

02/17

memo – inOncology

特刊

ASCO 2017大会报告

## 肺癌全球大会文摘

2017年ASCO大会报告，  
2017年6月2日-6日，芝加哥

### IMPRESSUM/PUBLISHER

媒体所有者和出版机构：Springer-Verlag GmbH, Professional Media, Prinz-Eugen-Straße 8–10, 1040 Vienna, Austria, Tel.: +43(0)1/330 24 15-0, Fax: +43(0)1/330 24 26-260, Internet: [www.springernature.com](http://www.springernature.com), [www.SpringerMedizin.at](http://www.SpringerMedizin.at), Copyright: © 2017 Springer-Verlag GmbH Austria, Springer Medizin is a Part of Springer Nature.  
常务董事：Joachim Krieger, Dr. Alois Sillaber, Dr. Heinrich Weinheimer. 医学文案作者：Dr. Judith Moser. 企业出版：Elise Haidenthaler. 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。

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

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

## 目录

- 3 序言
- 3 EGFR靶向治疗：从辅助条件到耐药条件下的见解
- 6 ALK阳性疾病的治疗新标准
- 8 降低CNS作为进展位点带来的危险
- 11 EGFR突变疾病的诊断：  
具有显著临床意义的生物标志物
- 13 应用于HER2阳性条件下的确定性靶向药物
- 15 进一步界定免疫检查点抑制剂的最佳使用
- 18 ctDNA NGS用于鉴别匹配靶向疗法的现实效用
- 19 专访：中国肺癌：阻碍与进展
- 19 间皮瘤的抗血管生成和免疫治疗方法
- 22 加强对KRAS突变肺癌特性的了解



©作者所有

## 编委会成员：

Alex A. Adjei, MD, PhD, FACP, Roswell Park, Cancer Institute, New York, USA  
 Maria Rosario Garcia Campelo, MD, Lung Cancer and Thoracic Tumors, University Hospital Quirón A Coruña, La Coruña, Spain  
 Federico Cappuzzo, MD, Medical Oncology Department, Ospedale Civile di Livorno, Livorno, Italy  
 Wolfgang Hilbe, MD, Department of Oncology, Hematology and Palliative Care, Wilhelminenspital, Vienna, Austria Maximilian Hochmair, MD, 1. Interne Lungenabteilung, Otto-Wagner-Spital, Vienna, Austria  
 Massimo Di Maio, MD, National Institute of Tumor Research and Therapy, Foundation G. Pascale, Napoli, Italy  
 Filippo de Marinis, MD, PhD, Director of the Thoracic Oncology Division at the European Institute of Oncology (IEO), Milan, Italy  
 Barbara Melosky, MD, FRCPC, University of British Columbia and British Columbia Cancer Agency, Vancouver, Canada  
 Nir Peled, MD, PhD, Pulmonologist & Medical Oncologist, Thoracic Cancer Unit, Petach Tiqwa, Israel  
 Robert Pirker, MD, Medical University of Vienna, Vienna, Austria  
 Martin Reck, MD, Lungen Clinic Grosshansdorf, Grosshansdorf, Germany  
 Matthias Scheer, MD, Lung Cancer Group Cologne, Universitätsklinikum Köln, Cologne, Germany  
 Riyaz Shah, PhD, FRCPC, 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:

Martin Filipits, MD; Maximilian Hochmair, MD; Anna Nowak, PhD; Egbert Smit, MD, PhD; Johan Vansteenkiste, MD, PhD; Yi-Long Wu, MD.



由Boehringer Ingelheim提供非限制性赞助

## 序言

亲爱的同事们，

从胸部肿瘤学的角度来看，2017年6月2日至6日在美国伊利诺伊州芝加哥举行的2017年ASCO大会没有带来任何重大亮点，但是提供了一系列有趣的信息。您能够在本期《memo-inOncology》中看到精选演讲和海报内容概述，涵盖各种靶向方法以及免疫疗法和间皮瘤。

恶性胸膜间皮瘤代表一种难以治疗的实体瘤，通常具有不良预后。这些患者的管理过去常常受到缺乏治疗选择的限制，但最近已出现相当大的进步。尽管还需要进一步的研究工作，而验证性临床研究也正在进行当中，已经在间皮瘤患者中对包括血管激酶抑制剂尼达尼布（nintedanib）和免疫检查点抑制剂在内的新型药物进行了测试，并获得了令人鼓舞的结果。

免疫疗法是新兴肺癌管理标准，

其得到了2017年ASCO大会中介绍的试验更新结果的证实，许多结果揭示了长期持久的治疗获益。此外，正在诸如新辅助和进展后治疗等未满足需求的领域对检查点抑制剂进行评估。正在从各个方向解决的另一重要课题是确定对免疫疗法产生反应和耐药性的决定因素。基因组标志物在这方面无疑具有重要作用，但诸如肿瘤负荷动力学等其他参数也同样重要。

在EGFR靶向治疗领域，研究逐渐朝向克服获得性耐药的方向发展，获得耐药性通常限制对酪氨酸激酶抑制剂的初始反应。实验室研究正尝试阐明对个体治疗产生耐药性的分子机制。EGFR突变肺癌早期患者的治疗仍在研究之中。第一代EGFR酪氨酸激酶抑制剂的辅助使用可能会在未来加以讨论，并且一线医疗手段将极有可能通过添加另一种药物而得以补充。

已经为肺肿瘤显示出EML4-ALK重排的患者确定了治疗新标准，而HER2靶向治疗目前还局限于临床研究。值得特别注意的问题是中枢神经系统的转移性疾病，其对肺癌患者的



©作者所有

管理构成重大挑战。可以穿透血脑屏障的药物带来益处，而预防性颅内照射的作用继续得到确定。对该适应症的现代治疗选择的进一步评估至关重要。

Anna Nowak, MBBS FRACP PhD  
澳大利亚西澳大利亚州珀斯西澳大学医学与药理学院和国家石棉相关疾病中心、珀斯查尔斯加德纳爵士医院肿瘤内科

## EGFR靶向治疗：从辅助条件到耐药条件下的见解

### 完全切除术后的吉非替尼(gefitinib)

约20%至25%的非小细胞肺癌（NSCLC）患者适合采用出于治疗目的的外科切除术[1]。迄今为止，基于顺铂（cisplatin）的化疗构成了II-III期完全切除NSCLC患者的辅助治疗标准。第一代EGFR酪氨酸激酶抑制剂（TKI）吉非替尼被用作晚期EGFR突变NSCLC患者的标准一线治

疗。吉非替尼作为辅助策略在III期ADJUVANT试验中显示出可喜的结果。ADJUVANT是首个在完全切除II-III期（N1/N2）EGFR突变NSCLC患者中比较吉非替尼与长春瑞滨（vinorelbine）加顺铂的前瞻性随机化研究[2]。总计220名患者被随机分配为吉非替尼250mg/d持续24个月，或长春瑞滨加顺铂每3周一剂持续达4个周期。

对于主要终点，即无病生存期（DFS），吉非替尼显示出显著优于

化疗方案（28.7个月与18.0个月；HR, 0.60; p=0.005）。三年DFS比率为34%与27%，并且所有亚组均为TKI疗法占优势。不良事件（AE）特性符合先前报道，并且在ADJUVANT试验中无间质性肺病案例。在研究期间，显著更大比例的吉非替尼治疗患者经历了与健康相关的生活质量临床相关改善。作者得出结论认为，辅助吉非替尼可能成为辅助条件下的优选方法；吉非替尼的2年治疗持续时间

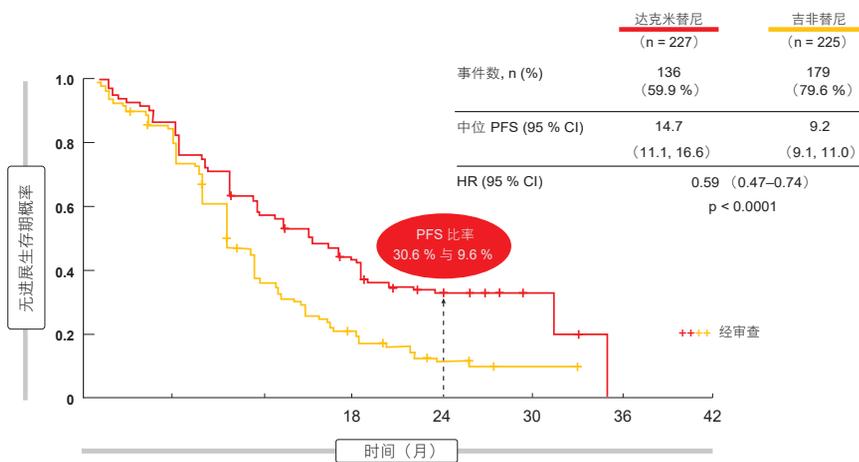


图 1: 达克米替尼与吉非替尼: 根据盲独立审查的 PFS

似乎是合理、安全的。对于总生存率 (OS), 结果尚不成熟。

### 替代性一线药物: 达克米替尼 (dacomitinib)

同时, 吉非替尼作为一线药物可能被第二代不可逆 ErbB 家族抑制剂达克米替尼取代。随机化开放标签 III 期 ARCHER 1050 试验在 452 名未经治疗的晚期 NSCLC 和 EGFR 激活突变患者中比较了达克米替尼 45 mg/d 与吉非替尼 250 mg/d [3]。7 个国家中的 71 个中心参与了这项研究。两组中的大多数患者来自亚洲。

对于根据盲独立审查的无进展生存期 (PFS) 主要终点, 达克米替尼显著优于吉非替尼 (14.7 个月与 9.2 个月; HR, 0.59; p < 0.0001; 图 1)。这些曲线在大约 6 个月的治疗后才开始分离, 但随后在整个观察期间均保持分离。在 24 个月时, PFS 比率为 30.6% 与 9.6%。除了非亚裔以外, 对于所有亚组均观察到显著的达克米替尼相关获益, 这可能部分由于样本量较小。一项探索性分析解决了非亚裔对治疗的反应 (n = 72) 是否确实比亚裔表现较差的问题。这里, PFS 曲线显示出与总体人群相同的形状, 其中 HR 为 0.547。

### 达克米替尼组中更强烈的反应程度

尽管在接受达克米替尼的反应者中反应持续时间显著更长, 但研究组之间的客观反应率 (ORR) 没有区别 (14.8 个月与 8.3 个月; p < 0.0001)。可以通过实验组中更强烈的反应程度来解释这种差异。

对于 AE, 达克米替尼治疗引起更高比率的腹泻、甲沟炎、皮疹和口腔炎, 但与吉非替尼组相比, 仅多出几例 3 级事件。另一方面, 吉非替尼倾向于引起丙氨酸转氨酶 (ALT) 增加, 并具有显著更高的 3 级比率 (8.5% 与 0.9%)。达克米替尼和吉非替尼由于 AE 所导致的治疗中止率分别为 9.7% 与 6.7%, 且剂量改变率分别为 66.1% 与 8.0%。达克米替尼在两个剂量水平上的剂量改变是可能的, 而吉非替尼仅允许剂量减少。

根据 EORTC-QLQ-C30 和 LC13 的患者报告结果构成了次要终点。这里, 这两种药物引起了关键疾病相关症状的类似改善。作者得出结论认为, 达克米替尼应当被视为用于晚期 EGFR 突变 NSCLC 一线管理的新治疗选择。

### 采用抗 MET 治疗延迟获得性耐药

采用第一代 EGFR TKI 治疗的患者通常会在 10 至 14 个月内发展出耐药性 [4, 5]。在 EGFR 突变 NSCLC 中, 受体酪氨酸激酶 MET 在约 25% 至 75% 的病例中表达, 并且代表了对 EGFR 抑制的获得性耐药机制。在评估向一线厄洛替尼 (erlotinib) 加入 emibetuzumab 的二期研究中对二价 MET 抗体 emibetuzumab 进行了测试, 目的在于在 EGFR 突变转移性 NSCLC 患者中延迟对厄洛替尼的获得性耐药 [6]。仅将在引入厄洛替尼 8 周后显示出疾病控制的患者随机分配为使用 emibetuzumab 加厄洛替尼 (n = 71) 或单独使用厄洛替尼 (n = 70)。

对于研究的主要终点, 在意向治疗群体中无 PFS 差异 (采用联合治疗和厄洛替尼治疗分别为 9.3 个月与 9.5 个月)。反应率和 OS 也没有差异。然而, 探索性 MET 生物标志物分析表明, 在具有最高 MET 表达的患者亚组 (≥ 90% 的细胞具有 MET 3+ 染色) 中联合治疗具有临床意义的 PFS 获益。这里, 采用厄洛替尼加 emibetuzumab 和厄洛替尼的中位 PFS 分别为 20.7 个月与 5.4 个月 (HR, 0.39)。

该组中的中位 OS 结果不成熟, 但表现出积极趋势 (未达到与 20.6 个月; HR, 0.32)。这不能通过基线特征或分子畸变的失衡进行解释。在两个治疗组中, AE 以相似的频率发生。

### T790M 阳性肿瘤动力学

外显子 20 中的继发 EGFR T790M 突变占获得性 TKI 耐药的 50% 以上 [7]。Gaut 等人根据患者对采用 TKI 和化疗治疗的反应, 检查了具有 T790M 突变的患者, 目的在于进一步表征这一重要子集 [8]。从被招募但未通过评估第三代 EGFR TKI rociletinib 的 TIGER-2 和 TIGER-X 临床试验筛选的患者中获得患者队列。这些患者在最近的先前 EGFR 靶向治疗发生疾病进展后有证

据表明存在 T790M 突变。在治疗时患有 IV 期疾病的患者组中 (n = 97) , 69 名患者呈 T790M 阳性, 28 名呈 T790M 阴性。

这项研究证实, 表达 T790M 的肿瘤相比其 T790M 阴性对照具有更加一成不变的疾病进展。对于一线 TKI 疗法 (12.0 个月与 9.0 个月; p = 0.021; 表) 和初始化疗 (5.0 个月与 4.0 个月; p = 0.025), T790M 阳性组在 PFS 方面均占优势。对于 TKI 再刺激, 分析显示无统计学上显著的 PFS 差异。尽管在 TKI 再刺激和化疗条件下, T790M 阳性队列中的 ORR 呈上升趋势, 但两组之间的反应率差异未达到任何显著的程度。

### 阿法替尼 (Afatinib) 加贝伐单抗 (bevacizumab) 作为成功策略

当第二代不可逆 EGFR TKI 阿法替尼用作单一疗法时, 其在使用厄洛替尼或吉非替尼发生进展的患者中仅具有适度的活性 [9]。然而, ASCO 大会提供的数据表明, 在出现对 EGFR TKI 的获得性耐药后, 阿法替尼和 VEGF 抗体贝伐单抗的联合显示出临床疗效和安全性 [10]。前瞻性多中心单组 II 期 ABC 试验在出现对 EGFR TKI 的获得性耐药后的 EGFR 突变 NSCLC 中, 评估了阿法替尼 30 mg/d 加每周三次贝伐单抗 15 mg/kg 的临床疗效和安全性。

