Springer Medizin

www.memoinoncology.com

05/17

memo – inOncology 特刊

CSCO 2017大会报告

肺癌全球大会文摘

中国临床肿瘤学会第20届年会报告，

2017年CSCO大会，厦门，2017年9月26日–30日

IMPRESSUM/PUBLISHER

媒体所有者和出版机构：Springer-Verlag GmbH, Professional Media, Prinz-Eugen-Straße 8–10, 1040 Vienna, Austria, **Tel.:** +43(0)1/330 24 15-0, **Fax:** +43(0)1/330 24 26-260, **Internet:** www.springern ature.com, www.SpringerMedizin.at. **Copyright:** © 2018 Springer-Verlag GmbH Austria. Springer Medizin is a Part of Springer Nature.
常务董事：Joachim Krieger, Dr. Alois Sillaber, Dr. Heinrich Weinheimer. 医学文案与Springer Healthcare Shanghai, Ying Ding合作撰写。 编辑管理：Judith Moser, MD, Stefanie Wurm, PhD. 企业出版：Elise Haidenthaller. 版面设计：brandlgrafik.
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。

目录


© drfoto3 / stock.adobe.com

编委会成员：

Boehringer Ingelheim

由Boehringer Ingelheim提供非限制性赞助

序言

亲爱的同事们，

在全球对抗癌症的斗争中，覆盖世界多个地区进行临床试验已成为习惯作法，其最终目的在于以科学上尽可能快的效率为世界各地的患者提供优异的医药产品。从当地患者中获得安全性和疗效数据是包括中国在内的许多国家的监管要求。作为非政府组织，中国临床肿瘤学会（CSCO）每年召开一次学术会议，为国内外肿瘤学研究专业人士提供科学交流平台。9月26日至30日在厦门举行的第20届会议的主题为“传承创新，携手同行”。本次会议秉承CSCO的原则，为临床肿瘤学领域的交流与合作提供了巨大机遇，并重点关注中国患者。在亚洲进行的临床试验不仅对诸如EGFR或ALK酪氨酸激酶抑制剂等靶向疗法以及免疫疗法的开发做出了重大贡献，并且还极大地促进了细胞毒性药物的使用。尤其是在肺癌领域，东亚在过去这些年中已发展成为癌症研究的重要据点。从胸部肿瘤学的角度来看，去年CSCO会议的目的旨在介绍中国非小细胞肺癌治疗指南，并鼓励该领域取得临床研究创新。

来自国际性肿瘤学试验的大量临床数据导致了信息泛滥，并且令从事个性化医疗和生物标志物研究的肿瘤学家压力倍增。这份《memo inOncology》报告提供了CSCO 2017年会上讨论的肺癌治疗相关主题的简要概述。报告涵盖了从中国NSCLC治疗指南到*EGFR*突变NSCLC的诊断和治疗、肺鳞状细胞癌的不同疗法、免疫治疗应答以及脑转移肺癌患者临床治疗等多个专题。

总体而言，会议上介绍的数据突出了所有这些领域中取得的进展。我们希望，CSCO NSCLC指南的实施、进一步的药物开发和可靠生物标志物的鉴定将会在不久的将来使治愈对众多患者而言成为可行性目标。

© authors own

周彩存，医学博士
中国上海同济大学医学院附属上海市肺科医院肿瘤科主任

中国NSCLC治疗指南：进展与争议

肺癌（LC）是全球肿瘤死亡的首要诱因。每年有180万人被诊断出患有LC，并且每年死亡人数达160万。非小细胞肺癌（NSCLC）是最常见的LC类型，其占LC病例的85%。鳞状细胞癌（SqCC）、腺癌（AC）和大细胞癌是NSCLC亚型。NSCLC的5年生存率仅为15%左右，并且目前近70%的NSCLC患者在诊断时已处于晚期[1]。

中国临床肿瘤学会（CSCO）的LC指南以循证医学和精准医学为基础。但同时也应当考虑卫生资源的可获得性。中国是一个发展不均衡的国家，而实施LC治疗指南应当考虑区域发展的不均衡、药物和治疗方法的可获得性以及癌症治疗的意义。因此，对于每个临床问题，中国指南均给出了癌症治疗的标准建议作为基本策略，并且针对具有药物可获得性低的地区制定了节约成本的治疗策略作为可选策略。2017年9月26日至30日在厦门举行的CSCO 2017年会旨在介绍这些NSCLC治疗指南并讨论这些建议所带来的主要争议。

IA-IB期NSCLC指南的争议所在：采用立体定向消融放疗还是亚肺叶切除术？

对于适合手术的IA-IB期NSCLC患者，2017 CSCO指南建议，应当以采用微创技术进行的肺叶切除术加系统性纵隔淋巴结清扫术作为基本策略（IIA）。另一项建议是参与对手术与立体定向消融放疗（SABR）进行比较的临床试验（3级证据）。

对于不适合手术的IA-IB期NSCLC患者，应当以体部立体定向放射治疗（SBRT）/SABR作为基本策略（IIA），并将采用光子、质子和碳离子放疗（RT）等其他先进放疗技术进行的SBRT/SABR作为可选策略（IIA）[2]。

SBRT或SABR已成为不适合手术NSCLC患者的标准疗法（SOC）。然而，对于适合手术的早期NSCLC患者，SABR/SBRT是否应该成为除SOC（即，肺叶切除术和淋巴结清扫术）之外的替代治疗选择仍存在争议。

STARS和ROSEL研究在可手术的早期NSCLC患者中对SABR与手术进行了比较。在STARS试验中需要通过活检或细胞学评价对NSCLC进行组织学确认，但在ROSEL中没有要求。在ROSEL中招募了荷兰患者。此外，如果患者出现新的或正在生长的肺部病灶，且该病灶具有符合恶性疾病和对18F-氟代脱氧葡萄糖（18F-FDG-PET）的亲合力的放射学特征，则没有获得病理学确诊的患者也符合条件。以1:1的比例将这两项研究中的患者随机分配至接受SABR或手术。这两项研究总计招募了58名患者，其中36名患者参与STARS，22名患者参与ROSEL。接受SABR的试验组和经历手术的试验组的中位随访时间分别为40.2个月和35.4个月。SABR组3年时的预计总生存率（OS）为95%，相比之下，手术组则为79%（P = 0.037），SABR组和手术组在3年时的无复发生存率（RFS）分别为86%和80%（p = 0.54）[3]。手术组中有6名患者死亡，相比之下，SABR组中仅有1名患者死亡。

总体而言，这些结果显示出在早期NSCLC患者中，相比手术组，SABR组具有更长的OS、更优的RFS和更少的死亡人数。这些数据表明，与手术相比，SABR可能是早期NSCLC患者更好的选择。出人意料的是，另一项大型研究NCDB得出了与这些结果相矛盾的结论。来自该研究的数据显示，在未匹配分析（30.9%与55.2%；p < 0.001）以及在对协变量进行调整的分析（31.0%与49.9%；p<0.001）中，SABR与手术相比5年生存率显著降低。在该研究中，根据倾向性匹配患者中的2项亚组分析（均为p<0.05），SABR组与手术组相比OS更差[4]。

在IA-IB期可手术NSCLC患者中，手术仍是标准疗法，SABR则作为可选疗法。在IA-IB期不可手术NSCLC患者中，立体定向消融放疗是LC治疗的优选疗法。

IIIA-N2期NSCLC指南的争议1：新辅助疗法加手术还是并行放化疗

IIIA期NSCLC是一种异质性疾病。治疗策略根据肿瘤分期（T）、是否存在淋巴结转移（N）以及肿瘤的可切除性而有所不同（**表1**）。

关于IIIA期NSCLC的主要争议涉及新辅助疗法加手术能否替代并行放化疗，以及在临床IIIA-N2期可手术患者进行手术之后是否需要术后RT。在关于新辅助疗法是应当列入基本策略还是替代并行放化疗的各种研究中所持观点相互矛盾。

在招募了429名IIIA期NSCLC患者的INT0139试验中，所有患者均在接受采用并行放化疗的治疗后被随机分配至手术组或根治性RT组。研究显示，在IIIA-N2期可手术NSCLC患者中，与新辅助治疗加并行RT相比，新辅助治疗加手术的无进展生存期（PFS，12.8与10.5个月；p = 0.017）和OS（33.6与21.7个月；p = 0.002）获得增加[5]。与之相反，其他研究显示PFS或者OS在新辅助治疗加手术与并行RT之间不存在差异。在招募了579名患者的EO-RTC08941研究中，所有患者均在接受新辅助疗法3周后被随机分配至手术组或RT组，并接受相关治疗。在手术组与RT组之间未观察到具有统计学意义的OS（16.4与17.5个月；p = 0.596）和

表1
IIIA-N2期NSCLC不同亚型的不同治疗策略

IIIA-N2分期类型	新辅助	手术	辅助	术后RT	并行RT
可手术单区-基本策略		x	x	x	x
可手术单区-可选策略	x	x	x	x	
可手术多区-基本策略					x
可手术多区-可选策略	x	x	x	x	
可手术但无法切除					x

PFS（9与11.3个月；p=0.605）差异[6]。SAKK、ESPATUE和GLCCG研究报告了类似结果，这表明新辅助疗法加手术与并行RT之间无显著差异。

因此，基于目前IIIA-N2期可手术NSCLC患者的治疗依据，并行RT仍是基本策略。新辅助疗法用于治疗IIIA-N2期NSCLC患者需要进一步研究。

IIIA-N2期NSCLC指南的争议2：术后放疗

IIIA-N2期NSCLC患者治疗中存在的另一争议在于是否应当应用术后放疗（PORT）。三维适形放疗和调强放疗等精确RT技术已广泛应用于LC的治疗。该治疗策略减少了由心脏毒性引起的非癌症相关死亡。

Corso等人进行了回顾性病例对照研究，该研究纳入6,979名II-III-N2期NSCLC患者。结果显示，PORT组的5年OS率显著高于对照组（34.1%与27.8%；p<0.001），其中PORT组的OS率增加6.3%[7]（**图1**）。Urban等人对来自SEER数据库的4,773名经历手术的N2患者的数据进行了分析，根据分析结果，PORT组中的死亡风险显著降低（HR = 0.9；p = 0.026）[8]。Mikell等人和Robison等人报道了在pN2 NSCLC患者中PORT占优势的类似结果[9, 10]。然而，Wisnivesky等人报道，PORT并不改善老年（≥ 65岁）pN2 NSCLC患者的生存率（HR，1.1；p = 0.3）[11]。

因此，采用术后放疗进行治疗显示出对III-N2期NSCLC患者的疗效显著增加。然而，尚不清楚PORT是否适合老年患者。因此，需要进一步的研究。

IV期*EGFR*突变NSCLC指南：阿法替尼（afatinib）作为一线推荐疗法

在2017 CSCO指南中， IV期表皮生长因子受体（EGFR）突变NSCLC患者的标准一线策略包括酪氨酸激酶抑制剂（TKI）阿法替尼、吉非替尼（gefitinib）、埃克替尼（icotinib）和厄洛替尼（erlotinib）。可选策略包括厄洛替尼或吉非替尼加化疗、铂类化疗或铂类化疗加VEGF抑制剂贝伐珠单抗（bevacizumab）（体力状态[PS]，0-1；IIA）。在IV期*EGFR*突变NSCLC患者对一线EGFR TKI耐药后，应当基于进展状态作出治疗决策。该指南建议，对于局部进展继续采用EGFR TKI加局部疗法（IIA），而对于缓慢进展继续采用初始EGFR TKI疗法（IIA）作为基本策略。对于快速进展的患者，应当进行*EGFR*突变检测。对于*EGFR* T790M阳性患者，应考虑将奥希替尼（osimertinib）或铂类化疗作为基本策略（I级证据），而在T790M阴性患者中则采用铂类化疗（I级证据）。对于一线EGFR TKI耐药后的IV期*EGFR*突变NSCLC患者，应考虑参与基于耐药突变的临床试验作为可选策略[12]。

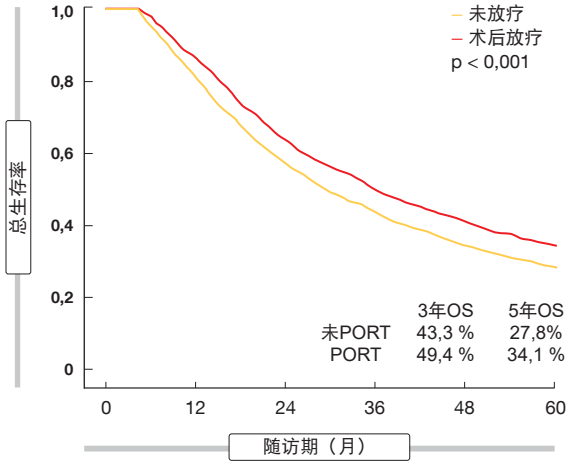


图1： 采用和未采用PORT的IIIA-N2期患者的总生存率

用于晚期SqCC的指南

根据2017 CSCO指南，应当基于PS评分和患者对铂类的耐受性选择SqCC患者的治疗策略。对于适合铂类治疗、PS评分为0-1的患者的一线治疗而言，基本策略为铂类化疗，包括顺铂类化疗（顺铂加吉西他滨（gemcitabine）/多西他赛（docetaxel）/紫杉醇（paclitaxel）/长春瑞滨（vinorelbine））（I级证据）或卡铂类化疗（卡铂（carboplatin）加吉西他滨/多西他赛/紫杉醇/长春瑞滨）（I级证据）。可选策略为参与临床试验。对于不适合铂类治疗、PS评分为2的患者而言，单药化疗应当作为基本策略，而最佳的支持治疗应当作为可选策略[12]。

