年间接受阿法替尼单药治疗的 49 例患有 *EGFR* 突变 NSCLC 的连续患者进行了回顾性评价[9]。百分之十的患者在第一周内出现≥2 级的皮疹。多因素分析揭示出随着≥2 级的早期皮疹出现，反应增加的趋势（p=0.071）。

研究暗示了循环游离 DNA（cfDNA）对于检测和监视 *EGFR* 突变的作用。Iwama 等人通过评估来自 35 例阿法替尼治疗患者的肿瘤样本和血样，提供了阿法替尼的前瞻性数据；目的在于研究非侵入性液体活检

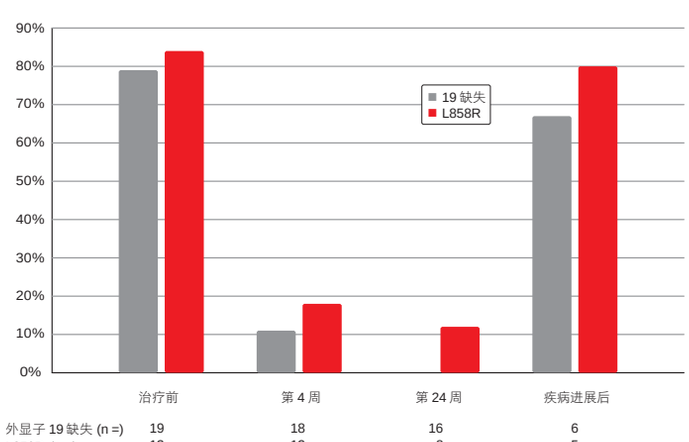


图 3: 在使用阿法替尼治疗前、治疗中和治疗后 cfDNA 中活性突变检出率差异

© Springer-Verlag

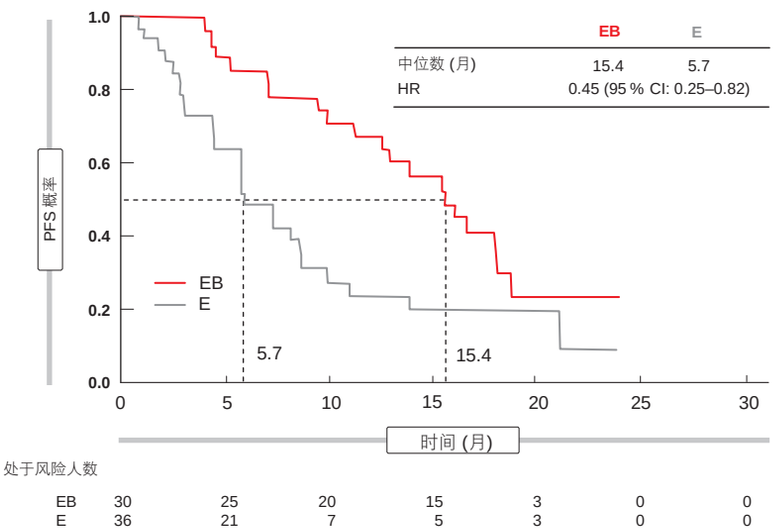


图 4: 在具有胸腔和/或心包积液的患者中，使用埃罗替尼加贝伐单抗相比单独使用埃罗替尼明显降低疾病进展和死亡风险

的实用性[10]。研究用样品取自治疗前、治疗中和治疗后。

治疗的反应率为 77.1 %。疾病控制率实现 88.6 %，但在分析时尚未达到中位 PFS。在阿法替尼给药前，cfDNA 中活性突变检出率较高，使用蝎型探针扩增阻滞突变系（ScorpionARMS）的检出率为 59.4 %，数字聚合酶链反应的检出率为 81.3 %，下一代测序的检出率为 75.0 %。在开始治疗之后直到第四周，cfDNA 中 L858R 阳性等位基因的浓度急剧下降，并继而在病情不再发展的患者体内保持较低水平。外显子 19 缺失阳性等位基因的浓度情况也是如此。总体而言，在治疗前和进展后的 cfDNA 中活性突变检出程度远高于治疗期间（**图 3**）。因此，活性突变的量变反映出临床病程。

在特定情况下埃罗替尼联合贝伐单抗

对于具有某些临床因素的患者，抗 EGFR TKI 单药治疗可能不够充分。一种改善治疗功效的潜在策略是联合使用抗血管内皮生长因子剂。开放标签、随机化、多中心的 II 期 JO25567 试验证明，在患有非鳞状 *EGFR* 突变阳性 IIIB/IV 期 NSCLC 的初次化疗患者身上，与单独使用埃罗替尼相比，埃罗替尼加贝伐单抗显示出 PFS 优势[11]。对于全组病例，埃罗替尼加贝伐单抗与埃罗替尼单药治疗的中位 PFS 分别为 16.0 月和 9.7 月（HR 为 0.54；p=0.0015）。

在 ESMO 亚洲大会上介绍的 JO25567 试验亚群分析显示，无论患者特征如何，埃罗替尼联合贝伐单抗都会产生一致的受益[12]。与此同时，某些因素似乎与单药治疗组中较短的 PFS 相关联，对于基线胸腔和/或心包积液（PCE）患者情况尤为如此。在患有 PCE 的患者中，接受单一埃罗替尼治疗病人的中位 PFC 仅为 5.7 月，相比之下，联合治疗组的这一数据为 15.4 月（HR 为 0.45；**图 4**）。而在无 PCE 的患者中，这种差异要小得多（埃罗替尼加贝伐单抗疗法与单一埃罗替尼疗法的中位 PFS 分别为 16.4 月和 11.1 月；HR 为 0.62）。

不论是否存在 PCE，在联合治疗组中的客观反应率都约为 70 %。另一方面，在单药治疗组中，具有 PCE 的患者的反应率（56 %）低于无 PCE 患者（71 %）。基线 PCE 的进展在单药治疗组中的发生率（30.6 %）比联合治疗组（16.7%）更高，这表明添加贝伐单抗能够改善控制。不论是否存在基线 PCE，都没有观察到新的安全性信号。 ■

参考文献

1 Sequist LV et al., Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with *EGFR* mutations. J Clin Oncol 2013; 31: 3327-3334
2 Wu YL et al., Afatinib *versus* cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non–small-cell lung can- cer harbouring *EGFR* mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2014; 15: 213-222
3 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
4 Wu YL et al., Overall survival with afatinib *versus* chemotherapy in patients with NSCLC harbouring common *EGFR* mutations: subgroup analyses by race/ ethnicity in LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6. ESMO Asia 2015, abstract 445P
5 Wu YL et al., Afatinib *versus* chemotherapy for *EGFR* mutation-positive NSCLC patients aged ≥ 65 years: subgroup analyses of LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6. ESMO Asia 2015, abstract 446P
6 Park K et al., Afatinib *versus* gefitinib as first-line treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer harbouring activating *EGFR* mutations: LUX-Lung 7. ESMO Asia 2015, abstract LBA2_PR
7 Soria J-C 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: 897-907
8 Park K et al., Phase III trial of afatinib versus erlotinib in patients with squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): *EGFR* molecular aberrations and survival outcomes. ESMO Asia 2015, abstract 443P
9 Bessho A et al., Development of skin rash within the first week is a potential surrogate marker of effect in afatinib for *EGFR* mutant NSCLC: Okayama Lung Cancer Study Group experience. ESMO Asia 2015, abstract 453P
10 Iwama O et al., A multicentre prospective bi- omarker study in afatinib-treated patients with *EGFR*-mutation-positive non–small-cell lung cancer. ESMO Asia 2015, abstract 484PD
11 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
12 Hosomi Y et al., Erlotinib plus bevacizumab *versus* erlotinib alone as first-line treatment for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer with activating *EGFR* mutation: JO25567 exploratory subgroup analysis. ESMO Asia 2015, abstract 420O

 © Springer-Verlag

使用 EGFR TKI 疗法后的疾病进展：在埃罗替尼、吉非替尼和阿法替尼之后还有哪些手段？

用于 *EGFR* 突变阳性 NSCLC 患者的一线治疗方案包括第一代可逆 EGFR TKI 抑制剂埃罗替尼和吉非替尼，以及第二代 ErbB 家族阻断剂阿法替尼。这些药物能够引起强烈的反应，但获得性耐药往往限制了成功的长期治疗。在大多数患者中，由于耐药性而最终仍会发生肿瘤进展。

T790M:头号罪魁祸首

获得性耐药的最常见机制是在 *EGFR* 基因的外显子 20 内发生的 T790M 突变（**图 1**）[1]。当出现这种突变时，通常会发生无痛缓慢肿瘤生长[2]。在 ESMO 亚洲大会的一场研讨会上，来自美国波士顿 Dana Farber 癌症研究所 Lowe 胸部肿瘤中心的 Pasi A. Jänne 博士解释称：“可能有必要进行反复成像来确定病情进展”。