对 32 名患者进行了分析, 其中 6 名 (18.8 %) 出现部分反应 (图 2)。病情稳定达到 71.9 %, 从而提供了 90.7 % 的疾病控制率 (DCR)。具有

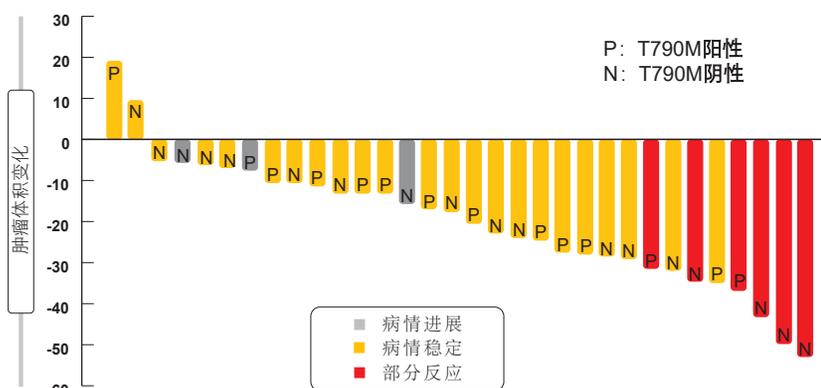


图 2: 对阿法替尼加贝伐单抗的反应

T790M 阳性以及 T790M 阴性状态的患者对治疗产生反应。中位 PFS 为 6.3 个月, 在分析时尚未达到中位 OS。PFS 在具有 T790M 阳性和 T790M 阴性疾病的患者中没有差异 (分别为 6.3 个月与 7.1 个月; p = 0.7910)。对于表达 19 缺失的肿瘤和表达 L858R 突变的肿瘤之间的比较 (6.3 个月与 5.1 个月; p = 0.7777) 同样如此。作者指出, 阿法替尼加贝伐单抗可能作为 T790M 阴性肿瘤患者的挽救治疗选择。

### 奥希替尼 (osimertinib) 与多西他赛 (docetaxel) 加贝伐单抗

对先前 EGFR TKI 治疗耐药的 T790M 阳性患者适合用第三代 CNS 活性 EGFR TKI 奥希替尼进行治疗, 奥希替尼不可逆地抑制 EGFR 激活突变和 T790M 耐药突变。开放标签随机化 III 期临床试验表明, 在肿瘤获得了 EGFR T790M 突变的 147 名 NSCLC 患者中, 作为三线治疗, 奥希替尼优于多西他赛加贝伐单抗。几乎所有的结果都显示 EGFR TKI 占优势 [11]。奥希替尼治疗组在 PFS

(10.2 个月与 2.3 个月; HR, 0.23; p < 0.0001)、ORR (61.6 %与 8.3 %) 和临床获益率 (CBR; 87.6 %与 43.0 %) 方面表现较好。采用奥希替尼与采用多西他赛加贝伐单抗相比, 3 级或 4 级毒性发生频率明显更低。在任何一组中均未达到中位 OS。根据除 T790M 突变以外存在于肿瘤中的 EGFR 突变亚型分析揭示, 在具有外显子 19 缺失和 L858R 突变的患者中 PFS 和 OS 均相似。

### ASTRIS: 奥希替尼实际数据

开放标签单组多国 ASTRIS 试验是迄今为止规模最大的奥希替尼实际治疗研究。在全球 T790M 阳性晚期 NSCLC 患者群体中对奥希替尼 80 mg/d 进行评估, 该群体先前曾使用过 EGFR TKI。招募了无需在 2 周内增加皮质类固醇剂量的无症状稳定 CNS 转移患者。

在 2016 年 11 月的中期分析中, 1217 名患者接受了至少一次剂量的奥希替尼 [12]。在大多数患者中, T790M 与另一种 EGFR 突变共同出现。这些突变大多是外显子 19 缺失、L858R 突变和外显子 20 插入。对于可评估反应的患者, 研究人员评估的反应率为 64 %。29 % 达到了病情稳定。有关 OS、PFS 和治疗中止时间的数据尚不成熟。研究人员总结, 奥希替尼的临床活性与临床试验程序中所观察到的类似。没有新的安全信号出现。根据初步安全性结果, 4 % 的患者具有导

表 基于 T790M 突变状态采用 TKI 疗法和化疗的 PFS

治疗	PFS (月)		HR	p 值
	T790M 阳性患者	T790M 阴性患者		
一线 TKI	12.0	9.0	1.75	0.021
TKI 再刺激	4.0	3.0	0.97	0.94
化疗	5.0	4.0	1.95	0.025

致停用奥希替尼的 AE，2% 的患者具有致命的 AE。报道存在 2% 的间质性肺病/肺炎样事件和 1% 的 QTc

延长。第二项 ASTRIS 预定中期分析计划于 2017 年底进行，并且将会包括 2900 多名患者。 ■

参考文献

1 Arriagada R et al., Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data. *Lancet* 2010; 385: 1267-1277  
 2 Wu YL et al., Gefitinib (G) versus vinorelbine+cisplatin (VP) as adjuvant treatment in stage II-IIIa (N1-N2) non-small-cell lung cancer (NSCLC) with EGFR-activating mutation (ADJUVANT): a randomized, Phase III trial (CTONG 1104). *ASCO* 2017, abstract 8500  
 3 Mok TS et al., Dacomitinib versus gefitinib for the first-line treatment of advanced EGFR mutation positive non-small cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomized, open-label phase III trial. *ASCO* 2017, abstract LBA9007  
 4 Inoue A et al., Prospective phase II study of gefitinib for chemotherapy-naive patients with advanced non-small-cell lung cancer with

epidermal growth factor receptor gene mutations. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3340-3346  
 5 Rosell R et al., Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 958-967  
 6 Scagliotti G et al., A randomized, controlled, open-label, phase 2 study of erlotinib with or without MET antibody emibetuzumab as first line treatment for EGFR-mutant NSCLC patients who have disease control after an 8-week lead-in treatment with erlotinib. *ASCO* 2017, abstract 9019  
 7 Kuiper JL et al., Incidence of T790M mutation in (sequential) rebiopsies in EGFR-mutated NSCLC patients. *Lung Cancer* 2014; 85(1): 19-24  
 8 Gaut D et al., Clinical implications of the T790M mutation in disease characteristics and treatment response in patients with EGFR-mutated NSCLC. *ASCO* 2017, abstract 9031

9 Katakami N et al., LUX-Lung 4: a phase II trial of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer who progressed during prior treatment with erlotinib, gefitinib, or both. *J Clin Oncol* 2013; 31(27): 3335-3341  
 10 Hata A et al., Afatinib (Afa) plus bevacizumab (Bev) combination after acquired resistance (AR) to EGFR-tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in EGFR-mutant non-small cell lung cancer (NSCLC): multicenter single arm phase II trial (ABC-study). *ASCO* 2017, abstract 9034  
 11 Nie K et al., Osimertinib compared to docetaxel-bevacizumab as third-line treatment in EGFR T790M mutated non-small cell lung cancer. *ASCO* 2017, abstract 9017  
 12 de Marinis F et al., ASTRIS, a real world treatment study of osimertinib in patients with EGFR T790M positive non-small cell lung cancer. *ASCO* 2017, abstract 9036

## ALK阳性疾病的治疗新标准

第一代 ALK 抑制剂克唑替尼 (crizotinib) 是目前新诊断晚期 ALK 阳性 NSCLC 患者的标准选择。然而，患者用克唑替尼治疗总是复发，其中中枢神经系统 (CNS) 是最常见且具有挑战性的复发部位之一。第二代 ALK 抑制剂艾乐替尼 (alectinib) 比克唑替尼更加有效 [1, 2]，并在耐克唑替尼 NSCLC 中显示出临床活性 [3-6]。值得注意的是，试验数据显示出显著的 CNS 活性。艾乐替尼已成为克唑替尼预先治疗 ALK 阳性 NSCLC 患者的标准疗法，但将其确立为一线选择的研究工作正在进行中。

### ALEX中艾乐替尼的优势

ALEX 试验在未经治疗的晚期或转移性 ALK 阳性 NSCLC 患者中与每日两次 250 mg 克唑替尼相比较评估了每日两次 600 mg 艾乐替尼 [7]。

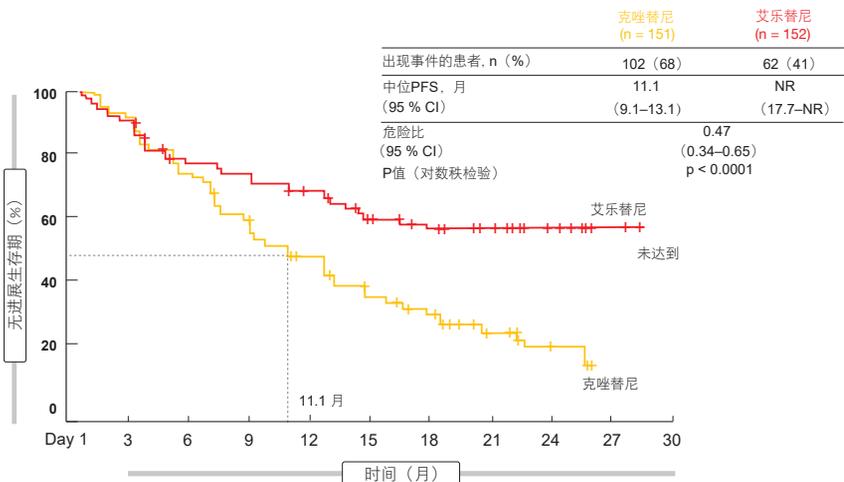


图 1: ALEX试验的主要终点: 艾乐替尼和克唑替尼的PFS

ALEX 是首个在一线条件下将新一代 ALK TKI 与第一代 ALK TKI 相比较的全球随机化 III 期研究。来自 29 个国家 98 个地点的总计 303 名患者以 1: 1 的方式随机分配。还招募了经治疗无症状或未经治疗的脑转移患者。每组中约 40% 的个体具有 CNS 转

移，其中 60% 的病例未经治疗。研究人员评估的 PFS 被定义为主要终点。

该研究达到了主要目标。在分析时，在艾乐替尼治疗组中未达到中位 PFS，而在克唑替尼组中则为 11.1 个月 (图 1)。这意味着 53% 的风险降低 (HR, 0.47; p < 0.0001)。根据独

立审查委员会，PFS 是次要终点，但采用艾乐替尼的 PFS 也显著更长（25.7 个月与 10.4 个月；HR, 0.50;  $p < 0.0001$ ）。每组的客观反应发生率为 83% 与 76%，尽管这一差异没有达到统计学显著性（ $p = 0.09$ ）。然而，采用艾乐替尼的反应持续时间显著更长（未达到与 11.1 个月；HR, 0.36）。任一治疗组中均未达到中位 OS。

艾乐替尼表现出比克唑替尼更有利的 AE 情况，并具有更低比率的恶心、腹泻、呕吐、外周水肿、味觉障碍、转氨酶升高和视力损伤。艾乐替尼的 AE 情况包括胆红素水平升高、肌痛、贫血和体重增加。剂量降低和治疗中止在实验组中频率较低，并且采用艾乐替尼的治疗持续时间比采用克唑替尼更长。

### 颅内活性结果

几乎所有的亚组均从使用艾乐替尼中得到了比使用克唑替尼更大的 PFS 获益。这意味着具有和不具有脑转移的患者采用新型 ALK TKI 表现更好。对于具有 CNS 转移的患者，在基线时的中位 PFS 为未达到与 7.4 个月（HR, 0.40），而对于不具有 CNS 转移的患者，在基线时的中位 PFS 为未达到与 14.8 个月（HR, 0.51）。

总体人群中的 CNS 进展时间代表了关键次要终点。根据以 CNS 进展、无 CNS 进展和死亡作为竞争事件的竞争风险分析，具有 CNS 进展作为第一事件的风险在艾乐替尼治疗组中降低多达 84%（原因特异性 HR, 0.16）。在 12 个月时，仅 9.4% 的艾乐替尼治疗患者显示出 CNS 进展，而克唑替尼组中该数值为 41.4%。与总体 ORR 相反，CNS ORR 显示出艾乐替尼治疗的显著获益。对于在基线时具有可测量病灶的患者，采用艾乐替尼和克唑替尼治疗的反应率为 81% 与 50%，而对于具有可测量和不可测量 CNS 病灶的患者则为 59% 与 26%。

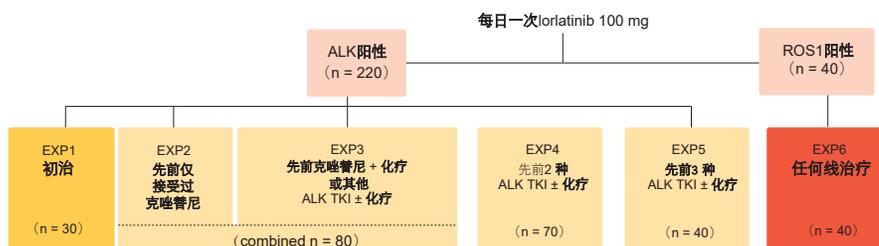


图 2: 探究 ALK 阳性和 ROS1 阳性 NSCLC 中 lorlatinib 的正在进行 I/II 期研究的 II 期设计和患者群体

对于可测量 CNS 病灶，完全缓解发生率为 38% 与 5%，而对于不可测量 CNS 病灶则为 45% 与 9%。大脑中位反应持续时间分别为 17.3 个月与 5.5 个月，以及未达到与 3.7 个月。

如作者所总结，采用艾乐替尼观察到的大量获益表明，一线艾乐替尼将会优于克唑替尼紧随艾乐替尼的序贯治疗。总体而言，这些结果建立了以艾乐替尼作为先前未经治疗的晚期 ALK 阳性 NSCLC 患者的治疗新标准。

### 第三代药物 lorlatinib

ALK 结构域中的继发突变可引起对第一代和第二代 ALK TKI 的耐药性，从而还需要其他治疗选择。有效的第三代 TKI lorlatinib 是 ALK 和 ROS1 的选择性抑制剂，对包括 G1202R 在内的大多数已知的 ALK 耐药突变具有广谱效应 [8, 9]。同时，lorlatinib 可以穿过血脑屏障达到具有临床意义的 CNS 活性。实际上，I 期试验显示出 lorlatinib 的颅内疗效，其中包括在患有可测量疾病患者中的深度反应 [10]。

