Springer Medizin

© Springer-Verlag 2020

www.memoinoncology.com

01/20

memo – inOncology 特刊

2020年ASCO大会报告

肺癌全球大会文摘

ASCO虚拟大会报告，2020年5月29日-31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, **Internet:** www.springernature.com, www.SpringerMedizin.at. **Copyright:** © 2020 Springer-Verlag GmbH Austria. Springer Medizin is a Part of Springer Nature.
常务董事： Joachim Krieger, Juliane Ritt, Dr. Alois Sillaber. **医学文案作者：** Dr. Judith Moser. **企业出版：** Elise Haidenthaller.
编辑支持： Anna Fenzl, PhD. **版面设计：** Katharina Bruckner. **出版地：** Vienna. **制作地：** Fulda. **印刷：** Druckerei Rindt GmbH & Co KG, Fulda, Germany;
《memo, magazine of european medical oncology》杂志编辑对本副刊不承担任何责任。

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

本出版社不对提及的任何特定商品或服务作出认可或推荐。所有文章均经过同行评审，并且未受到任何商业影响。
本期内容仅针对美国、英国和澳大利亚以外的医疗专业人士。

目录

3 序言

3 伴有*MET*改变的NSCLC：分子见解和创新治疗

7 免疫检查点抑制：
综合获益，但并非没有风险

10 *EGFR*突变疾病：
外显子20插入阳性肺癌的早期组合和新方法

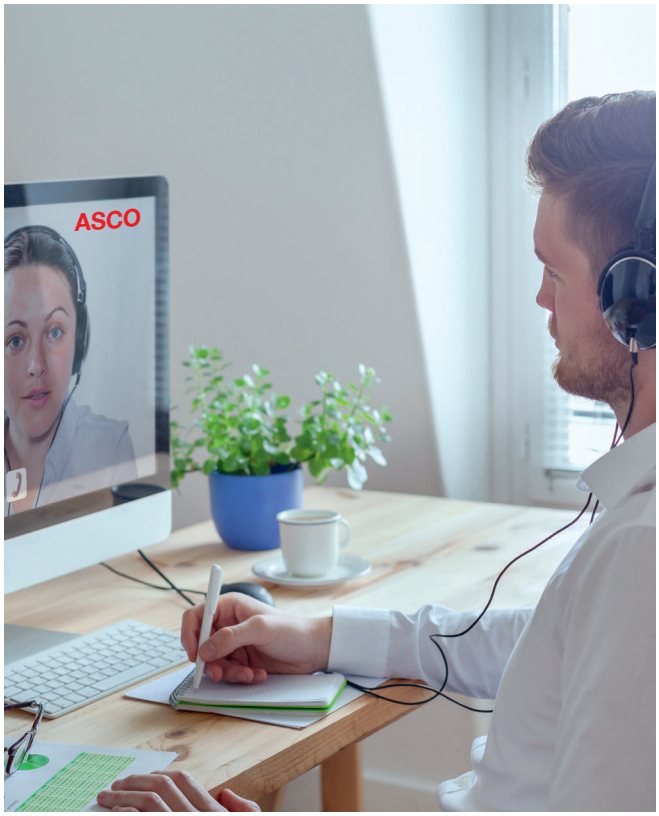
13 通过（新）辅助策略改善早期条件下的结果

16 抗血管生成疗法的当前和未来观点

19 胸部癌症患者的COVID-19：TERAVOLT

19 罕见突变：HER2、RET、ALK、BRAF

22 小细胞肺癌：进一步突破极限



© Song_about_summer / stock.adobe.com

咨询委员会成员：

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

本期Lecture Board：
D. Ross Camidge, MD, PhD; Maximilian Hochmair, MD

Boehringer Ingelheim

由Boehringer Ingelheim提供非限制性赞助

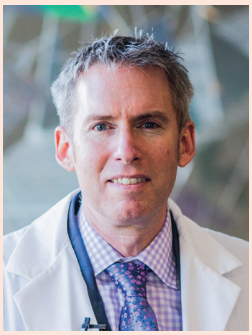
序言

亲爱的同事们，

尽管COVID-19大流行阻止了今年世界上最大的癌症会议的现场参加，但专家们对各自专业领域的进展的浓厚兴趣仍未改变。约40,000名肿瘤学专业人士参加了为期三天的虚拟ASCO科学会议，该会议于5月29日星期五至5月31日星期日在线举行。程序包含近5,300份摘要和100多场根据需要的广播会议，其中包括2,300多个口头和海报展示、开幕和全体会议、针对癌症的重点会议以及临床癌症座谈会。截至6月4日，其内容已被浏览超过250万次。可以说，全球肿瘤学界已出色地应对这一时刻。

在肺癌领域，存在一系列相关且可能改变实践的发现。目前正在探索在疾病早期，在手术前或手术后的免疫疗法和靶向疗法策略，但是在确定什么是变革性方法和什么不是变革性方法方面面临多重挑战。此外，在不同的临床条件下，放射疗法的组合仍在探索中。另外，在罕见致癌驱动因子的条件下的患者护理是肺癌研究的一个重要焦点。在包括*ALK*、*MET*、*HER2*和*RET*改变以及*EGFR*外显子20插入在内的多个畸变方面，已经取得了显著的进展。所有这些畸变仅发生在百分之几的患者中，但却是极好的治疗靶标。本出版物的相当一部分专注于*MET*畸变以及为了精确应对它们而开发的药剂。分子见解在这里起着重要的作用，因为*MET*改变有很多方面。此外，在这种难以治疗的*EGFR*阳性肺癌亚型中，能够靶向*EGFR*外显子20插入的药物的结果很有希望。

在会议上展示的临床研究及其近况继续证实了免疫检查点抑制的重要性，下一步的障碍是确定免疫药剂的明确有效组合，以及该组合最有效的患者/肿瘤特征。当然，在今年的胸部癌症护理的条件下提到了COVID-19大流行本身。来自TERAVOLT研究的发现有助于识别存在致命COVID-19感染风险的肺癌患者，而数据收集仍在进行中，其他分析将扩展我们在这一领域的知识。总体而言，本出版物中的数据与作者的结论一起提供。我们欢迎您亲自质疑数据和这些结论。



© author's own

D. Ross Camidge, MD, PhD
美国科罗拉多州
奥罗拉市科罗拉多大学
胸部肿瘤学主任
学术胸部肿瘤医学研究者协会（ATOMIC）国家医学主任

伴有*MET*改变的NSCLC：分子见解和创新治疗

间充质-上皮转化（*MET*）基因外显子14的致癌改变发生在3%至4%的肺腺癌患者和2%的鳞状细胞肺癌患者中[1, 2]。*MET*外显子14（*MET*ex14）的突变往往与*MET*扩增并存。正在开发多种药剂来治疗具有这些改变的肺癌患者。高度选择性的口服MET酪氨酸激酶抑制剂（TKI）卡马替尼（capmatinib）和特泊替尼（tepotinib）已获得监管部门的批准。

在正在进行的国际性开放标签II期GEOMETRY mono-1研究中，正在对患有IIIB/IV期非小细胞肺癌（NSCLC）并伴有*MET*ex14跳跃突变或*MET*扩增的患者进行卡马替尼的研究。该试验显示，在禁食条件下对携带*MET*ex14跳跃突变的患者施用卡马替尼时，有快速、深入且持久的应答[3]。基于此，在2020年5月，美国食品和药物管理局加速批准了卡马替尼用于治疗*MET*ex14突变的转移性NSCLC患者。

GEOMETRY mono-1：高水平*MET*扩增的NSCLC

高水平*MET*扩增（即基因拷贝数≥10）已成为MET定向疗法的潜在预测性生物标志物。在ASCO 2020大会上，Wolf等人报告了包括在GEOMETRY mono-1中的患有高水平*MET*扩增的NSCLC但没有*MET*ex14突变的患者使用400 mg卡马替尼BID（每日两次）的结果[4]。这些患者中的一些用一线或二线全身疗

© Springer-Verlag

法进行了预治疗（队列1a；n = 69），一些为初治（队列5a；n = 15）。带有*MET*ex14突变的患者主要为女性且从不吸烟的，相比之下，具有高水平*MET*扩增的群体倾向于是男性且有吸烟史。总体应答率（ORR）被定义为主要终点。根据独立盲审，队列1a和5a的ORR分别为29.0%和40.0%（**表1**）。队列1a中的一名患者实现了完全应答。疾病控制率分别为71.0%和66.7%。治疗线似乎决定ORR但不决定其他的结果，这在不同的队列中颇为相似。对于经预治疗的患者和初治的患者，应答持续时间的中位数均约为8个月。无进展生存期（PFS）分别为4.07个月和4.17个月，总生存期（OS）分别为10.61个月和9.56个月。卡马替尼显示出良好的安全性特征，这与之前的报告相符。大多数与治疗相关的不良事件（AE）为1级和2级。

作者的结论是，该分析证明了卡马替尼在伴有高水平*MET*扩增的晚期NSCLC患者中的活性，尽管与GEOMETRY mono-1的*MET*ex14突变队列中的第一和第二/第三治疗线（分别为67.9%和40.6%）相比，应答率是中等的[6]。可以假设，高水平*MET*扩增群体中的一个亚组从MET定向疗法中获得了明显的益处。将来应该更精确地对这一组进行表征。

表1
根据独立盲审，GEOMETRY mono-1研究中具有高水平*MET*扩增的NSCLC患者的应答

最佳总体应答，n（%）	队列1a（二线/三线）n = 69	队列5a（一线）n = 15
完全应答（CR）	1 (1.4)	0
部分应答（PR）	19 (27.5)	6 (40.0)
疾病稳定（SD）	28 (40.6)	4 (26.7)
非CR/非PD	1 (1.4)	0
疾病进展（PD）	12 (17.4)	4 (26.7)
无法评估	8 (11.6)	1 (6.7)
总体应答率，%（95% CI）	29.0 (18.7-41.2)	40.0 (16.3-67.7)
疾病控制率，%（95% CI）	71.0 (58.8-81.3)	66.7 (38.4-88.2)

卡马替尼的使用不受禁食的限制

Groen等人提供了GEOMETRY mono-1研究的队列6的疗效和安全性结果[5]。该扩展组在二线条件下接受400 mg卡马替尼BID，并且是第一个没有禁食限制的队列。其包括具有高水平*MET*扩增但无*MET*ex14突变的患者（第1组；n = 3），和具有高水平*MET*扩增且具有带有任意*MET*基因拷贝数的*MET*ex14突变的患者（第2组；n = 31）。

第1组中的所有患者都实现了疾病稳定，但只有第2组中的患者有应答，基于根据独立盲审的部分应答，ORR为48.4%。第2组的应答持续时间为6.93个月。第2组的中位PFS为8.11个月，而第1组由于患者数量有限而无法评估中位PFS。总体而言，安全性特征被证明是可控的，并且与在禁食条件下观察到的安全性特征相一致。值得注意的是，与禁食状态下的给药相比，在没有禁食限制的情况下服用卡马替尼时，任何级别的胃肠AE的次数都有减少的趋势。

作者在其总结中认为，卡马替尼显示出作为二线药剂的疗效。与以前报道的结果相结合，不管治疗线如何，卡马替尼的活性都得到确认，并且在较早线治疗的患者中，ORR较高。

MET定向抗体混合物

Sym015是针对MET的非重叠表位的两种重组人源化单克隆抗体的协同混合物。开发这种抗体方法是为了提高MET选择性，从而避免脱靶毒性并规避细胞内获得的对MET TKI的抗性机制，例如激酶结构域突变。在IIa期条件下，共有45名患者接受了Sym015测试，第1周期第1天的负荷剂量为18 mg/kg，随后每两周的维持剂量为12 mg/kg [6]。其中20名患者患有伴有*MET*扩增或*MET*ex14缺失的NSCLC。在该队列中，允许使用既往的MET和/或EGFR靶向药物进行治疗，其中为MET-TKI初治和经MET-TKI预治疗的患者各有10名。这些组均包含带有*MET*扩增和*MET*ex14缺失的患者。

肺癌患者的应答仅发生于初治的个体中（n=5；25%），中位持续时间为13.8个月。尽管有数据表明在某些情况下有轻微应答且疾病长期稳定，但经预治疗的患者均未出现完全或部分应答。MET-TKI初治的患者的疾病控制率（DCR）为100%，经MET-TKI预治疗的患者的DCR为60%。在整个NSCLC队列中，尚未达到中位OS，PFS为7.4个月与5.4个月。在*MET*ex14突变且*MET*扩增的NSCLC中，在MET-TKI-初治群体中获得的应答率与用MET TKI治疗观察到的应答率相似。

Sym015显示出良好的安全性特征，与治疗有关的最常见AE为外周性水肿、天冬氨酸转氨酶升高、恶心、乏力和食欲下降。在45名个体中，有6名患者的AE ≥ 3级，但只有一名肺癌患者需要降低剂量。没有患者因AE而终止治疗。此外，分析表明，液体活检是选择*MET*ex14缺失患者的可行选择，因为在9个可评估的患者中，对于这种畸变，局部肿瘤与血液循环肿瘤DNA（ctDNA）之间有100%的一致性。另一方面，*MET*扩增检测的一致性很低，仅为29%，这可能是由于肿瘤

© Springer-Verlag

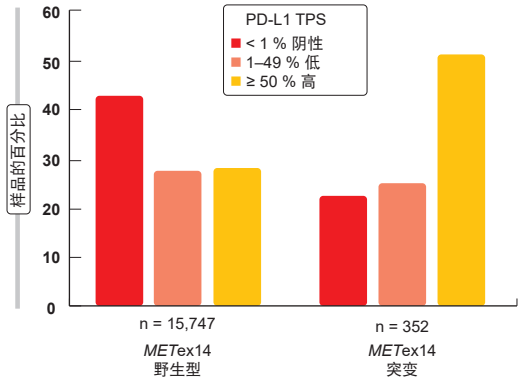


图1： 与*MET*ex14野生型相比，*MET*ex14改变的肺肿瘤中PD-L1表达更高

脱落少或肿瘤演变等因素造成。计划对Sym015联合MET TKI治疗进行评估以延迟或治疗耐药性。

*MET*ex14改变的亚型

外显子14跳跃是由外显子14及其侧翼内含子的一系列基因组改变引起的。Awad等人分析了来自NSCLC患者的样品以表征各种*MET*ex14改变亚型之间的潜在差异，并评估可能影响治疗效果并提示组合策略的共存改变以及免疫治疗生物标志物[7]。对60,495名NSCLC患者的肿瘤DNA进行的基于NGS的杂交捕获基因组分析显示，其中2.3%（n = 1,387）在多个功能位点亚群处有*MET*ex14改变，导致Y1003处的外显子14跳跃、缺失或突变。*MET*ex14改变的肺肿瘤显示了显著低于具有野生型*MET*ex14的肺肿瘤的突变负荷（TMB）（p < 0.001）。而且，与野生型样品相比，它们富含高（≥ 50%）PD-L1表达（48%比29%；**图1**）。PD-L1阳性在*MET*ex14改变功能位点的亚群中相对类似。没有一个病例显示TMB与PD-L1表达之间存在关联。需要额外的数据来确定这些生物标志物对免疫疗法应答的预测作用。