T790M 通过一种不同寻常的耐药机制而产生作用，在此过程中它会改变 EGFR 受体对其天然基质 ATP 的亲和力。尽管像吉非替尼和埃罗替尼这类药物作为竞争性抑制剂，在结合位点处排挤 ATP 结合，但是在这种突变的存在下，受体表现出对 ATP 的更大亲和力。发表于 2005 年的描述 T790M 突变的原始文献提出，需要开发共价 EGFR 抑制剂，以作为压倒 T790M 竞争优势的潜在解决方案[3]。这引起了对共价 EGFR 抑制剂的评估。两项随机化 III 期临床试验在已对吉非替尼和埃罗替尼产生耐药性的病人身上对阿法替尼和达克米替尼（dacomitinib）开展了评价研究[4, 5]。“然而与安慰剂相比，它们在反应率、PFS 和 OS 方面的有益效果微不足道”，Jänne 博士称。

其他类型的畸变也会介导耐药性，例如 *MET* 扩增或小细胞转化。小细胞转化产生与 T790M 突变截然不同的作用，会引起快速进展。这些肿瘤可能表现出小细胞肺癌（SCLC）的外观，并对 SCLC 治疗有反应。

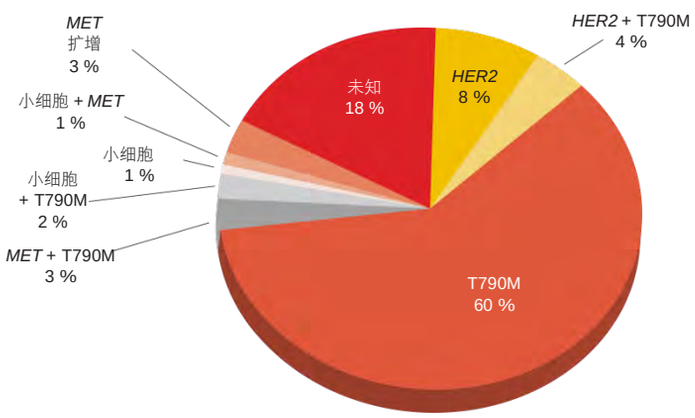


图 1: *EGFR* 突变阳性肿瘤中获得性耐药机制的相对频率

一般管理原则

正如 Jänne 博士所解释，当在 EGFR TKI 治疗中出现病情进展时，需要回答的第一个问题是这样的进展对于患者个体是否有临床意义。根据实体瘤疗效评价标准（RECIST），肿瘤生长并不总是意味着需要改变策略，特别是在病人对治疗耐受良好的情况下。“许多患者接受了进展后 TKI 治疗。”根据 ASPIRATION 试验，这尤其适用于经历较长 PFS、较好的反应、并且机体表现状态较好的患者[6]。

受到关注的一个方面是，在维持全身性抗 EGFR 治疗的同时使用局部疗法，例如针对脑转移瘤、孤立性肺转移瘤或骨转移瘤进行立体定向放疗。Jänne 博士指出：“如果患者仅表现出单一部位的肿瘤生长，那么这可以作为终止治疗之外的一种替代方案”。Weickhardt 等人提供的数据显示，这样的联合方法具有潜在受益，特别是对于以中枢神经系统（CNS）转移作为第一进展部位的患者[7]。但是，需要对患者进行仔细选择。治疗决策取决于进展模式和可供选择的局部疗法。最后，应当确定再次活检是否可行，以及是否考虑转为化疗。

在转为化疗之后继续进行 EGFR TKI 治疗的做法曾经在临床实践中非常普遍。然而，IMPRESS 试验产生了改变实践的结果[8]。在试验中，与单用化疗相比，伴随化疗继续施用吉非替尼并没有在 PFS 或反应方面提供任何受益。

一种透入大脑的 TKI：osimertinib

在最初发现肿瘤的同一位置或相似位置处经常观察到肿瘤进展。有时进展局限于 CNS，并伴有脑转移瘤或软脑膜病变的出现。Jänne 博士称：“很多当前的 EGFR 抑制剂难以渗透进入 CNS，这在临床实践中造成了问题”。

对于这个问题的一个例外是第三代 EGFR TKI osimertinib（AZD9291），其被开发用于抑制 T790M 突变，而非任何其他类型的耐药机制。这种药物可以有效地透入 CNS。osimertinib 已在美国和欧洲被批准用于 T790M 突变阳性 NSCLC 的

© Springer-Verlag

治疗。

在由 Lee 等人进行的试验中，显著比例的软脑膜病变患者对 osimertinib 治疗产生反应，并伴随着明显的临床改善[9]。在脑脊液中获得了 EGFR 突变体拷贝数的改变。一项 I 期研究证明，osimertinib 在携带 T790M 突变的患者身上比在未携带这一突变的患者身上产生了更大的功效；Kaplan-Meier 图显示出 PFS 曲线在这两个群体之间出现了即时分离（**图 2**）[10]。AURA3 III 期试验目前正在对用于晚期或转移性 T790M 突变阳性 NSCLC 治疗的 osimertinib 与以铂类为基础的双药化疗进行比较测试。

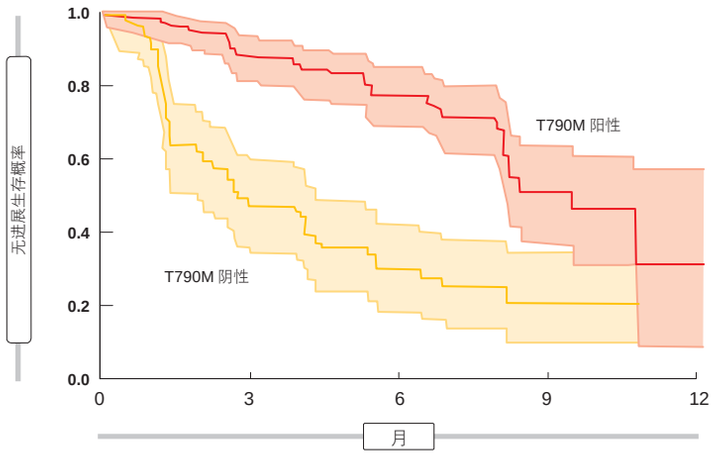


图 2: osimertinib 在 T790M 突变阳性患者中比在 T790M 突变阴性群体中具有更大的 PFS 受益

BI 1482694

另一种第三代 *EGFR* 突变体特异性药物是 BI 1482694，它对包括 T790M 在内的突变 *EGFR* 异构体有效，而不会对野生型 *EGFR* 产生影响。一项针对韩国患者进行的开放标签的多中心 I/II 期试验评价了 BI 1482694 的安全性和耐受性，及其在推荐 II 期剂量下的临床活性[11]。Lee 等人发表了在曾接受 EGFR TKI 治疗的 76 名 T790M 阳性 NSCLC 患者身上施用最大耐受剂量和每日 800 mg 推荐 II 期剂量的研究成果[12]。

在能够通过独立评估来评价反应的 69 名病人中，客观反应率为 62 %。治疗早期即观察到反应，在经确认的客观反应当中，有 84%是在第 6 周获得。在分析之时尚未达到反应期中位数。无论研究开始前的最后治疗是 EGFR TKI 还是化疗，ORR 都相似。在 91%的患者中获得了疾病控制。最常见的治疗相关 AE 包括轻到中度胃肠道症状（例如，腹泻、恶心）和皮肤毒性（例如，皮疹、瘙痒）。在每日 800 mg 剂量下，未观察到对 QTc 间隔或葡萄糖代谢的明显影响。

ELUXA 项目将在多种 *EGFR* 突变 NSCLC 条件下评价 BI 1482694 的有效性和安全性。目前在 II 期 ELUXA 1 试验中，正在取得有关 T790M 阳性患者的研究成果。进一步的第三代 EGFR TKI，例如 rocelitinib、ASP8273 和 EGF816 等，也正在接受临床评估。

EGFR 抑制作用的前景

根据 Jänne 博士的看法，医生们终于站在了这样一个位置，可以开始回答如何以最佳次序使用 EGFR 抑制剂的问题。即使考虑到迄今为止仅有有限数量的药物可供使用，但对于是以第一代或第二代 EGFR 抑制剂开始患者治疗并继而采用第三代抑制剂，还是从治疗一开始就使用第三代抑制剂，仍然存在选择。Jänne 博士解释称："后者正在迅速成为一种更令人感兴趣的选择，尽管还需要更多数据来确定这是不是一种合适的方案"。来自用 osimertinib 进行的 I 期临床试验的初始数据表明，一线结果可能优于使用第一代 EGFR 抑制剂所能预期的结果[13]。该项研究包含 EGFR TKI 初治个体群组；这些患者的客观反应率达到 75 %，而他们的中位 PFS 截止分析时尚未达到。Jänne 博士强调："虽然这只是很小一组人群，但结果的确令人鼓舞"。另外，正在进行中的、对