目前，在 220 名 ALK 阳性 NSCLC 患者和 40 名 ROS1 阳性疾病患者中正在进行的 I/II 期研究对 lorlatinib 100 mg/d 进行了评估。在该试验的 II 期阶段，具有 ALK 重排的患者根据其预先治疗分成 5 个扩展队列（图 2）。一个队列是初治（EXP1），而对于 EXP2 至 EXP5 组，先前仅接受过克唑替尼（EXP2），先前接受过克唑替尼加化疗或者另一种 ALK TKI 协同或不协同化疗（EXP3），先前接受过两种

ALK TKI 协同或不协同化疗（EXP4），或者先前接受过三种 ALK TKI 协同或不协同化疗（EXP5）。具有 ROS1 重排的患者正在接受 lorlatinib 作为任何线治疗（EXP6）。

ASCO 大会提供的数据涉及 EXP2 至 EXP5 组；即，在进入研究之前曾接受过至少一种 ALK TKI 治疗的 ALK 阳性队列 [11]。EXP2 和 EXP3 总计包括 80 名患者，而 EXP4 包括 70 名患者，EXP5 包括 40 名患者。在进入研究时，脑转移存在于这些队列 55% 至 71% 的病例中。根据独立审查委员会，主要终点是 ORR/颅内 ORR。

### 接受过大量预先治疗患者中有意义且持久的反应

在总体队伍中，ORR 为 32.9%。完全反应发生率为 1.2%，部分反应发生率为 31.7%，病情稳定为 32.9%。在 12 周时，DCR 为 56.1%。对于队列 EXP2、EXP3、EXP4 和 EXP5，ORR 分别为 57.1%、44.4%、25.0% 和 30.8%。大多数患者经历目标病灶尺寸减小。EXP4 队列中存在一例完全缓解。

此外，lorlatinib 治疗带来稳定且具有临床意义的颅内活性，其包括完全颅内反应，而与前线治疗无关。目标病灶加非目标病灶一起显示出 48.1% 的 ORI；对于单独的目标病灶，ORI 为 51.4%。这两组中的完全反应发生率为 26.9% 和 20.0%。对于具有目标病灶加非目标病灶的患者，在 12 周时的疾病控制率为 75.0%。关于全身和颅内活性，反应证明是持久的。在数据截止

时，最长的治疗持续时间超过 300 天，最长的颅内反应持续时间为 7 个月。

在包括队列 EXP1 至 EXP6 的整个组中，安全性分析将高脂血症确定为最常见的 AE，尽管其通过降脂剂得到了成功控制。认知效应发生率为 19.0%（所有级别），并且在剂量调整时通常温和且快速可逆的。剂量延迟成为必需达到 29.3%，剂量减少达到 19.8%。仅有 3.4% 的患者由于 AE 而中止治疗。

基于这些数据，lorlatinib 已获得美国食品药品监督管理局的突破性治疗认可，用于先前接受过至少一种 ALK TKI 治疗的 ALK 阳性转移性 NSCLC 患者。比较一线 lorlatinib 与克唑替尼的 III 期 CROWN 研究目前正在

招募患者。

### EML4-ALK 变体分析

Ou 等人探究了 ALK 耐药突变与 EML4-ALK 重排特异性变体之间的关联[12]。对在 FoundationCORE 数据库中收集的来自 634 名 ALK 阳性 NSCLC 患者的样品进行了分析。最常见的变体是 EML4-ALK v1 和 EML4-ALK v3a/b，其中每一种均出现在 32% 的病例中。EML4-ALK v2 发生率为 8%，其他 EML4-ALK 变体发生率为 12%，而非 EML4-ALK 重排发生率为 16%。

与 v1 相比，已知 ALK 耐药突变的存在与 v3 显著相关 ( $p=0.0002$ )。G1202R 是该数据集中最常见的 ALK 耐

药突变。与所有非 v3 变体相比，该突变也显示出与 v3 显著相关 ( $p=0.0004$ )。多个 ALK 耐药突变在序贯 ALK 抑制剂治疗进程中发生缺失、转换和演变。

作者得出结论认为，使用基于组织和基于血液的下一代测序允许检测特异性 ALK 融合变体，并加深对 ALK 阳性 NSCLC 生物学的了解。此外，预测耐药性的潜在机制并知晓 ALK 抑制剂治疗的选择可能意义重大。应当考虑获得性耐药的非 ALK 机制，特别是在具有非变体 3ALK 重排的肿瘤中。例如，MET 激酶结构域重复被鉴定为携带 EML4-ALK v1 患者在克唑替尼和色瑞替尼治疗后出现获得性耐药的潜在新机制。 ■

### 参考文献

- 1 Sakamoto et al., CH5424802, a selective ALK inhibitor capable of blocking the resistant gatekeeper mutant. *Cancer Cell* 2011; 19: 679-690
- 2 Kodama et al., Selective ALK inhibitor alectinib with potent antitumor activity in models of crizotinib resistance. *Cancer Lett* 2014; 351: 215-221
- 3 Ou et al., Alectinib in Crizotinib-Refractory ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase II Global Study. *J Clin Oncol* 2016; 34: 661-668
- 4 Shaw et al., Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 234-242
- 5 Yang JC et al., Pooled efficacy and safety data from two phase II studies (NP28673 and NP28761) of alectinib in ALK+ non-small-cell lung cancer (NSCLC). WCLC 2016, abstract P3.02a-016
- 6 Gadgeel et al., Pooled Analysis of CNS response to alectinib in two studies of pretreated patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34: 4079-4085
- 7 Shaw AT et al., Alectinib vs. crizotinib in treatment-naïve advanced ALK+ NSCLC: primary results of the global phase III ALEX study. ASCO 2017, abstract LBA9008
- 8 Gainor JF et al., Molecular Mechanisms of Resistance to First- and Second-Generation ALK Inhibitors in ALK-Rearranged Lung Cancer. *Cancer Discov* 2016; 6: 1118-1133
- 9 Johnson TW et al., Discovery of (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimethyl-15-oxo-10,15,16,17-tetrahydro-2H-8,4-(metheno)pyrazolo[4,3-h][2,5,11]-benzoxadiazacyclotetradecine-3-carbonitrile (PF-06463922), a macrocyclic inhibitor of anaplastic lymphoma kinase (ALK) and c-ros oncogene 1 (ROS1) with preclinical brain exposure and broad-spectrum potency against ALK-resistant mutations. *J Med Chem* 2014; 57: 4720-4744
- 10 Solomon BJ et al., Safety and efficacy of lorlatinib (PF-06463922) from the dose-escalation component of a study in patients with advanced ALK+ or ROS1+ non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2016; 34 (suppl; abstr 9009)
- 11 Shaw AT et al., Efficacy and safety of lorlatinib in patients (pts) with ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC) with one or more prior ALK tyrosine kinase inhibitor (TKI): A phase I/II study. ASCO 2017, abstract 9006
- 12 Ou S-H I et al., Association of ALK resistance mutations by EML4-ALK variant (v3 vs. non-v3) in ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC). ASCO 2017, abstract 9010

## 降低 CNS 作为进展位点带来的危险

脑转移和软脑膜病变代表 NSCLC 患者管理中的主要临床挑战。它们通常与不良预后相关联，并且由于缺乏有效治疗选择而难以治疗。此外，

具有 CNS 病灶的患者经常被排除在临床试验之外。因此，此领域的进展缓慢，迫切需要更多疗法。

### NVALT-11: 预防性照射

在 III 期 NSCLC 患者中，大脑是最主要的治疗失败部位。预防性颅脑照射

(PCI) 已显示出在 NSCLC 患者中降低脑转移发生率, 但 PCI 在接受同步放化疗安排协同或不协同手术的 III 期 NSCLC 患者中的确切价值仍不确定。III 期 NVALT-11 试验的研究人员假设 PCI 会降低根治性治疗的 III 期 NSCLC 中症状性 CNS 病灶的发病率[1]。

患者在纳入试验之前经历了同步或序贯放化疗, 或者同步放化疗协同或不协同诱导化疗和切除。如果他们在完成根治性治疗 2-3 周后具有 0-2 的 WHO 表现状态, 外加无疾病进展临床症状, 则随机接受 PCI (36 Gy 共 18 次; 30 Gy 共 12 次; 30 Gy 共 10 次) 或观察。PCI 在根治性治疗完成后 4 周内开始。发生症状性脑转移患者的比例定义为主要终点。86 名患者接受 PCI, 而 88 名患者组成观察队列。

事实上, 与观察相比, 用 PCI 治疗的患者出现症状性脑转移的比例较低 (4.6% 和 28.4%;  $p < 0.001$ )。PCI 也显著增加了出现症状性脑转移的时间 (HR, 0.25;  $p = 0.001$ )。无论症状如何, 出现脑转移的时间同样如此 (HR, 0.26)。然而, 与观察相比, PCI 未延长 OS, 且 PCI 3 个月后实验治疗显著降低了总体生活质量 ( $p = 0.02$ )。此后, 未观察到生活质量差异。这些研究组中所有神经系统症状出现的时间无差异。

### 阿法替尼渗透进入脑转移瘤

高达 40% 的 EGFR 突变阳性 NSCLC 患者在疾病过程中出现脑转移 [2]。药物无法穿透血脑屏障 (BBB) 可能是脑部疾病治疗失败的主要原因。研究人员发起的 CamBMT1 试验目前正在探索小分子不可逆 ErbB 家族阻断剂阿法替尼穿过 BBB 的程度, 并试图解答放疗是否能够改善阿法替尼递送进入脑转移瘤的问题, 鉴于有建议认为低剂量放疗可能会破坏 BBB。

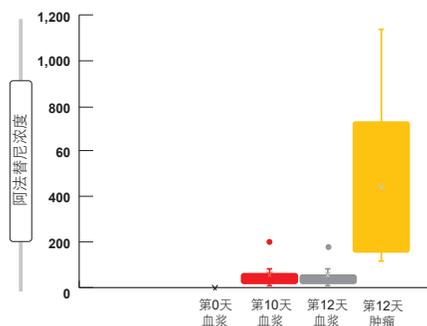


图 1: 在放疗增强的术前治疗后血浆和切除脑转移瘤中的阿法替尼水平

患有乳腺或肺起源的可手术脑转移的患者正在参与这一具有两期设计的机会窗口研究。目前正在招募患者的主要试验是三组随机化 II 期研究, 将术前单独使用阿法替尼与阿法替尼加单次施用 2 Gy 或 4 Gy 的放疗相比较。此前还进行了为期 11 天的安全性试行 Ib 期试验, 对阿法替尼进行测试。在第 10 天, 应用 2 Gy (A 组) 或 4 Gy (B 组) 的单次放疗, 因为预计此时阿法替尼处于稳态水平。在第 12 天进行神经外科手术。

在 ASCO 大会上, Baird 等人介绍了 Ib 期的结果 [3]。这部分试验使用加速滴定设计, 使用三种预先计划剂量水平的阿法替尼。在各组 2 Gy 和 4 Gy 队列中, 1 名患者用 20 mg 剂量水平治疗, 1 名患者用 30 mg, 3 名患者用 40 mg, 共计有 10 名患者。6 名患者具有肺癌起源的脑转移。Ib 期研究的目的在于确定这种与放疗联合使用的可行性和 II 期推荐剂量。

### 区别性脑积累

术前协同单次 2 Gy 或 4 Gy 放疗给予的阿法替尼的 II 期推荐剂量确定为每日 40 mg。两个队列的药代动力学结果均显示, 切除的脑部病灶中阿法替尼的浓度平均比血浆中的浓度高 15 倍以上。在第 12 天, 中位血浆和肿瘤阿法替尼浓度分别为 22.7 ng/ml

和 405 ng/g (图 1)。治疗的耐受性良好, 并且未发生剂量限制性毒性。

正如作者所承认, 该试验中包含的患者数量很少, 并且尚未明确在无放疗的情况下是否能够实现脑转移瘤中的高阿法替尼浓度。然而, 大鼠中的临床前研究表明, 阿法替尼在组织中积累, 尽管大鼠脑中的阿法替尼浓度比其他组织中低 20 倍至 50 倍, 这表明了 BBB 的作用 [4]。此外, 大鼠正常脑组织中的阿法替尼浓度仅比血浆水平高 3 倍至 4 倍。目前正在进行的 II 期 CamBMT1 研究将直接确定放疗对于向脑转移瘤中递送阿拉替尼的增强作用。

### AURA3 中奥希替尼的颅内活性

AURA3 试验证明, 在一线 EGFR TKI 治疗后进展的 T790M 阳性条件下, 奥希替尼 80 mg/d 与铂类化疗相比, 疗效明显增强 [5]。基于 AURA3 数据, Mok 等人从随机化 III 期研究中提出了奥希替尼在 CNS 转移中活性的第一个比较性证据 [6]。具有稳定无症状脑部病灶的患者符合 AURA3 条件。

进行两次分析。第一次分析是“CNS 全分析集”; 即, 具有可测量和/或不可测量的 CNS 疾病的患者。他们占总人数的 28%。在此分析中, 75 名和 41 名受试者分别接受奥希替尼和铂-培美曲塞 (pemetrexed) 化疗。全分析集的终点是 CNS PFS。第二个队列仅包含具有至少一个可测量 CNS 病灶的受试者 (总人数的 11%)。本组中 30 和 16 名患者分别接受奥希替尼和化疗治疗。此队列的目标是 CNS 客观反应率和 CNS 响应时间, 并命名为“CNS 可评估反应集”。

**较长的CNS PFS和较高的CNS ORR**

在该可评估的反应集中，用奥希替尼和化疗治疗的患者的 CNS ORR 分别为 70 % 和 31 %（比值比，5.13； $p = 0.015$ ）。反应分别持续 8.9 和 5.7 个月。CNS 疾病控制分别达到 93 % 与 63 %。CNS 对奥希替尼的反应开始于第 6.1 周，这与首次放射学评估相符。治疗效果的观察不考虑先前的脑放疗状态。在奥希替尼治疗的患者中，在随机分配的 6 个月内接受放疗的患者和在随机分配前  $\geq 6$  个月未接受前期大脑放射或放疗的患者中 CNS ORR 分别为 64 % 和 34 %。而对于化疗组，该比例为 22 % 和 16 %。大多数患者都经历了脑转移瘤收缩，尽管奥希替尼组的反应似乎更加频繁且深入。

与化疗相比，全分析集从奥希替尼治疗中得到了统计学显著的 PFS 获益（11.7 和 5.6 个月；HR, 0.32； $p = 0.004$ ）。根据该患者队列的竞争风险分析，在第 3 个月和第 6 个月时奥希替尼治疗经历 CNS 进展事件的可能性均低于化疗（图 2）。在第 6 个月，奥希替尼和化疗的脑转移累计发病率分别是 11.5 % 和 28.2 %。非 CNS 进展模式方面也发生了类似的风险降低。此外，对于软脑膜病变患者观察到可喜的活性。这里，7 名受试者中有 4 名经历反应，其中 2 名达到完全缓解。