而且，在多个剪接功能位点之间，共改变（如*MDM2*、*CDK4*和*MET*扩增）的频率基本一致。包括*KRAS*和*EGFR*突变在内的并存驱动因素很少，分别为3.2%和0.65%。没有出现并存的*BRAF*^{V600E}突变或*ALK/ROS1/NTRK*融合。

根据对36个配对病例的分析，潜在的获得性耐药机制基本上与主要的*MET*ex14改变亚型不相关。耐药性改变包括复发性继发性*MET*突变（配对的25%）、*MET*扩增（配对的8%）以及具有*EGFR/ErbB2*激活、*KRAS*扩增和*PI3K*突变的个别病例。

基于DNA与基于RNA的测定

假设单独的基于DNA的测定可能不是检测*MET*ex14突变的最佳方法，Jurkiewicz等人检查了由NGS确定的肺腺癌的分析数据以比较基于DNA和基于RNA的测定用于检测*MET*ex14变异的性能[8]。644名患者的肿瘤由靶向MET外显子2、14、16、18和19的基于DNA的定制靶向面板进行分析。没有基于DNA的驱动突变的病例被反射到基于NGS的RNA融合面板。

在21个月的时间里，DNA分析在2.5%的患者中检测到*MET*ex14跳跃事件。然而，对驱动因子阴性病例的RNA分析确定了另外9个*MET*ex14突变，这些突变构成了总共3.9%的事件。因此，36%的*MET*ex14突变被DNA面板遗漏。仅能由RNA面板鉴定的变异倾向于存在于内含子13剪接受体位点或与剪接有关的其他位点。这些位点没有被DNA面板覆盖，而内含子14剪接供体位点被覆盖。作者指出，突变可能发生在剪接受体位点、分支位点A和多嘧啶轨道上。覆盖这些区域的定制DNA面板可以提高测试灵敏度，但需要更深的内含子覆盖度，这带来了技术挑战。

总体而言，在面板引物未同时靶向内含子13的3'剪接位点和内含子14的5'剪接位点时，基于DNA的NGS面板可能会遗漏肺腺癌中的*MET*ex14跳跃事件。在没有DNA检测到的驱动突变的情况下，对RNA融合进行反射工作流称测试可以潜在地捕获此类事件。对于未来的研究，仅由RNA测定法检测的变体的组织学、临床和分子表征值得进一步研究。

VISION试验：特泊替尼

VISION II期试验评估了在≤ 2个治疗线后，在携带*MET*ex14跳跃突变的局部晚期或转移性NSCLC患者中，每日剂量500 mg的MET TKI 特泊替尼的疗效和耐受性。基于这些结果，特泊替尼及其伴随诊断法于2020年3月在日本获得批准。在纳入试验之前，已通过液体活检或组织活检检测到*MET*改变。允许无症状的脑转移患者参加。Le等人报告了VISION试验的主要疗效、安全性和生物标志物结果[9]。

根据独立审查的ORR被定义为主要终点，其在液体活检阳性组中为48.5 %，在组织活检阳性组中为50.0%，在液体和/或组织活检阳性合并组中为46.5%（**表2**）。89%的患者出现肿瘤缩小。在合并组中，中位PFS和OS分别为8.5个月和17.1个月。全部为非靶向病灶的基线脑转移患者（n = 11）的结果与总群体中的结果相当，ORR为54.5%，中位PFS为10.9个月。

67%的患者实现了分子ctDNA应答，即*MET*ex14突变体等位基因频率降低。在这些患者中，观察到较高的

© Springer-Verlag

表2
VISION试验：根据在主要疗效群体中的独立审查的应答率和应答持续时间

	液体活检组 (n = 66)	组织活检组 (n = 60)	合并组 (n = 99)
客观应答率，% (95 % CI)	48.5 (36.0-61.1)	50.0 (36.8-63.2)	46.5 (36.4-56.8)
应答持续时间，中位数月 (95 % CI)	9.9 (7.2-不可估计)	15.7 (9.7-不可估计)	11.1 (7.2-不可估计)
疾病控制率，% (95 % CI)	65.2 (52.4-76.5)	68.3 (55.0-79.7)	65.7 (55.4-74.9)

应答率，分别有71%和88%的患者经历了放射照相术应答和疾病控制。特泊替尼具有可控的耐受性特征。外周性水肿、恶心和腹泻是最常见的AE。27.6%的患者出现与治疗相关的≥3级的AE。32.9%的患者需要减少剂量，11.2%的患者需要永久停药。

作者的结论是，对于通过液体或组织活检确定的具有*MET*ex14跳跃突变的NSCLC患者，特泊替尼是一种具有持久临床活性的有前景的靶向疗法。

来自VISION的生活质量数据

在VISION试验中，与健康有关的生活质量的调查结果在ASCO大会上另行报告[10]。使用EORTC QLQ-LC13、EORTC QLQ-C30和EQ-5D-5L问卷以及直观类比标度（VAS）对结果进行评估。在进入研究时，几乎所有患者都患有转移性疾病；他们比具有其他可针对的分子改变的患者（中位年龄，74.0岁）年长，并且其中大部分的ECOG表现状态为1。基线评分显示中度至高度功能和生活质量，以及中度肺癌症状负担。

对于QLQ-LC13症状，相对于基线的平均变化表明咳嗽得到了有意义的改善，呼吸困难和胸痛得到了数值上的改善。QLQ-C30总体健康和功能标度评分以及EQ-5D-5L VAS评分的平均变化表明，生活质量随着时间推移保持稳定。这些发现与VISION研究的疗效和安全性结果一起支持特泊替尼作为具有*MET*ex14跳跃突变的NSCLC患者的有前景的治疗选择。

沃利替尼（savolitinib）的强活性

一项中国的多中心、单组II期研究在患有不可切除或转移性的*MET*ex14跳跃阳性肺肉瘤样癌的患者（PSC；n = 25）和其他类型的NSCLC患者（n = 45）中评估了高选择性的口服MET TKI沃利替尼[11]。这些患者不适合化疗或对化疗没有应答。PSC是一种罕见的NSCLC，其临床表现尤其具有侵袭性，且预后不良，通常对化疗有耐受性。沃利替尼以按体重调整的方式提供，体重≥ 50 kg和< 50 kg的患者每日剂量分别为600 mg和400 mg。

沃利替尼显示出强大而持久的活性，在疗效可评估组中的ORR为49.2%。应答持续的中位时间为9.6个月。中位PFS为6.9个月；PSC患者的PFS比其他NSCLC类型的患者短（分别为5.5个月和9.7个月）。此外，经过先前治疗的组中的PFS（13.8个月）比初治队列（5.6个月）更长，尽管这反映了一个事实，即初治队列中近一半的患者患有PSC。中位OS为14.0个月。

25.7%的患者发生了与治疗有关的严重AE，包括肝功能障碍、药物超敏性和发热。1名患者死于肿瘤溶解综合征。14.3%的患者必需因AE而停止治疗。总体而言，沃利替尼表现出有前景的抗肿瘤活性和可接受的耐受性。

早期*MET*ex14突变肺癌的特征

*MET*ex14突变NSCLC的临床和基因组学特征已在转移条件下表征，而对这种分子亚型在早期疾病中的了解还很少。因此，Recondo等人回顾性地评估了613例I-III期NSCLC切除患者队列中*MET*ex14突变肺癌的各种特征，并将其与IV期肺癌进行了比较[12]。该组中*MET*ex14突变的发生率为2.8%；非鳞状肿瘤的频率（2.9%；**图2**）比具有鳞

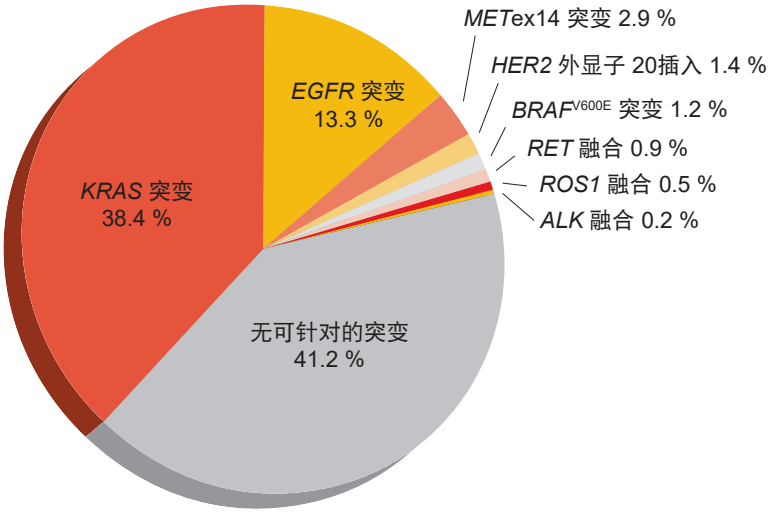


图2: I-III期非鳞状NSCLC在切除后的分子亚型的分布

© Springer-Verlag

状组织学的肿瘤（1.4%）高。

关于基因组共改变，*MET*扩增、*TP53*突变和*CDKN2A/B*丢失在NSCLC的I-III期中的发生率明显低于IV期中。*MDM2*和*CDK4/6*扩增的差异不显著，而*KRAS*突变/扩增和*EGFR*突变/扩增仅发生在IV期肿瘤中。肿瘤比例分数≥ 50%的高PD-L1表达在I期和II期中并不常见（分别为13.5%和14.3%），但在III期更为普遍（36.0%），不过这仍低于IV期PD-L1 TPS ≥ 50%的发生率（48.7%）。

就临床结果而言，分析显示，约46%的II或III期疾病患者在具有治疗意图的切除后有复发。这些组中，来自手术的中位无疾病生存期（DFS）分别仅为2.6年和2.1年。另一方面，患有I期疾病的患者的DFS为8.3年（p = 0.017）。

研究人员强调，在这一群体中探索辅助和新辅助MET靶向疗法的作用的临床试验可能是必要的。 ■

参考文献

1 Drilon A et al., Targeting MET in lung cancer: will expectations finally be MET? J Thorac Oncol 2017; 12: 15-26
2 Tong JH et al., MET amplification and exon 14 splice site mutation define unique molecular subgroups of non-small cell lung carcinoma with poor prognosis. Clin Cancer Res 2016; 22: 3048-3056
3 Wolf J et al., Capmatinib (INC280) in *METΔex14*-mutated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Efficacy data from the phase II GEOMETRY mono-1 study. J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 9004)
4 Wolf J et al., Capmatinib in patients with high-level *MET*-amplified advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): results from the phase 2 GEOMETRY mono-1 study. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9509)
5 Groen HJM et al., Capmatinib in patients with METex14-mutated or high-level MET-amplified advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): results from cohort 6 of the phase 2 GEOMETRY mono-1 study. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9520)
6 Camidge DR et al., Safety and preliminary clinical activity of the MET antibody mixture Sym015 in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with MET amplification/exon 14 deletion ($MET^{Amp/Ex14\Delta}$). J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9510)
7 Awad M et al., Characterization of 1,387 NSCLCs with *MET* exon 14 (*MET*ex14) skipping alterations (SA) and potential acquired resistance (AR) mechanisms. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9511)
8 Jurkiewicz M et al., Efficacy of DNA vs. RNA NGS based methods in MET Exon 14 skipping mutation detection. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9036)
9 Le X et al., Primary efficacy and biomarker analyses from the VISION study of tepotinib in patients with NSCLC with *MET* exon 14 skipping. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9556)
10 Paik PK et al., Tepotinib in NSCLC patients with MET exon 14 skipping: health-related quality of life. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9575)
11 Lu S et al., Phase II study of savolitinib in patients with pulmonary sarcomatoid carcinoma and other types of non-small cell lung cancer harboring MET exon 14 skipping mutations. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9519)
12 Recondo G et al., Clinical characteristics, genomic features, and recurrence risk of early-stage MET exon 14 mutant non-small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9042)

免疫检查点抑制：综合获益，但并非没有风险

CheckMate 227中的三年发现

在随机、III期CheckMate 227研究中，无论肿瘤PD-L1表达情况如何，一线纳武单抗（nivolumab）加伊匹单抗（ipilimumab）（NI）与化疗相比显著延长晚期NSCLC患者的OS[1]。在ASCO大会上，Ramalingam等人提供了试验第1部分更新的3年疗效和安全性结果[2]。第1部分由第1a部分和第1b部分组成，第1a部分比较了NI（n = 396）与化疗（n = 397）和纳武单抗单药治疗（n = 396），而第1b部分评估了NI（n = 187）与化疗（n = 186）和纳武单抗加化疗（n = 177）。第1a部分的患者显示PD-L1表达≥ 1%，而第1b部分的患者的PD-L1检测为阴性（< 1%）。

在三年时，不管PD-L1表达如何，与化疗相比，一线NI持续提供长期益处。在第1a部分中，该组合和化疗的3年OS率分别为33%和22%（HR，0.79）。对于第1b部分，这分别为34%和15%（HR，0.64）。超过三分之一的应答者在三年后仍有NI应答（对于≥ 1%和< 1%的PD-L1表达者分别为38%和34%），而化疗组的相应比率在5%以下。而且，该组合显示出独立于PD-L1表达的优于纳武单抗单药治疗和纳武单抗加化疗的持久优势。

探索性里程碑分析评估了六个月时的应答对长期OS的影响。这显示，在PD-L1≥ 1%的患者中，采用NI在六个月时达到完全或部分应答的患者中，有70%在三年时仍存活；在化疗组，这仅为39%。对于PD-L1 <1%的组，观察到了相似的结果（82%与25%）。至少36.3个月的延长的安全性随访未发现任何新的关于该组合的信号。影响皮肤、胃肠道、内分泌系统和其他区域的NI治疗相关的选择性AE随着时间减少。作者得出结论，对于晚期NSCLC患者，NI是一种不用化疗的新型一线治疗选择。2020年5月，该方案已在美国获得此适应症的批准，而欧洲的申