参考文献

1 Yu HA et al., Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to *EGFR*-TKI therapy in 155 patients with *EGFR*-mutant lung cancers. Clin Cancer Res 2013; 19: 2240-2247
2 Sacher AG et al., Management of acquired resistance to epidermal growth factor receptor kinase inhibitors in patients with advanced non-small cell lung cancer. Cancer 2014; 120(15): 2289-2298
3 Kobayashi S et al., *EGFR* mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. N Engl J Med 2005; 352(8): 786-792
4 Miller VA et al., Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): a phase 2b/3 randomised trial. Lancet Oncol 2012; 13: 528-538
5 Ellis PM et al., Dacomitinib compared with placebo in pretreated patients with advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (NCIC CTG BR.26): a double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2014; 15(12): 1379-1388
6 Park K et al., ASPIRATION: first-line erlotinib (E) until and beyond RECIST progression (PD) in Asian patients (pts) with *EGFR* mutation-positive (mut+) NSCLC. Ann Oncol 2014; 25(suppl_4): iv426-iv470
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 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
9 Lee DH et al., AACR-NCI-EORTC 2015, abstract PRO7
10 Jänne PA et al., AZD9291 in *EGFR* inhibitor- resistant non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2015; 372(18): 1689-1699
11 Park K et al., Updated safety and efficacy results from phase I/II study of HM61713 in patients (pts) with *EGFR* mutation positive non-small cell lung cancer (NSCLC) who failed previ- ous *EGFR*-tyrosine kinase inhibitor (TKI). J Clin Oncol 2015; 33(suppl; abstr 8084)
12 Lee J-S et al., Clinical activity and safety of the *EGFR* mutant-specific inhibitor, BI 1482694 (HM61713) in patients with T790M-positive NSCLC. ESMO Asia 2015, abstract 425PD
13 Ramalingam SS et al., IASLC 2015

 © Springer-Verlag

osimertinib 与吉非替尼或埃罗替尼进行比较的 FLAURA 试验将会为我们提供关于使用这类药剂作为初始治疗的进一步洞察。

正如 Jänne 博士所指出，长期成功终将需要联合疗法。由于交叉毒性，联合用药研究对于较早开发的 EGFR 抑制剂不可行，但这样的研究可以对这些新药进行。目前有多项联合试验正在进行当中。常用策略包括 MEK 与 MET 抑制联合治疗，以及免疫疗法联合治疗。“对于我们所有人而言，机遇在于弄清应当使用哪种联合疗法，并且决定是将其作为初始治疗方案、第一代药物之后的选择，还是连续 EGFR TKI 治疗失败后的首选疗法，”Jänne 博士总结道，“临床前试验将有望提供这一问题的答案。” ■

寡转移疾病患者的风险与机会

在全身治疗不断进步的背景下，对于患有有限数目血行转移瘤的 NSCLC 患者的潜在治愈期望与日俱增。Suresh Senan 博士（MRCP、FRCR 就职于荷兰阿姆斯特丹 VU 大学医学中心[1]）解释称：“大多数研究将寡转移定义为一到三个或者一到五个病灶”[1]。根据临床情况，存在同时性（在原发性肿瘤诊断时检出的）和异时性（在对原发性肿瘤治疗后出现的）寡转移瘤。如 Senan 博士所指出，能够区分这这两者的时间间隔不是标准化的，但通常使用 6-12 个月的时间跨度。

术语“寡复发”描述受控原发性肿瘤条件下的寡转移。另一方面，“寡进展”是指有限数量的已知转移病灶的进展，同时所有其他转移都通过全身疗法得到控制。

预后因素的识别

切除疗法包括手术切除、立体定向放疗和射频消融。但是，关于这些治疗普遍缺乏证据，并且可能由于包括选择偏倚或恒定时间偏倚等几种类型的偏倚而造成数据不可靠。Senan 博士报告称：“对转移瘤进行积极治疗可提高生存率所能依据的唯一高度可信证据是在脑转移瘤患者中获得的”。1990 年公布的一项试验表明，对于患有单一脑病灶的患者，在全脑放疗（WBRT）基础上增加手术切除可将中位 OS 提高 15 至 40 周[2]。根据另外一项研究，在患有多达三个 CNS 转移瘤的患者中，在 WBRT 之外增加的放射外科手术提供了一定的 OS 受益（6.5 月相比单独采用 WBRT 的 4.9 月）[3]。

表
寡转移 NSCLC 治疗后的风险分层

低风险：异时性转移瘤 (5 年 OS, 49 %)
中风险：同时性转移瘤且无病症 (5 年 OS, 36%)
高风险：同时性转移瘤与 N1/N2 病症 (5 年 OS, 14%)

一项针对 757 名患有一到五个同时性或异时性转移瘤的 NSCLC 患者进行的荟萃分析对治疗之后获得良好预后的影响因素进行了研究[4]。Senan 博士称：“这些患者总体上比较年轻，并且具有良好的机体表现状态”。重要的是，在排除了转移病变之后，三分之二的病人患有早期胸内病变（IA-IIB 期，而不是 III 期）。因此，他们很难代表平均 NSCLC 患者人群。中位 OS 有利地为 26 个月，5 年 OS 率为 30 %。研究人员发现了提高 OS 的以下预测因子：异时性转移瘤与同时性转移瘤（$p < 0.001$），N 分期（$p = 0.002$），以及腺癌组织学（$p = 0.036$）。通过递归分区分析定义了三个风险组（**表**）。

辐照技术

立体定向体部放疗（SBRT）是一种用于以高精确度向颅外目标递送高剂量体外放射治疗的技术。利用 SBRT 进行寡转移癌症治疗的最大患者群体包括来自丹麦的 321 名癌症患者[5]。有利预后因素为 0-1 的机体表现状态、孤立性转移瘤、< 30 mm 的转移病灶直径、异时性转移瘤以及 SBRT 前化疗。当存在四种或更多种不利因素时，SBRT 后的 OS 大幅下降（**图**）。

对于带有一至四个直径小于或等于 4cm 脑部病灶的患者，立体定向放射外科手术（SRS）是一种公认的治疗方式[6]。单独或者与手术切除或 WBRT 联合运用 SRS 可以对脑转移瘤患者产生良好的局部控制。对于

© Springer-Verlag

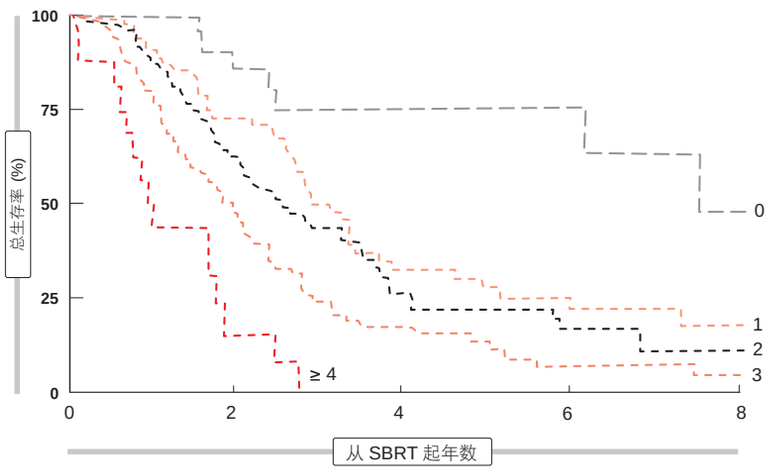


图: 不利预后因素数目对应的 SBRT 后生存率

WBRT 的作用目前存在争议。来自在 264 名患者中进行的三项 III 期试验的汇总分析表明，在 50 岁或更年轻患者中，可以忽略 WBRT 而不产生任何有害影响[7]。对于这组人群，单独进行 SRS 治疗就已足够。类似地，对于场外脑转移瘤（远处脑功能衰竭）也存在年龄效应：年轻患者接受单独 SRS 治疗未遭遇场外脑复发风险增加，而添加 WBRT 则降低了 50 岁以上患者的风险。“部分争议在于，是否有必要对老年人脑部进行辐照，”Senan 博士称，“我们很多人采取的办法是让这些病人每三个月做一次 MRI 复查，并在后来出现转移瘤时对其进行治疗。”