对于SqCC患者的二线治疗而言，单药化疗应当作为基本策略（I级证据），阿法替尼则应当作为可选策略（IB）。

如之前所述，SqCC是一种异质性疾病，并且在治疗该实体瘤方面几乎没有任何进展，特别是对于晚期SqCC而言。然而，2017 CSCO LC指南更新了晚期SqCC的二线治疗建议。此次更新主要基于来自LUX Lung 8（LL8）试验的证据。LL8在一线化疗后的晚期SqCC患者中对阿法替尼与厄洛替尼进行了比较。结果显示，与厄洛替尼组相比，阿法替尼组中显示出改善的PFS(中位数2.6个月[95% CI，2.0-2.9]与1.9个月[1.9-2.1]；HR 0.81，95% CI 0.69-0.96， p = 0.0103)和OS(中位数7.9个月[95% CI，7.2-8.7]与6.8个月[5.9-7.8]；HR 0.81，95% CI 0.69-0.95，p = 0.0077) [13]（**图2**）。因此，CSCO 2017还推荐阿法替尼作为晚期SqCC患

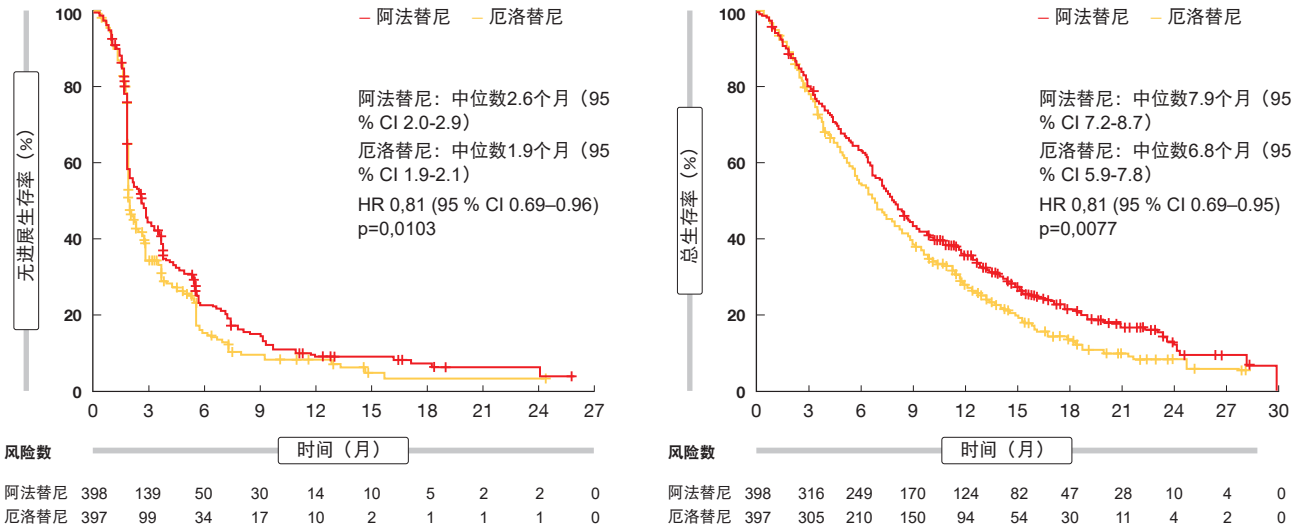


图2： 晚期SqCC患者中阿法替尼与厄洛替尼相比的PFS（左）和OS（右）

者的二线治疗。（请参阅第9-11页关于SqCC的更多信息）

*HER2*阳性NSCLC指南：阿法替尼作为国内推荐疗法

*HER2*是在NSCLC中鉴定出的驱动基因，其中国内*HER2*突变的发生率为约1.92% [14]。然而，尚没有用于*HER2*突变NSCLC的SOC，这为临床实践带来了难题。阿法替尼的活性在临床前*HER2*突变LC模型和*HER2*突变NSCLC患者的临床研究中得到证实。在CSCO 2017年会上，介绍了阿法替尼在国内用于治疗*HER2*突变NSCLC患者的研究设计（NCT02597946），该研究于2016年3月启动[15]。 ■

参考文献

1 Goldstraw P et al., Non-small-cell lung cancer. Lancet 378:1727-1740.
2 Fan Y et al., Guidelines for I-IIIa LC CSCO 2017
3 Chang JY et al., Stereotactic ablative radiotherapy *versus* lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. Lancet Oncol. 2015 Jun;16(6):630-7.
4 Yerokun BA et al., A national analysis of wedge resection *versus* stereotactic body radiation therapy for stage IA non-small cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg. 2017 Aug; 154 (2): 675-686.e4.
5 Albain KS et al., Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. Lancet. 2009 Aug 1; 374(9687): 379-86.
6 Jan P et al., Randomized controlled trial of resection *versus* radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non – small-cell lung cancer. J Natl Cancer Inst 2007; 99: 442-50
7 Corso CD et al., Re-evaluation of the role of postoperative radiotherapy and the impact of radiation dose for non-small-cell lung cancer using the National Cancer Database. J Thorac Oncol. 2015 Jan;10 (1):148 - 55.
8 Urban D et al., Lymph node ratio may predict the benefit of postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer. J Thorac Oncol. 2013 Jul; 8 (7):940 - 6. 7.
9 Mikell JL et al., Postoperative radiotherapy is associated with better survival in non-small cell lung cancer with involved N2 lymph nodes: results of an analysis of the National Cancer Data Base. J Thorac Oncol. 2015 Mar;10(3):462-71.
10 Robinson CG et al., Postoperative radiotherapy for pathologic N2 non–small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: A review of the National Cancer Data Base. J Clin Oncol. 2015 Mar 10; 33(8): 870–876.
11 Wisnivesky JP et al., Postoperative radiotherapy for elderly patients with stage III lung cancer. Cancer. 2012 Sep 15;118 (18):4478 - 85.
12 Zhefeng L et al., Guidelines for advanced LC therapy CSCO 2017
13 Soria JC et al., Afatinib *versus* erlotinib as second -line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial. Lancet Oncol, 2015, 16 (8):897 - 907.
14 Zhangzhou H et al., Mutational subtypes and prognosis of non-small-cell lung cancer harboring HER2 mutations. CSCO 2017
15 Caicun Z et al., Afatinib in patients with advanced *HER2* mutation-positive NSCLC previously treated with chemotherapy. CSCO 2017

*EGFR*突变NSCLC的诊断：从指南到现实

在过去十年中，对驱动非小细胞肺癌（NSCLC）中肿瘤发生、维持和进展的关键分子和细胞机制的日益了解促进了各种新药物靶点的发现和新治疗策略的开发。晚期NSCLC患者的标准疗法（SOC）正在从基于患者临床病理特征经验性选择疗法转向根据患者肿瘤的分子图谱使用生物标志物驱动的治疗。亚洲患者中最常见的突变是*EGFR*突变，其出现在60.5%的肺腺癌（AC）患者中。因此，有效准确地检测*EGFR*突变对于后续疗法的选择，尤其是对于亚洲NSCLC患者而言十分重要。在CSCO 2017年会上，关于*EGFR*突变NSCLC诊断的讨论主要集中在如何选择合适的*EGFR*突变检测方法。另一得到激烈讨论的主题是第三代EGFR TKI耐药机制方面的最新进展。

对症下药——ARMS、IHC、NGS、组织活检还是液体活检？

LC的分子分型对于选择合适的治疗策略必不可少。精准肿瘤学是目前用于管理众多晚期NSCLC患者的循证SOC。在携带*EGFR*异常情况的晚期/转移性肺AC患者中，相比使用传统细胞毒性药物，应用由吉非替尼、厄洛替尼和阿法替尼等口服TKI组成的姑息性靶向疗法始终有助于获得更有利的结果。然而，选择合适的方法用于准确、快速、一致地检测*EGFR*突变或其他突变在NSCLC的治疗中越来越重要。基于专家共识制定的中国NSCLC治疗指南界定了用于常规检测的最低要求以及鉴定晚期NSCLC患者中*EGFR*突变的可选策略[1]。

在常用于检测*EGFR*突变的方法中，Sanger测序是最为灵敏的方法，其次是扩增受阻突变系统（ARMS）和新一代测序（NGS）。根据2017 CSCO关于检测晚期非鳞状NSCLC分子亚型的指南，ARMS应当用作在通过免疫组织化学（IHC）进行诊断的患者中检测*EGFR*突变的标准策略。只有当组织难以获取时，血液样品才是ARMS检测的可选方案。然而，这些建议与美国国家综合癌症网络（NCCN）关于AC的指南不同，NCCN建议通过NGS进行分型，以检测*EGFR*和*ALK*突变。对该差异的一种解释在于可能是由于不同地区间卫生资源的不均衡以及不同的诊断意义。

关于中国食品药品监督管理局批准作为*EGFR*突变晚期NSCLC二线治疗的第三代EGFR TKI奥希替尼，中国指南建议，应当使用PCR-ARMS、Cobas、NGS或ddPCR通过组织活检检测T790M突变。只有当组织样品难以获取时，才应考虑通过PCR-ARMS、super-ARMS、Cobas、cDNA-NGS或ddPCR进行液体活检作为对一线EGFR TKI治疗耐药的晚期非鳞状NSCLC患者的标准策略。

液体活检基于通过诸如NGS等高通量DNA测序检测从人体获得的血液、汗液、尿液和其他液体中的DNA片段。液体活检的主体是循环肿瘤DNA（ctDNA）、循环肿瘤细胞（CTC）和外来体。如Reckamp KL等人所报道[2]，血浆中*EGFR* T790M和L858R突变以及19缺失的检测灵敏度分别为93%、100%和87%，特异性分别为94%、100%和96%（**表1**）。这表明突变富集NGS测定适合于检测晚期NSCLC患者中的*EGFR*突变。同时，Thress KS等人还报道，可以通过ctDNA液体活检在对EGFR TKI治疗耐药的患者中检测*EGFR* T790M突变和*EGFR* C797S突变[3]。Sundaresan等人指出通过CTC、ctDNA、CTC/ctDNA进行的液体活检与组织活检（74%、62%和69%）在T790M突变检测方面具有高度一致性[4]。

因此，2017 CSCO指南建议，通过ARMS进行的组织活检应当作为由IHC诊断的晚期NSCLC患者分子分型的标准策略。尽管液体活检在出现*EGFR* TKI耐药后检测出*EGFR*突变或*EGFR* T790M方面展现出更高的灵敏度和特异性，但2017 CSCO指南仅在组织活检不可用时才推荐液体活检作为可选方案。总结而言，CSCO制定了中国NSCLC患者的诊断指南，综合考虑各个方面，而不仅仅是基于各项技术的灵敏度和特异性。

奥希替尼耐药机制的新见解——关注L792突变

选择性抑制EGFR TKI敏化和*EGFR* T790M耐药突变的第三代EGFR TKI奥希替尼已经改变了*EGFR*突变晚期NSCLC的二线SOC。III期FLAURA研究关注奥希替尼在先前未经治疗的*EGFR*突变（外显子19缺失或L858R突变）晚期NSCLC患者中的疗效。FLAURA的结果显示，奥希替尼比第一代EGFR TKI的PFS更高。但是，获得性耐药仍不可避免。*EGFR* C797S突变被认为代表了对该药物最显著的耐药机制，但还可能存在其他*EGFR*突变。

在CSCO 2017年会上，来自同济大学医学院的周彩存教授介绍了一份病例报告，该报告报道了Leu792处的新型*EGFR*突变，这可能代表了另一种抗奥希替尼的耐药机制[6]。对当使用

第三代TKI奥希替尼作为二线治疗时发生进展的IV期肺AC患者进行了调查，收集血浆样品和从胸腔积液获得的样品用于获得无细胞DNA（cfDNA），并通过NGS对416个癌症相关基因进行测序。结果显示，除最常见的T790M/C797S突变外，Leu792也发生突变，包括突变L792F、L792Y和L792H。深入的分析和结构预测表明了C797S突变在阻断奥希替尼与EGFR结合方面的作用[7]。