© Springer-Verlag

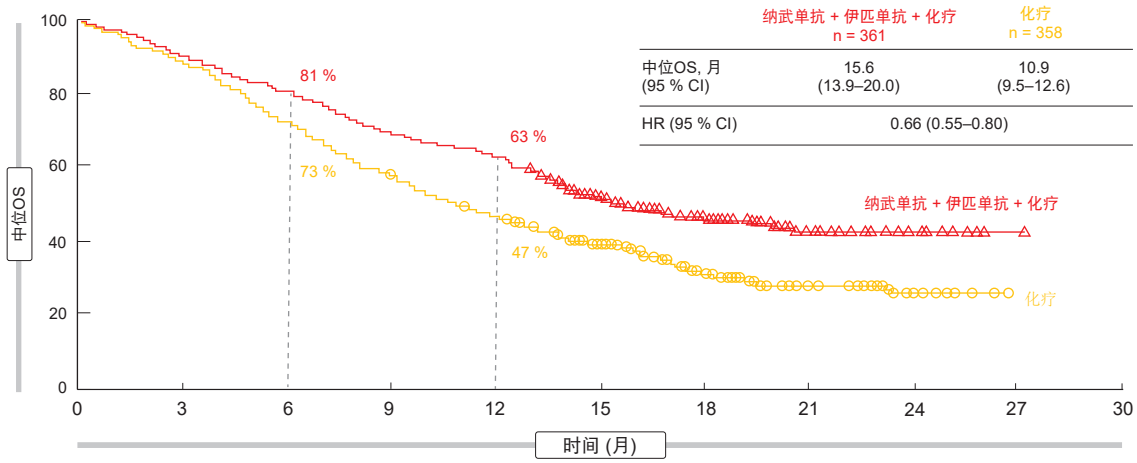


图1: CheckMate 9LA：纳武单抗加伊匹单抗和化疗与化疗相比具有持续的总体生存优势

请在四个月前被撤回。

两个周期的化疗加检查点阻断：CheckMate 9LA

III期、随机CheckMate 9LA试验是基于以下假设进行的，即在一线NI中增加有限的化疗疗程可能会提供快速的疾病控制，同时有助于在CheckMate 227中用NI观察到的持久OS益处。在719例IV期或复发性NSCLC患者中，有361例接受了NI以及两个周期的化疗。在对照组（n = 358）中，施用了四个周期的化疗，随后对非鳞状肿瘤患者给予可选的培美曲塞（pemetrexed）维持剂量。OS被定义为主要终点。

经过至少8.1个月的随访，CheckMate 9LA在预先计划的中期OS分析时达到了其主要终点，与仅化疗相比，基于免疫疗法的治疗方案在统计学上具有显著的优势（14.1个月与10.7个月；HR，0.69；p = 0.0006）[3]。OS的优势随着时间的推移而增加；根据随访12.7个月后获得的最新结果，中位OS为15.6个月与10.9个月（HR，0.66；**图1**）。不管组织学（鳞状或非鳞状）和PD-L1表达（< 1%、≥ 1%、1-49%、≥ 50%）如何，基于免疫疗法的患者均可获得更好的生存率。在12个月时，PFS率分别为33%和18%（HR，0.68），并且49%和24%的患者对治疗有应答。

该组合没有引起任何新的AE；与治疗有关的所有级别的AE主要包括恶心、贫血、乏力和腹泻。免疫相关的AE大多为1级和2级。总体而言，CheckMate 9LA研究表明，对于晚期NSCLC患者，应将NI加有限的化疗疗程视为新的一线治疗选择。实际上，美国食品和药物管理局已于2020年5月批准。

度伐鲁单抗（Durvalumab）/替西木单抗（tremelimumab）±化疗

另一项在IV期NSCLC中评估双重检查点抑制和化疗组合的一线方法的试验是国际性、随机II期CCTG BR.34研究[4]。根据组织学，将患者分配为度伐鲁单抗加替西木单抗并随后进行度伐鲁单抗维持治疗（n = 150），或者采用相同的方案加铂双药化疗并随后单独用度伐鲁单抗或用度伐鲁单抗联合培美曲塞进行治疗（n = 151）。尽管增加化疗并不能延长OS（HR，0.88），但与单纯免疫疗法相比，组合策略在PFS（7.7与3.2个月；HR，0.67；p = 0.0035）和ORR（p = 0.033）方面带来了显著益处。

对于血液肿瘤突变负荷（bTMB）< 20个突变/Mb的患者，增加化疗的效果似乎更大；但是，相互作用测试是阴性的。据研究者称，这一发现值得在随机研究中进一步评估。无论治疗类型如何，bTMB ≥ 20 mut/Mb的患者的OS和PFS均比bTMB < 20 mut/Mb的患者长，这提示了预后（而非预测）效果。PD-L1水平与增加化疗的益处差异无关。尽管两组之间免疫相关AE的发生率相似，但在实验组中更多的患者经历了严重的AE。该试验的生活质量、血浆基因组学和成本的分析正在进行中。

KEYNOTE-189的最终分析

在一项随机、双盲、III期KEYNOTE-189试验中，对于未经治疗的转移性非鳞状NSCLC患者，无论PD-L1表达如何，派姆单抗（pembrolizumab）加铂化疗首先显示出显著优于安慰剂加化疗的OS和PFS[5，6]。在ASCO 2020上，Rodriguez-Abreu等人提供了从随机分组到数据截止的中位时间31.0个月后，KEYNOTE-189的方案规定的最终分析[7]。

通过长期随访，相较于单独化疗，派姆单抗加培美曲塞/铂持续改善疗效结果。实验组的中位OS大约是对照组的两倍长（22.0与10.6个月；

© Springer-Verlag

HR，0.56）。PFS（9.0与4.9个月；HR，0.49）和PFS2，即下一线治疗后的PFS也是如此（17.0与9.0个月；HR；0.50）。客观应答率为48.3%与19.9%。PD-L1表达不影响任何这些结果。在完成35个周期的派姆单抗的实验组患者（n = 56）中，ORR高达85.7%；其中包括四个完全应答者。在此队列中尚未达到中位OS。

作者得出结论，派姆单抗加培美曲塞/铂是针对新诊断的转移性非鳞状NSCLC患者的标准护理疗法。

表
与单独阿特朱单抗相比，一线tiragolumab加阿特朱单抗的ORR和PFS结果

	Tiragolumab + 阿特朱单抗	安慰剂 + 阿特朱单抗
总体应答率 (%)		
ITT 群体	37	21
PD-L1 TPS ≥ 50 %	66	24
PD-L1 TPS 1-49 %	16	18
无进展生存期（月）		
ITT 群体	5.55	3.88
PD-L1 TPS ≥ 50 %	未达到	4.11
PD-L1 TPS 1-49 %	4.04	3.58

抗TIGIT抗体tiragolumab

共抑制受体TIGIT在多种免疫细胞上表达，并通过与肿瘤和抗原呈递细胞上的配体结合而抑制T细胞和NK细胞[8-10]。据推测，防止这种结合反应的抗TIGIT抗体可能恢复抗肿瘤应答并补充抗PD-(L)1抗体的活性。确实，抗TIGIT单克隆抗体Tiragolumab在I期GO30103试验（NCT02794571）中显示出与阿特朱单抗（atezolizumab）组合的活性。根据这些观察结果，随机、双盲、II期CITYSCAPE研究评估了tiragolumab加阿特朱单抗（n = 67）与安慰剂加阿特朱单抗（n = 68）在表达PD-L1的IV期NSCLC患者的一线治疗中的比较[11]。

ORR和PFS被定义为共同主要终点。在中位随访10.9个月后，与安慰剂加阿特朱单抗相比，tiragolumab加阿特朱单抗在ITT群体中引起了ORR（37%与21%）和PFS（5.55个月与3.88个月；HR，0.58）的临床有意义的改善。值得注意的是，在PD-L1肿瘤比例评分（TPS）≥ 50%的患者中观察到ORR和PFS益处，但在TPS 1-49%的患者中没有观察到（**表**）。应答持续时间和OS尚未完成。

Tiragolumab加阿特朱单抗的耐受性良好，安全性特征与比较方案相似。尽管免疫介导的毒性在实验组中更频繁地发生，但这些AE主要为1级或2级，并且是可控制的。一项正在进行中的III期研究SKYSCRAPER-01旨在确认tiragolumab加阿特朱单抗在未经治疗的表达PD-L1（TPS ≥50%）的NSCLC患者中是否有观察到的活性和安全性。

肺炎是未充分报道的AE

尽管免疫疗法在晚期NSCLC患者的治疗中日益重要，但潜在的威胁生命的AE，例如检查点抑制剂性肺炎（CIP），也需要应对，并且可能需要更多的考虑。Spieler等人假设，在接受纳武单抗单药疗法的晚期NSCLC患者中，CIP可能未被充分报道，并且放射组学特征可识别出临床上错误分类的CIP[12]。在机构审查委员会批准的数据库中，在159名接受纳武单抗治疗的NSCLC患者中有9名（5%）被诊断出患有不同级别的CIP。研究者从同一群体中随机选择了另外40名没有诊断出CIP的患者。在所有49例病例中，对最后一次免疫疗法前的CT成像研究中未受累的肺进行了分割、描绘并分析了与CIP相关的放射组学特征。包含放射组学的逻辑回归模型为每名患者分配了CIP概率评分。

六个放射组学特征值显示与CIP相关。基于放射组学的概率模型向40名无CIP临床诊断的患者中的7名（17.5%）分配了概率> 50%的CIP。图表回顾显示，这7名患者中有6名表现出高度提示CIP的症状或放射影像学特征。因此，CIP的发病率似乎未得到充分报道，而放射组学特征可以帮助识别临床上错误分类的病例。未来的研究方

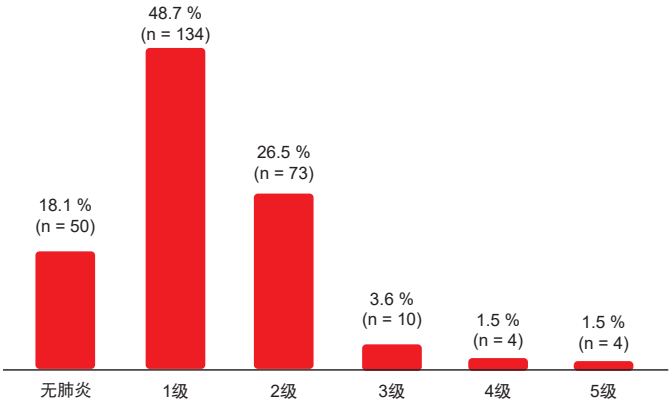


图2: 经放化疗和度伐鲁单抗巩固治疗的III期NSCLC患者中肺炎的发病率和严重程度

© Springer-Verlag

向包括将研究范围扩大整个数据库，将放射组学特征与血液生物标志物相关联，以及纳入肿瘤负荷和放疗作为分析中的附加协变量。

肺炎后的度伐鲁单抗再激发

Saito等人研究了在现实条件下，在度伐鲁单抗获得批准后，接受放化疗的局部晚期NSCLC患者中肺炎/放射性肺炎的发生时间、临床病程、严重程度、管理和临床结果[13]。这项回顾性研究在日本的17个中心进行，涉及在2018年5月至2019年5月之间开始同步放化疗的连续患者。分析群体由275人组成。在74.2%的病例中进行度伐鲁单抗巩固。

超过80%的患者患上肺炎，主要是1级（48.7%）和2级（26.5%）的，不过1.5%的肺炎是致命的（**图2**）。33%的患者经历过任何症状的肺炎（≥2级）；在此，肺容积接受剂量≥20 Gy（V20）被确定为独立危险因素。6%的患者发生≥3级肺炎。有十三例患者（5%）在肺炎后需要家庭氧疗。肺炎的中位发病时间是放化疗开始后14周，以及度伐鲁单抗治疗开始后约4至7周。

在度伐鲁单抗巩固期间患上肺炎的患者中，给予类固醇治疗的比例为25%。在该组中，41%的患者进行了度伐鲁单抗再激发，大多数患者未出现肺炎复发。半数复发者不需要中断治疗，也无致命的复发或慢性呼吸衰竭。作者提出，经过慎重考虑，度伐鲁单抗再激发可能是皮质类固醇治疗肺炎后的一种选择。 ■

参考文献

1 Hellmann MD et al., Nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2019; 381: 2020-2031
2 Ramalingam SS et al., Nivolumab + ipilimumab versus platinum-doublet chemotherapy as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer: Three-year update from CheckMate 227 Part 1. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9500)
3 Reck M et al., Nivolumab + ipilimumab + 2 cycles of platinum-doublet chemotherapy vs. 4 cycles chemo as first-line treatment for stage IV/recurrent non-small cell lung cancer (NSCLC): CheckMate 9LA. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9501)
4 Leighl NB et al., CCTG BR.34: A randomized trial of durvalumab and tremelimumab +/- platinum-based chemotherapy in patients with metastatic (stage IV) squamous or nonsquamous non-small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9502)
5 Gandhi L et al., Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2018; 378(22): 2078-2092
6 Gadgeel S et al., Updated analysis from KEYNOTE-189: Pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum for previously untreated metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2020; 38(14): 1505-1517
7 Rodriguez-Abreu D et al., Protocol-specified final analysis of KEYNOTE-189: pemetrexed-platinum chemotherapy with or without pembrolizumab in patients with previously untreated metastatic nonsquamous NSCLC. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9582)
8 Manieri NA et al., TIGIT: A key inhibitor of the cancer immunity cycle. Trends Immunol 2017; 38(1): 20-28
9 Rotte A et al., Mechanistic overview of immune checkpoints to support the rational design of their combinations in cancer immunotherapy. Ann Oncol 2018; 29(1): 71-83
10 Yu X et al., The surface protein TIGIT suppresses T cell activation by promoting the generation of mature immunoregulatory dendritic cells. Nat Immunol 2009; 10: 48-57
11 Rodriguez-Abreu D et al., CITYSCAPE: Primary analysis of a randomized, double-blind, phase II study of the anti-TIGIT antibody tiragolumab plus atezolizumab versus placebo plus atezo as first-line treatment in patients with PD-L1-selected NSCLC. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9503)
12 Spieler B et al., Is checkpoint inhibitor pneumonitis underreported in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) on PD-1 inhibitor monotherapy? J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9579)
13 Saito G et al., Real-world survey of pneumonitis/radiation pneumonitis among locally advanced NSCLC with chemoradiotherapy after the approval of durvalumab: A multicenter retrospective cohort study (HOPE-005/CRIMSON). J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9039)

*EGFR*突变疾病：外显子20插入阳性肺癌的早期组合和新方法

寡转移条件下的先期辐射加TKI

寡转移性疾病通常由一至五个转移病灶定义。由于进展最经常发生在原发病部位，因此推测积极的局部治疗可能会阻止进一步的传播。基于这一理论，在中国进行的开放标签、随机、III期SINDAS试验探索了体部立体定向放疗（SBRT）和EGFR TKI疗法在寡转移、*EGFR*突变的NSCLC患者中的并行使用[1]。患者在任何一个器官的转移病灶不超过两个，总共最多五个转移病灶。在实验组（n = 68）中，SBRT以25至40 Gy的剂量分5部分施用，而对照组（n = 65）的患者仅接受TKI治疗（即，吉非替尼（gefitinib）、厄洛替尼（erlotinib）、埃克替尼（icotinib））。