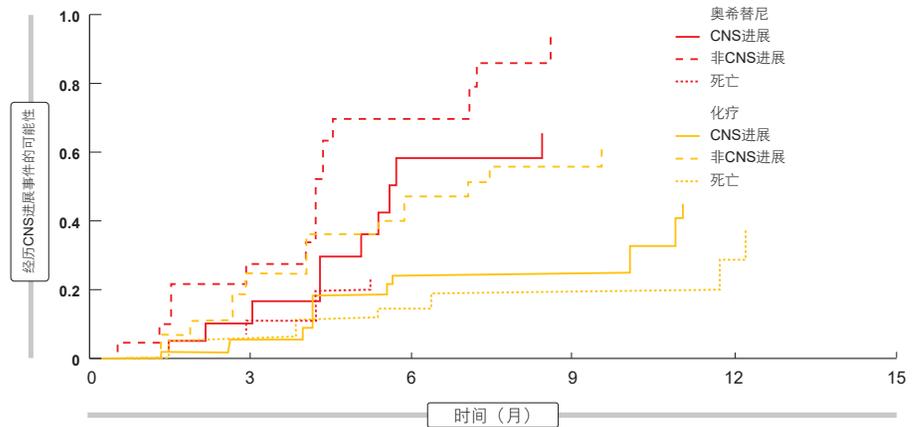


图 2: 就 CNS 进展的可能性而言，奥希替尼与化疗的竞争风险分析

**BLOOM 试验：软脑膜病变中的奥希替尼**

Yang 等人介绍了 I 期 BLOOM 研究中的最新数据，该研究调查了奥希替尼 160 mg/d 在先前 EGFR TKI 治疗发生进展并显示出软脑膜病变的晚期 EGFR 突变阳性 NSCLC 患者中的作用[7]。患者被招募到 T790M 阳性队列或 T790M 未选择队列中。在 ASCO 上介绍的结果仅提及未选择人群（ $n = 21$ ），因为来自 T790M 阳性队列的结果尚不成熟。

研究人员进行的评估发现，在 21 名患者中 43 % 出现总体软脑膜反应，并且中位反应持续时间为 18.9 个月。所有患者均接受神经学检查。在基线评估“正常”的 11 名患者中，10 名患者的神经学检查结果无变化，1 名患者恶化（从“正常”变为“轻度异

常”）。在基线神经学评估“异常”的 10 名患者中，7 名患者经历改善。3 名患者的数据记录为“缺失”。

根据脑脊液（CSF）评估，在排除 1 名患者后，30 % 的患者确定有 CSF 反应。药代动力学分析显示奥希替尼 160 mg/d 渗透了 BBB，导致平均 CSF 奥希替尼浓度为 7.5 nM。CSF: 游离血浆比为 16.4 %。安全性和耐受性曲线符合奥希替尼 160 mg/d 的已知特性。总体而言，这些数据表明，奥希替尼具有用于软脑膜病变患者的潜力，但需要在更大规模临床研究中进一步评估来证实这些发现。 ■

**参考文献**

1 Groen HJM et al., Prophylactic cranial irradiation (PCI) versus observation in radically treated stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): a randomized phase III study (NVALT-11). ASCO 2017, abstract 8502  
 2 Rangachari D et al., Brain metastases in patients with EGFR-mutated or ALK-rearranged non-small-cell lung cancers. Lung Cancer 2015; 88(1): 108-111

3 Baird R et al., Cambridge Brain Mets Trial 1 (CamBMT1): A proof of principle study of afatinib penetration into cerebral metastases for patients undergoing neurosurgical resection, combined with low-dose, targeted radiotherapy - Phase 1b results. ASCO 2017, abstract 2008  
 4 CHMP assessment report EMA/491185/2013  
 5 Mok TS et al., Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. N Engl J Med 2017; 376(7): 629-640

6 Mok T et al., CNS response to osimertinib in patients with T790M-positive advanced NSCLC: data from a randomized phase III trial (AURA3). ASCO 2017, abstract 9005  
 7 Yang J C-H et al., Osimertinib for patients with leptomeningeal metastases from EGFR-mutant non-small cell lung cancer: updated results from the BLOOM study. ASCO 2017, abstract 2020

## EGFR 突变疾病的诊断：具有显著临床意义的生物标志物

### 多个致癌途径改变推动进展

晚期EGFR 突变 NSCLC 中其他遗传改变的临床相关性尚不明确。Blakely 等人假设癌症相关基因中共同发生的基因组改变能够与突变 EGFR 配合从而驱动对 EGFR TKI 治疗的原发性耐药[1]。研究人员对收集自具有已知临床病史的 81 名患者的 86 个样品中的血浆无细胞 DNA (cfDNA) 进行了靶向外显子测序。他们发现多个同步致癌途径包括 TP53、WNT、PI3K 和 MYC 以及细胞周期基因 (例如, CDK4/6、细胞周期蛋白 D/E) 中的改变似乎在肿瘤进展和药物耐药性中协同地起作用。在 EGFR-TKI 无反应者中更频繁观察到共同发生的畸变, 并随着各线治疗而增加。起因于这些发现而提出的 EGFR 突变 NSCLC 发病机理新模型表明, TP53、RTK 和 RAS-MAPK 是最常见的共同改变功能基因。细胞周期基因的改变表现出与对 EGFR TKI 治疗无反应最强的相关性, 这值得进一步研究。如作者所指出, 这些发现要求重新评估基于单基因的分子分层对单一治疗的普遍范式, 并且强调将遗传集合体作为肿瘤进展和治疗耐药性决定因素的替代模型。

### 早期血浆清除率的预测影响

液体活检已经被批准作为在 NSCLC 中检测临床相关 EGFR 突变的替代方法。两项分析评估了血浆中分子反应的早期评估能否预测 EGFR 靶向疗法的临床获益。Otsubo 等人对 57 名接受阿法替尼单药治疗的患者进行了液体活检的前瞻性多机构研究[2]。完全分子反应 (CMR) 定义为突变等位基因事件/低于数字 PCR 阳性截止值的外显子 19 缺失或外显子 21

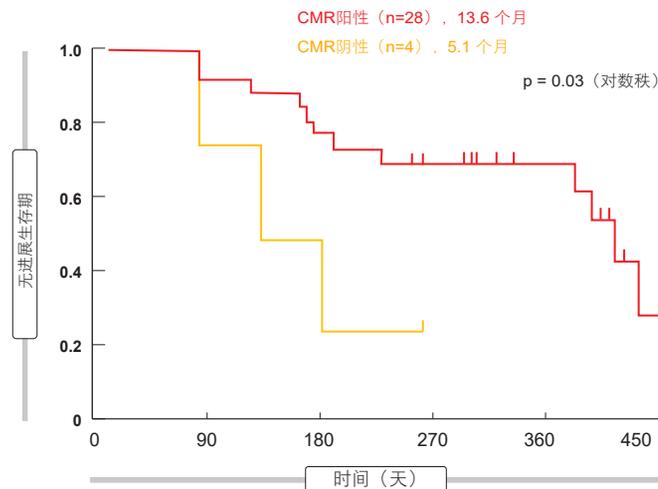


图1：阿法替尼治疗 4 周后有无完全分子反应 (CMR) 患者的 PFS 差异

L858R 频率。在基线时血浆中的 EGFR 突变为阳性的患者在 2 周和 4 周时分别有 60.6% 和 87.5% 达到 CMR。2 周时具有 CMR 的患者比没有 CMR 的患者具有更长的 PFS (13.6 与 7.5 个月;  $P=0.11$ )。与未获得 CMR 的人群相比, 4 周时获得 CMR 的小组具有显著的 PFS 获益 (13.6 与 5.1 个月;  $p=0.03$ ; 图 1)。

根据 Thress 等人的探索性分析, T790M 阳性晚期 NSCLC 患者中在奥希替尼治疗开始后 6 周内血浆 EGFR 突变的缺失或存在可用于预测随后的结果 [3]。对来自参加 I 期 AURA 试验的 143 名患者的血浆样品进行分析, 得到在基线时和奥希替尼治疗 6 周后的可检测 EGFR 突变。EGFR 敏感性和 T790M 突变在第 6 周时消失的患者比具有可检测突变的患者经历明显更长的 PFS (10.8 个月与 4.2 个月;  $p<0.0001$ )。这种结果也适用于 ORR (74% 与 41%;  $p<0.0001$ )。

这些结果也在接受奥希替尼作为二线治疗的 AURA2 和 AURA3 研究患者独立队列中得到了验证。同样, 在第 6 周

时血浆 EGFR 突变清除的患者在 PFS (11.1 个月和 5.7 个月;  $p=0.001$ ) 和 ORR (87% 和 53%;  $p=0.001$ ) 方面均显示出显著改善。进一步的研究将会增加对第 6 周继续检测突变是否会表明存在异质性耐药机制的理解, 该机制有可能通过联合疗法进行靶向。

### 呼出气冷凝物中的 EGFR T790M 检测

EGFR T790M 体细胞突变是 NSCLC 中对 EGFR TKI 耐药的最常见机制。由于晚期疾病患者并不总能经受反复组织活检用于进一步分子分析, 因此开发微创方法以在无组织情况下检测 cfDNA 中的 T790M 突变正在积极进行当中。一项试点研究探索了呼出气冷凝物分析作为 T790M 检测新方法的潜力 [4]。呼出气冷凝物是一种容易收集的样品来源, 并且已知含有包含肺癌突变的 cfDNA。共招募了 26 名患者, 他们正在接受第一代或第二代 EGFR TKI 治疗, 或在奥希替尼治疗前或治疗期间

已经出现 T790M 突变。事实上，可使用市售靶向测定法来检测呼出气冷凝物中的 T790M 突变。这些结果表明，呼出气冷凝物测试可响应于 TKI 治疗中发生的已知动态分子变化。作者认为，呼出气冷凝物分析可能是未来研究中有吸引力的替代方案，用于优化液体活检中的 T790M 突变检测。

**对第三代 TKI 的耐药性：奥希替尼.....**

获得性 EGFR C797S/G 突变已被确定为对第三代 EGFR TKI 奥希替尼的主要耐药性机制，但与奥希替尼相关的其他机制仍然普遍未知。因此，Zhou 等人在 93 名患者中对奥希替尼耐药性突变进行了基于下一代基因测序的靶向突变分析和体外测试[5]。大多数患者患有腺癌和 IV 期疾病。29% 的奥希替尼抗性肿瘤在 EGFR 的 C797、L792 或 L718 残基上显示出继发突变。体外数据表明，L792 和 L718 突变诱导对奥希替尼的耐药性。因此，这些突变代表除众所周知的 C797S 突变以外的替代耐药性机制。作者指出，在 C797、L792 和 L718 野生型患者中，MET 和 KRAS 拷贝数增加可能充当旁路耐药性机制。

事实上，如对来自 I 期 AURA 试验的 23 名患者进行回顾性分析所证实，MET 扩增代表对奥希替尼治疗的主要耐药性机制[6]。所有患者在对奥希替尼发生进展时都经历了组织活检和/或血浆循环肿瘤 DNA 分析。在奥希替尼治疗开始前，他们都未显示出 MET

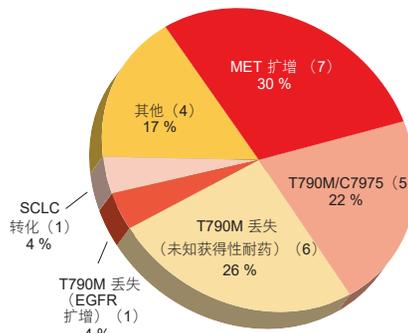


图2：对奥希替尼耐药性机制的分布

扩增。根据分析，所有患者在使用奥希替尼后的测试中都保留了初始 EGFR 突变。组织或血浆分析在 30% 的病例中观察到 MET 扩增，这也是该队列中最常见的耐药性机制（图2）。在 22% 的病例中出现 EGFR T790M/C797S 突变。T790M “丢失”也很常见（26%），通常没有确定的耐药性机制。作者指出，具有 MET 扩增的患者对随后含有 MET 抑制剂的疗法具有反应。测试 MET 和 EGFR 抑制剂的临床试验正在进行当中。然而，本研究中很少数的患者对奥希替尼的耐药性没有明确的驱动因素，需要在本领域进行进一步的研究工作。

**.....和 nazartinib**

第三代 EGFR TKI nazartinib 对 EGFR 激活突变和 T790M 耐药性突变高度有效。I 期剂量递增试验产生良好效果，ORR 为 47%，DCR 为 87%，中位 PFS 为 9.7 个月[7]。然而，耐药性不可避免地出现。Tan 等人进行的分析评估了在

I 期/II 期研究中用 nazartinib 治疗的患者在基线时和肿瘤进展时获得的肿瘤活检的遗传特征，以鉴别耐药性机制[8]。在 ASCO 大会上介绍的数据来自 I 期剂量递增部分。

在基线时，最常见的遗传改变包括 TP53 突变和 CDKN2A/2B 丢失。在 T790M 的等位基因频率分数与反应深度或持续时间之间未观察到关联。任何遗传改变都与 PFS 无相关性。进展后，在基线时 T790M 阳性的肿瘤中，8 例中有 5 例（62.5%）没有检测出 T790M，表明 nazartinib 是 T790M 阳性克隆的高度活性抑制剂。然而，在该群体中检测到了伴随突变，包括潜在耐药性改变，如 EGFR G724S 突变、MET 扩增、BRAF 融合和 mTOR 缺失改变。37% 的患者保持 T790M 阳性，其中 1 人获得 EGFR C797S 突变。这些遗传改变提出假设，引导未来与 nazartinib 联合治疗以预防或延缓耐药性出现。■

**参考文献**

1 Blakely CM et al., Evolution and clinical impact of genomic alterations detectable in circulating tumor DNA of 1150 EGFR-mutant lung cancer patients. ASCO 2017, abstract 9009  
 2 Otsubo K et al., Predictive impact of complete molecular response in plasma: A phase II, liquid biopsy study in EGFR mutated NSCLC patients treated with afatinib (WJOG 8114L/TR). ASCO 2017, abstract 9027  
 3 Thress KS et al., Clearance of plasma EGFR mutations as a predictor of outcome on osimertinib in the AURA trial. ASCO 2017, abstract 9018

4 Smyth R et al., The novel detection of EGFR-T790M mutations in exhaled breath condensate. ASCO 2017, abstract 9032  
 5 Zhou C et al., Investigating novel resistance mechanisms to third generation EGFR TKI osimertinib in non-small cell lung cancer patients using next generation sequencing. ASCO 2017, abstract 2572  
 6 Piotrowska Z et al., MET amplification (amp) is a major resistance mechanism to osimertinib. ASCO 2017, abstract 9020