带有 *EGFR* 或 *ALK* 畸变的患者

考虑到丰富的新治疗选择，一个需要回答的问题是，消融性放疗是否能补充靶向药物和免疫疗法。在经 TKI 治疗的患者中，在检出无症状转移性脑部病灶后，显然并不是迫切需要辐照治疗。Senan 博士解释称：“我们可以等待全身治疗开始发挥作用”。一旦病情进展来临，有合理的机会实现局部控制。在一项全球性 II 期试验中，对患有 ALK 重排的克唑替尼难治性 NSCLC 及基线 CNS 转移瘤（可测量或不可测量）且之前未接受过放疗的患者施以艾乐替尼，这些患者表现出 57 %的完全 CNS 反应率[8]。带有可测量基线病灶的患者获得了 57 %的 CNS ORR。根据 2014 年起的 ESMO 指南，可以利用局部治疗（例如外科手术或放疗）切除靶向治疗期间出现的寡转移进展，同时继续或重新开始 TKI 治疗[6]。在开始局部治疗之前，推荐对疾病程度进行全面评估，包括 CNS 造影。

“目前，我们倾向于对没有高症状负荷的病人施加全身治疗，”Senan 博士报告称，“如果他们的病情发生进展，则按需使用立体定向放疗。”在继续进行全身治疗的同时，限于对疑似引起患者症状的特定病灶实施的局部治疗可以作为一种选择。

放射加免疫疗法：增强局部免疫系统

由于放射疗法已被证明既有免疫调节作用又有免疫抑制作用，因此在免疫疗法的背景下出现了另一个挑战。辐照诱使肿瘤细胞凋亡，释放肿瘤抗原，并且使钙网蛋白和 HMGB-1 等免疫原性细胞死亡受体表达，还会引起 MHC-1 等免疫原性细胞表面标志物上调[9]。免疫细胞寻靶和抗原提呈得到改善。另一方面，PDL1 表达也有增加，并且皮肤中的朗格汉斯细胞游移到淋巴部位，从而导致调节性 T 细胞的上调[10]。

放射疗法引人注意的特殊性质之一在于异位效应这一相对少见的现象。这一术语是指远离受辐照肿瘤部位的、未受辐照的转移病灶出现的消退。这些反应据信是免疫介导的[11]。“有关于此的想法是，将放疗与免疫疗法相结合可能会增大异位效应，”Senan 博士指出[12]。“因此可以尝试

参考文献

1 Palma DA et al., The oligometastatic state – separating truth from wishful thinking. Nat Rev Clin Oncol 2014; 11(9): 549-557
2 Patchell RA et al., A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. New Engl J Med 1990; 322(8): 494-500
3 Andrews DW et al., Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metas- tases: phase III results of the RTOG 9508 ran- domised trial. Lancet 2004; 363(9422): 1665-1672
4 Ashworth AB et al., An individual patient data meta-analysis of outcomes and prognostic factors after treatment of oligometastatic non-small-cell lung cancer. Clin Lung Cancer 2014; 15(5): 346-355
5 Fode MM & Høyer M, Survival and prognostic factors in 321 patients treated with stereotactic body radiotherapy for oligo-metastases. Radiother Oncol 2015; 114(2): 155-160
6 Besse B et al., 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: non–small-cell lung cancer first-line/ second and further lines of treatment in advanced disease. Ann Oncol 2014; 25(8): 1475-1484
7 Sahgal A et al., Phase 3 trials of stereotactic radiosurgery with or without whole-brain radiation therapy for one to four brain metastases: individual patient data meta-analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2015; 91(4): 710-717
8 Ou S-H et al., Alectinib in crizotinib-refractory *ALK*-rearranged non–small-cell lung cancer: a phase II global study. J Clin Oncol 2015; Nov 23. pii: JCO639443. [Epub ahead of print]
9 Daly ME et al., Clinical trials integrating immunotherapy and radiation for non–small-cell lung cancer. J Thorac Oncol 2015; 10(12): 1685-1693
10 Zitvogel L & Kroemer G, Subversion of anticancer immunosurveillance by radiotherapy. Nat Immunol 2015; 16(10): 1005-1007
11 Grimaldi AM et al., Abscopal effects of radiotherapy on advanced melanoma patients who progressed after ipilimumab immunotherapy. Oncoimmunology 2014; 3: e28780
12 Postow MA et al., Immunologic correlates of the abscopal effect in a patient with melanoma. N Engl J Med 2012; 366(10): 925-931

© Springer-Verlag

开始这种治疗，而反应率预计会得到增大。”但是，诸如最优顺序和放射剂量等一些问题仍不明确。

当前困境

迄今为止，仍十分缺乏放射治疗与新药的次序和联用的安全性数据。由于很多药物正快速得到批准，因此这个问题变得格外有意义。Senan 博士强调称：“我们现在对放射技术的选择更加谨慎”。当发生并发症时，比如接受 TKI 治疗的患者出现肠穿孔，真正的原因将难以确定。另外，有时在跨学科团队中可能会出现相互矛盾的建议。“肺科医生可能要求患者继续进行全身治疗，而放射肿瘤科医生却可能会让这些患者停止全身治疗直到放疗结束。”

总而言之，由于高质量的证据仍有待产生，在使用多模式手段时需要小心谨慎。Senan 博士总结称：“在潜在受益与意外发病和死亡风险之间必须作出平衡”。 ■

来源: Educational Session: Optimal therapy for earlier stages of NSCLC, 21st December, 2015

免疫疗法：大量预治疗之后令人瞩目的抗肿瘤活性

抗 PD-1 抗体派姆单抗（pembrolizumab）和纳武单抗（nivolumab）已被证明对肺癌具有活性。派姆单抗是一种抗 PD-1 的高亲和力人源化单克隆 IgG4κ 抗体，其能够阻止带有 PD-L1 和 PDL2 的受体发生相互作用。KEYNOTE-001 试验证明，派姆单抗对晚期 NSCLC 具有显著的抗肿瘤活性，其在 PD-L1 肿瘤比例评分（TPS）方面的结果得到提高，达≥50% [1]。TPS 反映了 PD-L1 在肿瘤上的表达。≥50%的界限是利用来自 KEYNOTE-001 的独立训练和验证数据集确定的。

派姆单抗已在美国被批准用于特定晚期 PD-L1 阳性 NSCLC 患者的治疗，这些患者在进行了含铂化疗和针对 *EGFR* 或 *ALK* 基因组畸变的适当 TKI 治疗后发生了病情进展。

KEYNOTE-010

随机化 II/III 期试验 KEYNOTE-010 提供了一些补充数据，这项试验中包括了患有 PD-L1 阳性晚期 NSCLC 并且在至少一线化疗后发生疾病进展的患者[2]。试验中对两个剂量的派姆单抗（每 3 周 2 mg/kg，或每 3 周 10 mg/kg，持续 24 个月）与多西他赛（每 3 周 75 mg/m²，根据当地指南）进行了比较。所选患者必须为 PDL1 阳性。TPS≥1 %是入选标准之一，并且 PD-L1 状态是一个分层因素（例如，TPS≥50 %与 1 %-49 %）。分别针对 TPS≥50 %组和 TPS≥1 %组评价了以下终点：PFS 和 OS（协同主要）、客观反应率（ORR）、反应持续时间以及安全性（次要）。

筛查的病人有 2699 人，其中 1475 人是 TPS≥1 %的 PD-L1 阳性患者。最初，档案活检和新组织样本都可以用于肿瘤分析，但是在一项修订后，除非认为活检的风险过高，否则必须使用新的肿瘤样本。总体上，基于档案样本，1034 名随机化患者中有 456 人参于了试验。每组中大约 20%的病人患有鳞状细胞癌。在使用 2mg/kg 派姆单抗、10mg/kg 派姆单抗和多西他赛进行治疗的患者中，分别有 8 %、9 %和 8 %被发现 *EGFR* 突变。分析显示，在各治疗组中，大约有 40 %和 60 %的患者分别分布在 PD-L1 TPS≥50 %和 TPS 为 1 %–49 %的范围内。有 20%至 30%的患者接受研究治疗作为三线或更晚线治疗。

TPS≥1%患者的结果改善

在 TPS≥50 %的人群中，与多西他赛化疗相比，两种剂量的派姆单抗治疗都产生了非常显著的 OS 受益（剂量为 2mg/kg 和 10mg/kg，HR 分别为 0.54 和 0.50；p 值分别为 p=0.0002 和 p<0.0001）。由派姆单抗获得的中位生存率比多西他赛高将近一倍。TPS≥1 %组的结果特别令人关注，因为其代表了大多数患者。这两种派姆单抗剂量再一次显示出相似的活性（**图**），而与多西他赛相比死亡风险分别降低了 29 %和 39 %（p 值分别为 p=0.0008 和 p<0.0001）。OS 受益在早期就显现出来。所有亚群（即，性别、年龄、ECOG 机能状态、肿瘤取样[档案样本与新样本]、组织学、EGFR 状态）都从派姆单抗治疗中受益。派姆单抗的