PFS被定义为主要终点。在此，联合治疗方案的益处显著，使进展或死亡风险降低38%（HR，0.618；p < 0.001；**图1**）。此外，增加放疗显著延长了OS（HR，0.682；p < 0.001）。同时，在治疗组之间，包括皮疹、严重肝损

© Springer-Verlag

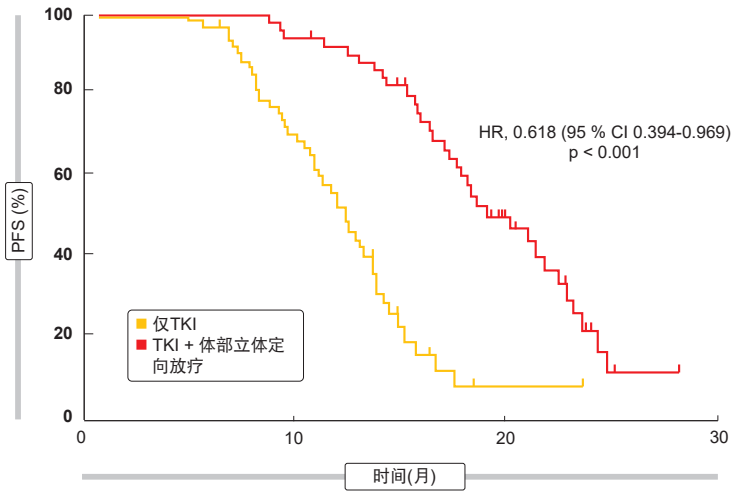


图1: 放疗加EGFR TKI治疗与仅TKI治疗在寡转移、*EGFR*突变肺癌中的无进展生存率

伤、肺炎、食管炎和病理性肋骨骨折在内的3级AE的发病率无显著差异。总体而言，这些发现证实了先前的假设，即巩固性SBRT对于有限转移性NSCLC有益。作者得出结论，积极的先期局部疗法应该在大型的III期试验中进一步研究才能作为这种临床场景下的一项标准选择。

一线双重TKI治疗：奥希替尼（osimertinib）加吉非替尼

众所周知，第一代EGFR TKI吉非替尼和第三代EGFR TKI奥希替尼产生不同的主要第二位点*EGFR*耐药性突变（即，分别对应吉非替尼和奥希替尼的T790M和C797S）。每种药物对另一种药物观察到的主要耐药机制保持活性。基于通过组合策略可能延长治疗应答的假设，目前，一项I/II期研究正在评估吉非替尼加奥希替尼的一线治疗方案，用于*EGFR*突变（即，*EGFR* L858R突变或外显子19缺失）的IV期NSCLC患者。

在ASCO大会上提供的分析中包括27名患者[2]。其中大多数为白种人（占81%），超过半数从未吸烟。允许有经治疗的或无症状的未治疗CNS疾病；分别有33%和26%的患者具有经治疗的和未治疗的脑损伤，且在41%的患者中无CNS转移。主要终点包括最大耐受剂量和治疗可行性，这被定义为接受至少六个28天周期的组合疗法。在剂量递增阶段，每天250 mg吉非替尼和80 mg奥希替尼没有出现剂量限制毒性，并且AE与EGFR TKI治疗的已知毒性特征一致。皮疹（96%）、腹泻（85%）和皮肤干燥（70%）是最常见的事件。患者没有患上肺炎。

在剂量扩大阶段，接受至少六个周期的患者中有81.5%达到了可行性终点。客观应答和疾病控制分别为88.9%和100%。中位PFS为22.5个月，但这些数据和OS数据仍不成熟。此外，该组合诱导了突变*EGFR*等位基因的快速和近乎通用的血浆清除，88%的患者在两周时表现出无法检测到的突变状态。就获得性耐药而言，疾病进展的下一代测序显示，在7名患者中未发现已知的致病性*EGFR*第二位点突变。而且，没有患者经历组织学转化。

研究者在其总结中指出，观察到的ORR为88.9%，与一线使用奥希替尼所获得的应答率相当。对PFS和OS的进一步分析将有助于理解一线双重EGFR TKI疗法的临床应用。

Mobocertinib对于伴有*EGFR*外显子20插入的NSCLC

在激活性*EGFR*突变中，外显子20插入标志着一种难以治疗且预后不良的NSCLC。这些肿瘤通常对EGFR TKI治疗不敏感，并且在铂化疗进展后，治疗选择受到限制。

新型EGFR TKI mobocertinib（TAK-788）目前正在开发中，用于伴有外显子20插入的肺癌，并且已经获得美国食品和药物管理局的突破性疗法认定，用于治疗在铂化疗之时或之后疾病进展的携带*EGFR*外显子20插入的转移性NSCLC患者。

在没有头对头证据的情况下，Horn等人间接比较了单组I/II期研究中获得的mobocertinib的临床试验数

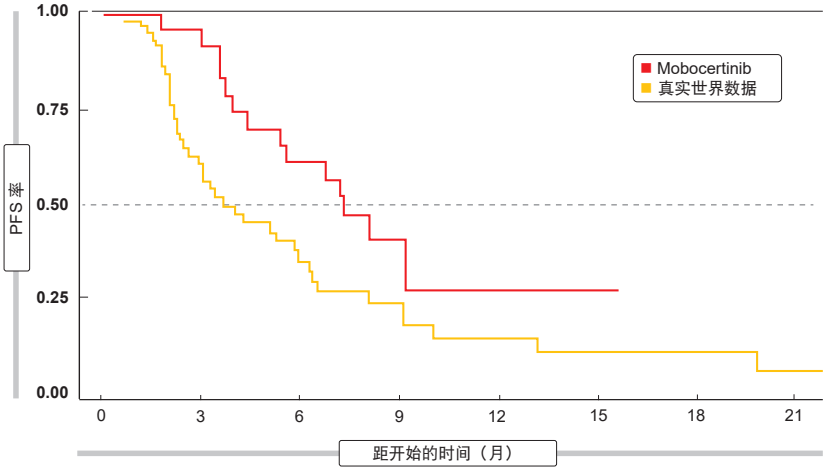


图2: 与携带*EGFR*外显子20插入的NSCLC患者的真实世界发现相比，mobocertinib的无进展生存率的改善

© Springer-Verlag

据与真实世界的结果[3]。从美国Flatiron Health HER衍生的去识别数据库中获得该真实世界数据，以便了解具有外显子20插入的患者的自然病史和治疗方式。在正在进行的I/II期试验中，mobocertinib的口服剂量为每日160 mg。分析中总共纳入了99名带有*EGFR*外显子20插入的局部晚期或转移性NSCLC患者（mobocertinib和真实世界患者分别为n = 28和n = 71）；报告了二线条件的数据。真实世界群体中的治疗包括化疗、免疫治疗、EGFR TKI治疗及其组合；此外，还使用了化疗和/或EGFR TKI与单克隆抗体的组合。免疫治疗最普遍，为29.6%，其次是EGFR TKI治疗（25.4%）和多西他赛（10.0%）。

即使与基线倾向匹配，mobocertinib的表现也优于比较方案。mobocertinib组中患者的ORR（43%与14%；p = 0.003）和PFS（7.3个月与3.7个月；p = 0.0235；图2）更优。目前正在招募一项比较一线mobocertinib与铂化疗用于带有EGFR外显子20插入的NSCLC患者的试验（NCT04129502）。

波齐替尼（Poziotinib）：ZENITH20研究的队列1

同样，口服的不可逆EGFR TKI波齐替尼已开发用于靶向*EGFR*和*HER2*外显子20插入。在ASCO大会上，Le等人提出了多中心II期ZENITH20试验的队列1的结果，该试验在共七个队列中对波齐替尼进行了评估，这些队列包括经先前治疗的和初治的NSCLC患者[4]。如果病灶稳定，则允许存在脑转移。

队列1包含88名带有*EGFR*外显子20插入的可评估患者，这些患者在预治疗后接受波齐替尼。在该组中，TKI的ORR为19.3%，DCR为80.7%。应答时间为7.4个月。根据先前疗法的应答评估显示，≥3线治疗后，患者获得的ORR（22.2%）略优于一线（18.9%）或两线（16.7%）。研究者的结论是，先前的多线治疗未损害应答。*EGFR*插入的位置对治疗效果有一定影响：外显子20近环插入是最常见的改变（> 50%），并且这些患者从波齐替尼中获益最多。

84%的可评估患者发生肿瘤缩小。保持无进展的中位时间为4.1个月。12名患者在基线时有稳定的CNS疾病。其中，83%的患者在治疗期间没有经历进展，并且仅3%的无基线脑损伤的患者出现新的CNS转移。常见的3级治疗相关AE事件包括腹泻（25%）、皮疹（28%）、口腔炎（9%）和甲沟炎（6%）。

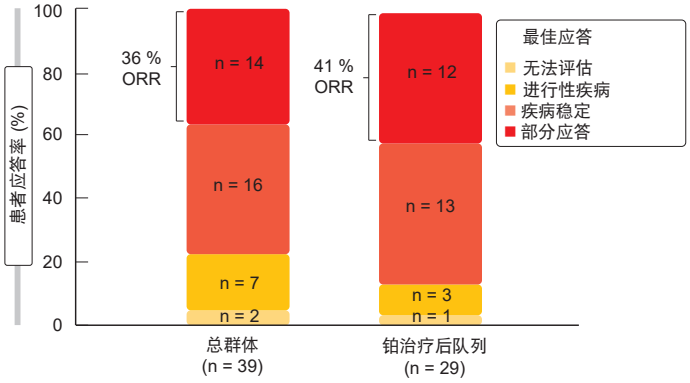


图3: CHRYSALIS试验：埃万妥单抗在总群体和铂治疗后队列中获得的应答

EGFR-MET-双特异性抗体埃万妥单抗（amivantamab）

在*EGFR*突变NSCLC中广泛应用的一种新的治疗方法是EGFR-MET双特异性抗体埃万妥单抗，其同时靶向激活性和抗性*EGFR*突变和*MET*突变/扩增。该药物通过与这些受体的胞外域结合来抑制异常的EGFR和MET信号传导，而不是通过靶向激酶活性位点。

在正在进行的I期CHRYSALIS试验中，正在对患有转移性或不可切除的NSCLC并带有激活*EGFR*或*MET*突变或扩增的患者进行埃万妥单抗研究。Park等人报道了具有*EGFR*外显子20插入的患者的初步结果，这些患者静脉内接受推荐的II期剂量1,050 mg（体重≥80 kg的患者为1,400 mg），第一个周期每周一次，之后每两周一次[5]。安全性和应答可评估的群体分别有50名和39名患者。在应答可评估组中，29名（74%）在纳入研究前已在转移性条件下接受过铂化疗的治疗，6名为初治，并且4名接受了其他治疗，包括EGFR TKI和/或VEGF抑制。

在初治和铂治疗后的患者中均观察到应答。在全组和铂治疗后队列中，ORR分别为36%和41%（**图3**）。在总群体中，67%的患者获得了临床益处；对于铂治疗后组，这一比例为72%。在识别的所有13种不同的*EGFR*外显子20插入改变中均观察到治疗活性。应答是持久的，所有可评估患者的中位持续时间为10个月，铂治疗后组为7个月。中位PFS分别为8.3和8.6个月。

埃万妥单抗已被证明具有可控的安全性特征，皮疹、输注相关反应和甲沟炎是最常见的全等级事件。毒性主要为1级和2级。由于AE引起的剂量减少和中断很少见，分别为10%和6%。基于这些数据，埃万妥单抗已获得FDA突破性疗法认定，用于治疗在铂化疗之时或之后疾病进展的携带*EGFR*外显子20插入突变的NSCLC患者。

大剂量奥希替尼作为另一种选择

第三代EGFR TKI如奥希替尼在*EGFR*外

© Springer-Verlag

显子20插入的NSCLC中的活性尚不清楚。临床前研究表明，这些药物的有利治疗窗口可允许在临床可达到的剂量下有抑制作用[6]。因此，单组II期EA5162试验在17名携带*EGFR*外显子20插入的晚期NSCLC患者中评估了奥希替尼160 mg，这些患者已经接受了至少一个先前的治疗线[7]。值得注意的是，该试验使用的剂量是批准的奥希替尼剂量的两倍。

每天160 mg的奥希替尼在带有外显子20插入突变的NSCLC中表现出临床活性，确认的ORR为24%。82%的患者实现了疾病控制。尚未达到中位应答持续时间，中位PFS为9.6个月。AE与以前的报告一致。腹泻、疲劳、血细胞减少和厌食症是最常见的毒性，≥3级事件的发生率较低。皮肤毒性仅限于1级AE。一名患者经历了4级呼吸衰竭，另一名患者由于3级贫血而终止了研究治疗。计划对带有*EGFR*外显子20插入的患者进行奥希替尼的进一步研究。 ■

参考文献

1 Wang XS et al., First-line tyrosine kinase inhibitor with or without aggressive upfront local radiation therapy in patients with EGFRm oligometastatic non-small-cell lung cancer: interim results of a randomized phase III, open-label clinical trial (SINDAS). J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9508)

2 Rotow JK et al., Concurrent osimertinib plus gefitinib for first-line treatment of EGFR-mutated non-small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9507)

3 Horn L et al., Indirect comparison of mobocertinib (TAK-788) vs real-world data outcomes in refractory NSCLC with *EGFR* exon 20 insertions. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9580)

4 Le X et al., Poziotinib shows activity and durability of responses in subgroups of previously treated EGFR exon 20 NSCLC patients. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9514)

5 Park K et al., Amivantamab (JNJ-61186372), an anti-EGFR-MET bispecific antibody, in patients with EGFR exon 20 insertion (Exon20ins)-mutated non-small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9512)

6 Hirano T et al., In vitro modeling to determine mutation specificity of EGFR tyrosine kinase inhibitors against clinically relevant EGFR mutants in non-small-cell lung cancer. Oncotarget 2015; 6(36): 38789-803

7 Piotrowska Z et al., ECOG-ACRIN EA5162: A phase II study of high-dose osimertinib in NSCLC with EGFR exon 20 insertions. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9513)

（新）辅助策略改善早期条件下的结果

约30%的NSCLC患者在诊断时表现出可切除的疾病[1-3]。手术是早期NSCLC的主要治疗方法。切除后，对于II/IIIA期肺癌患者和IB期疾病的选定患者，会建议采用基于顺铂的辅助化疗[4]。然而，手术和辅助化疗后疾病复发率或死亡率仍然很高，从IB期的45%至III期的76% [5]。显然，对改善临床结果的有效新疗法的需求尚未得到满足。