7 Tan S-W et al., Updated results of a phase 1 study of EGF816, a third-generation, mutant-selective EGFR tyrosine kinase inhibitor (TKI), in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring T790M. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 9044)  
 8 Tan S-W et al., Genomic profiling of resistant tumor samples following progression on nazartinib (EGF816), a third generation, mutant-selective EGFR tyrosine kinase inhibitor (TKI), in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). ASCO 2017, abstract 11506

## 应用于HER2阳性条件下的确定性靶向药物

由于使用诸如多重测试和下一代测序等敏感性测试程序，因此肺癌中的 *HER2* 突变越来越多地得到鉴别。*HER2* 基因的突变需要与 *HER2* 扩增和 *HER2* 蛋白过表达加以区别。不同于乳腺癌和胃癌，NSCLC 中的 *HER2* 过表达并不总是伴随 *HER2* 扩增发生，而扩增和 *HER2* 突变通常相互排斥[1]。由于各种类型的突变代表不同的分子靶标，因此在治疗决定之前需要在分子水平上精确表征肿瘤。然而，迄今为止，尚无对 *HER2* 阳性 NSCLC 患者的批准治疗。

### EGFR TKI进展后的曲妥珠单抗 (Trastuzumab)

发生 EGFR TKI 耐药性的 *EGFR* 突变 NSCLC 患者往往经历 *HER2* 旁路通道的激活。其中在高达 17% 的肿瘤活检中发现 *HER2* 过表达和 *HER2* 扩增[2,3]。单组开放标签 II 期试验确定了，在 EGFR TKI 单药治疗进展后显示 *HER2* 过表达的 24 名 *EGFR* 突变非鳞状 IV 期肺癌患者是否从 *HER2* 抗体曲妥珠单抗（在 4 mg/kg 的负荷剂量之后，每周一次 2 mg/kg）与紫杉醇（paclitaxel）60 mg/m<sup>2</sup> 的联合中得到任何益处 [4]。

曲妥珠单抗加紫杉醇耐受性良好，并在很大比例的患者中诱导持久的肿瘤反应。客观反应率为 46%，在第 6 周时 63% 达到疾病控制。意向治疗组的中位生存期为 3 年。结果表明，反应率/疾病控制率与 *HER2* 表达水平和 *HER2* 基因拷贝数呈正相关。然而，该方案似乎对脑转移的活性有限，因为在 21% 的病例中观察到具有脑外病情稳定或部分反应的孤立性脑进展。脑外反应的发生率为 58%。

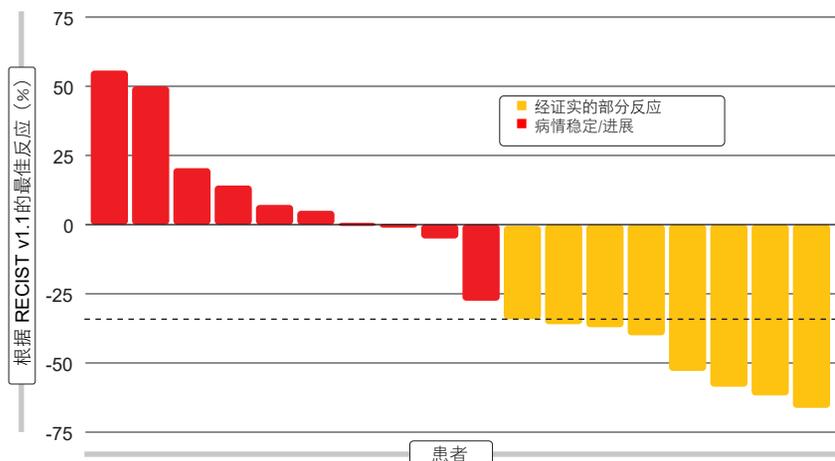


图1: T-DM1 在 *HER2* 突变晚期肺癌中的活性

### T-DM1在HER2突变肿瘤中的结果

*HER2* 突变已被鉴定为是大约 3% 的肺癌中的致癌驱动因素[5]。II 期篮子试验探索了抗体药物偶联物 ado- 曲妥珠单抗，也称 T-DM1，在 *HER2* 扩增和 *HER2* 突变晚期实体癌患者中的作用，剂量为每 3 周一次 3.6 mg/kg 直到疾病进展 [6]。T-DM1 由曲妥珠单抗和细胞毒素剂 emtansine 组成，已被批准用于治疗 *HER2* 阳性乳腺癌。在 *HER2* 靶向结合后，释放于肿瘤细胞中的 emtansine 诱导细胞凋亡。

篮子试验包含 *HER2* 扩增肺癌和 *HER2* 突变肺癌的单独队列。在 ASCO 大会上介绍了包含 18 名患者的 *HER2* 突变队列的结果。在该组中，T-DM1 较为活跃且耐受性良好。对于主要终点，ORR 为 44%，8 名患者发生反应（图 1）。由于 8 名反应者中的 6 名接受过大量的预先治疗，包括先前的 *HER2* 靶向治疗，所以在先前治疗与反应之间没有关联。反应持续的中值是 5 个月。中位 PFS 为 4 个月。治疗相关的 AE 主要

评定为 1 级和 2 级。AE 无需任何剂量降低或治疗中止。根据分子分析，这些反应发生在各种突变亚型之间。8 名反应者的 *HER2* 蛋白水平较低，因此即使 *HER2* 表达不明显，他们也受益于 T-DM1 治疗。这些结果为 *HER2* 突变肺癌患者的验证性多中心研究提供支撑。

### T-DM1和HER2过表达

Stinchcombe 等人介绍的研究是报道 T-DM1 在 *HER2* 过表达转移性 NSCLC 中临床活性的首个研究[7]。*HER2* 过表达在研究中被用作纳入标准。根据中心前瞻性免疫组织化学 (IHC) 测试，40 名患有任意 *HER2* 阳性组织学肺癌的患者接受每 3 周一次 3.6 mg/kg T-DM1，直至疾病进展。该研究包括两个队列，每个队列 20 名患者：*HER2* IHC 2+ 染色患者和 *HER2* IHC 3+ 染色患者。患者至少接受过一次铂类化疗。ORR 被定义为主要终点。

IHC 3+ 组的 4 名患者对 T-DM1 治疗

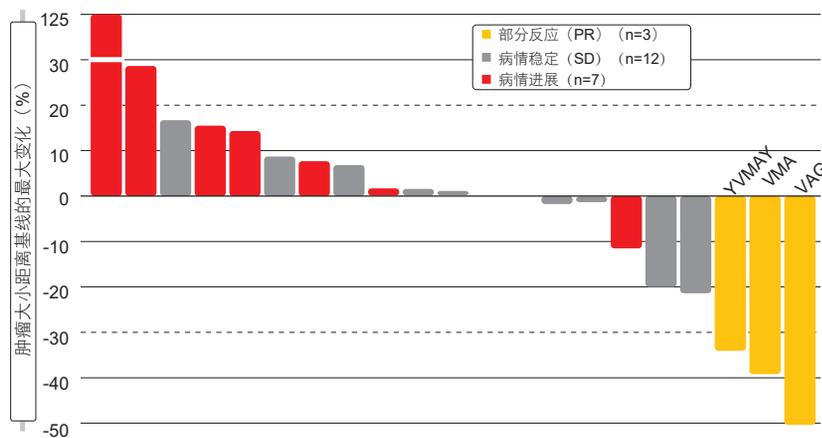


图 2: 转移性 HER2 突变肺癌患者对阿法替尼的反应

有反应 (20%)，其中 3 名患者反应迅速。中位反应持续时间为 7.3 个月。另一方面，在 IHC 2+ 队列中没有客观反应，尽管几名患者实现病情稳定 (SD) 达 6 个月，并且一名患者具有 SD 达 20 个月以上。IHC 3+ 和 IHC 2+ 队列中的中位 PFS 分别为 2.7 和 2.6 个月，中位 OS 分别为 12.1 和 12.2 个月。未观察到新的安全性信号。根据探索性生物标志物分析，与 IHC 2+ 队列相比，IHC 3+ 队列中有较高百分比的患者显示出 HER2 扩增肿瘤、高基因拷贝数和 HER2 mRNA。在未来研究中对 HER2 扩增和其他生物标志物进行改进检测的其他研究可能有助于细化最有可能受益于 T-DM1 的患者群体。

阿法替尼的用处

9fV6

法替尼在 HER2 阳性条件下的作用，Lai 等人回顾性分析了 2009 年至 2017 年间在七家机构中用阿法替尼治疗的转移性 HER2 突变肺癌患者的临床病理数据[8]。主要终点是研究人员评估的总体反应。在阿法替尼治疗前，患者接受过中位两线治疗。

27 名患者中有 3 名发生部分反应 (11%；图 2)，平均反应持续时间为 6 个月。其中 2 名患者具有 YVMA 突变，1 名具有 VAG 突变。在 16 例中观察到 SD。5 名患者接受 6 个月以上的阿法替尼治疗。在这些患者中，4 名患者具有 YVMA 突变，1 名具有 S310F 突变。具有 SD 最佳反应的一名患者保持阿法替尼治疗 30 天以上。中位 OS 为 23 个月。

总体而言，这些发现提供了支持在 HER2 突变肺癌中使用阿法替尼的数据。作者指出，当患者之前对 HER2 靶向治疗发生进展时，仍可考虑使用阿法替尼作为治疗选择。研究阿法替尼在

HER2 阳性条件下作用的两个 II 期试验正在进行当中：欧洲的 ETOP NICHE 试验和美国的 NCI-MATCH 试验。

ETOP NICHE

单组 II 期 ETOP NICHE 试验的主要目标是确定阿法替尼在携带 HER2 外显子 20 突变的 IIIB/IV 期 NSCLC 预防治疗患者中获得的疾病控制[9]。主要终点是完全或部分反应，或至少 12 周的 SD。13 名患者正在参与这项试验。

总体而言，阿法替尼治疗带来低于该 Simon's 两期设计试验预期的疾病控制率[10]。在中期分析时，前 9 名患者中有 5 名未能维持 SD 12 周。由于已经达到停止阈值，因此累计结束。根据治疗医师的判断继续进行对招募患者的治疗和随访。

虽然这种方法未能达到进一步临床测试的定义标准，但在全分析集中观察到了活性迹象。中位 PFS 为 15.9 个月，而 12 周时 PFS 率为 53.8%。肿瘤的描述性分子分析表明，具有 A775-G776insYV HER2 突变的患者经历了长期的疾病稳定，但是较少的患者数量限制了与分子数据相关联的任一种明确模式。

参考文献

1 Li BT et al., HER2 amplification and HER2 mutation are distinct molecular targets in lung cancers. J Thorac Oncol 2016; 11(3): 414-419  
 2 Yu HA et al., Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. Clin Cancer Res 2013; 2240-2247  
 3 Altavilla GA et al., Occurrence of HER2 amplification in EGFR-mutant lung adenocarcinoma with acquired resistance to EGFR-TKIs. J Clin Oncol 2013; suppl; abstr 8047  
 4 de Langen A et al., Trastuzumab and paclitaxel in patients with EGFR mutated NSCLC that

express HER2 after progression on EGFR TKI treatment. ASCO 2017, abstract 9042  
 5 Kris MG et al., Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs. JAMA 2014; 311(19): 1998-2006  
 6 Li BT et al., Ado-trastuzumab emtansine in patients with HER2 mutant lung cancers: results from a phase II basket trial. ASCO 2017, abstract 8510  
 7 Stinchcombe T et al., Efficacy, safety, and biomarker results of trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with previously treated HER2-overexpressing locally advanced or metastatic

non-small cell lung cancer (mNSCLC). ASCO 2017, abstract 8509  
 8 Lai W-C V et al., Afatinib in patients with metastatic HER2-mutant lung cancers: An international multicenter study. ASCO 2017, abstract 9071  
 9 Smit EF et al., A single-arm phase II trial of afatinib in pretreated patients with advanced NSCLC harbouring a HER2 mutation. The ETOP NICHE trial. ASCO 2017, abstract 9070

## 进一步界定免疫检查点抑制剂的最佳使用

### 纳武单抗 (nivolumab) 的新辅助评估

由于已知抗 PD-1 抗体纳武单抗在肺癌患者中引起深入且持久的反应，因此在新辅助条件下对该药物进行了研究，该新辅助环境是需求尚未得到满足的领域。自 2014 年以来可切除肺癌的全身治疗一直没有进展。Chaft 等人提出了假设认为，新辅助纳武单抗治疗可能引起对微转移的免疫性[1]。新诊断患有可切除 I (> 2 cm) / II / IIIA 期 NSCLC 的患者在第 14 天和第 28 天接受了 3 mg/kg 纳武单抗的两次给药，随后进行了手术切除。在术后条件下，给予了标准照护治疗。安全性和可行性构成本项研究的主要终点。在招募的 22 名患者中，21 名接受了新辅助治疗，而 1 名患者由于侵入气管而不能进行切除，对 20 名患者进行了肿瘤切除。

对于可行性的主要终点，该试验表明，在这些患者的任一个中纳武单抗治疗均未延缓或干扰手术。没有出现意外的安全性信号。除了一例肺炎导致第二次纳武单抗给药取消外，药物相关的副作用事件仅限于 1 级和 2 级。但是，此患者的手术并未延迟。在

术后安全性期间出现的一例死亡与研究药物无关（创伤性摔伤的后遗症）。

### 对突变相关新抗原特异的 T 细胞的诱导

新辅助纳武单抗治疗四周后，根据 RECIST v1.1 的放射学评估显示，21 名患者中的 2 名 (10%) 和 18 名 (85%) 分别获得了部分反应和病情稳定。仅 1 名患者 (5%) 出现进展。对手术样本中病理反应的评价揭示出 21 个病例中 9 个 (43%) 存在重大病理反应 (MPR; 其定义为  $\leq 10\%$  的活肿瘤细胞)。治疗前的 PD-L1 阳性与 MPR 无关。到目前为止，术后随访中值为 12 个月。20 名经切除的患者中 2 名出现复发（一名孤立性脑转移，一名全身复发），但具有 MPR 的患者均未经历复发。未经切除的 1 名患者死于肺癌。

在肿瘤子集中进行了相关性研究。这些研究显示，突变负担和新抗原密度与对该新辅助治疗的病理反应相关。在血液和肿瘤中鉴别出对显性突变相关新抗原 (MANA) 特异的 T 细胞。它们在纳武单抗的新辅助给予时在血液中扩张。作者得出结论认为，纳武单