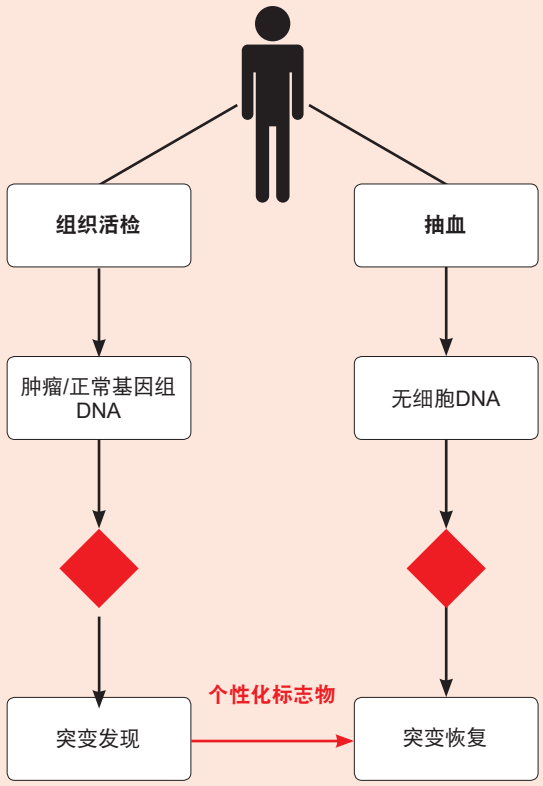
T790M突变率——国内研究数据

第一代和第二代EGFR TKI可显著延长晚期*EGFR*突变NSCLC患者的PFS。但是，已经观察到耐药性。*EGFR* T790M突变出现在60%对第一代和第二代EGFR TKI耐药的患者中[8]。虽然T790M的相关数据主要从国外研究中获得，但在CSCO 2017年会上，介绍了一项专门针对中国患者的T790M突变率进行评估的大样本研究[9]。

该项研究在横跨中国北部、东部、中部和南部32个城市的79个中心进行。自2017年3月31日以来，从经历EGFR TKI治疗后发生疾病进展（PD）的患者中共获得2,693份样品，其中包括1,427份血液样品（53%）和1,266份组织样品（47%）。在所有组织样品中，81.7%从组织活检中获得。在91.8%的样品中，癌细胞的百分比超过10%。组织和血液检查的T790M突变检出率分别为62.8%和27.5%（**图1**）。组织检查结果显示，在T790M突变患者中，39.3%、22%、0.7%和0.8%的患者分别同时具有19缺失、L858R突变、罕见突变（或外显子19缺失和L858R突变两者）以及无其他*EGFR*突变。没有任何*EGFR*突变的患者仅在7.2%的病例中观察到。血液检查结果显示，在*EGFR* T790M突变患者中，17.5%、9.7%、0.2%和0.1%的患者分别具有19缺失、L858R突变、罕见突变和无其他*EGFR*突变。没有任何*EGFR*突变的患者在40.2%的病例中观察到。亚组分析显示在年龄、性别、数量、方法或获得的组织部位方面没有差异。在肿瘤细胞分数<10%和≥10%的组织中，T790M突变率分别为50%和63.9%。这意味着，即使在肿瘤细胞分数低于10%的活检中，T790M突变检测也可用作诊断的标志物。

因此，中国吉林省长春肿瘤医院

表1
NGS测定在血浆*EGFR*突变检测中的表现



特征	样本类型	值，n %
T790M		
灵敏度	所有尿量，10-100 ml	72 % (34 of 47)
	尿量，90-100 ml*	93 % (13 of14)
	尿量，10-89 ml*	64 % (21 of 33)
	血浆	93 % (38 of 41)
特异性	尿液	96 % (54 of 56)
	血浆	94 % (60 of 64)
L858R		
灵敏度	所有尿量，10-100 ml	75 % (12 of 16)
	所有尿量，90-100 ml*	80 % (4 of 5)
	尿量，10-89 ml*	73 % (8 of 11)
	血浆	100 % (17 of 17)
特异性	尿液	100 % (50 of 50)
	血浆	100 % (48 of 48)
外显子19缺失		
灵敏度	所有尿量，10-100 ml	67 % (28 of 42)
	尿量，90-100 ml*	83 % (10 of 12)
	尿量，10-89 ml*	60 % (18 of 30)
	血浆	87 % (34 of 39)
特异性	尿液	94 % (47 of 50)
	血浆	96 % (47 of 49)

Reckamp KL 等人 J Thorac Oncol. 2016 11(10):1690-700

* 推荐尿量≥ 90ml

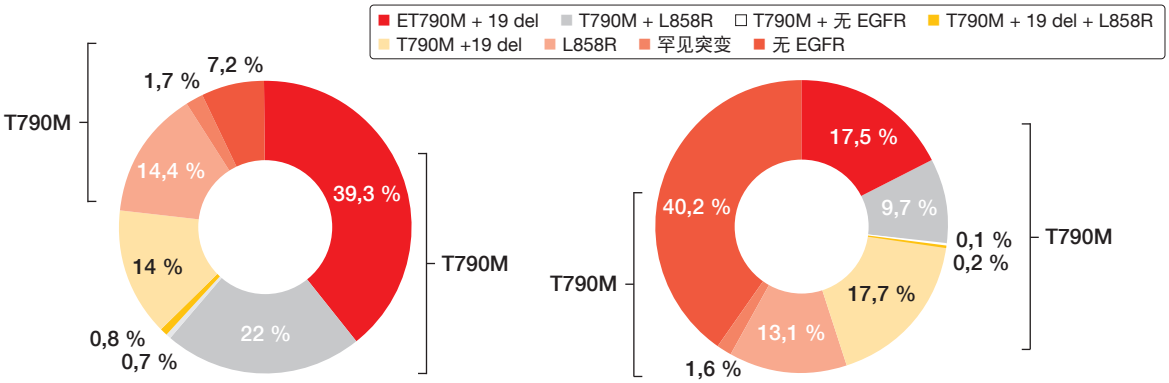


图1： 根据组织（左）或血液（右）检查获得的T790M突变率

的程颖教授指出，通过组织检查获得的T790M突变发生率为62.8%，这与以往研究的结果类似。发现在血液检查中T790M检测灵敏度相对较低，这表明未来将需要更加灵敏的方法[8]。 ■

参考文献

1 Li Y et al., Molecular typing for LC CSCO 2017
2 Reckamp KL et al., A highly sensitive and quantitative test platform for detection of NSCLC EGFR mutations in urine and plasma. J Thorac Oncol. 2016 Oct; 11(10):1690-700.
3 Thress KS et al., Acquired EGFR C797S mutation mediates resistance to AZD9291 in non-small cell lung cancer harboring EGFR T790M. Nat Med. 2015 Jun; 21(6):560-2.
4 Sundaresan TK et al., Detection of T790M, the acquired resistance EGFR mutation, by tumor biopsy *versus* noninvasive blood-based analyses. Clin Cancer Res. 2016 Mar 1 ;22(5):1103-10.
5 Soria JC et al., Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2018 Jan 11;378(2):113-125. doi: 10.1056/NEJMoa1713137.
6 Caicun Zhou et al., Development of precision medicine in advanced NSCLC CSCO 2017
7 Chen K et al., Novel mutations on EGFR Leu792 potentially correlate to acquired resistance to osimertinib in advanced NSCLC. J Thorac Oncol. 2017 Jun;12(6):e65-e68.
8 Camidge DR et al., Acquired resistance to TKIs in solid tumours: learning from lung cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2014 Aug;11(8):473-81.
9 Cheng Y et al., T790M rate in Chinese advanced NSCLC after resistance to EGFR TKI CSCO 2017

治疗鳞状细胞癌的不同疗法

鳞状细胞癌（SqCC）是非小细胞肺癌（NSCLC）的组织病理学亚型之一，并且占到NSCLC患者中的20%至30%[1]。遗憾的是，很少有研究探索SqCC患者的治疗选择，并且SqCC治疗进展滞后于其他NSCLC组织病理学和/或分子亚型[2]。在CSCO 2017年会上，与SqCC相关的主要信息表明，免疫疗法和靶向疗法没有带来令人满意的结果。此外，还报道了阿法替尼用于治疗SqCC患者的最新进展。

免疫疗法——可观的前景还是残酷的现实？

CheckMate 017试验对纳武单抗（nivolumab）和多西他赛作为SqCC患者的二线治疗进行了比较，其中纳武单抗与多西他赛相比显示出改善的无进展生存期（PFS，3.6与2.8个月；死亡或疾病进展的风险比[HR]，0.62；95%置信区间[CI]，0.47-0.81；p= 0.00004）和总生存期（OS；9.2与6.0个月；HR，0.59；95% CI，0.44-0.79；p = 0.00025）[3]。OAK试验对atezolizumab和多西他赛作为SqCC患者的二线或三线治疗进行了比较，其中atezolizumab与多西他赛相比也显示出改善的OS（8.9与7.7个月；p = 0.0383）[4]。

尽管这些CheckMate 017和OAK试验显示出免疫疗法作为SqCC患者二线治疗的可喜结果，但是采用免疫疗法作为一线疗法进行治疗的SqCC患者的

应答较差。Govindan R等人[5]进行了一项III期研究，对紫杉醇加卡铂联合易普利姆玛（ipilimumab）（10 mg/kg）或安慰剂作为SqCC患者的一线治疗进行了比较。但是，两个治疗组之间的PFS（5.6与5.6个月）和OS（13.4与12.4个月；p = 0.25）没有差异。

因此，在CSCO 2017年会上，位于中国广州的广东省肺癌研究所、广东省人民医院以及广东省医学科学院的周清教授指出，尽管免疫疗法在治疗各种癌症中起到关键作用，但对于治疗SqCC患者疗效甚微[6]。

联合靶向疗法：多种药物，但获益甚微

根据CSCO 2017指南，治疗SqCC患者的基本策略是铂类化疗。

*EGFR*阻断抗体作为晚期SqCC的一线治疗

SQUIRE试验对重组人IgG1抗EGFR单克隆抗体necitumumab加化疗与单独化疗作为SqCC患者的一线治疗进行了比较。其中，necitumumab加化疗和单独化疗的OS曲线几乎重叠。虽然OS的绝对差异很小（11.5与9.9个月；HR，0.84；95 % CI，0.74-0.96；P = 0.01），但这种*EGFR*阻断抗体被美国食品药品监督管理局批准为晚期SqCC患者的一线治疗[7]。

阿法替尼作为晚期SqCC的二线治疗

LUX-Lung 8试验对阿法替尼与厄洛替尼作为晚期SqCC患者的二线治疗进行了比较。对于所有患者而言，与厄洛替尼相比，阿法替尼显示出更大改善的PFS（2.6与1.9个月；HR，0.81；95% CI，0.69-0.96；p = 0.0103）和OS（7.9与6.8个月；HR，0.81；95% CI，0.69-0.95；p = 0.0077）[8]。在关注中国患者的更新亚组分析中，与厄洛替尼相比，阿法替尼提供了数值意义上更大的PFS（2.79与2.76个月；p = 0.2250）和OS（10.84与8.21个月；p = 0.1957）（**图1**）[9]。尽管在中国亚组中阿法替尼与厄洛替尼相比没有显著优势，但中国NSCLC治疗指南的确推荐阿法替尼作为晚期SqCC的二线治疗。

总而言之，尽管与SqCC患者的“传统”标准疗法相比，靶向疗法并未显示出作为一线或二线治疗的显著优效性，但大多数组织和国家仍将靶向疗法作为SqCC患者的推荐治疗选择。

阿法替尼长期缓解者

此外，LUX-Lung 8试验报道了关于阿法替尼长期缓解者（LTR；采用≥ 12个月阿法替尼治疗）的事后分析。其中，5%的SqCC患者为LTR，中位PFS为16.6个月，中位OS为21.1个月。还在LTR与其余阿法替尼治疗患者之间比较了通过新一代测序获得的患者基因表达谱。*ErbB*异常在LTR中比在整体阿法替尼治疗患者中更常见（**图2**）[10]。使用Veristrat对患者血清蛋白进行质谱分析也显示，就评级为Veristrat-良的患者而言，LTR与整体阿法替尼治疗患者相比有所改善（88%与62%）。对于接受后续治疗发生进展的所有患者，其中在数据截止时，8/14 LTR中止阿法替尼治疗并接受≥1次后线系统性治疗，6/14 LTR维持阿法替尼治疗；并且其中一名患者接受阿法替尼直到死亡。因此，从这项关于阿法替尼LTR的事后分析得出结论，化疗失败后，这些SqCC患者中有5%的患者能够获得长期缓解。ErbB家族突变或Veristrat-良状态的存在可以作为晚期SqCC患者对阿法替尼长期缓解的生物标志物。