ADAURA：奥希替尼的辅助使用

第三代EGFR TKI奥希替尼已被确立为*EGFR*突变晚期NSCLC患者的一线和二线标准治疗方案。基于观察到该药物的疗效和安全性特征提示在早期疾病中具有活性[6]，通过双盲、随机、III期ADAURA试验在已经历完全切除的*EGFR*突变（即，外显子19缺失或L858R突变）的非鳞状肺癌患者中，对每日80 mg奥希替尼（n = 339）与安慰剂（n = 343）进行了比较。组织学显示切缘阴性，包括脑部CT或MRI扫描在内的成像均未发现疾病。允许在随机分组前给予术后标准辅助化疗，但不允许放疗。在无辅助化疗或有辅助化疗的情况下，手术与随机分组之间的最大间隔分别为10或26周。计划的治疗时间为三年。两组分别有大约三分之一的患者属于IB、II和IIIA期，并且55%的患者接受了辅助化疗。II/IIIA期患者的无病生存被定义为主要终点。

根据独立数据监测委员会的建议，由于奥希替尼治疗的压倒性优势，该研究提前两年揭盲。在ASCO大会上，Herbst等人报告了ADAURA试验的计划外中期分析[7]。在揭盲时，该研究已完成登记，并且所有患者均已随访至少一年。

风险大幅降低

对于主要终点，奥希替尼治疗可导致II/

© Springer-Verlag

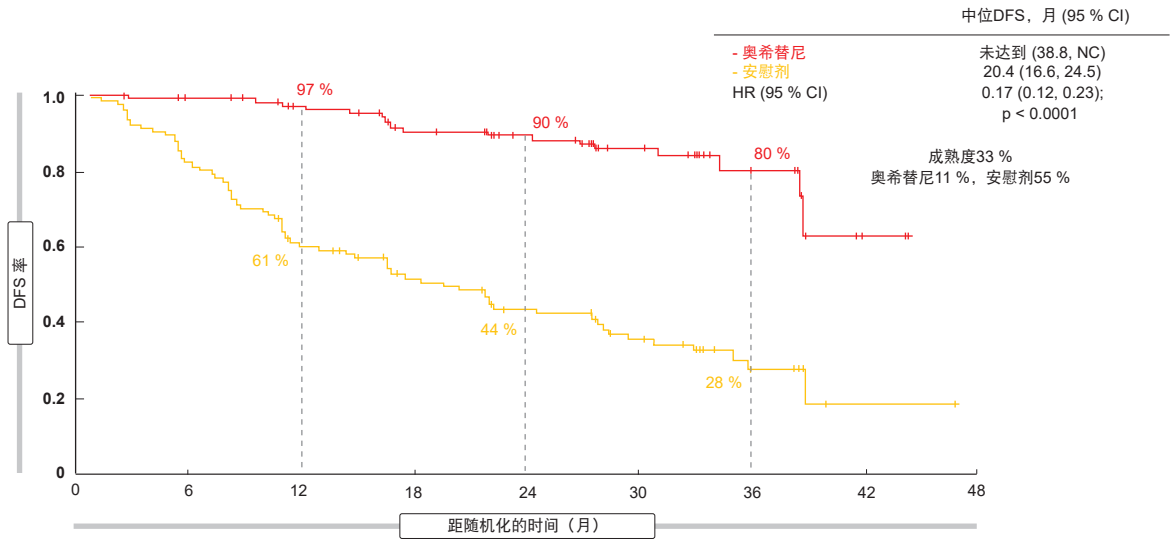


图1: ADAURA研究的主要终点：II/IIIA期疾病患者的无病生存率

IIIA期疾病患者的疾病复发或死亡风险降低83%。中位DFS在实验组中尚未达到，在对照组中为20.4个月（HR，0.17；p < 0.0001；**图1**）。还达到了DFS在总体群体中的关键次要终点。即使增加IB期疾病的低风险患者，风险降低仍达到79%（未达到与28.1个月；HR，0.21；p < 0.0001）。在两年时，DFS率分别为89%和53%。

所有预先指定的亚组均受益于奥希替尼治疗；值得注意的是，无论患者是否曾接受过先前的辅助化疗，DFS均得到改善。根据疾病分期进行的分析显示，在奥希替尼组中，两年DFS率在IB期（87%）、II期（91%）和IIIA期（88%）中保持较高，而在安慰剂组中，两年DFS率随期数增加而迅速下降。因此，风险比表明，II期（0.17）和IIIA期（0.12）的风险降低最大。OS的结果还不完善，但中期分析已经提示60%的获益（HR，0.40）。辅助奥希替尼的安全性特征符合已建立的安全性。腹泻是在46%的患者中出现的最常见AE，其次是甲沟炎（25%）和皮肤干燥（23%）。AE通常较轻。在10名接受奥希替尼治疗的患者中报告了1/2级间质性肺疾病（3%），并且分别有22名（7%）和4名（1%）患者出现QTc延长。

作者在其总结中指出，辅助奥希替尼是全球性试验中的首个靶向药物，在IB/II/IIIA期、*EGFR*突变的NSCLC患者中，DFS显示出统计学显著且有临床意义的改善。因此，奥希替尼代表了一种完全切除肿瘤后的高效、可改变实践的治疗方法。

CTONG1104：吉非替尼与化疗的OS

随机III期CTONG 1104试验已证实，在*EGFR*突变、完全切除的II/IIIA期NSCLC中，与包括长春瑞滨加顺铂的标准双药化疗相比，每天250 mg的第一代EGFR TKI吉非替尼辅助治疗具有明显的DFS益处[8]。Wu等人在ASCO大会上提出了在中位随访80.0个月后的最终OS结果[9]。意向性治疗（ITT）群体在每个治疗组中包括111名患者，而按方案（PP）群体在吉非替尼组和化疗组分别包括106名和87名患者。

根据分析，在两个群体中，吉非替尼与化疗相比提高了生存益处，中位OS分别为75.5和62.8个月，尽管这一差异并不显著（HR，0.92）。在ITT组中，五年OS率为53.2%和51.2%，PP群体的结果类似。作者指出，与历史数据相比，吉非替尼组的OS结果是在完全切除的IIB/IIIA NSCLC中观察到的最佳值之一[10]。DFS的最新研究结果显示，吉非替尼有显著益处（30.8个月与19.8个月），ITT和PP群体中的复发和死亡风险分别降低44%和49%（分别为p = 0.001和< 0.001）。然而，这种优势并没有转化为显著的OS差异。

根据事后分析，吉非替尼组中接受后续TKI治疗的患者与两组中接受其他后续治疗或没有后续治疗的患者相比，实现了最长的OS（p < 0.001）。在接受吉非替尼然后接受奥希替尼治疗的个体中，应答率最高，为55.6%。此外，接受吉非替尼治疗至少18个月的患者的OS明显优于治疗持续时间<18个月的患者（HR，0.38；p <0.001；**图2**）。作者得出结论，对于完全切除的、*EGFR*突变的II/IIIA期NSCLC患者，应将辅助EGFR TKI治疗视为改善DFS并获得可能延长的OS的最佳方式。

放化疗前的阿特朱单抗

早期NSCLC的新辅助PD-1/PD-L1阻断已被证明是可行的，并且与高病理学应答率相关[11-14]。因此，单组的II期AFT-16试验探讨了在无法切除的IIIA/B期NSCLC患者中，在根治性放化疗

© Springer-Verlag

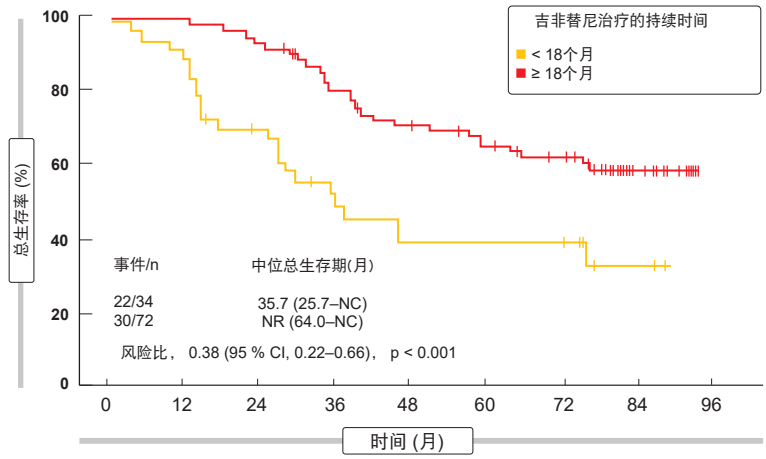


图2: CTONG1104试验中与辅助吉非替尼治疗时间有关的总生存率

（CRT）之前使用新辅助阿特朱单抗的风险和益处[15]。分析中包括62人。他们在CRT前接受了共四个周期的每三周1200 mg阿特朱单抗的治疗。CRT后，施用辅助阿特朱单抗完成一年的治疗。

构成主要终点的12周疾病控制率为77.4%。49名患者的基线PD-L1表达状态可用。在PD-L1表达< 1%和≥ 1%的组中，疾病控制率分别为82.4%和90.9%。CRT前后的阿特朱单抗都良好耐受，AE主要报道为1级事件。特别感兴趣的AE包括出现在共10名患者中的甲亢、甲状腺功能减退症、皮疹、过敏反应、结肠炎和格林巴利综合征。如作者所述，有必要在无法切除的III期NSCLC的条件下进一步研究诱导免疫检查点抑制剂疗法。

SABR联合阿特朱单抗

立体定向消融放疗（SABR）用于无法手术的早期NSCLC，但局部和远距离失败仍然是问题[16]。数据表明放疗与免疫检查点抑制之间有协同作用，提示给予检查点阻断的新辅助疗法可能优于仅给予辅助疗法[17，18]。基于这些观察结果，Kelly等人进行了一项I期研究，以评估在高风险、早期NSCLC中新辅助、同步和辅助的阿特朱单抗联合SABR的安全性和最大耐受剂量[19]。患者患有无法手术的NSCLC（T1-3 N0 M0）且至少有一项预示高复发风险的特征，如某些肿瘤直径或组织学分化不良，他们在三个剂量水平下接受了六个周期的阿特朱单抗治疗，在第3周期中以每份10 Gy至12.5 Gy的剂量并行地递送了5份SABR。20名患者中有15名完成了全部6个周期。

阿特朱单抗1200 mg/kg被确定为推荐的II期剂量。在最初两个周期的阿特朱单抗后的重新分期已显示出抗肿瘤活性的迹象，未经证实的部分缓解率为22%。在20名患者的总队列中，中位PFS为25.5个月。在PD-L1阳性肿瘤患者中，PFS几乎是PD-L1阴性组的两倍（分别为30.0个月和16.3个月）。总体而言，在SABR之前、期间和之后施用阿特朱单抗被证明是可行的，且耐受性良好。与治疗相关的AE，如血细胞减少、疲劳、皮疹和腹泻，主要限于1级和2级事件。两例肺炎分别为1级和2级。更多的血液和组织生物标志物分析正在进行中，因为炎性肿瘤微环境可能与应答有关。此外，目前正在随机III期SWOG/NRG S1914试验中测试阿特朱单抗和SABR的组合。

围手术期的度伐鲁单抗

通过多中心、单组、II期SAKK 16/14试验研究了手术前的新辅助化疗，采用三个周期的顺铂和多西他赛，然后是两个周期的每两周750 mg /m²的度伐鲁单抗[20]。手术后，度伐鲁单抗治疗持续了一年。该研究包括67名可切除的IIIA期NSCLC（T1-3 N2 M0）患者。12个月无事件生存率（EFS）被定义为主要终点。

58名患者完成了新辅助免疫治疗，并且55名接受了手术。在91%的病例中，实现了R0切除。患者的病理完全应答率为18.2%，并且在67.3%的患者获得了淋巴结降期（**表**）。此外，分析还显示出较高的主要病理应答率。12个月的EFS为73.3%，分析时尚未达到中位EFS。同样，尚未达到中位OS。术后30天死亡率为1.8%。

作者认为，向标准护理顺铂/多西他赛增加围手术期度伐鲁单抗是安全的，并导致令人鼓舞的1年EFS率，这超过了单独化疗的历史数据。除了标准的新辅助化疗外的围手术期PD-L1抑制是SAKK 16/18研究的主要方向，该研究将评估新辅助免疫调节放疗的益处。

诱导化疗加放疗或贝伐珠单抗（bevacizumab）

随机II期PIT-1研究在88名IIIA期（N2）非鳞状NSCLC患者中评估了含铂双药化疗加并行胸部放疗（TRT）或贝伐珠单抗并随后手术的疗效[21]。在TRT和贝伐珠单抗组中，分别有37和38名患者接受了手术。R0切除的可能性分别

表
围手术期施用度伐鲁单抗的病理学应答

应答	n (%)
病理学完全应答	10 (18.2)
主要病理学应答	33 (60.0)
淋巴结降期	37 (67.3)
- ypN0	26 (47.3)
- ypN1	11 (20.0)

© Springer-Verlag

为97%和89%。

关于构成主要终点的2年PFS率，分析表明TRT方案可带来50%的益处，优于贝伐珠单抗组的36.8%的益处。此外，在TRT组中，主要病理应答的发生频率更高（49%与14%）。两组的两年OS率均为80%。大多数与治疗有关的AE很均衡，尽管1-3级高血压在贝伐单抗治 疗中更常发生，而1/2级食管炎和皮炎仅限于基于TRT的方案。仅在贝伐珠单抗组中观察到由支气管胸膜瘘导致的致命手术并发症（2例）。基于这些发现，作者选择了培美曲塞/顺铂加并行TRT作为未来III期研究的探索性诱导方案。 ■