抗治疗后外周血中 MANA 特异性 T 细胞受体的暂时增加可能是纳武单抗反应的生物标志物。

### 纳武单抗联合易普利姆玛 (ipilimumab) : CheckMate 012 的两年更新结果

多队列 CheckMate 012 试验评估了单独纳武单抗，或其与包括易普利姆玛在内的其他药物联用作为晚期 NSCLC 的一线治疗。试验证明了令人鼓舞的临床活性；例如，患者经历高反应率和持久的反应[2,3]。Goldman 等人介绍了来自纳武单抗与易普利姆玛联合队列的 2 年 OS 结果以及其他更新发现[4]。在这些组中，患者接受每 2 周一次 3 mg/kg 纳武单抗，外加每 6 周一次 (n = 39) 或每 12 周一次 (n = 38) 1 mg/kg 易普利姆玛。

来自两个队列的汇总结果显示出纳武单抗联合易普利姆玛在所有患者以及具有  $\geq 1\%$  和  $\geq 50\%$  PD-L1 表达患者中的持续临床益处。对于所有治疗的患者，2 年 OS 率为 49%，而对于具有  $\geq 1\%$  PD-L1 表达的患者，2 年 OS 率为 58%。这些组的 2 年 PFS 率分别为 29% 和 38%。

表

根据 PD-L1 表达使用派姆单抗单药疗法在 36 个月时的中位 OS 和 OS 率

PD-L1 亚组	初治 (n = 101)		经先前治疗 (n = 449)	
	中位 OS [月 (95% CI)]	36 个月时 OS 率 [% (95% CI)]	中位 OS [月 (95% CI)]	36 个月时 OS 率 [% (95% CI)]
TPS $\geq 1\%$	22.2 (16.7-31.5)	16.4 (4.0-36.3)	11.1 (8.3-14.0)	21.1 (16.1-26.6)
TPS $\geq 50\%$	34.9 (20.3-NR)	25.2 (5.0-53.1)	15.4 (10.5-18.5)	29.7 (21.9-37.9)
TPS 1-49%	19.5 (10.7-26.3)	NR <sup>a</sup> (NR)	8.5 (6.0-12.7)	13.5 (7.8-20.9)
TPS < 1%	未报告 <sup>b</sup>	未报告 <sup>b</sup>	8.6 (5.5-10.6)	8.5 (2.9-18.1)

NR, 未达到

<sup>a</sup>由于审查，36 个月时 OS 无法在该亚组中评估。

<sup>b</sup>由于患者人数较少 (n = 12)，PD-L1 TPS < 1% 组未示出。

接受纳武单抗联合每 6 周一次和每 12 周一次易普利姆玛的队列中，总计 34 名（44%）患者存活至少 2 年。达到这一结果的患者具有不同组织学、吸烟状况、EGFR 突变状态、PD-L1 表达和对治疗的最佳总体反应。然而，随 PD-L1 表达提高，疗效得到增强。注意到，中止疗法的患者子集在没有治疗的情况下具有持续的反应。纳武单抗联合易普利姆玛保持了可耐受性，并且大多数治疗相关 AE 均是可控制的。更长的随访期内未出现新的安全性问题。

**派姆单抗 (pembrolizumab) 作为单一药物的三年存活率**

PD-1 抗体派姆单抗的效果首先在大规模多队列 Ib 期 KEYNOTE-001 研究中得以证实，该研究评估派姆单抗单药疗法对经先前治疗和初治的黑素瘤和晚期 NSCLC 患者的作用 [5, 6]。共计招募了 550 名 NSCLC 患者。其中 101 名是初治的，449 名接受过先前治疗。

如 KEYNOTE-001 的 3 年分析所示，每 3 周一次 2 mg/kg 或 10 mg/kg 或每 2 周一次 10 mg/kg 的派姆单抗为表达 PD-L1 的经一线和预先治疗的晚期 NSCLC 患者带来了长期的 OS 获益 [7]。在 36 个月时，分别有 26.4% 和 19.0% 的经一线和预先治疗的患者存活。对于 PD-L1 表达状态，肿瘤比例得分 (TPS) ≥ 50% 的亚组比具有较低 PD-L1 表达的队列取得更大的获益 (表)。如通过各种基线临床特征 (即，吸烟史、组织学、EGFR 突变状态、先前放疗) 所定义，派姆单抗疗法在亚组中具有可喜效果。长期结果未表明任何累积免疫介导性毒性或后续发生 3 至 5 级 AE。这些数据代表了对于接受派姆单抗治疗的晚期 NSCLC 患者而言的最长效力和安全性随访结果。

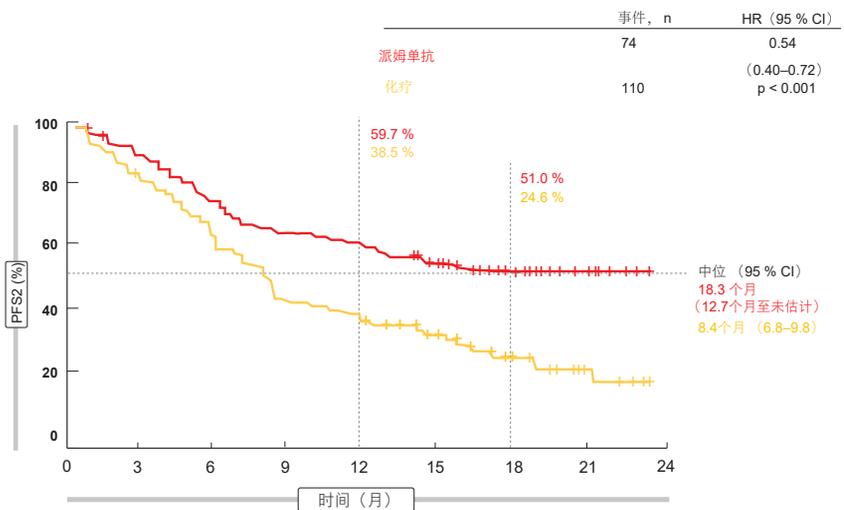


图1: 就 PFS2 而言，派姆单抗与化疗相比的显著益处

**KEYNOTE-024 中的 PFS2**

KEYNOTE-024 试验测试了在患有未经治疗 IV 期 NSCLC 且 PD-L1 TPS ≥ 50% 的患者中与铂类双药化疗相比的固定剂量派姆单抗 (每 3 周一次 200 mg 长达 2 年)。将总计 305 名患者随机分配。根据在 11.2 个月的中位随访后进行的初步分析，PFS 和 OS 均高度显著地显示出该免疫治疗剂占优，HR 分别为 0.50 和 0.60 (分别为 p < 0.001, p = 0.005) [8]。

在 ASCO 大会上介绍的分析与二线的 PFS (PFS2) 有关; 即，从随机分配到在二线疗法开始后根据研究人员评估出现病情进展 (PD) 或死亡 (以先出现者为准) 的时间 [9]。二线疗法中未出现 PD 的存活患者在知晓最后一位无 PD 的存活者时进行审查，同时将未出现 PD 情况下死亡的患者和 中止二线疗法的患者计为事件。在 KEYNOTE-024 中，79 名化疗治疗的患者在研究中转至使用派姆单抗，而 12 名未做交叉的患者接受了抗 PD-1 治疗，使得有效交叉率为 60.3%。派姆单抗组和化疗组中分别有 48 名和 97 名患者接受了任意类型的后续治疗。二线疗法的中值持续时间分别为 3.6 和 3.5 个月。经派姆单抗治疗的患者经历明显更

好的结果，中位 PFS2 为 18.3 个月 (与 8.4 个月; HR, 0.54; p < 0.001; 图 1)。在 18 个月时，PFS2 率分别为 51.0% 和 24.6%。这意味着如果用派姆单抗而非铂类双药化疗开始治疗，具有 PD-L1 表达 ≥ 50% 的患者具有更高的存活率。分析还包括更新的 OS 结果。此处派姆单抗继续显示出显著改善的结果 (中位 OS, 未达到与 14.5 个月; HR, 0.63; p = 0.003)。在 18 个月时，两个治疗组中有 61.2% 与 43.0% 的患者存活。如提到的，尽管有效交叉率为 60%，OS 曲线仍保持高度分离。结合可喜的安全特性，本分析的结果支持派姆单抗作为 PD-L1 TPS ≥ 50% NSCLC 的一线治疗照护标准。

**派姆单抗纳入一线化疗**

在开放标签随机化 I/II 期 KEYNOTE-021 试验中，与队列 G 的单独化疗相比，将派姆单抗加入利用培美曲塞和卡铂 (carboplatin) 的一线化疗显示出可喜的 ORR 和 PFS [10]。初步分析时，OS 的 HR 为 0.90。

基于 5 个月的额外随访，在初治晚期非鳞状 NSCLC 患者中，无论 PD-L1 表达如何，派姆单抗联合化疗继续比标准化疗更加有效 [11]。ORR 几乎翻

倍（56.7%与30.2%； $p=0.0016$ ），并且进展或死亡风险减半（未达到与8.9个月；HR, 0.50； $p=0.0038$ ）。此外，尽管交叉率高达75%，随着更长的随访，出现倾向于更大OS获益的趋势。由于添加派姆单抗导致死亡风险降低31%（HR, 0.69； $p=0.13$ ），并且12个月时的OS率达到76.0%和69.3%。该联合证明可耐受，并且具有容易控制的安全特性。

根据研究人员，派姆单抗联合利用培美曲塞和卡铂的化疗代表了一种有效且可耐受的治疗选择，可作为晚期非鳞状NSCLC患者的初始疗法。因此，该联合已被美国食品和药物管理局加速批准。

### C5?：病情进展后的U+nc]ri a U

随机化 III 期 OAK 研究评估了在二线条件下的 PD-L1 抗体 atezolizumab [12]。在包括至少一种铂类方案在内的一至二线化疗后患有局部晚期或转移性 NSCLC 以及任意 PD-L1 状态的患者接受了 atezolizumab ( $n=425$ ) 或多西他赛 ( $n=425$ )。基于方案定义标准，只要患者仍得到临床获益，则 atezolizumab 组中允许进展后治疗。在 ASCO 大会上介绍分析的目标是根据 RECIST v1.1 来确定进展后 atezo- lizumab 治疗的获益-风险特性[13]。

这是基于考虑到诸如 ORR 和 PFS 等基于 RECIST v1.1 的终点倾向于低估检查点抑制剂的潜在 OS 获益。在 OAK 试验中存在关于终点的不一致性，试验证明 atezolizumab 的 OS 获益，但 ORR 或 PFS 没有改善。研究人员假设认为：免疫疗法可能以在放射学进展后延长生存获益的方式改变了肿瘤生物学。总体而言，实验组和对照组中分别有 78% 和 68% 的经治疗患者经历了根据 RECIST 的进展（图 2）。

### PD后OS的延长

该分析包括来自晚期 NSCLC 中免疫疗法 III 期研究的第一次进展后治疗的 OS，表明继续 atezolizumab 给予的临床获益。在根据 RECIST 经历 PD 的 atezolizumab 治疗患者中，51% ( $n=168$ ) 接受了进展后 atezolizumab 疗法，而 28% ( $n=94$ ) 用其他抗癌疗法治疗，并且 21% ( $n=70$ ) 未接受抗癌疗法（图 2）。根据分析，7% 继续接受 atezolizumab 的患者在标靶病灶处有后续反应（即，PD 后  $\geq 30\%$  减少），并且 49% 有稳定的标靶病灶（即，最佳变化在  $+20\%$  至  $-30\%$  之间）。在所有 PD-L1 表达亚组中都观察到 PD 后肿瘤减少或稳定。进展后的 atezolizumab 治疗显示出可耐受的安

全特性。

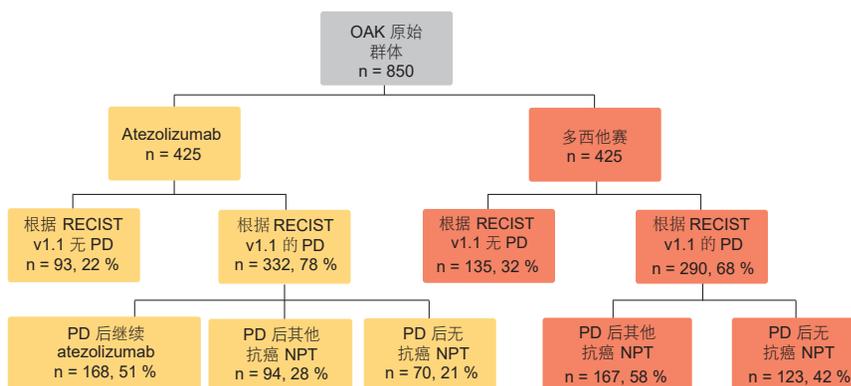
在具有 PD 的患者组内，就 PD 后 OS 而言，继续接受 atezolizumab 的患者表现最好。在 18 个月时，相比于经历其他抗癌疗法组中的 20% 和未用抗癌药物治疗患者中的 9%，他们的 OS 率为 37%。这 3 组的中位 OS 分别为 12.7 个月、8.8 个月和 2.2 个月。在多西他赛组中，经 PD 后免疫疗法的患者显示出比未经免疫疗法的患者更好的 OS 结果（中位，17.3 与 7.5 个月）。此处，在 18 个月时，OS 率为 42% 与 12%。

研究人员得出结论认为，这些发现支持进展后存活延长的概念，并且突出 RECIST v1.1 不足以获取癌症免疫疗法的全部临床获益。由于这些发现可能存在偏倚，因而仅仅可用于产生假设，并需要在随机化临床试验中进行确认。

### 对免疫检查点抑制剂产生反应的决定因素

由于抗 PD-(L)1 疗法正彻底改变肺癌患者的治疗和结果，因此亟需找寻反应和耐药性的决定因素，目的在于改善患者选择。Hellmann 等人采用通过 MSK-IMPACT 的靶向二代测序生成了 240 名患者的分子谱数据[14]。这些数据显示，肿瘤突变负担与通过抗 PD-(L)1 药物的改善获益相关联，尤其是在高阈值下。此外，被改变基因组的比例（即，具有拷贝数丢失或扩增的基因的定量归一化百分比）与治疗获益呈负相关。这同样适用于诸如 EGFR 和 STK11 等单个基因中的变体。肿瘤突变负担和被改变基因组的比例通过 MSK-IMPACT 测试被合理地估算，而全外显子测序似乎更适合于评估分子特征和各种其他分子特点。

Nishino 等人评估了接受纳武单抗或派姆单抗单药治疗的 160 名晚期 NSCLC 患者中的肿瘤负担动力学，目的在于鉴别该治疗临床获益的成像标志物[15]。此