© Springer-Verlag

这一优势还在两个 TPS 组中（≥50 %组与 1 % – 49 %组）有所体现，并与治疗决策相关。

分析还显示，在 PFS 方面，派姆单抗治疗在全部两个 TPS 组中都有显著程度的优势。对于 TPS≥50 %试验组，与多西他赛相比，两种派姆单抗剂量的 HR 均为 0.59（p 值分别为 p=0.0001 和 p <0.0001）。对于 TPS≥1 %试验组，HR 分别为 0.88 和 0.79（p 值分别为 p=0.07 和 p =0.004）。反应率在 TPS≥50%试验组（两种剂量派姆单抗的反应率分别为 30% 和 29%，与其相比多西他赛的反应率为 8%；两项比较的 p 值均为 p< 0.0001）和 TPS≥1%试验组（两种剂量派姆单抗的反应率均为 18 %，与其相比多西他赛的反应率为 9%；两项比较的 p 值分别为 p= 0.0005 和 p=0.0002）中都有非常显著的提高。此外，不论哪个 TPS 试验组，相比多西他赛，使用两种派姆单抗剂量进行治疗时，所获得的反应持续时间也明显延长。

派姆单抗：护理新标准

派姆单抗治疗的耐受性好，高级别毒性反应发生率明显低于多西他赛。在使用派姆单抗的患者中因 AE 而中止治疗的人数大约是使用多西他赛患者的一半。免疫相关事件的最高发生率为 8 %。主要的免疫介导性 AE 为甲状腺功能减退和甲状腺功能亢进，并且此类 AE 大多级别较低。使用两种派姆单抗剂量治疗的患者中有 2 %至 3 %的人患上肺炎，虽然这种 AE 也在多西他赛治疗组中出现，但发生频度较低。同样地，在大多数病例中，肺炎为低级别。

总体而言，从 KEYNOTE-010 获得的数据验证了 PD-L1 阳性选择在晚期 NSCLC 中的使用。这些数据支持目前在美国获准用于晚期 NSCLC 患者的派姆单抗治疗方案，即每 3 周 2 mg/kg。此外，这些研究结果还支持将派姆单抗作为一个新的护理标准，用于在铂基化疗中出现疾病进展的晚期 NSCLC 患者。

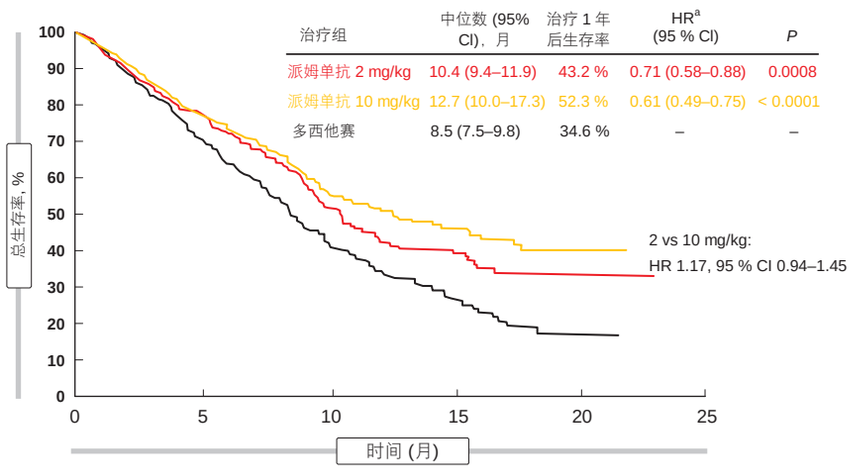


图: 在 TPS≥1%人群中两种剂量的派姆单抗与多西他赛的总生存率对比 (KEYNOTE-010)

纳武单抗（Nivolumab）在非鳞状 NSCLC 中的应用：CheckMate 057

完全人源 IgG4 PD-1 免疫检查点抑制性抗体纳武单抗已在美国获得批准，用于对在以铂类为基础的双药化疗治疗中或治疗后以及抗 EGFR 或抗 ALK TKI 治疗后出现疾病进展的转移性 NSCLC 患者进行治疗。在欧洲，该药物的批准使用范围扩大到在既往化疗期间或之后出现疾病进展的局部晚期或转移性鳞状细胞 NSCLC 患者。

随机化 III 期试验 CheckMate 057 在经预先治疗的晚期非鳞状细胞 NSCLC 患者患者中（不考虑 PD-L1 状态）对比研究了纳武单抗与多西他赛。多西他赛充当对比参照是因为它是这种条件下的标准二线治疗药物。在这种治疗下，可以预期产生 9.0 %至 14.5 %的反应率，以及 8.0 至 10.4 月的中位 OS。

在 CheckMate 057 中，患者被随机分配进行每 2 周 3 mg/kg 纳武单抗治疗或者每 3 周 75 mg/m² 多西他赛治疗。试验过程中允许既往维持治疗，也允许患有已知 *EGFR* 突变或 *ALK* 易位的患者接受既往 TKI 治疗。主要终点为 OS，次要终点包括 ORR、PFS、安全性、根据 PD-L1 表达的功效，以及患者报告结果。有大约 80%的患者能够提供肿瘤组织用于 PD-L1 表达分析，而其中一半左右的肿瘤组织显示为 PD-L1 阳性。在 ESMO 亚洲大会上展示了 CheckMate 057 试验的 18 个月分析，连同亚群分析和患者报告结果。

PD-L1 状态与受益之间的相关性

根据初步分析，纳武单抗能够显著提高 OS（使用纳武单抗与多西他赛的 OS 分别为 12.2 月和 9.4 月；p=0.0009），这使得死亡风险下降 28 %[3]。尽管两种治疗药物的 Kaplan-Meier 曲线在开始时出现交叉，但分析清楚地表明免疫疗法在长期会产生一致的受益[4]。在第 18 个月，两种药物的 OS 率分别为 39 %和 23 %。此外，初步分析证明纳武单抗在 ORR（19 %与 12 %；p=0.0246）和反应持续时间（17.2 与 5.6 月）方面的改善作用。在几乎所有亚群中还观察到对纳武单抗的优异反应，这一受益在既往吸烟者和现时吸烟者人群中尤为突出（ORR：22 %与 11 %）。相反，在带有阳性 *EGFR* 突变状态的患者人群中，纳武单抗的 ORR 略低于多西他赛（11 %与 16 %）。

一项探索性分析确定了在 PD-L1 表达状态与纳武单抗功效之间存在潜在相关性。实际上，尽管两个治疗组

© Springer-Verlag

表 1
CheckMate 057: 根据肿瘤 PD-L1 表达对纳武单抗与多西他赛的反应

PPD-L1 表达水平，%	ORR，%		中位反应持续时间，月	
	纳武单抗	多西他赛	纳武单抗	多西他赛
≥1	31	12	16.0	5.6
≥5	36	13	16.0	5.6
≥10	37	13	16.0	5.6
<1	9	15	18.3	5.6
<5	10	14	18.3	5.6
<10	11	14	18.3	5.6
不可量化	13	9	7.3	6.6

在 PD-L1 阴性亚群中显示出相似的生存率，但是当患者为 PD-L1 阳性时，接受纳武单抗治疗比接受多西他赛治疗表现出更好的效果。此外，在 PD-L1 表达状态与 ORR 之间存在相关性，再一次对 PD-L1 阳性肿瘤患者显示出优势（**表 1**）。另一方面，反应持续时间未受到 PD-L1 状态的影响。

CheckMate 057 中的患者报告结果

通过使用涵盖最重要肺癌相关症状（例如，疲劳、呼吸困难、疼痛、咳血、咳嗽、厌食等）的预先规定肺癌症状量表调查问卷，研究人员对症状负担进行了评价。预定次要终点是第 12 周的症状改善率。结局显示，两个治疗组之间的结果相似，但纳武单抗疗法似乎更优，并且能使症状随时间推移保持稳定。

在耐受性方面，分析显示施用纳武单抗导致的 AE 远少于对比组。这一优势对于 3/4 级治疗相关 AE、严重 AE 和导致治疗中止的 AE 尤为显著。然而，在一些患者身上出现了特定的免疫相关毒性反应，这些毒性反应在所有抗 PD-1 和抗 PD-L1 抗体的使用过程中都曾被描述过。总而言之，相比之下纳武单抗的安全特性优于多西他赛，并与以往的研究相一致。