参考文献

1 Datta D, Lahiri B, Preoperative evaluation of patients undergoing lung resection surgery. Chest 2003; 123(6): 2096-2103
2 Le Chevalier T, Adjuvant chemotherapy for resectable non-small-cell lung cancer: where is it going? Ann Oncol 2010; 21 Suppl 7: vii196-vii198
3 Cagle PT et al., Lung cancer biomarkers: Present status and future developments. Arch Pathol Lab Med 2013; 137(9): 1191-1198
4 Kris MG et al., Adjuvant systemic therapy and adjuvant radiation therapy for stage I to IIIA completely resected non-small-cell lung cancers: American Society of Clinical Oncology/Cancer Care Ontario Clinical Practice Guideline update. J Clin Oncol 2017; 35(25): 2960-2974
5 Pignon JP et al., Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation: A pooled analysis by the LACE Collaborative Group. J Clin Oncol 2008; 26(21): 3552-3559
6 Soria JC et al., Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2018; 378(2): 113-125
7 Herbst RS et al., Osimertinib as adjuvant therapy in patients with stage IB-IIIA EGFR mutation positive NSCLC after complete tumor resection: ADAURA. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr LBA5)
8 Zhong WZ et al., Gefitinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant treatment for stage II-IIIA (N1-N2) EGFR-mutant NSCLC (ADJUVANT/CTONG1104): A randomised, open-label, phase 3 study. Lancet Oncol 2018; 19(1): 139-148
9 Wu YL et al., CTONG1104: Adjuvant gefitinib versus chemotherapy for resected N1-N2 NSCLC with EGFR mutation – final overall survival analysis of the randomized phase 3 trial. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9005)
10 Goldstraw P et al., The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for lung cancer. J Thorac Oncol 2016; 11(1): 39-51
11 Forde PM et al., Neoadjuvant PD-1 blockade in resectable lung cancer. N Engl J Med 2018; 378(21): 1976-1986
12 Kwiatkowski DJ et al., Neoadjuvant atezolizumab in resectable non-small cell lung cancer (NSCLC): Interim analysis and biomarker data from a multicenter study (LCMC3). J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 8503)
13 Cascone T et al., Neoadjuvant nivolumab or nivolumab plus ipilimumab for resectable non-small cell lung cancer (NSCLC): Clinical and correlative results from the NEOSTAR study. J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 8504)
14 Provencio M et al., NEO-adjuvant chemo-immunotherapy for the treatment of stage IIIA resectable non-small-cell lung cancer (NSCLC): A phase II multicenter exploratory study - final data of patients who underwent surgical assessment. J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 8509)
15 Ross HJ et al., AFT-16: Phase II trial of atezolizumab before and after definitive chemoradiation (CRT) for unresectable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9045)
16 Timmerman R et al., Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. JAMA 2010; 303(11): 1070-1076
17 Young KH et al., Optimizing timing of immunotherapy improves control of tumors by hypofractionated radiation therapy. PLoS One 2016; 11(6): e0157164
18 Dovedi SJ et al., Acquired resistance to fractionated radiotherapy can be overcome by concurrent PD-L1 blockade. Cancer Res 2014; (74)19: 5458-5468
19 Kelly K et al., Atezolizumab plus stereotactic ablative therapy for medically inoperable patients with early-stage non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9011)
20 Rothschild SI et al., SAKK 16/14: Anti-PD-L1 antibody durvalumab in addition to neoadjuvant chemotherapy in patients with stage IIIA(N2) non-small cell lung cancer (NSCLC) – a multicenter single-arm phase II trial. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9016)
21 Takamochi K et al., PIT-1: Randomized phase II trial of pemetrexed-cisplatin plus bevacizumab or concurrent thoracic radiation therapy followed by surgery in stage IIIA (N2) nonsquamous non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9014)

抗血管生成疗法的现状和未来展望

口服三联血管激酶抑制剂尼达尼布（nintedanib）已在欧盟和其他国家批准与多西他赛联用，用于治疗一线化疗后的晚期肺腺癌。它通过靶向血管内皮生长因子（VEGF）受体1-3、血小板衍生生长因子（PDGF）受体α/β和成纤维细胞生长因子（FGF）受体1-3，以及RET来发挥作用[1，2]。

鉴于晚期NSCLC中治疗环境的变化，在以前接受过免疫检查点抑制剂（ICI）治疗的患者中，尼达尼布加多西他赛的活性是特别令人关注的。该疗法在进展后的最佳顺序尚未阐明，但潜在的肿瘤生物学可能有助于指导治疗的选择。

血管生成在ICI抵抗中发挥作用，因为过量的VEGF释放可产生免疫抑制性肿瘤微环境[3，4]。因此，涉及抑制VEGF、PDGF和FGF的抗血管生成策略可能支持血管正常化并改善免疫细胞对肿瘤的可及性。这可能会在所谓的血管免疫原性开关中朝向免疫支持性肿瘤微环境的方向倾斜。

ICI治疗后的尼达尼布加多西他赛

在ASCO大会上，Grohé等人报告了正在进行的非干预性前瞻性VARGADO试验的队列B中所包括的57名患者的最新结果[5]。在这一队列中，患有局部晚期、转移性或局部复发性肺腺癌的患者在一线化疗和二线ICI治疗后接受了尼达尼布加多西他赛。

© Springer-Verlag

表
VARGADO：免疫治疗失败后对三线尼达尼布加多西他赛的最佳应答

结果	n (%)
客观应答率	20 (50)
完全应答	1 (3)
部分应答	19 (48)
疾病稳定	14 (35)
疾病控制率	34 (85)
进行性疾病	6 (15)

最新的分析继续显示令人鼓舞的临床益处，以及尼达尼布加多西他赛的可控的安全性特征。从三线治疗开始，患者保持无进展的中位时间为6.5个月，且存活的中位时间为12.4个月。从一线治疗开始的OS为34.5个月。20名患者对该治疗有应答，这转化成ORR为50%（**表**）。一名患者完全应答。在65%的患者中发生了与治疗有关的AE，最常见的事件是腹泻（所有等级，37%）、口腔炎（12%）和白细胞数量减少（11%）。对于尼达尼布和多西他赛，分别有26%和19%的患者进行了至少一次剂量减少。因治疗发生的AE导致30%的患者终止研究治疗。

正如作者指出的，这些数据与评估尼达尼布加多西他赛的LUME-BioNIs研究的ICI预治疗亚组分析[6]以及以尼达尼布命名的患者使用程序的先前数据[7]一致。ICI治疗后抗血管生成剂的合理用药顺序可能是一种有前途的方法，值得进一步研究。

RELAY+：雷莫芦单抗（ramucirumab）联合吉非替尼

临床前和临床研究已证明在*EGFR*突变NSCLC中VEGF和EGFR通路的双重抑制活性[8-11]。在III期RELAY研究中，抗VEGFR2抗体雷莫芦单抗与EGFR TKI厄洛替尼联合使用与单独使用厄洛替尼相比可以延长PFS（19.4与12.4个月；HR，0.59）[12]。由于吉非替尼在日本比厄洛替尼更常用，探索性开放标签的RELAY+队列在80名先前未经治疗的*EGFR*突变IV期NSCLC患者中对每两周10 mg/kg的雷莫芦单抗加每天250 mg吉非替尼进行了评估[13]。

构成主要探索性目标的1年PFS率在雷莫芦单抗加吉非替尼方案（65%）与RELAY中的雷莫芦单抗加厄洛替尼方案（71.9%）相似[12]。ORR（分别为71%和76%）和DCR（分别为99%和95%）也是如此。此外，当按照RELAY+组内的*EGFR*突变亚型观察时，一年PFS率也相似（对于L858R突变和外显子19缺失分别为63%和67%）。雷莫芦单抗联合吉非替尼被证明是可耐受的，并且总体安全性特征与*EGFR*突变阳性转移性NSCLC中每种药物的已确定的安全性特征一致。

NEJ026：贝伐珠单抗加厄洛替尼对OS无影响

随机化、开放标签、III期NEJ026期试验在具有激活*EGFR*突变的非鳞状IIIB/IV期或术后复发性NSCLC患者中测试了贝伐珠单抗加厄洛替尼与厄洛替尼单药治疗。贝伐珠单抗加厄洛替尼的PFS明显更好（16.9与13.3个月；HR，0.605；p = 0.016）[10]。但是，组合策略的优势会随着时间而减弱。对于PFS2，该组合的活性仅略有改善，PFS2的定义是首次进展后进行二线治疗的时间（28.6与24.3个月；HR，0.773；p = 0.205）[14]。最后，关于OS，为厄洛替尼增加贝伐珠单抗没有进一步的益处（50.7与46.2个月；HR，1.007）。似乎没有亚组可以从该方案中获得显著的生存获益。这些观察结果与II期JO25567研究的结果相吻合，即贝伐珠单抗加厄洛替尼与厄洛替尼相比显著改善了PFS，但在OS方面，这两组的结果类似[15]。

作者推测，组合方案的疗效下降可能与进展后生存期较长以及研究治疗结束时开始的二线奥西替尼相关。在试验的两个组中，奥西替尼均优于不使用奥西替尼的治疗。根据液体活检研究，贝伐珠单抗加厄洛替尼引起的T790M耐药性突变的发生频率与第一代EGFR TKI相同。

元分析：抗血管生成剂加厄洛替尼与厄洛替尼

Landre等人进行了五项随机化试验的元分析，在携带*EGFR*突变的晚期NSCLC的一线治疗中比较了VEGF抑制剂加厄洛替尼与单独厄洛替尼[16]。分析包括NEJ026、ARTEMIS、RELAY和JO25567研究，以及Stinchcombe等人基于美国的试验。RELAY使用雷莫芦单抗外加厄洛替尼进行，而其他所有研究均使用贝伐珠单抗作为EGFR TKI的抗血管生成伴侣药。对于所有研究，PFS被定义为主要终点。

根据结果，与单独使用厄洛替尼相比，VEGF和EGFR的组合抑制与PFS和应答持续时间的显著改善相关联。但是，需要成熟的OS数据才能确认这种策略的益处。此外，结果表明，该组合可能减慢对EGFR TKI的耐药性的出现。在ARTEMIS试验中，在进展时，与单药治疗组相比，联合治疗组的患者显示出较少的获得性耐药突变，诸如T790M。在RELAY中观察到相同的趋势。

安罗替尼（anlotinib）抑制VEGR

TKI安罗替尼是一种靶向包括VEGFR2和VEGFR3在内的多种受体酪氨酸激酶的抗血管生成药物。由于其口服施用途径，安罗替尼优于静脉内施用的贝伐珠单抗和雷莫芦单抗。Huang等人进行了单组研究，以便探讨在未经治疗的带有*EGFR*突变的、IIIB、IIIC或IV期非鳞状NSCLC患者中，安罗替尼联合口服EGFR TKI埃克替尼的活性[17]。评

© Springer-Verlag

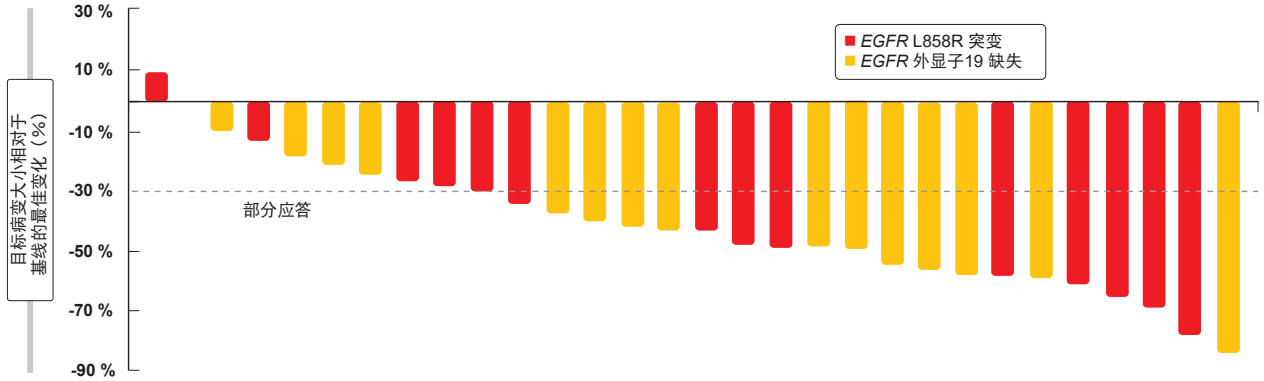


图: 根据*EGFR*突变的类型，对安罗替尼联合埃克替尼的目标病变应答

估了在35名患者中的毒性，其中有30名患者可评估疗效。

在一线治疗条件下，安罗替尼加埃克替尼显示出令人鼓舞的疗效。 总体而言，有21名患者（占70.0%）产生应答，全部获得部分缓解。11名外显子19缺失的患者获得了PR（73.3%），10名L858R突变的患者获得了PR（66.7%；**图**）。另有8名患者经历疾病稳定，疾病控制率为96.7%。18名患者在致癌驱动因子（*PIK3CA*或*AKT1*）和/或肿瘤抑制因子（*TP53*、*RB1*、*PTEN*）方面存在其他畸变；此处ORR为83.3%。安罗替尼加埃克替尼的耐受性良好，并且AE可控。最常见的AE包括高胆固醇血症、高甘油三酯血症、高血压、腹泻和皮疹。在3级AE中，高血压（17%）和高甘油三酯血症（6%）最常见。唯一的4级事件是高甘油三酯血症（6%）。PFS和OS结果需要等待，因为需要进行更长的随访以进行进一步评估。

VEGF/Ang-2阻断和检查点抑制

基于抗血管生成的另一种潜在的组合策略包括抑制VEGF/血管生成素-2（Ang-2）与免疫治疗方法。一项Ib期试验确定了VEGF/Ang2-blocking nanobody® BI 836880联合抗PD-1抗体BI 754091的初步抗肿瘤活性，剂量分别为每三周720 mg和240 mg [18]。12名局部晚期或转移性非鳞状NSCLC患者中有10名获得部分缓解或疾病稳定。其中三分之二的患者在登记前已经接受了ICI治疗。在接过受ICI预治疗的患者和ICI初治患者中观察到靶病灶的变化。

该组合显示出可控的安全性特征。所有级别的不良事件包括高血压、呕吐、恶心和乏力。没有发生4级事件。扩展队列仍在进行中，可以期待进一步的结果。 ■

参考文献

1 Hilberg F et al., BIBF 1120: Triple angiokinase inhibitor with sustained receptor blockade and good antitumor efficacy. Cancer Res 2008; 68(12): 4774-4782
2 Hilberg F et al., Triple angiokinase inhibitor nintedanib directly inhibits tumor cell growth and induces tumor shrinkage via blocking oncogenic receptor tyrosine kinases. J Pharmacol Exp Ther 2018; 364(3): 494-503
3 Fukumura D et al., Enhancing cancer immunotherapy using antiangiogenics: Opportunities and challenges. Nat Rev Clin Oncol 2018; 15(5): 325-340
4 van der Woude LL et al., Migrating into the tumor: A roadmap for T cells. Trends Cancer 2017; 3(11): 797-808
5 Grohé C et al., Nintedanib plus docetaxel in lung adenocarcinoma patients following treatment with immune checkpoint inhibitors: updated efficacy and safety results of the ongoing non-interventional study VARGADO (NCT02392455). J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9604)
6 Reck M et al., Nintedanib + docetaxel after immunotherapy in adenocarcinoma non-small cell lung cancer: first results from the non-interventional LUME-BioNIS study. Ann Oncol 2019; 30(Suppl. 11): abstract 180
7 Corral J et al., Efficacy of nintedanib and docetaxel in patients with advanced lung adenocarcinoma treated with first-line chemotherapy and second-line immunotherapy in the nintedanib NPU Program. Clin Transl Oncol 2019; 21(9): 1270-1279
8 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
9 Ichihara E et al., Phase II trial of gefitinib in combination with bevacizumab as first-line therapy for advanced non-small cell lung cancer with activating EGFR gene mutations: The Okayama Lung Cancer Study Group Trial 1001. J Thorac Oncol 2015; 10(3): 486-491
10 Saito H et al., Erlotinib plus bevacizumab versus erlotinib alone in patients with EGFR-positive advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NEJ026): Interim analysis of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 Trial. Lancet Oncol 2019; 20(5): 625-635
11 Byers LA, Heymach JV, Dual targeting of the vascular endothelial growth factor and epidermal growth factor receptor pathways: Rationale and clinical applications for non-small-cell lung cancer. Clin Lung Cancer 2007; 8(suppl 2): S79-S85
12 Nakagawa K et al., Ramucirumab plus erlotinib in patients with untreated, EGFR-mutated, advanced non-small-cell lung cancer (RELAY): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2019; 20(12): 1655-1669
13 Nishio M et al., RELAY+: Exploratory study of ramucirumab plus gefitinib in untreated patients with epidermal growth factor receptor (EGFR)-mutated metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9564)
14 Maemondo M et al., NEJ026: final overall survival analysis of bevacizumab plus erlotinib treatment for NSCLC patients harboring activating EGFR mutations. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9506)
15 Yamamoto N et al. Erlotinib plus bevacizumab (EB) versus erlotinib alone (E) as first-line treatment for advanced EGFR mutation–positive non-squamous non–small-cell lung cancer (NSCLC): Survival follow-up results of JO25567. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 9007)
16 Landre T et al., Angiogenesis inhibitor plus erlotinib versus erlotinib alone as first-line for advanced non-small cell lung cancer harboring EGFR mutation. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9569)
17 Huang D et al., Study of anlotinib combined with icotinib as the first-line treatment in NSCLC patients harboring activating EGFR mutations (ALTER-L004). J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9573)
18 Girard N et al., Phase Ib study of BI 836880, a VEGF/Ang2-blocking nanobody®, in combination with BI 754091, an anti-PD-1 antibody: initial results in patients with advanced non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9566)