NPT：非方案疗法

图 2：OAK 试验中的患者分配

处，25% 的患者获得客观反应或持久的疾病控制。研究人员采用 8 周里程碑式分析显示，具有距离基线 <20% 肿瘤负担增加的患者比增加 ≥ 20% 的患者具有更长的 OS (图 3)。根据 Cox 模型，在调整吸烟和基线肿瘤负担后，整个疗法过程中肿瘤负担保持距离基线低于 20% 增加的患者具有显著降低的死亡风险 (HR, 0.24; p < 0.0001)。因此，肿瘤负担增加 < 20% 可能是临床获益的实用标志物，可以在较大规模队列中对其进行前瞻性验证。

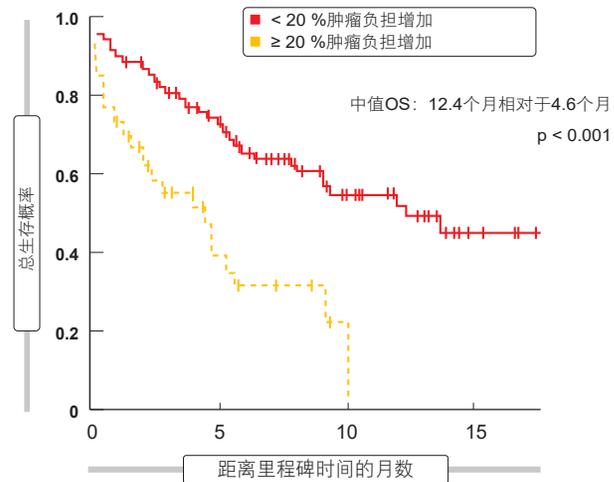


图 3: 相对于基线的肿瘤负担增加与用商业 PD-1 抑制剂获得的 OS 之间的关系

参考文献

1 Chaff JE et al., Neoadjuvant nivolumab in early-stage, resectable non-small cell lung cancers. ASCO 2017, abstract 8508  
 2 Hellmann 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. Lancet Oncol 2017; 18: 31-41  
 3 Gettinger S et al., First-line nivolumab monotherapy and nivolumab plus ipilimumab in patients with advanced NSCLC: long-term outcomes from CheckMate 012. WCLC 2016, abstract OA3.01  
 4 Goldman JW et al., Nivolumab plus ipilimumab as first-line treatment for advanced NSCLC: 2-yr OS and long-term outcomes from CheckMate 012. ASCO 2017, abstract 9093  
 5 Garon EB et al., Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2015; 372(21): 2018-2028  
 6 Chatterjee M et al., Systematic evaluation of pembrolizumab dosing in patients with advanced non-small-cell lung cancer. Ann Oncol 2016; 27(7): 1291-1298  
 7 Leigh NB et al., KEYNOTE-001: 3-year overall survival for patients with advanced NSCLC treated with pembrolizumab. ASCO 2017, abstract 9011  
 8 Reck M et al., Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2016; 375: 1823-1833  
 9 Brahmer J et al., Progression after the next line of therapy (PFS2) and updated OS among patients (pts) with advanced NSCLC and PD-L1 tumor proportion score (TPS) ≥ 50% enrolled in KEYNOTE-024. ASCO 2017, abstract 9000  
 10 Langer CJ et al., Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. Lancet Oncol 2016; 17(11): 1497-1508  
 11 Papadimitrakopoulou VA et al., First-line carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced nonsquamous NSCLC: Updated results of KEYNOTE-021 cohort G. ASCO 2017, abstract 9094  
 12 Barlesi F et al., Primary analysis from OAK, a randomized phase III study comparing atezolizumab with docetaxel in 2L/3L NSCLC. ESMO 2016, abstract LBA44\_PR  
 13 Gandara DR et al., Atezolizumab treatment beyond disease progression in advanced NSCLC: results from the randomized phase III OAK study. ASCO 2017, abstract 9001  
 14 Hellmann MD et al., Molecular determinants of response and resistance to anti-PD-(L)1 blockade in patients with NSCLC profiled with targeted next-generation sequencing (NGS). ASCO 2017, abstract 9015  
 15 Nishino M et al., Tumor response dynamics of advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients (pts) treated with commercial PD-1 inhibitors in the clinical setting. ASCO 2017, abstract 9087

ctDNA NGS用于鉴别匹配靶向疗法的现实效用

用于血浆循环肿瘤 DNA (ctDNA) 新一代测序 (NGS) 的液体活检是一门快速发展的科学。血浆 ctDNA 测定如今可在市面上购买使用，并且越来越多地用于社区中，但缺乏对该测试的时间控制和实用性的循证指导。Sabari 等人致力于确定血浆 ctDNA NGS 在现实临床条件下用于鉴别匹配靶向疗法的可行性和实用性。在两个地点共招募了 27 名具有未知驱动突变或未知耐药机制的转移性肺腺癌患者。

血浆 ctDNA NGS 在 6 天的短期中位周转

时间内 (与组织 NGS 的 21 天; p < 0.0001) 鉴别了多种致癌驱动因素，并在 14% 的病例中将它们与靶向疗法相匹配。血浆 ctDNA 更频繁地在转移性疾病诊断或进展时检测到。在进行治疗的患中，ctDNA 检测率为 46%，而在脱离治疗的患者中为 46% (比值比, 0.31; p = 0.02)。血浆 NGS 与组织 NGS 就驱动因素突变的一致率为 96%；就组织 NGS 与血浆 NGS 的一致性而言，这一比率为 60%。作者得出结论认为，血浆中的阳性发现是高度特异的并且能

够立即指导治疗，而阴性发现可能仍需组织活检。

Sabari JK et al., Liquid biopsy in the clinic: a prospective study of plasma ctDNA NGS in patients with advanced NSCLCs to matched targeted therapy. ASCO 2017, abstract 11536

专访: 中国广州市广东省人民医院与广东省医学科学院, 广东省肺癌研究所, 吴一龙医学博士

## 肺癌在中国: 阻碍与进展



©作者所有

吴一龙医学博士

中国广州市广东省人民医院与广东省医学科学院  
广东省肺癌研究所

### 您将如何评价中国肺癌患者管理的现状?

在中国, 肺癌是个相当大的问题。每年都有 70 万个新病例。亟需进行临床试验并推出创新药物。对于靶向疗法的引入, 中国与西方国家相比滞后

3 至 4 年。两个月前, EGFR TKI 阿法替尼推出, 为患有 EGFR 突变肺癌的中国患者带来了有效的治疗选择。我希望中国在未来几年能够迎头赶上, 并希望诸如免疫检查点抑制剂药物能够上市。其他靶向包括 c-MET、HER2 和 RET 在内罕见突变的药物正处于临床试验探索之中, 中国也是其中的参与者。

### 日常实践中存在哪些阻碍?

所有靶向药物对于中国患者来说都非常昂贵, 因为国内需要自己支付这种类型的治疗费用。这也是目前为止许多肺癌患者尚未使用靶向疗法的原因。希望不久的将来中国医疗体系能将这些药物纳入报销行列。此外, 如果制药公司降低药物价格, 将会广受欢迎。

### 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 参与了哪些活动?

CSCO 是中国最大的医学会之一, 目前拥有超过 10000 名会员。“CSCO 年会”每年 9 月份举行。CSCO 成立于 1997 年, 因此今年我们将进行 20 周年庆。年会将于 9 月 26 日至 30 日在厦门举行。CSCO 已经进行了大量的临床试验, 并着重于教育大众。今年出版了管理诸如肺癌、胃癌和结肠直肠癌等各种癌症类型的临床实践指南。我希望 CSCO 今后将会引领中国肿瘤学不断前进, 并确定各种类型癌症的治疗标准。 ■

## 间皮瘤的抗血管生成和免疫治疗方法

### LUME-Meso 试验

恶性胸膜间皮瘤 (MPM) 是一种常在晚期才得到诊断的罕见肿瘤。可用疗法的有限功效导致 MPM 患者的预后普遍较差。自 2003 年以来, 唯一批准的 MPM 治疗方案一直是利用培美曲塞和顺铂进行化疗, 中位存活期约为 12 个月[1]。

口服多激酶抑制剂尼达尼布强力抑制人异种移植模型中的 MPM 肿瘤生长并降低 MPM 细胞系的集落形成能力和迁移活性[2,3]。根据这些观察, 随

机化双盲 II 期 LUME Meso 研究在 87 名未接受过先前化疗的患有不可切除 MPM 的患者中研究了培美曲塞/顺铂联合尼达尼布或安慰剂。完成多达六个周期的化疗且无进展的患者能够继续尼达尼布或安慰剂维持疗法直至进展。2016 年介绍的初步分析显示, 尼达尼布加入化疗引起临床上有意义的 PFS 改善 (9.4 个月与 5.7 个月; HR, 0.56;  $p=0.017$ ) [4]。同时, 存在 OS 延长趋势 (18.3 个月与 14.5 个月; HR, 0.78)。

### 上皮样亚组中特别的一线获益

根据 ASCO 大会上报告的初步 OS 分析, 意向治疗 (ITT) 群体中用尼达尼布治疗的患者得到相比对照组 4.1 个月的 OS 增加 (18.3 个月与 14.2 个月; HR, 0.77;  $p=0.319$ ) [5]。肿瘤具有上皮样组织学的患者的预定子集分析显示了 5.4 个月的生存优势 (20.6 个月与 15.2 个月; HR, 0.70;  $p=0.197$ )。类似地, 根据更新 PFS 分析, 具有上皮样肿瘤队列的 PFS 益处 (9.7 个月相比于 5.7 个月; HR, 0.49;

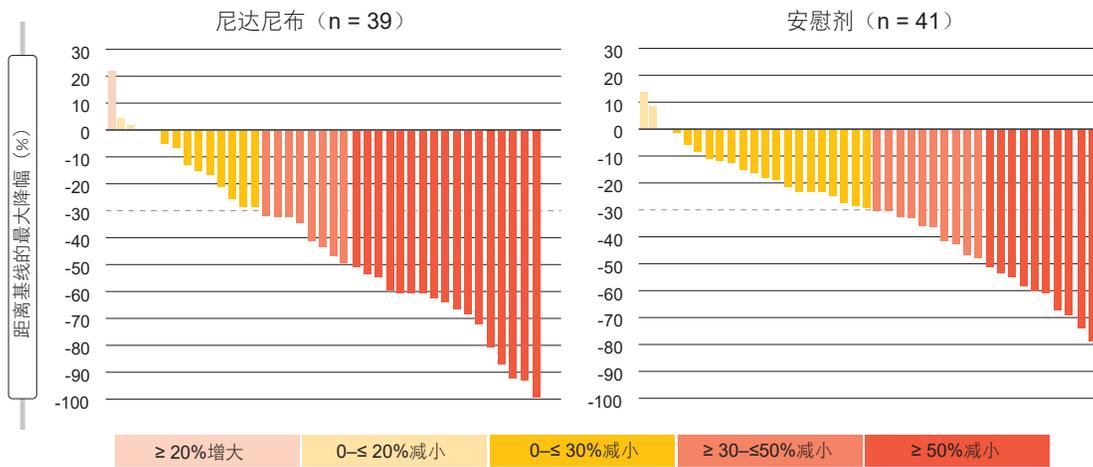


图 1: 在 LUME-Meso 中, 利用尼达尼布联合化疗比安慰剂联合化疗更大的肿瘤缩小

$p = 0.006$ ) 比 ITT 群体更大 (9.4 个月与 5.7 个月; HR, 0.54;  $p = 0.010$ )。尼达尼布的加入导致更深入的反应 (图 1), 伴随着 ORR (57% 与 44%) 和中值反应持续时间 (6.0 个月与 4.0 个月) 的相应提高。重要地是, 尼达尼布不损害主要治疗手段化疗的递送。尼达尼布的安全特性是可控的并与先前研究一致。尽管在实验组中注意到较高比率的  $\geq 3$  级高血压, 但经尼达尼布治疗的患者未显示过度的全级别出血、血栓栓塞或高血压。进行中的 LUME-Meso III 期试验正在仅具有上皮样组织学的患者中比较尼达尼布联合化疗与单独化疗。

### 二线曲贝替定 (trabectedin) 的活性: ATREUS

目前缺乏在基于培美曲塞的化疗失败后经验证的治疗选择。由于炎症是 MPM 的基本特征, 因此可能有理由使用烷化剂曲贝替定。对曲贝替定的反应尤其与细胞因子和趋化因子的调节有关。因此, 设计了单组多中心 II 期 ATREUS 试验以确定 MPM 患者中曲贝替定的活性。ATREUS 包括具有上皮样组织学的经预先治疗队列, 和具有双相/肉瘤样组织学的初治队列和经预先治疗队列。双相/肉瘤样组织学队列中的患者招募正在进行当中。招募完成的上皮样组中获得

的初步结果表明, 曲贝替定可以考虑作为在铂-培美曲塞疗法后复发的上皮样 MPM 患者的新选择。

在第 12 周没有进展或死亡的患者部分构成初步分析的主要终点。25 名患者满足该标准, 代表了按照方案分析集 ( $n = 58$ ) 中患者的 42.4% 和“认为失败而退出”组 ( $n = 65$ ) 中患者的 38.5%。后一组包括所有在 12 周之前退出的患者, 这些患者被认为经历失败。此处, 中位 PFS 为 2.5 个月, OS 为 9.4 个月。在 18 个月治疗期结束时, 1 名患者无进展, 并且 11 名患者仍然存活。

转氨酶升高是曲贝替定治疗时观察到的主要问题, 但在大多数病例中, 在治疗延迟或剂量减少后, 上述情况是温和的并且得到恢复。其他频繁的 AE 包括疲劳、恶心和呼吸道毒性。大多数事件是短暂且可控的。只有少数患者因毒性而中断治疗。基于这些令人鼓舞的结果, 在经预先治疗上皮样 MPM 中评估曲贝替定的 III 期试验似乎是有必要的。

### 通过检查点抑制的有意义的疾病控制

另一个值得研究的方法是免疫治疗, 因为 MPM 已显示出具有潜在的免疫原

性。PD-L1 表达与 MPM 患者的不良预后有关 [7, 8]。相反, 切除的 MPM 样品中具有高水平的肿瘤内细胞毒性 CD8 阳性 T 细胞的那些患者被证明具有更好的预后 [9]。

在最多一种或两种上一线化疗 (包括培美曲塞/铂类双药) 后进展的患有不可切除 MPM 的患者中, 随机化非比较性 II 期 MAPS-2 研究评估了单独每 2 周一次纳武单抗 3 mg/kg ( $n = 63$ ) 或每 2 周一次纳武单抗 3 mg/kg 联合每 6 周一次易普利姆玛 1 mg/kg ( $n = 62$ ) [10]。主要终点是在 12 周时的 DCR, 根据改进的 RECIST-meso 标准通过放射学家的独立盲专家小组集中评估。