作者得出的结论是，在 CheckMate 057 中，纳武单抗继续在经预先治疗的晚期非鳞状 NSCLC 患者中表现出比多西他赛更优的 OS。受益幅度在 PD-L1 表达者中比在非表达者中更大，尽管在这两组人群中都存在一定的临床受益。

durvalumab 联合 tremelimumab

利用抗 CTLA-4 抗体和抗 PD-1 抗体的双重免疫检查点阻断是治疗黑色素瘤的一种既定选择。这两种方法通过不同但互补的机制来增强 T 细胞的抗肿瘤活性。该策略的显著效果包括特别明显的反应程度，这已知关联于改善的长期受益。在 CheckMate 012 试验中已经获得了易普利姆玛（ipilimumab）加纳武单抗在抗肺癌活性方面的前景；在该项试验中，晚期 NSCLC 患者在一线条件下接受这两种抗体的治疗[5]。这种联合用药产生了深而持久的反应。

可能有用的另一对药物是抗 PD-L1 抗体 durvalumab 和抗 CTLA-4 抗体 tremelimumab。一项非随机开放标签 Ib 期剂量递增和剂量扩大试验评价了这种组合在晚期 NSCLC 患者身上的安全性和抗肿瘤活性[6]。试验中对多种剂量组合进行了测试：durvalumab 施用剂量为每 2 周或每 4 周一剂，总共分别为 26 或 13 剂，每剂药量为 3 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg 或 20 mg/kg；而 tremelimumab 的施用剂量为每 4 周一剂，共 6 剂，之后每 12 周 3 剂，每剂药量为 1 mg/kg、3 mg/kg 或 10 mg/kg。这些治疗持续 1 年或直到出现疾病进展。通过免疫组织化学法对 PD-L1 表达进行了评估。

从 2015 年 6 月 1 日起，在美国五个中心已有 102 名患者接受剂量递增期治疗。其中大部分患者患有非鳞状细胞癌，并且多数为既往吸烟者或现时吸烟者。这些患者中超过一半的人已经接受过二线或三线治疗。

持久反应

在整个研究人群中 3/4 级 AE 率为 42 %。免疫相关 AE 同预期一致，其中最常出现的是胃肠道毒性。在 32 %的患者中观察到腹泻，并有 11 %的患者出现等级≥3 的症状。皮疹和搔痒也有出现，但局限于 1 级和 2 级。增加的 tremelimumab 剂量降低了治疗的耐受性。例如，肺炎在 1 mg/kg 的剂量下未曾出现，但是在 3 mg/kg 和 10

参考文献

1 Soria J-C et al., Efficacy and safety of pembrolizumab (Pembro; MK-3475) for patients (Pts) with previously treated advanced non–small-cell lung cancer (NSCLC) enrolled in KEYNOTE-001. ECC 2015, abstract 33LBA
2 Herbst RS et al., KEYNOTE-010: Phase 2/3 study of pembrolizumab (MK-3475) vs docetaxel for PD-L1–positive NSCLC after platinum-based therapy. ESMO Asia 2015, abstract LBA3_PR
3 Paz-Ares L et al., Phase III, randomized trial (CheckMate 057) of nivolumab (NIVO) versus docetaxel (DOC) in advanced non–squamous cell (non-SQ) non–small-cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol 33; 2015 (suppl; abstr LBA109)
4 Horn L et al., Phase 3, randomized trial (CheckMate 057) of nivolumab vs docetaxel in advanced non–squamous (non-SQ) non–small-cell lung cancer (NSCLC): subgroup analyses and patient-reported outcomes (PROs). ESMO Asia 2015, abstract 417O
5 Rizvi NA et al., Safety and efficacy of first-line nivolumab (NIVO; anti-programmed death-1 [PD-1]) and ipilimumab in non–small-cell lung cancer (NSCLC). 16th World Conference on Lung Cancer, 2015, abstract 786
6 Rizvi NA et al., Phase 1b study of the safety and antitumour activity of durvalumab (MEDI4736) plus tremelimumab in advanced NSCLC. ESMO Asia 2015, abstract 418O
7 Rizvi NA et al., Safety and clinical activity of MEDI4736, an anti-programmed cell-death-ligand 1 (PD-L1) antibody, in patients with non–small-cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr 8032)

© Springer-Verlag

mg/kg 的剂量下则表现出相当高的发生率。发生在 tremelimumab 1 mg/kg 人群中的大多数 AE 都可以使用标准治疗指南予以管理和逆转。

幸运的是，1 mg/kg 的 tremelimumab 剂量就足以实现显著的抗肿瘤活性。在施用 1 mg/kg tremelimumab 的群体中，总人群的 ORR 为 28 %，二线患者的 ORR 为 44 %。对该药物的反应与 PD-L1 表达无关，因此即便患者未表现出任何 PD-L1 表达，也会发生反应。至数据截止时已有 66 %的患者获得持续反应，这显示出该治疗活性的持久性。

与 2015 年 ASCO 大会上展示的通过单独使用 durvalumab 获得的单药治疗数据相比[7]，durvalumab 加 tremelimumab 联合疗法产生了显著提高的 ORR。每 4 周 20 mg/kg 的 durvalumab 与每 4 周 1 mg/kg 的 tremelimumab 的联合治疗方案被选中用于在 III 期条件下进行评价。该联合疗法在 NSCLC 及其他适应症中的多项 III 期试验已经开放并有患者入组（**表 2**）。 ■

表 2
研究 durvalumab 加 trmelimumab 疗法在 NSCLC 和其他适应症中应用的开放并有患者入组的 III 期试验

ARCTIC: 三线及更晚线 NSCLC (NCT02352948)
KESTREL: 一线 SCCHN (NCT02551159)
MYSTIC: 一线 NSCLC (NCT02453282)
NEPTUNE: 一线 NSCLC (NCT02542293)
EAGLE: 二线 SCCHN (NCT02369874)
DANUBE: 一线转移性膀胱癌 (NCT02516241)

SCCHN: 头颈部鳞状细胞癌

专访：Martin Reck 博士，就职于德国 Grosshansdorf 肺病诊所胸腔肿瘤科

“PD-L1 表达如噩梦般复杂”



© privat

Martin Reck 博士，就职于德国 Grosshansdorf 肺病诊所胸腔肿瘤科

免疫疗法在未经筛选的病人中能产生有利作用。然而，生物标志物的使用是非常值得欢迎的。这样做的理由之一是出于遏制医疗系统中资金紧张的考虑，通过这样的措施让医生们能够排除不大可能从治疗中受益的患者。那么我们目前在生物标志物发展方面处于什么地位呢？

在免疫疗法中有两个问题紧密关联于生物标志物这一主题。首先，所有试图定义生物标志物的尝试都主要集中在作为疗效标志的反应性上。但是我们必须认识到，免疫疗法并不是靶向疗法，而且在这种治疗中并不一定能够观察到快速的肿瘤缩小。一种免疫疗法的疗效是由持久的肿瘤稳定所定义的。我们不得不对反应率在此是否为合适的终点提出质疑。

第二个问题是确定在免疫疗法中开发生物标志物的必要性。对此有两种选择：一种是生物标志物能够识别出从特定治疗中受益的患者，另一种是生物标志物能够排除不大可能受益的患者。这是需要加以确定的一个问题。当前我们对这两种策略都在进行探索。

目前有哪些证据可供使用？

基于来自 CheckMate 试验的分析，可以说患者年龄和机体表现状态对于抗 PD-1 抗体的功效都没有任何影响。在肿瘤组织学方面情况也是如此。我们在鳞状上皮瘤和非鳞状上皮瘤患者身上都观察到对于抗 PD-1 抗体和抗 PD-L1 抗体的持久反应。一个有趣的影响因素是吸烟。CheckMate 试验揭示了在吸烟者或既往吸烟者群体中存在很高的反应率[1, 2]。这一信号在其他抗 PD-1/PD-L1 药物中也有发现；对于派姆单抗，在 PFS 和 OS 方面也出现了增大的受益[3]。众所周知，吸烟会在肺组织中导致慢性炎症反应。此外，吸烟者身上肺癌的突变多达不吸烟者的 10 倍。高突变负荷对肿瘤的免疫原性产生作用，并且可能与免疫疗法的疗效相关。来自 Rizvi 的数据证实了在接受过预治疗的 NSCLC 患者中突变负荷与派姆单抗治疗功效之间存在一种有趣的关联[4]。这种关联适用于反应率和 PFS。一种与这些终点相关的分子吸烟标签被发展出来。或许将来炎症标签也将具有相关性。关于抗 PDL1