© Springer-Verlag

患有胸部癌症的COVID-19患者：TERAVOLT

建立全球联盟TERAVOLT的目的是确定将患上COVID-19的胸部恶性肿瘤患者置于住院和死亡风险中的因素，以便阐明这些患者的临床病程并确定可能影响生存的治疗策略。正在将诊断为COVID-19的胸部癌症患者（即根据RT-PCR技术确诊感染的病例和疑似COVID-19病例）输入数据库。后者由临床标准（已知暴露于确诊COVID-19者并且有发烧> 37.5°C、咳嗽、腹泻等症状）或符合冠状病毒性肺炎和症状的肺部影像学特征确定。

在ASCO 2020上提供的分析包括全球400例患者，其中从COVID-19诊断以来的中位随访时间为33天[1]。截至数据截止时，有169名患者康复，141名患者死亡（35.5%），并且118名患者还在感染中。这些组的中位年龄为67至70岁。大多数患者是男性，现在或曾经吸烟。

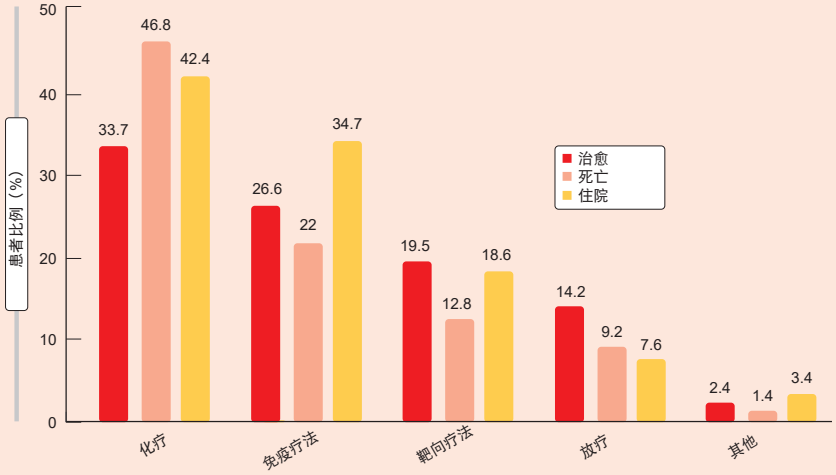


图: COVID-19治愈或因其死亡或仍在住院中的患者中，过去三个月被给予的抗癌治疗的类型

化疗增加死亡率

所呈现的COVID-19症状主要包括发烧、咳嗽和呼吸困难。分别有78.3%和8.3%的患者需要住院和入ICU。中位住院时间为10天。在死亡的患者中，COVID-19是造成79.4%死亡的原因，而只有10.6%的死亡归因于癌症。死亡组中最常见的并发症包括局限性肺炎/肺炎（71.0%）、急性呼吸窘迫综合征（49.6%）、多器官衰竭（14.9%）和败血症（12.1%）。

COVID-19死亡率的基线风险因素包括年龄≥ 65岁，体力状况为1和存在合并症（如高血压、COPD、血管疾病），而其他因素如性别、体重指数、吸烟状况和癌症阶段或类型不影响死亡风险。在诊断为COVID-19之前使用过类固醇（> 10 mg强的松或同等剂量）或抗凝使风险增加，之前的单独化疗或化疗联合免疫治疗同样会增加风险，而免疫治疗和TKI治疗对生存没有不利影响（**图**）。没有特定的针对COVID-19的治疗与增加感染后康复的几率有关。正在进行数据收集，并计划进行其他分析。

参考文献

1 Horn L et al., TERAVOLT: Thoracic cancERs international coVid 19 COLlaboraTion: impact of cancer therapy and COVID therapy on survival. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr LBA111)

罕见突变：HER2、RET、ALK和BRAF

DESTINY-Lung01：曲妥珠单抗deruxtecan

曲妥珠单抗deruxtecan（T-DXd）是一种含有与拓扑异构酶I抑制剂依喜替康（exatecan）衍生物连接的人源化抗HER2单克隆抗体的新型抗体-药物偶联物。开放标签、多中心、II期DESTINYLung01研究在表达*HER2*（队列1；n = 42）或携带*HER2*激活突变（队列2；n = 42）的复发性或难治性晚期NSCLC患者中测试了6.4 mg/kg每3周一次的T-DXd。在ASCO大会上，Smit等人报告了队列2的中期结果[1]。对于作为主要终点的根据独立中心评审的确认

© Springer-Verlag

ORR，T-DXd表现出明显的临床活性。几乎62%的患者产生应答，而2.4%的患者完全缓解（**表**）。在进行分析时，应答的中位持续时间尚未达到；OS也是如此。中位PFS为14.0个月。

在这种*HER2*突变队列中观察到的安全性特征大体与以前的报道一致。恶心、脱发、贫血、中性粒细胞减少和食欲下降是最常见的治疗相关AE。疲劳和恶心主要促使剂量减少，而剂量中断主要是由于中性粒细胞减少（19.0%）和肺部感染（7.1%）。五例患者发展为2级间质性肺病（ILD）。作者指出，ILD仍然是一个问题，需要仔细的监测和管理。总体而言，这些数据表明，在*HER2*突变的NSCLC条件下，T-DXd有望作为一种新的治疗选择。同时，扩大了*HER2*突变队列的招募，以便更好地表征T-DXd的风险收益比。

表
DESTINY-Lung01试验中治疗的具有*HER2*激活突变的患者中曲妥珠单抗deruxtecan的疗效结果

结果	n = 42
根据独立盲审确认的总体应答率，%	61.9
完全应答，%	2.4
部分应答，%	59.5
疾病稳定，%	28.6
进行性疾病，%	4.8
无法评估，%	4.8
疾病控制率，%	90.5
应答持续时间，月	未达到
无进展生存期，月	14.0

*RET*阳性肺癌中塞尔帕替尼（selpercatinib）的CNS影响

在大约2%的NSCLC患者中鉴定出*RET*融合[2，3]。正在进行的注册的国际性I/II期LIBRETTO-001试验正在评估选择性CNS活性RET抑制剂塞尔帕替尼（LOXO-292）的效果。LIBRETTO-001在晚期*RET*融合阳性实体瘤患者中进行；其中253例患有NSCLC。在主要分析集中，ORR为68%，应答持续的中位数为20.3个月 [4]。

Subbiah等人提供的来自患有可测量的CNS疾病的NSCLC CNS群体（n = 22）的数据进一步阐明了塞尔帕替尼的颅内活性[5]。总体而言，CNS ORR为81.8%，CR发生率为22.7%。无事先脑辐照患者的情况要好于接受放射治疗的患者（ORR，85.7%与75.0%；CR，28.6%与12.5%）。先前接受和未接受抗PD-(L)1治疗的患者均有颅内应答；并且，这不受先前使用多靶点激酶抑制剂治疗的影响。在全体组中，中位CNS应答持续时间为9.4个月。作者得出的结论是，塞尔帕替尼在*RET*融合阳性NSCLC和CNS转移患者中显示出显著且持久的颅内抗肿瘤活性。一项针对塞尔帕替尼与铂化疗联合或不联合派姆单抗的全球性随机化III期研究正在具有无症状脑转移的初治*RET*融合阳性NSCLC患者中进行。

RET激酶抑制剂帕拉西替尼（pralisetinib）

目前正在开发的另一种研究性选择性RET激酶抑制剂是帕拉西替尼（BLU-667）。正在进行的关键性全球性I/II期ARROW试验正在对患有*RET*改变的晚期实体肿瘤（包括*RET*融合阳性的NSCLC）的患者进行帕拉西替尼的测试。Gainor等人报道了132名NSCLC患者的意向治疗（ITT）疗效群体的数据，其中包括116例可评估应答的个体[6]。在ITT群体中，有92名患者先前接受过铂治疗，29名患者为初治。

帕拉西替尼引起了快速而持久的应答。根据独立的中心化盲审，可评估应答组的ORR为65%，6%获得CR 。疾病控制率为93%。尚未达到中位应答持续时间。在可评估的队列中，所有初治患者均经历了肿瘤减小，且有12%的患者发生了CR。此外，帕拉西替尼在CNS中显示出强大的活性，颅内ORR和CR率分别为56%和33%。

RET抑制剂治疗的耐受性良好。与治疗相关的不良事件主要包括转氨酶升高、血细胞减少、便秘和高血压，主要为1级和2级。作者在其总结中强调，帕拉西替尼有可能改变*RET*融合阳性NSCLC患者的治疗标准。

ALEX的生存更新

先前对全球性随机化III期ALEX研究进行的分析已经确定，在未经治疗的晚期*ALK*阳性NSCLC患者中，艾乐替尼（alectinib）优于克唑替尼（crizotinib）。成熟的PFS数据确认了该终点的显著改善（34.8个月与10.9个月）[7]，而OS结果仍然不成熟。经过另外12个月的随访，Peters等人提出了更新的OS和其他结果[8]。

当时的OS数据仍不成熟，艾乐替尼和克唑替尼的五年期OS率分别为62.5%与45.5%（HR，0.67；p = 0.0376；**图**）。在经历疾病进展的患者中，对两组中的超过60%给予了后续治疗。在经艾乐替尼和克唑替尼治疗的疾病进展的患者中，有38.1%和53.5%的患者接受了其他ALK TKI的后续治疗。与克唑替尼（10.8个月）相比，艾乐替尼（28.1个月）的中位治疗持续时间延长了近三倍后，没有新的安全性信号出现。研究人员得出结论，ALEX是下一

© Springer-Verlag

代ALK TKI的首个全球随机试验，旨在证明与克唑替尼相比，在初治的晚期*ALK*阳性NSCLC中具有临床上有意义的OS改善。

ALTA-1L中生物标志物的影响

开放标签、随机化、多中心的III期ALTA-1L研究在ALK TKI初治的*ALK*阳性晚期NSCLC患者中评估了布加替尼（brigatinib），在第二次中期分析中显示，与克唑替尼相比，其具有更好的疗效和可接受的耐受性[9]。Camidge等人在ALTA-1L试验中评估了*EML4-ALK*融合变体和其他基线变量对布加替尼与克唑替尼活性的影响[10]。

不论是*EML4-ALK*融合变体还是*TP53*突变状态，在ORR和PFS方面，布加替尼均优于克唑替尼。*EML4-ALK*融合变体3（V3）似乎是有预后意义的，因为无论为何种治疗，与携带V1或V2的患者相比，具有该变体的患者的PFS较差。布加替尼表现出优越的PFS，尤其是在具有V3的患者的预后不良组中（HR，0.30）。而且，有一种趋势表明*TP53*突变是预后不良的独立生物标志物，这种标志物在多变量分析中仍然存在，需要在较大样本量中进行进一步研究。定义高风险*ALK*阳性晚期NSCLC可能会影响未来的临床试验设计和治疗选择。

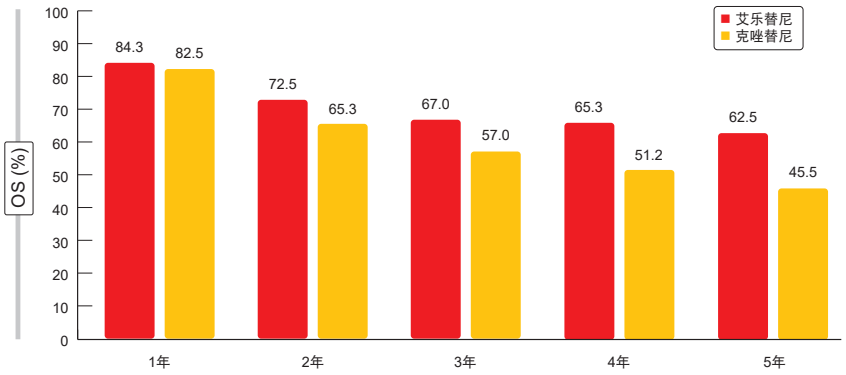


图: 随时间推移，艾乐替尼和克唑替尼在ALEX研究中获得的总生存率

*BRAF*V600E突变疾病：达拉非尼（dabrafenib）和曲美替尼（trametinib）

在一项非随机化、多中心、开放标签的II期试验中，在患有*BRAF*V600E突变的转移性NSCLC的患者中评估了达拉非尼单药治疗和与曲美替尼的联合治疗。主要分析显示，达拉非尼加曲美替尼的临床活性强，安全性特征可控[11]。在ASCO大会上，Planchard等人提供了队列B（经预治疗的患者）和队列C（初治患者）的联合治疗群体的最新OS和基因组分析数据[12]。

达拉非尼加曲美替尼在队列B和队列C中的联合CR和PR率分别为68.4%和63.9%。应答分别持续9.8和10.2个月。队列B的OS为18.2个月，队列3的OS为17.3个月。基因组分析表明，同时发生的遗传改变影响了临床结果，因为PI3K途径改变的患者表现出OS降低的趋势。联合治疗的毒性是可控的。安全性特征与接受达拉非尼和曲美替尼治疗的黑素瘤患者的报道相符。总体而言，无论先前治疗如何，该组合均可提供持久的临床益处，并具有有利的风险/收益比。 ■