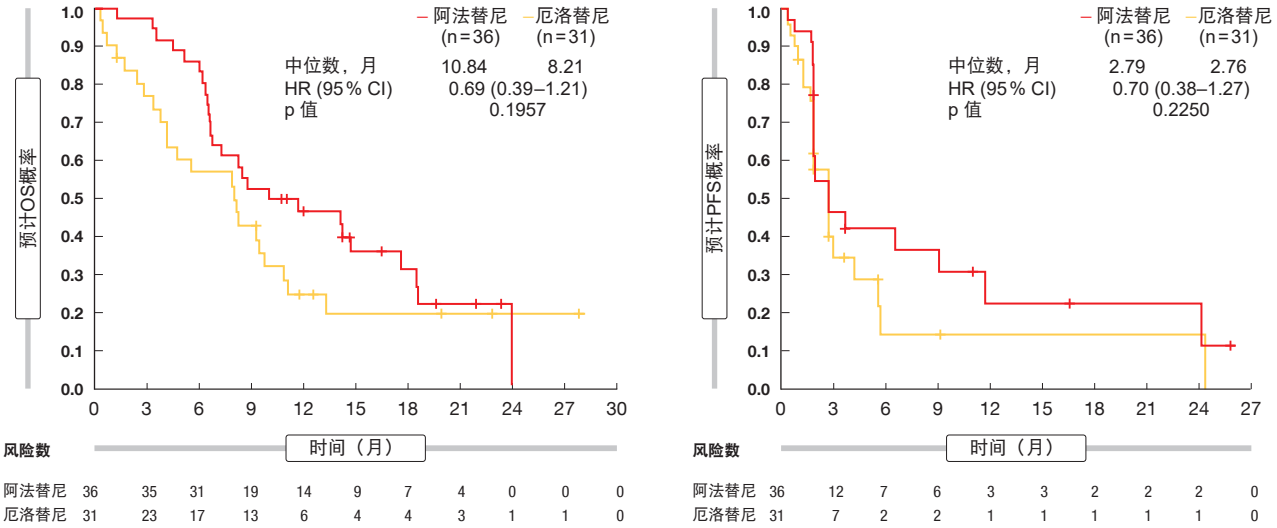


图1：中国SqCC亚组中采用阿法替尼与采用厄洛替尼相比的预计总生存概率（左）和预计无进展生存概率（右）

阿法替尼加西妥昔单抗（cetuximab）作为晚期SqCC的二线治疗

联合阿法替尼的二线治疗方案未满足晚期SqCC患者的需求仍是临床需要解决的问题，对于*EGFR*-T790M突变阴性肿瘤患者而言尤为如此。

EGFR抑制剂西妥昔单抗在临床前研究中已经显示出与阿法替尼的协同活性[11]。在CSCO 2017年会上报告了阿法替尼加西妥昔单抗的IB期研究数据，研究1（S1；NCT01090011）在对吉非替尼/厄洛替尼（G/E）耐药的*EGFR*突变阳性NSCLC患者中进行，研究2（S2；NCT02020577）在未经筛选的接受过大量预先治疗的晚期实体瘤患者（包括SqCC患者）中进行。在S1中，这些对G/E耐药的*EGFR*突变阳性NSCLC患者采用阿法替尼（每日一次40 mg）加西妥昔单抗（每2周一次500 mg/m2）进行治疗。在S2中，这些包括SqCC在内的晚期实体瘤患者采用阿法替尼（每日一次40 mg）加西妥昔单抗（每周一次250 mg/m2）进行治疗。在S1中，疾病控制率（DCR）为71%，中位PFS为4.7个月，由于治疗相关不良事件所导致的中止率为13%。在S2中，总体DCR为55%，但SqCC患者的DCR更高，达到75%。SqCC患者的中位PFS为11.9周，治疗相关不良事件发生率与研究S1中观察到的类似，占总患者人群的12% [12]。从这些研究中得出的结论认为，阿法替尼加西妥昔单抗为对G/E耐药的*EGFR*突变阳性NSCLC患者以及接受过大量预先治疗的SqCC患者提供获益，并且安全性可被接受。

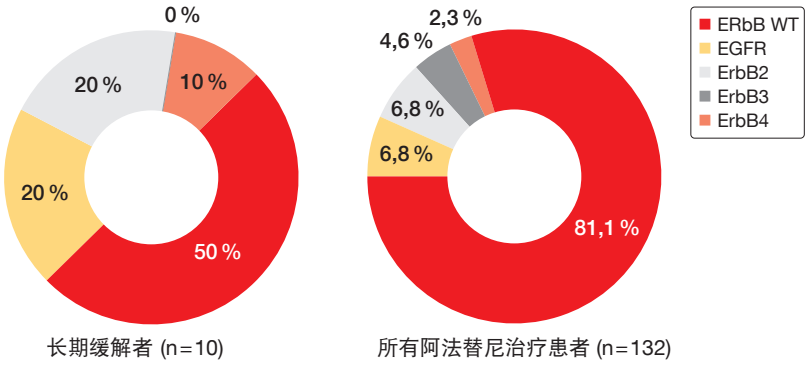


图2：长期缓解者（左）与所有阿法替尼治疗患者（右）之间ErbB家族变体突变的比较。

正在进行中的新型靶向疗法相关研究

已经对用于SqCC患者的新型靶向疗法进行了探究；然而，大多数研究并未得到期望的结果。成纤维细胞生长因子受体抑制剂（多韦替尼（dovitinib））、磷酸肌醇3-激酶抑制剂（pictilisib）、血小板衍生生长因子受体抑制剂（莫特塞尼（motesanib））和聚(腺苷二磷酸核糖)聚合酶抑制剂（iniparib）的相关研究均由于缺乏疗效或不良事件而提前终止。S1400研究是第一项由政府、学术界和制药公司合作进行的关注SqCC的研究，其包括分别针对驱动致癌基因阳性和阴性SqCC的S1400B/C/D/E和S1400A/1子研究。ASCO 2017年会上提供了来自S1400B/C/D的数据，对GDC-0032（磷酸肌醇3-激酶抑制剂）、帕博西尼（palbociclib）（细胞周期蛋白依赖性激酶4/6抑制剂）以及AZD4547（成纤维细胞生长因子受体抑制剂）与多西他赛的疗效进行了比较；但是，这些子研究由于缺乏疗效而提前终止。

尽管目前的形势不利于将新型靶向疗法用于SqCC患者，但新潜在疗法的相关研究仍在继续，包括采用反义寡核苷酸（apatorsen）和细胞周期阻断剂（abemaciclib）进行的研究。周清教授因此指出，尽管对用于SqCC患者的新疗法进行的大多数研究尚未成功，但该领域仍在向前迈进[6]。 ■

参考文献

1 Hirsh V et al., New Developments in the Treatment of Advanced Squamous Cell Lung Cancer: Focus on Afatinib. Onco Targets Ther. 2017;10:2513-2526.
2 Schumacher TN et al., Neoantigens in Cancer Immunotherapy. Science. 2015;348(6230):69-74.
3 Brahmer J et al., Nivolumab *versus* Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2015;373:123-135.
4 Rittermeyer A et al., Atezolizumab *versus* Docetaxel in Patients with Previously Treated Non–Small-Cell Lung Cancer (OAK): a Phase 3, Open-Label, Multicentre Randomised Controlled Trial. The Lancet. 2017;389(10066);255-265.
5 Govindan R et al., Phase III Trial of Ipilimumab Combined With Paclitaxel and Carboplatin in Advanced Squamous Non–Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol. 2017;35(30):3449-3457.
6 Zhou Q et al., Progression and Challenge of SqCC. CSCO 2017.
7 Thatcher N et al., Necitumumab plus Gemcitabine and Cisplatin *versus* Gemcitabine and Cisplatin Alone as First-Line Therapy in Patients with Stage IV Squamous Non–Small-Cell Lung Cancer (SQUIRE): an Open-Label, Randomised, Controlled Phase 3 Trial. Lancet Oncol. 2015;16(7):763-774.
8 Soria JC et al., Afatinib *versus* Erlotinib as Second-Line Treatment of Patients with Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Lung (LUX-Lung 8): an Open-Label Randomised Controlled Phase 3 Trial. Lancet Oncol. 2015;16(8):897-907.
9 Lu S et al., Afatinib *versus* Erlotinib for Second-Line Treatment of Chinese Patients with Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Lung: a Subgroup Analysis of the Phase III LUX-Lung 8 Trial. CSCO 2017.
10 Lu S et al., Post-hoc Analysis of Afatinib Long-Term Responders in the Phase III LUX-Lung 8 Trial in Patients with Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Lung. CSCO 2017.
11 Regales L et al., Dual Targeting of EGFR Can Overcome a Major Drug Resistance Mutation in Mouse Models of EGFR Mutant Lung Cancer. J Clin Invest. 2009;119(10):3000-3010.
12 Charles J et al., The Story of Afatinib plus Cetuximab in the Treatment of Patients with NSCLC to Date. CSCO 2017.

用于治疗EGFR突变肺癌的最佳策略

EGFR TKI的出现改变了*EGFR*突变NSCLC患者的治疗标准。IPASS是在中国*EGFR*突变NSCLC患者中对第一代EGFR TKI吉非替尼与铂类化疗进行比较的首个开放随机化研究。结果显示，吉非替尼组的无病生存期（DFS）显著高于化疗组。因此，IPASS为在晚期*EGFR*突变NSCLC患者中使用第一代EGFR TKI奠定了基础[1]。

在2017年CSCO年会上，*EGFR*靶向治疗相关讨论主要集中于三个主题。第一，用于晚期*EGFR*突变NSCLC患者的一线、二线和三线标准治疗策略以及可选治疗策略；第二，靶向疗法和放疗联合用于*EGFR*突变NSCLC患者；第三，关注中国NSCLC患者*EGFR*靶向治疗研究的相关最新数据和新颖见解。

EGFR突变阳性肺癌治疗的最佳策略：一线治疗

在CSCO最近发表的肺癌（LC）治疗指南中，第一代EGFR TKI（厄洛替尼或吉非替尼）和第二代EGFR TKI阿法替尼被推荐为晚期*EGFR*突变NSCLC患者的标准一线治疗[2]。

根据2017年CSCO指南，在中国，阿法替尼改变了针对IV期*EGFR*突变晚期NSCLC患者的一线治疗建议。来自LUX-Lung（LL）3、6和7试验的数据表明，与第一代EGFR TKI治疗或化疗相比，阿法替尼可延长患者的PFS和OS，并提高客观缓解率（ORR）[3,4]。在2017年CSCO年会上介绍了针对中国患者的最新数据。LL6对阿法替尼（n＝217）40 mg/d与6个周期的吉西他滨/顺铂（G/C）（n＝110）进行了比较。与G/C相比，阿法替尼的PFS更长（中位数，11.0与5.6个月；HR 0.30；p < 0.0001）。此外，与G/C相比，阿法替尼在19缺失患者中改善了OS（中位数，31.6与16.3个月；HR，0.61；p = 0.0146）。在使用阿法替尼进行治疗的中国患者中未观察到非预期AE [5]。LL7对阿法替尼与吉非替尼作为*EGFR*突变NSCLC患者的一线治疗进行了比较，结果显示阿法替尼组的PFS、ORR和至治疗失败的时间（TTF）显著高于吉非替尼组。深入分析表明，无论*EGFR*突变类型如何，阿法替尼与吉非替尼相比均显示出OS改善（27.9与24.5个月）和TTF增加（13.7与11.5个月；p＝0.007）。安全性结果显示，阿法替尼剂量减少降低了治疗相关AE的发生率和严重程度[6,7]。因此，作者得出结论认为，就PFS、OS、TTF和安全性方面，*EGFR*突变NSCLC患者能够从一线阿法替尼治疗中获益。

此外，2017年CSCO年会上还报告了LL3、LL6和LL7的长期生存率分析。根据这些分析，LL3、LL6和LL7中的长期缓解者（LTR；阿法替尼治疗≥3年）分别有10%、10%和12%。相比之下，LL7中使用吉非替尼的长期缓解者仅为4 %。最后，位于中国广州的广东省肺癌研究所、广东省人民医院以及广东省医学科学院的吴一龙教授指出，阿法替尼30mg或40mg可能是中国*EGFR*突变NSCLC患者的最佳选择[8]。

对接受一线阿法替尼的患者进行的不同二线治疗的分析显示，结果表明奥希替尼大有前景：总计37名停用阿法替尼的患者随后接受奥希替尼，其中大部分在三线及以上治疗。对于这些患者，在任何治疗线中，奥希替尼的中位治疗时间长达20.2个月，且在超过4年的中位随访期后仍未达到OS（**图1**）[9]。因此，这些发现支持，一线阿法替尼治疗和随后包括奥希替尼在内的后续治疗可能是*EGFR*突变晚期NSCLC患者的可选策略。

奥希替尼——从二线疗法上升为一线疗法？

奥希替尼是第三代EGFR TKI。在AURA、AURAext、AURA2、AURA3、AURA17和AURA18研究中进行的检测显示，对于对第一代和第二代EGFR TKI耐药的患者，奥希替尼的ORR约为60%-70%，PFS为9.6-10.1个月。AURAext和AURA2研究表明，一旦患者对第一代EGFR TKI耐药，则奥希替尼可能替代铂类化疗成为*EGFR* T790M阳性NSCLC患者的可选方案[10]。然而，应当注意，AURAext和AURA2是单组研究，因此缺乏证据表明奥希替尼可以替代化疗用作对第一代EGFR TKI耐药的患者的二线治疗。AURA3是对奥希替尼与铂-培美曲塞（pemetrexed）作为先前接受过EGFR TKI治疗的*EGFR* T790M阳性晚期NSCLC患者的二线治疗进行比较的头对头研究。AURA3证明，与铂-培美曲塞组相比，奥希替尼治疗组具有改善的PFS（10.1与4.4个月；HR，0.3；p<0.001）[11]。因此，2017年NCCN指南建议，奥希替尼应作为*EGFR* T790M阳性晚期NSCLC患者二线治疗的标准疗法（SOC）。

FLAURA是对奥希替尼与第一代TKI作为*EGFR*突变（即外显子19缺失或L858R突变）晚期NSCLC患者的一线治疗进行比较的首个头对头研究。患者被随机分为两组，分别用奥希替尼（每日一次80 mg）或第一代EGFR TKI（每日一次吉非替尼250 mg或厄洛