单独纳武单抗方案和纳武单抗联合易普利姆玛方案均引起了临床上有意义的疾病控制。对于纳武单抗和纳武单抗联合易普利姆玛, 前 108 名合格患者在 12 周时的 DCR (即, 基于统计学计划的主要终点) 分别为 44.4% 和 50.5%。对于包含 125 名患者的 ITT 群体, 各自比率为 39.7% 和 51.6%, 而中位 PFS 分别达到 4.0 个月和 5.6 个月。值得注意的是, 这些结果与在一线条件下常获得的结果类似。ITT 队列中的初步 OS 分别为 10.4 个月和未达到。因此, 相比在 MPM 二线/三线治疗条件下的所有先前报告, 来自

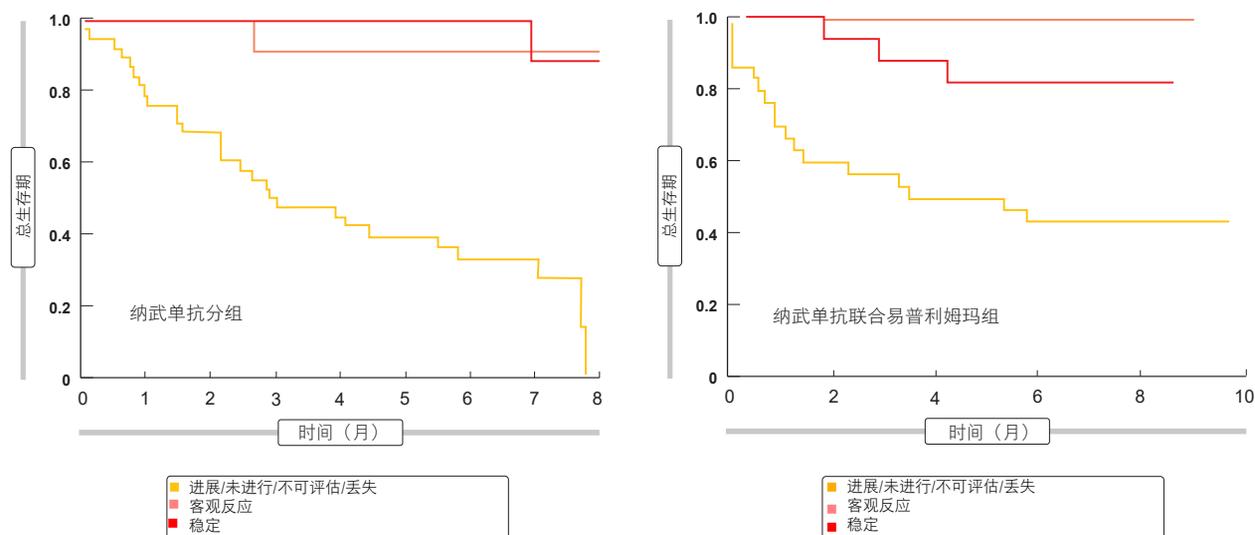


图 2: MAPS-2: 根据利用纳武单抗 (左) 和纳武单抗联合易普利姆玛 (右) 获得反应的 OS 曲线

该研究两个组中的患者似乎均具有延长的中位 OS。根据反应的 OS 分析显示, 两组中实现疾病控制的患者都具有良好的生存期 (图 2)。

尽管由于暴发性肝炎、脑炎和急性肾功能衰竭, 在联合治疗组发生了三例治疗相关死亡, 但毒性是总体可控的。作者得出结论认为, 利用纳武单抗和易普利姆玛的免疫疗法可为复发性 MPM 患者提供作为二线或三线治疗的新治疗选择。随机化开放标签 III 期 Check-Mate 743 试验目前正在不可切除 MPM 中研究与培美曲塞联合顺铂或卡铂相比较的一线纳武单抗联合易普利姆玛 [11]。该研究的初步结果应该可在 2020 年 10 月获得。

### PD-L1 表达及更多

Rivalland 等人在已接受抗 PD-L1 抗体治疗的 46 名患有不可切除胸膜或腹膜恶性间皮瘤的患者中评估了 PD-L1 表达对临床结果的影响 [12]。PD-1 抑制呈现出临床上有意义的活性。获得的疾病控制为 48%, 并且中位 PFS 和 OS 分别为 3.1 个月和 8.0 个月。初始分析表明, PD-L1 表达与反应和存活改善相关联, 特别在 TPS > 50% 的情况下。36% 的患者表达 > 5% 的 PD-L1 (PD-L1<sup>hi</sup>), 23% 的患者表达 ≥ 50% 的 PD-L1 (PD-L1<sup>hi</sup>)。在 PD-L1<sup>hi</sup> 的情况下, ORR 和 OS 分别为 38% 和 8.9 个月。对于 PD-L1<sup>hi</sup> 患者, ORR 和 OS 分别为 60% 和尚未达到。另一方面, PD-L1<sup>low</sup> 患者 (< 50% 染色) 呈现出较低的 ORR 和 OS (分别为 12% 和

4.8 个月)。除了 PD-L1, 其他检查点受体的表达及其在 MPM 肿瘤微环境中的相互作用可能影响用于评估单一或联合检查点抑制的试验的设计。在对 329 个 MPM 病例的评估中, Thapa 等人发现了 PD-L1、PD-L2 和 TIM3 的显著表达 [13]。这些标志物的表达在大部分样品中是相互排斥的。如作者所指出, 可能需要多种免疫抑制途径的综合评估来真正衡量免疫抑制环境, 从而允许为单个病例定制免疫疗法。 ■

### 参考文献

1 Vogelzang NJ et al., Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003; 21(14): 2636-2644  
2 Lakatos et al., University of Budapest Symposium, 5-6 Nov 2015  
3 Laszlo et al., 13th International Mesothelioma Interest Group 2016  
4 Grosso F et al., Nintedanib plus pemetrexed/cisplatin in patients with MPM: phase II findings from the placebo-controlled LUME-Meso trial, WCLC 2016, OA22.02  
5 Nowak AK et al., Mature overall survival results from the LUME-Meso study of nintedanib + pemetrexed/cisplatin vs placebo + pemetrexed/cisplatin in chemo-naïve patients with malignant pleural mesothelioma. ASCO 2017, abstract 8506

6 Cortinovis D et al., Trabectedin (t) as second line treatment option for patients with epithelioid malignant pleural mesothelioma (MPM) in progression following pemetrexed/platin-derivates chemotherapy: ATREUS trial. ASCO 2017, abstract 8513  
7 Cedrés S et al., Analysis of expression of programmed cell death 1 ligand 1 (PD-L1) in malignant pleural mesothelioma (MPM). *PLoS One* 2015; 10(3): e0121071  
8 Combaz-Lair C et al., Immune biomarkers PD-1/PD-L1 and TLR3 in malignant pleural mesotheliomas. *Hum Pathol* 2016; 52: 9-18  
9 Lievense LA et al., Checkpoint blockade in lung cancer and mesothelioma. *Am J Respir Crit Care Med* 2017. doi: 10.1164/rccm.201608-1755CI. [Epub ahead of print]

10 Scherpereel A et al., Second or third-line nivolumab versus nivolumab plus ipilimumab in malignant pleural mesothelioma patients: results of the IFCT-1501 MAPS-2 randomized phase 3 trial. ASCO 2017, abstract LBA8507  
11 Zalcmán G et al., CheckMate 743: a phase III, randomized, open-label trial of nivolumab plus ipilimumab vs. pemetrexed plus cisplatin or carboplatin as first-line therapy in an resectable pleural mesothelioma. ASCO 2017, abstract TPS8581  
12 Rivalland G et al., Outcomes of anti-PD-1 therapy in mesothelioma and correlation with PD-L1 expression. ASCO 2017, abstract 8514  
13 Thapa B et al., Immune microenvironment in mesothelioma: Looking beyond PD-L1. ASCO 2017, abstract 8515

## 加强对 KRAS 突变肺癌特性的了解

### 特征及结果

KRAS 突变构成致癌基因驱动肺腺癌的最大子集，约占30%。取决于突变亚型及关联共突变，患有 KRAS 突变转移性肺癌的患者具有不同的临床结果。El Osta 等人分析了肺癌突变联盟 (LCMC) 数据库，以评估这些患者的特征以及 KRAS 突变特点对其结果的影响[1]。总计分析了 2009 年至 2015 年间同意参与 LCMC 的1655 名患者的数据，以得到基线特征、突变状态/亚型/共突变、OS (由远端转移至死亡的日期计算) 和患者KRAS 数据与 OS 的关联。中位随访期为 2.15 年。

在该群体中，KRAS 突变的发生率为 27%。KRAS 突变的存在预示较短的 OS (表)。与具有其他突变的患者相比，KRAS 阳性队列中的平均患者年龄稍高，并且有较大比例的曾经吸烟者。KRAS 突变亚型 (即，KRAS G12C、G12D 和 G12V) 之间 OS 没有区别，而 2 年 OS 率分别为 46.5%、47.4% 和 51.4%。但是，从不吸烟者更可能具有 KRAS 突变体亚型 G12D。TP53 突变作为最常见的共突变出现 (52%)，随后是 STK-11 改变 (18%)、MET 扩增 (4%) 和 PIK3CA 突变 (3%)。就结果而言，STK-11 共突变显示出与较短的 OS 相关。

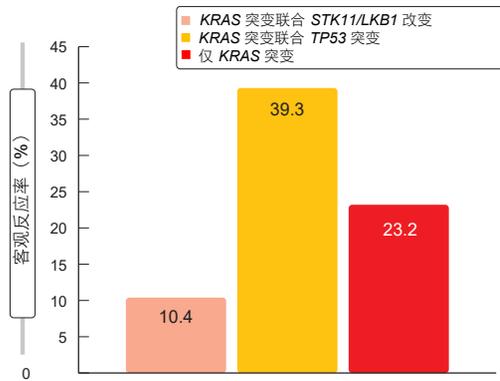


图: 根据存在的共改变对 PD-1 轴阻断的反应

### 对免疫疗法的固有原发性耐药

Skoulidis 等人回顾性地评估了共突变限定的 KRAS 突变 NSCLC 患者子集中对 PD-1/PD-L1 疗法的临床反应[2]。其原因在于，为了最大化免疫检查点抑制剂的治疗潜力，对免疫疗法产生反应的分子预测指标的鉴定被认为是至关重要的。之前，患有 KRAS 突变肺癌并且在 STK11/LKB1 或 TP53 中同时发生遗传事件的患者被确定为在免疫构成中显示出显著差别的亚组。本研究队列包括已接受至少一周期 PD-1/PD-L1 疗法 (即，纳武单抗、派姆单抗、durvalumab、抗 PD-1 联合抗 CTLA-4 疗法) 并具有可用分子谱的 162 名携带转移性 KRAS 突变 NSCLC 的患者。

STK11 遗传改变被证明与对 PD-1 轴阻断的较差反应相关。在 PD-1/PD-L1 疗法后，具有这种共突变的患者比仅具有 TP53 突变和 KRAS 突变的患者经历了明显更短的 PFS 和 OS。反应率也存在显著差异 (图)。作者得出结论认为，STK11/LKB1 肿瘤抑制基因中的遗传改变代表了一种新型、普遍、肿瘤细胞固有的介体，对 KRAS 突变 NSCLC 中的 PD-1/PD-L1 阻断具有原发性耐药。因此，除了 PD-L1 表达和肿瘤突变负担以外，个性化免疫疗法应考虑个体肿瘤的共突变状态。

### 参考文献

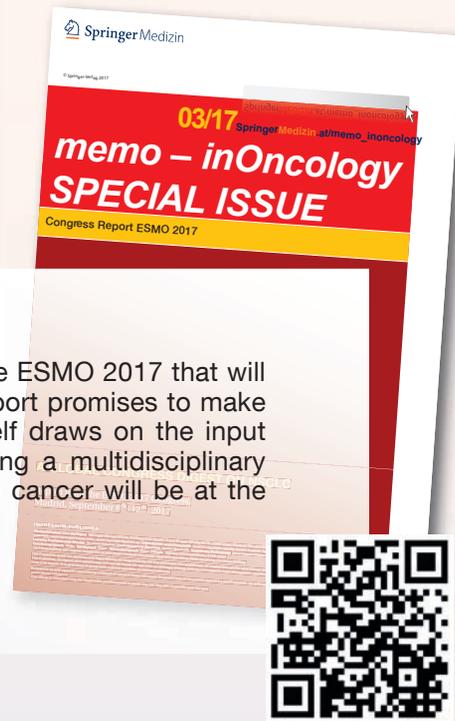
- 1 El Osta B et al., Characteristics and outcomes of patients with metastatic KRAS mutant lung adenocarcinomas: Lung Cancer Mutation Consortium (LCMC) database. ASCO 2017, abstract 9021
- 2 Skoulidis F et al., STK11/LKB1 co-mutations to predict for de novo resistance to PD-1/PD-L1 axis blockade in KRAS-mutant lung adenocarcinoma. ASCO 2017, abstract 9016

表 与具有 KRAS 阴性肿瘤、全阴性肿瘤或其他突变的患者相比，KRAS 突变患者的 OS 结果和特征

特征	KRAS 阳性 (n = 450)	KRAS 阴性/其他突变 (n = 495)	全阴性 (n = 706)	p 值
Median OS, years	1.96	2.93	1.95	< 0.001
2-year OS, %	49.1	63.6	48.7	< 0.001
Median age, years	65	61	64	< 0.001
White ethnicity, %	93.91	83.48	88.94	< 0.001
Ever smoker, %	92.86	46.76	75.86	< 0.001

## Forthcoming Special Issue

This special issue will be offering a synopsis from the ESMO 2017 that will be held in Madrid, in September of this year. 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 2017 Annual Meeting

MADRID, 8-12 SEPTEMBER 2017

The image is a screenshot of the 'Memo inOncology' website. At the top, there's a navigation bar with links for 'HOME', 'About us', and 'Archi'. A search bar is located on the right side. The main content area features a featured article titled 'A global congress digest on lung cancer' with a sub-headline 'Report from the ASCO 2017 Congress, Chicago, 2-6 June 2017'. Below this, there's a red banner for the '01/17 memo - inOncology SPECIAL ISSUE' with the text 'Congress Report WCLC 2016'. A list of topics is provided, including 'Preface', 'Immunotherapy: updates on clinical trials and other insights', 'Expanding treatment options in NSCLC patients with rare mutations: ALK, ROS1, MET, BRAF', 'Interview: Lung cancer care in Latin America: evolution of modern therapies and challenges to overcome the existing gaps', 'Exploring established and novel EGFR-directed agents', 'Interview: "The importance of first-line and second-line targeted agents is obvious"', 'Mutational analysis: on the road to refined standards', and 'New approaches are raising hope for SCLC patients'. A large orange circle with the URL 'www.springermedizin.at/memo\_inoncology' is overlaid on the page.

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