© Springer-Verlag

表
围绕开发 PD-L1 表达作为生物标志物所面临的挑战

生物学	技术：测定	后勤：组织
肿瘤间异质性和肿瘤内异质性	表位稳定性	组织取样与治疗的间隔（存档材料与新鲜材料）
可诱导的和动态的（IFN，治疗后）	分布（零散与弥漫）	原发性疾病与转移性疾病
细胞类型（免疫细胞与肿瘤细胞及二者兼具）	不同抗体和平台	一些情况不适于获取任何组织
位置（细胞膜与细胞质）	不同表达阈值	某些活检方法产生的组织质量差/数量少
	观察者间可读性	

抗体 durvalumab 获得的有趣数据暗示，存在一类受炎症驱动并且对免疫疗法高度敏感的肿瘤[5]。但令人失望的是，目前尚未发现有基于血液的标志物对抗 PD-1/PD-L1 抗体具有任何预测能力。

我们对于具有低突变负荷的肿瘤了解多少；比如那些带有活动 *EGFR* 突变的肿瘤？

这些数据是有限的和探索性的。但是，从 CheckMate 057 试验中已经得出一些信号。在具有阳性 *EGFR* 突变状态的患者群组中，纳武单抗的疗效似乎比多西他赛略逊一筹[6, 7]。对于其他抗 PD-1/PD-L1 抗体，例如 atezolizumab [8, 9]和派姆单抗[10, 11]等，也观察到了类似的信号。

在很长一段时间里，PD-L1 表达都是生物标志物研究的主要焦点。那么您如何评价这种标志物的相关性呢？

PD-L1 表达与其他任何分子标志物都无关。在所有抗 PD-1/PD-L1 抗体中，都发现了 PD-L1 表达状态与反应之间以及与 PFS 和 OS 之间的明确相关性，甚至在一线条件下情况也是如此。但是我们必须认识到，PD-L1 阴性患者的 1 年总体生存率可达 70 %。

PD-L1 并不是一种容易驾驭的标志物。事实上，它具有噩梦般的复杂性，在生物学、测定和后勤方面存在许多问题（表）。在实践中，采用不同的测定来进行测量，再加上对 PD-L1 阳性的不同定义，对 PD-L1 进行评价这件事变得异常复杂。目前，至少有四种不同检测方法都在使用中。如果我们要在临床上运用免疫疗法，那目前的方法是非常不实用的。

毫无疑问，迫切需要进一步发展和协调 PD-L1 评价。一项正在由药品生产商、提供检测系统的企业、科学界以及监管部分联合开展的全球倡议力图为 PD-L1 表达的使用提供切实可行的指导。

那么其他标志物又如何呢？

对于 PD-L2，已经证实其与 PD-L1 表达高度一致，并且在针对 PD-L1 作出调整后，其与抗 PD-1 抗体的反应之间存在关联[12]。在 NSCLC 的内皮和基质细胞中，PDL2 在肿瘤中高度表达，但是在正常组织中的表达水平则极低。此外，CD8+细胞向肿瘤“侵袭边缘”的浸润也很令人感兴趣。肿瘤对于抗 PD-1/PD-L1 抗体的反应被证明与预先存在的 D8+细胞的密度相关[13]。

除了 *EGFR* 突变，未来还有哪些分子靶标会受到重视？

有关新的靶向治疗，例如关于 *BRAF* 抑制剂的数据即将出现。在我们的肺癌患者中，有 2 %至 3 %的人发生 *BRAF* 突变。在这一领域，我们已经看到了一些非常有趣的数据。目前一项关于 *MEK* 抑制剂和 *BRAF* 抑制剂联合疗法的试验正在针对带有 *BRAF* 突变的患者进行。我相信靶向治疗选择将能够适用于这一患者群体。另一个可施药的标靶是 *RET* 易位。在我看来，推动未来的主要不是对分子靶标的识别，而是对一线靶向治疗后耐药性机制的识别，以及难治性三线情况下适当治疗方法的开发。

我们正处于一个可以讨论整体治疗过程的阶段。我们还无法治愈病人，但可以为他们提供长时间无病症

参考文献

1 Reckamp K et al., WCLC 2015, abstract 736
2 Paz-Ares L et al., Phase III, randomized trial (CheckMate 057) of nivolumab (NIVO) versus docetaxel (DOC) in advanced non-squamous cell (non-SQ) non-small-cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol 2015; 33(suppl; abstr LBA109)
3 Hellmann MD, WCLC 2015
4 Rizvi NA et al., Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 block- ade in non-small-cell lung cancer. Science 2015; 348(6230): 124-128
5 Higgs B et al., High tumoral IFNγ mRNA, PD-L1 protein, and combined IFNγ mRNA/PD-L1 protein expression associates with response to durvalumab (anti-PD-L1) monotherapy in NSCLC patients. Ann Oncol 2015; 26(suppl 6): abstract 15LBA
6 Gettinger S et al., CMSTO 2014
7 Hellmann MD, ESMO 2014, abstract 6111
8 Horn L et al., WCLC 2013, abstract 2347
9 Soria J et al., Clinical activity, safety and biomarkers of PD-L1 blockade in non-small-cell lung cancer (NSCLC): additional analyses from a clinical study of the engineered antibody MPDL3280A (anti-PD-L1). ECC 2013, abstract 3408
10 Hellmann et al., Efficacy of pembrolizumab in key subgroups of patients with advanced NSCLC. J Thorac Oncol 2015; 10(suppl 2): MINI03.05
11 Garon E et al., Antitumor activity of pembrolizumab (Pembro; MK-3475) and correlation with programmed death ligand 1 (PD-L1) expression in a pooled analysis of patients (pts) with advanced non-small-cell lung carcinoma (NSCLC). ESMO 2014, abstract LBA43
12 Yearley J et al., PD-L1 expression in human tumors: relevance to anti-PD-1 therapy in cancer. ECC 2015, abstract 18LBA
13 Tumeh PC et al., D-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. Nature 2014; 515(7528): 568-571

© Springer-Verlag

或病症稳定的生存期。各种疗法的顺序将变得非常重要，这还将会关系到是否有可能在疾病进展后为患者提供另一种活性药物。这在 *EGFR* 突变患者中已经成为现实；在疾病进展后，可以使用第三代药物来继续治疗。未来，可能还会出现第四代或第五代 TKI 供选择使用。

从实际角度来看，目前肺癌患者治疗中面临的最大挑战是什么？

最大挑战之一是药物开发的动态。现在，我们有大量的新药可供使用，而治疗也变得非常复杂。但是，最大的挑战是得到肿瘤组织。在肺癌患者中，有时极难为全部所需的分子分析或翻译分析制备足够的材料。我们能否开发出仅需少量组织就能发挥作用的分子检测这一问题很快将会变得至关重要。另一个挑战当然是新药的药物经济学影响。免疫治疗剂是极其昂贵的。医疗保健体系是否能让所有患者获得这些药物，还需我们拭目以待。 ■

免疫疗法：毒性管理

免疫检查点抑制剂的毒性从根本上源于它们是以一种生理学方式促进 T 细胞活性。“免疫系统的放大导致自体免疫性疾病，”Ross Soo 解释称（Ross Soo 身为医学博士，FRACP，就职于新加坡国立大学癌症研究所）。

常见不良事件（AE）包括疲劳、厌食和关节痛。表示免疫相关不良事件（irAE）的英文术语通常以-itis 或-opathy 结尾。CTLA-4 抑制剂、PD-1/PD-L1 抑制剂及其联合用药可能引起发烧、寒战和嗜睡[1]。皮疹往往是斑状丘疹型，而肠胃道事件包括腹泻和结肠炎并伴有溃疡。还可能发生肝功能检测指标升高。潜在的内分泌并发症包括垂体炎、甲状腺炎和肾上腺功能不全。罕见情况下可观察到神经病变、肾炎、肺炎、格林-巴利综合征、肉样瘤和重症肌无力。根据所使用免疫治疗剂的作用机制，具体 AE 略有变化。