替尼150 mg）进行治疗。主要终点是根据RECIST 1.1评估的疾病进展。与SOC组相比，奥希替尼组的中位PFS明显更长（18.9与10.2个月；p < 0.0001）（**图2**）。奥希替尼组的ORR稍高（80%与76%；p = 0.2335），且缓解的中位持续时间（DoR）也更高（17.2与8.5个月）。安全性特征分析表明，与接受SOC的患者相比，奥希替尼组中的患者出现更少的AE。此外，使用奥希替尼也降低了严重AE（等级> 3）的发生率（34%与45%）。OS的中期分析结果（数据成熟度，25%）表明奥希替尼在优效性方面尚不具有正式的统计学意义，但令人鼓舞的数据显示出存活获益的趋势（死亡HR，0.63）[12]。如果选择奥希替尼作为一线治疗，则还应考虑其他限制因素，诸如T790M突变检测的限制，奥希替尼耐药性的异质性机制以及第一代、第二代和第三代EGFR TKI间的交叉耐药性。因此，中国台湾省台北市国立台湾大学医学院附设医院的杨志新教授指出，是否指定第三代EGFR TKI奥希替尼作为一线治疗药物目前尚不确定，因为其在*EGFR*突变NSCLC患者中的功效尚未完全明确[13]。

3.1.3. 用于中国患者的达克替尼（dacomitinib）——ARCHER 1050

在2017年ASCO年会上报告了ARCHER 1050试验的数据。该试验研究了另一种*EGFR*靶向药物达克替尼（第二代EGFR TKI）。在*EGFR*突变晚期NSCLC患者的一线治疗中，与第一代EGFR TKI（吉非替尼）相比，达克替尼的PFS更长（14.7与9.2个月；HR，0.59；P < 0.0001）。有趣的是，在本研究招募的452名患者中，231名为中国人。因此，在2017年CSCO年会上重点介绍了这些患者的数据。

ARCHER 1050的主要入选标准是晚期NSCLC和存在一种*EGFR*突变（19缺失或Leu858Arg突变）。患者被随机分为两组，分别接受口服达克替尼（45 mg/天，28天为一周期）或口服吉非替尼（250 mg/天，28天为一周期）直至疾病进展或直至满足另一项中止标准。主要终点是通过设盲独立审查评估的PFS。在中国患者的亚组分析中，达克替尼组的PFS显著高于吉非替尼组（根据设盲独立审查为16与9.2个月，而根据研究者分析为18.4与11.1个月）。中国患者的ORR与总人群中的ORR相似，而达克替尼的DoR高于吉非替尼（15.6与8.3个月）。

ARCHER 1050的数据显示出达克替尼作为*EGFR*突变晚期NSCLC患者的一线治疗的有利结果。然而，作者指出，虽然关于PFS的数据很有前景，但在OS方面是否会取得满意结果尚不清楚。此外，仍有一些其他重要问题尚未得到解答：达克替尼对于LC患者中CNS转移的治疗效果如何？作为广谱TKI，达克替尼的耐药机制是什么？如果患者对达克替尼产生耐药性，是否存在任何替代的治疗策略？因此，仍需进行进一步研究来调查达克替尼作为*EGFR*突变晚期NSCLC一线疗法的疗效 [14]。

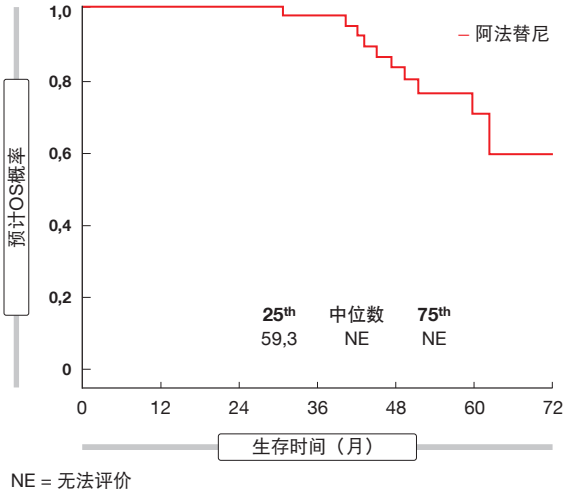


图1： 最初接受阿法替尼且随后在任何线中接受奥希替尼的患者的探索性OS分析

*EGFR*突变NSCLC患者的三线治疗——ALTER0303

在2017 CSCO关于LC治疗的指南中，晚期NSCLC患者的一线和二线治疗定义如下：取决于驱动致癌基因状态，大多数患者应接受EGFR TKI治疗、间变性淋巴瘤激酶（ALK）TKI治疗或化疗作为一线治疗。在对一线治疗（阿法替尼）耐药的情况下，患者应接受奥希替尼或化疗作为二线治疗。越来越多的患者有机会接受三线治疗和进一步的治疗。然而，迄今为止，尚无SOC用于NSCLC的三线治疗条件。ALTER0303试验为二线治疗失败后如何治疗NSCLC患者提供了有用信息。

调查安罗替尼（anlotinib）的III期研究ALTER0303是一项随机化双盲安慰剂对照研究。安罗替尼是抑制VEGFR、PDGFR和FGFR等的多靶点TKI。ALTER0303的主要入选标准是先前一线和二线治疗失败的晚期NSCLC患者。患者被随机分为安罗替尼组或安慰剂组。主要终点分析显示，接受安罗替尼治疗患者的OS显著高于接受安慰剂的患者（9.6与6.3个月；HR，0.68；95% CI 0.54，0.87；p = 0.0018）。此外，ORR和DCR分析显示，安罗替尼的结果更优（ORR，9.18%

与0.7%；p < 0.0001；DCR，80.95%与37.06%；p < 0.0001）。所有AE均可预测，包括疲劳、高血压、皮肤毒性、TSH升高和高甘油三酯血症。

因此，中国上海交通大学附属上海市胸科医院的韩宝惠教授指出，需要更大样本量的进一步研究来深入评估安罗替尼的安全性。然而，考虑到目前的数据，安罗替尼有望成为三线条件下的标准NSCLC疗法[15]。

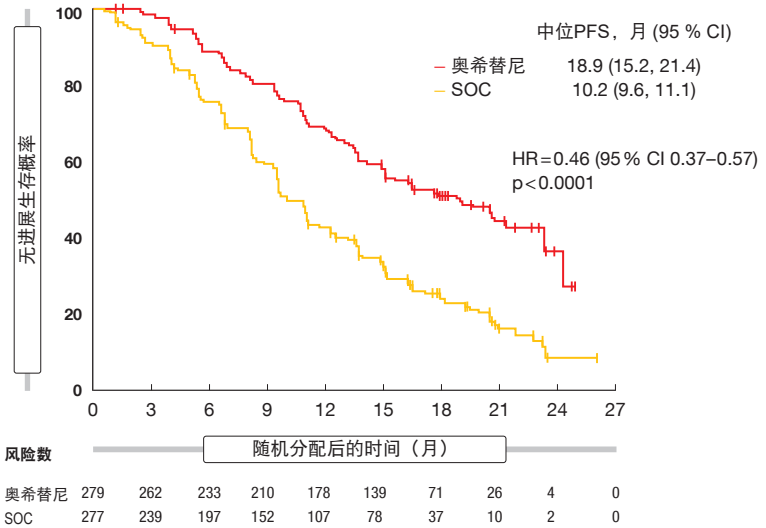


图2：与使用第一代EGFR TKI（吉非替尼或厄洛替尼）相比，使用奥希替尼作为*EGFR*突变晚期NSCLC一线治疗的PFS

EGFR TKI耐药后的治疗策略

精准医学改变了LC患者的治疗格局。然而，基于包括IPASS、First-SIGNAL、WJTOG3405、NEJ002、OPTIMAL、ENSURE、LL3和LL6在内的先前研究报道，接受EGFR TKI的*EGFR*突变患者的PFS为8-14个月。这意味着采用EGFR TKI治疗后获得性耐药终将发生。那么产生EGFR TKI耐药性后应采取何种最佳治疗策略？

Mok TS等人指出，在对一线EGFR TKI耐药的T790M突变阳性患者中，与铂类化疗相比，采用奥希替尼治疗的PFS、ORR和DCR显著增加。根据进展类型，T790M阴性的患者应采取不同的治疗。

ASPIRATION试验纳入了对一线EGFR TKI耐药后进展缓慢的患者。继续使用厄洛替尼治疗延长了PFS，而未发生新的AE[16]。然而，招募了进展快速患者的IMPRESS表明长期吉非替尼治疗并未提供获益[17]。联合使用EGFR TKI的局部治疗在治疗对一线EGFR TKI治疗耐药的患者中也发挥了核心作用。Weickhardt AJ等人报道，用局部疗法加EGFR TKI治疗的患者的PFS为10至13.8个月。

除了最常见的突变（即发生率为61%的T790M突变）之外，Piotrowska等人介绍了用于其他相对罕见耐药机制的额外策略，诸如用于SCLC转化（3%）的依托泊苷（etoposide）/铂（EP）方案和用于未知耐药机制（21%）的化疗或免疫疗法[18]。

因此，作者得出结论认为，T790M突变患者应接受奥希替尼，但如果患者出现SCLC转化，则应采用EP策略。然而，对于耐药机制未获识别的患者尚无明确的治疗策略，需要进一步的研究[19]。

*EGFR*突变肺癌的靶向疗法和放疗

放疗（RT）和并行放化疗经常用于I-III期NSCLC。在2017年CSCO年会上报告了放疗和靶向疗法联合使用的结果。

RTOG0617研究比较了并行放化疗联合或不联合靶向治疗在IIIA或IIIB期NSCLC患者中的结果。该试验显示，联合没有带来OS获益。正在进行中的研究比较了RT联合EGFR TKI与单独使用RT在局部晚期（LA）*EGFR*突变NSCLC患者中的疗效。虽然体外数据显示有利于EGFR TKI联合RT的喜人结果[20]，但在LA *EGFR*突变NSCLC患者中对RT联合EGFR TKI与单独使用RT进行比较的Alliance 31101和RTOG 1210临床试验却带来了不确定性结果。

相比之下，RT联合EGFR TKI作为*EGFR*突变晚期NSCLC患者的一线和二线治疗却观察到有前景的结果。Helena A等人报道，对于一线EGFR TKI耐药的*EGFR*突变晚期NSCLC患者，该联合疗法的PFS和OS分别为10和41个月，这是二线条件下令人鼓舞的结果。Magnuson WJ等人报道的另一项回顾性研究显示，分别使用立体定向放射外科手术（SRS）和全脑放疗（WBRT）治疗并随后接受EGFR TKI作为一线治疗的患者的OS结果分别为46和30个月。

因此，作者得出结论认为，在未经筛选的NSCLC患者中，*EGFR*靶向疗法联合RT并未改善临床结果。*EGFR*靶向疗法联合RT在LA致癌基因阳性NSCLC患者中的疗效尚不清楚，因此需要进一步研究。RT在晚期*EGFR*突变NSCLC患者中的疗效似乎很有前景，但需进行确认，因而需要进一步前瞻性研究[21]。

机制不同，剂量选择不同——国内第三代EGFR TKI开发的经验教训

第三代EGFR TKI奥希替尼的首项临床前试验于2011年启动。仅5年后，在2016年8月，奥希替尼就被中国食品药

品监督管理总局（CFDA）批准在中国进行临床实践。这与获批可能需要7.5年以上的其他新药大相径庭。在2017年CSCO年会上，吴一龙教授谈到了国内另一种第三代EGFR TKI avitinib开发的经验教训。

评估avitinib的I期研究是一项开放的剂量递增研究。初始剂量为50 mg，每天两次，而一旦患者出现部分缓解（PR）则增加剂量。最终结果显示，所有剂量组之间的安全性无差异，这与先前显示AE频率随剂量递增而增加的观察结果不同。在300mg的剂量下观察到最高ORR（52%），这也表明对avitinib而言有良好的药代动力学特征。因此，这些数据表明，2期研究应该使用300 mg的avitinib剂量[22]。 ■