参考文献

1 Smit E et al., Trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-mutated metastatic non-small cell lung cancer: interim results of DESTINY-Lung01. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9504)
2 Takeuchi K, Discovery stories of RET fusions in lung cancer: a mini-review. Frontiers Physiol 2019; 10: 216
3 Tsuta K et al., *RET*-rearranged non-small-cell lung carcinoma: a clinicopathological and molecular analysis. Brit J Cancer 2014; 110(6): 1571-1578
4 Drilon A et al., Registrational results of LIBRETTO-001: a phase 1/2 trial of selpercatinib (LOXO-292) in patients with *RET*-fusion–positive lung cancer. WCLC 2019, abstract #PL02.08
5 Subbiah V et al., Intracranial activity of selpercatinib (LOXO-292) in *RET* fusion-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) patients on the LIBRETTO-001 trial. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9516)
6 Gainor JF et al., Registrational dataset from the phase 1/2 ARROW trial of pralsetinib (BLU-667) in patients with advanced *RET* fusion+ non-small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9515)
7 Mok T et al., Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naïve advanced *ALK*-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. Ann Oncol 2020; S0923-7534(20)39796-9
8 Peters S et al., Updated overall survival and safety data from the randomized, phase III ALEX study of alectinib vs crizotinib in untreated advanced ALK+ NSCLC. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9518)
9 Camidge DR et al., Brigatinib vs. crizotinib in patents with ALK inhibitor-naïve advanced ALK+ NSCLC: updated results from the phase III ALTA-1L trial. Ann Oncol 2019; 30 (suppl_9): ix183-ix202
10 Camidge DR et al., Correlation of baseline molecular and clinical variables with ALK inhibitor efficacy in ALTA-1L. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9517)
11 Planchard D et al., Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated $BRAF^{V600E}$-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol 2017; 18(10): 1307-1316
12 Planchard D et al., The updated overall survival and genomic analysis from a single-arm phase 2 study of dabrafenib plus trametinib in patients with *BRAF*V600E mutant metastatic non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9593)

© Springer-Verlag

小细胞肺癌：进一步突破极限

高剂量辐射被证明是可行的

自1990年代初以来，并行的化疗和胸部放疗（TRT）一直是局限期小细胞肺癌（SCLC）的标准治疗方法，最常用的推荐方案是每日两次TRT，剂量为45 Gy。但是，放化疗后仅可以治愈不到三分之一的患者。在高达50%的患者中，会发生与较低的生存率有关的局部失败[1, 2]。Hallqvist等人表明，每天两次60 Gy高剂量的TRT是可行且安全的[3]。基于该策略是可耐受的并改善局部控制和生存率的假设，Grønberg等人进行的随机II期试验比较了60 Gy分40份和45 Gy分30份，每天两次（每周10次）[4]。在第0、3、6和9周，进行了四个疗程的顺铂或卡铂加依托泊苷（EP）的化疗。所有患者均在第二个化疗疗程的过程中开始TRT。在第四个化疗周期后对放化疗产生应答的任何患者都进行了预防性颅脑照射（PCI）。招募了没有接受任何先前的全身治疗或TRT的II/III期或不能手术的I期患者，分别在高剂量和标准剂量组中分析了84和76个人。两年生存率构成该研究的主要终点。

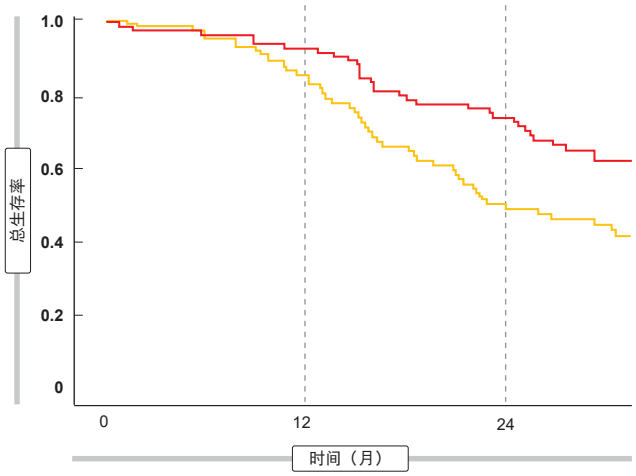
几乎在所有情况下，提供60 Gy都是可行的。在两组中，96%的患者完成了TRT，超过80%的患者接受了PCI。高剂量和标准剂量的TRT的客观应答率相似（分别为88.5%和84.9%）。完全应答也是如此（20.5%和23.2%）。关于主要终点，分析显示高剂量方案有显著和实质性改善：2年时OS率分别为70.2%和46.1%（p = 0.002；**图1**）。中位OS差异显著（41.6个月与22.9个月；HR，0.63；p = 0.027），而PFS没有差异（19.9个月与14.4个月；HR，0.80；p = 0.257）。

重要的是，较高剂量不会引起比标准剂量更大的放射毒性。整个治疗组中，血细胞减少、中性粒细胞减少性感染、食管炎和肺炎的3/4级AE发生率相似。

ES-SCLC：CASPIAN试验的新发现

对于广泛期SCLC（ES-SCLC），经过超过三十年的有限进展之后，为铂化疗增加免疫疗法已改善了一线条件下的OS[5, 6]。一项全球性、开放标签、随机化、多中心III期CASPIAN研究表明，与单独使用EP相比，用PD-L1抑制剂度伐鲁单抗加EP进行一线治疗可显著改善OS（HR，0.73；p = 0.0047）[5]。在对照组中，PCI是可选的。度伐鲁单抗加EP已于2020年3月被美国当局批准用于ES-SCLC，并且正在接受全球其他卫生当局的审查。

CASPIAN研究除度伐鲁单抗和EP之外，还包括评估CTLA-4抑制剂替西木单抗的另一个实验组，该抑制剂每3周用一次，持续4个周期，随后进行度伐鲁单抗维持治疗。在ASCO大会上，Paz-Ares等人提供了对该组与仅EP对照患者进行比较的主要分析[7]。据所述，向度伐鲁单抗和EP中增加替西木单抗并没有比单独使用EP显著改善OS（10.4个月与10.5个月；HR，0.82）。此外，研究人员报告了针对度伐鲁单抗加EP与EP的计划内最新分析结果。经过额外的11个月随访，与允许最多进行6个周期并使用EP和PCI的强效对照组相比，度伐鲁单抗联合化疗持续显示OS改善（12.9个月与10.5个月；HR，0.75；标称p = 0.0032）。OS曲线显示持续分离，在24个月时存活的患者为22.%与14.4%。在所有预先指定的亚组和主要的次要疗效结果（包括PFS（24个月PFS率，11.0%与2.9%）、



	1年生存率		
	%	95 % CI	p 值
- 60 Gy	92.9	85.1–97.3	
- 45 Gy	85.5	75.6–92.5	0.20

	2年生存率		
	%	95 % CI	p 值
- 60 Gy	70.2	59.3–79.7	
- 45 Gy	46.1	34.5–57.9	0.002

图1: 在局限期SCLC中60 Gy剂量与45 Gy剂量的胸部照射的1年和2年生存率

© Springer-Verlag

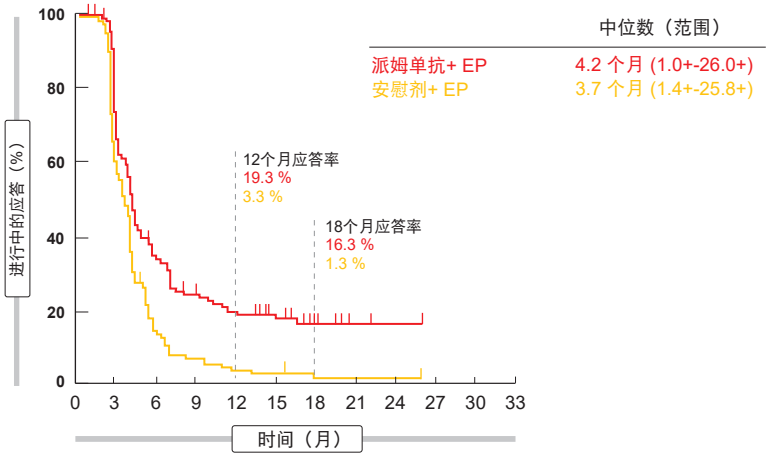


图2: 在KEYNOTE-604试验中，派姆单抗+化疗与安慰剂+化疗的应答持续时间

客观应答率（67.9%与58.0%；OR，1.53）以及应答持续时间（24个月应答率，13.5%与3.9%））中都观察到了与度伐鲁单抗相关的益处。所有组的安全性结果均与所有药剂的已知安全性特征保持一致。这些结果进一步支持了度伐鲁单抗加EP作为一线ES-SCLC的新的标准治疗，提供了铂类选择（顺铂与卡铂）的灵活性。

KEYNOTE-604：派姆单抗加化疗

在KEYNOTE-028和KEYNOTE-158研究的基础上，派姆单抗已在多个国家或地区被批准用于转移性SCLC患者的三线或之后的治疗[8]。随机化、安慰剂对照的KEYNOTE-604试验在228名IV期SCLC初治患者中评估了派姆单抗加EP，持续4个3周周期[9]。该方案后，维持派姆单抗长达31个周期。在对照组（n = 225）中，患者接受EP加安慰剂，然后进行安慰剂维持治疗。不允许有不稳定的脑转移。

在第二次中期分析时，EP加派姆单抗作为一线治疗与单独使用EP相比显著改善了PFS，第二次中期分析提供了根据方案的最终PFS分析（4.5个月与4.3个月；HR，0.75；p = 0.0023）。根据试验的最终分析，18个月的PFS率为10.8%与2.1%（HR，0.73）。ITT群体的OS结果显示死亡风险降低了20%（10.8与9.7个月；HR，0.80；p = 0.0164），但超过了显著性阈值（p = 0.0128）。在24个月时，存活的患者为22.5%与11.2%。PFS和OS亚组分析均表明，除基线脑转移患者外，实验组中各亚组的结果均有改善。派姆单抗加EP和EP的ORR分别为70.6%与61.8%。完全应答率为1.8%与0.9%。在接受派姆单抗治疗的受试者子集中，应答似乎是持久的，18个月应答率分别为16.3%和1.3%（**图2**）。

该组合的AE符合预期且可控。在接受治疗的群体中，所有等级的免疫介导的AE的发生率分别为24.7%与10.3%，其中终止率5.8%与0.9%。据作者称，这些数据支持派姆单抗的益处以及免疫疗法在SCLC治疗中的价值。

在ECOG-ACRIN EA5161中评估纳武单抗

进行了ECOG-ACRIN EA5161试验以评估纳武单抗在ES-SCLC中的作用[10]。之前未接受过化疗的患者被随机分配至EP加纳武单抗并随后进行纳武单抗维持治疗（n=75），或仅接受化疗并随后进行观察（n = 70）。已接受脑转移治疗的患者包含在内。

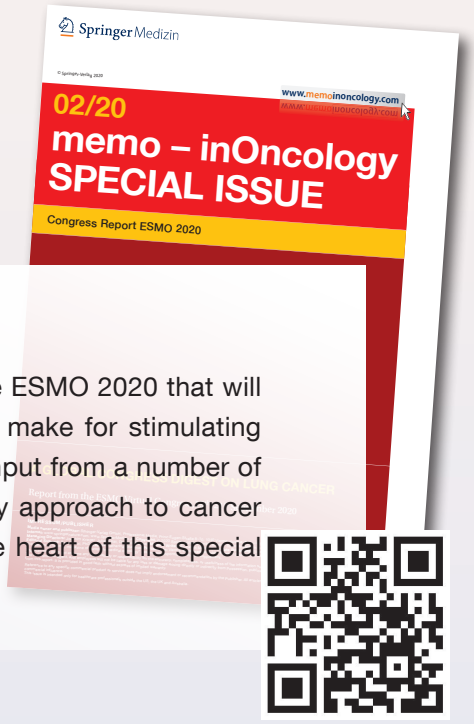
对于被定义为主要终点的PFS，基于纳武单抗的方案显示出优势，中位PFS为5.5个月与4.7个月（HR，0.68；p = 0.047）。作为次要终点的OS也更有利于实验组，尽管并不明显（11.3个月与9.3个月；HR，0.73；p = 0.14）。客观应答率为52%与47%，中位应答持续时间为5.6个月与3.3个月。纳武单抗和化学疗法的组合的耐受性良好，毒性可控，治疗组之间发生3/4级AE的频率相似。研究人员在结论中指出，ECOGACRIN EA5161证实了纳武单抗在ES-SCLC中的疗效。 ■

参考文献

1 Turrisi AT et al., Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. N Engl J Med 1999; 340(4): 265-271
2 Kubota K et al., Etoposide and cisplatin versus irinotecan and cisplatin in patients with limited-stage small-cell lung cancer treated with etoposide and cisplatin plus concurrent accelerated hyperfractionated thoracic radiotherapy (JCOG0202): a randomised phase 3 study. Lancet 2014; 15(1): 106-113
3 Hallqvist A et al., Accelerated hyperfractionated radiotherapy and concomitant chemotherapy in small cell lung cancer limited-disease. Dose response, feasibility and outcome for patients treated in western Sweden, 1998-2004. Acta Oncol 2007; 46(7): 969-974
4 Grønberg BH et al., Randomized phase II study comparing the efficacy of standard-dose with high-dose twice-daily thoracic radiotherapy in limited stage small-cell lung cancer. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9007)
5 Paz-Ares L et al., Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet 2019; 394: 1929-1939
6 Horn L et al., First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. N Engl J Med 2018; 379: 2220-2229
7 Paz-Ares L et al., Durvalumab ± tremelimumab + platinum-etoposide in first-line extensive-stage SCLC: updated results from the phase 3 CASPIAN study. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9002)
8 Chung JC et al., Pembrolizumab after two or more lines of previous therapy in patients with recurrent or metastatic SCLC: results from the KEYNOTE-028 and KEYNOTE-158 studies. J Thorac Oncol 2020; 15: 618-627
9 Rudin CM et al., KEYNOTE-604: pembrolizumab or placebo plus etoposide and platinum as first-line therapy for extensive-stage small-cell lung cancer. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9001)
10 Leal TA et al., Randomized phase II clinical trial of cisplatin/carboplatin and etoposide alone or in combination with nivolumab as frontline therapy for extensive stage small cell lung cancer: ECOG-ACRIN EA5161. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9000)

© Springer-Verlag





Forthcoming Special Issue

This special issue will be offering a synopsis from the ESMO 2020 that will be held in September 2020. The report promises to make for stimulating reading, as the ESMO 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.

ESMO 2020
Annual Meeting

SEPTEMBER 19–21, 2020