PD-1/ PD-L1 药物的耐受性提高

对于接受 CTLA-4 抑制剂治疗的患者，irAE 可能在数天或数月内发生，或者甚至在治疗中止后仍有可能发生

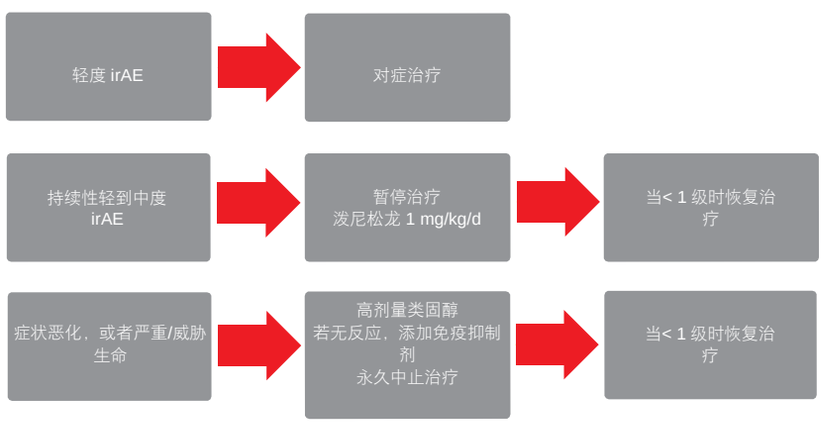


图: AE 管理的总体原则

，这就是为什么应当在这些病人治疗停止后仍继续对其进行随访的原因。与 CTLA-4 治疗相关的早期 AE 包括搔痒和皮疹，而垂体炎和肝毒性属于晚期毒性。Soo 博士解释称：“当这些药物与其他药剂联用时，AE 的风险自然而然会增加”。一个覆盖 22 项试验、涉及 1200 名患者的荟萃分析对使用 CTLA-4 抑制剂治疗的全级别 irAE 和级别≥3 的 irAE 的发生率进行了评估，得出结果分别为 72 %和 25 % [2]。

与抗 CTLA-4 治疗相比，PD-1/PD-L1 抑制剂疗法引起 irAE 的可能性一般较小。此外，在临床研究中，抗 PD-1 抗体经常显示出远高于其化疗对照药的耐受性。在 CheckMate 017 试验中，使用多西他赛的任何治疗相关 AE 发生率为 86 %，而在使用纳武单抗的情况下这一数据仅为 58 %。关于 3/4 级事件，其发生率分别为 55 % 和 7 %[3]。在调查相同药物在具有不同组织学的患者中的作用的 CheckMate 057 研究中，也得出了相似的数字[4]。值得注意的是，PD-1 抑制剂治疗极少出现（发热性）嗜中性粒细胞减少，并且其在非血液毒性方面（如疲劳、恶心、周围神经病变）也有显著优势。纳武单抗的 AE 倾向于

© Springer-Verlag

在治疗的前三个月内集中出现[5]。在此之后，发生率明显下降。在很大比例的患者中可观察到 AE 消退。

当出现 irAE 时应当如何处理?

irAE 管理中应当采取的第一步是识别其他原因。有必要进行密切监视。如果找不到明确的其他原因，则应当将所有具有炎症性质的事件视为与免疫相关。Soo 博士称："医生们只要用谷歌搜索产品夹带说明书，就能获得关于如何管理毒性的简单信息"。另外，还可以获取一些综述文章，这些文章概述一系列毒性反应的管理，并对治疗方法提出建议[6–9]。

低级别 AE 可以通过对症/局部手段予以控制（**图**）。如果低级别事件顽固持续，或者发生严重 AE，就应当考虑采用全身皮质类固醇治疗。在患者对全身类固醇治疗无反应时，强效免疫抑制药物是一种选择。Soo 博士指出："病人教育具有重要作用"。制药行业提供了关于各种药物的信息宣传单。

总而言之，增加对运用免疫检查点抑制剂的专业知识能够起到改善毒性管理的作用。Soo 博士强调称"临床研究中由治疗相关 AE 造成的治疗中止率很低"。 ■

来源： Educational session "New challenges in immunotherapy for lung cancer", 18th December 2015

参考文献

1 Weber JS et al., Toxicities of immunotherapy for the practitioner. J Clin Oncol 2015; 33(18): 2092-2099
2 Bertrand A et al., Immune related adverse events associated with anti-CTLA-4 antibodies: systematic review and meta-analysis. BMC Medi- cine 2015; 13: 211
3 Brahmer J et al., Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2015; 373(2): 123-135
4 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
5 Reckamp K et al., WCLC 2015
6 Gangadhar TC & Vonderheide RH, Mitigating the toxic effects of anticancer immunotherapy. Nat Rev Clin Oncol 2014; 11(2): 91-99
7 Fecher LA et al., Ipilimumab and its toxicities: a multidisciplinary approach. Oncologist 2013; 18(6): 733-743
8 Howell M et al., Optimal management of immune-related toxicities associated with checkpoint inhibitors in lung cancer. Lung Cancer 2015; 88(2): 117-123
9 Naidoo J et al., Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. Ann Oncol 2015; 26(12): 2375-2391

在经克唑替尼预治疗和未经过克唑替尼治疗的 ALK 阳性非小细胞肺癌患者体内色瑞替尼的颅内活性

在 3 %至 5 %的病例中，肺癌与 *ALK* 重排相关，因此可以利用 ALK 抑制剂克唑替尼和色瑞替尼进行靶向治疗。克唑替尼是标准的一线治疗药物，而色瑞替尼已被批准用于难以施用克唑替尼治疗的患者。在单组多中心 II 期 ASCEND-2 和 ASCEND-3 研究中，色瑞替尼在经克唑替尼预治疗和未经 ALK 抑制剂治疗的患者中都显示出临床活性[1, 2]。

Park 等人在 ESMO 亚洲大会上展示了来自这两项研究的、针对基线状态下脑转移瘤患者的组合数据集[3]。CNS 转移瘤是 *ALK* 阳性 NSCLC 患者中常见的一种并发症。在进入 ASCEND-2 和 ASCEND-3 研究时，分别有 71 %和 40.3 %的患者患有脑部病变，分别有 72 %和 54 %的患者先前接受过脑部放疗。

通过盲独立中央审查，在每日 750 mg 的确定剂量下，中位 PFS 达 6.8 月（ASCEND-2）和 11.0 月（ASCEND-3）。在所有这些试验中，（全身反应的）ORR 分别为 32.0 %和 60.0 %。在带有被选作靶病灶的活动脑部病灶的患者（例如，在局部治疗后出现病情进展的患者）中，总体颅内反应率分别为 39.4 %和 58.8 %。在全部两项试验中，颅内疾病控制率都超过 80 %。

对于脑转移瘤患者，安全特性与整体患者人群无异。该亚群分析表明，由于可以预期产生持久的颅内反应，色瑞替尼治疗在脑转移瘤患者中是可行的。 ■

参考文献

1 Mok T et al., ASCEND-2: A single-arm, open-label, multicenter phase II study of ceritinib in adult patients (pts) with ALK-rearranged (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC) previously treated with chemotherapy and crizotinib (CRZ). J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr 8059)
2 Felip E et al., ASCEND-3: A single-arm, open-label, multicenter phase II study of ceritinib in ALKi-naïve adult patients (pts) with ALK-rearranged (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr 8060)
3 Park K et al., Efficacy and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small cell lung cancer and baseline brain metastases – results from ASCEND-2 and ASCEND-3. ESMO Asia 2015, abstract 419O

© Springer-Verlag

Springer Medizin

springermedizin.de



memo – call for papers

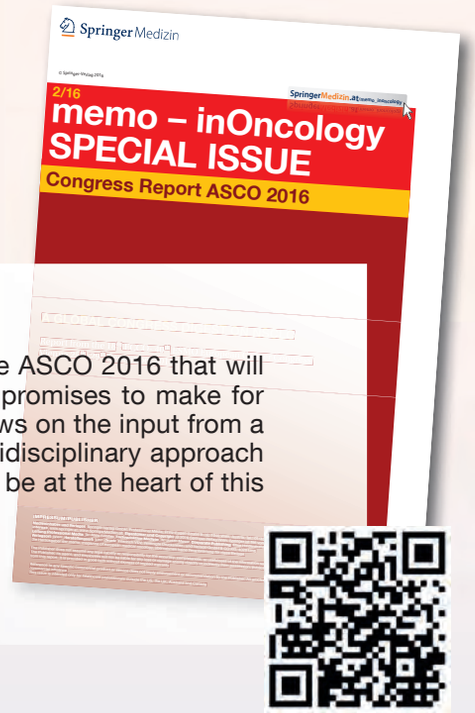
- Peer-reviewed: original reports, reviews, case reports, consense updates, congress reports
- Editorial Board: 71 experts from 19 nations
- Official Journal of the Austrian Society of Haematology and Oncology (OeGHO) and the Central European Cooperative Oncology Group (CECOG)
- Since 2008, published 4 times a year

www.springer.com/12254

Submit your research now!

Submit online! www.editorialmanager.com/memo/

140049



Forthcoming Special Issue

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

ASCO 2016
Annual Meeting
CHICAGO, 3–7 JUNE 2016



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.

SpringerMedizin