参考文献

1 Mok TS et al., Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. N Engl J Med. 2009 Sep 3;361(10):947-57.
2 Yang N et al., Upgrade of osimertinib to first line treatment? CSCO 2017
3. Yang JC et al., Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6. Lancet Oncol. 2015 Jul;16(7):830-8.
4. Park K et al., Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2016 May;17(5):577-89.
5 Xu CR et al., Afatinib vs cisplatin/gemcitabine for the first-line treatment of Chinese patients with advanced EGFR-mutation positive (EGFRm+) NSCLC: subgroup analysis of the LUX-Lung 6 trial. CSCO 2017
6. Zhang L et al., Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation positive (EGFRm+) NSCLC: updated OS data from LUX-Lung 7. CSCO 2017
7 Zhang L et al., Afatinib vs gefitinib for the first-line treatment of EGFR-mutation positive (EGFRm+) NSCLC (LUX-Lung 7): time to treatment failure and impact of afatinib dose adjustment. CSCO 2017
8 Wu YL et al., Long-term response to first-line afatinib in patients with advanced EGFR mutation-positive (EGFRm+) NSCLC: analysis of LUX-Lung (LL) 3, 6 and 7. CSCO 2017
9 Sequist L et al., Subsequent therapies post-afatinib among patients with EGFR mutation positive NSCLC in LUX-Lung (LL) 3, 6, 7. CSCO 2017
10 Goss G et al., Osimertinib for pretreated EGFR Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol. 2016 Dec;17(12):1643-1652.
11 Mok TS et al., Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. N Engl J Med. 2017 Feb 16;376(7):629-640.
12 Soria JC et al., Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non–small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2018 Jan 11;378(2):113-125. doi: 10.1056/NEJMoa1713137.
13 Yang JC et al., Optimal strategy for treatment of EGFR mutation positive lung cancer Choice and Sequence. CSCO 2017
14 Zhou Q et al., Dacomitinib vs gefitinib for first-line (1L) treatment of advanced EGFR+ non-small-cell lung cancer (NSCLC) in Chinese patients (ARCHER 1050). CSCO 2017
15 Han B et al., Third-line treatment: A randomized, double-blind, placebo controlled phase III ALTER-0303 study—Efficacy and safety of anlotinib treatment in patients with refractory advanced NSCLC. CSCO 2017
16 Park K et al., First-line erlotinib therapy until and beyond response evaluation criteria in solid tumors progression in Asian patients with epidermal growth factor receptor mutation-positive non-small-cell lung cancer: the ASPIRATION study. JAMA Oncol. 2016 Mar;2(3):305-12.
17 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 Aug;16(8):990-8.
18 Piotrowska Z et al., Treatment of EGFR-mutant lung cancers after progression in patients receiving first-line EGFR tyrosine kinase inhibitors: a review. JAMA Oncol. 2016 Jul 1;2(7):948-54
19 Zhao J et al., Treatment strategy after resistance in driver oncogene positive NCLCL. CSCO 2017
20 Baumann M et al., Selective inhibition of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase by BIBX1382BS and the improvement of growth delay, but not local control, after fractionated irradiation in human FaDu squamous cell carcinoma in the nude mouse. Int J Radiat Biol. 2003 Jul;79(7):547-59.
21 Fu X et al., Radiotherapy and target medicine for LC. CSCO 2017
22 Wu YL et al., Lessons learned from developing the 3rd Generation EGFR inhibitors in China. CSCO 2017

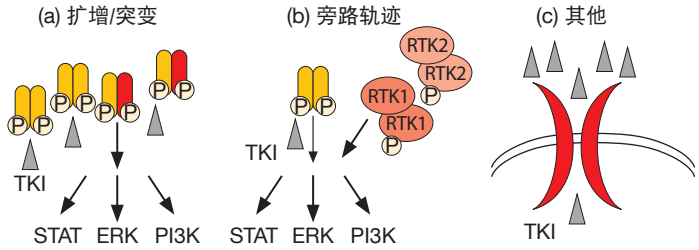
*ALK*突变阳性NSCLC患者治疗新见解

间变性淋巴瘤激酶（*ALK*）是一种融合致癌基因，且NSCLC患者中*ALK*突变的发生率在不同种族间类似。在2017年CSCO年会上，治疗*ALK*突变阳性NSCLC患者的主要进展与针对一线和二线治疗的新建议，以及对*ALK*酪氨酸激酶抑制剂（TKI）产生耐药前后管理患者的最佳策略有关。会议还报道了伴随*EGFR-ALK*突变患者的管理策略。

*ALK*突变阳性NSCLC患者的一线治疗

CSCO推荐使用克唑替尼（crizotinib）作为*ALK*突变阳性NSCLC患者的一线治疗。然而，最近发表的J-ALEX和ALEX研究对艾乐替尼（alectinib）与克唑替尼作为这些患者的一线治疗进行了比较，结果显示，与克唑替尼相比，艾乐替尼获得改善的无进展生存期 [1]。因此，NCCN的NSCLC指南推荐使用艾乐替尼作为*ALK*突变阳性NSCLC患者的一线治疗[2]。

基于J-ALEX和ALEX试验的结果，中国北京大学肿瘤医院胸部肿瘤内科主任王洁教授指出，虽然艾乐替尼已被证实比克唑替尼更加有效，但目前正在进行中的关于其他*ALK*抑制剂的III期研究



克唑替尼耐药性	*ALK*融合基因扩增、L1196M、G1269A	EGFR、cKIT与SCF、IGF1R	P-gp介导的药物导出
艾乐替尼	I1171T/N/S、G1202R、V1180L	*cMET*基因扩增	
色瑞替尼耐药性	F1174C/V、G1202R、G1202del、D1203N + F1174C	MEK突变、Src活化、*cMET*扩增	P-gp介导的药物导出
劳拉替尼耐药性	C1156Y + L1198F		
布加替尼耐药性	(G1202R)、E1210K + S1206C、E1210K + D1203N		

Lin JJ 等人, Cancer Discov. 2017 Feb;7(2):137-155. doi: 10.1158/2159-8290.CD-16-1123. Epub 2017年1月25日。

图1：对第二代和第三代ALK TKI耐药的三种主要机制的图解

（即使用布加替尼（brigatinib）的ALTA-1L试验，使用劳拉替尼（lorlatinib）的CROWN试验和使用ensartinib的eXalt3试验）仍使用克唑替尼作为对照组的一线治疗。因此，使用克唑替尼作为对照一线治疗的这种设置目前是否适当存在疑问[3]。

*ALK*突变阳性NSCLC的二线治疗：新的突破？

获得性耐药是ALK TKI在临床实践中作为一线治疗的主要限制。约有30%使用克唑替尼治疗的难治性肿瘤在ALK激酶结构域（包括G1269A、L1196M、C1156Y、L1152R、S1206Y、1151Tins、G1202R和F1174L）中显示出具有耐药突变[4]。劳拉替尼是第三代ALK TKI，在临床前研究中显示对大多数耐药突变有效[5]。虽然这些数据很有前景，但仍需在对一线治疗耐药的*ALK*突变阳性NSCLC患者中进行临床研究加以证实。

ALK TKI耐药机制：研究和结果

几项研究正在探索克唑替尼耐药机制，而对第二代和第三代ALK TKI的此类研究甚少。然而，在2017年CSCO年会上，王教授指出，对第二代和第三代ALK TKI耐药似乎主要存在三种机制：（i）扩增/突变，诸如对艾乐替尼耐药的G1202R、对色瑞替尼（ceritinib）耐药的F1174C/V、对劳拉替尼耐药的C1156Y+L1198F以及对布加替尼耐药的G1202R；（ii）旁路激活，诸如对艾乐替尼耐药的*cMET*基因扩增和对色瑞替尼耐药的MEK突变；以及（iii）其他机制，诸如P-gp介导的药物导出（**图1**）。因此，王教授认为，诸如与EGFR TKI联合等治疗策略可能有利于防止旁路激活产生的耐药性，阻断通过*EGFR*旁路途径产生的耐药。

*ALK*阳性NSCLC的异质性诊断和治疗

在NSCLC患者中已经观察到伴随突变，其中*EGFR-ALK*伴随突变的发生率约为0.1% [6]。Lou等人[7]报道，与化疗、克唑替尼或血管内皮生长因子受体TKI相比，使用EGFR TKI对*EGFR-ALK*突变NSCLC患者进行一线治疗提供了更好的结果。然而，Lo Russo G等人进行的研究[8]报道认为，对于同时出现*EML4-ALK*重排和*EGFR*突变的NSCLC患者，ALK TKI相比EGFR TKI提供了更高比率的完全/部分缓解（51.3%与43.4%）。作者指出，Lou等人[7]和Lo Russo G等人[8]之间的差异可能是由于伴随*ALK/EGFR*突变的异质性模式[9]。■

参考文献

1 Peters S et al., Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2017;377(9):829-838.
2 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non–Small Cell Lung Cancer; version 7, 2017.
3 Jie W et al., Treatment Strategy for Advanced ALK-Positive NSCLC. CSCO 2017.
4 Gainor JF et al., Emerging Paradigms in the Development of Resistance to Tyrosine Kinase Inhibitors in Lung Cancer. J Clin Oncol. 2013;31:3987-3996.
5 Zou HY et al., PF-06463922, an ALK/ROS1 Inhibitor, Overcomes Resistance to First and Second Generation ALK Inhibitors in Preclinical Models. Cancer Cell. 2015;28(1):70-81.
6 Ulivi P et al., Nonsquamous, Non–Small-Cell Lung Cancer Patients Who Carry a Double Mutation of EGFR, EML4-ALK or KRAS: Frequency, Clinical-Pathological Characteristics, and Response to Therapy. Clin Lung Cancer. 2016;17(5):384-390.
7 Lou NN et al., Clinical Outcomes of Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer Patients with EGFR Mutation, ALK Rearrangement and EGFR/ALK Co-Alterations. Oncotarget. 2016;7(40):65185-65195.
8 Lo Russo G et al., Concomitant EML4-ALK Rearrangement and EGFR Mutation in Non–Small Cell Lung Cancer Patients: a Literature Review of 100 Cases. Oncotarget. 2017;8(35):59889-59900.
9 Cai W et al., Intratumoral Heterogeneity of ALK-Rearranged and ALK/EGFR Coaltered Lung Adenocarcinoma. J Clin Oncol. 2015;33(32):3701-3709.

免疫疗法临床应答的确定

在过去13年中，非小细胞肺癌（NSCLC）的治疗发生了翻天覆地的变化。两种新治疗方法（靶向治疗和免疫疗法）的出现推翻了之前医生和患者对NSCLC治疗标准的看法。然而，并非所有NSCLC的驱动致癌基因均得到了鉴别。仍有大量具有未知驱动致癌基因突变的患者无法从目前可用的靶向疗法中获益。此外，对这些靶向疗法的获得性耐药无一例外会发生。

免疫疗法的开发基于免疫系统的三大重要特征：特异性、适应性和记忆性。免疫疗法的概念以通过调节免疫微环境或破坏免疫耐受来消除癌细胞为基础，这与其他常规治疗概念不同。免疫疗法已被用于治疗各种癌症，并且已表现出可显著延长实体瘤患者的无进展生存期（PFS）和总生存率（OS）。在2017年CSCO年会上，NSCLC免疫疗法的主题主要集中于：1、一线和二线免疫疗法；2、确定免疫疗法应答；3、选择合适的生物标志物；以及4、使用免疫疗法的持续时间。

晚期NSCLC的免疫疗法现状：一线和二线治疗

CheckMate 017和CheckMate 057试验对纳武单抗免疫疗法和多西他赛作为一线化疗失败的晚期NSCLC患者的二线治疗进行了比较。在这些研究中，与多西他赛相比，纳武单抗改善了客观缓解率（ORR：20%与9%）和OS（9.2-12.2个月与6.0-9.5个月；CheckMate 017：风险比[HR]，0.62；CheckMate 057：HR，0.75）。此外，免疫疗法的安全性结果也更占优势（3-4级不良事件：8%-10%与54%-56%）。随后的Keynote 010和OAK研究验证了这些免疫疗法的获益，分别将派姆单抗（pembrolizumab）和atezolizumab与多西他赛在晚期NSCLC患者的治疗中进行了比较，结果具有可比性（即，使用免疫疗法获得改善的ORR和OS；**表1**）[1]。

免疫疗法作为晚期NSCLC患者的一线治疗也显示出疗效提高。KEYNOTE-024对单一免疫药物派姆单抗与铂类化疗作为PD-L1 ≥ 50%，*EGFR/ALK*突变阴性晚期NSCLC的一线治疗进行了比较。其中，使用派姆单抗治疗患者的PFS改善（10.3与6个月；HR，0.50；95% CI，0.37-0.68；p <0.001），预计使用派姆单抗的患者在第6个月时的存活率为80.2%（95% CI，72.9%-85.7%），而使用化疗则为72.4%（95% CI，64.5%-78.9%）。两组均未达到中位OS，但使用派姆单抗相对于化疗的OS显著改善（死亡HR，0.60；95% CI，0.41-0.89；p = 0.005）[2]。

与单独使用化疗相比，免疫疗法联合化疗也表现出患者获益增加。KEYNOTE-021队列G对派姆单抗加化疗与单独使用化疗作为*EGFR/ALK*突变阴性晚期NSCLC患者的一线治疗进行了比较。联合治疗相对于单独化疗提供了改善的PFS（19.0与8.9个月；HR，0.54；95% CI，0.33-0.88；P =0.0067）和OS（未达到与20.9个月；HR 0.59，95% CI，0.34-1.05；p = 0.0344）[3]。派姆单抗加化疗达到19个月的PFS，这尤为鼓舞人心，因为该PFS高于ECOG 4599研究中血管内皮生长因子抑制剂贝伐珠单抗加化疗的PFS（PFS，12.5个月），而贝伐珠单

表1
免疫疗法作为晚期NSCLC患者二线治疗的主要结果

研究	纳武单抗 (PD-1)				派姆单抗 (PD-1)			Atezilizumab (PD-L1)	
	CheckMate 017		CheckMate 057		Keynote 010			OAK	
	纳武单抗	多西他赛	纳武单抗	多西他赛	Pembro 2	Pembro 10	多西他赛	Atezolizumab	多西他赛
ORR	20%	9%	20%	9%	18%	18%	9%	14%	13%
OS (月)	9.2	6	12.2	9.5	10.5	13.4	8.6	13.8	9.6
HR	0.62		0.75		0.72	0.60		0.73	
1年 OS	42%	24%	51%	39%	43.2%	52.3%	34.6%	55%	41%
PFS (月)	3.5	2.8	2.3	4.2	3.9	4.9	4	2.8	4.0
HR	0.63		0.92		0.88	0.79		0.95	
G3-≥4AEs	8%	56%	10%	54%	13%	16%	35%	15%	43%

抗加化疗已在美国成为晚期NSCLC的一线疗法[4]。事实上，在2017年CSCO年会上，中国上海交通大学附属上海市胸科医院肺部肿瘤临床医学中心的陆舜教授指出，从KEYNOTE-021队列G的数据来看，派姆单抗加化疗已显示出相比贝伐珠单抗加化疗具有优效性。但是，当前结果均基于II期研究。如果KEYNOTE-189 III期研究提供相似结果，则派姆单抗加化疗可能由此取代贝伐珠单抗加化疗成为晚期NSCLC的一线疗法[5]。

联合使用不同免疫药物作为晚期NSCLC患者的一线治疗的研究也获得了有前景的结果。CheckMate 012对纳武单抗联合易普利姆玛与纳武单抗单药作为IIIB或IV期NSCLC患者的一线治疗进行了比较。在总患者人群中，与单独使用纳武单抗相比，联合治疗的ORR更高（43%与23%）。此外，对于联合治疗，PD-L1 ≥ 50%患者的ORR极大地提高到了92%。安全性结果显示，与单独使用纳武单抗相比，联合治疗的任何级别不良事件的发生率均略高，但目前的结果仍可接受[6]。

因此，陆教授得出结论认为，抗PD-L1/PD-1疗法应被考虑作为晚期NSCLC患者的二线治疗。仍需进一步研究来确定免疫疗法是否能成为这些患者的一线治疗[5]。

确定免疫疗法应答：*EGFR*突变和肿瘤突变负荷

虽然免疫疗法在晚期NSCLC患者治疗中的疗效已得到证明，但这些患者中仅有一部分从抗PD-L1/PD-1疗法中获益。Gainor JF等人[7]指出，*EGFR*野生型或重度吸烟者可能获益于PD-L/PD-1抑制剂，而*EGFR*突变患者或从未/轻度吸烟者则不行。CheckMate 057和Keynote 010试验获得了类似结果[8]。

为了确定*EGFR*野生型和*EGFR*突变患者的治疗效果为何不同，Gainor JF等人[7]分析了同时存在的PD-L1表达和CD8+肿瘤浸润淋巴细胞（TIL）。在该研究中，仅4.3%的患者显示同时存在的高PD-L1表达（PD-L1+；50%）和高水平CD8+ TIL（TIL+）。Teng MW等人[9]报道，肿瘤微环境可影响抗PD-L1/PD-1治疗的效果，I型（TIL+/PD-L1+）肿瘤患者最有可能获益于抗PD-L1/PD-1单药疗法。他们还提出，较小比例的EGFR突变NSCLC患者同时存在TIL+/PD-L1+，这可能是在全患者组中观察到免疫疗法预后不良的原因[10]。

如前所述，肿瘤突变负荷（TMB）也可能是对治疗产生应答的一个因素[11]。Gibbons DL等人[12]对当前吸烟者与终身不吸烟者之间的TMB进行了比较，当前吸烟者的TMB显著更高（**图1**）。Rizvi NA等人[13]随后报道，高TMB的NSCLC患者可比低TMB的患者获得更长的存活期。因此，他们提出，TIL+/PD-L1+患者的比例较小意味着*EGFR*突变肿瘤通常对免疫疗法不敏感。此外，吸烟者亚组中的高TMB表明吸烟者相对于不吸烟者对免疫疗法更加敏感。

PD-L1：良好的生物标志物？

PD-L1表达长期以来在临床试验中被用作预后因素或分层因素。然而，新近证据表明，PD-L1可能不是最佳的生物标志物。

CheckMate 012显示，与PD-L1 < 1%

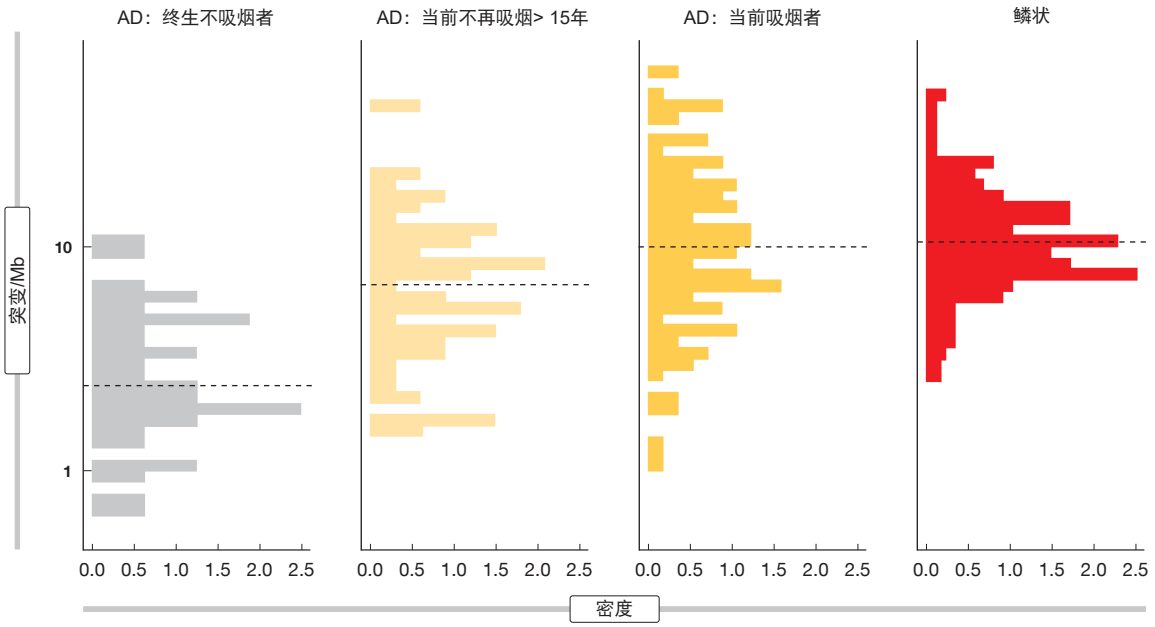


图1：当前吸烟者与终生不吸烟者相比，肺腺癌和鳞状细胞癌的肿瘤突变负荷

的患者相比，PD-L1≥1%患者的ORR提高2倍至3倍。然而，KEYNOTE-010显示，相比多西他赛，仅PD-L1 ≥ 50%的患者使用派姆单抗会具有更大的OS。当选择1%的PD-L1作为阈值时，使用派姆单抗的PD-L1 ≥ 1%亚组未观察到PFS获益。在CheckMate 026试验中也观察到类似结果，这再次表明，当选择1%的PD-L1作为阈值时，患者可能不会从免疫疗法中获益。因此，在2017年CSCO年会上，来自美国丹佛科罗拉多大学的Fred Hirsch教授表示，肺癌患者治疗指南应将50%的PD-L1表达作为阈值。然而，这些结果均来自II期研究，因此仍需III期研究进行证实[14]。

在CheckMate 026的探索性分析中，TMB的进一步分子特征也被认为是生物标志物，这将患者分为可能从免疫疗法获益的群体与不从免疫疗法获益的群体。在CheckMate 026的亚组分析中，与化疗相比，纳武单抗在高TMB患者中获得的中位PFS明显更高（9.7与5.8个月）。当使用TMB和PD-L1表达的组合作为分层因素时，对于接受纳武单抗治疗的患者来说，与低TMB或PD-L1 < 50%的患者相比，高TMB和PD-L1 ≥ 50%的患者显示出PFS改善。由此，Hirsch教授指出，TMB可能代表了选择可获益于免疫疗法的NSCLC患者的替代生物标志物。然而，仍需进一步研究将PD-L1表达与TMB和/或其他生物标志物的组合作为分层决定因素，以指导临床医生选择NSCLC患者的适当疗法。

免疫疗法的持续时间：连续治疗与治疗中止

CheckMate 153试验在晚期NSCLC患者中对连续纳武单抗与1年固定治疗时间的纳武单抗进行了比较。连续治疗组中患者的PFS（未达到与10.3个月）和6个月PFS率（80%与69%）均较高。与1年固定治疗时间的纳武单抗相比，除PFS改善之外，连续治疗组患者也得到改善的完全/部分缓解（未达到与10.6个月；HR，0.45；95% CI，0.24-0.85）和疾病稳定（未达到与9.6个月；HR，0.44；95% CI，0.17-0.19）。因此，正如陆教授所指出，连续治疗比仅一年的治疗提供改善的结果。但是，连续治疗是否优于2年治疗还有待观察[5]。 ■

参考文献

1 Horn L et al., Nivolumab *versus* Docetaxel in Previously Treated Patients with Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer: Two-Year Outcomes from Two Randomized, Open-Label, Phase III Trials (CheckMate 017 and CheckMate 057). J Clin Oncol. 2017;35(35):3924-3933.
2 Reck M et al., Pembrolizumab *versus* Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2016;375:1823-1833.
3 Borghaei H et al., Updated Results from KEYNOTE-021 Cohort G: a Randomized, Phase 2 Study of Pemetrexed and Carboplatin (PC) with or without Pembrolizumab (pembro) as First-Line Therapy for Advanced Nonsquamous NSCLC. Annals of Oncology (2017) 28 (suppl_5): v605-v649. 10.1093/annonc/mdx440
4 Tyagi P et al., Bevacizumab, When Added to Paclitaxel/Carboplatin, Prolongs Survival in Previously Untreated Patients with Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer: Preliminary Results from the ECOG 4599 Trial. Clin Lung Cancer. 2005;6(5):276-278.
5 Lu S et al., Progression of Immunotherapy for LC. CSCO 2017
6 Hellman MD et al., Nivolumab plus Ipilimumab as First-Line Treatment for Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer (CheckMate 012): Results of an Open-Label, Phase 1, Multicohort Study. The Lancet Oncol. 2017;18(1):31-41.
7 Gainor JF et al., EGFR Mutations and ALK Rearrangements Are Associated with Low Response Rates to PD-1 Pathway Blockade in Non–Small Cell Lung Cancer: a Retrospective Analysis. Clin Cancer Res. 2016;22(18):4585-4593.
8 Lee CK et al., Checkpoint Inhibitors in Metastatic EGFR-Mutated Non–Small Cell Lung Cancer – a Meta-Analysis. J Thorac Oncol. 2017;12(2):403-407.
9 Teng MW et al., Classifying Cancers Based on T-cell Infiltration and PD-L1. Cancer Res. 2015;75(11):2139-2145.
10 Gainor JF et al., The Role of Immunotherapy in Oncogene Driven Lung Cancer. CSCO 2017.
11 Alexandrov LB et al., Signatures of Mutational Processes in Human Cancer. Nature. 2013;500(7463):415-421.
12 Gibbons DL et al., Smoking, p53 Mutation, and Lung Cancer. Mol Cancer Res. 2014;12(1): 3-13.
13 Rizvi NA et al., Cancer Immunology. Mutational Landscape Determines Sensitivity to PD-1 Blockade in Non–Small-Cell Lung Cancer. Science. 2015;348(6230):124-128.
14 Hirsch FR et al., PD-L1 vs Tumor Mutation Burden and Other Immune Markers. CSCO 2017.

靶向疗法联合放疗用于治疗脑转移

肺腺癌常常转移到脑部，且脑转移患者的预后较差。在相当一部分原发性肺腺癌和脑转移患者，特别是亚洲患者中发生*EGFR*基因突变。据2017年CSCO年会上的报告，这些脑转移患者中*EGFR*突变的发生率在中国台湾约为44%，在日本约为63%，远高于美国或欧洲（0%-2%）[1]。在2017年CSCO年会上，这些脑转移治疗的主要进展集中于驱动致癌基因阳性靶向治疗（伴有或不伴有放疗）的功效，以及放疗与EGFR/ALK酪氨酸激酶抑制剂（TKI）在驱动致癌基因阳性非小细胞肺癌（NSCLC）患者中的最佳用药顺序。

驱动致癌基因阳性NSCLC中脑转移的靶向治疗

第一代EGFR/ALK TKI在伴有脑转移的驱动致癌基因阳性NSCLC患者中显示出改善的无进展生存期（PFS）。Kim JE等人[2]进行了一项纳入伴有无症状脑转移的EGFR突变阳性NSCLC患者的研究。患者接受每日一次的吉非替尼（250mg）或厄洛替尼（150mg）作为一线治疗。结果显示，在23名患者中，16名达到部分缓解（PR），3名达到稳定疾病（SD），4名疾病进展。中位PFS和总生存期（OS）分别为7.1和18.8个月[2]。

PROFILE 1005和1007研究回顾性地分析了ALK和ROS1抑制剂克唑替尼在伴有先前未经治疗的无症状脑转移的晚期*ALK*重排NSCLC患者中的疗效。结果显示，在12周时的全身疾病控制率（DCR）为63%，颅内DCR为56%，中位颅内进展时间（TTP）为7个月。重要的是，在开始克唑替尼治疗后新发生疾病进展的患者中有20%被诊断患有脑转移。因此，第一代TKI（包括EGFR TKI和ALK TKI）对于治疗伴有脑转移的驱动致癌基因阳性NSCLC患者是有效的。然而，只达到相对较短的PFS、OS和TTP延长，以及相对较低的DCR [3]。此外，在ALK TKI治疗后仍有较高比例的患者发生脑转移，这一结果并不令人鼓舞。

中枢神经系统对奥希替尼的应答

奥希替尼和艾乐替尼的出现为治疗伴有脑转移的驱动致癌基因阳性NSCLC患者提供了新选择。AURA3试验是对比奥希替尼与铂-培美曲塞在中枢神经系统（CNS）转移患者中疗效的首个比较性证据试验。与化疗相比，奥希替尼改善了客观缓解率（70%与31%），且奥希替尼组的PFS显著改善（10.1与4.4个月；针对亚洲或非亚洲种族做出调整后风险比[HR]，0.30；95% CI，0.23-0.41；p < 0.001）。奥希替尼的PFS HR优于进行分析的所有预先设定的亚组，包括CNS转移患者（中位PFS，8.5与4.2个月；HR，0.32；95% CI，0.21至0.49）[4]。

与第一代EGFR TKI的数据相比，FLAURA试验随后显示，在伴有脑转移的*EGFR*突变阳性NSCLC的一线治

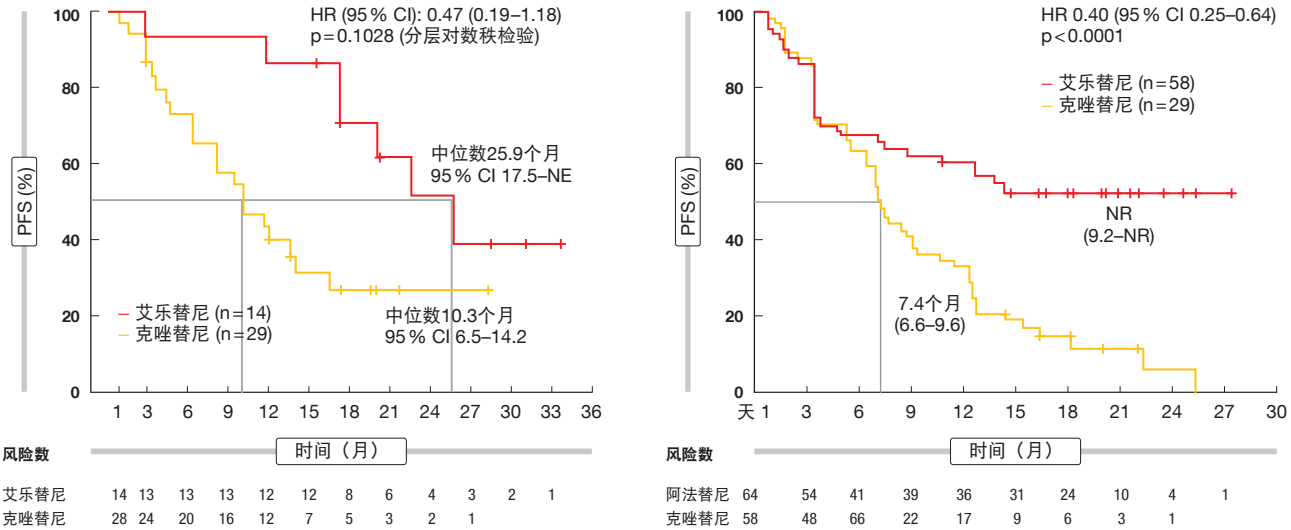


图1：在J-ALEX（左）和ALEX（右）研究中，艾乐替尼与克唑替尼治疗在基线时伴有CNS转移的*ALK*突变阳性NSCLC患者获得的无进展生存率

疗中，奥希替尼的中位PFS与第一代EGFR TKI相比有所改善（15.2与9.6个月；HR 0.47；95% CI，0.30-0.74；p <0.001）[5]。

最近发表的J-ALEX和ALEX研究对艾乐替尼与克唑替尼作为*ALK*突变阳性NSCLC患者的一线治疗的疗效进行了比较。据报道，艾乐替尼显示出血脑屏障渗透性的改善。因此，与克唑替尼相比，艾乐替尼治疗为伴有CNS转移的NSCLC患者提供了改善的PFS（J-ALEX：25.9与10.3个月，P = 0.1028；ALEX：未达到与7.4个月，p < 0.0001）（**图1**）。此外，与克唑替尼组相比，艾乐替尼组显示较低的12个月累积CNS转移发生率（16.0%与58.3%）[6]。

对抗脑转移的策略——前期放射外科手术与放疗与酪氨酸激酶抑制剂

酪氨酸激酶抑制剂已证实对脑转移发生率的疗效，并且在脑转移NSCLC患者中可延长PFS。此外，全脑放疗（WBRT）和立体定向放射外科手术（SRS）已被用于治疗脑转移NSCLC患者。WBRT被认为是体积较大肿瘤或具有超过三个病灶的患者的标准治疗方法。常见的副作用包括认知损害和执行功能改变等神经认知功能障碍。SRS适用于预后较好的患者，且根据Shultz DB等人[7]的报道，多疗程SRS和在初始SRS后推迟用于远端脑转移的WBRT似乎是安全和有效的方法。为了进一步延长患者生存期，联合SRS、WBRT和靶向疗法似乎是有效的。

Magnuson WJ等人[8]进行了回顾性研究，比较这些治疗对伴有颅内进展的*EGFR*突变NSCLC患者的疗效：SRS随后EGFR TKI；WBRT随后EGFR TKI；以及EGFR TKI随后SRS或WBRT。研究结果显示，这些SRS（n = 100）、WBRT（n=120）和EGFR TKI（n = 131）队列的中位OS分别为46、30和25个月（p < 0.001）。前期使用SRS提供了最佳OS，并对WBRT显示出较低的潜在神经认知后遗症。最后，作者还指出，虽然前期SRS似乎是最佳选择，但在靶向疗法的时代仍存在若干不确定性。因此，需要进行前瞻性III期研究[1]。

国内管理驱动致癌基因阳性NSCLC中的中枢神经系统转移的最佳策略

Yang JJ等人[9]在中国进行了3期研究，对EGFR TKI埃克替尼与全脑照射（WBI）在驱动致癌基因阳性NSCLC和脑转移患者中的疗效进行了比较。结果显示，使用埃克替尼的中位颅内PFS与WBI相比有所改善（10与4.8个月；p = 0.014），且在埃克替尼组中高于3级不良事件的发生率与WBI组相比较低（8%与38%）[9]。因此，作者认为，在中国，EGFR TKI应该是伴有脑转移的*EGFR*突变阳性NSCLC患者的治疗选择。 ■

参考文献

1 Lu Y et al., Management of CNS Metastasis in Patients with Driver Oncogene Positive NSCLC. CSCO 2017

2 Kim JE et al., Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors as a First-Line Therapy for Never-Smokers with Adenocarcinoma of the Lung Having Asymptomatic Synchronous Brain Metastasis. Lung Cancer. 2009 Sep;65(3):351-4.

3 Costa DB et al., Clinical Experience With Crizotinib in Patients with Advanced ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer and Brain Metastases. J Clin Oncol. 2015 Jun 10;33(17):1881-8.

4 Mok TS et al., Osimertinib or Platinum–Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. N Engl J Med. 2017 Feb 16;376(7):629-640.

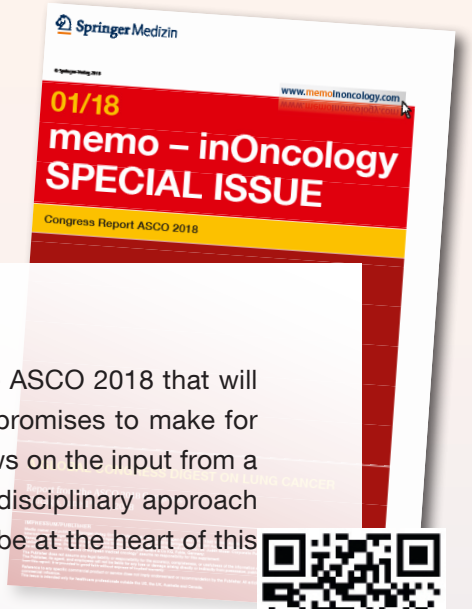
5 Soria JC et al., Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2018 Jan 11;378(2):113-125. doi: 10.1056/NEJMoa1713137.

6 Peters S et al., Alectinib *versus* Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2017 Aug 31;377(9):829-838.

7 Shultz DB et al., Repeat Courses of Stereotactic Radiosurgery (SRS), Deferring Whole-Brain Irradiation, for New Brain Metastases after Initial SRS. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2015 Aug 1;92(5):993-999

8 Magnuson WJ et al., Management of Brain Metastases in Tyrosine Kinase Inhibitor-Naïve Epidermal Growth Factor Receptor-Mutant Non–Small-Cell Lung Cancer: a Retrospective Multi-Institutional Analysis. J Clin Oncol. 2017 Apr 1;35(10):1070-1077.

9 Yang JJ et al., Icotinib *versus* Whole-Brain Irradiation in Patients with EGFR-Mutant Non–Small-Cell Lung Cancer and Multiple Brain Metastases (BRAIN): a Multicentre, Phase 3, Open-Label, Parallel, Randomised Controlled Trial. Lancet Respir Med. 2017 Sep;5(9):707-716.

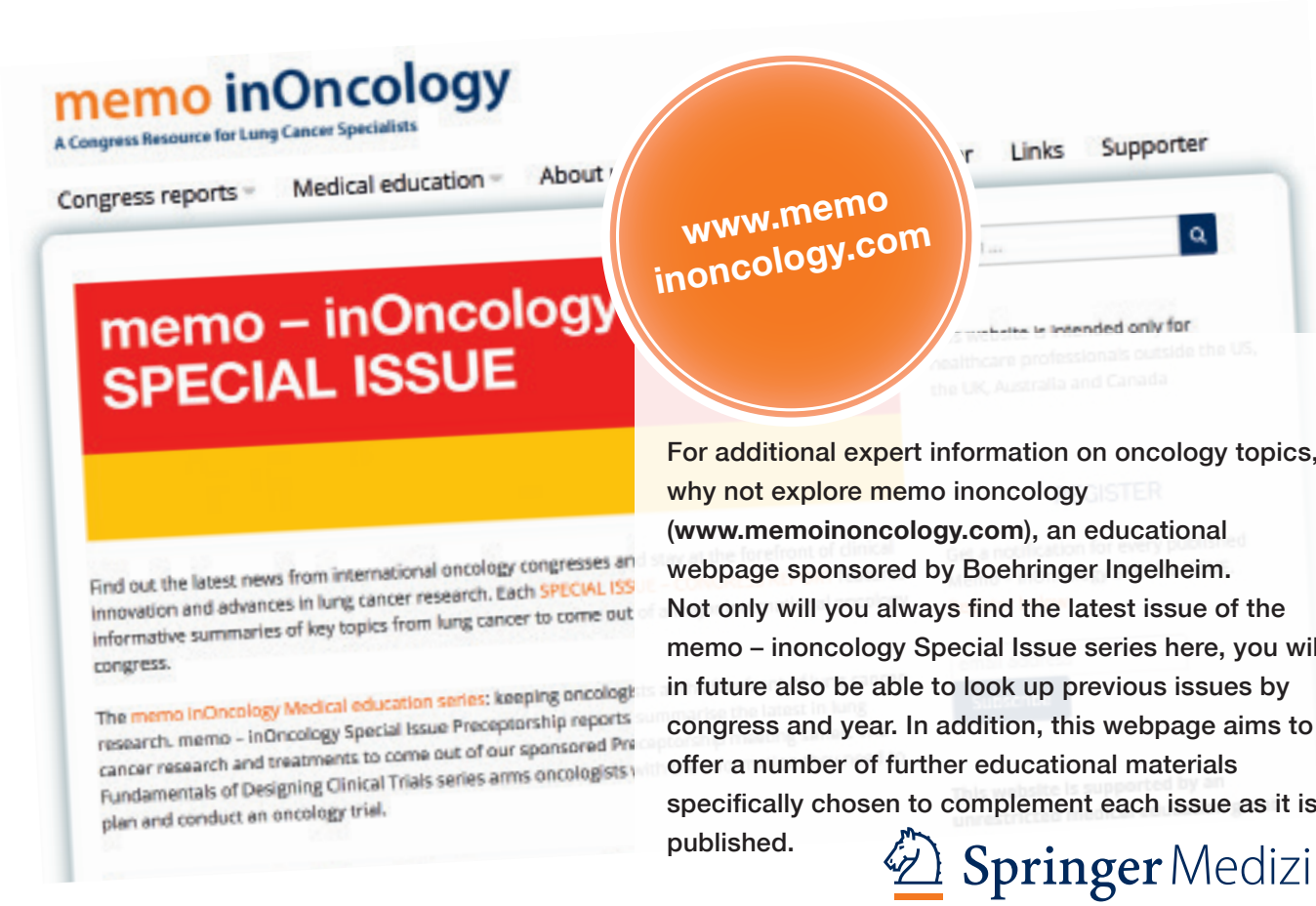


Forthcoming Special Issue

This special issue will be offering a synopsis from the ASCO 2018 that will be held in Chicago, in June of next 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 2018
Annual Meeting

CHICAGO, 1–5 JUNE 2018



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

Springer Medizin